



(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 I854995 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：108132216

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D498/14 (2006.01)

C07D513/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/07 日本

2018-167488

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司(日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：大達一弘 OHDACHI, KAZUHIRO (JP)；藤森悠介 FUJIMORI, YUSUKE (JP)；牧
田直也 MAKITA, NAOYA (JP)；古閑教孝 KOSEKI, NORITAKA (JP)；林秀樹
HAYASHI, HIDEKI (JP)；坂元裕樹 SAKAMOTO, YUKI (JP)；峰野胡桃 MINENO,
KURUMI (JP)；多賀亮介 TAGA, RYOSUKE (JP)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

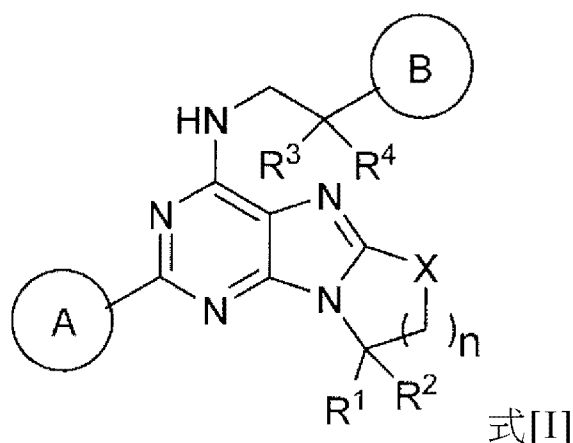
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 125 頁

(54)名稱

雜環化合物

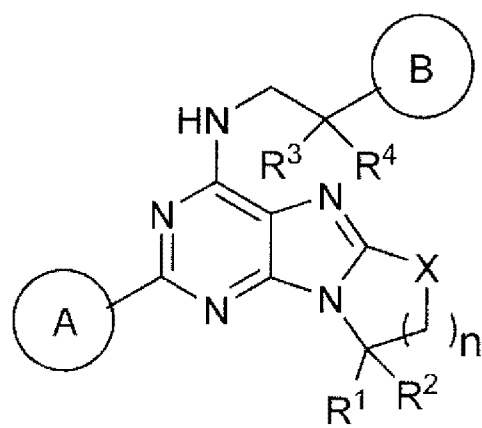
(57)摘要

本發明提供一種具有芳基煙受體拮抗劑活性且適用於促進血小板生成的新穎雜環化合物，該化合物由通式[I]表示：



其中環 A、環 B、R¹、R²、R³、R⁴、n 及 X 如上文所定義，或其鹽。

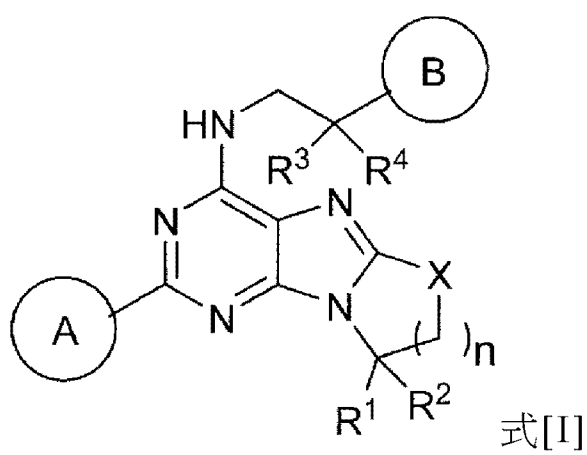
Provided is a novel heterocyclic compound having an aryl hydrocarbon receptor antagonist activity and useful for the promotion of platelet production, the compound being represented by the general formula [I]:



Formula [I]

wherein ring A, ring B, R¹, R², R³, R⁴, n, and X are as defined above, or a salt thereof.

特徵化學式：



式[I]



I854995

【發明摘要】

【中文發明名稱】

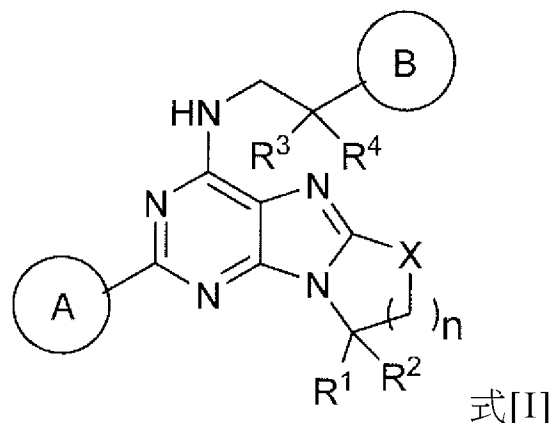
雜環化合物

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUND

【中文】

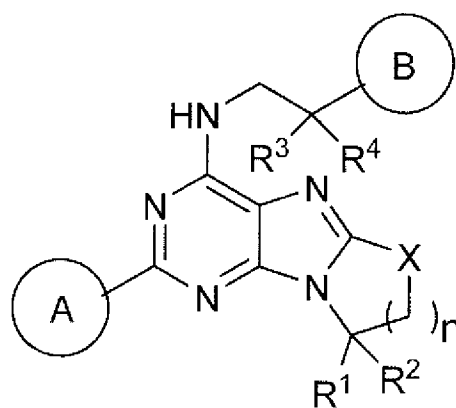
本發明提供一種具有芳基烴受體拮抗劑活性且適用於促進血小板生成的新穎雜環化合物，該化合物由通式[I]表示：



其中環A、環B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 及X如上文所定義，或其鹽。

【英文】

Provided is a novel heterocyclic compound having an aryl hydrocarbon receptor antagonist activity and useful for the promotion of platelet production, the compound being represented by the general formula [I]:



Formula [I]

wherein ring A, ring B, R¹, R², R³, R⁴, n, and X are as defined above, or a salt thereof.

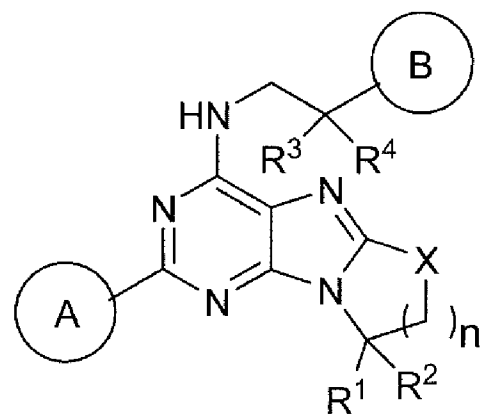
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式[I]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雜環化合物

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種雜環化合物。更特定言之，本發明係關於一種具有芳基烴受體(AhR)拮抗劑活性且促進在活體外自諸如巨核細胞之血小板祖細胞生成血小板的化合物。

【先前技術】

【0002】 將血小板製劑向在手術或損傷期間遭受大出血，或往往由於用抗癌劑治療後血小板減少而出血之患者投與以用於治療意外出血症狀及用於預防意外出血。

目前，血小板製劑依賴於捐血，且儲存期極短，約4天。此外，因為血小板製劑僅由捐血供應的，所以預期捐血者數目減少可能會在不久的將來引起血小板製劑短缺。

為了滿足此等需求，已研究出一種用於在活體外生成血小板之方法。

已研發出一種用於藉由分化各種類型之幹細胞，隨後藉由對其進行培養來獲得巨核細胞以將血小板釋放至培養基中之方法，作為用於在活體外生成血小板之方法。舉例而言，Takayama等人已成功誘發人類ES細胞分化成巨核細胞及血小板(NPL 1)。

此外，已提出一種在芳基烴受體拮抗劑及血小板生成素(TPO)或Rho

相關聯捲曲螺旋形成激酶(ROCK)抑制劑存在之情況下培養造血祖細胞之方法(PTL 1、2及3，及NPL 2、3及4)，作為一種用於在活體外自造血祖細胞生成血小板之方法。

引用清單

專利文獻

【0003】

[PTL 1] WO 2014/138485

[PTL 2] WO 2016/204256

[PTL 3] WO 2010/059401

非專利文獻

【0004】

[NPL 1] Takayama等人, Blood, 111, 5298 (2008)

[NPL 2] Boitano等人, Science, 329, 1345 (2010)

[NPL 3] Strassel等人, Blood, 127, 2231 (2016)

[NPL 4] Ito等人, Cell, 174, 636 (2018)

【發明內容】

技術問題

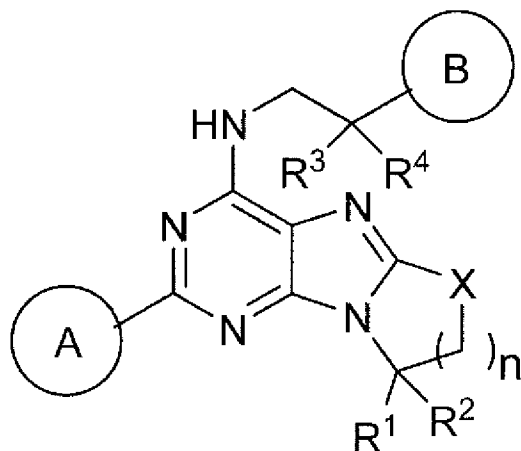
【0005】 本發明之一目標係提供一種具有芳基烴受體拮抗劑活性且適用於促進血小板生成之新穎雜環化合物或其鹽。

問題之解決方案

【0006】 本發明之發明人發現，由下式表示之化合物具有極佳的芳基烴受體拮抗劑活性且具有促進血小板生成之作用，此作為進行廣泛研究以解決上文所提及之問題的結果，藉此完成了本發明。

【0007】 即，本發明包括以下實施例。

[1]一種由通式[I]表示之化合物：



式[I]

其中

R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地表示氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 及 R^4 相同或不同且各自獨立地表示氫或 C_{1-6} 烷基，或 R^3 及 R^4 鍵結在一起以形成 C_{2-5} 伸烷基；

X表示O、S或S(O)；

n表示1、2或3；及

環A及環B相同或不同且各自獨立地表示視情況經取代之烴環或視情況經取代之雜環，且烴環及雜環進一步視情況與視情況經取代之烴環及/或視情況經取代之雜環鍵結，

或其鹽。

[2]根據[1]之化合物，其中環A為苯、吡啶、環己烷、環己烯、噻吩、咪唑并吡啶、三唑并吡啶或喹啉，其中之每一者視情況在環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-

CONR^5R^6 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- OCOR^5 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{COOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (其中 R^5 及 R^6 相同或不同且各自獨立地表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)，

或其鹽。

[3]根據[2]之化合物，其中環A為苯或吡啶，其中之每一者視情況在環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基或 $-\text{CN}$ ，

或其鹽。

[4]根據[1]至[3]中之任一項之化合物，其中環B為苯、聯苯、吡啶基苯、噻吩基苯、苯并噻吩基苯、吡啶或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其中之每一者視情況在環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CONR^5R^6 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- OCOR^5 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{COOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (其中 R^5 及 R^6 相同或不同且各自獨立地表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)，

或其鹽。

[5]根據[4]之化合物，其中環B為苯、聯苯、吡啶基苯、噻吩基苯、苯并噻吩基苯或吡啶，其中之每一者視情況在環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ (其中 R^5 為氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)，

或其鹽。

[6]根據[1]至[5]中之任一項之化合物，其中 R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地為氫或甲基；

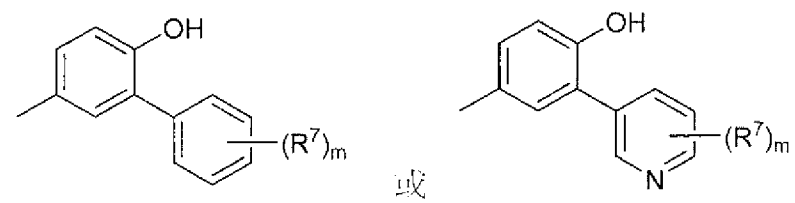
R^3 及 R^4 各自表示氫；

X為O或S；及

n為1，

或其鹽。

[7]根據[1]至[6]中之任一項之化合物，其中環B由下式表示：



其中 R^7 為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、-CN、-OR⁵或-SO₂R⁵ (其中R⁵表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)；及

m為0、1或2，其中當m為2時， R^7 各自獨立地表示相同或不同的取代基，

或其鹽。

本發明之有利影響

【0008】 本發明之化合物或其鹽具有極佳的芳基烴受體拮抗劑活性。此外，本發明之化合物或其鹽具有促進血小板自血小板祖細胞生成之功效。

【實施方式】

【0009】 將在下文詳細描述本說明書中所用之術語及片語。

【0010】 在本說明書中，「鹵素」為氟、氯、溴或碘。其較佳為氟、氯或溴，且更佳為氟或氯。

【0011】 在本說明書中，「 C_{1-6} 烷基」為具有1至6個碳原子(C_{1-6})之直鏈或分支鏈烷基，且其特定實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正

丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、3-甲基戊基及類似基團。

此外，「C₁₋₆烷基」包括其中的1至7個氫原子經氖原子取代之C₁₋₆烷基。

【0012】 在本說明書中，「視情況經鹵素取代之C₁₋₆烷基」為視情況經1至4個鹵素、較佳1至3個鹵素取代的具有1至6個碳原子(C₁₋₆)的直鏈或分支鏈烷基，且其特定實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、3-甲基戊基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、4,4,4-三氯丁基、4-氟丁基、5-氯戊基、3-氯-2-甲基丙基、5-溴己基、5,6-二溴己基及類似基團。

【0013】 在本說明書中，「C₁₋₆伸烷基」為具有1至6個碳原子(C₁₋₆)之直鏈或分支鏈伸烷基，且其特定實例包括亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基、2-甲基伸乙基、三亞甲基、2-甲基三亞甲基、2,2-二甲基三亞甲基、1-甲基三亞甲基、甲基亞甲基、乙基亞甲基、二甲基亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基及類似基團。

【0014】 在本說明書中，「C₂₋₅伸烷基」為具有2至5個碳原子(C₂₋₅)之直鏈或分支鏈伸烷基，且其特定實例包括伸乙基、1-甲基伸乙基、2-甲基伸乙基、三亞甲基、2-甲基三亞甲基、2,2-二甲基三亞甲基、1-甲基三亞甲基、甲基亞甲基、乙基亞甲基、二甲基亞甲基、四亞甲基、五亞甲基及類似基團。

【0015】 在本說明書中，「烴環」為飽和或不飽和、單環或多環烴環，其包括(例如)飽和或不飽和的3員至15員單環、雙環或三環烴環。「不飽和」環係指其中的芳環環原子之間的鍵經部分氫化的芳環或環。烴環之環原子可經側氧基取代以形成氧化物或二氧化物。「烴環」之特定實例包括：

(a)飽和或不飽和的3員至8員(較佳5員或6元)單環烴環；具體包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯及苯及其氧化物及二氧化物；及

(b)飽和或不飽和的7員至15員雙環或三環烴環，較佳飽和或不飽和的7員至12員雙環烴環；具體包括茛、二氫茛、萘、二氫萘、四氫萘、蔥及菲及其氧化物及二氧化物。

【0016】 在本說明書中，「雜環」為含有1至5個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子作為環構成雜原子的飽和或不飽和單環或多環雜環，其包括(例如)飽和或不飽和的3員至15員單環、雙環或三環雜環。「不飽和」環係指其中的芳環環原子之間的鍵經部分氫化的芳環或環。「含氮雜環」係指含有至少一個氮作為環構成雜原子的雜環。雜環之環原子可經側氧基取代以形成氧化物或二氧化物。「雜環」之特定實例包括：

