I624457

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I624457 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：105101212 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D209/80 (2006.01)* *C07D401/10 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
A61K31/403 (2006.01) *A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/5377(2006.01)*

(30)優先權：2009/06/10 日本 2009-139691

(71)申請人：中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本

(72)發明人：木下和大 KINOSHITA, KAZUTOMO (JP) ；麻生康輔 ASOH, KOHSUKE (JP) ；古市紀之 FURUICHI, NORIYUKI (JP) ；伊藤俊也 ITO, TOSHIYA (JP) ；河田發夫 KAWADA, HATSUO (JP) ；石井暢也 ISHII, NOBUYA (JP) ；坂本洋 SAKAMOTO, HIROSHI (JP) ；洪右上 HONG, WOO SANG (KR) ；朴敃廷 PARK, MIN JEONG (KR) ；小野芳幸 ONO, YOSHIYUKI (JP) ；加藤泰晴 KATO, YASUHARU (JP) ；森上賢治 MORIKAMI, KENJI (JP) ；江村岳 EMURA, TAKASHI (JP) ；及川信宏 OIKAWA, NOBUHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 2009/0221555A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 734 頁

(54)名稱

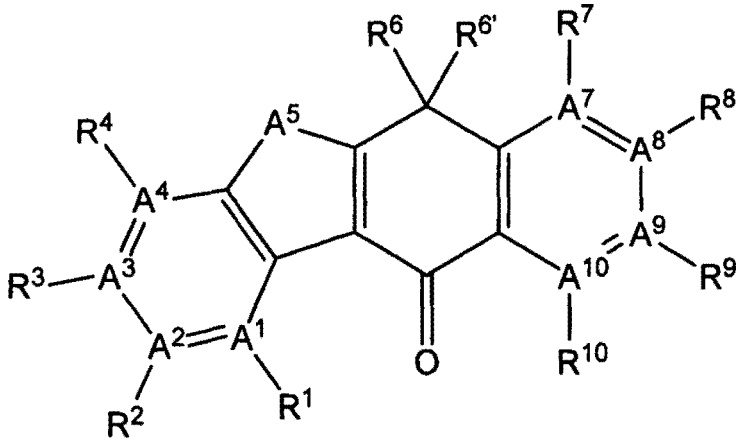
四環性化合物

FOUR RINGS COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種含有 ALK 抑制化合物，且有用於例如癌、癌轉移、憂鬱或知能障礙之 ALK 異常所伴隨之疾患的治療及預防藥。

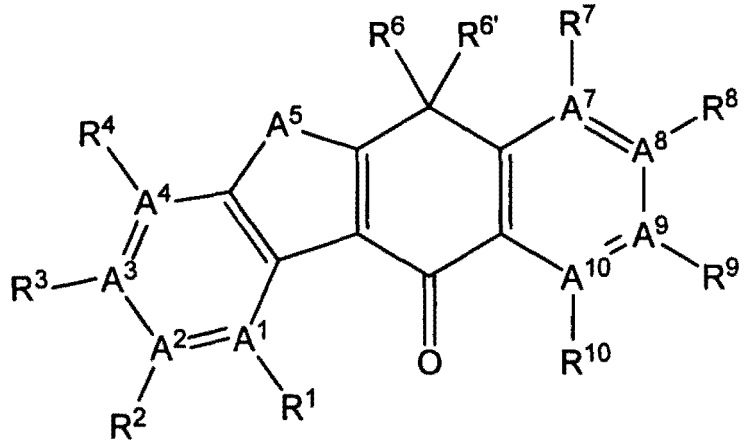
解決上述課題之手段係藉由一種含有下述通式(I)所示化合物、其鹽或其等之溶媒合物之醫藥組成物而達成：



[式中的符號，參照說明書的定義]。

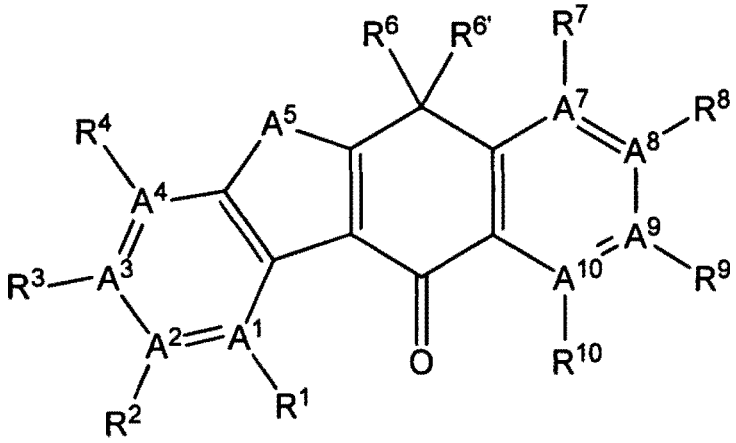
This invention provides an agent comprising ALK inhibiting compounds for the prophylaxis or treatment of diseases in associated with ALK abnormal such as cancer, cancer metastasis, depression or cognitive impairment.

The solution of this invention is achieved by a pharmaceutical composition comprising a compound represented by the following general formula (I), salts thereof and solvates thereof:



[wherein, symbols are defined according to the definition in the specification.]

特徵化學式：



發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

四環性化合物

FOUR RINGS COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於 4 環性化合物或其鹽或其等之溶媒合物。更詳細而言，本發明提供相關於 4 環性化合物，含有該化合物之醫藥、醫藥組成物，含有 ALK 抑制劑及前述化合物之對於包含癌、癌轉移、憂鬱或知能障礙之疾患的預防或治療用醫藥。再者，本發明亦關於以前述醫藥組成物或其鹽或其等之溶媒合物之有效量投藥為特徵之前述疾患的治療方法，用於製造前述醫藥組成物的 4 環性化合物的用途。

【先前技術】

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 為屬於胰島素受體家族之受體型酪胺酸激酶之一者(非專利文獻 1、非專利文獻 2) 。

已有報導 ALK 的基因異常(易位(translocation) 、點突變及基因放大)的結果，與其他基因融合而引起異常激酶的生成，與癌化相關。

例如，於肺癌中，ALK 經由染色體的易位與細胞內骨骼蛋白質 EML4 結合，生成具有活性型酪胺酸激酶活性之 EML4-ALK，具有癌化能力(非專利文獻 1) 。再者，經由

ALK易位之異常激酶的生成，亦已報導於全身性異生性大細胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymophoma(ALCL))及炎性肌纖維母細胞腫瘤(inflammatory myofibroblastic tumors (IMTs))(非專利文獻 3、非專利文獻 4)、食道癌(非專利文獻 5)中，而可知神經母細胞瘤(neuroblastoma) 起因於 ALK 的活性型點突變(約 10%)及基因放大(非專利文獻 6、非專利文獻 7) 。

另一方面，已有報導藉由 ALK 的配體之多效蛋白(pleiotrophin(PTN))或肝素相關生長因子(midkine(MK))(非專利文獻 8、非專利文獻 9)而使癌活性化。

再者，由 ALK 基因剔除小鼠的解析可知，ALK 抑制物質有用於作為抗憂鬱或知能障礙的預防或治療藥(非專利文獻 10、專利文獻 1)。

因此，具有 ALK 抑制作用之化合物，極有用於癌、憂鬱、知能障礙等的預防及治療。

另一方面，作為 ALK 抑制物質，多激酶抑制劑中有其作用之一的具有 ALK 抑制作用的化合物之例存在。例如，已報導作為上皮-間質轉化(c-MET(Epithelial-mesenchymal transition factor))及 ALK 抑制劑之具有 2-胺基吡啶構造之 PF02341066(專利文獻 2、非專利文獻 11、非專利文獻 12)、FAK、ZAP70、IGF-1R、ALK 等之抑制劑，具有 2,4-二胺基嘧啶構造之 NVP-TAE684(專利文獻 3、非專利文獻 13)。此外，已報導 2,4-二胺基嘧啶類及 2,4-二胺基喹唑啉類(專利文獻 4)、吡啶并吡哄類(專利文獻 5)、吡唑并[3,4-C]異喹啉

類(專利文獻 6)、噻唑類(專利文獻 7)、3 環性化合物(專利文獻 8)、吲唑類(專利文獻 9)等。

然而，任一文獻中，皆無關於本發明之 4 環性化合物之揭示。

再者，顯示抗腫瘤活性之 4 環性化合物，已知包含橢圓玫瑰樹鹼(ellipticine)等咔唑構造之 4 環性化合物。

然而，其作用機制為藉由與 DNA 相互作用而顯示細胞毒性(非專利文獻 15)，完全無該等 4 環性化合物與 ALK 抑制活性有無相關的報告。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]WO 2007/023310 A2

[專利文獻 2]WO 2006/021884 A2

[專利文獻 3]WO 2004/080980 A1

[專利文獻 4]WO 2009/008371 A1

[專利文獻 5]WO 2007/130468 A2

[專利文獻 6]WO 2005/009389 A2

[專利文獻 7]WO 2005/097765 A1

[專利文獻 8]WO 2008/021369 A2

[專利文獻 9]WO 2009/013126 A1

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Proc Natl Acad Sci USA, 第 101 卷, 第 13306-13311 頁, 2004 年

[非專利文獻 1]Nature, 第 448 卷, 第 561-566 頁, 2007

年

[非專利文獻 3]Blood, 第 72 卷, 第 234-240 頁, 1988 年

[非專利文獻 4]Cancer Res, 第 59 卷, 第 2776-2780 頁, 1999 年

[非專利文獻 5]World J Gastroenterol, 第 12 卷, 第 7104-7112 頁, 2006 年

[非專利文獻 6]Nature, 第 455 卷, 第 930-935 頁, 2008 年

[非專利文獻 7]Nature, 第 455 卷, 第 971-974 頁, 2008 年

[非專利文獻 8]J Biol Chem, 第 276 卷, 第 16772-16779 頁, 2001 年

[非專利文獻 9]J Biol Chem, 第 277 卷, 第 35990-35999 頁, 2002 年

[非專利文獻 10]Neeuropsychopharmacology, 第 33 卷, 第 685-700 頁, 2008 年

[非專利文獻 11]Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006 年, 47：Abst LB-271

[非專利文獻 12]Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006 年, 47：Abst LB-273

[非專利文獻 13]Proc Natl Acad Sci USA, 第 104 卷, 第 270-275 頁, 2007 年

[非專利文獻 14]Current Organic Chemistry, 第 5 卷, 第 5 號, 第 507-518 頁, 2001 年

[非專利文獻 15]Current Medicinal Chemistry Anti-Cancer Agents, 第 4 卷, 第 2 號, 第 149-172 頁, 2004 年

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

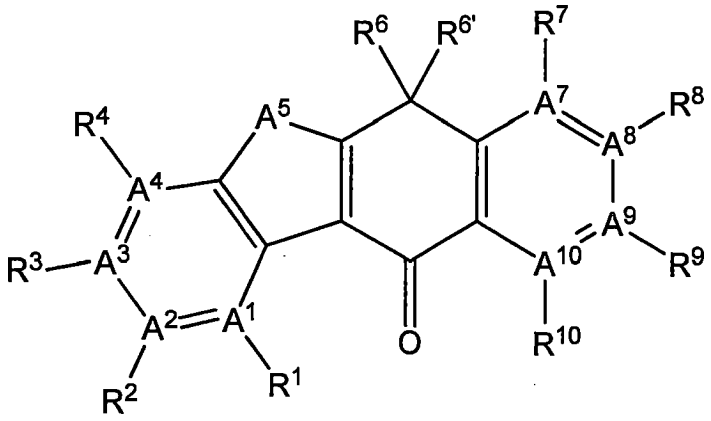
本發明提供具有新穎骨架之 ALK 抑制化合物。再者，本發明之目的在於提供含有該 ALK 抑制化合物，對於伴隨 ALK 異常之疾患，例如癌、癌轉移、憂鬱、知能障礙，有效之治療及預防藥。

[用以解決課題之手段]

本發明者們致力研究的結果，首先發現式(1)所示之具有與現存藥劑之任一者皆為不同構造之 4 環性化合物，具有優異之 ALK 抑制活性，有用於包含癌、癌轉移、憂鬱、知能障礙之疾患之有效治療及預防，且對於該等疾患具有優異藥效，本發明遂而完成。

亦即，根據本發明之一態樣，提供以下所示之 4 環性化合物，以及含有該化合物之醫藥組成物。

[1]一種下式所示之化合物、其鹽或其等之溶媒合物：



[式中，

A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及A^{10}全部為C，或A^2、A^3、A^4、A^7、A^8或A^9之中，任一者為N(惟，N的情況時不具有取代基)，以外為C，

A^5係選自NR^5、O、S，

R^1及R^{10}各自獨立地表示[1]氫原子、[2]氰基、[3]鹵素原子或[4]可經4至10員雜環烷基取代之4至10員雜環烷基；

R^2係選自

(1) 氫原子，

(2) C_{1-8}烷基，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) C_{2-8}炔基，

(5) 氰基，

(6) 鹵素原子，

(7) 可經C_{1-8}烷基磺醯基取代之$(C_{1-8}烷基)_{m2}$-胺基，

m2：0至2，及

(8) 硝基；

R^3係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經[1]鹵素原子、[2]羥基或[3]C_{1-8}烷氧基取代之C_{1-8}烷基，

(3) C_{6-10}芳基，

(4) 氰基，

(5) 可經C_{6-10}芳基取代之C_{1-8}烷醯基，

(6) 可經 1 個以上之 R^{3A} 取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3a}$-胺基羰基，

R^{3A}：[1]C_{6-10}芳基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]5 至 14 員雜芳基、或[4]C_{6-10}芳基磺醯基，

m3a：0 至 2，

(7) 羥基羰基，

(8) 可經[1]羥基或[2]C_{1-8}烷氧基取代之 C_{1-8}烷氧基羰基，

(9) 鹵素原子，

(10) 可經 C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3b}$-胺基，

m3b：0 至 2，

(11) 可經[1]C_{6-10}芳基或[2]C_{6-10}芳基氧基取代之 C_{1-8}烷基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(12) 可經 C_{1-8}烷基(該烷基可經鹵素原子取代)取代之 C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(13) 可經 C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3c}$-胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

m3c：0 至 2，

(14) 硝基，

(15) 羥基，

(16) 可經 1 個以上之 R^{3B} 取代之 C_{1-8}烷氧基，

R^{3B}：[1]羥基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基、[4](C_{1-8}烷基)$_{m3d}$-胺基、或[5]鹵素原子，

m3d：0 至 2，

(17) 4 至 10 員雜環烷基氧基，

(18) 5 至 14 員雜芳基氧基，

(19) 可經 C_{6-10} 芳基取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m3e}$-胺基羰基氧基

m3e：0 至 2，

(20) 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

(21) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基氧基，

(22) C_{1-8} 烷基硫基，

(23) 可經 C_{6-10} 芳基取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基，

(24) 可經 C_{1-8} 烷基(其可經 C_{1-8} 烷氧基取代)取代之 5 至 14 員雜芳基，

(25) 可經 C_{1-8} 烷氧基取代之 C_{1-8} 烷氧基羰基(C_{0-8} 烷基)胺基，

(26) 可經 C_{1-8} 烷基(其可經鹵素原子取代)取代之 C_{6-10} 芳基氧基羰基(C_{0-8} 烷基)胺基，

(27) 可經 1 個以上之 R^{3C} 取代之 C_{6-10} 芳基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基(C_{0-8} 烷基)胺基，

R^{3C}：[1]可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基、或[2]C_{1-8} 烷氧基，

(28) C_{3-8} 環烷基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基氧基，及

(29) 可經由[1]C_{1-8} 烷基及[2]C_{1-8} 烷氧基所成組群選出之取代基予以取代之 C_{6-10} 芳基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基氧基；

R^4 係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基，

(3) C_{2-8} 烯基，

(4) C_{2-8} 炔基，

(5) C_{3-8}環烷基，

(6) 氰基，

(7) 胺基羰基，

(8) (C_{1-8}烷基)$_{m4a}$-胺基羰基，

m4a：1至2，

(9) 羥基羰基，

(10) C_{1-8}烷氧基羰基，

(11) 鹵素原子，

(12) (C_{1-8}烷基)$_{m4b}$-胺基，

m4b：0至2，

(13) 羥基，及

(14) 可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基；

R^5為

(1) 氫原子，

(2) 可經1個以上之R^{5A}取代之C_{1-8}烷基，

R^{5A}：[1]羥基羰基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基、[3]羥基、[4]C_{1-8}烷氧基、[5](C_{1-8}烷基)$_{m5}$-胺基、[6]C_{6-10}芳基、或[7]C_{1-8}烷基硫基，

m5：0至2，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) C_{2-8}炔基，

(5) C_{3-8}環烷基，及

(6) C_{1-8}烷基磺醯基；

R^6及$R^{6'}$各自獨立地選自

(1) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基，

(2) C_{2-8}烯基，及

(3) C_{2-8}炔基；或 R^6及 $R^{6'}$ 與所結合的碳原子一起形成

(4) C_{3-8}環烷基，或

(5)可經 C_{1-8}烷基 C_{6-10}芳基磺醯基(其可經 C_{1-8}烷基取代)取代之 4 至 10 員雜環烷基；

R^7係選自

(1) 氫原子，

(2) 鹵素原子，

(3) 可經 1 個以上之 R^{7A}取代之 C_{1-8}烷氧基，

R^{7A}：[1](C_{1-8} 烷基)$_{m7a}$-胺基、[2]羥基，[3] 可經 C_{1-8} 烷基取代之 4 至 10 員雜環烷基，

m7a：0 至 2，

(4) C_{1-8}烷基磺醯基，

(5) 硝基，及

(6) 羥基；

R^8係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{8A}取代之 C_{1-8}烷基，

R^{8A}：[1] 可經 1 個以上之 R^{8A1}取代之 4 至 10 員雜環烷基、[2]可經鹵素原子取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8a}$-胺基、或[3]羥基：，

m8a：0 至 2，

R^{8A1}：[1]C_{1-8} 烷基、[2]C_{1-8} 烷基磺醯基、[3](C_{1-8} 烷

基)$_{m8b}$-胺基磺醯基、[4]側氧基、[5]C_{1-8}烷氧基羰基、或[6]C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基磺醯基，

m8b：0至2，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) 可經1個以上之R^{8B}取代之4至10員雜環烷基，

R^{8B}：

<1> 可經1個以上之R^{8B1}取代之C_{1-8}烷基，

<2> C_{2-8}烯基，

<3> C_{2-8}炔基，

<4> 可經[1]氰基或[2]C_{1-8}烷基取代之C_{3-8}環烷基，

<5> 可經1個以上之R^{8B2}取代之4至10員雜環烷基，

<6> 可經由[1]C_{1-8}烷氧基及[2]C_{3-8}環烷基所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷氧基，

<7> C_{1-8}烷氧基羰基，

<8> C_{1-8}烷基磺醯基，

<9> 5至14員雜芳基磺醯基，

<10> 側氧基，

<11> 氰基，

<12> 可經1個以上之R^{8B3}取代之C_{1-8}烷醯基，

<13> C_{3-8}環烷基羰基，

<14> (C_{1-8}烷基)$_{m8c}$-胺基磺醯基，

<15> C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

<16> 可經1個以上之R^{8B4}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8d}$-胺基，

<17> 羥基，

<18> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8e}$-胺基羰基，或

<19> C_{1-8}烷氧基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基

m8c：0至2、

m8d：0至2、

m8e：0至2、

R^{8B1}：[1]C_{3-8}環烷基、[2]羥基、或[3]C_{1-8}烷氧基，

R^{8B2}：[1]鹵素原子，[2]C_{1-8}烷基、[3]側氧基、[4]羥基、或[5]重氫，

R^{8B3}：$(C_{1-8}$烷基$)_{m8f}$-胺基，

m8f：0至2，

R^{8B4}：[1]C_{3-8}環烷基、或[2]羥基，

(5) 可經C_{1-8}烷基取代之5至14員雜芳基，

(6) 可經1個以上之R^{8C}取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m8g}$-胺基羰基，

m8g：0至2，

R^{8C}：[1]羥基、[2] 可經由<1>$(C_{1-8}$烷基$)_{m8i}$-胺基磺醯基，<2>C_{1-8}烷基磺醯基，<3>C_{1-8}烷氧基羰基及<4>C_{1-8}烷氧基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m8h}$-胺基、[3]C_{1-8}烷基磺醯基、或[4]可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基，

m8h：0至2，

m8i：0至2，

(7) 可經側氧基取代之4至10員雜環烷基$(C_{0-8}$烷基)胺基羰基，

(8) 可經1個以上之R^{8D}取代之4至10員含氮雜環烷基羰

基，

R^{8D}：[1] 可經 1 個以上之 R^{8D1} 取代之 C_{1-8} 烷基、[2] 羥基、[3]C_{1-8} 烷基磺醯基、或[4]C_{1-8} 烷氧基羰基，

R^{8D1}：[1]羥基、或[2]C_{1-8} 烷氧基，

(9) 羥基羰基，

(10) 可經羥基取代之 C_{0-8} 烷氧基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基，

(11) 鹵素原子，

(12) 可經 1 個以上之 R^{8H} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8j}$-胺基，

m8j：0 至 2，

R^{8H}：[1]羥基、或[2]4 至 10 員雜環烷基，

(13) 羥基，

(14) 可經 1 個以上之 R^{8E} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

R^{8E}：

<1> 羥基，

<2> 鹵素原子，

<3> 羥基羰基，

<4> C_{1-8} 烷氧基羰基，

<5> 可經 1 個以上之 R^{8E1} 取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

<6> 可經 1 個以上之 R^{8E2} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8k1}$-胺基，

m8k1：0 至 2，

<7> 可經 1 個以上之 R^{8E3} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<8> 5 至 14 員雜芳基，

<9> 可經 1 個以上之 R^{8E6} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8k2}$-胺基羰

基，

m8k2：0至2，

<10> 可經1個以上之R^{8E7}取代之C_{1-8}烷氧基，

<11> C_{1-8}烷基硫基，

<12> C_{1-8}烷基亞磺醯基，

<13> C_{1-8}烷基磺醯基，

R^{8E1}：

<1> C_{1-8}烷氧基羰基，

<2> C_{1-8}烷醯基，

<3> C_{1-8}烷基磺醯基，

<4> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k3}$-胺基磺醯基，

m8k3：0至2，或

<5> 4至10員雜環烷基，

R^{8E2}：

<1> 羥基，

<2> 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷氧基羰基，

<3> 可經C_{1-8}烷基(其可經羥基取代)取代之C_{3-8}環烷基，

<4> [1]可經由$(C_{1-8}$烷基$)_{m8k4}$-胺基及[2]鹵素原子所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷醯基，

m8k4：0至2，

<5> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k5}$-胺基羰基，

m8k5：0至2，

<6> C_{1-8}烷基磺醯基，

<7> 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯

基，

<8> 可經C_{1-8}烷氧基羰基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8k6}$-胺基磺醯基，

m8k6：0至2，或

R^{8E3}：

<1> 可經由[1]羥基及[2]C_{1-8}烷基羰基氧基所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷基，

<2> C_{1-8}烷基羰基氧基，

<3> 羥基，

<4> C_{3-8}環烷基，

<5> C_{1-8}烷氧基，

<6> C_{1-8}烷氧基羰基，

<7> C_{1-8}烷基磺醯基，

<8> (C_{1-8}烷基)$_{m8k8}$-胺基羰基

m8k8：0至2，

<9> 可經羥基取代之C_{1-8}烷醯基，

<10> 側氧基，或

<11> 可經由[1]C_{1-8}烷醯基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基及[3]C_{1-8}烷基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之4至10員雜環烷基，

R^{8E6}：

<1> C_{2-8}烯基羰基氧基，

<2> 羥基，

<3> 氰基，

<4> 可經羥基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8k9}$-胺基

m8k9：0至2，

<5> 可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基，

<6> C_{1-8}烷基羰基氧基，

<7> 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員雜環烷基，或

<8> 5至14員雜芳基，

R^{8E7}：

<1> 羥基，或

<2> 可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基，

(15) 可經1個以上之R^{8F}取代之4至10員雜環烷基氧基，

R^{8F}：

<1> 可經1個以上之R^{8F1}取代之C_{1-8}烷基，

<2> C_{3-8}環烷基，

<3> 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷醯基，

<4> C_{1-8}烷基羰基氧基，

<5> C_{1-8}烷氧基羰基，

<6> 可經1個以上之R^{8F2}取代之4至10員雜環烷基，

<7> C_{1-8}烷基磺醯基，

<8> 羥基，或

[9]C_{6-10}芳基，

R^{8F1}：[1]羥基、[2]C_{1-8}烷氧基、或[3]鹵素原子，

R^{8F2}：[1]4至10員雜環烷基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基、或[3]C_{1-8}烷基磺醯基，

(16) 5至14員雜芳基氧基，

(17) 4至10員雜環烷基羰基氧基，

(18) (C_{1-8}烷基)$_{m811}$-胺基磺醯基氧基，

m811：0至2，

(19) 可經[1](C_{1-8}烷基)$_{m812}$-胺基、[2]羥基或[3]羥基羰基取代之C_{1-8}烷基硫基，

m812：0至2，

(20) 可經1個以上之R^{8G}取代之C_{1-8}烷基磺醯基，

R^{8G}：[1]羥基羰基、[2]羥基、或[3](C_{1-8}烷基)$_{m813}$-胺基，

m813：0至2，

(21) 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基氧基，

(22) C_{2-8}烯基氧基，及

(23) 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷基磺醯基氧基；

R^9係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經1個以上之R^{9A}取代之C_{1-8}烷基，

R^{9A}：[1]C_{3-8}環烷基、[2] 可經1個以上之R^{9A1}取代之4至10員雜環烷基、[3]羥基、[4]C_{1-8}烷氧基、或[5]羥基羰基，

R^{9A1}：[1]C_{1-8}烷基、[2]C_{3-8}環烷基、或[3]4至10員雜環烷基，

(3) 可經1個以上之R^{9B}取代之C_{2-8}烯基，

R^{9B}：[1](C_{1-8}烷基)$_{m9a}$-胺基、[2] 可經1個以上之R^{9B1}

取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{9B1}：[1]C_{3-8}環烷基、或[2]4 至 10 員雜環烷基，

m9a：0 至 2，

(4) 可經 1 個以上之 R^{9C}取代之 C_{2-8}炔基，

R^{9C}：[1]C_{1-8}烷氧基、[2] 可經 C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m9b}$-胺基、[3] 可經 1 個以上之 R^{9C}取代之 4 至 10 員雜環烷基、[4]C_{3-8}環烷基、[5]羥基、[6]羥基羰基、或[7]C_{1-8}烷基氧基羰基，

m9b：0 至 2，

R^{9C1}：[1]C_{3-8}環烷基、[2]4 至 10 員雜環烷基、或[3]側氧基，

(5) C_{3-8}環烷基，

(6) 可經 1 個以上之 R^{9D}取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{9D}：[1] 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之 C_{1-8}烷基、[2]C_{3-8}環烷基、[3]4 至 10 員雜環烷基、或[4]C_{1-6}烷基磺醯基、或[5]C_{1-8}烷氧基羰基，

(7) 可經 1 個以上之 R^{9E}取代之 C_{6-10}芳基，

R^{9E}：[1]鹵素原子，[2]羥基、[3]羥基羰基、或[4]可經羥基取代之 C_{1-8}烷基、或[5]C_{1-8}烷氧基，

(8) 可經 C_{1-8}烷基取代之 5 至 14 員雜芳基，

(9) 氰基，

(10) C_{1-8}烷醯基，

(11) 可經 C_{1-8}烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

(12) 鹵素原子，

(13) 可經 1 個以上之 R^{9F} 取代之 $(C_{1-8}$ 烷基$)_{m9c}$-胺基，

m9c：0 至 2，

(14) 可經 $(C_{1-8}$ 烷基$)_{m9d}$-胺基取代之 C_{1-8} 烷基羰基 $(C_{0-8}$ 烷基) 胺基，

m9d：0 至 2，

(15) C_{1-8} 烷基磺醯基 $(C_{0-8}$ 烷基) 胺基，

(16) $(C_{1-8}$ 烷基$)_{m9e}$-胺基磺醯基 $(C_{0-8}$ 烷基) 胺基，

m9e：0 至 2，

(17) 硝基，

(18) 羥基，

(19) 可經 1 個以上之 R^{9G} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

R^{9G}：[1]羥基、[2]羥基羰基、[3] 可經 C_{1-8} 烷氧基取代之 C_{6-10} 芳基、[4]$(C_{1-8}$ 烷基$)_{m9g1}$-胺基、[5] 可經 1 個以上之 R^{9G1} 取代之 C_{1-8} 烷氧基、[6]5 至 14 員雜芳基、或[7] 可經 C_{1-8} 烷基取代之 4 至 10 員雜環烷基氧基，

m9g1：0 至 2，

R^{9G1}：[1]C_{1-8} 烷氧基、或[2]羥基羰基，

(20) [1]4 至 10 員雜環烷基或[2]可經 C_{1-8} 烷氧基羰基取代之 4 至 10 員雜環烷基氧基，

(21) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基氧基，

(22) 可經 $(C_{1-8}$ 烷基$)_{m9f}$-胺基取代之 C_{1-8} 烷基硫基，

m9f：0 至 2，

(23) 可經 $(C_{1-8}$ 烷基$)_{m9g}$-胺基取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基，

m9g：0 至 2，

(24) (C_{1-8}烷基)$_{m9h}$-胺基磺醯基，

m9h：0至2，

(25) 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基，及

(26) 羥基羰基]。

[2]R^3為氰基或鹵素原子之前述[1]之化合物、其鹽或其等之溶媒合物。

[3]A^5為NR^5、R^5為氫原子之前述[1]之化合物、其鹽或其等之溶媒合物。

[4]A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及A^{10}全為碳原子之前述[1]之化合物、其鹽或其等之溶媒合物。

[5]式中，

A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及A^{10}全為C，或A^2、A^3、A^4、A^7、A^8及A^9中之任一者為N（惟，N的情況時不具有取代基），以外為C；

A^5係選自NR^5、O及S；

R^1表示[1]氫原子、[2]氰基、或[3]鹵素原子；

R^2係選自

(1) 氫原子，

(2) C_{1-8}烷基，

(3) 氰基，

(4) 鹵素原子，及

(5) 可經C_{1-8}烷基磺醯基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m2}$-胺基，

m2：0至2；

R^3係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基，

(3) 氰基，

(4) 可經 1 個以上之 R^{3A}取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m3a}$-胺基羰基，

R^{3A}：[1]C_{6-10}芳基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]5 至 14 員雜芳基、或[4]C_{6-10}芳基磺醯基，

m3a：0 至 2，

(5) 羥基羰基，

(6) 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基羰基，

(7) 鹵素原子，

(8) 可經 C_{6-10}芳基取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m3b}$-胺基，

m3b：0 至 2，

(9) [1]C_{6-10}芳基或[2]可經 C_{6-10}芳基氧基取代之 C_{1-8}烷基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基，

(10) 可經 C_{1-8}烷基(其可經鹵素原子取代)取代之 C_{6-10}芳基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基，

(11) 硝基，

(12) 羥基，

(13) 可經 1 個以上之 R^{3B}取代之 C_{1-8}烷氧基，

R^{3B}：[1]羥基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]C_{6-10}芳基$(C_{0-8}$烷基)胺基羰基、[4]$(C_{1-8}$烷基$)_{m3d}$-胺基、或[5]鹵素原子，

m3d：0 至 2，

(14) 4 至 10 員雜環烷基氧基，

(15) 5至14員雜芳基氧基，

(16) 可經C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3e}$-胺基羰基氧基，

m3e：0至2，

(17) 4至10員含氮雜環烷基羰基，

(18) C_{1-8}烷基硫基，

(19) 可經C_{1-8}烷基(其可經C_{1-8}烷氧基取代)取代之5至14員雜芳基，

(20) 可經C_{1-8}烷氧基取代之C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(21) 可經C_{1-8}烷基(其可經鹵素原子取代)取代之C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(22) 可經C_{1-8}烷氧基取代之C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(23) C_{3-8}環烷基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基，及

(24) 可經由[1]C_{1-8}烷基及[2]C_{1-8}烷氧基所成組群選出之取代基予以取代之C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基；

R^4係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷基，

(3) C_{3-8}環烷基，

(4) 氰基，

(5) 胺基羰基，

(6) 羥基羰基，

(7) 鹵素原子，

(8) (C_{1-8}烷基)$_{m4b}$-胺基，

m4b：0至2，

(9) 羥基，及

(10) 可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基；

R^5係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經1個以上之R^{5A}取代之C_{1-8}烷基，

R^{5A}：[1]羥基羰基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基、[3]羥基、[4]C_{1-8}烷氧基、[5](C_{1-8}烷基)$_{m5}$-胺基、或[6]C_{1-8}烷基硫基，

m5：0至2，及

(3) C_{1-8}烷基磺醯基；

R^6及$R^{6'}$各自獨立地為

(1) C_{1-8}烷基，或

R^6及$R^{6'}$與所結合之碳原子一起形成

(2) C_{3-8}環烷基，或

(3) 4至10員雜環烷基；

R^7係選自

(1) 氫原子，

(2) 鹵素原子，及

(3) 可經1個以上之R^{7A}取代之C_{1-8}烷氧基

R^{7A}：[1](C_{1-8}烷基)$_{m7a}$-胺基、或[2]羥基，

m7a：0至2；

R^8係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{8A} 取代之 C_{1-8} 烷基，

R^{8A}：[1]可經 1 個以上之 R^{8A1} 取代之 4 至 10 員雜環烷基、[2]可經鹵素原子取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8a}$-胺基、或[3]羥基，

m8a：0 至 2，

R^{8A1}：[1]C_{1-8} 烷基、[2]C_{1-8} 烷基磺醯基、[3](C_{1-8} 烷基)$_{m8b}$-胺基磺醯基、或[4]側氧基，

m8b：0 至 2，

(3) C_{2-8} 烯基，

(4) 可經 1 個以上之 R^{8B} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{8B}：

<1> 可經 1 個以上之 R^{8B1} 取代之 C_{1-8} 烷基，

<2> C_{2-8} 炔基，

<3> 可經[1]氰基或[2] C_{1-8} 烷基取代之 C_{3-8} 環烷基，

<4> 可經 1 個以上之 R^{8B2} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<5> 可經由[1]C_{1-8} 烷氧基及[2]C_{3-8} 環烷基所成組群選出之取代基予以取代之 C_{1-8} 烷氧基，

<6> C_{1-8} 烷基磺醯基，

<7> 側氧基，

<8> 氰基，

<9> 可經 1 個以上之 R^{8B3} 取代之 C_{1-8} 烷醯基，

<10> C_{3-8} 環烷基羰基，

<11> (C_{1-8} 烷基)$_{m8c}$-胺基磺醯基，

<12> C_{1-8} 烷基磺醯基(C_{0-8} 烷基)胺基，

<13> 可經 1 個以上之 R^{8B4} 取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8d}$-胺基，

<14> 羥基，或

<15> (C_{1-8}烷基)$_{m8e}$-胺基羰基，

m8c：0 至 2，

m8d：0 至 2，

m8e：0 至 2，

R^{8B1}：[1]C_{3-8} 環烷基、[2]羥基、或[3]可經 C_{1-8} 烷氧基取代之 C_{1-8} 烷氧基，

R^{8B2}：[1]鹵素原子，[2]C_{1-8} 烷基、[3]側氧基、或[4]羥基，

R^{8B3}：(C_{1-8}烷基)$_{m8f}$-胺基，

m8f：0 至 2，

R^{8B4}：[1]C_{3-8}環烷基、或[2]羥基，

(5) 可經 C_{1-8}烷基取代之 5 至 14 員雜芳基，

(6) 可經 1 個以上之 R^{8C} 取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8g}$-胺基羰基，

m8g：0 至 2，

R^{8C}：[1]羥基、[2] 可經由<1>(C_{1-8}烷基)$_{m8i}$-胺基磺醯基及<2>C_{1-8} 烷基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8h}$-胺基、或[3]C_{1-8}烷基磺醯基，

m8h：0 至 2，

m8i：0 至 2，

(7) 4 至 10 員雜環烷基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(可經側氧基取代)，

(8) 可經 1 個以上之 R^{8D} 取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰

基，

R^{8D}：[1] 可經 1 個以上之 R^{8D1} 取代之 C_{1-8} 烷基、[2] 羥基、或[3]C_{1-8} 烷基磺醯基，

R^{8D1}：[1]羥基、或[2]C_{1-8} 烷氧基，

(9) 羥基羰基，

(10) 可經羥基取代之 C_{0-8} 烷氧基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基，

(11) 鹵素原子，

(12) 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8j}$-胺基，

m8j：0 至 2，

(13) 羥基，

(14) 可經 1 個以上之 R^{8E} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

R^{8E}：

<1> 羥基，

<2> C_{1-8} 烷氧基羰基，

<3> 可經 1 個以上之 R^{8E1} 取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

<4> 可經 1 個以上之 R^{8E2} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8k1}$-胺基，m8k1：0 至 2，

<5> 可經 1 個以上之 R^{8E3} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<6> 5 至 14 員雜芳基，

<7> 可經 1 個以上之 R^{8E6} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8k2}$-胺基羰基

m8k2：0 至 2，

<8> 可經 1 個以上之 R^{8E7} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

<9> C_{1-8} 烷基硫基，

<10> C_{1-8}烷基亞磺醯基，或

<11> C_{1-8}烷基磺醯基，

R^{8E1}：

<1> C_{1-8}烷氧基羰基，

<2> C_{1-8}烷醯基，

<3> C_{1-8}烷基磺醯基，

<4> $(C_{1-8}烷基)_{m8k3}$-胺基磺醯基

m8k3：0至2，或

<5> 4至10員雜環烷基，

R^{8E2}：

<1> 羥基，

<2> C_{1-8}烷氧基羰基，

<3> 可經C_{1-8}烷基(其可經羥基取代)取代之C_{3-8}環烷基，

<4> 可經由[1]$(C_{1-8}烷基)_{m8k4}$-胺基及[2]鹵素原子所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷醯基，

m8k4：0至2，

<5> $(C_{1-8}烷基)_{m8k5}$-胺基羰基，

m8k5：0至2，

<6> C_{1-8}烷基磺醯基，

<7> 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基，

<8> $(C_{1-8}烷基)_{m8k6}$-胺基磺醯基，

m8k6：0至2，或

R^{8E3}：

<1> 可經由[1]羥基及[2]C_{1-8}烷基羰基氧基所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷基，

<2> 羥基，

<3> C_{3-8}環烷基，

<4> C_{1-8}烷基磺醯基，

<5> (C_{1-8}烷基)$_{m8k8}$-胺基羰基，

m8k8：0至2，

<6> 可經羥基取代之C_{1-8}烷醯基，

<7> 側氧基，或

<8> 可經由[1]C_{1-8}烷醯基，及[2]C_{1-8}烷基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之4至10員雜環烷基，

R^{8E6}：

<1> C_{2-8}烯基羰基氧基，

<2> 羥基，

<3> 氰基，

<4> 可經羥基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8k9}$-胺基，

m8k9：0至2，

<5> 可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基，

<6> 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員雜環烷基，或

<7> 5至14員雜芳基，

R^{8E7}：

<1> 羥基，或

<2> 可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基，

(15) 可經1個以上之R^{8F}取代之4至10員雜環烷基氧基、

R^{8F}：

<1> 可經 1 個以上之 R^{8F1} 取代之 C_{1-8} 烷基，

<2> C_{3-8} 環烷基，

<3> 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷醯基，

<4> C_{1-8} 烷氧基羰基，

<5> 可經 1 個以上之 R^{8F2} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<6> C_{1-8} 烷基磺醯基，或

<7> 羥基，

R^{8F1}：[1]羥基、[2]C_{1-8} 烷氧基、或[3]鹵素原子，

R^{8F2}：[1]4 至 10 員雜環烷基、[2]C_{1-8} 烷氧基羰基、或[3]C_{1-8} 烷基磺醯基，

(16) 5 至 14 員雜芳基氧基，

(17) $(C_{1-8}$ 烷基$)_{m811}$-胺基磺醯基氧基，

m811：0 至 2，

(18) 可經$(C_{1-8}$ 烷基$)_{m812}$-胺基取代之 C_{1-8} 烷基硫基，

m812：0 至 2，

(19) 可經 1 個以上之 R^{8G} 取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基，

R^{8G}：[1]羥基羰基、[2]羥基、或[3]$(C_{1-8}$ 烷基$)_{m813}$-胺基，

m813：0 至 2，

(20) C_{2-8} 烯基氧基，及

(21) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基氧基；

R^9 係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{9A} 取代之 C_{1-8} 烷基，

R^{9A}：[1]C_{3-8} 環烷基、[2] 可經 1 個以上之 R^{9A1} 取代之 4 至 10 員雜環烷基、[3]羥基、或[4]C_{1-8} 烷氧基，

R^{9A1}：[1]C_{1-8} 烷基、[2]C_{3-8} 環烷基、或[3]4 至 10 員雜環烷基，

(3) C_{2-8} 烯基，

(4) 可經 1 個以上之 R^{9C} 取代之 C_{2-8} 炔基，

R^{9C}：[1]C_{1-8} 烷氧基、[2] 可經 C_{6-10} 芳基取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m9b}$-胺基、[3] 可經 1 個以上之 R^{9C1} 取代之 4 至 10 員雜環烷基、[4]C_{3-8} 環烷基、[5]羥基、或[6]羥基羰基，

m9b：0 至 2，

R^{9C1}：[1]C_{3-8} 環烷基、[2]4 至 10 員雜環烷基、或[3]側氧基，

(5) C_{3-8} 環烷基，

(6) 可經 1 個以上之 R^{9D} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{9D}：[1] 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之 C_{1-8} 烷基、[2]C_{3-8} 環烷基、[3]4 至 10 員雜環烷基、或[4]C_{1-6} 烷基磺醯基，

(7) 可經 1 個以上之 R^{9E} 取代之 C_{6-10} 芳基，

R^{9E}：[1]鹵素原子，[2]羥基、[3]羥基羰基、或[4]可經羥基取代之 C_{1-8} 烷基，

(8) 可經 C_{1-8} 烷基取代之 5 至 14 員雜芳基，

(9) 氰基，

(10) C_{1-8} 烷醯基，

(11) 可經 C_{1-8}烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

(12) 鹵素原子，

(13) (C_{1-8}烷基)$_{m9c}$-胺基，

m9c：0 至 2，

(14) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9d}$-胺基取代之 C_{1-8}烷基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

m9d：0 至 2，

(15) C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

(16) (C_{1-8}烷基)$_{m9e}$-胺基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

m9e：0 至 2，

(17) 硝基，

(18) 羥基，

(19) 可經 1 個以上之 R^{9G}取代之 C_{1-8}烷氧基，

R^{9G}：[1]羥基、[2]羥基羰基、[3] 可經 C_{1-8}烷氧基取代之 C_{6-10}芳基、[4](C_{1-8}烷基)$_{m9g1}$-胺基、[5] 可經 1 個以上之 R^{9G1}取代之 C_{1-8}烷氧基、或[6]5 至 14 員雜芳基，

m9g1：0 至 2，

R^{9G1}：[1]C_{1-8}烷氧基、或[2]羥基羰基，

(20) 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之 4 至 10 員雜環烷基氧基，

(21) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9f}$-胺基取代之 C_{1-8}烷基硫基，

m9f：0 至 2，

(22) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9g}$-胺基取代之 C_{1-8}烷基磺醯基，

m9g：0 至 2，

(23) (C_{1-8}烷基)$_{m9h}$-胺基磺醯基，

m9h：0至2，及

(24) 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基；

R^{10}表示[1]氫原子、或[2]可經4至10員雜環烷基取代之4至10員雜環烷基之前述[1]之化合物或其鹽或其等之溶媒合物。

[6]如前述[1]之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，該化合物係選自下述者：

9-(4-異丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-9-丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-環丙基乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-溴-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-溴-8-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-氯-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-

丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6,9-三甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-異丙基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-9-環丙基-6,6-二甲基-11-

側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(2-第三丁基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙炔基-8-(4-甲磺醯基-六氫吡咁-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-溴-8-(4-環丁基-六氫吡咁-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咁-1-基)-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；及

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈。

[7]一種醫藥，含有前述[1]至[5]中任一項揭示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物作為有效成分。

[8]一種 ALK 抑制劑，含有前述[1]至[5]中任一項揭示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物作為有效成分。

[9]一種癌、癌轉移、憂鬱或知能障礙之預防劑或治療劑，含有前述[1]至[5]中任一項揭示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物作為有效成分。

[10]一種醫藥組成物，含有前述[1]至[5]中任一項揭示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，以及藥學上容許之載體。

[11]一種增殖性疾患之治療方法，係對於需要癌、癌轉移、憂鬱、或知能障礙之治療的人類患者，包含將前述[1]至[4]所揭示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，以治療該疾患之有效量投藥至前述患者。

[12]一種前述[1]至[5]中任一項揭示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物之用途，係用於醫藥製造。

[13]用於包含人類之哺乳動物之疾患治療或預防用之醫藥組成物的製造之前述[14]所揭示之用途，其中該疾患為相關於 ALK 活性者。

[發明的效果]

本發明之化合物或其醫藥所容許之鹽，具有優異之 ALK 抑制作用，於體內之安定性及對水之溶解性優異，有用於作為增殖性疾患之預防劑或治療劑(特別是治療劑)。再者，本發明之化合物或其醫藥所容許之鹽，有用於作為白血病(急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病等)、惡性淋巴腫瘤(何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤)、腦腫瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、甲狀腺癌、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndromes)、頭頸部癌、食道癌、胃癌、腎癌、腎盂尿道癌、膀胱癌、子宮癌、精巢癌、前列腺癌等種種癌等之疾患之預防劑或治療劑(特別是治療劑)。再者，本發明化合物有用於作為實體癌之浸潤、轉移的預防劑或治療劑(特別是治療劑)。再者，本發明化合物亦有效於作為與 ALK 相關聯之其他疾患，例如憂鬱或知能障礙之預防劑或治療劑。

該等方法係包含下述步驟:將含有所揭示之本發明化合物或其醫藥所容許之鹽的醫藥組成物之醫藥上有效量，投藥至需要該等治療之患者或具有該等疾患或狀態之患者。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

以下，說明本發明之化合物、其製法、含有該化合物之醫藥。

(定義)

本發明之「鹵素原子」，意指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。本發明之鹵素原子為芳香族碳環、芳香族雜環等之取代基時，較佳鹵素原子可列舉氟、氯原子及溴原子。本發明之鹵素原子為烷基、或含有烷基為其一部分之基(烷氧基、烯基、不飽和碳環、不飽和雜環等)之取代基時，較佳鹵素原子可列舉氟原子。具體而言，可列舉三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、九氟丁基、三氟甲氧基、五氟乙氧基、七氟丙氧基、九氟丁氧基、三氟乙醯基、五氟丙醯基、七氟丁醯基、九氟戊醯等。

「C_{1-8}烷基」係由碳數 1 至 8 之直鏈狀及分枝鏈狀之脂肪族烴去除 1 個任意的氫原子所衍生之 1 價基。具體而言，可列舉甲基、乙基、異丙基、丁基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2,3-二甲基丙基、己基、2,3-二甲基己基、1,1-二甲基戊基、庚基、辛基等。較佳為 C_{1-6}烷基，更較佳為 C_{1-5}烷基，更較佳為 C_{1-4}烷基，再較佳為 C_{1-3}烷基。

「可經・・・取代之 C_{1-8}烷基」意指無取代之前述 C_{1-8}烷基，或烷基上之 1 個以上之氫原子經規定的取代基所取

代之基。具有 2 個以上的取代基時，各取代基可相同或不同。再者，烷基亦可藉由螺鍵結而經環狀取代基所取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基所取代之 C_{1-8}烷基。

「C_{2-8}烯基」意指碳數 2 至 8 之直鏈狀或分枝鏈狀的脂肪族烴基中，具有至少 1 個雙鍵(2 個鄰接 SP2 碳原子)的 1 價基。C_{2-8}烯基具體而言，可列舉乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(包含順式及反式)、3-丁烯基、戊烯基、己烯基等。較佳為 C_{2-6}烯基，更較佳為 C_{2-5}烯基，更較佳為 C_{2-4}烯基，再較佳為 C_{2-3}烯基。

「可經取代之 C_{2-8}烯基」意指無取代之前述 C_{2-8}烯基，或烯基上之 1 個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者，碳原子亦可為單鍵部份藉由螺鍵結而經環狀取代基所取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基所取代之 C_{2-8}烯基。更較佳，對於 C_{2-6}烯基及 C_{2-5}烯基為 1 至 3 個取代基，對於 C_{2-3}烯基為 1 至 2 個取代基。

「C_{2-8}炔基」為碳數 2 至 8 之直鏈狀或分枝鏈狀的脂肪族烴基中，具有至少 1 個叁鍵(2 個鄰接 SP 碳原子)之 1 價基。具體而言，可列舉例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、3-丁炔基等。可列舉較佳為 C_{2-6}炔基，更較佳為 C_{2-5}炔基，更較佳為 C_{2-4}炔基，再較佳為 C_{2-3}炔基。

「可經取代之 C_{2-8}炔基」意指無取代之前述 C_{2-8}炔基，或炔基上之 1 個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。

再者，碳原子亦可為單鍵部份經藉由螺鍵結之環狀取代基所取代。較佳為，可經 1 至 3 個規定之取代基所取代之 C_{2-8} 炔基。更較佳，對於 C_{2-6} 炔基及 C_{2-5} 炔基為 1 至 3 個取代基，對於 C_{2-3} 炔基為 1 至 2 個取代基。

「C_{3-8} 環烷基」意指環狀的脂肪族烴基，可列舉較佳為 C_{3-6} 環烷基。具體而言，可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。較佳為 C_{3-6} 環烷基。

「可經取代之 C_{3-8} 環烷基」意指無取代之前述 C_{3-8} 環烷基，或前述 C_{3-8} 環烷基的 1 個以上之氫原子經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基。

「4 至 10 員雜環烷基」意指含有由 O、S 及 N 所選擇之 1 至 3 個雜原子，環構成原子數 4 至 10 個所成之飽和或不飽和雜環基。該雜環基可為單環、或 2 環或螺環式雜環烷基。具體而言，可列舉氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、N-吡咯啶基、吡咯啶基、N-六氫吡啶基、六氫吡啶基、N-六氫吡咔基、六氫吡咔基、N-嗎啉基、嗎啉基、四氫硫哌喃基、N-硫嗎啉基、咪唑啶基、1,3-二氧雜環戊基、四氫哌喃基、1,3-二氧雜環戊基、1, 2,3,6-四氫吡啶基、1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4,5]癸烷基等。較佳為 4 至 8 員雜環烷基，更較佳為 4 至 6 員雜環烷基。

「可經取代之 4 至 10 員雜環烷基」意指無取代之前述

4至10員雜環烷基，或雜環烷基上之1個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者，烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基所取代。較佳為可經1至4個規定之取代基取代之4至10員雜環烷基。更較佳，對於4至8員雜環烷基為1至4個取代基，對於4至6員雜環烷基為1至3個取代基。取代基為側氧基時，2個側氧基可結合至同一個硫原子。形成4級銨鹽時，氮原子上亦可結合2個烷基。

「C_{6-10}芳基」意指1價芳族烴環。C_{6-10}芳基具體而言，例如，可列舉苯基、1-萘基、2-萘基等。

「可經取代之C_{6-10}芳基」意指無取代之前述C_{6-10}芳基或前述C_{6-10}芳基之1個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經1至3個規定的取代基取代之C_{6-10}芳基。

「5至14員雜芳基」意指構成環的5至14個原子中含有1或複數個雜原子之芳族性環的基。環可為單環或與苯環或單環雜環縮合之2環式雜芳基。具體而言，例如，可列舉呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基、吡吩基、三吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、苯并二噁唑基、吲吩基、咪唑并吡啶基等。

較佳為 5 至 6 員雜芳基。

「可經取代之 5 至 14 員雜芳基」意指無取代之前述 5 至 14 員環雜芳基、雜芳基上之 1 個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 5 至 14 員雜芳基。再較佳，對於 5 至 6 員雜芳基為 1 至 3 個取代基或 1 至 2 個取代基。

「C_{1-8}烷醯基」意指 C_{1-8}烷基-C(O)-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、第三丁基羰基、己醯基等。較佳為 C_{1-6}烷醯基，再較佳為 C_{1-3}烷醯基。

「可經取代之 C_{1-8}烷醯基」意指無取代之前述 C_{1-8}烷醯基，或烷醯基上之 1 個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{1-8}烷醯基。再較佳，對於 C_{1-6}烷醯基及 C_{1-3}烷醯基具有 1 至 2 個取代基。

「C_{3-8}環烷基羰基」意指 C_{3-8}環烷基-C(O)-基，C_{3-8}環烷基係如前文所述。具體而言，可列舉環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基、環庚基羰基、環辛基羰基等。

「4 至 10 員雜環烷基羰基」意指 4 至 10 員雜環烷基-CO-基，具有前述 4 至 10 員雜環烷基。

「可經取代之 4 至 10 員雜環烷基羰基」意指無取代之

前述 4 至 10 員雜環烷基羰基、或雜環烷基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者雜環烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 4 至 10 員雜環烷基羰基。

「可經取代之胺基羰基」意指無取代之胺基羰基、或氮原子上之 1 個或 2 個氫原子係經規定之取代基取代之基。2 取代時，各取代基可相同或不同。

「C_{3-8} 環烷基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基氧基」意指 C_{3-8} 環烷基-NHC(O) O-基或 C_{3-8} 環烷基-N(C_{1-8} 烷基) C(O) O-基，C_{3-8} 環烷基係如前文所述。具體而言，可列舉環丙基胺基羰基氧基、環丁基胺基羰基氧基、環戊基胺基羰基氧基、環己基胺基羰基氧基、環丙基(N-甲基)胺基羰基氧基、及環丁基(N-甲基)胺基羰基氧基等。

「(C_{1-8} 烷基)$_x$ 胺基羰基」(式中，x 表示申請專利範圍中所定義之記號)意指 NH_2-C(O)-基、(C_{1-8} 烷基)-N-C(O)-基或(C_{1-8} 烷基)$_2$-N-C(O)-基。具體而言，可列舉 N-甲基胺基羰基、N-乙基胺基羰基、N-正丁基-胺基羰基、及 N,N-二甲基胺基羰基等。

「可經取代之(C_{1-8} 烷基)$_x$ 胺基羰基」意指無取代之(C_{1-8} 烷基)$_x$ 胺基羰基、或氮原子或烷基部分之至少 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。複數個取代時，各取代基可相同或不同。

「C_{6-10} 芳基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基」意指 C_{6-10} 芳基

NHC(O)-基或 C_{6-10}芳基 N(C_{1-8}烷基) C(O)-基。具體而言，可列舉苯基-NHC(O)-基或苯基-(N-甲基)-胺基羰基等。C_{6-10}芳基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉苯基胺基羰基胺基及苯基胺基羰基(N-甲基)胺基等。

「4 至 10 員含氮雜環烷基羰基」意指結合有 4 至 10 員含氮雜環烷基之羰基。本文中，4 至 10 員含氮雜環烷基(4 至 10 員含氮雜環烷基) 意指至少含有 1 個氮原子作為雜原子，環構成原子係由 4 至 10 個所成之雜環烷基，較佳為經由雜環烷基環中的氮原子結合至羰基。此方式之雜環烷基，具體而言，可列舉吡咯啶基、咪唑啶基、N-嗎啉基、N-六氫吡咔基、N-六氫吡啶基等。4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，可列舉 N-吡咯啶基羰基、N-六氫吡啶基羰基、N-六氫吡咔基羰基、N-嗎啉基羰基等。

「可經取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基」意指無取代之前述 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基、或雜環烷基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者雜環烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基。

「4 至 10 員雜環烷基(C_{0-8}烷基)胺基羰基」意指 4 至 10 員雜環烷基 NHC(O)-基或 4 至 10 員雜環烷基 N(C_{1-8}烷基) C(O)-基。具體而言，可列舉氧雜環丁烷-3-基-醯胺基及(1,1-二側氧基-四氫噻吩-3-基)醯胺基等。

「可經 1 個以上之側氧基取代之 4 至 10 員雜環烷基胺

基羰基」意指無取代之前述 4 至 10 員雜環烷基胺基羰基或雜環烷基部分經 1 個以上之側氧基取代之基。

「C_{6-10}芳基磺醯基」意指 C_{6-10}芳基-$S(O)_2$-基，C_{6-10}芳基係如前文所述。具體而言，可列舉苯基磺醯基等。

「5 至 14 員雜芳基磺醯基」意指 5 至 14 員雜芳基-$S(O)_2$-基，5 至 14 員雜芳基係如前文所述。具體而言，可列舉咪唑磺醯基等。

「$(C_{1-8}$烷基$)_x$胺基」(式中，x 表示申請專利範圍中所定義之記號)意指胺基、$NH(C_{1-8}$烷基) 基、或 $NH(C_{1-8}$烷基$)_2$基。具體而言，可列舉胺基、甲基胺基、乙基胺基、丁基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基等。較佳為C_{1-3}烷基胺基。

「可經取代之$(C_{1-8}$烷基$)_x$胺基」意指無取代之$(C_{1-8}$烷基$)_x$胺基、或氮原子或烷基部分之至少 1 個氫原子係經規定之取代基取代之基。存在複數個取代基時，各取代基可相同或不同。

「C_{1-8}烷基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基」意指 C_{1-8}烷基-C(O)-NH-基、或 C_{1-8}烷基-C(O)-N(C_{1-8}烷基)-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、丁基羰基胺基等。

「可經取代之 C_{1-8}烷基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基」意指無取代之前述 C_{1-8}烷基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基、或 C_{1-8}烷基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基末端的烷基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基

可相同或不同。再者烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{1-8}烷基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。

「C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指 C_{6-10}芳基-C(O)-NH-基、或 C_{6-10}芳基-C(O)-N(C_{1-8}烷基)-基，C_{6-10}芳基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉苯基羰基胺基等。

「可經取代之 C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指無取代之前述 C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基、或 C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基的芳基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。

「(C_{1-8}烷基)$_x$-胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」(式中，x 表示申請專利範圍中所定義之記號)意指 $NH_2C(O)NH$-基、(C_{1-8}烷基)$NHC(O)NH$-基、$NH_2C(O)N(C_{1-8}$烷基)-基、或(C_{1-8}烷基)$NHC(O)N(C_{1-8}$烷基)-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉胺基羰基-(N-甲基)胺基及(N-甲基)胺基羰基-(N'-甲基)胺基等。

「可經取代之(C_{1-8}烷基)$_x$-胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指無取代之(C_{1-8}烷基)$_x$-胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基、或氮原子或烷基部分之至少 1 個氫原子係經規定之取代基取代之(C_{1-8}烷基)$_x$-胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。較佳為可經苯基取代之(C_{1-8}烷基)$_x$-胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。

「C_{1-8}烷基磺醯基胺基」意指 C_{1-8}烷基-$S(O)_2$-NH-基，

C_{1-6}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等。

「(C_{1-8}烷基)$_x$胺基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基」(式中，x表示申請專利範圍中所定義之記號)意指 $NH_2S(O)_2NH$ 基、$NH(C_{1-8}$ 烷基$)-S(O)_2NH$ 基 $N(C_{1-8}$ 烷基$)_2-S(O)_2NH$ 基、$NH_2S(O)_2N(C_{1-8}$ 烷基$)$-基、$NH(C_{1-8}$ 烷基$)-S(O)_2(C_{1-8}$ 烷基$)N$-基、或 $N(C_{1-8}$烷基$)_2-S(O)_2(C_{1-8}$烷基$)N$-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲基胺基磺醯基胺基及二甲基胺基甲基磺醯基胺基。

「C_{1-8}烷氧基」意指 C_{1-8}烷基-O-基。具體而言，可列舉甲氧基、乙氧基基、1-丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、1-戊基氧基、2-戊基氧基、3-戊基氧基、2-甲基-1-丁基氧基、3-甲基-1-丁基氧基、2-甲基-2-丁基氧基、3-甲基-2-丁基氧基、2,2-二甲基-1-丙基氧基、1-己基氧基、2-己基氧基、3-己基氧基、2-甲基-1-戊基氧基、3-甲基-1-戊基氧基、4-甲基-1-戊基氧基、2-甲基-2-戊基氧基、3-甲基-2-戊基氧基、4-甲基-2-戊基氧基、2-甲基-3-戊基氧基、3-甲基-3-戊基氧基、2,3-二甲基-1-丁基氧基、3,3-二甲基-1-丁基氧基、2,2-二甲基-1-丁基氧基、2-乙基-1-丁基氧基、3,3-二甲基-2-丁基氧基、2,3-二甲基-2-丁基氧基、1-甲基-環丙基甲氧基等。較佳為C_{1-6}烷氧基，更較佳為 C_{1-5}烷氧基，更較佳為 C_{1-4}烷氧基，再較佳為 C_{1-3}烷氧基。

「可經取代之 C_{1-8}烷氧基」意指無取代之 C_{1-8}烷氧基、

或烷基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{1-8}烷氧基。更較佳，對於 C_{1-6}烷氧基及 C_{1-4}烷氧基為 1 至 3 個取代基，對於 C_{1-3}烷氧基為 1 至 2 個取代基。

「C_{1-8}烷氧基羰基」意指 C_{1-8}烷基-O-C(O)-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基等。較佳為 C_{1-6}烷氧基羰基，再較佳為 C_{1-3}烷氧基羰基。

「可經取代之 C_{1-8}烷氧基羰基」意指無取代之前述 C_{1-8}烷氧基羰基、或 C_{1-8}烷氧基羰基上之 1 個以上之氫原子經規定的取代基所取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者烷氧基羰基之烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{1-8}烷氧基羰基。

「C_{0-8}烷氧基(C_{0-8}烷基)胺基羰基」意指 HO-NH-C(O)-基、C_{1-8}烷基-NH-C(O)-基、HO-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-基、或 C_{1-8}烷基-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-基，C_{1-8}烷氧基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲氧基胺基羰基、乙氧基胺基羰基、正丙氧基胺基羰基、異丙氧基胺基羰基等。較佳為 C_{1-6}烷氧基胺基羰基，再較佳為 C_{1-3}烷氧基胺基羰基。

「可經取代之 C_{0-8}烷氧基(C_{0-8}烷基)胺基羰基」意指無取代之前述羥基胺基羰基、或 C_{1-8}烷氧基胺基羰基、羥基

(C_{1-8}烷基)胺基羰基或 C_{1-8}烷氧基(C_{1-8}烷基)胺基羰基之烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經1至3個規定之取代基取代之 C_{1-8}烷氧基胺基羰基。

「4至10員雜環烷基氧基」意指4至10員雜環烷基-O-基，具有前述4至10員雜環烷基。

「可經取代之4至10員雜環烷基氧基」意指無取代之前述4至10員雜環烷基氧基、或雜環烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者雜環烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經1至3個規定之取代基取代之4至10員雜環烷基氧基。

「C_{6-10}芳基氧基」意指 C_{6-10}芳基-O-基，C_{6-10}芳基係如前文所述。

「5至14員雜芳基氧基」意指5至14員雜芳基-O-基，具有前述5至14員雜芳基。具體而言，可列舉嘧啶基氧基等。

「C_{1-8}烷基羰基氧基」意指 C_{1-8}烷基-C(O)-O-基，具有前述 C_{1-8}烷基。具體而言，可列舉甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、丙基羰基氧基等。

「C_{2-8}烯基羰基氧基」意指 C_{2-8}烯基-C(O)-O-基，具有前述 C_{2-8}烯基。具體而言，可列舉2-甲基-2-丁烯醯基氧基等。

「4至10員雜環烷基羰基氧基」意指4至10員雜環烷基-C(O)-O-基，具有前述4至10員雜環烷基。

「(C_{1-8}烷基)$_x$胺基羰基氧基」(式中，x表示申請專利範圍中所定義之記號)意指 NHC(O)-O-基、$N(C_{1-8}$烷基)C(O)-O-基、或 $N(C_{1-8}$烷基$)_2C(O)$-O-基。具體而言，可列舉甲基胺基-羰基氧基、乙基胺基-羰基氧基、及丙基胺基-羰基氧基等。

「可經取代之(C_{1-8}烷基)$_x$胺基羰基氧基」意指無取代之(C_{1-8}烷基)$_x$胺基羰基氧基、或氮原子上或烷基部分之至少1個氫原子係經規定之取代基取代之基。複數個取代時，各取代基可相同或不同。

「4至10員含氮雜環烷基磺醯基」意指前述4至10員含氮雜環烷基-$S(O)_2$-基。具體而言，可列舉 N-嗎啉基-磺醯基等。

「可經取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基」意指無取代之前述4至10員含氮雜環烷基磺醯基、或4至10員含氮雜環烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經1至3個規定之取代基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基。

「4至10員含氮雜環烷基磺醯基氧基」意指前述4至10員含氮雜環烷基-$S(O)_2$-O-基。具體而言，可列舉 N-嗎啉基-磺醯基氧基及 N-六氫吡咔基-磺醯基氧基等。

「可經取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基氧基」意

指無取代之前述 4 至 10 員含氮雜環烷基磺醯基氧基，或 4 至 10 員含氮雜環烷基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基磺醯基氧基。

「C_{1-8}烷基磺醯基氧基」意指 C_{1-8}烷基-$S(O)_2$-O-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。

「可經取代之 C_{1-8}烷基磺醯基氧基」意指無取代之前述 C_{1-8}烷基磺醯基氧基、或烷基部分之 1 個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{1-8}烷基磺醯基氧基。具體而言，可列舉三氟甲基磺醯基氧基。

「可經取代之(C_{1-8}烷基)$_x$胺基磺醯基氧基」(式中，x 表示申請專利範圍中所定義之記號)意指 $NH_2S(O)_2O$-基、N(C_{1-8}烷基)$S(O)_2O$-基或 N(C_{1-8}烷基)$_2S(O)_2O$-基。具體而言，可列舉 N-甲基胺基磺醯基氧基等。

「C_{1-8}烷基硫基」意指 C_{1-8}烷基-S-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。例如，包含甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、第二丁基硫基、異丁基硫基、第三丁基硫基、正戊基硫基、3-甲基丁基硫基、2-甲基丁基硫基、1-甲基丁基硫基、1-乙基丙基硫基、正己基硫基、4-甲基戊基硫基、3-甲基戊基硫基、2-甲基戊基硫基、1-

甲基戊基硫基、3-乙基丁基硫基及2-乙基丁基硫基等。較佳為C_{1-6}烷基硫基，再較佳為C_{1-3}烷基硫基。

「可經取代之C_{1-8}烷基硫基」意指無取代之C_{1-8}烷基硫基、或烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經1至3個規定之取代基取代之C_{1-8}烷基硫基。

「C_{1-8}烷基磺醯基」意指C_{1-8}烷基-$S(O)_2$-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基等。較佳為C_{1-6}烷基磺醯基，再較佳為C_{1-3}烷基磺醯基。

「C_{1-8}烷基亞磺醯基」意指C_{1-8}烷基-S(O)-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基等。較佳為C_{1-6}烷基亞磺醯基，再較佳為C_{1-3}烷基亞磺醯基。

「可經取代之C_{1-8}烷基磺醯基」意指無取代之前述C_{1-8}烷基磺醯基、或烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經1至3個規定之取代基取代之C_{1-8}烷基磺醯基。

「可經取代之C_{1-8}烷基亞磺醯基」意指無取代之前述C_{1-8}烷基亞磺醯基、或烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經1至3個規定之取代基取

代之 C_{1-8}烷基磺醯基。

「4至10員雜環烷基磺醯基」意指4至10員雜環烷基-$S(O)_2$-基，具有前述4至10員雜環烷基。

「可經取代之4至10員雜環烷基磺醯基」意指無取代之前述4至10員雜環烷基磺醯基、或雜環烷基部分之1個以上之氫原子係經規定之取代基取代之基。具有2個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。再者雜環烷基部分可藉由螺鍵結而經環狀取代基取代。較佳為可經1至3個規定之取代基取代之4至10員雜環烷基磺醯基。

「(C_{1-8}烷基)$_x$胺基磺醯基」(式中，x表示申請專利範圍中所定義之記號)意指 NH_2-$S(O)_2$-基、C_{1-8}烷基胺基-$S(O)_2$-基或(C_{1-8}烷基)$_2$胺基-$S(O)_2$-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉胺基磺醯基、甲基胺基磺醯基、二甲基胺基磺醯基等。

「可經取代之(C_{1-8}烷基)$_x$胺基磺醯基」意指無取代之胺基磺醯基、或氮原子上或烷基部分之至少1個氫原子係經規定之取代基取代之基。複數個取代時，各取代基可相同或不同。

「C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指 C_{1-8}烷氧基-C(O)-NH基、或 C_{1-8}烷氧基-C(O)-N(C_{1-8}烷基)基，C_{1-8}烷氧基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲氧基胺甲醯基及N-乙基羰基-N-甲基胺基等。

「可經取代之 C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指無取代之前述 C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基、或氮原子上或

烷基部分之至少 1 個氫原子可經規定之取代基取代之 C_{1-8} 烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。較佳為經 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。

「C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基磺醯基」意指 C_{1-8}烷氧基-C(O)-$NHS(O)_2$-基、或 C_{1-8}烷氧基-C(O)-N(C_{1-8}烷基)$S(O)_2$-基，C_{1-8}烷氧基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲氧基羰基胺基磺醯基及乙氧基羰基-N-甲基胺基磺醯基等。

「C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指 C_{6-10}芳基-O-C(O)-NH 基、或 C_{6-10}芳基-O-C(O)-N(C_{1-8}烷基) 基，C_{6-10}芳基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉苯基氧基羰基胺基及 N-甲基-N-苯基氧基羰基胺基等。

「可經取代之 C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指無取代之前述 C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基或氮原子上或烷基部分之至少 1 個氫原子係經規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。

「C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基」意指 C_{6-10}芳基-NH-C(O)-NH 基、C_{6-10}芳基-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-NH 基、或 C_{6-10}芳基-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-N(C_{1-8}烷基) 基，C_{6-10}芳基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉苯基胺基羰基胺基及苯基胺基羰基(N-甲基)胺基等。

「可經取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)

胺基」意指無取代之前述 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基或氮原子上或烷基部分之至少 1 個氫原子係經規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基。

「C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基」意指 C_{6-10}芳基-NH-C(O)-O-基、或 C_{6-10}芳基-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-O-基，C_{6-10}芳基及 C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉苯基胺基羰基氧基及苯基(N-甲基)胺基羰基氧基等。

「可經取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基」意指無取代之前述 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基或氮原子上或烷基部分之至少 1 個氫原子係經規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基。具有 2 個以上之取代基時，各取代基可相同或不同。較佳為可經 1 至 3 個規定之取代基取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基。

「C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基」意指 C_{1-8}烷基-$S(O)_2$-NH-基或 C_{1-8}烷基-$S(O)_2$-N(C_{1-8}烷基)-基，C_{1-8}烷基係如前文所述。具體而言，可列舉甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基及甲基磺醯基(N-甲基)胺基等。

「C_{2-8}烯基氧基」意指 C_{2-8}烯基-O-基，C_{2-8}烯基係如前文所述。C_{2-8}烯基氧基之具體例，可列舉乙烯基氧基、烯丙基氧基等。

較佳地，A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及 A^{10}全部為 C，

或 A^2、A^4、A^7及 A^9之任一者為 N 且其餘為 C(惟，A^2、A^4、A^7或 A^9為 N 時，不具有 R^2、R^4、R^7或 R^9的取代基)。更較佳地，全部為 C，或 A^4為 N 且其餘為 C，再較佳地，全部為 C，或 A^4、A^7及 A^9為 N 且其餘為 C(惟，A^4、A^7、或 A^9為 N 時，不具有 R^4、R^7、R^9的取代基)。

A^5較佳為 NR^5或 O，更較佳為 NR^5，再較佳為 NH。

R^1較佳為

[1]氫原子、

[2]鹵素原子，

更較佳為

[1]氫原子、

[2]氟原子、

[3]氯原子。

R^{10}較佳為氫原子。

R^2較佳為

[1]氫原子、

[2]C_{1-5}烷基、

[3]氰基、

[4]鹵素原子，

更較佳為

[1]氫原子、

[2]C_{1-3}烷基、

[3]氟原子、

[4]氯原子、

[5]溴原子。

再較佳為

[1]氫原子、

[2]鹵素原子，

再更較佳為

[1]氫原子。

R^4較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 11 個鹵素原子取代之 C_{1-5}烷基、

[3]C_{3-6}環烷基、

[4]氰基、

[5]鹵素原子、

[6](C_{1-3}烷基)$_{m4b}$-胺基(m4b：0 至 2)、

[7]羥基、

[8]可經 1 至 4 個羥基取代之 C_{1-5}烷氧基，

更較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-3}烷基、

[3]C_{3-5}環烷基、

[4]氰基、

[5]氟原子、

[6]溴原子、

[7]胺基(C_{1-3}烷基)$_{m4b}$-胺基、

[8]羥基、

[9]可經 1 至 2 個羥基取代之 C_{1-3}烷氧基。

再較佳為

[1]氫原子、

[2]可經至少 1 個鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基、

[3]C_{3-8}環烷基、

[4]氰基、

[5]鹵素原子、

[6]羥基、

[7]可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基，

再更較佳為

[1]氫原子、

[2]鹵素原子。

R^5較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 5 個取代基 R^{5A}取代之 C_{1-5}烷基、

[3]C_{1-5}烷基磺醯基，

更較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 3 個取代基 R^{5A}取代之 C_{1-3}烷基、

[3]C_{1-3}烷基磺醯基。

再較佳為

[1]氫原子、

[2]C_{1-8}烷基，

再更較佳為

[1]氫原子。

R^{5A}較佳為

[1]C_{1-5}烷氧基羰基、

[2]羥基、

[3]C_{1-5}烷氧基、

[4](C_{1-5}烷基)$_{m5}$-胺基(m5：0至2)、

[5]C_6芳基、

[6]C_{1-5}烷基硫基，

更較佳為

[1]C_{1-3}烷氧基羰基、

[2]羥基、

[3]C_{1-3}烷氧基、

[4](C_{1-3}烷基)$_{m5}$-胺基(m5：0至2)、

[5]C_{1-3}烷基硫基，

再較佳為

[1]羥基、

[2]C_{1-5}烷氧基、

[3](C_{1-5}烷基)$_{m5}$-胺基(m5：0至2)、

[4]C_{1-5}烷基硫基。

R^6及$R^{6'}$較佳為

[1]C_{1-8}烷基，

或與其等所結合之碳員子一起形成

[2]C_{3-8}環烷基、

[3]4 至 10 員雜環烷基，

更較佳為

[1]C_{1-3}烷基，

或與其等所結合之碳員子一起形成

[2]C_{3-6}環烷基，

[3]4 至 6 員雜環烷基，

再較佳為

[1]甲基，

或與其等所結合之碳員子一起形成

[2]環戊烷、

[3]四氫哌喃，或

[4]六氫吡咁。

R^7較佳為

[1]氫原子、

[2]氟原子、

[3]溴原子，

[4]氯原子、

[5] 可經 1 至 4 個取代基 R^{7A} 取代之 C_{1-5}烷氧基，

更較佳為

[1]氫原子、

[2]鹵素原子，

再較佳為

[1]氫原子、

[2]氟原子、

[3]溴原子、

[4]氯原子，而且

再更較佳為

[1]氫原子。

R^{7A}較佳為

[1](C_{1-5}烷基)$_{m7}$-胺基(m7：0至2)、

[2]羥基、

[3]可經C_{1-5}烷基取代之4至6員雜環烷基，

更較佳為

[1](C_{1-3}烷基)$_{m7}$-胺基(m7：2)、

[2]羥基、

[3]可經C_{1-3}烷基取代之4至6員雜環烷基。

R^{3}較佳為

[1]氫原子、

[2]可經1至11個鹵素原子取代之C_{1-5}烷基、

[3]氰基、

[4]可經1至5個取代基R^{3A}取代之(C_{1-5}烷基)$_{m3a}$-胺基羰基(m3a：0至2)、

[5]羥基羰基、

[6]可經1至4個羥基取代之C_{1-5}烷基羰基，

[7]鹵素原子、

[8]可經1至2個C_6芳基取代之(C_{1-3}烷基)$_{m3b}$-胺基(m3b：0至2)、

[9]可經1至2個C_6芳基或1至2個C_6芳基氧基取代之C_{1-5}

烷基羰基(C_{0-3}烷基)胺基、

[10]可經1至5個C_{1-3}烷基(其可經1至7個鹵素原子取代)取代之C_6芳基羰基(C_{0-3}烷基)胺基、

[11]可經C_6芳基取代之(C_{1-3}烷基)$_{m3c}$-胺基羰基(C_{0-3}烷基)胺基(m3c：0至1)、

[12]硝基、

[13]羥基、

[14]可經1至4個R的R^{3B}取代之C_{1-5}烷氧基、

[15]4至6員雜環烷基氧基、

[16]6員雜芳基氧基、

[17] 可經1至3個C_6芳基取代之(C_{1-5}烷基)$_{m3e}$-胺基羰基氧基(m3e：0至2)、

[18]4至6員含氮雜環烷基胺基羰基、

[19]C_{1-5}烷基硫基、

[20]可經1至4個C_{1-5}烷基(其可經1至3個C_{1-5}烷氧基取代)取代之5至6員雜芳基，

[21]可經C_{1-3}烷氧基取代之C_{1-3}烷氧基羰基(C_{0-3}烷基)胺基，

[22]可經1至3個C_{1-3}烷基(其可經1至9個鹵素原子取代)取代之C_6芳基氧基羰基(C_{0-3}烷基)胺基，

[23]可經1至3個R的R^{3C}取代之C_6芳基氧基羰基(C_{0-3}烷基)胺基羰基(C_{0-3}烷基)胺基，

[24]C_{3-6}環烷基(C_{0-3}烷基)胺基羰基氧基，及

[25]可經由C_{1-5}烷基及C_{1-5}烷氧基所成群組選出之1至3個取代基取代之C_6芳基(C_{0-3}烷基)胺基羰基氧基。

R^3較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-3}烷基、

[3]氰基，

[4] 可經 1 至 4 個取代基 R^{3A}的取代基取代之$(C_{1-4}$烷基$)_{m3a}$-胺基羰基(m3a：0 至 1)、

[5]羥基羰基、

[6]鹵素原子、

[7]可經 1 至 2 個 C_6芳基或 1 至 2 個 C_6芳基氧基取代之 C_{1-4}烷基羰基$(C_{1-3}$烷基)胺基、

[8]C_6芳基羰基$(C_{0-3}$烷基)胺基(可經 C_{1-3}烷基(其可經 1 至 7 個鹵素原子取代)取代)、

[9]硝基、

[10]羥基、

[11]可經 1 至 3 個 R^{3B}取代之 C_{1-4}烷氧基、

[12]4 員雜環烷基氧基、

[13]可經 C_6芳基取代之$(C_{1-3}$烷基$)_{m3e}$-胺基羰基氧基(m3e：1)、

[14]6 員含氮雜環烷基胺基羰基、

[15]C_{1-3}烷基硫基、

[16]可經 C_{1-5}烷基(其可經 C_{1-3}烷氧基取代)取代之 5 員雜芳基、

[17]可經取代基 R^{3C}取代之 C_6芳基氧基羰基$(C_{0-3}$烷基)胺基羰基$(C_{0-3}$烷基)胺基、

[18]C_6環烷基(C_{0-2}烷基)胺基羰基氧基、及

[19]可經由C_{1-4}烷基及C_{1-3}烷氧基所成群組選出之1至2個取代基取代之C_6芳基(C_{0-3}烷基)胺基羰基氧基。

R^3再更較佳為

[1]氫原子、

[2]氰基、

[3]鹵素原子，

R^3又再較佳為

[1]氰基、

[2]鹵素原子。

R^{3A}較佳為

[1]C_6芳基、

[2]C_{1-5}烷氧基、

[3]5至6員雜芳基、

[4]C_6芳基磺醯基。

R^{3B}更較佳為

[1]羥基、

[2]C_{1-5}烷氧基、

[3]C_6芳基(C_{0-3}烷基)胺基羰基、

[4](C_{1-3}烷基)$_{m3d}$-胺基(m3d：0至2)、

[5]鹵素原子，

更較佳為

[1]羥基、

[2]C_{1-5}烷氧基。

R^{3C}較佳為

[1]可經 1 至 11 個鹵素原子取代之 C_{1-5}烷基、

[2]C_{1-5}烷氧基，

更較佳為

[1]可經 1 至 9 個鹵素原子取代之 C_{1-4}烷基、

[2]C_{1-3}烷氧基。

R^{8}較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 5 個取代基 R^{8A}取代之 C_{1-5}烷基、

[3]C_{2-5}烯基、

[4]可經 1 至 4 個取代基 R^{8B}取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[5]可經 1 至 4 個 C_{1-8}烷基取代之 5 至 6 員雜芳基、

[6]可經 1 至 3 個取代基 R^{8C}取代之$(C_{1-5}$烷基$)_{m8g}$-胺基羰基(m8g：0 至 2)、

[7]可經 1 至 2 個側氧基取代之 4 至 6 員雜環烷基$(C_{0-3}$烷基)胺基羰基、

[8]可經 1 至 4 個取代基 R^{8D}取代之 4 至 6 員含氮雜環烷基羰基、

[9]羥基羰基、

[10]可經 1 至 3 個羥基取代之 C_{1-5}烷氧基$(C_{0-3}$烷基)胺基羰基、

[11]鹵素原子、

[12]可經 1 至 2 個取代基 R^{8H}取代之$(C_{1-5}$烷基$)_{m8j}$-胺基(m8j：0 至 2)、

[13]羥基、

[14]可經 1 至 4 個取代基 R^{8E} 取代之 C_{1-5} 烷氧基、

[15]可經 1 至 5 個取代基 R^{8F} 取代之 4 至 6 員雜環烷基氧基、

[16]6 員雜芳基氧基、

[17](C_{1-5} 烷基)$_{m811}$-胺基磺醯基氧基(m811：0-2)、

[18]可經 1 至 4 個取代基 R^{8I} 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、

[19]可經 1 至 4 個取代基 R^{8G} 取代之 C_{1-5} 烷基磺醯基、

[20]可經 C_{1-3} 烷基取代之 6 員雜環烷基磺醯基、

[21]C_{2-5} 烯基氧基、及

[22]可經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-3} 烷基磺醯基氧基。

更較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 3 個取代基 R^{8A} 取代之 C_{1-3} 烷基、

[3]C2-4 烯基、

[4]可經 1 至 3 個取代基 R^{8B} 取代之 6 員雜環烷基、

[5]可經 1 至 2 個 C_{1-3} 烷基取代之 5 至 6 員雜芳基、

[6]可經 1 至 2 個取代基 R^{8C} 取代之(C_{1-3} 烷基)$_{m8g}$-胺基羰基(m8g：0 至 2)、

[7]可經 1 至 2 個側氧基取代之 4 至 6 員雜環烷基(C_{0-1} 烷基)胺基羰基、

[8]可經 1 至 2 個取代基 R^{8D} 取代之 6 員含氮雜環烷基羰基、

[9]羥基羰基、

[10]可經 1 至 2 個羥基取代之 C_{1-3} 烷氧基(C_{0-3} 烷基)胺基羰基、

[11]溴原子、

[12]可經 1 至 2 個取代基 R^{8H} 取代之(C_{1-3}烷基)$_{m8j}$-胺基(m8j：0 至 2)、

[13]羥基、

[14]可經 1 至 3 個取代基 R^{8E} 取代之 C_{1-5}烷氧基、

[15]可經 1 至 3 個 R 的取代基 R^{8F} 取代之 4 至 6 員雜環烷基氧基、

[16]6 員雜芳基氧基、

[17](C_{1-3}烷基)$_{m811}$-胺基磺醯基氧基(m811：0 至 2)、

[18]可經 1 至 2 個取代基 R^{8I} 取代之 C_{1-3}烷基硫基、

[19]可經 1 至 2 個取代基 R^{8G} 取代之 C_{1-3}烷基磺醯基、

[20]可經 C_{1-3}烷基取代之 6 員雜環烷基磺醯基、

[21]C_{2-3}烯基氧基、及

[22]三氟甲基磺醯基氧基，

再較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 3 個取代基 R^{8A} 取代之 C_{1-3}烷基、

[3]可經 1 至 3 個取代基 R^{8B} 取代之 6 員雜環烷基、

[4]可經 1 至 2 個 C_{1-3}烷基取代之 5 至 6 員雜芳基、

[5]可經 1 至 2 個側氧基取代之 4 至 6 員雜環烷基(C_{0-1}烷基)胺基羰基、

[6]可經 1 至 2 個取代基 R^{8D} 取代之 6 員含氮雜環烷基羰基、

[7]可經 1 至 2 個取代基 R^{8H} 取代之(C_{1-3}烷基)$_{m8j}$-胺基(m8j：0 至 2)、

[8]羥基、

[9]可經 1 至 3 個取代基 R^{8E} 取代之 C_{1-5} 烷氧基、

[10]可經 1 至 3 個取代基 R^{8F} 取代之 4 至 6 員雜環烷基氧基、

[11]6 員雜芳基氧基、

[12]可經 1 至 2 個取代基 R^{8I} 取代之 C_{1-3} 烷基硫基、

[13]可經 1 至 2 個取代基 R^{8G} 取代之 C_{1-3} 烷基磺醯基、及

[14]C_{2-3} 烯基氧基，

又再較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 3 個取代基 R^{8A} 取代之 C_{1-3} 烷基、

[3]可經 1 至 3 個取代基 R^{8B} 取代之 6 員雜環烷基、

[4]可經 1 至 2 個取代基 R^{8H} 取代之 $(C_{1-3}$ 烷基$)_{m8j}$-胺基(m8j: 0 至 2)、

[5]可經 1 至 3 個取代基 R^{8E} 取代之 C_{1-5} 烷氧基、及

[6]可經 1 至 3 個取代基 R^{8F} 取代之 4 至 6 員雜環烷基氧基、

再更較佳為

[1] 可經 1 個以上之下述 R^{8B} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

再為較佳者為

[1]可經至少 1 個之鹵素原子、C_{1-8} 烷基或側氧基取代之 4 至 10 員雜環烷基。

R^{8A} 較佳為

[8A-1]可經 1 至 4 個取代基 R^{8A1} 取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[8A-2]可經 1 至 11 個鹵素原子取代之$(C_{1-5}$ 烷基$)_{m8a}$-胺基

(m8a：0 至 2)、及

[8A-3]羥基；

R^{8A}更較佳為

[8A-1]可經 1 至 2 個取代基 R^{8A1}取代之 6 員雜環烷基、

[8A-2]可經 1 至 11 個鹵素原子取代之$(C_{1-3}$烷基$)_{m8a}$-胺基(m8a：0 至 2)、及

[8A-3]羥基。

R^{8A1}較佳為

[8A1-1]C_{1-5}烷基、

[8A1-2]C_{1-5}烷基磺醯基、

[8A1-3]$(C_{1-5}$烷基$)_{m8b}$-胺基磺醯基(m8b：0 至 2)、或

[8A1-4]側氧基，

更較佳為

[8A1-1]C_{1-3}烷基、

[8A1-2]C_{1-3}烷基磺醯基、或

[8A1-3]$(C_{1-3}$烷基$)_{m8b}$-胺基磺醯基(m8b：0)。

R^{8B}較佳為

[8B-1]可經 1 至 13 個取代基 R^{8B1}取代之 C_{1-6}烷基、

[8B-2]C_{2-6}炔基、

[8B-3]可經[1]氰基或[2]C_{1-6}烷基取代之 C_{3-6}環烷基、

[8B-4]可經 1 至 10 個取代基 R^{8B2}取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[8B-5]可經由[1]C_{1-5}烷氧基及[2]C_{3-6}環烷基所成群組選出之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6}烷氧基、

[8B-6]C_{1-5}烷氧基羰基、

[8B-7]C_{1-5}烷基磺醯基、

[8B-8]5至6員雜芳基磺醯基、

[8B-9]氰基，

[8B-10]可經1至2個取代基R^{8B3}取代之C_{1-6}烷醯基、

[8B-11]C_{3-8}環烷基羰基、

[8B-12](C_{1-5}烷基)$_{m8c}$-胺基磺醯基(m8c：0-2)、

[8B-13]C_{1-6}烷基磺醯基(C_{0-6}烷基)胺基、

[8B-14]可經1至3個取代基R^{8B4}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8d}$-胺基(m8d：0至2)、

[8B-15]羥基、

[8B-16](C_{1-6}烷基)$_{m8e}$-胺基羰基(m8e：0-2)、或

[8B-17]C_{1-4}烷氧基羰基胺基。

更較佳為

[8B-1]可經1至3個R的R^{8B1}取代之C_{1-5}烷基、

[8B-2]C_{2-5}炔基、

[8B-3]可經[1]氰基或[2]C_{1-6}烷基取代之C_{3-5}環烷基、

[8B-4]可經1至8個取代基R^{8B2}取代之4至6員雜環烷基、

[8B-5]可經由[1]C_{1-3}烷氧基及[2]C_{3-6}環烷基所成群組選出之1至2個取代基取代之C_{1-5}烷氧基、

[8B-6]C_{1-3}烷基磺醯基、

[8B-7]氰基、

[8B-8]可經取代基R^{8B3}取代之C_{1-6}烷醯基、

[8B-9]C_{3-5}環烷基羰基、

[8B-10](C_{1-3}烷基)$_{m8c}$-胺基磺醯基(m8c：1至2)、

[8B-11]C_{1-3}烷基磺醯基(C_{0-3}烷基)胺基、

[8B-12]可經 1 至 2 個取代基 R^{8B4} 取代之(C_{1-5}烷基)$_{m8d}$-胺基(m8d：0 至 1)、

[8B-13]羥基、或

[8B-14](C_{1-3}烷基)$_{m8e}$-胺基羰基(m8e：0-1)。

R^{8B1} 較佳為

[8B1-1]C_{3-6}環烷基、

[8B1-2]羥基、

[8B1-3]可經 1 至 2 個 C_{1-5}烷氧基取代之 C_{1-8}烷氧基、或

[8B1-4]氰基，

更較佳為

[8B1-1]C_{3-5}環烷基、

[8B1-2]羥基、

[8B1-3]可經 1 個 C_{1-3}烷氧基取代之 C_{1-8}烷氧基、或

[8B1-4]氰基。

R^{8B2} 較佳為

[8B2-1]鹵素原子、

[8B2-2]C_{1-6}烷基、

[8B2-3]側氧基、

[8B2-4]羥基、或

[8B2-5]重氫，

更較佳為

[8B2-1]氟原子、

[8B2-2]C_{1-3}烷基，

[8B2-3]側氧基、或

[8B2-4]羥基。

R^{8B3}較佳為

[8B3-1](C_{1-6}烷基)$_{m8f}$-胺基(m8f：0至2)，

更較佳為

[8B3-1](C_{1-3}烷基)$_{m8f}$-胺基(m8f：2)。

R^{8B4}較佳為

[8B4-1]C_{3-6}環烷基、或

[8B4-2]羥基。

R^{8C}較佳為

[8C-1]羥基、

[8C-2]可經(C_{1-3}烷基)$_{m8i}$-胺基磺醯基取代之(C_{1-3}烷基)$_{m8h}$-胺基(m8h：0至1)((m8i：0至2)、

[8C-3]C_{1-3}烷基磺醯基。

R^{8D}較佳為

[8D-1]可經取代基R^{8D1}取代之C_{1-6}烷基)、

[8D-2]羥基、

[8D-3]C_{1-3}烷基磺醯基、或

[8D-4]C_{1-4}烷氧基羰基。

R^{8D1}較佳為

[8D1-1]羥基、或

[8D1-2]C_{1-3}烷氧基。

R^{8H}較佳為

[8H-1]4至6員雜環烷基。

R^{8E}較佳為

[8E-1]羥基、

[8E-2]可經1至2個取代基R^{8E7}取代之C_{1-8}烷氧基、

[8E-3]C_{1-3}烷基磺醯基、

[8E-4]C_{1-4}烷氧基羰基、

[8E-5]可經1至2個取代基R^{8E1}取代之4至6員含氮雜環烷基羰基、

[8E-6]可經取代基 R^{8E2} 取代之$(C_{1-5}$烷基$)_{m8k1}$-胺基(m8k1：0至2)、

[8E-7]可經1至4個取代基R^{8E3}取代之4至6員雜環烷基、

[8E-8]5至6員雜芳基、

[8E-9]可經1至2個取代基R^{8E6}取代之$(C_{1-6}$烷基$)_{m8k2}$-胺基羰基(m8k2：0至2)、

[8E-10]可經取代基R^{8E7}取代之C_{1-5}烷氧基、

[8E-11]C_{1-3}烷基硫基、

[8E-12]C_{1-3}烷基亞磺醯基、

[8E-13]C_{1-5}烷基磺醯基、

[8E-14]C_{1-3}烷基磺醯基$(C_{0-8}$烷基)胺基、

[8E-15]可經1至3個C_{1-5}烷基取代之4至6員雜環烷基磺醯基$(C_{0-3}$烷基)胺基，

更較佳為

[8E-1] 可經1個以上R的R^{8E2}取代之$(C_{1-3}$烷基$)_{m8k1}$-胺基(m8k1：2)、

[8E-2]可經1個以上之R^{8E7}取代之C_{1-8}烷氧基、

[8E-3]C_{1-3}烷基磺醯基、

[8E-4]可經取代基 R^{8E2} 取代之(C_{1-5}烷基)$_{m8k1}$-胺基(m8k1：0至2)、

[8E-5]可經1至4個取代基 R^{8E3} 取代之4至6員雜環烷基、

[8E-6]可經1至2個 C_{1-3}烷基取代之4至6員雜環烷基磺醯基胺基。

R^{8E1}較佳為

[8E1-1]C_{1-4}烷氧基羰基、

[8E1-2]C_{1-3}烷醯基、

[8E1-3]C_{1-5}烷基磺醯基、

[8E1-4](C_{1-3}烷基)$_{m8k3}$-胺基磺醯基(m8k3：0至2)、

[8E1-5]4至6員雜環烷基。

R^{8E2}較佳為

[8E2-1]羥基、

[8E2-2]C_{1-6}烷氧基羰基、

[8E2-3]可經羥基取代之 C_{1-8}烷基取代之 C_{3-6}環烷基、

[8E1-4]可經由[1](C_{1-3}烷基)$_{m8k4}$-胺基(m8k4：0至2)及[2]鹵素原子所成群組選出之1至3個取代基取代之 C_{1-5}烷醯基、

[8E2-5](C_{1-3}烷基)$_{m8k5}$-胺基羰基(m8k5：0至2)、

[8E2-6]C_{1-3}烷基磺醯基、

[8E2-7](C_{1-3}烷基)$_{m8k6}$-胺基磺醯基(m8k6：0-1)(可經 C_{1-4}烷氧基羰基取代)。

更較佳為

[8E2-1]羥基。

R^{8E3}較佳為

[8E3-1]可經由[1]羥基及[2]C_{1-3}烷基羰基氧基所成群組選出之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基、

[8E3-2]C_{1-4}烷基羰基氧基、

[8E3-3]羥基、

[8E3-4]C_{3-5}環烷基、

[8E3-5]C_{1-4}烷氧基羰基、

[8E3-6]C_{1-5}烷基磺醯基、

[8E3-7](C_{1-3}烷基)$_{m8k8}$-胺基羰基(m8k8：0至2)、

[8E3-8]可經羥基取代之C_{1-3}烷醯基、

[8E3-9]側氧基、或

[8E3-10]可經由[1]C_{1-3}烷醯基、[2]C_{1-4}烷氧基羰基及[3]C_{1-3}烷基磺醯基所成群組選出之1至3個取代基取代之4至6員雜環烷基，

更較佳為

[8E3-1](C_{1-3}烷基)$_{m8k8}$-胺基羰基(m8k8：0至2)、或

[8E3-2]側氧基。

R^{8E4}較佳為

[8E4-1]4至6員雜環烷基、

[8E4-2]C_{1-3}烷醯基、

[8E4-3]C_{1-3}烷氧基羰基、

[8E4-4]C_{1-3}烷基磺醯基、

[8E4-5]C_{1-3}烷基胺基磺醯基。

R^{8E6}較佳為

[8E6-1]C_{2-3}烯基羰基氧基、

[8E6-2]羥基、

[8E6-3]氰基、

[8E6-4]可經 1 至 2 個羥基取代之(C_{1-3}烷基)$_{m8k9}$-胺基(m8k9：0 至 2)、

[8E6-5]可經羥基取代之 C_{1-3}烷氧基、

[8E6-6]C_{1-4}烷基羰基氧基、

[8E6-7]可經 1 至 3 個 C_{1-8}烷基取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[8E6-8]5 至 6 員雜芳基。

R^{8E7}較佳為

[8E7-1]羥基、

[8E7-2]可經羥基取代之 C_{1-3}烷氧基。

R^{8F}較佳為

[8F-1]可經 1 至 3 個取代基 R^{8F1}取代之 C_{1-5}烷基、

[8F-2]C_{3-6}環烷基、

[8F-3]可經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-3}烷醯基、

[8F-4]C_{1-5}烷基羰基氧基、

[8F-5]C_{1-5}烷氧基羰基、

[8F-6]可經 1 至 3 個取代基 R^{8F2}取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[8F-7]C_{1-5}烷基磺醯基、或

[8F-8]羥基；

更較佳為

[8F-1]可經取代基 R^{8F1}取代之 C_{1-3}烷基、

[8F-2]C_{3-5}環烷基、

[8F-3]可經取代基 R^{8F2} 取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[8F-4]C_{1-3} 烷基磺醯基，

R^{8F1} 較佳為

[8F1-1]羥基、

[8F1-2]C_{1-5} 烷氧基、或

[8F1-3]鹵素原子。

R^{8F2} 較佳為

[8F2-1]4 至 6 員雜環烷基、

[8F2-2]C_{1-5} 烷氧基羰基、或

[8F2-3]C_{1-3} 烷基磺醯基。

R^{8G} 較佳為

[8G-1]羥基羰基

[8G-2]羥基、或

[8G-3]$(C_{1-5}$ 烷基$)_{m813}$-胺基(m813：0 至 2)。

R^{9} 較佳為

[1]氫原子、

[2]可經 1 至 8 個取代基 R^{9A} 取代之 C_{1-8} 烷基、

[3]C_{2-6} 烯基、

[4]可經 1 至 6 個取代基 R^{9C} 取代之 C_{2-8} 炔基、

[5]C_{3-6} 環烷基、

[6]可經 1 至 5 個取代基 R^{9D} 取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[7]可經 1 至 2 個取代基 R^{9E} 取代之 C_6 芳基、

[8]可經 1 至 3 個 C_{1-5} 烷基取代之 5 至 6 員雜芳基、

[9]氰基、

[10]C_{1-6}烷醯基、

[11]可經 C_{1-5}烷基取代之 4 至 6 員含氮雜環烷基羰基、

[12]鹵素原子、

[13]可經取代基 R^{9F}取代之(C_{1-4}烷基)$_{m9c}$-胺基(m9c：0 至 2)、

[14]羥基、

[15]可經 1 至 5 個取代基 R^{9G}取代之 C_{1-6}烷氧基、

[16]可經 1 或 2 個之 4 至 6 員雜環烷基取代之 4 至 6 員雜環烷基氧基、

[17]可經(C_{1-3}烷基)$_{m9f}$-胺基取代之 C_{1-5}烷基硫基(m9f：0 至 2)、

[18]可經(C_{1-3}烷基)$_{m9g}$-胺基取代之 C_{1-5}烷基磺醯基(m9g：0 至 2)、

[19](C_{1-3}烷基)$_{m9h}$-胺基磺醯基(m9h：0 至 2)、

[20]可經 C_{1-3}烷基取代之 4 至 6 員含氮雜環烷基磺醯基，

更較佳為

[1]氫原子、

[2]可經取代基 R^{9A}取代之 C_{1-6}烷基、

[3]C_{2-5}烯基、

[4]可經取代基 R^{9C}取代之 C_{2-8}炔基、

[5]C_{3-6}環烷基、

[6]可經取代基 R^{9D}取代之 4 至 6 員雜環烷基、

[7]可經 C_{1-5}烷基取代之 5 至 6 員雜芳基、

[8]氰基、

[9]C_{1-3}烷醯基、

[10]鹵素原子、

[11](C1-4烷基)$_{m9b}$-胺基(m9b：0)、

[12]羥基、

[13]可經1至3個取代基R^{9G}取代之C_{1-6}烷氧基、

[14]可經4至6員雜環烷基取代之4至6員雜環烷基氧基、

又再較佳為

[1]氫原子、

[2]可經1個以上之取代基R^{9A}取代之C_{1-8}烷基、

[3]可經1個以上之取代基R^{9B}取代之C_{2-8}烯基、

[4]可經1個以上之取代基R^{9C}取代之C_{2-8}炔基、

[5]C_{3-8}環烷基、

[6]鹵素原子，

再更較佳為

[1]氫原子、

[2]可經1個以上之取代基R^{9A}取代之C_{1-8}烷基、

[3]可經1個以上之取代基R^{9C}取代之C_{2-8}炔基。

R^{9A}較佳為

[9A-1]C_{3-6}環烷基、

[9A-2]可經1至3個取代基R^{9A1}取代之4至6員雜環烷基、

[9A-3]羥基、或

[9A-4]C_{1-6}烷氧基，

更較佳為

[9A-1]可經取代基R^{9A1}取代之4至6員雜環烷基、

[9A-2]羥基、或

[9A-3]C_{1-3}烷氧基。

R^{9A1}較佳為

[9A1-1]C_{1-5}烷基、

[9A1-2]C_{3-5}環烷基、或

[9A1-3]4至6員雜環烷基，

更較佳為

[9A1-1]C_{1-3}烷基、

[9A1-2]C_3環烷基、或

[9A1-3]4員雜環烷基。

R^{9C}較佳為

[9C-1]C_{1-8}烷氧基、

[9C-2]可經1至2個C_6芳基取代之(C_{1-5}烷基)$_{m9b}$-胺基(m9b：0至2)、

[9C-3]可經1至3個取代基R^{9C1}取代之4至6員雜環烷基、

[9C-4]C_{3-6}環烷基、

[9C-5]羥基、或

[9C-6]羥基羰基；

更較佳為

[9C-1]C_{1-5}烷氧基、

[9C-2]可經1至2個C_6芳基取代之(C_{1-3}烷基)$_{m9b}$-胺基(m9b：2)、

[9C-3]可經1至2個取代基R^{9C1}取代之4至6員雜環烷基、

[9C-4]C_{3-5}環烷基、

[9C-5]羥基。

R^{9C1}較佳為

[9C1-1]C_{3-5}環烷基、

[9C1-2]4至6員雜環烷基、或

[9C1-3]側氧基，

更較佳為

[9C1-1]C_3環烷基、

[9C1-2]4至6員雜環烷基、或

[9C1-3]側氧基。

R^{9D}較佳為

[9D-1]可經1至2個4至6員雜環烷基取代之C_{1-5}烷基、

[9D-2]C_{3-5}環烷基、

[9D-3]4至6員雜環烷基、或

[9D-4]C_{1-3}烷基磺醯基；

更較佳為

[9D-1]可經4至6員雜環烷基取代之C_{1-5}烷基、

[9D-2]4至6員雜環烷基、或

[9D-3]甲基磺醯基。

R^{9E}較佳為

[9E-1]鹵素原子、

[9E-2]羥基、

[9E-3]羥基羰基、或

[9E-4]可經羥基取代之C_{1-3}烷基。

R^{9F}較佳為

[9F-1]C_{1-3}烷基磺醯基、

[9F-2](C_{1-3}烷基)$_{m9f1}$-胺基磺醯基(m9f1：0至2)、或

[9F-3]可經(C_{1-3}烷基)$_{m9f2}$-胺基取代之C_{1-3}烷醯基(m9f2：0至2)。

R^{9G}較佳為

[9G-1]羥基、

[9G-2]羥基羰基、

[9G-3]可經C_{1-3}烷氧基取代之C_6芳基、

[9G-4](C_{1-3}烷基)$_{m9g1}$-胺基(m9g1：0至2)、

[9G-5]可經1至3個取代基R^{9G1}取代之C_{1-5}烷氧基、或

[9G-6]5至6員雜芳基，

更較佳為

[9G-1]羥基、

[9G-2](C_{1-3}烷基)$_{m9g1}$-胺基(m9g1：0至2)、

[9G-3]可經取代基R^{9G1}取代之C_{1-3}烷氧基、或

[9G-4]5至6員雜芳基。

R^{9G1}較佳為

[9G1-1]C_{1-3}烷氧基、或

[9G1-2]羥基羰基。

較佳地，A^5為NH且其餘為C，R^3為氰基，R^6及$R^{6'}$為甲基，R^8為(1)氫原子、(2)可經1個以上之R^{8A}取代之C_{1-8}烷基、(3)C_{2-8}烯基、(4)可經1個以上之R^{8B}取代之4至10員雜環烷基、(5)可經C_{1-8}烷基取代之5至14員雜芳基、(6)可經1個以上之R^{8C}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8g}$-胺基羰基、(7)可經1個以上之R^{8D}取代之4至10員含氮雜環烷基羰

基、(8) 羥基羰基、(9) 可經 1 個以上之羥基取代之 C_{0-8}烷氧基(C_{0-8}烷基)胺基羰基、(10) 鹵素原子、(11) 羥基、(12) 可經 1 個以上之 R^{8E}取代之 C_{1-8}烷氧基、(13) 可經 1 個以上之 R^{8F}取代之 4 至 10 員雜環烷基氧基、(14) 可經 1 個以上之 C_{1-8}烷基取代之胺基磺醯基氧基、(15) 可經(C_{1-8}烷基)$_n$-胺基取代之 C_{1-8}烷基硫基、或(16) 可經 R^{8G}取代之 C_{1-8}烷基磺醯基，R^9為(1) 氫原子、(2)可經 1 個以上之 R^{9A}取代之 C_{1-8}烷基、(3)可經 1 個以上之 R^{9B}取代之 C_{2-8}烯基、(4) 可經 1 個以上之 R^{9C}取代之 C_{2-8}炔基、(5) C_{3-8}環烷基、(6) 可經 1 個以上之 R^{9D}取代之 4 至 10 員雜環烷基、(7) 可經 1 個以上之 R^{9E}取代之 C_{6-10}芳基、(8) 可經 C_{1-8}烷基取代之 5 至 14 員雜芳基、(9) 氰基、(10) C_{1-8}烷醯基、(11) 可經 C_{1-8}烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基、(12) 鹵素原子、(13) 可經 1 個以上之 R^{9F}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m9c}$-胺基、(14) C_{1-8}烷基磺醯基胺基、(15) 硝基、(16) 羥基、(17) 可經 1 個以上之 R^{9G}取代之 C_{1-8}烷氧基、(18) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9f}$-胺基取代之 C_{1-8}烷基硫基、(19) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9g}$-胺基取代之 C_{1-8}烷基磺醯基、(20) (C_{1-8}烷基)$_{m9h}$-胺基磺醯基、或(21) 可經 C_{1-8}烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基磺醯基，及 R^1、R^2、R^5、R^7及 R^{10}係如上所述。

更較佳地，A^5為 NH 且其餘為 C，R^3為氰基，R^6及 $R^{6'}$為甲基，R^8為(1) 氫原子、(2) 可經 1 個以上之 R^{8A}取代之 C_{1-8}烷基、(3) 可經 1 個以上之 R^{8B}取代之 4 至 10 員雜環烷基、或(4) 可經 1 個以上之 R^{8E}取代之 C_{1-8}烷氧基，R^9為(1)

氫原子、(2) 可經 1 個以上之 R^{9A} 取代之 C_{1-8} 烷基、(3) 可經 1 個以上之 R^{9C} 取代之 C_{2-8} 炔基、(4) C_{3-8} 環烷基、或(5) 鹵素原子，及 R^1、R^2、R^5、R^7 及 R^{10} 為氫原子。

本發明中，式(I)所示化合物之鹽，例如，包含鹽酸鹽、溴化氫鹽、碘化氫鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、水楊酸鹽等羧酸鹽，或鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽等鹼土金屬鹽；銨鹽、烷基銨鹽、二烷基銨鹽、三烷基銨鹽、四烷基銨鹽等銨鹽。該等鹽可藉由將該化合物與可使用於醫藥品製造之酸或鹼接觸而製造。

本發明中式(I)所示化合物或其鹽，可為無水物，亦可形成水合物等溶媒合物。本文中之「溶媒合」意指溶液中之溶質分子或離子強力地拉附其所鄰接之溶媒分子，成為一個分子集團的現象，例如溶媒為水時稱為水合。溶媒合物可為水合物、非水合物之任一者。非水合物可使用醇(例如，甲醇、乙醇、正丙醇)、二甲基甲醯胺等。

再者，本發明之化合物或其鹽，可存在為任何互變異構形態，例如烯醇及亞胺形態、酮及烯胺形態、以及其等之混合物。互變異構物於溶液中，係以互變異構組的混合物存在。固體的形態中，通常其中一種的互變異構體為優勢。雖有揭示其中一種互變異構體的情況，但本發明中，係包含本發明化合物全部的互變異構物。

本發明中，包含式(I)所示化合物之全部的立體異構物

(例如，鏡像異構物、非鏡像(包含順式及反式之幾何異構物))、前述異構物之消旋體、以及其他混合物。例如，本發明化合物，式(I)可具有1個以上的不對稱點，本發明包含此等化合物之消旋混合物、非鏡像混合物、以及鏡像異構物。

本發明之化合物為游離體時，該化合物可形成之鹽或其等之水合物或溶媒合物的狀態，可根據習知方法變換。

再者，本發明化合物，以該化合物之鹽、水合物、或溶媒合物取得時，可根據習知方法變換為游離物。

本發明包含式(I)所示化合物之全部同位素。本發明化合物之同位素為至少一個原子，經以原子編號(質子數)相同而質量數(質子數與中子數的和)不同之原子取代者。本發明化合物所包含之同位素之例為氫原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子等，分別包含 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl 等。特別地，如 ^{3}H 或 ^{14}C 等，發出放射能而崩解之放射性同位素，於醫藥品或化合物之體內組織分布試驗等時為有用的。安定同位素，由於不發生崩解、存在量幾乎不變動、無放射能，可安全地使用。本發明化合物之同位素係藉由將合成中所使用之試劑，取代為含有對應同位素之試劑，可根據習知方法而變換。

再者，本發明之化合物(I)，亦可以前藥的形式投藥。本文中，本發明之「前藥」意指投藥後，於生理條件下，藉由酵素或非酵素的分解，變換為式(I)化合物或製藥上容

許之鹽之式(I)化合物的衍生物。前藥於投藥至患者時可為惰性，惟於活體內變換為活性的式(I)化合物而存在。

例如，前藥係於特定的 pH 時，或藉由酵素的作用而轉化為所期望的藥物形態。典型的前藥係於活體內生成游離酸之化合物、具有水解性酯殘基之化合物。此種水解性酯殘基，並不以該等為限定，例如包含游離氫(例如，式(I)中之 Y 具有羧基時，該羧基中的游離氫)經 C_{1-4}烷基、C_{2-7}烷醯基氧基甲基、具有 4 至 9 個碳原子之 1-(烷醯基氧基)乙基、具有 5 至 10 個碳原子之 1-甲基-1-(烷醯基氧基)-乙基、具有 3 至 6 個碳原子之烷氧基羰基氧基甲基、具有 4 至 7 個碳原子之 1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 個碳原子之 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 個碳原子之 N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有 4 至 10 個碳原子之 1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆醯內酯基、γ-丁內酯-4-基、二-N,N-(C_{1-2})烷基胺基(C_{2-3})烷基(例如 N,N-二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C_{1-2})烷基、N,N-二(C_{1-2})烷基胺甲醯基-(C_{1-2}) 烷基、N-六氫吡啶基(C_{2-3})烷基、N-吡咯啶基(C_{2-3}) 烷基、或 N-嗎啉基(C_{2-3})烷基取代之具有羧基部分之殘基。

代表性的製造方法

本發明相關之式(I)所示化合物例如雖然可根據以下方法製造，但本發明化合物之製造方法不以該等為限。再者，必要時可改變取代基導入等反應步驟的順序。本發明之化合物雖為任一文獻皆未記載之新穎化合物，但可根據

習知的化學方法予以製造。而製造時所使用之原料化合物，可為市售者，或者必要時可根據常法予以製造。

以下表示反應步驟之式中，A^1至A^{10}及R^1至R^{10}於式(I)中之定義係如下述者。PR^1至PR^{10}各自表示與式(I)之定義中之R^1至R^{10}為相同定義或者藉由官能基修飾或脫保護而變換為R^1至R^{10}之基。

以下的反應式中所使用之其他簡稱，為具有該技術領域中具有通常知識者所理解之意義者。

PG 表示保護基(例如甲基、乙基、第三丁基、苄基、取代之苄基、乙醯基、第三丁氧基羰基、苄基氧基羰基、甲磺醯基、三氟甲磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、四氫哌喃基等)，於以下所示之製造方法中，所定義之基係於實施方法的條件下可能遭遇不期望的化學轉換時，藉由使用官能基的保護、脫保護等手段，而可實施製造。

本文中之保護基的選擇與脫除操作，可列舉例如「Greene And Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis"(第 4 版, John Wiley & Sons, 2007 年)」中所記載的方法，根據反應條件將該等適宜使用即可。

LG 表示氟、氯、溴、碘、甲磺酸根、三氟甲磺酸根等可適用於該等反應中之脫離基。

再者，以下之一般合成法及實施例中所泛用之簡稱、化學式中所對應之試劑或溶媒的名稱表示於下文。

9-BBN　　9-硼雙環[3.3.1]壬烷

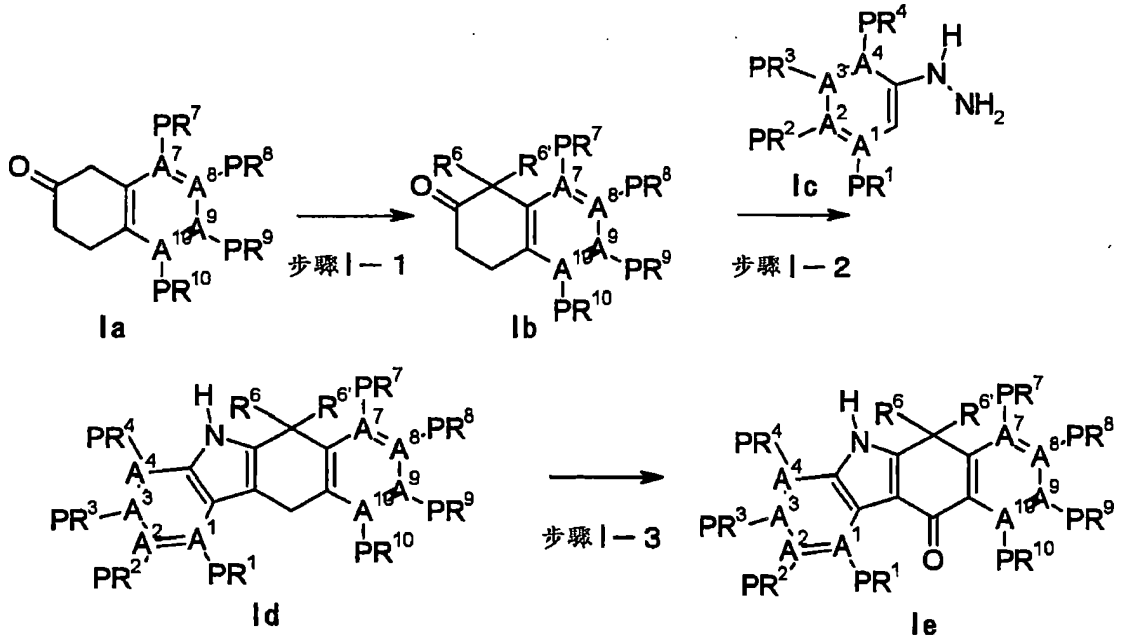
AcOH	乙酸
BINAP	2,2’-雙(二苯基膦基)-1,1’-聯萘
BF_3OEt_2	三氟化硼合乙醚
t-BuOK	第三丁醇鉀
n-BuLi	正丁基鋰
t-BuONa	第三丁醇鉀
CDI	羰基二咪唑
CPME	c-戊基甲基醚
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
DPPF	雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
HOBt	1-羥基苯并三唑
KHMDS	六甲基二矽氮烷鉀鹽
LDA	二異丙基胺化鋰

LiHMDS	六甲基二矽氮烷鋰鹽
MeCN	乙腈
MeI	甲基碘
MeOH	甲醇
MTBE	第三丁基甲基醚
NAHMDS	六甲基二矽氮烷鈉鹽
NMP	N-甲基吡咯啶酮
$Pd_2(dbA)_3$	叁(二苄叉丙酮)二鈀(0)
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀
$PdCl_2(CH_3CN)_2$	二氯(雙乙腈) 鈀(II)
$PdCl_2(PPh_3)_2$	二氯雙(三苯基膦) 鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯基膦) 鈀(0)
P(t-Bu)$_3$	三第三丁基膦
PPh_3	三苯基膦
P(o-tol)$_3$	三(o-甲苯基)膦
TEA	三乙基胺
TEMPO	2,2,6,6-四甲基六氫吡啶 1-氧化物
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
TFE	三氟乙醇
THF	四氫呋喃
TMAD	1,1’-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)
TMSCl	三甲基矽烷基氯化物
TMSI	三甲基矽烷基碘化物

DAvePhos	2-二環已基膦基-2’-(N,N-二甲基胺基)聯苯
JohnPhos	2-(二-第三丁基膦基)聯苯
c-Hexyl JohnPhos	2-(二環已基膦基)聯苯
S-Phos	2’,6’-二甲氧基-2-(二環已基膦基)聯苯
X-Phos	2’,4’,6’-三異丙基-2-(二環已基膦基)聯苯
t-ButylX-Phos	2’,4’,6’-三異丙基-2-(二-第三丁基膦基)聯苯
XAntphos	4,5’-雙(二苯基膦基)-9,9’-二甲基二苯并哌喃

製造方法 I

構築式(I)中之 A^5 為 N、R^5 為 H 時之骨架的方法之一。



步驟 I-1

環狀酮衍生物 Ia 的烷基化步驟。該步驟可將環狀酮 Ia

於鹼的存在下與對應 R^6 及 $R^{6'}$ 之烷基化劑反應予以實施，例如參考 Journal of the American Chemical Society, 115 (23), 10628-36；1993, Organic Letters, 9(24), 5027-5029；2007 中所記載的方法而可實施。反應係以觸媒的存在或不存在下、溶媒中、-20℃至溶媒沸點的反應條件進行。R^6 與 $R^{6'}$ 非為氫原子而為不同原子團時，反應順序可任意選擇，可階段性地進行單離精製亦可連續性地進行反應。

烷基化劑可列舉甲基碘、乙基碘、2-碘丙烷、1,4-二溴丁烷、1,1'-氧基雙(2-溴乙烷) 等烷基鹵化物，二甲基硫酸、甲烷磺酸甲酯、甲苯磺酸甲酯、三氟甲烷磺酸甲酯等磺酸酯，較佳為甲基碘等烷基鹵化物。觸媒可列舉氯化四丁基銨、四丁基硫酸氫銨(tetrabutylammonium hydrosulfate) 等相轉移觸媒，較佳為四丁基硫酸氫銨。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等無機鹼，或 t-BuOK、t-BuONa、吡啶、TEA、DIPEA、LDA、LiHMDS、n-BuLi 等有機鹼，較佳為氫氧化鉀、第三丁醇鉀、第三丁醇鉀。溶媒可列舉例如甲苯、二甲苯、正己烷、環己烷、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、二氯甲烷、四氯化碳、THF、二噁烷、乙腈等，水、甲醇、乙醇等及其等之混合物，較佳為水-THF 之混合溶媒、THF。

步驟 I-2

根據 Fischer 法之咔唑骨架 Id 的合成。一般而言該步驟可將環狀酮 Ib 於聯胺化合物 Ic 與酸的存在下、溶媒中或將該酸本身作為溶媒、以 0℃至溶媒沸點之反應條件進

行反應，例如參考 Journal of Heterocyclic Chemistry, 28(2), 321-3；1991, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(24), 6479-6481 所記載的方法而實施。再者，反應速度慢時，參考例如 Organic Letters (2006), 8(3), 367-370 所記載的條件等，亦可使用氯化鋅觸媒。藉由苯基腙的生成過程與 σ 鍵重排(sigmatropic rearrangement)的過程所成之反應，可階段性地進行單離精製亦可連續性地進行反應。再者，該步驟中有經由原料的芳基聯胺的構造而賦予作為反應製品位置異構物的情況。該等位置異構物可分離亦可以混合物使用於其次的步驟。

反應中所使用的酸，可列舉蟻酸、乙酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、TFA、鹽酸、硫酸、對-甲苯磺酸吡啶鎓等，較佳為乙酸、硫酸、TFA。溶媒可列舉甲苯、二甲苯、NMP、DMF、DMA、DMSO、環丁碸、二噁烷、DME、TFE、二乙二醇、三乙二醇等及其等之混合物。

步驟 I-3

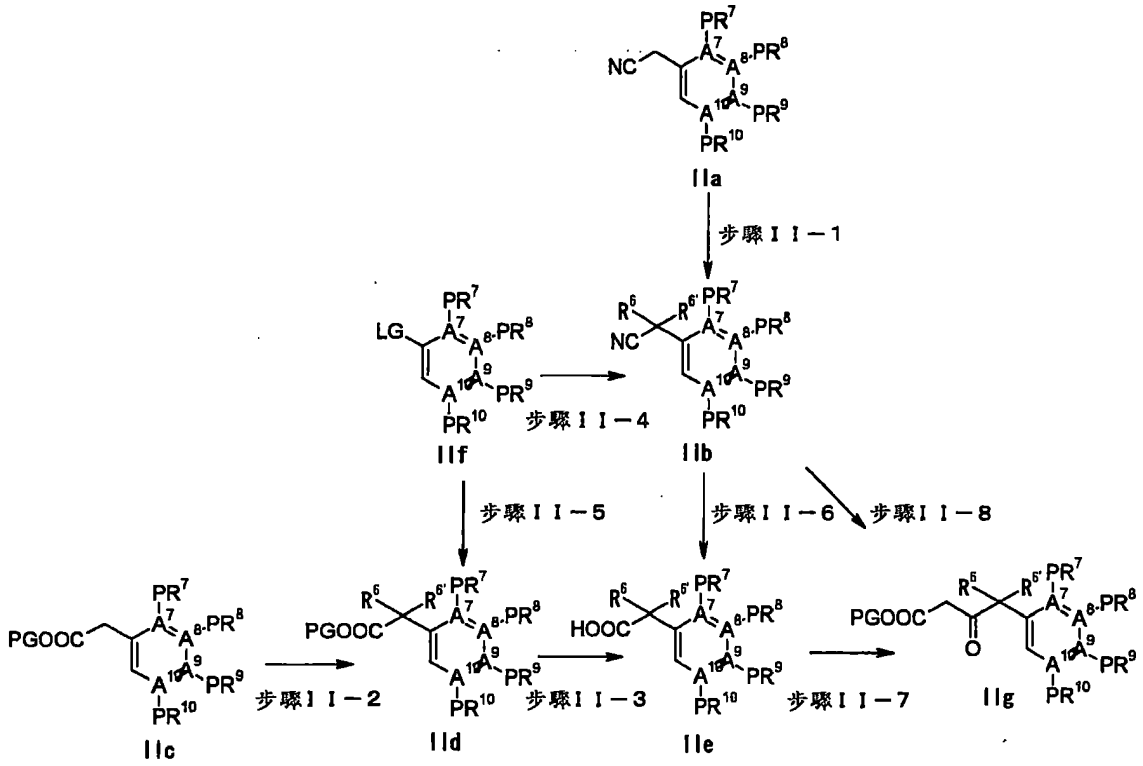
咔唑骨架 Id 之 11 位苄基位之氧化的步驟。該步驟係於觸媒的存在或不存在下，將氧化劑於溶媒中，藉由使其與機直反應而進行，以-20℃至溶媒沸點的反應條件進行。反應條件例如可參考 Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824；2008 所記載的方法等。

反應中所使用之氧化劑以及觸媒係可將 DDQ、mCPBA 等過酸，硝酸鈰銨(IV) (CAN)、過錳酸鉀、過錳酸鋇等過錳酸鹽，亞氯酸鈉、過氧化氫、N-羥基酞醯亞胺等單獨或

組合使用，較佳為 DDQ、N-羥基酞醯亞胺。反應中所使用之溶媒可列舉水、第三丁醇、乙腈、THF、二氯甲烷、乙酸乙酯等及其等之混合物，較佳為 THF。

製造方法 II

構築式(I)所示化合物之骨架時 β-酮酯中間體 IIg 的製造方法之例。



步驟 II-1、步驟 II-2

腈 IIa 或羧酸酯 IIc 之 α 位的烷基化步驟，可於鹼的存在下、溶媒中，使與對應 R^6 及 $R^{6'}$ 之烷基化劑以-20℃至溶媒沸點的反應條件反應而實施，例如可參考 *J.Org.Chem.*, 2007, 72(25), 9541-9549, European Journal of Organic Chemistry (21), 3449-3462 所記載的方法等。反應試劑、條件的選擇與步驟 I-1 相同。

步驟 II-3

羧酸酯 IId 的酯加水分解步驟。該步驟係於水性溶媒中、無機鹼的存在下，藉由於反應溫度 0℃至溶媒沸點的加水分解而進行的方法，例如可參考 Tetrahedron Lett 3529, 1977 所記載的方法而實施。或者藉由於酸存在下的水解方法亦可實施，例如可參考 J. Am. Chem. Soc, 1977, 99, 2353 所記載的方法。無機鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等，較佳為氫氧化鈉、氫氧化鉀。溶媒可將水、甲醇、乙醇、四氫呋喃、二噁烷等單獨或組合使用，較佳為含水甲醇、含水乙醇。酸水解中所使用之酸可將鹽酸、硫酸、三氟乙酸、甲烷磺酸等單獨或組合使用，較佳為硫酸。

步驟 II-4、步驟 II-5

羧酸酯或腈之 α 位的直接(雜) 芳基化步驟。該步驟係將具有脫離基之芳香族化合物 IIf 與羧酸酯或腈於鹼的存在下使其作用，藉由 SNAr 反應而可實施，例如可使用 *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122,* 712-713 所記載的方法。或者將具有脫離基之芳香族化合物 IIf 於觸媒與配體的存在下，與羧酸酯或腈於鹼的存在下使其作用而可實施，可列舉例如 Org. Lett, 2008, 10(8), 1545, J. Org. Chem. 2003,68, 8003, Angew. Chem. Int. Ed. 2003,42, 5051 所記載的方法等。

反應中所使用之鹼，可使用磷酸鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉、LiHMDS、NAHMDS、LDA、二環己基胺化鋰、2,2, 6,6-四甲基吡咯啶鋰、KHMDS、t-BuONa、t-BuOK 等，較佳為 NAHMDS、KHMDS、t-BuONa。

反應中所使用之觸媒、配體、或觸媒配體複合物，例如可使用乙酸鈀、$Pd_2(dbA)_3$、π 一烯丙基鈀氯化物二聚體、$PdCl_2(CH_3CN)_2$、三烷基含磷二環有機非離子超強鹼(Proazaphosphatrane)、$\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$、$PPh_3$、$P(o\text{-}tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t\text{-}Bu)_3$、DAvePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-Butyl X-Phos、XAntphos、4,5-雙[雙(3, 5-雙三氟甲基苯基)苯胺基膦酸基]-9, 9-二甲基-9H-二苯并哌喃、1,3-二烯丙基二氫咪唑鎓鹽等，較佳為三異丁基含磷二環有機非離子超強鹼。

步驟 II-6

腈 IIb 成為羧酸之水解步驟。該步驟可於酸存在下，以 0℃至溶媒沸點的反應條件藉由水解的方法而實施，可列舉例如 Tetrahedron, 64(36), 8464-8475；2008 所記載的條件等。反應可以酸本身作為溶媒亦可以溶媒稀釋。或者亦可於無機鹼的存在下以 0℃至溶媒沸點的反應條件進行水解，可使用 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 749-754；2008 所記載的條件等。

反應係由腈 IIb 成為羧醯胺之水解以及進一步成為羧酸的轉換過程所成，可階段性地進行單離精製亦可連續性地進行反應。

反應中所使用之酸可列舉甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、鹽酸、硫酸等。溶媒可列舉甲苯、二甲苯、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇、三乙二醇、TFE等及其等之混合物。無機鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、

碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等。

步驟 II-7

由羧酸 IIe 成為 β-酮酯的轉換步驟。該步驟係將原料羧酸於溶媒中，經由活性化劑之酸氯化物(acid chloride)，以 0℃至溶媒沸點的反應條件使其轉換成活性酯等。其後，酸氯化物、活性酯係伴隨丙二酸單酯的烯醇化(enolate)與脫碳酸，以 0℃至溶媒沸點的反應條件使其反應而賦予目的物。反應條件可使用例如 *J. Chem. Soc. Perkin TrAns. 1* 1988, 2345-2352, *Synthesis* 1993,290-292 所記載的方法。羧酸的活性化劑方法可使用亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷等轉換為酸氯化物的方法，或使用 CDI 等轉換為活性酯的方法，較佳為亞硫醯氯、CDI。經活性化之羧酸可於該狀態進行單離精製亦可連續性地進行反應。丙二酸單酯乙醇鹽的產生方法，可使用氯化鎂等鎂鹽與丙二酸單酯(及其鹽)之組合或使用異丙基鎂氯化物等格利雅試劑(Grignard’s reagent)與丙二酸單酯(及其鹽)等。為了改善反應收率，亦可於反應系中添加 TEA、DIPEA 等有機鹼。溶媒可列舉甲苯、二甲苯、MeCN、THF，CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、環丁碸、二噁烷、DME 等及其等之混合物，較佳為 MeCN、THF、DME。

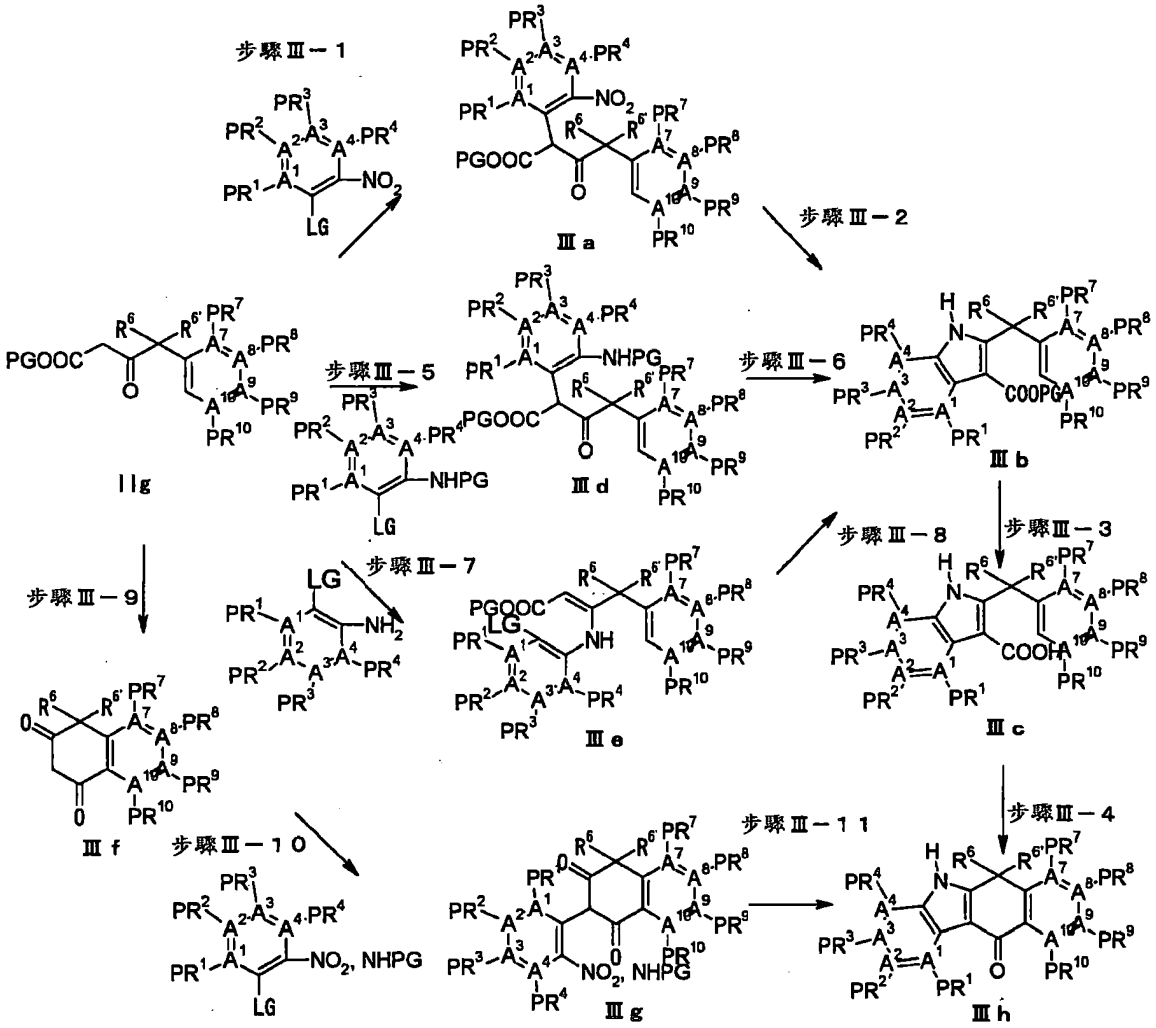
步驟 II-8

由腈 IIb 成為 β-酮酯的轉換步驟。該步驟可藉由稱為 Blaise 反應之使 2-鹵羧酸酯於經活性的鋅粉末存在下，將腈以 0℃至溶媒沸點的反應條件使其作用而實施，例如可

使用 SYNTHESIS 2004, No. 16, pp2629 - 2632x.中所記載的方法等。鋅粉末的活性化方法可使用預先藉由酸進行洗淨並乾燥的方法，或於系內使甲烷磺酸等酸以觸媒量存在的方法。

製造方法 III

由製造方法 II 中所製造之中間體 IIg 之化合物 IIIh 的製造方法之例。



步驟 III-1

該步驟可將具有脫離基之芳香族硝基化合物與 β-酮酯 IIg 於鹼的存在下以 0℃至溶媒沸點的反應條件使其作用，經由芳香族親核取代反應而實施，可列舉例如 Synlett,

(5), 883-885；2004, Tetrahedron, 38(23), 3479-83；1982 等所記載的方法。

反應中所使用之鹼，可使用磷酸鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉、LiHMDS、NAHMDS、LDA、二環己基胺化鋰、2,2, 6,6-四甲基吡咯啶鋰、KHMDS、t-BuOK、t-BuONa 等，較佳為碳酸鉀、碳酸銫、t-BuOK、t-BuONa。溶媒可列舉甲苯、二甲苯、MeCN、THF，CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、環丁碸、二噁烷、DME、丙酮、甲基乙基酮等及其等之混合物，較佳為 THF、DMF，DMA、NMP 及其等之混合物。

或該步驟亦可能為步驟 III-5 記載的方法或如 Journal of Organic Chemistry, 72(14), 5337-5341；2007 之方式，於觸媒與鹼的存在下實施。

步驟 III-2

關於硝基的還原為進行形成吲哚環之還原性環化步驟。本反應可將 β-酮酯 IIIA 與還原劑以 0℃至溶媒沸點的反應條件使其作用而進行硝基的還原而實施。反應中所使用之還原劑可使用 Synthesis, (18), 2943-2952；2008 年中所列舉之鐵、如 Tetrahedron, 64(40), 9607-9618；2008 年方式之鋅、Organic & Biomolecular Chemistry, 3(2), 213-215；2005 年中所列舉之氯化鈦(III)、Journal of Organic Chemistry, 58(19), 5209-5220；1993 年中所列舉之氯化錫(II)、Gazzetta Chimica Italiana, 121(11), 499-504；1991 年中所列舉之亞硫酸氫鈉、Synlett, (17), 2689-2691；2008 年

中所列舉之接觸還原條件等通常使用於硝基的還原的條件。較佳還原劑為鐵、亞硫酸氫鈉。

步驟 III-3

吲哚-3-羧酸酯 IIIb 的酯保護基的脫保護步驟。酯保護基可使用例如甲基、乙基、第三丁基、苄基、取代之苄基等，較期望為第三丁基。該等脫保護可列舉例如「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis" (第 4 版, John Wiley & Sons 2007 年)」中所記載的方法，只要適宜地使用該等反應條件即可。酯保護基為第三丁基時的脫保護條件例如可使用 TMSI、TMSCl、$BF_3 \cdot OEt_2$。溶媒可列舉甲苯、二甲苯、二乙基醚、THF、CPME，MTBE，NMP、DMF、DMA、DMSO、環丁碸、二噁烷、DME、TFE 等及其等之混合物，較期望為 THF、TFE。

步驟 III-4

藉由吲哚-3-羧酸 IIIc 的 Friedel-Crafts 反應成為咔唑的環化步驟。本反應係使用乙酸酐、三氟乙酸酐等所形成之混合酸酐或使用亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷等轉換為酸氯化物而將羧酸活性化。較佳為乙酸酐、三氟乙酸酐。反應係於無溶媒、或溶媒中進行，溶媒可列舉甲苯、二甲苯、二乙基醚、THF、CPME，MTBE，NMP、DMF、DMA、DMSO、環丁碸、二噁烷、DME 等及其等之混合物，較期望為 THF，DMF，DMA、DME。再者，亦可使用 TEA、DIPEA、吡啶等有機鹼。

之後於溶媒中，以 0℃ 至溶媒沸點的反應條件於無觸

媒、布忍司特酸(Bronsted acid)或路易士酸的觸媒的存在下進行環化(*Heterocycles* 1999, *51*, 2127)。路易士酸觸媒可列舉氯化鋁、氯化鋁、三氟甲磺醯鋁、三氟甲磺醯鈧、三氟甲磺醯鐿、$BF_3 \cdot OEt_2$，較佳為 $BF_3 \cdot OEt_2$。根據取代基的種類，可不經由步驟 III-3 而直接藉由使吲哚-3-羧酸酯 IIIb 與甲基磺酸-五氧化二磷(Eaton 試劑)、多磷酸等作用亦可實施。

步驟 III-5、III-6

該步驟可將具有脫離基之芳香族醯基醯胺化合物與 β-酮酯 IIg 於鹼、觸媒、配位子(ligand)的存在下，以 0℃至溶媒沸點的反應條件使其作用，藉由醯基保護基之脫保護方法而可實施。可列舉例如 Journal of Organic Chemistry 2007, 72, 9329-9334, Organic Letters 10(4), 625-628, 2008 年所記載的方法。金屬觸媒可使用碘化銅(I)、乙酸鈀，配位子可使用(S)-脯胺酸、三(第三丁基)膦、雙(第三丁基)(2'-甲基[1,1'-聯苯基]-2-基)膦等。反應中所使用之鹼可使用磷酸鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉、LiHMDS、NAHMDS、LDA、二環己基胺化鋰、2,2, 6,6-四甲基吡咯啶鋰、六甲基二矽氮烷鉀鹽、t-BuONa、t-BuOK 等。

步驟 III-7、III-8

該步驟係使芳香族胺基化合物與 β-酮酯 IIg 作用獲得烯胺中間體後，進行觸媒性環化的反應，可列舉例如 Journal of Organic Chemistry, 68(15), 6011-6019；2003、

European Journal of Organic Chemistry, (24), 3977-3980; 2007 的條件所記載的方法。

或者，環化亦可氧化地實施，亦可能使用例如 Angewandte Chemie, International Edition, 47(38), 7230-7233；2008 所記載的條件。

步驟 III-9

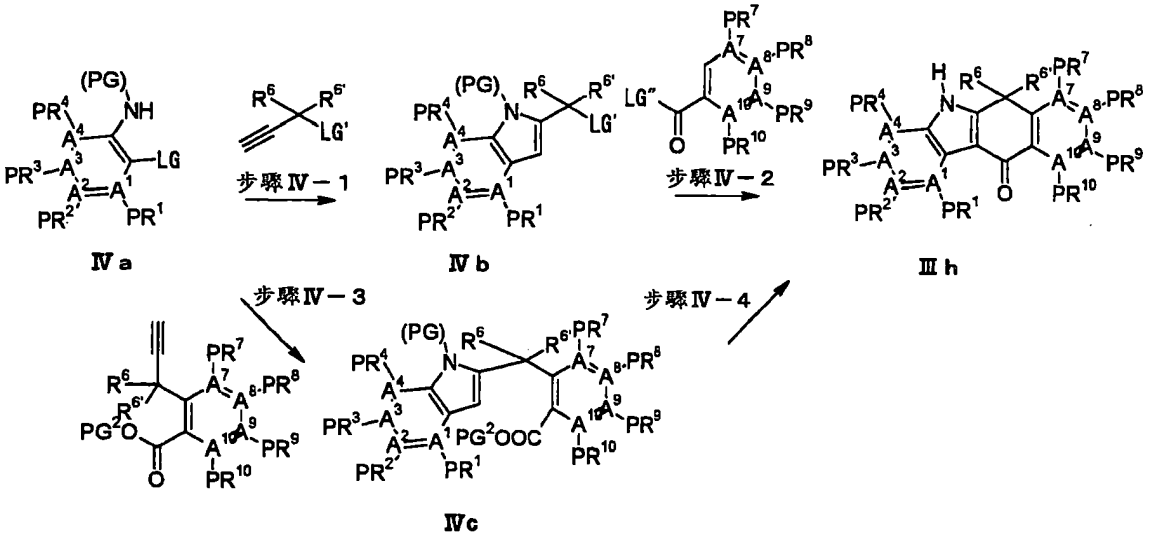
藉由 β-酮酯 IIg 的環化反應之環化步驟合成 1,3-二酮。本反應的條件、試劑，可經由將 β-酮酯 IIg 以 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 568-570；2008 所記載條件的方式於溶媒中使其與布忍司特酸觸媒、路易士酸觸媒作用，或使其與甲基磺酸-五氧化二磷(Eaton 試劑)、多磷酸等縮合劑作用而實施。

步驟 III-10、III-11

本步驟可使用與步驟 III-1、III-2 或步驟 III-5、III-6 為相同的方法而實施。

製造方法 IV

式 IVA 作為起始物質之化合物 IIIh 的製造方法之例。



步驟 IV-1、IV-3

本步驟係對於鄰位具有脫離基的芳香族胺衍生物 IVA 於觸媒、鹼的存在下、觸媒量的銅試劑的存在下或不存在下，利用使末端炔反應之園頭反應之 2-取代吲哚衍生物的構築反應，具體而言可列舉 Organic Letters, 11(1), 221-224; 2009 所記載的方法。反應係於適當溶媒中、鈀觸媒與配體(或其複合體)的存在下、鹼的存在下或不存在下、銅觸媒存在下或不存在下進行。反應中所使用之銅觸媒可列舉例如碘化銅。觸媒與配體(或觸媒配體複合體)可使用例如乙酸鈀、$Pd_2(dbA)_3$、Π 一烯丙基鈀氯化物二聚物、$PdCl_2(CH_3CN)_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、三烷基含磷二環有機非離子超强鹼、$\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$、$PPh_3$、$P(o\text{-}tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t\text{-}Bu)_3$、DAvePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、XAntphos、4,5-雙[雙(3,5-雙三氟甲基苯基)膦酸基]-9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃、1,3-二烯丙基二氫咪唑鎓鹽等。反應中所使用之鹼可使用磷酸鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、TEA、DIPEA 等，較佳為碳酸銫、TEA、DIPEA。

步驟 IV-2

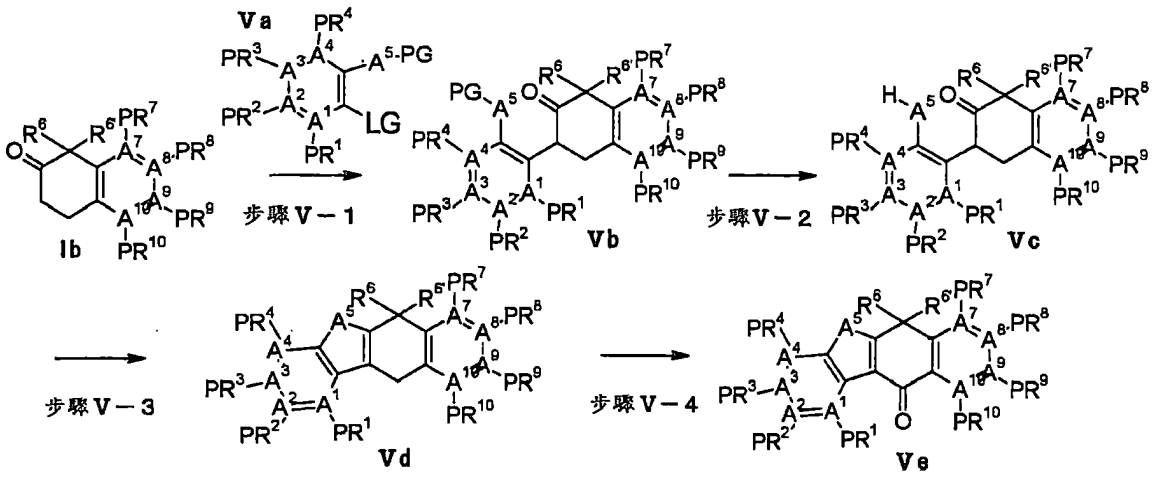
本步驟係於路易士酸觸媒的存在下，以 0℃至溶媒沸點的反應條件於 2-取代吲哚衍生物 IVb 的 3 位進行醯基化以及分子內環化之串連 Friedel-CrAfts 反應。反應中所使用之觸媒可使用氯化鋁、三氟甲磺醯鋁、三氟甲磺醯鉍、三氟甲磺醯鐿、$BF_3 \cdot OEt_2$等，期望為氯化鋁。

步驟 IV-4

本步驟係將 2-取代吲哚衍生物 IVc 的羧酸酯脫保護後，於吲哚 3 位進行觸媒性的、非觸媒性的分子內環化反應。脫保護可列舉例如「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis"(第 4 版, John Wiley & Sons, 2007 年)」所記載的方法，根據保護基的種類將其適宜使用即可。由於經活性化之吲哚衍生物的情況中容易發生環化反應，故可非觸媒性的實施。再者，亦可使用多磷酸、甲基磺酸-五氧化二磷(Eaton 試劑)等縮合劑而實施環化。或施用與步驟 III-4 相同的條件而將羧酸轉換為羧酸氯化物、混合酸酐等後，於路易士酸觸媒的存在下以 Friedel-Crafts 的條件使其環化，此時所使用之路易士酸觸媒可使用氯化鋁、三氟甲磺醯鋁、三氟甲磺醯鉍、三氟甲磺醯鐿、$BF_3 \cdot OEt_2$ 等。

製造方法 V

構築式(I)中之 A^5 為 O、S、NH 所示化合物之骨架的方法之一。



步驟 V-1

對環狀酮衍生物 Ib 經由具有脫離基之芳香族化合物 VA 之芳基化步驟。反應係於鹼的存在下、經由過渡金屬觸媒與配位子的組合而觸媒性的進行，可使用例如 *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122,* 1360-1370、Journal of Organic Chemistry (2003), 68(25), 9865-9866 所記載的條件等。反應中所使用之鹼，可使用例如 t-BuONa、t-BuOK、LiHMDS、NAHMDS、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等。觸媒與配體(或觸媒配體複合體)可使用例如乙酸鈀、$Pd_2(dbA)_3$、Π 一烯丙基鈀氯化物二聚物、$PdCl_2(CH_3CN)_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、三烷基含磷二環有機非離子超强鹼、$\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$、$PPh_3$、$P(o\text{-}tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t\text{-}Bu)_3$、DAvePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、XAntphos、4,5-雙[雙(3,5-雙三氟甲基苯基)膦酸基]-9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃、1,3-二烯丙基二氫咪唑鎓鹽等。

步驟 V-2

保護基的脫保護步驟。A^5為 O、S 時之保護基例如可使用第三丁基、苄基基、取代之苄基，為 O 時可使用第三丁基二甲基矽烷基、四氫哌喃基、NH 時可使用第三丁氧基羰基、苄基氧基羰基、甲磺醯基、三氟乙醯基等，該等脫保護可列舉例如「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis" (第 4 版, John Wiley & Sons, 2007 年)」所記載的方法，根據保護基的種類適宜使用該等即可。

步驟 V-3

α-芳基環狀酮衍生物 Vc 成為苯并呋喃衍生物、苯并噻吩、吲哚 Vd 的環化步驟。反應可經由酸觸媒之條件，或脫水條件的使用而實施，可使用例如 Acta Pharmaceutica Hungarica (2003),73(3), 171-178 所記載的條件。再者，藉由羥基保護基的選擇亦可能以 Heterocycles, 26(7), 1863-71；1987 所記載條件的方式同時地進行步驟 V-2 的脫保護步驟。脫水條件可使用三氟甲烷磺酸等之酸酐與有機鹼的組合等。

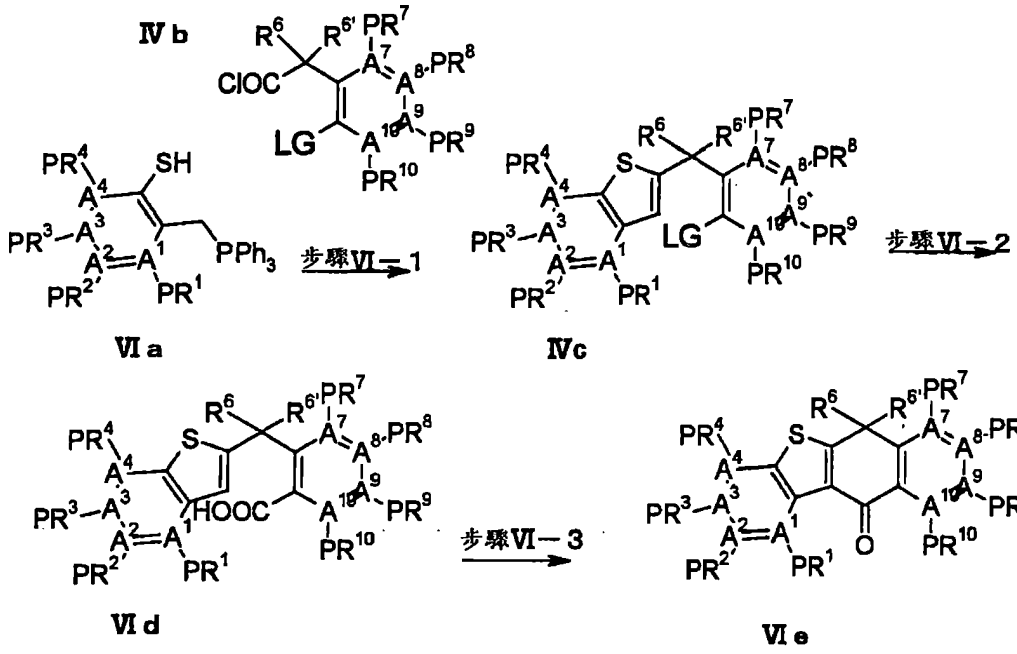
步驟 V-4

4 環性化合物 Vd 的 11 位苄基位之氧化步驟。該步驟係藉由於觸媒的存在下或不存在下、將酸化劑於溶媒中與基質作用進行，以-20℃至溶媒沸點的反應條件進行即可，可使用例如 Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824；2008 所記載的方法。

反應中所使用之酸化劑以及觸媒可將 DDQ、mCPBA 等過酸、硝酸銨鈰(IV)(CAN)、過錳酸鉀、過錳酸銀等過錳酸鹽、亞氯酸鈉、過氧化氫、N-羥基酞醯亞胺等單獨或組合使用。反應中所使用之溶媒可列舉水、第三丁醇、乙腈、四氫呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯等及其等之混合物。

製造方法 VI

構築式(I)中之 A^5 為 S 所示化合物之骨架的方法之一。



步驟 VI-1

經由鄰位具有硫醇基之吲哚 VIA 及醯基氯化物 VIb 的反應之苯并噻吩環的構築反應。反應可於鹼的存在下進行，可列舉例如 Synthesis, (2), 155-7；1988 所記載的條件。鹼可使用例如正丁基鋰、甲醇鈉、三乙基胺等。

步驟 VI-2

芳香族羧酸的合成反應。反應可於鹼的存在下利用鹵素-金屬交換進行鋰化、鎂化等金屬化後，以二氧化碳氣體、乾冰等進行羧基化而實施，可使用例如 Journal of Organic Chemistry (2008),73(19), 7785-7788 所記載的條件。鹼可使用例如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、格利雅試劑、各種的酸根型配位化合物(ate complex)。或者亦可使用 e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001 年，電子版 http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME 所記載之使用過渡金屬觸媒的

羧基化條件。

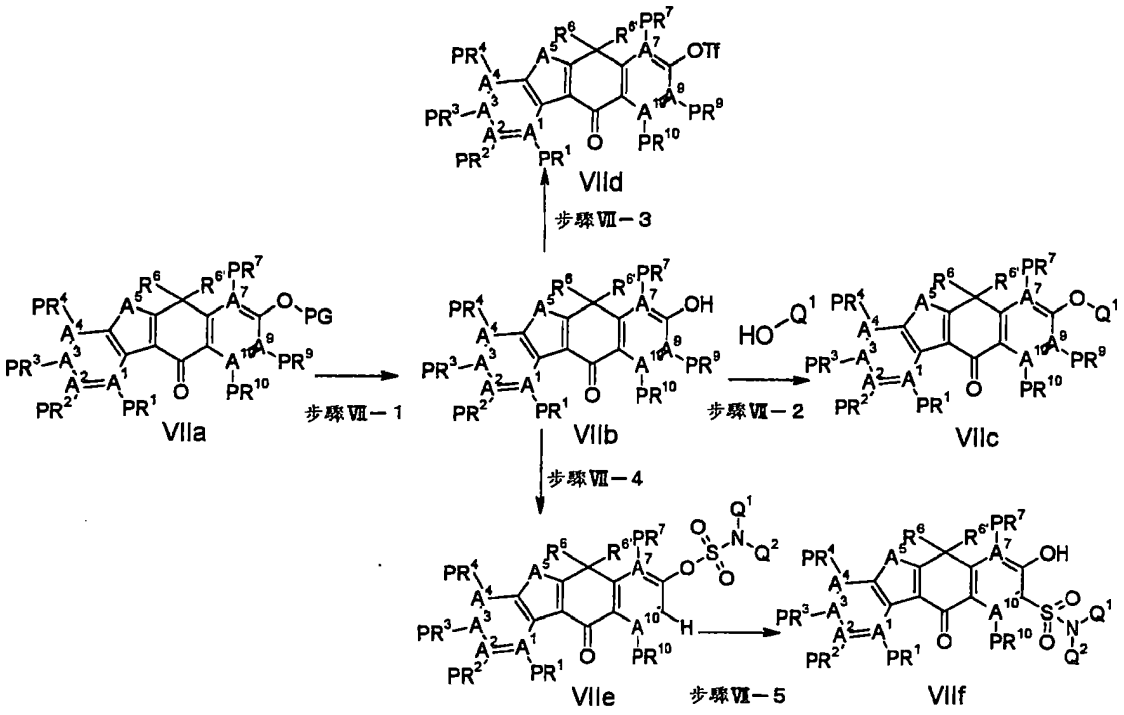
步驟 VI-3

本步驟係於 2-取代苯并噻吩衍生物 VId 的 3 位以觸媒性的、非觸媒性的進行分子內環化的反應，可使用例如 Journal of the American Chemical Society, 130(23), 7286-7299；2008 所記載的條件等。反應亦可使用多磷酸、甲基磺酸-五氧化二磷(Eaton 試劑)等縮合劑而實施。或可將羧酸轉換為羧酸氯化物、混合酸酐等後，於路易士酸觸媒的存在下以 Friedel-Crafts 的條件使其環化，此時所使用之路易士酸觸媒可使用氯化鋁、三氟甲磺醯鋁、三氟甲磺醯鈧、三氟甲磺醯鐿、$BF_3 \cdot OEt_2$ 等。

製造方法 VII　官能基轉換、官能基修飾

式(I)中的官能基 PR^1 至 PR^{10} 可使用此項技術領域中具有通常知識者所習知的官能基轉換、官能基修飾法而導入各種取代基。以下說明代表性的官能基轉換。又，下述步驟中之反應式雖列舉構築四環性化合物後特定 PR^8、PR^9 之例，但可實施上述製造方法 I 至 VI 所說明之任意步驟中的中間體、最終產物，可以 PR^1 至 PR^4、R^6 至 PR^{10} 的任意取代位置進行。

下述式中，Q^1、Q^2 意指構成 PR^1 至 PR^4、R^6 至 PR^{10} 之任意取代基。



步驟 VII-1

芳香族羥基的保護基之脫保護步驟，保護基可使用例如甲基、第三丁基、苄基、取代之苄基、第三丁基二甲基矽烷基、四氫哌喃基等，期望使用甲基。該等脫保護可列舉例如「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis" (第 4 版, John Wiley & Sons, 2007 年)」所記載的方法，根據保護基的種類適宜使用該等即可。保護基使用甲基時的脫保護法可根據反應性使用各種反應條件，可列舉例如吡啶鹽酸鹽中之加熱條件、溶媒中之十二碳硫醇與甲醇鈉之加熱條件、溶媒中無水鹵化鋰與加熱條件、三溴化硼、TMSI 等。

步驟 VII-2

由芳香族的羥基經由醚鍵的形成而導入取代基之手法之一。醚鍵的形成可使用例如習知文獻(Mitsunobu 等人,

Synthesis, 第 1 號, 第 1 頁, 1981 年)所記載的光延法或類似手法，在磷化合物及偶氮化合物的存在下於溶媒中以-78℃至溶媒沸點的反應溫度進行。磷化合物可列舉例如 PPh_3、三-正丁基膦等，而偶氮化合物可列舉例如 DEAD、TMAD、偶氮二羧酸二異丙酯等，經由該等之任意組合可獲得目的化合物。

步驟 VII-3

對芳香族的羥基進行三氟甲磺醯基化的步驟。反應係經由於鹼的存在下於溶媒中或無溶媒而將三氟甲烷磺酸等反應試劑於-20℃至溶媒沸點使其反應而進行。反應中所使用之鹼可使用 TEA、DIPEA、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基胺基吡啶等，期望以無溶媒地使用吡啶。所獲得之三氟甲烷磺酸酯 VIId 可作為良好的脫離基使用於各種衍生化中。

步驟 VII-4

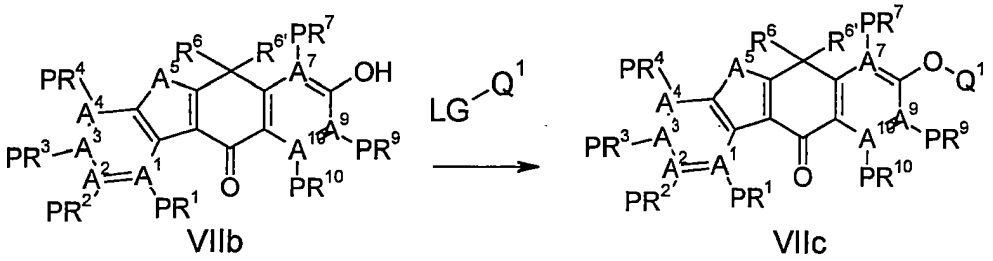
對芳香族的羥基進行胺磺醯基化而獲得胺磺酸酯的步驟。反應係於鹼的存在下、於溶媒中或經由胺磺醯氯化物等反應試劑於-20℃至溶媒沸點使其反應而進行。反應中所使用之鹼可使用氫化鈉、TEA、DIPEA、吡啶、2, 6-二甲基吡啶、二甲基胺基吡啶等，期望使用氫化鈉。所獲得之胺磺酸酯 VIIe 可作為步驟 VII-5 的硫弗里斯重排(Fries rearrangement)的基質使用於各種衍生化中。

步驟 VII-5

本步驟係將胺磺酸酯的鄰接位為無取代(C-H)時於路

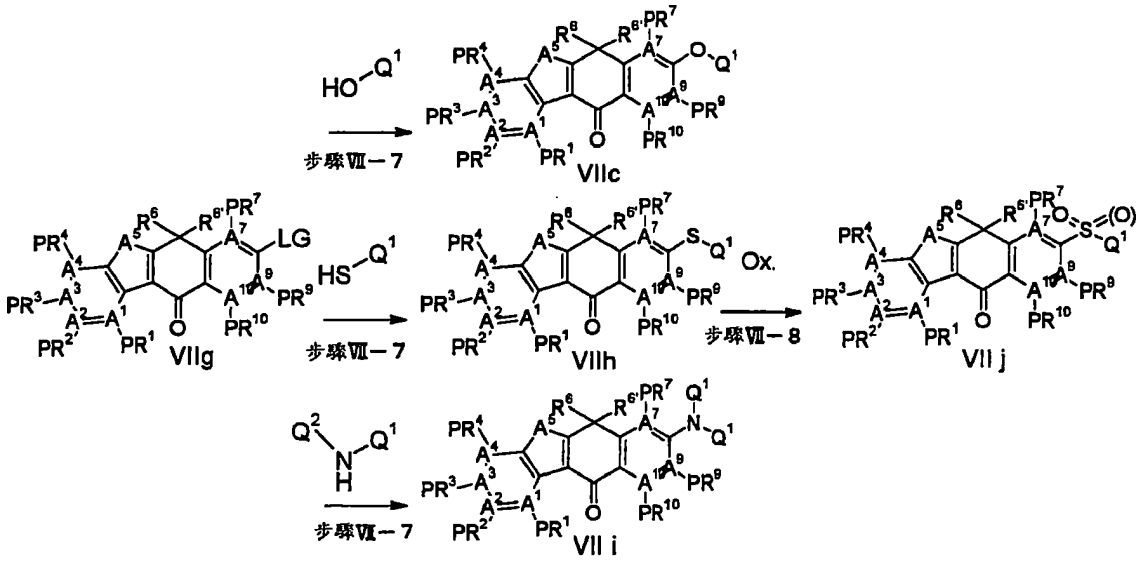
易士酸觸媒的存在下、以 0℃至溶媒沸點的反應條件使胺磺醯基轉位至鄰接位的反應，稱為硫弗里斯重排反應。反應中所使用之觸媒可使用氯化鋁、三氟甲磺醯鋁、三氟甲磺醯鉍、三氟甲磺醯鐿、$BF_3 \cdot OEt_2$等，期望使用氯化鋁。

步驟 VII-6



經由形成醚鍵的取代基導入步驟的其他手法。本步驟中係於適當的鹼的存在下，使具有烷基鹵化物等適當脫離基之試劑與化合物 VIIb 的羥基進行親核性反應而形成醚鍵。鹼可列舉碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等無機鹼，或吡啶、TEA、DIPEA 等有機鹼。

再者，亦可使用經由使用具有脫離基之試劑之芳基鹵化物、芳基硼酸等而形成二芳基醚鍵。反應性不充分時，可使用銅粉末、乙酸銅、碘化銅等觸媒，啡啉(phenanthroline)、反式-1,2-環已二胺等配位子。



步驟 VII-7

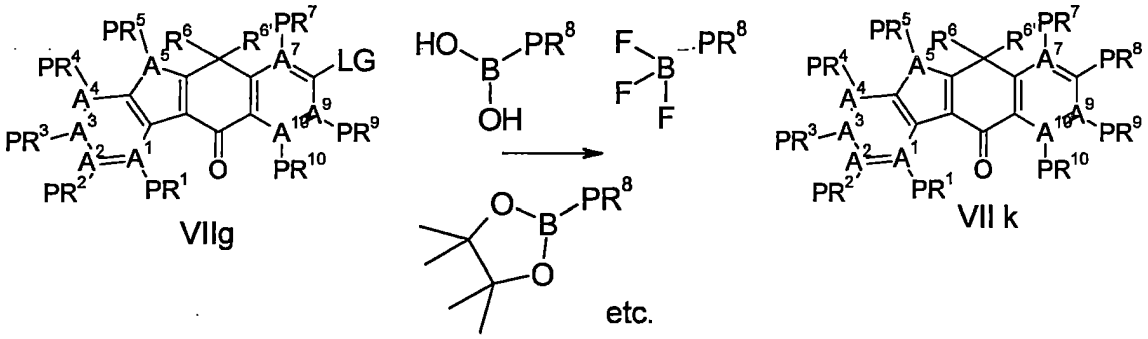
使用具有脫離基之化合物 VIIg 之芳基-雜原子結合反應之反應係將反應於惰性之適當溶媒中、鹼的存在下進行。脫離基 LG 可使用鹵原子、三氟甲磺酸根等。溶媒可列舉例如甲苯、二甲苯、正己烷、環己烷、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、NMP、THF、DME，二噁烷、乙腈等及其等之混合物。反應中所使用之鹼可使用例如 t-BuONa、t-BuOK、LiHMDS、NAHMDS、KHMDS、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等。該步驟亦可使用觸媒、配位子而進行，觸媒與配體(或觸媒配體複合體)可使用例如乙酸鈀、$Pd_2(dbA)_3$、Π-烯丙基鈀氯化物二聚物、$PdCl_2(CH_3CN)_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、三烷基含磷二環有機非離子超强鹼、$\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$、$PPh_3$、$P(o\text{-}tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t\text{-}Bu)_3$、DAvePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、XAntphos、4,5-雙[雙(3,5-雙三氟甲基苯基)膦酸基]-9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃、1,3-二烯丙基二氫咪

唑鎓鹽等。

步驟 VII-8

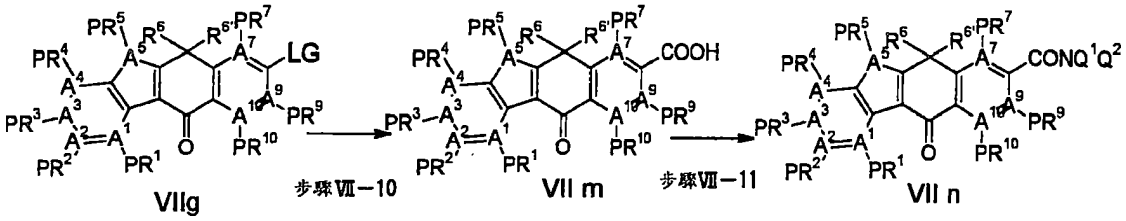
步驟 VII-7 的反應產物為硫醚 VIIh 時，可經由以間氯過苯甲酸、過硫酸氫鉀複合鹽(oxone)、TEMPO 等氧化而導為亞碸、碸化合物 VIIj。

步驟 VII-9



使用具有脫離基之化合物 VIIg 之芳基-SP^2 碳、芳基-SP^3 碳結合反應，反應係於對反應為惰性之適當溶媒中、鹼的存在下進行。脫離基 LG 可使用三氟甲磺酸鹽等。溶媒可列舉例如甲苯、二甲苯、正己烷、環己烷、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、NMP、THF、DME、二噁烷、乙腈、水、異丙醇、等及其等之混合物。反應中所使用之鹼可使用例如 t-BuONa、t-BuOK、LiHMDS、NAHMDS、KHMDS、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、TEA，DIPEA，等。該步驟亦可使用觸媒、配位子而進行，觸媒與配體(或觸媒配體複合體)可使用例如乙酸鈀、$Pd_2(dbA)_3$、II 一烯丙基鈀氯化物二聚物、$PdCl_2(CH_3CN)_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、三烷基含磷二環有機非離子超强鹼、$\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$、$PPh_3$、$P(o\text{-}tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t\text{-}Bu)_3$、DAvePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、

S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、XAntphos、4,5-雙[雙(3,5-雙三氟甲基苯基)膦酸基]-9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃、1,3-二烯丙基二氫咪唑鎓鹽等。



步驟 VII-10

使用具有脫離基之化合物 VIIg 之羧基化反應，反應係於例如對反應為惰性之適當溶媒中、鹼、觸媒的存在下，經由將甲酸(或其合成均等物)反應而實施。脫離基 LG 可使用鹵素、三氟甲磺酸根等。溶媒、觸媒的選擇與步驟 VII-9 相同。

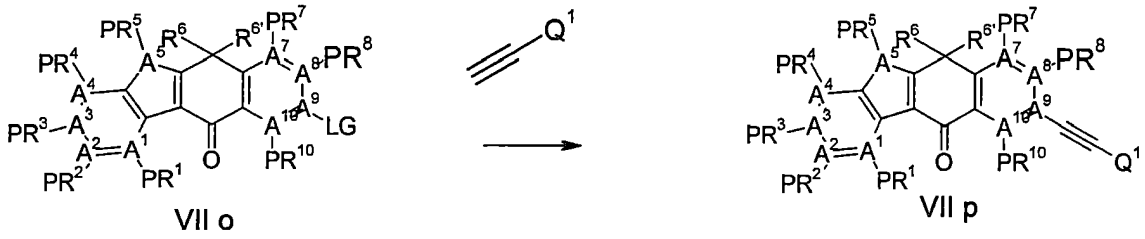
步驟 VII-11

使用羧酸 VIIm 之醯胺化反應，可經由各種胺類例如氨、1 級胺、2 級胺、聯胺、取代之聯胺類等使其脫水縮合而實施。該反應係於酸鹵化劑或脫水縮合劑的存在下、活性酯化劑的存在或非存在下、鹼的存在或非存在下、非質子性溶媒中，以-20℃至溶媒沸點的反應條件進行。

酸鹵化劑可列舉例如草醯氯、亞硫醯氯等。脫水縮合劑可列舉例如 1,3-二環己基碳二亞胺(DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、溴-三(N-吡咯啶基)-磷鎓六氟磷酸鹽(PyBrOP)、EDC、(苯并三唑基氧基) 三 N-吡咯啶基-磷鎓六氟磷酸鹽(PyBOP)等。活性酯化劑可列舉例如 HOBt、碳酸二(N-琥珀醯亞胺基)、羰基二咪唑等。鹼可列

舉例如 TEA、DIPEA、DBU 等。溶媒可列舉例如 DMF、DMA、DCM、丙酮、THF、二噁烷、DME、乙酸乙酯、MeCN、及其等之混合物。

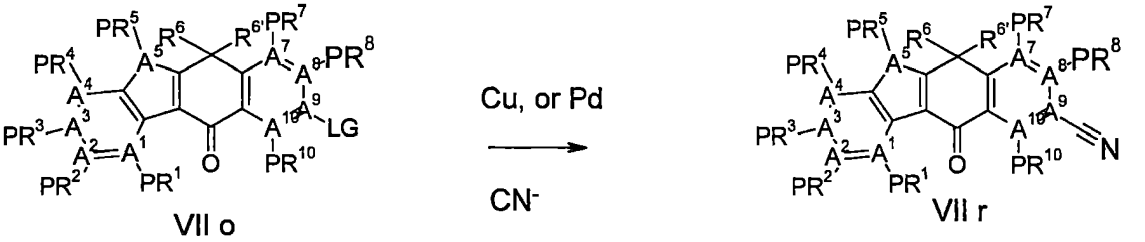
步驟 VII-12



VII o　　VII p

使用具有脫離基之化合物 VIIo 之芳基-SP 碳結合反應。反應係於適當溶媒中、觸媒、鹼的存在下、觸媒量的銅試劑的存在下或不存在下，使末端炔反應者而稱為園頭反應。反應中所使用之試劑、條件與步驟 IV-1、步驟 IV-3 記載相同。園頭法的變化為 Tetrahedron, 63(43), 10671-10683；2007 所記載的手法。亦即可使用 3-溴-1-丙炔(propargyl bromide)作為炔，使其與 2 級胺等共存於反應系而導入丙炔胺。

步驟 VII-13



VII o　　VII r

使用具有脫離基之化合物 VIIo 之芳基-CN 結合反應。反應可參考例如 Organic Letters, 10(23), 5325-5328；2008 年、Tetrahedron Letters, 49(32), 4693-4694；2008 年、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16(13), 6489-6500；2008 年的條件於適當溶媒中，銅、鋅或鈀觸媒的存在下、

配位子的存在下或不存在下使其與 CN^- 源作用而實施。CN^- 源可使用氰化銅(I)、氰化鋅(II)、六氰化鐵(III)鹽、氰化鈉、氰化鉀等。

原料化合物的合成

本發明化合物原料化合物的一部分為新穎化合物，該等化合物與習知的原料化合物相同，或可使用此項技術領域中具有通常知識者所習知的方法而容易地合成。

以上，雖揭示本發明之式(I)化合物之製造方法之一例，上述反應步驟揭示之目的化合物的單離・精製、萃取、濃縮、餾除、結晶化、過濾、再結晶、各種層析法等可使用一般的化學操作而進行。

本發明的醫藥

本發明的醫藥組成物，除了選擇有用於本發明目的之化合物以外，亦含有藥學上所容許之載體。本說明書中，「藥學上所容許之載體」之用語，為一種以上之適合性固體或液體的賦形稀釋劑或膠囊化材料，意指適合對哺乳類投藥者。本說明書中，「所容許」之用語，意指以一般使用條件下，彼此不會發生使組成物的醫藥有效性實質上減少的反應的方法，使組成物中的成分與對象化合物混合。藥學上所容許之載體，當然為可經處理，適合較佳為對動物投藥、更較佳為對哺乳類投藥，且必須具有充分的高純度與充份的低毒性。

作為藥學上所容許之載體使用之材料之例可列舉、乳糖、葡萄糖、蔗糖等糖類；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉

類；纖維素及羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素等衍生物；黃著膠粉末；麥芽；明膠；滑石；硬脂酸或硬脂酸鎂等固形潤滑劑；硫酸鈣；花生油、綿子油、芝麻油、橄欖油、玉米油、植物油、可可油等植物油；丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇等多元醇；藻酸；TWEEN等乳化劑；卵磷脂等濕潤劑；著色劑；香料；錠劑化劑(tableting agent)；安定化劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原之水；等張鹽水溶液；及磷酸緩衝液等。

本發明的醫藥組成物作為ALK抑制劑、增殖性疾患的治療劑或預防劑，或使用於憂鬱或知能障礙時，其投藥方法可列舉經口的、直腸的、非經口的(靜脈內的、肌肉內的、皮下的)、腦池內的、腔內的、腹腔內的、膀胱內的、局部的(滴劑、散劑、軟膏、凝膠或乳膏)投藥及吸入(口腔內或鼻噴霧)等。其投藥形態，可列舉例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、丸劑、水性及非水性的經口用溶液及懸濁液、及個別分為小投藥量而填充於適當容器之非經口用溶液。再者，投藥形態可調節為包含如皮下移植方式之經調節釋放處方物之適當的各種投藥方法。

上述的製劑可以習知的方法，使用賦形劑、潤滑劑(被覆劑)、結合劑、崩解劑、安定劑、矯味矯臭劑、稀釋劑等添加劑而予以製造。

例如，賦形劑可列舉澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉等澱粉，乳糖、結晶纖維素、磷酸氫鈣等。

被覆劑，可列舉例如乙基纖維素、羥基丙基纖維素、

羥基丙基甲基纖維素、陶瓷、滑石、棕梠蠟、石蠟等。

結合劑，可列舉例如聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇(Macrogol)及與前述賦形劑相同的化合物。

崩解劑，可列舉例如與前述賦形劑相同的化合物及交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯啶酮等經化學改質的澱粉・纖維素類。

安定劑，可列舉例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯等對羥基苯甲酸酯類；氯丁醇、苄基醇、苯基乙基醇等醇類；氯化苄二甲烴銨塩；酚(phenol)、甲酚等酚類；硫柳汞(thimerosal)；去氫乙酸(dehydroacetic acid)；及山梨酸。

矯味矯臭劑，可列舉例如通常所使用之甜味料、酸味料、香料等。

再者，用於製造液劑之溶媒，可使用乙醇、酚、氯甲酚、精製水、蒸餾水等。

界面活性劑或乳化劑，可列舉例如聚山梨醇酯 80、硬脂酸聚烴氧 40(polyoxyl 40 stearate)、聚桂醇(Lauromacrogol)等。

本發明的醫藥組成物作為 ALK 抑制劑或增殖性疾患的治療劑或預防劑，或使用於憂鬱或知能障礙時，本發明的化合物或其鹽或其溶媒合物的使用量，根據症狀、年齡、體重、相對的健康狀態、其他投藥的存在、投藥方法等而有所差異。例如，對於患者(溫血動物，特別是人類)，一般而言有效量以有效成分(式(I)所示之本發明化合物)，於

經口劑時每一日每 1kg 體重較佳為 0.001 至 1000mg、再較佳為每 1kg 體重為 0.01 至 300mg，每一日的使用量對於普通體重的成人患者，較佳為 1 至 800mg 的範圍。非經口劑時，每一日每 1kg 體重較佳為 0.001 至 1000mg、再較佳為每 1kg 體重 0.01 至 300mg。該等宜 1 日 1 次或分為數次，根據症狀而投藥。

[實施例]

以下，經由實施例更進一步說明本發明，但本發明並不以該等實施例為限。

NMR 解析

使用 JEOL 公司製之 JNM-EX270(270MHz)或同公司製之 JNM-GSX400(400MHz)、Varian 社製 400MR(400MHz)進行，NMR 數據以 ppm(百萬份(parts per million))(δ)表示，對照由樣品溶媒之氘鎖定(deuterium lock)信號。

質譜

使用 JEOL 公司製之 JMS-DX303 或同公司製之 JMS-SX/ SX102A 而獲得。

具備高速液體層析之質譜數據(LC-MS)

使用 Waters 公司製之 996-600E 搭配附有高速液體層析之 micromass 質譜儀 (micromass 公司製之 ZMD)或 Waters 公司製之 2525 搭配附有高速液體層析之質譜儀(micromass 公司製之 ZQ)而獲得。

高速液體層析的條件係使用下述表 1 之任一者。

【表 1】

分析條件	裝置	使用管柱	管柱溫度	移動相、梯度	流速 (mL/min)	檢測波長
A	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min)	1.5	210-400nm PDA total
B	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(2.5min)	1.0	210-400nm PDA total
C	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4.6mmI.D. x 25mm	Room Temp.	A) 10mM AcONH4, H2O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100(3min) => 0/100(2min)	2.0	210-400nm PDA total
D	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4.6mmI.D. x 25mm	Room Temp.	A) 10mM AcONH4, H2O B) MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3min) => 0/100(2min)	2.0	210-400nm PDA total
F	ZQ	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min)	1.5	210-400nm PDA total
H	ZQ	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(2.5min)	1.0	210-400nm PDA total
I	ZQ	Ascentis Express C18 (Sigma Aldrich) 2.1mmI.D. x 50mm	Room Temp.	A) 10mM AcONH4, H2O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(1min)	1.0	210-400nm PDA total
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D.x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
T	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D.x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(2min) => 5/95(1.5min) => 90/10(1.0min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil 3C18 AR,(和光) 4.6mmI.D x 30mm	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 90/10(0.2 min) => 5/95(3.1min) => 5/95(1.4min)	2.0	210-400nm PDA total
W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D.x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
Y	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D.x50mm, 7um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min)	2.0	210-400nm PDA total

微波反應

藉由 CEM Microwave Technology 公司製之 Explorer 或 Biotage 公司製之 Initiator，使用壓蓋式反應瓶進行。最大

輸出功率的設定係避免微波引起的溫度上升，而包含反應容器的空氣冷卻。

市售試劑不需再精製即可使用。室溫係指 20 至 25℃左右的範圍。所有非水性反應係於氮或氬氛圍下於無水溶媒中實施。減壓下濃縮或餾除溶媒係使用旋轉蒸發器。

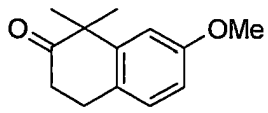
化合物的調製中，有不欲之副反應發生的可能性時，必要時可經由保護基保護官能基，調製標的分子後，去除前述保護基。保護基的選擇或脫除可經由例如[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis" (第 4 版, John Wiley & Sons 2007)]所記載的方法而實施。

[實施例]

[實施例 1]

化合物 A2

7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



於室溫，將 7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A1, 209g, 1.18mol)、四丁基硫酸氫銨(40g, 0.118mol)及甲基碘(162g, 2.60mol)懸濁於 THF(500 ml)，於攪拌下歷時 5 分鐘添加 50%氫氧化鉀水溶液(400g)。內溫急遽上升產生迴流而於內溫上升停止後，繼續攪拌 45 分鐘，反應液以蒸餾水 1L 稀釋後以 CPME 1.5L 萃取 2 次。合併的有機層洗淨(蒸餾水 1L x 3)、以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得粗生成物由甲醇 1L 及蒸餾水 500ml 再結晶，獲得標題化合

物呈無色針狀結晶(177g, 73%)。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ：1.43(6H, s), 2.65(2H, t, 12Hz), 3.02(2H, t, 12Hz), 3.79(3H, s), 6.74(1H, m), 6.87(1H, m), 7.24(1H, m).

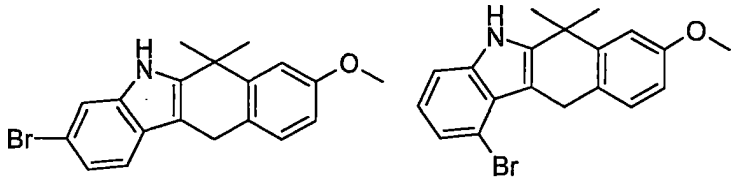
LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

[實施例 2]

化合物 A3-1、化合物 A3-2

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑

1-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑

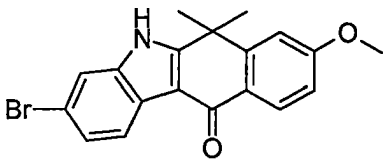


7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 66.2g, 324mmol)及 3-溴苯基聯胺鹽酸鹽(71.0g, 318mmol)溶解於 AcOH(350 ml)，迴流攪拌 6 小時。減壓下餾除反應溶媒，獲得粗生成物為標題化合物 A3-1、A3-2 之混合物。

[實施例 3]

化合物 A4

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]咔唑-11-酮



將上述所得粗生成物(A3-1、A3-2 之混合物)溶解於 THF(450 ml)與蒸餾水(50 ml)之混合溶媒，一次性添加

DDQ(115g, 509mmol)，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物以 CPME 3L 稀釋，有機層依序以 0.5N 氫氧化鈉水溶液 1L 洗淨 3 次、以蒸餾水 1L 洗淨 2 次，以無水硫酸鈉乾燥。有機層於減壓下濃縮至 500ml，濾集析出之生成物後，以少量的 CPME 洗淨，獲得標題化合物呈黃色結晶(48g, 40%)。

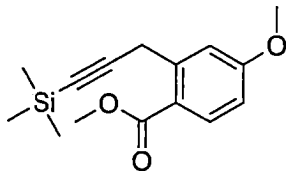
^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：1.73(6H, s), 3.90(3H, s), 7.06-7.09(1H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.65-7.66(1H, m), 8.09-8.17(2H, m), 12.32(1H, br.s).

LCMS: m/z 370, 372 $[M+H]^+$

[實施例 4]

化合物 AA1

4-甲氧基-2-(3-三甲基矽烷基丙-2-炔基)-苯甲酸甲酯



2-溴甲基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(961mg, 4.09mmol)的 THF(16 ml)溶液中，添加三苯基膦(107mg, 0.1 當量)、碳酸銫(1.87g, 1.4 當量)、碘化銅(59mg, 0.076 當量)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(86mg, 0.023 當量)，經脫氣、氮氣置換後，添加三甲基矽烷基乙炔(734μl, 1.3 當量)，於 55℃ 攪拌一夜。反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(茶色油狀

物，606mg, 54%)。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ：7.93(1H, d, J = 8.8Hz), 7.33(1H, d, J = 2.6Hz), 6.78(1H, dd, J = 8.8， 2.6Hz), 4.09(2H, s), 3.86(3H, s), 3.84(3H, s), 0.14(9H, s).

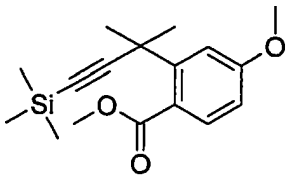
LCMS: m/z 277 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.30 分鐘(分析條件 U)

[實施例 5]

化合物 AA2

2-(1,1-二甲基-3-三甲基矽烷基丙-2-炔基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯



於-78℃，4-甲氧基-2-(3-三甲基矽烷基-丙-2-炔基)-苯甲酸甲酯(化合物 AA1, 273mg, 0.988mmol)之甲苯(4 ml)溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鈉(2.1ml, 1.9M 溶液, 4 當量)及甲基碘(308μl, 5 當量)後，升溫至室溫攪拌 2 小時。反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(黃色油狀物,226mg, 75%)。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.45(1.0H, d, J = 8.4Hz), 7.09(1.1H, d, J = 2.6Hz), 6.75(1H, m), 3.84(3H, s), 3.82(3H,

s), 1.70(6H, s), 0.14(9H, s).

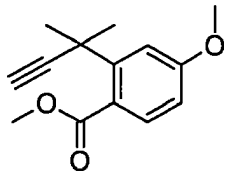
LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.38 分鐘(分析條件 U)

[實施例 6]

化合物 AA3

2-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯



2-(1,1-二甲基-3-三甲基矽烷基丙-2-炔基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(化合物 AA2、912mg, 3mmol)之 THF(18 ml)溶液中添加四丁基銨氟化物(2.061g, 2.6 當量)後，於室溫攪拌 3 小時。反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(黃色油狀物,524mg, 75%)。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ：7.44(1H, d, J= 8.4Hz), 7.05(1H, d, J= 2.3Hz), 6.76(1H, dd, J= 8.4, 2.3Hz), 3.84(3H, s), 3.82(3H, s), 1.73(6H, s)

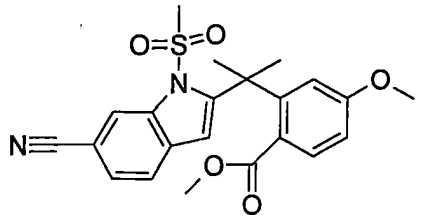
LCMS: m/z 223 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.55 分鐘(分析條件 U)

[實施例 7]

化合物 AA4

2-[1-(6-氰基-1-甲磺醯基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基乙基]-4-甲氧基-苯甲酸甲酯



2-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(化合物 AA3, 134mg, 0.577mmol)及 N-(2-溴-5-氰基苯基)甲磺醯胺(化合物 AA5, 167mg, 1.05 當量)之 DMF(2 ml)溶液中添加碘化銅(9mg, 0.08 當量)及 TEA(129μl, 1.6 當量)，經脫氣、氮氣置換後，添加二氯雙(三苯基膦)鈀(20mg, 0.05 當量)再經脫氣、氮氣置換。於 90℃ 攪拌 2 小時後，反應液中添加水並以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(白色固體, 152mg, 62%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D$_6$) δ ：8.19(1H, dd, J= 0.6, 0.6Hz), 7.84(1H, dd, J= 8.0, 0.6Hz), 7.67(1H, dd, J= 8.0, 1.3Hz), 7.13(1H, d, J= 8.4Hz), 6.99(1H, s), 6.96(1H，br. s), 6.85(1H, dd, J= 8.4, 2.5Hz), 3.78(3H, s), 3.12(3H, s), 3.09(3H, br.s), 1.89(6H, s).

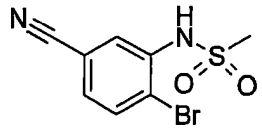
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.77 分鐘(分析條件 U)

[實施例 8]

化合物 AA5

N-(2-溴-5-氰基苯基)甲磺醯胺



於 0℃，3-胺基-4-溴-苯甲腈(1.98g, 10mmol)、TEA (5.06g, 50mmol)、二氯甲烷(50 ml)之混合物中添加甲磺醯氯(2.71ml, 35mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液中注入水，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物中添加四氫呋喃(100 ml)、水(400μl)、氫化鈉(540mg, 15.5mmol)，於室溫攪拌 16 小時。反應液中添加飽和氯化銨水溶液(200 ml)，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷/乙酸乙酯)，獲得標題化合物(2.48g, 90%)。

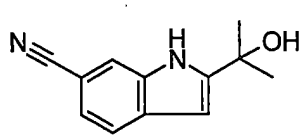
^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：9.82(1H, s), 7.87(1H, d,J= 4Hz), 7.75(1H, d,J= 8Hz), 7.70(1H, dd,J= 8Hz, 4Hz), 3.14(3H, s)

HPLC 停留時間： 1.63 分鐘(分析條件 U)

[實施例 9]

化合物 AA6

2-(1-羥基-1-甲基乙基)-1H-吲哚-6-甲腈



N-(2-溴-5-氰基苯基)甲磺醯胺(化合物 AA5、230mg, 1mmol)、3-甲基-2-丁炔-3-醇(0.15ml, 1.5mmol)、X-Phos

(72mg, 15%mol)、$PdCl_2(CH_3CN)_2$(13mg, 5%mol)、碳酸銫(390mg, 2mmol)中添加 DMA(2 ml)，於 100℃攪拌 3 小時。反應液中注入水、5N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷/乙酸乙酯)，獲得標題化合物(130mg, 75%)。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ：8.76(1H, s), 7.68(1H, s), 7.60(1H, d,J= 8Hz), 7.32(1H, dd,J= 8 Hz, 4Hz), 6.37(1H, m), 1.93(1H, s), 1.70(6H, s)

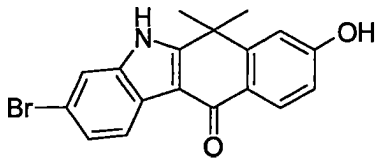
LCMS: m/z 201 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.12 分鐘(分析條件 U)

[實施例 10]

化合物 A5-1

3-溴-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 A4 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ：12.30(1H, s), 10.21(1H, s), 8.06-8.11(1H, m), 8.01-8.05(1H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.32-7.37(1H, m), 7.08-7.12(1H, m), 6.84-6.90(1H, m), 1.69(6H, s).

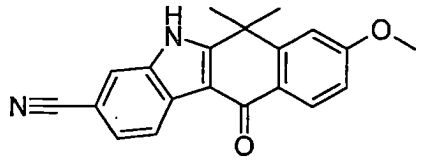
LCMS: m/z 356、358 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.30 分鐘(分析條件 U)

[實施例 11]

化合物 A5-2

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



(手法 1)3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 A4, 10.45g, 28.2mmol)及氰化亞銅(5.0g, 50.2mmol)溶解於 NMP(100 ml)，於 170℃攪伴 17 小時。反應混合物懸濁於乙酸乙酯 500mL 及蒸餾水 200mL 中，以矽藻土過濾去除不溶物，以乙酸乙酯洗淨(300mL x 2)。有機層依序以 EDTA 2 鈉鹽水溶液 200mL 洗淨一次、飽和食鹽水 200mL 洗淨 2 次後，以無水硫酸鈉乾燥。有機層於減壓下濃縮，生成物以少量的 CPME 懸濁洗淨，獲得標題化合物呈無色結晶(6.58g, 73%)。

(手法 2)2-[1-(6-氰基-1-甲磺醯基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基乙基]-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(化合物 AA4, 138mg, 0.324mmol)的 THF(5.6 ml)溶液中，添加四丁基銨氟化物(514mg, 6 當量)於室溫攪拌一夜後，添加 2M-氫氧化鈉水溶液(5.6 ml)攪拌 4 小時，添加 1M-HCl 後以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物溶解於乙酸乙酯(10

ml)且添加 4M-HCl 乙酸乙酯溶液(10 ml)後於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(89.2mg, 62%)。

(手法 3)硝基苯(5 ml)、氯化鋁(400mg, 3mmol)中添加 4-甲氧基苯甲醯氯(400mg, 2.3mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘後，添加 2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1H-吲哚-6-甲腈(化合物 AA6, 200mg, 1mmol)，於室溫攪拌 3 小時。反應液中注入水，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷/乙酸乙酯)，獲得標題化合物(127mg, 40%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：1.71(6H, s), 3.89(3H, s), 7.07-7.09(1H, m), 7.34(1H, s), 7.58-7.60(1H, m), 7.99(1H, s), 8.14-8.16(1H, m), 8.30-8.32(1H, m), 12.32(1H, br.s),

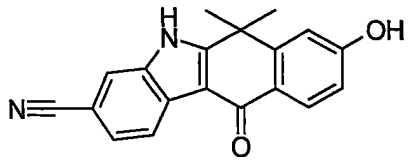
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.56 分鐘(分析條件 U)

[實施例 12]

化合物 A6

8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A5-2, 6.58g, 20.8mmol)溶解於吡啶鹽

酸鹽(25.0g)，於 170℃ 攪拌 13 小時。反應混合物以乙酸乙酯 400mL 及蒸餾水 400mL 分配，水層再以乙酸乙酯 400mL 萃取 1 次。合併的有機層依序以蒸餾水 100mL 洗淨 2 次、以飽和食鹽水 100mL 洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥。有機層於減壓下濃縮，生成物以少量的 CPME 懸濁洗淨，獲得標題化合物呈無色結晶(5.91g, 93%)。

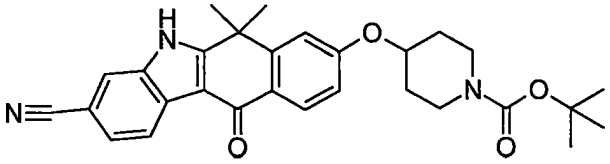
^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：1.73(6H, s), 6.87-6.90(1H, m), 7.11(1H, s), 7.57-7.59(1H, m), 7.97(1H, s), 8.04-8.06(1H, m), 8.29-8.31(1H, m), 10.27(1H, s), 12.66(1H, br.s),

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

[實施例 13]

化合物 A7-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A6, 30mg, 0.099mmol)溶解於 THF(1mL)，依序添加 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(40mg, 2 當量)、三苯基膦(52mg, 2 當量)、偶氮二羧酸二異丙酯(43μL、2 當量)，於室溫攪拌 4 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠

管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(37mg, 76%)。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ：9.44(1H, s), 8.77(1H, d, *J*= 7.8Hz), 8.62(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.00(1H, s), 7.81(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.34(1H, s), 7.26(1H, d, *J*= 7.8Hz), 4.85-4.93(1H, m), 3.96-4.04(2H, m), 3.60-3.70(2H, m), 2.19-2.32(2H, m), 1.89-2.15(8H, m), 1.74(9H, s)

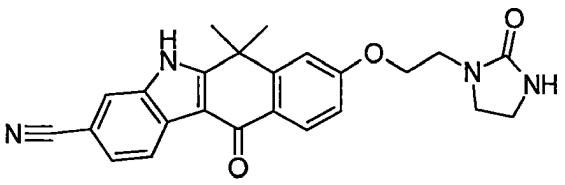
LCMS: m/z 430 [M+H]+

HPLC 停留時間： 4.09 分鐘(分析條件 W)

[實施例 14]

化合物 A7-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-[2-(2-側氧基-咪唑啶-1-基)-乙氧基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 1-(2-羥基-乙基)-咪唑啶-2-酮，合成標題化合物。

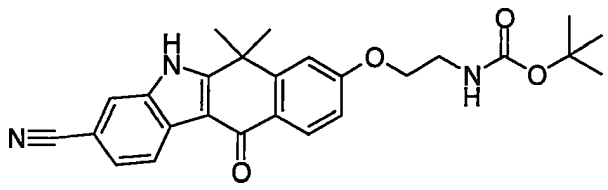
LCMS: m/z 415 [M+H]+

HPLC 停留時間： 2.96 分鐘(分析條件 W)

[實施例 15]

化合物 A7-3

[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-胺甲酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與(2-羥基-乙基)-胺甲酸第三丁酯，合成標題化合物。

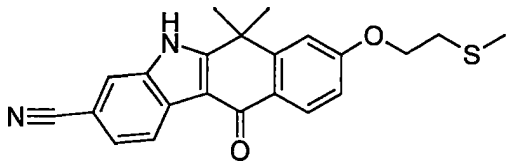
LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 W)

[實施例 16]

化合物 A7-4

6,6-二甲基-8-(2-甲基硫基-乙氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-甲基硫乙醇，合成標題化合物。

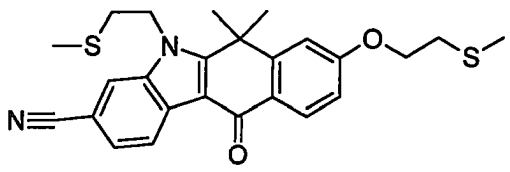
LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.23 分鐘(分析條件 W)

[實施例 17]

化合物 A7-5

6,6-二甲基-8-(2-甲基硫基-乙氧基)-5-(2-甲基硫基-乙基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為化合物 A7-4 合成之際的副生成物，而獲得標題化合物。

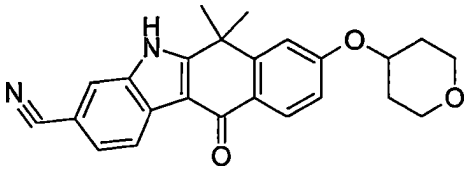
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.75 分鐘(分析條件 W)

[實施例 18]

化合物 A7-6

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與四氫哌喃-4-醇，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ：12.72(1H, br.s), 8.32(1H, d, 8.5 Hz)， 8.15(1H, d, 8.5Hz), 8.01(1H, s), 7.61(1H, d, 8.5Hz), 7.38(1H, s), 7.15(1H, d, 8.5Hz), 4.86-4.81 (1H, m), 3.93-3.88(2H, m), 3.58-3.52(2H, m), 2.06- 2.00(2H, m), 1.85(6H, s), 1.69-1.60(2H, m)

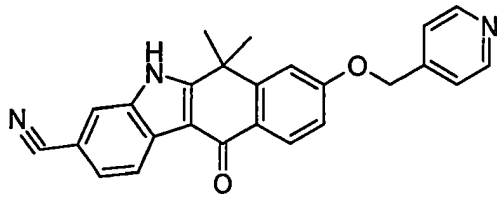
LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.47 分鐘(分析條件 W)

[實施例 19]

化合物 A7-7

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(吡啶-4-基甲氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與吡啶-4-基-甲醇，合成標題化合物。

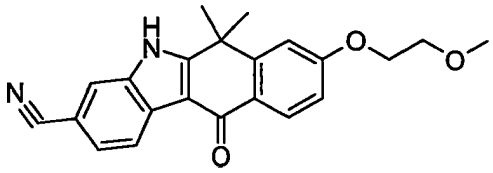
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.56 分鐘(分析條件 W)

[實施例 20]

化合物 A7-8

8-(2-甲氧基乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-甲氧基乙醇，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：11.69(1H,br. s), 8.27(1H, d, 7.9Hz), 8.10(1H, d, 8.5Hz), 7.95(1H, s), 7.55(1H, d, 7.9Hz), 7.32(1H, d, 2.4Hz), 7.05(1H, d, 8.5Hz), 4.22(2H, t, 4.3Hz), 3.67(2H, t, 4.3Hz), 1.72(6H, s)

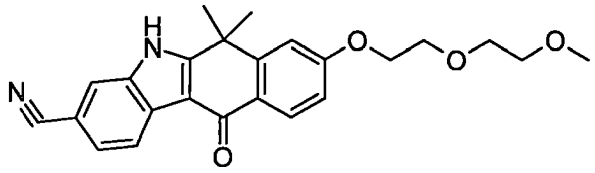
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.38 分鐘(分析條件 W)

[實施例 21]

化合物 A7-9

8-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇，合成標題化合物。

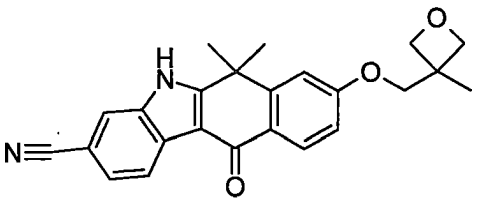
LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.32 分鐘(分析條件 W)

[實施例 22]

化合物 A7-10

6,6-二甲基-8-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 3-氯甲基-3-甲基氧雜環丁烷，合成標題化合物。

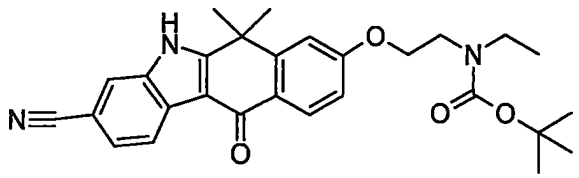
LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.23 分鐘(分析條件 S)

[實施例 23]

化合物 A7-11-1

[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)乙基]乙基-胺甲酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與乙基-(2-羥基-乙基)-胺甲酸第三丁酯，合成標題化合物。

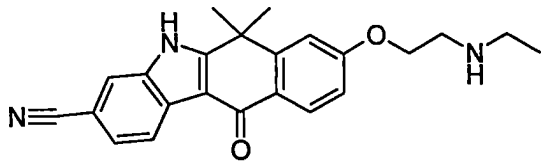
LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.93 分鐘(分析條件 U)

[實施例 24]

化合物 A7-11-2

8-(2-乙基胺基乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 A7-11-1，合成標題化合物。

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

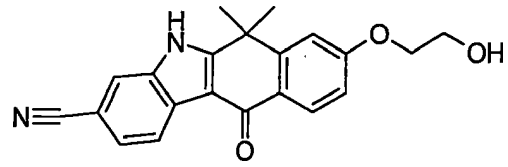
HPLC 停留時間： 1.35 分鐘(分析條件 U)

[實施例 25]

化合物 A7-12

8-(2-羥基乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯

并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-溴-乙醇，合成標題化合物。

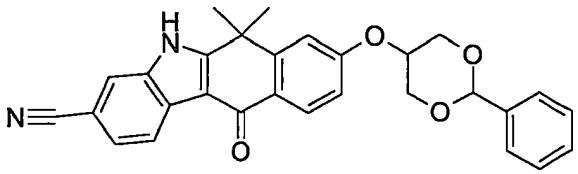
LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.93 分鐘(分析條件 U)

[實施例 26]

化合物 A7-13-1

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(2-苯基-[1,3]二噁烷-5-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-苯基-[1,3]二噁烷-5-醇，合成標題化合物。

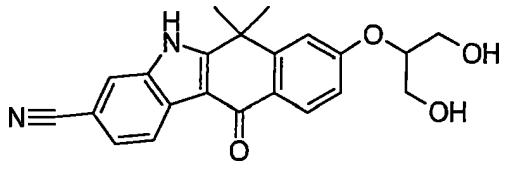
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.10 分鐘(分析條件 W)

[實施例 27]

化合物 A7-13-2

8-(2-羥基-1-羥基甲基乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



無水三氯化鐵(56mg, 5 當量)添加於 6,6-二甲基-11-側氧基-8-(2-苯基-[1,3]二噁烷-5-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A7-13-1、13mg, 0.028mmol)的二氯甲烷(2mL)懸濁液中，於室溫攪拌 1 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以高速液體層析予以精製，獲得標題化合物(7mg, 46%)。

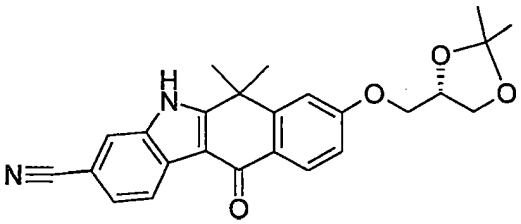
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.70 分鐘(分析條件 W)

[實施例 28]

化合物 A7-14-1

8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與甲苯-4-磺酸(R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯，合成標題化合物。

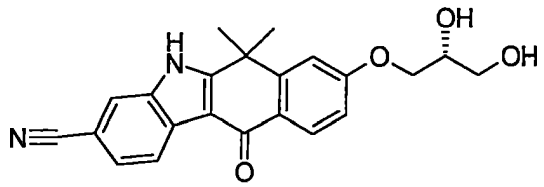
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.47 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 29]

化合物 A7-14-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



於室溫，8-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A14-1,30mg, 0.07mmol)的 THF/水溶液(4：1,1mL)中添加樟腦磺酸(36mg, 0.14mmol)。於室溫攪拌 38 小時後，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得標題化合物(白色固體, 28mg, 72%)。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) σ ppm；12.7(s, 1H)，8.31(d, 1H, J = 8.01Hz), 8.15(d, 1H, J = 8.77Hz), 8.00(s, 1H)，7.60(d, 1H, J = 8.01Hz), 7.12(s, 1H)，7.09(d, 1H, J = 8.77Hz), 4.46(m, 1H)，4.15(m, 3H)，3.78(m, 1H)，1.76(s, 6H)，1.38(s, 3H)，1.32(s, 3H)

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

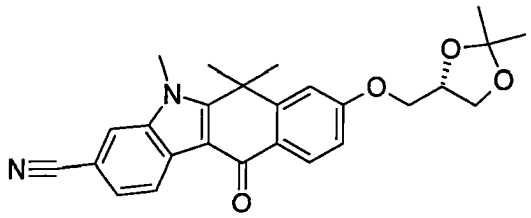
HPLC 停留時間： 1.80 分鐘(分析條件 U)

[實施例 30]

化合物 A7-14-3

8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-5,6,6-三

甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈

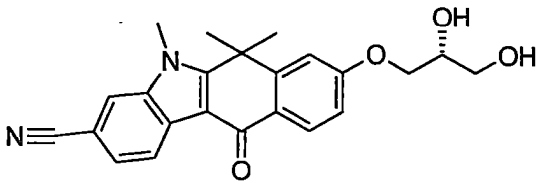


以與化合物 B3-4 的合成法相同條件，由化合物 A7-14-1，獲得作為粗生成物標題化合物。

[實施例 31]

化合物 A7-14-4

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 A7-14-3 合成標題化合物(303 mg, 98%)。

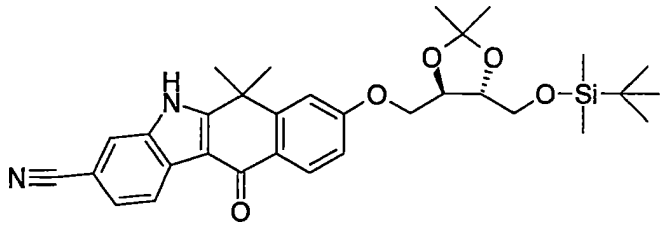
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.08 分鐘(分析條件 D)

[實施例 32]

化合物 A7-15-1

8-[(4R, 5S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇，合成標題化合物。

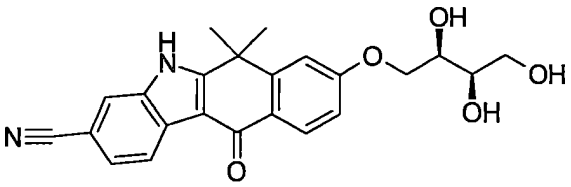
LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.97 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 33]

化合物 A7-15-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 A7-15-1，合成標題化合物。

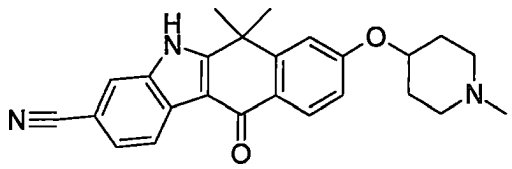
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.73 分鐘(分析條件 U)

[實施例 34]

化合物 A7-16

6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 1-甲基六氫吡啶-4-醇，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.75(1H, s), 8.32(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.14(1H, d, *J*= 9.8Hz), 8.00(1H, s), 7.60(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.34(1H, s), 7.11(1H, d, *J*= 9.1Hz), 4.62(1H, m), 2.64(2H, m), 2.23(2H, m), 2.21(s、3H)、1.99(2H, m), 1.77(s、6H)、1.73(2H, m).

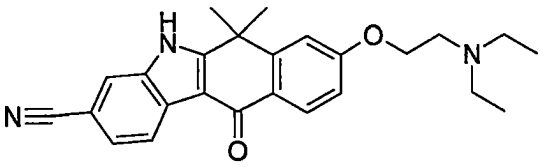
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.42 分鐘(分析條件 S)

[實施例 35]

化合物 A7-17

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A6, 25mg, 0.083mmol)溶解於 N, N-二甲基乙醯胺(1mL)中， 依序添加 2-氯乙基二乙基胺(16mg, 1.1 當量)、碳酸銫(54mg, 2 當量)，於 100℃ 攪拌 4 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，

以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以胺基矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(11mg, 32%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：8.32(1H, d, J= 8.2Hz), 8.15(1H, d, J= 8.7Hz), 8.01(1H, s), 7.61(1H, d, J= 8.2Hz), 7.35(1H, d, J= 1.8Hz), 7.09(1H, dd, J= 8.7, 1.8Hz), 4.19(2H, t, J= 5.9Hz), 2.83(2H, t, J= 5.9Hz), 2.58(4H, q, J= 7.0Hz), 1.78(6H, s), 1.00(6H, t, J= 7.0 Hz)

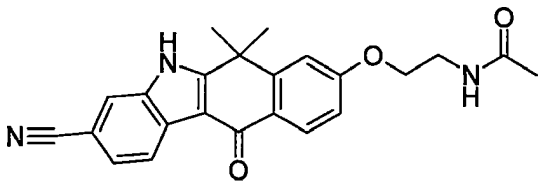
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.52 分鐘(分析條件 W)

[實施例 36]

化合物 A7-18

N-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-乙醯胺



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-氯乙基乙醯胺，合成標題化合物。

LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

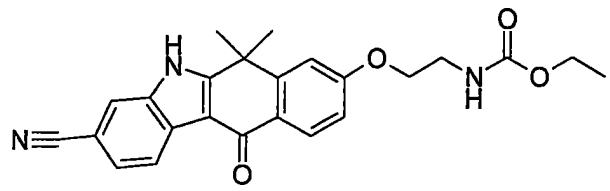
HPLC 停留時間： 2.91 分鐘(分析條件 W)

[實施例 37]

化合物 A7-19

[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔

唑-8-基氧基)-乙基]-胺甲酸乙酯



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與乙基-2-氯乙基胺甲酸酯，合成標題化合物。

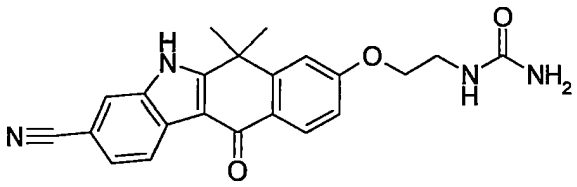
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.35 分鐘(分析條件 W)

[實施例 38]

化合物 A7-20

[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-脲



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-氯乙基脲，合成標題化合物。

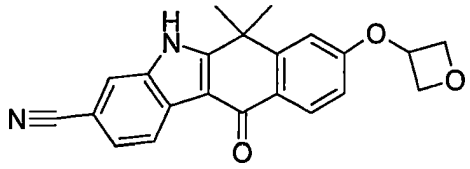
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.80 分鐘(分析條件 W)

[實施例 39]

化合物 A7-21

6,6-二甲基-8-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與甲苯-4-磺酸氧雜環丁烷-3-基酯，合成標題化合物。

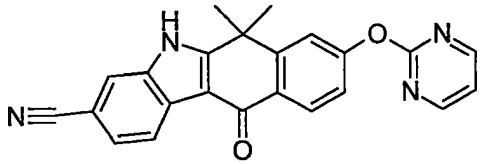
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.00 分鐘(分析條件 S)

[實施例 40]

化合物 A7-22

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(嘧啶-2-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-溴嘧啶，合成標題化合物。

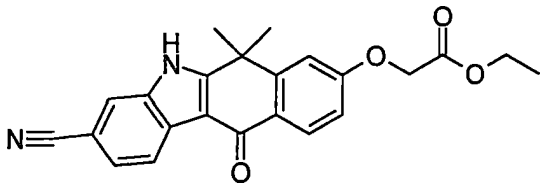
LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.00 分鐘(分析條件 S)

[實施例 41]

化合物 A7-23

(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸乙酯



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 3-氯-丙酸乙酯，合成標題化合物。

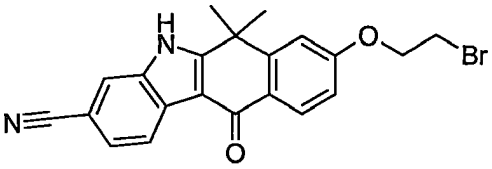
LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.37 分鐘(分析條件 U)

[實施例 42]

化合物 A7-24

8-(2-溴-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 相同條件，由化合物 A6 與 2-溴乙醇，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.75(1H, br.s), 8.32(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.17(1H, d, *J*= 8.6Hz), 8.01(1H, s), 7.61(1H, dd, *J*= 8.2, 1.4Hz), 7.40(1H, d, *J*= 2.2Hz), 7.12(1H, dd, *J*= 8.6, 2.2Hz), 4.50(2H, t, J= 5.3Hz), 3.88(2H, t, J= 5.3Hz), 1.77(6H, s).

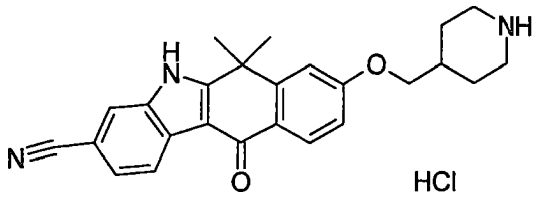
LCMS: m/z 409、411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 43]

化合物 A7-25

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 鹽酸鹽



氮氛圍下，3-氰基-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 A6, 85mg, 0.28mmol)及三苯基膦(150mg, 2 等量)中添加 THF(2 ml)，滴下 4-羥基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(120mg, 2 等量)及偶氮二羧酸二乙酯之甲苯溶液 2.19N(0.26mL, 2 等量)，於室溫、氮氛圍下攪拌 12 小時。反應液減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/二氯甲烷)，獲得 4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(白色粉末, 120mg)。所得化合物一邊冷卻一邊添加 4N 鹽酸二噁烷溶液。於室溫攪拌 2 小時後，以氮氣流去除溶媒，以二乙基醚洗淨後，以甲苯共沸，進行真空下乾燥並藉由濾取，獲得標題化合物(79mg)。

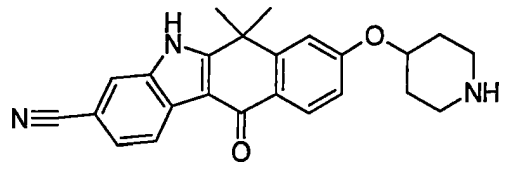
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.22 分鐘(分析條件 C)

[實施例 44]

化合物 A8-1

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A7-1,35mg, 0.072mmol)中添加 THF(0.5mL)、TFA(0.5mL)後，於室溫攪拌至化合物 A7-1 消失為止。反應液減壓濃縮後，殘餘物使用陰離子交換樹脂 PL Stratospheres™ PL-HCO3 MP 脫鹽，獲得標題化合物(37mg, 76%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD_3OD) δ：8.38(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.24(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.85(1H, s), 7.53(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.27(1H, s), 7.09(1H, d, *J*= 8.5Hz), 4.67-4.76 (1H, m), 3.07-3.20(2H, m), 2.77-2.87(2H, m), 2.03- 2.15(2H, m), 1.80(6H, s), 1.69-1.77(2H, m)

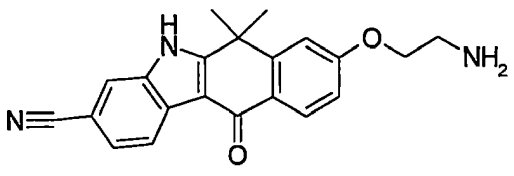
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.51 分鐘(分析條件 W)

[實施例 45]

化合物 A8-2

8-(2-胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 A7-3

合成標題化合物。

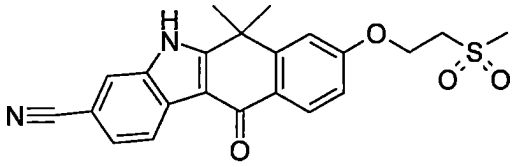
LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 W)

[實施例 46]

化合物 A8-3

8-(2-甲磺醯基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 A7-5 合成標題化合物。

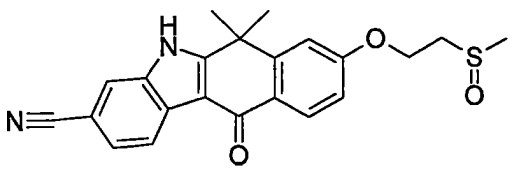
LCMS: m/z 409 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.13 分鐘(分析條件 W)

[實施例 47]

化合物 A8-4

8-(2-甲亞磺醯基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為合成化合物 A8-3 之際的副生成物，獲得標題化合物。

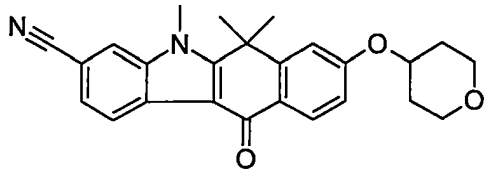
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.87 分鐘(分析條件 W)

[實施例 48]

化合物 A8-5

5,6,6-三甲基-11-側氧基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A10-1 的合成法相同條件，由化合物 A7-6 合成標題化合物。

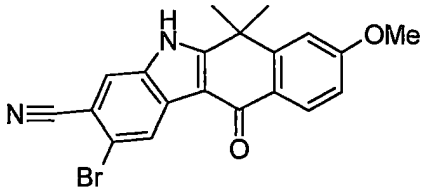
LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.72 分鐘(分析條件 S)

[實施例 49]

化合物 A8-6-1

2-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A5-2, 50mg, 0.158mmol)溶解於 CH_3CN(1mL)，添加 NBS(56mg, 2 等量)，於 80℃攪拌一晝夜。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，

所得之殘餘物中添加 MeOH，濾取溶解剩餘的固體作為目的物(黃色粉末, 20mg, 38%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.92(1H, s), 8.50(1H, s), 8.16(1H, d, J= 8.5Hz), 8.14(1H, s), 7.36(1H, d, J= 2.4Hz), 7.11(1H, dd, J= 8.5， 2.4Hz), 3.92(3H, s), 1.78(6H, s).

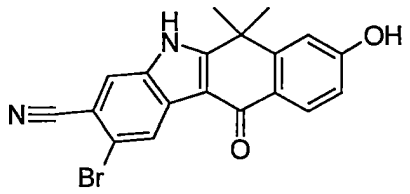
LCMS: m/z 395、397 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 50]

化合物 A8-6-2

2-溴-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 A8-6-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：8.46(1H, s), 8.10(1H, s), 8.05(1H, d, J= 8.6Hz), 7.13(1H, d, J= 2.1Hz), 6.89(1H, dd, J= 8.5， 2.1Hz), 1.71(6H, s).

LCMS: m/z 381、383 $[M+H]^+$

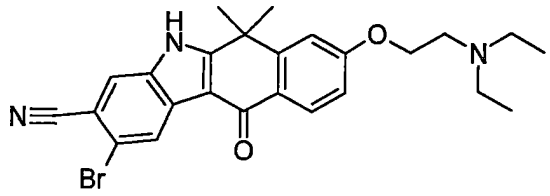
HPLC 停留時間： 2.10 分鐘(分析條件 S)

[實施例 51]

化合物 A8-6-3

2-溴-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-

二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A8-6-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) δ ：8.53(1H, d, J= 0.5Hz), 8.20(1H, d, J= 8.7Hz), 7.88(1H, d, J= 0.5Hz), 7.28(1H, d, J= 2.3Hz), 7.05(1H, dd, J= 8.9, 2.5Hz), 4.24(2H, t, J= 5.7Hz), 2.96(2H, t, J= 5.7Hz), 2.70(4H, q,J = 7.1Hz), 1.79(6H, s), 1.12(6H, t, J= 7.2 Hz).

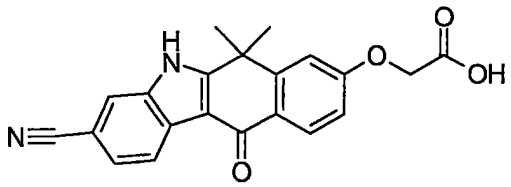
LCMS: m/z 480、482 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.73 分鐘(分析條件 S)

[實施例 52]

化合物 A8-7

(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸



(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸乙酯(化合物 A7-23, 180mg, 0.464mmol)與氫氧化鉀(130mg, 2.32mmol)使其溶解於 THF(10ml)與水(1.8mL)中，於 70℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以二氯甲

烷萃取。水層以 1 當量鹽酸使其成酸性後，濾取析出之固體，以水洗淨數次，獲得標題化合物(白色固體，130mg，78%)。

1H-NMR(300MHz，DMSO) σ ppm 13.09(s, 1H), 8.31(d, 1H, J = 8.1Hz), 8.11(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.01(s, 1H), 7.58(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.25(d, 1H, J = 2.1Hz), 6.97(d, 1H, J = 8.4Hz), 4.51(s, 2H), 1.73(s, 6H)

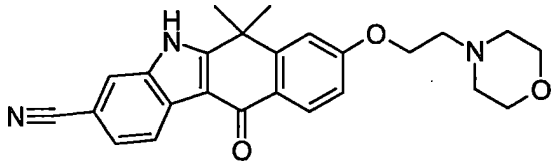
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.97 分鐘(分析條件 U)

[實施例 53]

化合物 A8-8

6,6-二甲基-8-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-17 的合成法相同條件，由化合物 A7-24 與嗎啉，合成標題化合物。

1H-NMR(500MHz, CD3OD + $CDCl_3$) σ ppm； 8.4(d, 1H, J = 8.2Hz), 8.3(d, 1H, J = 8.7Hz), 7.8(s, 1H), 7.5(dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 8.2Hz), 7.2(d, 1H, J = 2.3Hz), 7.0(dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 8.7Hz), 4.2(t, 2H, J = 5.3Hz), 3.7(t, 4H, J = 4.5Hz), 2.9(t, 2H, J = 5.3Hz), 2.6(t, 4H, J = 4.5Hz), 1.8(s, 6H)

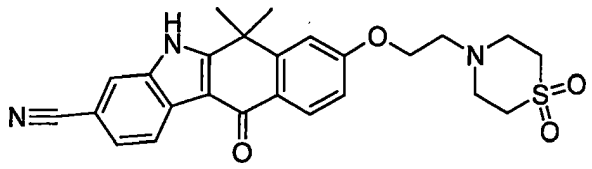
LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 U)

[實施例 54]

化合物 A8-9

8-[2-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啉基)-乙氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A7-24 與硫嗎啉-1,1-二氧化物，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.72(1H, s), 8.31(1H, d, 8.5Hz), 8.15(1H, d, 8.5 Hz)，8.00(1H, s), 7.60(1H, d, 8.5Hz), 7.36(1H, d, 1.8 Hz), 7.10(1H, dd, 1.8, 8.5), 4.25(2H, t, 5.5Hz), 3.06-3.33(8H, m), 2.97(2H, t, 5.5)， 1.77(6H, s)

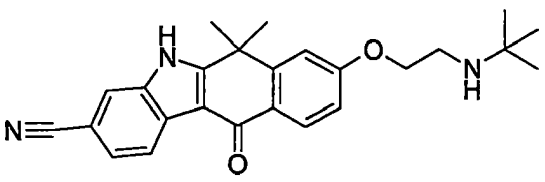
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.70 分鐘(分析條件 W)

[實施例 55]

化合物 A8-10

8-(2-第三丁基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A7-24

與第三丁基胺，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.71(1H, s), 8.32(1H, d, 7.9Hz), 8.15(1H, d, 9.1 Hz)，8.07(1 d, 1.8Hz), 7.60(1H, dd, 1.8, 7.9Hz), 7.35(1H, d, 2.4 Hz)，7.09(1H, dd, 2.4, 9.1Hz), 4.16(2H, t, 6.1Hz), 2.91(2H, t, 6.1Hz), 1.77 (6H, s), 1.08(9H, s)

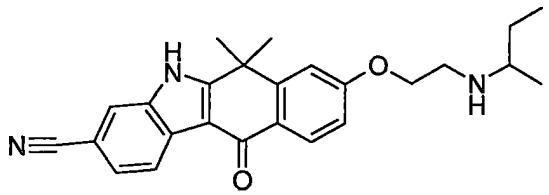
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.55 分鐘(分析條件 W)

[實施例 56]

化合物 A8-11

8-(2-第二丁基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-17 的合成法相同條件，由化合物 A7-24 與第二丁基胺，合成標題化合物。

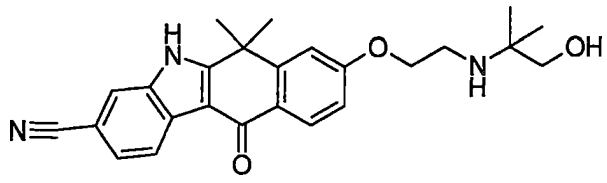
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 57]

化合物 A8-12

8-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基胺基)-乙氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-17 的合成法相同條件，由化合物 A7-24 與 2-胺基-2-甲基-丙烷-1-醇，合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) σ ppm；12.65(brs, 1H), 8.31(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.15(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.99(s, 1H), 7.59(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.34(d, 1H, J = 2.3Hz), 7.08(dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 8.8Hz), 4.58(brs, 1H), 4.16(t, 2H, J = 5.7Hz), 3.20(s, 2H), 2.88(t, 2H, J = 5.7Hz), 1.76(s, 6H), 0.97(s, 6H)，

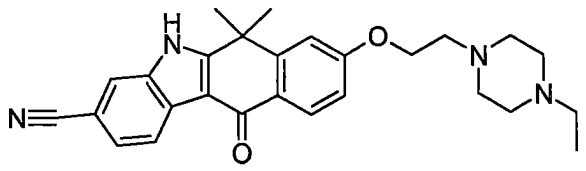
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.47 分鐘(分析條件 U)

[實施例 58]

化合物 A8-13

8-[2-(4-乙基-六氫吡咁-1-基)-乙氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-17 的合成法相同條件，由化合物 A7-24 與 1-乙基-六氫吡咁，合成標題化合物。

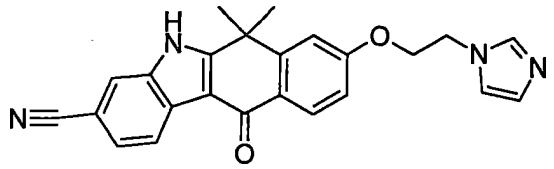
LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.68 分鐘(分析條件 U)

[實施例 59]

化合物 A8-14

8-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-咪唑-1-基-乙醇，合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) σ ppm； 12.71(s, 1H), 8.31(d, 1H, J = 8.3Hz), 8.14(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.99(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.60(d, 1H, J = 8.3Hz), 7.34(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.09(d, 1H, J = 8.8Hz), 6.91(s, 1H), 4.20(s, 4H), 1.76(s, 6H)

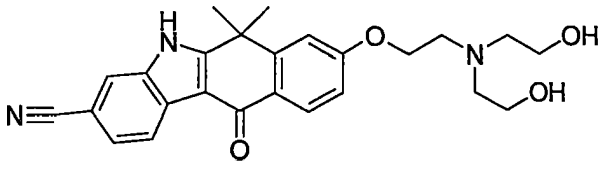
LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.77 分鐘(分析條件 U)

[實施例 60]

化合物 A8-15

8-{2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙氧基}-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A7-24 與 2-(2-羥基-乙基胺基)-乙醇，合成標題化合物。

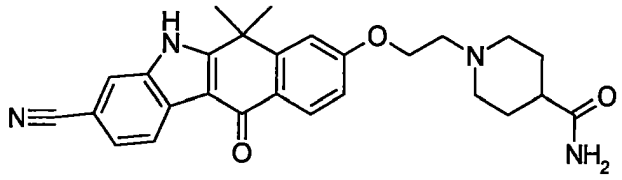
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 U)

[實施例 61]

化合物 A8-16

1-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-六氫吡啶-4-甲醯胺



以與化合物 A8-17 相同條件，由化合物 A7-24 與六氫吡啶-4-甲醯胺，合成標題化合物。

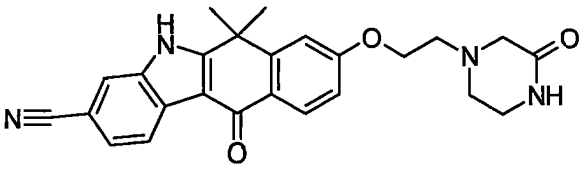
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.28 分鐘(分析條件 S)

[實施例 62]

化合物 A8-17

6,6-二甲基-11-側氧基-8-[2-(3-側氧基-六氫吡咔-1-基)-乙氧基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-(2-溴-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A7-24、30mg, 0.07mmol)之 DMF 溶液(5mL)中，於室溫添加六氫吡咔-2-酮(44.9mg, 0.35mmol)與 N,N-二異丙基乙基胺(0.061mL, 0.35mmol)，於 80℃攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水

洗淨。有機層以硫酸鎂乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以製備型 TLC 予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得標題化合物(白色固體, 24mg, 80%)。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) σ ppm； 12.71(s, 1H)， 8.32(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.15(d, 1H, J = 8.8Hz), 8.00(s, 1H), 7.75(s, 1H)， 7.60(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.37(d, 1H, J = 2.3Hz), 7.09(dd, 1H, J = 2.3 Hz, J = 8.8Hz), 4.27(t, 2H, J = 5.7Hz), 3.19(m, 2H), 3.08(s, 2H), 2.83(t, 2H, J = 5.7Hz), 2.70(t, 2H, J = 5.7Hz), 1.8(s, 6H)

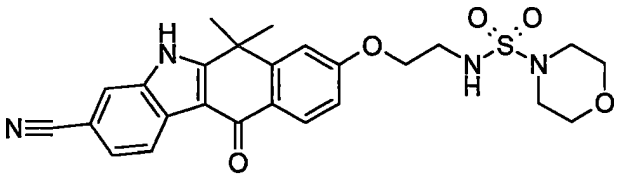
LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.29 分鐘(分析條件 S)

[實施例 63]

化合物 A8-18

嗎啉-4-磺酸 [2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-醯胺



作為化合物 C1-2 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

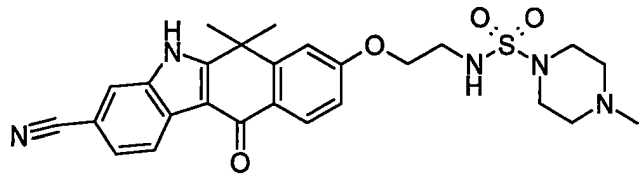
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.00 分鐘(分析條件 S)

[實施例 64]

化合物 A8-19

4-甲基-六氫吡啡-1-磺酸[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-醯胺



作為化合物 C1-4 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.77(6H, s), 2.16(3H, s), 2.34(4H, m), 3.08(4H, m), 3.35(2H, m), 4.19(2H, t, 5.34Hz), 7.09(1H, dd, 8.77 Hz, 2.99Hz), 7.37(1H, bs, 1.91Hz), 7.59(2H, m), 8.01(1H, s), 8.16(1H, d, 8.40Hz), 8.32(1H, d, 8.01Hz), 12.7(1H, s).

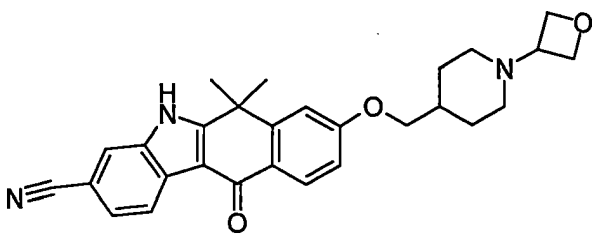
LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 65]

化合物 A8-20

6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 鹽酸鹽(化合物 A7-25, 30mg,

0.075mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(38mg, 7 當量)溶解於乙酸 0.2mL、THF 1mL、甲醇 1ml 中，於室溫添加氫硼化鈉(33mg, 7 當量)，攪拌整夜。反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以硫酸鈉乾燥後，於真空下去除溶媒，所得之殘餘物以製備型 TLC 予以精製(氯仿：2 當量氨甲醇 = 9：1)，獲得目的物 15mg。

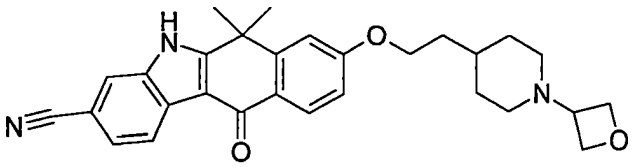
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.78 分鐘(分析條件 C)

[實施例 66]

化合物 A8-21

6,6-二甲基-8-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-乙氧基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-25、A8-20 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物(15mg)。

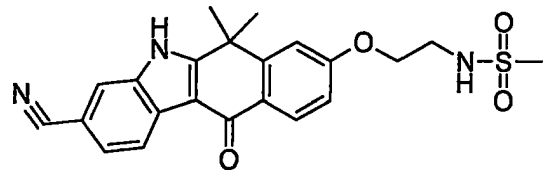
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.85 分鐘(分析條件 C)

[實施例 67]

化合物 A9-1

N-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-甲磺醯胺



8-(2-胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈的三氟乙酸鹽(化合物 A8-2, 19mg, 0.044mmol)懸濁於二氯甲烷(0.5mL)中，添加二異丙基乙基胺(0.0157mL, 2當量)、甲磺醯氯(0.0034mL, 1等量)，於室溫攪拌2小時。反應液注入水中，以二氯甲烷萃取，以飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠薄層層析予以分離(乙酸乙酯 100%)，獲得目的物(5.5mg, 29%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.47(1H, d, J= 8.2Hz), 8.32(1H, d, J= 8.7Hz), 8.16(1H, s), 7.76(1H, d, J= 8.2Hz), 7.53-7.46(2H, m), 7.26(1H, d, J= 8.7Hz), 4.39-4.33(2H, m), 3.58-3.51(2H, m), 3.12(3H, s), 1.93(6H, s)

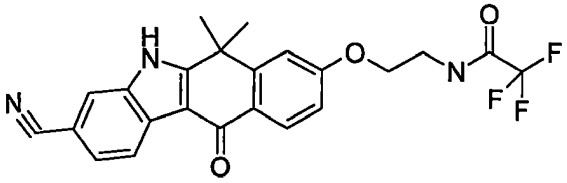
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.10 分鐘(分析條件 W)

[實施例 68]

化合物 A9-2

N-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-2,2, 2-三氟-乙醯胺」



作為化合物 A9-1 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

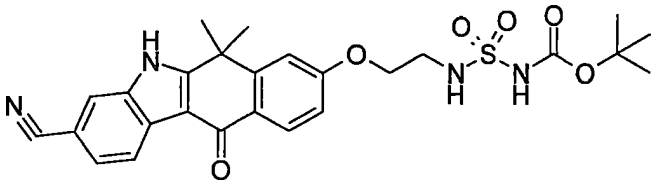
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.45 分鐘(分析條件 W)

[實施例 69]

化合物 A9-3-1

8-{2-(第三丁基氧基羰基胺基磺醯基)胺基-乙氧基}-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-(2-胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈的三氟乙酸鹽(化合物 A8-2、20mg, 0.044mmol)溶解於吡啶(0.5mL)中，添加 N-(第三丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亞胺基(dimethylazaniumylidene))-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]氮配位(azanide)化合物(13.5mg, 1 當量)，於室溫攪拌 14 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠薄層層析予以分離(乙酸乙酯)，獲得標題化合物(16.1mg, 68%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.74(1H, s), 10.94(1H, s), 8.33(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.16(1H, d, *J*= 9.1Hz), 8.02(1H, s), 7.84(1H,br. s), 7.62(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.36(1H, s), 7.10(1H, d, *J*= 7.9 Hz).4.24-4.18(2H, m), 1.78(6H, s), 1.32(9H, s)

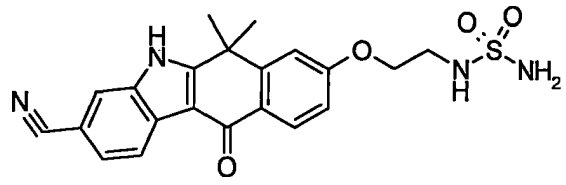
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.48 分鐘(分析條件 W)

[實施例 70]

化合物 A9-3-2

8-{2-(甲基胺基磺醯基)胺基-乙氧基}-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 A9-3-1 合成標題化合物。

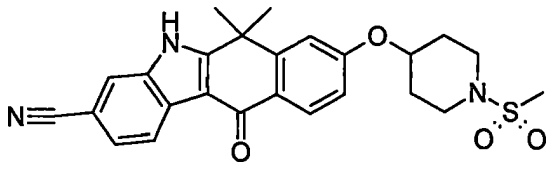
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.95 分鐘(分析條件 W)

[實施例 71]

化合物 A9-4

8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A8-1 與甲磺醯氯，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-D_6) δ：12.72(1H, s), 8.30(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.14(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, *J*=

7.9Hz), 7.38(1H, s), 7.13(1H, d, *J*= 8.5Hz), 4.81(1H, s), 3.39-3.38(2H, m), 3.19-3.13(2H, m), 2.93(3H, s), 2.11-2.04(2H, m), 1.83-1.75(8H, m).

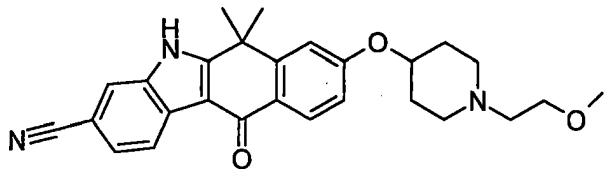
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.41 分鐘(分析條件 U)

[實施例 72]

化合物 A9-5

8-[1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-4-基氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 A8-1 與 1-溴-2-甲氧基-乙烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, CDCl3) δ ：8.48-8.53(1H, m), 8.32-8.38(1H, m), 7.74-7.77(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.07-7.10(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 4.43-4.51(1H, m), 3.53(2H, t, *J*= 5.6Hz), 3.36(3H, s), 2.77-2.87(2H, m), 2.62(2H, t, *J*= 5.6Hz), 2.35-2.47(2H, m), 2.02-2.12(2H, m), 1.78-1.95(2H, m), 1.82(6H, s).

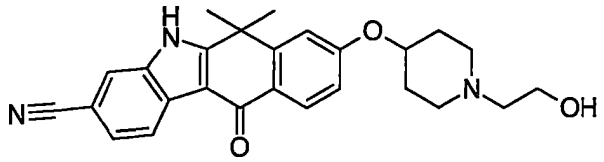
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.00 分鐘(分析條件 U)

[實施例 73]

化合物 A9-6-2

8-[1-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-4-基氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A8-1 與(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷，其次經由四丁基銨氟化物的處理，合成標題化合物。

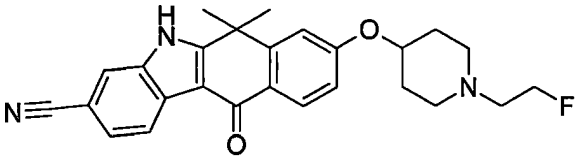
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.45 分鐘(分析條件 S)

[實施例 74]

化合物 A9-7

8-[1-(2-氟-乙基)-六氫吡啶-4-基氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A8-1 與甲烷磺酸 2-氟乙酯，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.67(2H, m), 1.76(6H, s), 2.01(2H, m), 2.37(2H, t, 11.0Hz), 2.61(1H, t, 4.20Hz), 2.70(1H, t, 4.58), 2.78(2H, m), 4.46(1H, t, 4.58Hz), 4.62(2H, t, 5.34Hz), 7.10(1H, dd, 9.16 Hz, 2.29Hz), 7.34(1H, bs, 1.53Hz), 7.60(1H, dd, 8.40 Hz, 1.53Hz), 7.99(1H, s), 8.13(1H, d,

8.39Hz), 8.30(1H, d, 8.39Hz), 12.7(1H, s).

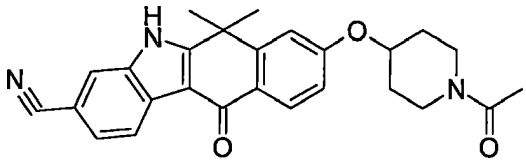
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.52 分鐘(分析條件 S)

[實施例 75]

化合物 A9-8

8-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A8-1 與乙醯氯，合成標題化合物。

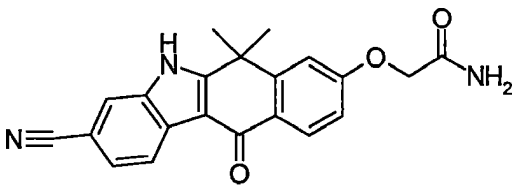
LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.91 分鐘(分析條件 S)

[實施例 76]

化合物 A9-9

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯胺



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A6 與 2-溴-乙醯胺，合成標題化合物。

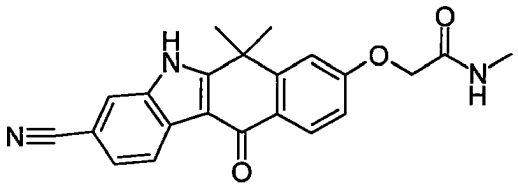
LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.83 分鐘(分析條件 U)

[實施例 77]

化合物 A9-10

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-甲基-乙醯胺



(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸(化合物 A8-7、30mg, 0.0838mmol)、甲基胺鹽酸鹽(28.1mg, 0.417mmol)、EDC (32mg, 0.167mmol)、HOBT(0.023mg, 0.167mmol)溶解於 DMF(1mL)中，於室溫添加二異丙基乙基胺(0.145mL, 0.833mmol)。於室溫攪拌 18 小時後，添加水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨。有機層以硫酸鎂乾燥，過濾去除乾燥劑後，將減壓濃縮，所得之殘餘物溶解於二氯甲烷中，添加乙醚，而獲得析出之標題化合物(白色固體, 19.7mg, 63%)。

1H-NMR(300MHz，DMSO) σ ppm 12.73(s, 1H)， 8.33(d, 1H, J = 8.1Hz), 8.17(d, 1H, J = 8.7Hz), 8.13(s, 1H)， 8.00(s, 1H)， 7.62(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.39(d, 1H, J = 2.4Hz), 7.11(dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.4Hz), 4.64(s, 2H)， 3.17(d, 1H, J = 5.4Hz), 2.69(d, 1H, J = 4.5Hz), 1.76(s, 6H)

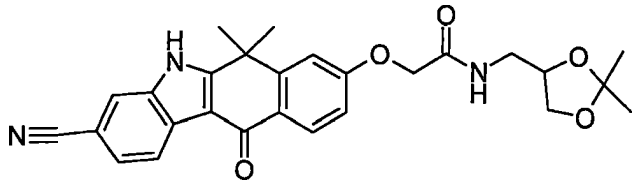
LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.43 分鐘(分析條件 U)

[實施例 78]

化合物 A9-11

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲基)-乙醯胺



以與化合物 A9-10 的合成法相同條件，由化合物 A8-7 與 C-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-甲基胺，合成標題化合物。

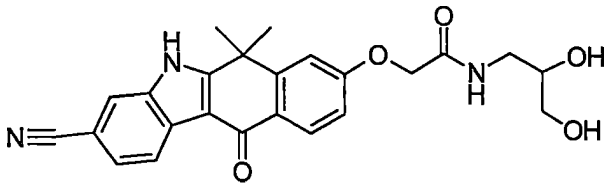
LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.20 分鐘(分析條件 U)

[實施例 79]

化合物 A9-12

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-(2,3-二羥基-丙基)-乙醯胺



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同的條件，由 A9-11，合成標題化合物。

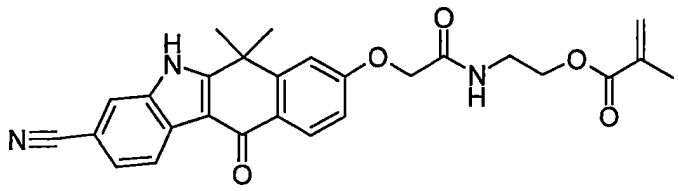
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.72 分鐘(分析條件 U)

[實施例 80]

化合物 A9-13

2-甲基-丙烯酸 2-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯基胺基]-乙酯



以與化合物 A9-10 的合成法相同條件，由化合物 A8-7 與 2-甲基-丙烯酸 2-胺基-乙酯，合成標題化合物。

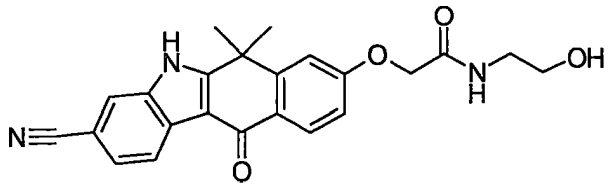
LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.30 分鐘(分析條件 U)

[實施例 81]

化合物 A9-14

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-(2-羥基-乙基)-乙醯胺



2-甲基-丙烯酸 2-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯基胺基]-乙酯(化合物 A9-13,40mg, 0.085mmol)溶解於甲醇(2mL)、水(2mL)之混合溶媒中，添加氫氧化鉀(48mg, 0.85mmol)，於室溫攪拌 18 小時。以 1 當量鹽酸中和後，減壓濃縮反應溶液，所得殘餘物以胺基矽膠精製，獲得標題化合物(白色固體,

8.9mg, 26%)。

1H-NMR(300MHz，DMSO) σ ppm 12.75(s, 1H)， 8.32(d, 1H, J = 8.1Hz), 8.17-8.13(m， 2Hz), 7.99(s, 1H)， 7.60(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.38(d, 1H, J = 1.8Hz), 7.11(dd, 1H, J = 2.1 Hz, 8.7Hz), 4.72(t, 1H, J = 5.7Hz), 4.65(s, 1H)， 3.48(dd, 2H, J = 12.0 Hz, 6.0Hz), 3.26(dd, 2H, J = 12.0 Hz, 6.0Hz), 1.76(s, 6H)

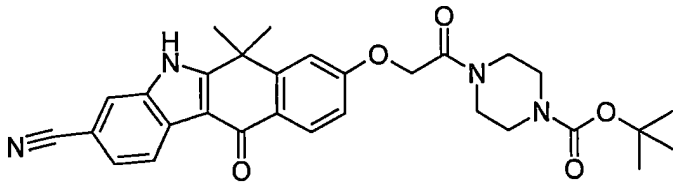
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.83 分鐘(分析條件 U)

[實施例 82]

化合物 A9-15-1

4-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯基]-六氫吡哄-1-羧酸第三丁酯



(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸(化合物 A8-7, 30mg, 0.083mmol)、六氫吡哄-1-羧酸第三丁酯(31mg, 2 當量)、HOBt(30mg, 3 當量)溶解於 0.5ml 之 DMF 中，添加 EDC(48mg, 3 當量)。於室溫攪拌一夜後，減壓下去除溶媒，殘餘物以製備型 TLC 進行精製，獲得標題化合物(20mg)。

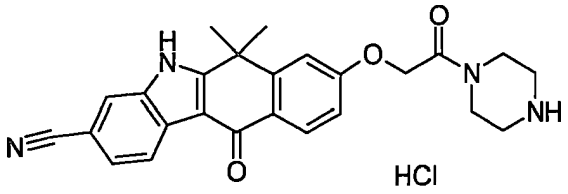
LCMS: m/z 527, 471,427$[M-H]^-$

HPLC 停留時間： 2.77 分鐘(分析條件 C)

[實施例 83]

化合物 A9-15-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(2-側氧基-2-六氫吡啡-1-基-乙氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 鹽酸鹽



4-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯基]-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(化合物 A9-15-1, 20mg)中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液(1 ml)，於 10℃(水浴)攪拌 4 小時。反應液中添加水，濾取生成之沉澱物，予以乾燥，獲得標題化合物(15mg, 白色粉末)。

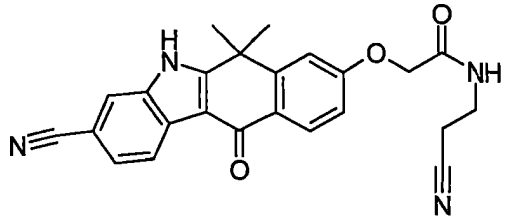
LCMS: m/z 429$[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 0.81 分鐘(分析條件 I)

[實施例 84]

化合物 A9-16

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-(2-氰基-乙基)-乙醯胺



(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸(化合物 A8-7, 30mg, 0.083mmol)、3-胺基丙腈(12mg, 2 當量)、HOBt(30mg, 3 當量)溶解於 0.5ml

之 DMF 中，添加 EDC(48mg, 3 當量)。於室溫攪拌一夜後，減壓下去除溶媒，殘餘物以製備型 TLC 進行精製，獲得 23mg 的目的物。

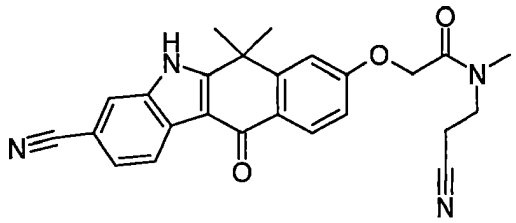
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.27 分鐘(分析條件 C)

[實施例 85]

化合物 A9-17

2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-(2-氰基-乙基)-N-甲基-乙醯胺



(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸(化合物 A8-7, 30 mg, 0.083 mmol)、N-甲基-3-胺基丙腈(14 mg, 2 當量)、HOBt(30 mg, 3 當量)溶解於 0.5ml 之 DMF 中，添加 EDC(48 mg, 3 當量)。於室溫攪拌一夜後，減壓下去除溶媒，殘餘物以製備型 TLC 進行精製，獲得 7mg 的目的物。

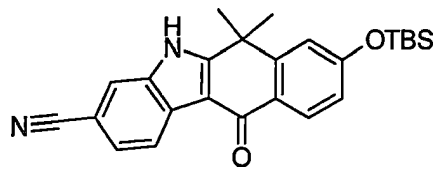
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.33 分鐘(分析條件 C)

[實施例 86]

化合物 A10

8-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A6, 100mg, 0.331mmol)、咪唑(67.5mg, 3當量)、第三丁基氯二甲基矽烷(92.4mg, 1.5 當量)之 DMF 溶液於室溫攪拌整夜。反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以第三丁基甲基醚萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(白色固體, 170mg, 100%)。

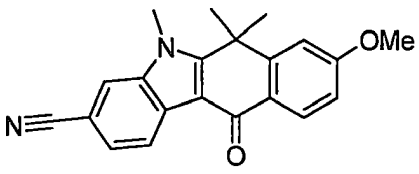
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 87]

化合物 A10-1

8-甲氧基-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



三苯基膦(260mg, 3 當量)的 THF 溶液中添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.195ml, 3 當量)，於室溫攪拌 1 小時，添加 8-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A10, 138mg,

0.331mmol)、甲醇(1 ml)後攪拌整夜。反應液進行 HPLC 予以精製，合成標題化合物(44.8mg, 41%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：8.44(1H, d, J= 8.1Hz), 8.33(1H, s), 8.14(1H, d, J= 8.7Hz), 7.66(1H, dd, J= 8.2, 1.1Hz), 7.39(1H, d, J= 2.3Hz), 7.09(1H, dd, J= 8.7, 2.3Hz), 4.17(3H, s), 3.92(3H, s), 1.88(6H, s).