(a)僅含有1至4個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的3員至8員、較佳3員至6員、更佳5員或6員單環雜環；具體包括吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、四氫吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪、三唑、四唑、二氫三嗪、氮雜環丁烷、吡咯啉、咪唑啉、哌啶、吡啶啉、哌嗪、氮雜環庚烷及1,4-二氮雜環庚烷及其氧化物及二氧化物；

(b)僅含有1至5個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至

15員雙環或三環雜環，較佳僅含有1至3個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至12員雙環或三環雜環；具體包括吡啶、吡啶啉(二氫吡啶)、異吡啶、異吡啶啉(二氫異吡啶)、苯并咪唑、二氫苯并咪唑、吡唑、吡唑啉(indazoline) (二氫吡唑)、喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉、十氫喹啉、異喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、苯并三唑、四唑并吡啶(tetrazolopyridine)、四唑并噻嗪(tetrazolopyridazine)、二氫三唑并噻嗪(dihydrotriazolopyridazine)、咪唑并吡啶、噻啶、四氫噻啶、六氫噻啶、吡啶、喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉、喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉、吡唑并吡啶、四氫吡啶并吡啶、苯并氮呋、四氫苯并氮呋、呋唑、呋啶及二氫呋啶及其氧化物及二氧化物；

(c)僅含有1或2個氧原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的3員至8員(較佳5員或6員)單環雜環；具體包括呋喃、四氫呋喃、四氫呋喃及二噁烷及其氧化物及二氧化物；

(d)僅含有1至3個氧原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至12員雙環雜環；具體包括苯并呋喃、二氫苯并呋喃、色滿、苯并間二氧雜環戊烯及苯并二噁烷及其氧化物及二氧化物；

(e)僅含有1個硫原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的3員至8員(較佳5員或6員)單環雜環；具體包括噻吩及其氧化物及二氧化物；

(f)僅含有1至3個硫原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至12員雙環雜環；具體包括苯并噻吩及其氧化物及二氧化物；

(g)含有1或2個氧原子及1至3個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的3員至8員(較佳5員或6員)單環雜環；具體包括噁唑、異噁唑、噁二唑及嗎啉及其氧化物及二氧化物；

(h)含有1或2個氧原子及1至3個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至12員雙環雜環；具體包括苯并噁唑、二氫苯并噁唑、苯并噁二唑、苯并異噁唑、苯并噁嗪、二氫苯并噁嗪、呋喃并吡啶、呋喃并吡咯、苯并噁氮呋及四氫苯并噁氮呋及其氧化物及二氧化物；

(i)含有1或2個硫原子及1至3個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的3員至8員(較佳5員或6員)單環雜環；具體包括噻唑、噻唑啉(二氫噻唑)、噻二唑、異噻唑及噻唑啉及其氧化物及二氧化物；

(j)含有1或2個硫原子及1至3個氮原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至12員雙環雜環；具體包括苯并噻唑、二氫苯并噻唑、苯并噻二唑、噻吩并吡啶、咪唑并噻唑、二氫咪唑并噻唑、噻吩并吡嗪(thienopyrazine)、苯并噻嗪、二氫苯并噻嗪、苯并噻氮呋、及二氫苯并噻氮呋；及

(k)含有1或2個氧原子及1至3個硫原子作為環構成雜原子之飽和或不飽和的7員至12員雙環雜環；具體包括苯并噻嗪(benzoxathiin)及其氧化物及二氧化物。

【0017】 將在下文描述由本發明通式[I]表示之化合物(在下文中稱為「本發明之化合物[I]」)中的各取代基。

【0018】 本發明之化合物[I]中之環A為視情況經取代之烴環或視情況經取代之雜環，該烴環及該雜環進一步視情況與視情況經取代之烴環及/或視情況經取代之雜環鍵結，且環A為例如苯、吡啶、環己烷、環己烯、噻吩、咪唑并吡啶、三唑并吡啶或喹啉，且較佳為苯或吡啶。

【0019】 本發明之化合物[I]中之環B為視情況經取代之烴環或視情況經取代之雜環，該烴環及該雜環進一步視情況與視情況經取代之烴環及

/或視情況經取代之雜環鍵結，且環B為例如苯、聯苯、吡啶基苯、噻吩基苯、苯并噻吩基苯、吲哚或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，且較佳為苯、聯苯、吡啶基苯或吲哚。

【0020】 在本說明書中，環A及環B上之部分或所有氫原子視情況經氬原子取代。

【0021】 本發明之化合物[I]中之環A及環B各自視情況具有1至4個取代基，該等取代基相同或不同且在環上各自獨立。取代基為例如鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $CONR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $OCOR^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COOR^6$ 、 $-SO_2R^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。

環A上之取代基較佳為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基或 $-CN$ 。

環B上之取代基較佳為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^5$ 或 $-CN$ 。

此處， R^5 及 R^6 相同或不同且各自獨立地為氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基。

【0022】 本發明之化合物[I]中之 R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，且較佳為氫或甲基。

【0023】 本發明之化合物[I]中之 R^3 及 R^4 相同或不同且各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基或 R^3 及 R^4 鍵結之 C_{2-5} 伸烷基； R^3 及 R^4 各自較佳為氫或 R^3 及 R^4 鍵結之伸乙基；且 R^3 及 R^4 各自進一步較佳為氫。

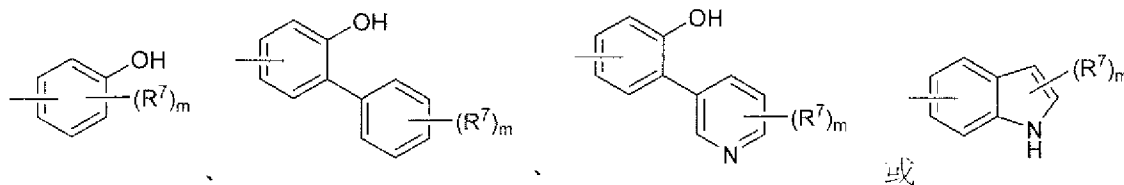
【0024】 本發明之化合物[I]中之X為O、S或S(O)，且較佳為O或S。

【0025】 本發明之化合物[I]中之n為1、2或3，且較佳為1。

【0026】將在下文描述本發明之化合物[I]之一較佳實施例：

(1)在式[I]中，環A為苯或吡啶，且苯或吡啶之環上之氫視情況經氟、甲基或-CN取代；

(2)在式[I]中，環B由下式表示：



其中 R^7 為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-COOR⁵、- C_{1-6} 伸烷基-CONR⁵R⁶、- C_{1-6} 伸烷基-OCOR⁵、-CONR⁵R⁶、-NR⁵COOR⁶、-SO₂R⁵或-NR⁵R⁶ (R^5 及 R^6 相同或不同且各自獨立地表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)，

m 為0、1或2，當 m 為2時， R^7 中之每一者獨立地為相同或不同的取代基，

舉例而言， $(R^7)_m$ 表示經氟、兩個氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基、-CN、-CON(CH₃)₂、-CH₂CON(CH₃)₂、甲磺醯基或氟及-CN中之每一者取代；

(3)在式[I]中， R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地為氫或甲基；

(4)在式[I]中， R^3 及 R^4 中之每一者為氫；

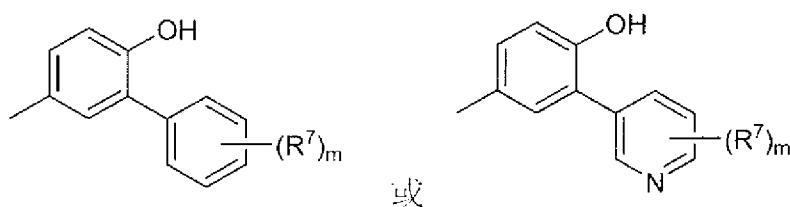
(5)在式[I]中，X為O或S；及

(6)在式[I]中， n 為1。

【0027】將在下文描述本發明之化合物[I]之另一較佳實施例：

(1)在式[I]中，環A為苯或吡啶且視情況經1或2個氟、甲基或-CN取代，該等取代基相同或不同且在苯或吡啶之環上各自獨立；

(2)在式[I]中，環B由下式表示：



其中 R^7 為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 或 $-SO_2R^5$ (其中 R^5 表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)；及

m 為0、1或2，其中當 m 為2時， R^7 各自獨立地表示相同或不同的取代基，

舉例而言， $(R^7)_m$ 表示經各氟、兩個氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、經基、甲氧基、 $-CN$ 、甲磺醯基或氟及 $-CN$ 中之每一者取代；

(3)在式[I]中， R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地為氫或甲基；

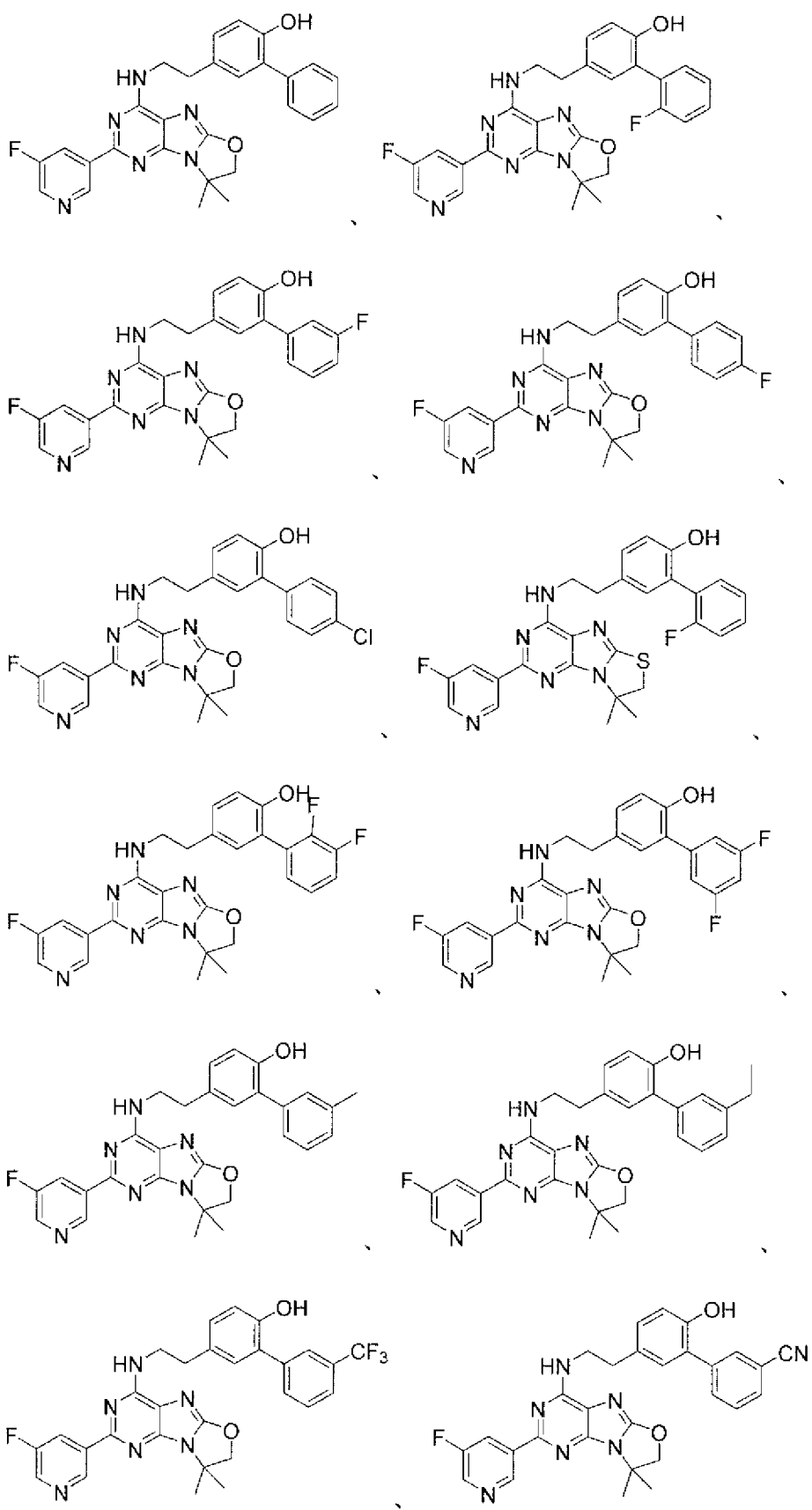
(4)在式[I]中， R^3 及 R^4 各自表示氫；

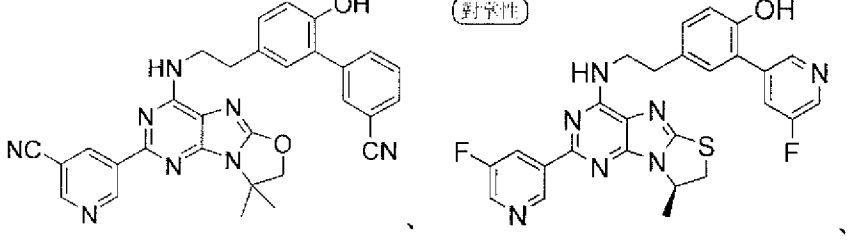
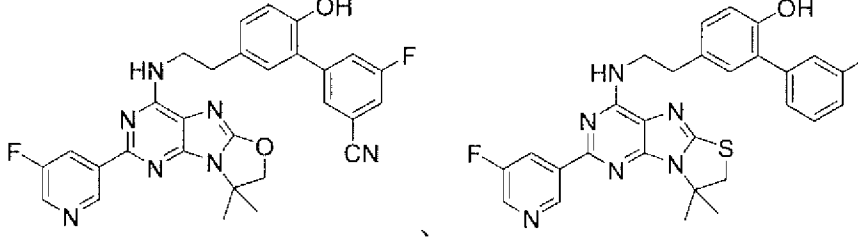
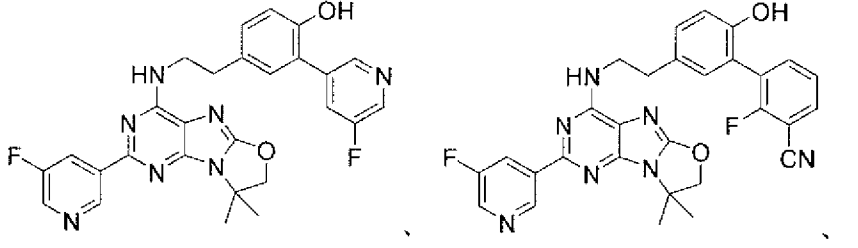
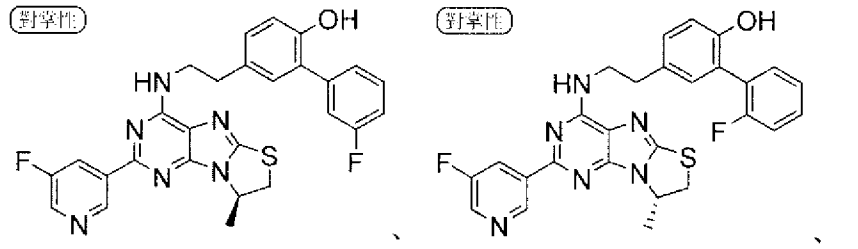
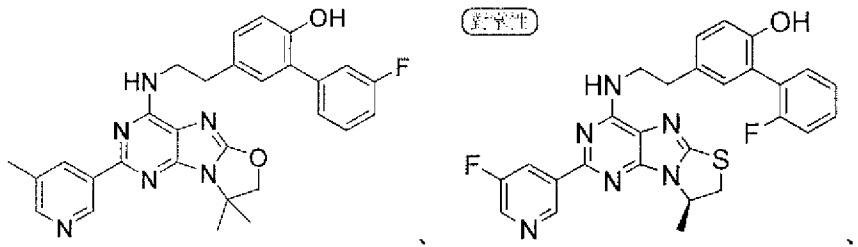
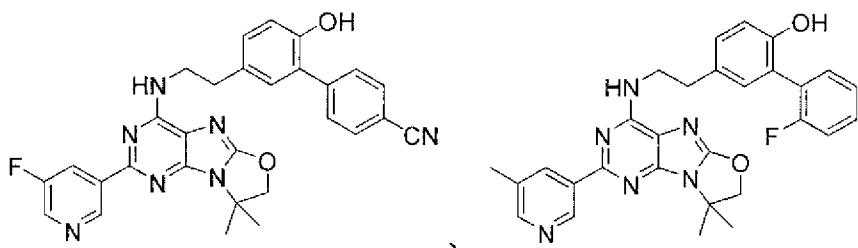
(5)在式[I]中， X 為O或S；及