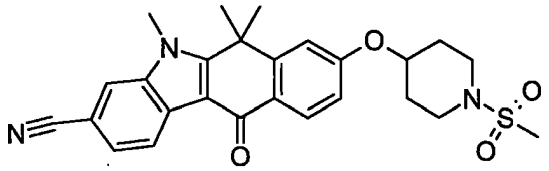
LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 88]

化合物 A10-2

8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-4 的合成法相同條件，由化合物 A9-4，合成標題化合物。

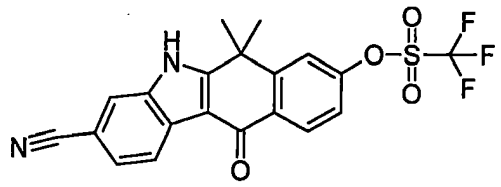
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.68 分鐘(分析條件 U)

[實施例 89]

化合物 B1

三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A6, 550mg, 0.189mmol)溶解於吡啶(18mL)，添加三氟甲烷磺酸酐(0.758ml, 3 等量)，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液注入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(白色粉末, 641mg, 81%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.89(1H, br. s), 8.36 (1H, d, *J*= 8.8Hz), 8.31(1H, dd, *J*= 8.1， 0.7Hz), 8.11 (1H, d, *J*= 2.3Hz), 8.04(1H, dd, *J*= 1.5, 0.7Hz), 7.65- 7.60(2H, m). 1.76(6H, s)

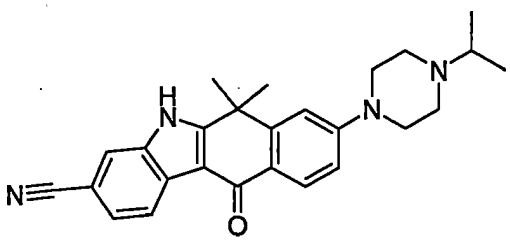
LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.10 分鐘(分析條件 U)

[實施例 90]

化合物 B2-1

8-(4-異丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1,40mg, 0.0921mmol)溶解於 NMP(1 ml)中，添加 1-異丙基六氫吡啡(236mg, 20 等量)。將其於 120℃攪拌 3 小時。冷卻至室溫後以 HPLC 精製，獲得目的物(白色粉末, 12.8mg, 34%)。

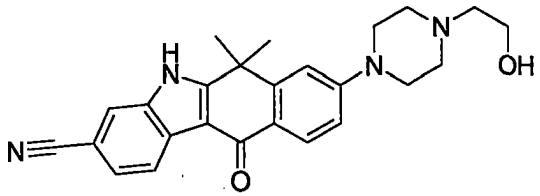
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ：8.30(1H, d, 8.1Hz), 8.03(1H, d, 8.6Hz), 7.98(1H, s), 7.56(1H, d, 8.6Hz), 7.21(1H, s), 7.04(1H, d, 9.1Hz), 3.40-3.37(4H, m), 2.73-2.65(1H, m), 2.61-2.58(4H, m), 1.75(6H, s), 1.02(6H, d, 6.6Hz)

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

[實施例 91]

化合物 B2-2

8-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啡-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同手法，由化合物 B1 與 N-(2-羥基乙基)六氫吡啡，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ：8.30(1H, d, 8.1Hz), 8.03(1H, d, 8.7Hz), 7.99(1H, s), 7.58(1H, d, 7.9Hz), 7.21(1H, s), 7.04(1H, d, 8.7Hz), 4.50-4.46(1H, br m)， 3.59-3.53(2H, m), 3.39-3.35(4H, m), 2.59-2.56(4H, m), 2.45(2H, t, 6.1Hz), 1.76(6H, s)

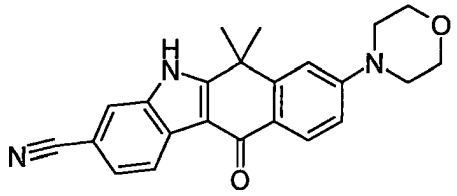
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.27 分鐘(分析條件 S)

[實施例 92]

化合物 B2-3

6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與嗎啉，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.62(1H,br. s), 8.29(1H, d, 8.2Hz), 8.04(1H, d, 9.0Hz), 7.96(1H, s), 7.56(1H, d, 8.2Hz), 7.22(1H, s), 7.04(1H, d, 9.0Hz), 3.77- 3.75(4H, m), 3.35-3.30(4H, m), 1.74(6H, s)

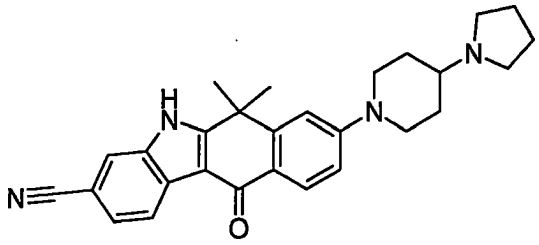
LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.45 分鐘(分析條件 U)

[實施例 93]

化合物 B2-4

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

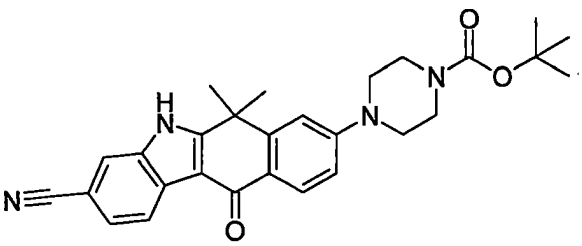
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ：8.30(1H, d, 8.1Hz), 8.01(1H, d, 8.7Hz), 7.97(1H, s), 7.56(1H, d, 8.6Hz), 7.20(1H, s), 3.94-3.90(2H, m), 3.30-3.28(4H, m), 2.95(2H, t, 11.8Hz), 2.24-2.20(1H, m), 1.95-1.91(2H, m), 1.75(6H, s), 1.70-1.66(4H, m), 1.54-1.52(2H, m)

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

[實施例 94]

化合物 B2-5-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

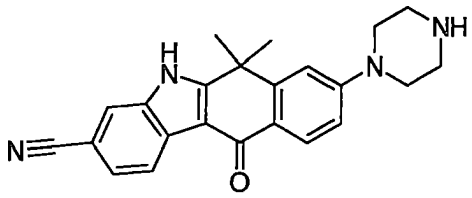
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 S)

[實施例 95]

化合物 B2-5-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啡-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 B2-5-1 合成標題化合物。

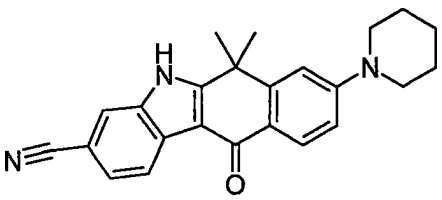
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.32(1H, d, 8.5Hz), 8.03(1H, d, 9.1Hz), 7.99(1H, s), 7.59(1H, dd, 8.2, 1.5Hz), 7.20(1H, d, 2.4Hz), 7.04(1H, dd, 8.8, 2.1Hz), 3.32-3.30(4H, m), 2.88-2.87(4H, m), 1.77(6H, s)

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

[實施例 96]

化合物 B2-6

6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啶-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與六氫吡啶，合成標題化合物。

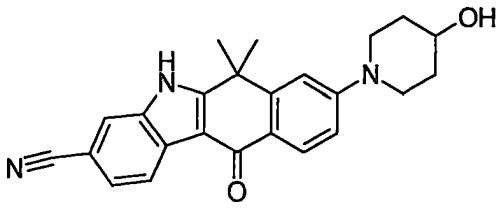
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 U)

[實施例 97]

化合物 B2-7-1

8-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與六氫吡啶-4-醇，合成標題化合物。

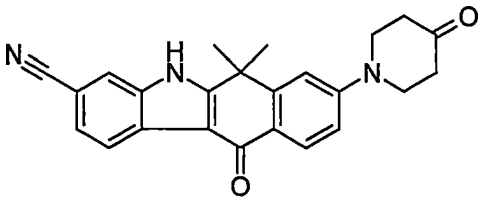
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ：8.30(1H, d, 8.1Hz), 8.01(1H, d, 8.7Hz), 7.97(1H, s), 7.56(1H, d, 7.7Hz), 7.19(1H, s), 7.04(1H, d, 10.6Hz), 4.76-4.71(1H, br m)， 3.81-3.75(3H, m), 3.08(2H, t, 10.2Hz), 1.86- 1.82(2H, m), 1.75(6H, s), 1.49-1.42(2H, m)

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

[實施例 98]

化合物 B2-7-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-側氧基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-

二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 B2-7-1, 210mg, 0.545mmol)溶解於 DCM(2mL)與 DMF(0.6mL)的混合溶媒中，添加 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘雜氧雜環戊烯-3(1H)-酮(300mg, 1.3 當量)後於室溫攪拌 2 小時。反應液中添加 0.25mol/L 硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、CPME 後再於室溫攪拌 1 小時。過濾反應液，將濾液分液後，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(黃白色粉末, 109mg, 52%)。

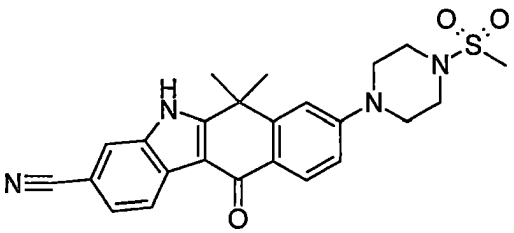
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.17 分鐘(分析條件 U)

[實施例 99]

化合物 B2-8

8-(4-甲磺醯基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 相同條件，由化合物 B1 與 1-甲磺醯基六氫吡啡，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ：12.66(1H, br.s), 8.31(1H, d, J= 8.2Hz), 8.06(1H, d, J= 8.7Hz), 7.99(1H, s), 7.59(1H, d, J= 8.2Hz), 7.30(1H, d, J= 1.8Hz), 7.09(1H, dd, J= 8.7, 1.8Hz),

3.53(4H, t, J= 4.8Hz), 3.27(4H, t, J= 4.8Hz), 2.94(3H, s), 1.77(6H, s).

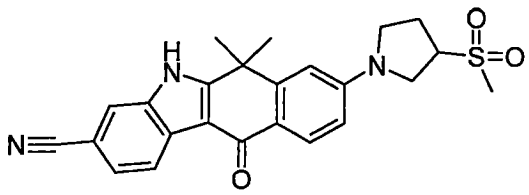
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.98 分鐘(分析條件 S)

[實施例 100]

化合物 B2-9

8-(3-甲磺醯基-吡咯啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 3-甲磺醯基吡咯啶，合成標題化合物。

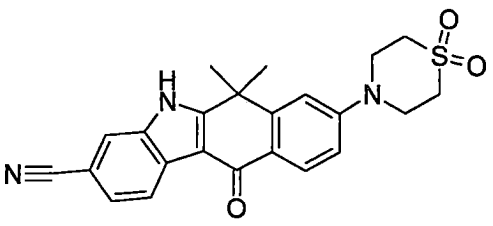
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.83 分鐘(分析條件 S)

[實施例 101]

化合物 B2-10

8-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啉基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1,30mg, 0.069mmol)溶

解於 1,4-二噁烷(1mL)中，添加硫嗎啉 1,1-二氧化物(19mg, 2 等量)、Pd_2dba_3(6.3mg, 0.1 等量)、BINAP(8.6mg, 0.2 等量)、K_3PO_4(29mg, 2 等量)，於 100℃ 攪拌一晝夜。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(白色粉末, 2.1mg, 7%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：8.29(1H, d, J= 8.6Hz), 8.07(1H, d, J= 8.9Hz), 8.00(1H, s), 7.55(1H, dd, J= 8.5, 1.7Hz), 7.34(1H, d, J= 2.0Hz), 7.15(1H, dd, J= 9.1, 2.7Hz), 4.01(4H, s), 3.16(4H, s), 1.77(6H, s).

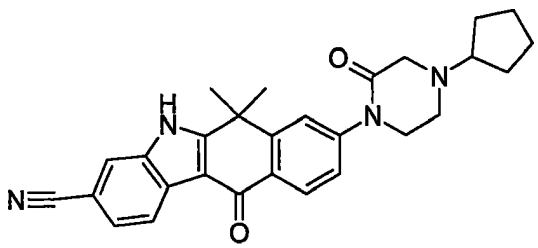
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.80 分鐘(分析條件 S)

[實施例 102]

化合物 B2-11

8-(4-環戊基-2-側氧基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 4-環戊基六氫吡啡-2-酮，合成標題化合物。

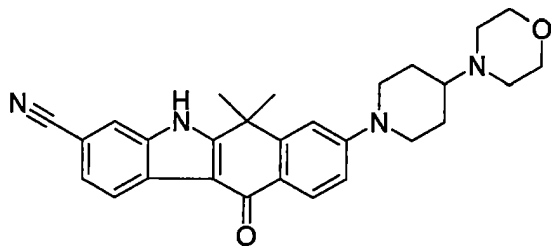
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.30 分鐘(分析條件 S)

[實施例 103]

化合物 B2-12

6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 4-六氫吡啶-4-基嗎啉，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ： 12.73(1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 7.98-8.02(1H, m), 7.95-7.97(1H, m), 7.53- 7.58(1H, m), 7.17-7.21(1H, m), 6.99-7.05(1H, m), 3.97-4.05(2H, m), 3.53-3.59(4H, m), 2.80-2.90(2H, m), 2.43-2.51(4H, m), 2.31-2.40(1H, m), 1.83-1.92(2H, m), 1.74(6H, s), 1.39-1.52(2H, m)

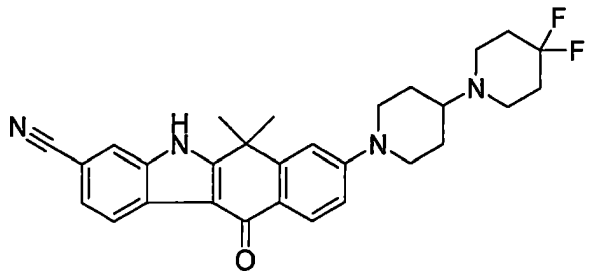
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.73 分鐘(分析條件 U)

[實施例 104]

化合物 B2-13

8-(4,4-二氟-1,4'-聯六氫吡啶-1'-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物B3-32的合成法相同條件，由化合物B2-7-2與4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.59(1H, s), 8.25- 8.32(1H, m), 7.97-8.02(1H, m), 7.96(1H, s), 7.52- 7.59(1H, m), 7.16-7.21(1H, m), 6.99-7.05(1H, mz)， 4.00-4.09(2H, m), 3.55-3.62(2H, m), 2.79-2.90(2H, m), 2.55-2.67(4H, m), 1.78-1.98(5H, m), 1.74(6H, s), 1.44-1.58(2H, m)

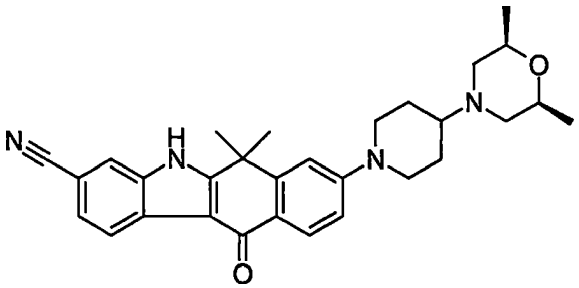
LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

HPLC停留時間： 1.88分鐘(分析條件U)

[實施例105]

化合物B2-14

8-[4-((2R, 6S)-2，6-二甲基-嗎啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物B3-32的合成法相同條件，由化合物B2-7-2與(2R, 6S)-2,6-二甲基嗎啉，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.60(1H, s), 8.25-8.31 (1H,

m), 7.97-8.02(1H, m), 7.95(1H, s), 7.51-7.58(1H, m), 7.18(1H, s), 6.99-7.05(1H, m), 3.96-4.06(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 2.80-2.91(2H, m), 2.72-2.79(2H, m), 2.29-2.41(1H, m), 1.70-1.90(10H, m), 1.40-1.53(2H, m), 1.03(6H, d, 6.3 Hz)

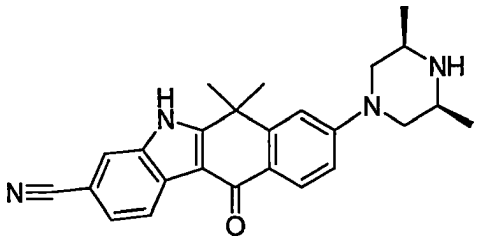
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.83 分鐘(分析條件 U)

[實施例 106]

化合物 B2-15

8-((3R, 5S)-3,5-甲基六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 2,6-二甲基六氫吡啡，合成標題化合物。

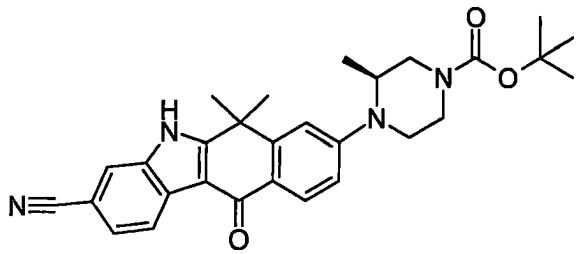
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.76 分鐘(分析條件 U)

[實施例 107]

化合物 B2-16-1

(S)-4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 B1 與(S)-3-甲基六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

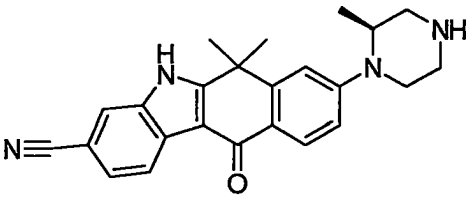
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.97 分鐘(分析條件 W)

[實施例 108]

化合物 B2-16-2

6,6-二甲基-8-((S)-2-甲基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 2-16-1 合成標題化合物。

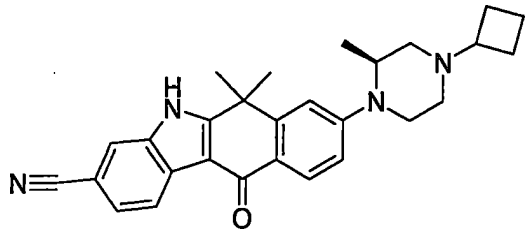
LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.43 分鐘(分析條件 W)

[實施例 109]

化合物 B2-16-3

8-((S)-4-環丁基-2-甲基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-16-2 與環丁酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ：8.31(1H, d, 8Hz), 8.03(1H, d, 12Hz), 7.98(1H, s), 7.59(1H, d, 12Hz), 7.13(1H, s), 6.98(1H, d, 8Hz), 4.35-4.28(1H, m), 3.70(1H, d, 12Hz), 3.02(1H, ddd, 12, 12, 4Hz), 2.87(1H, d, 8Hz), 2.74- 2.67(2H, m), 2.08-1.99(2H, m), 1.92-1.64(10H, m), 1.70-1.62(2H, m), 1.12(3H, d, 8Hz)

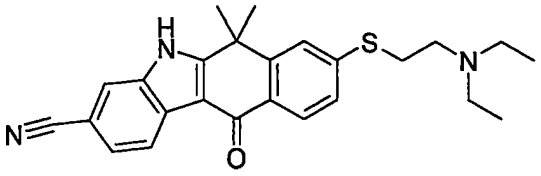
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.59 分鐘(分析條件 W)

[實施例 110]

化合物 B2-17

8-(2-二乙基胺基-乙基硫基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1, 25mg, 0.057mmol)溶解於二甲氧基乙烷(0.5mL)中，添加 2-二乙基胺基乙烷硫醇鹽酸鹽(19.6mg, 2 等量)、$Pd_2(dba)_3$(2.6mg, 0.05 等量)、

Xantphos(3.3mg, 0.1 等量)、DIPEA(0.06mg, 6 等量)，於 160℃攪伴 30 分鐘。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(白色非晶型, 22.4mg, 93%)。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ：9.60(1H, s), 8.53-8.48(1H, m), 8.32(1H, d, J= 8.4Hz), 7.77(1H, s), 7.53-7.50(2H, m), 7.38-7.35(1H, m), 3.18-3.12(2H, m), 2.81-2.75(2H, m)，2.65-2.57(4H, m), 1.76(6H, s), 1.08-1.04(6H, m)

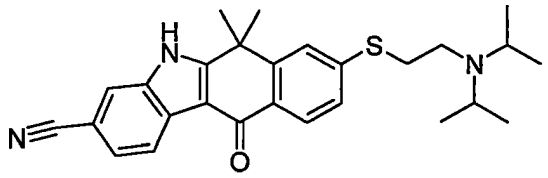
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.10 分鐘(分析條件 U)

[實施例 111]

化合物 B2-18

8-(2-二異丙基胺基-乙基硫基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-17 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 2-二異丙基胺基乙烷硫醇鹽酸鹽，合成標題化合物。

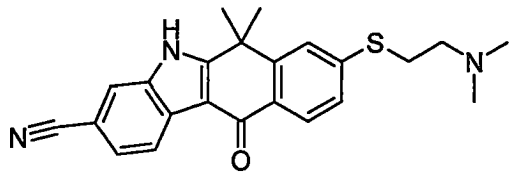
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.22 分鐘(分析條件 U)

[實施例 112]

化合物 B2-19

8-(2-二甲基胺基-乙基硫基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-17 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 2-二甲基胺基乙烷硫醇鹽酸鹽，合成標題化合物。

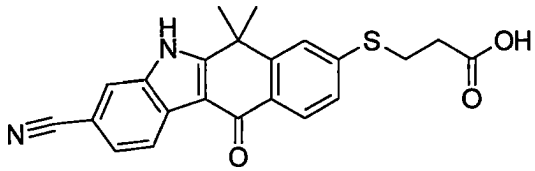
LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.98 分鐘(分析條件 U)

[實施例 113]

化合物 B2-20

3-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基硫基)-丙酸



以與化合物 B2-17 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 3-巰基丙酸，合成標題化合物。

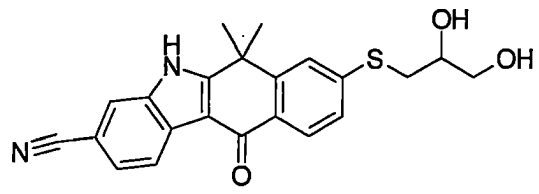
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.45 分鐘(分析條件 U)

[實施例 114]

化合物 B2-21

8-(2,3-二羥基-丙基硫基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-17 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 3-巰基丙烷-1, 2-二醇，合成標題化合物。

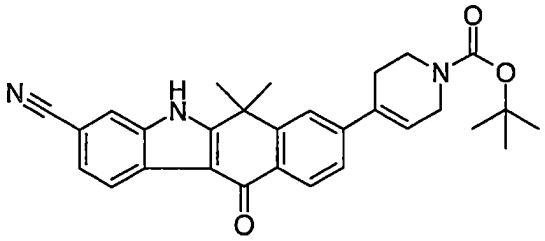
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.15 分鐘(分析條件 U)

[實施例 115]

化合物 B2-22-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1, 7.80g, 18.0mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(6.11g, 19.8mmol, 1.1 等量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(630mg, 0.898mmol, 0.05 等量)、碳酸鈉(5.71g, 53.9mmol, 3.0 等量)中添加 DME(125 ml)與水(25 ml)。將其於一邊照射超音波一邊減壓後，填充氮。此操作重複 5 次進行脫氣。氮氛圍下於 80℃攪拌 2 小時後，冷卻至室溫，添加水(250 ml)再攪拌 30 分鐘。濾取析出物，以水(50 ml)

洗淨。再以 CH_3CN(50 ml)洗淨，獲得呈粗生成物之目的物(灰色粉末, 7.54g, 90%)。

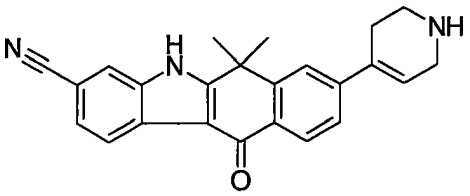
LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.90 分鐘(分析條件 S)

[實施例 116]

化合物 B2-22-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(1, 2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 B2-22-1 合成標題化合物。

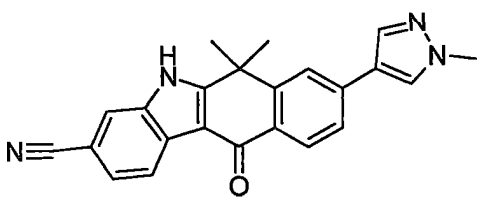
LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.47 分鐘(分析條件 S)

[實施例 117]

化合物 B2-23

6,6-二甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-22-1 的合成法相同條件，由化合物 B1 與 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-

基)-1H-吡唑合成標題化合物。

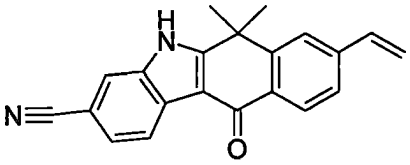
LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.42 分鐘(分析條件 U)

[實施例 118]

化合物 B2-24

6,6-二甲基-11-側氧基-8-乙烯基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1, 1.00g, 2.302mmol)中依序添加正丙烷(20mL)、乙烯基三氟硼酸鉀(854mg, 3.0 當量)、二氯-((雙-二苯基膦基)二茂鐵)鈀(217mg, 0.1 當量)、三乙基胺(1.11ml, 3.0 當量)後，於 60℃攪拌 4 小時。反應結束後，反應液中注入水，過濾所生成之析出物且以蒸餾水洗淨，所得殘餘物予以乾燥而獲得標題化合物(666mg, 80%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, CDCl3) δ ：8.90(1H, s), 8.55(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.40(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.79(1H, s), 7.58-7.61(3H, m), 6.85(1H, dd, *J*= 17.7, 11.0Hz), 5.95(1H, d, *J*= 17.1Hz), 5.46(1H, d, *J*= 11.0Hz), 1.84(6H, s)

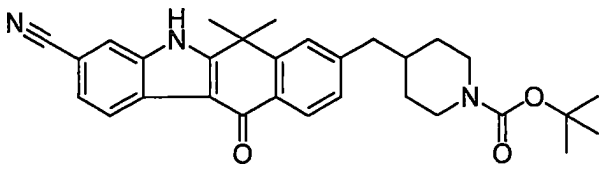
LCMS: m/z 313 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.75 分鐘(分析條件 W)

[實施例 119]

化合物 B2-25-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



4-亞甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(409 mg, 2.07 mmol, 1.2 等量)溶解於 THF(2 ml)中，氮氛圍下添加 9-BBN(0.5M-THF 溶液, 4.83 ml, 2.42 mmol, 1.4 等量)，於 60℃攪拌 1 小時。再添加 9-BBN(0.5M-THF 溶液, 5.52ml, 2.77mmol, 1.6 等量)，於 60℃攪拌 1 小時。將其冷卻至室溫，添加氟化銫(1.31g, 8.60mmol, 5.0 等量)，於室溫攪拌 30 分鐘。

經上述調整之溶液中，添加三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1, 750mg, 1.73mmol)與二氯-((雙-二苯基膦基)二茂鐵)鈀(70.5mg, 0.0863mmol, 0.05 等量)懸濁於 DMF(18 ml)之溶液，於 100℃攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，添加水(50 ml)，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得 4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(黃色粉末, 763mg, 91%)。

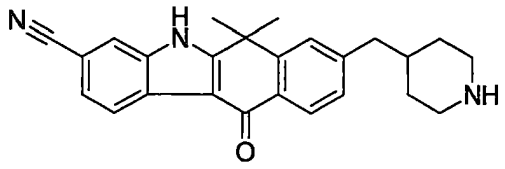
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.97 分鐘(分析條件 S)

[實施例 120]

化合物 B2-25-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啶-4-基甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 B2-25-1 合成標題化合物。

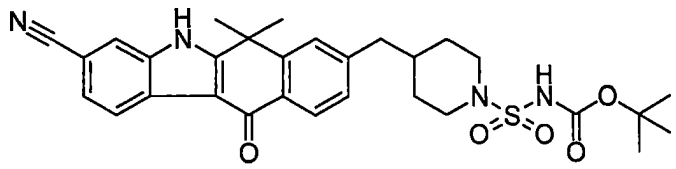
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 121]

化合物 B2-26-1

4-((3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)甲基)六氫吡啶-1-基磺醯基胺甲酸第三丁酯



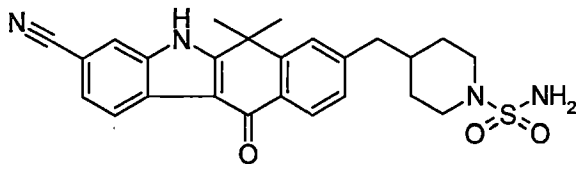
以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B2-25-2 與 N-(第三丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亞胺基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]氮配位化合物(CAS 編號 872496-91-8)，合成標題化合物。LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.63 分鐘(分析條件 S)

[實施例 122]

化合物 B2-26-2

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基甲基)-六氫吡啶-1-磺醯胺



以與化合物 A8-1 相同條件，由化合物 B2-26-1 合成標題化合物。

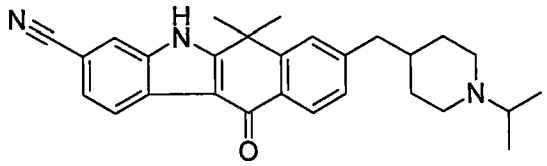
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.10 分鐘(分析條件 S)

[實施例 123]

化合物 B2-27

8-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基甲基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-25-2 與丙酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ：12.80(1H, s), 8.32(1H, d, 7.9Hz), 8.12(1H, d, 7.9Hz), 8.01(1H, s), 7.65(1H, s), 7.61(1H, d, 9.1Hz), 7.30(1H, d, 7.9Hz), 2.75(2H, d, 11.0Hz), 2.65(3H, q,

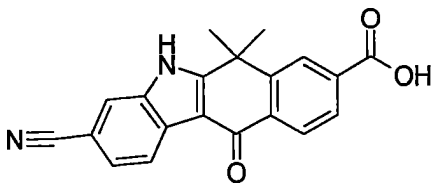
6.5Hz), 2.04(2H, t, 11.0Hz), 1.77(6H, s), 1.60-1.57(3H, m), 1.22(2H, t, 11.6Hz), 0.94(6H, d, 6.7Hz)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[實施例 124]

化合物 B2-28

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸



氮氛圍下，三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 B1, 150mg, 0.345mmol)的二甲基甲醯胺(3 ml)溶液中，添加甲酸鋰一水合物(90mg, 5.0 當量)、4,5-雙(二苯基膦基)-9, 9-二甲基二苯并哌喃(Xantphos)(20mg, 0.1 當量)、$Pd_2(dba)_3$(32mg, 0.1 當量)、氯化鋰(88mg, 6.0 當量)、N, N-二異丙基乙基胺(241 μl, 4.0 當量)、乙酸酐(131 μl, 4.0 當量)，於 80℃ 攪拌 15 小時。反應結束後，反應液中注入乙酸乙酯，有機層依序以 1M 鹽酸、蒸餾水、飽和氯化鈉水溶液洗淨。有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(88mg, 76%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：13.17(1H, s), 8.35(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.34(1H, s), 8.23(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.07(1H, s),

8.02(1H, d, *J*= 9.1Hz), 7.64(1H, d, *J*= 7.9Hz), 1.80(6H, s)

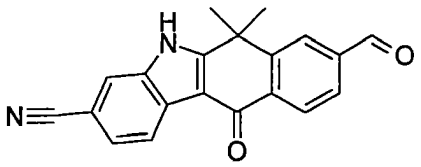
LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.08 分鐘(分析條件 W)

[實施例 125]

化合物 B2-29

8-甲醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6,6-二甲基-11-側氧基-8-乙烯基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 B2-24、600mg, 1.920mmol)的 THF(24 ml)、蒸餾水(6 ml)的懸濁液中，添加四氧化鋨的第三丁醇溶液(192μl, 0.1 當量)、偏過碘酸鈉(821mg, 2.0 當量)，於室溫攪拌 3 小時。反應液中注入 0.3M 硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以 10%伸乙二胺四乙酸二鈉水溶液洗淨。有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(470mg, 77%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ： 12.95(1H, s), 10.20(1H, s), 8.48(1H, s), 8.42(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.36(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.07(1H, s), 8.02(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.67(1H, d, *J*= 7.9Hz), 1.85(6H, s)

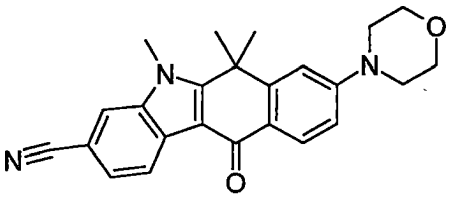
LCMS: m/z 315 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.38 分鐘(分析條件 W)

[實施例 126]

化合物 B3-1

5,6,6-三甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A10-1 的合成法相同條件，由化合物 B2-3 合成標題化合物。

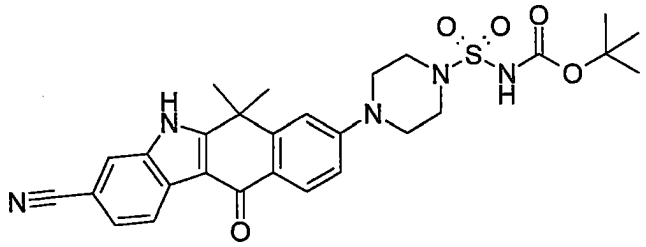
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.62 分鐘(分析條件 U)

[實施例 127]

化合物 B3-2-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)六氫吡啡-1-基磺醯基胺甲酸第三丁酯



以與化合物 A9-1 相同條件，由化合物 B2-5-2 與 N-(第三丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亞胺基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]氮配位化合物(CAS 編號 872496-91-8)合成標題化合物。

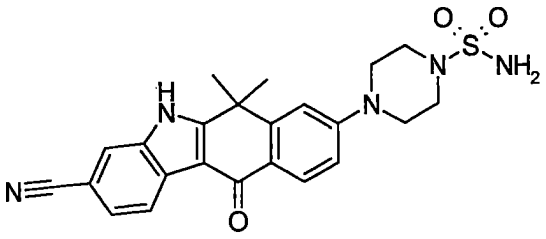
LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.39 分鐘(分析條件 S)

[實施例 128]

化合物 B3-2-2

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡咔-1-磺醯胺



以與化合物 A8-1 相同條件，由化合物 B3-2-1 合成標題化合物。

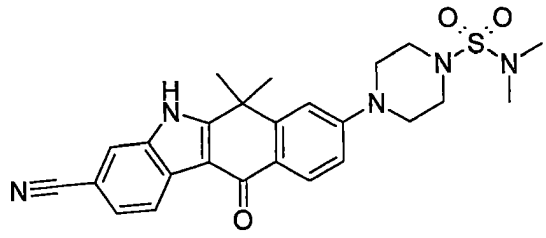
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.82 分鐘(分析條件 S)

[實施例 129]

化合物 B3-3

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡咔-1-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A9-1 相同條件，由化合物 B2-5-2 與二甲基胺磺醯基氯，合成標題化合物。

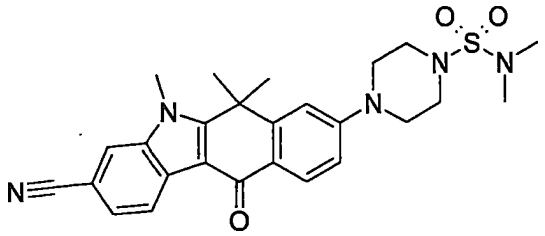
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.45 分鐘(分析條件 S)

[實施例 130]

化合物 B3-4

4-(3-氰基-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡咯-1-磺酸 二甲基醯胺



4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡咯-1-磺醯胺(化合物 B3-2-2, 20mg, 0.04mmol)、氫化鈉(21.4mg, 12 當量)之 DMF 懸濁溶液中添加甲基碘(28 μl, 10 當量)，於室溫攪拌整夜。反應液中添加水後，經由過濾獲得標題化合物(25.8mg, 100%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ : 8.43(1H, d, J= 8.2Hz), 8.31(1H, s), 8.03(1H, d, J= 8.9Hz), 7.64(1H, dd, J= 8.1，1.3Hz), 7.30(1H, d, J= 2.0Hz), 7.08(1H, dd, J= 8.9， 2.0Hz), 4.16(3H, s), 3.43-3.53(4H, t, J= 4.7Hz), 3.26-3.41(4H, s), 2.82(6H, s), 1.87(6H, s).

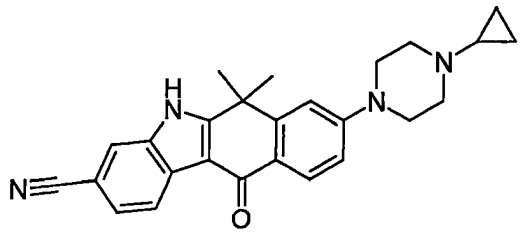
LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.69 分鐘(分析條件 S)

[實施例 131]

化合物 B3-5

8-(4-環丙基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為化合物 F5-36 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

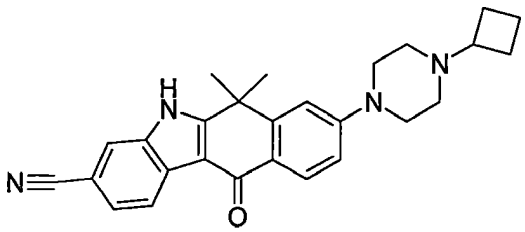
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.31 分鐘(分析條件 S)

[實施例 132]

化合物 B3-6

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-5-2 與環丁烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：8.29(1H, d, J= 8.2Hz), 8.01(1H, d, J= 8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.55(1H, d, J= 8.2Hz), 7.19(1H, d, J= 2.2 Hz)，7.03(1H, dd, J= 2.4、8.8Hz), 2.71-2.75(1H, m), 2.37-2.39(4H, m), 1.98- 2.00(2H, m), 1.77-1.85(2H, m), 1.74(6H, s), 1.63- 1.68(2H, m).

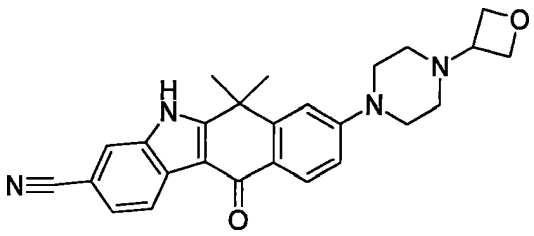
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.80 分鐘(分析條件 U)

[實施例 133]

化合物 B3-7

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-5-2 與 3-氧雜環丁烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ：8.29(1H, dd, J= 8.2，0.59Hz), 8.02(1H, d, J= 9.0 Hz)，7.97(1H, d, J= 0.59 Hz)，7.56(1H, dd, J= 8.0，1.4 Hz)，7.22(1H, d, J= 2.3 Hz)，7.04(1H, dd, J= 8.8，2.2 Hz)，4.56-4.59(2H, m), 4.47-4.50(2H, m), 3.43-3.48(1H, m), 3.39-3.42(4H, m), 2.40-2.42(4H, m), 1.74(6H, s)

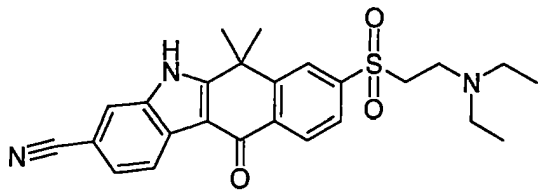
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.67 分鐘(分析條件 U)

[實施例 134]

化合物 B3-8

8-(2-二乙基胺基-乙烷磺醯基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-(2-二乙基胺基-乙基硫基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 B2-17, 16.8mg, 0.0402mmol)溶解於甲醇(1.5mL)中，添加溶解於水(0.5mL)中之過硫酸氫鉀(Oxone)(54.3mg, 2.2 等量)，於室溫攪拌 2 小時。濃縮反應液，以乙酸乙酯萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(白色固體, 5.8mg, 32%)。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ：9.29(1H, s), 8.61(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.52(1H, d, *J*= 8.0Hz), 8.21(1H, s), 8.01(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.81(1H, s), 7.61(1H, d, *J*= 8.2Hz), 3.33(2H, t, J= 7.4Hz), 2.95(2H, t, J= 7.4Hz), 2.41(4H, q, *J*= 7.2Hz), 1.86(6H, s), 0.89(4H, t, J= 7.1 Hz)

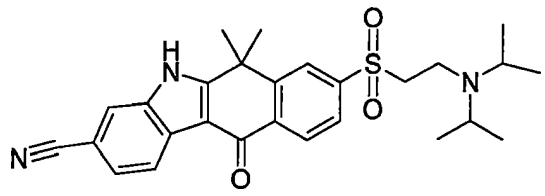
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.05 分鐘(分析條件 U)

[實施例 135]

化合物 B3-9

8-(2-二異丙基胺基-乙烷磺醯基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 B2-18，合成標題化合物。

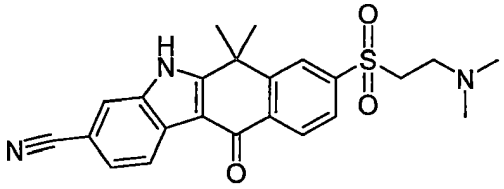
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.18 分鐘(分析條件 U)

[實施例 136]

化合物 B3-10

8-(2-二甲基胺基-乙烷磺醯基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 B2-19 合成標題化合物。

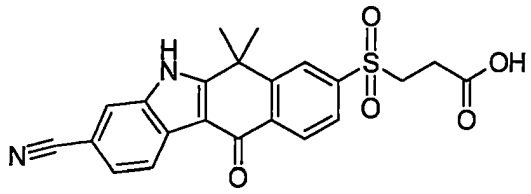
LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.03 分鐘(分析條件 U)

[實施例 137]

化合物 B3-11

3-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-磺醯基)-丙酸



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 B2-20 合成標題化合物。

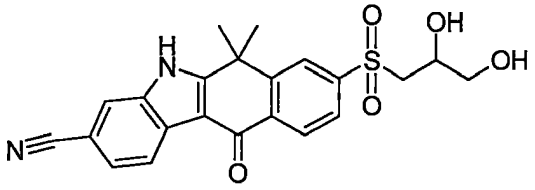
LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.28 分鐘(分析條件 U)

[實施例 138]

化合物 B3-12

8-(2,3-二羥基-丙烷-1-磺醯基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 B2-21 合成標題化合物。

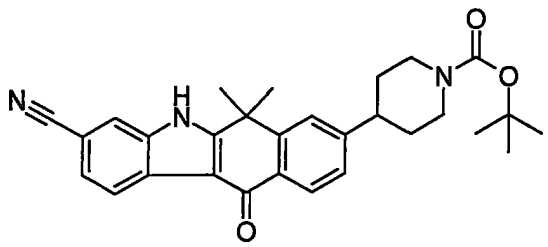
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.17 分鐘(分析條件 U)

[實施例 139]

化合物 B3-13-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(化合物B2-22-1,16.2g, 34.6mmol)溶解於 THF(800 ml)與甲醇(230 ml)中，添加 10 重量%Pd/C(3.2g)後於氫氛圍下攪拌 19 小時攪拌。固體以矽藻土過濾，以 THF/甲醇 = 4/1 的混合溶媒 400ml 溶出後，減壓下濃縮。殘餘物溶解於乙酸乙酯 400ml 中，將其以 1%-N-乙醯基半胱胺酸水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和食鹽水洗淨。有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮而獲得呈粗生成物之標題化合物(白色粉末, 14.0g, 86%)。

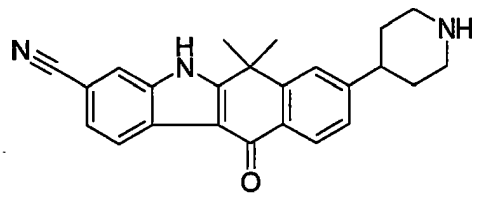
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.88 分鐘(分析條件 S)

[實施例 140]

化合物 B3-13-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啶-4-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物

B3-13-1 合成標題化合物。

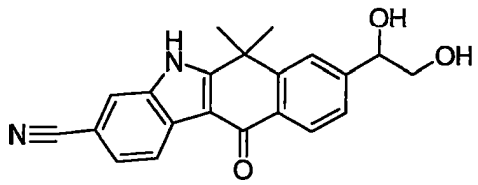
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.30 分鐘(分析條件 S)

[實施例 141]

化合物 B3-14

8-(1,2-二羥基-乙基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6,6-二甲基-11-側氧基-8-乙烯基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 B2-24、20mg, 0.064mmol)的 THF(1 ml)溶液中，添加四氧化鋨的第三丁醇溶液(19μl, 0.3 當量)、N-甲基嗎啉-N-氧化物的 50%水溶液(30μl, 2.0 當量)，於室溫攪拌 3 小時。反應液中注入 10%伸乙二胺四乙酸二鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以高速液體層析予以精製，獲得標題化合物(21mg, 63%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD_3OD) δ：8.41(1H, d, J= 7.9Hz), 8.29(1H, d, J= 7.9Hz), 7.87(1H, s), 7.86(1H, s), 7.57(1H, d, J= 7.9Hz), 7.52(1H, d, J= 6.7Hz), 4.85(1H, dd, J= 7.0， 4.6Hz), 3.73(1H, dd, J= 11.3， 4.6Hz), 3.68(1H, dd, J= 11.3， 7.0Hz), 1.83(6H, s)

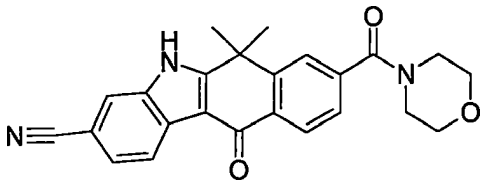
LCMS: m/z 347 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.68 分鐘(分析條件 W)

[實施例 142]

化合物 B3-15

6,6-二甲基-8-(嗎啉-4-羰基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(化合物 B2-28, 15mg, 0.045mmol)的四氫呋喃(1ml)溶液中，添加嗎啉(6μl, 1.5 當量)、2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)(26mg, 1.5 當量)、N,N-二異丙基乙基胺(24μl, 3.0 當量)，於室溫 3 小時攪拌。過濾反應液以濾除不溶物後，減壓濃縮，所得之殘餘物以高速液體層析予以精製，獲得標題化合物(11mg, 55%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-D$_6$) δ：12.85(1H, s), 8.33(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.27(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.03(1H, s), 7.92(1H, s), 7.63(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.54(1H, d, *J*= 7.9Hz), 3.52-3.77(6H, m), 3.30-3.42(2H, m), 1.79(6H, s)

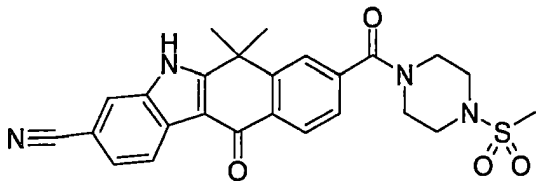
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.96 分鐘(分析條件 W)

[實施例 143]

化合物 B3-16

8-(4-甲磺醯基-六氫吡咔-1-羰基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與 1-甲磺醯基六氫吡咔，合成標題化合物。

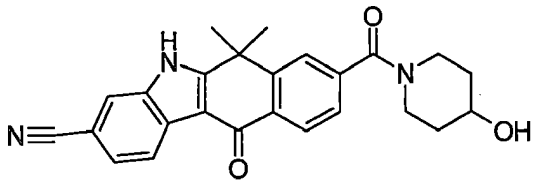
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.03 分鐘(分析條件 W)

[實施例 144]

化合物 B3-17

8-(4-羥基-六氫吡啶-1-羰基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與六氫吡啶-4-醇，合成標題化合物。

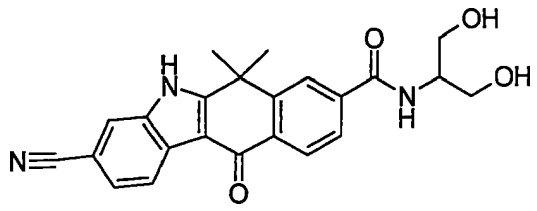
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.75 分鐘(分析條件 W)

[實施例 145]

化合物 B3-18

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-醯胺



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與 2-胺基丙烷-1,3-二醇，合成標題化合物。

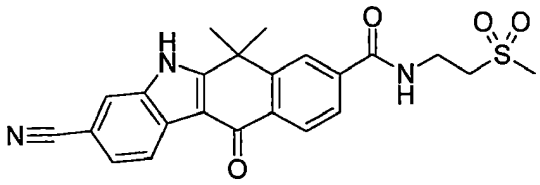
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.60 分鐘(分析條件 W)

[實施例 146]

化合物 B3-19

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(2-甲磺醯基-乙基)-醯胺



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與 2-甲磺醯基乙基胺，合成標題化合物。

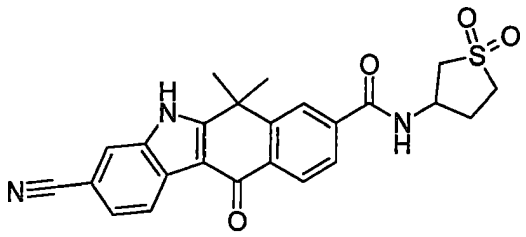
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.87 分鐘(分析條件 W)

[實施例 147]

化合物 B3-20

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(1,1-二側氧基-四氫噻吩-3-基)-醯胺



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與(1,1-二側氧基四氫噻吩-3-基)胺合成標題化合物。

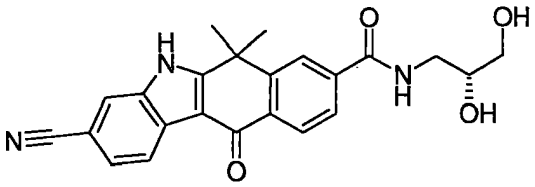
LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.70 分鐘(分析條件 S)

[實施例 148]

化合物 B3-21

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸((R)-2,3-二羥基-丙基)-醯胺



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與(R)-(+)-3-胺基-1,2-丙烷二醇合成標題化合物。

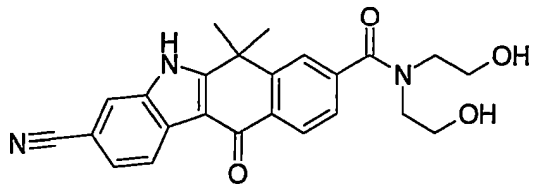
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 149]

化合物 B3-22

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸 雙-(2-羥基-乙基)-醯胺



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與 N, N-二乙醇胺合成標題化合物。

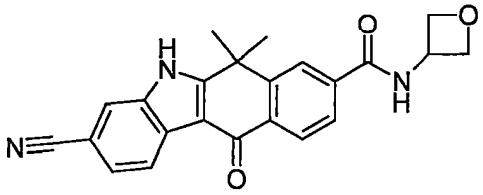
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 150]

化合物 B3-23

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸 氧雜環丁烷-3-基醯胺



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與氧雜環丁烷-3-基胺合成標題化合物。

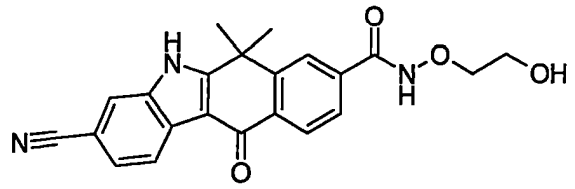
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.63 分鐘(分析條件 S)

[實施例 151]

化合物 B3-24

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(2-羥基-乙氧基)-醯胺



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與 2-胺基氧基-乙醇合成標題化合物。

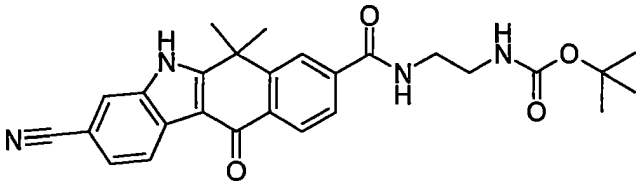
LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.54 分鐘(分析條件 S)

[實施例 152]

化合物 B3-25-1

2-[(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羰基)-胺基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與(2-胺基-乙基)-胺甲酸第三丁酯合成標題化合物。

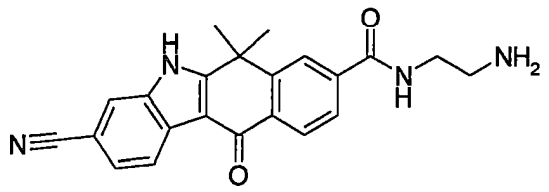
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.08 分鐘(分析條件 S)

[實施例 153]

化合物 B3-25-2

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(2-胺基-乙基)-醯胺



以與化合物 A8-1 相同條件，由化合物 B3-25-1 合成標題化合物。

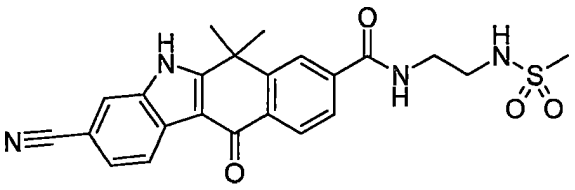
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.19 分鐘(分析條件 S)

[實施例 154]

化合物 B3-25-3

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(2-甲磺醯基胺基-乙基)-醯胺



以與化合物 A9-1 相同條件，由化合物 B3-25-2 合成標題化合物。

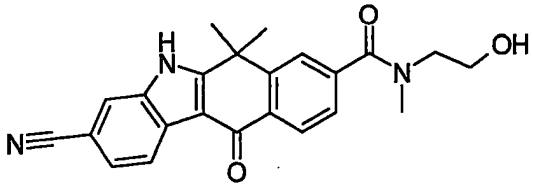
LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.62 分鐘(分析條件 S)

[實施例 155]

化合物 B3-26

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羧酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺



以與化合物 B3-15 相同條件，由化合物 B2-28 與 2-甲基胺基-乙醇合成標題化合物。

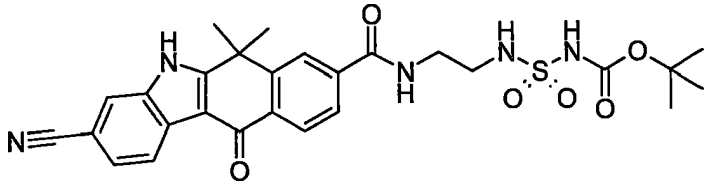
LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.53 分鐘(分析條件 S)

[實施例 156]

化合物 B3-27-1

N-(2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-甲醯胺)乙基)胺磺醯基胺甲酸第三丁酯



以與化合物 A9-1 相同條件，由化合物 B3-25-2 與 N-(第三丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亞胺基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]氮配位化合物(CAS 編號 872496-91-8)合成標題化合物。

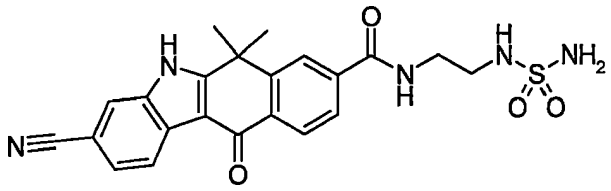
LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.03 分鐘(分析條件 S)

[實施例 157]

化合物 B3-27-2

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-N-(2-(胺磺醯基胺基)乙基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-甲醯胺



以與化合物 A8-1 相同條件，由化合物 B3-27-1 合成標題化合物。

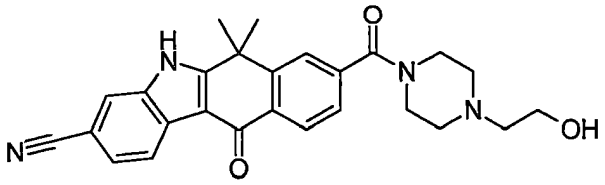
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 158]

化合物 B3-28

8-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡咔-1-羰基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與 2-六氫吡咔-1-基乙醇，合成標題化合物。

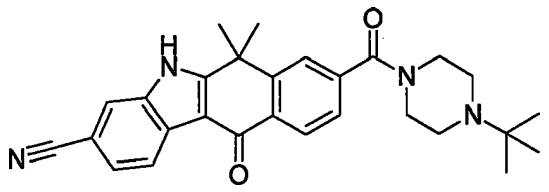
LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.75 分鐘(分析條件 U)

[實施例 159]

化合物 B3-29

8-(4-第三丁基-六氫吡咔-1-羰基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與 1-第三丁基六氫吡咔，合成標題化合物。

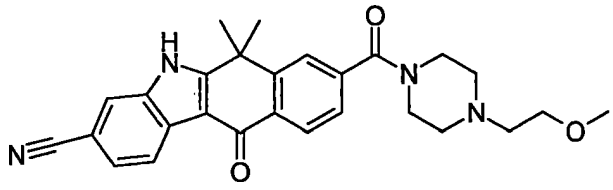
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 160]

化合物 B3-30

8-[4-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡咔-1-羰基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與 1-(2-甲氧基乙基)六氫吡咔，合成標題化合物。

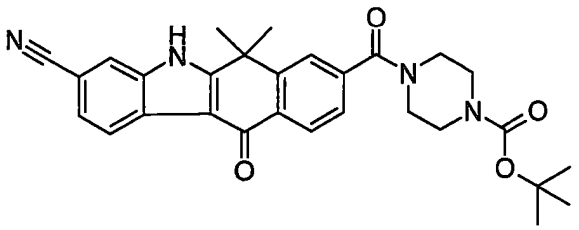
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.83 分鐘(分析條件 U)

[實施例 161]

化合物 B3-31-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-羰基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 B2-28 與六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

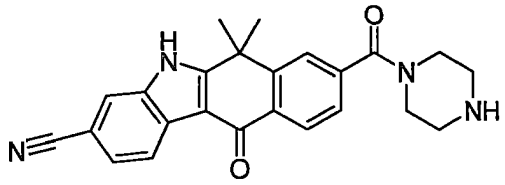
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.63 分鐘(分析條件 U)

[實施例 162]

化合物 B3-31-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡咔-1-羰基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 B3-31-1 合成標題化合物。

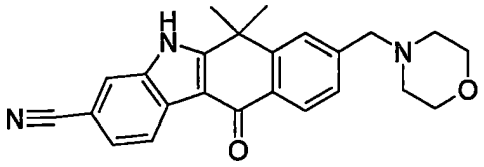
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.78 分鐘(分析條件 U)

[實施例 163]

化合物 B3-32

6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



化合物 B2-29(30mg, 0.095mmol)的 THF(1 ml)溶液中，添加嗎啉(6μl, 1.5 當量)、三乙醯氧基硼氫化鈉(81mg, 2.0 當量)，於室溫攪拌 1 小時。過濾反應液以濾除不溶物後，減壓濃縮，所得之殘餘物以高速液體層析予以精製，獲得標題化合物(19mg, 50%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD3OD) δ ：8.41(1H, d, 7.9Hz), 8.27(1H, d, 8.5 Hz), 7.87(1 s), 7.81(1H, s), 7.56(1H, d, 8.5 Hz), 7.49(1H, d, 7.9Hz), 3.71(4H, t, 4.6Hz), 3.68(2H, s), 2.51(4H, t, 4.6Hz), 1.82(6H, s)

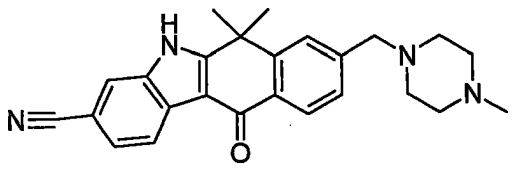
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.41 分鐘(分析條件 W)

[實施例 164]

化合物 B3-33

6,6-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡咔-1-基甲基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-29 與 1-甲基六氫吡咔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD3OD) δ ：8.41(1H, d, 7.9Hz), 8.26(1H,

d, 7.9 Hz)，7.88(1 s), 7.81(1H, s), 7.56(1H, d, 7.9 Hz), 7.48(1H, d, 7.9Hz), 3.70(2H, s), 2.42-2.78(8H, m), 2.31(3H, s), 1.82(6H, s)

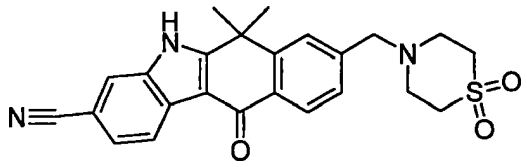
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.30 分鐘(分析條件 W)

[實施例 165]

化合物 B3-34

8-[4-(1,1-二側氧基-4-硫嗎啉基)甲基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-29 與硫嗎啉 1,1-二氧基，合成標題化合物。

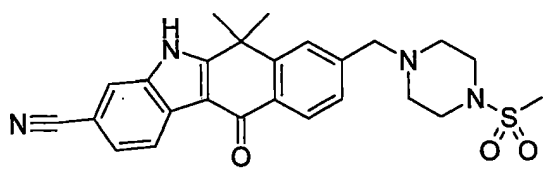
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.75 分鐘(分析條件 W)

[實施例 166]

化合物 B3-35

8-(4-甲磺醯基-六氫吡咔-1-基甲基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-29

與 1-甲磺醯基六氫吡咔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD3OD) δ ：8.41(1H, d, 8.5Hz), 8.28(1H, d, 7.9 Hz)，7.87(1 s), 7.80(1H, s), 7.56(1H, d, 8.5 Hz), 7.50(1H, d, 7.9Hz), 3.73(2H, s), 3.24-3.28(4H, m), 2.85(3H, s), 2.59-2.65(4H, m), 1.82(6H, s)

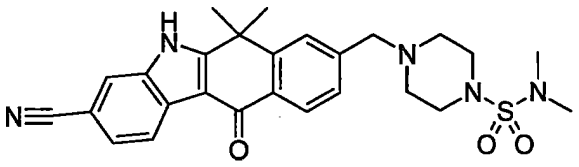
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.47 分鐘(分析條件 W)

[實施例 167]

化合物 B3-36

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基甲基)-六氫吡咔-1-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-29 與六氫吡咔-1-磺酸二甲基醯胺，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.79(1H, s), 8.32(1H, d, 7.9Hz), 8.18(1H, d, 7.9 Hz)，8.00(1 s), 7.77(1H, s), 7.60(1H, d, 7.9 Hz), 7.46(1H, d, 7.9Hz), 3.67(2H, s), 3.18-3.23(4H, m), 2.76(6H, s), 2.45-2.50(4H, m), 1.77(6H, s)

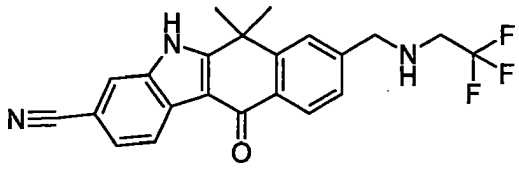
LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.58 分鐘(分析條件 W)

[實施例 168]

化合物 B3-37

6,6-二甲基-11-側氧基-8-[(2,2,2-三氟-乙基胺基)-甲基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B2-29 與 2,2,2-三氟乙基胺，合成標題化合物。

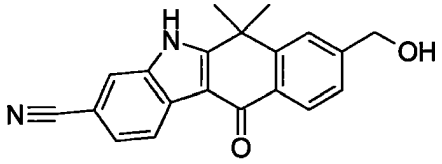
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.73 分鐘(分析條件 W)

[實施例 169]

化合物 B3-38

8-羥基甲基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



化合物 B3-37 合成之際之反應副生成物以高速液體層析予以精製，獲得標題化合物。

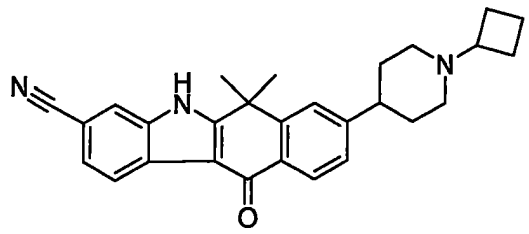
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.91 分鐘(分析條件 W)

[實施例 170]

化合物 B4-1

8-(1-環丁基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與環丁烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.73(1H, s), 8.28-8.33 (1H, m), 8.09-8.14(1H, m), 7.99(1H, s), 7.72(1H, s), 7.56-7.62(1H, m), 7.34-7.41(1H, m), 3.52-3.64(2H, m), 2.85-2.95(2H, m), 2.56-2.75(2H, m), 1.91-2.04(2H, m), 1.56-1.84(14H, m)

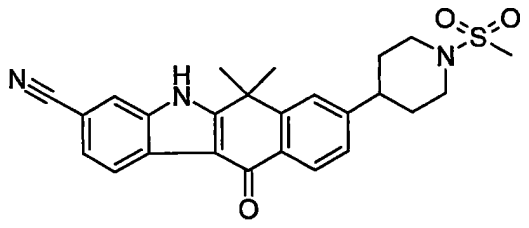
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.87 分鐘(分析條件 U)

[實施例 171]

化合物 B4-2

8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與甲磺醯氯，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.77(1H, s), 8.31(1H, d, 8.6Hz), 8.15(1H, d, 8.2Hz), 8.00(1H, s), 7.77(1H, s), 7.59(1H, d, 7.3Hz), 7.42(1H, d, 8.6Hz), 3.74-3.70 (1H, m), 2.93(3H, s),

2.86-2.77(4H, m), 1.93-1.87(4H, m), 1.77(6.0H, s)

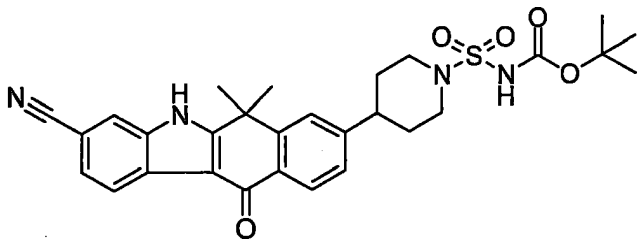
LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.37 分鐘(分析條件 S)

[實施例 172]

化合物 B4-3-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)六氫吡啶-1-基磺醯基胺甲酸第三丁酯



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與 N-(第三丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亞胺基)- 1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]氨配位化合物，合成標題化合物。

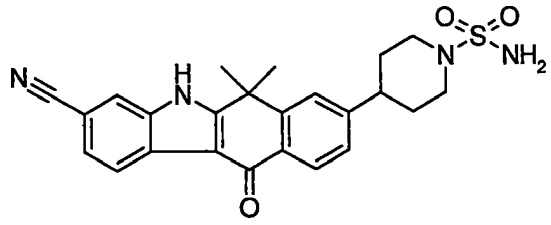
LCMS: m/z 549 [M+H]+

HPLC 停留時間： 2.72 分鐘(分析條件 S)

[實施例 173]

化合物 B4-3-2

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-1-磺醯胺



以與化合物 A8-1 相同條件，由化合物 B4-3-1 合成標

題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.78(1H, s), 8.29(1H, d, 7.9Hz), 8.14(1H, d, 8.5Hz), 7.97(1H, s), 7.76(1H, s), 7.55(1H, d, 8.5Hz), 7.41(1H, d, 7.9Hz), 6.79(2H, s), 3.63(2H, d, 12.2Hz), 2.80-2.73(1H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 1.96-1.93(2H, m), 1.87-1.81(2H, m), 1.77(6H, s)

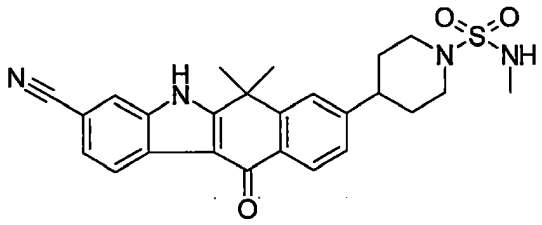
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.03 分鐘(分析條件 S)

[實施例 174]

化合物 B4-4

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-1-磺酸 甲基醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與 2-側氧基噁唑啶-3-磺酸 甲基醯胺，合成標題化合物。

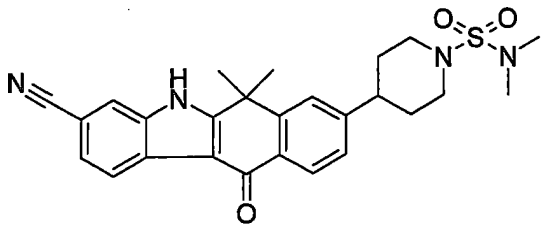
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 175]

化合物 B4-5

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-1-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與二甲基胺磺醯基氯，合成標題化合物。

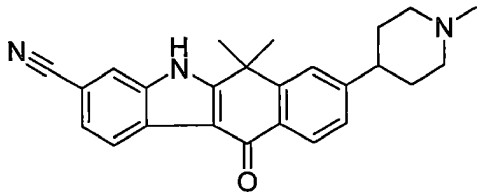
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.65 分鐘(分析條件 S)

[實施例 176]

化合物 B4-6

6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與甲基碘，合成標題化合物。

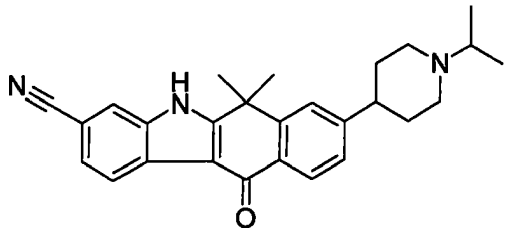
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.50 分鐘(分析條件 S)

[實施例 176]

化合物 B4-7

8-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與丙酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.77(1H, s), 8.32(1H, d, 7.9Hz), 8.13(1H, d, 7.9Hz), 8.01(1H, s), 7.73(1H, s), 7.61(1H, d, 9.1Hz), 7.39(1H, d, 9.8Hz), 2.93(2H, d, 11.0Hz), 2.77-2.71(1H, m), 2.67- 2.62(1H, m), 2.25(2H, t, 10.1Hz), 1.80-1.73(10H, m), 1.02(6H, d, 6.7 Hz)

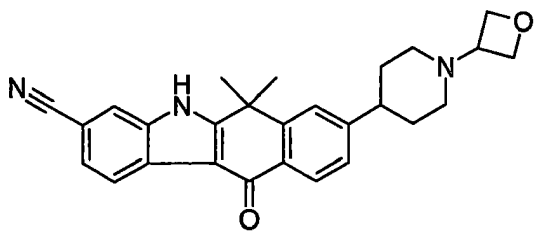
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.60 分鐘(分析條件 S)

[實施例 177]

化合物 B4-8

6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 B3-13-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.74(1H, s), 8.32(1H, d,

7.9Hz), 8.13(1H, d, 7.9Hz), 8.00(1H, s), 7.74(1H, s), 7.61(1H, d, 9.8Hz), 7.40(1H, d, 7.9Hz), 4.56(2H, t, 6.7Hz), 4.46(2H, t, 6.1Hz), 3.46-3.39(1H, m), 2.85-2.82(2H, m), 2.71-2.64(1H, m), 1.92-1.86(2H, m), 1.82-1.79(4H, m), 1.77(6H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.53 分鐘(分析條件 S)

化合物 B4-8 的硫酸鹽

於 80℃，將 6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈溶解於 DMA 5 容積及 2 當量硫酸 1.4 容積的混合液。冷卻至室溫後滴下丙酮 15 容積，析出之固體予以過濾、乾燥，獲得 6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈硫酸鹽。

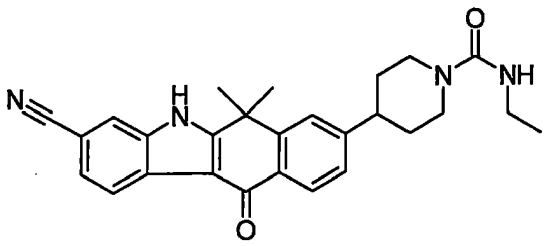
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.81(1H, s), 10.26(1H, br.s), 8.33(1H, d, 8.3Hz), 8.21(1H, d, 8.3Hz), 8.04 (1H, s), 7.75(1H, s), 7.63(1H, d, 8.3Hz), 7.41(1H, d, 8.3Hz), 4.85-4.70(4H, m), 4.50-4.40(1H, br.s), 3.60-3.00(6H, br.m)，2.20-2.10(2H, m), 2.05-1.90(2H, m), 1.79(6H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[實施例 179]

化合物 B4-9

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-1-羧酸 乙基醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 B-3-13-2 與乙基異氰酸酯，合成標題化合物。

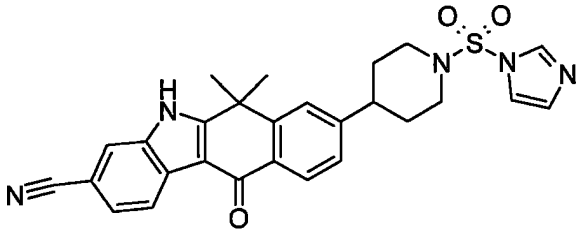
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.20 分鐘(分析條件 S)

[實施例 180]

化合物 B4-10

8-[1-(咪唑-1-磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以 Journal of Organic Chemistry, 2003 年, 115 頁的文獻記載方法為基準，使 6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啶-4-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 B3-13-2,10mg, 0.027mmol)與 3-(咪唑-1-磺醯基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎓(19mg, 2 當量)反應後，去除溶媒，殘餘物以液體層析予以精製，獲得標題化合物(3mg)。

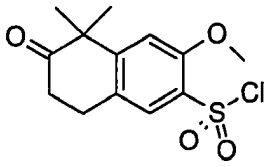
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.80 分鐘(分析條件 C)

[實施例 181]

化合物 CC1

3-甲氧基-5,5-二甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-萘-2-磺醯氯

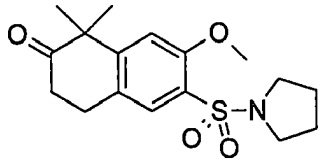


7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2,200mg, 0.980mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液中添加氯磺酸(110μl, 1.70 當量)，於室溫攪拌 2 小時。反應液中，分 3 次添加草醯氯(297μl, 3.0 當量)及 N, N-二甲基甲醯胺(45μl, 0.6 當量)後，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液減壓濃縮而獲得標題化合物(295mg)。由於標題化合物不安定，未以次一步驟進行構造確認。

[實施例 182]

化合物 CC2-1

7-甲氧基-1,1-二甲基-6-(吡咯啶-1-磺醯基)-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



3-甲氧基-5,5-二甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-萘-2-磺醯氯(化合物 CC1、295mg, 0.974mmol)的 THF(4 ml)溶液冷卻至 0℃，歷經 2 分鐘滴下合併有吡咯啶(121μl, 1.5 當量)與三乙基胺(272μl, 2 當量)之四氫呋喃(1 ml)溶液。於 0℃攪拌至化合物 CC-1 消失後，反應液中注入蒸餾水，以乙

酸乙酯萃取。有機層以 10%伸乙二胺四乙酸二鈉水溶液洗淨。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨、以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(246mg, 75%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, CDCl3) δ ：7.76(1H, s), 6.93(1H, s), 3.95(3H, s), 3.37-3.46(4H, m), 3.09(0.0H, t, J= 6.9Hz), 2.69(0.0H, t, J= 6.9Hz), 1.82-1.91(4H, m), 1.47(6H, s)

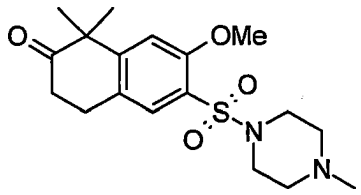
LCMS: m/z 338 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.21 分鐘(分析條件 W)

[實施例 183]

化合物 CC2-2

7-甲氧基-1,1-二甲基-6-(4-甲基-六氫吡咔-1-磺醯基)-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



以與化合物 CC2-1 的合成法相同條件，由化合物 CC1 與 N-甲基六氫吡咔合成標題化合物。

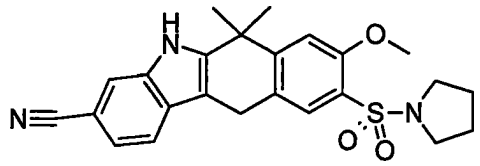
LCMS: m/z 367 [M+H]+

HPLC 停留時間： 2.22 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 184]

化合物 CC3-1

8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(吡咯啶-1-磺醯基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E2-1 的合成法相同條件，由化合物 CC2-1 合成標題化合物。

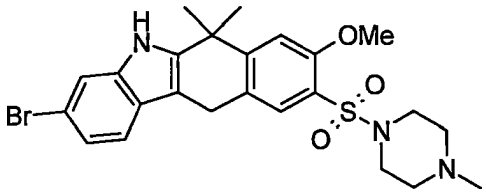
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.76 分鐘(分析條件 W)

[實施例 185]

化合物 CC3-2

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(4-甲基-六氫吡啡-1-磺醯基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑



以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 CC2-2 合成標題化合物。

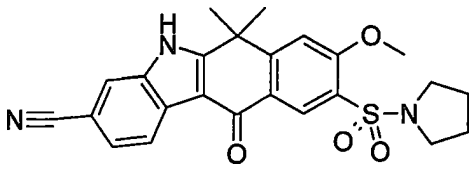
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.99 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 186]

化合物 CC4-1

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(吡咯啶-1-磺醯基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 CC3-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.86(1H, s), 8.60(1H, s), 8.30(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.01(1H, s), 7.60(1H, s), 7.59(1H, d, *J*= 8.5Hz), 4.09(3H, s), 3.21-3.42(4H, m), 1.72-1.90(10H, m)

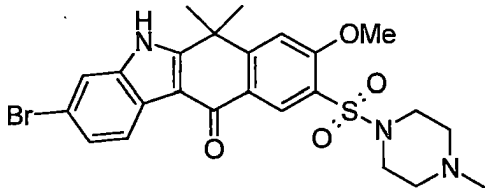
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.40 分鐘(分析條件 W)

[實施例 187]

化合物 CC4-2

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(4-甲基-六氫吡啡-1-磺醯基)-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 CC3-2 合成標題化合物。

LCMS: m/z 532、534 $[M+H]^+$

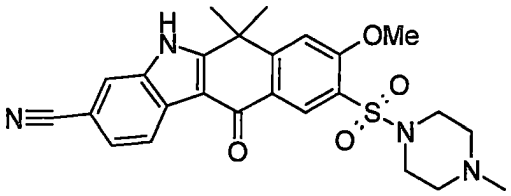
HPLC 停留時間： 2.18 分鐘(分析條件 U)

[實施例 188]

化合物 CC-4-3

8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(4-甲基-六氫吡啡-1-磺醯基)-11-側

氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同條件，由化合物 CC4-2 合成標題化合物。

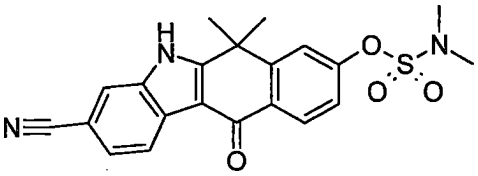
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.93 分鐘(分析條件 U)

[實施例 189]

化合物 C1-1

二甲基-磺胺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 A6、50mg, 0.165mmol)溶解於 DMF(1.5mL)，添加氫化鈉(13mg, 2.0 等量)、二甲基胺磺醯氯(0.02mL, 1.2 等量)後，於室溫攪拌 1 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，獲得目的物(黃白色粉末, 62mg, 92%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.87(1H, s), 8.40-8.30 (2H, m), 8.05(1H, s), 7.82(1H, d, J= 1.8Hz), 7.64(1H, d, J= 7.9Hz),

7.50(1H, dd, *J*= 8.5， 2.4Hz), 2.96(6H, s), 1.81(6H, s)

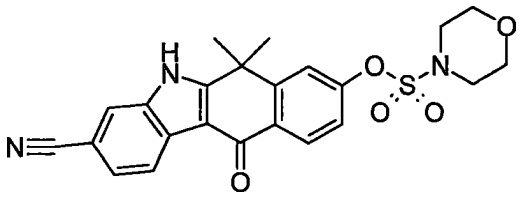
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 190]

化合物 C1-2

嗎啉-4-磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯

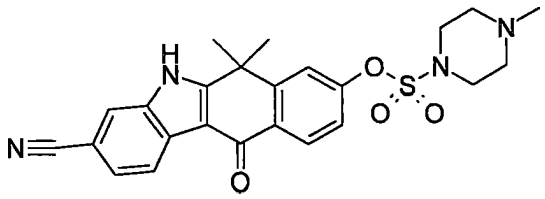


以與化合物 A8-17 的合成法相同手法，由化合物 A6 與 A8-18-0 獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 191]

化合物 C1-4

4-甲基-六氫吡咔-1-磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



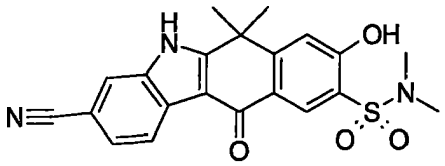
以與化合物 A8-17 的合成法相同手法，由化合物 A6 與 A8-19-0 獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 192]

化合物 C2-1

3-氰基-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]

咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



二甲基-磺胺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯(化合物 C1-1、250mg, 0.610mmol)中添加氯化鋁(1.0M，硝基甲烷溶液(1.8mL, 3.0 等量)，於微波照射下、於 160℃ 攪拌 10 分鐘。反應液注入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(黃白色粉末, 99mg, 40%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.78(1H, s), 11.72(1H, s), 8.50(1H, s), 8.32(1H, d, J= 8.5Hz), 8.02(1H, s), 7.62(1H, d, J= 7.9Hz), 7.25(1H, s), 2.80(6H, s), 1.75(6H, s).

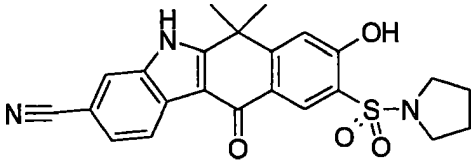
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.00 分鐘(分析條件 S)

[實施例 193]

化合物 C2-2

8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(吡咯啶-1-磺醯基)- 6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 CC4-1 合成標題化合物。

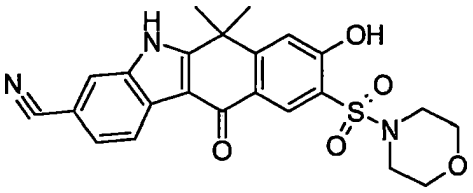
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.32 分鐘(分析條件 W)

[實施例 194]

化合物 C2-3

8-羥基-6,6-二甲基-9-(嗎啉-4-磺醯基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 C2-1 的合成法相同條件，由化合物 C1-2 合成標題化合物。

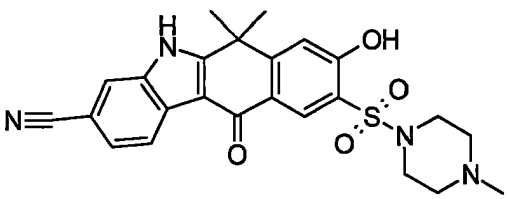
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.89 分鐘(分析條件 S)

[實施例 195]

化合物 C2-4

8-羥基-6,6-二甲基-9-(4-甲基-六氫吡咔-1-磺醯基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 CC4-3 合成標題化合物。

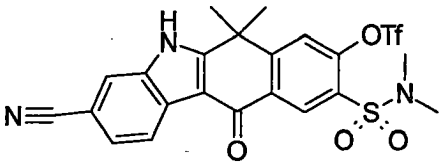
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.87 分鐘(分析條件 U)

[實施例 196]

化合物 C3-1

三氟-甲烷磺酸 3-氰基-9-二甲基胺磺醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 C2-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz，DMSO-d_6) δ ：13.05(1H, s), 8.67(1H, s), 8.32(1H, d, J= 8.2Hz), 8.06(2H, m), 7.67(1H, dd, J= 7.9, 1.3Hz), 2.79(6H, s), 1.84(6H, s).

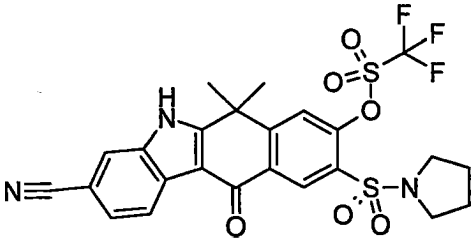
LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 S)

[實施例 197]

化合物 C3-2

三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(吡咯啶-1-磺醯基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 C2-2 合成標題化合物。

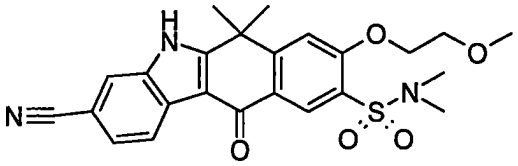
LCMS: m/z 568 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.00 分鐘(分析條件 W)

[實施例 198]

化合物 C4-1

3-氰基-8-(2-甲氧基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 C2-1 與 1-溴-2-甲氧基-乙烷，合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) σ ppm； 12.8(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.31(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.03(s, 1H), 7.62(m， 2H), 4.47(m， 2H)， 3.75(m， 2H), 3.32(s, 3H), 2.27(s, 6H), 1.83(s, 6H)

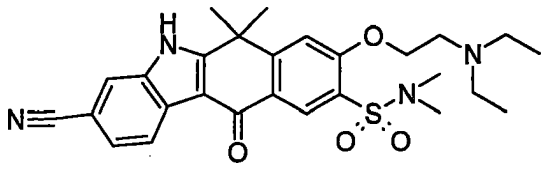
LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.68 分鐘(分析條件 U)

[實施例 199]

化合物 C4-2

3-氰基-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 C2-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：8.57(1H, s), 8.29(1H, d, *J*= 8.4Hz), 8.02(1H, s), 7.70-7.60(2H, m), 4.37(2H, t, J= 6.3Hz), 2.84(2H, m), 2.80(6H, s), 2.64-2.53(4H, m), 1.83(6H, s), 0.98(6H, t, J= 7.1 Hz).

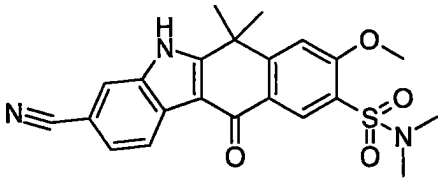
LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.55 分鐘(分析條件 S)

[實施例 200]

化合物 C4-3

3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A7-17 相同條件，由化合物 C2-1 與甲基碘，合成標題化合物。

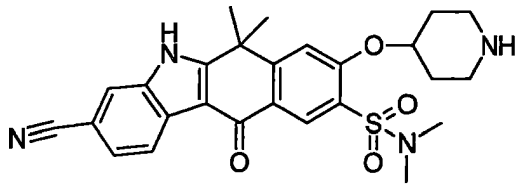
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.17 分鐘(分析條件 S)

[實施例 201]

化合物 C4-4

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A7-1 與 A8-1 相同條件，由化合物 C2-1 與 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

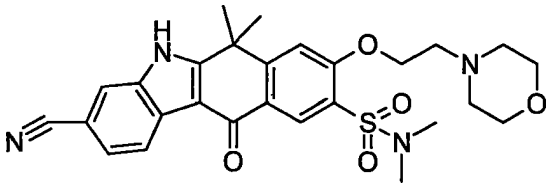
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.49 分鐘(分析條件 S)

[實施例 202]

化合物 C4-5

3-氰基-6,6-二甲基-8-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A7-1 相同條件，由化合物 C2-1 與 2-嗎啉-4-基-乙醇，合成標題化合物。

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

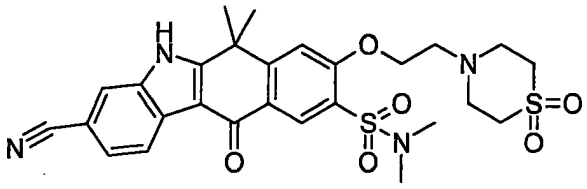
HPLC 停留時間： 1.64 分鐘(分析條件 S)

[實施例 203]

化合物 C4-6

3-氰基-8-[2-(1,1-二側氧基-硫嗎啉-4-基)-乙氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯

胺



以與化合物 A7-1 相同條件，由化合物 C2-1 與 2-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啉基)乙醇，合成標題化合物。

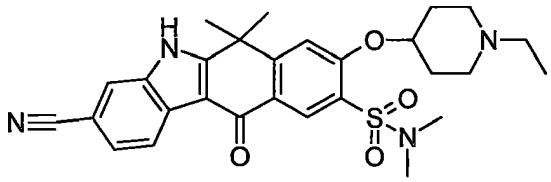
LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.75 分鐘(分析條件 S)

[實施例 204]

化合物 C4-7

3-氰基-8-(1-乙基-六氫吡啶-4-基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A7-1 相同條件，由化合物 C2-1 與 1-乙基-六氫吡啶-4-醇合成標題化合物。

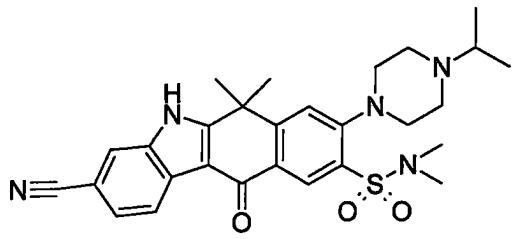
LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.52 分鐘(分析條件 S)

[實施例 205]

化合物 C4-8

3-氰基-8-(4-異丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 C3-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：8.61(1H, s), 8.30(1H, d, J= 8.1Hz), 8.04(1H, s), 7.87(1H, s), 7.62(1H, dd, J= 8.2, 1.8Hz), 3.17-3.06(2H, m), 2.75-2.70(6H, s), 2.67-2.58(2H, m), 1.81(6H, s), 1.02(6H, d，J = 6.4 Hz).

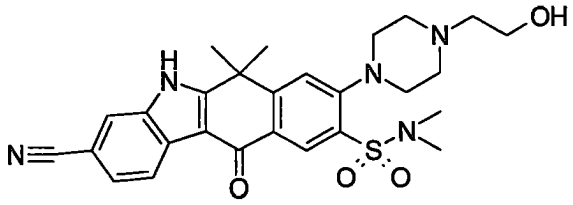
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.52 分鐘(分析條件 S)

[實施例 206]

化合物 C4-9

3-氰基-8-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡咔-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 C3-1 與 2-六氫吡咔-1-基-乙醇，合成標題化合物。

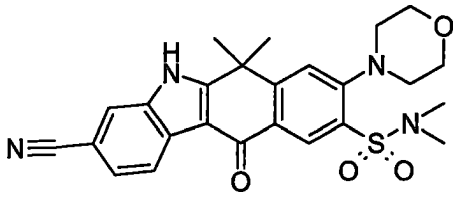
LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 207]

化合物 C4-10

3-氰基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 C3-1 與嗎啉，合成標題化合物。

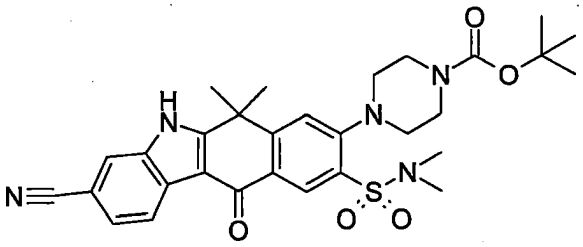
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.22 分鐘(分析條件 S)

[實施例 208]

化合物 C4-11

4-(3-氰基-9-二甲基胺磺醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 C3-1 與六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

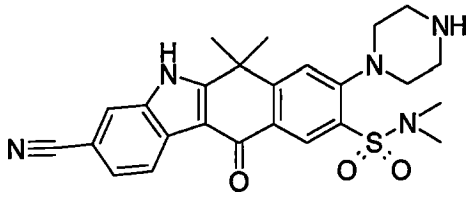
LCMS: m/z 578 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.72 分鐘(分析條件 S)

[實施例 209]

化合物 C4-12

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡咔-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 C4-11 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, CD_3OD) δ ：8.78(1H, s), 8.39(1H, dd, *J*= 8.2, 0.7Hz), 7.88(1H, m), 7.75(1.1H, s), 7.55(1H, dd, *J*= 8.2，1.5Hz), 3.15(4H, m), 3.04(4H, m), 2.82(s, 6H), 1.85(6H, s)

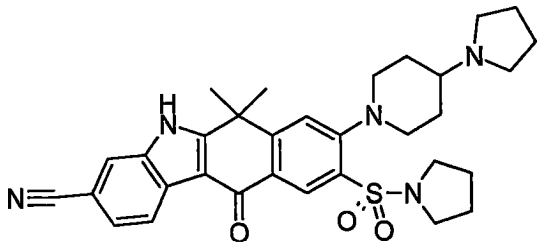
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 210]

化合物 C4-13

6,6-二甲基-11-側氧基-9-(吡咯啶-1-磺醯基)-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 C3-2 與 4-(1-吡咯啶基)-六氫吡啶，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.83(1H, s), 8.64(1H, s), 8.32(1H, d, 8.2 Hz), 8.03(1H, s), 7.80(1H, s), 7.63(1H, d,

8.2Hz), 2.87-2.94(4H, m), 1.94-1.99(4H, m), 1.80(6H, s), 1.58-1.76(10H, m)

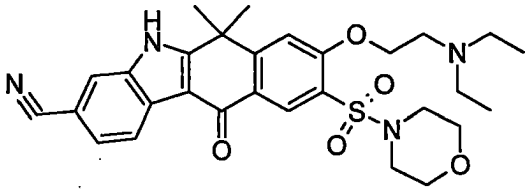
LCMS: m/z 572 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.81 分鐘(分析條件 W)

[實施例 211]

化合物 C4-14

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-9-(嗎啉-4-磺醯基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 C2-3 合成標題化合物。

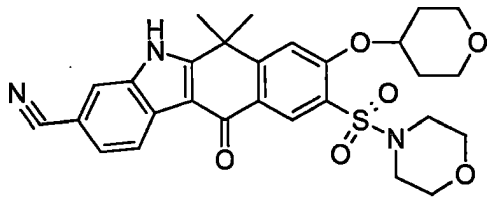
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.46 分鐘(分析條件 S)

[實施例 212]

化合物 C4-15

6,6-二甲基-9-(嗎啉-4-磺醯基)-11-側氧基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 C2-3 與四氫哌喃-4-醇，合成標題化合物。

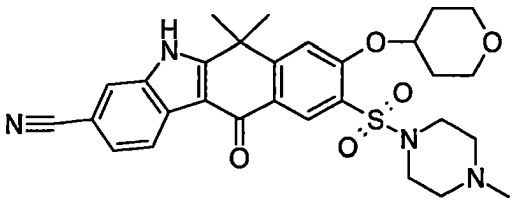
LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.05 分鐘(分析條件 S)

[實施例 213]

化合物 C4-16

6,6-二甲基-9-(4-甲基-六氫吡咔-1-磺醯基)-11-側氧基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 C2-4 與四氫哌喃-4-醇，合成標題化合物。

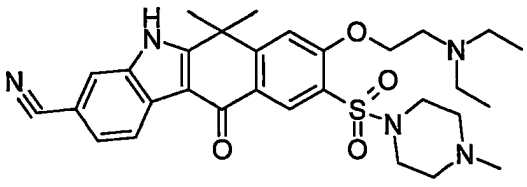
LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.03 分鐘(分析條件 U)

[實施例 214]

化合物 C4-17

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-9-(4-甲基-六氫吡咔-1-磺醯基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 C2-3 合成標題化合物。

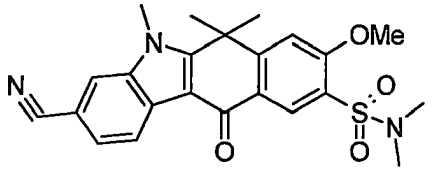
LCMS: m/z 564 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.20 分鐘(分析條件 S)

[實施例 215]

化合物 C5

3-氰基-8-甲氧基-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



作為合成化合物 C4-3 之際之副生成物而獲得標題化合物。

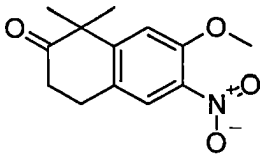
LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.29 分鐘(分析條件 S)

[實施例 216]

化合物 D0-1-1

7-甲氧基-1,1-二甲基-6-硝基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



硝酸四丁基銨(2.47g, 1.07 當量)溶解於二氯甲烷，於 0 度添加三氟甲烷磺酸酐(1.33ml, 1.07 當量)攪拌 1 小時後，添加 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2、1.55g, 7.59mmol)的 DCM 溶液後於 0℃ 攪拌 2 小時半。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，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱

層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(淡黃色固體，1.144g，60%)。

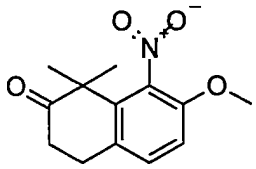
^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：7.79(1H, s), 7.28(1H, s), 3.95(3H, s), 3.06(2H, t, J= 6.9Hz), 2.64(2H, t, J= 6.9Hz), 1.41(6H, s).

HPLC 停留時間： 2.03 分鐘(分析條件 S)

[實施例 217]

化合物 D0-1-2

7-甲氧基-1,1-二甲基-8-硝基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



作為化合物 D0-1-1 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

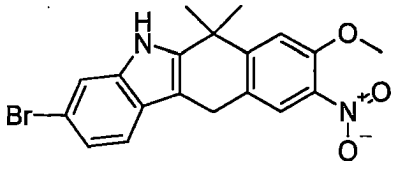
^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D_6) δ ：7.44(1H, d, *J*= 8.6Hz), 7.23(1H, d, *J*= 8.6Hz), 3.84(3H, s), 3.07(2H, t, J= 6.9Hz), 2.65(2H, t, J= 6.9Hz), 1.35(6H, s)

HPLC 停留時間： 2.15 分鐘(分析條件 S)

[實施例 218]

化合物 D0-2-1

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-9-硝基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑



以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 D0-1-1 合成標題化合物。

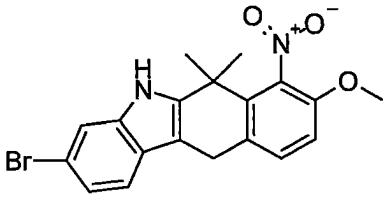
LCMS: m/z 401、403 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.07 分鐘(分析條件 S)

[實施例 219]

化合物 D0-2-2

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-7-硝基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑



以與化合物 A3-1 相同條件，由化合物 D0-1-2 合成標題化合物。

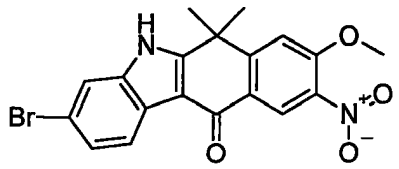
LCMS: m/z 401、403 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.10 分鐘(分析條件 S)

[實施例 220]

化合物 D0-3-1

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-9-硝基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 D0-2-1 合成標題化合物。

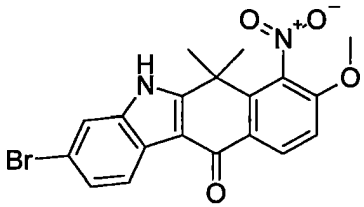
LCMS: m/z 415、417 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.07 分鐘(分析條件 S)

[實施例 221]

化合物 D0-3-2

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-7-硝基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 D0-2-2 合成標題化合物。

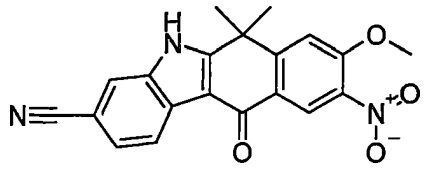
LCMS: m/z 415、417 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.72 分鐘(分析條件 S)

[實施例 222]

化合物 D0-4-1

8-甲氧基-6,6-二甲基-9-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 相同條件，由化合物 D0-3-1 合成標題化合物。

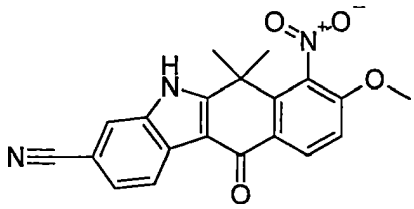
LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 223]

化合物 D0-4-2

8-甲氧基-6,6-二甲基-7-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同條件，由化合物 D0-3-2 合成標題化合物。

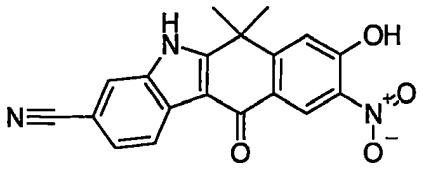
LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 224]

化合物 D0-5-1

8-羥基-6,6-二甲基-9-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 D0-4-1 合成標題化合物。

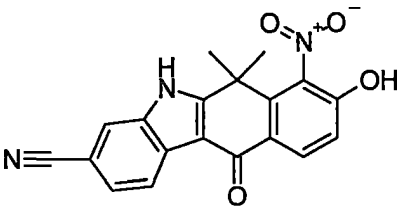
LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.28 分鐘(分析條件 S)

[實施例 225]

化合物 D0-5-2

8-羥基-6,6-二甲基-7-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 D0-4-2 合成標題化合物。

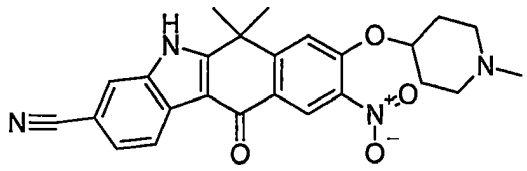
LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.23 分鐘(分析條件 S)

[實施例 226]

化合物 D1

6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-9-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 D0-5-1 與 1-甲基六氫吡啶-4-醇，合成標題化合物。

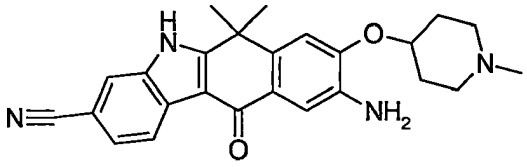
LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.64 分鐘(分析條件 S)

[實施例 227]

化合物 D2

9-胺基-6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-9-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 D1, 83mg, 0.19mmol)溶解於乙醇，添加乙酸銨水溶液、氯化鈦(III)水溶液後於室溫攪拌 45 分鐘。反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取且有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，獲得標題化合物(黃色固體, 60mg, 78%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ : 12.61(1H, br.s), 8.28-8.34(1H, m), 7.94-8.00(1H, m), 7.57(1H, dd, J= 8.2，1.4Hz), 7.46(1H, s), 7.19(1H, s), 4.93(1.8H, s), 4.65(1.0H, s),

4.06-4.15(1H, m), 3.34(5.7H, s), 3.16-3.18(2H, m), 2.55-2.67(2H, m), 2.17-2.33(5H, m), 1.89-2.07(2H, m), 1.65-1.81(8H, m)

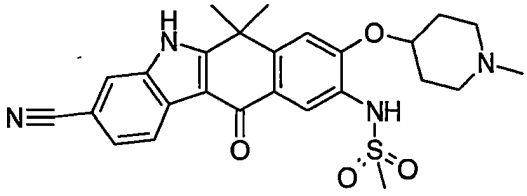
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.12 分鐘(分析條件 S)

[實施例 228]

化合物 D3-1

N-[3-氰基-6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基]-甲磺醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 D2 與甲磺醯氯，合成標題化合物。

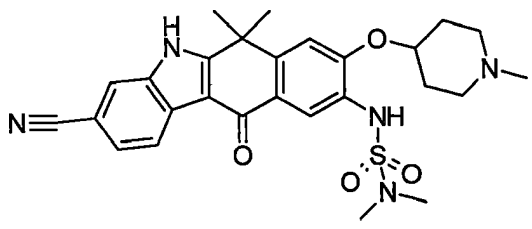
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 230]

化合物 D3-2

3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 D2 與二甲基胺磺醯基氯，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, CD_3OD) δ ：8.34-8.42(2.0H, m), 7.85 (1.0H, s), 7.47-7.58(1.0H, m), 7.32(1.0H, s), 4.73- 4.89(1H, m), 2.75-2.91(8H, m), 2.38-2.52(2H, m), 2.34(3H, s), 2.06-2.21(2H, m), 1.87-2.05(2H, m), 1.80(6H, s).

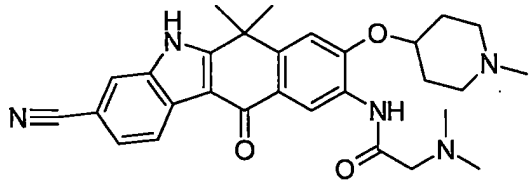
LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.66 分鐘(分析條件 S)

[實施例 230]

化合物 D3-3

N-[3-氰基-6,6-二甲基-8-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺



以與化合物 A9-10 相同條件，由化合物 D2 與 N, N-二甲基甘胺酸，合成標題化合物。

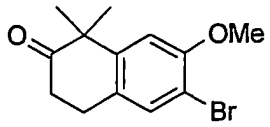
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.31 分鐘(分析條件 S)

[實施例 231]

化合物 E1

6-溴-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物A2,2.0g, 9.791mmol)溶解於 CH_3CN(40mL)中，添加 NBS(1.92g, 1.1 等量)，於室溫攪拌 2.5 小時。反應液中注入水(40mL)，濾取析出之固體而獲得標題化合物(白色粉末, 2.55g, 92%)。

^{1}H-NMR(270MHz, CDCl3) δ ：7.36(1H, s), 6.84(1H, s), 3.91(3H, s), 3.02(2H, t, J= 6.8Hz), 2.66(2H, t, J= 6.8Hz), 1.42(6H, s).

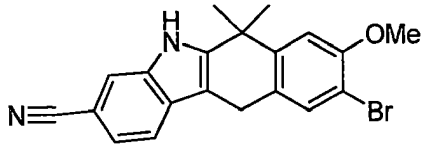
LCMS: m/z 283、285 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 S)

[實施例 232]

化合物 E2-1

9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6-溴-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 E1, 7.89g, 27.85mmol)與 3-肼基-苯甲腈(4.45g, 1.2 等量)溶解於 TFA(250mL)中，於 100℃攪拌 2 小時。藉由減壓濃縮去除 TFA 後，殘餘物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(500mL)，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以

硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物中添加乙酸乙酯，於室溫攪拌後濾除析出之固體(化合物E2-2)。濾液藉由減壓濃縮獲得呈與 E2-2 之混合物的標題化合物(黃白色粉末, 2.65g)。

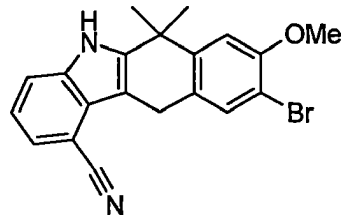
LCMS: m/z 381、383 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.03 分鐘(分析條件 S)

[實施例 233]

化合物 E2-2

9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-1-甲腈



作為化合物 E2-1 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D_6) δ ：11.70(1H, s), 7.69(1H, dd, J= 8.1, 0.8Hz), 7.55(1H, s), 7.48(1H, dd, J= 7.4， 0.8Hz), 7.27(1H, s), 7.22(1H, dd, J= 8.1, 7.4Hz), 4.23(2H, s), 3.91(3H, s), 1.70(6H, s).

LCMS: m/z 381、383 $[M+H]^+$

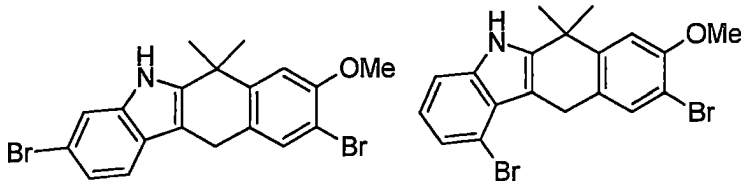
HPLC 停留時間： 2.92 分鐘(分析條件 S)

[實施例 234]

化合物 E2-3、化合物 E2-4

3,9-二溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑

1,9-二溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑

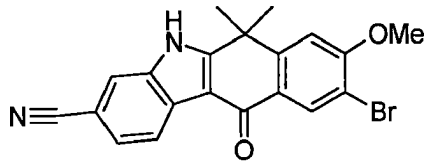


以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 E1 合成標題化合物(混合物)。

[實施例 235]

化合物 E3-1-1

9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 E2-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.82(1H, s), 8.30(2H, s+d), 8.03(1H, s), 7.61(1H, dd, J= 8.2, 1.4Hz), 7.49(1H, s), 4.04(3H, s), 1.81(6H, s).

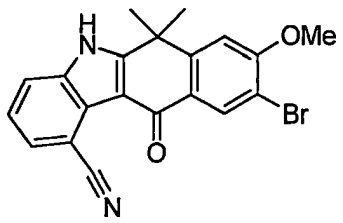
LCMS: m/z 395、397 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.77 分鐘(分析條件 S)

[實施例 236]

化合物 E3-1-2

9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-1-甲腈



作為化合物 E3-1-1 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.84(1H, s), 8.31(1H, s), 7.86(1H, dd, *J*= 8.2, 0.9Hz), 7.70(1H, d, *J*= 7.1Hz), 7.47(1H, s), 7.43(1H, t, J= 7.8Hz), 4.04(3H, s), 1.81(6H, s).

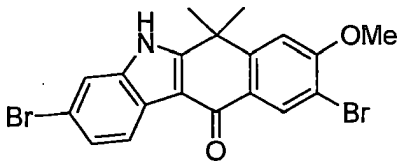
LCMS: m/z 395、397 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.42 分鐘(分析條件 S)

[實施例 237]

化合物 E3-1-3

3,9-二溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 E2-3、E2-4(混合物)合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.42(1H, s), 8.28(1H, s), 8.09(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.68(1H, d, *J*= 1.6Hz), 7.47(1H, s), 7.39(1H, dd, *J*= 8.3， 1.7Hz), 4.03(3H, s), 1.78(6H, s).

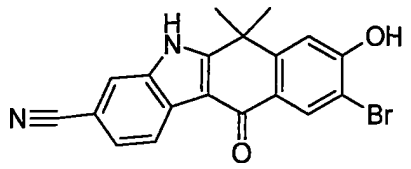
LCMS: m/z 448、450、452 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.93 分鐘(分析條件 S)

[實施例 238]

化合物 E3-2

9-溴-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 E3-1-1,1.0g, 2.53mmol)溶解於NMP(10mL)中，添加 NaOMe(683mg, 5 等量)、1-十二碳硫醇(3.0mL, 5 等量)，於 160℃攪拌 1 小時。反應液注入 0.5N 鹽酸水溶液中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物中添加 MeOH 添加，濾取溶解後殘餘之固體而獲得標題化合物(黃色粉末, 1.88g, 65%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ：12.77(1H, s), 11.13(1H, d, J= 2.4Hz), 8.31(1H, dd, J= 7.9， 2.4Hz), 8.25(1H, d, J= 3.0Hz), 8.01(1H, s), 7.61(1H, d, J= 7.9Hz), 7.28(1H, d, J= 2.4Hz), 1.74(6H, s).

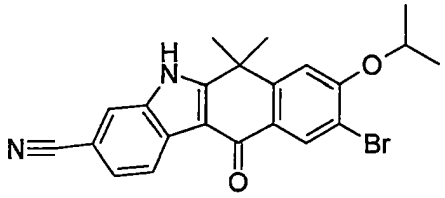
LCMS: m/z 381，383 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 239]

化合物 E3-3

9-溴-8-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 E3-2 與 2-溴丙烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.77(1H, s), 8.29(2H, s+d)， 8.01(1H, s), 7.60(1H, d, *J*= 8.1Hz), 7.50(1H, s), 5.03(1H, m), 1.79(6H, s), 1.36(6H, d, *J*= 5.9 Hz).

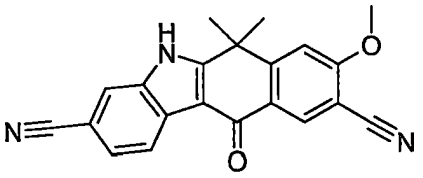
LCMS: m/z 423，425 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.98 分鐘(分析條件 S)

[實施例 240]

化合物 E4-1

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3,9-二甲腈



以與化合物 A5-2 相同條件，由化合物 E3-1-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.88(1H, br.s), 8.43(1H, s), 8.30(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.05(1H, d, *J*= 0.5Hz), 7.65-7.62(2H, m), 4.11(3H, s), 1.84(6H, s).

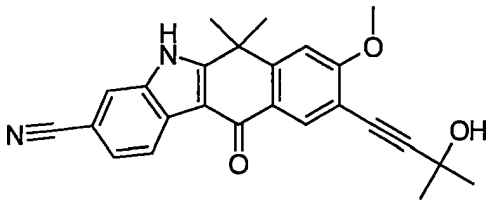
LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.23 分鐘(分析條件 S)

[實施例 241]

化合物 E4-2-1

9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 E3-1-1, 50mg, 0.13mmol)、雙(乙腈)二氯鈀(II)(1.64mg, 0.05 當量)、XPhos(9.05mg, 0.15 當量)、碳酸銫(185mg, 4.5 當量)、3-甲基-1-丁炔-1-醇(18.6μl, 1.5 當量)溶解於乙腈中，於 85℃ 攪拌 2 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取且有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以 HPLC 精製，獲得標題化合物(茶色固體, 21.3mg, 42%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ : 8.29(1H, d, J= 8.1Hz), 8.11(1H, s), 8.00(1H, s), 7.57(1H, d, J= 8.1Hz), 7.40(1H, s), 5.50(1H, s), 3.95(3H, s), 2.54(1H, s), 1.79(6H, s), 1.49(6H, s).

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

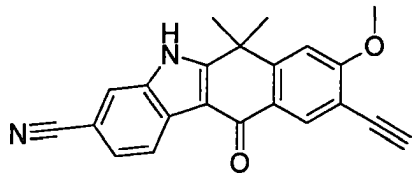
HPLC 停留時間： 2.10 分鐘(分析條件 S)

[實施例 242]

化合物 E4-2-2

9-乙炔基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯

并[b]咔唑-3-甲腈



9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物E4-2-1,21.3mg, 0.05mmol)、氫化鈉(3.2mg, 1.5當量)溶解於THF中，於50℃攪拌一夜。反應液中添加水，減壓濃縮，所得之殘餘物以 HPLC 精製，獲得標題化合物(茶色固體, 9.6mg, 31%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ : 8.26(1H, d, J= 8.2Hz), 8.16(1H, s), 7.97(1H, s), 7.53(1H, d, J= 8.2Hz), 7.41(1H, s), 4.32(1H, s), 4.00(3H, s), 1.79(6H, s).

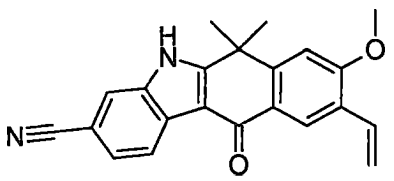
LCMS: m/z 341 $[M+H]^+$

HPLC停留時間： 2.27分鐘(分析條件S)

[實施例 243]

化合物 E4-3

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-乙烯基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 E3-1-1, 50mg, 0.13 mmol)、

[1,1’-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物 二氯甲烷錯合物(1：1)(10.3mg, 0.1 當量)、TEA(53 μl, 3 當量)、乙烯基三氟硼酸鉀(51mg, 3 當量)溶解於正丙烷中，於 60℃攪拌 5 日。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取且有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(茶色粉末, 25mg, 19%)。

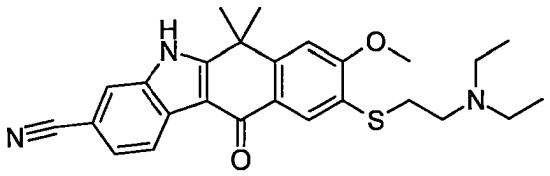
LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.55 分鐘(分析條件 S)

[實施例 244]

化合物 E4-4

9-(2-二乙基胺基-乙基硫基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-17 的合成法相同條件，由化合物 E3-1-1 合成標題化合物。

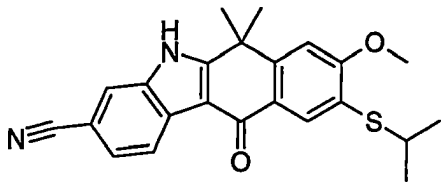
LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.05 分鐘(分析條件 U)

[實施例 245]

化合物 E4-5

9-異丙基硫基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-17 的合成法相同條件，由化合物 E3-1-1 與丙烷-2-硫醇鈉鹽，合成標題化合物。

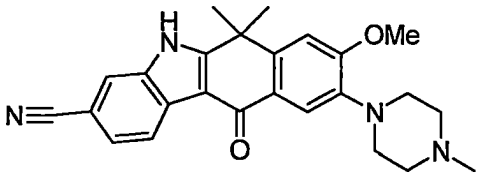
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.98 分鐘(分析條件 U)

[實施例 246]

化合物 E4-6

8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(4-甲基六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 E3-1-1 與 1-甲基六氫吡咔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D_6) δ ： 8.25(1H, d, J= 7.8Hz), 7.93(1H, s), 7.65(1H, s), 7.50(1H, d, J= 6.8Hz), 7.25(1H, s), 3.93(3H, s), 3.02(4H, br)， 2.22(3H, s), 1.73(6H, s).

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

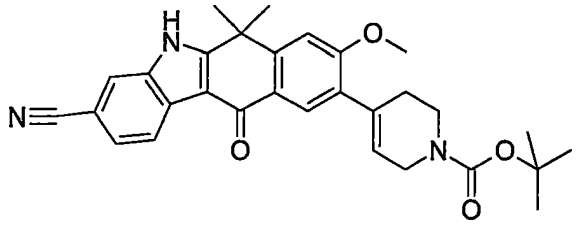
HPLC 停留時間： 1.80 分鐘(分析條件 U)

[實施例 247]

化合物 E4-7-1

4-(3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-

苯并[b]咔唑-9-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 E3-1-1,300 mg, 0.759 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(282 mg, 0.911mmol, 1.2 等量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(26.6mg, 0.0379mmol, 0.05 等量)、碳酸鈉(241mg, 2.28mmol, 3.0 等量)中添加 DME(5 ml)與水(1 ml)。將其一邊照射超音波一邊減壓後，填充氮。此操作重複 5 次進行脫氣。氮氛圍下於 80℃ 攪拌 80 分鐘。添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(26.6mg, 0.0379mmol, 0.05 等量)，於 80℃再攪拌 20 分鐘。冷卻至室溫後，添加水與乙酸乙酯後以矽藻土濾除不溶物。有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，獲得呈粗生成物之標題化合物(灰色粉末)。

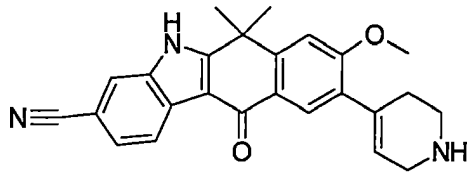
LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.85 分鐘(分析條件 S)

[實施例 248]

化合物 E4-7-2

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 B4-4-1 合成標題化合物。

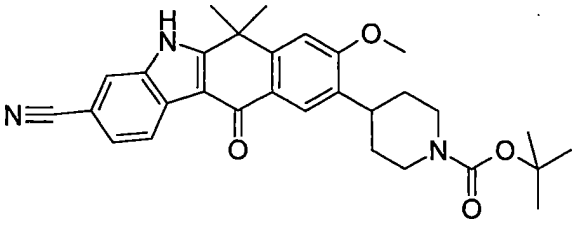
LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.27 分鐘(分析條件 S)

[實施例 249]

化合物 E4-8-1

4-(3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 B4-7-1 合成標題化合物。

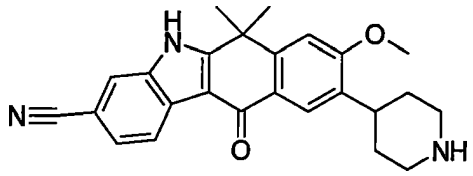
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.18 分鐘(分析條件 W)

[實施例 250]

化合物 E4-8-2

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-六氫吡啶-4-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 B4-8-1 合成標題化合物。

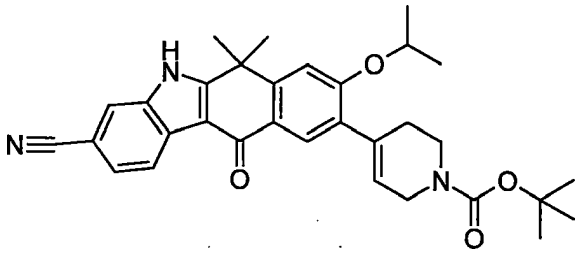
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 251]

化合物 E4-9-1

4-(3-氰基-8-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 E3-3 合成標題化合物。

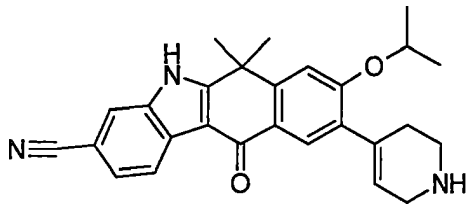
LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.13 分鐘(分析條件 S)

[實施例 252]

化合物 E4-9-2

8-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 E4-9-1 合成標題化合物。

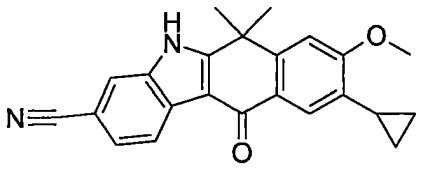
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 253]

化合物 E4-10

9-環丙基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 E3-1-1 與環丙基三氟硼酸鉀，合成標題化合物。

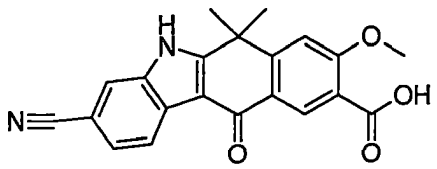
LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.62 分鐘(分析條件 S)

[實施例 254]

化合物 E4-11

3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-羧酸



以與化合物 B2-28 的合成法相同條件，由 E3-1-1 合成標題化合物。

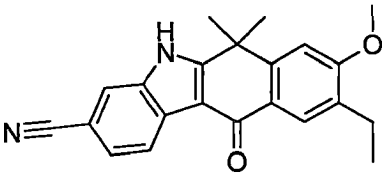
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.68 分鐘(分析條件 S)

[實施例 255]

化合物 E5-1

9-乙基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-乙烯基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 E4-3,25 mg, 0.07 mmol)、鈀碳(25 mg)的乙酸乙酯懸濁溶液於氫氛圍下、於室溫攪拌 1 小時。反應液使用矽藻土過濾後，減壓濃縮濾液，所得之殘餘物以高速液體層析予以精製，獲得標題化合物(白色固體, 3.2mg, 13%)。

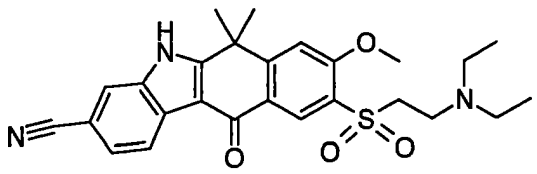
LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.62 分鐘(分析條件 S)

[實施例 256]

化合物 E5-2

9-(2-二乙基胺基-乙烷磺醯基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 E4-4 合成標題化合物。

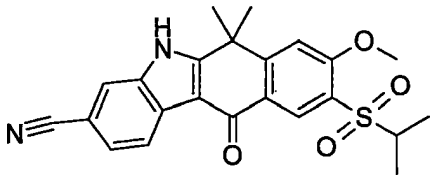
LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.97 分鐘(分析條件 U)

[實施例 257]

化合物 E5-3

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(丙烷-2-磺醯基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 E4-5 合成標題化合物。

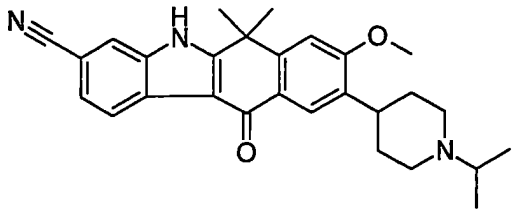
LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 U)

[實施例 258]

化合物 E5-4

9-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由 E4-8-2 與丙酮，合成標題化合物。

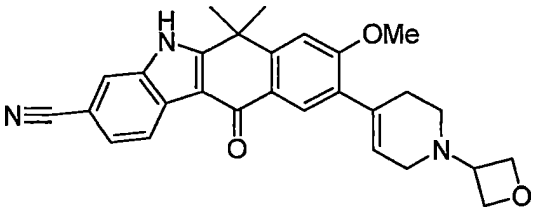
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 259]

化合物 E5-5

8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(1-氧雜環丁烷-3-基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 E4-7-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

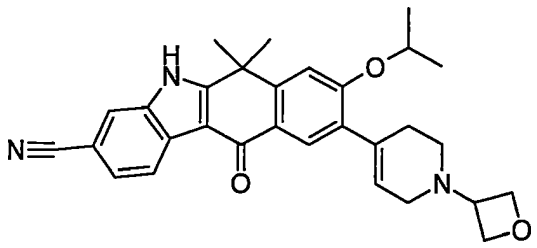
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.32 分鐘(分析條件 S)

[實施例 260]

化合物 E5-6

8-異丙氧基-6,6-二甲基-9-(1-氧雜環丁烷-3-基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 E4-9-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz，DMSO-D$_6$) δ：12.71(1H, s), 8.31(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.99(1H, s), 7.94(1H, s), 7.58(1H, d, *J*= 7.6Hz), 7.33(1H, s), 5.84(1.0H, m), 4.95(1H, m), 4.56(4H, dt, J= 17.4，6.3Hz), 3.56(1H, m)， 3.01(2H, br)， 1.78(6H, s), 1.34(6H, d, *J*= 5.9 Hz).

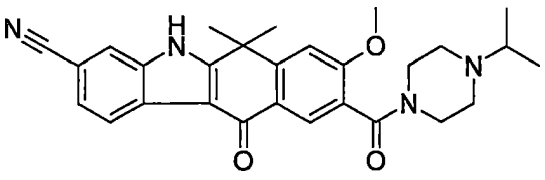
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 261]

化合物 E5-7

9-(4-異丙基-六氫吡咔-1-羰基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 E4-11 與 1-異丙基六氫吡咔，合成標題化合物。

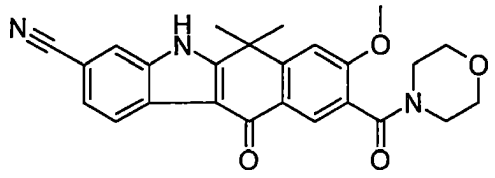
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.18 分鐘(分析條件 S)

[實施例 262]

化合物 E5-8

8-甲氧基-6,6-二甲基-9-(嗎啉-4-羰基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-15 的合成法相同條件，由化合物 E4-11 與嗎啉，合成標題化合物。

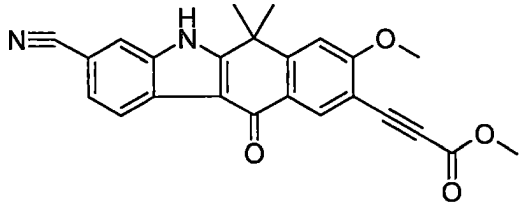
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.68 分鐘(分析條件 S)

[實施例 263]

化合物 E6-1

(3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-丙酸甲酯



9-乙炔基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 E4-2,27 mg, 0.079 mmol)、氯化鈀(II)(2.0mg, 0.14 等量)、氯化銅(II)(25.0 mg, 2.2 等量)、及乙酸鈉(14.1mg, 2.13 等量)的混合物中添加甲醇(1.5mL)，於一氧化碳氛圍下、於室溫攪拌 2 日。添加水及乙酸乙酯後萃取，濾除不溶物後之有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾

燥、過濾，減壓濃縮，所得之殘餘物經由二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(13.9mg, 44%)。

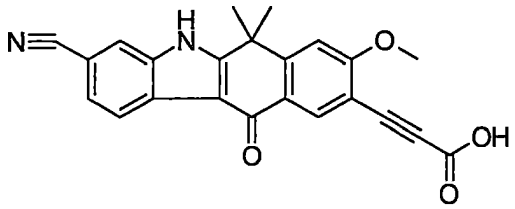
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.81 分鐘(分析條件 F)

[實施例 264]

化合物 E6-2

(3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-丙酸



(3-氰基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-丙酸甲酯(化合物 E6-1、15.2mg, 0.038mmol)溶解於甲醇(1.5mL)及 THF(0.5mL)的混合溶媒中，添加 2N 氫氧化鉀水溶液(5 滴)，於室溫攪拌整夜。反應液中添加 0.5N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮，所得之固體經由二氯甲烷洗淨後以 HPLC 精製，獲得標題化合物(白色固體, 9.6mg, 66%)。

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

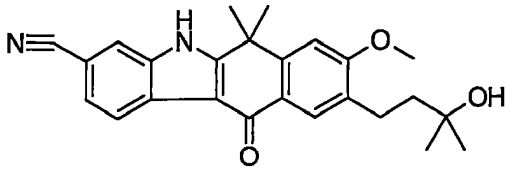
HPLC 停留時間： 2.35 分鐘(分析條件 F)

[實施例 265]

化合物 E6-3

9-(3-羥基-3-甲基-丁基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基

-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物E4-2-1,21.0mg, 0.0527mmol)溶解於乙醇(15mL)及 N, N-二甲基乙醯胺(2mL)中，添加 10% Pd/C(6.7mg)，氫氛圍下、於室溫攪拌整夜。過濾反應液，減壓濃縮，所得殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮，所得固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(黃色粉末, 16.9mg, 80%)。

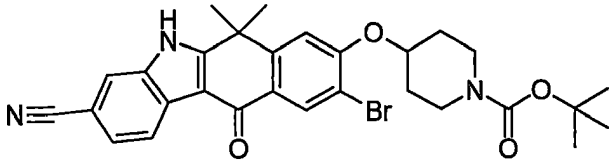
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 5.39 分鐘(分析條件 H)

[實施例 266]

化合物 F1-1

4-(9-溴-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 E3-2 與 4-三氟甲磺醯基氧基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

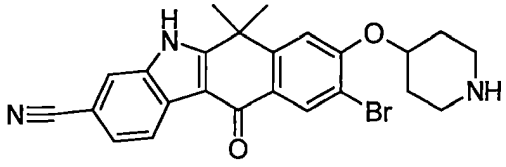
LCMS: m/z 564、566 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.30 分鐘(分析條件 S)

[實施例 267]

化合物 F1-2

9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)- 6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 F1-1，合成標題化合物。

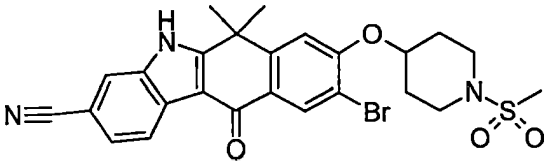
LCMS: m/z 464、466 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.52 分鐘(分析條件 S)

[實施例 268]

化合物 F1-3

9-溴-8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 F1-2 與甲磺醯氯，合成標題化合物。

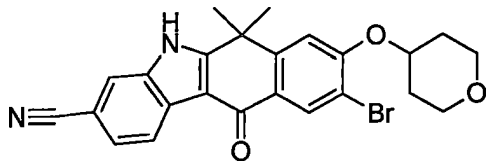
LCMS: m/z 542、544 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 269]

化合物 F1-4

9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 E3-2 與四氫哌喃-4-醇，合成標題化合物。

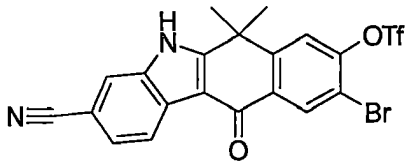
LCMS: m/z 465、467 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.70 分鐘(分析條件 S)

[實施例 270]

化合物 F2

三氟-甲烷磺酸 9-溴-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 E3-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.99(1H, s), 8.51(1H, s), 8.31(1H, dd, J= 8.2， 0.7Hz), 8.17(1H, s), 8.07(1H, s), 7.67(1H, dd, J= 8.2， 1.4Hz), 1.81(6H, s).

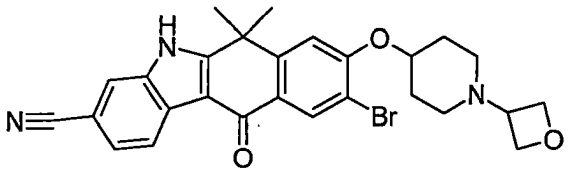
LCMS: m/z 513，515 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.13 分鐘(分析條件 S)

[實施例 271]

化合物 F3-1

9-溴-6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 F1-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ：8.29(1H，d，8Hz), 8.29(1H, s), 8.01(1H, s), 7.60(1H, d, 8Hz)，7.55(1H, s), 5.00-4.95(1H, m), 4.55(2H, dd, 8, 8Hz)，4.44(2H, dd, 8, 8Hz)，2.52-2.46(1H, m), 2.33-2.29(2H, m), 1.96- 1.94(2H, m), 1.79(8H, br.s)

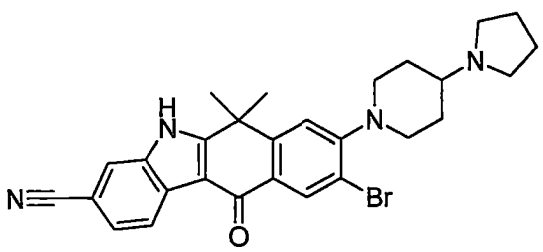
LCMS: m/z 519，521 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.78 分鐘(分析條件 W)

[實施例 272]

化合物 F3-2

9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 相同條件，由化合物 F2 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

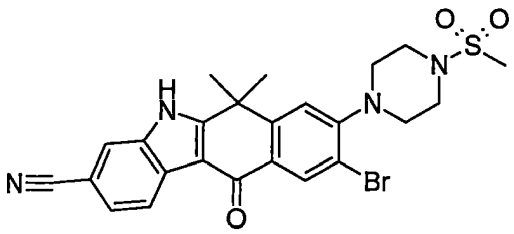
LCMS: m/z 517，519 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.70 分鐘(分析條件 S)

[實施例 273]

化合物 F3-3

9-溴-8-(4-甲磺醯基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與 1-甲磺醯基六氫吡咔，合成標題化合物。

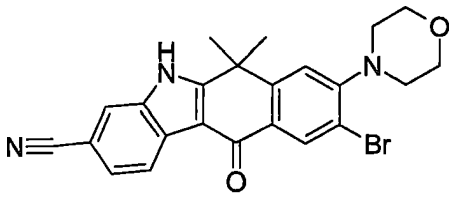
LCMS: m/z 527，529 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 274]

化合物 F3-4

9-溴-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與嗎啉，合成標題化合物。

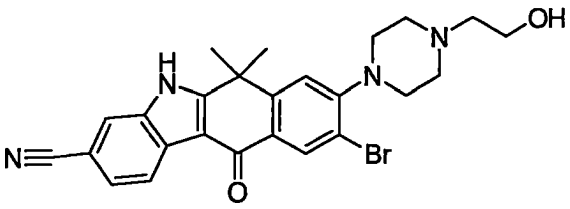
LCMS: m/z 450，452 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.65 分鐘(分析條件 S)

[實施例 275]

化合物 F3-5

9-溴-8-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡咔-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與 2-六氫吡咔-1-基-乙醇，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：8.26(2.0H, s＋d)， 7.97(1H, s), 7.54(1H, d, *J*= 8.7Hz), 7.43(1H, s), 4.45(1H, t, J= 5.4Hz), 3.55(2H, q, *J* = 5.8Hz), 3.17(4H, br)， 2.66(2H, br)， 1.76(6H, s).

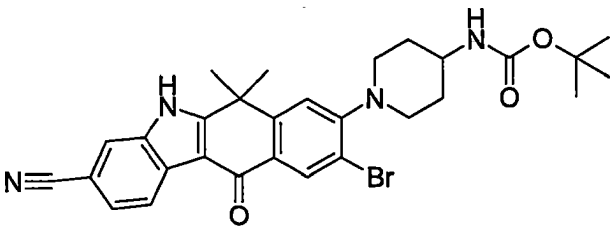
LCMS: m/z 493，495 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 276]

化合物 F3-6-1

[1-(9-溴-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-4-基]-胺甲酸第三丁酯



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與六氫吡啶-4-基-胺甲酸第三丁酯，合成標題化合物。

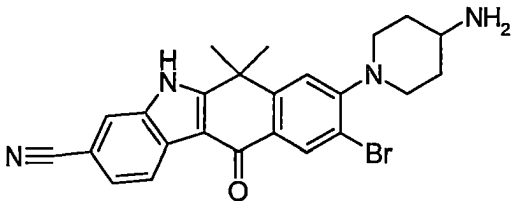
LCMS: m/z 563、565 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.05 分鐘(分析條件 S)

[實施例 277]

化合物 F3-6-2

8-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-6-1 合成標題化合物。

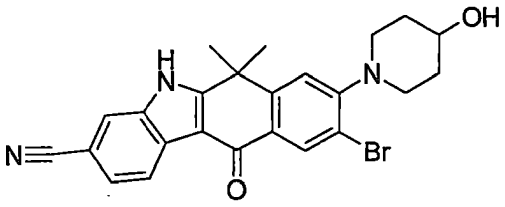
LCMS: m/z 463、465 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.47 分鐘(分析條件 S)

[實施例 278]

化合物 F3-7

9-溴-8-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與六氫吡啶-4-醇，合成標題化合物。

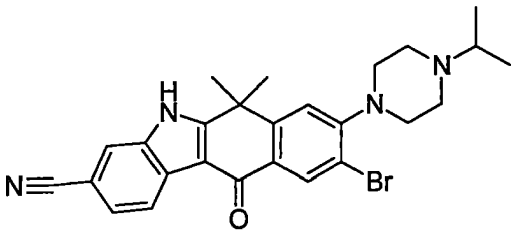
LCMS: m/z 464、466 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.25 分鐘(分析條件 S)

[實施例 279]

化合物 F3-8

9-溴-8-(4-異丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與 1-異丙基六氫吡咔，合成標題化合物。

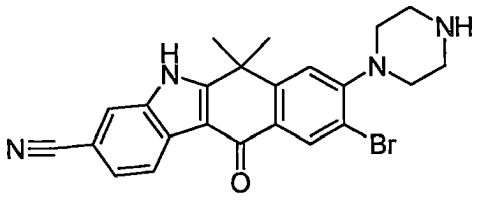
LCMS: m/z 491、493 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.58 分鐘(分析條件 S)

[實施例 280]

化合物 F3-9

9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡咔-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與六氫吡咔，合成標題化合物。

1H-NMR(DMSO-D6) δ ： 8.30-8.24(2H, m), 8.00(1H, s),

7.63-7.58(1H, m), 7.37(1H, s), 3.10-3.01(4H, m), 2.91-2.85(4H, m)， 1.76(6H, s)

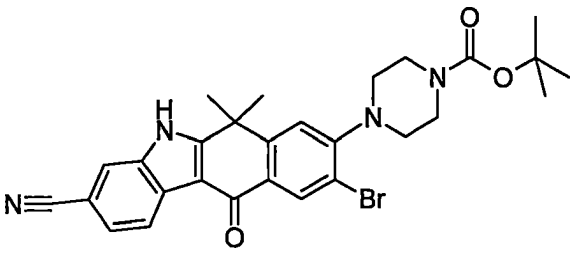
LCMS: m/z 449、451 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.45 分鐘(分析條件 S)

[實施例 281]

化合物 F3-10

4-(9-溴-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡咁-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與六氫吡咁-1-羧酸第三丁酯，合成標題化合物。

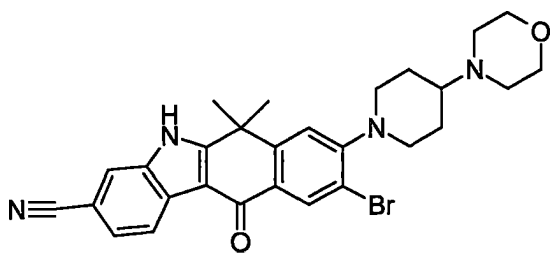
LCMS: m/z 549、 551 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.61 分鐘(分析條件 W)

[實施例 282]

化合物 F3-11

9-溴-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 F2 與 4-六氫吡啶-4-基嗎啉，合成標題化合物。

1H-NMR(DMSO-D6) δ ： 8.30-8.24(2H, m), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.42(1H, s), 3.66-3.45(6H, m), 2.80(2H, t, J= 11.1Hz), 2.38-2.28(1H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.75(6H, s), 1.66-1.56(2H, m)

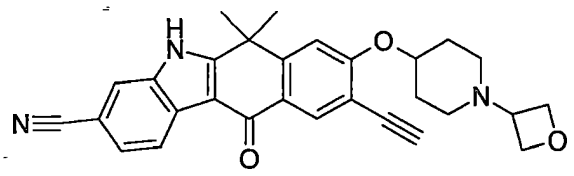
LCMS: m/z 533、535 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.53 分鐘(分析條件 S)

[實施例 283]

化合物 F4-1-1

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由 F3-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：8.30(1H, d, 8Hz), 8.17(1H, s), 8.01(1H, s), 7.60(1H, d, 8Hz), 7.50(1H, s), 4.87-4.83(1H, m), 4.55(2H, dd, 4,4Hz), 4.45(2H, dd, 4,4Hz), 3.44(1H, ddd, 4,4, 4Hz), 2.33-2.24(2H, m), 1.99-1.91(2H, m), 1.78(8H, br.s)

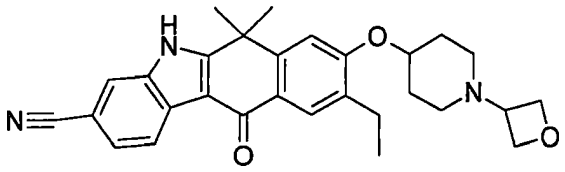
LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 W)

[實施例 284]

化合物 F4-1-2

9-乙基-6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-1-1 合成標題化合物。

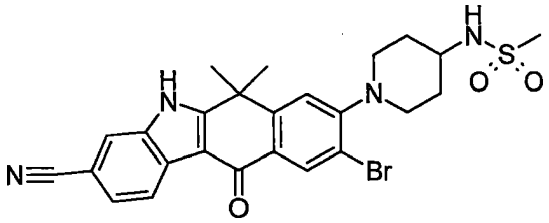
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.74 分鐘(分析條件 W)

[實施例 285]

化合物 F4-2

N-[1-(9-溴-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-6-2 與甲磺醯氯，合成標題化合物。

LCMS: m/z 541、543 $[M+H]^+$

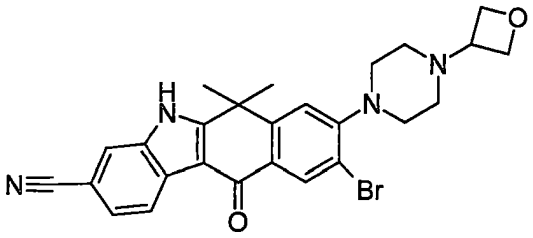
HPLC 停留時間： 2.37 分鐘(分析條件 S)

[實施例 286]

化合物 F4-3

9-溴-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-

側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 相同條件，由化合物 F3-9 與 1-氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.83(1H, br.s), 8.31-8.32(1H, m), 8.27-8.29(1H, m), 8.01-8.04(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.48(1H, s), 4.59(2H, dd, *J*= 6.3， 6.3Hz), 4.48(2H, dd, *J*= 6.3， 6.3Hz), 3.52(1H, t, J= 6.3Hz), 3.12-3.25(4H, m), 2.44-2.54(4H, m), 1.78(6H, s).

LCMS: m/z 505、507 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.45 分鐘(分析條件 S)

化合物 F4-3 的鹽酸鹽

9-溴-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈中添加 DMSO 及 6N 鹽酸 1.05 等量並溶解之。凍結乾燥後經由 25%含水乙醇結晶化而獲得 9-溴-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈一鹽酸鹽。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.91(1H, br.s), 11.70(1H, br.s), 8.32-8.29(2H, m), 8.04(1H, s), 7.64-7.62(1H, m), 7.52(1H, s), 4.89-4.62(4H, br. m), 3.66-3.39(1H, m),

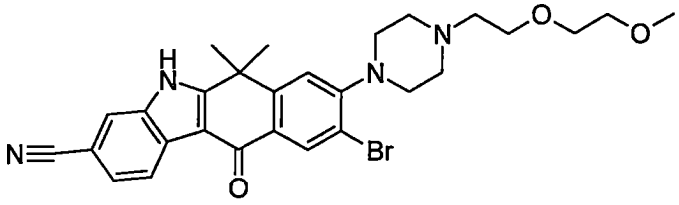
3.31-3.05(8H, br. m), 1.81(6H, s)

LCMS: m/z 505、507 $[M+H]^+$

[實施例 287]

化合物 F4-4

9-溴-8-{4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-六氫吡啡-1-基}-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 F3-9 與 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷，合成標題化合物。

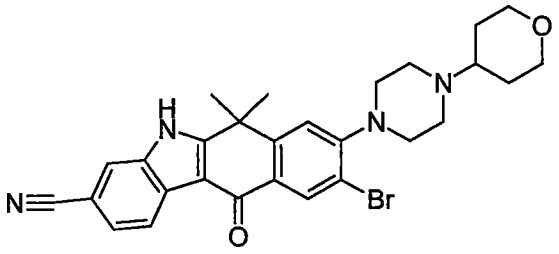
LCMS: m/z 551，553 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.80 分鐘(分析條件 W)

[實施例 288]

化合物 F4-5

9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-[4-(四氫哌喃-4-基)-六氫吡啡-1-基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 F3-9 與四氫哌喃-4-酮，合成標題化合物。

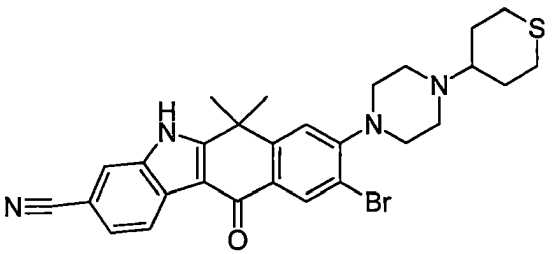
LCMS: m/z 533，535 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 W)

[實施例 289]

化合物 F4-6

9-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-[4-(四氫-硫哌喃-4-基)-六氫吡咔-1-基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 F3-9 與四氫硫哌喃-4-酮，合成標題化合物。

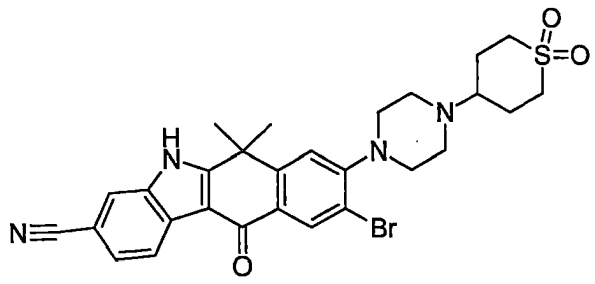
LCMS: m/z 549，551 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.86 分鐘(分析條件 W)

[實施例 290]

化合物 F4-7

9-溴-8-[4-(1,1-二側氧基-六氫-1λ6-硫哌喃-4-基)-六氫吡咔-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-8 的合成法相同條件，由化合物 F4-6

合成標題化合物。

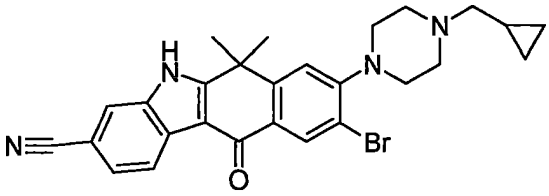
LCMS: m/z 581，583 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.66 分鐘(分析條件 W)

[實施例 291]

化合物 F4-8

9-溴-8-(4-環丙基甲基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 F3-9 與溴甲基環丙烷，合成標題化合物。

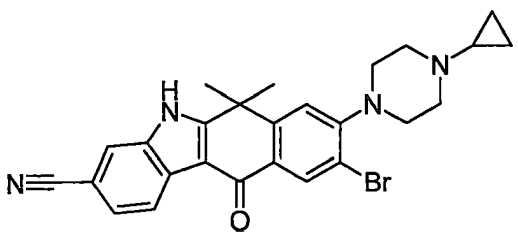
LCMS: m/z 503，505 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.81 分鐘(分析條件 W)

[實施例 292]

化合物 F4-9

9-溴-8-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 相同條件，由化合物 F3-9 與(1-乙氧基-環丙氧基)-三甲基-矽烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D_6) δ ：8.22-8.30(2H, m), 8.00(1H, s), 7.56(1H, d, J= 7.9Hz), 7.43(1H, s), 3.30(1H, d, J= 5.8Hz), 3.11(4H, s), 2.75(4H, s), 1.75(6H, s), 0.47(2H, d, J= 5.8Hz), 0.34(2H, d, J= 5.8 Hz)

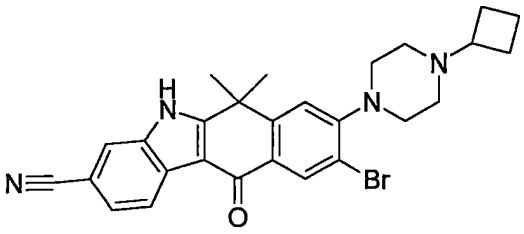
LCMS: m/z 489，491 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.68 分鐘(分析條件 S)

[實施例 293]

化合物 F4-10

9-溴-8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 F3-9 與環丁酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ：8.23-8.29(2H, m), 8.00 (1H, s), 7.55(1H, d, 7.9Hz), 7.45(1H, s), 4.04-4.15 (1H, m), 3.10-3.20(4H, m), 2.39-2.48(4H, m), 1.97- 2.06(2H, m), 1.78-1.88(2H, m), 1.77(6H, s), 1.61-1.72 (2H, m)

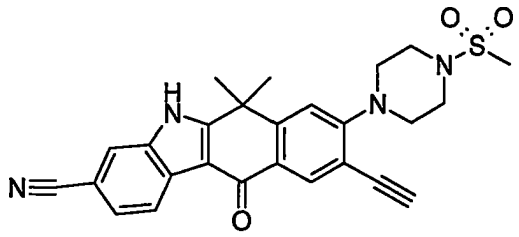
LCMS: m/z 503， 505 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.78 分鐘(分析條件 W)

[實施例 294]

化合物 F5-1

9-乙炔基-8-(4-甲磺醯基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 F3-3 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.78(1H, s), 8.31(1H, dd, *J*= 8.1, 0.7Hz), 8.19(1H, s), 8.02(1H, dd, *J*= 1.4, 0.7Hz), 7.61(1H, dd, *J*= 8.2, 1.4Hz), 7.33(1H, s), 4.55(1H, s), 3.43(4H, br), 2.98(3H, s), 1.79(6H, s).

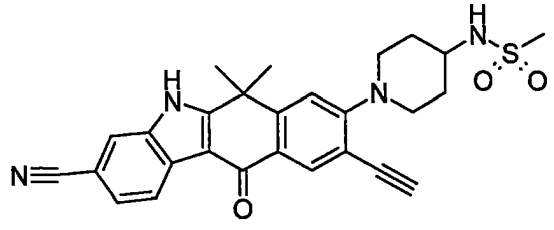
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.27 分鐘(分析條件 S)

[實施例 295]

化合物 F5-2

N-[1-(3-氰基-9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 F4-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.98(1H, s), 8.30(1H, d, *J*= 8.1Hz), 8.15(1H, s), 8.02(1H, s), 7.61(1H, d, *J*= 7.9Hz),

7.23(2H, s + d), 4.55(1H, s), 3.79(2H, brd)， 2.95(4H, br)，1.96(2H，brd)， 1.78(3H, s), 1.65(2H, brd).

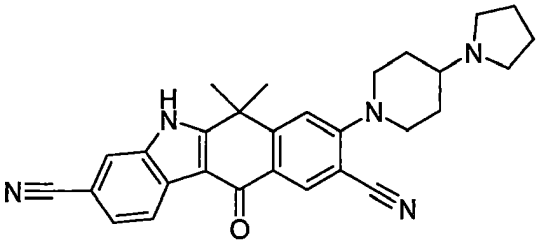
LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.15 分鐘(分析條件 S)

[實施例 296]

化合物 F5-3

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3,9-二甲腈



以與化合物 A5-2 相同條件，由化合物 F3-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D_6) δ：8.33(1H, d, J= 1.3Hz), 8.27(1H, dd, J= 7.7, 1.3Hz), 8.00(1H, s), 7.57(1H, d, J= 7.7Hz), 7.40(1H, s), 3.74(2H, m), 3.19-3.33(1H, m), 2.98-3.12(2H, m), 2.35-2.62(2H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 1.89-2.06(2H, m), 1.78(6H, s), 1.54-1.70(6H, m).

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

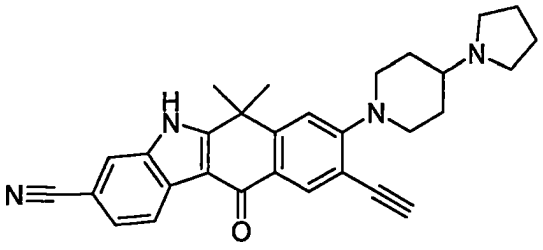
HPLC 停留時間： 1.55 分鐘(分析條件 S)

[實施例 297]

化合物 F5-4

9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡

啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1、E4-2-2 的合成法相同條件，由化合物 F3-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：8.29(1H, d, J= 8.2Hz), 8.14(1H, s), 8.00(1H, s), 7.58(1H, dd, J= 8.1， 1.3Hz), 7.24(1H, s), 4.50(1H, s), 3.70-3.83(2H, m), 3.34- 3.48(1H, m), 2.83-2.98(2H, m), 2.45-2.58(2H, m), 2.10-2.23(2H, m), 1.90-2.03(2H, m), 1.76(6H, s), 1.51-1.74(6H, m).

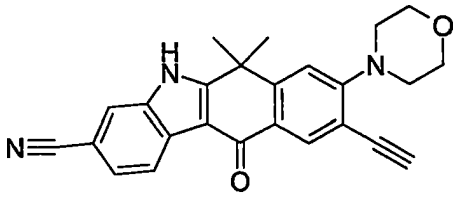
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.60 分鐘(分析條件 S)

[實施例 298]

化合物 F5-5

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1、E4-2-2 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.82(1H, s), 8.31(1H, d, J=

7.9Hz), 8.18(1H, s), 8.02(1H, s), 7.61(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.28(1H, s), 4.53(1H, s), 3.80(4H, s), 3.36 (4H, s), 1.79(6H, s).

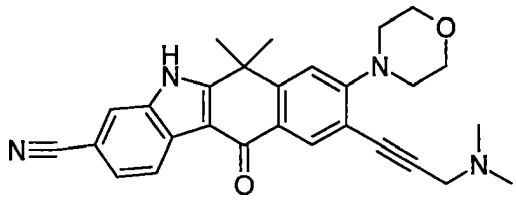
LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.32 分鐘(分析條件 S)

[實施例 299]

化合物 F5-6

9-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 與 3-二甲基胺基丙炔，合成標題化合物。

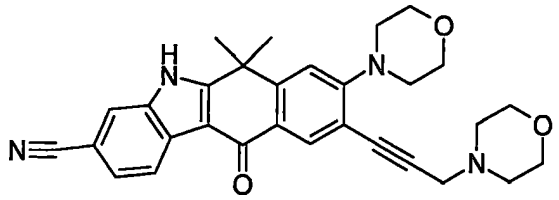
^{1}H-NMR(270 MHz, CDCl3) δ ：8.52(1H, d, J = 7.8Hz), 8.47(1H, s), 7.76(1H, s), 7.56(1H, d, J = 7.8Hz), 7.03(1H, s), 3.92(4H, m), 3.55(2H, s), 3.39(4H, m), 2.37(6H, s), 1.83(6H, s)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

[實施例 300]

化合物 F5-7

6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-9-(3-嗎啉-4-基-丙-1-炔基)- 11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-溴-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 F3-4、30 mg, 0.067 mmol)、3-溴丙炔(0.01ml, 0.13mmol)、嗎啉(0.029ml, 0.33mmol)、X-Phos(4.8mg, 15%mol)、$PdCl_2(CH_3CN)_2$(0.9mg, 5%mol)、碳酸銫(87mg, 0.27mmol)中添加乙腈(2 ml)，於 80℃於攪拌 2 小時。反應液注入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(淡茶色固體, 18mg, 64%)。

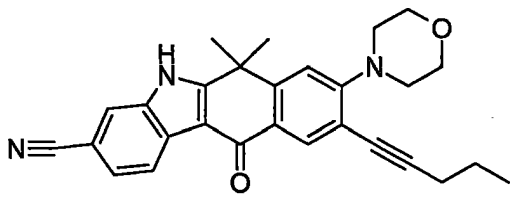
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.29(1H, d, J = 7.8Hz), 8.14(1H, s), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, J = 7.8Hz), 7.27(1H, s), 3.79(4H, m), 3.64(4H, m), 3.61(2H, s), 3.33(4H, m), 2.56(4H, m), 1.77(6H, s)

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

[實施例 301]

化合物 F5-8

6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-9-戊-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 與 1-戊炔，合成標題化合物。

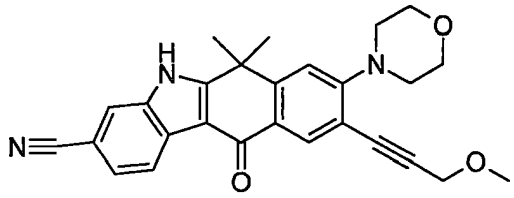
LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.88 分鐘(分析條件 S)

[實施例 302]

化合物 F5-9

9-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 與 3-甲氧基丙炔，合成標題化合物。

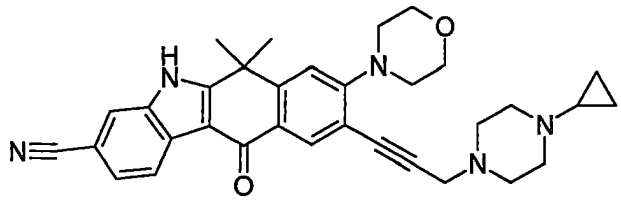
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ ：8.30(1H, d, J = 7.8Hz), 8.15(1H, s), 8.01(1H, s), 7.60(1H, d, J = 7.8Hz), 7.28(1H, s), 4.41(2H, s), 3.79(4H, m), 3.37(3H, s), 3.34(4H, m), 1.78(6H, s)

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

[實施例 303]

化合物 F5-10

9-[3-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-丙-1-炔基]-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-7 的合成法相同條件，由化合物 F3-4、3-溴丙炔與 4-環丙基六氫吡咔，合成標題化合物。

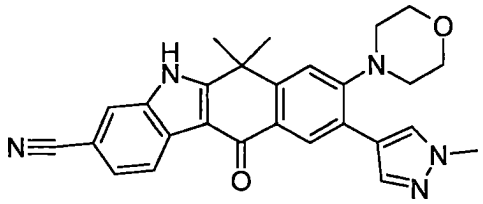
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 304]

化合物 F5-11

6,6-二甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 與 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：8.29(1H, d, J= 7.8Hz), 8.22(1H, s), 8.09(1H, s), 7.99(1H, s), 7.95(1H, s), 7.56-7.61(1H, m), 7.36(1H, s), 3.90(3H, s), 3.73(4H, s), 2.95(4H, s), 1.77(6H, s).

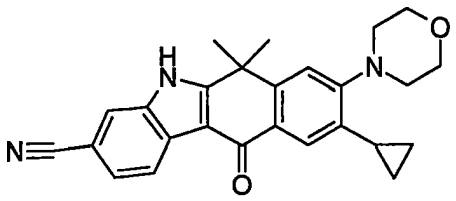
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.18 分鐘(分析條件 U)

[實施例 305]

化合物 F5-12

9-環丙基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 與環丙基三氟硼酸鉀，合成標題化合物。

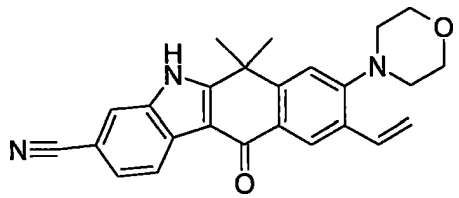
^{1}H-NMR(270 MHz, CD_3OD + CDCl3) δ : 8.45(1H, d, J = 7.8Hz), 7.83(2H, m), 7.54(1H, d, J = 7.8Hz), 7.20(1H, s), 3.96(4H, m), 3.24(4H, m), 2.25(1H, m), 1.80(6H, s), 1.09(2H, m), 0.93(2H, m)

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

[實施例 306]

化合物 F5-13

6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-9-乙烯基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-24 的合成法相同條件，由化合物 F3-4 與乙烯基三氟硼酸鉀，合成標題化合物。

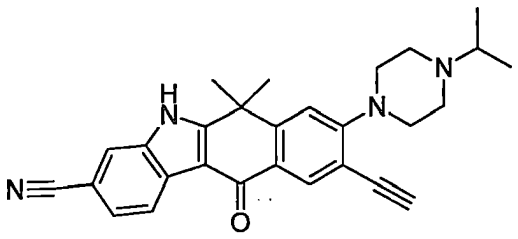
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 U)

[實施例 307]

化合物 F5-14

9-乙炔基-8-(4-異丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 F3-8 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.73(1H, s), 8.31(1H, d, *J*= 9.1Hz), 8.16(1H, d, *J*= 1.2Hz), 8.00(1H, s), 7.60(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.25(1H, s), 4.50(1H, d, *J*= 1.8Hz), 2.72(1H, m), 2.65(4H, s), 1.78(6H, s), 1.04(6H, d, *J*= 5.5 Hz).

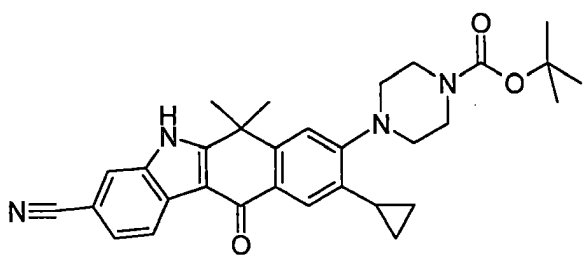
LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 308]

化合物 F5-15-1

4-(3-氰基-9-環丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-10 與環丙基三氟硼酸鉀，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：8.55(1H, s), 8.28-8.25 (1H, m), 7.98-7.95(1H, m), 7.62(1H, s), 7.32(1H, s), 3.56-3.53(4h, m), 3.09-3.07(4H, m), 2.22-2.18(1H, m), 1.73(6H, br s), 1.44(9H, s), 1.08-1.05(2H, m), 0.77-0.76(2H, m)

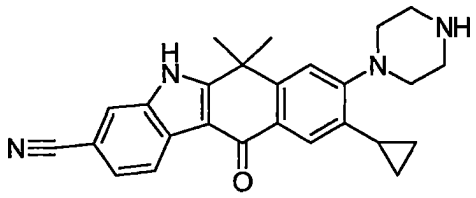
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.50 分鐘(分析條件 W)

[實施例 309]

化合物 F5-15-2

9-環丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啡-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-15-1 合成標題化合物。

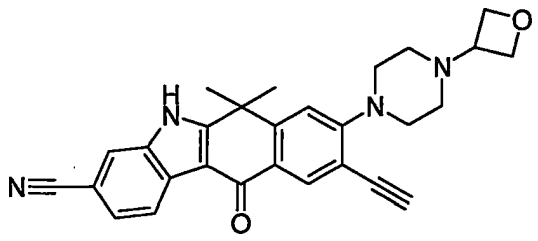
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 W)

[實施例 310]

化合物 F5-16

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 F4-3，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ：12.77(1H, br.s), 8.31(1H, d, J= 8.2Hz), 8.16(1H, s), 8.02(1H, s), 7.61(1H, dd, J= 8.2, 1.3Hz), 7.27(1H, s), 4.59(2H, dd, J= 6.6,6.6Hz), 4.51(1H, s), 4.49(2H, dd, J= 6.6,6.6Hz), 3.51(1H, t, J= 6.6Hz), 3.35-3.43(4H, m), 2.43-2.50(4H, s), 1.78(6H, s).

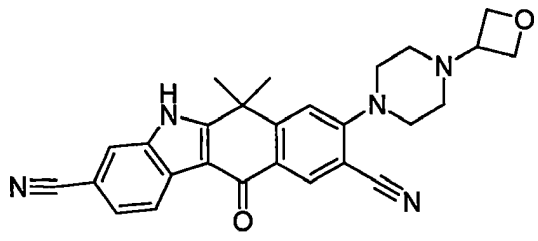
LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 311]

化合物 F5-17

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3,9-二甲腈



以與化合物 A5-2 的合成相同手法，由化合物 F4-3 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ：12.84(1H, br.s), 8.36 (1H,

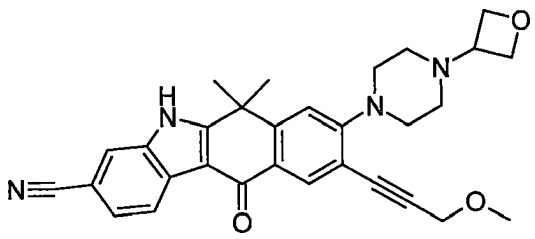
s), 8.32-8.29(1H, d, 8.08Hz), 8.04(1H, s), 7.65-7.62(1H, d, 8.08Hz), 7.44(1H, s), 4.62-4.57(2H, m), 4.52-4.47(2H, m), 3.81-3.78(2H, t, 4.61Hz), 3.57- 3.50(1H, m), 3.43(4H, m) 2.51(4H, m), 1.80(6H, s)

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

[實施例 312]

化合物 F5-18

9-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 3-甲氧基丙炔，合成標題化合物。

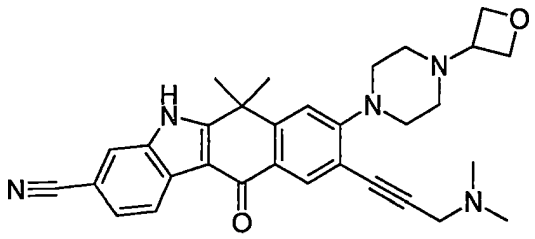
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.77(1H, br.s), 8.32-8.29(1H, d, 8.08Hz), 8.13(1H, s), 8.01(1H, s), 7.62- 7.59(1H, d, 8.08Hz), 7.27(1H, s), 4.62-4.57(2H, m), 4.52-4.47(2H, m), 4.39(2H, s), 3.53-3.47(1H, m), 3.38(4H, m), 3.36(3H, s), 2.51(4H, m), 1.77(6H, s)

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

[實施例 313]

化合物 F5-19

9-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與二甲基-丙-2-炔基胺，合成標題化合物。

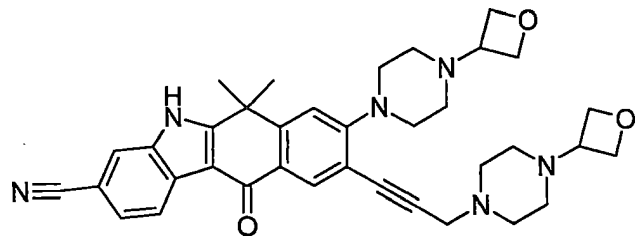
LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.07 分鐘(分析條件 S)

[實施例 314]

化合物 F5-20

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-9- [3-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-丙-1-炔基]- 11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-7 的合成法相同條件，由化合物 F4-3、3-溴丙炔與 4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ ：8.30(1H, d, J = 7.8Hz),

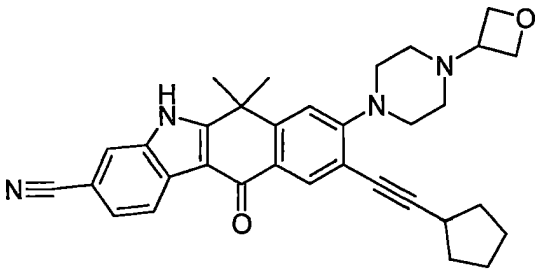
8.12(1H, s), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, J = 7.8Hz), 7.26(1H, s), 4.60-4.42(8H, m), 3.61(2H, s), 3.60- 3.30(6H, m), 2.60-2.30(12H, m), 1.77(6H, s)

LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

[實施例 315]

化合物 F5-21

9-環戊基乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與環戊基乙炔，合成標題化合物。

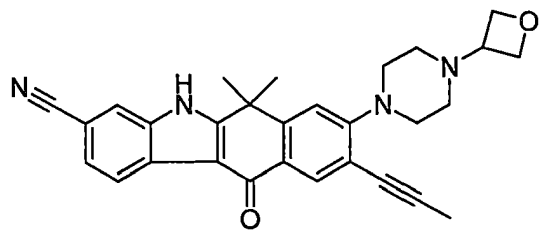
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.80 分鐘(分析條件 S)

[實施例 316]

化合物 F5-22

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-9-丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與丙炔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD_3OD) δ：8.37(1H, d, J= 8.2Hz), 8.18(1H, s), 7.84(1H, s), 7.53(1H, d, J= 8.2Hz), 7.19(1H, s), 4.70-4.77(2H, m), 4.62-4.68(2H, m), 3.57-3.63(1H, m), 3.38-3.45(4H, m), 2.54-2.61(4H, m), 2.10(3H, s), 1.79(6H, s)

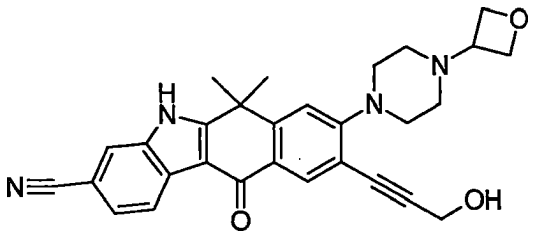
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.90 分鐘(分析條件 U)

[實施例 317]

化合物 F5-23

9-(3-羥基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與三甲基丙-2-炔基氧基矽烷，合成標題化合物的 TMS 體。所得之 TMS 體以四丁基銨氟化物處理，合成標題化合物。

LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

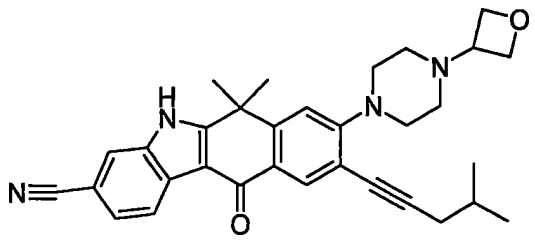
HPLC 停留時間： 1.30 分鐘(分析條件 S)

[實施例 318]

化合物 F5-24

6,6-二甲基-9-(4-甲基-戊-1-炔基)-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六

氫吡咿-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與-甲基戊-1-炔，合成標題化合物。

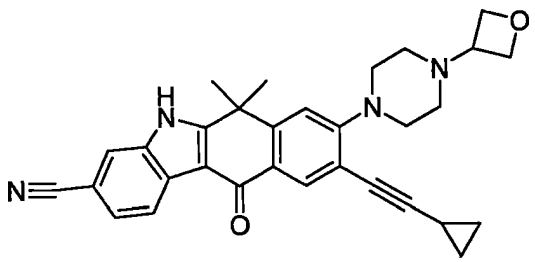
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.75(1H, br.s), 8.32-8.29(1H, d, 8.08Hz), 8.08(1H, s), 8.01(1H, s), 7.62- 7.59(1H, m), 7.23(1H, s), 4.61-4.57(2H, m), 4.51- 4.46(2H, m), 3.51-3.47(1H, m), 3.37(4H, m), 2.46(4H, m), 2.41-2.39(2H, d, 5.94Hz), 1.92-1.80(1H, m), 1.77 (6H, s), 1.04(3H, s), 1.01(3H, s)

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

[實施例 319

化合物 F5-25

9-環丙基乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咿-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與乙炔基環丙烷，合成標題化合物。

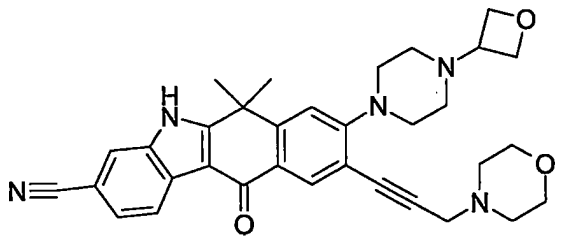
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.74(1H, br.s), 8.32-8.29(1H, d, 8.08Hz), 8.05(1H, s), 8.00(1H, s), 7.62- 7.58(1H, m), 7.21(1H, s), 4.62-4.57(2H, m), 4.51-4.47 (2H, m), 3.53-3.48(1H, m), 3.34(4H, m), 2.46(4H, m), 1.76(6H, s), 1.64-1.58(1H, m), 0.97-0.89(2H, m), 0.76-0.70(2H, m)

LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

[實施例 320]

化合物 F5-26

6,6-二甲基-9-(3-嗎啉-4-基-丙-1-炔基)-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-7 的合成法相同條件，由化合物 F4-3、3-溴丙炔與嗎啉，合成標題化合物。

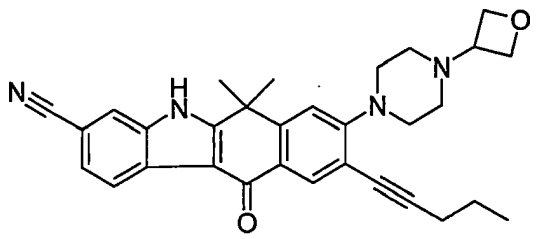
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d$_6$) δ ：8.29(1H, d, J = 7.8Hz), 8.13(1H, s), 8.02(1H, s), 7.59(1H, d, J = 7.8Hz), 7.25(1H, s), 4.61-4.48(4H, m), 3.64-3.32(11H, m), 2.60-2.40(8H, m), 1.78(6H, s)

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

[實施例 321]

化合物 F5-27

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-9-戊-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 1-戊炔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.72(1H,br. s), 8.28(1H, d, 8.1Hz), 8.06(1H, s), 7.98(1H, s), 7.58(1H, d, 8.1Hz), 7.21(1H, s), 4.60-4.43(4H, m), 3.53-3.44(1H, m), 3.39-3.32(2H, m), 1.75(6H, s), 1.60-1.53(4H, m), 1.01(3H, t, 7.3 Hz)

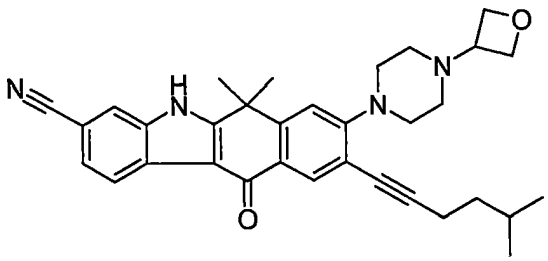
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.17 分鐘(分析條件 U)

[實施例 322]

化合物 F5-28

6,6-二甲基-9-(5-甲基-己-1-炔基)-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 5-甲基己-1-炔，合成標題化合物。

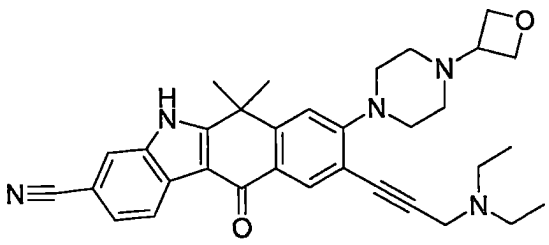
LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.37 分鐘(分析條件 U)

[實施例 323]

化合物 F5-29

9-(3-二乙基胺基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 3-二乙基胺基丙炔，合成標題化合物。

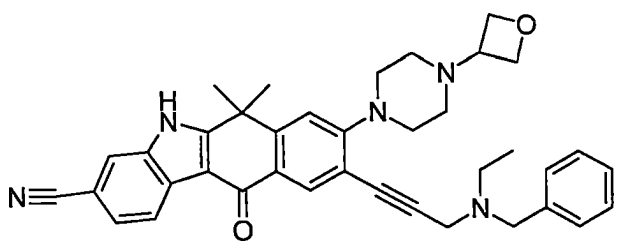
LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.13 分鐘(分析條件 S)

[實施例 324]

化合物 F5-30

9-[3-(苄基-乙基-胺基)-丙-1-炔基]-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 3-苄基-3-乙基胺基丙炔，合成標題化合物。

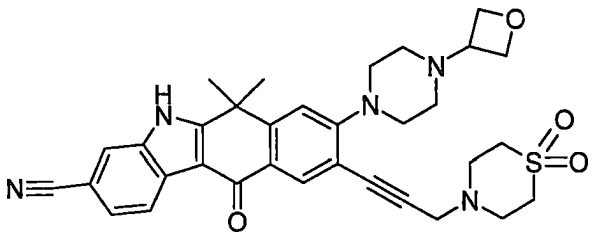
LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.32 分鐘(分析條件 S)

[實施例 325]

化合物 F5-31

9-[3-(1,1-二側氧基-1λ6-硫嗎啉-4-基)-丙-1-炔基]- 6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 3-(1,1-二側氧基-1λ6-硫嗎啉-4-基)-丙炔，合成標題化合物。

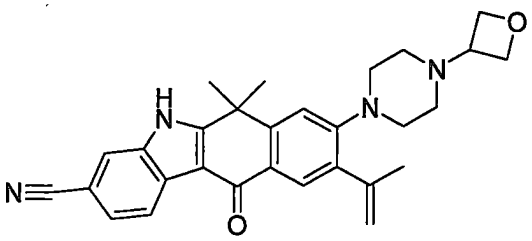
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 326]

化合物 F5-32

9-異丙烯基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷，合成標題化合物。

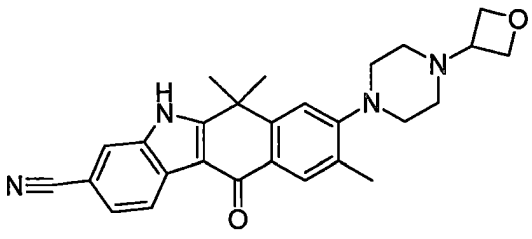
^{1}H-NMR(270 MHz, CD_3OD + CDCl3) δ ：8.44(1H, d, J = 7.8Hz), 8.09(1H, s), 7.83(1H, s), 7.54(1H, d, J = 7.8Hz), 7.18(1H, s), 5.24-5.20(2H, m), 4.81-4.68(4H, m), 3.66(1H, m), 3.30(4H, m), 2.57(4H, m), 2.21(3H, s), 1.82(6H, s)

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

[實施例 327]

化合物 F5-33

6,6,9-三甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-47 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.71(1H, br.s), 8.33-8.31(1H, d, 8.08Hz), 8.01(1H, s), 7.97(1H, s), 7.62- 7.59(1H,

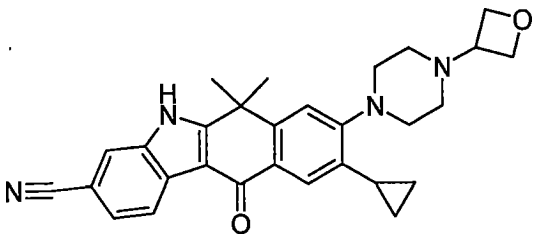
m), 7.32(1H, s), 4.61-4.57(2H, m), 4.51-4.47 (2H, m), 3.55-3.49(1H, m), 3.05(4H, m), 2.47(4H, m), 2.33(3H, s), 1.76(6H, s)

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

[實施例 328]

化合物 F5-34

9-環丙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 F5-15-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ : 8.32-8.29(1H, m), 8.00-7.99(1H, m), 7.62-7.58(2H, m), 7.32-7.31(1H, m), 4.61-4.57(2H, m), 4.52-4.49(2H, m), 3.53(1H, br.s), 3.18(4H, br.s), 1.75(6H, s), 1.25-1.23(1H, m), 1.09- 1.04(2H, m), 0.79-0.75(2H, m)

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

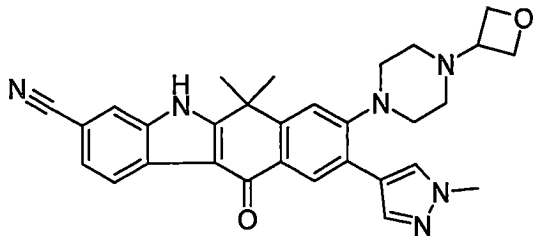
HPLC 停留時間： 2.74 分鐘(分析條件 W)

[實施例 329]

化合物 F5-35

6,6-二甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(4-氧雜環丁烷-3-基

-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-3 與 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑，合成標題化合物。

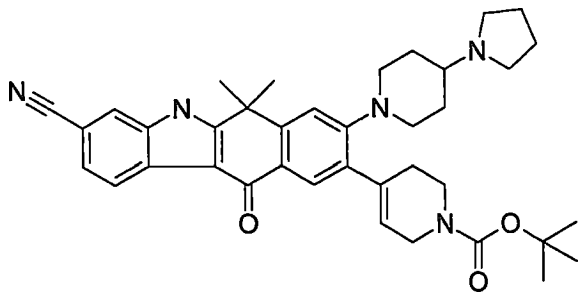
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.75 分鐘(分析條件 U)

[實施例 330]

化合物 F5-36-1

4-[3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-2 合成標題化合物。

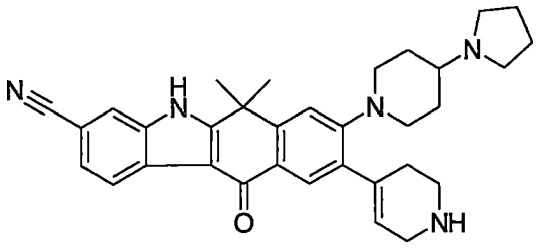
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.58 分鐘(分析條件 U)

[實施例 331]

化合物 F5-36-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-9-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-36-1 合成標題化合物。

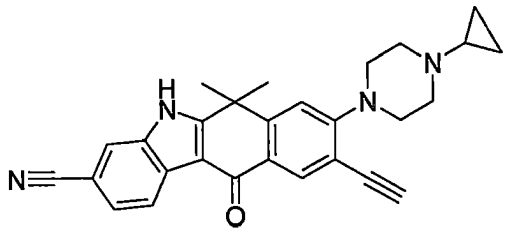
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.82 分鐘(分析條件 U)

[實施例 332]

化合物 F5-37

8-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-43 相同條件，由化合物 F4-9 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.76(1H, br.s), 8.31(1H, d,

J= 8.1Hz), 8.15(1H, s), 8.01(1H, s), 7.61(1H, dd, *J*= 8.1，1.5Hz), 7.24(1H, s), 4.52(1H, s), 3.28-3.36 (4H, m), 3.17(1H, d, *J*= 5.3Hz), 2.70-2.77(4H, m), 1.76(6H, s), 0.47(2H, d, *J*= 5.3Hz), 0.36(2H, d, *J*= 5.3Hz).

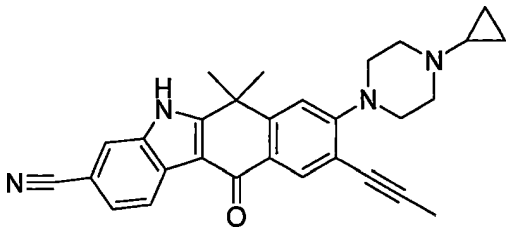
LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 333]

化合物 F5-38

8-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-9 與丙炔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.76(1H, br.s), 8.31-8.28(1H, d, 8.08Hz), 8.06(1H, s), 8.00(1H, s), 7.60- 7.57(1H, m), 7.19(1H, s), 3.29(4H, m), 2.74(4H, m), 2.55(1H, m), 2.13(3H, s), 1.75(6H, s), 0.51-0.43(2H, m), 0.38-0.32(2H, m)

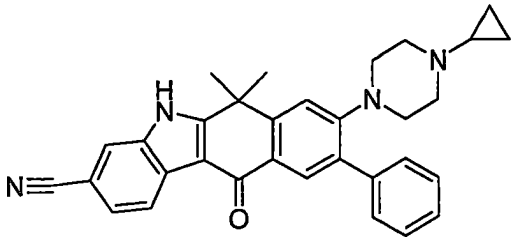
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

[實施例 334]

化合物 F5-39

8-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-苯基

-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-9 與苯基硼酸，合成標題化合物。

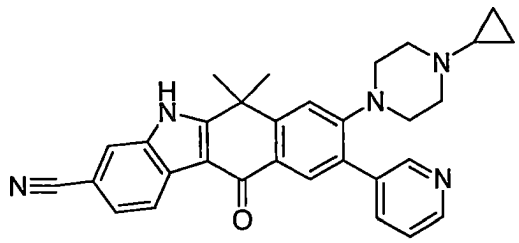
LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.15 分鐘(分析條件 U)

[實施例 335]

化合物 F5-40

8-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-吡啶-3-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-9 與吡啶-3-硼酸，合成標題化合物。

LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

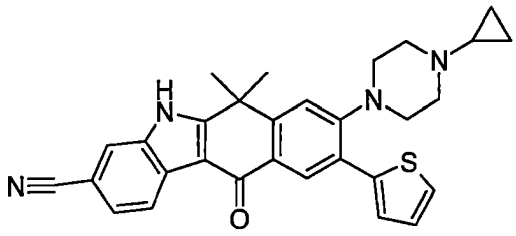
HPLC 停留時間： 1.53 分鐘(分析條件 U)

[實施例 336]

化合物 F5-41

8-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-噻吩

-2-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-9 與噻吩-2-硼酸，合成標題化合物。

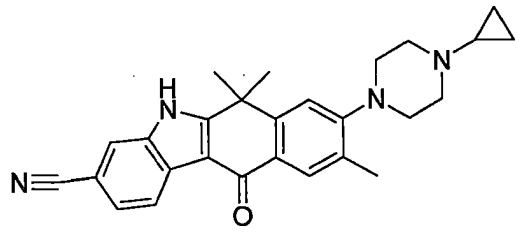
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.13 分鐘(分析條件 U)

[實施例 337]

化合物 F5-42

8-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6,9-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-47 的合成法相同條件，由化合物 F4-9 合成標題化合物。

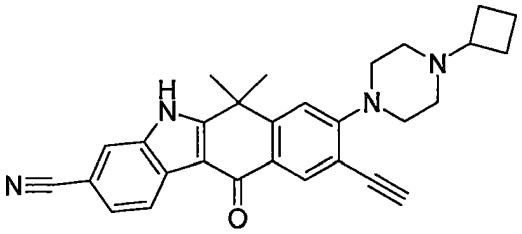
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.71(1H, br.s), 8.33-8.30(1H, d, 8.08Hz), 8.00(1H, s), 7.96(1H, s), 7.61- 7.58(1H, m), 7.29(1H, s), 2.97(4H, m), 2.73(4H, m), 2.56(1H, m), 2.34(3H, s), 1.76(6H, s), 1.64-1.58(1H, m), 0.50-0.44(2H, m), 0.37-0.32(2H, m)

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

[實施例 338]

化合物 F5-43

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，9-溴-8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 F4-10、200mg, 0.397mmol)的 MeCN(8 ml)懸濁液中，添加乙炔基三異丙基矽烷(268mg, 3.0 當量)、2-二環已基膦基-2’,4’,6’-三異丙基聯苯(Xphos)(39mg, 0.2 當量)、$Pd(CH_3CN)_2Cl_2$(11mg, 0.1 當量)、碳酸銫(518mg, 4.0 當量)，於加熱迴流條件下攪拌至反應結束為止。反應結束後，反應液中注入蒸餾水且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/甲醇)，獲得 8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-[(三異丙基矽烷基)-乙炔基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(179mg, 74%)。

所得化合物(179mg, 0.295mmol)的 THF(6 ml)溶液中，添加四丁基銨氟化物的 1MTHF 溶液(710μl)，攪拌至反應

結束為止。反應結束後，反應液中乙酸乙酯，以蒸餾水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以乙醇與蒸餾水的混合溶媒洗淨，獲得標題化合物(67mg, 92%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.85(1H, s), 8.31(1H, d, 7.9Hz), 8.20(1H, s), 8.03(1H, s), 7.62(1H, d, 7.9Hz), 7.35(1H, s), 4.62(1H, s), 3.94-4.03(2H, m), 3.79-3.89(1H, m), 3.48-3.54(2H, m), 3.27-3.38(2H, m), 2.96-3.16(2H, m), 2.30-2.41(2H, m), 2.16-2.26(2H, m), 1.72-1.85(8H, m)

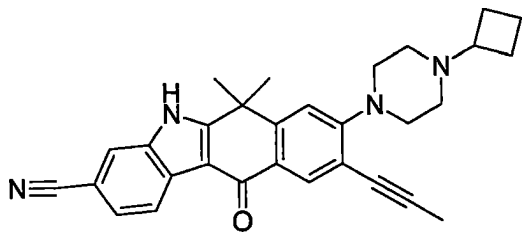
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.69 分鐘(分析條件 W)

[實施例 339]

化合物 F5-44

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-10 於丙炔氣體氛圍下，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.71(1H, s), 8.30(1H, d, 7.9Hz), 8.06(1H, s), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, 7.9Hz), 7.20(1H, s), 2.75-2.83(1H, m), 2.40-2.48(4H, m), 2.11(3H, s),

1.97-2.06(2H, m), 1.76(6H, s), 1.62-1.71(2H, m)

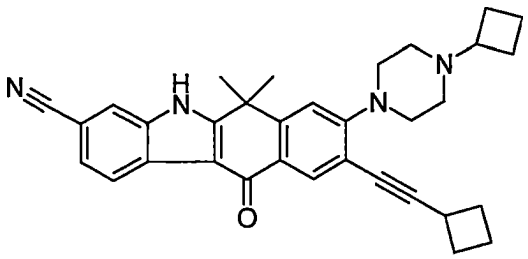
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.80 分鐘(分析條件 W)

[實施例 340]

化合物 F5-45

9-環丁基乙炔基-8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-10 與乙炔基環丁烷，合成標題化合物。

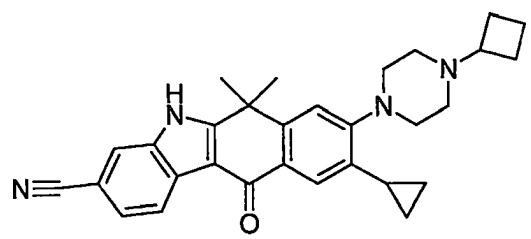
LCMS: m/z 503 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.85 分鐘(分析條件 S)

[實施例 341]

化合物 F5-46

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-環丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物

F5-15-2 與環丁酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：8.23(1H, d, 8Hz), 7.92(1H, br.s), 7.59(1H, s), 7.47(1H, br.d, 8Hz), 7.28(1H, s), 3.12(4H, br.s), 2.80(1H, dddd, 8, 8, 8, 8Hz), 2.20- 2.13(1H, m), 2.01(2H, br.s), 1.86-1.68(10H, m), 1.05(2H, d, 8Hz), 0.76(2H, d, 4Hz)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.79 分鐘(分析條件 W)

化合物 F5-46 的鹽酸鹽

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-9-環丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈添加 DMSO 及 6N 鹽酸 1.05 等量並溶解之。凍結乾燥後經由 25%含水乙醇結晶化而獲得 8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-9-環丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈一鹽酸鹽。

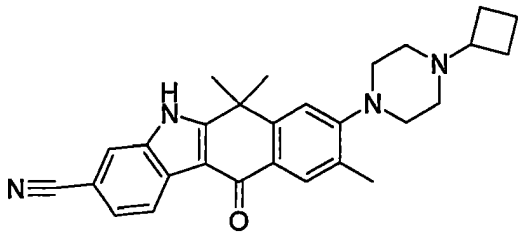
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.81(1H, s), 10.64(1H, br.s), 8.32-8.29(1H, m), 8.01(1H, s), 7.67(1H, s), 7.61-7.60(1H, m), 7.33(1H, s), 4.00-3.39(6H, m), 3.28-3.02(3H, m), 2.45-2.05(5H, m), 1.83-1.77(8H, m), 1.09-1.07(2H, m), 0.81-0.80(2H, m)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

[實施例 342]

化合物 F5-47

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-6,6,9-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，9-溴-8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物F4-10, 50mg, 0.099mmol)的 N、N-二甲基甲醯胺(1.5 ml)溶液中，添加三甲基環三硼氧烷(12mg, 0.1 當量)、肆(三苯基膦)鈀(39mg, 0.2 當量)、碳酸鉀(41mg, 3.0 當量)，於 100℃ 攪拌 24 小時。反應結束後，反應液中注入蒸餾水且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/甲醇)，獲得標題化合物(25mg, 58%)。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.67(1H, s), 8.31(1H, d, 7.9Hz), 7.98(1H, s), 7.95(1H, s), 7.59(1H, d, 7.9Hz), 7.30(1H, s), 2.96-3.04(4H, m), 2.76-2.84(1H, m), 2.39-2.48(4H, m), 2.32(3H, s), 1.78-1.87(2H, m), 1.75(6H, s), 1.63-1.71(2H, m)

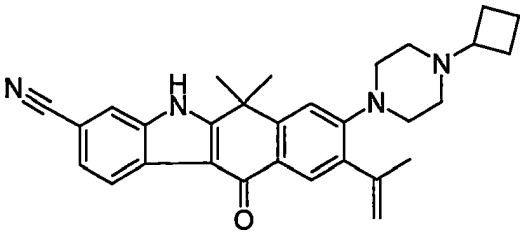
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.66 分鐘(分析條件 W)

[實施例 343]

化合物 F5-48

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-9-異丙烯基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-7-1 的合成法相同條件，由化合物 F4-10 與 2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷，合成標題化合物。

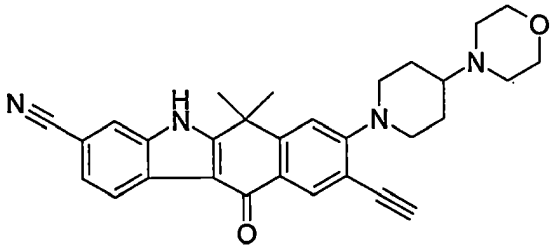
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.63 分鐘(分析條件 S)

[實施例 344]

化合物 F5-49

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 F3-11 合成標題化合物。

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

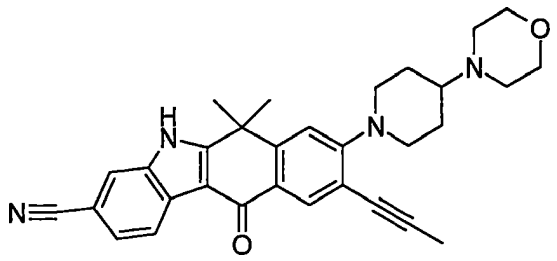
HPLC 停留時間： 1.90 分鐘(分析條件 U)

[實施例 345]

化合物 F5-50

6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-9-丙

-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 F3-11 與丙炔氣體，合成標題化合物。

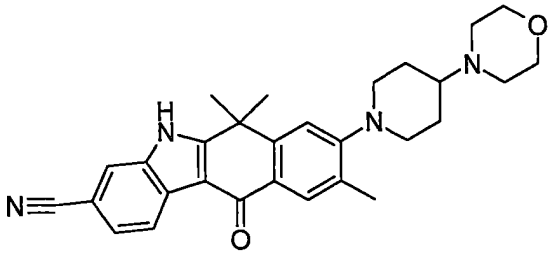
^{1}H-NMR(270 MHz, CD_3OD + CDCl3) δ：8.40(1H, d, J = 7.8Hz), 8.24(1H, s), 7.84(1H, s), 7.54(1H, d, J = 7.8Hz), 7.14(1H, s), 4.01-3.96(2H, m), 3.78(4H, m), 2.88-2.84(2H, m), 2.68(4H, m), 2.16-1.73(5H, m), 2.16(3H, s), 1.80(6H, s)

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

[實施例 346]

化合物 F5-51

6,6,9-三甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 F5-47 的合成法相同條件，由化合物 F3-11 合成標題化合物

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ：12.70(1H, br.s), 8.33-8.30(1H, d, 8.08Hz), 8.00(1H, s), 7.95(1H, s), 7.61- 7.58(1H,

m), 7.28(1H, s), 3.60(4H, m), 3.32-3.26(2H, m), 2.79-2.69(2H, m), 2.32(3H, s), 1.95-1.90(2H, m), 1.74(6H, s), 1.65-1.52(2H, m),

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

化合物 F5-51 的甲烷磺酸鹽

6,6,9-三甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)- 11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈添加 DMSO 及 2N 甲烷磺酸 1.05 等量而溶解。凍結乾燥後經由乙醇結晶化而獲得 6,6,9-三甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈甲烷磺酸鹽。

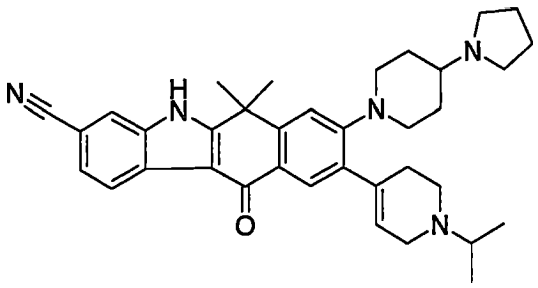
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.72(1H, br.s), 9.60(1H, br.s), 8.33-8.31(1H, d、9.8Hz)、8.01(1H, s), 7.99(1H, s), 7.61-7.59(1H, m), 7.31(1H, s), 4.07-4.04(2H, m), 3.73-3.67(2H, m), 3.55-3.40(8H, m), 3.32-3.26(1H, m), 2.70-2.60(2H, m), 2.34(3H, s), 2.30(3H, s), 1.95-1.90 (2H, m), 1.75(6H, s)

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

[實施例 347]

化合物 F6-1

9-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 F5-36-2 與丙酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.68(1H,br. s), 8.30(1H, d, 8.1Hz), 7.98(1H, s), 7.82(1H, s), 7.58(1H, d, 8.1Hz), 7.20(1H, s), 5.85(1H, s), 3.56-3.44(2H, m), 3.21-3.14(2H, m), 2.77-2.66(5H, m), 2.12-2.09(1H, m), 1.98-1.88(2H, m), 1.74(6H, s), 1.70-1.63(1H, m), 1.58-1.45(2H, m), 1.09-1.00(6H, m)

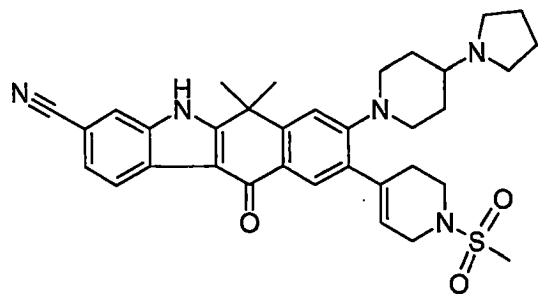
LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.90 分鐘(分析條件 U)

[實施例 348]

化合物 F6-2

9-(1-甲磺醯基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物

F5-36-2，合成標題化合物。

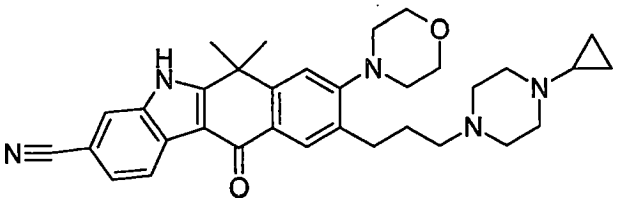
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.52 分鐘(分析條件 S)

[實施例 349]

化合物 F6-3

9-[3-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-丙基]-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-10 合成標題化合物。

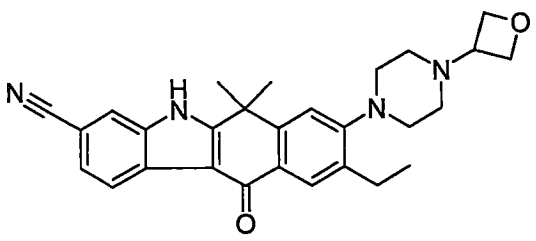
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.32 分鐘(分析條件 S)

[實施例 350]

化合物 F6-4

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-16 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.70(1H,br. s), 8.29(1H, d, 8.0Hz), 8.03-7.94(2H, m), 7.59-7.55(1H, m), 7.38 (1H, s), 4.59-4.47(4H, m), 3.53-5.47(1H, m), 3.03- 2.97(2H, m), 2.73-2.62(2H, m), 1.74(6H, s), 1.29-1.98 (3H, m)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.92 分鐘(分析條件 U)

化合物 F6-4 的鹽酸鹽

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咁-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈添加 DMSO 及 6N 鹽酸 1.05 等量而溶解。凍結乾燥後經由 25%含水乙醇結晶化而獲得 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咁-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈一鹽酸鹽。

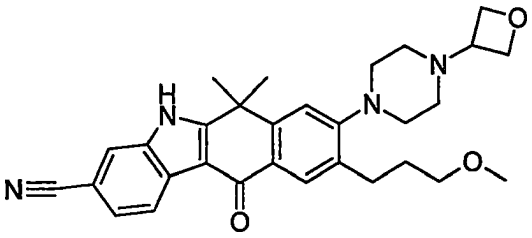
^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.83(1H, br.s), 11.59(1H, br.s), 8.33-8.31(1H, m), 8.09(1H, s), 8.02(1H, s), 7.63-7.61(1H, m), 7.39(1H, s), 4.91-4.60(4H, br.m), 3.58-3.40(1H, m), 3.31-3.05(8H, br.m), 2.73(2H, q, J= 7.3), 1.81(6H, s), 1.29(3H, t,J= 7.3)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

[實施例 351]

化合物 F6-5

9-(3-甲氧基-丙基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咁-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-18，合成標題化合物。

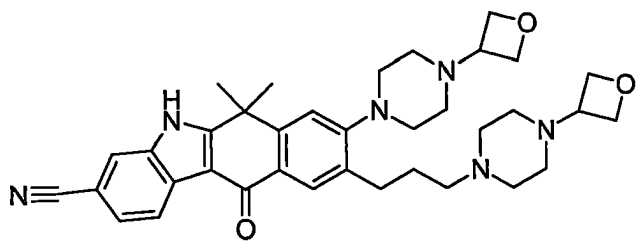
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.73(1H, br.s), 8.33-8.30(1H, d, 8.08Hz), 8.01(1H, s), 8.00(1H, s), 7.62- 7.59(1H, d, 8.08Hz), 7.42(1H, s), 4.61-4.56(2H, m), 4.51-4.46(2H, m), 3.53-3.47(1H, m), 3.42-3.37(2H, m), 3.02(4H, m), 2.75-2.68(2H, m), 2.51(4H, m), 1.93-1.82 (2H, m), 1.76(6H, s)

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

[實施例 352]

化合物 F6-6

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-9- [3-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-丙基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-20 合成標題化合物。

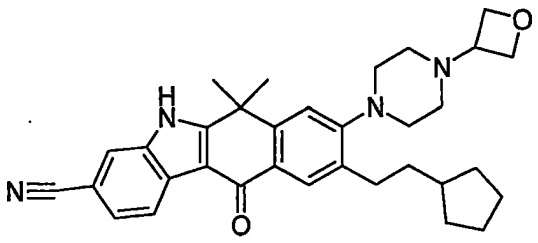
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.00 分鐘(分析條件 S)

[實施例 353]

化合物 F6-7

9-(2-環戊基-乙基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-21 合成標題化合物。

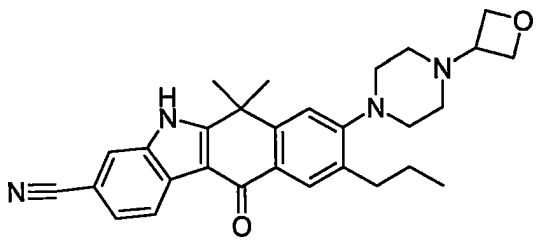
LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.92 分鐘(分析條件 S)

[實施例 354]

化合物 F6-8

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-22，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270mHz DMSO-D_6) δ ：12.75(1H, s), 8.30(1H, d, *J*=

8.2Hz), 8.01-7.97(2H, m), 7.59(1H, d, *J*= 7.1Hz), 7.38(1H, s), 4.51(4H, dt, J= 27.7 , 6.3Hz), 3.55-3.49 (1H, m), 3.02-2.96(4H, m), 2.63(2H, t, J= 7.3Hz), 2.47-2.41(4H, m), 1.73(6H, s), 1.70-1.61(2H, m), 0.94(3H, t, *J*= 7.4 Hz).

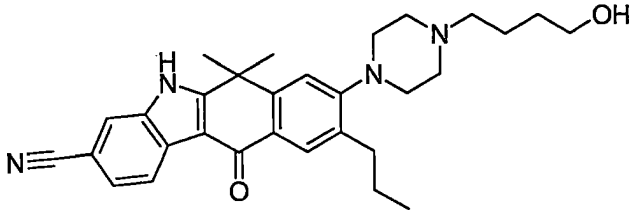
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 355]

化合物 F6-9

8-[4-(4-羥基-丁基)-六氫吡咁-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為合成化合物 F6-8 之際之副生成物，獲得標題化合物。

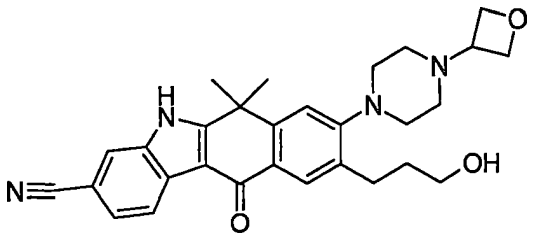
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.61 分鐘(分析條件 S)

[實施例 356]

化合物 F6-10

9-(3-羥基-丙基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咁-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-23 合成標題化合物。

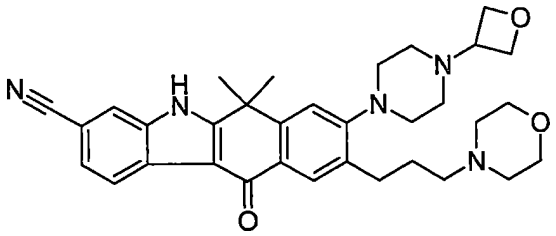
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.42 分鐘(分析條件 S)

[實施例 357]

化合物 F6-11

6,6-二甲基-9-(3-嗎啉-4-基-丙基)-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-26 合成標題化合物。

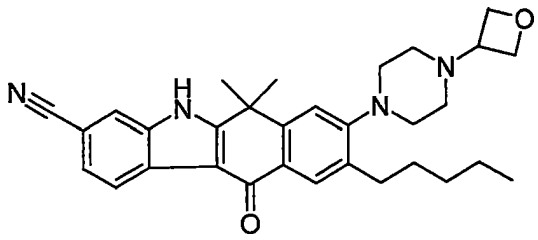
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.50 分鐘(分析條件 U)

[實施例 358]

化合物 F6-12

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-9-戊基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-27 合成標題化合物。

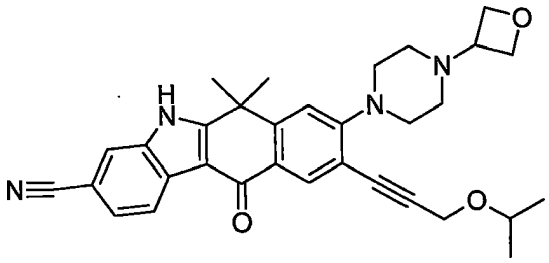
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.25 分鐘(分析條件 U)

[實施例 359]

化合物 F6-13

9-(3-異丙氧基-丙-1-炔基)-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 F5-23 與 2-溴丙烷，合成標題化合物。

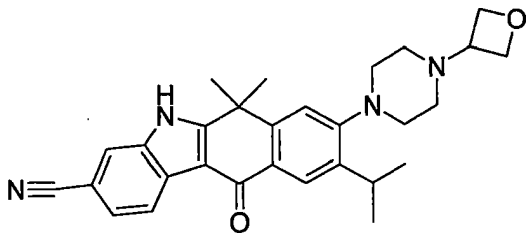
^{1}H-NMR(270 MHz, CD_3OD + CDCl3) δ ：8.40(1H, d, J = 7.8Hz), 8.32(1H, s), 7.84(1H, s), 7.53(1H, d, J = 7.8Hz), 7.18(1H, s), 4.80-4.68(4H, m), 4.46(2H, s), 3.95(1H, m), 3.64(1H, m), 3.46(4H, m), 2.62(4H, m), 1.82(6H, s), 1.24(6H, d, J = 7.0Hz)

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

[實施例 360]

化合物 F6-14

9-異丙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-32 合成標題化合物。

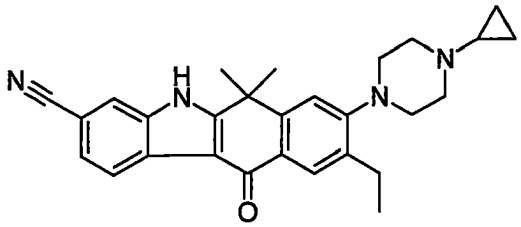
^{1}H-NMR(270 MHz, CD_3OD + CDCl3) δ : 8.44(1H, d, J = 7.8Hz), 8.27(1H, s), 7.84(1H, s), 7.54(1H, d, J = 7.8Hz), 7.36(1H, s), 4.82-4.70(4H, m), 3.68(1H, m), 3.45(1H, m), 3.13-3.09(4H, m), 2.64-2.62(4H, m), 1.81(6H, s), 1.31(6H, d, J = 7.0Hz)

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

[實施例 361]

化合物 F6-15

8-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-37 合成標題化合物。

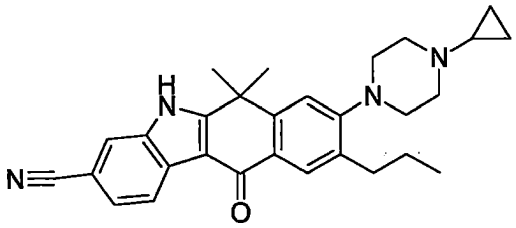
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.98 分鐘(分析條件 U)

[實施例 362]

化合物 F6-16

8-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



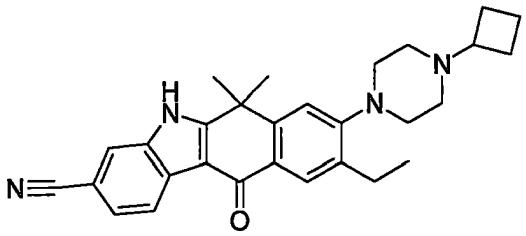
以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-38 合成標題化合物。

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.63 分鐘(分析條件 S)

化合物 F6-17

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-43 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.80(1H, s), 8.32(1H, d, 7.9Hz), 8.10(1H, s), 8.02(1H, s), 7.62(1H, d, 7.9Hz), 7.38(1H, s), 3.78-3.88(1H, m), 3.79-3.89(1H, m), 3.48-3.54(2H, m), 3.40-3.47(2H, m), 3.30-3.39(2H, m), 3.02-3.24(4H, m), 2.73(2H, q, 7.3Hz), 2.30-2.41 (2H, m), 2.17-2.26(2H, m), 1.71-1.86(8H, m), 1.29(3H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.76 分鐘(分析條件 W)

化合物 F6-17 的甲烷磺酸鹽

於室溫，8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈溶解於 DMF6 容積，滴下甲烷磺酸水溶液(2M)1.05 等量。將該溶液滴下於乙腈 60 容積中所析出之固體，過慮、乾燥而獲得 8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈一甲烷磺酸鹽。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.75(1H, s), 8.31(1H, J = 8.4 Hz)、8.07(1H, s), 8.01(1H, s), 7.59(1H, d, J = 7.9 Hz)、7.38(1H, s), 3.58-2.84(10H, m), 2.71(2H, q、J = 7.5 Hz)、

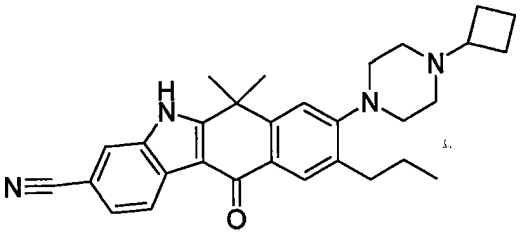
2.34(3H, s), 2.20-2.04(4H, m), 1.76- 1.68(8H, m), 1.26(3H, t、J = 7.5 Hz)

FABMS： m/z 453 $[M+H]^+$

[實施例 364]

化合物 F6-18

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-44 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.69(1H, s), 8.31(1H, d, 7.9Hz), 8.01(1H, s), 7.99(1H, s), 7.60(1H, d, 7.9Hz), 7.39(1H, s), 2.92-3.02(4H, m), 2.75-2.84(1H, m), 2.65(2H, t, 7.3Hz), 2.38-2.48(4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 1.78-1.87(2H, m), 1.75(6H, s), 1.62-1.73(4H, m), 0.97(3H, t, 7.3 Hz)

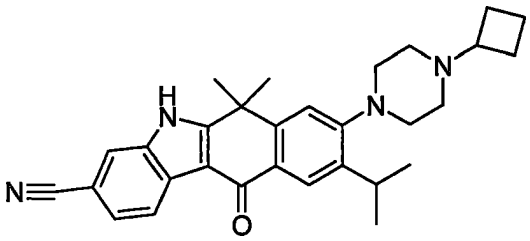
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.96 分鐘(分析條件 W)

[實施例 365]

化合物 F6-19

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-9-異丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13 的合成法相同條件，由化合物 F5-48，合成標題化合物。

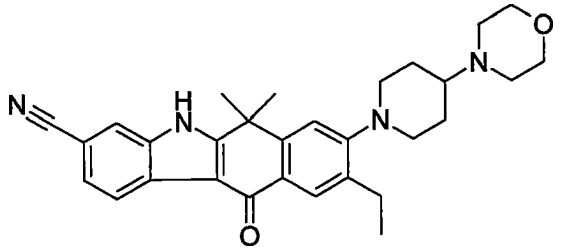
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.67 分鐘(分析條件 S)

[實施例 366]

化合物 F6-20

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)- 11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-49 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D_6) δ ：12.70(1H, s), 8.32(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.04(1H, s), 8.00(1H, s), 7.61(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.34(1H, s), 3.64-3.57(4H, m), 3.27-3.18(2H, m), 2.82-2.66(4H, m), 2.39-2.28(1H, m), 1.96-1.87(2H, m), 1.76(6H, s), 1.69-1.53(2H, m), 1.29(3H, t, J= 7.3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.98 分鐘(分析條件 U)

化合物 F6-20 的鹽酸鹽

於 60℃，將 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈溶解於甲基乙基酮 10 容積、水 4 容積及乙酸 3 容積的混合液中。溶解液中滴下鹽酸(2 當量)1 容積。於 60℃攪拌 30 分鐘後，滴下乙醇 25 容積，將析出之固體過濾、乾燥而獲得 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈一鹽酸鹽。

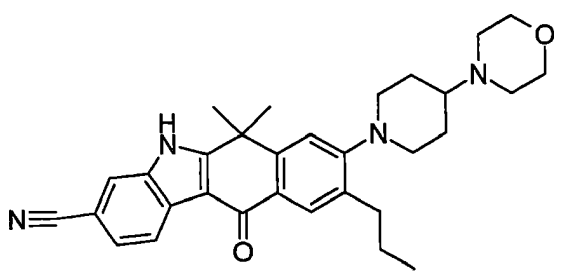
^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.78(1H, s), 10.57(1H, br.s), 8.30(1H, J = 8.4 Hz), 8.05(1H, s), 7.99(1H, s), 7.59(1H, d、J = 7.9 Hz)、7.36(1H, s), 4.02-3.99(2H, m), 3.84-3.78(2H, m), 3.51-3.48(2H, m), 3.15-3.13(1H, s), 2.83-2.73(2H, s), 2.71-2.67(2H, s), 2.23-2.20(2H, m), 1.94-1.83(2H, m), 1.75(6H, s), 1.27(3H, t、J = 7.5 Hz)

FABMS： m/z 483 $[M+H]^+$

[實施例 367]

化合物 F6-21

6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 F5-50 合成標題化合物。

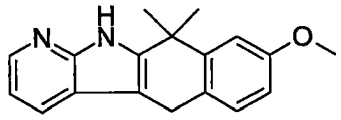
^{1}H-NMR(270 MHz, CD_3OD + CDCl3) δ ：8.41(1H, d, J = 7.8Hz), 8.14(1H, s), 7.84(1H, s), 7.53(1H, d, J = 7.8Hz), 7.31(1H, s), 3.77(4H, m), 3.32(2H, m), 2.86- 2.66(8H, m), 2.43-2.05(3H, m), 1.79(6H, s), 1.79-1.66 (4H, m), 1.02(3H, t, J = 7.3Hz)

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

[實施例 368]

化合物 G2

8-甲氧基-10,10-二甲基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[B]茀



2-肼基吡啶(1.3g, 11.8mmol)與 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2,2.4g, 11.8mmol)溶解於 NMP(60mL)中，於 190℃攪拌 48 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水洗淨後以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷/乙酸乙酯)，獲得目的物(白色固體, 101mg, 3%)。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：11.53(1H, s), 8.16-8.12 (1H, m), 7.84(1H, d, *J*= 7.8Hz), 7.23(1H, d, *J*= 8.4Hz), 7.11(1H, s), 7.03-6.98(1H, m), 6.85-6.81(1H, m), 3.96(2H, s), 3.77(3H, s), 1.64(6H, s)

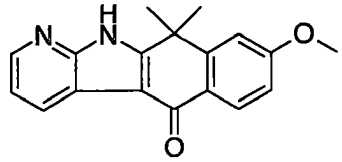
LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.08 分鐘(分析條件 U)

[實施例 369]

化合物 G3

8-甲氧基-10,10-二甲基-10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 G2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ： 12.95(1H,br. s), 8.78 (1H, d, *J*= 7.8Hz), 8.52(1H, d, *J*= 4.9Hz), 8.41(1H, d, *J*= 8.8Hz), 7.37(1H, dd, *J*= 7.7， 5.0Hz), 7.15(1H, s), 7.04-7.00(1H, m), 3.94(3H, s), 1.98(6H, s)

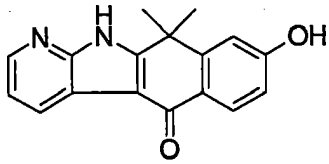
LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.13 分鐘(分析條件 U)

[實施例 370]

化合物 G4

8-羥基-10,10-二甲基-10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 G3 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ：8.66(1H, d, J= 7.7Hz), 8.29 (1H, d, J= 4.9Hz), 8.23(1H, d, J= 13.8Hz), 7.29(1H, dd, J= 7.7，5.0Hz), 7.12(1H, s), 6.93(1H, d, J= 8.6Hz), 1.71(6H, s)

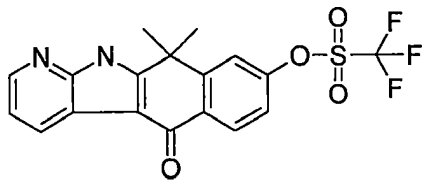
LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.72 分鐘(分析條件 U)

[實施例 371]

化合物 G5

三氟-甲烷磺酸 10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-8-基酯



化以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 G4 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ： 8.81(1H, d, J= 7.8Hz), 8.60-8.52(2H, m), 7.55(1H, s), 7.46-7.40(2H, m), 2.01(6H, s)

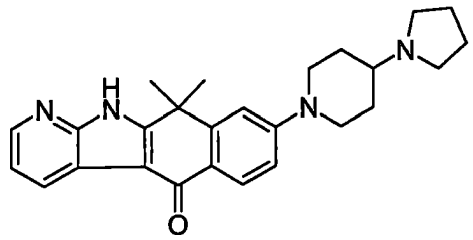
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.75 分鐘(分析條件 U)

[實施例 372]

化合物 G6

10,10-二甲基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)- 10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 G5 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ：13.12(1H, s), 8.78(1H, d, *J*= 7.8Hz), 8.49(1H, d, *J*= 4.9Hz), 8.29(1H, d, *J*= 8.8Hz), 7.34(1H, dd, *J*= 7.7, 5.0Hz), 7.06-6.98(2H, m), 3.96-3.88(2H, m), 3.02-3.92(2H, m), 2.69-2.60(4H, m), 2.32-2.23(1H, m), 2.09-2.00(4H, m), 1.92(6H, s), 1.26-1.19(4H, m)

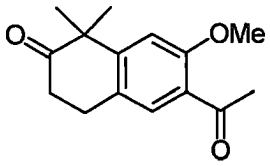
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.57 分鐘(分析條件 U)

[實施例 373]

化合物 H1

6-乙醯基-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



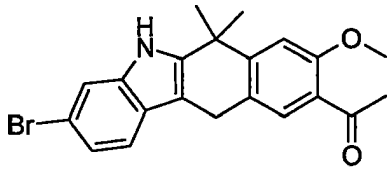
於 0℃，7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2,3g, 14.7mmol)的二氯甲烷(70 ml)溶液中，添加乙酸酐(1.7ml, 1.2 當量)與氯化鋁-硝基苯溶液(1M、44ml, 3 當量)攪拌 3 小時後，反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取 2 次且有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後以硫

酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得呈粗生成物之目的物。

[實施例 374]

化合物 H2-1

1-(3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-乙酮



以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 H1 與(3-溴-苯基)-聯胺，合成標題化合物。

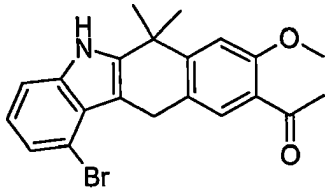
LCMS: m/z 398 [M+H]+

HPLC 停留時間： 3.97 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 375]

化合物 H2-2

1-(1-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-乙酮



作為化合物 H2-1 合成之際之副生成物，合成標題化合物。

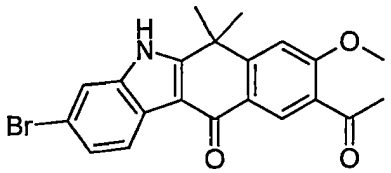
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.97 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 376]

化合物 H3

9-乙醯基-3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 H2 由合成標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.80(6H, s), 2.58(3H, s), 4.06(3H, s), 7.38(1H, dd, 8.39 Hz, 1.91Hz), 7.51(1H, s), 7.67(1H, bs, 1.53Hz), 8.10(1H, d, 8.39Hz), 8.41 (1H, s), 12.3(1H, s)

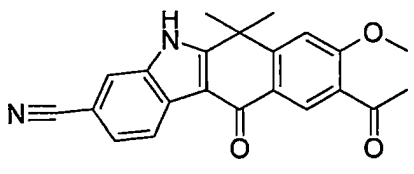
LCMS: m/z 412， 414 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.73 分鐘(分析條件 U)

[實施例 377]

化合物 H4

9-乙醯基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成相同手法，由化合物 H3 由合

成標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.83(6H, s), 2.58(3H, s), 4.07(3H, s), 7.53(1H, s), 7.61(1H, d, 8.01Hz), 8.03 (1H, s), 8.31(1H, d, 8.77Hz), 8.42(1H, s), 12.8(1H, s).

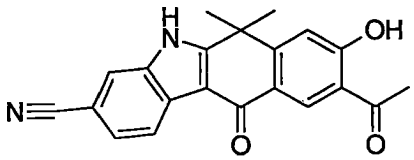
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.47 分鐘(分析條件 U)

[實施例 378]

化合物 H5

9-乙醯基-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 H4，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.77(6H, s), 2.75(3H, s), 7.43(1H, s), 7.63(1H, d, 8.01Hz), 8.02(1H, s), 8.32 (1H, d, 8.01Hz), 8.67(1H, s), 12.2(1H, s), 12.8(1H, s).

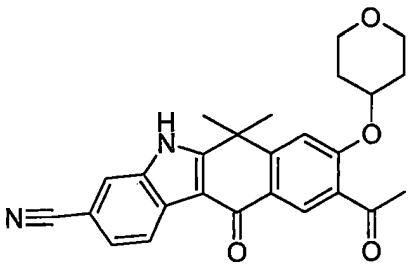
LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.27 分鐘(分析條件 S)

[實施例 379]

化合物 H6-1

9-乙醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 H5 與四氫哌喃-4-醇，合成標題化合物。

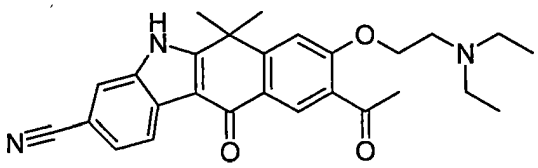
LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.48 分鐘(分析條件 U)

[實施例 380]

化合物 H6-2

9-乙醯基-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 H5 由合成標題化合物。

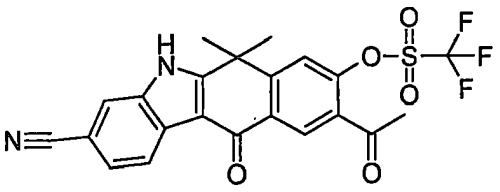
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.05 分鐘(分析條件 U)

[實施例 381]

化合物 H7

三氟-甲烷磺酸 9-乙醯基-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



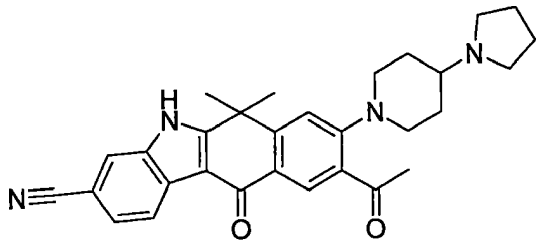
以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 H5，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.83(6H, s), 2.74(3H, s), 7.68(1H, dd, 8.01 Hz, 1.53Hz), 8.08(2H, s), 8.33(1H, d, 8.77Hz), 8.79(1H, s), 12.9(1H, s).

[實施例 382]

化合物 H8-1

9-乙醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 H7 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.65(2H, m), 1.69(4H, s), 1.79(6H, s), 1.95(2H, m), 2.18(1H, m), 2.54(4H, s), 2.59(3H, s), 2.93(2H, t, 11.8Hz), 3.37(2H, m), 7.36 (1H, s), 7.60(1H, d, 8.01)， 8.01(1H, s), 8.13(1H, s), 8.30(1H, d, 8.39)， 12.7(1H, s).

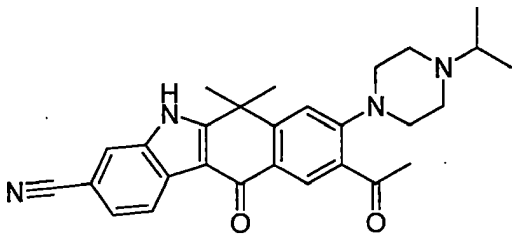
LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.03 分鐘(分析條件 U)

[實施例 383]

化合物 H8-2

9-乙醯基-8-(4-異丙基-六氫吡哄-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 H7，合成標題化合物。

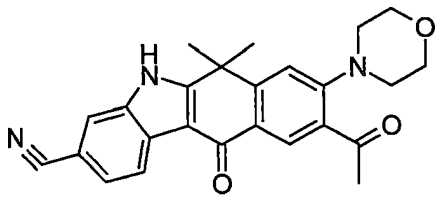
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.02 分鐘(分析條件 U)

[實施例 384]

化合物 H8-3

9-乙醯基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 相同條件，由化合物 H7 與嗎啉，合成標題化合物。

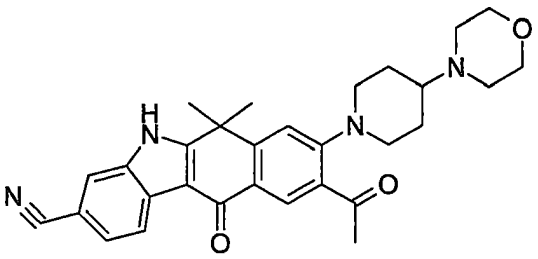
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.11 分鐘(分析條件 S)

[實施例 385]

化合物 H8-4

9-乙醯基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)- 11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 相同條件，由化合物 H7 與 4-六氫吡啶-4-基-嗎啉，合成標題化合物。

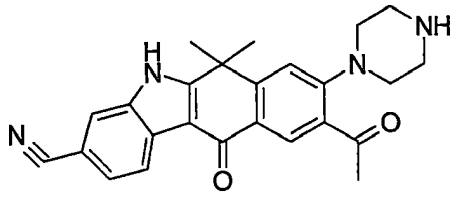
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.45 分鐘(分析條件 S)

[實施例 386]

化合物 H8-5

9-乙醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡咔-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 H7 與六氫吡咔合成標題化合物。

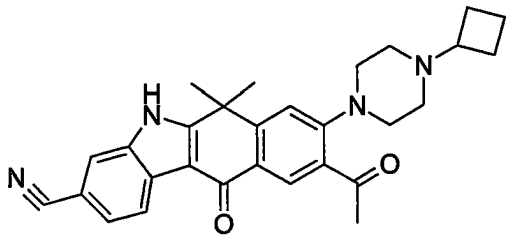
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.71 分鐘(分析條件 U)

[實施例 387]

化合物 H9-1

9-乙醯基-8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 H8-5 與環丁酮，合成標題化合物。

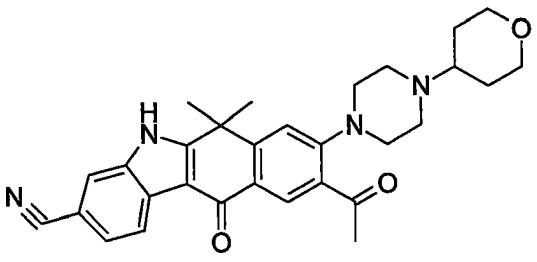
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.82 分鐘(分析條件 U)

[實施例 388]

化合物 H9-2

9-乙醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-[4-(四氫哌喃-4-基)-六氫吡啡-1-基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 H8-5 與四氫哌喃-4-酮，合成標題化合物。

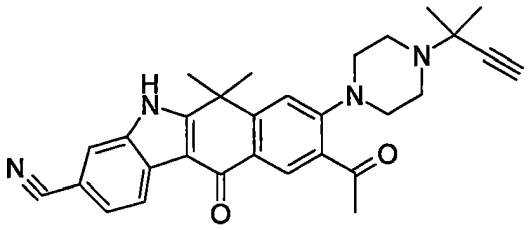
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.76 分鐘(分析條件 U)

[實施例 389]

化合物 H9-3

9-乙醯基-8-[4-(1,1-二甲基-丙-2-炔基)-六氫吡咔-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



於室溫，9-乙醯基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡咔-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 H8-5、25mg, 0.06mmol)的脫水 THF 溶液(0.5mL)中，添加 3-氯-3-甲基-丁-1-炔(0.013mL, 0.12mmol)與氯化銅(I) (0.6mg, 0.006mmol)、三乙基胺(0.017mL, 0.12mmol)，攪拌 30 分鐘後，添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鎂乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以胺基矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得標題化合物(白色固體, 9.8mg, 35%)。

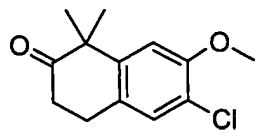
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 390]

化合物 I1-1

6-氯-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2、3.37g, 16.5mmol)溶解於 CH_3CN(82mL)中，添加

NCS(2.42g, 1.1 等量)，於 90℃ 攪拌 1.5 小時。反應液以乙酸乙酯萃取後，有機層以飽和食鹽水洗淨以硫酸鈉乾燥。去除乾燥劑後，經由減壓濃縮，獲得目的物(黃色油狀物質, 4.45g)。

^{1}H-NMR(400 MHz, CDCl3) δ ：7.16(1H, s), 6.85(1H, s), 3.90(3H, s), 3.00(2H, t, J= 6.8Hz), 2.65(2H, t, J= 6.8Hz), 1.42(6H, s).

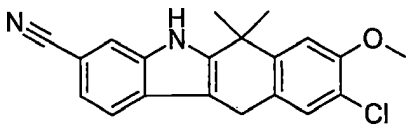
LCMS: m/z 239 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.80 分鐘(分析條件 U)

[實施例 391]

化合物 I1-2

9-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈

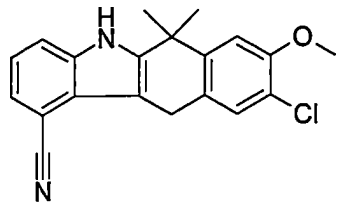


6-氯-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 I1-1、4.45g, 16.5mmol)與 3-肼基苯甲腈(2.63g, 1.2 等量)溶解於 TFA(91mL)中，於 90℃ 攪拌 3 小時。藉由減壓濃縮去除 TFA 後，殘餘物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物中添加乙酸乙酯，室溫攪拌並過濾去除析出之固體。經由減壓濃縮濾液獲得與 I1-3 的混合物作為目的物(紅色粉末, 6.46g)。

[實施例 392]

化合物 I1-3

9-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-1-甲腈



化合物 I1-2 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：11.66(1H, s), 7.65-7.69 (1H, m), 7.44-7.48(1H, m), 7.39(1H, s), 7.29(1H, s), 7.17-7.23(1H, m), 4.21(2H, s), 3.91(3H, s), 1.69(6H, s).

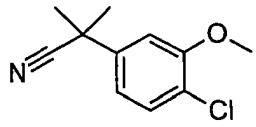
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.15 分鐘(分析條件 U)

[實施例 393]

化合物 I2-1

2-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙腈



1-氯-4-氟-2-甲氧基-苯(4.3g, 26.78mmol)、異丁腈(9.61mL, 4.0 等量)溶解於甲苯(9.0mL)中，添加 KHMDS (80mL, 0.5M 甲苯溶液)，於 65 度攪拌 2 小時。反應液冷卻至室溫後，添加 1N 鹽酸水溶液，以 MTBE 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷/乙酸乙酯)，獲得標題化合物(1.72g, 31%)。

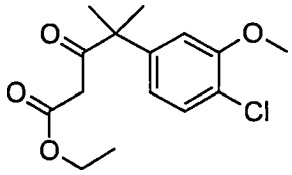
^{1}H-NMR(270MHz, CDCl3) δ ：7.37(1H, d, J= 8.4Hz), 7.05(1H, d, J= 2.1Hz), 6.97(1H, dd, J= 8.2， 2.1Hz), 3.95(3H, s), 1.73(6H, s).

HPLC 停留時間： 2.33 分鐘(分析條件 S)

[實施例 394]

化合物 I2-2

4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯



以與化合物 K3 的合成法相同條件，由化合物 I2-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ： 7.42(1H, d, J= 8.1Hz), 6.92(1H, d, J= 2.1Hz), 6.86(1H, dd, J= 8.2， 2.3Hz), 4.01(2H, q, J = 7.1Hz), 3.87(3H, s), 3.43(2H, s), 1.44(6H, s), 1.12(3H, t, J= 7.2 Hz).

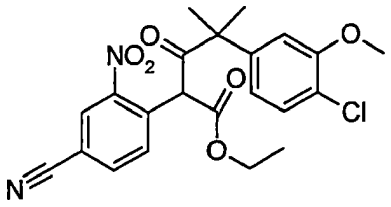
LCMS: m/z 299、301 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.52、3.05 分鐘(分析條件 S)

[實施例 395]

化合物 I2-3

4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-2-(4-氰基-2-硝基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯

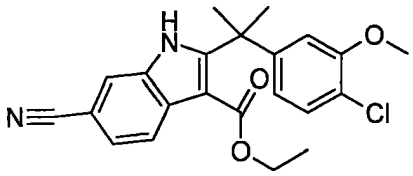


以與化合物 K4 的合成法相同條件，由化合物 I2-2 獲得成粗生成物之標題化合物。

[實施例 396]

化合物 I2-4

2-[1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-6-氰基-1H-吲哚-3-羧酸乙酯



以與化合物 K5 的合成法相同條件，由化合物 I2-3 合成標題化合物。

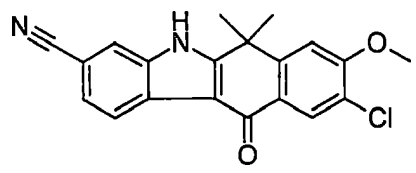
LCMS: m/z 397、399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.83 分鐘(分析條件 S)

[實施例 397]

化合物 I3

9-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



(手法 1)以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 I1-2

合成標題化合物。

(手法 2)以與化合物 L8-1 的合成法相同條件，由化合物 I2-4 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.79(1H, s), 8.27- 8.31(1H, m), 8.12(1H, s), 8.00-8.02(1H, m), 7.58- 7.63(1H, m), 7.51(1H, s), 4.03(3H, s), 1.80(6H, s).

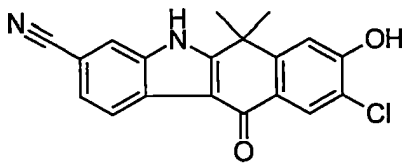
LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.87 分鐘(分析條件 U)

[實施例 398]

化合物 I4

9-氯-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 I3 合成標題化合物。

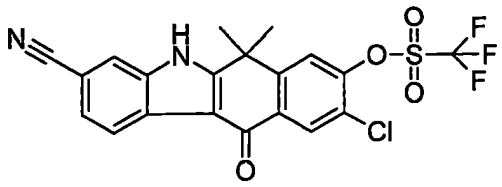
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.47 分鐘(分析條件 U)

[實施例 399]

化合物 I5

三氟-甲烷磺酸 9-氯-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 I4 合成標題化合物。

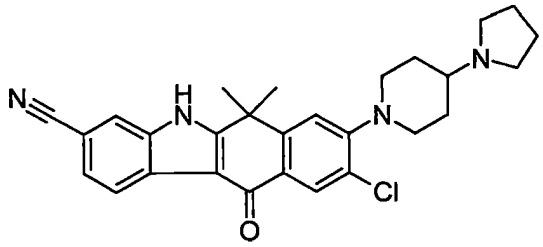
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.40 分鐘(分析條件 U)

[實施例 400]

化合物 I6-1

9-氯-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

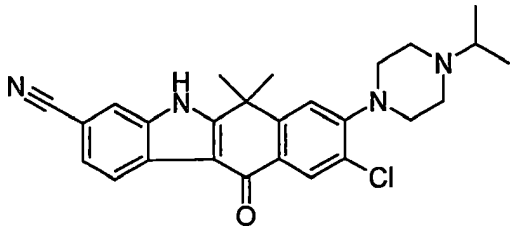
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.25 分鐘(分析條件 U)

[實施例 401]

化合物 I6-2

9-氯-8-(4-異丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 合成標題化合物。

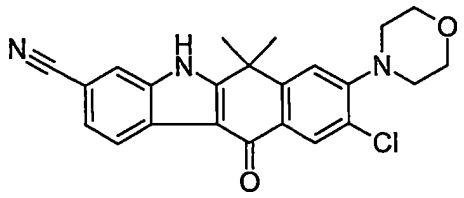
LCMS: m/z 447 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.30 分鐘(分析條件 U)

[實施例 402]

化合物 I6-3

9-氯-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與嗎啉，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.79(1H, s), 8.28(1H, d, 8.0Hz), 8.09(1H, s), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, 8.0Hz), 7.45(1H, s), 3.75-3.81(4H, m), 3.13-3.19(4H, m), 1.76(6H, s)

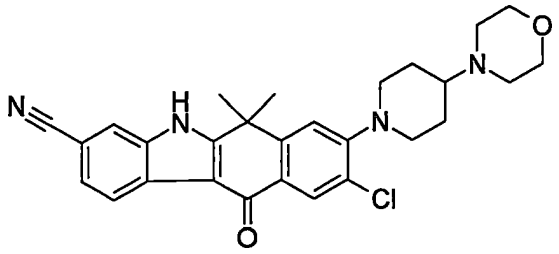
LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 403]

化合物 I6-4

9-氯-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與 4-六氫吡啶-4-基-嗎啉，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.75(1H, s), 8.28(1H, d, 8.0Hz), 8.07(1H, s), 8.00(1H, s), 7.59(1H, d, 8.0Hz), 7.41(1H, s), 3.55-3.62(4H, m), 3.47-3.56(4H, m), 2.75-2.86(2H, m), 2.45-2.55(4H, m), 2.28-2.39(1H, m), 1.86-1.96(2H, m), 1.76(6H, s), 1.52-1.66(2H, m)

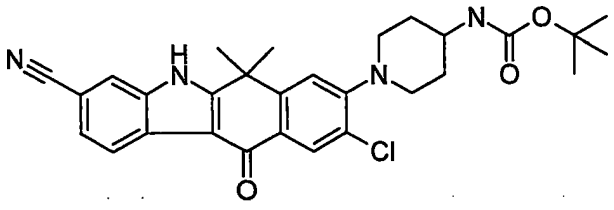
LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.97 分鐘(分析條件 U)

[實施例 404]

化合物 I6-5-1

[1-(9-氯-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-4-基]-胺甲酸第三丁酯



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與六氫吡啶-4-基-胺甲酸第三丁酯，合成標題化合物。

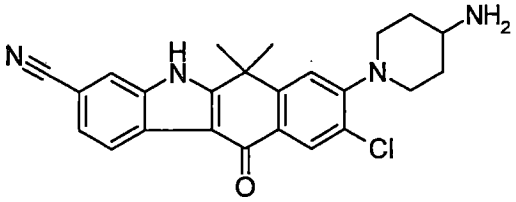
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.27 分鐘(分析條件 U)

[實施例 405]

化合物 I6-5-2

8-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-氯-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 I6-5-1 合成標題化合物。

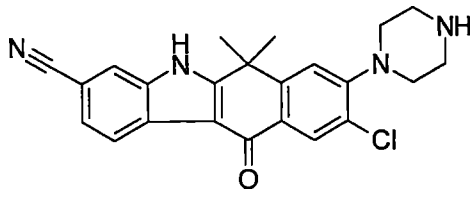
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.12 分鐘(分析條件 U)

[實施例 406]

化合物 I6-6

9-氯-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡咔-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與六氫吡咔，合成標題化合物。

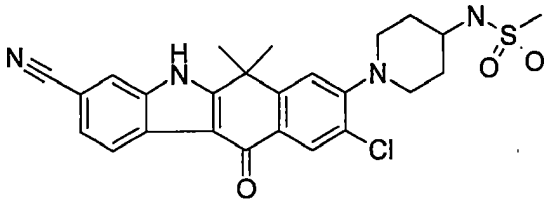
LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.87 分鐘(分析條件 U)

[實施例 407]

化合物 I7-1

N-[1-(9-氯-3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 I6-5-2，合成標題化合物。

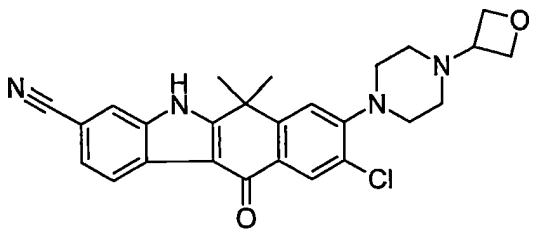
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.62 分鐘(分析條件 U)

[實施例 408]

化合物 I7-2

9-氯-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與 1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.78(1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.07-8.09(1H, s), 7.99-8.02(1H, m), 7.59- 7.62(1H, m), 7.44-7.46(1H, s), 4.54-4.60(2H, m), 4.44-4.51(2H, m),

3.47-3.55(1H, m), 3.16-3.24(4H, m), 2.40-2.55(4H, m), 1.77(6H, s)

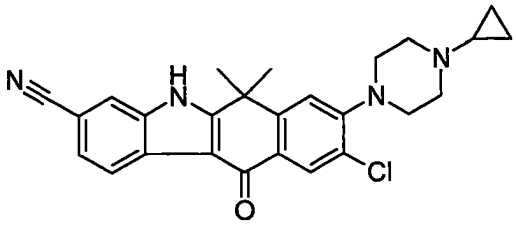
LCMS: m/z 461 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.13 分鐘(分析條件 U)

[實施例 409]

化合物 I7-3

9-氯-8-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 I5 與 1-環丙基六氫吡咔，合成標題化合物。

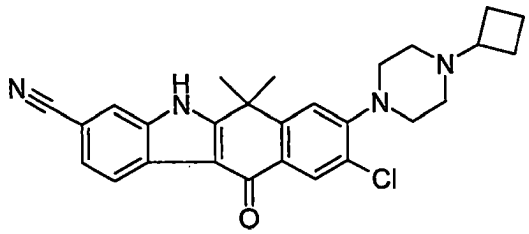
LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.97 分鐘(分析條件 U)

[實施例 410]

化合物 I7-4

9-氯-8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 I6-6

與環丁酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.78(1H, s), 8.29(1H, d, 8.5Hz), 8.08(1H, s), 8.01(1H, s), 7.60(1H, d, 8.5Hz), 7.44(1H, s), 3.17-3.15(4H, m), 2.83-2.76(1H, m), 2.47-2.44(4H, m), 2.04-1.97(2H, m), 1.82(2H, t, 9.8Hz), 1.77(6H, s), 1.70-1.63(2H, m)

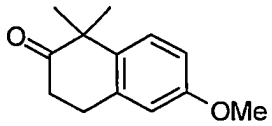
LCMS: m/z 459，461 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.63 分鐘(分析條件 S)

[實施例 411]

化合物 J2

6-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



以與化合物 A2 相同的條件，由 6-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮與甲基碘，合成標題化合物。

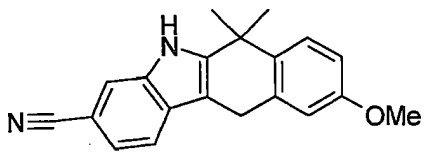
LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.54 分鐘(分析條件 S)

[實施例 412]

化合物 J3-1

9-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E2-1 的合成法相同條件，由化合物 J2 與

3-肼基-苯甲腈，合成標題化合物。

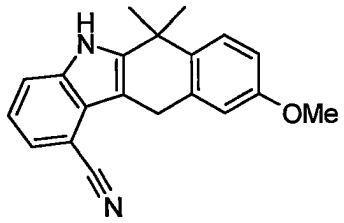
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.73 分鐘(分析條件 S)

[實施例 413]

化合物 J3-2

9-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-1-甲腈



作為化合物 J3-1 合成之際之副生成物，獲得化合物 J3-2。

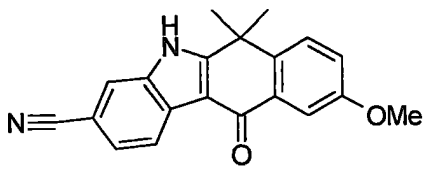
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.67 分鐘(分析條件 S)

[實施例 414]

化合物 J4

9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 J3-1、J3-2(混合物)合成標題化合物。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ ：12.79(1H, s), 8.33(1H, d, J= 8.2Hz), 8.02(1H, s), 7.81(1H, d, J= 8.6Hz), 7.69(1H, d, J= 3.0Hz),

7.63(1H, dd, *J*= 8.3， 1.4Hz), 7.28(1H, dd, *J*= 8.7， 3.0Hz), 3.87(3H, s), 1.74(6H, s).

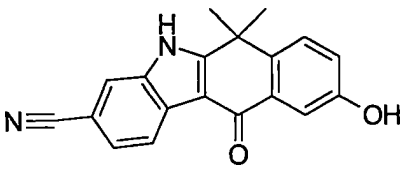
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.25 分鐘(分析條件 S)

[實施例 415]

化合物 J5

9-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 J4 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ：12.75(1H, s), 9.77(1H, s), 8.32(1H, dd, *J*= 8.2, 0.7Hz), 8.01(1H, s), 7.68(1H, d, *J*= 8.6Hz), 7.62(1H, dd, *J*= 8.2, 1.4Hz), 7.58(1H, d, *J*= 2.8Hz), 7.10(1H, dd, *J*= 8.6, 2.8Hz), 1.72(6H, s).

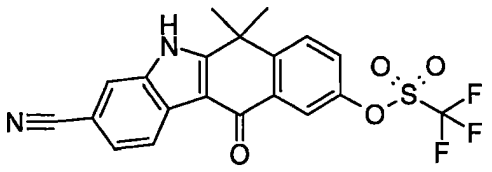
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.75 分鐘(分析條件 S)

[實施例 416]

化合物 J6

三氟-甲烷磺酸 3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 J5 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(DMSO-D$_6$) δ ：12.95(1H, s), 8.31(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.15(2H, m), 8.05(1H, s), 7.87(1H, dd, *J*= 9.0, 2.7Hz), 7.65(1H, d, *J*= 8.2Hz), 1.80(6H, s).

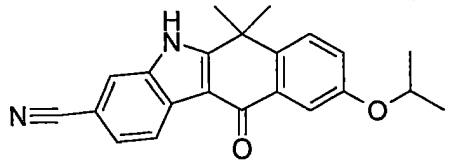
LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.75 分鐘(分析條件 S)

[實施例 417]

化合物 J7-1

9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 J4 與異丙醇合成標題化合物。

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

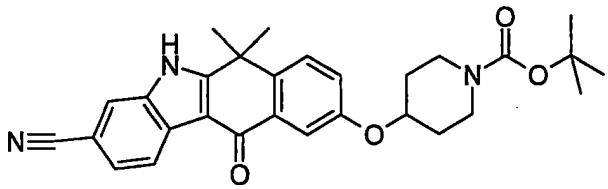
HPLC 停留時間： 3.87 分鐘(分析條件 W)

[實施例 418]

化合物 J7-2-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔

唑-9-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 J5 合成標題化合物。

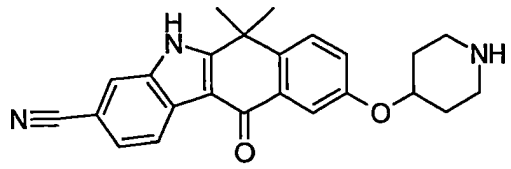
LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.15 分鐘(分析條件 W)

[實施例 419]

化合物 J7-2-2

6,6-二甲基-11-側氧基-9-(六氫吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 J7-2-1 合成標題化合物。

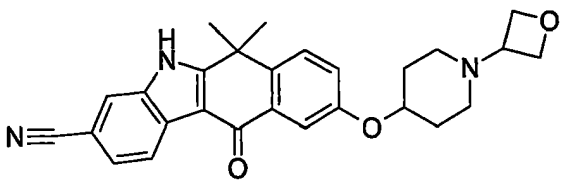
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.48 分鐘(分析條件 W)

[實施例 420]

化合物 J7-2-3

6,6-二甲基-9-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 J7-2-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

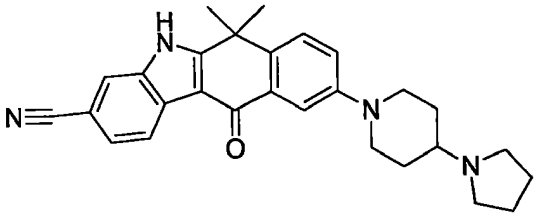
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.61 分鐘(分析條件 W)

[實施例 421]

化合物 J7-3

6,6-二甲基-11-側氧基-9-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 J6 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：13.12(1H, s), 8.32(1H, d, *J*= 8.1Hz), 8.01(1H, s), 7.72(1H, d, *J*= 8.7Hz), 7.68(1H, d, *J*= 2.6Hz), 7.62(1H, dd, *J*= 8.2, 1.2Hz), 7.38(1H, dd, *J*= 9.1，2.8Hz), 3.90(2H, d, *J*= 11.5Hz), 2.76(2H, t, J= 12.2Hz), 2.14(2H, d, *J*= 10.9Hz), 1.91(4H, br)， 1.74(6H, s).