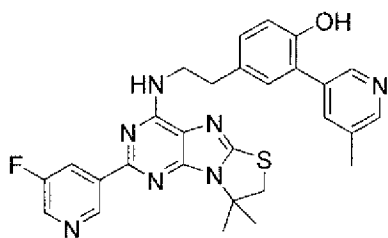
(6)在式[I]中， n 為1。

【0028】 將在下文描述本發明之另一較佳實施例。

選自由以下化合物組成之群的化合物或其鹽。





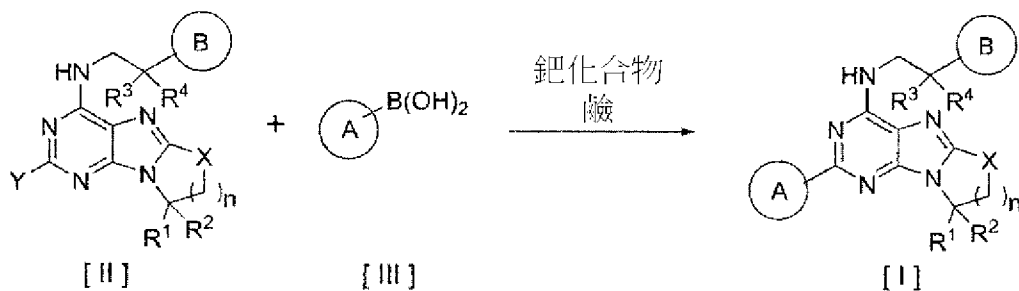


【0029】 在本說明書中，可組合關於本發明之化合物、方法及組合物之不同特徵的較佳實施例及替代方案，且除非此組合與其性質不相容，否則亦包括呈現關於不同特徵之較佳實施例及替代方案之組合。

【0030】 將在下文描述用於製造本發明之化合物[I]的方法。可根據例如下文所描述之製造方法來製造本發明之化合物[I]。下文所描述之製造方法為一實例，且用於製造化合物[I]之方法不限於此實例。

【0031】 在以下反應式中，在執行烷基化反應、水解反應、胺化反應、酯化反應、醯胺化反應、醚化反應、親核取代反應、加成反應、氧化反應、還原反應及類似反應之情況下，根據本身已知之方法執行此等反應。此類方法之實例包括在以下中所描述之方法：Experimental Chemistry (第5版, The Chemical Society of Japan編, Maruzen Co., Ltd.)；Organic Functional Group Preparations, 第2版, Academic Press, Inc. (1989)；Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989)；Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, (2006) 由P.G.M. Wuts及T.W. Greene編；及其類似者。

【0032】 化合物[I]之一般合成路徑



其中環A、環B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、n及X如上文所定義，且Y表示離去基。

本發明之化合物[I]可由上文所描述之合成路徑所指示之反應製造。具體言之，在鈀化合物存在之情況下，使具有離去基(Y)之化合物[II]與化合物[III]進行的鈴木交叉偶合反應(Suzuki cross-coupling reaction)，使得可製造化合物[I]。

【0033】 用於上文所提及之反應中之「離去基」的特定實例包括鹵素、 C_{1-18} 烷磺醯基、較低烷磺醯基氧基、芳基磺醯基氧基、芳烷基磺醯基氧基、全鹵烷磺醯基氧基、二氫硫基、甲苯硫氧基及類似基團。本反應中之較佳脫離基為鹵素。

【0034】 「鹵素」為氟、氯、溴或碘。

【0035】 「 C_{1-18} 烷磺醯基」之實例包括具有1至18個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯基，且其特定實例包括甲磺醯基、1-丙烷磺醯基、2-丙烷磺醯基、丁烷磺醯基、環己烷磺醯基、十二烷磺醯基、十八烷磺醯基及類似基團。

【0036】 「較低烷磺醯基氧基」之實例包括具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯基氧基，且其特定實例包括甲磺醯基氧基、乙磺醯基氧基、1-丙磺醯基氧基、2-丙磺醯基氧基、1-丁磺醯基氧基、3-丁磺醯基氧基、1-戊磺醯基氧基、1-己磺醯基氧基及類似基團。

【0037】 「芳基磺醯基氧基」之實例包括視情況具有1至3個選自由以下組成之群之基團的苯基磺醯基氧基：具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基、硝基及鹵素(作為在苯環上之取代基)；萘基磺醯基氧基；及類似基團。「視情況具有(一或多

個)取代基之苯基磺醯基氧基」之特定實例包括苯基磺醯基氧基、4-甲基苯基磺醯基氧基、2-甲基苯基磺醯基氧基、4-硝基苯基磺醯基氧基、4-甲氧基苯基磺醯基氧基、2-硝基苯基磺醯基氧基、3-氯苯基磺醯基氧基及類似基團。「萘基磺醯基氧基」之特定實例包括 α -萘基磺醯基氧基、 β -萘基磺醯基氧基及類似基團。

【0038】「芳烷基磺醯基氧基」之實例包括具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯基氧基，其經視情況具有1至3個選自由以下組成之群之基團的苯基取代：具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基、硝基及鹵素(作為在苯環上之取代基)；及經萘基取代的具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯基氧基；及類似基團。「經苯基取代之烷磺醯基氧基」之特定實例包括苄基磺醯基氧基、2-苯基乙基磺醯基氧基、4-苯基丁基磺醯基氧基、4-甲基苄基磺醯基氧基、2-甲基苄基磺醯基氧基、4-硝基苄基磺醯基氧基、4-甲氧基苄基磺醯基氧基、3-氯苄基磺醯基氧基及類似基團。「經萘基取代之烷磺醯基氧基」之特定實例包括 α -萘基甲基烷磺醯基氧基、 β -萘基甲基烷磺醯基氧基及類似基團。

【0039】「全鹵烷磺醯基氧基」之特定實例包括三氟甲烷磺醯基氧基及類似基團。

【0040】「二氫硫基」之特定實例包括二甲基二氫硫基、二乙基二氫硫基、二丙基二氫硫基、二(2-氰基乙基)二氫硫基、二(2-硝基乙基)二氫硫基、二(胺基乙基)二氫硫基、二(2-甲胺基乙基)二氫硫基、二(2-二甲胺基乙基)二氫硫基、二(2-羥乙基)二氫硫基、二(3-羥丙基)二氫硫基、二(2-甲氧基乙基)二氫硫基、二(2-胺甲醯基乙基)二氫硫基、二(2-胺甲醯基

乙基)二氫硫基、二(2-羧基乙基)二氫硫基、二(2-甲氧基羰基乙基)二氫硫基或二苯基二氫硫基及類似基團。

【0041】 待用於本反應中之「鈀化合物」不受特別限制，且其實例包括四價鈀催化劑，諸如六氯鈀(IV)酸鈉四水合物及六氯鈀(IV)酸鉀；二價鈀催化劑，諸如二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物($\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (XPhos Pd G3)、氯化鈀(II)、溴化鈀(II)、乙酸鈀(II)、乙醯基丙酮酸鈀(II)、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、二氯雙(乙腈)鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、二氯四胺鈀(II)、二氯(環辛-1,5-二烯)鈀(II)及三氟乙酸鈀(II)；及零價鈀催化劑，諸如參(二亞苺基丙酮)二鈀(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)-氯仿複合物及四(三苯基膦)鈀(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$)。此等鈀化合物單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。

【0042】 在本反應中，所用鈀化合物之量不受特別限制且就1 mol 化合物[II]而言通常在0.000001至20 mol鈀範圍內。更佳地，所用鈀化合物之量就1 mol化合物[II]而言在0.0001至5 mol鈀範圍內。

【0043】 待用於本反應中之「鹼」之實例包括無機鹼、有機鹼及其類似者。「無機鹼」之實例包括鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鈉及氫氧化鉀)、鹼土金屬氫氧化物(例如，氫氧化鎂及氫氧化鈣)、鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鈉及碳酸鉀)、鹼土金屬碳酸鹽(例如，碳酸鎂及碳酸鈣)、鹼金屬碳酸氫鹽(例如，碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)、鹼金屬磷酸鹽(例如，磷酸鈉及磷酸鉀)、鹼土金屬磷酸鹽(例如，磷酸鎂及磷酸鈣)。「有機鹼」之實例包括三烷基胺(例如，三甲胺及三乙胺)、甲吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]

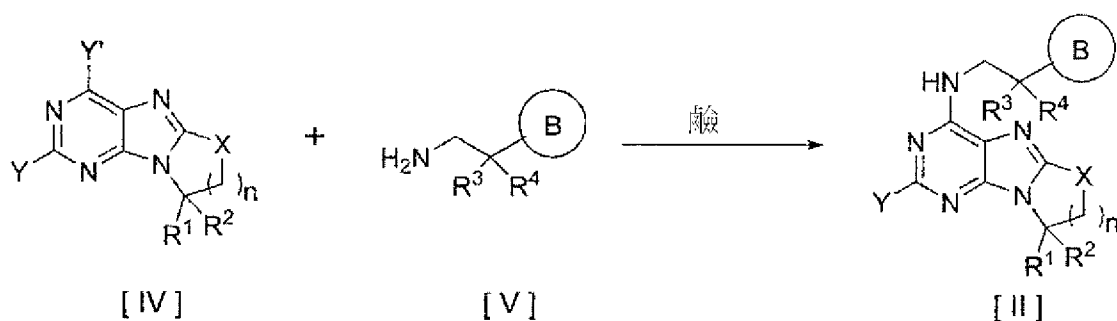
壬-5-烯、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

【0044】可分開製造、分離及純化待用於本反應中之「酮酸」或「酮酸」。舉例而言，在鈹化合物存在之情況下，使雙四甲基乙二醇二硼烷與作為前驅體之鹵化化合物進行反應，且在無分離及純化之情況下使所得產物進行鈴木交叉偶合反應。

【0045】待用於本反應中之「溶劑」在反應中可為惰性溶劑，且其實例包括水、醚(例如，二噁烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚)、鹵代烴(例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳)、芳族烴(例如，苯、甲苯及二甲苯)、低級醇(例如，甲醇、乙醇及異丙醇)及極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯三胺及乙腈)。此等溶劑單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。

【0046】可基於已知的鈴木交叉偶合反應來適當判定其他反應條件(反應溫度、反應時間等)。

【0047】胺側鏈三環系統之加成反應



其中環B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、X及Y如上文所定義，且Y'表示離去基。

可藉由上文所描述之合成路徑所指示之反應來製造本發明之化合物[I]的中間化合物[II]。具體言之，可藉由鹼在存在之情況下，使化合物

[IV]與化合物[V]進行加成反應來製造中間化合物。

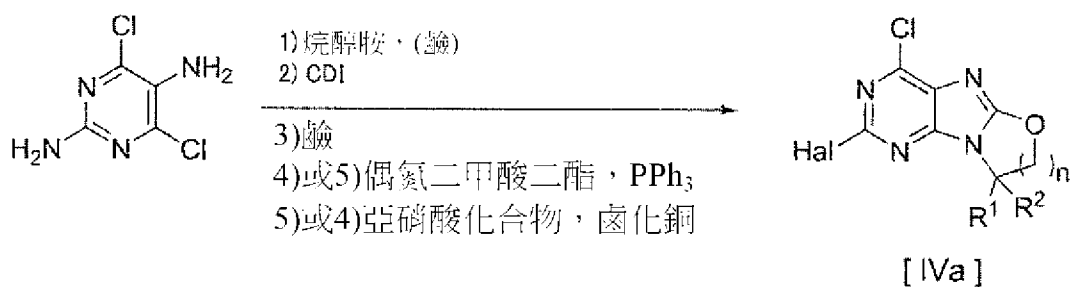
【0048】離去基(Y')包括與上文所提及之離去基(Y)類似之基團。Y及Y'可相同或不同，只要上文所提及之反應繼續進行即可。

【0049】待用於本反應中之「鹼」之實例包括無機鹼、有機鹼及其類似者。「無機鹼」之實例包括鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鈉及氫氧化鉀)、鹼土金屬氫氧化物(例如，氫氧化鎂及氫氧化鈣)、鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鈉及碳酸鉀)、鹼土金屬碳酸鹽(例如，碳酸鎂及碳酸鈣)、鹼金屬碳酸氫鹽(例如，碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)、鹼金屬磷酸鹽(例如，磷酸鈉及磷酸鉀)、鹼土金屬磷酸鹽(例如，磷酸鎂及磷酸鈣)。「有機鹼」之實例包括三烷基胺(例如，三甲胺、三乙胺及二異丙基乙胺)、甲吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

【0050】待用於本反應中之「溶劑」在反應中可為惰性溶劑，且其實例包括水、醚(例如，二噁烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚)、鹵代烴(例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳)、芳族烴(例如，苯、甲苯及二甲苯)、低級醇(例如，甲醇、乙醇及異丙醇)及極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯三胺及乙腈)。此等溶劑單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。

【0051】可基於已知的加成反應而適當判定其他反應條件(反應溫度、反應時間等)

【0052】三環系統(X=O)之一般合成路徑1



其中R¹、R²及n如上文所定義，且Hal表示鹵素。

可藉由上文所描述之合成路徑所指示之反應來製造本發明之化合物[I]的中間化合物[IVa]。具體言之，在存在或不存在鹼基之情況下，用適用於製造所需化合物之烷醇胺取代2,5-二氨基-4,6-二氯嘧啶，且隨後藉由與1,1'-羰基二咪唑(CDI)反應對其進行鹼處理。其後，在三苯膦存在之情況下，使用偶氮二甲酸二酯來藉由光延反應(Mitsunobu reaction)使所得產物經歷環閉合。此外，藉由山德邁耳反應(Sandmeyer reaction)用亞硝酸化合物來重氮化胺，且隨後藉由與鹵化銅反應來鹵化所得產物，以藉此達成合成。

應注意，藉由上文所提及之光延反應的環閉合反應及藉由上文所提及之山德邁耳反應的鹵化可改變其次序。亦即，可執行鹵化，隨後執行環閉合反應。

【0053】 待用於本反應中之「烷醇胺」構成所需構架，且其實例包括2-胺基-2-甲基-1-丙醇、2-胺基乙醇、3-胺基-1-丙醇、3-胺基-3-甲基-1-丁醇、(2R)-2-胺基-1-羥基丙烷、(2S)-2-胺基-1-羥基丙及4-胺基-1-丁醇。