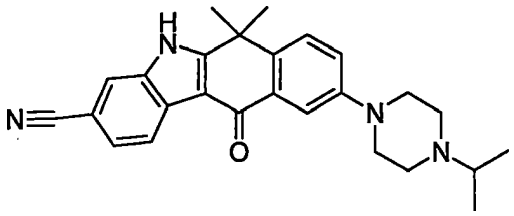
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.35 分鐘(分析條件 S)

[實施例 422]

化合物 J7-4

9-(4-異丙基-六氫吡咿-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 J6 與 1-異丙基-六氫吡咿，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ ：12.80(1H, s), 8.33(1H, d, *J*= 7.6Hz), 8.02(1H, s), 7.66(3H, m), 7.33(1H, d, *J*= 8.2Hz), 3.21(4H, br)， 2.66(5H, m), 1.72(6H, s), 1.02(6H, d, *J*= 6.3 Hz).

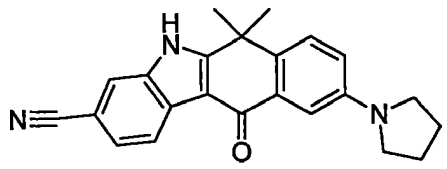
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 423]

化合物 J7-5

6,6-二甲基-11-側氧基-9-吡咯啶-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 J6 與吡咯啶，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：8.24(1H, d, *J*= 8.1Hz),

7.91(1H, s), 7.59(1H, d, *J*= 8.6Hz), 7.45(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.30(1H, d, *J*= 2.6Hz), 6.85(1H, dd, *J*= 8.6， 2.8Hz), 3.31(4H, t, J= 6.3Hz), 1.99(4H, t, J= 6.2Hz), 1.67(6H, s).

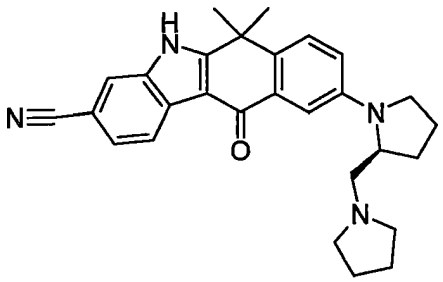
LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 424]

化合物 J7-6

6,6-二甲基-11-側氧基-9-((S)-2-吡咯啶-1-基甲基-吡咯啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 的合成法相同條件，由化合物 J6 與(S)-2-吡咯啶-1-基甲基-吡咯啶，合成標題化合物。

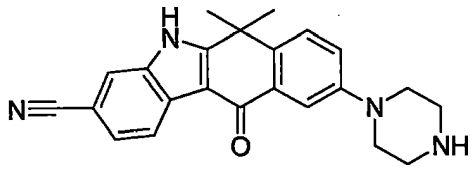
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.50 分鐘(分析條件 S)

[實施例 425]

化合物 J7-7

6,6-二甲基-11-側氧基-9-六氫吡咔-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-10 相同條件，由化合物 J6 與六氫吡啡，合成標題化合物。

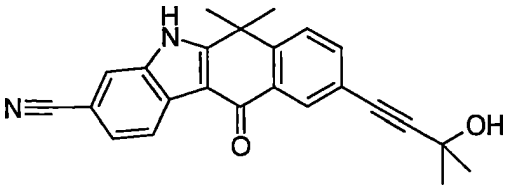
LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.31 分鐘(分析條件 S)

[實施例 426]

化合物 J7-8

9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 J6 合成標題化合物。

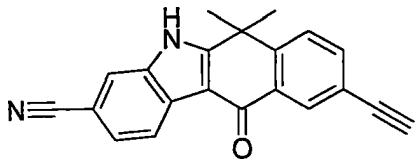
LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.16 分鐘(分析條件 S)

[實施例 427]

化合物 J7-9

9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E4-2-2 的合成法相同條件，由化合物 J7-8 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ : 8.31(1H, d, J= 8.1Hz), 8.23(1H, d, J= 1.8Hz), 8.02(1H, d, J= 1.3Hz), 7.93(1H, d, J= 8.2Hz), 7.78(1H, dd, J= 8.2, 1.8Hz), 7.61(1H, dd, J= 8.1, 1.3Hz), 4.31(1H, s), 1.77(6H, s).

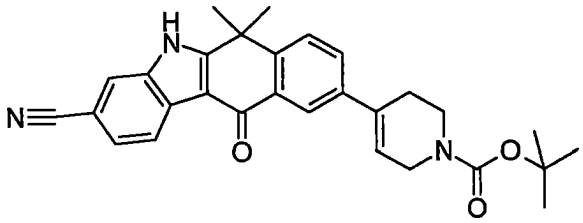
LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 428]

化合物 J7-10-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B2-22-1 的合成法相同條件，由化合物 J6 合成標題化合物。

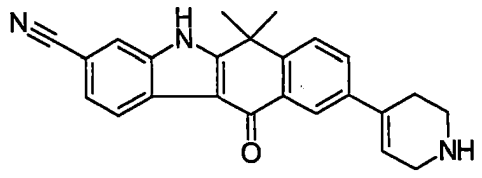
LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.90 分鐘(分析條件 S)

[實施例 429]

化合物 J7-10-2

6,6-二甲基-11-側氧基-9-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)- 6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 J7-10-1 合成標題化合物。

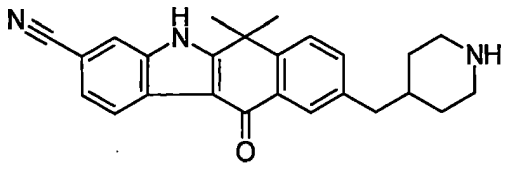
LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.27 分鐘(分析條件 S)

[實施例 430]

化合物 J7-11-1

9-(六氫吡啶-4-基甲基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-25-1、B-2-25-2 的合成法相同條件，由化合物 J6 合成標題化合物。

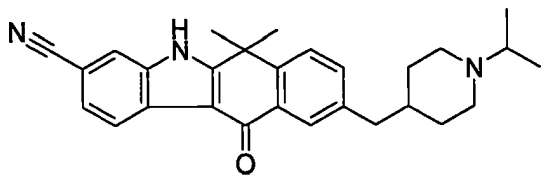
LCMS: m/z 384 [M+H]+

HPLC 停留時間： 1.42 分鐘(分析條件 S)

[實施例 431]

化合物 J7-11-2

9-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基甲基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 J7-11-1 與丙酮，合成標題化合物。

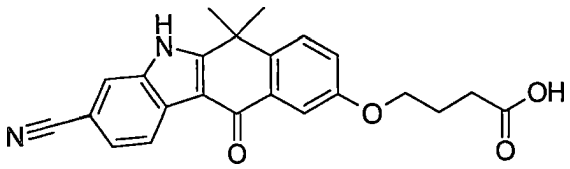
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.79(1H, s), 8.33(1H, d, 7.9Hz), 8.01(1H, s), 7.98(1H, d, 1.8Hz), 7.79(1H, d, 7.9Hz), 7.61(1H, d, 7.9Hz), 7.51-7.49(1H, m), 2.74(2H, d, 11.0Hz), 2.64-2.60(3H, m), 2.04(2H, t, 10.7Hz), 1.77(6H, s), 1.60-1.51(3H, m), 1.23-1.14(2H, m), 0.94(6H, d, 6.7Hz)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[實施例 432]

化合物 J7-12

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-丁酸



9-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 J5, 30 mg, 0.099 mmol)、4-溴-丁酸甲酯(24.9 μl, 0.198 mmol)、碳酸銫(64.5 mg, 0.198 mmol)溶解於 DMA(0.20 ml)，於室溫攪拌 4 小時。反應液中添加水，以乙醚萃取後，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮獲得之黃色固體以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/MeOH)，獲得呈中間體之 4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-丁酸甲酯。

將其溶解於 MeOH(0.50 ml)中，添加氫氧化鈉水溶液(6mol/l)，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液中添加鹽酸(3mol/l)，

以乙醚萃取後，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，獲得白色固體。該白色固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(19.0mg, 70%)。

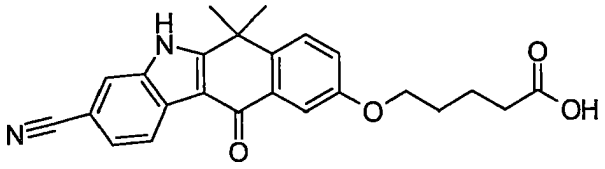
LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.39 分鐘(分析條件 F)

[實施例 433]

化合物 J7-13

5-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-戊酸



以與化合物 J7-12 的合成法相同條件，使化合物 J5 與 5-溴-戊酸甲酯反應，獲得標題化合物(19.5 mg, 64%)。

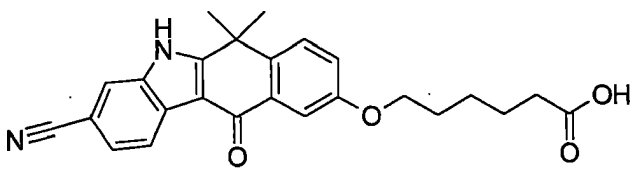
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.49 分鐘(分析條件 F)

[實施例 434]

化合物 J7-14

6-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-己酸



以與化合物 J7-12 的合成法相同條件，使化合物 J5 與

6-溴-己酸乙酯反應，獲得標題化合物(19.6mg, 66%)。

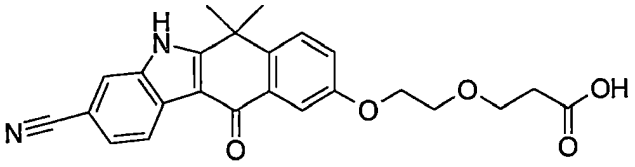
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.61 分鐘(分析條件 F)

[實施例 435]

化合物 J7-15

3-[2-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-乙氧基]-丙酸



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，使化合物 JJ2 與 3-(2-羥基-乙氧基)-丙酸第三丁酯反應，獲得 3-[2-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-乙氧基]-丙酸第三丁酯。

將其溶解於 DMA(0.30 ml)中，添加氰化銅(25.5 mg, 0.285 mmol)，以微波照射條件化，於 200℃ 攪拌 1 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨後、以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所得之殘餘物溶解於二氯甲烷(0.75 ml)中。對其添加 TFA(250 μl)，於室溫攪拌 5 分鐘後，反應液減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/MeOH)，獲得標題化合物(5.6mg, 14%)。

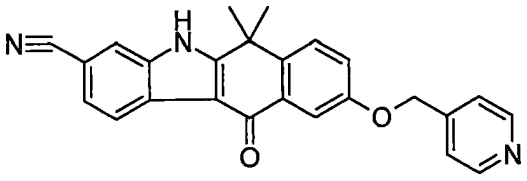
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.31 分鐘(分析條件 F)

[實施例 436]

化合物 J7-16

6,6-二甲基-11-側氧基-9-(吡啶-4-基甲氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 J5 與吡啶-4-基-甲醇，獲得標題化合物(淡黃色固體，6.1mg，31%)。

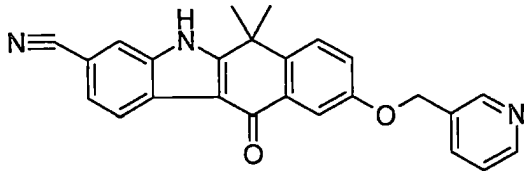
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.97 分鐘(分析條件 F)

[實施例 437]

化合物 J7-17

6,6-二甲基-11-側氧基-9-(吡啶-3-基甲氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 JJ3-1 的合成法相同條件，由化合物 J5 與吡啶-3-基-甲醇，獲得標題化合物(淡黃色固體，7.9mg，38%)。

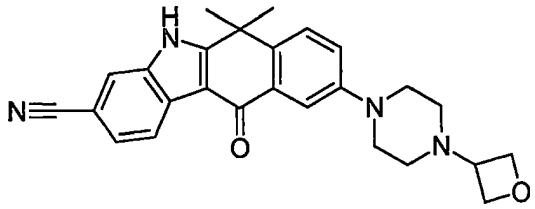
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.99 分鐘(分析條件 F)

[實施例 438]

化合物 J8-1

6,6-二甲基-9-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 J7-7 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

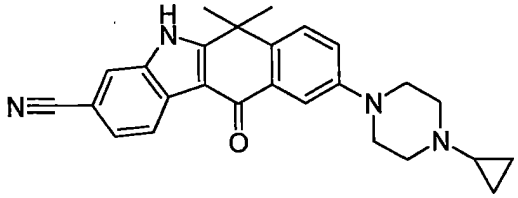
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.31 分鐘(分析條件 S)

[實施例 439]

化合物 J8-2

9-(4-環丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 J7-7 與(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷，合成標題化合物。

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

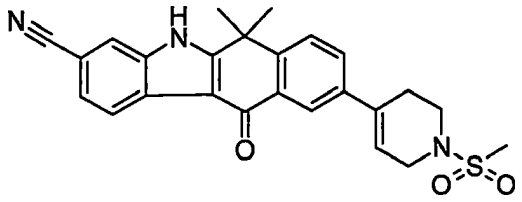
HPLC 停留時間： 1.39 分鐘(分析條件 S)

[實施例 440]

化合物 J8-3

9-(1-甲磺醯基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側

氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 J7-10-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.81(1H, s), 8.33(1H, d, 7.9Hz), 8.26(1H, d, 2.4Hz), 8.01(1H, s), 7.88-7.81 (2H, m), 7.61(1H, d, 7.9Hz), 6.36(1H, s), 3.93(2H, d, 3.0Hz), 3.45(2H, t, 5.8Hz), 2.97(3H, s), 2.73-2.70(2H, m), 1.78(6H, s)

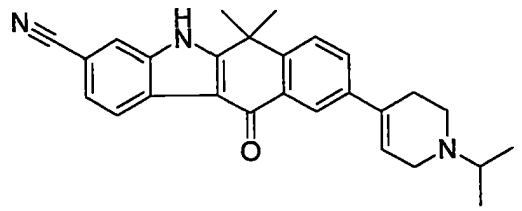
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.15 分鐘(分析條件 S)

[實施例 441]

化合物 J8-4

9-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 J7-10-2 與丙酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ：12.82(1H, s), 8.33(1H, d, 7.9Hz), 8.22(1H, d, 1.8Hz), 8.02(1H, s), 7.84(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, dd, 8.2, 2.1Hz), 7.62(1H, d, 7.9Hz), 6.32(1H, t,

3.7Hz), 3.23-3.20(2H, m), 2.83- 2.76(1H, m), 2.72(2H, t, 5.5Hz), 2.56-2.54(2H, m), 1.78(6H, s), 1.06(6H, d, 6.7Hz)

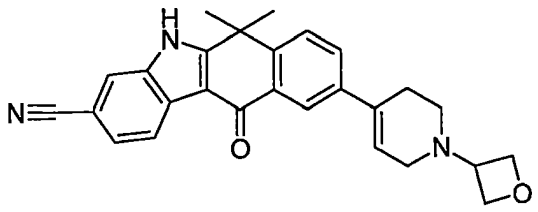
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 442]

化合物 J8-5

6,6-二甲基-9-(1-氧雜環丁烷-3-基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 相同條件，由化合物 J7-10-2 與氧雜環丁烷-3-酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D_6) δ ：12.81(1H, br.s), 8.34(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.22(1H, d, *J*= 1.8Hz), 8.03(1H, s), 7.76-7.90(2H, m), 7.64(1H, dd, *J*= 8.2, 1.8Hz), 6.25- 6.34(1H, m), 4.60(2H, dd, *J*= 6.6, 6.0Hz), 4.52(2H, dd, *J*= 6.6， 6.0Hz), 3.57(1H, t, J= 6.0Hz), 3.03(2H, m), 2.55(4H, m), 1.77(6H, s).

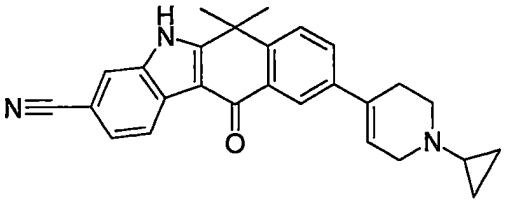
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.34 分鐘(分析條件 S)

[實施例 443]

化合物 J8-6

9-(1-環丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 相同條件，由化合物 J7-10-2 與(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷，合成標題化合物。

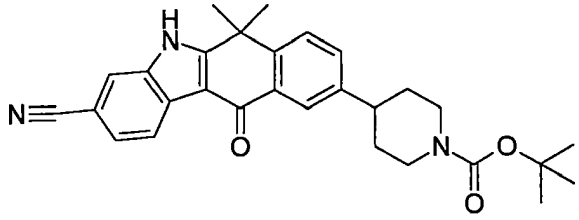
LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.36 分鐘(分析條件 S)

[實施例 444]

化合物 J9-1

4-(3-氰基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 J7-10-1 合成標題化合物。

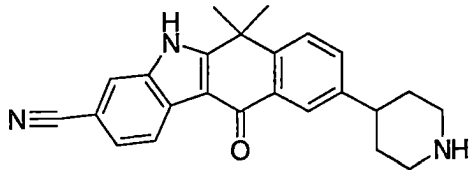
LCMS: m/z 414、470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.83 分鐘(分析條件 S)

[實施例 445]

化合物 J9-2

6,6-二甲基-11-側氧基-9-六氫吡啶-4-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 J9-1 合成標題化合物。

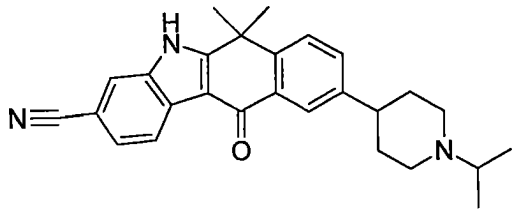
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.30 分鐘(分析條件 S)

[實施例 446]

化合物 J9-3

9-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A9-1 的合成法相同條件，由化合物 J9-2 與 2-溴丙烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D_6) δ ：12.83(1H, s), 8.34(2H, d, J= 8.1Hz), 8.05(2H, m), 7.82(1H, d, J= 8.1Hz), 7.61(2H, m), 3.02(2H, br), 2.42(2H, br), 1.76(6H, s), 1.06(6H, d, J= 6.4 Hz).

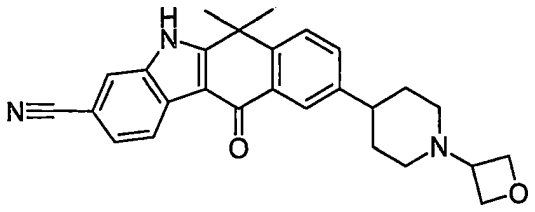
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.45 分鐘(分析條件 S)

[實施例 447]

化合物 J9-4

6,6-二甲基-9-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 相同條件，由化合物 J8-5 合成標題化合物。

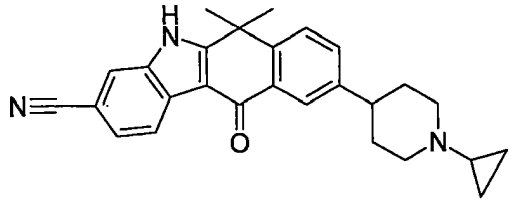
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.26 分鐘(分析條件 S)

[實施例 448]

化合物 J9-5

9-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 相同條件，由化合物 J8-6 合成標題化合物。

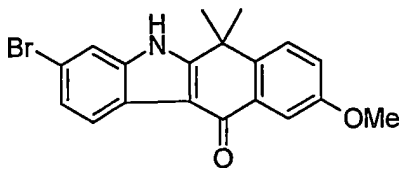
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 449]

化合物 JJ1

3-溴-9-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



6-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物J2,2.15g, 10.5mmol)及3-溴苯基聯胺鹽酸鹽(3.11g, 1.3等量)溶解於乙酸(12mL)中，氮氛圍下於100℃攪拌2.5小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮。所得殘餘物溶解於 THF(30mL)及水(3mL)中，於 0℃添加DDQ(5.96g, 2.5 等量)，於室溫攪拌整夜。反應液中添加MTBE，以 0.5N 氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮，所得之殘餘物以 MTBE 洗淨，獲得標題化合物(褐色固體, 1.80g, 46%)。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.4(1H, s), 8.12(1H, d, J= 8.6Hz), 7.79(1H, d, J= 8.9Hz), 7.67-7.68(2H, m), 7.40(1H, dd, J= 1.7， 8.6Hz), 7.26(1H, dd, J= 2.6， 8.9Hz), 3.86(3H, s), 1.72(6H, s),

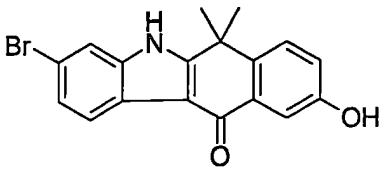
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC停留時間： 6.45分鐘(分析條件H)

[實施例 450]

化合物 JJ2

3-溴-9-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-9-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 JJ1,1.50g, 4.05mmol)及氯化吡啶鎓(15.2g, 32.5 等量)於 160℃攪拌 12 小時。放冷後，添加水及乙酸乙酯且過濾所得懸濁液，有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮，所得之殘餘物以 MTBE 洗淨，獲得標題化合物(褐色固體, 1.47g, 100%)。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.4(1H, s), 9.71(1H, s), 8.11(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.64-7.68(2H, m), 7.57(1H, d, *J*= 3.0Hz), 7.38(1H, dd, *J*= 1.7, 8.2Hz), 7.07(1H, dd, *J*= 3.0, 8.6Hz), 1.69(6H, s),

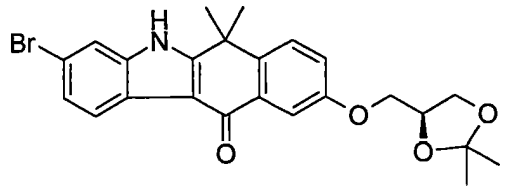
LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.52 分鐘(分析條件 F)

[實施例 451]

化合物 JJ3-1

3-溴-9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-9-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 JJ2,356 mg, 1.00 mmol)及三苯基膦(317

mg, 1.2 等量)中添加 THF(3 ml)，滴下((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-甲醇(148 μL，1.2 等量)及偶氮二羧酸二異丙酯(252μL，1.3 等量)，於 50℃攪拌 2 小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/二氯甲烷)，所得固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(白色粉末, 241.6mg, 51%)。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.4(1H, s), 8.12(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.79(1H, d, *J*= 8.9 Hz)，7.67-7.69(2H, m), 7.40(1H, dd, *J*= 1.8, 8.2Hz), 7.28(1H, dd, *J*= 3.0, 8.9 Hz)，4.41-4.48(1H, m), 4.06-4.17(2H, m), 3.79-3.85(1H, m), 1.72(3H, s), 1.38(3H, s), 1.33(3H, s),

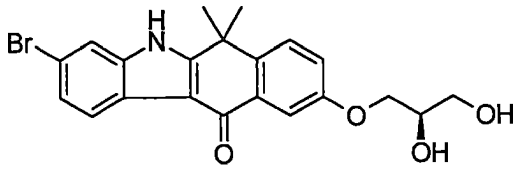
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.08 分鐘(分析條件 F)

[實施例 452]

化合物 JJ3-2

3-溴-9-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-溴-9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 JJ3-1,18.7mg, 0.0398 mmol)溶解於甲醇(1 mL)及 THF(0.3 mL)

中，添加 1N 鹽酸(5 滴)，於 50℃攪拌 1 小時。放冷後減壓濃縮反應液，所得殘餘物中添加二氯甲烷，濾取固體，獲得標題化合物(黃色粉末, 16.8mg, 98%)。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ ：12.43(1H, s), 8.12(1H, d, J= 8.6Hz), 7.78(1H, d, J= 8.9 Hz)，7.67-7.70(2H, m), 7.40(2H, dd, J= 1.8， 8.6Hz), 7.27(2H, dd, J= 2.8， 8.9Hz), 4.43(2H, brs), 4.12(1H, dd, J= 9.9， 4.3Hz), 3.96(1H, dd, J= 9.7， 6.1Hz), 3.85(1H, dd, J= 9.9， 5.6Hz), 3.48(2H, d, J= 5.6Hz), 1.72(6H, s),

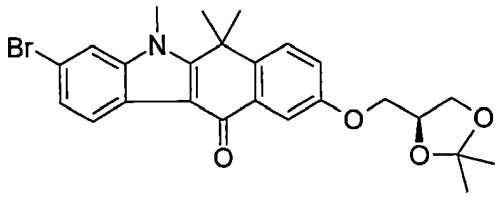
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.02 分鐘(分析條件 F)

[實施例 453]

化合物 JJ4-1

3-溴-9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 JJ3-1,33.2mg, 0.0706mmol)及氫化鈉(60% 於油中, 6.4mg, 2.3 等量)的混合物中，於 0℃添加 DMA (0.55mL)及甲基碘(0.015mL, 3.4 等量)，於室溫攪拌整夜。反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鎂

乾燥、過濾，減壓濃縮，所獲得之固體以 MTBE 洗淨，獲得標題化合物(白色固體, 31.2mg, 91%)。

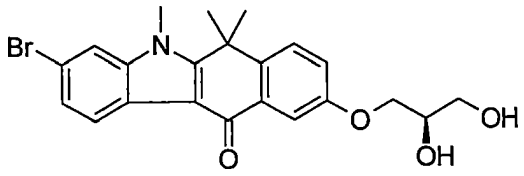
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.34 分鐘(分析條件 F)

[實施例 454]

化合物 JJ4-2

3-溴-9-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 JJ3-2 的合成法相同條件，由化合物 JJ4-1，獲得標題化合物(黃色固體, 13.3mg, 83%)。

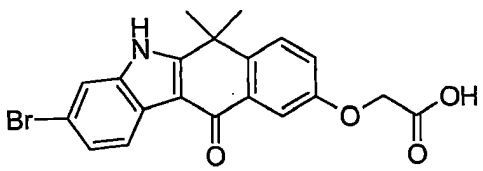
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.47 分鐘(分析條件 F)

[實施例 455]

化合物 JJ5

(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-乙酸



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 JJ2 與羥基-乙酸甲酯獲得(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫

-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-乙酸甲酯。將其溶解於MeOH(0.35 ml)中，添加氫氧化鈉水溶液(6mol/l)，於室溫攪拌10分鐘。反應液中添加鹽酸(3mol/l)，以乙醚萃取後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，獲得白色固體。該白色固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(11.2 mg, 48%)。

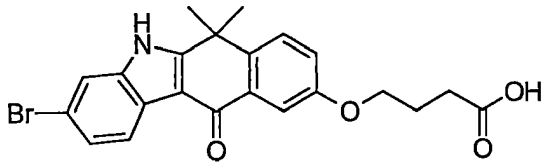
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC停留時間： 2.50分鐘(分析條件F)

[實施例456]

化合物JJ6

4-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-丁酸



3-溴-9-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 JJ2,20mg, 0.056mmol)、4-溴-丁酸甲酯(7.0μl, 0.056mmol)、碳酸銫(36.6mg, 0.112mmol)溶解於 DMA(0.09 ml)，於室溫攪拌1小時。之後，添加4-溴-丁酸甲酯(7.0μl, 0.056mmol)，於室溫攪拌3小時後，於45℃攪拌30分鐘。反應液中添加水，以乙醚萃取後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得 4-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-基氧基)-丁酸甲酯。將其溶解於 MeOH(0.50 ml)中，添加氫氧化鈉水溶液(6mol/l)，於室溫攪拌10分鐘。

反應液中添加鹽酸(3mol/l)，以乙醚萃取後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，獲得白色固體。該白色固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(6.1mg, 25%)。

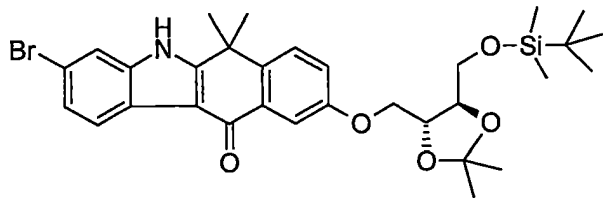
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.65 分鐘(分析條件 F)

[實施例 457]

化合物 JJ7-1

3-溴-9-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 JJ2 與[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇，獲得標題化合物(白色固體, 111.5mg, 65%)。

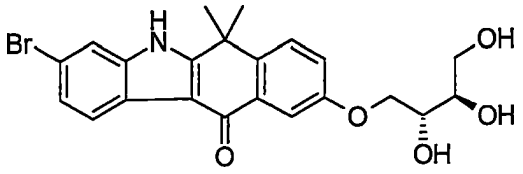
LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 4.04 分鐘(分析條件 F)

[實施例 458]

化合物 JJ7-2

3-溴-6,6-二甲基-9-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



3-溴-9-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 JJ7-1,13.7mg, 0.0223mmol)溶解於 THF(0.15mL)及甲醇(0.1mL)中，添加 0.5M 硫酸(0.05mL)，於 60℃攪拌 3 小時。放冷後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液後以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗淨。以硫酸鎂乾燥、過濾，減壓濃縮，所得固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(白色固體, 8.4mg, 82%)。

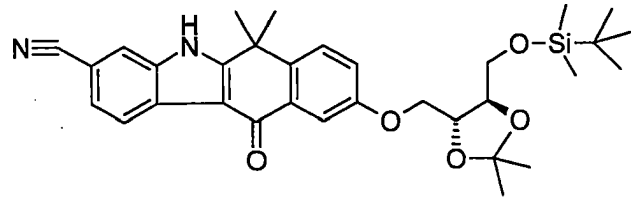
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.18 分鐘(分析條件 F)

[實施例 459]

化合物 JJ8-1

9-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)- 2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成相同手法，由化合物 JJ7-1 與[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)- 2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇，獲得標題化合物(11.1mg,

50%)。

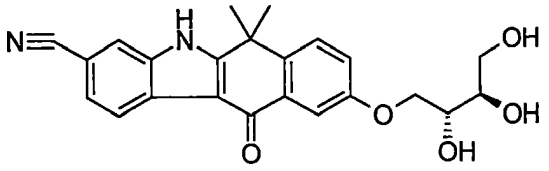
LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.84 分鐘(分析條件 F)

[實施例 460]

化合物 JJ8-2

6,6-二甲基-11-側氧基-9-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 JJ7-2 的合成法相同條件，由 9-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 JJ8-1)，獲得標題化合物(白色固體, 7.8mg, 97%)。

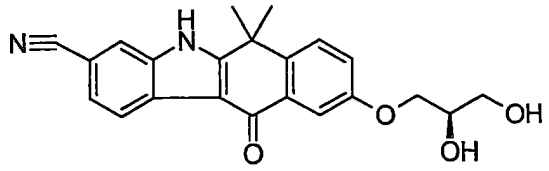
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.92 分鐘(分析條件 F)

[實施例 461]

化合物 JJ9-1

9-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



3-溴-9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮(化合物JJ3-1,49.5mg, 0.105mmol)及氰化銅(90%、35.3mg, 3.4等量)中添加DMA(0.5mL),氮氛圍下,於200℃照射微波1小時。放冷後,添加水,以乙酸乙酯萃取。濾除不溶物,有機層以食鹽水洗淨,以硫酸鎂乾燥、過濾,減壓濃縮,所得之殘餘物以薄層矽膠管柱板予以精製(甲醇/二氯甲烷),獲得標題化合物(白色固體, 8.5mg, 22%)。

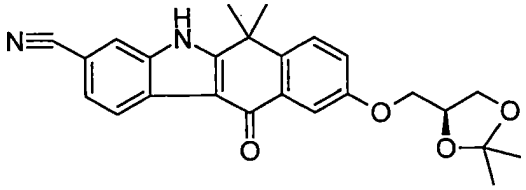
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC停留時間: 2.02分鐘(分析條件F)

[實施例462]

化合物JJ9-2

9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)- 6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呫唑-3-甲腈



作為合成化合物JJ9-1之際的副生成物,,獲得標題化合物(白色固體, 24.8mg, 57%)。

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

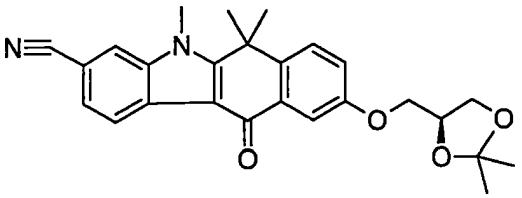
HPLC停留時間: 2.81分鐘(分析條件F)

[實施例463]

化合物JJ9-3

9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)- 5,6,6-

三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 JJ4-1 的合成法相同條件，由 9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 JJ9-2)，獲得標題化合物(17.0mg, 84%)。

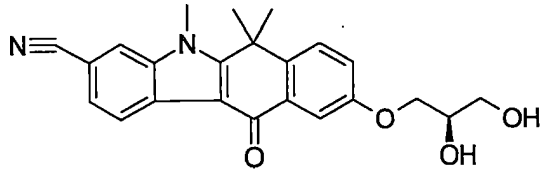
LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.00 分鐘(分析條件 F)

[實施例 464]

化合物 JJ9-4

9-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 JJ3-2 的合成法相同條件，由 9-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(JJ9-3)， 獲得標題化合物(白色固體, 12.1mg, 90%)。

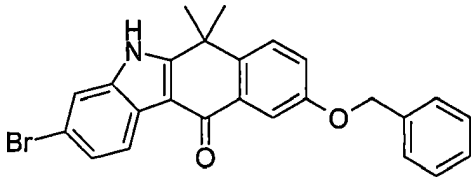
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.13 分鐘(分析條件 F)

[實施例 465]

化合物 JJ10-1

9-苄基氧基-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 JJ2 與苄基溴，合成標題化合物(18.2mg, 61%)。

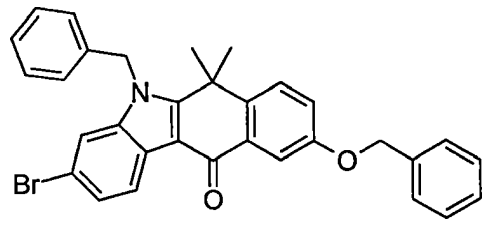
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.68 分鐘(分析條件 D)

[實施例 466]

化合物 JJ10-2

5-苄基-9-苄基氧基-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



作為化合物 JJ10-1 合成之際的副生成物，獲得標題化合物(5.3mg, 21%)。

LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

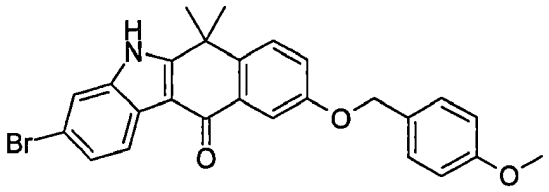
HPLC 停留時間： 3.17 分鐘(分析條件 D)

[實施例 467]

化合物 JJ10-3

3-溴-9-(4-甲氧基-苄基氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]

咔唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，使化合物 JJ2 與(4-甲氧基苯基)-甲醇反應，合成標題化合物(7.5 mg, 28%)。

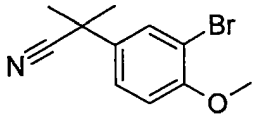
LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.70 分鐘(分析條件 D)

[實施例 468]

化合物 K2

2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙腈



第三丁氧基鉀(15.35g, 3 當量)的 THF 懸濁溶液中添加(3-溴-4-甲氧基苯基)乙腈(化合物 K1,10g, 0.044 mmol)，於 0℃攪拌 1 小時後，添加甲基碘(8.26ml, 3 當量)，於室溫攪拌 1 小時。反應液中添加飽和氯化銨水溶液與水，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(無色油狀物, 11.24g, 100%)。

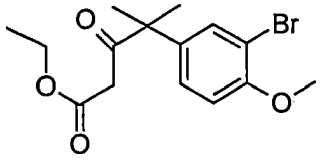
^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ : 7.69(1H, d, J= 2.5Hz), 7.50(1H, dd, J= 8.6, 2.5Hz), 7.16(1H, d, J= 8.6Hz), 3.86(3H, s), 1.67(6H, s).

HPLC 停留時間： 2.30 分鐘(分析條件 S)

[實施例 469]

化合物 K3

4-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯



鋅(5.72g, 2 當量)的 THF 懸濁溶液中添加甲烷磺酸(25.6μl, 0.01 當量)且於 80℃攪拌 10 分鐘後，添加 2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙腈(10g, 39.35mmol)的 THF 溶液。費時 1 小時對其添加溴乙酸乙酯(11.07ml, 1.6 當量)後，再攪拌 30 分鐘。反應液中添加 4M 鹽酸，於室溫攪拌整夜，以乙酸乙酯萃取且有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(橙色油狀物, 9.74g, 72%)。

^{1}H-NMR(270MHz, CDCl3) δ：7.46(1H, d, J= 2.5Hz), 7.16(1H, dd, J= 8.6, 2.5Hz), 6.89(1H, d, J= 8.6Hz), 4.17-4.08(2H, m), 3.90(3H, s), 3.26(2H, s), 1.49(6H, s), 1.23(3H, t, J= 7.2 Hz).

LCMS: m/z 343、345 $[M+H]^+$

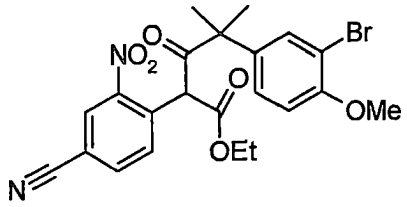
HPLC 停留時間： 2.64 分鐘(分析條件 S)

[實施例 470]

化合物 K4

4-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-(4-氰基-2-硝基-苯基)-4-甲基-3-

側氧基-戊酸乙酯



4-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯(化合物 K3, 10.3g, 30.01mmol)溶解於 DMF(80mL)中，添加碳酸銫(24.4g, 2.5 等量)、4-氯-3-硝基-苯甲腈(7.12g, 1.3 等量)，於 45℃攪拌 4 小時。反應液注入 1N 鹽酸水溶液中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，經由減壓濃縮，獲得呈粗生成物之標題化合物(黃色油狀物)。

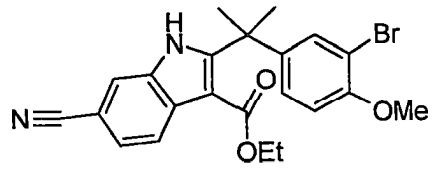
LCMS: m/z 489、491 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.85、3.20 分鐘(分析條件 S)

[實施例 471]

化合物 K5

2-[1-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-6-氰基-1H-吲哚-3-羧酸乙酯



上述所合成之 4-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-(4-氰基-2-硝基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯(化合物 K4)溶解於 THF(140mL)與水(70mL)中，添加 $Na_2S_2O_4$(26.13g, 5.0 等量)，於 50℃攪拌一晝夜。反應液注入飽和食鹽水中，以

乙酸乙酯萃取，有機層以 1M 碳酸鉀水溶液、其次以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以 MeCN(80mL)晶析而精製，獲得標題化合物(黃色固體, 8.20g, 62%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.15(1H, s), 8.07(1H, d, *J*= 8.4Hz), 7.94(1H, s), 7.51(1H, dd, *J*= 8.5, 1.2Hz), 7.33(1H, d, *J*= 2.1Hz), 7.03(1H, dd, *J*= 8.7, 2.4Hz), 6.96(1H, d, *J*= 8.4Hz), 3.97(2H, q, *J* = 7.3Hz), 3.78(3H, s), 1.80(6H, s), 1.09(3H, t, J= 7.2 Hz).

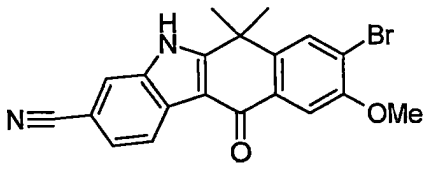
LCMS: m/z 441、443 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.85 分鐘(分析條件 S)

[實施例 472]

化合物 K6

8-溴-9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



五氧化磷-甲烷磺酸(12mL)中，添加 2-[1-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-6-氰基-1H-吲哚-3-羧酸乙酯(化合物 K5, 1.0g, 2.27mmol)，於室溫攪拌 20 分鐘。反應液以 MeCN(20mL)稀釋後，反應液注入水(20mL)中，濾取析出之固體，獲得標題化合物(黃色固體, 763mg, 85%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.84(1H, s), 8.32(1H, d, *J*=

8.1Hz), 8.15(1H, s), 8.03(1H, s), 7.77(1H, s), 7.64(1H, dd, *J*= 8.2, 1.4Hz), 3.97(3H, s), 1.75(6H, s).

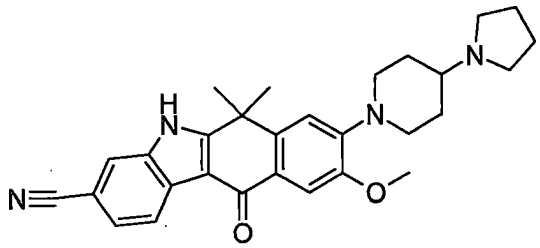
LCMS: m/z 395、397 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.58 分鐘(分析條件 S)

[實施例 473]

化合物 K7-1

9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 K6 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶，合成標題化合物。

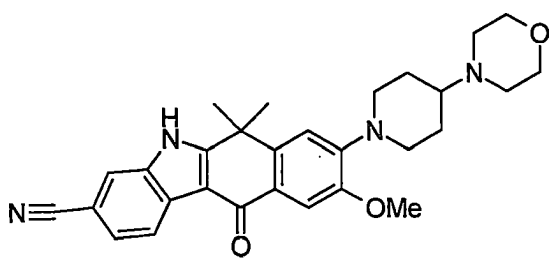
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.37 分鐘(分析條件 S)

[實施例 474]

化合物 K7-2

9-甲氧基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 K6 與 4-六氫吡啶-4-基-嗎啉，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-D$_6$) δ ：12.70(1H, s), 8.31(1H, d, J= 8.2Hz), 7.99(1H, s), 7.63(1H, s), 7.60(1H, dd, J= 8.2, 1.2Hz), 7.16(1H, s), 3.89(3H, s), 3.64(2H, brd), 2.72(2H, brd), 1.91(2H, brd), 1.73(6H, s), 1.57(2H, brd).

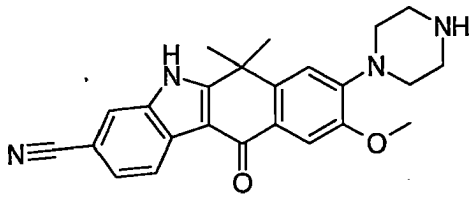
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.33 分鐘(分析條件 S)

[實施例 475]

化合物 K7-3

9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡哄-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 K6 與六氫吡哄，合成標題化合物。

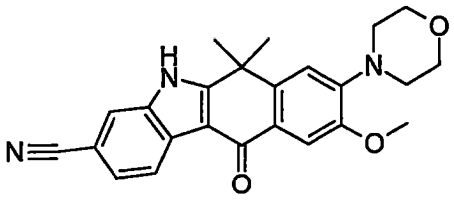
LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.31 分鐘(分析條件 S)

[實施例 476]

化合物 K7-4

9-甲氧基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 K6 與嗎啉，合成標題化合物。

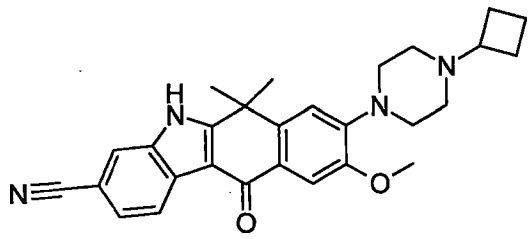
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.10 分鐘(分析條件 S)

[實施例 477]

化合物 K8

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 相同條件，由化合物 K7-3 與環丁酮，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ：12.70(1H, br.s), 8.31(1H, d, *J*= 8.2Hz), 8.00(1H, s), 7.64(1H, s), 7.61(1H, dd, *J*= 8.1, 1.3Hz), 7.16(1H, s), 3.88(3H, s), 3.60(1H, t, J= 6.2Hz), 3.10-3.25(4H, m), 2.77(1H, t, J= 7.1Hz), 2.35-2.51(4H, m), 1.74(6H, s), 1.58-2.08(6H, m).

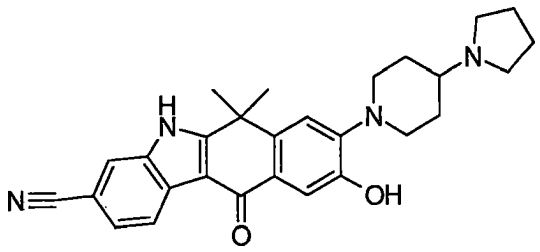
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.45 分鐘(分析條件 S)

[實施例 478]

化合物 K9-1

9-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為合成化合物 K7-1 之際的副生成物，獲得標題化合物。

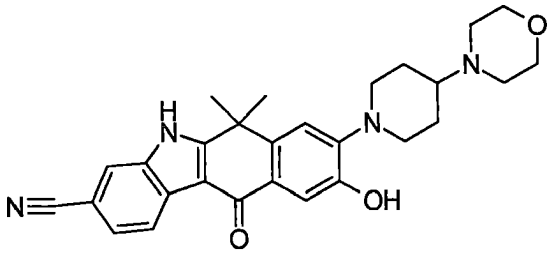
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.22 分鐘(分析條件 S)

[實施例 479]

化合物 K9-2

9-羥基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 K7-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.65(1H, s), 9.61(1H, s), 8.30(1H, d, J= 8.2Hz), 7.98(1H, s), 7.59-7.56(2H, m), 7.10(1H,

s), 3.71(2H, brd, *J*= 11.2Hz), 3.60(4H, m), 2.66(2H, m), 1.88(2H, brd, *J*= 9.7Hz), 1.71(6H, s), 1.57(2H, brd).

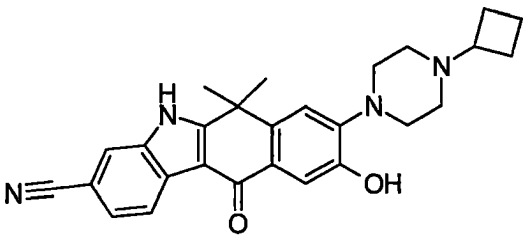
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.20 分鐘(分析條件 S)

[實施例 480]

化合物 K9-3

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 相同條件，由化合物 K8 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.66(1H, br.s), 9.67(1H, s), 8.31(1H, d, *J*= 8.2Hz), 7.98(1H, s), 7.56-7.60(2H, m), 7.09(1H, s), 3.10-3.24(4H, m), 2.77(1H, t, J= 7.5Hz), 2.37-2.49(4H, m), 1.52-2.07(6H, m), 1.72(6H, s).

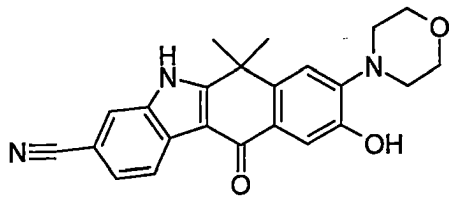
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.31 分鐘(分析條件 S)

[實施例 481]

化合物 K9-4

9-羥基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 K7-4 合成標題化合物。

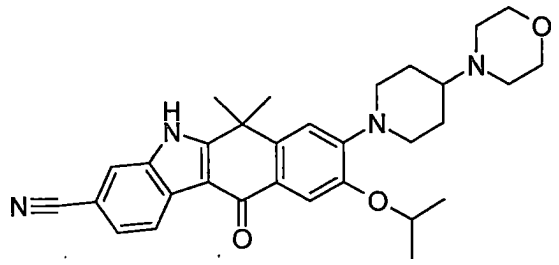
LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.67 分鐘(分析條件 S)

[實施例 482]

化合物 K10-1

9-異丙氧基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 K9-2 與 2-溴丙烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.68(1H, s), 8.30(1H, d, *J*= 8.1Hz), 7.99(1H, s), 7.60(2H, m), 7.14(1H, s), 4.72-4.63(2H, m), 3.71(2H, brd, *J*= 10.7Hz), 3.59(6H, m), 2.68(2H, t, J= 12.9Hz), 2.27(2H, brd), 1.90(2H, brd), 1.73(6H, s), 1.56(2H, br), 1.34(6H, d, *J*= 5.9 Hz).

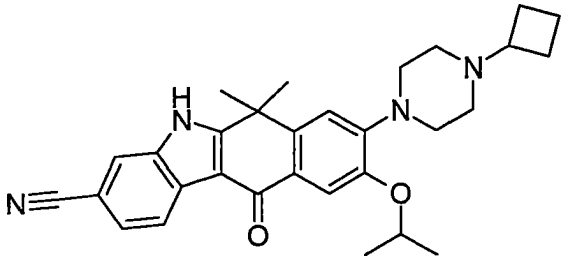
LCMS: m/z 513 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 483]

化合物 K10-2

8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 相同條件，由化合物 K9-3 與 2-碘丙烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：8.29(1H, d, J= 8.1Hz), 7.98(1H, s), 7.56-7.63(2H, m), 7.14(1H, s), 4.62-4.74 (1H, m), 3.10-3.26(4H, m), 2.69-2.85(1H, m), 2.35- 2.48(4H, m), 1.57-2.08(6H, m), 1.73(6H, s), 1.32(6H, d, J= 6.1 Hz).

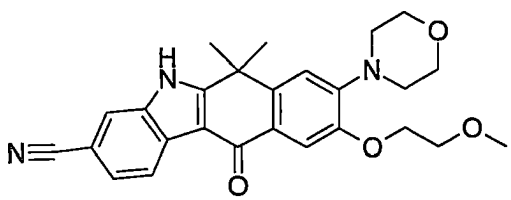
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.65 分鐘(分析條件 S)

[實施例 484]

化合物 K10-3

9-(2-甲氧基-乙氧基)-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 K9-4

與 1-溴-2-甲氧基乙烷，合成標題化合物。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ：12.67(1H, s), 8.30(1H, d, 7.9Hz), 7.98(1H, s), 7.64(1, s), 7.58(1H, d, 7.9Hz), 7.16(1H, s), 4.18-4.22(2H, m), 3.72-3.80(6H, m), 3.35(3H, s), 3.18-3.24(4H, s), 1.74(1H, s)

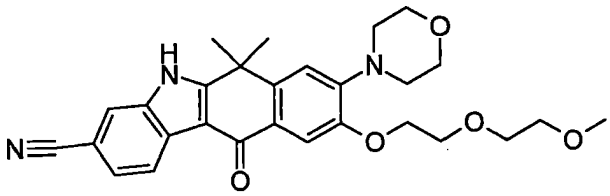
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.23 分鐘(分析條件 W)

[實施例 485]

化合物 K10-4

9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 K9-4 與 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷，合成標題化合物。

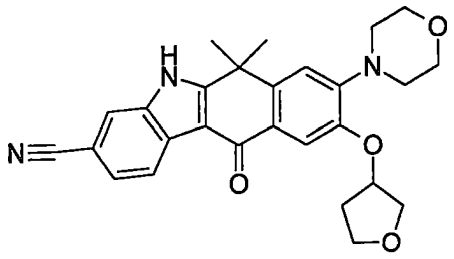
LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.16 分鐘(分析條件 W)

[實施例 486]

化合物 K10-5

6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-9-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 K9-4 與 3-甲磺醯基氧基四氫呋喃，合成標題化合物。

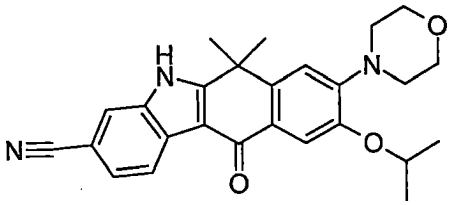
LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 3.20 分鐘(分析條件 W)

[實施例 487]

化合物 K10-6

9-異丙氧基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 K9-4 與 2-溴丙烷，合成標題化合物。

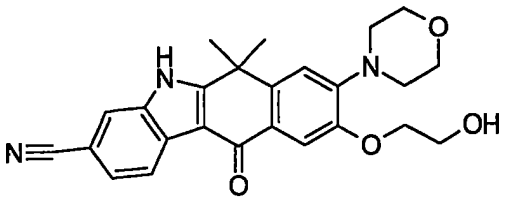
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ ：12.70(1H, br.s), 8.32-8.29(1H, d, 8.08Hz), 8.00(1H, s), 7.63(1H, s), 7.62- 7.59(1H, d, 8.08Hz), 7.16(1H, s), 4.75-4.66(1H, m), 3.77(4H, m) 3.19(4H, m), 1.74(6H, s), 1.35(3H, s), 1.33(3H, s)

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

[實施例 488]

化合物 K10-7

9-(2-羥基-乙氧基)-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 K9-4 與 2-溴乙醇，合成標題化合物。

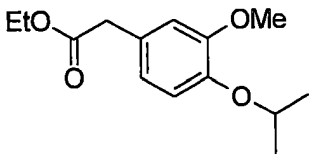
^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ : 12.71(1H, br.s), 8.33-8.30(1H, d, 8.08Hz), 8.00(1H, s), 7.63(1H, s), 7.62- 7.59(1H, d, 8.08Hz), 7.16(1H, s), 4.13-4.09(2H, t, 4.61Hz), 3.81-3.78(2H, t, 4.61Hz), 3.78(4H, m) 3.23 (4H, m), 1.75(6H, s)

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

[實施例 489]

化合物 L2-1

(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯



(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯(化合物 L1-1, 3.0g, 14.27mmol)溶解於 DMF(70mL)中，添加 2-碘丙烷(2.9mL, 2.0 等量)、碳酸鉀(3.94g, 2.0 等量)，於 80℃於攪拌一晝夜。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所

得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(黃色油狀物, 2.61g, 73%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ ：6.88(2H, m), 6.74(1H, dd, J= 8.1， 2.1Hz), 4.52-4.43(1H, m), 4.07(2H, q, J = 7.1Hz), 3.72(3H, s), 3.56(2H, s), 1.23(6H, d, J= 6.1Hz), 1.18(3H, t, J= 7.1 Hz).

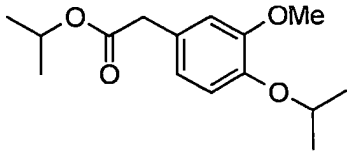
LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.18 分鐘(分析條件 S)

[實施例 490]

化合物 L2-2

(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸 異丙酯



(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙酸(化合物 L1-2, 1.5g, 8.23mmol)溶解於 DMF(30mL)中，添加 2-碘丙烷(3.3mL, 4.0 等量)、碳酸鉀(4.55g, 4.0 等量)，於 80℃攪拌一晝夜。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(黃色油狀物, 1.21g, 55%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ ：6.87(2H, s＋d)， 6.73(1H, dd, J= 8.1， 2.1Hz), 4.94-4.84(1H, m), 4.52-4.43(1H, m), 3.72(3H, s), 3.52(2H, s), 1.23(6H, d, J= 6.1Hz), 1.18(6H, d, J= 6.1 Hz).

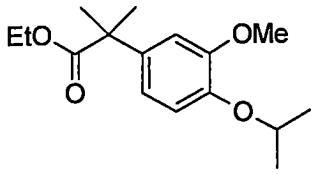
LCMS: m/z 267 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.40 分鐘(分析條件 S)

[實施例 491]

化合物 L3-1

2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯



以與化合物 K2 的合成法相同條件，由化合物 L2-1 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：6.90-6.76(3H, m), 4.53-4.44(1H, m), 4.06(2H, q, J = 7.1Hz), 3.73(3H, s), 1.47(6H, s), 1.23(6H, d, J= 6.1Hz), 1.12(3H, t, J= 7.0 Hz).

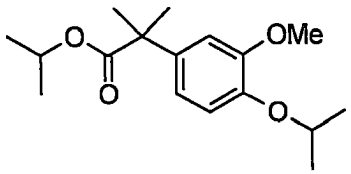
LCMS: m/z 281 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 492]

化合物 L3-2

2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸異丙酯



以與化合物 K2 的合成法相同條件，由化合物 L2-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：6.88(1H, d, J= 8.2Hz),

6.79(2H, m), 4.94-4.84(1H, m), 4.53-4.44(1H, m), 3.72(3H, s), 1.45(6H, s), 1.23(6H, d, *J*= 6.1Hz), 1.12(6H, d, *J*= 6.3 Hz).

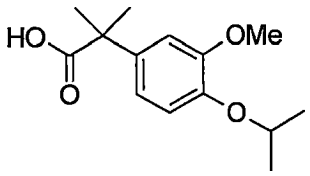
LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.75 分鐘(分析條件 S)

[實施例 493]

化合物 L4

2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸



2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(化合物 L3-1,1.45g, 5.17mmol)溶解於 THF(13mL)、EtOH(13mL)中，添加 1N 氫氧化鈉水溶液(10.3mL, 2.0 等量)，於 80℃攪拌一晝夜。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取。水層以 1N 鹽酸水溶液調成酸性後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(白色固體, 1.10g, 84%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.26(1H, s), 6.90-6.80(3H, m), 4.49(1H, m), 3.73(3H, s), 1.45(6H, s), 1.23(6H, d, *J*= 6.1 Hz).

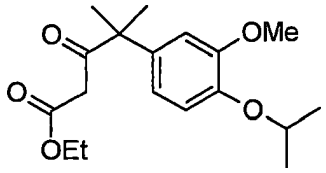
LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.83 分鐘(分析條件 S)

[實施例 494]

化合物 L5

4-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯



2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸(化合物 L4, 1.4g, 5.55mmol)中，添加亞硫醯氯(10mL)，於室溫攪拌 5 小時。經由減壓濃縮，蒸餾去除未反應之亞硫醯氯，獲得對應之酸氯化物。

MeCN(40mL)中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(1.98g, 2.1 等量)、三乙基胺(2.47mL, 3.2 等量)、氯化鎂(1.32g, 2.5 等量)，於室溫攪拌 2 小時。該反應液中，滴下上述所合成之酸氯化物的 MeCN(15mL)溶液，滴下結束後於室溫攪拌一晝夜。經由減壓濃縮，蒸餾去除 MeCN 後，殘餘物中添加 1N 鹽酸水溶液，以甲苯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得之殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得目的物(黃色油狀物,1.45g, 81%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ : 6.94(1H, d, J= 8.2Hz), 6.76(2H, m), 4.56-4.47(1H, m), 4.00(2H, q, J = 7.1Hz), 3.74(3H, s), 3.38(2H, s), 1.41(6H, s), 1.24(6H, d, J= 6.1Hz), 1.12(3H, t, J= 7.3 Hz).

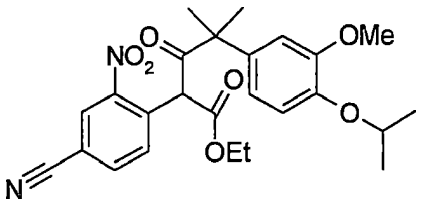
LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.45、3.03 分鐘(分析條件 S)

[實施例 495]

化合物 L6

2-(4-氰基-2-硝基-苯基)-4-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯



以與化合物 K4 的合成法相同條件，由化合物 L5 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：8.35(1H, d, J= 1.8Hz), 8.14(1H, dd, J= 8.2， 1.9Hz), 7.67(1H, d, J= 8.2Hz), 6.68(1H, d, J= 8.4Hz), 6.59(1H, dd, J= 8.4， 2.0Hz), 6.45(1H, d, J= 2.1Hz), 5.44(1H, s), 4.43(1H, m), 4.09(2H, q, J = 7.1Hz), 3.53(3H, s), 1.59(3H, s), 1.35(3H, s), 1.24(6H, d x 2)，1.13(3H, t, J= 7.1 Hz).

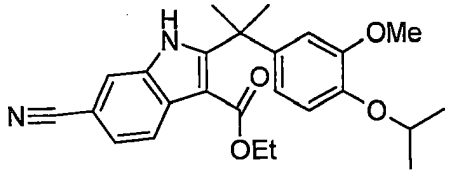
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.85、3.10 分鐘(分析條件 S)

[實施例 496]

化合物 L7

6-氰基-2-[1-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯



以與化合物 K5 的合成法相同條件，由化合物 L6 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.04(1H, s), 8.05(1H, d, J= 8.4Hz), 7.93(1H, s), 7.49(1H, dd, J= 8.4, 1.5Hz), 6.79(2H, m), 6.54(1H, dd, J= 8.3, 1.9Hz), 4.43(1H, t, J= 6.1Hz), 3.94(2H, q, J = 7.0Hz), 3.65(3H, s), 1.81 (6H, s), 1.21(6H, d, J= 5.9Hz), 1.05(3H, t, J= 7.1 Hz).

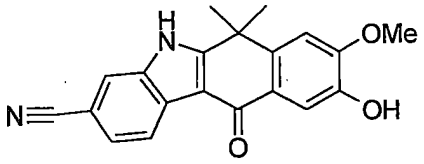
LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.82 分鐘(分析條件 S)

[實施例 497]

化合物 L8-1

9-羥基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6-氰基-2-[1-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯(化合物 L7、1.25g, 2.97mmol)溶解於 MeCN(18mL)中，添加甲烷磺酸(3.75mL)，於 50℃於攪拌 8 小時。反應液中添加己烷，濾取所析出之固體，獲得標題化合物(黃色固體, 185mg, 19%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.67(1H, s), 8.30(1H, d, J= 8.2Hz), 7.99(1H, s), 7.59(2H, m), 7.28(1H, s), 3.93(3H, s), 1.75(6H, s).

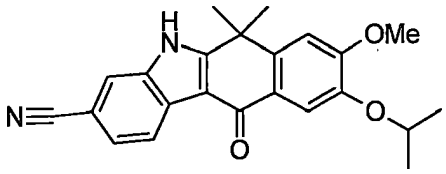
LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 1.73 分鐘(分析條件 S)

[實施例 498]

化合物 L8-2

9-異丙氧基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



於化合物 L8-1 合成之際的濾液中添加水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，獲得標題化合物(紅色非晶型，830mg，75%)。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.72(1H, s), 8.31(1H, d, *J*= 8.4Hz), 8.01(1H, d, *J*= 0.7Hz), 7.66(1H, s), 7.61(1H, dd, *J*= 8.2, 1.4Hz), 7.33(1H, s), 4.65(1H, m), 3.93(3H, s), 1.77(6H, s), 1.32(6H, d, *J*= 6.1 Hz).

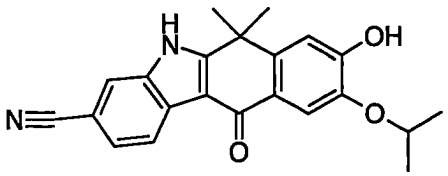
LCMS: m/z 375 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 499]

化合物 L9

8-羥基-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 L8-2 合成標題化合物。

^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ ：12.69(1H, s), 9.69(1H, s), 8.30(1H, d, J= 8.1Hz), 7.99(1H, s), 7.65(1H, s), 7.60(1H, dd, J= 8.2, 1.2Hz), 7.17(1H, s), 4.64(1H, m)， 1.69(6H, s), 1.32(6H, d, J= 6.1 Hz).

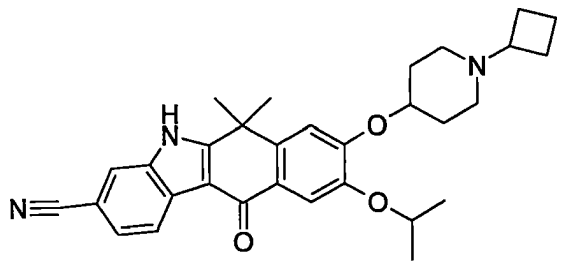
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間： 2.20 分鐘(分析條件 S)

[實施例 500]

化合物 L10-1

8-(1-環丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 L9 與 1-環丁基六氫吡啶-4-醇合成標題化合物。

1H-NMR(270 MHz, CDCl3) δ ：9.31(1H, br.s), 8.54-8.50 (1H, d, 8.08Hz), 7.90(1H, s), 7.77(1H, s), 7.59-7.55 (1H, m), 7.09(1H, s), 4.70-4.61(1H, m), 4.52-4.43(1H, m),

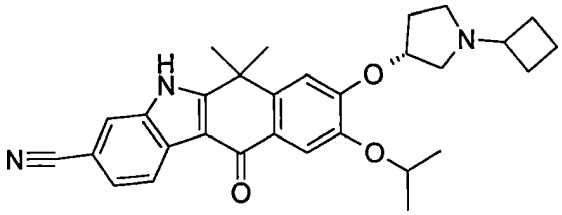
2.79-2.73(1H, m), 2.70-2.60(2H, m), 2.25-2.16(2H, m), 2.09-1.99(4H, m), 1.98-1.88(4H, m), 1.77(6H, s), 1.72-1.58(2H, m), 1.39(3H, s), 1.37(3H, s)

LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

[實施例 501]

化合物 L10-2

8-((R)-1-環丁基-吡咯啶-3-基氧基)-9-異丙氧基-6, 6-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 L9 與(S)-1-環丁基吡咯啶-3-醇合成標題化合物。

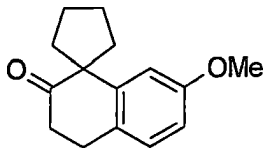
1H-NMR(270 MHz, CDCl3) δ：10.63(1H, br.s), 8.51-8.48 (1H, d, 8.08Hz), 7.89(1H, s), 7.85(1H, s), 7.55-7.51 (1H, m), 6.99(1H, s), 5.03-4.97(1H, m), 4.71-4.62(1H, m), 3.07-292(2H, m), 2.84-2.73(2H, m), 2.64-2.53(1H, m), 2.36-2.23(2H, m), 2.10-1.97(2H, m), 1.83-1.67(2H, m), 1.78(6H, s), 1.53-1.46(2H, m), 1.39(3H, s), 1.37(3H, s)

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

[實施例 502]

化合物 M1

7-甲氧基-3,4-二氫-2H-螺[環戊烷-1,1’-萘]-2-酮



7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A1, 0.5g, 2.84mmol)的 THF(300 ml)溶液中，於 0℃添加氫化鈉(36.4mg, 2.2 當量)，攪拌 20 分鐘後，滴下 1,4-二溴丁烷(0.74ml, 1.2 當量)並於 80℃攪拌 4 小時。反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和氯化銨水溶液洗淨後以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(黃色固體, 0.31g, 47%)。

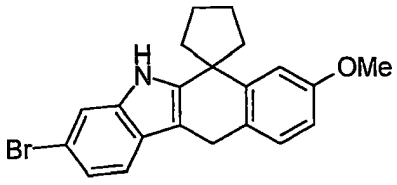
1H-NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ：1.79-1.92(6H, m), 2.42- 2.27(m, 2H), 3.03(t, 2H, J= 6.5Hz), 3.81(t, 2H, J= 6.5Hz), 3.81(s, 3H), 6.73(dd, 1H, J= 2.7Hz, 8.0Hz), 6.83(d, 1H, J = 2.7Hz), 7.09(d, 1H, J = 8.0Hz)

LCMS: m/z 231$[M+H]^+$

[實施例 503]

化合物 M2

3-溴-8-甲氧基-5,11-二氫螺[苯并[b]咔唑-6,1’-環戊烷]



以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 M1 與(3-溴-苯基)-聯胺合成標題化合物。

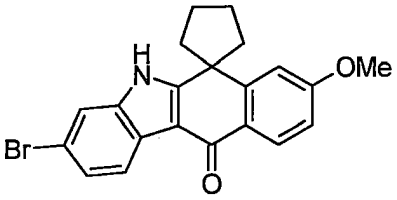
LCMS: m/z 380,382$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.90 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 504]

化合物 M3

3-溴-8-甲氧基螺[苯并[b]咔唑-6,1' -環戊烷]-11(5H)-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 M2 合成標題化合物。

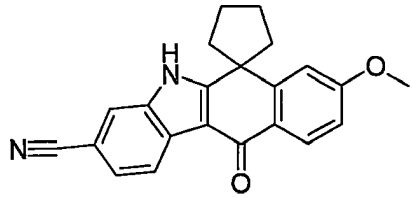
1H-NMR(CDCl3, 300MHz) δ ：2.11-2.51(8H, m), 3.91(s, 3H), 6.98(dd, 1H, J = 2.3Hz, 8.8Hz), 7.01(d, 1H, J = 2.3Hz), 7.41(dd, 1H, J = 1.5Hz, 8.4Hz), 7.57(d, 1H, J = 1.5Hz), 8.30(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.35(d, 1H, J = 8.8Hz), 8.69(s, 1H)

LCMS: m/z 396, 398 $[M+H]^+$

[實施例 505]

化合物 M4

8-甲氧基-11-側氧基-5, 11-二氫螺[苯并[b]咔唑-6, 1' -環戊烷]-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同條件，由化合物 M3 合

成標題化合物。

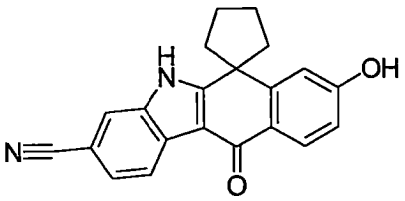
1H-NMR(DMSO-d6, 300MHz) δ：2.14-2.37(m, 8H), 3.90 (s, 3H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.60(dd, 1H, *J* = 1.5Hz, 8.4Hz), 7.95(s, 1H), 8.13(d, 1H, *J* = 9.5Hz), 8.30(d, 1H, *J* = 8.4Hz), 12.24(s, 1H)

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

[實施例 506]

化合物 M5

8-羥基-11-側氧基-5,11-二氫螺[苯并[b]咔唑-6,1'-環戊烷]-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 M4 合成標題化合物。

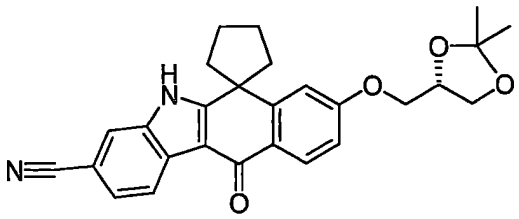
1H-NMR(DMSO-d6,300MHz) δ：2.06-2.39(m, 8H), 6.87(dd, 1H, *J* = 1.9Hz, 8.8Hz), 6.90(d, 1H, *J* = 1.9Hz), 7.57(dd, 1H, *J* = 1.1Hz, 8.0Hz), 7.95(s, 1H), 8.02(d, 1H, *J* = 8.8Hz), 8.30(d, 1H, *J* = 8.0Hz), 10.29(s, 1H), 12.25(s, 1H)

LCMS: m/z 329 [M+H]+

[實施例 507]

化合物 M6-1

(S)-8-((2, 2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)-11-側氧基-5,11-二氫螺[苯并[b]咔唑-6,1'-環戊烷]-3-甲腈

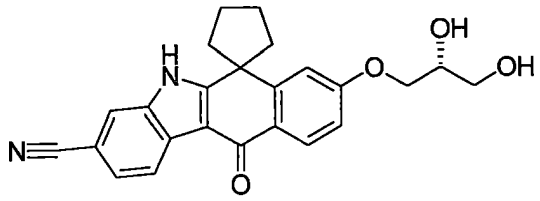


以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 M5 與甲苯-4-磺酸 (R)-2, 2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯，獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 508]

化合物 M6-2

(R)-8-(2,3-二羥基丙氧基)-11-側氧基-5,11-二氫螺[苯并[b]咔唑-6,1’-環戊烷]-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 M6-1 合成標題化合物。

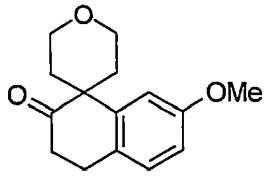
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 509]

化合物 N1

7-甲氧基-2’,3, 3’,4,5’,6’-六氫-2H-螺[萘-1,4’-哌喃]-2-酮



7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A1, 20g, 0.11mol)的 THF(300 ml)溶液中，於 0℃添加氫化鈉(9.9g, 3.7當量)，攪拌 10 分鐘後，滴下 1-溴-2-(2-溴-乙氧基)-乙烷(19ml, 12 當量)於 80℃攪拌 3 小時。反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次後有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(白色固體, 13g, 51%)。

1H-NMR(300MHz, CDCl3) δ：2.07(4H, m), 2.70(t, 2H, 6.8Hz), 3.12(t, 2H, 6.8Hz), 3.81(s, 3H), 3.89(m, 4H), 6.75(dd, 1H, 2.6Hz， 8.3Hz), 6.9(d, 1H, 2.6Hz), 7.0(d, 1H, 8.3Hz)

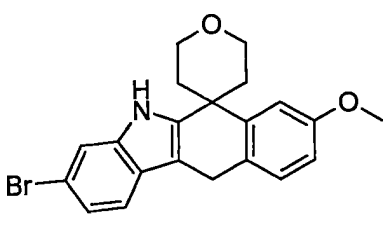
LCMS: m/z 247$[M+H]^+$

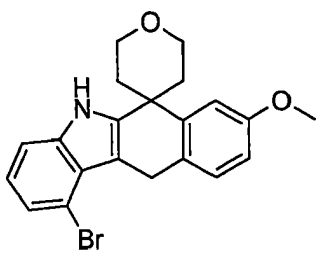
[實施例 510]

化合物 N2-1、化合物 N2-2

3-溴-8-甲氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]

1-溴-8-甲氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]



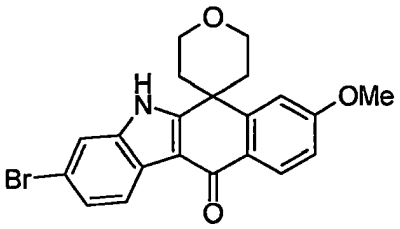


以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 N1 獲得標題化合物呈混合物。

[實施例 511]

化合物 N3

3-溴-8-甲氧基-2’,3’,5’,6’-四氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-11(5H)-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 N2-1 合成標題化合物。

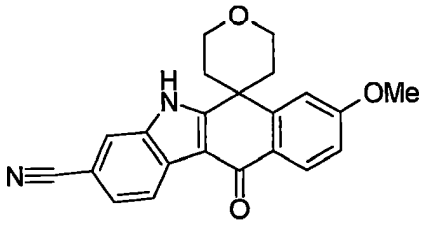
1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ：1.9(2H, m), 2.4(m, 2H), 3.9(s, 3H), 4.0(m, 2H), 4.2(m, 2H), 7.1(dd, 1H, 2.2Hz，8.7Hz), 7.3(m, 2H), 7.8(d, 1H, 2.2Hz), 8.1(d, 2H, 8.7Hz), 11.8(s, 1H)

LCMS: m/z 413$(M+1)^+$

[實施例 512]

化合物 N4

8-甲氧基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同條件，由化合物 N3 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ：1.9(m, 2H), 2.4(m, 2H),

3.9(s, 3H), 4.0(m, 2H), 4.1(m, 2H), 7.1(dd, 1H, 2.2Hz，8.7Hz), 7.4(d, 1H, 2.2Hz), 7.6(dd, 1H, 1.5Hz，8.3Hz), 8.0(s, 1H), 8.1(d, 1H, 8.7Hz), 8.3(d, 1H, 8.3Hz), 12.2(s, 1H)

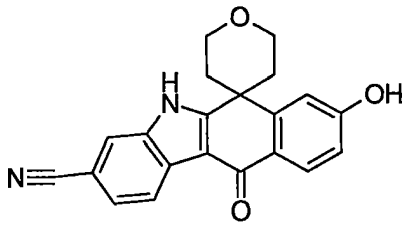
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.80 分鐘(分析條件 U)

[實施例 513]

化合物 N5

8-羥基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 N4 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) ppm 2.0(m, 2H), 2.3(m, 2H), 4.0(m, 2H), 4.1(m, 2H), 6.9(dd, 1H, 1.9Hz, 8.3Hz), 7.3(d, 1H, 1.9Hz), 7.6(dd, 1H, 1.5Hz, 8.3Hz), 8.0(s, 1H), 8.1(d, 1H, 8.3Hz), 8.3(d, 1H, 8.3Hz), 10.3(s, 1H), 12.2(s, 1H)

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

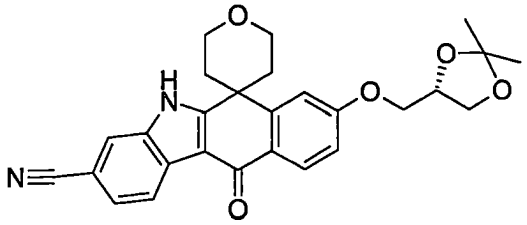
HPLC 停留時間：2.37 分鐘(分析條件 U)

[實施例 514]

化合物 N6-1-1

(S)-8-((2, 2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌

嗪]-3-甲腈



以與化合物 A7-1 相同條件，由化合物 N6-2 與(S)-2, 2-二甲基-4-p-甲苯基氧基甲基-[1,3]二氧雜環戊烷合成標題化合物。

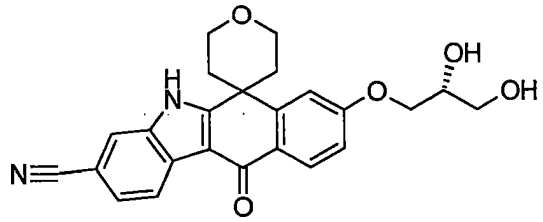
LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.93 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 515]

化合物 N6-1-2

(R)-8-(2,3-二羥基丙氧基)-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 相同條件，由化合物 N6-1-1 合成標題化合物。

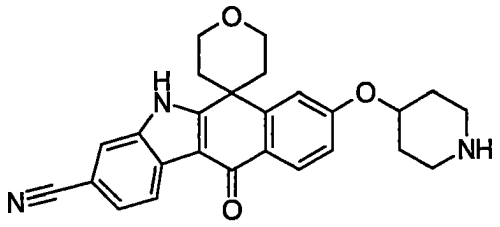
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.52 分鐘(分析條件 S)

[實施例 516]

化合物 N6-2

11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-2',3',5,5',6', 11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A7-1、A8-1 相同條件，由化合物 N5 合成標題化合物。

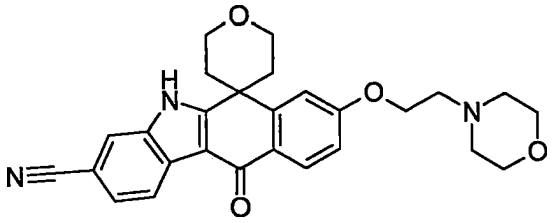
LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 517]

化合物 N6-3

8-(3-(N-嗎啉基)乙氧基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A8-17 相同條件，由化合物 N5 合成標題化合物。

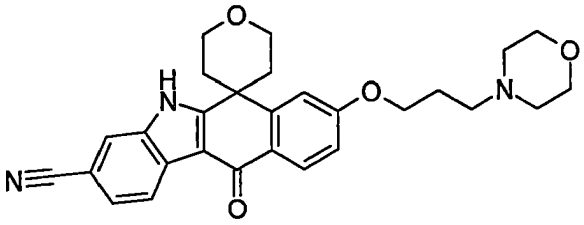
LCMS: m/z 458 $[M+H]+$

HPLC 停留時間：1.33 分鐘(分析條件 S)

[實施例 518]

化合物 N6-4

8-(3-(N-嗎啉基)丙氧基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A8-17 相同條件，由化合物 N5 合成標題化合物。

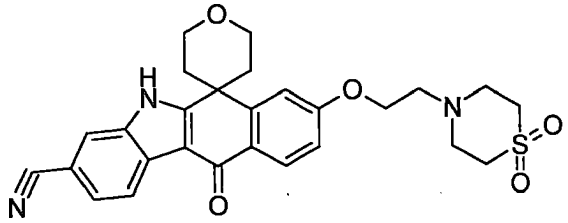
LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.41 分鐘(分析條件 S)

[實施例 519]

化合物 N6-5

3-氰基-8-[2-(1,1-二側氧基-硫嗎啉-4-基)-乙氧基]-6, 6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-磺酸 二甲基醯胺



以與化合物 A8-17 相同條件，由化合物 N5 合成標題化合物。

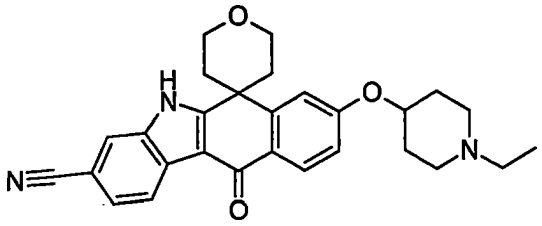
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.53 分鐘(分析條件 S)

[實施例 520]

化合物 N6-6

8-(1-乙基六氫吡啶-4-基氧基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A7-1 相同條件，由化合物 N6-2 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ : 1.02(3H, t, 7.25Hz), 1.18(2H, m), 1.71(2H, m), 1.97(4H, m), 2.27(2H, m), 2.38(3H, m), 2.71(2H, m), 4.03(2H, m), 4.21(2H, m), 4.66(1H, s), 7.13(1H, dd, 8.77Hz, 1.91Hz), 7.39(1H, bs, 1.91Hz), 7.60(1H, d, 8.40Hz), 8.07(1H, s), 8.15(1H, d, 8.40Hz), 8.37(1H, d, 8.01Hz), 12.2(1H, s).

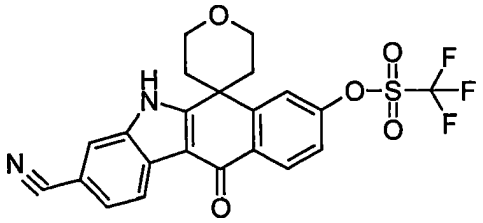
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 521]

化合物 N7

三氟甲烷磺酸 3-氰基-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 N5 合成標題化合物。

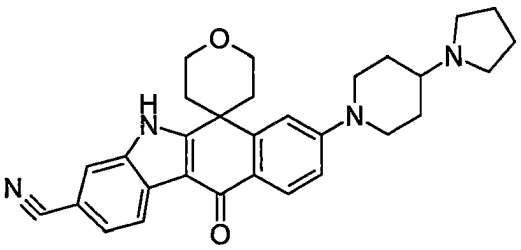
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.58 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 522]

化合物 N8-1

11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 N7 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶合成標題化合物。

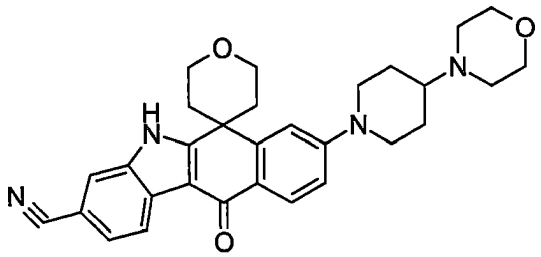
LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.75 分鐘(分析條件 U)

[實施例 523]

化合物 N8-2

8-(4-(N-嗎啉基)六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 N7 與 4-六氫吡啶-4-基-嗎啉合成標題化合物。

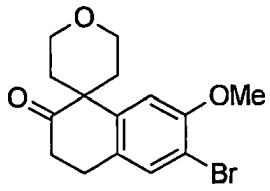
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.70 分鐘(分析條件 U)

[實施例 24]

化合物 O1

6-溴-7-甲氧基-2’，3，3’，4,5’，6’-六氫-2H-螺[萘-1,4’-哌喃]-2-酮



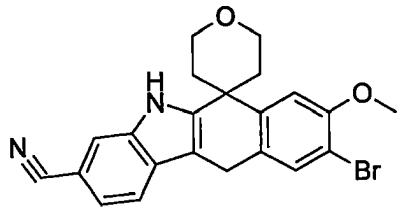
以與化合物 E1 的合成法相同條件，由化合物 N1 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ：2.01(4H, m), 2.66(2H, t, 6.87Hz), 3.08(2H, t, 6.87Hz), 3.62(2H, m), 3.78(2H, m), 3.87(3H, s), 7.00(1H, s), 7.43(1H, s)

[實施例 525]

化合物 O2

9-溴-8-甲氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈

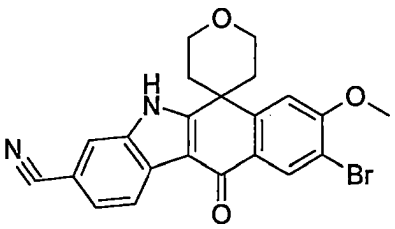


以與化合物 E2-1 的合成法相同條件，由化合物 O1 獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 526]

化合物 O3

9-溴-8-甲氧基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 O2 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.95(2H, d, 14.87Hz), 2.55(2H, m), 4.04(2H, m), 4.09(3H, s), 4.22(2H, m), 7.51(1H, s), 7.63(1H, dd, 8.01Hz, 1.53Hz), 8.09(1H, s), 8.30(1H, s), 8.36(1H, d, 8.01Hz), 12.3(1H, s).

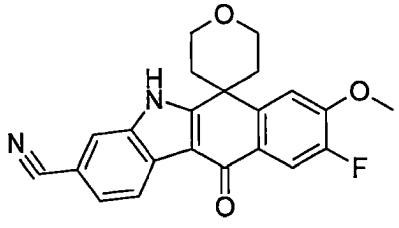
LCMS: m/z 437、439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.65 分鐘(分析條件 U)

[實施例 527]

化合物 O4

9-氟-8-甲氧基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 O5-3 的合成法相同條件，由化合物 O3 合成標題化合物。

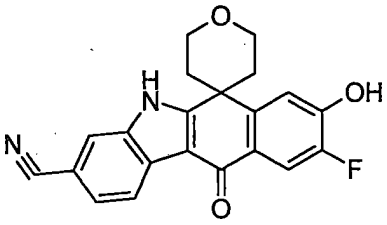
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.29 分鐘(分析條件 S)

[實施例 528]

化合物 O5-1

9-氟-8-羥基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 E3-2 相同條件，由化合物 O4 合成標題化合物。

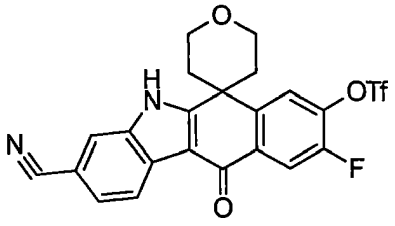
LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.88 分鐘(分析條件 S)

[實施例 529]

化合物 O5-2

三氟甲烷磺酸 3-氰基-9-氟-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 O5-1 合成標題化合物。

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

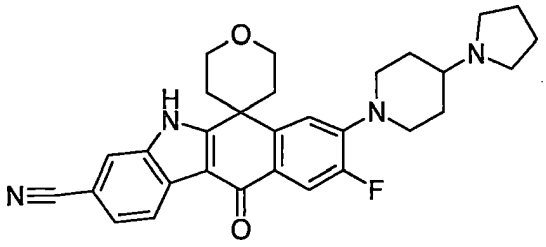
HPLC 停留時間：3.47 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 530]

化合物 O5-3

9-氟-11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈

【化 544】



9-溴-6-四氫哌喃-8-(N-吡咯啶基)六氫吡啶-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呫唑-3-甲腈(化合物 O8-1, 90mg, 0.161mmol)的 THF(0.9 ml)溶液中，於-78℃添加正丁基鋰 THF 溶液(2M-溶液, 0.241ml, 3 當量)，攪拌 30 分鐘後，滴下 N-氟苯磺醯亞胺(152mg, 3 當量)的 THF(1 ml)溶液，升溫至室溫攪拌 18 小時。反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取且有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後以硫酸鎂乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得殘餘物以高速液體層析精製，獲得目的物(白色固體, 0.44mg, 0.5%)。

1H-NMR(CDCl3＋CD3OD， 300MHz) δ：1.75-1.94(m, 11H), 2.02-2.01(m, 2H), 2.30-2.27(m, 1H), 2.75-2.72(m，2H), 2.90-3.00(m，2H), 3.61-3.47(m，4H), 4.01-3.90(m，4H), 7.08(dd, 1H, J= 1，2Hz， 8.4Hz), 7.29(dd, 1H, J= 1，5Hz，8.1Hz), 7.68(d, 1H, J= 12.9Hz), 7.72(s, 1H), 8.22(d, 1H, J =

8.4Hz)

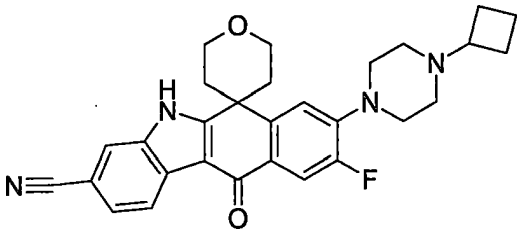
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.95 分鐘(分析條件 U)

[實施例 531]

化合物 O5-4

8-(4-環丁基六氫吡啡-1-基)-9-氟-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 O5-2 與 1-環丁基六氫吡啡合成標題化合物。

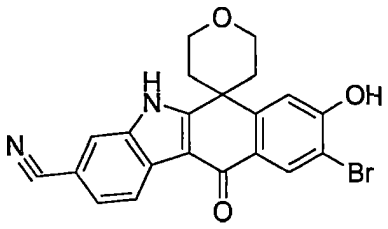
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.97 分鐘(分析條件 U)

[實施例 532]

化合物 O6-1

9-溴-8-羥基-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 O3 合成

標題化合物。

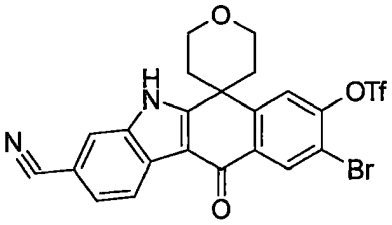
LCMS: m/z 423,425$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.30 分鐘(分析條件 U)

[實施例 533]

化合物 O6-2

三氟甲烷磺酸 9-溴-3-氰基-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-8-基酯



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 O6-1 合成標題化合物。

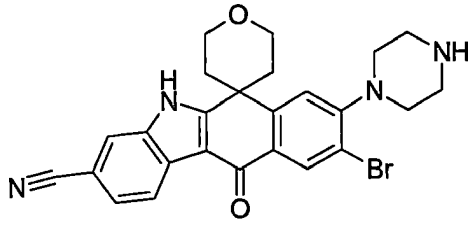
LCMS: m/z 555,557 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.13 分鐘(分析條件 U)

[實施例 534]

化合物 O7-1

9-溴-11-側氧基-8-(六氫吡咔-1-基)-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 O6-2 與六氫吡咔合成標題化合物。

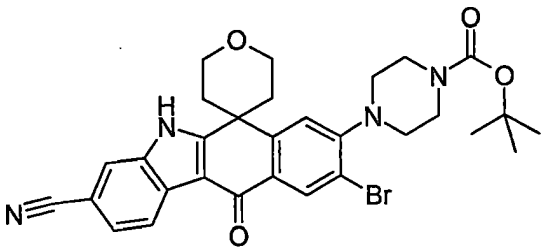
LCMS: m/z 491,493 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 535]

化合物 O7-2

4-(9-溴-3-氰基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-8-基)六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯



9-溴-11-側氧基-8-(六氫吡咔-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈(化合物 O7-1, 250mg, 0.509mmol)與碳酸單-第三丁酯無水物(122mg, 0.560mmol)的二氯甲烷溶液(5mL)中，於 0℃ 添加三乙基胺(0.21ml, 1.53mmol)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(甲醇/二氯甲烷)，獲得白色固體之目的物(212mg, 70%)。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44(9H, s), 1.97(2H, m), 2.44(2H, m), 1.35(4H, m), 3.54(4H, m), 4.06(2H, m), 4.18(2H, m), 7.57(1H, s), 7.63(1H, dd, 8.01Hz, 1.52Hz), 8.08(1H, d, 1.52Hz), 8.31(1H, s), 8.36(1H, d, 8.01Hz), 12.3(1H, s)

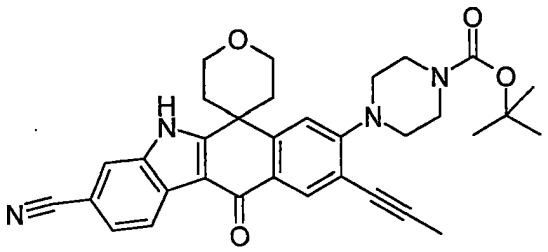
LCMS: m/z 591, 593 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.23 分鐘(分析條件 T)

[實施例 536]

化合物 O7-3

4-(3-氰基-11-側氧基-9-(丙-1-炔基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-8-基)六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 O9-1 的合成法相同條件，由化合物 O7-2 合成標題化合物。

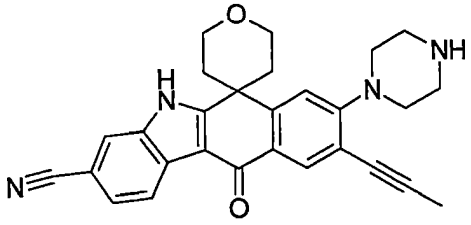
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.92 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 537]

化合物 O7-4

11-側氧基-8-(六氫吡啡-1-基)-9-(丙-1-炔基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 O7-3 合成標題化合物。

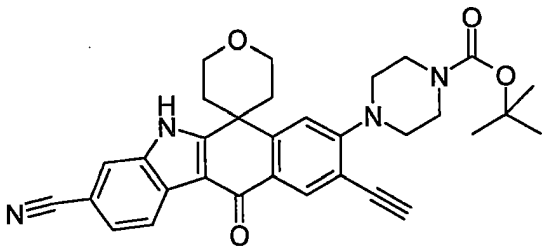
LCMS：451 M/z $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.87 分鐘(分析條件 U)

[實施例 538]

化合物 O7-5

4-(3-氰基-9-乙炔基-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-8-基)六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



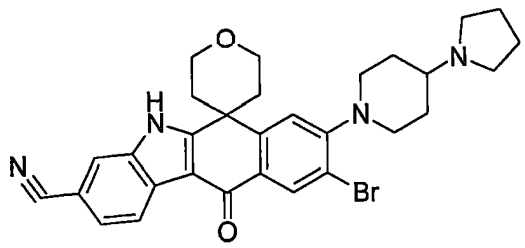
LCMS: m/z 537 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.82 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 539]

化合物 O8-1

9-溴-11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 O6-2 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶合成標題化合物。

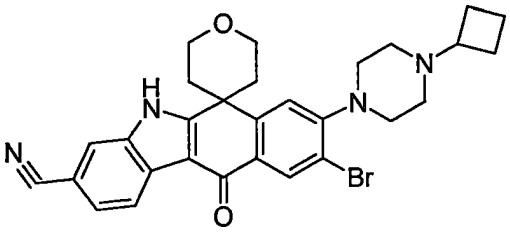
LCMS: m/z 559, 561 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.05 分鐘(分析條件 U)

[實施例 540]

化合物 O8-2

9-溴-8-(4-環丁基六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 O6-2 與 1-環丁基六氫吡啡合成標題化合物。

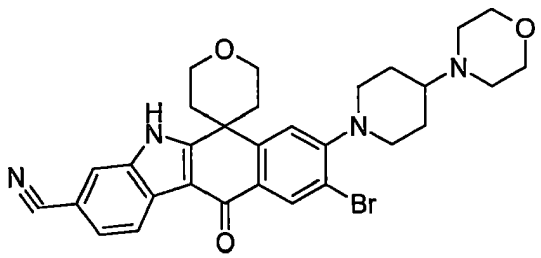
LCMS: m/z 547 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.61 分鐘(分析條件 S)

[實施例 541]

化合物 O8-3

9-溴-8-(4-(N-嗎啉基)六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 O6-2

與 4-六氫吡啶-4-基-嗎啉合成標題化合物。

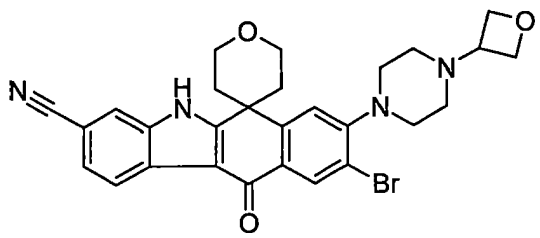
LCMS: m/z 575,577 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.95 分鐘(分析條件 U)

[實施例 542]

化合物 O8-4

9-溴-8-(4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 O7-1 與氧雜環丁烷-3-酮合成標題化合物。

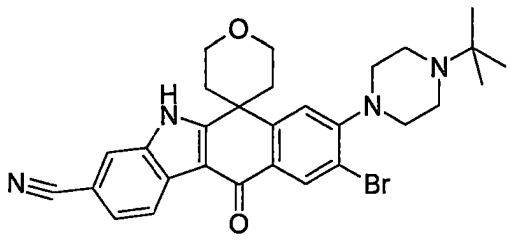
LCMS: m/z 547, 549 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 543]

化合物 O8-5

9-溴-8-(4-第三丁基六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 O6-2 與 1-第三丁基六氫吡啡合成標題化合物。

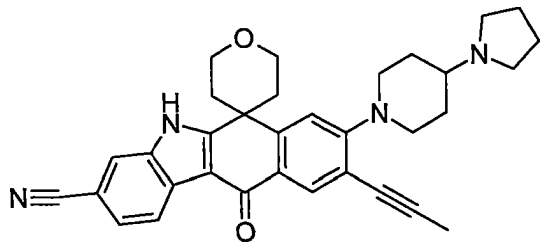
LCMS：547, 549 M/z　　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.07 分鐘(分析條件 U)

[實施例 544]

化合物 O9-1

11-側氧基-9-(丙-1-炔基)-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



9-溴-11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈(化合物 O8-1,100mg, 0.170mmol)、三丁基(1-丙炔基)錫(0.082ml, 0.268mmol)、雙(乙腈)二氯鈀(II)(2.64mg, 0.00895mmol)、X-Phos(12.8mg, 0.0269mmol)、碳酸銫(262.4mg, 0.806mmol)懸濁於乙腈(1mL)中，於 80℃攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後，添加水，以乙酸乙酯萃

取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鎂上乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(淡黃色固體，3.8mg，4.1%)。

1H-NMR(300MHz，DMSO) σ ppm 12.20(bs, 1H), 8.35(d, 1H, J = 8.1Hz), 8.06(s, 1H), 8.06(d, 1H, J = 10.8Hz), 7.58(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.29(s, 1H), 4.25-4.23(m, 2H), 4.02-3.98(m, 2H), 3.78(d, 2H, J = 11.4Hz), 2.93(t, 2H, J = 11.1Hz), 2.55(s, 1H), 2.45-2.28(m, 2H), 2.24- 2.05(m, 4H), 2.08-1.81(m, 4H), 1.75-1.50(m, 7H)

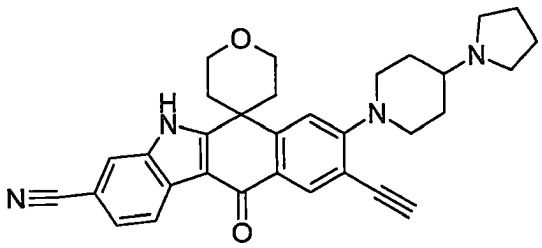
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.98 分鐘(分析條件 U)

[實施例 545]

化合物 O9-2

9-乙炔基-11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 O8-1 合成標題化合物。

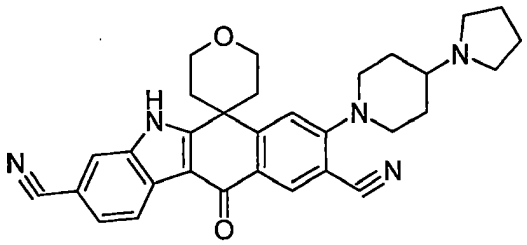
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.92 分鐘(分析條件 U)

[實施例 546]

化合物 O9-3

11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3,9-二甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同條件，由化合物 O8-1 合成標題化合物。

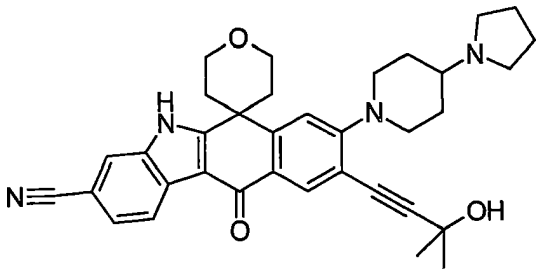
LCMS：506 M/z [M+H]+

HPLC 停留時間：1.87 分鐘(分析條件 U)

[實施例 547]

化合物 O9-4

9-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-11-側氧基-8-(4-(吡咯啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 E4-2-1 的合成法相同條件，由化合物 O8-1

合成標題化合物。

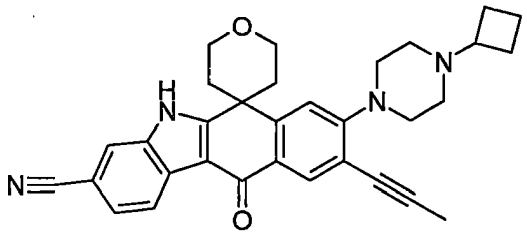
LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.92 分鐘(分析條件 U)

[實施例 548]

化合物 O9-5

8-(4-環丁基六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-9-(丙-1-炔基)-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 O9-1 的合成法相同條件，由化合物 O8-2 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ：1.6(m, 2H), 1.8(m, 2H), 1.9(m, 4H), 2.1(s, 3H), 2.4(m, 6H), 2.8(m, 1H), 3.4(m, 4H), 4.0(m, 2H), 4.1(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.6(d, 1H, 8.0Hz), 8.0(m, 2H), 8.3(d, 1H, 8.0Hz), 12.2(s, 1H)

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

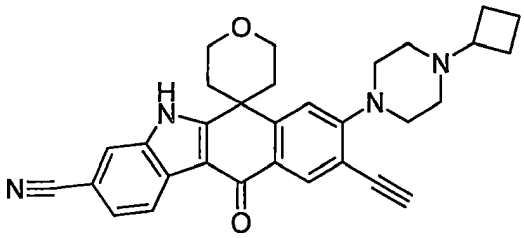
HPLC 停留時間：2.03 分鐘(分析條件 U)

[實施例 549]

化合物 O9-6

8-(4-環丁基六氫吡咔-1-基)-9-乙炔基-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4'-哌喃]-3-

甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 O8-2 合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.66(2H, m), 1.83(2H, t, 8.77Hz), 1.99(4H, m), 2.41(6H, m), 2.79(1H, t, 7.63Hz), 3.35(4H, m), 4.01(2H, m), 4.27(2H, m), 4.51(1H, s), 7.33(1H, s), 7.54(1H, m), 8.03(1H, s), 8.16(1H, s), 8.32(1H, d, 8.40Hz), 12.3(1H, s).

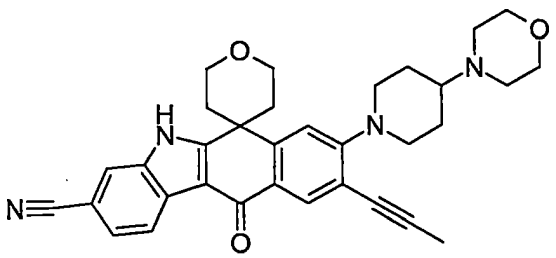
LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.95 分鐘(分析條件 U)

[實施例 550]

化合物 O9-7

8-(4-(N-嗎啉基)六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-9-(丙-1-炔基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 O9-1 的合成法相同條件，由化合物 O8-3

合成標題化合物。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ：1.57(2H, m), 1.95(4H, m), 2.14(3H, s), 2.37(3H, m), 3.35(4H, m), 2.83(2H, t, 12.6Hz), 3.56(4H, s), 3.86(2H, d, 11.8Hz), 4.04(2H, m), 4.17(2H, m), 7.31(1H, s), 7.61(1H, d, 8.01Hz), 8.06(1H, s), 8.07(1H, s), 8.36(1H, d, 8.01Hz), 12.3(1H, s).

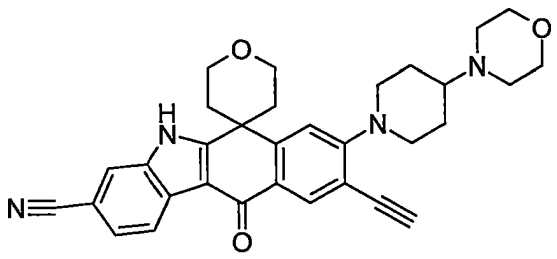
LCMS: m/z 535 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.95 分鐘(分析條件 U)

[實施例 551]

化合物 O9-8

9-乙炔基-8-(4-(N-嗎啉基)六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 F5-43 的合成法相同條件，由化合物 O8-3 合成標題化合物。

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

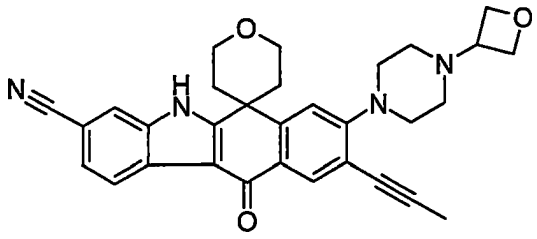
HPLC 停留時間：1.90 分鐘(分析條件 U)

[實施例 552]

化合物 O9-9

8-(4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-9-(丙-1-

炔基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 O7-4 與氧雜環丁烷-3-酮合成標題化合物。

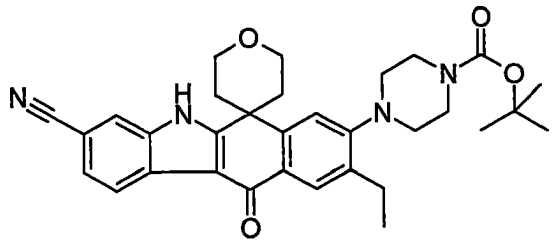
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.43 分鐘(分析條件 S)

[實施例 553]

化合物 O10-1-1

4-(3-氰基-9-乙基-11-側氧基-2’,3’,5,5a,5’,6’,11,11a-八氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌喃]-8-基)六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B3-13-1 的合成法相同條件，由化合物 O7-5 合成標題化合物。

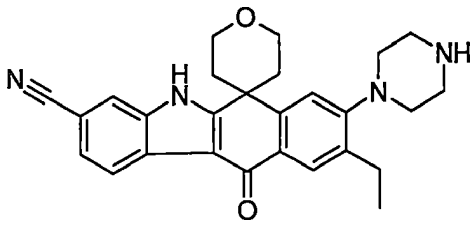
LCMS: m/z 541 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.08 分鐘(分析條件 S)

[實施例 554]

化合物 O10-1-2

9-乙基-11-側氧基-8-(六氫吡啡-1-基)-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 O10-1-1 合成標題化合物。

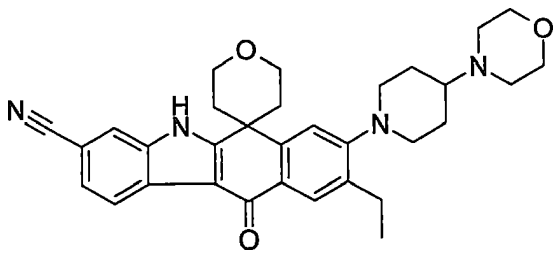
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.42 分鐘(分析條件 S)

[實施例 555]

化合物 O10-2

9-乙基-8-(4-(N-嗎啉基)六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-2’,3’,5,5’,6’,11-六氫螺[苯并[b]呫唑-6,4’-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成相同手法，由化合物 O9-8 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ：8.23-8.21(1H, m), 8.02-8.00(1H, m), 7.88-7.86(1H, m), 7.39-7.36(2H, m), 4.63-4.59(2H, m), 3.89-3.85(2H, m), 3.60-3.56(6H, m),

3.22-3.19(4H, m), 2.76-2.68(4H, m), 2.37-2.32(3H, m), 1.92-1.88(2H, m), 1.75-1.72(2H, m), 1.61-1.57(2H, m), 1.27-1.25(3H, m)

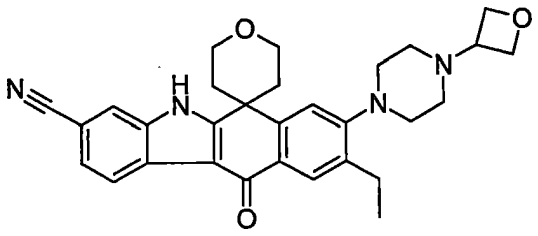
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.48 分鐘(分析條件 S)

[實施例 556]

化合物 O10-3

9-乙基-8-(4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡咔-1-基)-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 O10-1-2 與氧雜環丁烷-3-酮合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ：12.26(1H, s), 8.39(1H, d, 7.9Hz), 8.09-8.07(2H, m), 7.63(1H, d, 8.5Hz), 7.51(1H, s), 4.60-4.50(4H, m), 4.20-4.09(4H, m), 3.56-3.51(1H, m), 3.07-3.05(4H, m), 2.76-2.70(2H, m), 2.44-2.40(2H, m), 2.02-1.98(2H, m), 1.29-1.26(4H, m)

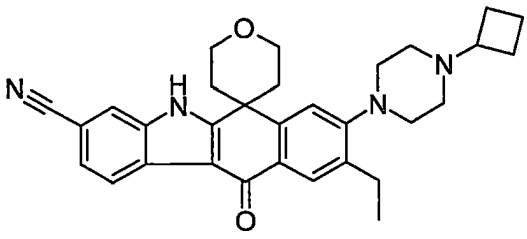
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.42 分鐘(分析條件 S)

[實施例 557]

化合物 O10-4

8-(4-環丁基六氫吡啡-1-基)-9-乙基-11-側氧基-2',3',5,5',6',11-六氫螺[苯并[b]咔唑-6,4'-哌喃]-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 O10-1-2 與環丁酮合成標題化合物。

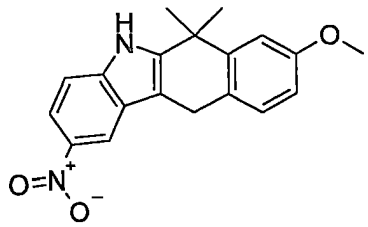
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.57 分鐘(分析條件 S)

[實施例 558]

化合物 P1(中間體)

8-甲氧基-6, 6-二甲基-2-硝基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑



以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 A2 與 4-硝基苯基聯胺合成標題化合物。

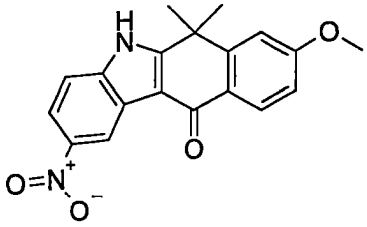
LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.08 分鐘(分析條件 W)

[實施例 559]

化合物 P2(中間體)

8-甲氧基-6,6-二甲基-2-硝基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 P1 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ：12.85(1H, s), 9.03(1H, d, *J*= 1.9Hz), 8.17-8.20(2H, m), 7.71(1H，d, *J*= 9.1 Hz), 7.38(1H, d、J = 2.4Hz), 7.12(1H, dd, *J*= 8.5， 2.4Hz), 3.93(3H, s), 1.79(6H, s)

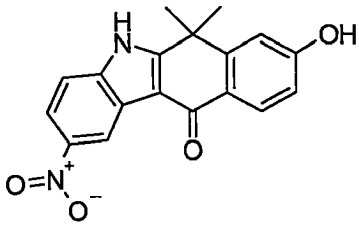
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.55 分鐘(分析條件 W)

[實施例 560]

化合物 P3(中間體)

8-羥基-6,6-二甲基-2-硝基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 P2 合成標題化合物。

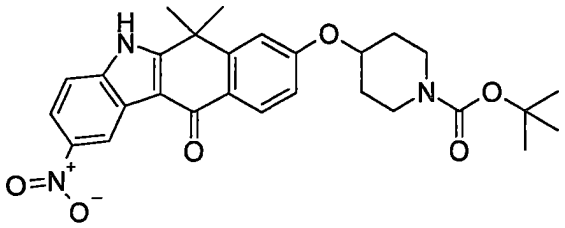
LCMS: m/z 323 [M+H]+

HPLC 停留時間：3.11 分鐘(分析條件 W)

[實施例 561]

化合物 P4(中間體)

4-(6,6-二甲基-2-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 P3 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, CDCl3) δ ：9.40(1H, s), 9.37(1H, s), 8.41(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.24(1H, d, *J*= 11.0Hz), 7.51(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.13(1H, s), 7.03(1H, d, *J*= 9.1Hz), 4.61-4.71(1H, m), 3.69-3.84(2H, m), 3.35-3.49(2H, m), 1.94-2.10(2H, m), 1.75-1.93(8H, m), 1.50(9H, s)

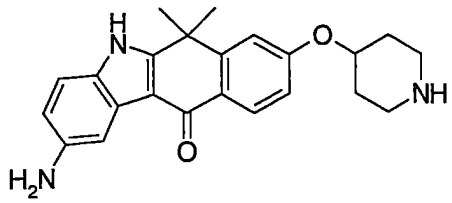
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.17 分鐘(分析條件 W)

[實施例 562]

化合物 P5

2-胺基-6,6-二甲基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 P6 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, CD3OD) δ ：8.23(1H, d, *J*= 8.5Hz),

7.68(1H, d, *J*= 2.4Hz), 7.26(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.24(1H, d, *J*= 2.4Hz), 7.06(1H, dd, *J*= 8.5, 2.4Hz), 6.80(1H, dd, *J*= 8.5, 2.4Hz), 4.64-4.71(1H, m), 3.06-3.15(2H, m), 2.73-2.83(2H, m), 2.02-2.13(2H, m), 1.67-1.82(8H, m)

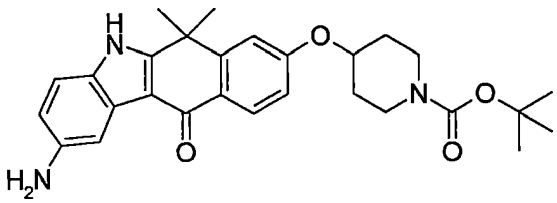
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.17 分鐘(分析條件 W)

[實施例 563]

化合物 P6(中間體)

4-(2-胺基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



4-(6,6-二甲基-2-硝基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 P4, 103mg, 0.204mmol)的乙醇(8 ml)懸濁液，添加鐵粉(228mg, 20 當量)、氯化銨(109mg, 10 當量)、蒸餾水(4 ml)，於 90℃攪拌 30 分鐘。反應結束後，濾除不溶物，濾液以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(115mg, 57%)。

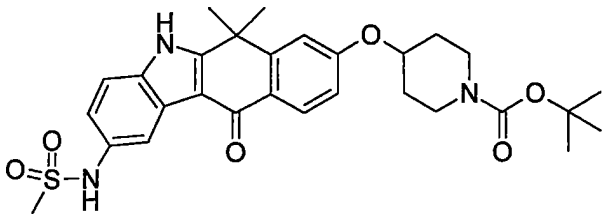
LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.82 分鐘(分析條件 W)

[實施例 64]

化合物 P7(中間體)

4-(2-甲磺醯基胺基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



4-(2-胺基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 P6, 50mg, 0.105mmol)的吡啶(2 ml)溶液中，添加甲磺醯氯(9 μ l, 1.2 當量)，於室溫攪拌 30 分鐘。反應結束後，減壓濃縮反應液獲得呈未精製物之標題化合物。

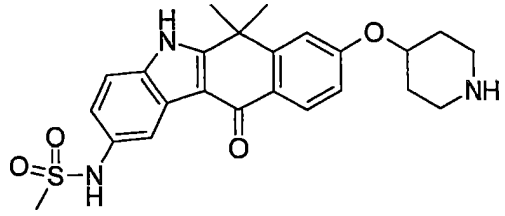
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.60 分鐘(分析條件 W)

[實施例 565]

化合物 P8

N-[6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-2-基]-甲磺醯胺



以與化合物 A8-1 的合成法相同條件，由化合物 P7 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, CD3OD) δ : 8.25(1H, d, J= 8.5Hz),

8.16(1H, d, *J*= 1.8Hz), 7.46(1H, d, *J*= 9.1Hz), 7.27-7.29(2H, m), 7.09(1H, dd, *J*= 9.1 , 1.8Hz), 4.67-4.75(1H, m), 3.09-3.18(2H, m), 2.95(3H, s), 2.77-2.87(2H, m), 1.70-1.84(8H, m)

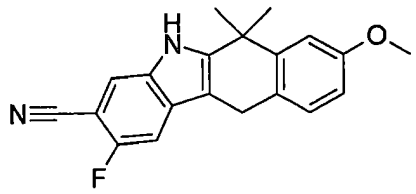
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.22 分鐘(分析條件 W)

[實施例 566]

化合物 Q 3(中間體)

2-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A3-1 的合成法相同條件，由化合物 A2 與 3-氰基-4-氟苯基聯胺合成標題化合物。

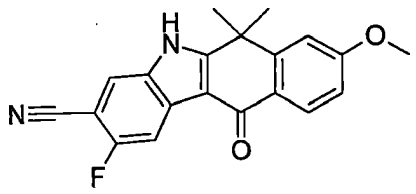
LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.13 分鐘(分析條件 W)

[實施例 567]

化合物 Q 4(中間體)

2-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 Q3 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ：12.89(1H, s), 8.16(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.07(1H, d, *J*= 4.9Hz), 8.04(1H, d, *J*= 9.8Hz), 7.36(1H, d, *J*= 2.4Hz), 7.10(1H, dd, *J*= 8.5， 2.4Hz), 3.91(3H, s), 1.78(3H, s)

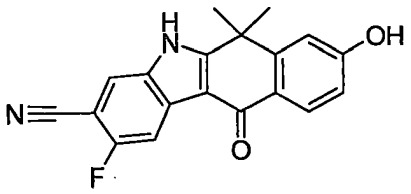
LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.61 分鐘(分析條件 W)

[實施例 568]

化合物 Q5(中間體)

2-氟-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 Q4 合成標題化合物。

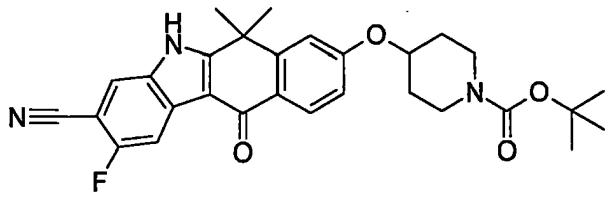
LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.16 分鐘(分析條件 W)

[實施例 569]

化合物 Q6(中間體)

4-(3-氰基-2-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 Q 5 合成標題化合物。

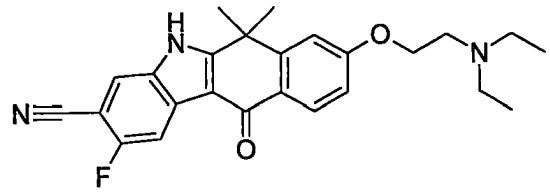
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.25 分鐘(分析條件 W)

[實施例 570]

化合物 Q 7

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-2-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 Q 5 合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, CD3OD) δ ：8.25(1H, d, *J*= 8.5Hz), 8.09(1H, d, *J*= 9.8Hz), 7.83(1H, d, *J*= 5.5Hz), 7.30(1H, d, *J*= 2.4Hz), 7.09(1H, dd, *J*= 8.5， 2.4Hz), 4.26(2H, t, *J*= 5.7Hz), 2.98(2H, t, *J*= 5.7Hz), 2.72(4H, q， J = 7.2Hz), 1.81(6H, s), 1.13(6H, t, *J*= 7.2 Hz)

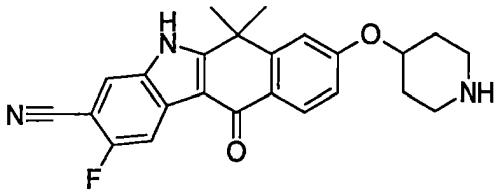
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.65 分鐘(分析條件 W)

[實施例 571]

化合物Q8

2-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物A8-1的合成法相同條件，由化合物Q6合成標題化合物。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ：8.11(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.98(1H, d, *J*= 5.5Hz), 7.96(1H, d, *J*= 9.8Hz), 7.29(1H, s), 7.08(1H, d, *J*= 8.5Hz), 4.58-4.69(1H, m), 2.93- 3.05(2H, m), 2.60-2.69(2H, m), 1.94-2.03(2H, m), 1.74(6H, s), 1.45-1.57(2H, m)

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

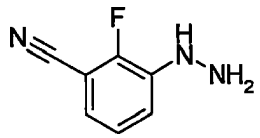
HPLC停留時間：2.67分鐘(分析條件W)

[實施例72]

化合物R2

2-氟-3-肼基苯甲腈

【化586】



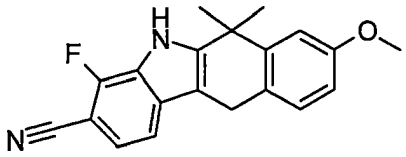
3-胺基-2-氟-苯甲腈(100mg, 0.735mmol)溶解於水(0.94mL)中，於0℃添加濃鹽酸(0.74mL)後，添加亞硝酸鈉(61mg, 0.882mmol)的水溶液(0.294mL)，於0℃攪拌1小時。

反應混合物中添加氯化錫(321mg, 1.69mmol)的濃鹽酸溶液(0.94mL)，於室溫攪拌 1 小時後，以氫氧化鈉水溶液中和反應液，以二氯甲烷萃取。有機層以飽和食鹽水以洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，獲得目的物呈粗生成物。

[實施例 573]

化合物 R3

4-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈

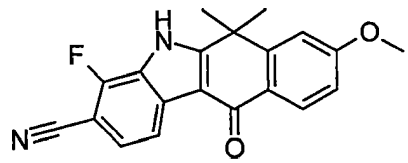


以與化合物 E2-1 的合成相同條件，由化合物 A2 與化合物 R2，獲得標題化合物的粗生成物。

[實施例 574]

化合物 R4

4-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A4 的合成法相同條件，由化合物 R3 合成標題化合物。

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

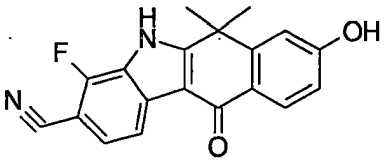
HPLC 停留時間：2.70 分鐘(分析條件 U)

[實施例 575]

化合物 R5

4-氟-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈

【化 589】



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 R4 合成標題化合物。

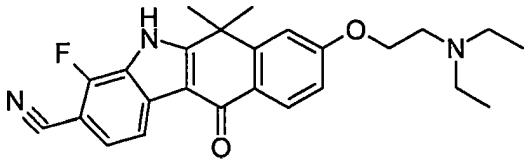
LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.32 分鐘(分析條件 U)

[實施例 576]

化合物 R6

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-4-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-17 相同條件，由化合物 R5 合成標題化合物。

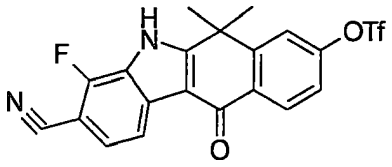
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.51 分鐘(分析條件 S)

[實施例 577]

化合物 R7

三氟甲烷磺酸 3-氰基-4-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基



以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 R5 合成標題化合物。

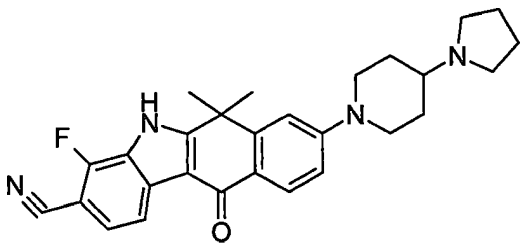
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.82 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 578]

化合物 R8-1

4-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 R7 與 4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶合成標題化合物。

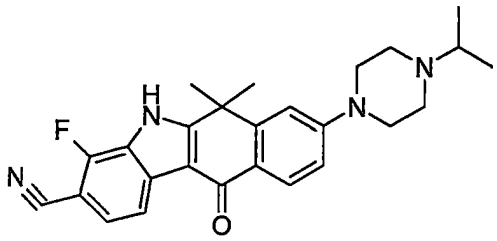
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.10 分鐘(分析條件 U)

[實施例 579]

化合物 R8-2

4-氟-8-(4-異丙基-六氫吡咔-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 R7 合成標題化合物。

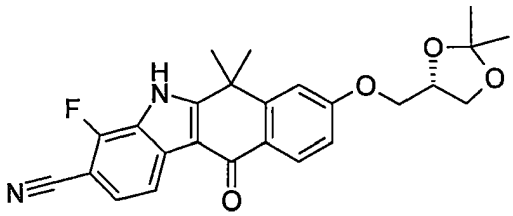
LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.07 分鐘(分析條件 U)

[實施例 580]

化合物 R9-1

8-((S)-2, 2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-4-氟-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



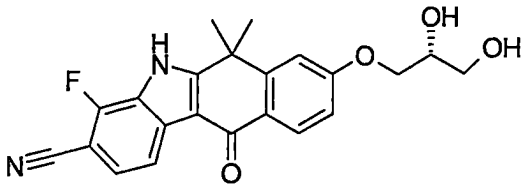
以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 R5 與(R)-(-)-2, 2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇，獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 581]