【0054】 在鹼存在之情況下待用於本反應中之「鹼」的實例包括無機鹼、有機鹼及其類似者。「無機鹼」之實例包括鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鈉及氫氧化鉀)、鹼土金屬氫氧化物(例如，氫氧化鎂及氫氧化

鈣)、鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鈉及碳酸鉀)、鹼土金屬碳酸鹽(例如，碳酸鎂及碳酸鈣)、鹼金屬碳酸氫鹽(例如，碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)、鹼金屬磷酸鹽(例如，磷酸鈉及磷酸鉀)、鹼土金屬磷酸鹽(例如，磷酸鎂及磷酸鈣)。「有機鹼」之實例包括三烷基胺(例如，三甲胺、三乙胺及二異丙基乙胺)、甲吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

【0055】待用於本反應中之「偶氮二甲酸二酯」之實例包括偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二甲酸二第三丁酯及偶氮二甲酸雙-2-甲氧基乙酯。

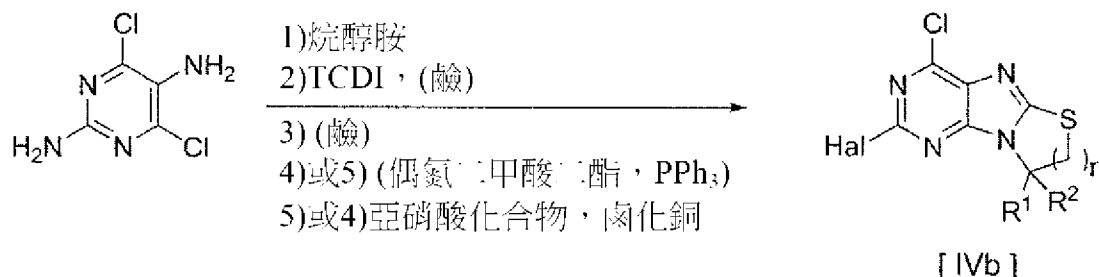
【0056】本反應中之「溶劑」在反應中可為惰性溶劑，且其實例包括水、醚(例如，二噁烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚)、鹵代烴(例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳)、芳族烴(例如，苯、甲苯及二甲苯)、低級醇(例如，甲醇、乙醇及異丙醇)及極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯三胺及乙腈)。此等溶劑單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。或者，可在無溶劑之情況下執行反應。

【0057】待用於山德邁耳反應中之「亞硝酸化合物」之實例包括亞硝酸鈉、亞硝酸鉀、亞硝酸甲酯、亞硝酸乙酯、亞硝酸正丙酯、亞硝酸異丙酯、亞硝酸異丁酯、亞硝酸正丁酯、亞硝酸第三丁酯、亞硝酸正戊酯及亞硝酸異戊酯。

【0058】待用於山德邁耳反應中之「鹵化銅」包括氟化銅、氯化銅、溴化銅及碘化銅。

【0059】 可基於已知反應而適當判定其他反應條件(反應溫度、反應時間等)。

【0060】 三環系統(X=S)之一般合成路徑2



其中 R^1 、 R^2 及 n 如上文所定義，且Hal表示鹵素。

可藉由上文所描述之合成路徑所指示之反應來製造本發明之化合物[I]的中間化合物[IVb]。具體言之，用適用於製造目標化合物之烷醇胺取代2,5-二胺基-4,6-二氯嘧啶，且隨後使其與1,1'-硫羰基二咪唑(TCDI)進行反應。若未達成環閉合，則使所得產物經歷與鹼之反應，或在鹼處理之後，藉由光延反應在三苯磷存在之情況下使用偶氮二甲酸二酯來使所得產物經歷環閉合。此外，藉由山德邁耳反應用亞硝酸化合物來重氮化胺，且隨後藉由與鹵化銅反應來鹵化所得產物，以藉此達成合成。

應注意，藉由上文所提及之光延反應之環閉合反應及藉由上文所提及之山德邁耳反應之鹵化可改變其次序。

【0061】 待用於本反應中之「烷醇胺」構成所需構架，且其實例包括2-胺基-2-甲基-1-丙醇、2-胺基乙醇、3-胺基-1-丙醇、3-胺基-3-甲基-1-丁醇、(2R)-2-胺基-1-羥基丙烷、(2S)-2-胺基-1-羥基丙及4-胺基-1-丁醇。

【0062】 在鹼存在之情況下待用於本反應中之「鹼」的實例包括無機鹼、有機鹼及其類似者。「無機鹼」之實例包括鹼金屬氫氧化物(例如，

氫氧化鈉及氫氧化鉀)、鹼土金屬氫氧化物(例如, 氫氧化鎂及氫氧化鈣)、鹼金屬碳酸鹽(例如, 碳酸鈉及碳酸鉀)、鹼土金屬碳酸鹽(例如, 碳酸鎂及碳酸鈣)、鹼金屬碳酸氫鹽(例如, 碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)、鹼金屬磷酸鹽(例如, 磷酸鈉及磷酸鉀)、鹼土金屬磷酸鹽(例如, 磷酸鎂及磷酸鈣)。「有機鹼」之實例包括三烷基胺(例如, 三甲胺、三乙胺及二異丙基乙胺)、甲吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

【0063】待用於本反應中之「偶氮二甲酸二酯」之實例包括偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二甲酸二第三丁酯及偶氮二甲酸雙-2-甲氧基乙酯。

【0064】本反應中之「溶劑」在反應中可為惰性溶劑, 且其實例包括水、醚(例如, 二噁烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚)、鹵代烴(例如, 二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳)、芳族烴(例如, 苯、甲苯及二甲苯)、低級醇(例如, 甲醇、乙醇及異丙醇)及極性溶劑(例如, N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯三胺及乙腈)。此等溶劑單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。或者, 可在無溶劑之情況下執行反應。

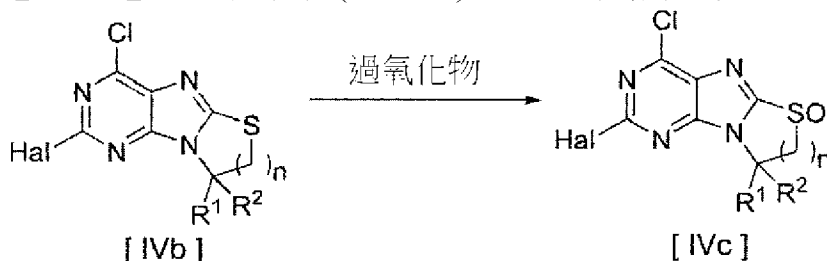
【0065】待用於山德邁耳反應中之「亞硝酸化合物」之實例包括亞硝酸鈉、亞硝酸鉀、亞硝酸甲酯、亞硝酸乙酯、亞硝酸正丙酯、亞硝酸異丙酯、亞硝酸異丁酯、亞硝酸正丁酯、亞硝酸第三丁酯、亞硝酸正戊酯及亞硝酸異戊酯。

【0066】待用於山德邁耳反應中之「鹵化銅」包括氟化銅、氯化

銅、溴化銅及碘化銅。

【0067】 可基於已知反應而適當判定其他反應條件(反應溫度、反應時間等)。

【0068】 三環系統(X=SO)之一般合成路徑3



其中R¹、R²及n如上文所定義，且Hal表示鹵素。

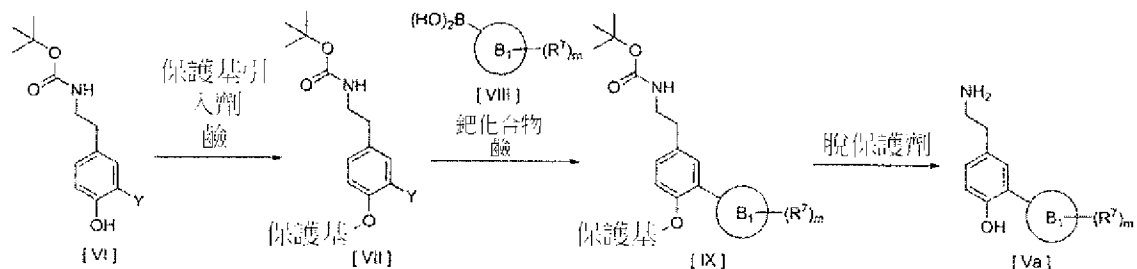
可藉由上文所描述之合成路徑所指示之反應使用過氧化物氧化化合物[IVb]來製造本發明之化合物[I]的中間化合物[IVc]。

【0069】 待用於本反應中之「過氧化物」不受特別限制，只要可形成S氧化物即可，且其實例包括過氧硫酸鉀(Oxone (註冊商標))、間氯過苯甲酸(MCPBA)、過苯甲酸、過氧乙酸、三氟過氧乙酸、高碘酸鈉、過氧化氫、3,3-二甲基二環氧乙烷、N-(苯磺醯基)-3-苯基噁吡丙啶、單過氧鄰苯二甲酸鎂六水合物、第三丁基氫過氧化物、溴酸鈉、過錳酸鉀、二氧化錳、二氧化硒、三氧化鉻、過硼酸鈉、四丙基高鈳酸銨及其類似者。

【0070】 本反應中之「溶劑」在反應中可為惰性溶劑，且其實例包括水、醚(例如，二噁烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚)、鹵代烴(例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳)、芳族烴(例如，苯、甲苯及二甲苯)、低級醇(例如，甲醇、乙醇及異丙醇)及極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯三胺及乙腈)。此等溶劑單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。

【0071】可基於已知氧化反應而適當判定其他反應條件(反應溫度、反應時間等)。

【0072】胺側鏈之一般合成路徑



其中 R^7 、Y及m如上文所定義。環 B_1 表示烴環或雜環，其進一步視情況與環B之烴環或雜環鍵結。

可藉由上文所描述之合成路徑所指示之反應來製造本發明之化合物[I]的中間化合物[Va]。具體言之，使用適當保護基來保護N-[2-(3-溴-4-羥苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯之羥基，且隨後在鈹化合物存在之情況下，使其中引入目標取代基之化合物[VIII]進行鈴木交叉偶合反應。其後，脫除所得產物之保護基，使得可合成目標化合物[Va]。

化合物[Va]含有酸加成鹽。「酸」之實例包括無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等)；有機酸(例如，甲磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、乳酸等)；及其類似物。

【0073】待用於本反應中之「鈹化合物」不受特別限制，且其實例包括四價鈹催化劑，諸如六氯鈹(IV)酸鈉四水合物及六氯鈹(IV)酸鉀；二價鈹催化劑，諸如二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈹(II) (XPhos Pd G3)、氯化鈹(II)、

溴化鈀(II)、乙酸鈀(II)、乙醯基丙酮酸鈀(II)、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、二氯雙(乙腈)鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、二氯四胺鈀(II)、二氯(環辛-1,5-二烯)鈀(II)及三氟乙酸鈀(II)；及零價鈀催化劑，諸如參(二亞苺基丙酮)二鈀(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)-氯仿複合物及四(三苯基膦)鈀(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)。此等鈀化合物單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。

【0074】 在鹼存在之情況下待用於本反應中之「鹼」的實例包括無機鹼、有機鹼及其類似者。「無機鹼」之實例包括鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鈉及氫氧化鉀)、鹼土金屬氫氧化物(例如，氫氧化鎂及氫氧化鈣)、鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鈉及碳酸鉀)、鹼土金屬碳酸鹽(例如，碳酸鎂及碳酸鈣)、鹼金屬碳酸氫鹽(例如，碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)、鹼金屬磷酸鹽(例如，磷酸鈉及磷酸鉀)、鹼土金屬磷酸鹽(例如，磷酸鎂及磷酸鈣)。「有機鹼」之實例包括三烷基胺(例如，三甲胺、三乙胺及二異丙基乙胺)、甲吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

【0075】 待用於本反應中之「保護基」不受特別限制，只要其充當保護基即可，且其實例包括烷基(例如，甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、羥甲基、2-羥乙基及乙醯基甲基)；烷基(烯基)羰基(例如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、特戊醯基、戊醯基、異戊醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、順丁烯醯基及(E)-2-甲基-2-丁烯醯基)；芳基羰基(例如，苺醯基、 α -萘甲醯基、 β -萘甲醯基、2-溴苺甲醯基、4-氯苺甲醯基、2,4,6-三甲基苺甲醯基、4-甲苺甲

醯基、4-甲氧苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基、2-硝基苯甲醯基、2-(甲氧基羰基)苄醯基及4-苯基苯甲醯基)；四氫(硫基)哌喃基(呋喃基)(例如，四氫哌喃-2-基及3-溴四氫哌喃-2-基)；矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、異丙基二甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、甲基二異丙基矽烷基、甲基-二第三丁基矽烷基、三異丙基矽烷基、二苯基甲基矽烷基、二苯基丁基矽烷基、二苯基異丙基矽烷基及苯基二異丙基矽烷基)；烷氧基甲基(例如，甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、第三丁氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基及雙(2-氯乙氧基)甲基)；芳烷基(例如，苄基、 α -萘甲基、 β -萘甲基、二苯甲基、三苯甲基、 α -萘基二苯基甲基、9-蒽基甲基、4-甲苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、4-甲氧基苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苯甲基、4-溴苯甲基及4-氰苄基)；及類似基團。

【0076】 用於上文所提及之反應中之化合物[VIII]視情況包括視情況經取代之芳基醯酸或視情況經取代之雜芳基醯酸。

「視情況經取代之芳基醯酸」之實例包括苯基硼酸2-氟苯基醯酸、3-氟苯基醯酸、4-氟苯基醯酸、2,3-二氟苯基醯酸、2,4-二氟苯基醯酸、2,5-二氟苯基醯酸、2,6-二氟苯基醯酸、3,4-二氟苯基醯酸、3,5-二氟苯基醯酸、3-氰基-2-氟苯基醯酸、5-氰基-2-氟苯基醯酸、3-氰基-5-氟苯基醯酸、2-氯苯基醯酸、3-氯苯基醯酸、4-氯苯基醯酸、2-甲基苯基醯酸、3-甲基苯基醯酸、4-甲基苯基醯酸、2-乙基苯基醯酸、3-乙基苯基醯酸、4-乙基苯基醯酸、3-三氟甲基苯基硼酸、2-羥苯基醯酸、3-羥苯基醯酸、4-羥苯基醯酸、2-甲氧苯基醯酸、3-甲氧苯基醯酸、4-甲氧苯基醯酸、2-氰

苯基硼酸、3-氰苯基硼酸、4-氰苯基硼酸、3-甲磺醯基苯基硼酸、3-((2-二甲胺基)-2-側氧基乙基)苯基硼酸、3-(二甲基胺甲磺基)苯基硼酸、3-乙氧基羰基苯基硼酸及其類似者。

「視情況經取代之雜芳基硼酸」之實例包括3-吡啶基硼酸、5-氟基-3-吡啶基硼酸、5-甲基-3-吡啶基硼酸、5-乙基-3-吡啶基硼酸、5-氰基-3-吡啶基硼酸、2-噻吩基硼酸、3-噻吩基硼酸、3-苯并噻吩基硼酸及其類似者。

【0077】 用於上文所提及之反應中之「溶劑」不受限制，只要其在反應中為惰性溶劑即可，且其實例包括水、醚(例如，二噁烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚)、鹵代烴(例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳)、芳族烴(例如，苯、甲苯及二甲苯)、C₁₋₆醇(例如，甲醇、乙醇及異丙醇)及極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲磺胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯三胺及乙腈)。此等溶劑單獨使用或作為其兩種或更多種之混合物使用。

【0078】 可基於已知的保護、脫保護及鈴木交叉偶合反應來適當地判定其他反應條件(反應溫度、反應時間等)。

【0079】 在與三環部分縮合之後，可使用本反應來擴增烴環或雜環。

【0080】 在上文所提及之等式中之各反應中，產物可在下一反應中用作反應溶液或其粗產物。然而，產物可根據習知方法與反應混合物分離，或容易地藉由常用分離手段純化。常用分離手段之實例包括再結晶、蒸餾及層析。

【0081】 上文所提及之步驟中之起始材料化合物、中間化合物及目標化合物及本發明之化合物[I]包括幾何異構體、立體異構體、光學異構體及互變異構體。各種異構體可藉由一般光學解析方法分離。其亦可藉由適當光學活性原料化合物製造。

【0082】 可根據由上文所描述之等式或與其類似之方法所指示的合成方法來製造本發明之化合物[I]。

【0083】 當未描述製造用於製造本發明之化合物[I]之原料化合物的特定方法時，原料化合物可為市售產品或可為根據本身已知之方法或與其類似之方法製造的產物。

【0084】 上文所提及之步驟中之起始材料化合物及目標化合物可以適當鹽形式使用。鹽之實例包括與在下文中例示為本發明之化合物[I]之鹽的鹽類似之彼等鹽。

【0085】 本發明之化合物[I]包括其鹽形式，包括酸加成鹽形式，或具有可視取代基之種類而形成之鹼的鹽。「酸」之實例包括無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等)；有機酸(例如，甲磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、乳酸等)；及其類似物。「鹼」之實例包括無機鹼(例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)；有機鹼(例如，甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、參(羥基甲基)甲胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、胍、吡啶、甲吡啶、膽鹼)等；銨鹽；及其類似物。此外，可形成具有以下胺基酸之鹽：諸如離胺酸、精胺酸、天冬胺酸、麩胺酸及其類似物。

【0086】 本發明亦涵蓋化合物[I]之各種水合物或溶劑合物及其鹽及

其晶體多晶型物質。

【0087】 本發明之化合物[I]包括其中一或多個原子經一或多個同位素取代之化合物。同位素之實例包括氘(^2H)、氚(^3H)、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 及其類似物。

【0088】 本發明之化合物[I]亦包括醫藥學上可接受之前藥。經修飾以形成前藥之取代基之實例包括反應性官能基，諸如-OH、-COOH、胺基及類似基團。此等官能基之修飾基團可適當地選自本說明書中之「取代基」。

【0089】 本發明之化合物[I]或其鹽可為共晶體或共晶體鹽。如本文中所使用之共晶體或共晶體鹽意謂在室溫下由兩種或更多種獨特固體構成之結晶材料，其中之每一者具有獨特的物理特性(例如，結構、熔點、熔融熱等)。可藉由應用已知共結晶方法來製造共晶體及共晶體鹽。

【0090】 本發明之化合物[I]或其鹽具有芳基烴受體拮抗劑活性且具有促進血小板自血小板祖細胞生成之功能。

本發明之化合物[I]或其鹽具有造血幹細胞增殖促進活性ES細胞至NK細胞之分化促進活性、T細胞分化活性、類風濕性關節炎惡化抑制活性、抗腫瘤活性、病毒活性、消炎活性(例如，異位性皮膚炎等)及神經保護活性。

【0091】 將在下文描述使用本發明之化合物[I]或其鹽來自血小板祖細胞生成血小板之方法。

【0092】 可藉由使用一或兩種或更多類型之本發明之化合物或其鹽、使巨核細胞(一種血小板祖細胞)或其祖細胞與一或多種本發明之化合物或其鹽接觸來生成血小板。本發明之化合物或鹽之濃度不受特別限制，

且可視化合物而適當地藉由熟習此項技術者來決定。舉例而言，其濃度在1 nM至10 nM、較佳10 nM至1 μ m範圍內，且進一步較佳為100 nM，其可超出此類範圍，只要展現所需作用即可。

【0093】 此外，本發明之化合物或其鹽可增加由巨核細胞生成之血小板的量。儘管與對照樣品相比，本發明之化合物或鹽可將血小板數目增加例如200%或更高、較佳300%或更高、進一步較佳500%或更高，但不限於此。

【0094】 本發明之化合物[I]或其鹽之添加時序不受特別限制，只要展現所需作用即可。舉例而言，將本發明之化合物[I]或鹽添加至巨核細胞或其祖細胞中。巨核細胞可為多核或多核，且多核巨核細胞可能正在生成血小板。如稍後描述，在藉由在未分化細胞而非巨核細胞中強制性表現至少一種選自由以下組成之群之基因：癌症基因、多梳基因、細胞凋亡抑制因子基因來生成永生化巨核細胞且隨後藉由繼續進行永生化巨核細胞之多核化(multinucleation)來終止強制表現的情況下，較佳在終止強制表現之後(包括在終止的同時)將本發明之化合物或其鹽添加至培養基中。

【0095】 已知細胞可用作在本發明中可用之巨核細胞，且可使用例如WO 2016/204256中所揭示之方法來製備永生化巨核細胞。

【0096】 巨核細胞或其祖細胞之來源不受特別限制，只要其具有生成血小板之能力即可，且其實例包括多能幹細胞，尤其經誘導之多能幹細胞(iPS細胞)或胚胎幹細胞(ES細胞)。iPS細胞及ES細胞之衍生不受特別限制，且其實例包括人類衍生之細胞。

【0097】 化合物或鹽可用與以下組合之作血小板生成促進劑：一或兩種或更多種血小板生成素(TPO)或TPO受體促效劑、一或兩種或更多種

Rho相關聯捲曲螺旋形成激酶(ROCK)抑制劑及/或一或兩種或更多種解整合素及金屬蛋白酶(ADAM)抑制劑及其類似物。除了此等組合以外，亦組合已知芳基烴受體拮抗劑，使得本發明之化合物或鹽可用作血小板生成促進劑。

【0098】 ROCK抑制劑之實例包括但不限於Y27632、Y39983、法舒地爾(fasudil)鹽酸鹽、利舒地爾(riipasudil)、SLX-2119、RKI-1447、氮雜吲哚(Azaindole) 1、SR-3677、星形孢菌素(staurosporine)、H1152二鹽酸鹽、AR-1 2286、INS-117548及其類似物。ROCK抑制劑之濃度不受特別限制，且可視化合物而適當地由熟習此項技術者來決定。舉例而言，其濃度在1.0 nM至1.0 mM、10 nM至0.1 mM、100 nM至0.1 mM或100 nM至0.01 mM範圍內，但其可超出此類範圍，只要發揮所需作用即可。

【0099】 血小板生成素包括血小板生成素(TPO)及人類重組性血小板生成素。TPO受體促效劑之實例包括但不限於TA-316及其類似物。TPO及人類重組性TPO之濃度不受特別限制，且可適當地由熟習此項技術者來決定。舉例而言，TPO及人類重組性TPO之濃度在0.5 ng/mL至5 µg/mL、較佳5至500 ng/mL範圍內且進一步較佳為50 ng/mL，但其可超出此類範圍，只要展現所需作用即可。TPO受體促效劑之濃度不受特別限制，且可視化合物而適當地由熟習此項技術者來決定。舉例而言，其濃度在0.1 ng/mL至1 mg /mL、較佳1 ng/mL至100 µg/mL且進一步較佳10 ng/mL至10 µg/mL範圍內，但其可超出此類範圍，只要展現所需作用即可。

【0100】 ADAM抑制劑之實例包括但不限於KP-457及其類似物。

ADAM抑制劑之濃度不受特別限制，且可視化合物而適當地由熟習此項技術者來決定。舉例而言，其濃度在1.0 nM至1.0 mM、較佳10 nM至0.1 mM且進一步較佳100 nM至0.1 mM範圍內，但其可超出此類範圍，只要展現所需作用即可。

【0101】 已知芳基烴受體拮抗劑之實例包括但不限於SR-1、GNF351、CH-223191、6,2',4'-三甲氧基黃酮(TMf)、3',4'-二甲氧基黃酮(DMF)及其類似物。

【0102】 本發明之化合物或其鹽可與一或兩種或更多種TPO或TPO受體促效劑、一或兩種或更多種ROCK抑制劑及/或一或兩種或更多種ADAM抑制劑及其類似物組合製成套組。除了此等組合以外，亦可組合已知芳基烴受體拮抗劑以製得套組。

【0103】 添加組合使用之化合物之時序不受特別限制，只要展現所需作用即可。可在將本發明之化合物或其鹽添加至培養基中之前、之後或同時將組合使用之化合物添加至培養基中。在藉由在細胞未分化而非巨核細胞中強制性地表現至少一種選自由以下組成之群之基因：癌症基因、多梳基因及細胞凋亡抑制因子基因來生成永生化巨核細胞且隨後藉由終止強制表現來繼續進行永生化巨核細胞之多核化的情況下，較佳在終止強制表現之後(包括在終止的同時)將化合物添加至培養基中。

【0104】 上文所提及之強制表現的時間量不受特別限制，且可適當地由熟習此項技術者來決定。此外，可在所強制之表現之後繼代培養細胞，且儘管對自繼代培養之最後一輪至終止強制表現之當日的時間量不存在特別限制，彼時間量可為例如1天、2天或3天或更多天。

【0105】 當在已終止強制表現之後將本發明之化合物或其鹽添加至

培養基中時，儘管自終止強制表現至將本發明之化合物或其鹽添加至培養基中之當日的時間量不受特別限制，可在本發明之化合物或其鹽存在之情況下在例如1天、2天或3天內開始培養。在本發明之化合物或其鹽存在之情況下培養細胞的時間段亦不受特定限制。通常，功能性血小板在將本發明之化合物或其鹽添加至培養基中後約第三天開始逐漸釋放，且血小板數目隨著培養天數的增加而增加。在本發明之化合物或其鹽存在之情況下，培養細胞的時間段為例如5至10天，但可縮短或延長培養之持續時間。可在培養時段期間將本發明之化合物或其鹽添加至於一或多種添加物中之培養基中。

【0106】 細胞培養條件可為在普通培養期間所用之彼等細胞培養條件。舉例而言，溫度可為約35°C至約42°C、較佳約36°C至約40°C或進一步較佳約37°C至約39°C之溫度，且可在5% CO₂及/或20% O₂存在之情況下進行培養。可藉由靜態培養或振盪培養來進行培養。在振盪培養之情況下對振盪速度不存在特別限制，且可使用例如10 rpm至200 rpm或較佳30 rpm至150 rpm之振盪速度。

【0107】 當使巨核細胞及/或其祖細胞與本發明之化合物或其鹽接觸且隨後進行培養時，獲得成熟的巨核細胞，且由其細胞質生成血小板。此處，巨核細胞之成熟係指使得巨核細胞能夠變為多核的且釋放血小板。

【0108】 當培養巨核細胞時，對所用培養基不存在特別限制，且可適當使用適用於自巨核細胞生成血小板之已知培養基或與其類似的培養基。舉例而言，用於培養動物細胞之培養基可製備為基底培養基。基底培養基之實例包括IMDM培養基、Medium 199、伊格爾最低必需培養基 (Eagle's minimum essential medium) (EMEM)、 α MEM、達爾伯克改良

伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium) (DMEM)、Ham's F12培養基、RPMI 1640 培養基、Fischer's培養基、Neurobasal培養基(Life Technologies Corporation)及其混合培養基。

【0109】 培養基可含有血清或血漿，或可不含血清。在使用血清之情況下，可使用胎牛血清(FBS)或人類血清。培養基可視需要含有一或多種物質，諸如白蛋白、胰島素、運鐵蛋白(transferrin)、硒、脂肪酸、痕量元素、2-巰基乙醇、硫醇甘油(thiolglycerol)、單硫代甘油(MTG)、脂質、胺基酸(諸如L-麩醯胺酸)、抗壞血酸、肝素、非必需胺基酸、維生素、生長因子、低分子量化合物、抗生素、抗氧化劑、丙酮酸、緩衝液、無機鹽或細胞介素。細胞介素為促進造血分化之蛋白質，且其實例包括VEGF、TPO、TPO受體促效劑、SCF、胰島素-運鐵蛋白-亞硒酸鹽(ITS)補充物、ADAM抑制劑及其類似物。

【0110】 本說明書中所引用之所有專利文獻及非專利文獻之揭示內容係以全文引用之方式併入於本說明書中。

【0111】

實例

藉由參考測試實例、參考實例實例在下文中詳細解釋本發明，該等實例不應被理解為限制性的，且可在本發明之範疇內改變本發明。

在本說明書中，可使用以下縮寫。

【0112】

縮寫	字語
REX	參考實例編號
EX	實例編號
STR	結構式(其中表示為「對掌性」之結構指示絕對組態。)
RProp	製造方法(數目指示使用對應原材料以與參考實例化合物相同的方式製造化合物，該參考實例化合物具有彼數目作為參考實例數目)

Prop	製造方法(數目指示使用對應原材料以與實例化合物相同的方式製造化合物，該實例化合物具有彼數目作為實例數目)
資料	性質資料 (NMR1： ¹ H-NMR (於DMSO-d ₆ 中) δ (ppm)；NMR2： ¹ H-NMR (於CDCl ₃ 中) δ (ppm)；MS：質譜)
9-BBN	9-硼雙環[3.3.1]壬烷
AcOEt	乙酸乙酯
AcOH	乙酸
AcOK	乙酸鉀
AcONa	乙酸鈉
BBr ₃	三溴化硼
n-BuLi	正丁基鋰
CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cs ₂ CO ₃	碳酸銨
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一烯
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯乙烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DHP	3,4-二氫-2H-吡喃
DIBAL	二異丁基氫化鋁
DIBOC	二碳酸二第三丁酯
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
HCl	鹽酸
Hexane	正己烷
HOBt	1-羥基苯并三唑
IPA	2-丙醇
IPE	二異丙醚
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
K ₃ PO ₄	磷酸鉀
KHCO ₃	碳酸氫鉀
KOH	氫氧化鉀
KOtBu	第三丁氧基鉀
LAH	氫化鋁鋰
LDA	二異丙胺基鋰
LHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
LiOH	氫氧化鋰

MCPBA	間氯過苯甲酸
MeCN	乙腈
MEK	2-丁酮
MeOH	甲醇
NaBH ₄	硼氫化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOtBu	第三丁醇鈉
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NCS	N-氯代二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啉酮
Pd2(dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)鈀(0)
Pd/C	攜載鈀之碳
PEG	聚乙二醇
PPTS	對甲苯磺酸吡錠
TCDI	1,1'-硫羰基二咪唑
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TPP	三苯膦
WSC	3-乙基-1-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
ZCl	氯甲酸苯甲酯
XPhos Pd G3	(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II)

【0113】 在以下實例中，「室溫」一般意謂約10℃至約35℃。除非另外規定，否則針對混合溶劑所指示之比率為體積混合比率。除非另外規定，否則%意謂wt%。

藉由傅里葉變換(Fourier-transform)類型NMR (Bruker AVANCE III 400 (400 MHz)及Bruker AVANCE III HD (500 MHz)中之任一者)量測¹HNMR (質子核磁共振譜圖)。

藉由LC/MS (ACQUITY UPLC H類別)量測質譜(MS)。作為離子化方法，使用ESI方法。該表指示實際量測值(實驗值)。一般而言，觀測到

分子態離子峰($[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ 等)。在鹽之情況下，一般觀測到游離形式之分子態離子峰或片段離子峰。