化合物 R9-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4-氟-6,6-二甲基-11-側氧基

-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 R9-1 合成標題化合物(9.9 mg, 80%)。

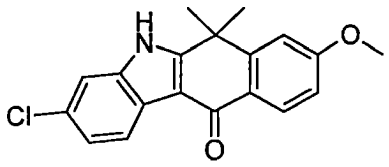
LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 C)

[實施例 582]

化合物 S1-1

3-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]咔唑-11-酮

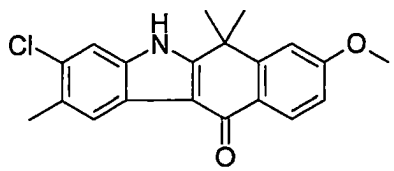


以與化合物 A3-1、A4 的合成法相同條件，由化合物 A2、(3-氯苯基)-聯胺鹽酸鹽，獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 583]

化合物 S1-2

3-氯-8-甲氧基-2, 6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 99.1mg, 0.485mmol)及(3-氯-4-甲基-苯基)聯胺鹽酸鹽

(100.4mg, 1.1 等量) 溶解於 TFA(1mL)中，氮氛圍下，於 80℃照射微波 10 分鐘。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物溶解於 THF(2mL)及水(0.2mL)中，添加 DDQ(125.7mg, 1.1 等量)，於室溫攪拌整夜。反應液中添加己烷及乙酸乙酯的混合溶媒，以乾式矽膠管柱去除起始成分，減壓濃縮溶出液，所得殘餘物以薄層層析予以精製(甲醇/二氯甲烷)，獲得標題化合物(19.4mg, 12%)。

1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.2(1H, s), 8.15(1H, d, J= 8.8Hz), 8.12(1H, s), 7.52(1H, s), 7.32(1H, s), 7.07(1H, dd, J= 2.4， 8.8 Hz)，3.90(3H, s), 2.45(3H, s), 1.73(6H, s),

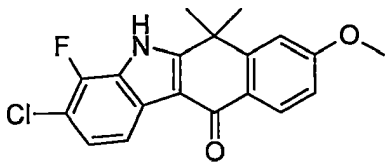
LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.80 分鐘(分析條件 F)

[實施例 584]

化合物 S1-3

3-氯-4-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A3-1 的合成法相同手法，由化合物 A2 與(3-氯-2-氟-苯基)-聯胺合成標題化合物。

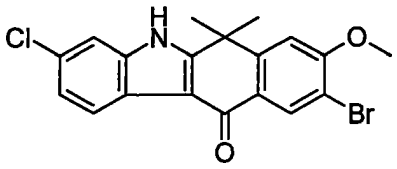
LCMS: m/z 344、346 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.68 分鐘(分析條件 S)

[實施例 585]

化合物 S1-4

9-溴-3-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



6-溴-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 E1, 0.2g, 0.71mmol)及 3-氯苯基聯胺鹽酸鹽(0.17g, 1.3 當量)溶解於乙酸(0.5mL)中，氮氛圍下，於 90℃攪拌 8 小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物溶解於 10%含水 THF(3mL)中，室溫添加 DDQ(227mg, 3 等量)，於室溫攪拌 2 小時。反應液中添加 THF/乙醚 1：1 的混合液，以 0.5N 氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以己烷/乙醚 1：1 的混合液洗淨，獲得標題化合物(褐色粉末, 86mg)。

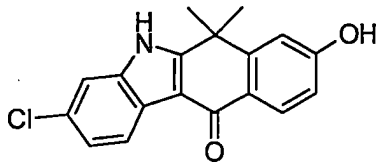
LCMS: m/z 404, 406,408 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.02 分鐘(分析條件 C)

[實施例 586]

化合物 S2-1

3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 S1-1 合成標題化合物。

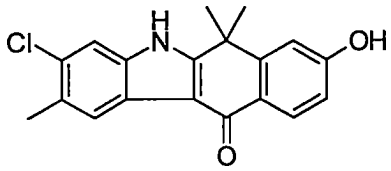
LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.18 分鐘(分析條件 H)

[實施例 587]

化合物 S2-2

3-氯-8-羥基-2, 6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮

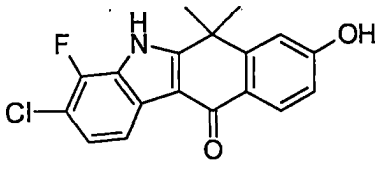


3-氯-8-甲氧基-2, 6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S1-2, 18.9mg, 0.0556mmol)及氯化吡啶鎓(220mg, 34 等量)於 185℃攪拌 2.5 小時。放冷後，添加水及乙酸乙酯，有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，經由減壓濃縮，獲得呈粗生成物之標題化合物。

[實施例 588]

化合物 S2-3

3-氯-4-氟-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



將 3-氯-4-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S1-3,220.0mg, 0.640mmol)與氯化吡啶鎓(800mg, 6.922mmol)混合，於 160℃加熱攪拌 20 小時。反應液中添加水，過濾析初之黑色固體，以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(139.4mg, 66%)。

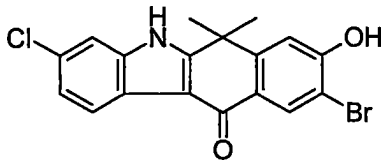
LCMS: m/z 330 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.60 分鐘(分析條件 F)

[實施例 589]

化合物 S2-4

9-溴-3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A6 相同條件，由化合物 S1-4 合成標題化合物。

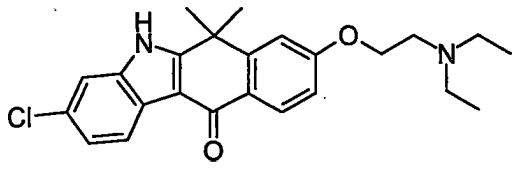
LCMS: m/z 390, 392,394 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.75 分鐘(分析條件 C)

[實施例 590]

化合物 S3

3-氯-8-(2-二乙基胺基乙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]咔唑-11-酮(CH5263231-000)



3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮(化合物 S2-1,10mg, 0.03207mmol)溶解 DMF(0.1mL)中，添加(2-氯乙基)二乙基胺(5.5mg, 0.03207mmol)、碳酸銫(20.9mg, 0.06414mmol)，於 80℃攪拌 2 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以 NH 矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(11.6mg, 76%)。

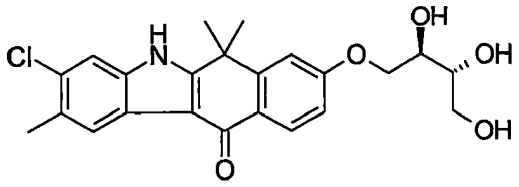
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.49 分鐘(分析條件 H)

[實施例 591]

化合物 S4

3-氯-2, 6,6-三甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



於氮氛圍下，化合物 S2-2 的粗生成物溶解於三苯基膦(18.9mg, 1.3 等量)及[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇(17mg, 1.2 等量)的 THF 溶液(0.2mL)中，同時添加溶解於 THF(0.4mL)中之 DEAD(40%甲苯溶液, 0.0031mL, 1.2 等量)，於室溫攪拌 40 分鐘後於 40℃攪拌 4 小時。反應液中添加三苯基膦(18.9mg, 1.3 等量)及 DEAD(40%甲苯溶液, 0.002mL, 0.8 等量)且於 40℃攪拌整夜。反應液中添加乙酸

乙酯，以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以薄層層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得 8-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-3-氯-2,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮的粗精製物(12.6mg)。

於氮氛圍下，將其溶解於 THF(0.15mL)及甲醇(0.03mL)中，添加 0.5M 硫酸(0.05mL)，於 60℃攪拌 3 小時。放冷後，添加乙醚，添加碳酸氫鈉(8.4mg)及水。有機層以飽和食鹽水洗淨。水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層且以硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮，所得固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(白色固體, 5.3mg, 22%)。

1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：12.18(1H, s), 8.14(1 H，d, J= 8.8Hz), 8.12(1H, s), 7.52(1H, s), 7.31(1H, d, J= 2.4 Hz)，7.06(1H, dd, J= 2.4,8.8Hz), 4.78(1H, d, J= 5.9Hz), 4.60(1H, d, J= 5.9Hz), 4.52(1H, t, J= 5.4 Hz)，4.18-4.22(1H, m), 4.02-4.06(1H, m), 3.85- 3.95(1H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.40-3.46(1H, m), 2.45(3H, s), 1.73(3H, s),

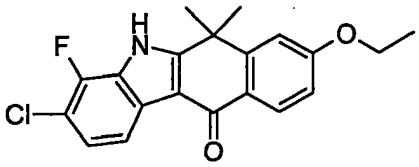
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.27 分鐘(分析條件 F)

[實施例 592]

化合物 S5

3-氯-8-乙氧基-4-氟-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



作為合成化合物 S6 之際的副生成物，獲得標題化合物。

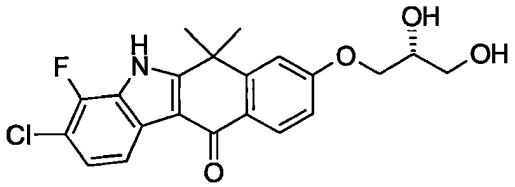
LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.16 分鐘(分析條件 F)

[實施例 593]

化合物 S6

3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4-氟-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-氯-4-氟-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S2-3、20.0mg, 0.061mmol)溶解於 THF(0.25mL)中，添加((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-甲醇(9.8μL, 0.079mmol)、三苯基膦(20.7mg, 0.079mmol)、偶氮二羧酸二乙酯(35.9μl, 0.079mmol)於 40℃攪拌 5 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得中間體 3-氯-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-4-氟-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮。將其溶解於 THF(0.10mL)及 MeOH(0.08 ml)中，添加硫酸(0.5M, 0.045 ml)，於 60℃攪拌 1 小時。反應液中

添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所得黃色固體以二氯甲烷/己烷溶媒洗淨，過濾而獲得標題化合物(4.3mg, 18%)。

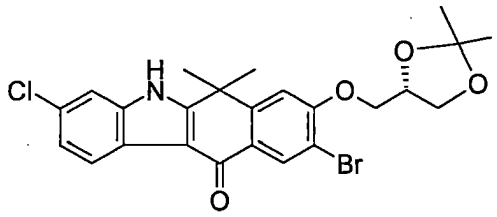
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.34 分鐘(分析條件 F)

[實施例 594]

化合物 S7-1

3-氯-9-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，9-溴-3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S2-4, 76mg, 0.2mmol)及三苯基膦(69mg, 1.3 等量)中添加 THF(2 ml)，滴下((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-甲醇(35mg, 1.3 等量)及偶氮二羧酸二乙酯的甲苯溶液 2.19 當量(118μL, 1.3 等量)，於 50℃ 攪拌 2 小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/二氯甲烷)，所得固體以二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(褐色粉末, 53mg)。

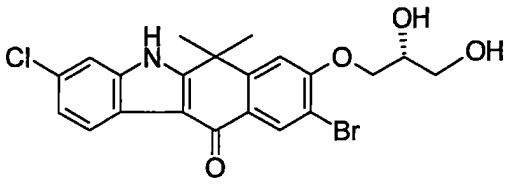
LCMS: m/z 504,506, 508 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.17 分鐘(分析條件 C)

[實施例 595]

化合物 S7-2

9-溴-3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-氯-9-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S7-1, 56mg, 0.11 mmol)溶解於甲醇(5 mL)中，添加 1N 鹽酸(0.2 ml)，於 50℃ 攪拌 2 小時。放冷後減壓濃縮反應液，所得殘餘物添加於甲醇中，濾取析出之固體，獲得標題化合物(白色粉末, 26mg)。

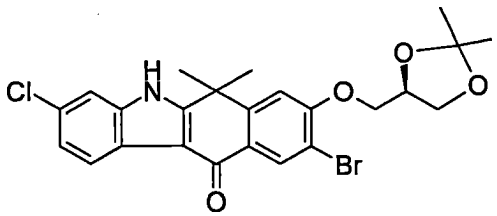
LCMS: m/z 464, 466,468 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.77 分鐘(分析條件 C)

[實施例 596]

化合物 S7-3

3-氯-9-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，9-溴-3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S2-4, 112mg, 0.29mmol)及三苯基膦(227mg, 3 等量)中添加 THF(2 ml)，滴下((R)-2,2-二甲基-[1,3]

二氧雜環戊烷-4-基)-甲醇(114mg, 3 等量)及偶氮二羧酸二乙酯的甲苯溶液 2.19 當量(0.4mL, 3 等量)，於 40℃ 氮氛圍下攪拌 12 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/二氯甲烷)，獲得標題化合物(白色粉末, 100mg)。

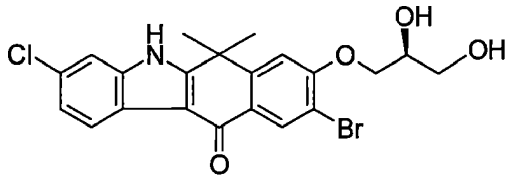
LCMS: m/z 504,506, 508 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.15 分鐘(分析條件 C)

[實施例 597]

化合物 S7-4

9-溴-3-氯-8-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 S7-2 相同條件，由化合物 S7-3 合成標題化合物。

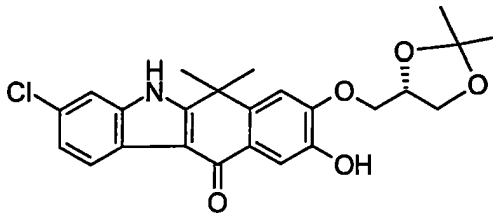
LCMS: m/z 464, 466,468 [M+H]+

HPLC 停留時間：2.77 分鐘(分析條件 C)

[實施例 598]

化合物 S8-1

9-羥基-3-氯-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



9-溴-3-氯-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物S7-1,30mg, 0.06 mmol)溶解於水・二噁烷1：1的混合溶媒(0.5 mL)中，添加三(苄叉丙酮2鈀)氯仿錯合物 (3.1mg, 0.05當量)、2-二-第三丁基膦基-2’,4’,6’-三異丙基聯苯(2.5 mg, 0.1當量)、KOH(0.5當量水溶液180μL, 1.5當量)，於60℃攪拌12小時。放冷後減壓濃縮反應液，所得殘餘物經由HPLC精製，獲得標題化合物(白色固體, 4.6mg)。

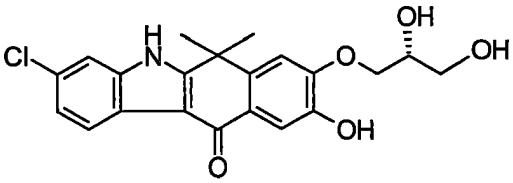
LCMS: m/z 442, 444 $[M+H]^+$

HPLC停留時間：2.78分鐘(分析條件C)

[實施例599]

化合物S8-2

3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-9-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物S7-2相同條件，由化合物S8-1合成標題化合物。

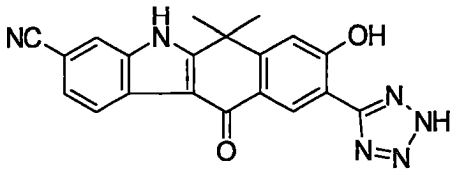
LCMS: m/z 402, 404 $[M+H]^+$

HPLC停留時間：0.90分鐘(分析條件I)

[實施例 600]

化合物 S9-1

8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(1H-四唑-5-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-溴-3-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S1-4, 150mg, 0.37mMol)溶解於 NMP 中，添加 CuCN(100mg, 3 當量)，微波照射下，於 210℃攪拌 1.5 小時。放冷後反應液中添加水及乙酸乙酯，濾取析出之固體，去除溶媒。所得殘餘物溶解於 DMF(1 ml)中，添加疊氮化鈉(100mg, 8 當量)、氯化銨(5mg)，於封管中在 120℃攪拌 24 小時。添加水，濾取不溶物，經由 HPLC 予以精製，獲得標題化合物(6.5mg)。

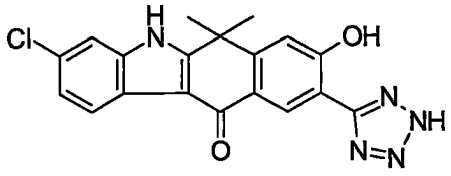
LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.22 分鐘(分析條件 C)

[實施例 601]

化合物 S9-2

3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-9-(1H-四唑-5-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



作為合成化合物 S9-1 之際的合成中間體，獲得標題化合物。

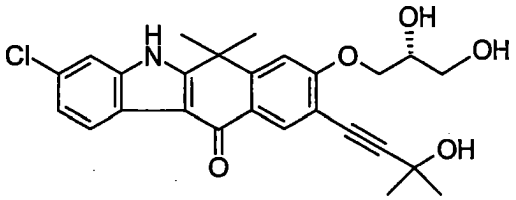
LCMS: m/z 380, 382 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 C)

[實施例 602]

化合物 S10

3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



9-溴-3-氯-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S7-1, 50mg, 0.1 mmol)、雙(乙腈)鈀(II)二氯化物(2.6mg, 0.01 等量)、碳酸銫(195mg, 6 當量)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(14.3mg, 0.03 當量)的混合物中添加乙腈(2mL)，於 80℃ 攪拌 12 小時。減壓濃縮，所得焦油狀殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得 3-氯-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(褐色粉末, 105mg)。

所得 3-氯-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-9-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(20mg, 0.04mmol)溶解於甲醇(3 mL)

中，添加 1N 鹽酸(1 ml)，於室溫攪拌 12 小時。放冷後減壓濃縮反應液，所得殘餘物經由二氯甲烷洗淨，獲得標題化合物(淡黃色粉末, 5.2mg)。

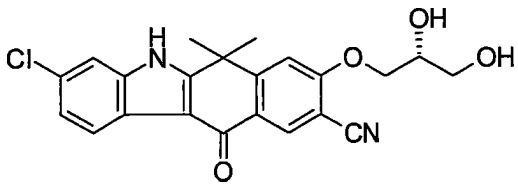
LCMS: m/z 468, 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.70 分鐘(分析條件 C)

[實施例 603]

化合物 S11-1

3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-甲腈



3-氯-9-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 S7-2, 17mg, 37 μ mol)溶解於 DMA 中，添加 CuCN(17mg, 5 當量)，微波照射下，於 220℃ 攪拌 2 小時。放冷後反應液中添加乙酸乙酯，濾取析出之固體，去除溶媒，所得殘餘物經由 HPLC 予以精製，獲得標題化合物(4mg)。

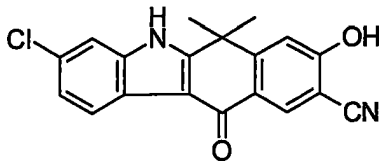
LCMS: m/z 409, 411 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.65 分鐘(分析條件 C)

[實施例 604]

化合物 S11-2

3-氯-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-9-甲腈



作為化合物 S11-1 合成的副生成物，獲得標題化合物。

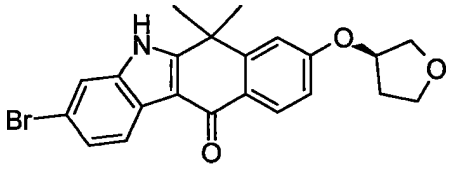
LCMS: m/z 337, 339 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.35 分鐘(分析條件 C)

[實施例 605]

化合物 T1-1

3-溴-6,6-二甲基-8-[(R)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與(S)-四氫呋喃-3-醇合成標題化合物。

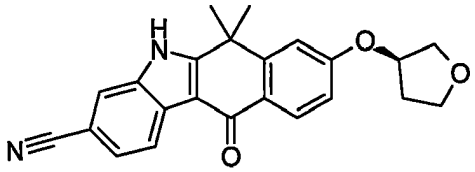
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.08 分鐘(分析條件 D)

[實施例 606]

化合物 T1-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-[(R)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同手法，由化合物 T1-1 合成標題化合物。

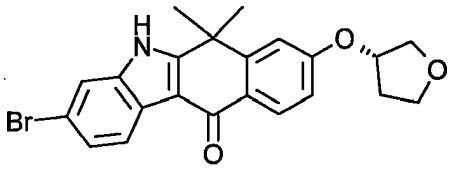
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.98 分鐘(分析條件 A)

[實施例 607]

化合物 T2-1

3-溴-6,6-二甲基-8-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與(R)-四氫呋喃-3-醇合成標題化合物。

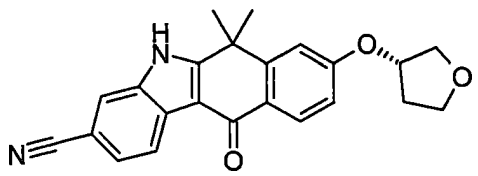
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：6.12 分鐘(分析條件 H)

[實施例 608]

化合物 T2-2

6,6-二甲基-11-側氧基-8-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A5-2 的合成法相同手法，由化合物 T2-1 合成標題化合物。

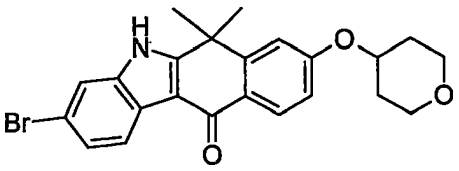
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.00 分鐘(分析條件 D)

[實施例 609]

化合物 T3-1

3-溴-6,6-二甲基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與四氫哌喃-4-醇合成標題化合物。

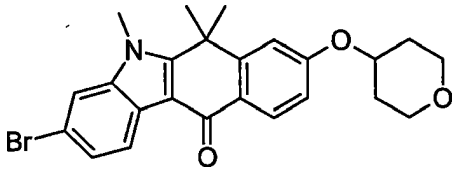
LCMS: m/z 440 $[M+H]+$

HPLC 停留時間：8.07 分鐘(分析條件 H)

[實施例 610]

化合物 T3-2

3-溴-5,6,6-三甲基-8-(四氫哌喃-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A10-2 的合成法相同手法，由化合物 T3-1 合成標題化合物。

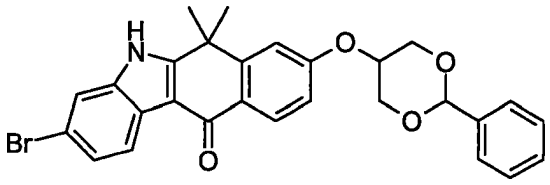
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：6.88 分鐘(分析條件 H)

[實施例 611]

化合物 T4-1

3-溴-6,6-二甲基-8-(2-苯基-[1,3]二噁烷-5-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與 5-苯基-[1,3]二噁烷-2-醇合成標題化合物。

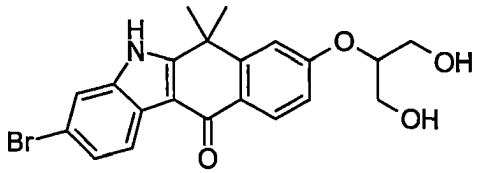
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.68 分鐘(分析條件 D)

[實施例 612]

化合物 T4-2

3-溴-8-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



以與化合物 A7-13-2 的合成法相同手法，由化合物物 T4-1 合成標題化合物。

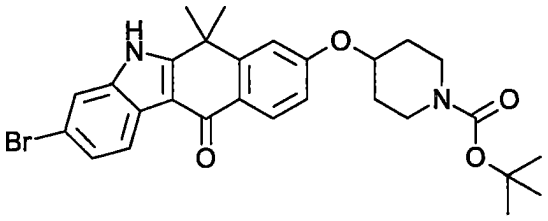
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.64 分鐘(分析條件 H)

[實施例 613]

化合物 T5-1

4-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯合成標題化合物。

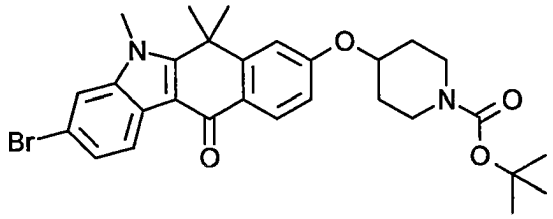
LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.72 分鐘(分析條件 D)

[實施例 614]

化合物 T5-2

4-(3-溴-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A10-1 的合成法相同手法，由化合物 T5-1 合成標題化合物。

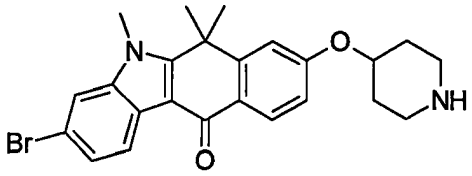
LCMS: m/z 553 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.93 分鐘(分析條件 D)

[實施例 615]

化合物 T5-3

3-溴-5,6,6-三甲基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T5-2 合成標題化合物。

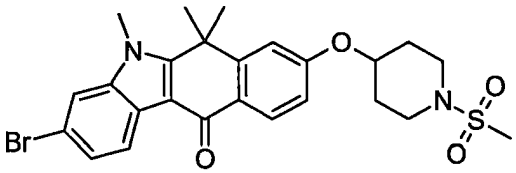
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.98 分鐘(分析條件 D)

[實施例 616]

化合物 T5-4

3-溴-8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-7 的合成法相同手法，由化合物 T5-3 與甲磺醯氯合成標題化合物。

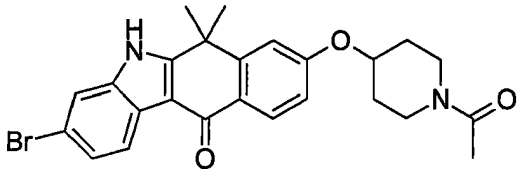
LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 D)

[實施例 617]

化合物 T5-5

8-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T5-3 與乙酸酐合成標題化合物。

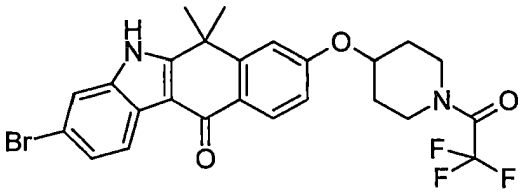
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.10 分鐘(分析條件 D)

[實施例 618]

化合物 T6-1

3-溴-6,6-二甲基-8-[1-(2,2, 2-三氟-乙醯基)-六氫吡啶-4-基氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T6-2 與三氟乙酸酐合成標題化合物。

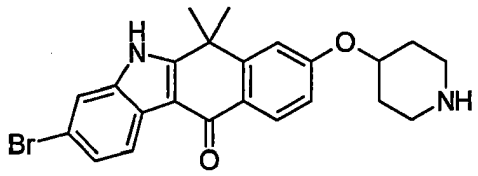
LCMS: m/z 535 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.53 分鐘(分析條件 D)

[實施例 619]

化合物 T6-2

3-溴-6,6-二甲基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-溴-6,6-二甲基-8-[1-(2,2, 2-三氟-乙醯基)-六氫吡啶-4-基氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 T6-1, 28.0mg, 52.3 μ mol)溶解於 THF(1.00mL)與甲醇(0.50mL)中，添加氫氧化鉀水溶液(1.00mL, 20wt%)，於室溫攪拌 1 小時。反應液注入水中，以氯仿與甲醇的混合溶液萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，獲得 3-溴-6,6-二甲基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮呈粗生成物。

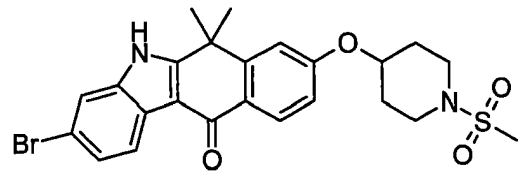
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.83 分鐘(分析條件 D)

[實施例 620]

化合物 T6-3

3-溴-8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T6-2 與甲磺醯氯合成標題化合物。

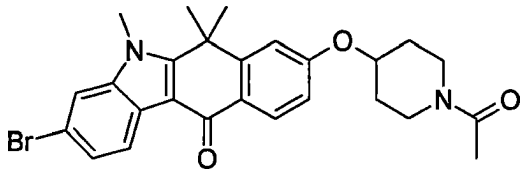
LCMS: m/z 517 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.23 分鐘(分析條件 D)

[實施例 621]

化合物 T6-4

8-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-3-溴-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T6-2 與乙酸酐合成標題化合物。

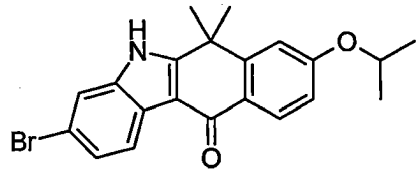
LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.27 分鐘(分析條件 D)

[實施例 622]

化合物 T7-1

3-溴-8-異丙氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



作為化合物 T4-1 合成之際之副生成物合成標題化合物。

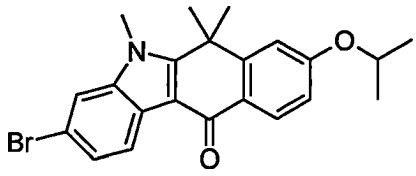
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.18 分鐘(分析條件 F)

[實施例 623]

化合物 T7-2

3-溴-8-異丙氧基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A10-2 的合成法相同手法，由化合物 T7-1 合成標題化合物。

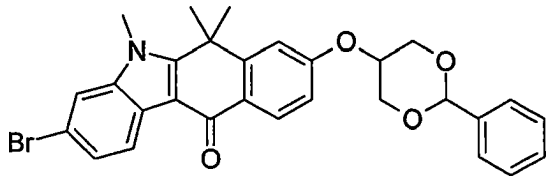
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.70 分鐘(分析條件 D)

[實施例 624]

化合物 T8-1

3-溴-5,6,6-三甲基-8-(2-苯基-[1,3]二噁烷-5-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A10-2 的合成法相同手法，由化合物 T4-1 合成標題化合物。

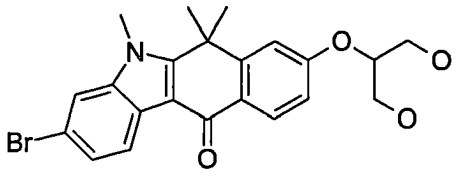
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.90 分鐘(分析條件 D)

[實施例 625]

化合物 T8-2

3-溴-8-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-13-2 的合成法相同手法，由化合物物 T4-1 合成標題化合物。

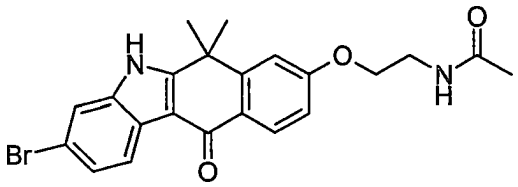
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.90 分鐘(分析條件 D)

[實施例 626]

化合物 T9

N-[2-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-乙醯胺



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與(N-(2-氯-乙基)-乙醯胺合成標題化合物。

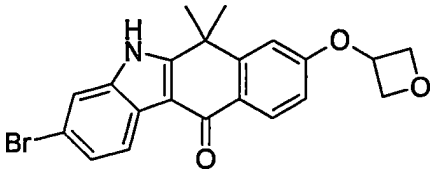
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.92 分鐘(分析條件 D)

[實施例 627]

化合物 T10

3-溴-6,6-二甲基-8-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與甲苯-4-磺酸　氧雜環丁烷-3-基酯合成標題化合物。

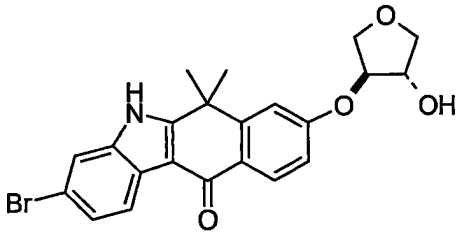
LCMS: m/z　412　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.17 分鐘(分析條件 D)

[實施例 628]

化合物 T11

3-溴-8-(4-羥基-四氫呋喃-3-基氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，四氫呋喃并[3,4-d][1,3,2]二氧雜環戊基硫醇　2,2-二氧化物(71.5 mg, 0.420 mmol)溶解於 DMF(1.40mL)中，添加 3-溴-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 A5-1, 50.0mg, 0.140mmol)、碳酸銫(228mg, 0.700mmol)於 80℃攪拌 15 小時攪拌。其次，添加硫酸(0.10mL, 18 M)、THF(3.00mL)及水(0.50mL)，於室溫攪拌 24 小時後，於 60℃攪拌 24 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以二氯

甲烷洗淨後，以 NH 矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/THF)，獲得目的物(44.7mg, 72%)。

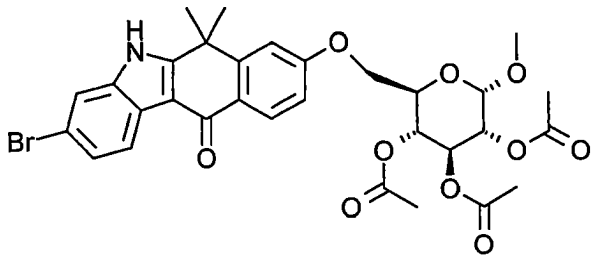
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.98 分鐘(分析條件 D)

[實施例 629]

化合物 T12-1

乙酸 (2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-二乙醯氧基-6-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基甲基)-2-甲氧基-四氫哌喃-3-基酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與甲基 2,3,4-三-O-乙醯基-α-D-吡喃葡萄糖苷合成標題化合物。

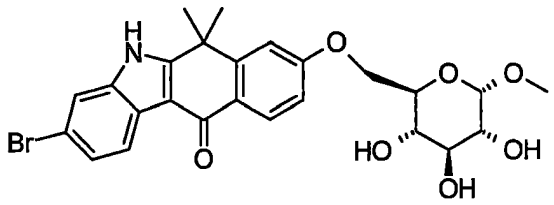
LCMS: m/z 658$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 D)

[實施例 630]

化合物 T12-2

3-溴-6,6-二甲基-8-((2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-3,4,5-三羥基-6-甲氧基-四氫哌喃-2-基甲氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，乙酸 (2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-二乙醯氧基-6-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基甲基)-2-甲氧基-四氫哌喃-3-基酯(化合物 T12-1,34.0mg, 51.63 μmol)中添加氨的甲醇溶液(2.50mL, 2M)，於室溫攪拌 21 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以乙醚洗淨，獲得目的物(25.7mg, 94%)。

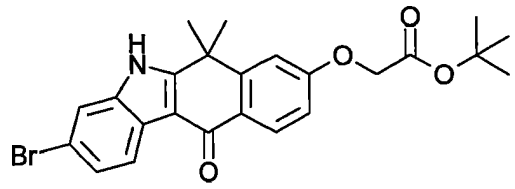
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.42 分鐘(分析條件 D)

[實施例 631]

化合物 T13-1

(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸第三丁酯



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與溴-乙酸第三丁酯合成標題化合物。

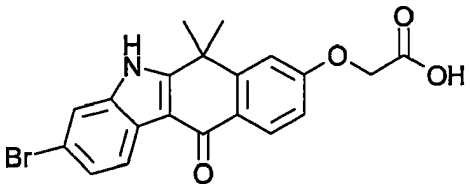
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.53 分鐘(分析條件 D)

[實施例 632]

化合物 T13-2

(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T13-1 合成標題化合物。

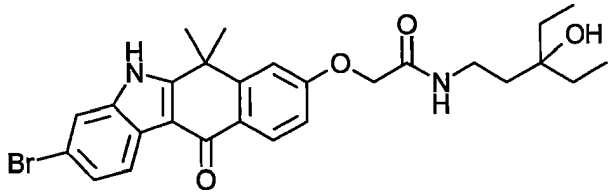
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.50 分鐘(分析條件 D)

[實施例 633]

化合物 T13-3

2-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-N-(3-乙基-3-羥基-戊基)-乙醯胺



氮氛圍下，(3-疊氮基-1,1-二乙基-丙氧基)-三甲基-矽烷(16.6mg, 72.42 μmol)溶解於甲苯(0.48mL)中，添加 3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙酸(20.0mg, 48.28 μmol)與分子篩 4 Å 且於室溫攪拌 5 分鐘後，添加三甲基膦(10.2 μL, 96.56 μmol)於 80℃ 攪拌 22 小時。反應液注入鹽酸(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(甲

醇/二氯甲烷)，獲得目的物(0.7mg, 3%)。

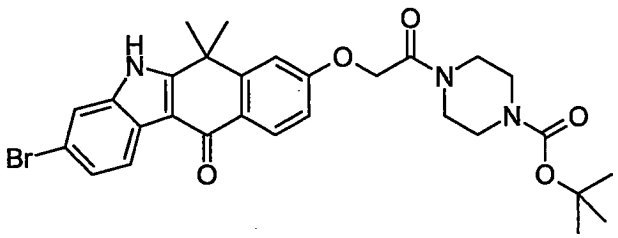
LCMS: m/z 527 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.93 分鐘(分析條件 D)

[實施例 634]

化合物 T13-4

4-[2-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯基]-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A9-10 的合成法相同手法，由化合物 T13-2 與 1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啡合成標題化合物。

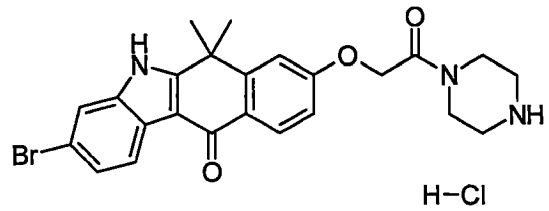
LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.32 分鐘(分析條件 D)

[實施例 635]

化合物 T13-5

3-溴-6,6-二甲基-8-(2-側氧基-2-六氫吡啡-1-基-乙氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮 鹽酸鹽



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T13-4 合成標題化合物。

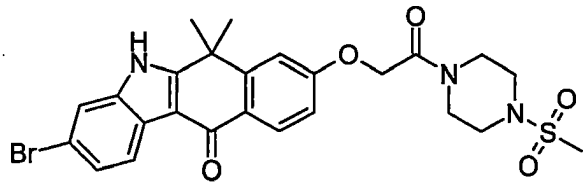
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.75 分鐘(分析條件 D)

[實施例 636]

化合物 T13-6

3-溴-8-[2-(4-甲磺醯基-六氫吡啡-1-基)-2-側氧基-乙氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T13-5 與甲磺醯氯合成標題化合物。

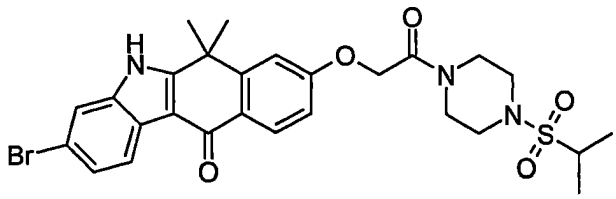
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.00 分鐘(分析條件 D)

[實施例 637]

化合物 T13-7

3-溴-6,6-二甲基-8-{2-側氧基-2-[4-(丙烷-2-磺醯基)-六氫吡啡-1-基]-乙氧基}-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T13-5 與異丙基磺醯基氯合成標題化合物。

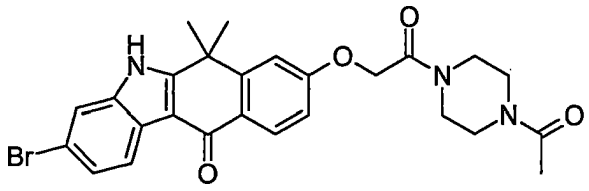
LCMS: m/z 588 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.47 分鐘(分析條件 D)

[實施例 638]

化合物 T13-8

8-[2-(4-乙醯基-六氫吡啡-1-基)-2-側氧基-乙氧基]-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T13-5 與乙酸酐合成標題化合物。

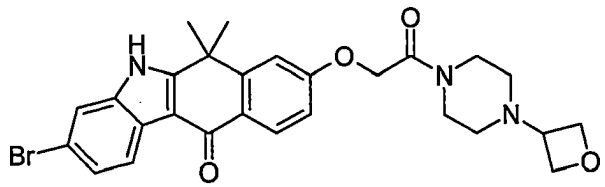
LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.85 分鐘(分析條件 D)

[實施例 639]

化合物 T13-9

3-溴-6,6-二甲基-8-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-2-側氧基-乙氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 B3-32 的合成法相同手法，由化合物 T13-5 與 3-氧雜環丁烷合成標題化合物。

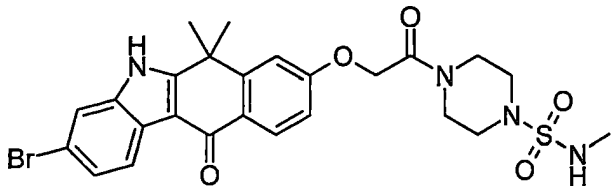
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.88 分鐘(分析條件 D)

[實施例 640]

化合物 T13-10

4-[2-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙醯基]-六氫吡啡-1-磺酸　甲基醯胺



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T13-5 與 2-側氧基-噁唑啶-3-磺酸　甲基醯胺合成標題化合物。

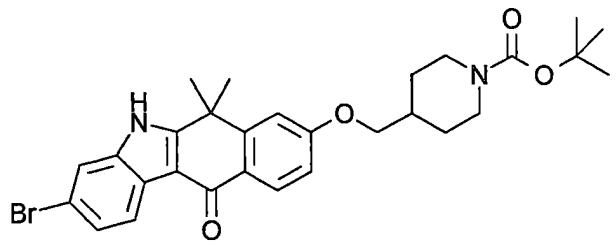
LCMS: m/z　575　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.29 分鐘(分析條件 A)

[實施例 641]

化合物 T14-1

4-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與 1-(第三丁氧基羰基)-4-(羥基甲基)六氫吡啶合成標題化合物。

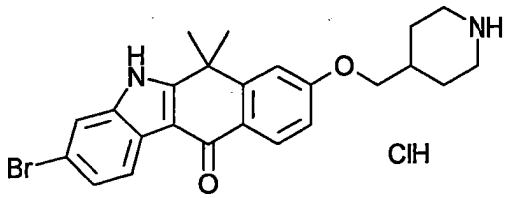
LCMS: m/z　553　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.80 分鐘(分析條件 D)

[實施例 642]

化合物 T14-2

3-溴-6,6-二甲基-8-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮　鹽酸鹽



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-1 合成標題化合物。

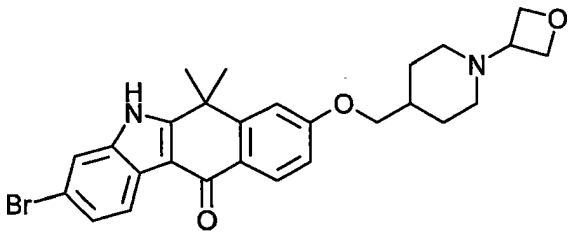
LCMS: m/z　454　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.90 分鐘(分析條件 D)

[實施例 643]

化合物 T14-3

3-溴-6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 B3-32 的合成法相同手法，由化合物 T14-2 與 3-氧雜環丁烷合成標題化合物。

1H-NMR(400 MHz, CDCl3) δ：9.24(1H, s), 8.37(1H, d, 8.8Hz), 8.30(1H, d, 8.3Hz), 7.57(1H, d, 1.5Hz), 7.41(1H, dd, 8.3, 1.5Hz), 7.08(1H, d, 2.4Hz), 6.98(1H, dd, 8.8, 2.4 Hz) 4.60-4.95(7H, m), 3.93(2H, d, 5.9Hz), 3.50(1H, m), 2.83(2H, d, 11.2Hz), 1.89(4H, m), 1.78(6H, s),

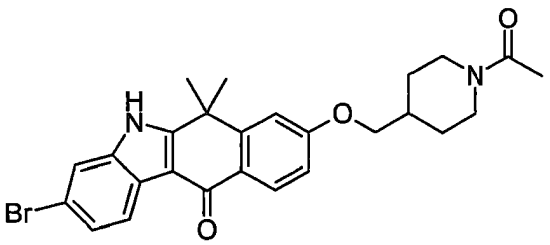
LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.10 分鐘(分析條件 A)

[實施例 644]

化合物 T14-4

8-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-2 與乙酸酐合成標題化合物。

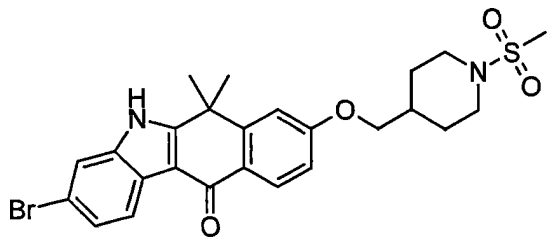
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.53 分鐘(分析條件 A)

[實施例 645]

化合物 T14-5

3-溴-8-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-2 與甲磺醯氯合成標題化合物。

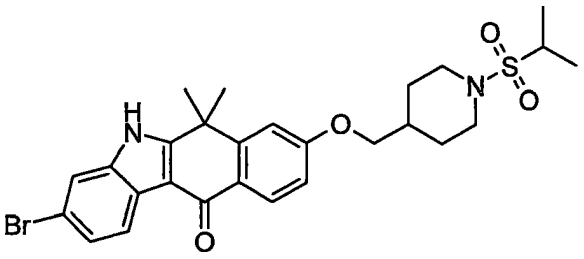
LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.30 分鐘(分析條件 D)

[實施例 646]

化合物 T14-6

3-溴-6,6-二甲基-8-[1-(丙烷-2-磺醯基)-六氫吡啶-4-基甲氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-2 與異丙基磺醯基氯合成標題化合物。

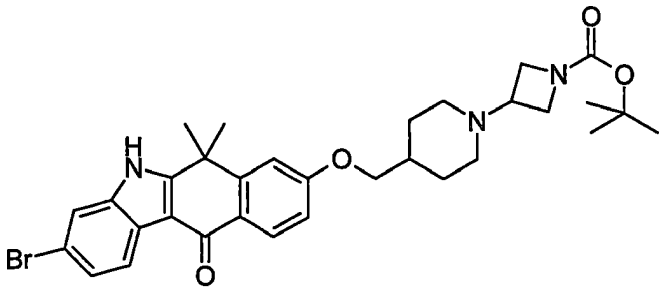
LCMS: m/z 559 $[M+H]+$

HPLC 停留時間：2.58 分鐘(分析條件 D)

[實施例 647]

化合物 T14-7

3-[4-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基甲基)-六氫吡啶-1-基]-氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B3-32 的合成法相同手法，由化合物 T14-2

與 3-側氧基-氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯合成標題化合物。

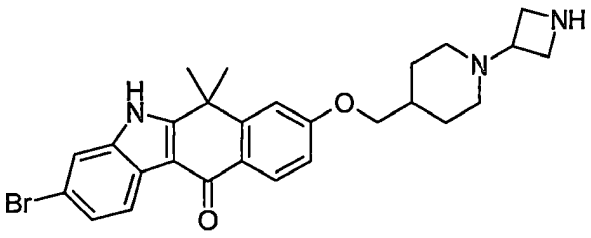
LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.29 分鐘(分析條件 A)

[實施例 648]

化合物 T14-8

8-(1-氮雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-7 合成標題化合物。

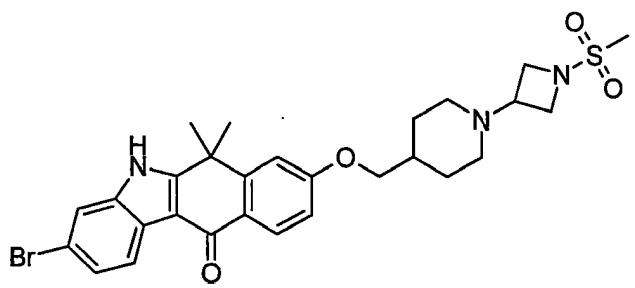
LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.90 分鐘(分析條件 A)

[實施例 649]

化合物 T14-9

3-溴-8-[1-(1-甲磺醯基-氮雜環丁烷-3-基)-六氫吡啶-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-8 與甲磺醯氯合成標題化合物。

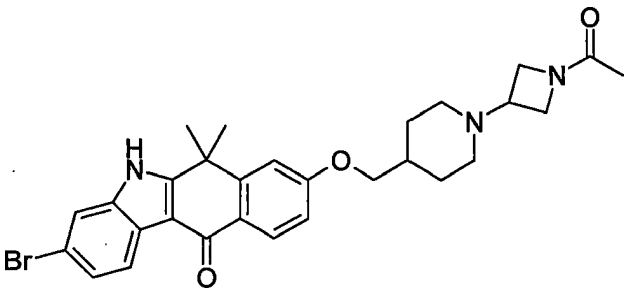
LCMS: m/z 586 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.06 分鐘(分析條件 A)

[實施例 650]

化合物 T14-10

8-[1-(1-乙醯基-氮雜環丁烷-3-基)-六氫吡啶-4-基甲氧基]-3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T14-8 與乙酸酐合成標題化合物。

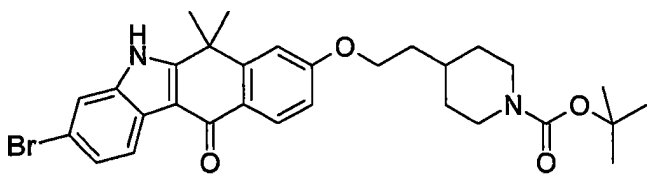
LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.53 分鐘(分析條件 A)

[實施例 651]

化合物 T15-1

4-[2-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-乙基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1

與 N-(第三丁氧基羰基)-4-六氫吡啶乙醇合成標題化合物。

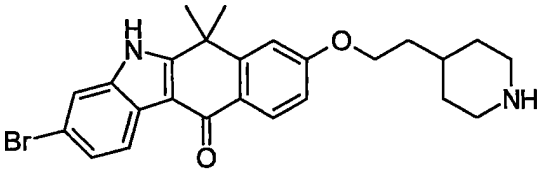
LCMS: m/z 567 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.29 分鐘(分析條件 D)

[實施例 652]

化合物 T15-2

3-溴-6,6-二甲基-8-(2-六氫吡啶-4-基-乙氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T15-1 合成標題化合物。

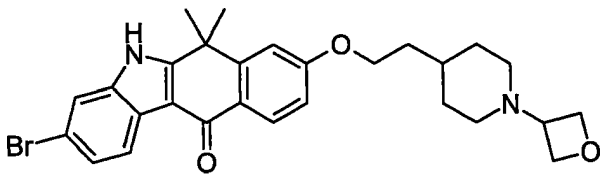
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.95 分鐘(分析條件 D)

[實施例 653]

化合物 T15-3

3-溴-6,6-二甲基-8-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-乙氧基]-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 B3-32 的合成法相同手法，由化合物 T15-2 與 3-氧雜環丁酮合成標題化合物。

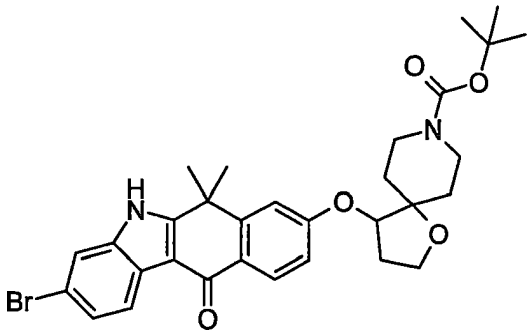
LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.28 分鐘(分析條件 D)

[實施例 654]

化合物 T16-1

4-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A5-1 與 3-羥基-1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯合成標題化合物。

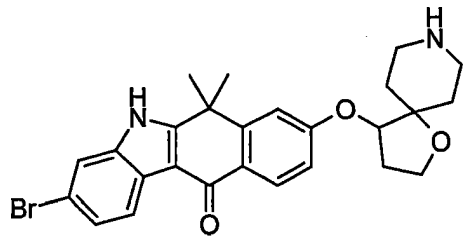
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.08 分鐘(分析條件 A)

[實施例 655]

化合物 T16-2

3-溴-6,6-二甲基-8-(1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A8-1 的合成法相同手法，由化合物 T16-1

合成標題化合物。

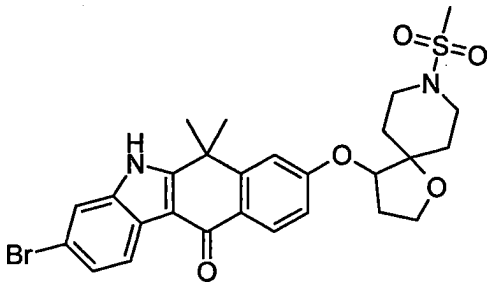
LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.99 分鐘(分析條件 A)

[實施例 656]

化合物 T16-3

3-溴-8-(8-甲磺醯基-1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-4-基氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A9-1 的合成法相同手法，由化合物 T16-2 與甲磺醯氯合成標題化合物。

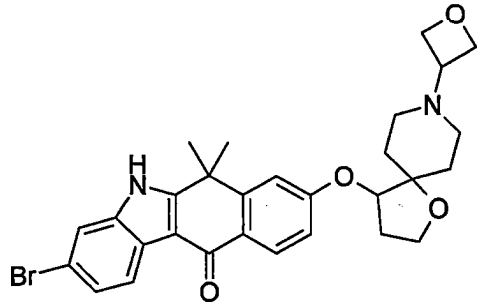
LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.56 分鐘(分析條件 A)

[實施例 657]

化合物 T16-4

3-溴-6,6-二甲基-8-(8-氧雜環丁烷-3-基-1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-4-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 B3-32 的合成法相同手法，由化合物 T16-2

與 3-氧雜環丁酮合成標題化合物。

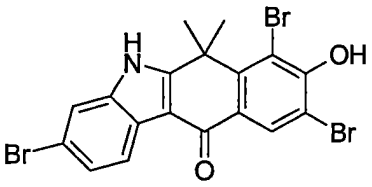
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.01 分鐘(分析條件 A)

[實施例 658]

化合物 T17-1

3, 7, 9-三溴-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，4-[1,3]二硫雜環己-2-亞基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(100g, 0.332mmol)溶解於二氯甲烷(2.50mL)中，於-20℃添加三氟甲磺酸(30.8μL, 0.348mmol)後於室溫攪拌 30 分鐘。反應液冷卻至-70℃後，滴下 3-溴-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 A5-1,177 mg, 0.498mmol)與三乙基胺(78.6μL, 0.564mmol)溶解於二氯甲烷(2.50mL)之溶液後，添加三乙基胺三氟化氫酸鹽(262μL, 1.610mmol)與 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(460mg, 1.610mmol)，於-70℃攪拌 1 小時。反應液注入氫氧化鈉水溶液(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)予以精製，獲得目的物(42.0mg, 25%)。

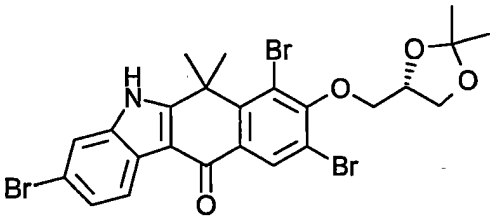
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：6.34 分鐘(分析條件 B)

[實施例 659]

化合物 T17-2

3,7,9-三溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同手法，由化合物 A17-1 與(S)-(＋)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇合成標題化合物。

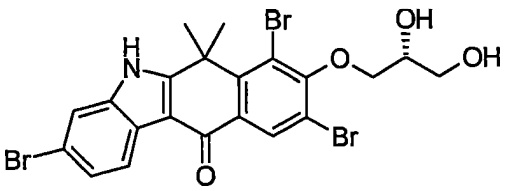
LCMS: m/z 625 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.41 分鐘(分析條件 A)

[實施例 660]

化合物 T17-3

3,7,9-三溴-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同手法，由化合物 T17-2 合成標題化合物。

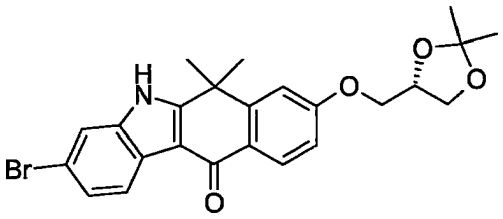
LCMS: m/z 585 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.44 分鐘(分析條件 A)

[實施例 661]

化合物 T18-1

3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-溴-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 A5-1,18.0mg, 50.5 μ mol)溶解於 DMF(0.18mL)中，添加甲苯-4-磺酸 (R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯(14.5mg, 0.0505mmol)、碳酸鉀(10.0mg, 0.07575mmol)於 70℃ 攪拌 3 日。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以製備型 TLC 予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得標題化合物(16.6mg, 70%)。

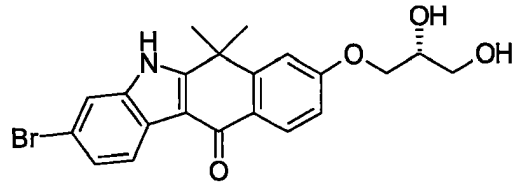
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.01 分鐘(分析條件 F)

[實施例 662]

化合物 T18-2

3-溴-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 T18-1 合成標題化合物。

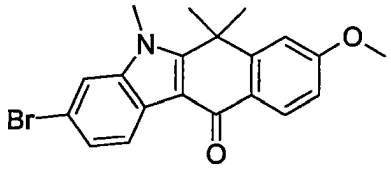
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.72 分鐘(分析條件 H)

[實施例 663]

化合物 T19-1-1

3-溴-8-甲氧基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 B10-1 的合成法相同條件，由化合物 A4 合成標題化合物。

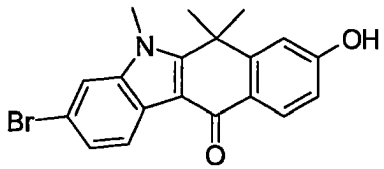
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.84 分鐘(分析條件 D)

[實施例 664]

化合物 T19-1

3-溴-8-羥基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A6 的合成法相同條件，由化合物 T19-1-1 合成標題化合物。

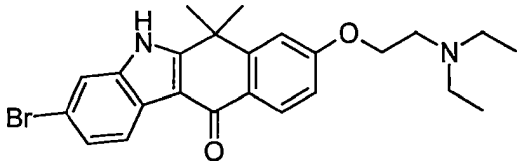
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.40 分鐘(分析條件 D)

[實施例 665]

化合物 T19-2

3-溴-8-(2-二乙基胺基乙氧基)-6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A5-1 合成標題化合物(9.8mg, 36%)。

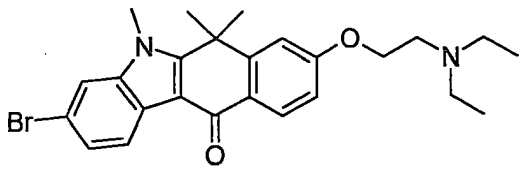
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.96 分鐘(分析條件 D)

[實施例 666]

化合物 T19-3

3-溴-8-(2-二乙基胺基乙氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 T19-1 合成標題化合物。

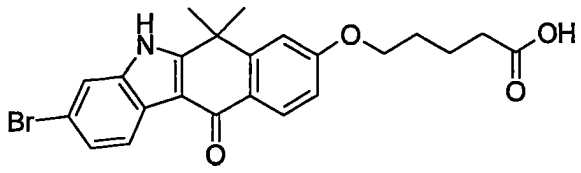
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.09 分鐘(分析條件 D)

[實施例 667]

化合物 T20

5-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-戊酸



以與化合物 A7-17 的合成法相同條件，由化合物 A5-1 與沒食子酸甲酯反應後，添加 1N-NaOH(140μL)，於室溫攪拌 2 小時。反應混合物中添加 2N-HCl(70μL)後減壓濃縮。殘餘物以製備型 TLC 予以精製(二氯甲烷：甲醇 =15：1)，獲得 7mg(55%)。

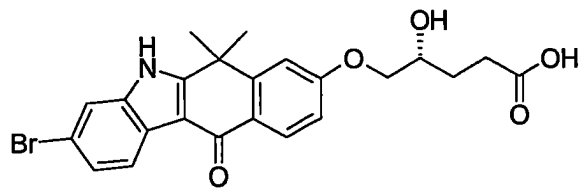
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：5.88 分鐘(分析條件 H)

[實施例 668]

化合物 T21

(R)-5-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基)-4-羥基-戊酸



以與化合物 T20 的合成法相同條件，由化合物 A5-1 與甲苯-4-磺酸 (R)-5-側氧基-四氫呋喃-2-基甲酯反應合成標題化合物。

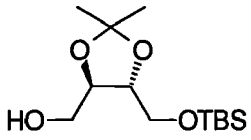
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.57 分鐘(分析條件 H)

[實施例 669]

化合物 T22-0

[5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇



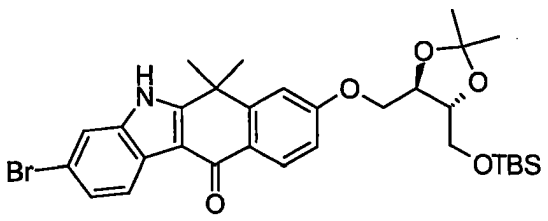
THF(50 ML)中，於室溫添加 NaH(1.41g, 0.032mmol)後，於室溫添加((4R,5R)-5-羥基甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-甲醇(5.0g, 0.031mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於室溫添加 TBSCl(5.11g, 0.034mmol)後，於室溫攪拌整夜。反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(8.21g, 96%)。

1H-NMR(270 MHz, DMSO-d6) δ：3.64-4.98(6H, m), 2.37 (1H, m), 1.41(3H, s), 1.40(3H, s), 0.90(9H, s), 0.08(6H, s)

[實施例 670]

化合物 T22-1

3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 A5-1 與[5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇(化合物 T22-0)，合成標題化合物(704mg, 80%)。

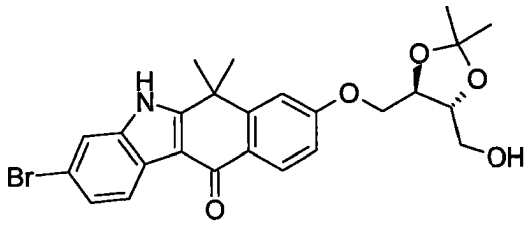
LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.00 分鐘(分析條件 F)

[實施例 671]

化合物 T22-1-1

3-溴-8-((1R, 5R)-5-羥基甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-8-[(1R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 T22-1, 50.3mg, 0.0818mmol)與碘化銅(I)(34mg)之 DMF(0.4mL)懸濁液中添加甲醇鈉(1M 甲醇溶液, 0.82mL, 0.818mmol)，於外溫 90℃攪拌 6 小時 45 分鐘。冷卻至室溫後，反應混合物中添加乙醚及乙酸乙酯，不溶物以矽藻土濾除。濃縮之殘餘物中添加乙醚、己烷、乙酸乙酯及水，混合物以乙醚萃取 2 次。有機層以水洗淨，接著以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物以製備型 TLC 予以精製(Merck60 F254, 0.5mm){溶離液：己烷/乙酸乙酯(1：2)}，

獲得標題化合物(無色油狀物, 22.6mg, 55%)。

1H-NMR(270 MHz, CDCl3) δ ：8.44-8.38(1H, b), 8.39(1H, d, 8.6Hz), 8.31(1H, d, 8.2Hz), 7.60(1H, d, 1.3Hz), 7.44(1H, dd, 8.2Hz, 1.3Hz), 7.12(1H, d, 2.3Hz), 7.02(1H, dd, 8.6Hz, 2.3Hz), 4.41-4.10(4H, m), 4.00- 3.88(1H, m), 3.86-3.76(1H, m), 1.78(6H, s), 1.50(3H, s), 1.49(3H, s)

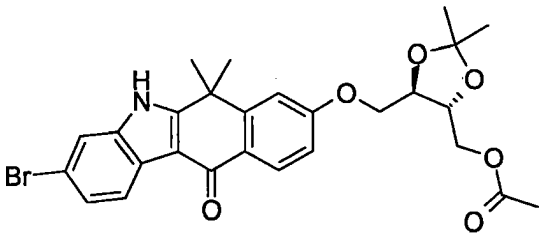
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.85 分鐘(分析條件 C)

[實施例 672]

化合物 T22-1-2

乙酸 (3R,4R)-5-(3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯



作為化合物 T22-1-1 合成之際的副生成物，獲得標題化合物(白色固體, 17.8mg, 40%)。

1H-NMR(270 MHz, CDCl3) δ ：8.92-8.80(1H, b), 8.40(1H, d, 8.9Hz), 8.31(1H, d, 8.6Hz), 7.58(1H, d, 1.7Hz), 7.43(1H, dd, 8.6Hz, 1.7Hz), 7.14(1H, d, 2.3Hz), 7.02(1H, dd, 8.9Hz, 2.3Hz), 4.51-4.38(1H, m), 4.34- 4.16(4H, m), 2.13(3H, s), 1.78(6H, s), 1.50(6H, s)

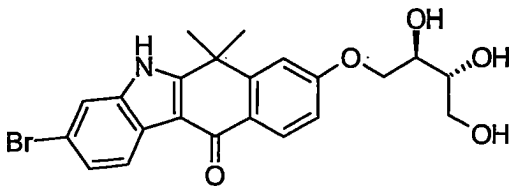
LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.00 分鐘(分析條件 C)

[實施例 673]

化合物 T22-2

3-溴-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 T22-1 合成標題化合物(2.83g, 95%)。

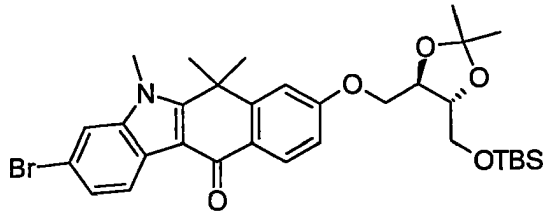
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.50 分鐘(分析條件 H)

[實施例 674]

化合物 T22-3

3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 B3-4 的合成法相同條件，由化合物 T22-1 合成標題化合物。

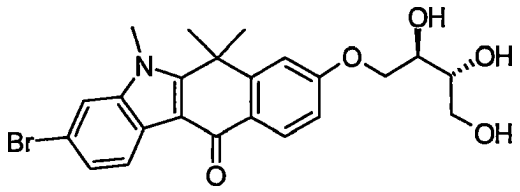
LCMS: m/z 628 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.74 分鐘(分析條件 F)

[實施例 675]

化合物 T22-4

3-溴-8-((2R, 3R)-2,3-二羥基-戊基氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 T22-3 合成標題化合物。

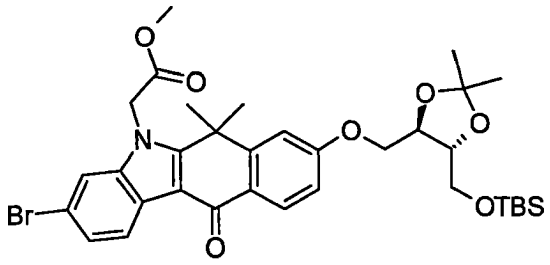
LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.86 分鐘(分析條件 H)

[實施例 676]

化合物 T22-5

{3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-5-基}-乙酸甲酯



氮氛圍下，3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物

T22-1、40.0mg, 65.2μmol)溶解於 DMF(0.20 ML)中，於 0℃添加溴乙酸甲酯(30.5μL, 134.5μmol)、氫化鈉(4.5mg, 132μmol)後於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(44.5 mg, 85%)。

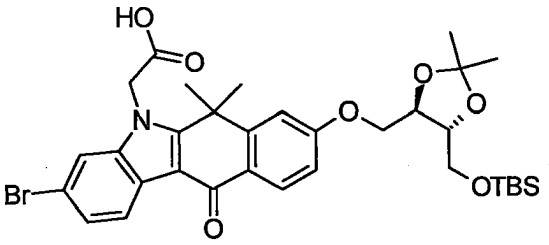
LCMS: m/z 686 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.35 分鐘(分析條件 D)

[實施例 677]

化合物 T22-6

{3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-5-基}-乙酸



{3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-5-基}-乙酸甲酯(化合物 T22-5, 40mg, 60.0μmol)溶解於甲醇(120μl)與水(30μl)的混合溶媒中，添加氫氧化裡一水合物(10mg, 240μmol)，於 40 度攪拌 15 分鐘。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(35.2mg, 96%)。

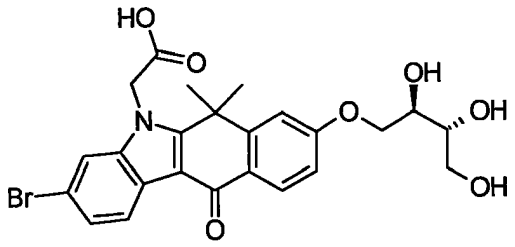
LCMS: m/z 672 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.41 分鐘(分析條件 D)

[實施例 678]

化合物 T22-7

[3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-5-基]-乙酸



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 T22-6 合成標題化合物(6.2 mg, 31%)。

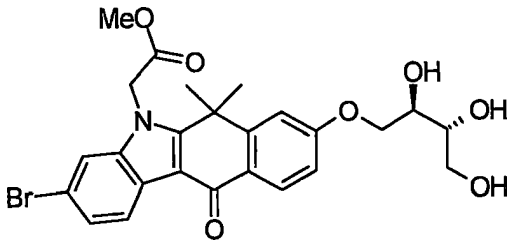
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.30 分鐘(分析條件 D)

[實施例 679]

化合物 T22-8

[3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-5-基]-乙酸甲酯



[3-溴-6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-5-基]-乙酸(化合物

T22-6,15.0mg, 29.0μmol)溶解於甲醇(0.30mL)，添加三甲基矽烷基重氮基甲烷(0.10mL)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得目的物(15.2mg, 96%)。

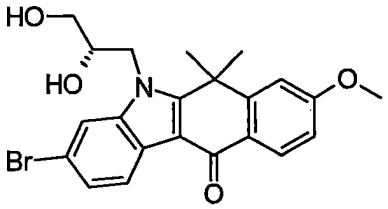
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.80 分鐘(分析條件 D)

[實施例 680]

化合物 T23-1

3-溴-5-((R)-1, 2-二羥基乙基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 T18-1、T18-2 的合成法相同條件，由化合物 A5-1、甲苯-4-磺酸 (R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯合成標題化合物。

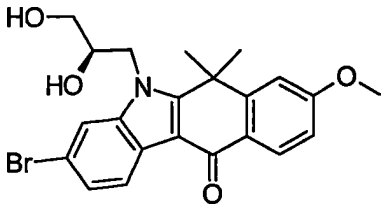
LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.50 分鐘(分析條件 H)

[實施例 681]

化合物 T23-2

3-溴-5-((S)-1, 2-二羥基乙基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 T18-1、T18-2 的合成法相同條件，由化合物 A4、甲苯-4-磺酸 (S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯合成標題化合物。

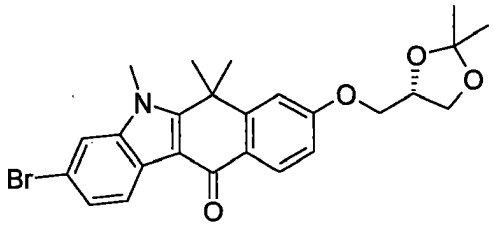
LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.50 分鐘(分析條件 H)

[實施例 682]

化合物 T24-1

3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 T18-1,112.2mg, 0.239mmol)與氫化鈉(60%)(19mg, 0.477mmol)之經冰浴冷卻的 DMF(1mL)懸濁液中添加甲基碘(37mL, 0.596mmol)。反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘後，於冰冷下添加飽和氯化銨水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液。混合物以乙酸乙酯/乙醚/己烷萃取 2 次。有機層以水洗淨，接著以氯化銨水溶液洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物以快速管柱層析予以精製{Merck

Kiesel gel60，溶離液：己烷/乙酸乙酯(1：1)}，獲得標題化合物(白色固體，107.3mg，93%)。

1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ：8.41(1H, d, 8.6Hz), 8.35(1H, d, 8.9Hz), 7.56(1H, d, 1.7Hz), 7.46(1H, dd, 8.6Hz, 1.7Hz), 7.14(1H, d, 2.3Hz), 7.00(1H, dd, 8.9Hz, 2.3Hz), 4.60-4.49(1H, m), 4.20-3.90(4H, m), 4.03(3H, s), 1.88(6H, s), 1.50(3H, s), 1.43(3H, s)

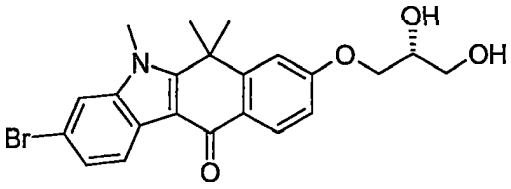
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：6.59 分鐘(分析條件 B)

[實施例 683]

化合物 T24-2

3-溴-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 T24-1,15.5mg, 0.0320mmol)的 THF(0.15mL)-MeOH(0.1mL)溶液中於室溫添加 0.5M 硫酸水溶液(128 μL, 0.0640mmol)。反應混合物於外溫 55℃攪拌 2 小時後，冷卻至室溫，添加乙醚，接著添加碳酸氫鈉(11mg)。混合物以乙醚/乙酸乙酯萃取 2 次，有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得標題化合物(白色固體，

11.9mg, 84%)。

1H-NMR(270 MHz, CD_3OD) δ ：8.26(1H, d, 8.6Hz), 8.20(1H, d, 8.9Hz), 7.77(1H, d, 1.7Hz), 7.42(1H, dd, 8.6Hz, 1.7Hz), 7.33(1H, d, 2.3Hz), 7.09(1H, dd, 8.9Hz, 2.3Hz), 4.26-3.96(3H, m), 4.10(3H, s), 3.74-3.66(1H, m), 1.92(6H, s)

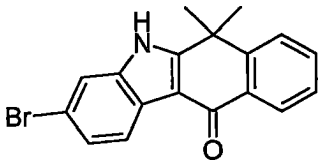
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.65 分鐘(分析條件 B)

[實施例 684]

化合物 T25

3-溴-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A3-1、A4 的合成法相同條件，由 3,4-二氫-1H-萘-2-酮，獲得標題化合物(560mg)。

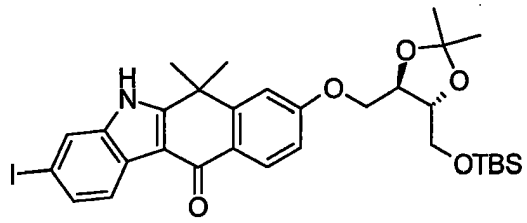
LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.57 分鐘(分析條件 H)

[實施例 685]

化合物 T26-1

8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-3-碘-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-溴-8-[(4R,5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物T22-1,300mg, 0.47mmol)、碘化鈉(147mg, 0.94mmol)及碘化銅(9.40mg, 0.047mmol)溶解於二噁烷(1.00 ml)，添加(1R,2R)-N,N,N',N'-四甲基-環己烷-1,2-二胺(15.4μl, 0.094mmol)後，於110℃攪拌16小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷/甲醇)，獲得標題化合物(220 mg, 70%)。

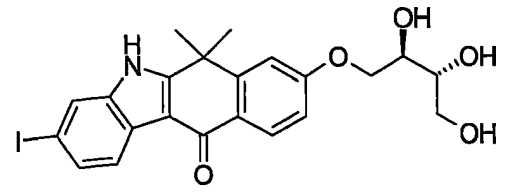
LCMS: m/z 662 $[M+H]^+$

HPLC停留時間：3.40分鐘(分析條件D)

[實施例686]

化合物T26-2

3-碘-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物A7-14-2的合成法相同條件，由化合物T26-1獲得標題化合物(17.0mg, 90%)。

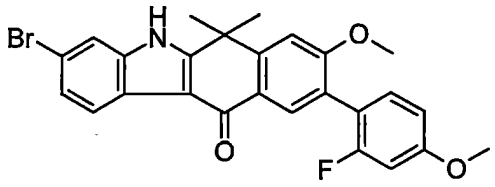
LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.77 分鐘(分析條件 D)

[實施例 687]

化合物 T27-1

3-溴-9-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



於室溫，6-溴-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 E1,410mg, 1.44mmol)、四(三苯基膦)鈀(80mg, 0.05 等量)、碳酸鈉(614mg, 4 當量)的混合物中添加甲苯(3mL)、水(1 ml)，於 90℃攪拌 3 小時。添加水及乙醚予以萃取，有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得 6-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(白色固體, 320mg)。

所得 6-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(320mg, 0.1mmol)及 3-溴苯基聯胺(0.29g, 1.3 當量)溶解於乙酸(1mL)中，氮氛圍下，於 90℃攪拌 8 小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物溶解於 10%含水之 THF(3mL)中，於室溫添加 DDQ(227mg, 3 等量)，於室溫攪拌 2 小時。反應液中添加 THF/乙醚 1：1 的混合液，以 0.5N 氫氧化鈉

水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(紅色固體，75mg)。

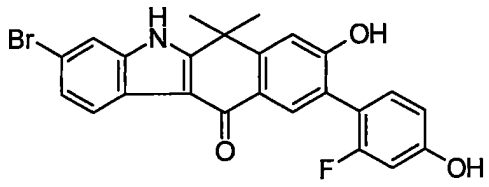
LCMS: m/z 494，496 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.10 分鐘(分析條件 C)

[實施例 688]

化合物 T27-2

3-溴-9-(2-氟-4-羥基-苯基)-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



以與化合物 A6 相同條件，由化合物 T27-1 合成標題化合物。

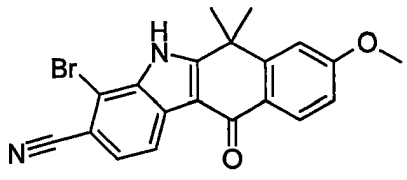
LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.68 分鐘(分析條件 C)

[實施例 689]

化合物 U5

4-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



2-溴-3-硝基-苯甲腈(化合物 U1, 678mg, 2.987mmol)溶

解於乙醇(20.9mL)與水(8.96mL)中，添加乙酸(2.39mL, 41.81mmol)與鐵(1.17g, 20.91mmol)於 60℃攪拌 18 小時。反應液注入氫氧化鈉水溶液(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮而獲得 3-胺基-2-溴-苯甲腈(化合物 U2)的粗生成物。

上述的粗生成物溶解於 12M 鹽酸水溶液(4.00mL)中，於 0℃攪拌下緩慢添加亞硝酸鈉(247mg, 3.584mmol)溶解於水(3.58mL)之水溶液且 0℃攪拌 30 分鐘。於避光條件下，反應液中於 0℃緩慢添加氯化錫二水合物(2.02g, 8.961mmol)溶解於 12M 鹽酸水溶液(4.00mL)之水溶液且於 0℃攪拌 1 小時。反應液注入 5M 氫氧化鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮而獲得 2-溴-3-肼基-苯甲腈(化合物 U3)的粗生成物。

氮氛圍下，上述的粗生成物與 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 462mg, 2.260mmol)中添加 TFA(6.78mL)於 100℃攪拌 2 小時。放冷後，反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮而獲得 4-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U4)的粗生成物。

上述的粗生成物溶解於 THF(10.0mL)與水(1.00mL)中，添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(1.54g, 6.780mmol)，於室溫攪拌 20 小時。反應液注入 1M 氫氧化鈉水溶液中，

以環戊基甲基醚萃取，以 1M 氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以環戊基甲基醚洗淨，獲得標題化合物(460mg, 52%)。

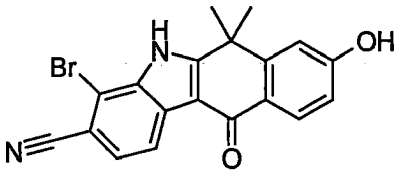
LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.25 分鐘(分析條件 D)

[實施例 690]

化合物 U6

8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



4-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U5, 325mg, 0.822mmol)中添加吡啶鹽酸鹽(3.80g, 32.89mmol)於 160℃ 攪拌 28 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，以水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，獲得呈粗生成物的標題化合物。

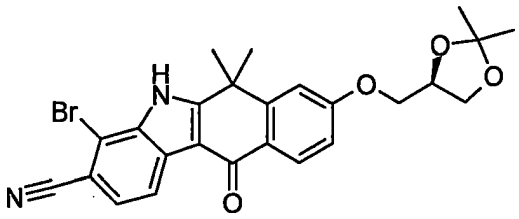
LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.92 分鐘(分析條件 D)

[實施例 691]

化合物 U7-1

4-溴-8-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 U6 與(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇反應，合成目的物(354mg, 87%)。

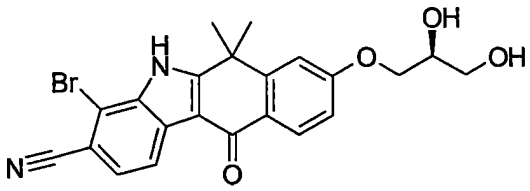
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.35 分鐘(分析條件 D)

[實施例 692]

化合物 U7-2

4-溴-8-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 U7-1 合成標題化合物。

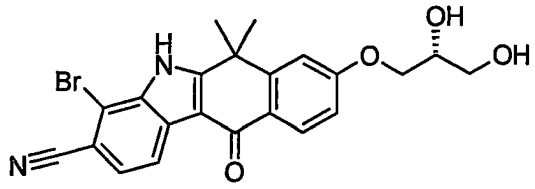
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.40 分鐘(分析條件 C)

[實施例 693]

化合物 U8-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 U7-1、U7-2 的合成法相同條件，由化合物 U6 與(S)-(＋)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇反應，合成目的物(4.5mg, 29%)。

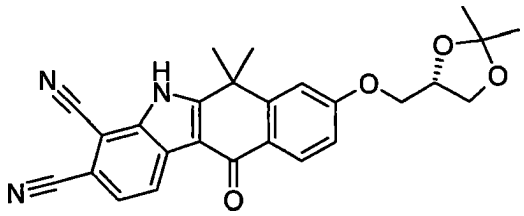
LCMS: m/z　455　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.37 分鐘(分析條件 C)

[實施例 694]

化合物 U8-3-1

8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3,4-二甲腈



氮氛圍下，4-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U6, 20.0mg, 40.37μmol)溶解於 DMA(0.35mL)中，添加氰化銅(I) (18.1mg, 201.9μmol)，微波照射下、於 200℃攪拌 1 小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得呈粗生成物之標題化合物。

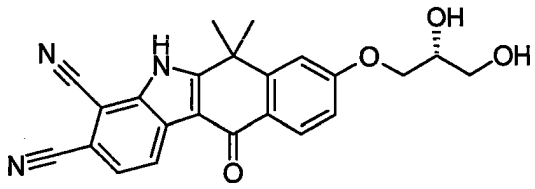
LCMS: m/z　442　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.30 分鐘(分析條件 D)

[實施例 695]

化合物 U8-3-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3,4-二甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 U8-3-1 獲得標題化合物(9.5mg, 59%)。

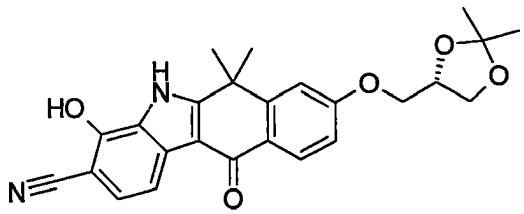
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.40 分鐘(分析條件 D)

[實施例 696]

化合物 U8-4-1

8-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-4-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 U9 的合成法相同條件，由化合物 U8-1 合成標題化合物(9.5mg, 59%)呈粗生成物。

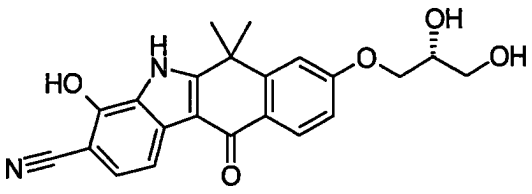
LCMS: m/z 433 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.34 分鐘(分析條件 A)

[實施例 697]

化合物 U8-4-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 U8-4-1(粗生成物)獲得標題化合物(9.7mg, 52%)。

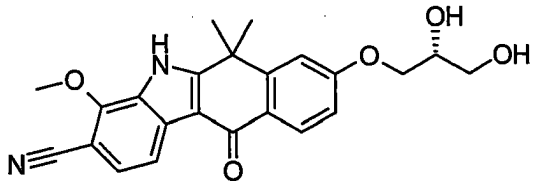
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.69 分鐘(分析條件 A)

[實施例 698]

化合物 U8-4-3

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U8-4-2, 8.0mg, 20.39 μmol)溶解於甲醇(2.0mL)與氯仿(2.00mL)中，添加三甲基矽烷基重氮基甲烷(乙醚溶液, 2 M, 15.3 μL, 30.58 μmol)與二異丙基乙基胺(0.05 ML)，於室溫攪拌 31 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(甲醇/二氯甲烷)，獲得標題化合物(5.1mg,

62%)。

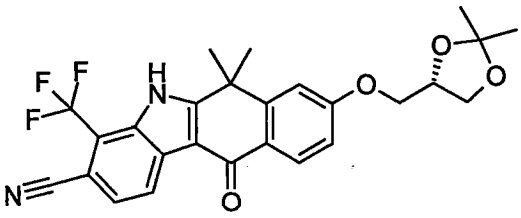
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.74 分鐘(分析條件 A)

[實施例 699]

化合物 U8-5-1

8-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-4-三氟甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，4-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U8-1, 25.0mg, 50.47 μ mol)溶解於 DMF(0.75mL)中，添加碘化銅(I) (48.0mg, 252.3 μ mol)與二氟-氟磺醯基-乙酸甲酯(31.9 μ L, 252.3 μ mol)於 100℃ 攪拌 2 日。反應液注入鹽酸(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得呈粗生成物之標題化合物。

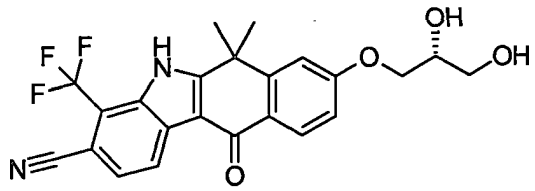
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.88 分鐘(分析條件 A)

[實施例 700]

化合物 U8-5-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-4-三氟甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 U8-5-1 合成標題化合物(4.0mg, 30%)。

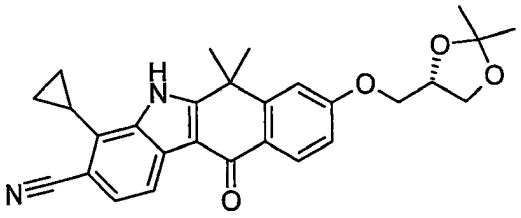
LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.17 分鐘(分析條件 A)

[實施例 701]

化合物 U8-6-1

4-環丙基-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，2-環丙基-4, 4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷(13.2mg, 78.73μmol)與磷酸鉀(212.27mg, 212.0μmol)溶解於水(0.20mL)中，於室溫攪拌 15 分鐘。反應液中添加 4-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U8-1,30.0mg, 60.56μmol)、乙酸鈀(1.36mg, 6.056μmol)、三環己基膦(甲苯溶液，20wt%,

17.0mg, 12.11 μ mol)，於 680℃攪拌 24 小時。反應液注入鹽酸(1M)中，以乙酸乙酯萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(13.6mg, 49%)。

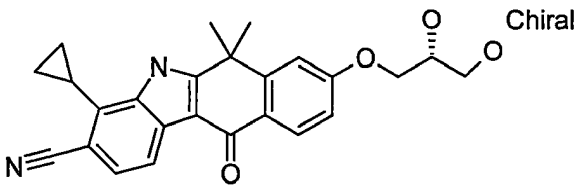
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 D)

[實施例 702]

化合物 U8-6-2

4-環丙基-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 U8-6-1 合成標題化合物。

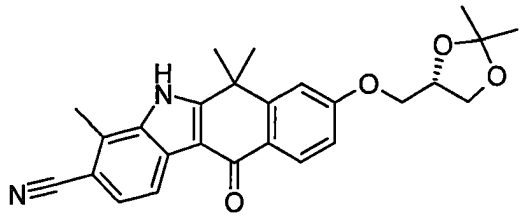
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.42 分鐘(分析條件 A)

[實施例 703]

化合物 U8-7-1

(S)-8-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)-4, 6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈

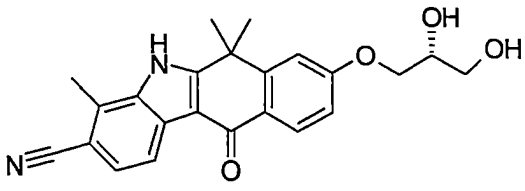


氮氛圍下，4-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U8-1,30.0 mg, 60.56 μmol)與氯化鋰(7.70 mg, 181.7 μmol)溶解於 DMF(1.00 ML)中，添加四甲基錫(12.5 μL, 90.84 μmol)、四(三苯基膦)鈀(3.50 mg, 6.056 μmol)、三環已基膦(甲苯溶液, 20wt%, 17.0 mg, 3.028 μmol)，於 100℃攪拌 24 小時。反應液注入鹽酸(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/已烷)，獲得 8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-4, 6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(20.9 mg, 80%)呈粗生成物。

[實施例 704]

化合物 U8-7-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4, 6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物

U8-7-1 合成標題化合物。

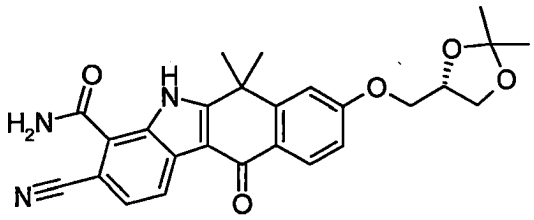
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.82 分鐘(分析條件 A)

[實施例 705]

化合物 U8-8-1

3-氰基-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-4-羧酸醯胺



氮氛圍下，4-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U8-1,30.0mg, 60.56μmol)、乙酸鈀(1.36mg, 6.056μmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(3.36mg, 6.056μmol)、咪唑(4.12mg, 60.56μmol)、第三丁醇鉀(10.2mg, 90.84μmol)溶解於甲醯胺(3.00 ML)中，微波照射下、於 180℃攪拌 5 分鐘。反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(甲醇/二氯甲烷)，獲得目的物(7.6mg, 27%)。

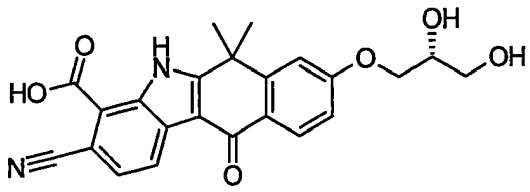
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.82 分鐘(分析條件 A)

[實施例 706]

化合物 U8-8-2

3-氰基-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-4-羧酸



以與化合物 A7-14-2 的合成法相同條件，由化合物 U8-8-1 合成標題化合物。

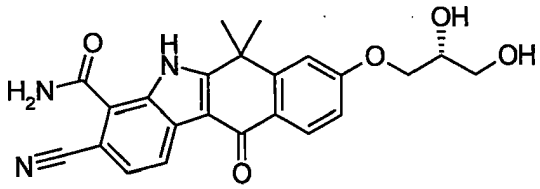
LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.57 分鐘(分析條件 A)

[實施例 707]

化合物 U8-8-3

3-氰基-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-4-羧酸醯胺



作為化合物 U8-8-2 合成之際之副生成物，獲得標題化合物。

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

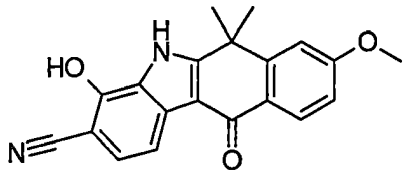
HPLC 停留時間：1.27 分鐘(分析條件 A)

[實施例 708]

化合物 U9

4-羥基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并

[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，4-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U5,10.0mg, 25.30μmol)、X-phos(1.07mg, 2.530μmol)、氫氧化鈉(4.36mg, 75.90μmol)及 Pd2dba3・$CHCl_3$(1.31mg, 1.265μmol)溶解於二噁烷(0.50 ML)與水(0.50 ML)中，於 100℃攪拌 1 小時。反應液注入鹽酸(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)後，以二氯甲烷洗淨而獲得標題化合物(5.4mg, 64%)。

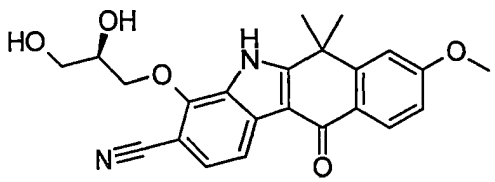
LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.62 分鐘(分析條件 D)

[實施例 709]

化合物 U10-1

4-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 U9 與(S)-(＋)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇反應合成標

題化合物。

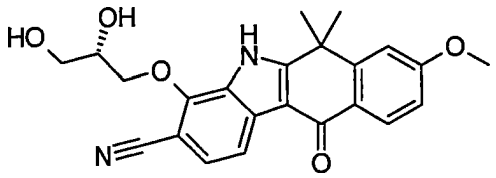
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.06 分鐘(分析條件 A)

[實施例 710]

化合物 U10-2

4-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 U9 與(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇反應合成標題化合物。

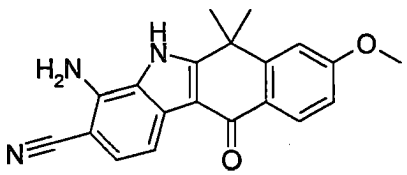
LCMS: m/z 407 [M+H]+

HPLC 停留時間：2.06 分鐘(分析條件 A)

[實施例 711]

化合物 U11

4-胺基-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，4-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 U5, 25.0mg,

63.25 μ mol)、碘化銅(2.41 mg, 12.65 μ mol)、疊氮化鈉(20.6mg, 316.3 μ mol)、(1S, 2S)-N, N' -二甲基-環己烷-1, 2-二胺(2.70mg, 18.98 μ mol)、抗壞血酸鈉(1.25mg, 6.325 μ mol)溶解於乙醇(0.70mL)與水(0.30mL)中，於 100℃攪拌 2 小時。反應液注入氫氧化鈉水溶液(1 M)中，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(甲醇/二氯甲烷)，獲得標題化合物(5.6mg, 27%)。

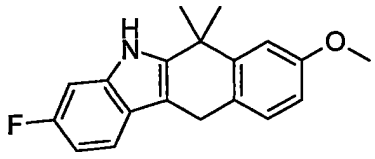
LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.16 分鐘(分析條件 A)

[實施例 712]

化合物 V2

3-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑



氮氛圍下，7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 101.0mg, 0.495mmol)與(3-氟-苯基)-聯胺鹽酸鹽(化合物 V1, 96.5mg, 0.593mmol)的乙酸(1mL)懸濁液於外溫 95℃攪拌 3.75 小時。冷卻至室溫後，反應混合物中添加水(1mL)及己烷/乙酸乙酯(15：1)(0.5mL)，於室溫攪拌 15 分鐘。濾取固體，以己烷/乙酸乙酯(15：1)洗淨後，減壓下乾燥而獲得標題化合物(米色粉末，72.7mg, 50%)。

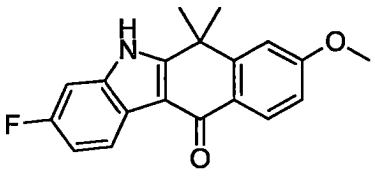
1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ：7.92-7.82(1H, b), 7.47(1H, dd,

8.9Hz, 5.6Hz), 7.10-7.03(2H, m), 6.95-6.81(2H, m), 4.05(2H, s), 3.86(3H, s), 1.67(6H, s)

[實施例 713]

化合物 V3

3-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



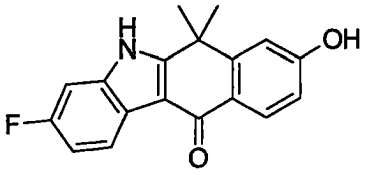
氮氛圍下，3-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑(化合物 V2, 72.4mg, 0.245mmol)的 THF(1.8mL)-水(0.18mL)溶液中添加 DDQ(122.4mg, 0.539mmol)，於室溫攪拌 5 小時。反應混合物中添加乙醚及 0.5N 氫氧化鈉水溶液(2mL)，混合物以乙醚萃取 2 次。有機層以 0.5N 氫氧化鈉水溶液(2mL)洗淨 2 次，接著以食鹽水(2mL)洗淨 2 次，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物中添加己烷/乙酸乙酯(5：1)及乙醚，粉碎固體後，去除上清液且減壓乾燥後，獲得標題化合物(黃色固體, 57.0mg, 75%)。

1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54-8.44(1H, b), 8.43-8.33(2H, m), 7.16-6.98(4H, m), 3.93(3H, s), 1.77(6H, s)

[實施例 714]

化合物 V4

3-氟-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



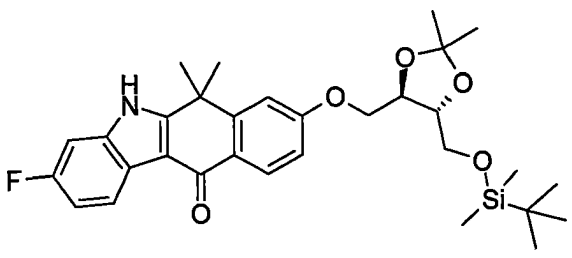
3-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 V3, 56.6mg, 0.183mmol)與氯化吡啶鎓(0.65g)的混合物於外溫 160℃攪拌 12 小時。反應混合物冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取 4 次。有機層以水洗淨 3 次，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物(褐色固體, 61.6mg, 100%)不精製而使用於後續步驟。

1H-NMR(270 MHz, CD_3OD) δ ：8.20(1H, dd, 8.9Hz, 5.3Hz), 8.15(1H, d, 9.6Hz), 7.17(1H, dd, 9.6Hz, 2.3Hz), 7.12(1H, d, 2.3Hz), 7.05-6.95(1H, m), 6.88(1H, dd, 8.9Hz, 2.3Hz), 1.74(6H, s)

[實施例 715]

化合物 V5-1

8-[(1R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)- 2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-3-氟-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，3-氟-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]

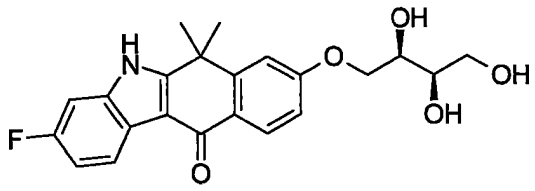
咔唑-11-酮(化合物 V4, 0.183mmol)、(4S, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-醇(75.9mg, 0.275mmol)及三苯基膦(72mg, 0.275mmol)的THF(1.5mL)溶液中，於室溫滴下 DEAD 的甲苯溶液(125μL, 0.275mmol)。反應混合物於外溫 40℃攪拌 7 小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應混合物，所得粗生成物以製備型 TLC 予以精製(Merck 60 F254，0.5 Mm){溶離液：己烷/乙酸乙酯(3：1)}，獲得標題化合物(淡橙色非晶型，54.1 mg, 53.4%)。

1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ：8.54-8.45(1H, b), 8.42-8.33(2H, m), 7.17-6.99(4H, m), 4.41-4.27(2H, m), 4.25-4.15(1H, m), 4.06-3.96(1H, m), 3.96-3.88(1H, m), 3.83-3.74(1H, m), 1.76(3H, s), 1.75(3H, s), 1.48(3H, s), 1.47(3H, s), 0.87(9H, s), 0.092(6H, s)

[實施例 716]

化合物 V5-2

3-氟-6,6-二甲基-8-((3R, 4R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，8-[(1R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-3-氟-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 V5-1,

52.8mg, 0.0954mmol)的 THF(0.3mL)-MeOH (0.1mL)溶液中，於室溫添加 0.5M 硫酸水溶液(0.19mL, 0.0954mmol)。反應混合物於外溫 55℃攪拌 4 小時後，冷卻至室溫後添加乙醚，接著添加碳酸氫鈉(20mg)及水。混合物以乙醚萃取 2 次後接著以乙酸乙酯萃取 2 次，有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物以二氯甲烷洗淨後，減壓下乾燥而獲得標題化合物(白色粉末, 29.9mg, 78%)。

1H-NMR(270 MHz, CD_3OD) δ ：8.24(1H, d, 8.9Hz), 8.19(1H, dd, 8.6Hz, 5.3Hz), 7.30(1H, d, 2.3Hz), 7.18(1H, dd, 9.2Hz, 2.3Hz), 7.09(1H, dd, 8.9Hz, 2.3Hz), 7.06-6.96 (1H, m), 4.32-4.22(1H, m), 4.21-4.12(1H, m), 4.11- 4.02(1H, m), 3.84-3.75(1H, m), 3.74-3.61(2H, m), 1.77(6H, s)

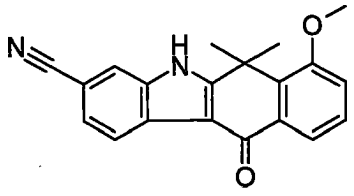
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.02 分鐘(分析條件 H)

[實施例 717]

化合物 W2

7-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



第三丁醇鈉(700mg, 2.5 當量)的甲苯懸濁液中，於 0℃滴下 8-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 W1, 500mg,

2.9mmol)。15分鐘後溶液變化為黑綠色。對該混合溶液中，滴加甲基碘(1.03g, 2.5當量)，於15℃攪拌整夜。生成褐色沉澱。一邊攪拌，一邊冷卻下添加反應液至飽和氯化銨水/乙醚中，以乙醚萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下去除溶媒後，所得殘餘物以矽膠管柱層析進行精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得8-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(350mg)。

所得8-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(250mg, 1.23mmol)與3-氰基苯基聯胺(0.2g, 1.2等量)溶解於三氟乙酸(1mL)中，微波照射下，於120℃攪拌1小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物溶解於10%含水THF(3mL)中，於室溫添加DDQ(227mg, 3等量)，於室溫攪拌2小時。反應液中添加THF/乙醚1：1的混合液，以0.5N氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得7-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(褐色固體, 54mg)。

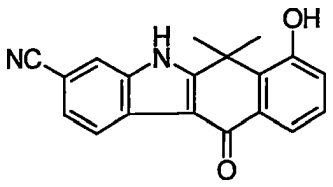
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

HPLC停留時間：1.00分鐘(分析條件I)

[實施例718]

化合物W3

7-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A6 相同條件，由化合物 W2 合成標題化合物。

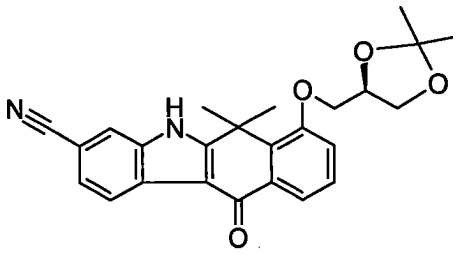
LCMS: m/z 316[M+H]$^+$

HPLC 停留時間：0.93 分鐘(分析條件 I)

[實施例 719]

化合物 W4-1

7-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



氮氛圍下，7-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(化合物 W3, 15mg, 0.05mmol)及三苯基膦(40mg, 3 等量)中添加 THF(1 ml)，滴下((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-甲醇(20mg, 3 等量)及偶氮二羧酸二乙酯的甲苯溶液 2.19 當量 (68 μL, 3 等量)，於 50℃ 攪拌 2 小時。放冷後，反應液中添加乙酸乙酯，以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，所得殘餘物以製備型 TLC 予以精製(乙酸乙酯/二氯甲烷)，所得固體以二氯甲烷洗淨，獲得目的物(褐色粉末, 5mg)。

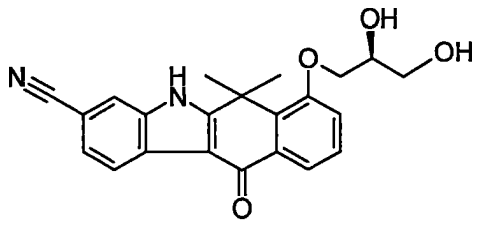
LCMS: m/z 417 [M+H]+

HPLC 停留時間：1.04 分鐘(分析條件 I)

[實施例 720]

化合物 W4-2

7-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 S7-2 相同條件，由化合物 W4-1 合成標題化合物。

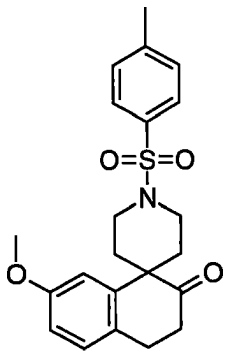
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：0.88 分鐘(分析條件 I)

[實施例 721]

化合物 X1

1,1-螺-4-六氫吡啶-N-對甲苯磺醯基-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A1,100mg, 0.568 mmol)溶解於甲苯(4mL)中，添加 NaH(60%於油中，

68mg, 3eq)，於室溫攪拌 10 分鐘。該混合液中添加雙-(2-碘-乙基)-p-甲苯磺醯胺(172mg, 0.568mmol)且於氮氣流下於 70 度攪拌 2 小時。放冷後反應液投入飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷：乙酸乙酯/3：1)，獲得標題化合物(無色油狀物, 62mg, 33%)。

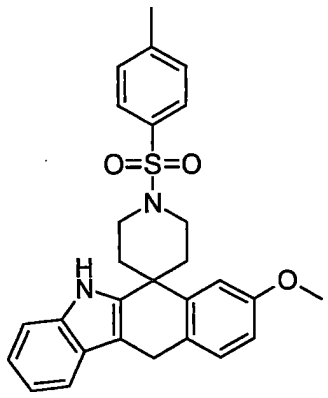
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.02 分鐘(分析條件 B)

[實施例 722]

化合物 X2

1,1-螺-4-六氫吡啶-N-對甲苯磺醯基-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



1,1-螺-4-六氫吡啶-N-對甲苯磺醯基-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 X1,400mg, 1.0mmol)、苯基聯胺(217mg, 1.5eq)，溶解於乙酸(6mL)中，氮氛圍下，於 120 度攪拌 4 小時。放冷後反應液投入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷：乙酸乙酯/4：1)而獲得

標題化合物(茶色固體, 185mg, 43%)。

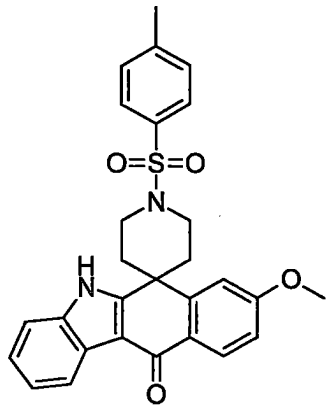
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：7.23 分鐘(分析條件 B)

[實施例 723]

化合物 X3

6,6-螺-4-六氫吡啶-N-對甲苯磺醯基-8-甲氧基-5,6-二氫-苯并[b]呋喃-11-酮



6,6-螺-4-六氫吡啶-N-對甲苯磺醯基-8-甲氧基-5,6-二氫-5H-苯并[b]呋喃(化合物 X2, 400mg, 0.848 mmol)、DDQ(770mg, 4eq)溶解於 THF(10mL)、水(2mL)中，於 50 度攪拌 5 小時。放冷後反應液投入飽和碳酸氫鈉溶液中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(己烷：乙酸乙酯/3：1)且所得固體以乙醚洗淨，獲得標題化合物(黃色固體, 86mg, 21%)。

1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：11.9(1H, s), 8.22(2H, m), 7.75(2H, d), 7.60(4H, m)7.30(2H, m), 7.11(1H, d)，3.81(2H, m), 3.68(3H, s), 3.62(2H, m), 2.49(3H, s), 2.21(2H, m),

2.10(2H, m),

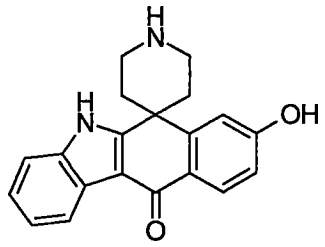
LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：6.05 分鐘(分析條件 B)

[實施例 724]

化合物 X4

6,6-螺-4-六氫吡啶-8-羥基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



6,6-螺-4-六氫吡啶-N-對甲苯磺醯基-8-甲氧基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 X3, 35mg, 0.072mmol)、吡啶鹽酸鹽(800mg)的混合物，於封管中 160 度攪拌 10 小時。放冷後，反應液投入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷：甲醇/4:1)，獲得標題化合物(黃色固體, 30mg, 98%)。

1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ：8.20(1H, m), 8.10(1H, m), 7.53(1H, m), 7.25(3H, m), 6.80(1H, m), 3.60(2H, m), 3.45(2H, m), 2.52(2H, m), 2.05(2H, m).