在矽膠管柱層析中，當指示為鹼性時，使用胺基丙基矽烷鍵結之矽膠。

化合物之絕對組態係藉由已知X射線晶體結構分析方法(例如，由Shigeru Ohba及Shigenobu Yano編寫之「Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis」，第1版, 1999)來判定或自Shi不對稱環氧化(Waldemar Adam、Rainer T. Fell、Chantu R. Saha-Moller及Cong-Gui Zhao：Tetrahedron：Asymmetry 1998, 9, 397-401；Yuanming Zhu、Yong Tu、Hongwu Yu、Yian Shi：Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440)之經驗規則來估計。

【0114】 [參考實例]

參考實例1

合成2-胺基-6-氯-9-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-7H-嘌呤-8-酮

在140°C下將於NMP (10 ml)中之2,5-二胺基-4,6-二氯嘧啶(10.0 g)及2-胺基-2-甲基-1-丙醇(11.7 ml)溶液攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt/MeOH)純化反應混合物。在0°C下向於THF (150 ml)中之產物溶液中添加CDI (19.9 g)，且將混合物攪拌1小時。至混合物中添加50% MeOH水溶液(300 ml)及5 N NaOH水溶液(44.7 ml)，且將混合物攪拌1小時。濃縮反應混合物，將5 N HCl水溶液添加至殘餘物中，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(10.9 g)。

【0115】 參考實例2

合成2-胺基-6-氯-9-(3-羥丙基)-7H-嘌呤-8-酮

在150°C下將於NMP (10 ml)中之2,5-二胺基-4,6-二氯嘧啶(1.00 g)、3-胺基-1-丙醇(0.86 ml)及DIPEA (2.44 ml)溶液攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt/MeOH)純化反應混合物。向於THF (15 ml)中之產物溶液中添加CDI (2.72 g)，且將混合物攪拌30分鐘。至混合物中添加50% MeOH水溶液(5 ml)及5 N NaOH水溶液(4.47 ml)，且將混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物，將5 N HCl水溶液添加至殘餘物中，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(1.11 g)。

【0116】 參考實例3

合成2-胺基-6-氯-9-(4-羥基-2-甲基丁-2-基)-7H-嘌呤-8-酮

在150°C下將於NMP (6 ml)中之2,5-二胺基-4,6-二氯嘧啶(1.20 g)、3-胺基-3-甲基-1-丁醇鹽酸鹽(1.03 g)及DIPEA (2.93 ml)溶液攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt/MeOH)純化反應混合物。向於THF (15 ml)中之產物溶液中添加CDI (2.17 g)，且將混合物攪拌30分鐘。至混合物中添加50% MeOH水溶液(20 ml)及5 N NaOH水溶液(5.36 ml)，且將混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物，將5 N HCl水溶液添加至殘餘物中，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(AcOEt/己烷)純化殘餘物以獲得目標化合物(345 mg)。

【0117】 參考實例7

合成4-氯-2-碘-9,9-二甲基-7,8-二氫嘌呤并[8,9-b][1,3]噁嗪

向於THF (5 ml)中之6-氯-9-(4-羥基-2-甲基丁-2-基)-2-碘-7H-嘌呤-8-酮(180 mg)溶液中添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(163 mg)及三苯膦(185 mg)，且在0°C下在氮氣氛圍下將混合物攪拌2小時。濃縮，且藉由管柱層

析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(163 mg)。

【0118】 參考實例8

合成4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑

在0°C下在氮氣氛圍下向於THF (200 ml)中之2-胺基-6-氯-9-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-7H-嘌呤-8-酮(10.90 g)及三苯膦(13.31 g)之懸浮液溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液) (26.7 ml)，且將混合物攪拌2小時。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。向於THF (200 ml)中之產物溶液中添加碘化銅(I) (8.06 g)、二碘甲烷(10.24 ml)及亞硝酸第三丁酯(7.55 ml)，且將混合物在60°C下攪拌5小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(9.29 mg)。

【0119】 參考實例10

合成(8R)-4-氯-8-甲基-7,8-二氫嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-2-胺

在140°C下將於NMP (3 ml)中之2,5-二胺基-4,6-二氯嘧啶(2.00 g)及(2R)-2-胺基-1-羥基丙烷(1.91 ml)溶液攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt/MeOH)純化反應混合物。在0°C下向於THF (30 ml)中之產物溶液中逐漸添加TCDI (5.58 g)，且將混合物攪拌30分鐘，且隨後在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，在0°C下向其中添加水，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(1.53 g)。

【0120】 參考實例13

合成4-氯-8,9-二氫-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁嗪-2-胺

在140°C下將2,5-二胺基-4,6-二氯嘧啶(1.00 g)及3-胺基-1-丙醇(0.940 ml)混合4小時。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt/MeOH)純化反應混

合物。在0℃下向於THF (10 ml)中之產物溶液中逐漸添加TCDI (2.49 g)，且將混合物攪拌30分鐘。所經攪拌混合物達至室溫，向其中添加DMF (15 ml)，且將混合物攪拌隔夜。向其中添加K₂CO₃ (0.93 g)，且將混合物攪拌1小時。濃縮反應混合物，向其中添加水，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。分散所得固體且用IPE洗滌以獲得目標化合物(646 mg)。

【0121】 參考實例14

合成4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑

在60℃下將於THF (30 ml)中之4-氯-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑-2-胺(1.93 g)、碘化銅(I) (1.44 g)、二碘甲烷(2.44 ml)及亞硝酸第三丁酯(1.35 ml)之懸浮液攪拌隔夜。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(1.63 mg)。

【0122】 參考實例19

合成4-氯-2-碘-7,8,9,10-四氫嘌呤并[8,9-b][1,3]噻氮呋

在140℃下將於NMP (1.5 ml)中之2,5-二氨基-4,6-二氯嘧啶(1.00 g)及4-氨基-1-丁醇(1.13 ml)溶液攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt/MeOH)純化反應混合物。在0℃下向於THF (15 ml)中之產物溶液中逐漸添加TCDI (2.49 g)，且將混合物攪拌30分鐘，且隨後在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，向其中添加水，且藉由過濾來收集固體沈澱物。將此固體沈澱物懸浮於THF/MeOH (3/1) (20 ml)中，在0℃下向其中逐滴添加5 N NaOH水溶液(2.24 ml)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且在0℃下將5 N HCl水溶液添加至殘餘物中。藉由過濾

來收集固體沈澱物。在0℃下向於THF (20 ml)中之產物溶液中逐滴添加三苯膦(1.47 g)及偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液) (2.94 ml)，且將混合物攪拌4小時。濃縮反應混合物，將水添加至殘餘物中，且用DCM萃取混合物。將有機層用飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。向於THF (20 ml)中之產物溶液中添加碘化銅(I) (1.06 g)、二碘甲烷(1.35 ml)及亞硝酸第三丁酯(1.00 ml)，且將混合物在60℃下攪拌3小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(196 mg)。

【0123】 參考實例20

合成4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑6-氧化物

向於THF/水(2/1) (3 ml)中之4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑(100 mg)溶液中添加Oxone (註冊商標) (184 mg)，且將混合物攪拌2小時。在60℃下將混合物攪拌1小時，隨後向反應混合物中添加水，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(70 mg)。

【0124】 參考實例21

合成(8R)-4-氯-2-碘-8-甲基-7,8-二氫嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑6-氧化物

向於DCM (4 ml)中之(8R)-4-氯-2-碘-8-甲基-7,8-二氫嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑(200 mg)溶液中添加MCPBA (180 mg)，且將混合物攪拌隔夜。向反應混合物中添加飽和NaHCO₃水溶液，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液

以獲得目標化合物(150 mg)。

【0125】 參考實例22

合成N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在0℃下向於DCM (150 ml)中之N-[2-(3-溴-4-羥苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(9.40 g)溶液中添加DIPEA (7.79 ml)及氯甲基甲醚(2.94 ml)，且將混合物在室溫下攪拌3天。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(10.9 g)。

【0126】 參考實例23

合成N-[2-[4-(甲氧基甲氧基)-3-苯基苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛圍下，將N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸酯(500 mg)、苯基硼酸(254 mg)、K₃PO₄ (589 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (113 mg)及DME/水(4/1) (5 ml)之混合物在回流下加熱5小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(455 mg)。

【0127】 參考實例27

合成N-[2-[3-(5-氰基-2-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛圍下，將N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(50mg)、5-氰基-2-氟苯基硼酸(29.8 mg)、XPhos Pd G3 (11.75 mg)、K₃PO₄ (58.9 mg)及THF/水(4/1) (2 ml)之混合物在回流下加熱隔夜。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(37 mg)。

【0128】 參考實例37

合成2-(2-氟苯基)-4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑-4-基)胺基]乙基]苯酚

在80℃下將於DMSO (1 ml)中之4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑(150 mg)、4-(2-胺基乙基)-2-(2-氟苯基)苯酚鹽酸鹽(172 mg)、DIPEA (0.22 ml)溶液攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化反應混合物以獲得目標化合物(135 mg)。

【0129】 參考實例46

合成2-(5-氟吡啶-3-基)-4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑-4-基)胺基]乙基]苯酚

在80℃下將於IPA (2 ml)中之4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻唑(100 mg)、4-(2-胺基乙基)-2-(5-氟吡啶-3-基)苯酚二鹽酸鹽(108 mg)及DIPEA (0.14 ml)之懸浮液攪拌隔夜。將水添加至混合物中，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(154 mg)。

【0130】 參考實例60

合成N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-碘-8,9-二氫-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻嗪-4-胺

在70℃下將於IPA/DMSO (5/1) (6 ml)中之4-氯-2-碘-8,9-二氫-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噻嗪(244 mg)、色胺鹽酸鹽(214 mg)及DIPEA (0.25 ml)溶液攪拌隔夜。向反應混合物中添加水，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(133 mg)。

【0131】 參考實例78

合成3-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]甲基]環丙基]吡啶-1-甲酸第三

丁酯

在氮氣氛圍下在-5°C下向於THF (10 ml)中之LAH (0.14 g)之懸浮液中逐滴添加濃硫酸(0.10 ml)，且將混合物攪拌30分鐘。其後，向其中逐滴添加於THF (5 ml)中之3-(1-氰基環丙基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.67 g)溶液，且將混合物在室溫下攪拌2小時。向其中添加50% THF水溶液及5 N NaOH水溶液，且經由矽藻土過濾混合物。將濾液用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。向EtOH (10 ml)之殘餘溶液中添加DIBOC (0.66 ml)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(0.30 g)。

【0132】 參考實例79

合成[1-(1H-吡啶-3-基)環丙基]甲胺鹽酸鹽

向於AcOEt/EtOH (1/1) (10 ml)中之3-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]甲基]環丙基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.30 g)溶液中添加4 N HCl/AcOEt (6 ml)，且在50°C下將混合物攪拌6小時。濃縮反應混合物以獲得目標化合物(0.18 g)。

【0133】 參考實例80

合成N-[2-[3-(2-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛圍下將N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(1.00 g)、2-氟苯基胺(621 mg)、Pd(PPh₃)₄ (160 mg)、Na₂CO₃ (883 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (10 ml)之混合物在90°C下攪拌6小時。向反應混合物中添加水，且用AcOEt萃取混合物。濃縮有機層，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(1.14 g)。

【0134】 參考實例81

合成N-[2-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛圍下將N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(500 mg)、2-氯苯基胺基甲酸(239 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (56.7 mg)、K₃PO₄ (589 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (5 ml)之混合物在90℃下攪拌2小時。向其中添加2-氯苯基胺基甲酸(195 mg)，且在90℃下將混合物攪拌4小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。在90℃下在氮氣氛圍下將產物、2-氯苯基胺基甲酸(434 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (56.7 mg)、K₃PO₄ (589 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (5 ml)之混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(487 mg)。

【0135】 參考實例90

合成N-[2-[3-(3-氰基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛圍下將N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(350 mg)、3-氰基苯基胺基甲酸(186 mg)、K₃PO₄ (412 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (39.7 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (5 ml)之混合物在90℃下攪拌4小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(366 mg)。

【0136】 參考實例100

合成N-[2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛圍下將N-[2-[3-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(600 mg)、5-氟吡啶-3-胺基甲酸(352 mg)、Pd(PPh₃)₄ (96 mg)、

Na₂CO₃ (530 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (10 ml)之混合物在90°C下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(643 mg)。

【0137】 參考實例106

合成4-(2-胺基乙基)-2-(2-氟苯基)苯酚鹽酸鹽

向於EtOH (5 ml)中之N-[2-[3-(2-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(1.14 g)溶液中添加4 N HCl/AcOEt (5 ml)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且隨後分散殘餘物且用己烷/AcOEt洗滌以獲得目標化合物(686 mg)。

【0138】 參考實例109

合成4-(2-胺基乙基)-2-(3-氯苯基)苯酚鹽酸鹽

向於EtOH (3 ml)中之N-[2-[3-(3-氯苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(534 mg)溶液中添加4 N HCl/AcOEt (3 ml)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物以獲得目標化合物(408 mg)。

【0139】 參考實例117

合成3-[5-(2-胺基乙基)-2-羥苯基]苯甲腈鹽酸鹽

向於EtOH (2 ml)中之N-[2-[3-(3-氰基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(364 mg)溶液中添加4 N HCl/AcOEt (2 ml)，且將混合物在室溫下攪拌7小時。濃縮反應混合物以獲得目標化合物(242 mg)。

【0140】 參考實例127

合成4-(2-胺基乙基)-2-(5-氟吡啶-3-基)苯酚二鹽酸鹽

向於EtOH (4 ml)中之N-[2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲氧基)苯

基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(641 mg)溶液中添加4 N HCl/AcOEt (4 ml)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且隨後分散殘餘物且用己烷/AcOEt洗滌以獲得目標化合物(477 mg)。

【0141】 參考實例132

合成3-[5-(2-胺基乙基)-2-羥苯基]-N,N-二甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

向於EtOH (7 ml)中之3-[2-(甲氧基甲氧基)-5-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]乙基]苯基]苯甲酸乙酯(758 mg)溶液中添加5 N NaOH水溶液(0.642 ml)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。向其中添加5 N NaOH水溶液(0.642 ml)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。向反應混合物中添加5 N HCl水溶液(1.3 ml)及水，且用AcOEt萃取混合物。濃縮有機層，將殘餘物溶解於DMF (7 ml)中，向其中添加WSC鹽酸鹽(462 mg)、HOBt (326 mg)及50%二甲胺水溶液(0.488 ml)，且將混合物在室溫下攪拌3天。向反應混合物中添加水，且用AcOEt萃取混合物。將用水及飽和生理食鹽水洗滌，且隨後濃縮。將殘餘物溶解於EtOH (4 ml)中，向其中添加4 N HCl/AcOEt (4 ml)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。濃縮反應混合物以獲得目標化合物(589 mg)。

【0142】 參考實例142

合成3-[2-羥基-5-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯基]苯甲腈

在80°C 將於IPA (2 ml)中之4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑(150 mg)、3-[5-(2-胺基乙基)-2-羥苯基]苯甲腈鹽酸鹽(153 mg)及DIPEA (0.22 ml)之懸浮液攪拌隔夜。將水添加至混合物中，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(211 mg)。