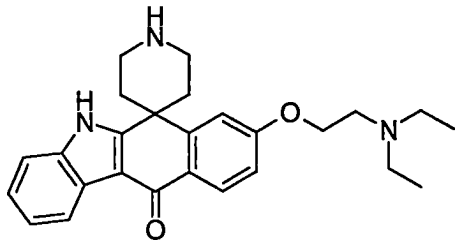
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.86 分鐘(分析條件 B)

[實施例 725]

化合物 X5

8-(2-二乙基胺基乙氧基)-6,6-螺-4-六氫吡啶-8-羥基-5,6-二氫-苯并[b]呋喃-11-酮



6,6-螺-4-六氫吡啶-8-羥基-5,6-二氫-苯并[b]呋喃-11-酮(化合物 X4,30mg, 0.094 mmol)、二乙基胺基乙醇(22mg, 2eq)、三苯基膦(50mg, 2eq)、DIAD(39mg, 2eq)溶解於THF(4mL)中，於室溫攪拌 4 小時。反應液投入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(二氯甲烷：甲醇/4：1)，獲得標題化合物(黃色油狀物, 6.8mg, 17%)。

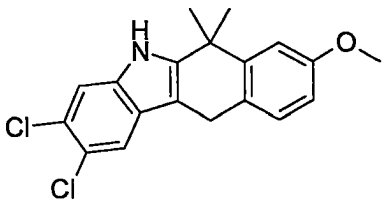
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.75 分鐘(分析條件 B)

[實施例 726]

化合物 Y2

2,3-二氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呋喃



氮氛圍下，7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 92.3mg, 0.452mmol)與(3,4-二氯苯基)聯胺鹽酸鹽(化合物 Y1, 96.5mg, 0.452mmol)的乙酸(1mL)懸濁液於外

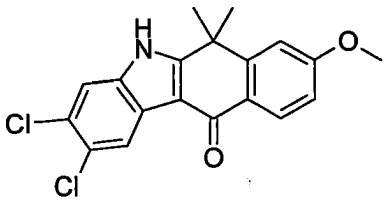
溫 90℃ 攪拌 3.5 小時。冷卻至室溫後，反應混合物中添加乙醚及水，所得混合物以乙醚萃取 2 次。有機層以水洗淨 3 次，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物以快速管柱層析予以精製{Merck Kieselgel60, 溶離液：己烷/乙酸乙酯(4：1)}，獲得標題化合物(淡黃色固體，62.1mg, 40%)。

1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ：7.92-7.84(1H, b), 7.62(1H, s), 7.46(1H, s), 7.05(1H, d, 2.6), 6.84(1H, dd, 8.6Hz, 2.6Hz), 4.01(2H, s), 3.86(3H, s), 1.67(6H, s)

[實施例 727]

化合物 Y3

2,3-二氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，2,3-二氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑(化合物 Y2, 61.0mg, 0.176mmol)的 1,4-二噁烷(1.7mL)-水(0.1mL)溶液中添加 DDQ(120mg, 0.529mmol)，於室溫攪拌 16 小時 15 分鐘。反應混合物以快速管柱層析予以精製{Merck Kieselgel60, 溶離液：己烷/乙酸乙酯(2：1)}，獲得標題化合物(淡橙色固體，16.7mg, 26%)。

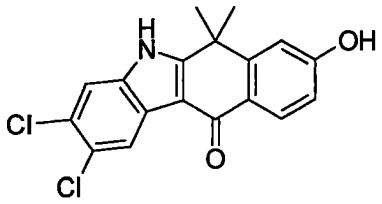
1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ：8.55(1H, s), 8.42-8.36(1H, b), 8.39(1H, d, 8.6Hz), 7.54(1H, s), 7.08(1H, d, 2.3Hz), 7.03(1H,

dd, 8.6Hz, 2.3Hz), 3.93(3H, s), 1.76(6H, s)

[實施例 728]

化合物 Y4

2,3-二氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



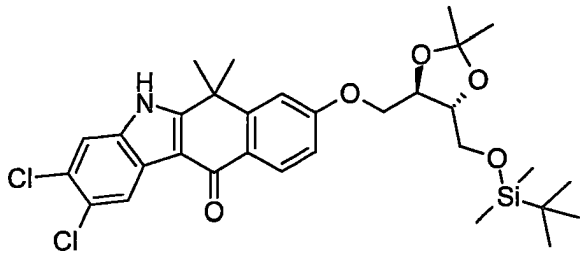
2,3-二氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 Y3, 16.5mg, 0.0457mmol)與氯化吡啶鎓(0.2g)的混合物於外溫 160℃攪拌 7 小時。反應混合物冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取 3 次。有機層以水洗淨 2 次，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物(褐色固體, 14.8mg, 94%)不精製而使用於後續步驟。

1H-NMR(270 MHz, CD_3OD) δ : 8.34(1H, s), 8.14(1H, d, 8.6Hz), 7.61(1H, s), 7.10(1H, d, 2.3Hz), 6.89(1H, dd, 8.6Hz, 2.3Hz), 1.75(1H, s)

[實施例 729]

化合物 Y5-1

8-[(1R, 5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-2,3-二氯-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



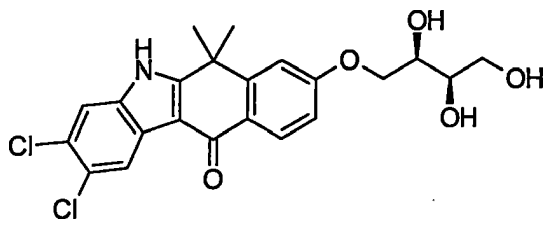
氮氛圍下，2,3-二氯-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物 Y4, 12.9mg, 0.0373mmol)、(4S, 5R)-5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-醇(15.5mg, 0.0559mmol)及三苯基膦(14.7mg, 0.0559mmol)的 THF(0.3mL)溶液中，於室溫滴下 DEAD 的甲苯溶液(25.4μL, 0.0559mmol)。反應混合物於外溫 40℃攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應混合物，所得粗生成物以製備型 TLC 予以精製(Merck 60 F254, 0.5 Mm) {溶離液：己烷/乙酸乙酯(3：1)}，獲得標題化合物(白色固體, 15.1mg, 67%)。

1H-NMR(270 MHz, $CDCl_3$) δ：8.55(1H, s), 8.44-8.37(1H, b), 8.37(1H, d, 8.6Hz), 7.54(1H, s), 7.15(1H, d, 2.6Hz), 7.03(1H, dd, 8.6Hz, 2.6Hz), 4.41-4.26(2H, m), 4.25-4.15(1H, m), 4.06-3.86(2H, m), 3.83-3.73(1H, m), 1.76(3H, s), 1.75(3H, s), 1.48(3H, s), 1.47(3H, s), 0.90(9H, s), 0.092(6H, s)

[實施例 730]

化合物 Y5-2

2,3-二氯-6,6-二甲基-8-((3R, 4R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



氮氛圍下，8-[(1R, 5R)-5-(第三丁基二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-2,3-二氯-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(化合物Y5-1,14.6mg, 0.0242mmol)的 THF(0.2mL)-MeOH (0.1mL)溶液中，於室溫添加 0.5 M 硫酸水溶液(96.6μL, 0.0483mmol)。反應混合物於外溫 55℃攪拌 3 小時後，冷卻至室溫後添加乙醚，接著添加碳酸氫鈉(10mg)。混合物以乙醚萃取 2 次，有機層以水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得粗生成物以二氯甲烷洗淨後，減壓下乾燥而獲得(白色固體, 8.3mg, 76%)。

1H-NMR(270 MHz, CD_3OD) δ：8.35(1H, s), 8.24(1H, d, 8.9Hz), 7.62(1H, s), 7.31(1H, d, 2.3Hz), 7.10(1H, dd, 8.9Hz, 2.3Hz), 4.31-4.23(1H, m), 4.12-4.12(1H, m), 4.11-4.02(1H, m), 3.84-3.74(1H, m), 3.73-3.61(1H, m), 1.78(6H, s)

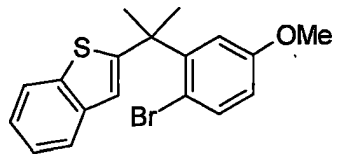
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.92 分鐘(分析條件 H)

[實施例 731]

化合物 Z3

2-[1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-苯并[b]噻吩



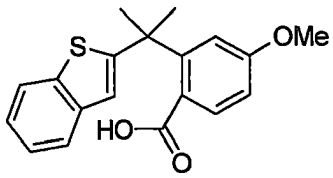
2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-2-甲基-丙酸(1.5g, 5.5mmol)溶解於二氯甲烷(15mL)中，於室溫添加草醯氯(1.5mL)、二甲基甲醯胺(2μL)後，於室溫攪拌 30 分鐘。去除溶媒後，殘餘物溶解於甲苯中，於室溫添加 2-[(三苯基-5-膦基)-甲基]-苯硫醇溴化氫鹽(2.56g, 5.5mmol)、三乙基胺(2.27mL)，加熱迴流 30 分鐘後，冷卻至 0 度後添加六甲基二矽胺化鋰(*lithium hexamethyldisilazide*)(1M 四氫呋喃溶液, 5.5mL)添加，加熱迴流 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯萃取，以水洗淨。有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(0.55g, 28%)。

1H-NMR(270MHz, CDCl3) δ : 6.61(1H, s), 3.37(3H, s), 1.83(6H, s)

[實施例 732]

化合物 Z4

2-(1-苯并[b]噻吩-2-基-1-甲基-乙基)-4-甲氧基-苯甲酸



2-[1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-苯并[b]噻吩(化合物 Z3,40mg, 0.11mmol)溶解於四氫呋喃(0.5mL)中，冷

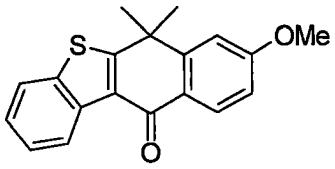
卻至-78度後，添加正丁基鋰(1.57M, 己烷溶液, 0.07mL)，攪拌10分鐘。反應混合物中添加乾冰，放置1小時後，添加0.5N鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以水洗淨。有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(22mg, 55%)。

1H-NMR(270MHz, CDCl3) δ：7.46(1H, d)，7.44(1H, d)，6.92(s、1H), 6.70(d、1H), 3.84(s、3H), 1.89(6H, s)

[實施例 733]

化合物 Z5

8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]噻吩-11-酮



2-(1-苯并[b]噻吩-2-基-1-甲基乙基)-4-甲氧基-苯甲酸(化合物 Z4, 68mg, 0.22mmol)中添加多磷酸(3.5g)，於100度加熱攪拌1小時。添加水，以乙酸乙酯萃取，以水洗淨。有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(41 mg, 63%)。

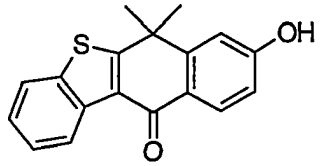
LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

HPLC停留時間：2.89分鐘(分析條件C)

[實施例 734]

化合物 Z6

8-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]噻吩-11-酮



以與化合物 A6 相同條件，由化合物 Z5 合成標題化合物。

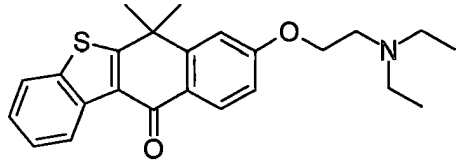
LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.91 分鐘(分析條件 F)

[實施例 735]

化合物 Z7

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]噻吩-11-酮



以與化合物 A7-17 的合成法相同手法，由化合物 Z6 合成獲得標題化合物。

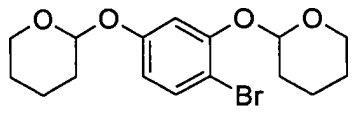
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：5.06 分鐘(分析條件 F)

[實施例 736]

化合物 Z9

2-溴-1,3-二羥基四氫哌喃苯



4-溴-苯-1,3-二醇(化合物 Z8, 20g, 105.8mmol)及 3,4-二

氫-2H-哌喃(38.6mL)中添加吡啶鎓對甲苯磺酸鹽(266 mg)，於50度攪拌1小時。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(31.82mg, 84%)。

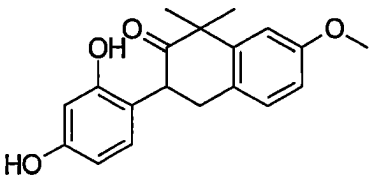
LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

HPLC停留時間：3.15分鐘(分析條件C)

[實施例737]

化合物Z10

3-(2，4-二羥基-苯基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物A2, 10g)、2-溴-1,3-二羥基四氫哌喃苯(化合物Z9, 20.98g)、第三丁醇鈉(5.88g)、乙酸鈀(550mg)、三-第三丁基磷鎓四氟硼酸鹽(710 mg)中添加甲苯(40mL)，氮氛圍下，於70度加熱攪拌6小時。反應混合物冷卻後，於室溫添加甲醇(38mL)、三氟乙酸(14.54 ML)，於室溫攪拌一晝夜。殘餘物中添加二氯甲烷、飽和磷酸氫二鉀，有機層以飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(5.53g, 36%)。

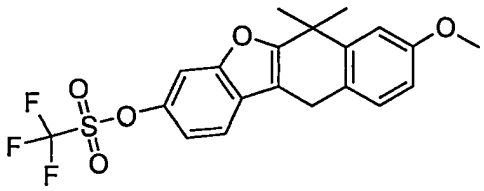
LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.39 分鐘(分析條件 F)

[實施例 738]

化合物 Z11

三氟甲烷磺酸 8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯



3-(2,4-二羥基-苯基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 Z10, 5.53g)溶解於二氯甲烷(40mL)中，於室溫添加三氟甲烷磺酸酐(2.98mL)。冷卻至 5 度後，添加二異丙基乙基胺(9.25mL)、三氟甲烷磺酸酐(4.47mL)。反應混合物中添加二氯甲烷、飽和磷酸氫二鉀，有機層以以飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(4.82g, 64%)。

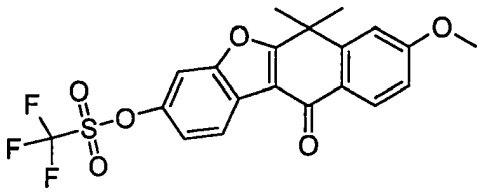
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：8.95 分鐘(分析條件 H)

[實施例 739]

化合物 Z12

三氟甲烷磺酸 8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯



三氟甲烷磺酸 8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯(化合物 Z11,4.82g)溶解於乙腈(48mL)、水(24mL)中，添加亞氯酸鈉(2.55g)、N-羥基酞醯亞胺(369mg)，於 40 度攪拌 1 小時。反應混合物中添加二氯甲烷，有機層以以飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(2.80g, 56%)。

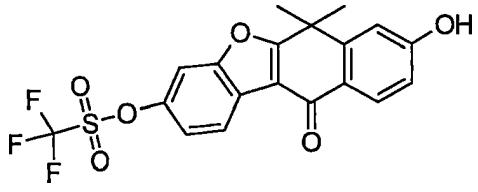
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：8.02 分鐘(分析條件 H)

[實施例 740]

化合物 Z13

三氟甲烷磺酸 8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯



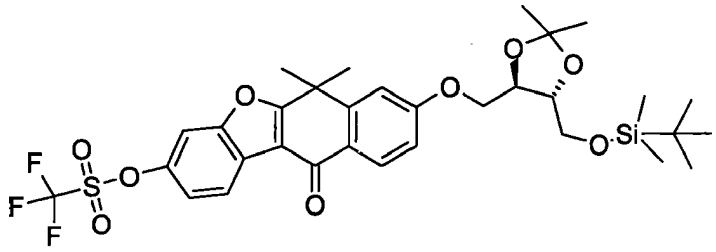
以與化合物 A6 相同條件，由化合物 Z12 獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 741]

化合物 Z14

三氟-甲烷磺酸 8-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧

基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯

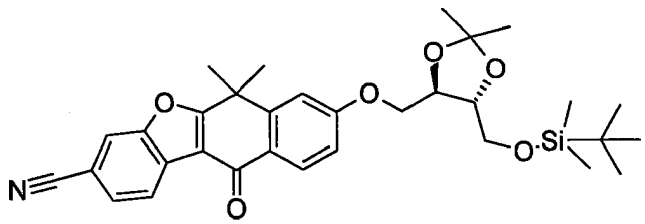


以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 Z13 與[5-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇(化合物 T22-0)，獲得標題化合物呈粗生成物。

[實施例 742]

化合物 Z15

8-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-甲腈



三氟-甲烷磺酸 8-[(4R,5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6 二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯(化合物 Z14, 24mg)溶解於 DMF(0.5mL)中，添加氯化鋅(II)(8.2mg)、四(三苯基膦)鈀(2.0mg)，經由微波照射於 200 度加熱攪拌 20 分鐘。反應混合物中添加乙酸乙酯，

有機層以以飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(15mg)。

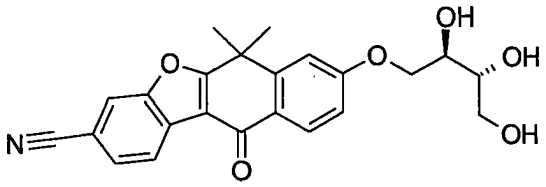
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.14 分鐘(分析條件 F)

[實施例 743]

化合物 Z16

6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-甲腈



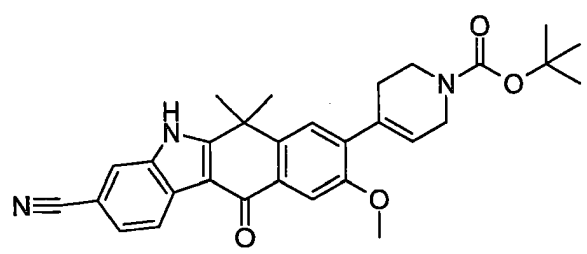
以與化合物 S7-2 相同條件，由化合物 Z15 合成標題化合物。

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.51 分鐘(分析條件 H)

[實施例 744]

化合物 K7-5 4-(3-氰基-9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基)-3、6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



以與化合物 B2-22-1 的合成法相同條件，由化合物 K6 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯合成標題化合物。

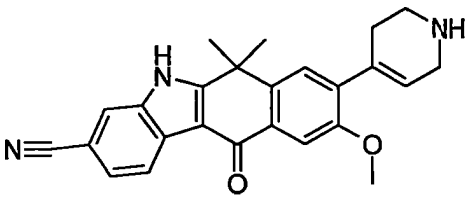
LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.24 分鐘(分析條件 W)

[實施例 745]

化合物 K7-6

9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 A8-1 的合成中所使用手法為相同條件，由化合物 K7-5 合成標題化合物。

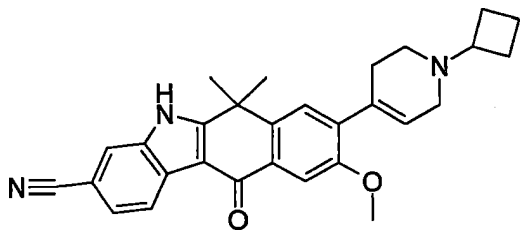
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.57 分鐘(分析條件 W)

[實施例 746]

化合物 K8-1

8-(1-環丁基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成中所使用手法為相同條件，由化合物 K7-6 與環丁烷合成標題化合物。

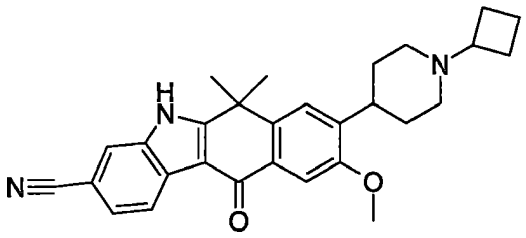
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.72 分鐘(分析條件 W)

[實施例 747]

化合物 K8-2

8-(1-環丁基-六氫吡啶-4-基)-9-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-13-1 的合成中所使用手法為相同條件，由化合物 K8-1 合成標題化合物。

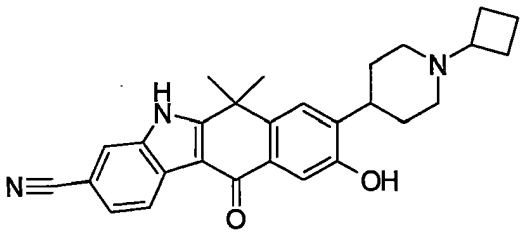
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.76 分鐘(分析條件 W)

[實施例 748]

化合物 K9-5

8-(1-環丁基-六氫吡啶-4-基)-9-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-2 的合成中所使用手法為相同條件，由化合物 K8-2 合成標題化合物。

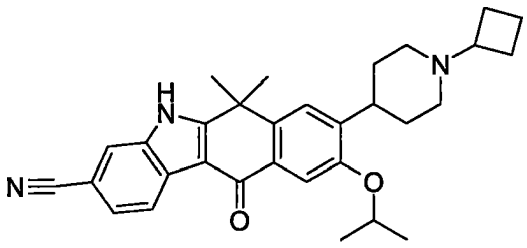
LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.57 分鐘(分析條件 W)

[實施例 749]

化合物 K10-8

8-(1-環丁基-六氫吡啶-4-基)-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



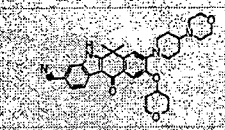
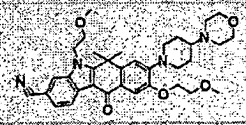
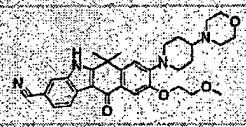
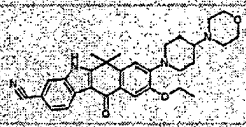
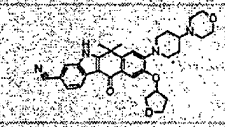
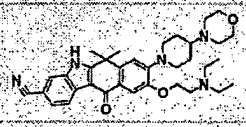
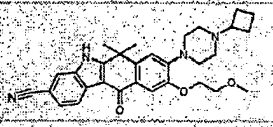
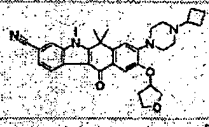
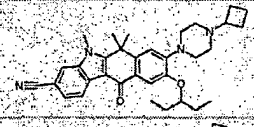
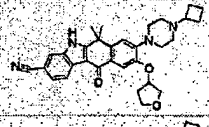
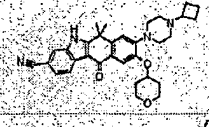
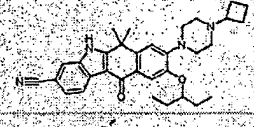
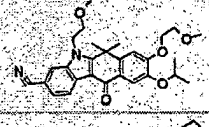
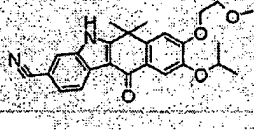
以與化合物 A7-17 相同條件由化合物 K9-5 與異丙基碘合成標題化合物。

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

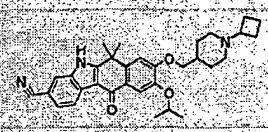
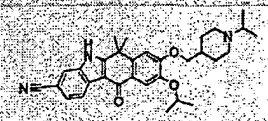
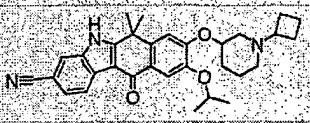
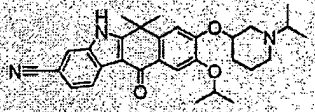
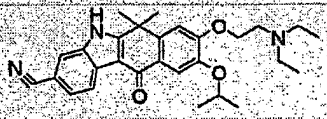
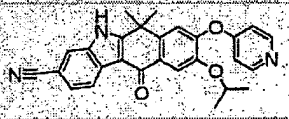
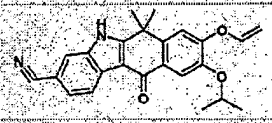
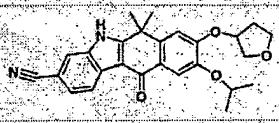
HPLC 停留時間：1.74 分鐘(分析條件 S)

以下表 2 及 3 的化合物係使用化合物 K、L 的系統的中間體，以化合物 A7-1 所使用之光延反應，或化合物 A7-17 的合成中所使用的手法(如表所示)，將羥基烷基化而合成。

【表 2】

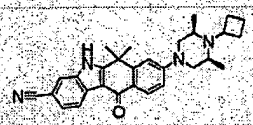
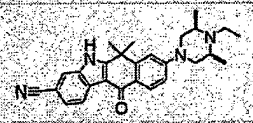
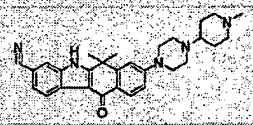
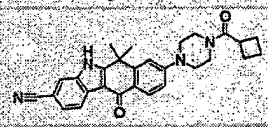
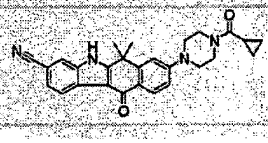
實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例750	化合物K10-9		6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-9-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.85	555	A7-1
實施例751	化合物K10-10		9-(2-甲氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-乙基)-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.50	587	A7-17
實施例752	化合物K10-11		9-(2-甲氧基-乙氧基)-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.37	529	A7-17
實施例753	化合物K10-12		9-乙氧基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.95	499	A7-17
實施例754	化合物K10-13		6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-9-(四氫呋喃-3-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.40	541	A7-1
實施例755	化合物K10-14		9-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.13	570	A7-17
實施例756	化合物K10-15		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-(2-甲氧基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.45	499	A7-17
實施例757	化合物K10-16		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-9-(四氫呋喃-3-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.98	525	A7-1
實施例758	化合物K10-17		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-(1-乙基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	2.43	525	A7-1
實施例759	化合物K10-18		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(四氫呋喃-3-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.92	511	A7-1
實施例760	化合物K10-19		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-(四氫哌喃-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.97	525	A7-1
實施例761	化合物K10-20		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-9-(1-乙基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.82	511	A7-1
實施例762	化合物L10-3		9-異丙氧基-8-(2-甲氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-乙基)- 6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	2.68	477	A7-17
實施例763	化合物L10-4		9-異丙氧基-8-(2-甲氧基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	2.68	419	A7-17

【表 3】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 764	化合物 L10－5		8-(1-環丁基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.65	512	A7-1
實施例 765	化合物 L10－6		9-異丙氧基-8-(1-異丙氧基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.62	500	A7-1
實施例 766	化合物 L10－7		8-(1-環丁基-六氫吡啶-3-基氧基)-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.65	498	A7-1
實施例 767	化合物 L10－8		9-異丙氧基-8-(1-異丙基-六氫吡啶-3-基氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.59	486	A7-1
實施例 768	化合物 L10－9		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.07	460	A7-17
實施例 769	化合物 L10－10		9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(吡啶-4-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.07	438	A7-17
實施例 770	化合物 L10－11		9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-乙烯基氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.77	387	A7-17
實施例 771	化合物 L10－12		9-異丙氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(四氫呋喃-3-基氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	2.45	431	A7-1

以下表 4 的化合物係由化合物 B 的系統的中間體以表所揭示的手法而合成。

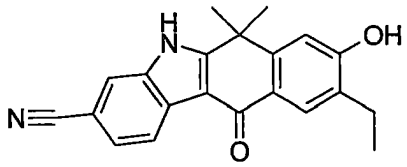
【表 4】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 772	化合物 B3-39		8-((3R, 5S)-4-環丁基-3,5-二甲基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.90	453	B3-32
實施例 773	化合物 B3-40		8-((3R, 5S)-4-乙基-3,5-二甲基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.82	427	B3-32
實施例 774	化合物B 2-30		6,6-二甲基-8-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啡-1-基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.58	468	B2-1
實施例 775	化合物B 3-41		8-(4-環丁烷羰基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.35	453	A9-10
實施例 776	化合物B 3-42		8-(4-環丙烷羰基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.22	439	A9-10

[實施例 777]

化合物 E6-4

9-乙基-8-羥基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 E3-2 的合成法相同條件，由化合物 E5-1 合成標題化合物。

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

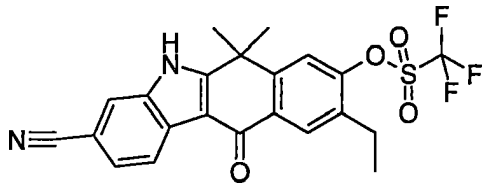
HPLC 停留時間：3.42 分鐘(分析條件 W)

[實施例 778]

化合物 E7

三氟-甲烷磺酸 3-氰基-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-

二氫-5H-苯并[b]咔唑-8-基酯



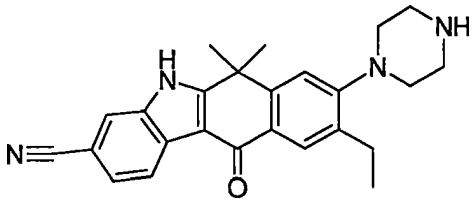
以與化合物 B1 的合成法相同條件，由化合物 E6-4 合成標題化合物。

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.39 分鐘(分析條件 W)

[實施例 779]

化合物 E8-19-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-六氫吡啡-1-基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



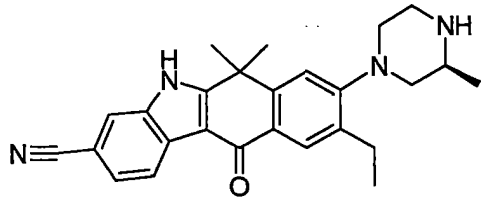
以與化合物 B2-1 的合成法相同手法，由化合物 E7 與六氫吡啡合成標題化合物。

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.88 分鐘(分析條件 U)

[實施例 780]

化合物 E8-29-乙基-6,6-二甲基-8-((S)-3-甲基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



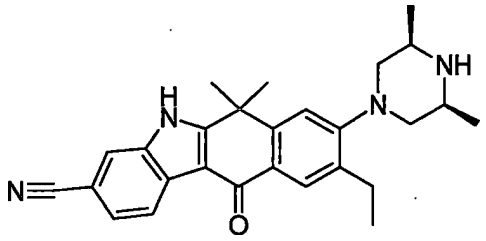
以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 E7 及 2-(S)-甲基六氫吡咔合成標題化合物。

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.76 分鐘(分析條件 W)

[實施例 781]

化合物 E8-38-((3R, 5S)-3, 5-二甲基-六氫吡咔-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B2-1 的合成法相同條件，由化合物 E7 與順-2, 6-二甲基六氫吡咔合成標題化合物。

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

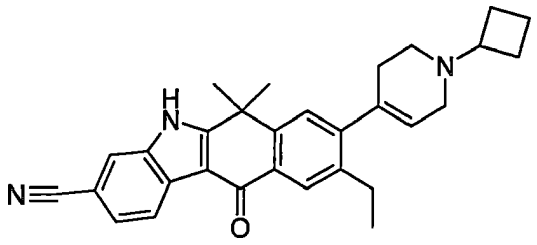
HPLC 停留時間：2.00 分鐘(分析條件 U)

[實施例 782]

化合物 E8-4

8-(1-環丁基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈

化合物 7 以與化合物 B2-22-1 及 2 相同手法轉換，然後以與化合物 B3-32 相同手法進行還原性胺基化而合成標題化合物。



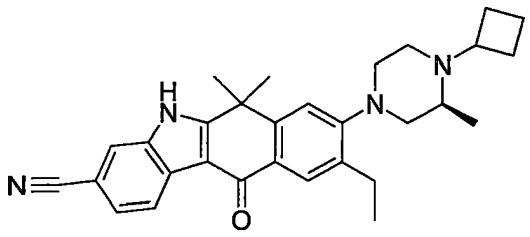
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.12 分鐘(分析條件 U)

[實施例 783]

化合物 E9-1

8-((S)-4-環丁基-3-甲基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



以與化合物 B3-32 的合成法相同條件，由化合物 E8-2 與環丁酮合成標題化合物。

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

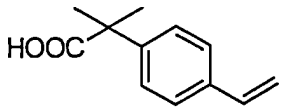
HPLC 停留時間：2.90 分鐘(分析條件 W)

以下表 5 的化合物係使用化合物 E8-1 以與化合物 A9-10 相同手法予以醯基化而調製。

[實施例 797]

化合物 PR1

2-(4-乙烯基苯基)-2-甲基丙烷酸



2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷酸 30g、PPh_3 5.0g、乙烯基三氟硼酸鉀 24.8g、碳酸鉀 51.2g、乙酸鈀 1.43g 溶解於 1-丙醇 198mL 及蒸餾水 99ml 中，脫氣後於氮氛圍下迴流攪拌 6 小時。濾除不溶物且以 1-丙醇 210ml 洗淨，減壓下濃縮濾液。濃縮殘餘物以 CPME300ml、蒸餾水 150mL(含伸乙二胺 4.17ml)分配後，去除有機層，水層以 2N 鹽酸調製成 pH5。水層以乙酸異丙酯 240mL 及庚烷 240mL 的混合物萃取，有機層以無水以硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。對其添加乙醇 300ml 懸濁洗淨。固體以矽藻土濾除，減壓下濃縮濾液而獲得標題化合物 21.7g(93%)。

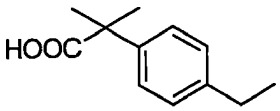
1H-NMR(400MHz $CDCl_3$) δ ppm 7.49-7.34(4H, m), 6.69(1H, dd, J = 17.6,11.0Hz)，5.72(1H, d,J= 17.6Hz)，5.23(1H, d, 11.0Hz)，1.59(s, 6H)

HPLC 停留時間：2.05 分鐘(分析條件 S)

[實施例 798]

化合物 PR2

2-(4-乙基苯基)-2-甲基丙烷酸



2-(4-乙烯基苯基)-2-甲基丙烷酸 58g 溶解於乙醇中，於 10%鈀碳 5.8g 上，於常壓、氫氛圍下攪拌 3 小時。觸媒藉由過濾去除後，濃縮濾液之粗生成物以己烷懸濁洗淨而獲得標題化合物 56.5g(94.8%)。

1H-NMR(270MHz DMSO-d_6) δ ppm 12.28(1H, s), 7.27-7.22 (2H, m), 7.18-7.14(2H, m), 2.56(2H, q, J = 7.6Hz), 1.45(6H, s), 1.16(3H, t, J = 7.6Hz)

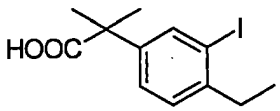
LCMS: m/z 193 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.18 分鐘(分析條件 S)

[實施例 799]

化合物 PR3

2-(4-乙基-3-碘苯基)-2-甲基丙烷酸



2-(4-乙基苯基)-2-甲基丙烷酸 58.1g(302.2mmol)溶解於乙酸(175mL)中，於 0 度添加 N-碘琥珀醯亞胺 71.4g (317.3mmol, 1.05 等量)及濃硫酸 75mL，之後於室溫攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至 0 度後，添加 10%亞硫酸氫鈉水溶液(100mL)，攪拌 1 小時。添加 H_2O(450mL)，濾取析出之固體作為粗生成物而獲得標題化合物。粗生成物中添加乙醇(150mL)、10%亞硫酸氫鈉水溶液(50mL)，於 50 度使其加熱溶解。確認溶解後，冷卻至室溫，添加 H_2O(300mL)後，於 0 度攪拌 1 小時。濾取析出之固體，獲得標題化合物 95.8g(99%)。

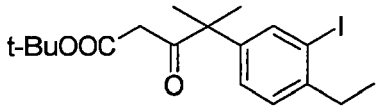
1H-NMR(270MHz DMSO-d_6) δ ppm 12.46(1H, s), 7.70(1H, d, J= 1.8Hz), 7.32(1H, dd, J = 8.1,1.8Hz), 7.26(1H, d,J= 8.1Hz), 2.64(2H, q, J = 7.5Hz), 1.43(6H, s), 1.12(3H, t, J = 7.5Hz)

HPLC 停留時間：2.53 分鐘(分析條件 S)

[實施例 800]

化合物 PR4

4-(4-乙基-3-碘苯基)-4-甲基-3-側氧基戊酸第三丁酯



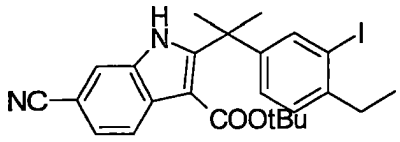
丙二酸單-第三丁酯 72.5g 溶解於 DME360mL 中，添加 TEA189mL 及氯化鎂 29.63g 且攪拌 2 小時。以另外的容器，於 2-(4-乙基-3-碘苯基)-2-甲基丙烷酸 90g 的 DME360mL 溶液中添加 CDI52.75g，於室溫攪拌 1 小時調製溶液，將該溶液滴至前述的混合物中，以 DME 90mL 清洗攪拌後於 70℃ 攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸異丙酯 225mL 及庚烷 225mL 稀釋，有機層依序以 2N 鹽酸 684ml、0.17N 鹽酸 540ml、15%氯化銨水溶液 540ml、1N 氫氧化鈉水溶液 540ml、15%食鹽水 540mL 洗淨。有機層於減壓下濃縮而獲得標題化合物的粗生成物，其不進一步精製而使用於後續步驟。

1H-NMR(270MHz DMSO-d6) δ ：7.64(1H、d、J = 2.0Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.24(1H, d, J = 8.0、2.0Hz), 3.32(2H, s), 2.65(2H, q, J = 7.4Hz), 1.40(6H, s), 1.34(9H, s), 1.13(3H、t、J = 7.4Hz)

[實施例 801]

化合物 PR5-1

6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯



4-(4-乙基-3-碘苯基)-4-甲基-3-側氧基戊酸第三丁酯 117.76g 溶解於 DMF471mL 中，添加碳酸銫 276.5g。滴下 4-氯-3-硝基苯甲腈 63.9g 之 DMF176.6mL 溶液(以 DMF 58.8mL 攪拌清洗)後於 35℃攪拌 6 小時。混合物中添加 THF588.8ml、乙酸乙酯 588.8ml、乙酸 72.87ml、蒸餾水 588.8mL 予以分配後去除水層。有機層中添加 THF588.8mL 及水 588.8mL 後於攪拌下分少量投入亞硫酸氫鈉(80%) 147.76g，於室溫攪拌 3 小時。去除水層後之有機層以 15% 食鹽水 588.8mL 洗淨。有機層中添加 1N 鹽酸 94.2mL 且攪拌 1 小時後添加 1N 氫氧化鈉水溶液 329.7mL。去除水層後，減壓濃縮有機層。濃縮殘餘物溶解於乙醇 824.3mL 中，滴下蒸餾水 247.3mL 後過濾收集所析出之結晶，以水：乙醇 = 1：2 的混液 588.8mL 洗淨後乾燥而獲得標題化合物 98.12g(2 步驟 63.5%)。

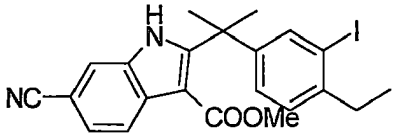
1H-NMR(270MHz DMSO-d_6) δ ：12.04(1H，br.s)、8.01(1H, d, J = 8.4Hz), 7.91(1H, d, J = 0.8Hz), 7.55(1H、d、J = 1.8Hz), 7.49(1H, dd, J = 1.5、8.4Hz), 7.16(1H, d, J = 8.1Hz), 7.07(1H、dd、J = 2.0、8.1Hz), 2.58(2H, q, J = 7.4Hz), 1.79(6H, s), 1.23(9H, s), 1.06(3H, t, J = 7.4Hz)

LCMS: m/z 459、515 $[M+H]^+$

[實施例 802]

化合物 PR5-2

6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸甲酯



由丙二酸單甲酯及 2-(4-乙基-3-碘苯基)-2-甲基丙烷酸，以與化合物 PR4 及化合物 PR5-1 相同手法而調製標題化合物。

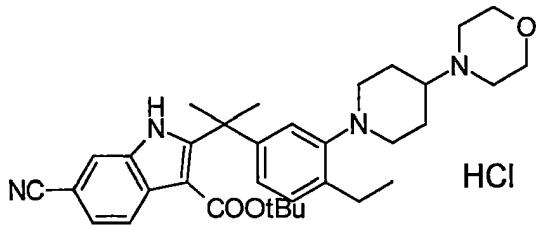
1H-NMR(270MHz DMSO-D_6) δ ：12.20(s、1H)、8.06-8.03(m、1H)、7.95-7.94(m、1H)、7.58-7.57(m、1H)、7.53-7.49(m、1H)、7.17-7.14(m、1H)、7.06-7.02(m、1H)、3.46(s、3H)、2.65-2.56(q、2H、J = 7.5Hz), 1.78(s、6H)、1.12-1.07(t、3H、J = 7.5Hz)

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

[實施例 803]

化合物 PR6

6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯 鹽酸鹽



6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯 390.5g、4-嗎啉-4-基六氫吡啶 158g、1,3-雙-(2,6-二異丙基苯基)-咪唑基-2-亞基-(呋喃基)鈀(II)氯化物 8.83g 溶解於 NaHMDS(1.9M、THF 溶液)1.32L 及 DME 1.95L 的混合物中，氮氣流下，於 40℃攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸異丙酯 1.95L 及 20%氯化銨溶液 1.95L 予以分配，有機層以 10%食鹽水液 1.56L 洗淨 2 次後於減壓下濃縮。殘餘物溶解於 DME3.9L、水 78.1mL 的混合物中，添加 N-乙醯基半胱胺酸 12.39g 且於 45℃攪拌 1 小時後，過濾不溶物且以 DME1.95L 洗淨，減壓下濃縮濾液。殘餘物溶解於丙酮 5.5L 中，添加吡啶鹽酸鹽 96.5g 溶解於丙酮 195mL 及乙醇 78mL 的溶液，收集所析出之固體，以丙酮 1.95L 洗淨後乾燥而獲得標題化合物 373g(83%)。

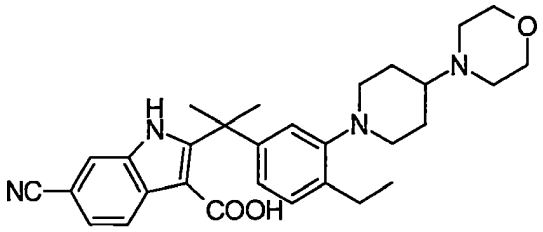
1H-NMR(400MHz DMSO-D_6) δ ：12.03(1H, s), 10.75-10.88 (1H, m), 7.99(1H, d, J = 8.3Hz), 7.93(1H, d, J = 1.3Hz), 7.46(1H, dd, J = 1.3、8.1Hz), 7.10(1H, d, J = 7.9Hz), 6.88(1H, dd, J = 1.7、7.9Hz), 6.79(1H, d, J = 1.7Hz), 3.91-4.01(2H, m), 3.76-3.87(2H, m), 3.37-3.46(2H, m), 3.22(1H, m), 2.94-3.11 (4H, m), 2.57(2H, q, J = 7.5Hz), 2.45-2.53(2H, m), 2.09-2.16 (2H, m), 1.80(6H, s), 1.71-1.77(2H, m), 1.19(9H, s), 1.14(3H, t, J = 7.5Hz)

LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

[實施例 804]

化合物 PR7

6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸



6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽 1400g 於氮氣流下懸濁於 TFE7L，於 8℃滴下 TMSCl 554mL。攪拌 3 小時後，反應液中添加丙酮 5.6L，且添加 NaOH 水溶液(1N)4.39L、10%K_2HPO_4水溶液 1.4L 予以中和。過濾收集所析出之固體，以水：丙酮 = 1：1 的混液 2.8L 洗淨 2 次後乾燥而獲得標題化合物 1061g(96.6%)。

1H-NMR(270MHz DMSO-D_6) δ ：11.95(1H, s), 11.92(1H，bs), 8.04(1H, d, *J*= 8.4Hz), 7.89(1H, d, *J*= 1.3Hz), 7.44(1H, *J*= dd, 1.3, 8.4Hz), 7.00(1H, d, *J*= 8.4Hz), 6.88(1H, d, *J*= 1.8 Hz)，6.71(1H, dd, *J*= 2.2, 7.9 Hz), 3.50-3.55(4H, m), 2.92-2.96(2H, m), 2.54(2H, q, 7.5 Hz), 2.39-2.50(6H, m), 2.15-2.22(1H, m), 1.74-1.85(8H, m), 1.43-1.52(2H, m), 1.13 (3H, t, *J*= 7.5 Hz)

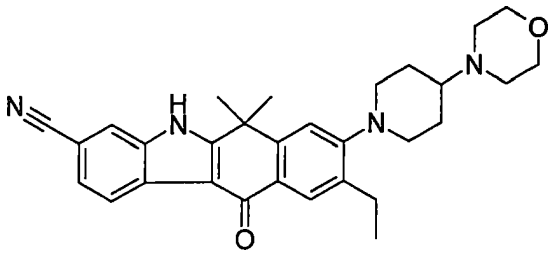
LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.53 分鐘(分析條件 U)

[實施例 805]

化合物 F6-20

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸 500g 於氮氣流下，溶解於 DMA9.4L、乙酸酐 270ml、DIPEA1170mL 的混合物中，於 90℃攪拌 1 小時。室溫冷卻後，先添加甲醇 3.525L 接著添加蒸餾水 5.875L 而過濾收集所析出之固體，以甲醇：水 = 3：5 的混液 1.41L 洗淨 2 次後乾燥而獲得標題化合物 389.6g(85%)。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ：12.70(1H, s), 8.32(1H, d, *J*= 7.9Hz), 8.04(1H, s), 8.00(1H, s), 7.61(1H, d, *J*= 8.5Hz), 7.34(1H, s), 3.64-3.57(4H, m), 3.27-3.18(2H, m), 2.82-2.66 (4H, m), 2.39-2.28(1H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.76(6H, s), 1.69-1.53(2H, m), 1.29(3H, t, *J*= 7.3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.98 分鐘(分析條件 U)

化合物 F6-20 的鹽酸鹽

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 400g 於室溫溶解於甲基乙基酮 4.8L、乙酸 1.44L 及蒸餾水 1.68L 的混合溶

媒中，將該溶液滴至乙醇 12L 及 2N 鹽酸 0.8L 的混合物中。濾取所析出之固體且以乙醇 2L 洗淨後乾燥而獲得化合物 F6-20 的鹽酸鹽 357g。

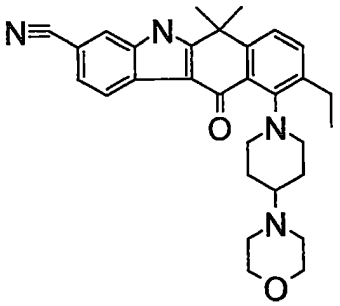
1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ：12.83(1H, s), 10.78(1H, s), 8.32(1H, d,J= 8.1Hz), 8.06(1H, s), 8.01(1H, s), 7.61(1H, d, *J*= 8.1Hz), 7.37(1H, s), 4.02(2H, m)、3.85(2H, m), 3.51(2H, m), 3.34(1H, m), 3.32(2H, m), 3.15(2H, m)、2.81(2H,dd,J= 11.98, 11.7Hz), 2.72(2H, q,J= 7.5Hz), 2.23(2H, m), 1.89(2H, m)、1.77(6H, s), 1.29(3H, q, J =7.5Hz)

FABMS：m/z 483.4 $[M+H]^+$

[實施例 806]

化合物 F6-22

9-乙基-6,6-二甲基-10-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



由化合物 F6-20 調製之際之過濾母液獲得標題化合物。

1H-NMR(400MHz DMSO-D_6) δ：12.56(1H, s), 8.32(1H, d, *J*= 7.9Hz), 7.96(1H, s), 7.45-7.59(3H, m), 3.55-3.62 (4H, m), 3.36-3.50(2H, m), 2.75-2.86(2H, m), 2.71(2H, q, J= 7.5Hz),

2.45-2.56(4H, m), 2.27-2.38(1H, m), 1.73-1.84(2H, m), 1.69(6H, s), 1.43-1.58(2H, m), 1.21(3H, t, *J*= 7.5 Hz).

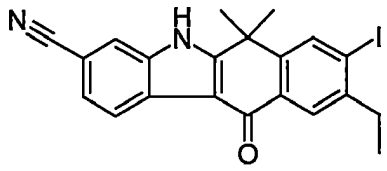
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.52 分鐘(分析條件 U)

[實施例 807]

化合物 PR8

9-乙基-6,6-二甲基-8-碘-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯 11g 溶解於 Eaton 試劑 200g，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液以乙腈 200mL 及蒸餾水 400mL 稀釋，過濾收集所析出之固體，以蒸餾水洗淨後乾燥。粗生成物以 DMA45ml 溶解後，以乙腈 20mL 及蒸餾水 18mL 稀釋，再沉澱而獲得標題化合物 6.62g(70%)。

1H-NMR(400MHz DMSO-D_6) δ：12.79(1H, s), 8.32-8.29 (2H, m)、8.06(1H, s), 8.01(1H, s), 7.62(1H、dd、J = 1.3、7.9Hz), 2.78(2H、q、J = 7.5Hz), 1.75(6H, s), 1.20(3H、t、J = 7.5Hz)

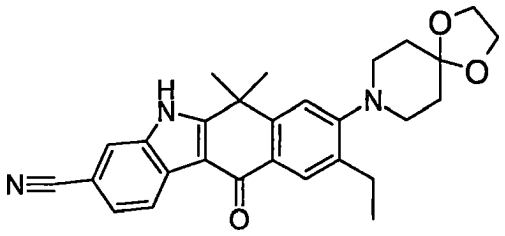
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.17 分鐘(分析條件 U)

[實施例 808]

化合物 PR9-1

8-(1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-乙基-6,6-二甲基-8-碘-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 5.0g、1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷 2.08ml、Pd2(dba)3 520mg、S-Phos 963mg 的二噁烷 50mL 溶液以氮氣置換後，添加 NaHMDS(1M, THF 溶液)40mL 且於 60℃攪拌 1 小時後之反應混合物以乙酸乙酯 200mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨 3 次後減壓下濃縮而獲得標題化合物呈粗生成物。該粗生成物不進一步精製而使用於後續的步驟。

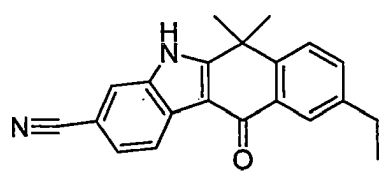
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.78 分鐘(分析條件 U)

[實施例 809]

化合物 PR9-2

9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為化合物 PR9-1 合成之際的副生成物，以實施例 810

的矽膠管柱分離而獲得標題化合物。

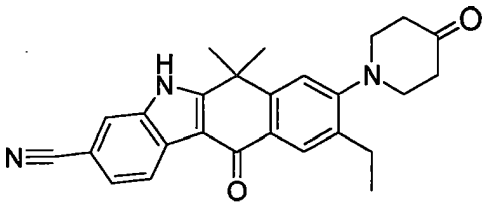
LCMS: m/z　　315$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.77 分鐘(分析條件 U)

[實施例 810]

化合物 PR10-1

9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



實施例 809 中所調製之 8-(1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈溶解於 THF10mL，添加 5N 鹽酸 50mL 後攪拌 17 小時。反應混合物以 5N 氫氧化鈉水溶液中和，以乙酸乙酯 200mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨後減壓下濃縮。殘餘物以矽膠管柱予以精製(二氯甲烷/甲醇 = 99/1 至 90/10)獲得標題化合物 2.9g(2 步驟收率 64%)。

1H-NMR(400MHz　DMSO-D_6) δ ：12.70(1H, s), 8.32(1H, d, J = 8.4)、8.07(1H, s), 7.99(1H, s), 7.60(1H、dd、J = 1.3、7.9Hz), 7.42(1H, s), 3.28(4H、t、J = 5.7)、2.80(q、2H、J = 7.5Hz), 2.55(4H, t, J = 5.7)、1.75(6H, s), 1.31(3H、t、J = 7.5Hz)

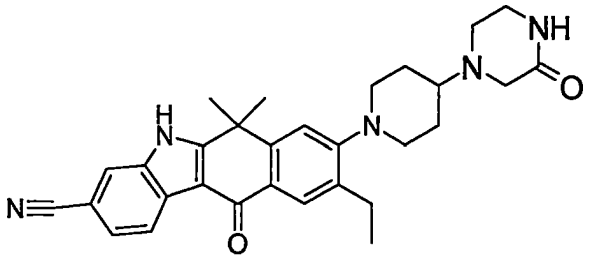
LCMS: m/z　412　$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.57 分鐘(分析條件 U)

[實施例 811]

化合物 PR11-1

9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-[4-(3-側氧基-六氫吡咔-1-基)-六氫吡啶-1-基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 30mg、2-酮基六氫吡咔10mg 溶解於 THF2ml，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 30mg 且於 30℃ 攪拌 6 小時。反應混合物以乙酸乙酯 20mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨後減壓下濃縮。殘餘物以矽膠管柱予以精製(二氯甲烷/甲醇 = 99/1 至 90/10)獲得標題化合物 11.5mg(收率 32%)。

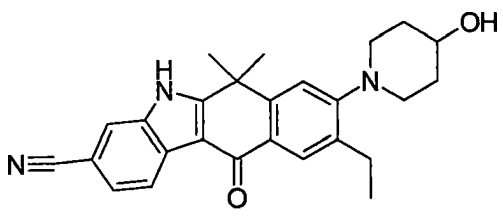
LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.90 分鐘(分析條件 U)

[實施例 812]

化合物 PR11-2

9-乙基-8-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



作為化合物 PR11-1 合成之際的副生成物而獲得標題

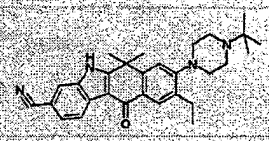
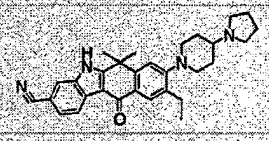
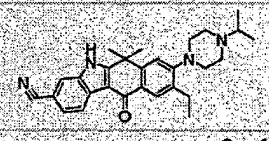
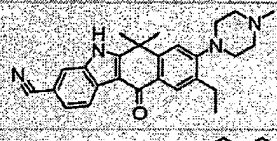
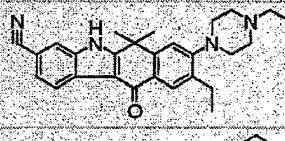
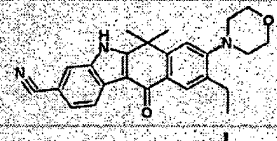
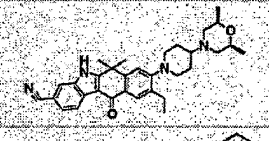
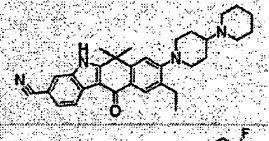
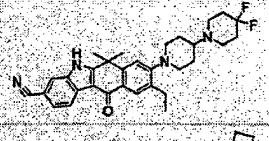
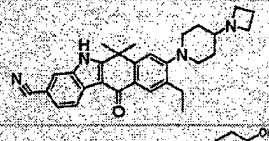
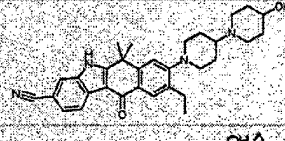
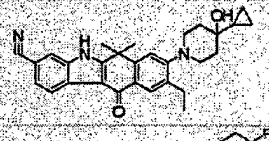
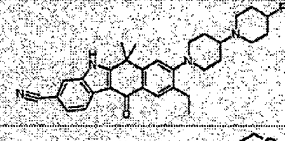
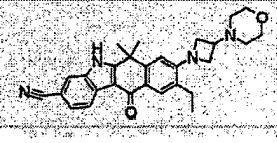
化合物。

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

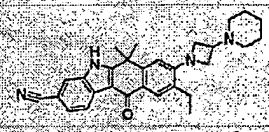
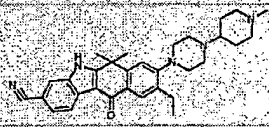
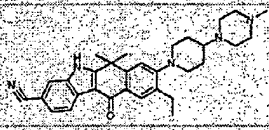
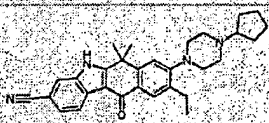
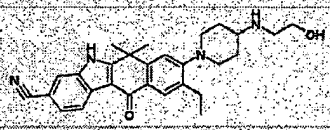
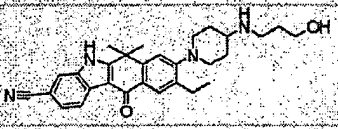
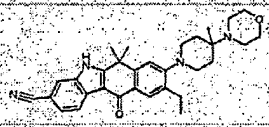
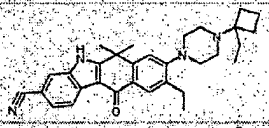
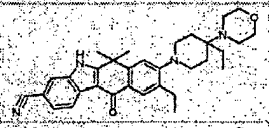
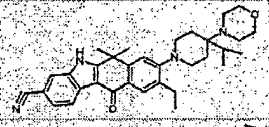
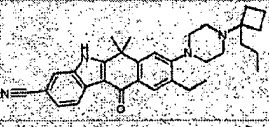
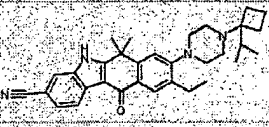
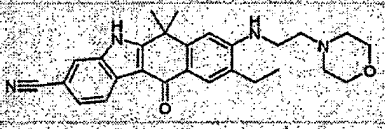
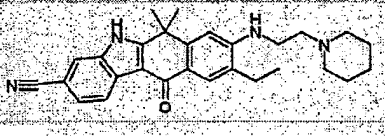
HPLC 停留時間：2.13 分鐘(分析條件 S)

以下表 8 至 10 的化合物係將 9-乙基-6,6-二甲基-8-碘-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈化合物，以於 PR9-1 合成時所使用的手法導入胺對應而合成。氮原子附有 3 級烷基之胺的一部分為文獻未知而以 Journal of Medicinal Chemistry, 45(14), 3143-3160, 2002 所揭示之方法予以調製。再者，9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈之對應胺係以化合物 PR11-1 的合成時所使用的手法(還原性胺基化)予以導入而調製。

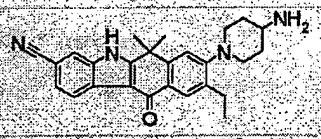
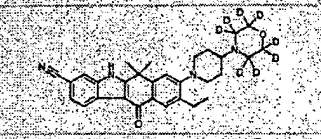
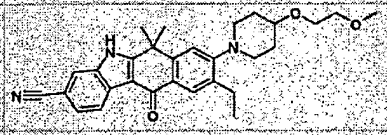
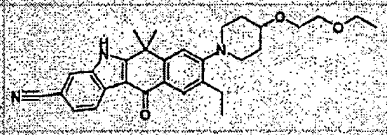
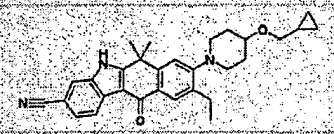
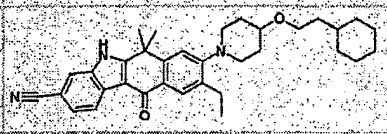
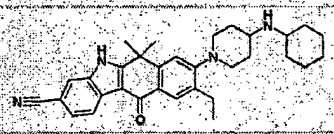
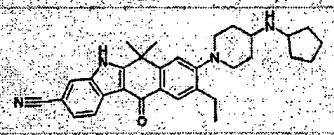
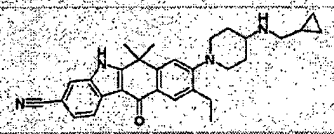
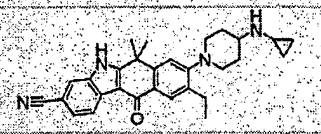
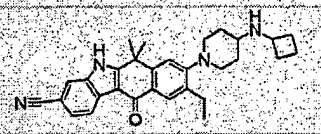
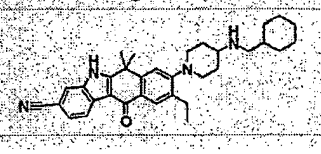
【表 8】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例813	化合物PR9-3		8-(4-第三丁基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.63	455
實施例814	化合物PR9-4		9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.13	467
實施例815	化合物PR9-5		9-乙基-8-(4-異丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.08	441
實施例816	化合物PR9-6		9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.97	413
實施例817	化合物PR9-7		9-乙基-8-(4-乙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.03	427
實施例818	化合物PR9-8		9-乙基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.65	400
實施例819	化合物PR11-3		8-[4-((2R, 6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-六氫吡啡-1-基]- 9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.65	511
實施例820	化合物PR11-4		8-[1,4'-聯吡啶-1'-基-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.63	481
實施例821	化合物PR11-5		8-(4,4'-二氟-[1,4']-聯吡啶-1'-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.70	517
實施例822	化合物PR11-6		8-(4-氮雜環丁-1-基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.55	453
實施例823	化合物PR11-7		9-乙基-8-(4-羥基-[1,4']-聯吡啶-1'-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.95	497
實施例824	化合物PR9-9		8-(4-環丙基-4-羥基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.53	454
實施例825	化合物PR11-8		9-乙基-8-(4-氟-[1,4']-聯吡啶-1'-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.13	499
實施例826	化合物PR9-10		9-乙基-6,6-二甲基-8-(3-嗎啉-4-基-氮雜環丁-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.48	455

【表 9】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例827	化合物PR9－11		9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(3-六氫吡啶-1-基-1-氮雜環丁-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.57	453
實施例828	化合物PR9－12		9-乙基-6,6-二甲基-8-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啡-1-基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.70	496
實施例829	化合物PR9－13		9-乙基-6,6-二甲基-8-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-六氫吡啶-1-基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.73	496
實施例830	化合物PR11－9		8-(4-環戊基-六氫吡啡-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.12	467
實施例831	化合物PR11－10		9-乙基-8-[4-(2-羥基-乙基胺基)-六氫吡啶-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.90	457
實施例832	化合物PR11－11		9-乙基-8-[4-(3-羥基-丙基胺基)-六氫吡啶-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	S	1.90	471
實施例833	化合物PR9－14		9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-甲基-4-嗎啉-4-基)-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.00	497
實施例834	化合物PR9－15		9-乙基-8-[4-(1-乙基-環丁基)-六氫吡啡-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.25	481
實施例835	化合物PR9－16		9-乙基-8-(4-乙基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.17	511
實施例836	化合物PR9－17		9-乙基-8-(4-異丙基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.12	525
實施例837	化合物PR9－18		9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-[4-(1-丙基-環丁基)-六氫吡啡-1-基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.28	495
實施例838	化合物PR9－19		9-乙基-8[4-(1-異丙基-環丁基)-六氫吡啡-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	2.25	495
實施例839	化合物PR9－20		9-乙基-6,6-二甲基-8-(2-嗎啉-4-基-乙基胺基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	1.85	443
實施例840	化合物PR9－21		9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(2-六氫吡啶-1-基-乙基胺基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	1.85	441

【表 10】

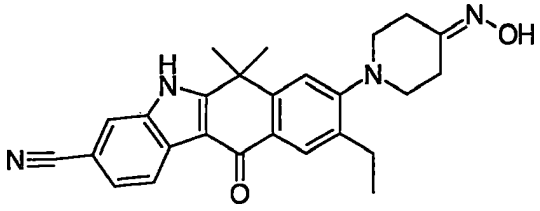
實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例841	化合物PR11-12		8-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.92	413
實施例842	化合物PR11-13		9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-2,2,3,3,5,5,6,6-d8-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	U	1.98	491
實施例843	化合物PR9-22		9-乙基-8-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-六氫吡啶-1-基]-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	3.23	472
實施例844	化合物PR9-23		8-[4-(2-乙氧基-乙氧基)-六氫吡啶-1-基]-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	3.35	486
實施例845	化合物PR9-24		8-(4-環丙基甲氧基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	3.50	468
實施例846	化合物PR9-25		8-[4-(2-環己基-乙氧基)-六氫吡啶-1-基]-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	4.00	524
實施例847	化合物PR11-14		8-(4-環己基胺基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.33	495
實施例848	化合物PR11-15		8-(4-環戊基胺基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.15	481
實施例849	化合物PR11-16		8-[4-(環丙基甲基-胺基)-六氫吡啶-1-基]-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.15	467
實施例850	化合物PR11-17		8-(4-環丙基胺基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.08	453
實施例851	化合物PR11-18		8-(4-環丁基胺基-六氫吡啶-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.13	467
實施例852	化合物PR11-19		8[4-(環己基甲基-胺基)-六氫吡啶-1-基]-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	Y	2.42	509

[實施例 853]

化合物 PR11-22

9-乙基-8-(4-羥基亞胺基-六氫吡啶-1-基)-6,6-二甲基-11-側

氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 30mg、羥基胺鹽酸鹽 10mg 溶解於乙醇 5ml 且於 60℃攪拌 6 小時。反應混合物以乙酸乙酯 20mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨後減壓下濃縮。殘餘物以矽膠管柱予以精製(二氯甲烷/甲醇 = 99/1 至 90/10)獲得標題化合物 23.5 Mg(收率 74%)。

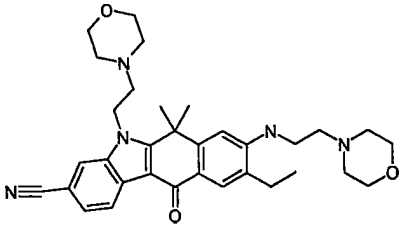
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.08 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 854]

化合物 PR10-2

9-乙基-6,6-二甲基-5-(2-嗎啉-4-基-乙基)-8-(2-嗎啉-4-基-乙基胺基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-乙基-6,6-二甲基-8-(2-嗎啉-4-基-乙基胺基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 10mg 溶解於 DMF1mL 中，添加 K_2CO_3 10mg 及 1-(2-氯乙基)嗎啉 8mg，於 90℃攪拌 17 小時。反應混合物以乙酸乙酯 10mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨後減壓下濃縮。殘餘物以矽膠

管柱予以精製(二氯甲烷/甲醇 = 99/1 至 90/10)獲得標題化合物 6.4 Mg(收率 58%)。

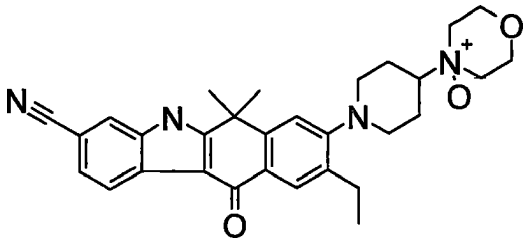
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.78 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 855]

化合物 F7

9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-[4-(4-氧基-嗎啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈



9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 400mg 溶解於三氟乙醇 80mL，添加 30%過氧化氫水溶液 0.8mL，於 60℃攪拌 17 小時。反應混合物濃縮至 30Ml 後，以水 20mL 稀釋。收集析出物，乾燥而獲得標題化合物 375 Mg(收率 90%)。

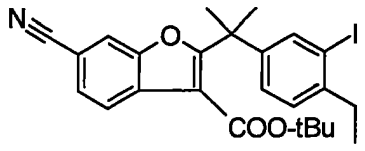
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.05 分鐘(分析條件 U)

[實施例 856]

化合物 FR1

6-氰基-2-[1-(4-乙基-3-碘苯基)-1-甲基-乙基]-苯并呋喃-3-羧酸第三丁酯



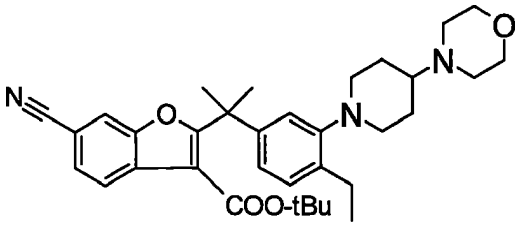
4-(4-乙基-3-碘-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸第三丁酯(1.00g, 2.40mmol)溶解於 NMP(4 ml)中，添加碳酸銫(1.56g, 4.80mmol, 2.0 等量)後攪拌 5 分鐘。添加 4-氯-3-硝基-苯甲腈(542mg, 2.88mmol, 1.2 等量)的 NMP 溶液(2 ml)，氮氛圍下於 50℃攪拌 64 小時。冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯 20ml，有機層以飽和氯化銨水溶液 20ml 洗淨。有機層進一步以飽和食鹽水以洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾去除乾燥劑後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱層析予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(白色非晶型, 320mg, 26%)。

LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

[實施例 857]

化合物 FR2

6-氰基-2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-苯并呋喃-3-羧酸第三丁酯



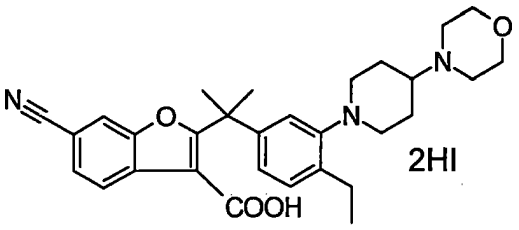
6-氰基-2-[1-(4-乙基-3-碘苯基)-1-甲基-乙基]-苯并呋喃-3-羧酸第三丁酯以與化合物 PR6 相同手法轉換而獲得標題化合物。

LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

[實施例 858]

化合物 FR3

6-氰基-2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-苯并呋喃-3-羧酸 碘化氫酸鹽



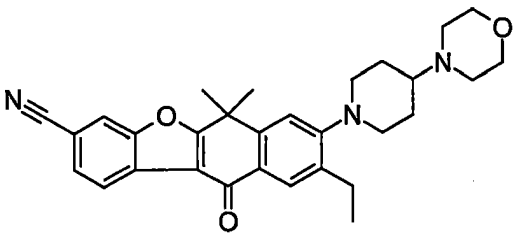
6-氰基-2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-苯并呋喃-3-羧酸第三丁酯係使用三甲基矽烷基碘，以與化合物 PR7 相同手法脫保護而獲得標題化合物。

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

[實施例 859]

化合物 FR4

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-甲腈



6-氰基-2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-苯并呋喃-3-羧酸 碘化氫酸鹽，以與

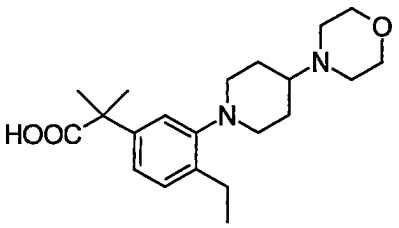
實施例 805 記載的方法相同方式轉換而獲得標題化合物。

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

[實施例 860]

化合物 LB1

2-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸



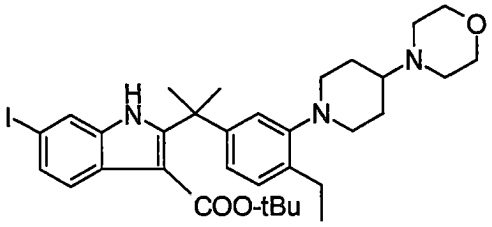
使用 2-(4-乙基-3-碘苯基)-2-甲基丙烷酸，以化合物 PR6 調製所使用的手法進行胺基化而獲得標題化合物。

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

[實施例 861]

化合物 LB2

2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-6-碘-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯



2-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸以與化合物 PR5-1 合成所使用的手法轉換而獲得標題化合物。

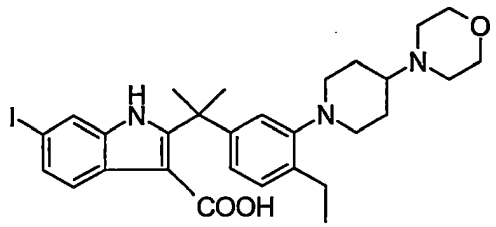
LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.76 分鐘(分析條件 U)

[實施例 862]

化合物 LB3

2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-6-碘-1H-吲哚-3-羧酸



2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-甲基-乙基}-6-碘-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯以與化合物 PR7 調製所使用的手法脫保護而獲得標題化合物。

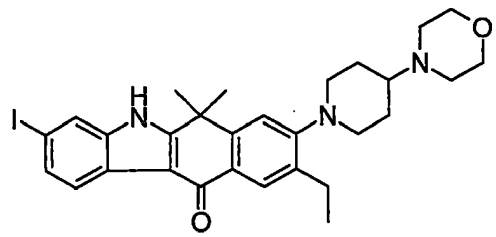
LCMS: m/z 602 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.17 分鐘(分析條件 U)

[實施例 863]

化合物 LB4

9-乙基-3-碘-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



2-{1-[4-乙基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1-

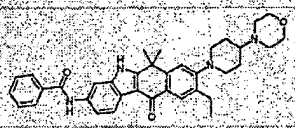
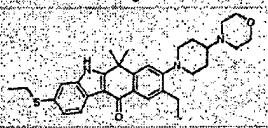
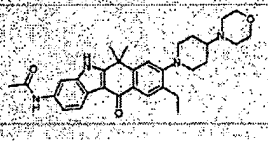
甲基-乙基}-6-碘-1H-吲哚-3-羧酸以與實施例 805 記載的方法同樣方式轉換而獲得標題化合物。

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.25 分鐘(分析條件 U)

以下表 11 的化合物係將 9-乙基-3-碘-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮以表記載的手法轉換而調製。

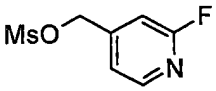
【表 11】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 864	化合物L B5-1		N-[9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-苯甲醯胺	Y	1.78	577	B2-10
實施例 865	化合物L B5-2		9-乙基-3-乙基硫基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	Y	2.28	518	B2-17
實施例 866	化合物L B5-3		N-[9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-乙醯胺	Y	1.50	515	B2-10

[實施例 867]

化合物 AZ1

甲烷磺酸(2-氟吡啶-4-基)甲酯



(2-氟吡啶-4-基)甲醇 1g 溶解於 DCM40mL 中，添加 TEA3.3mL 及甲磺醯氯 0.67mL，於 0℃攪拌 1 小時。混合物濃縮後以矽膠管柱予以精製(正己烷/乙酸乙酯 = 4/1)獲得標題化合物 1.18g(77%)。

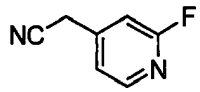
1H-NMR(270MHz DMSO-d_6) δ ：3.21(3H, s), 5.38(2H, s),

7.22(1H, s), 7.39(1H, d, J = 5.0), 8.29(1H, d, J = 5.0)

[實施例 868]

化合物 AZ2

(2-氟吡啶-4-基)乙腈



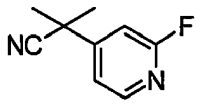
甲烷磺酸(2-氟吡啶-4-基)甲酯 1.16g 之 DMF28mL 溶液中，添加氰化鈉 0.42g，於 80℃攪拌 1 小時。混合物以乙酸乙酯 100mL 稀釋，依序以 15%食鹽水、蒸餾水洗淨。有機層濃縮後，以矽膠管柱予以精製(正己烷/乙酸乙酯 = 5/1)獲得標題化合物 278mg(36%)。

1H-NMR(270MHz DMSO-d6)δ：4.22(2H, s), 7.18(1H, s), 7.36(1H, d, J = 5.0)，8.27(1H, d, J = 5.0)

[實施例 869]

化合物 AZ3

(2-氟吡啶-4-基)2-甲基丙腈



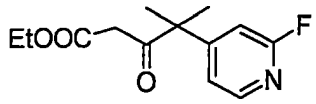
由(2-氟吡啶-4-基)乙腈，以與化合物 K2 相同手法而合成標題化合物。

1H-NMR(270MHz DMSO-d6)δ：1.72(6H, s), 7.34(1H, s), 7.53(1H, d, J = 5.3)，8.31(1H, d, J = 5.3)

[實施例 870]

化合物 AZ4

4-(2-氟吡啶-4-基)-4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯



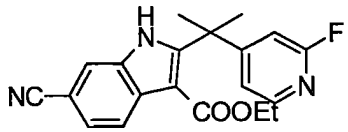
由(2-氟吡啶-4-基)2-甲基丙腈，以與化合物 K3 相同手法而合成標題化合物。

1H-NMR(270MHz DMSO-d6) δ ：1.13(3H, t, J = 7.3), 1.48(6H, s), 3.57(2H, s), 4.01(2H, q, J = 7.3), 7.12(1H, s), 7.25(1H, d, J = 5.3)，8.22(1H, d, J = 5.3)

[實施例 871]

化合物 AZ5

6-氰基-2-[1-(2-氟吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯



由 4-(2-氟吡啶-4-基)-4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯，以與化合物 K4 及 K5 相同手法而合成標題化合物。

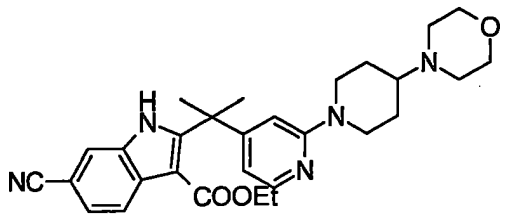
LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

1H-NMR(270MHz DMSO-d6) δ ：1.05(3H, t, J = 7.3)，1.82(6H, s), 3.98(2H, q, J = 7.3)，6.99-7.02(2H, m), 7.16(1H, dd, J = 8.4，1.5)，7.97(1H, s), 8.05-8.11(2H, m)

[實施例 872]

化合物 AZ6

6-氰基-2-[1-(2-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基))吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯



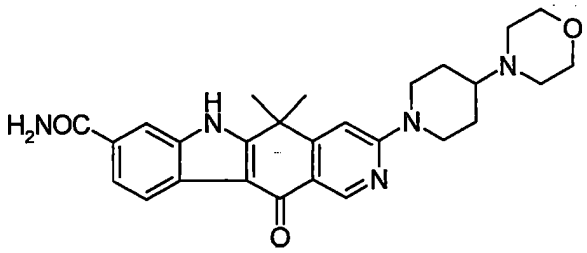
6-氰基-2-[1-(2-氟吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯 110mg 溶解於 NMP3.3mL，添加 4-嗎啉-4-基-六氫吡啶 319mg，於封管中在 120℃ 攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯 50mL 稀釋，依序以 15%食鹽水、蒸餾水洗淨。有機層濃縮後，以矽膠管柱予以精製(DCM/甲醇 = 20/1)獲得標題化合物 120mg(76%)。

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

[實施例 873]

化合物 AZ7-1

5,5-二甲基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺



6-氰基-2-[1-(2-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基))吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯 110mg 溶解於 Eaton 試劑 2.5mL，於 55℃ 攪拌 17 小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，過濾收集析出物，以水洗淨而獲得標題化合物 72mg(70%)。

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

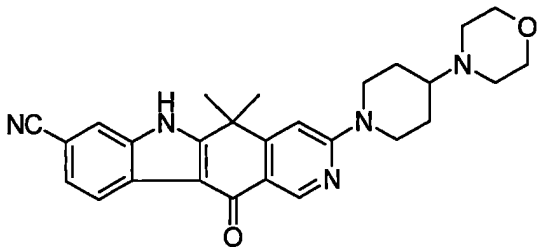
HPLC 停留時間：1.17 分鐘(分析條件 U)

1H-NMR(270MHz DMSO-d6)δ：1.38(2H, m), 1.75(6H, s), 1.88(2H, m), 2.44(5H, m), 2.94(2H, m), 3.57(4H, m), 4.58(2H, m), 7.10(1H, s), 7.32(1H, s), 7.75(1H, d, J = 8.4), 8.00(2H, m), 8.15(1H, d, J = 8.4), 8.85(1H, s), 12.3(1H, s)

[實施例 874]

化合物 AZ7-2

5,5-二甲基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-甲腈



5,5-二甲基-3-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-三氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺 54mg 溶解於 DMF1mL，添加亞硫醯氯 25μL，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物以水稀釋，過濾收集析出物而獲得標題化合物 25mg(49%)。

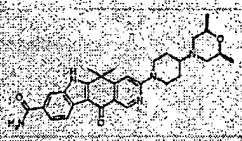
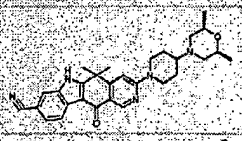
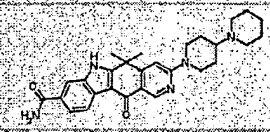
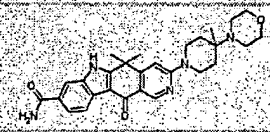
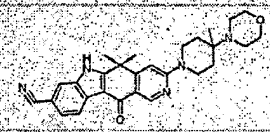
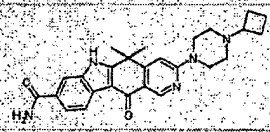
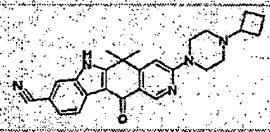
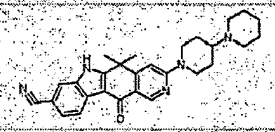
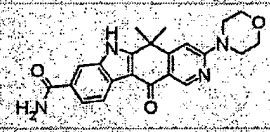
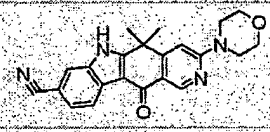
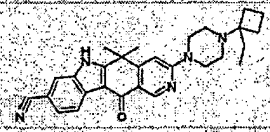
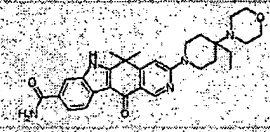
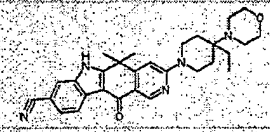
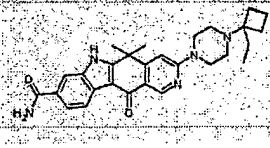
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.55 分鐘(分析條件 U)

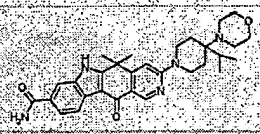
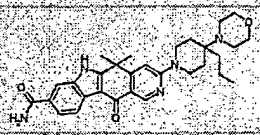
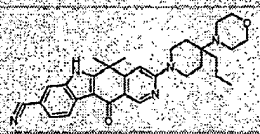
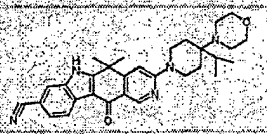
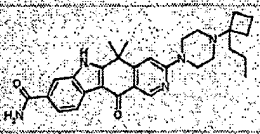
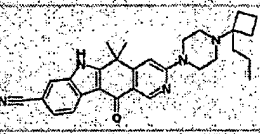
1H-NMR(270MHz DMSO-d6)δ：1.36(2H, m), 1.76(6H, s), 1.89(2H, m), 2.44(5H, m), 2.95(2H, m), 3.57(4H, m)4.58(2H, m), 7.10(1H, s), 7.59(1H, d, J = 8.0)，7.99(1H, s), 8.29(1H, d, J = 8.0)，8.86(1H, s), 12.7(1H, s)

以下表 12 及 13 的化合物係於 6-氰基-2-[1-(2-氟吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸乙酯導入對應胺基時，使用化合物 AZ7-1 合成所使用手法予以環化而調製。再者，以化合物 AZ7-2 合成所使用手法將 3 位的取代基由羧醯胺基轉換為氰基而調製。

【表 12】

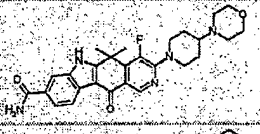
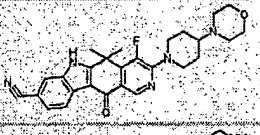
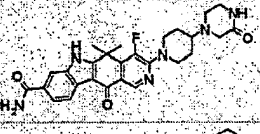
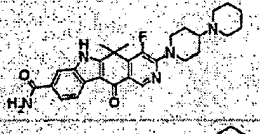
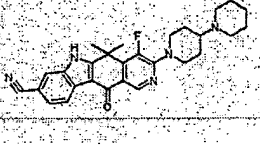
實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例875	化合物A Z7－3		3-[4-((2R, 6S)-2, 6-二甲基-嗎啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.32	502
實施例876	化合物A Z7－4		3-[4-((2R, 6S)-2, 6-二甲基-嗎啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.70	484
實施例877	化合物A Z7－5		3-[1, 4']聯六氫吡啶-1' -基-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.30	472
實施例878	化合物A Z7－6		5, 5-二甲基-3-(4-甲基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	Y	1.00	488
實施例879	化合物A Z7－7		5, 5-二甲基-3-(4-甲基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.62	470
實施例880	化合物A Z7－8		3-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	Y	1.22	444
實施例881	化合物A Z7－9		3-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.55	426
實施例882	化合物A Z7－10		3-[1, 4']聯六氫吡啶-1' -基-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.73	454
實施例883	化合物A Z7－11		5, 5-二甲基-3-嗎啉-4-基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.33	391
實施例884	化合物A Z7－12		5, 5-二甲基-3-嗎啉-4-基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.77	373
實施例885	化合物A Z7－13		3-[4-(1-乙基-環丁基)-六氫吡啡-1-基]-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.93	464
實施例886	化合物A Z7－14		3-(4-乙基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	Y	1.18	502
實施例887	化合物A Z7－15		3-(4-乙基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.78	484
實施例888	化合物A Z7－16		3-[4-(1-乙基-環丁基)-六氫吡啡-1-基]-5, 5-二甲基-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-吡啶并[4, 3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	Y	1.25	472

【表 13】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例889	化合物AZ7-17		3-(4-異丙基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5,5-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.27	516
實施例890	化合物AZ7-18		5,5-二甲基-3-(4-嗎啉-4-基-4-丙基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.36	516
實施例891	化合物AZ7-19		5,5-二甲基-3-(4-嗎啉-4-基-4-丙基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.68	498
實施例892	化合物AZ7-20		3-(4-異丙基-4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5,5-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.60	498
實施例893	化合物AZ7-21		5,5-二甲基-11-側氧基-3-[4-(1-丙基-環丁基)-六氫吡啉-1-基]-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.58	486
實施例894	化合物AZ7-22		5,5-二甲基-11-側氧基-3-[4-(1-丙基-環丁基)-六氫吡啉-1-基]-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.97	468

以下表 14 的化合物係由(2-氯-3-氟吡啶-4-基)甲醇以化合物 AZ1 至 AZ7-2 的合成所使用手法予以調製。

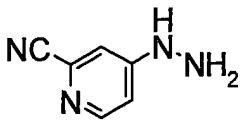
【表 14】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例895	化合物AZ7-23		4-氟-5,5-二甲基-3(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.37	492
實施例896	化合物AZ7-24		4-氟-5,5-二甲基-3(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.74	474
實施例897	化合物AZ7-25		4-氟-5,5-二甲基-11-側氧基-3[4-(3-側氧基-六氫吡啉-1-基)-六氫吡啶-1-基]-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.32	505
實施例898	化合物AZ7-26		3-[1,4']聯六氫吡啶-1'-基-4-氟-5,5-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺	U	1.45	490
實施例899	化合物AZ7-27		3-[1,4']聯六氫吡啶-1'-基-4-氟-5,5-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-吡啶并[4,3-b]咔唑-8-甲腈	U	1.87	472

[實施例 900]

化合物 BZ1

2-氰基-4-肼基吡啶



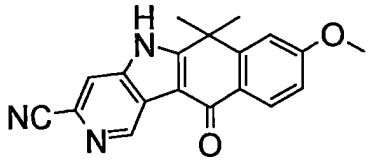
4-氯-2-氰基吡啶 1g 溶解於聯胺 1 水合物 1mL 及 1,4-二噁烷 10mL 中，迴流攪拌整夜。反應溶液以水 30mL 稀釋後以乙酸乙酯重複萃取。濃縮有機層而獲得標題化合物呈粗生成物。其不予以精製而使用於後續反應。

LCMS: m/z 135 [M+H]+

[實施例 901]

化合物 BZ2-1

8-甲氧基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[f]吡啶并[4,3-b]吲哚-3-甲腈



由 2-氰基-4-肼基吡啶及 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮，使用化合物 A3-1 調製所使用的手法調製中間體，其不予以精製而以化合物 A4 調製所使用的手法予以氧化而獲得標題化合物。

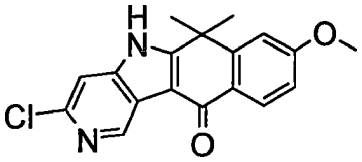
LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.10 分鐘(分析條件 U)

[實施例 902]

化合物 BZ2-2

3-氯-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[f]吡啶并[4,3-b]吲哚-11-酮



由 2-氯-4-肼基吡啶及 7-甲氧基-1,1-二甲基-3，4 二氫-1H-萘-2-酮，使用化合物 A3-1 調製所使用的手法調製中間體，其不予以精製而以化合物 A4 調製所使用的手法予以氧化而獲得標題化合物。

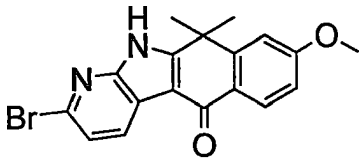
LCMS: m/z 327，329 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.80 分鐘(分析條件 S)

[實施例 903]

化合物 CZ1

2-溴-8-甲氧基-10,10-二甲基-10, 11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]芴-5-酮



2-溴-6-肼基吡啶及 7-甲氧基-1,1-二甲基-3，4 二氫-1H-萘-2-酮，使用化合物 A3-1 調製所使用的手法調製中間體，其不予以精製而以化合物 A4 調製所使用的手法予以氧化而獲得標題化合物。

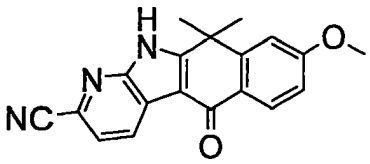
LCMS: m/z 371，373 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.85 分鐘(分析條件 U)

[實施例 904]

化合物 CZ2

8-甲氧基-10,10-二甲基-5-側氧基-10, 11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



由 2-溴-8-甲氧基-10,10-二甲基-10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮，以化合物 A5-2 的手法進行氰基化而獲得標題化合物。

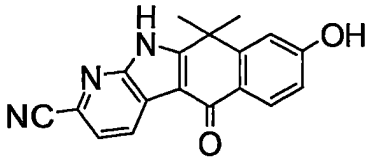
LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.35 分鐘(分析條件 U)

[實施例 905]

化合物 CZ3

8-羥基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



8-甲氧基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈以化合物 A6 調製中的手法予以脫甲基化而至得標題化合物。

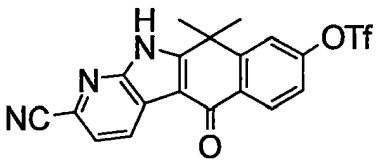
LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.72 分鐘(分析條件 S)

[實施例 906]

化合物 CZ4

三氟甲烷磺酸 2-氰基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-8-基酯



8-羥基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈以化合物 B1 調製所使用的手法予以三氟甲烷磺酸酯化而獲得標題化合物。

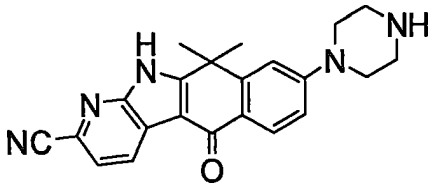
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.32 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 907]

化合物 CZ5-1

10,10-二甲基-5-側氧基-8-六氫吡啡-1-基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



三氟甲烷磺酸 2-氰基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-8-基酯以化合物 B2-1 調製所使用的手法導入六氫吡啡而獲得標題化合物。

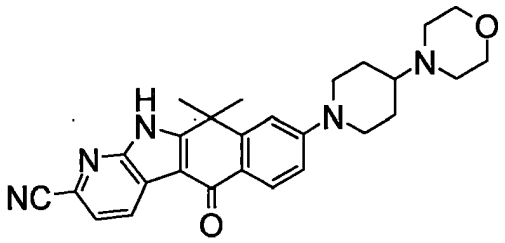
LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.17 分鐘(分析條件 S)

[實施例 908]

化合物 CZ5-2

10,10-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



三氟甲烷磺酸 2-氰基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-8-基酯以化合物 B2-1 調製所使用的手法導入 4-嗎啉-4-基六氫吡啶而獲得標題化合物。

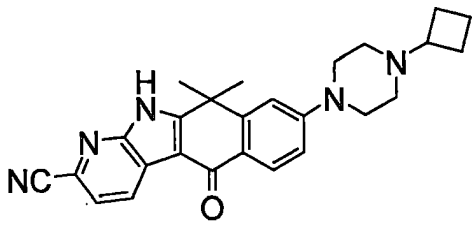
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.68 分鐘(分析條件 U)

[實施例 909]

化合物 CZ6

8-(4-環丁基-六氫吡咔-1-基)-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



10,10-二甲基-5-側氧基-8-六氫吡咔-1-基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈以化合物 B3-32 合成所

使用的手法與環丁酮進行還原性胺基化而獲得標題化合物。

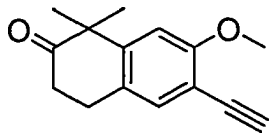
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.60 分鐘(分析條件 U)

[實施例 910]

化合物 DZ1

6-乙炔基-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



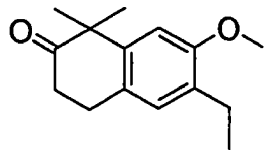
6-溴-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮 1g 溶解於乙腈 50mL 中，添加 $PdCl_2(CH_3CN)_2$ 45 mg、X-phos 168mg、$CsCO_3$ 1.2g、三甲基矽烷基乙炔 0.9mL，於 85℃ 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯 100mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨 2 次後減壓下濃縮。殘餘物溶解於 THF 10mL 中，添加四丁基銨氟化物的 THF 溶液 4mL，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯 100mL 稀釋，有機層以 10%食鹽水液洗淨 2 次後減壓下濃縮。殘餘物以矽膠管柱予以精製(正己烷/乙酸乙酯 = 9/1)獲得標題化合物 346mg(2 步驟收率 43%)。

LCMS: m/z 229 $[M+H]^+$

[實施例 911]

化合物 DZ2

6-乙基-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



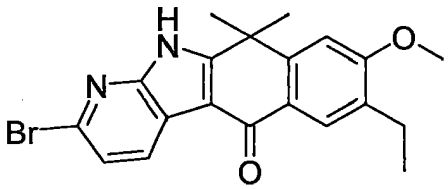
6-乙炔基-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮 346mg 溶解於乙醇：THF = 2：1 的混合溶媒 20mL 中，添加 10%Pd/C 170 mg，氫氛圍下於室溫攪拌 1 小時。藉由過濾去除觸媒且有機層於減壓下濃縮而獲得標題化合物 322mg(收率 91%)。

LCMS: m/z 233 $[M+H]^+$

[實施例 912]

化合物 DZ3

2-溴-7-乙基-8-甲氧基-10,10-二甲基-10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮



2-溴-6-肼基吡啶及 6-乙基-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮，使用化合物 A3-1 調製所使用的手法調製中間體，其不予以精製而以化合物 A4 調製所使用的手法予以氧化而獲得標題化合物。

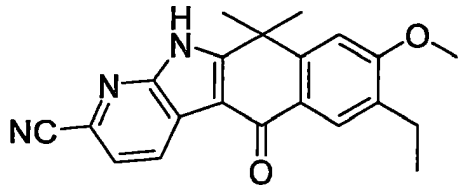
LCMS: m/z 399，401 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.35 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 913]

化合物 DZ4

7-乙基-8-甲氧基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



2-溴-7-乙基-8-甲氧基-10,10-二甲基-10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮以化合物 A5-2 的手法進行氰基化而獲得標題化合物。

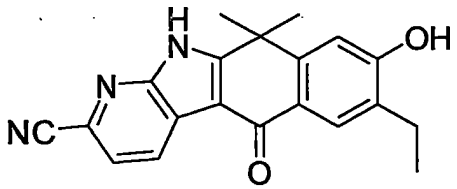
LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.05 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 914]

化合物 DZ5

7-乙基-8-羥基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



7-乙基-8-甲氧基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈以化合物 A5 調製中的手法予以脫甲基化而獲得標題化合物。

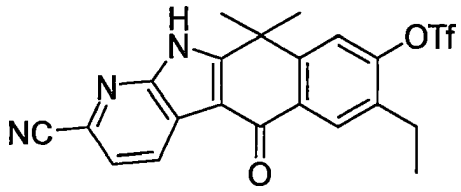
LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.60 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 915]

化合物 DZ6-1

三氟-甲烷磺酸 2-氰基-7-乙基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-8-基酯



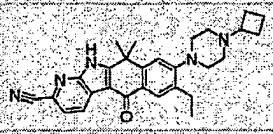
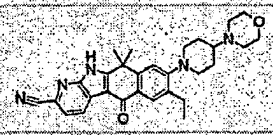
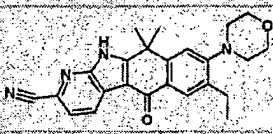
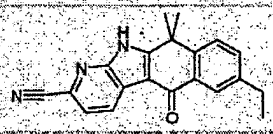
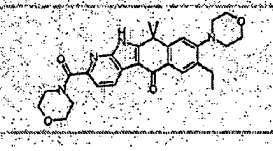
7-乙基-8-羥基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈以化合物 B1 調製所使用的手法予以三氟甲烷磺酸酯化而獲得標題化合物。

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.50 分鐘(分析條件 Y)

以下表 15 的化合物係由三氟-甲烷磺酸 2-氰基-7-乙基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-8-基酯與對應胺以化合物 B2-10 合成所使用的手法予以調製。實施例 919、920 係呈反應之際的副生成物而獲得。

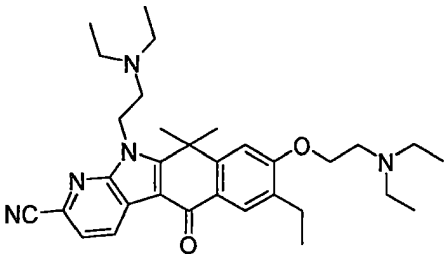
【表 15】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例916	化合物D Z7-1		8-(4-環丁基-六氫吡啡-1-基)-7-乙基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈	Y	1.83	454
實施例917	化合物D Z7-2		7-乙基-10,10-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈	Y	1.85	484
實施例918	化合物D Z7-3		7-乙基-10,10-二甲基-8-嗎啉-4-基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈	Y	3.02	401
實施例919	化合物D Z7-4		7-乙基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈	Y	3.07	316
實施例920	化合物D Z7-5		7-乙基-10,10-二甲基-2-(嗎啉-4-羰基)-8-嗎啉-4-基-10,11-二氫-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-5-酮	Y	2.70	489

[實施例 921]

化合物 DZ6-2

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-11-(2-二乙基胺基-乙基)-7-乙基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈



7-乙基-8-羥基-10,10-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-1,11-二氮雜-苯并[b]茀-2-甲腈以化合物 A7-17 調製所使用的手法予以烷基化而獲得標題化合物。

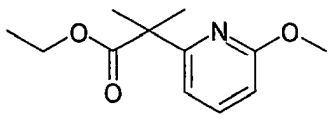
LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.38 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 922]

化合物 EZ1

2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-2-甲基-丙酸乙酯



氮氛圍下，2-溴-6-甲氧基吡啶 7.0g、異丁酸乙酯 4.75g、三-第三丁基膦 300mg、$Pd_2(dba)_3$ 680mg 溶解於甲苯 200mL 中，添加 LiHMDS 的 THF 溶液(1.6M)24mL，於 100℃攪拌 6 小時。反應混合物以乙酸乙酯 300mL 稀釋，以 15%食鹽水 200ml 洗淨 3 次。減壓濃縮有機層，殘餘物

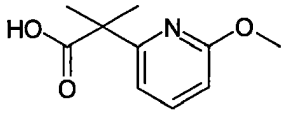
以矽膠管柱予以精製(正己烷/乙酸乙酯 = 4/1)獲得標題化合物 5.353g(收率 60%)。

LCMS: m/z 224 $[M+H]^+$

[實施例 923]

化合物 EZ2

2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-2-甲基-丙酸



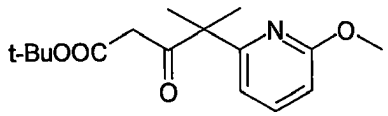
2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-2-甲基-丙酸乙酯 5.33g 溶解於甲醇 200mL 中，添加 5N 氫氧化鉀水溶液 25mL 後迴流攪拌。濃縮反應混合物，以 2N 鹽酸中和且過濾收集析出物，乾燥而獲得標題化合物 3.55g。

LCMS: m/z 196 $[M+H]^+$

[實施例 924]

化合物 EZ3

4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸第三丁酯



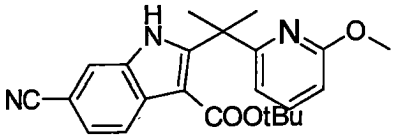
由 2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-2-甲基-丙酸及丙二酸單-第三丁酯，以化合物 PR4 調製所使用的手法合成標題化合物，不進一步精製而使用於後續步驟。

[實施例 925]

化合物 EZ4-1

6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚

-3-羧酸第三丁酯



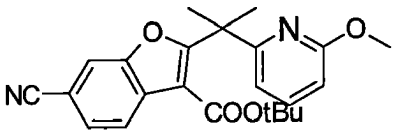
由 4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸第三丁酯及 4-氯-3-硝基苯甲腈，以化合物 PR5-1 調製所使用的手法合成標題化合物。

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

[實施例 926]

化合物 EZ4-2

6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-苯并呋喃-3-羧酸第三丁酯



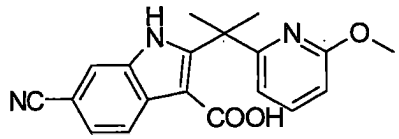
由 4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸第三丁酯及 4-氯-3-硝基苯甲腈，以化合物 FR1 調製所使用的手法合成標題化合物。

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

[實施例 927]

化合物 EZ5-1

6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸



由 6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙

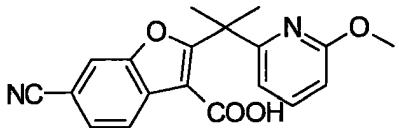
基]-1H-吲哚-3-羧酸第三丁酯，以化合物 PR7 調製所使用的手法合成標題化合物。

LCMS: m/z 336 $[M+H]^+$

[實施例 928]

化合物 EZ5-2

6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-苯并呋喃-3-羧酸



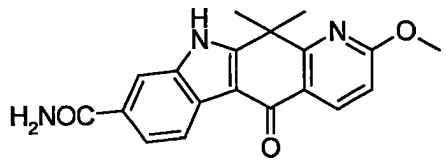
由 6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-苯并呋喃-3-羧酸第三丁酯，以化合物 PR7 調製所使用的手法合成標題化合物。

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

[實施例 929]

化合物 EZ6-1

2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]咔唑-8-羧酸醯胺



由 6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-1H-吲哚-3-羧酸，以化合物 AZ7-1 調製所使用的手法合成標題化合物。

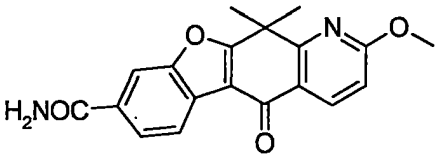
LCMS: m/z 336 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.98 分鐘(分析條件 S)

[實施例 930]

化合物 EZ6-2

2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-羧酸醯胺



由 6-氰基-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-1-甲基-乙基]-苯并呋喃-3-羧酸，以化合物 AZ7-1 調製所使用的手法合成標題化合物。

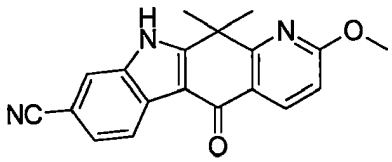
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 S)

[實施例 931]

化合物 EZ7-1

2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]吲哚-8-甲腈



由 2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]吲哚-8-羧酸醯胺，以 AZ7-2 調製所使用的手法合成標題化合物。

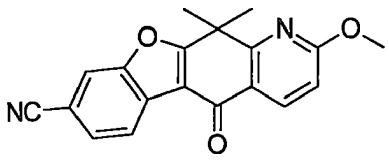
LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.60 分鐘(分析條件 S)

[實施例 932]

化合物 EZ7-2

2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-甲腈



由 2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-羧酸醯胺，以 AZ7-2 調製所使用的手法合成標題化合物。

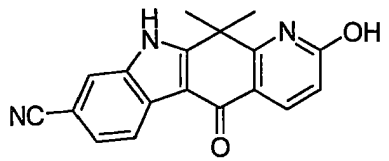
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.18 分鐘(分析條件 S)

[實施例 933]

化合物 EZ8-1

2-羥基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]吲哚-8-甲腈



由 2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]吲哚-8-甲腈，以化合物 A5 調製所使用的手法予以脫甲基化而合成標題化合物。

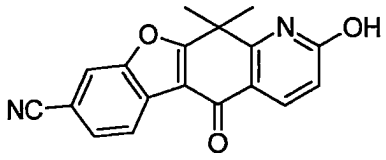
LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.70 分鐘(分析條件 U)

[實施例 934]

化合物 EZ8-2

2-羥基-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-甲腈



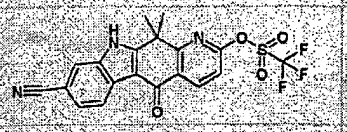
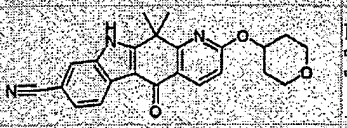
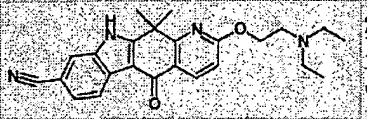
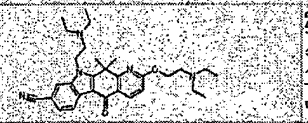
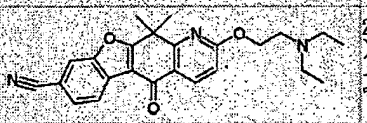
由 2-甲氧基-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-甲腈，以化合物 A5 調製所使用的手法予以脫甲基化而合成標題化合物。

LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.17 分鐘(分析條件 U)

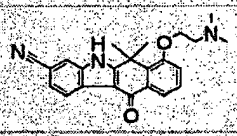
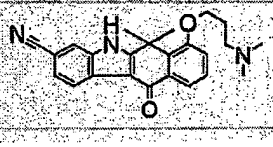
以下表 16 的化合物係由 2-羥基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]咔唑-8-甲腈或 2-羥基-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-甲腈，使用表中所記載的手法而調製。

【表 16】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 935	化合物E Z9-1		三氟-甲烷磺酸 8-氰基-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]咔唑-2-基酯	U	2.93	436	B1
實施例 936	化合物E Z9-2		11,11-二甲基-5-側氧基-2-(四氫哌喃-4-基氧基)-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]咔唑-8-甲腈	U	2.57	388	A7-1
實施例 937	化合物E Z9-3		2-(2-二乙基胺基-乙氧基)-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.63	403	A7-17
實施例 938	化合物E Z9-4		2-(2-二乙基胺基-乙氧基)-10-(2-二乙基胺基-乙基)-11,11-二甲基-5-側氧基-10,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b]咔唑-8-甲腈	Y	1.82	502	A7-17
實施例 939	化合物E Z9-5		2-(2-二乙基胺基-乙氧基)-11,11-二甲基-5-側氧基-5,11-二氫-苯并[4,5]呋喃并[3,2-g]喹啉-8-甲腈	Y	1.77	404	A7-17

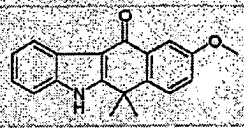
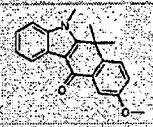
以下表 17 的化合物係由化合物 W3 及對應的鹵化物以化合物 A7-17 合成所使用的手法將羥基予以烷基化而調製。

【表 17】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例 940	化合物 W4-3		7-(2-二甲基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	I	0.96	374.0
實施例 941	化合物 W4-4		7-(3-二甲基胺基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈	I	0.92	388.0

以下表 18 的化合物係根據以下的方法而調製。亦即，由化合物 J2 及苯基聯胺，以化合物 A3、A4 調製所使用的方法調製化合物 GT1-1。接著以與化合物 A10-1 相同手法予以甲基化而調製化合物 GT1-2。

【表 18】

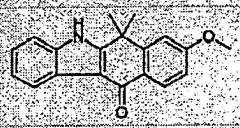
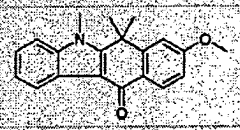
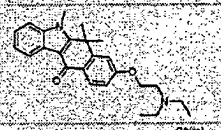
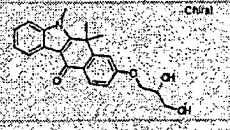
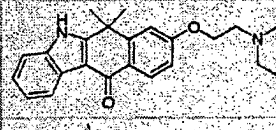
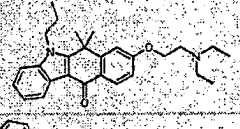
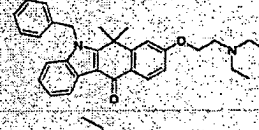
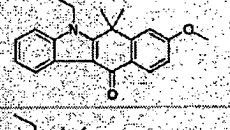
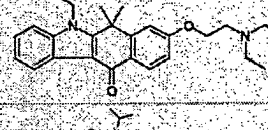
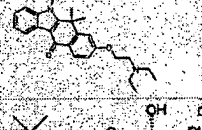
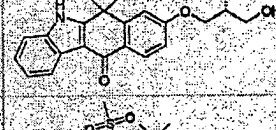
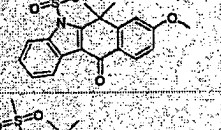
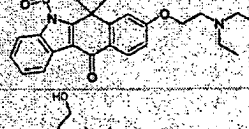
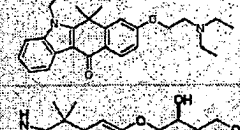
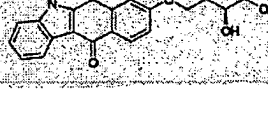
實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例942	化合物GT1-1		9-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.36	292.0	A3 A4
實施例943	化合物GT1-2		9-甲氧基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.53	306.0	A10-1

以下表 19 的化合物係根據以下的方法而調製。亦即，由化合物 A2 及苯基聯胺，以化合物 A3、A4 調製所使用的方法調製化合物 GT2-1。

接著以與化合物 A10-1 相同手法予以烷基化而調製化合物 GT2-2、化合物 GT2-8。

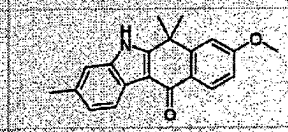
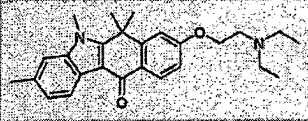
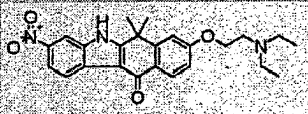
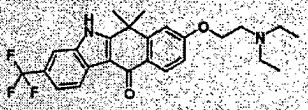
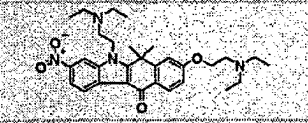
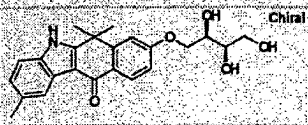
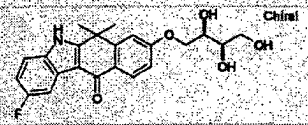
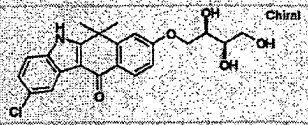
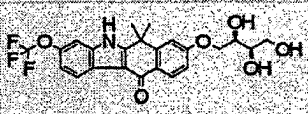
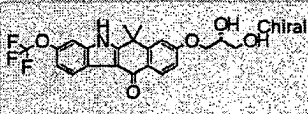
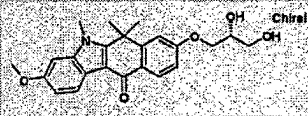
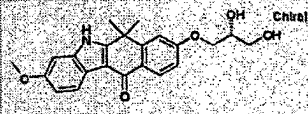
由化合物 GT2-1 或化合物 GT2-1 的 5-烷基體的化學轉換，組合實施表中所記載的已知官能基轉換(以化合物 A6 調製所使用的手法予以脫甲基化後之官能基導入等)而獲得下表的化合物。

【表 19】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例944	化合物GT2-1		8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.30	292.0	A3 A4
實施例945	化合物GT2-2		8-甲氧基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.55	306.0	A10-1
實施例946	化合物GT2-3		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	1.90	391.0	A6 A7-17 A10-1
實施例947	化合物GT2-4		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	1.90	366.0	A6 A7-17 A10-1
實施例948	化合物GT2-5		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	1.93	377.3	A6 A7-17
實施例949	化合物GT2-6		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-5-丙基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.09	419.0	A6 A7-17 A10-1
實施例950	化合物GT2-7		5-苄基-8-(2-乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	4.83	467.3	A6 A7-17 A10-1
實施例951	化合物GT2-8		5-乙基-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.94	320.0	A10-1
實施例952	化合物GT2-9		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-5-乙基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.16	405.0	A6 A7-17 A10-1
實施例953	化合物GT2-10		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-5-異丙基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.02	419.0	A6 A7-17 A10-1
實施例954	化合物GT2-11		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	2.17	352.2	A6 A7-17 A7-14-2
實施例955	化合物GT2-12		5-甲磺醯基-8-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	2.87	370.1	A9-1
實施例956	化合物GT2-13		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-5-甲磺醯基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.20	455.1	A6 A7-17 A9-1
實施例957	化合物GT2-14		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	H	3.73	421.0	A6 A7-17 A10-1
實施例958	化合物GT2-15		6,6-二甲基-8-((2R,3S)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	H	3.73	382.4	A7-1 A7-14-2

以下表 20 的化合物係根據以下的方法而調製。亦即，由化合物 A2 及具有對應取代基之苯基聯胺，以化合物 A3、A4 調製所使用的方法導入 2(或 3)-取代-8-甲氧基-6,6-二甲基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-11-酮。接著將其組合並實施表中所記載之已知官能基轉換而獲得下表的化合物。

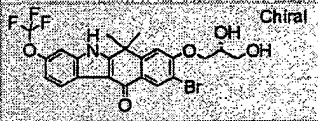
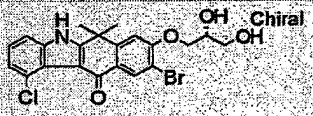
【表 20】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例959	化合物GT3-1		8-甲氧基-3,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.39	306.0	A3 A4
實施例960	化合物GT3-2		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3,5,6,6-四甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	1.97	405.0	A6 A7-17 A10-1
實施例961	化合物GT3-3		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-硝基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	3.86	422.2	A6 A7-17
實施例962	化合物GT3-4		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-三氟甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	2.03	445.0	A6 A7-17
實施例963	化合物GT3-5		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-5-(2-二乙基胺基-乙基)-6,6-二甲基-3-硝基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	1.74	521.3	A6 A7-17 A10-1
實施例964	化合物GT3-6		2,6,6-三甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.03	396.0	A6 A7-17 A7-14-2
實施例965	化合物GT3-7		2-氟-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	1.99	400.0	A6 A7-17 A7-14-2
實施例966	化合物GT3-8		2-氯-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.14	416.0	A6 A7-17 A7-14-2
實施例967	化合物GT3-9		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-2-甲腈	F	1.90	407.4	A6 A7-17 A7-14-2
實施例968	化合物GT3-10		6,6-二甲基-3-三氟甲氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.31	466.4	A6 A7-17 A7-14-2
實施例969	化合物GT3-11		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-三氟甲氧基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	2.43	436.4	A6 A7-17 A7-14-2
實施例970	化合物GT3-12		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-甲氧基-5,6,6-三甲基 -5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	3.79	396.5	A6 A7-17 A10-1 A7-14-2
實施例971	化合物GT3-13		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-甲氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	3.40	382.4	A6 A7-17 A7-14-2

以下表 21 的化合物係根據以下的方法而調製。亦即，由化合物 E1 及具有對應取代基的苯基聯胺，以化合物 A3、A4 調製所使用的方法導入 9-溴-1-氯-8-甲氧基-6,6-二

甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮或 9-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-3-三氟甲氧基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮中。接著將其組合並實施表中所記載之已知官能基轉換而獲得表中的化合物。

【表 21】

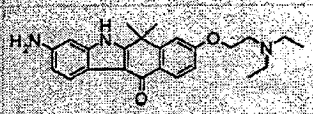
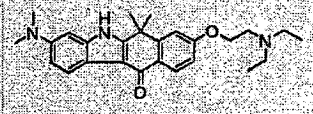
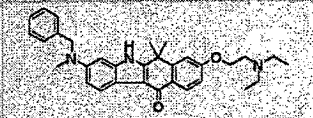
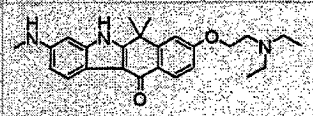
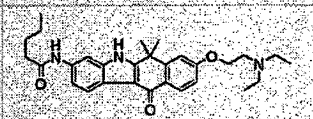
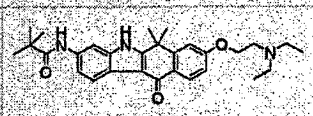
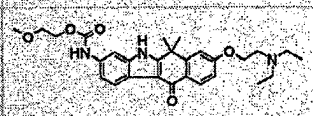
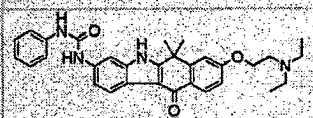
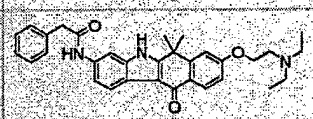
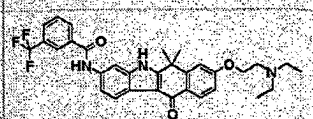
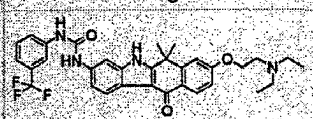
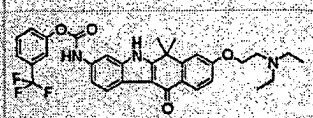
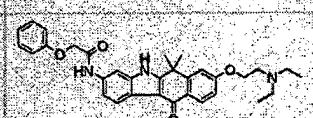
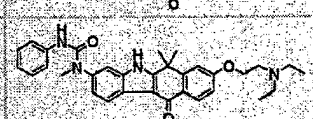
實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 972	化合物 GT4-1		9-溴-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-三氟甲氧基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	2.68	514.0	A6 A7-17 A7-14-2
實施例 973	化合物 GT4-2		9-溴-1-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	2.58	464.0	A6 A7-17 A7-14-2

以下表 22 及 23 的化合物係根據以下的方法調製。亦即，化合物 GT3-3 以化合物 D2 調製所使用的手法予以接觸還原而導入化合物 GT5-1 中。

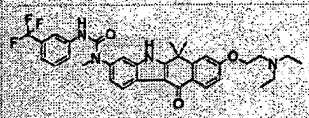
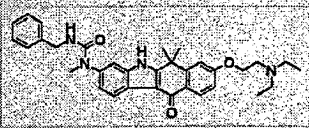
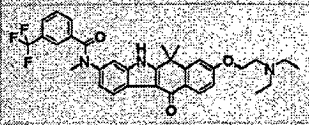
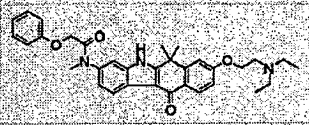
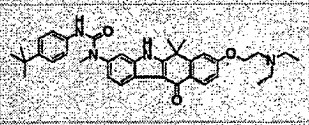
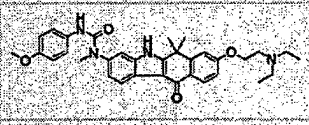
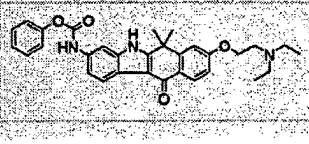
化合物 GT5-1 以 B3-32 調製所使用的手法予以還原的烷基化而導入甲基或苄基(化合物 GT5-2、化合物 GT5-3)。化合物 GT5-3 以化合物 D2 調製所使用的手法予以接觸還原而調製化合物 GT5-4。

對於所獲得之化合物 GT5-1 至 4 的胺基衍生物，以化合物 A9-1 調製所使用的手法，使其與對應之醯基氯化物、異氰酸酯或氯甲酸酯反應而獲得表中的化合物。

【表 22】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例974	化合物GT5-1		3-胺基-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	1.15	392.3	D2
實施例975	化合物GT5-2		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-二甲基胺基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	1.18	420.2	B3-32
實施例976	化合物GT5-3		3-(苄基-甲基-胺基)-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	3.05	496.4	B3-32
實施例977	化合物GT5-4		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-甲基胺基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	2.46	406.3	B3-32 D2
實施例978	化合物GT5-5		戊酸[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-醯胺	C	2.52	476.5	A9-1
實施例979	化合物GT5-6		N-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-2,2-二甲基-丙醯胺	A	1.74	476.4	A9-1
實施例980	化合物GT5-7		[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-胺甲酸2-甲氧基-乙酯	A	1.55	494.3	A9-1
實施例981	化合物GT5-8		1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-3-苯基-脲	B	3.79	511.3	A9-1
實施例982	化合物GT5-9		N-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-2-苯基-乙醯胺	B	3.81	510.4	A9-1
實施例983	化合物GT5-10		N-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺	B	4.47	564.4	A9-1
實施例984	化合物GT5-11		1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲	B	4.55	579.4	A9-1
實施例985	化合物GT5-12		[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-胺甲酸3-三氟甲基-苯基酯	H	5.17	580.1	A9-1
實施例986	化合物GT5-13		N-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-2-苯氧基-乙醯胺	C	2.57	526.1	A9-1
實施例987	化合物GT5-14		1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-1-甲基-3-苯基-脲	B	3.83	525.6	A9-1

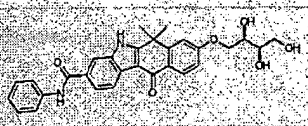
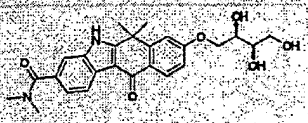
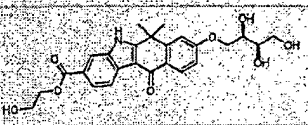
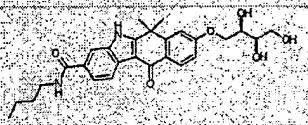
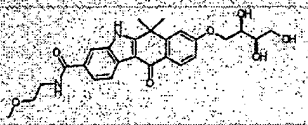
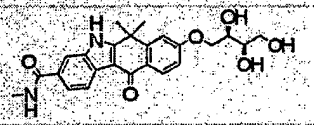
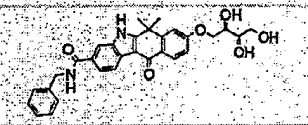
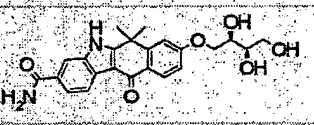
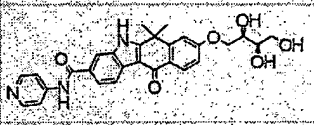
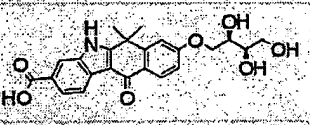
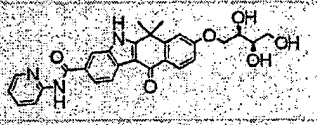
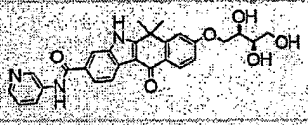
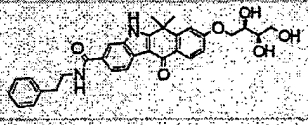
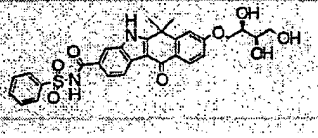
【表 23】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 988	化合物 GT5-15		1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-1-甲基-3-(三氟甲基-苯基)-脲	B	4.58	593.4	A9-1
實施例 989	化合物 GT5-16		3-苄基-1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-1-甲基-脲	B	3.81	539.4	A9-1
實施例 990	化合物 GT5-17		N-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-N-甲基-3-三氟甲基-苯甲醯胺	B	4.15	578.3	A9-1
實施例 991	化合物 GT5-18		N-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-N-甲基-2-苯氧基-乙醯胺	C	2.62	540.4	A9-1
實施例 992	化合物 GT5-19		3-(4-第三丁基-苯基)-1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-1-甲基-脲	F	2.45	581.6	A9-1
實施例 993	化合物 GT5-20		1-[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-3-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-脲	B	3.77	555.4	A9-1
實施例 994	化合物 GT5-21		[8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-基]-胺甲酸苯基酯	A	1.89	512.2	A9-1

以下表 24 的化合物係根據以下的方法調製。亦即，以化合物 T22-1 作為起使原料，使用化合物 B2-28 調製所使用的手法，調製 8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-5,6-二氫-11-側氧基-苯并[b]咔唑-3-羧酸。

對該羧酸以化合物 A9-10 調製所使用的手法，使其與對應胺、醇脫水縮合，接著以化合物 T22-1-1、及 T22-1-2 的手法實施脫保護而獲得表中的化合物。

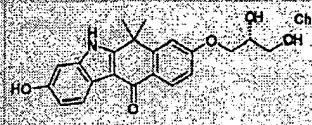
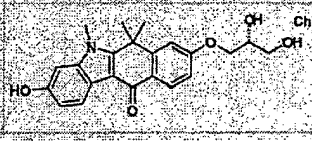
【表 24】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 995	化合物 GT6-1		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸苯醯胺	A	1.79	501.0	A9-10
實施例 996	化合物 GT6-2		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸二甲醯胺	D	1.33	453.0	A9-10
實施例 997	化合物 GT6-3		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸2-羥基-乙酯	A	1.40	470.0	A9-10
實施例 998	化合物 GT6-4		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸丁醯胺	D	1.55	481.0	A9-10
實施例 999	化合物 GT6-5		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺	D	1.30	483.0	A9-10
實施例 1000	化合物 GT6-6		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸甲醯胺	D	1.24	439.0	A9-10
實施例 1001	化合物 GT6-7		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸苯甲醯胺	D	1.58	515.0	A9-10
實施例 1002	化合物 GT6-8		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸醯胺	D	1.18	425.0	A9-10
實施例 1003	化合物 GT6-9		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸吡啶-4-基醯胺	D	1.40	502.0	A9-10
實施例 1004	化合物 GT6-10		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸	D	1.01	426.0	B2-28
實施例 1005	化合物 GT6-11		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸吡啶-2-基醯胺	D	1.52	502.0	A9-10
實施例 1006	化合物 GT6-12		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸吡啶-3-基醯胺	D	1.34	502.0	A9-10
實施例 1007	化合物 GT6-13		6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羧酸苯乙基醯胺	D	1.67	529.0	A9-10
實施例 1008	化合物 GT6-14		N-[6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-羰基]-苯磺醯胺	D	1.23	565.0	A9-10

以下表 25 的化合物係由化合物 T17-3，以 JACS 2006

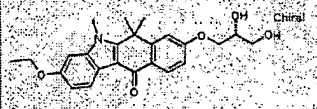
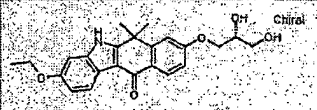
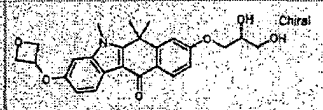
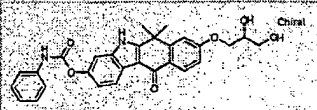
年 128 卷 10964 頁所記載的方法導入羥基，其次以 A7-14-2 及 T22-2 的方法進行脫保護而獲得下述化合物。

【表 25】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z
實施例 1009	化合物 GT7-1		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	2.59	368.4
實施例 1010	化合物 GT7-2		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-羥基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	1.90	382.4

以下表 26 的化合物係由化合物 GT7-1 或 GT7-2，以化合物 A7-1 調製所使用的手法予以烷基化，或以 A9-1 調製所使用的手法予以胺甲酸酯化而調製。

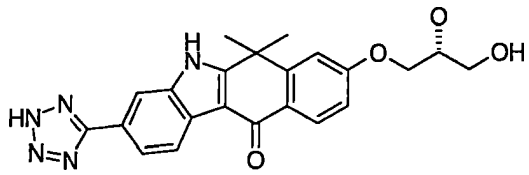
【表 26】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 1011	化合物 GT8-1		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-乙氧基-5,6,6-三甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	2.43	410.5	A7-1
實施例 1012	化合物 GT8-2		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-乙氧基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	C	2.30	396.5	A7-1
實施例 1013	化合物 GT8-3		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-5,6,6-三甲基-3-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	1.72	438.5	A7-1
實施例 1014	化合物 GT8-4		苯基-胺甲酸8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]咔唑-3-基酯	B	4.23	487.0	A9-1

[實施例 1015]

化合物 GT9-1

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-(2H-四唑-5-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈(20.0mg, 0.048mmol)、氯化銨(1.28mg, 0.024mmol)及 NaN_3(6.24mg, 0.096mmol)溶於 DMF 中，於 120 度攪拌 14 小時。再添加 NaN_3(6.24mg, 0.096mmol)，於 120 度攪拌 30 小時。反應液中添加 1N 鹽酸水溶液後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮。濃縮而得之固體以已烷：乙酸乙酯 =1：1 洗淨，獲得 8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-3-(2H-四唑-5-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮呈白色固體。

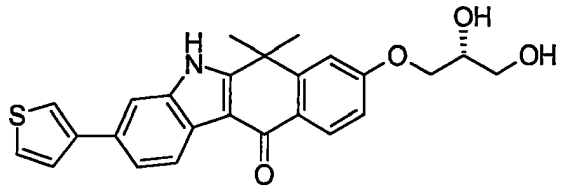
生成物懸濁於 MeOH(1.0 ml)中，添加 1N 鹽酸水溶液，於 60 度攪拌 1 小時半。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應液，所得固體以 DCM 洗淨，獲得標題化合物呈淡黃色固體(13.4mg, 66.3%)。

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

[實施例 1016]

化合物 GT9-2

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-噻吩-3-基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



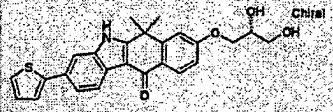
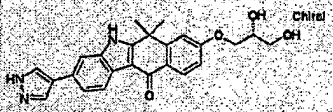
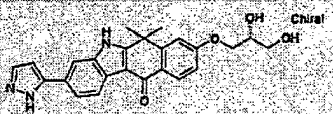
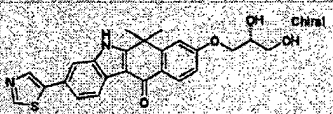
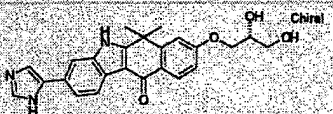
3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮(20.0mg, 0.043mmol)、噻吩-3-硼酸(10.9mg, 0.085mmol)、K_3PO_4(40mg)及 $Pd(PPh_3)_4$(9.9mg, 0.0086mmol)溶解於 DMA(0.8 ml)及水(0.2 ml)中，微波照射下於 140 度攪拌 10 分鐘。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨。有機層減壓濃縮，所得殘餘物以管柱層析予以精製(己烷/乙酸乙酯)，獲得8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-3-噻吩-3-基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮。

該生成物懸濁於 MeOH(1.0 ml)中，添加 1N 鹽酸，於 60 度攪拌 1 小時半。減壓濃縮反應液所得固體以 DCM 洗淨，獲得標題化合物呈黃色固體(12.6mg, 67.1%)。

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

化合物 T18-1 與對應硼酸的組合，或(S)-8-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)-6,6-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5H-苯并[b]呫唑-11(6H)-酮與對應溴化物的組合，實施與化合物 GT9-2 相同方法，合成以下表 27 的化合物。

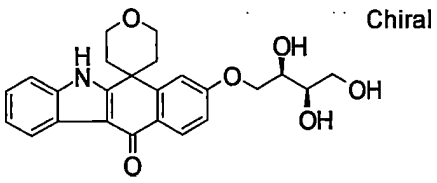
【表 27】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z
實施例 1017	化合物 GT9-3		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-噻吩-2-基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	4.59	434.0
實施例 1018	化合物 GT9-4		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	4.04	418.0
實施例 1019	化合物 GT9-5		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-(2H-吡唑-3-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	A	1.51	418.0
實施例 1020	化合物 GT9-6		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-噻唑-5-基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	F	1.97	435.0
實施例 1021	化合物 GT9-7		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-(3H-咪唑-4-基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	H	2.91	418.0

[實施例 1022]

化合物 GT10-1

8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基丁氧基)-2’,3’,5’,6’-四氫螺[苯并[b]咔唑-6,4’-哌喃]-11(5H)-酮



以與化合物 N6-1-2 相同手法而調製。

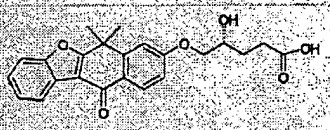
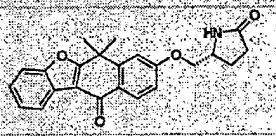
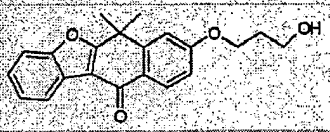
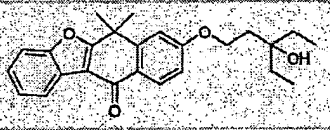
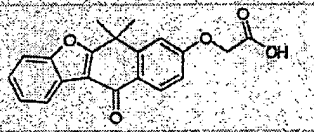
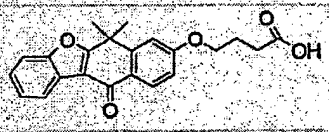
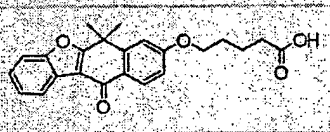
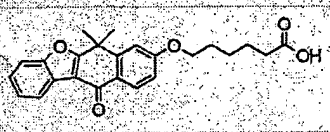
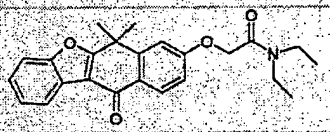
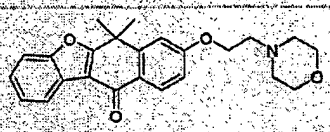
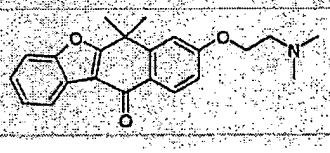
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.56 分鐘(分析條件 A)

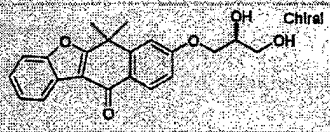
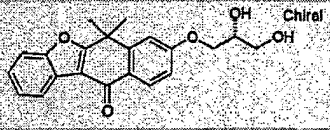
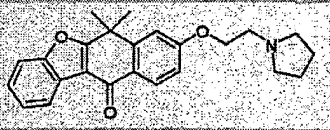
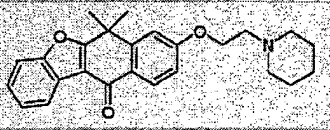
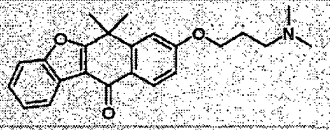
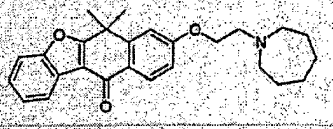
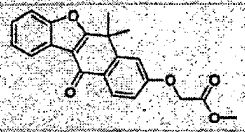
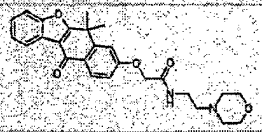
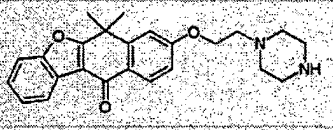
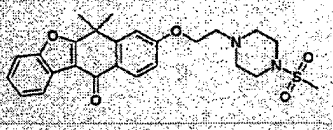
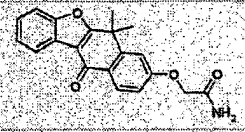
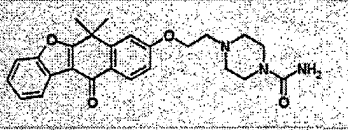
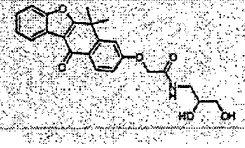
以下表 28 至 32 的化合物係根據以下的方法而調製。亦即，由化合物 A2 與溴酚，使用化合物 Z10、Z11、Z12 及 Z13 調製所使用的手法，調製 8-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮。將其以化合物 A7-1 調製所使

用之光延反應、A7-17 的方法等導入對應之側鏈或其合成等價物(synthetic equivalent)後，必要時進行脫保護操作等進行官能基變換而調製以下的化合物。

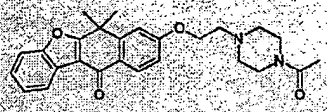
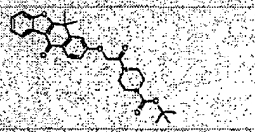
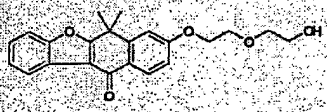
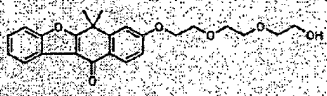
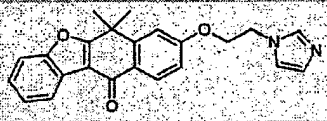
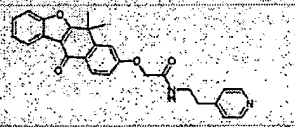
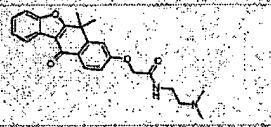
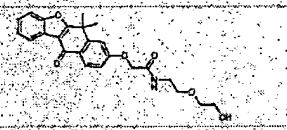
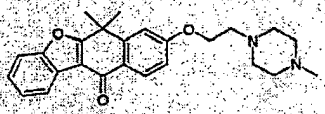
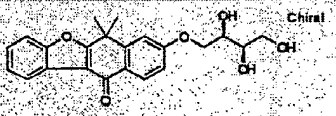
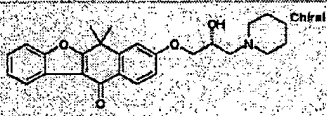
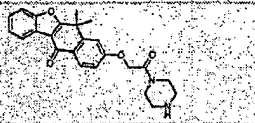
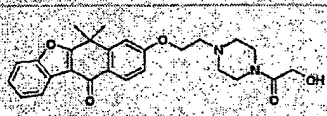
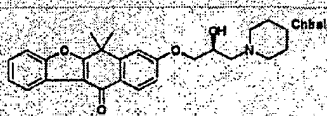
【表 28】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1023	化合物GT11-1		(R)-5-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-4-羥基-戊酸	H	5.37	395.0
實施例1024	化合物GT11-2		(R)-5-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基甲基)-吡咯啶基-2-酮	H	5.50	376.0
實施例1025	化合物GT11-3		8-(3-羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-側氧基-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.97	337.0
實施例1026	化合物GT11-4		8-(3-乙基-3-羥基-戊基氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	9.29	393.0
實施例1027	化合物GT11-5		(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙酸	H	5.65	336.0
實施例1028	化合物GT11-6		4-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-丁酸	H	6.15	365.0
實施例1029	化合物GT11-7		5-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-戊酸	H	6.44	379.0
實施例1030	化合物GT11-8		6-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-己酸	H	6.77	393.0
實施例1031	化合物GT11-9		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-N,N-二乙基-乙醯胺	H	6.39	392.0
實施例1032	化合物GT11-10		6,6-二甲基-8-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	4.45	392.0
實施例1033	化合物GT11-11		8-(2-二甲基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	4.59	350.0

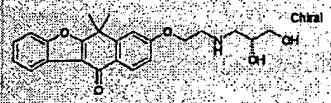
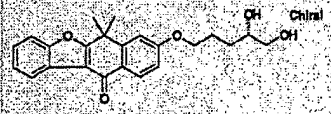
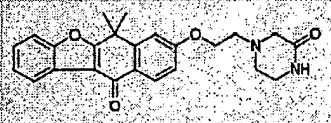
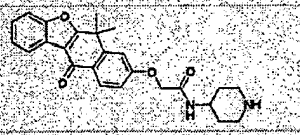
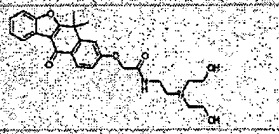
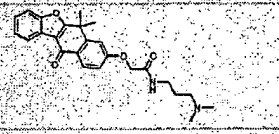
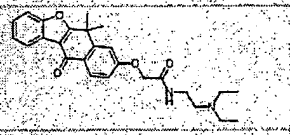
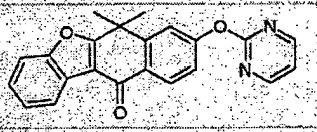
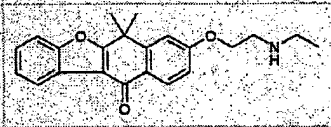
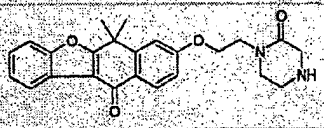
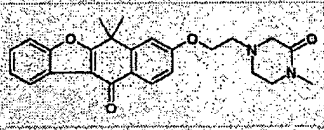
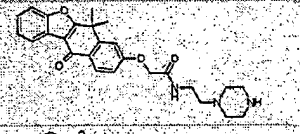
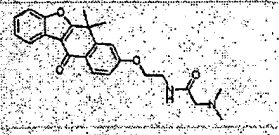
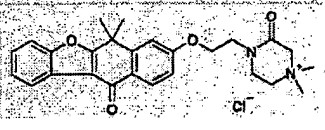
【表 29】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1034	化合物GT11-12		8-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.40	353.0
實施例1035	化合物GT11-13		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.07	353.0
實施例1036	化合物GT11-14		6,6-二甲基-8-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.03	375.9
實施例1037	化合物GT11-15		6,6-二甲基-8-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.15	389.9
實施例1038	化合物GT11-16		8-(3-二甲基胺基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.30	364.2
實施例1039	化合物GT11-17		8-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.35	404.3
實施例1040	化合物GT11-18		(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙酸甲酯	D	2.38	351.0
實施例1041	化合物GT11-19		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-乙醯胺	D	2.03	450.0
實施例1042	化合物GT11-20		6,6-二甲基-8-(2-六氫吡啡-1-基-乙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.81	391.2
實施例1043	化合物GT11-21		8-[2-(4-甲磺醯基-六氫吡啡-1-基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.21	469.1
實施例1044	化合物GT11-22		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯胺	D	1.95	336.0
實施例1045	化合物GT11-23		4-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-六氫吡啡-1-羧酸醯胺	F	2.04	434.0
實施例1046	化合物GT11-24		N-(2,3-二羥基-丙基)-2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯胺	D	1.82	410.0

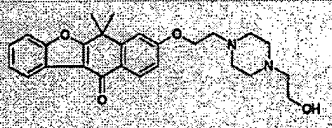
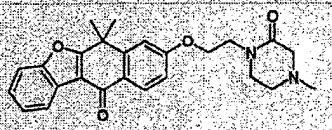
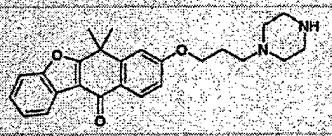
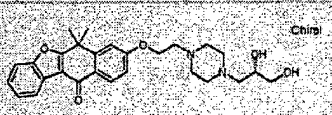
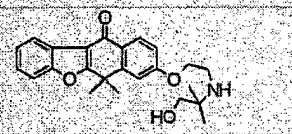
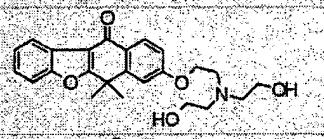
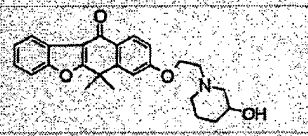
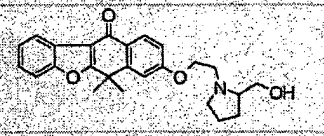
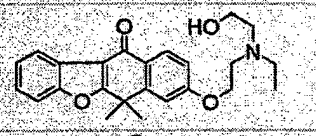
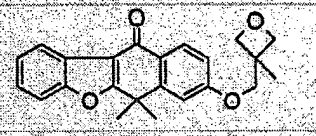
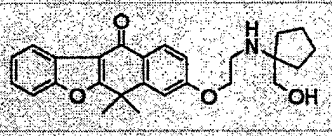
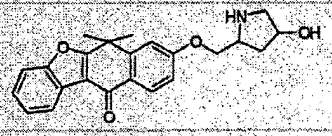
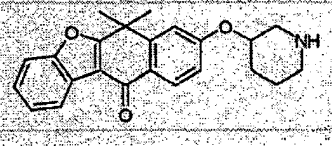
【表 30】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1047	化合物GT11-25		8-[2-(4-乙醯基-六氫吡啉-1-基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.10	433.1
實施例1048	化合物GT11-26		4-[2-(6,6-二甲基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯基]-六氫吡啉-1-羧酸第三丁酯	D	2.53	505.0
實施例1049	化合物GT11-27		8-[2-(2-羥基-乙氧基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.62	367.0
實施例1050	化合物GT11-28		8-[2-[2-(2-羥基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.64	411.0
實施例1051	化合物GT11-29		8-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.05	373.1
實施例1052	化合物GT11-30		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-乙醯胺	D	2.10	441.0
實施例1053	化合物GT11-31		N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯胺	D	2.01	407.0
實施例1054	化合物GT11-32		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-N-[2-(2-羥基-乙氧基)-乙基]-乙醯胺	D	1.88	424.0
實施例1055	化合物GT11-33		6,6-二甲基-8-[2-(4-甲基-六氫吡啉-1-基)-乙氧基]-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	1.99	405.2
實施例1056	化合物GT11-34		6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.21	383.0
實施例1057	化合物GT11-35		8-((R)-2-羥基-3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.25	420.0
實施例1058	化合物GT11-36		6,6-二甲基-8-(2-側氧基-2-六氫吡啉-1-基-乙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	D	1.92	405.0
實施例1059	化合物GT11-37		8-[2-[4-(2-羥基-乙醯基)-六氫吡啉-1-基]-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.06	449.1
實施例1060	化合物GT11-38		8-((R)-2-羥基-3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.24	420.0

【表 31】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1061	化合物GT11-39		8-[2-((R)-2,3-二羥基-丙基胺基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	4.18	396.0
實施例1062	化合物GT11-40		8-((S)-4,5-二羥基-戊基氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.56	381.0
實施例1063	化合物GT11-41		4-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-六氫吡啡-2-酮	F	2.06	405.0
實施例1064	化合物GT11-42		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-N-六氫吡啶-4-基-乙醯胺	D	1.92	419.0
實施例1065	化合物GT11-43		N-[2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙基]-2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯胺	D	1.83	467.0
實施例1066	化合物GT11-44		N-(3-二甲基胺基-丙基)-2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯胺	D	2.08	422.0
實施例1067	化合物GT11-45		N-(2-二乙基胺基-丙基)-2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙醯胺	D	2.10	436.0
實施例1068	化合物GT11-46		6,6-二甲基-8-(嘧啶-2-基氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	6.35	357.0
實施例1069	化合物GT11-47		8-(2-乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.15	350.0
實施例1070	化合物GT11-48		1-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-六氫吡啡-2-酮	H	4.42	405.0
實施例1071	化合物GT11-49		4-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-1-甲基-六氫吡啡-2-酮	H	4.33	419.0
實施例1072	化合物GT11-50		2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-N-(2-六氫吡啡-1-基-乙基)-乙醯胺	A	3.99	448.0
實施例1073	化合物GT11-51		2-二甲基胺基-N-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-乙醯胺	D	2.13	408.0
實施例1074	化合物GT11-52		4-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-1,1-二甲基-3-氧基-六氫吡啡-1-鎓鹽；氯化物	H	4.47	433.0

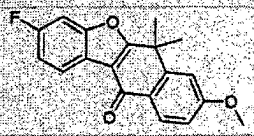
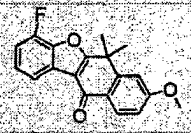
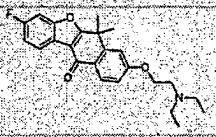
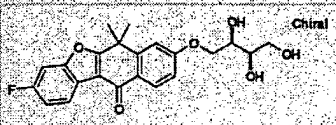
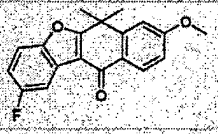
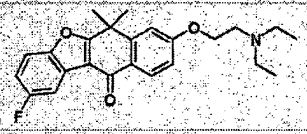
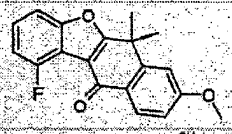
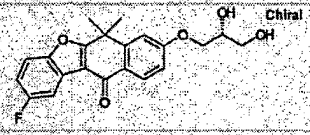
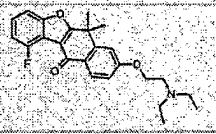
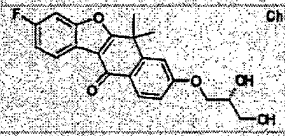
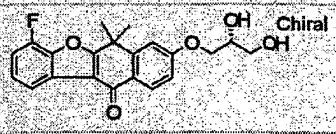
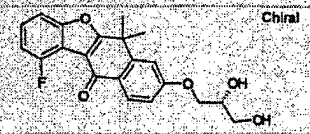
【表 32】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1075	化合物GT11-53		8-{2-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啡-1-基]-乙氧基}-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	A	1.75	435.0
實施例1076	化合物GT11-54		1-[2-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啡-2-酮	B	4.09	419.0
實施例1077	化合物GT11-55		6,6-二甲基-8-(3-六氫吡啡-1-基-丙氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	A	1.75	405.0
實施例1078	化合物GT11-56		8-[2-[4-((S)-2,3-二羥基-丙基)-六氫吡啡-1-基]-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	A	1.72	465.0
實施例1079	化合物GT11-57		8-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基胺基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.57	394.0
實施例1080	化合物GT11-58		8-{2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙氧基}-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.77	410.0
實施例1081	化合物GT11-59		8-[2-(3-羥基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.88	406.0
實施例1082	化合物GT11-60		8-[2-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.82	406.0
實施例1083	化合物GT11-61		8-{2-[乙基-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙氧基}-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.85	394.0
實施例1084	化合物GT11-62		6,6-二甲基-8-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.03	363.0
實施例1085	化合物GT11-63		8-[2-(1-羥基甲基-環戊基胺基)-乙氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.72	420.0
實施例1086	化合物GT11-64		8-(4-羥基-吡咯啶-2-基甲氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	Y	2.96	378.0
實施例1087	化合物GT11-65		6,6-二甲基-8-(六氫吡啶-3-基氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	Y	3.03	362.0

以下表 33 的化合物係根據以下方法而調製。由化合物

A2及於對應位置具有氟原子之2-溴酚，使用化合物Z10、Z11及Z12調製所使用的手法，調製於對應位置具有氟原子之8-甲氧基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮(化合物GT12-1、GT12-2、GT12-5及GT12-7)。其次，以化合物A6調製所使用的手法予以脫甲基化，導為餘對應位置具有氟原子之8-羥基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮。之後，以化合物A7-1調製所使用之光延反應或化合物A7-17調製所使用之烷基化，導入對應之側鏈，必要時進行脫保護操作等官能基轉換而調製以下的化合物。

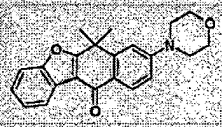
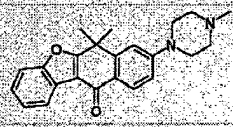
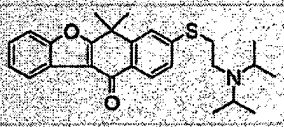
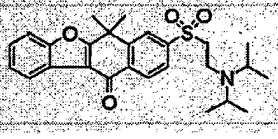
【表 33】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1088	化合物GT12-1		3-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	A	3.02	311.0
實施例1089	化合物GT12-2		4-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	A	3.00	311.0
實施例1090	化合物GT12-3		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	B	4.48	396.0
實施例1091	化合物GT12-4		3-氟-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	4.91	401.4
實施例1092	化合物GT12-5		2-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.01	311.0
實施例1093	化合物GT12-6		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-2-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.09	395.0
實施例1094	化合物GT12-7		1-氟-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	B	6.26	311.0
實施例1095	化合物GT12-8		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-2-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	2.22	371.0
實施例1096	化合物GT12-9		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-1-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	B	4.20	396.0
實施例1097	化合物GT12-10		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	B	4.82	371.0
實施例1098	化合物GT12-11		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-4-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	D	1.80	371.0
實施例1099	化合物GT12-12		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-1-氟-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	D	1.85	371.0

以下表 34 的化合物係根據以下的方法而調製。8-羥基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮，使用化合物 B1 調製所使用的手法做成三氟甲烷磺酸酯。其次，將其實施化合物

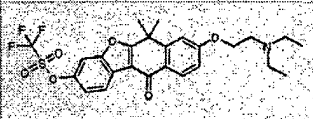
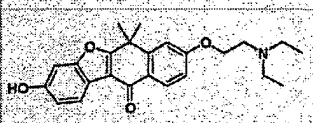
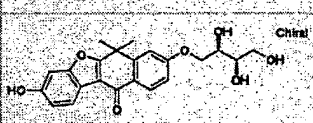
B2-1 或化合物 B2-18 調製所使用的手法，而調製化合物 GT13-1、化合物 GT13-2 及化合物 GT13-3。化合物 GT13-3 以化合物 B3-8 調製所使用的手法，予以氧化而調製化合物 13-4。

【表 34】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 1100	化合物 GT13-1		6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	3.04	348.2	B1, B2-1
實施例 1101	化合物 GT13-2		6,6-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡啉-1-基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.13	361.3	B1, B2-1
實施例 1102	化合物 GT13-3		8-(2-二異丙基胺基-乙基硫基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.45	422.0	B1, B2-18
實施例 1103	化合物 GT13-4		8-(2-二異丙基胺基-乙烷磺醯基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	C	3.23	454.0	B3-8

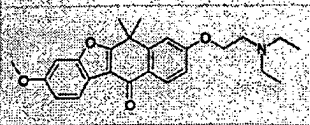
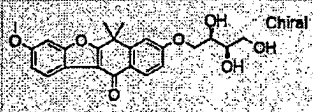
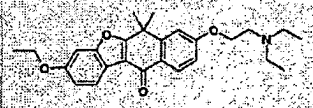
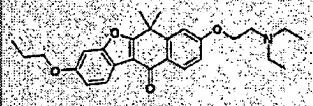
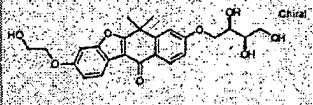
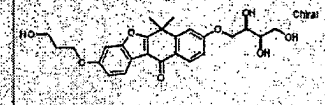
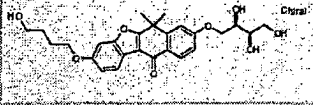
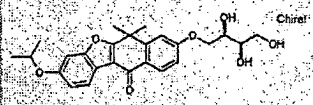
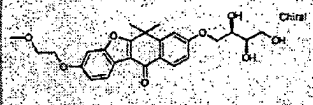
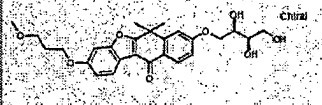
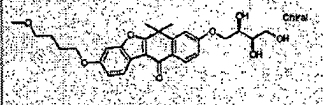
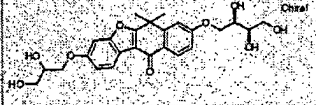
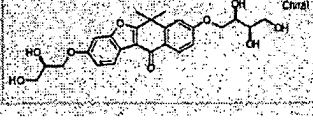
以下表 35 的化合物係根據以下方法而調製。亦即，將化合物 Z13 以化合物 A7-17 調製所使用的手法導入側鏈而調製化合物 GT13-5。再將化合物 GT13-5 或化合物 Z14 的三氟甲烷磺酸酯以化合物 T20 調製所使用的手法，進行水解而調製化合物 GT13-6 及化合物 GT13-7。

【表 35】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC 條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 1104	化合物 GT13-5		三氟-甲烷磺酸8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	H	5.37	526.0	A7-17
實施例 1105	化合物 GT13-6		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	B	3.40	394.0	T20
實施例 1106	化合物 GT13-7		3-羥基-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	1.87	399.0	T20

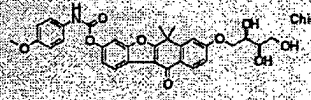
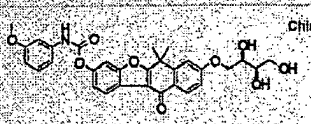
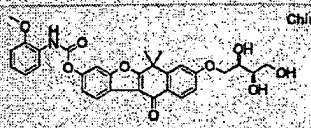
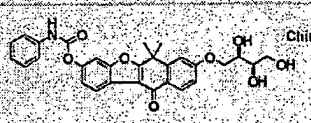
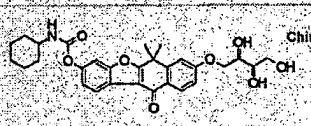
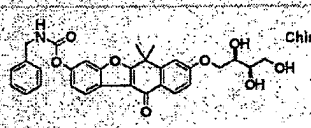
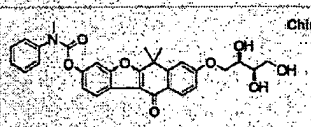
以下表 36 的化合物係將化合物 GT13-6 或 GT13-7，實施化合物 A7-1 調製所使用之光延反應而導入對應之側鏈或其合成等價物後，必要時進行脫保護操作而調製以下的化合物。

【表 36】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例1107	化合物GT13-8		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	4.72	408.0	A7-1
實施例1108	化合物GT13-9		3-甲氧基-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	B	4.23	413.2	A7-1
實施例1109	化合物GT13-10		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-乙氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.10	422.0	A7-1
實施例1110	化合物GT13-11		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-丙氧基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.63	436.0	A7-1
實施例1111	化合物GT13-12		3-(2-羥基-乙氧基)-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	1.83	443.0	A7-1
實施例1112	化合物GT13-13		3-(3-羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	1.94	457.0	A7-1
實施例1113	化合物GT13-14		3-(4-羥基-丁氧基)-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.01	471.0	A7-1
實施例1114	化合物GT13-15		3-異丙氧基-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.40	441.0	A7-1
實施例1115	化合物GT13-16		3-(2-甲氧基-乙氧基)-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.17	457.0	A7-1
實施例1116	化合物GT13-17		3-(3-甲氧基-丙氧基)-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.34	471.0	A7-1
實施例1117	化合物GT13-18		3-(4-甲氧基-丁氧基)-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.45	485.0	A7-1
實施例1118	化合物GT13-19		3-((S)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	1.69	473.0	A7-1 A7-14-1
實施例1119	化合物GT13-20		3-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	1.69	473.0	A7-1 A7-14-1

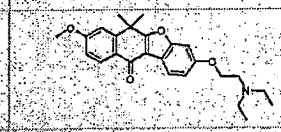
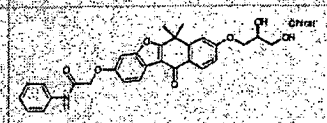
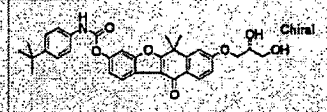
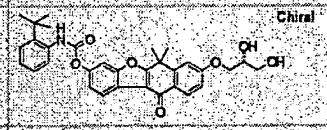
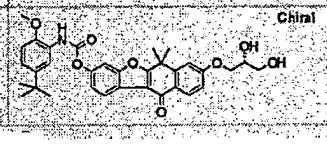
以下表 37 的化合物係由化合物 GT13-7，以化合物 A9-1 調製所使用的手法予以胺甲酸酯化而調製。

【表 37】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1120	化合物GT13-21		(4-甲氧基-苯基)-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	4.34	548.2
實施例1121	化合物GT13-22		(3-甲氧基-苯基)-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	4.69	548.2
實施例1122	化合物GT13-23		(2-甲氧基-苯基)-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	4.99	548.3
實施例1123	化合物GT13-24		苯基-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	4.67	518.2
實施例1124	化合物GT13-25		環己基-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	4.94	524.2
實施例1125	化合物GT13-26		苄基-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	A	2.09	532.3
實施例1126	化合物GT13-27		甲基-苯基-胺甲酸6,6-二甲基-11-側氧基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	4.88	532.3

由對應以下表 38 化合物的中間體，以表中記載的手法予以烷基化、胺甲酸酯化而調製。

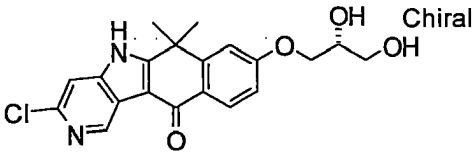
【表 38】

實施例	化合物	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例1128	化合物GT13-29		3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	4.65	408.0	A7-17
實施例1129	化合物GT13-30		2-[8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基氧基]-N-苯基-乙醯胺	B	4.70	502.0	A7-17 A8-1 T13-3
實施例1130	化合物GT13-31		(4-第三丁基-苯基)-胺甲酸8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	6.19	544.3	A9-1
實施例1131	化合物GT13-32		(2-第三丁基-苯基)-胺甲酸8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	5.74	544.3	A9-1
實施例1132	化合物GT13-33		(5-第三丁基-2-甲氧基-苯基)-胺甲酸8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯	B	6.52	574.3	A9-1

[實施例 1133]

化合物 GT14-1

3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[f]吡啶并[4,3-b]吲哚-11-酮



由化合物 BZ2-2，以化合物 A6 調製所使用的手法進行脫甲基化，接著以化合物 A7-14-1 及 A7-14-2 調製所使用的手法實施取代基導入與脫保護而調製。

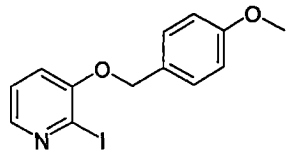
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.02 分鐘(分析條件 B)

[實施例 1134]

化合物 GT15-1

2-碘-3-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶



2-碘-吡啶-3-醇(50mg, 0.226mmol)、K_2CO_3(62mg, 0.452 mmol)及 DMF(2mL)中添加對甲氧基苄基氯(46μL, 0.339 mmol)，於 45 度加熱攪拌整夜。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以以飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(21mg, 27%)。

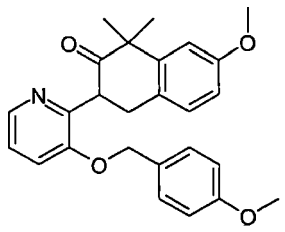
LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.44 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1135]

化合物 GT15-2

7-甲氧基-3-[3-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶-2-基]-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2,36mg)、2-碘-3-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶(化合物 GT15-1, 50mg)、第三丁醇鈉(35.3mg)、Pd2dba3(13.5mg)、Xantphos(17mg)中添加甲苯 0.5ml，氮氛圍下，於 80 度加熱攪拌 2.5 小時。反應混合物冷却後，以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土過濾。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸

乙酯/己烷)，獲得標題化合物(27mg, 44%)。

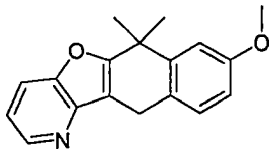
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.31 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1136]

化合物 GT15-3

8-甲氧基-10,10-二甲基-5,10-二氫-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀



7-甲氧基-3-[3-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶-2-基]-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 GT15-2,21mg)、乙酸乙酯(0.8mL)的混合物中添加硫酸(0.2mL)，於 70 度加熱攪拌 5 小時。反應混合物冷却後，以 2N 氫氧化鈉水溶液中和。混合物以乙酸乙酯稀釋，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(7mg, 50%)。

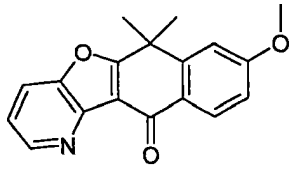
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.71 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1137]

化合物 GT15-4

8-甲氧基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



8-甲氧基-10,10-二甲基-5,10-二氫-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀(化合物 GT15-3, 22mg)溶解於 MeCN (0.26mL)、水(0.13mL)中，添加亞氯酸鈉(14mg)、N-羥基酞醯亞胺(2.6mg)，於 40 度攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(16mg, 70%)。

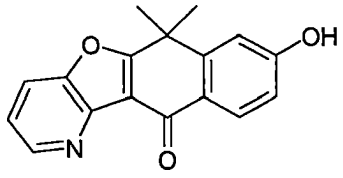
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.85 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1138]

化合物 GT15-5

8-羥基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



8-甲氧基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀-5-酮(化合物 GT15-4, 25mg)及吡啶鹽酸鹽(492mg)的混合物，於 178 度加熱攪拌整夜。反應混合物冷却後，添加水。混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，以 DCM 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(DCM/MeOH)，獲得標題化合物(13mg, 54%)。

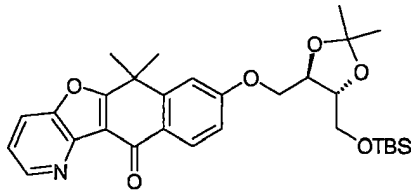
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.30 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1139]

化合物 GT15-6

8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基) -2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



由化合物 GT15-5 及化合物 T22-0，以與化合物 A7-1 相同手法，合成標題化合物(29mg, 50%)。

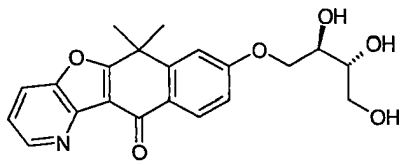
LCMS: m/z 538[M+H]$^+$

HPLC 停留時間：3.64 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1140]

化合物 GT15-7

10,10-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-10H-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-4-氮雜-苯并[b]茀-5-酮(化合物 GT15-6, 27mg)、MeOH(0.1mL)、THF(0.3mL)的混合物中添加 0.5N 硫酸(0.1mL)，於 55 至 60 度加熱攪拌 4 小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和。濾取所生成之固體後，固體以

乙醚洗淨。濾液以 DCM：MeOH = 10：1 混合液萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。濾取之固體予以減壓濃縮，所得殘餘物合併且以矽膠管柱予以精製(DCM/MeOH)，獲得標題化合物(5.4mg, 28%)。

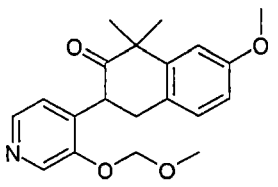
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.02 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1141]

化合物 GT15-8

7-甲氧基-3-(3-甲氧基甲氧基-吡啶-4-基)-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 924mg)、4-碘-3-甲氧基甲氧基-吡啶(1g)、第三丁醇鈉(906mg)、Pd_2dba_3(173mg)、S-Phos(185mg)中添加甲苯(19mL)，氮氛圍下，於 70 度加熱攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土過濾。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及以飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(610mg, 47%)。

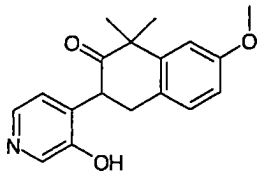
LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.60 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1142]

化合物 GT15-9

3-(3-羥基-吡啶-4-基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-3-(3-甲氧基甲氧基-吡啶-4-基)-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 GT15-8, 430mg)、4N 鹽酸二噁烷溶液(5mL)的混合物，於室溫加熱攪拌 1.5 小時。反應混合物以 2N 氫氧化鈉水溶液中和。混合物以 DCM：MeOH = 9：1 萃取。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(DCM/MeOH)，獲得標題化合物(280mg, 75%)。

LCMS: m/z 298 $[M+H]^+$

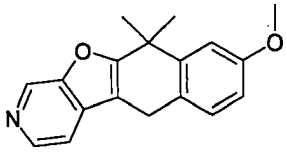
HPLC 停留時間：2.41 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1143]

化合物 GT15-10

8-甲氧基-10,10-二甲基-5,10-二氫-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀

【化 850】



3-(3-羥基-吡啶-4-基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 GT15-9, 270mg)及甲烷磺酸(1mL)的混合物， 於 110 度加熱攪拌 0.5 小時。反應混合物冷却後，以 2N 氫氧化鈉水溶液中和。混合物以 DCM：MeOH(9：1)

混合物萃取。有機層減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(DCM/MeOH)，獲得標題化合物(110mg, 43%)。

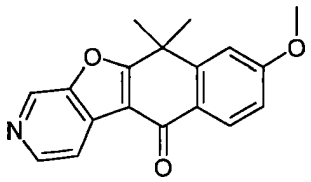
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.53 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1144]

化合物 GT15-11

8-甲氧基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



8-甲氧基-10,10-二甲基-5,10-二氫-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀(化合物 GT15-10, 20mg)溶解於乙腈(0.2mL)、水(0.15mL)中，添加亞氯酸鈉(16mg)、N-羥基酞醯亞胺(2.3mg)，於 40 度攪拌 40 分鐘。反應混合物中添加乙酸乙酯，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(12mg, 57%)。

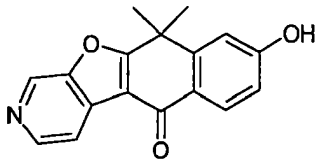
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.51 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1145]

化合物 GT15-12

8-羥基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



8-甲氧基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀-5-酮(化合物 GT15-11,10mg)的 DCM(0.34mL)溶液冷卻至-78 度，添加 1.0M BBr_3的 DCM 溶液(0.17mL)，於室溫攪拌整夜。反應混合物中添加水及飽和碳酸氫鈉，濾取所生成之固體。濾液以 DCM：MeOH = 9：1 混合液萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨。濾取之固體與減壓濃縮，所得殘餘物合併，獲得標題化合物(9.5mg, 99%)。

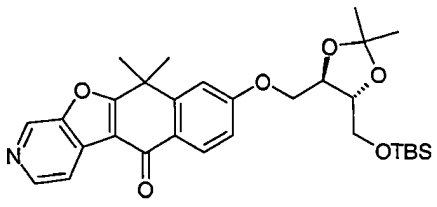
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.50 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1146]

化合物 GT15-13

8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)- 2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 GT15-12 及化合物 T22-0，合成標題化合物(38mg, 66%)。

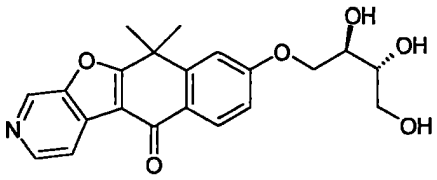
LCMS: m/z 538$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.55 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1147]

化合物 GT15-14

10,10-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-10H-11-氧雜-2-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 GT15-7 的合成法相同條件，由化合物 GT15-13，合成標題化合物(2.1mg, 84%)。

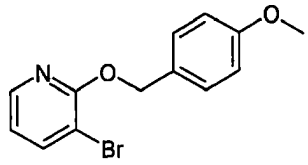
LCMS: m/z 384[M+H]$^+$

HPLC 停留時間：1.70 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1148]

化合物 GT15-15

3-溴-2-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶



以與化合物 G15-1 的合成法相同條件，由 3-溴-吡啶-2-醇，合成標題化合物(740mg, 88%)。

LCMS: m/z 295 [M+H]$^+$

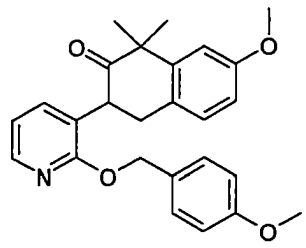
HPLC 停留時間：2.86 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1149]

化合物 GT15-16

7-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶-3-基]-1,1-二甲基

-3,4-二氫-1H-萘-2-酮



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2, 845mg)、3-溴-2-(4-甲氧基-苄基氧基)-吡啶(化合物 GT15-15, 1.46g)、第三丁醇鈉(597mg)、乙酸鈀(18.6mg)、四氟硼酸三-第三丁基膦(21mg)中添加甲苯(10mL)及 THF(2mL)，氮氛圍下，於 90 度加熱攪拌 2.5 小時。反應混合物冷却後，添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(140mg, 8%)。

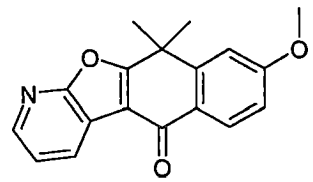
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.50 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1150]

化合物 GT15-17

8-甲氧基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-1-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 GT15-3 的合成法相同條件，由化合物 GT15-16，合成標題化合物(49mg, 52%)。

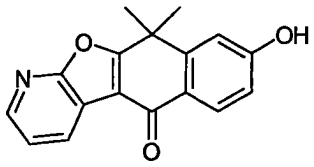
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.39 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1151]

化合物 GT15-18

8-羥基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-1-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 GT15-5 的合成法相同條件，由化合物 GT15-17，合成標題化合物(6.5mg, 51%)。

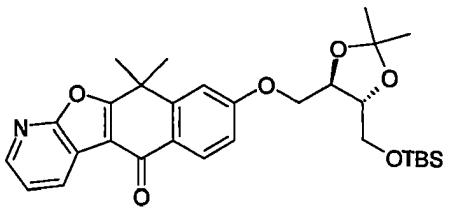
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.10 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1152]

化合物 GT15-19

8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-1-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 GT15-18 及化合物 T22-0，合成標題化合物(4.5mg, 11%)。

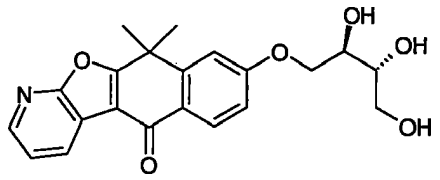
LCMS: m/z 538$[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.88 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1153]

化合物 GT15-20

10,10-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)- 10H-11-氧雜-1-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



化合物 GT15-7 的合成法相同條件，由化合物 GT15-19，合成標題化合物(7.9mg, 51%)。

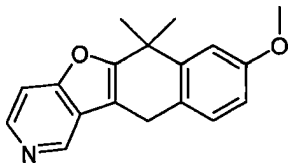
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.57 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1154]

化合物 GT15-21

8-甲氧基-10,10-二甲基-5,10-二氫-11-氧雜-3-氮雜-苯并[b]茀



7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮(化合物 A2,2.5g)、3-溴-4-氯-吡啶(2g)、第三丁醇鈉(3g)、Pd_2dba_3 (476mg)、S-Phos(512mg)中添加甲苯(20mL)，氮氛圍下，於 100 度加熱攪拌整夜。反應混合物冷却後，以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土過濾。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，所得殘

餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(112mg, 4%)。

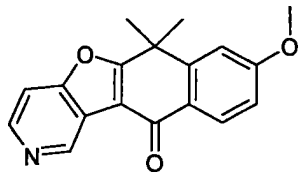
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.46 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1155]

化合物 GT15-22

8-甲氧基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-3-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 GT15-3 的合成法相同條件，由化合物 GT15-21，合成標題化合物(49mg, 52%)。

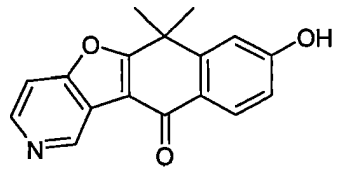
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.30 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1156]

化合物 GT15-23

8-羥基-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-3-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 GT15-12 的合成法相同條件，由化合物 GT15-22，合成標題化合物(110mg, 77%)。

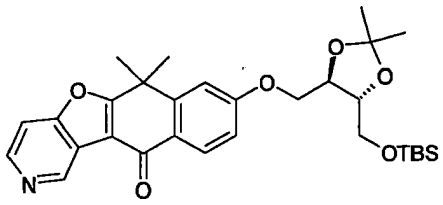
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.95 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1157]

化合物 GT15-24

8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)- 2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-10,10-二甲基-10H-11-氧雜-3-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



以與化合物 A7-1 的合成法相同條件，由化合物 GT15-23 及化合物 T22-0，合成標題化合物(38mg, 49%)。

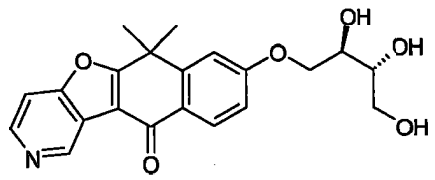
LCMS: m/z 538[M+H]$^+$

HPLC 停留時間：3.40 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1158]

化合物 GT15-25

10,10-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-10H-11-氧雜-3-氮雜-苯并[b]茀-5-酮



化合物 GT15-7 的合成法相同條件，由化合物 GT15-24，合成標題化合物(17 mg, 72%)。

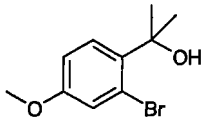
LCMS: m/z 384 [M+H]$^+$

HPLC 停留時間：1.48 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1159]

化合物 GT16-1

2-(2-溴-4-甲氧基-苯基)-丙烷-2-醇



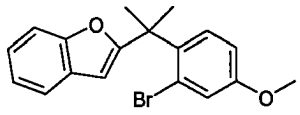
1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-乙酮(300mg)的 THF 溶液(3mL)的混合物，氮氛圍下，於 0℃添加 MeMgBr(3M THF 溶液)0.52mL，於室溫攪拌 6 小時。反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(220mg, 69%)。

1H-NMR($CDCl_3$)δ ：7.55(1H, d), 7.14(1H, d), 6.83(1H, dd), 3.79(3H, s), 2.72(1H, s), 1.73(6H, s)

[實施例 1160]

化合物 GT16-2

2-[1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]苯并呋喃



2-(2-溴-4-甲氧基苯基)-丙烷-2-醇(100mg)、2,3-苯并呋喃(0.19mL)及多磷酸(1g)的混合物於 90 度加熱攪拌 30 分鐘。反應混合物中添加水，以 DCM 萃取。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(DCM/己烷)，獲得標題化合物(143mg, 51%)。

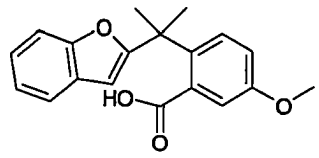
1H-NMR($CDCl_3$)δ ：7.4-7.5(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.1-7.25

(3H, m)、6.87(1H, dd), 6.42(1H, s), 3.79(3H, s), 1.84(6H, s)

[實施例 1161]

化合物 GT16-3

2-(1-苯并呋喃-2-基-1-甲基-乙基)-5-甲氧基-苯甲酸



2-[1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]苯并呋喃(140mg)及 THF(2mL)的混合物，氮氛圍下，於-78 度添加正丁基鋰(2.5M 溶液, 0.17mL)，攪拌 20 分鐘。所得反應混合物中吹入二氧化碳 15 分鐘。反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(DCM/MeOH)，獲得標題化合物(68mg, 54%)。

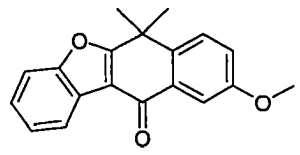
LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.92 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1162]

化合物 GT16-4

9-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



2-(1-苯并呋喃-2-基-1-甲基乙基)-5-甲氧基苯甲酸(63mg)的 DCM 溶液(1mL)，氮氛圍下，於室溫添加三氟乙酸酐(0.03mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物中添加水，以 DCM 萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物

以矽膠管柱予以精製(DCM)，獲得標題化合物(50mg, 84%)。

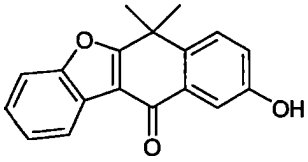
LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.49 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1163]

化合物 GT16-5

9-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 A6 相同條件，由化合物 GT16-4 合成標題化合物。

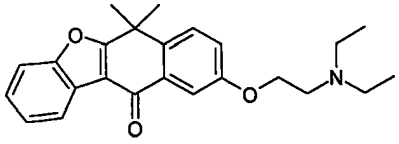
LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.05 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1164]

化合物 GT16-6

9-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 A7-17 相同條件，由化合物 GT16-5 合成標題化合物。

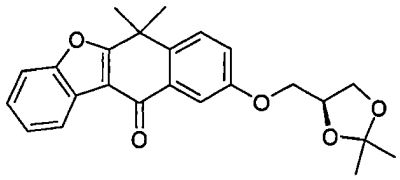
LCMS: m/z 378 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.41 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1165]

化合物 GT16-7

9-((S)-2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 A7-17 相同條件，由化合物 GT16-5 與甲苯-4-磺酸 (R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲酯合成標題化合物。

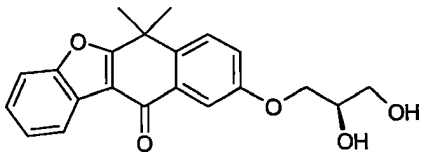
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.22 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1166]

化合物 GT16-8

9-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 A7-14-2 相同條件，由化合物 GT16-7 合成標題化合物。

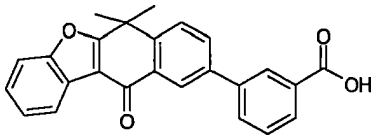
LCMS: m/z 353 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.83 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1167]

化合物 GT16-9

3-(6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-9-基)-苯甲酸



以與化合物 GT9-2 相同手法，由化合物 GT16-5 合成標題化合物。

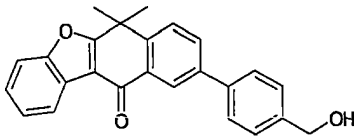
LCMS: m/z 383 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：7.11 分鐘(分析條件 H)

[實施例 1168]

化合物 GT16-10

9-(4-羥基甲基-苯基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 GT9-2 相同手法，由化合物 GT16-5 合成標題化合物。

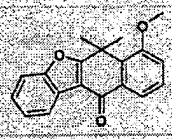
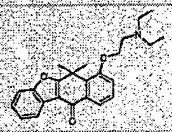
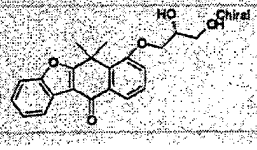
LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：6.97 分鐘(分析條件 H)

以下表 39 的化合物係根據以下的方法而調製。亦即，由 8-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H 萘-2-酮與溴酚，使用化合物 Z10、Z11 及 Z12 調製所使用的手法，調製化合物 GT17-1。化合物 GT17-1 以化合物 A6 調製所使用的手法予以脫甲基化而調製 7-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮。所得羥基體以化合物 A7-1 調製所使用

之烷基化或化合物 A7-17 調製所使用之光延反應，導入對應之側鏈或其合成等價物後，必要時，進行官能基轉換而調製化合物 GT17-2 及化合物 GT17-3。

【表 39】

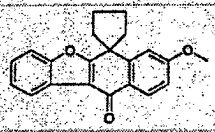
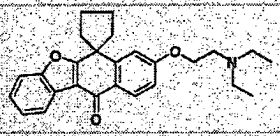
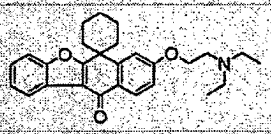
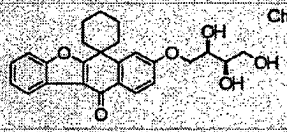
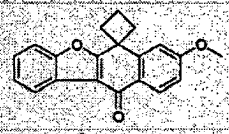
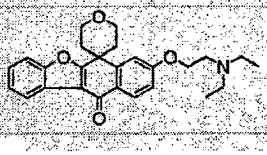
實施例	化合物編號	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例 1169	化合物 GT17-1		7-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	Y	13.42	293.0
實施例 1170	化合物 GT17-2		7-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	Y	9.92	378.0
實施例 1171	化合物 GT17-3		7-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	Y	11.68	353.0

以下表 40 的化合物係根據以下的方法而調製。

由化合物 M1 與溴酚，使用化合物 Z10、Z11 及 Z12 調製所使用的手法，調製化合物 GT18-1。化合物 GT18-1 係使用化合物 A6 調製所使用的手法予以脫甲基化而調製 8-羥基-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,1’-環戊烷]-11-酮，將其以化合物 A7-1 調製所使用之烷基化導入側鏈而調製化合物 GT18-2。

同樣地，由 7-甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮及對應的二溴化物，調製以下的螺化合物。

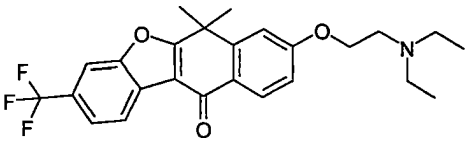
【表 40】

實施例	化合物編號	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例 1172	化合物 GT18-1		8-甲氧基-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,1'-環戊烷]-11-酮	Y	10.00	319.0
實施例 1173	化合物 GT18-2		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,1'-環戊烷]-11-酮	C	2.19	404.0
實施例 1174	化合物 GT18-3		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,1'-環己烷]-11-酮	C	3.28	418.2
實施例 1175	化合物 GT18-4	 Chiral	8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基丁氧基)-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,1'-環己烷]-11-酮	A	2.26	423.2
實施例 1176	化合物 GT18-5		8-甲氧基-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,1'-環丁烷]-11-酮	Y	9.00	305.0
實施例 1177	化合物 GT18-6		8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-2',3',5',6'-四氫-11H-螺[苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-6,4'-哌喃]-11-酮	B	4.05	420.3

[實施例 1178]

化合物 GT19-1

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-三氟甲基-6H-苯并[B]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



由 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-1H 萘-2-酮與 2-溴-5-三氟酚，以所揭示之手法調製。

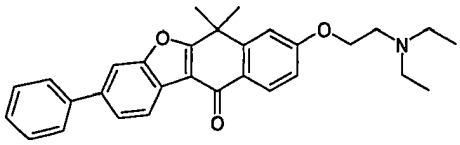
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.25 分鐘(分析條件 C)

[實施例 1179]

化合物 GT19-2

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-苯基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



使用化合物 GT23-5 及對應之硼酸(boronic acid)試劑，以化合物 GT9-2 調製所使用的手法進行鈴木偶合而調製標題化合物。

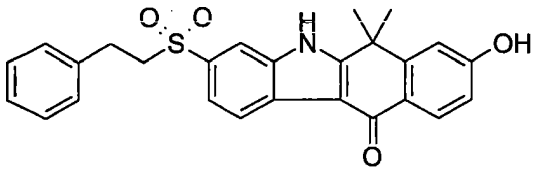
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.67 分鐘(分析條件 F)

[實施例 1180]

化合物 GT20-1

8-羥基-6,6-二甲基-3-(2-苯基-乙烷磺醯基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-溴-8-羥基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(72.2mg, 0.203mmol)、2-苯基乙硫醇(0.0297ml, 0.221mmol)、Pd_2dba_3(9.3mg, 0.0102mmol)、Xantphos (11.6mg, 0.020mmol)及乙基二異丙基胺(0.068ml, 0.40mmol)溶解於二噁烷(0.6 ml)中，氮氛圍下，於 110℃ 攪拌 16 小時。添加水及乙酸乙酯且過濾所得懸濁液，有機層以水及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物，以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)。所得殘餘物溶解於 THF(4 ml)中，採取上清液 2ml，

對其添加水(1 ml)，添加 OXONE(99mg)，於室温攪拌整夜。反應液分配於水-乙酸乙酯，有機層以食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(37.1mg)。

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.51 分鐘(分析條件 F)

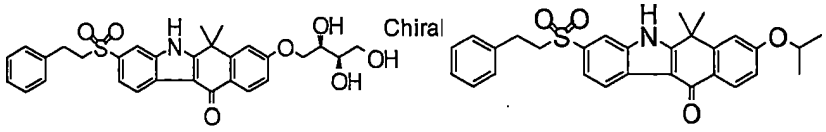
[實施例 1181]

化合物 GT20-2

6,6-二甲基-3-(2-苯基-乙烷磺醯基)-8-((2R, 3R)- 2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮及

化合物 GT20-3

8-異丙氧基-6,6-二甲基-3-(2-苯基-乙烷磺醯基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



8-羥基-6,6-二甲基-3-(2-苯基-乙烷磺醯基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(30mg, 0.0673mmol)、[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基]甲醇(22.3mg, 0.0808mmol)、PPh_3(23mg, 0.0875mmol)溶解於 THF(0.5 ml)中，添加 DIAD(0.0169ml, 0.0808mmol)，於 50℃攪拌整夜。放冷後過濾反應液，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)。所得殘餘物溶解於 THF(0.4 ml)及水(0.13 ml)中，添加樟腦磺酸(28.1mg, 0.121mmol)，氮氛圍下，於 80℃照射微波 15 分鐘。添加乙

酸乙酯，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以薄層層析予以精製 (MeOH/DCM)，獲得化合物 GT20-2(10.5mg)及化合物 GT20-3(2.4mg)。

化合物 GT20-2

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.20 分鐘(分析條件 F)

化合物 GT20-3

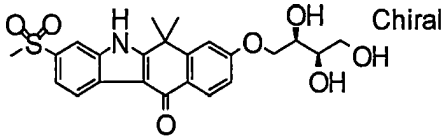
LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.13 分鐘(分析條件 F)

[實施例 1182]

化合物 GT20-4

3-甲磺醯基-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



化合物 GT23-2(59.6mg, 0.167mmol)、甲硫醇鈉(sodium methane thiolate)(77mg, 1.10mmol)、Pd_2dba_3(23.7mg, 0.0259 mmol)、Xantphos(29.7mg, 0.0513mmol)的 DMA 溶液(0.6 ml)，氮氛圍下，於 180℃照射微波 30 分鐘。反應液分配於磷酸二氫鉀水溶液及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷 及 MeOH/DCM)。所得固體溶解於 THF(1 ml)及水(0.5 ml)中，添加 OXONE(101.4mg)，於室温攪拌 2 小時。反應液分配於水及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，

減壓濃縮，所得殘餘物以 MTBE 懸濁洗淨。所得固體溶解於 THF(0.4 ml)中，添加 PPh_3(37mg, 0.141mmol)、[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基]-甲醇(39.0mg, 0.141mmol)及 DEAD (2.2M 甲苯溶液, 0.064ml, 0.141mmol)，氮氛圍下，於 40℃攪拌 4 小時。反應液分配於水及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(MeOH/DCM)。所得生成物溶解於 THF(0.25 ml)及 MeOH (0.05 ml)中，添加 0.5M 硫酸(0.1 ml)，於 60℃攪拌 5 小時。放冷後添加乙醚，添加碳酸氫鈉(13mg, 0.15mmol)，過濾經分離之水層，減壓濃縮，懸濁於 MeOH 予以精製，獲得標題化合物呈白色固體(10.4mg, 14%)。

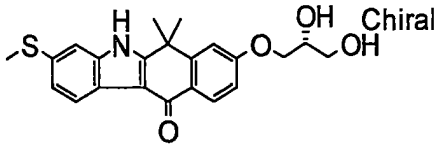
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.71 分鐘(分析條件 F)

[實施例 1183]

化合物 GT20-5

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-甲基硫基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮



3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(47.3mg, 0.101mmol)、甲硫醇鈉(34.6mg, 0.493mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (13.1mg, 0.0413mmol)、及 Xantphos(17.9mg, 0.0309mmol)溶

解於 DMA(0.5 ml)中，氮氛圍下，於 200℃照射微波 30 分鐘。分配於磷酸二氫鉀水溶液與乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以薄層層析予以精製(乙酸乙酯/DCM)。所得固體溶解於 THF(0.23 ml)及 MeOH(0.06 ml)中，添加 0.5M 硫酸(0.12 ml)添加，於 60℃攪拌 2 小時。反應液以乙醚稀釋，以碳酸氫鈉(15.5mg, 0.185mmol)中和後，以食鹽水及乙酸乙酯予以分配。減壓濃縮有機層，所得殘餘物中添加乙醚，濾取析出之固體，獲得標題化合物呈白色固體 (15.8mg, 39%)。

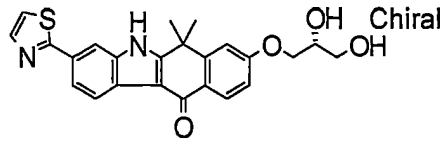
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.46 分鐘(分析條件 H)

[實施例 1184]

化合物 GT20-5

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-3-噻唑-2-基-5,6-二氫-苯并[b]呫唑-11-酮



3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]呫唑-11-酮(47mg, 0.10 mmol)、雙(頻那醇酯)二硼(33mg, 0.13mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ · DCM(8.2mg, 0.010mmol)及乙酸鉀(294mg, 0.3mmol)溶解於二噁烷(0.6 ml)中，氮氛圍下，於 100℃攪拌整夜。分配於磷酸二氫鉀水溶液及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯

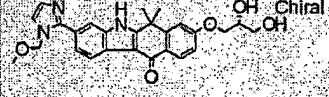
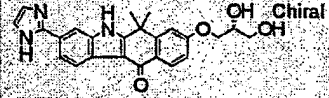
/DCM)，獲得 8-((S)-2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮(30.2mg)。生成物 11mg 溶解於 DMA(0.4 ml)中，添加 2-溴噻唑(0.0038ml, 0.0428mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(5.3mg, 0.00459mmol)磷酸鉀(27.4mg, 0.129mmol)及水(0.1 ml)，氮氛圍下，於 140℃照射微波 7 分鐘。分配於磷酸二氫鉀水溶液及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以薄層層析予以精製(MeOH/DCM)，所得固體溶解於 MeOH(1 ml)中，添加 1N-HCl(3 滴)添加，於 60℃攪拌 2 小時。減壓濃縮反應液，所得之殘餘物以 DCM/己烷(2/1)懸濁洗淨，乾燥而獲得標題化合物呈黃色固體(8.7mg)。

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.76 分鐘(分析條件 A)

以同樣之手法合成以下表 41 之化合物。

【表 41】

實施例	化合物編號	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例 1185	化合物 GT20-6		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-(1-甲氧基甲基-1H-咪唑-2-基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	2.63	462.0
實施例 1186	化合物 GT20-7		8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-(1H-咪唑-2-基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]咔唑-11-酮	B	2.45	418.5

[實施例 1187]

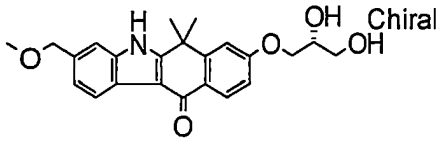
化合物 GT20-8

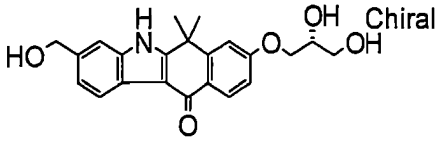
8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-甲氧基甲基-6,6-二甲基-5,6-

二氫-苯并[b]呫噉-11-酮及

化合物 GT20-9

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-羥基甲基-6,6-二甲基-5,6-二氫-苯并[b]呫噉-11-酮





3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-5,6-二氫苯并[b]呫噉-11-酮(200.2mg, 0.426 mmol)、乙酸鈀(II)(19mg, 0.0848mmol)、六羰基鉬(115.5mg, 0.438mmol)及三(o-甲苯基)膦(52.5mg, 0.172mmol)溶解於THF(1.3 ml)及乙醇(0.075 ml)中，添加 DBU(0.195 ml)，氮氛圍下，於 160℃照射微波 15 分鐘。反應液分配於磷酸二氫鉀水溶液及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮。所得殘餘物溶解於乙醇(10 ml)及 THF(3 ml)中，添加 2N-KOH(2 ml)，於室温攪拌 2 小時、於 50℃攪拌整夜後、於 70℃攪拌 2 小時攪。反應液分配於磷酸二氫鉀水溶液及乙酸乙酯，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮。所得殘餘物懸濁於 MTBE/己烷(1/1)予以精製(155.4mg)。其中之 109mg 的 THF 溶液(1.5 ml)，於冰冷下添加 TEA(0.052ml, 0.373mmol)及氯甲酸乙酯(0.029ml, 0.303mmol)，於 0℃攪拌 2 小時。其次，添加乙醇(1ml)及氫硼化鈉(75.7mg, 2.0mmol)，於室温攪拌 2 小時。反應液以乙酸乙酯及磷酸二氫鉀水溶液予以分配，有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(MeOH/DCM) (35.2mg)。所得固

體的 9.6mg 溶解於 MeOH(1 ml)中，添加 1N-HCl(3 滴)，於 60℃攪拌 90 分鐘。放冷後減壓濃縮，以 TLC 予以精製(MeOH/DCM)，獲得化合物 GT20-8(6.2mg, 白色固體)及化合物 GT20-9(4.3mg, 白色固體)。

化合物 GT20-8

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.66 分鐘(分析條件 A)

化合物 GT20-9

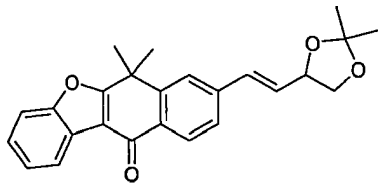
LCMS: m/z 382 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.37 分鐘(分析條件 A)

[實施例 1188]

化合物 GT21-1

8-[(E)-2-(2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基)-乙烯基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



三氟-甲烷磺酸 6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基酯(300mg)、2,2-二甲基-4-乙烯基-[1,3]二氧雜環戊烷(469mg)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(103mg)之 DMF 溶液(4mL)中添加碳酸氫鈉(184mg)，氮氛圍下，於 100℃攪拌整夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(130mg,

46%)。

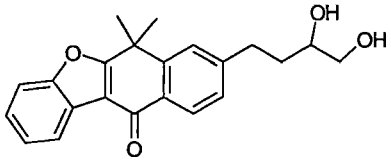
LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.28 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1189]

化合物 GT21-2

8-(3,4-二羥基-丁基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



8-[(E)-2-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-乙烯基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮(125mg)的 MeOH 溶液(5mL)中添加 10%Pd-C(25mg)，氫氛圍下，於室溫攪拌整夜。過濾去除觸媒後，減壓濃縮，所得殘餘物以 HPLC 予以精製，獲得標題化合物(35mg, 31%)。

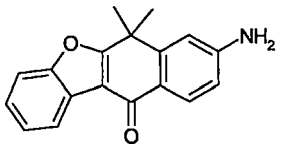
LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.79 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1190]

化合物 GT21-3

8-胺基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



三氟-甲烷磺酸 6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基酯(100mg)、二苯甲酮亞胺

(benzhydrylideneamine)(0.05mL)、碳酸銫(110mg)、乙酸鈀(2mg)、BINAP(7mg)中添加 THF(2mL)，氮氛圍下，於 65 度加熱攪拌整夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(16mg, 23%)。

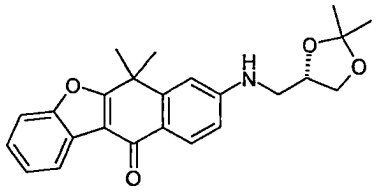
LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.52 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1191]

化合物 GT21-4

8-[((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲基)-胺基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



8-胺基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮(50mg)、(R)-4-碘甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷(104mg)、碳酸鉀(150mg)、DMF(2mL)的混合物，氮氣下，於 160 度加熱攪拌 2 日。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，有機層以水及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)。所得化合物(71mg)中添加 THF(1mL)及濃鹽酸(8 滴)，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯稀釋。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，

所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)獲得標題化合物(34mg, 51%)。

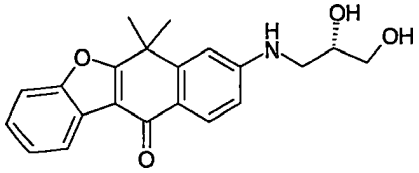
LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.11 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1192]

化合物 GT21-5

8-((S)-2,3-二羥基-丙基胺基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



化合物 GT21-4，以與化合物 A7-14-2 相同方法予以脫保護而獲得標題化合物。

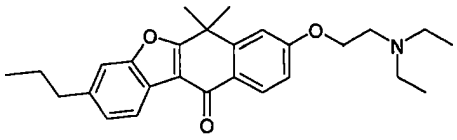
LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.26 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1193]

化合物 GT22-1

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-3-丙基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 A7-25 相同手法所調製之三氟-甲烷磺酸 8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-3-基酯(15mg)、三(1-甲基-3-側氧

基-1-丁烯基氧基)鐵(III)(1mg)NMP(0.3mL)及 THF(0.3mL)混合物，氮氛圍下，於 0 度添加 n-PrMgBr (0.88M、THF 溶液、0.291mL)及氯化鋅(0.5M THF 溶液, 0.114mL)，於 0 度攪拌 10 分鐘。反應混合物中添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得標題化合物(4.5mg, 38%)。

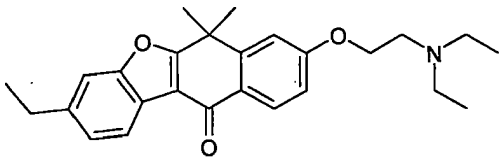
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：5.77 分鐘(分析條件 H)

[實施例 1194]

化合物 GT22-2

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-乙基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 GT22-2 相同方式合成標題化合物。

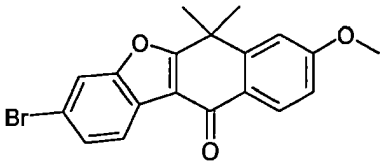
LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：5.12 分鐘(分析條件 B)

[實施例 1195]

化合物 GT23-1

3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



以與化合物 GT20-5 相同條件，由化合物 Z12 所調製之 8-甲氧基-6,6-二甲基-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮(10.3 mg)與溴化銅(II)(16.5 mg)、MeOH(0.5 ML)、水(0.25 ML)混合，於 70℃加熱攪拌 2 小時。反應液中添加 DCM 予以萃取。濃縮有機層，以矽膠管柱予以精製，獲得標題化合物(9.4 mg)。

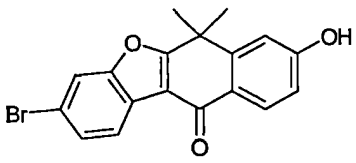
LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：7.55 分鐘(分析條件 B)

[實施例 1196]

化合物 GT23-2

3-溴-8-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



3-溴-8-甲氧基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮以與化合物 GT15-5 相同手法予以脫保護合成標題化合物。

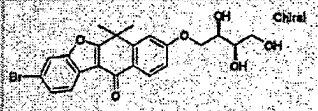
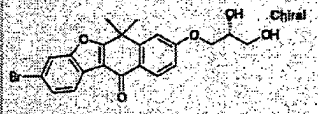
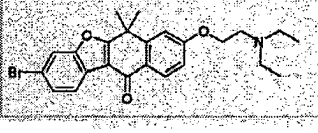
LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.82 分鐘(分析條件 A)

以下表 42 的化合物係由化合物 GT23-2 根據表中的調

製法而合成。

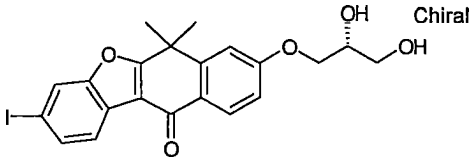
【表 42】

實施例	化合物編號	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z	調製法
實施例 1197	化合物 GT23-3		3-溴-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]-呋喃-11-酮	D	2.30	461.0	T22-1-1 T22-2
實施例 1198	化合物 GT23-4		3-溴-8-((2R, 3R)-2-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]-呋喃-11-酮	A	5.42	431.0	A7-14-1 A7-14-2
實施例 1199	化合物 GT23-5		3-溴-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]-呋喃-11-酮	H	5.37	456.0	A7-17

[實施例 1200]

化合物 GT24-1

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-3-碘-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



氮氣下，3-溴-8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮(15mg, 0.032mmol)，添加 CuI(6.2 mg, 0.032 mmol)、NaI(9.6 mg, 0.064 mmol)、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.01 ml)，攪拌 48 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，有機層以飽和食鹽水洗淨後，減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯/己烷)，獲得 8-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-3-碘-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮(16mg, 97%)，將其根據 A-14-2 的方法進行脫保護而獲得標題化合物。

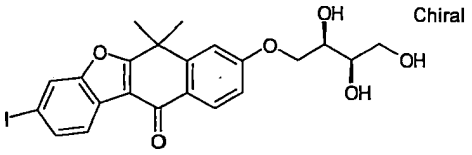
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：4.26 分鐘(分析條件 A)

[實施例 1201]

化合物 GT24-2

3-碘-6,6-二甲基-8-((2R, 3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮

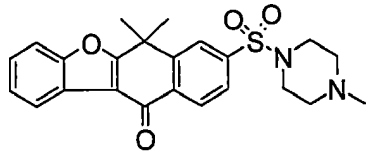


以與化合物 GT24-1 相同方式，由 3-溴-8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1, 3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮，合成 3-碘-8-[(4R, 5R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基]-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮，藉由化合物 T22-2 的手法予以脫保護而獲得標題化合物。

[實施例 1202]

化合物 GT25-1

6,6-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡咔-1-磺醯基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



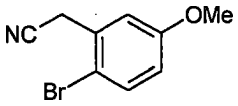
由 8-羥基-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮，以化合物 B1 調製手法，調製三氟-甲烷磺酸 6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-8-基

酯。藉由該三氟甲烷磺酸酯 205mg、(2R)-1-[(1R)-1- [雙(1,1-二甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二環己基膦基)二茂鐵 13mg、乙酸鈀 6mg、2-三甲基矽烷基-乙硫醇 90μL、碳酸鉀 85mg 於 DME 中反應，獲得 120mg 生成物。生成物 50mg、苄基醇溶液 90μL 中添加 N-氯琥珀醯亞胺 90mg 的 DCM 溶液，於室溫攪拌。反應液以水及乙酸乙酯予以分配後，減壓濃縮有機層。所得白色固體的 DCM 溶液中添加攪拌 N-甲基六氫吡咯 10uL 並攪拌之。蒸餾去除溶媒後之殘餘物以 TLC 予以精製，獲得標題化合物 6mg 呈白色固體。

[實施例 1203]

化合物 GT26-1

(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙腈



2-溴-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(20g, 81.6mmol)的 THF 溶液(1000 ml)中，於冰冷下，添加 LAH(4.07g, 102mmol)的 THF 懸濁液(50 ml)，於冰冷下攪拌 30 分鐘。反應液以飽和 Na_2SO_4 水溶液及乙酸乙酯予以分配。有機層以飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮，所得殘餘物溶解於 DCM(200 ml)中，於冰冷下，添加 TEA(12.51ml, 89.76mmol)、MsCl(6.63ml, 85.68mmol)後於室溫攪拌整夜。反應混合物以 DCM 稀釋，依序以 10%檸檬酸水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和食鹽水洗淨。減壓濃縮，所得殘餘物溶解於 DMF(100 ml)中，於冰冷下添加 NaCN(40g, 81.6mmol)之 DMF(500 ml)溶液。

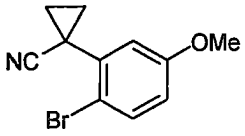
於冰冷下攪拌 2 小時後，反應混合物以乙醚萃取，以飽和食鹽水洗淨、以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(己烷：乙酸乙酯 =10：1)，獲得標題化合物(12.1g, 67%)。

1H-NMR(400MHz, CDCl3) δ 3.82(s, 3H), 6.77(d, 1H), 7.07(s, 1H), 7.47(d, 1H)

[實施例 1204]

1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-環丙烷甲腈

化合物 GT26-2



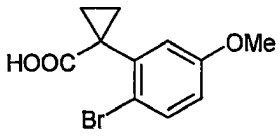
2-溴-5-甲氧基-苯基-乙腈(12.2g, 53.97mmol)溶解於甲苯(50 ml)中，於室溫添加溴化四丁基銨(3.55g, 10.79 mmol)、二溴乙烷(7.05ml, 80.95mmol)、50%NaOH 水溶液(50 ml)後，於室溫攪拌 4 小時。反應混合物中添加水，以乙酸乙酯萃取。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(己烷：乙酸乙酯)，獲得標題化合物(11.18g, 82%)。

1H-NMR(400MHz, CDCl3) δ 1.33(t, 1H), 1.76(t, 1H), 3.79(s, 3H), 6.75-6.79(m，1H), 6.89(d, 1H), 7.47(d, 1H)

[實施例 1205]

1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸

化合物 GT26-3



1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-環丙烷甲腈(3.0g, 11.9mmol)溶解於乙二醇(30 ml)中，添加 KOH(2.1g, 33.3mmol)，於 180 度加熱攪拌 7 小時。冷卻反應混合物後，添加 1NHCl 90ml。混合物以醚萃取，以水、飽和食鹽水洗淨、以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮而獲得標題化合物(12.3g, 72%)。

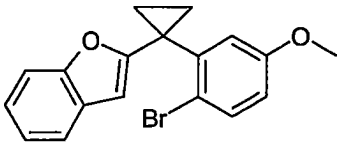
LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.03 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1206]

化合物 GT26-4

2-[1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-環丙基]-苯并呋喃



1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸(0.3g, 1.1mmol)的 DCM 溶液(6 ml)中，於室溫添加 DMF 2 滴、草醯氯(0.23ml, 2.5mmol)後，於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應液，所得殘餘物溶解於甲苯(6 ml)中，添加(2-羥基苄基)三苯基磷鎓溴化物(0.605g, 1.32mmol)、TEA(0.46ml, 3.3mmol)，於 100 度加熱攪拌整夜。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(己烷：DCM)，獲得標題化合物(0.309g, 81%)。

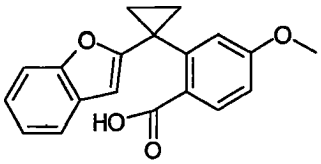
LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.55 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1207]

化合物 GT26-5

2-(1-苯并呋喃-2-基-環丙基)-4-甲氧基-苯甲酸



於-78 度，2-[1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-環丙基]-苯并呋喃(0.259g, 0.75mmol)的 THF 溶液(3 ml)中，添加 n-BuLi 後，於-78 度攪拌 20 分鐘後，吹入二氧化碳氣體。反應混合物中添加飽和 NH_4Cl 溶液，以乙酸乙酯萃取。減壓濃縮，所得殘餘物以矽膠管柱予以精製(DCM：MeOH)，獲得標題化合物(0.163g, 70%)。

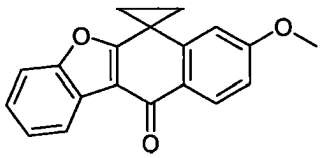
LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.67 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1208]

化合物 GT26-6

8-甲氧基-11H-螺[苯并[d]萘并[2,3-b]呋喃-6,1'-環丙烷]-11-酮



於-78 度，2-(1-苯并呋喃-2-基-環丙基)-4-甲氧基-苯甲酸(1.0g, 3.24mmol)的 DCM 溶液(10 ml)中，添加三氟乙酸酐(0.45ml, 3.24mmol)後，於-78 度攪拌 10 分鐘、於-50 度攪拌 10 分鐘後、於-30 度攪拌 20 分鐘。添加水，以 DCM 萃取。減壓濃縮，所得殘餘物以 DCM 及己烷洗淨，獲得標題化合物(0.163g, 70%)。

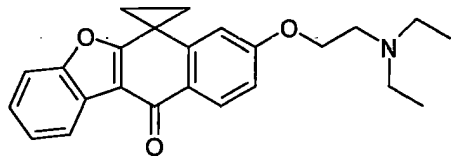
LCMS: m/z 291 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.90 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1209]

化合物 GT26-7

8-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-11H-螺[苯并[d]萘并[2,3-b]呋喃-6,1'-環丙烷]-11-酮



由 8-甲氧基-11H-螺[苯并[d]萘并[2,3-b]呋喃-6,1'-環丙烷]-11-酮，以與化合物 A6 及 A7-17 相同方法，獲得標題化合物。

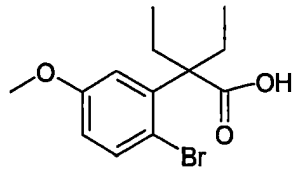
LCMS: m/z 376 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.65 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1210]

化合物 GT27-1

2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-2-乙基-丁酸



(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯(3.51g, 13.5mmol)溶解於 DMF(4.5 ml)溶解於中，添加 NaH(2.1g, 67.7mmol)。其次，於 0 度添加 15-crown-5(1.38ml, 6.8mmol)、EtI (5.5ml, 67.7mmol)。混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水洗

淨後，減壓濃縮之殘餘物以矽膠管柱予以精製(己烷-乙酸乙酯)。接著，溶解於乙醇(80 ml)、水(80 ml)中，添加KOH(91g)，於 140 度攪拌。反應液以乙酸乙酯萃取，以水及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮而獲得目的物(10.62g, 78%)。

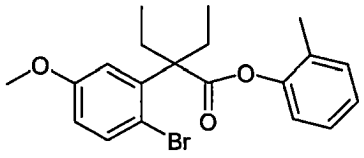
LCMS: m/z 301 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：3.07 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1211]

化合物 GT27-2

2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-2-乙基-丁酸 o-甲苯基酯



化合物 GT27-1(0.5g, 1.66mmol)溶解於 DCM(10 ml)中，添加 DMF(2 滴)、草醯氯(0.28ml, 3.32mmol)，攪拌 2 小時。減壓濃縮之反應混合物溶解於甲苯(5 ml)中，添加 DMAP(406mg, 3.32mmol)後，加熱回流。反應混合物以乙酸乙酯萃取，以 1NHCl 及飽和食鹽水洗淨，減壓濃縮之殘餘物以矽膠管柱予以精製(己烷-乙酸乙酯)而獲得目的物(0.36g, 86%)。

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

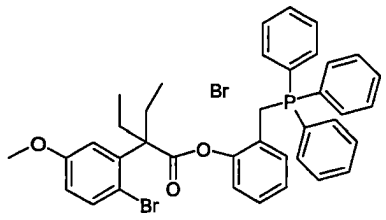
HPLC 停留時間：3.03 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1212]

化合物 GT27-3

2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-2-乙基-丁酸 2-[(三苯基-膦基)-甲

基]-苯基酯　氫溴酸鹽

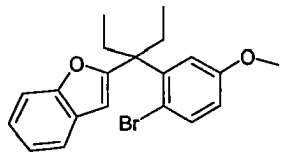


化合物 GT27-2(0.118g, 0.302mmol)溶解於四氯化碳(3 ml)中，添加 N-溴琥珀醯亞胺(54mg, 0.302mmol)後加熱回流。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯-己烷)。生成物溶解於甲苯(3 ml)中，添加 PPh_3(77mg, 0.302mmol)後加熱回流。減壓濃縮反應混合物而獲得目的物(130mg, 57%)。

[實施例 1213]

化合物 GT27-4

2-[1-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-乙基-丙基]-苯并呋喃



化合物 GT27-3(0.14g, 0.137mmol)的甲苯溶液(3 ml)中添加 1M LiHMDS 甲苯溶液(0.16mL, 0.164mmol)後加熱攪拌 4 小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以矽膠管柱予以精製(乙酸乙酯：己烷)，獲得標題化合物(28mg, 35%)。

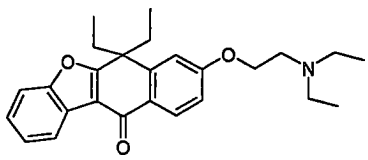
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.73 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1214]

化合物 GT27-5

8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二乙基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



由化合物 GT27-4，以與 A7-17 相同方法，獲得標題化合物。

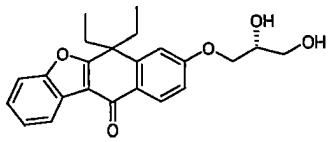
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：1.92 分鐘(分析條件 Y)

[實施例 1215]

化合物 GT27-6

8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二乙基-6H 苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮



由化合物 GT27-4，以與化合物 A7-14-1 及 A7-14-2 相同手法而獲得標題化合物。

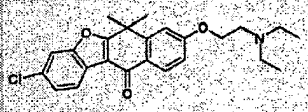
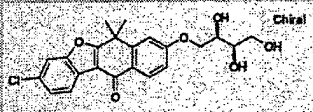
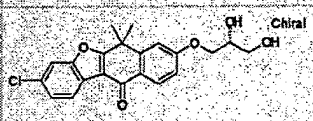
LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

HPLC 停留時間：2.38 分鐘(分析條件 Y)

以下表 43 的化合物係根據以下的方法而調製。由化合物 A2 及 2-溴-5-氯酚，使用化合物 Z10、Z11 及 Z12 調製所使用的手法，調製 3-氯-8-甲氧基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮。其次，以化合物 A6 調製所使用的手法予以脫甲基化，導為 3-氯-8-羥基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮。之後，使用化合物 A7-1 調製所使用之光延反應或化合

物 A7-17 調製所使用之烷基化導入對應側鏈後，必要時進行脫保護操作等官能基轉換而調製以下的化合物。

【表 43】

實施例	化合物編號	構造	化合物名稱	HPLC條件	停留時間	m/z
實施例1216	化合物GT28-1		3-氯-8-(2-二乙基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	F	2.52	412.0
實施例1217	化合物GT28-2		3-氯-6,6-二甲基-8-((2R,3R)-2,3,4-三羥基-丁氧基)-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.39	417.0
實施例1218	化合物GT28-3		3-氯-8-((R)-2,3-二羥基-丙氧基)-6,6-二甲基-6H-苯并[b]萘并[2,3-d]呋喃-11-酮	H	5.77	387.0

藥理學的試驗法

1.ALK 的酵素抑制活性

ALK 抑制活性，係藉由生物素化肽(EGPWLEEEEEAYGWMDF)的磷酸化反應抑制活性而測定。磷酸化之生物素化肽的檢測，係使用結合有銪穴狀化合物(Europium cryptate)之抗磷酸化酪胺酸抗體及結合有異藍藻素(allophycocyanin)衍生物之 XL665 的卵白素(streptavidin)，以時間分解螢光測定法進行，藉由相對於不含有被驗物質之對照組的抑制率而算出 50%抑制濃度(IC_{50}值)。

2.Karpas-299 細胞生長抑制活性的測定

被驗化合物於二甲亞碸中經系列稀釋後，以不含 Ca^{2+}、Mg^{2+} 的磷酸緩衝生理食鹽水稀釋 50 倍，將其 10μL 分注於 96 孔盤的孔中。人類非小細胞肺癌株 NCI-H2228 係於添加有 10%胎牛血清、1mM 丙酮酸鈉、10mM HEPES 及 0.45%D-葡萄糖的 RPMI-1640 培養基中培養，人類淋巴腫瘤細胞株

KARPAS-299係於添加有10%胎牛血清的RPMI-1640培養基中培養，各別以成為5000、10,000細胞/190μL的方式調製細胞懸濁液。該細胞懸濁液中添加被驗化合物，並於每孔分注190μL後，於37℃、5%二氧化碳氣體的培養箱中培養。96小時後，於各孔中添加10μL的WST-8(同仁公司)，測定450nm的吸光度。由對照無添加被驗化合物的對照獲得添加被驗化合物時的增值抑制率，算出被驗化合物的50%增殖抑制濃度(IC_{50}值)。結果示於表44至49。

【表44】

實施例	ALK抑制活性 IC_{50} (μM)	Karpas-299細胞生長抑制活性 IC_{50} (μM)
123(化合物B2－27)	0.00228	0.0138
177(化合物B4－7)	0.00084	0.0105
178(化合物B4－8)	0.00153	0.0214
304(化合物F5－11)	0.00081	0.0061
338(化合物F5－43)	0.00032	0.0086
341(化合物F5－46)	0.01056	0.0289
364(化合物F6－18)	0.00177	0.0231
366(化合物F6－20)	0.0053	0.0093
372(化合物G6)	0.03074	0.1682
380(化合物H6－2)	0.00053	0.0062
429 (化合物J7－10－2)	0.00083	0.0303
543(化合物 O8-5)	0.00032	0.03
550(化合物 O9-7)	0.00090	0.0044
735(化合物 Z7)	0.09385	1.1924
516(化合物 N6-2)	0.003906748	0.0248
725(化合物 X5)	0.687683357	2.8765
882(化合物 AZ7-10)	0.000493765	0.005769
916(化合物 DZ7-1)	0.001836659	0.357381
937(化合物 EZ9-3)	0.006473484	0.056914
939(化合物 EZ9-5)	0.399865279	13.421227
1175(化合物 GT18-4)	0.093	2.012

【表 45】

實施例	化合物	ALK 抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
13	A7-1	0.052707597
14	A7-2	0.006159417
38	A7-20	0.026183852
39	A7-21	0.017713716
40	A7-22	0.030434111
41	A7-23	0.029469872
45	A8-2	0.008009528
47	A8-4	0.010253392
51	A8-6-3	0.097920152
52	A8-7	0.045959643
55	A8-10	0.00673264
57	A8-12	0.003594618
63	A8-18	0.016005139
65	A8-20	0.0029
67	A9-1	0.004943
70	A9-3-2	0.007649647
73	A9-6-2	0.001398207
74	A9-7	0.0034607
76	A9-9	0.017148495
78	A9-11	0.051123952
79	A9-12	0.017501168
83	A9-15-2	0.0035
84	A9-16	0.08468
90	B2-1	0.033572
100	B2-9	0.016225317
101	B2-10	0.039433518
102	B2-11	0.072607257
104	B2-13	0.001681324
109	B2-16-3	0.000980809
117	B2-23	0.005436966
118	B2-24	0.014834642
122	B2-26-2	0.007278245
124	B2-28	0.059632226
128	B3-2-2	0.003183521
130	B3-4	0.063798146
135	B3-9	0.01492317
137	B3-11	0.071084446
141	B3-14	0.011893599
142	B3-15	0.030133825

實施例	化合物	ALK 抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
143	B3-16	0.027324427
146	B3-19	0.010369469
147	B3-20	0.026851192
149	B3-22	0.272356381
150	B3-23	0.023088404
151	B3-24	0.003610645
157	B3-27-2	0.002114607
158	B3-28	0.042375341
159	B3-29	0.006002322
165	B3-34	0.006783031
166	B3-35	0.003473067
168	B3-37	0.011859342
179	B4-9	0.002000975
187	CC4-2	0.096115639
189	C1-1	0.051102036
206	C4-9	0.005101172
210	C4-13	0.008752733
212	C4-15	0.009616778
226	D1	0.000991134
227	D2	0.003611773
228	D3-1	0.006279559
245	E4-5	0.009450575
256	E5-2	0.00133756
264	E6-2	0.006668071
265	E6-3	0.008113087
268	F1-3	0.005054399
277	F3-6-2	0.000167996
283	F4-1-1	0.001625048
286	F4-3	0.000951804
290	F4-7	0.001133931
293	F4-10	0.002098847
298	F5-5	0.002385717
300	F5-7	0.002575475
306	F5-13	0.002051837
314	F5-20	0.000996109
319	F5-25	0.000881378
322	F5-28	0.01227125
331	F5-36-2	0.001778367
334	F5-39	0.014824288
340	F5-45	0.000579745

【表 46】

實施例	化合物	ALK 抑制活性 IC_{50}(μM)
346	F5-51	0.002610782
350	F6-4	0.00715425
353	F6-7	0.020276801
355	F6-9	0.001092627
358	F6-12	0.015047658
359	F6-13	0.000399685
389	H9-3	0.002622129
403	I6-4	0.000391036
407	I7-1	0.001863642
421	J7-3	0.015290853
422	J7-4	0.004631153
423	J7-5	0.012009506
424	J7-6	0.001570404
426	J7-8	0.001170682
431	J7-11-2	0.01172814
435	J7-15	0.02319
437	J7-17	0.007091939
438	J8-1	0.012517614
443	J8-6	0.00396
455	JJ5	0.862941682
458	JJ7－2	0.028993627
461	JJ9-1	0.004337558
465	JJ10-1	0.492725332
472	K6	0.029284532
486	K10-5	0.000589765
501	L10-2	0.00160
508	M6-2	0.006136762
517	N6-3	0.03272871
519	N6-5	0.026853329
531	O5-4	0.00431
546	O9-3	0.00086
571	Q8	0.005719259
579	R8-2	0.000769618
591	S4	1.664818863
599	S8-2	0.04064
601	S9-2	0.000456356
607	T2-1	0.432812267
618	T6-1	0.614075453
621	T6-4	0.341433432
628	T11	0.271479209

實施例	化合物	ALK 抑制活性 IC_{50}(μM)
630	T12-2	0.15422
633	T13-3	0.16211
637	T13-7	0.16821
639	T13-9	0.16189
645	T14-5	0.41327
650	T14-10	0.18923
654	T16-1	0.01951
657	T16-4	0.07941
668	T21	0.8521
671	T22-1-1	0.151061541
678	T22-7	2.8135
679	T22-8	0.583
686	T26-2	0.08320
702	U8-6-2	0.00260
704	U8-7-2	0.00604
706	U8-8-2	0.35976
707	U8-8-3	.0.84884
709	U10-1	0.55215
711	U11	0.00193
720	W4-2	0.13445
730	Y5-2	0.554738402
751	K10-10	0.0085
753	K10-12	0.0022
755	K10-14	0.0118
758	K10-17	0.1422
760	K10-19	0.0015
762	L10-3	0.0099
770	L10-11	0.0231
776	B3-42	0.0042
786	E9-4	0.0004
790	E9-8	0.0075
796	F4-11	0.0003
822	PR11-6	0.0003
823	PR11-7	0.0003
824	PR9-9	0.0142
829	PR9-13	0.0007
832	PR11-11	0.0006
846	PR9-25	0.021743738
847	PR11-14	0.001890642
849	PR11-16	0.000813047

【表 47】

實施例	化合物	ALK 抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
864	LB5-1	0.424843491
866	LB5-3	2.398295
875	AZ7-3	0.113911239
892	AZ7-20	0.009369855
893	AZ7-21	0.142933634
920	DZ7-5	0.326374265
938	EZ9-4	0.300760062
949	GT2-6	1.3255
956	GT2-13	0.1617
960	GT3-2	5.9473
962	GT3-4	1.0829
963	GT3-5	4.224
967	GT3-9	0.8981
970	GT3-12	1.6214
972	GT4-1	0.29
973	GT4-2	0.104
981	GT5-8	2.9743
982	GT5-9	21.3078
983	GT5-10	3.2
994	GT5-21	1.2466
995	GT6-1	12.9519
996	GT6-2	12.9704
997	GT6-3	0.575
998	GT6-4	4.3855
999	GT6-5	3.9
1000	GT6-6	5.4
1001	GT6-7	3.7
1004	GT6-10	0.9
1005	GT6-11	1.4385
1007	GT6-13	0.7526
1008	GT6-14	4.8429
1013	GT8-3	0.93
1017	GT9-3	0.3785
1019	GT9-5	0.77
1030	GT11-8	5.9346
1031	GT11-9	7.7947
1034	GT11-12	2.076
1035	GT11-13	1.6274
1036	GT11-14	1.3107
1038	GT11-16	0.9925

實施例	化合物	ALK 抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
1039	GT11-17	0.7938
1042	GT11-20	0.5083
1043	GT11-21	2.2822
1047	GT11-25	1.9038
1048	GT11-26	5.3708
1050	GT11-28	3.2813
1051	GT11-29	1.811
1052	GT11-30	4.0931
1054	GT11-32	7.0451
1059	GT11-37	2.7739
1060	GT11-38	1.1587
1061	GT11-39	1.0914
1065	GT11-43	3.7028
1066	GT11-44	3.1203
1072	GT11-50	3.3428
1073	GT11-51	2.547
1074	GT11-52	1.2588
1081	GT11-59	1.0586
1083	GT11-61	0.7928
1085	GT11-63	0.9013
1086	GT11-64	0.3127
1087	GT11-65	0.206
1090	GT12-3	0.8541
1096	GT12-9	5.7571
1102	GT13-3	0.4209
1105	GT13-6	0.3894
1113	GT13-14	0.1571
1114	GT13-15	0.7
1117	GT13-18	2.2
1118	GT13-19	0.5
1119	GT13-20	0.42
1125	GT13-26	0.028
1126	GT13-27	3.0645
1127	GT13-28	5.6311
1128	GT13-29	17.4641
1129	GT13-30	0.51
1130	GT13-31	0.54
1164	GT16-5	0.4149
1177	GT18-6	0.7527
1185	GT20-6	1.8

【表 48】

實施例	化合物	Karpas-299 細胞生長抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
15	A7-3	0.1138
17	A7-5	0.6268
19	A7-7	0.3293
21	A7-9	0.2037
22	A7-10	0.3031
25	A7-12	0.1119
46	A8-3	0.0866
56	A8-11	0.0677
58	A8-13	0.0226
60	A8-15	0.2322
61	A8-16	0.0345
62	A8-17	0.1269
64	A8-19	0.0726
66	A8-21	0.1050
68	A9-2	0.1372
72	A9-5	0.0523
93	B2-4	0.0365
138	B3-12	1.4358
154	B3-25-3	0.7298
155	B3-26	1.3613
160	B3-30	0.2282
163	B3-32	0.0652
167	B3-36	0.0390
174	B4-4	0.0812
229	D3-2	0.9700
230	D3-3	0.1320
244	E4-4	0.1090
257	E5-3	0.1895
260	E5-6	0.0527
273	F3-3	0.0162
287	F4-4	0.0071
289	F4-6	0.0291
291	F4-8	0.0221
292	F4-9	0.0650
294	F5-1	0.0091
297	F5-4	0.0018
301	F5-8	0.0297
302	F5-9	0.0043
303	F5-10	0.0135

實施例	化合物	Karpas-299 細胞生長抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
309	F5-15-2	0.0098
310	F5-16	0.0042
315	F5-21	0.0663
316	F5-22	0.0066
323	F5-29	0.0076
325	F5-31	0.0727
326	F5-32	0.0240
335	F5-40	0.0256
336	F5-41	0.1491
339	F5-44	0.0060
348	F6-2	0.0295
351	F6-5	0.0274
352	F6-6	0.0364
357	F6-11	0.0776
359	F6-13	0.0079
420	J7-2-3	0.0295
434	J7-14	0.5567
446	J9-3	0.0532
467	JJ10-3	6.0632
488	K10-7	0.0518
518	N6-4	0.1224
562	P5	27.7670
605	T1-1	1.8669
636	T13-6	1.2901
640	T13-10	1.3775
642	T14-2	0.6324
646	T14-6	1.9418
649	T14-9	1.08
656	T16-3	2.25
672	T22-1-2	1.7820
680	T23-1	4.2526
681	T23-2	7.0799
688	T27-2	0.9970
689	U5	0.1217
695	U8-3-2	0.6773
698	U8-4-3	1.10
700	U8-5-2	0.3573
708	U9	0.4070
710	U10-2	0.94

【表 49】

實施例	化合物	Karpas-299 細胞生長抑制活性 $IC_{50}(\mu M)$
745	K7-6	0.016
764	L10-5	0.019
766	L10-7	0.037
767	L10-8	0.024
769	L10-10	0.159
773	B3-40	0.022
787	E9-5	0.041
792	E9-9	0.004
793	PR11-20	0.020313
794	PR11-21	0.06439
827	PR9-11	0.036
839	PR9-20	0.018772
844	PR9-23	0.020492
845	PR9-24	0.067888
850	PR11-17	0.005766
852	PR11-19	0.034632
865	LB5-2	1.287666
878	AZ7-6	1.126471
896	AZ7-24	0.054
935	EZ9-1	16.635
941	W4-4	0.116
976	GT5-3	1.868
979	GT5-6	8.231
980	GT5-7	17.135
984	GT5-11	1.957
985	GT5-12	19.989
986	GT5-13	1.332
987	GT5-14	3.787
990	GT5-17	2.359
991	GT5-18	4.255
993	GT5-20	6.081
1020	GT9-6	2.655
1115	GT13-16	7.875
1123	GT13-24	3.951
1124	GT13-25	5.511
1131	GT13-32	2.501
1132	GT13-33	10.887

【符號說明】

無

公告本

105101212-1

發明摘要

※申請案號：105101212（由99118688分割）

※申請日：99.6.9

※IPC分類：C07D 209/80 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

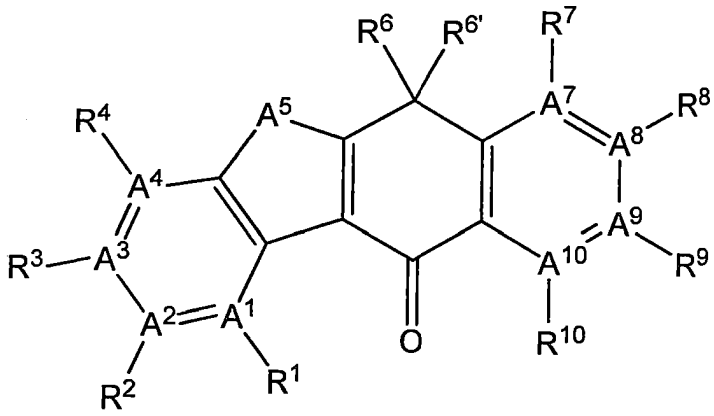
四環性化合物

FOUR RINGS COMPOUNDS

【中文】

本發明提供一種含有ALK抑制化合物，且有用於例如癌、癌轉移、憂鬱或知能障礙之ALK異常所伴隨之疾患的治療及預防藥。

解決上述課題之手段係藉由一種含有下述通式(I)所示化合物、其鹽或其等之溶媒合物之醫藥組成物而達成：

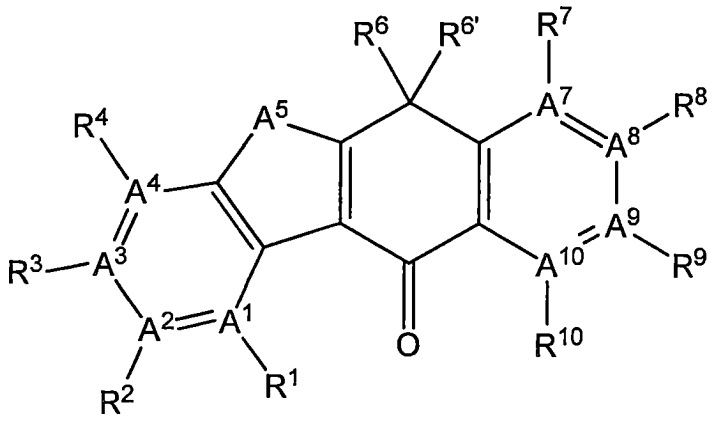


[式中的符號，參照說明書的定義]。

【英文】

This invention provides an agent comprising ALK inhibiting compounds for the prophylaxis or treatment of diseases in associated with ALK abnormal such as cancer, cancer metastasis, depression or cognitive impairment.

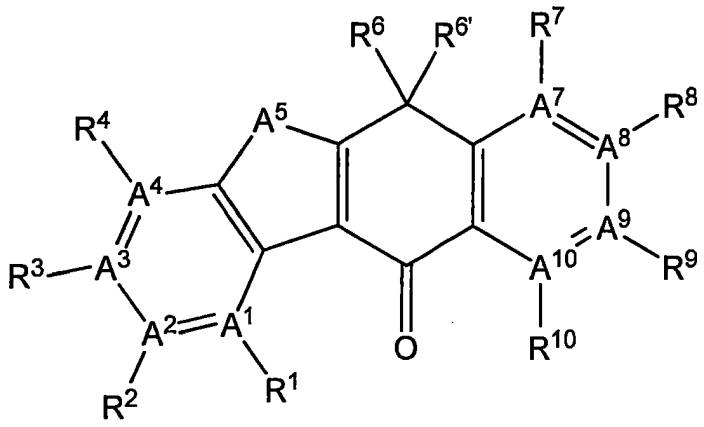
The solution of this invention is achieved by a pharmaceutical composition comprising a compound represented by the following general formula (I) , salts thereof and solvates thereof:



[wherein, symbols are defined according to the definition in the specification.]

申請專利範圍

1. 一種下述式所示之化合物或其鹽或其等之溶媒合物：



[式中，

A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及A^{10}全部為C，或A^2、A^3、A^4、A^7、A^8或A^9之中，任一者為N(惟，N的情況時不具有取代基)，以外為C，

A^5係選自NR^5、O、S，

R^1及R^{10}各自獨立地表示[1]氫原子、[2]氰基、[3]鹵素原子或[4]可經4至10員雜環烷基取代之4至10員雜環烷基；

R^2係選自

(1) 氫原子，

(2) C_{1-8}烷基，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) C_{2-8}炔基，

(5) 氰基，

(6) 鹵素原子，

(7) 可經C_{1-8}烷基磺醯基取代之$(C_{1-8}烷基)_{m2}$-胺基，

m2：0至2，及

(8) 硝基；

R^3係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經[1]鹵素原子、[2]羥基或[3]C_{1-8}烷氧基取代之C_{1-8}烷基，

(3) C_{6-10}芳基，

(4) 氰基，

(5) 可經C_{6-10}芳基取代之C_{1-8}烷醯基，

(6) 可經1個以上之R^{3A}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3a}$-胺基羰基，

R^{3A}：[1]C_{6-10}芳基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]5至14員雜芳基、或[4]C_{6-10}芳基磺醯基，

m3a：0至2，

(7) 羥基羰基，

(8) 可經[1]羥基或[2]C_{1-8}烷氧基取代之C_{1-8}烷氧基羰基，

(9) 鹵素原子，

(10) 可經C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3b}$-胺基，

m3b：0至2，

(11) 可經[1]C_{6-10}芳基或[2]C_{6-10}芳基氧基取代之C_{1-8}烷基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(12) 可經C_{1-8}烷基(該烷基可經鹵素原子取代)取代之C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(13) 可經C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3c}$-胺基羰基(C_{0-8}

烷基)胺基，

m3c：0至2，

(14) 硝基，

(15) 羥基，

(16) 可經1個以上之R^{3B}取代之C_{1-8}烷氧基，

R^{3B}：[1]羥基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基、[4](C_{1-8}烷基)$_{m3d}$-胺基、或[5]鹵素原子，

m3d：0至2，

(17) 4至10員雜環烷基氧基，

(18) 5至14員雜芳基氧基，

(19) 可經C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3e}$-胺基羰基氧基

m3e：0至2，

(20) 4至10員含氮雜環烷基羰基，

(21) 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷基磺醯基氧基，

(22) C_{1-8}烷基硫基，

(23) 可經C_{6-10}芳基取代之C_{1-8}烷基磺醯基，

(24) 可經C_{1-8}烷基(其可經C_{1-8}烷氧基取代)取代之5至14員雜芳基，

(25) 可經C_{1-8}烷氧基取代之C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(26) 可經C_{1-8}烷基(其可經鹵素原子取代)取代之C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(27) 可經1個以上之R^{3C}取代之C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

R^{3C}：[1] 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基、或[2]C_{1-8}烷氧基，

(28) C_{3-8}環烷基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基，及

(29) 可經由[1]C_{1-8}烷基及[2]C_{1-8}烷氧基所成組群選出之取代基予以取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基；

R^4係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) C_{2-8}炔基，

(5) C_{3-8}環烷基，

(6) 氰基，

(7) 胺基羰基，

(8) (C_{1-8}烷基)$_{m4a}$-胺基羰基，

m4a：1 至 2，

(9) 羥基羰基，

(10) C_{1-8}烷氧基羰基，

(11) 鹵素原子，

(12) (C_{1-8}烷基)$_{m4b}$-胺基，

m4b：0 至 2，

(13) 羥基，及

(14) 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基；

R^5為

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{5A} 取代之 C_{1-8} 烷基，

R^{5A}：[1]羥基羰基、[2]C_{1-8} 烷氧基羰基、[3]羥基、[4]C_{1-8} 烷氧基、[5](C_{1-8} 烷基)$_{m5}$-胺基、[6]C_{6-10} 芳基、或[7]C_{1-8} 烷基硫基，

m5：0 至 2，

(3) C_{2-8} 烯基，

(4) C_{2-8} 炔基，

(5) C_{3-8} 環烷基，及

(6) C_{1-8} 烷基磺醯基；

R^6 及 $R^{6'}$ 各自獨立地選自

(1) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基，

(2) C_{2-8} 烯基，及

(3) C_{2-8} 炔基；

或 R^6 及 $R^{6'}$ 與所結合的碳原子一起形成

(4) C_{3-8} 環烷基，或

(5)可經 C_{1-8} 烷基 C_{6-10} 芳基磺醯基(其可經 C_{1-8} 烷基取代)取代之 4 至 10 員雜環烷基；

R^7 係選自

(1) 氫原子，

(2) 鹵素原子，

(3) 可經 1 個以上之 R^{7A} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

R^{7A}：[1](C_{1-8} 烷基)$_{m7a}$-胺基、[2]羥基，[3] 可經 C_{1-8} 烷基取代之 4 至 10 員雜環烷基，

m7a：0 至 2，

(4) C_{1-8}烷基磺醯基，

(5) 硝基，及

(6) 羥基；

R^8係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{8A}取代之 C_{1-8}烷基，

R^{8A}：[1] 可經 1 個以上之 R^{8A1}取代之 4 至 10 員雜環烷基、[2]可經鹵素原子取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m8a}$-胺基、或[3]羥基：，

m8a：0 至 2，

R^{8A1}：[1]C_{1-8}烷基、[2]C_{1-8}烷基磺醯基、[3]$(C_{1-8}$烷基$)_{m8b}$-胺基磺醯基、[4]側氧基、[5]C_{1-8}烷氧基羰基、或[6]C_{1-8}烷氧基羰基$(C_{0-8}$烷基)胺基磺醯基，

m8b：0 至 2，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) 可經 1 個以上之 R^{8B}取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{8B}：

<1> 可經 1 個以上之 R^{8B1}取代之 C_{1-8}烷基，

<2> C_{2-8}烯基，

<3> C_{2-8}炔基，

<4> 可經[1]氰基或[2]C_{1-8}烷基取代之 C_{3-8}環烷基，

<5> 可經 1 個以上之 R^{8B2}取代之 4 至 10 員雜環烷

基，

<6> 可經由[1]C_{1-8}烷氧基及[2]C_{3-8}環烷基所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷氧基，

<7> C_{1-8}烷氧基羰基，

<8> C_{1-8}烷基磺醯基，

<9> 5至14員雜芳基磺醯基，

<10> 側氧基，

<11> 氰基，

<12> 可經1個以上之R^{8B3}取代之C_{1-8}烷醯基，

<13> C_{3-8}環烷基羰基，

<14> (C_{1-8}烷基)$_{m8c}$-胺基磺醯基，

<15> C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

<16> 可經1個以上之R^{8B4}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8d}$-胺基，

<17> 羥基，

<18> (C_{1-8}烷基)$_{m8e}$-胺基羰基，或

<19> C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基

m8c：0至2、

m8d：0至2、

m8e：0至2、

R^{8B1}：[1]C_{3-8}環烷基、[2]羥基、或[3]C_{1-8}烷氧基，

R^{8B2}：[1]鹵素原子、[2]C_{1-8}烷基、[3]側氧基、[4]羥基、或[5]重氫，

R^{8B3}：(C_{1-8}烷基)$_{m8f}$-胺基，

m8f：0至2，

R^{8B4}：[1]C_{3-8}環烷基、或[2]羥基，

(5) 可經C_{1-8}烷基取代之5至14員雜芳基，

(6) 可經1個以上之R^{8C}取代之$(C_{1-8}烷基)_{m8g}$-胺基羰基，

m8g：0至2，

R^{8C}：[1]羥基、[2] 可經由<1>$(C_{1-8}烷基)_{m8i}$-胺基磺醯基，<2>C_{1-8}烷基磺醯基，<3>C_{1-8}烷氧基羰基及<4>C_{1-8}烷氧基羰基$(C_{0-8}烷基)$胺基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之$(C_{1-8}烷基)_{m8h}$-胺基、[3]C_{1-8}烷基磺醯基、或[4]可經羥基取代之C_{1-8}烷氧基，

m8h：0至2，

m8i：0至2，

(7) 可經側氧基取代之4至10員雜環烷基$(C_{0-8}烷基)$胺基羰基，

(8) 可經1個以上之R^{8D}取代之4至10員含氮雜環烷基羰基，

R^{8D}：[1] 可經1個以上之R^{8D1}取代之C_{1-8}烷基、[2]羥基、[3]C_{1-8}烷基磺醯基、或[4]C_{1-8}烷氧基羰基，

R^{8D1}：[1]羥基、或[2]C_{1-8}烷氧基，

(9) 羥基羰基，

(10) 可經羥基取代之C_{0-8}烷氧基$(C_{0-8}烷基)$胺基羰基，

(11) 鹵素原子，

(12) 可經1個以上之R^{8H}取代之$(C_{1-8}烷基)_{m8j}$-胺基，

m8j：0至2，

R^{8H}：[1]羥基、或[2]4至10員雜環烷基，

(13) 羥基，

(14) 可經1個以上之R^{8E}取代之C_{1-8}烷氧基，

R^{8E}：

<1> 羥基，

<2> 鹵素原子，

<3> 羥基羰基，

<4> C_{1-8}烷氧基羰基，

<5> 可經1個以上之R^{8E1}取代之4至10員含氮雜環烷基羰基，

<6> 可經1個以上之R^{8E2}取代之$(C_{1-8}烷基)_{m8k1}$-胺基，

m8k1：0至2，

<7> 可經1個以上之R^{8E3}取代之4至10員雜環烷基，

<8> 5至14員雜芳基，

<9> 可經1個以上之R^{8E6}取代之$(C_{1-8}烷基)_{m8k2}$-胺基羰基，

m8k2：0至2，

<10> 可經1個以上之R^{8E7}取代之C_{1-8}烷氧基，

<11> C_{1-8}烷基硫基，

<12> C_{1-8}烷基亞磺醯基，

<13> C_{1-8}烷基磺醯基，

R^{8E1}：

<1> C_{1-8}烷氧基羰基，

<2> C_{1-8}烷醯基，

<3> C_{1-8}烷基磺醯基，

<4> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k3}$-胺基磺醯基，

m8k3：0至2，或

<5> 4至10員雜環烷基，

R^{8E2}：

<1> 羥基，

<2> 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷氧基羰基，

<3> 可經C_{1-8}烷基(其可經羥基取代)取代之C_{3-8}環烷基，

<4> [1]可經由$(C_{1-8}$烷基$)_{m8k4}$-胺基及[2]鹵素原子所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷醯基，

m8k4：0至2，

<5> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k5}$-胺基羰基，

m8k5：0至2，

<6> C_{1-8}烷基磺醯基，

<7> 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基，

<8> 可經C_{1-8}烷氧基羰基取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m8k6}$-胺基磺醯基，

m8k6：0至2，或

R^{8E3}：

<1> 可經由[1]羥基及[2]C_{1-8}烷基羰基氧基所成組

群選出之取代基予以取代之 C_{1-8}烷基，

<2> C_{1-8}烷基羰基氧基，

<3> 羥基，

<4> C_{3-8}環烷基，

<5> C_{1-8}烷氧基，

<6> C_{1-8}烷氧基羰基，

<7> C_{1-8}烷基磺醯基，

<8> $(C_{1-8}烷基)_{m8k8}$-胺基羰基

m8k8：0至2，

<9> 可經羥基取代之 C_{1-8}烷醯基，

<10> 側氧基，或

<11> 可經由[1]C_{1-8}烷醯基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基及[3]C_{1-8}烷基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之4至10員雜環烷基，

R^{8E6}：

<1> C_{2-8}烯基羰基氧基，

<2> 羥基，

<3> 氰基，

<4> 可經羥基取代之$(C_{1-8}烷基)_{m8k9}$-胺基

m8k9：0至2，

<5> 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基，

<6> C_{1-8}烷基羰基氧基，

<7> 可經 C_{1-8}烷基取代之4至10員雜環烷基，或

<8> 5至14員雜芳基，

R^{8E7}：

<1> 羥基，或

<2> 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基，

(15) 可經 1 個以上之 R^{8F}取代之 4 至 10 員雜環烷基氧基，

R^{8F}：

<1> 可經 1 個以上之 R^{8F1}取代之 C_{1-8}烷基，

<2> C_{3-8}環烷基，

<3> 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷醯基，

<4> C_{1-8}烷基羰基氧基，

<5> C_{1-8}烷氧基羰基，

<6> 可經 1 個以上之 R^{8F2}取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<7> C_{1-8}烷基磺醯基，

<8> 羥基，或

[9]C_{6-10}芳基，

R^{8F1}：[1]羥基、[2]C_{1-8}烷氧基、或[3]鹵素原子，

R^{8F2}：[1]4 至 10 員雜環烷基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基、或[3]C_{1-8}烷基磺醯基，

(16) 5 至 14 員雜芳基氧基，

(17) 4 至 10 員雜環烷基羰基氧基，

(18) $(C_{1-8}$烷基$)_{m811}$-胺基磺醯基氧基，

m811：0 至 2，

(19) [1]$(C_{1-8}$烷基$)_{m812}$-胺基、[2]羥基或[3] 可經羥基羰

基取代之 C_{1-8}烷基硫基，

m812：0至2，

(20) 可經1個以上之 R^{8G}取代之 C_{1-8}烷基磺醯基，

R^{8G}：[1]羥基羰基、[2]羥基、或[3](C_{1-8}烷基)$_{m813}$-胺基，

m813：0至2，

(21) 可經 C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基氧基，

(22) C_{2-8}烯基氧基，及

(23) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基磺醯基氧基；

R^9係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經1個以上之 R^{9A}取代之 C_{1-8}烷基，

R^{9A}：[1]C_{3-8}環烷基、[2] 可經1個以上之 R^{9A1}取代之4至10員雜環烷基、[3]羥基、[4]C_{1-8}烷氧基、或[5]羥基羰基，

R^{9A1}：[1]C_{1-8}烷基、[2]C_{3-8}環烷基、或[3]4至10員雜環烷基，

(3) 可經1個以上之 R^{9B}取代之 C_{2-8}烯基，

R^{9B}：[1](C_{1-8}烷基)$_{m9a}$-胺基、[2] 可經1個以上之 R^{9B1}取代之4至10員雜環烷基，

R^{9B1}：[1]C_{3-8}環烷基、或[2]4至10員雜環烷基，

m9a：0至2，

(4) 1個以上之 R^{9C}可經取代之 C_{2-8}炔基，

R^{9C}：[1]C_{1-8}烷氧基、[2] 可經 C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}

烷基)$_{m9b}$-胺基、[3] 可經 1 個以上之 R^{9C} 取代之 4 至 10 員雜環烷基、[4]C_{3-8} 環烷基、[5]羥基、[6]羥基羰基、或[7]C_{1-8} 烷基氧基羰基，

m9b：0 至 2，

R^{9C1}：[1]C_{3-8} 環烷基、[2]4 至 10 員雜環烷基、或[3]側氧基，

(5) C_{3-8} 環烷基，

(6) 可經 1 個以上之 R^{9D} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{9D}：[1] 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之 C_{1-8} 烷基、[2]C_{3-8} 環烷基、[3]4 至 10 員雜環烷基、或[4]C_{1-6} 烷基磺醯基、或[5]C_{1-8} 烷氧基羰基，

(7) 可經 1 個以上之 R^{9E} 取代之 C_{6-10} 芳基，

R^{9E}：[1]鹵素原子，[2]羥基、[3]羥基羰基、或[4]可經羥基取代之 C_{1-8} 烷基、或[5]C_{1-8} 烷氧基，

(8) 可經 C_{1-8} 烷基取代之 5 至 14 員雜芳基，

(9) 氰基，

(10) C_{1-8} 烷醯基，

(11) 可經 C_{1-8} 烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

(12) 鹵素原子，

(13) 可經 1 個以上之 R^{9F} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m9c}$-胺基，

m9c：0 至 2，

(14) 可經(C_{1-8} 烷基)$_{m9d}$-胺基取代之 C_{1-8} 烷基羰基(C_{0-8} 烷基)胺基，

m9d：0 至 2，

(15) C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

(16) (C_{1-8}烷基)$_{m9e}$-胺基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

m9e：0至2，

(17) 硝基，

(18) 羥基，

(19) 可經1個以上之R^{9G}取代之C_{1-8}烷氧基，

R^{9G}：[1]羥基、[2]羥基羰基、[3] 可經C_{1-8}烷氧基取代之C_{6-10}芳基、[4](C_{1-8}烷基)$_{m9g1}$-胺基、[5]可經1個以上之R^{9G1}取代之C_{1-8}烷氧基、[6] 5至14員雜芳基、或[7] 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員雜環烷基氧基，

m9g1：0至2，

R^{9G1}：[1]C_{1-8}烷氧基、或[2]羥基羰基，

(20) [1]4至10員雜環烷基或[2] 可經C_{1-8}烷氧基羰基取代之4至10員雜環烷基氧基，

(21) 可經鹵素原子取代之C_{1-8}烷基磺醯基氧基，

(22) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9f}$-胺基取代之C_{1-8}烷基硫基，

m9f：0至2，

(23) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9g}$-胺基取代之C_{1-8}烷基磺醯基，

m9g：0至2，

(24) (C_{1-8}烷基)$_{m9h}$-胺基磺醯基，

m9h：0至2，

(25) 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基，及

(26) 羥基羰基]。

2. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，其中，R^3為氰基或鹵素原子。

3. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，其中，A^5為NR^5、R^5為氫原子。

4. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，其中，A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及A^{10}全為碳原子。

5. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，其中，

式中，

A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9及A^{10}全為C，或A^2、A^3、A^4、A^7、A^8及A^9中之任一者為N(惟，N的情況時不具有取代基)，以外為C；

A^5係選自NR^5、O及S；

R^1表示[1]氫原子、[2]氰基、或[3]鹵素原子；

R^2係選自

(1) 氫原子，

(2) C_{1-8}烷基，

(3) 氰基，

(4) 鹵素原子，及

(5) 可經C_{1-8}烷基磺醯基取代之$(C_{1-8}烷基)_{m2}$-胺基，

m2：0至2；

R^3係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基，

(3) 氰基，

(4) 可經 1 個以上之 R^{3A}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3a}$-胺基羰基，

R^{3A}：[1]C_{6-10}芳基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]5 至 14 員雜芳基、或[4]C_{6-10}芳基磺醯基，

m3a：0 至 2，

(5) 羥基羰基，

(6) 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基羰基，

(7) 鹵素原子，

(8) 可經 C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3b}$-胺基，

m3b：0 至 2，

(9) [1]C_{6-10}芳基或[2] 可經 C_{6-10}芳基氧基取代之 C_{1-8}烷基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(10) 可經 C_{1-8}烷基(其可經鹵素原子取代)取代之 C_{6-10}芳基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(11) 硝基，

(12) 羥基，

(13) 可經 1 個以上之 R^{3B}取代之 C_{1-8}烷氧基，

R^{3B}：[1]羥基、[2]C_{1-8}烷氧基、[3]C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基、[4](C_{1-8}烷基)$_{m3d}$-胺基、或[5]鹵素原子，

m3d：0 至 2，

(14) 4 至 10 員雜環烷基氧基，

(15) 5 至 14 員雜芳基氧基，

(16) 可經 C_{6-10}芳基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m3e}$-胺基羰基氧基，

m3e：0 至 2，

(17) 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

(18) C_{1-8}烷基硫基，

(19) 可經 C_{1-8}烷基(其可經 C_{1-8}烷氧基取代)取代之 5 至 14 員雜芳基，

(20) 可經 C_{1-8}烷氧基取代之 C_{1-8}烷氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(21) 可經 C_{1-8}烷基(其可經鹵素原子取代)取代之 C_{6-10}芳基氧基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(22) 可經 C_{1-8}烷氧基取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

(23) C_{3-8}環烷基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基，及

(24) 可經[1]C_{1-8}烷基及[2]C_{1-8}烷氧基所成組群選出之取代基予以取代之 C_{6-10}芳基(C_{0-8}烷基)胺基羰基氧基；

R^4係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8}烷基，

(3) C_{3-8}環烷基，

(4) 氰基，

(5) 胺基羰基，

(6) 羥基羰基，

(7) 鹵素原子，

(8) (C_{1-8}烷基)$_{m4b}$-胺基，

m4b：0 至 2，

(9) 羥基，及

(10) 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基；

R^5係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{5A}取代之 C_{1-8}烷基，

R^{5A}：[1]羥基羰基、[2]C_{1-8}烷氧基羰基、[3]羥基、[4]C_{1-8}烷氧基、[5](C_{1-8}烷基)$_{m5}$-胺基、或[6]C_{1-8}烷基硫基，

m5：0 至 2，及

(3) C_{1-8}烷基磺醯基；

R^6及 $R^{6'}$各自獨立地為

(1) C_{1-8}烷基，或

R^6及 $R^{6'}$與所結合之碳原子一起形成

(2) C_{3-8}環烷基，或

(3) 4 至 10 員雜環烷基；

R^7係選自

(1) 氫原子，

(2) 鹵素原子，及

(3) 可經 1 個以上之 R^{7A}取代之 C_{1-8}烷氧基

R^{7A}：[1](C_{1-8}烷基)$_{m7a}$-胺基、或[2]羥基，

m7a：0 至 2；

R^8係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{8A}取代之 C_{1-8}烷基，

R^{8A}：[1] 可經 1 個以上之 R^{8A1}取代之 4 至 10 員雜環

烷基、[2]可經鹵素原子取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8a}$-胺基、或[3]羥基，

m8a：0至2，

R^{8A1}：[1]C_{1-8}烷基、[2]C_{1-8}烷基磺醯基、[3](C_{1-8}烷基)$_{m8b}$-胺基磺醯基、或[4]側氧基，

m8b：0至2，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) 可經1個以上之R^{8B}取代之4至10員雜環烷基，

R^{8B}：

<1> 可經1個以上之R^{8B1}取代之C_{1-8}烷基，

<2> C_{2-8}炔基，

<3> 可經[1]氰基或[2]C_{1-8}烷基取代之C_{3-8}環烷基，

<4> 可經1個以上之R^{8B2}取代之4至10員雜環烷基，

<5> 可經[1]C_{1-8}烷氧基及[2]C_{3-8}環烷基所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷氧基，

<6> C_{1-8}烷基磺醯基，

<7> 側氧基，

<8> 氰基，

<9> 可經1個以上之R^{8B3}取代之C_{1-8}烷醯基，

<10> C_{3-8}環烷基羰基，

<11> (C_{1-8}烷基)$_{m8c}$-胺基磺醯基，

<12> C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

<13> 可經1個以上之R^{8B4}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8d}$-胺基，

<14> 羥基，或

<15> (C_{1-8}烷基)$_{m8e}$-胺基羰基，

m8c：0至2，

m8d：0至2，

m8e：0至2，

R^{8B1}：[1]C_{3-8}環烷基、[2]羥基、或[3]可經C_{1-8}烷氧基取代之C_{1-8}烷氧基，

R^{8B2}：[1]鹵素原子，[2]C_{1-8}烷基、[3]側氧基、或[4]羥基，

R^{8B3}：(C_{1-8}烷基)$_{m8f}$-胺基，

m8f：0至2，

R^{8B4}：[1]C_{3-8}環烷基、或[2]羥基，

(5) 可經C_{1-8}烷基取代之5至14員雜芳基，

(6) 可經1個以上之R^{8C}取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8g}$-胺基羰基，

m8g：0至2，

R^{8C}：[1]羥基、[2]可經由<1>(C_{1-8}烷基)$_{m8i}$-胺基磺醯基及<2>C_{1-8}烷基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8h}$-胺基、或[3]C_{1-8}烷基磺醯基，

m8h：0至2，

m8i：0至2，

(7) 4至10員雜環烷基(C_{0-8}烷基)胺基羰基(可經側氧基取代)，

(8) 可經1個以上之R^{8D}取代之4至10員含氮雜環烷基羰基，

R^{8D}：[1]可經 1 個以上之 R^{8D1} 取代之 C_{1-8} 烷基、[2]羥基、或[3]C_{1-8} 烷基磺醯基，

R^{8D1}：[1]羥基、或[2]C_{1-8} 烷氧基，

(9) 羥基羰基，

(10) 可經羥基取代之 C_{0-8} 烷氧基(C_{0-8} 烷基)胺基羰基，

(11) 鹵素原子，

(12) 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8j}$-胺基，

m8j：0 至 2，

(13) 羥基，

(14) 可經 1 個以上之 R^{8E} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

R^{8E}：

<1> 羥基，

<2> C_{1-8} 烷氧基羰基，

<3> 可經 1 個以上之 R^{8E1} 取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基羰基，

<4> 可經 1 個以上之 R^{8E2} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8k1}$-胺基，

m8k1：0 至 2，

<5> 可經 1 個以上之 R^{8E3} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<6> 5 至 14 員雜芳基，

<7> 可經 1 個以上之 R^{8E6} 取代之(C_{1-8} 烷基)$_{m8k2}$-胺基羰基

m8k2：0 至 2，

<8> 可經 1 個以上之 R^{8E7} 取代之 C_{1-8} 烷氧基，

<9> C_{1-8} 烷基硫基，

<10> C_{1-8}烷基亞磺醯基，或

<11> C_{1-8}烷基磺醯基，

R^{8E1}：

<1> C_{1-8}烷氧基羰基，

<2> C_{1-8}烷醯基，

<3> C_{1-8}烷基磺醯基，

<4> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k3}$-胺基磺醯基

m8k3：0至2，或

<5> 4至10員雜環烷基，

R^{8E2}：

<1> 羥基，

<2> C_{1-8}烷氧基羰基，

<3> 可經C_{1-8}烷基(其可經羥基取代)取代之C_{3-8}環烷基，

<4> 可經由[1]$(C_{1-8}$烷基$)_{m8k4}$-胺基及[2]鹵素原子所成組群選出之取代基予以取代之C_{1-8}烷醯基，

m8k4：0至2，

<5> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k5}$-胺基羰基，

m8k5：0至2，

<6> C_{1-8}烷基磺醯基，

<7> 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基磺醯基，

<8> $(C_{1-8}$烷基$)_{m8k6}$-胺基磺醯基，

m8k6：0至2，或

R^{8E3}：

<1> 可經由[1]羥基及[2]C_{1-8}烷基羰基氧基所成組群選出之取代基予以取代之 C_{1-8}烷基，

<2> 羥基，

<3> C_{3-8}環烷基，

<4> C_{1-8}烷基磺醯基，

<5> (C_{1-8}烷基)$_{m8k8}$-胺基羰基，

m8k8：0 至 2，

<6> 可經羥基取代之 C_{1-8}烷醯基，

<7> 側氧基，或

<8> 可經由[1]C_{1-8}烷醯基，及[2]C_{1-8}烷基磺醯基所成組群選出之取代基予以取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{8E6}：

<1> C_{2-8}烯基羰基氧基，

<2> 羥基，

<3> 氰基，

<4> 可經羥基取代之(C_{1-8}烷基)$_{m8k9}$-胺基，

m8k9：0 至 2，

<5> 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基，

<6> 可經 C_{1-8}烷基取代之 4 至 10 員雜環烷基，或

<7> 5 至 14 員雜芳基，

R^{8E7}：

<1> 羥基，或

<2> 可經羥基取代之 C_{1-8}烷氧基，

(15) 可經 1 個以上之 R^{8F} 取代之 4 至 10 員雜環烷基氧基、

R^{8F}：

<1> 可經 1 個以上之 R^{8F1} 取代之 C_{1-8} 烷基，

<2> C_{3-8} 環烷基，

<3> 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷醯基，

<4> C_{1-8} 烷氧基羰基，

<5> 可經 1 個以上之 R^{8F2} 取代之 4 至 10 員雜環烷基，

<6> C_{1-8} 烷基磺醯基，或

<7> 羥基，

R^{8F1}：[1]羥基、[2]C_{1-8} 烷氧基、或[3]鹵素原子，

R^{8F2}：[1]4 至 10 員雜環烷基、[2]C_{1-8} 烷氧基羰基、或[3]C_{1-8} 烷基磺醯基，

(16) 5 至 14 員雜芳基氧基，

(17) (C_{1-8} 烷基)$_{m811}$-胺基磺醯基氧基，

m811：0 至 2，

(18) 可經(C_{1-8} 烷基)$_{m812}$-胺基取代之 C_{1-8} 烷基硫基，

m812：0 至 2，

(19) 可經 1 個以上之 R^{8G} 取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基，

R^{8G}：[1]羥基羰基、[2]羥基、或[3](C_{1-8} 烷基)$_{m813}$-胺基，

m813：0 至 2，

(20) C_{2-8} 烯基氧基，及

(21) 可經鹵素原子取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基氧基；

R^9係選自

(1) 氫原子，

(2) 可經 1 個以上之 R^{9A}取代之 C_{1-8}烷基，

R^{9A}：[1]C_{3-8}環烷基、[2]可經 1 個以上之 R^{9A1}取代之 4 至 10 員雜環烷基、[3]羥基、或[4]C_{1-8}烷氧基，

R^{9A1}：[1]C_{1-8}烷基、[2]C_{3-8}環烷基、或[3]4 至 10 員雜環烷基，

(3) C_{2-8}烯基，

(4) 可經 1 個以上之 R^{9C}取代之 C_{2-8}炔基，

R^{9C}：[1]C_{1-8}烷氧基、[2]可經 C_{6-10}芳基取代之$(C_{1-8}$烷基$)_{m9b}$-胺基、[3]可經 1 個以上之 R^{9C1}取代之 4 至 10 員雜環烷基、[4]C_{3-8}環烷基、[5]羥基、或[6]羥基羰基，

m9b：0 至 2，

R^{9C1}：[1]C_{3-8}環烷基、[2]4 至 10 員雜環烷基、或[3]側氧基，

(5) C_{3-8}環烷基，

(6) 可經 1 個以上之 R^{9D}取代之 4 至 10 員雜環烷基，

R^{9D}：[1] 可經 4 至 10 員雜環烷基取代之 C_{1-8}烷基、[2]C_{3-8}環烷基、[3]4 至 10 員雜環烷基、或[4]C_{1-6}烷基磺醯基，

(7) 可經 1 個以上之 R^{9E}取代之 C_{6-10}芳基，

R^{9E}：[1]鹵素原子，[2]羥基、[3]羥基羰基、或[4]可經羥基取代之 C_{1-8}烷基，

(8) 可經 C_{1-8}烷基取代之 5 至 14 員雜芳基，

(9) 氰基，

(10) C_{1-8}烷醯基，

(11) 可經C_{1-8}烷基取代之4至10員含氮雜環烷基羰基，

(12) 鹵素原子，

(13) (C_{1-8}烷基)$_{m9c}$-胺基，

m9c：0至2，

(14) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9d}$-胺基取代之C_{1-8}烷基羰基(C_{0-8}烷基)胺基，

m9d：0至2，

(15) C_{1-8}烷基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

(16) (C_{1-8}烷基)$_{m9e}$-胺基磺醯基(C_{0-8}烷基)胺基，

m9e：0至2，

(17) 硝基，

(18) 羥基，

(19) 可經1個以上之R^{9G}取代之C_{1-8}烷氧基，

R^{9G}：[1]羥基、[2]羥基羰基、[3]可經C_{1-8}烷氧基取代之C_{6-10}芳基、[4](C_{1-8}烷基)$_{m9g1}$-胺基、[5] 可經1個以上之R^{9G1}取代之C_{1-8}烷氧基、或[6]5至14員雜芳基，

m9g1：0至2，

R^{9G1}：[1]C_{1-8}烷氧基、或[2]羥基羰基，

(20) 可經4至10員雜環烷基取代之4至10員雜環烷基氧基，

(21) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9f}$-胺基取代之C_{1-8}烷基硫基，

m9f：0至2，

(22) 可經(C_{1-8}烷基)$_{m9g}$-胺基取代之 C_{1-8}烷基磺醯基，

m9g：0 至 2，

(23) (C_{1-8}烷基)$_{m9h}$-胺基磺醯基，

m9h：0 至 2，及

(24) 可經 C_{1-8}烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基磺醯基；

R^{10}表示[1]氫原子、或[2]可經 4 至 10 員雜環烷基取代之 4 至 10 員含氮雜環烷基。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其等之溶媒合物，其中，該化合物係選自

9-(4-異丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-9-丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-環丙基乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-8-(1-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啶-4-基)-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-溴-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡啡-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-溴-8-(4-環丙基-六氫吡啡-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-氯-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側

氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙-1-炔基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6,9-三甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6, 11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-9-乙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-11-側氧基-8-(4-吡咯啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-9-乙炔基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-異丙基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-

二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-9-環丙基-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

8-(2-第三丁基胺基-乙氧基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-乙炔基-8-(4-甲磺醯基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

9-溴-8-(4-環丁基-六氫吡咯-1-基)-6,6-二甲基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；

6,6-二甲基-8-(4-氧雜環丁烷-3-基-六氫吡咯-1-基)-11-側氧基-9-丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈；及

9-乙炔基-6,6-二甲基-8-嗎啉-4-基-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈。

7. 一種醫藥，係含有申請專利範圍第1至5項中任一項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物作為有效成分。

8. 一種ALK抑制劑，係含有申請專利範圍第1至5項中任一項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物作為有效成分。

9. 一種癌、癌轉移、憂鬱或知能障礙的預防劑或治療劑，係含有申請專利範圍第1至5項中任一項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物作為有效成分。

10. 一種醫藥組成物，係含有申請專利範圍第1至5項中任一項所述之化合物或其鹽或其等之溶媒合物，以及藥學上所容許之載體。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