【0143】 參考實例146

合成4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]-2-噻吩-2-基苯酚

將4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑(200 mg)、4-(2-胺基乙基)-2-噻吩-2-基苯酚鹽酸鹽(207 mg)及IPA (2 ml)混合，向其中添加DIPEA (0.298 ml)，且在80℃下將混合物攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且隨後藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(223 mg)。

【0144】 參考實例152

合成2-(5-氟吡啶-3-基)-4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯酚

在80℃下將於IPA (3 ml)中之4-氯-2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑(200 mg)、4-(2-胺基乙基)-2-(5-氟吡啶-3-基)苯酚二鹽酸鹽(226 mg)及DIPEA (0.30 ml)溶液攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(212 mg)。

【0145】 參考實例159

合成N-[2-(3-溴-4-苯基甲氧基苯基)乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺

向於DMF (1 ml)中之2-溴-4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]苯酚(107 mg)溶液中添加K₂CO₃ (38.5 mg)及苯甲基溴(0.028 ml)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。將水及IPE添加至反應混合物中，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(111 mg)。

【0146】 參考實例160

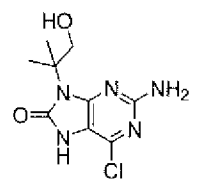
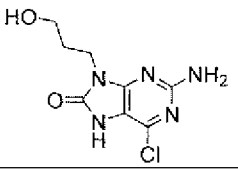
合成2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[2-[3-(3-甲氧基苯基)-4-苯基甲氧基苯基]乙基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺

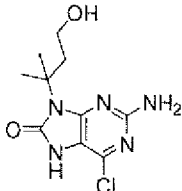
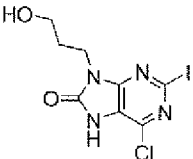
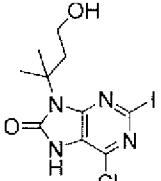
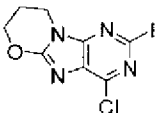
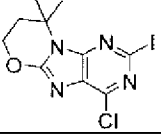
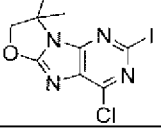
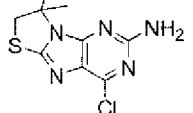
在氮氣氛圍下將N-[2-(3-溴-4-苯基甲氧基苯基)乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺(109 mg)、3-甲氧基苯基酮酸(30.9 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (7.6 mg)、K₃PO₄ (79.0 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (1 ml)之混合物在90℃下攪拌3小時。向其中添加3-甲氧基苯基酮酸(25.3 mg)，且在90℃下將混合物攪拌隔夜。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化反應混合物以獲得目標化合物(104 mg)。

【0147】 以與在參考實例1至3、7、8、10、13、14、19至23、27、37、46、60、78至81、90、100、106、109、117、127、132、142、146、152、159及160中相同之方式製造參考實例4至6、9、11、12、15至18、24至26、28至36、38至45、47至59、61至77、82至89、91至99、101至105、107、108、110至116、118至126、128至131、133至141、143至145、147至151、153至158及161至167之化合物。參考實例1至167之化合物的結構式及物理化學資料顯示於表1-1至1-29中。

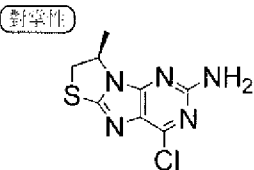
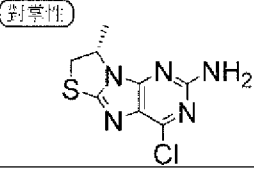
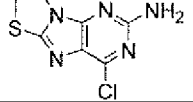
【0148】

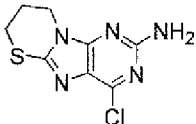
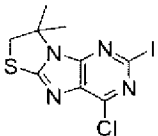
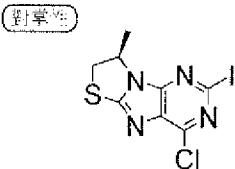
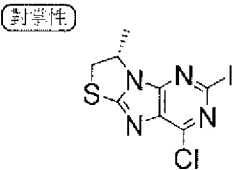
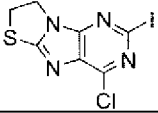
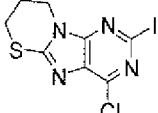
[表1-1]

REX	STR	RProp	資料
1		1	NMR1(500 MHz); 11.16 (1H, s), 6.48 (2H, s), 4.87 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.79 (2H, d, J=6.6 Hz), 1.60 (6H, s)。
2		2	NMR1(500 MHz); 11.23 (1H, s), 6.61 (2H, s), 4.55 (1H, t, J=5.1 Hz), 3.77-3.70 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=5.4 Hz), 1.84-1.74 (2H, m)。

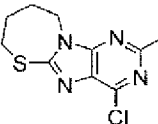
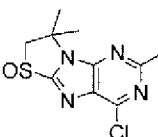
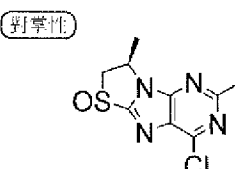
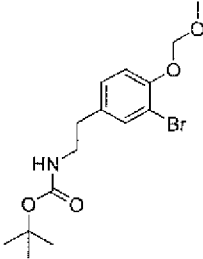
3		3	NMR1(500 MHz); 11.09 (1H, s), 6.42 (2H, s), 4.31 (1H, t, J=4.9 Hz), 3.39 (2H, td, J=7.0, 4.2 Hz), 2.20 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.72 (6H, s) °
4		14	NMR1(500 MHz); 12.15 (1H, s), 4.53 (1H, t, J=5.0 Hz), 3.84-3.79 (2H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m) °
5		14	NMR1(500 MHz); 12.04 (1H, s), 4.29 (1H, t, J=4.8 Hz), 3.42 (2H, td, J=6.7, 4.8 Hz), 2.17 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.73 (6H, s) °
6		7	NMR2(500 MHz); 4.66-4.60 (2H, m), 4.27-4.21 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m) °
7		7	NMR2(500 MHz); 4.62-4.55 (2H, m), 2.25-2.19 (2H, m), 1.83 (6H, s) °
8		8	NMR1(500 MHz); 5.02 (2H, s), 1.68 (6H, s) °
9		10	NMR1(500 MHz); 6.79 (2H, s), 3.84 (2H, s), 1.67 (6H, s) °

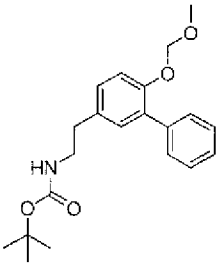
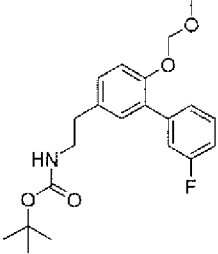
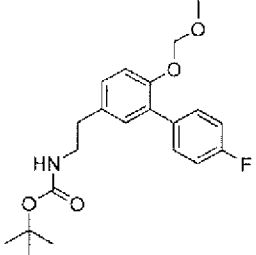
[表1-2]

REX	STR	RProp	資料
10		10	NMR1(500 MHz); 6.81 (2H, s), 4.81-4.71 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=11.3, 5.2 Hz), 1.53 (3H, d, J=6.3 Hz) °
11		10	NMR1(500 MHz); 6.82 (2H, s), 4.81-4.71 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=11.3, 5.2 Hz), 1.53 (3H, d, J=6.4 Hz) °
12		10	NMR1(500 MHz); 6.82 (2H, s), 4.25-4.19 (2H, m), 4.04-3.98 (2H, m) °

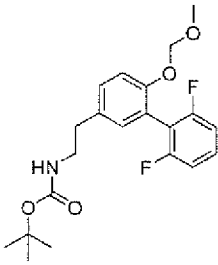
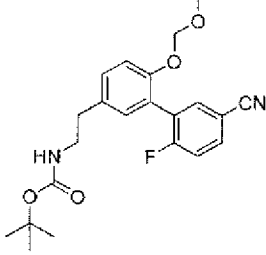
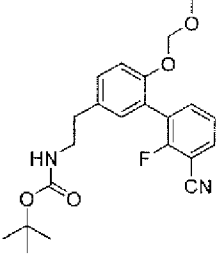
13		13	NMR1(500 MHz); 6.80 (2H, s), 4.08-4.03 (2H, m), 3.30-3.26 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m) °
14		14	NMR1(500 MHz); 3.95 (2H, s), 1.72 (6H, s) °
15		14	NMR1(500 MHz); 5.01-4.90 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=11.3, 7.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J=11.3, 6.1 Hz), 1.60 (3H, d, J=6.4 Hz) °
16		14	NMR1(500 MHz); 5.01-4.90 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=11.3, 7.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J=11.3, 6.2 Hz), 1.60 (3H, d, J=6.3 Hz) °
17		14	NMR1(500 MHz); 4.42 (2H, dd, J=8.1, 6.7 Hz), 4.10 (2H, dd, J=8.1, 6.7 Hz) °
18		14	NMR1(500 MHz); 4.26-4.20 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H) °

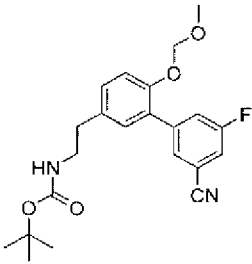
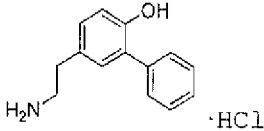
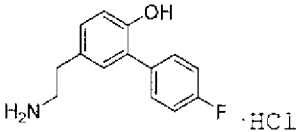
[表1-3]

REX	STR	RProp	資料
19		19	NMR1(500 MHz); 4.36-4.30 (2H, m), 3.13-3.07 (2H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.94-1.86 (2H, m) °
20		20	NMR1(500 MHz); 3.98 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.91 (1H, d, J=14.3 Hz), 1.84 (6H, s) °
21		21	NMR1(500 MHz); 5.41-5.10 (1H, m), 4.34-4.03 (1H, m), 3.83-3.66 (1H, m), 1.79-1.73 (3H, m). MS m/z 369.13, 371.05 (M+1) °
22		22	NMR2(500 MHz); 7.38 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.11-7.03 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.53 (1H, s), 3.52 (3H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s) °

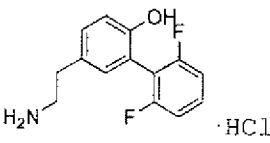
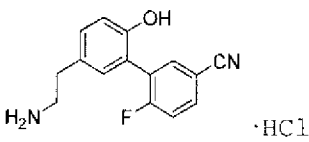
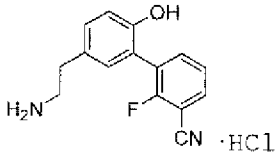
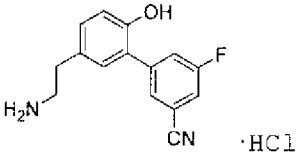
23		23	NMR2(500 MHz); 7.54-7.48 (2H, m), 7.44-7.37 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.09 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.41-3.34 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
24		23	NMR2(500 MHz); 7.40-7.32 (1H, m), 7.30-7.23 (2H, m), 7.18-7.11 (3H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.40-3.34 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °
25		23	NMR2(500 MHz); 7.52-7.44 (2H, m), 7.17-7.05 (5H, m), 5.09 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.41-3.33 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °

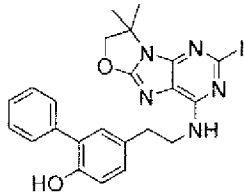
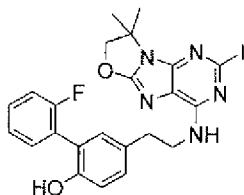
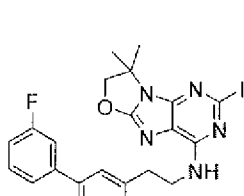
[表1-4]

REX	STR	RProp	資料
26		27	NMR2(400 MHz); 7.36-7.26 (1H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.01-6.90 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
27		27	NMR2(500 MHz); 7.72-7.62 (2H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 7.07 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.59 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
28		27	NMR2(500 MHz); 7.65-7.56 (2H, m), 7.30 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.25-7.17 (2H, m), 7.07 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °

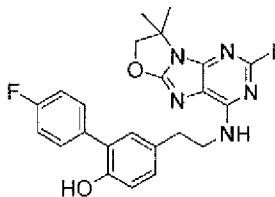
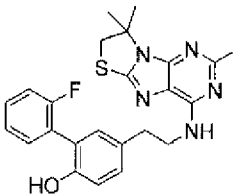
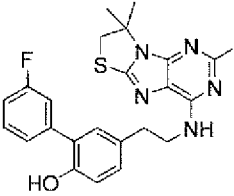
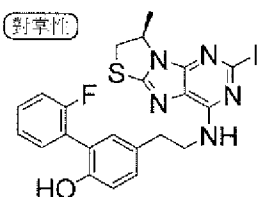
29		27	NMR2(400 MHz); 7.63 (1H, t, J=1.5 Hz), 7.52-7.48 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.19 (2H, s), 7.11 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.41 (3H, s), 3.40-3.30 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °
30		106	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.90 (3H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.43-7.36 (2H, m), 7.33-7.26 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.84-2.77 (2H, m) °
31		106	NMR1(500 MHz); 9.59 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.63-7.55 (2H, m), 7.26-7.18 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.06-2.96 (2H, m), 2.85-2.78 (2H, m) °

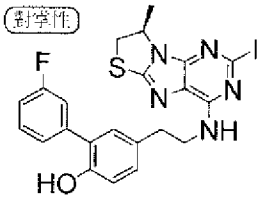
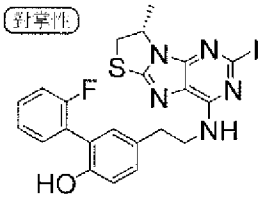
[表1-5]

REX	STR	RProp	資料
32		109	NMR1(500 MHz); 9.68 (1H, s), 7.99 (3H, s), 7.48-7.40 (1H, m), 7.17-7.11 (3H, m), 7.08-7.04 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.03-2.96 (2H, m), 2.85-2.79 (2H, m) °
33		109	NMR1(400 MHz); 9.79 (1H, s), 8.00-7.88 (5H, m), 7.53-7.47 (1H, m), 7.19-7.10 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.08-2.95 (2H, m), 2.86-2.77 (2H, m) °
34		109	NMR1(400 MHz); 9.81 (1H, s), 7.99-7.88 (4H, m), 7.77 (1H, td, J=7.6, 1.8 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.20-7.10 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.06-2.95 (2H, m), 2.86-2.78 (2H, m) °
35		109	NMR1(400 MHz); 10.01 (1H, s), 7.99 (3H, s), 7.92 (1H, t, J=1.4 Hz), 7.87-7.75 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.04 (2H, brs), 2.87-2.79 (2H, m) °

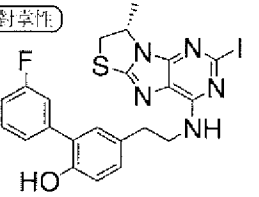
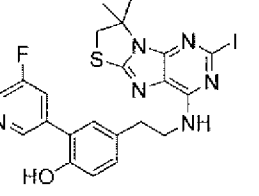
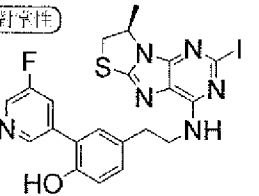
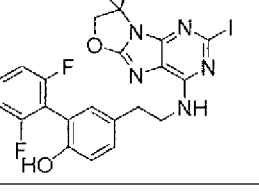
36		46	NMR2(500 MHz); 7.50-7.44 (4H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 5.41 (1H, s), 5.37 (1H, s), 4.72 (2H, s), 3.83 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.72 (6H, s) °
37		37	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.40-7.28 (2H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 7.02 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.89-3.47 (2H, m), 2.83-2.75 (2H, m), 1.60 (6H, s) °
38		37	NMR1(500 MHz); 9.49 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.46-7.38 (1H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, td, J=8.6, 2.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.50 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °

[表1-6]

REX	STR	RProp	資料
39		37	NMR1(500 MHz); 9.39 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.49 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °
40		37	NMR2(500 MHz); 7.39-7.30 (2H, m), 7.21 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.18-7.10 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.07 (1H, s), 5.69 (1H, s), 3.81 (2H, brs), 3.65 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.77 (6H, s) °
41		37	NMR2(500 MHz); 7.43-7.35 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.12-7.00 (3H, m), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.17 (1H, s), 5.87 (1H, s), 3.91-3.73 (2H, m), 3.67 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.78 (6H, s) °
42		37	NMR2(500 MHz); 7.37-7.28 (2H, m), 7.19 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 7.16-7.06 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.61 (1H, s), 5.78 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=11.2, 7.3 Hz), 3.80 (2H, s), 3.47 (1H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.63 (3H, d, J=6.3

			Hz) °
43		37	NMR2(500 MHz); 7.97 (1H, s), 7.34-7.24 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.03-6.92 (3H, m), 6.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.04 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=11.2, 7.3 Hz), 3.75 (2H, s), 3.48 (1H, dd, J=11.2, 4.7 Hz), 2.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.63 (3H, d, J=6.4 Hz) °
44		37	NMR2(500 MHz); 7.35-7.27 (2H, m), 7.18 (1H, td, J=7.5, 1.3 Hz), 7.14-7.04 (3H, m), 6.96-6.77 (2H, m), 5.84 (1H, s), 4.85-4.75 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.79 (2H, s), 3.47 (1H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.62 (3H, d, J=6.4 Hz) °

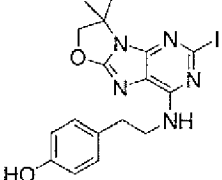
[表1-7]

REX	STR	RProp	資料
45		37	NMR2(500 MHz); 7.75 (1H, s), 7.35-7.27 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.09-6.93 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.99 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.76 (2H, s), 3.48 (1H, dd, J=11.2, 4.7 Hz), 2.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.63 (3H, d, J=6.4 Hz) °
46		46	NMR1(500 MHz); 9.77 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.96-7.90 (1H, m), 7.83 (1H, dt, J=10.4, 2.3 Hz), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.82 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s) °
47		46	NMR1(500 MHz); 9.77 (1H, s), 8.62-8.59 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.94 (1H, s), 7.86-7.79 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.2, 2.8 Hz), 4.84-4.75 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.3, 7.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=11.2, 5.4 Hz), 3.59 (2H, s), 2.82 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.51 (3H, d, J=6.3 Hz) °
48		46	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.47-7.38 (1H, m), 7.16-7.08 (3H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.85 (2H, s), 3.53 (2H, s), 2.78 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.60 (6H, s) °

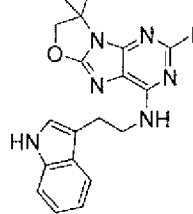
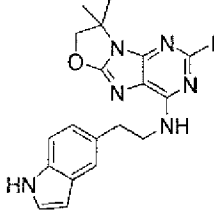
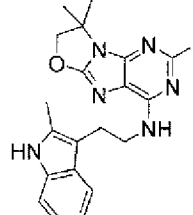
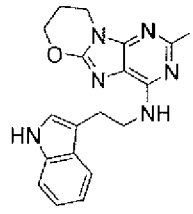
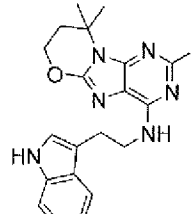
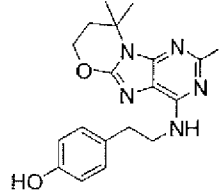
49		46	NMR1(500 MHz); 9.60 (1H, s), 7.95-7.81 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.48 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.17-7.09 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.61 (6H, s) °
50		46	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.09 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °

[表1-8]

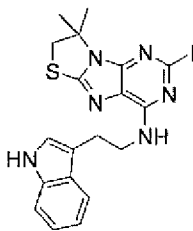
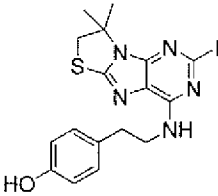
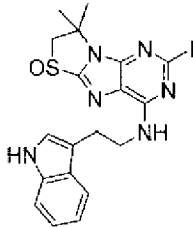
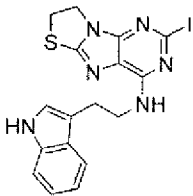
REX	STR	RProp	資料
51		46	NMR1(500 MHz); 9.65 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.78-7.72 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.84 (2H, s), 3.96-3.50 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.60 (6H, s) °
52		37	NMR2(500 MHz); 7.40-7.32 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.19-7.08 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.16 (1H, s), 5.61 (1H, s), 3.90-3.76 (2H, m), 3.67 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.59 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.95 (3H, s), 1.90 (3H, s) °
53		37	NMR2(500 MHz); 7.44-7.36 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.21-6.98 (4H, m), 6.88 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.18 (1H, s), 5.88 (1H, s), 3.89-3.77 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.60 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.97-2.85 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.90 (3H, s) °
54		46	NMR1(500 MHz); 9.03 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.85 (2H, s), 3.59-3.41 (2H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.61 (6H, s) °
55		37	MS m/z 493.42, 493.10 (M+1) °

56		37	NMR1(500 MHz); 9.18 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.06-7.00 (2H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 4.85 (2H, s), 3.87-3.43 (2H, m), 2.76-2.69 (2H, m), 1.61 (6H, s) °
----	---	----	---

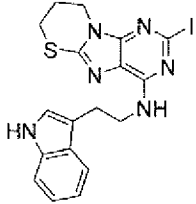
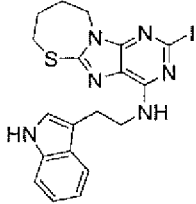
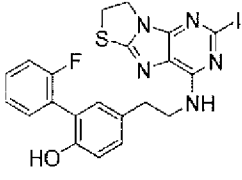
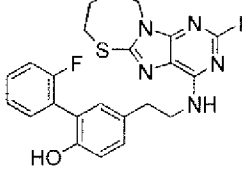
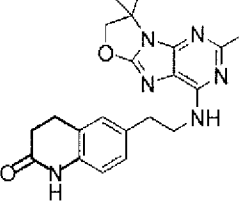
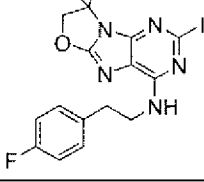
[表1-9]

REX	STR	RProp	資料
57		37	NMR1(500 MHz); 10.80 (1H, s), 7.83-7.70 (2H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.99 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.86 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.98-2.91 (2H, m), 1.62 (6H, s) °
58		37	NMR1(500 MHz); 10.97 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.33-7.26 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 6.37-6.32 (1H, m), 4.85 (2H, s), 3.94-3.46 (2H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 1.61 (6H, s) °
59		37	NMR2(500 MHz); 7.84 (1H, s), 7.64-7.58 (1H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 5.62 (1H, s), 4.70 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 1.72 (6H, s) °
60		60	NMR2(500 MHz); 8.21 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 7.34 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.22-7.15 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.63 (1H, s), 4.50-4.44 (2H, m), 4.12-4.05 (2H, m), 3.93 (2H, s), 3.11-3.04 (2H, m), 2.28-2.20 (2H, m) °
61		60	NMR2(500 MHz); 8.08 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.45 (1H, s), 4.46-4.40 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.12-3.04 (2H, m), 2.15-2.09 (2H, m), 1.76 (6H, s) °
62		60	NMR2(500 MHz); 7.80 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.68 (2H, d, J=8.0 Hz), 5.69 (1H, s), 4.48-4.42 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.17-2.10 (2H, m), 1.78 (6H, s) °

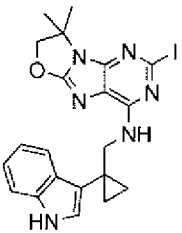
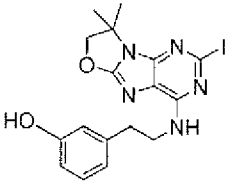
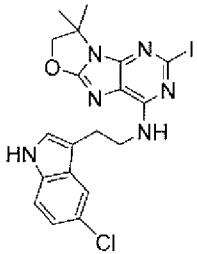
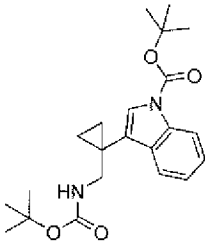
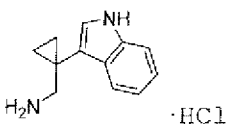
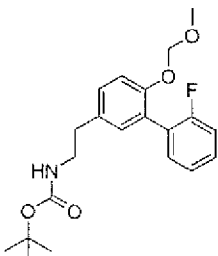
[表1-10]

REX	STR	RProp	資料
63		37	NMR1(500 MHz); 10.80 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.80-7.75 (1H, m), 7.33 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.00 (1H, t, J=7.3 Hz), 3.85 (2H, s), 3.62 (2H, s), 2.96 (2H, t, J=7.8 Hz), 1.67 (6H, s) °
64		60	NMR1(500 MHz); 9.17 (1H, s), 7.89 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.77-2.70 (2H, m), 1.65 (6H, s) °
65		60	MS m/z 507.25 (M+1) °
66		37	NMR2(500 MHz); 8.07 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.35 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.24-7.16 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.81 (1H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.92 (2H, s), 3.45 (1H, dd, J=11.1, 4.6 Hz), 3.11-3.05 (2H, m), 1.62 (3H, d, J=6.3 Hz) °
67		37	NMR2(500 MHz); 8.37 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.1, 1.1 Hz), 7.22-7.16 (1H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.95 (1H, s), 4.26 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.99-3.81 (4H, m), 3.09 (2H, t, J=6.9 Hz) °
68		37	NMR2(500 MHz); 8.10 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.34 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.87 (1H, s), 4.81-4.72 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J=11.2, 7.3 Hz), 3.91 (2H, s), 3.44 (1H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 3.11-3.04 (2H, m), 1.61 (3H, d, J=6.4 Hz) °

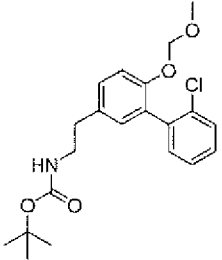
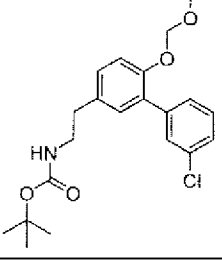
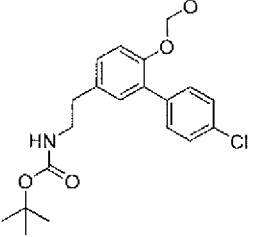
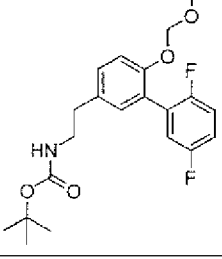
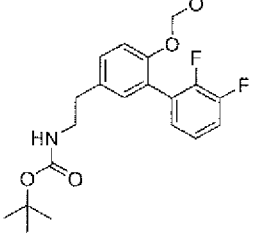
[表1-11]

REX	STR	RProp	資料
69		37	NMR2(400 MHz); 8.07 (1H, s), 7.74-7.67 (1H, m), 7.35 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.24-7.15 (1H, m), 7.18-7.09 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.78 (1H, s), 4.21-4.14 (2H, m), 3.93 (2H, s), 3.23-3.16 (2H, m), 3.12-3.04 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m) °
70		37	NMR2(500 MHz); 8.06 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 7.36 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.89 (1H, s), 4.37-4.31 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.10 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.89-2.83 (2H, m), 2.26-2.18 (2H, m), 1.89-1.79 (2H, m) °
71		46	NMR1(400 MHz); 9.35 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.41-7.15 (4H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.07-6.94 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 1.1 Hz), 4.27 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.83-3.49 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz) °
72		46	NMR1(400 MHz); 9.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.41-7.26 (2H, m), 7.26-7.15 (2H, m), 7.14-6.93 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz), 4.23-4.17 (2H, m), 4.08-3.53 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.13-2.09 (2H, m), 1.81-1.77 (2H, m) °
73		37	NMR1(500 MHz); 9.99 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.46 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.79-2.73 (2H, m), 2.45-2.39 (2H, m), 1.61 (6H, s) °
74		37	NMR2(500 MHz); 7.24-7.14 (2H, m), 7.01-6.96 (2H, m), 5.37 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.95-2.85 (2H, m), 1.73 (6H, s) °

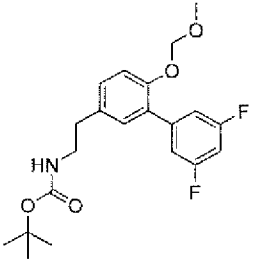
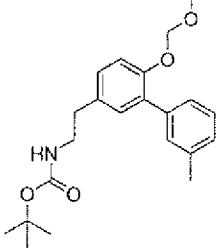
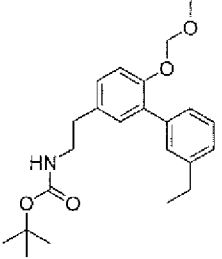
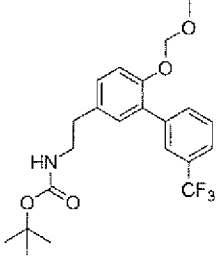
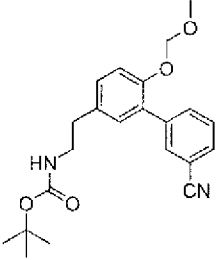
[表1-12]

REX	STR	RProp	資料
75		37	NMR2(500 MHz); 8.03 (1H, s), 7.78 (1H, dt, J=8.0, 1.0 Hz), 7.34 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 5.41 (1H, s), 4.67 (2H, s), 3.77 (2H, s), 1.68 (6H, s), 0.99-0.91 (2H, m), 0.94-0.81 (2H, m) °
76		37	NMR2(500 MHz); 7.13 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, s), 6.76 (1H, dt, J=7.6, 1.2 Hz), 6.72 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.70-6.65 (1H, m), 5.58 (1H, s), 4.74 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.73 (6H, s) °
77		37	NMR2(500 MHz); 8.11 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.50 (1H, s), 4.71 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.72 (6H, s) °
78		78	NMR2(400 MHz); 8.12 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.35-7.29 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 4.57 (1H, s), 3.34 (2H, d, J=5.8 Hz), 1.67 (9H, s), 1.39 (9H, s), 0.92-0.80 (4H, m) °
79		79	NMR1(500 MHz); 11.05 (1H, s), 7.85 (3H, s), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.02 (1H, t, J=7.4 Hz), 3.02-2.95 (2H, m), 1.01-0.95 (2H, m), 0.87-0.79 (2H, m) °
80		80	NMR2(500 MHz); 7.37-7.28 (2H, m), 7.23-7.07 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.45-3.31 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °

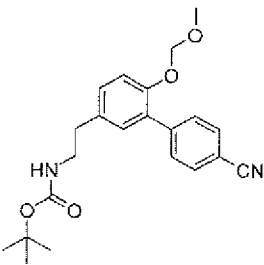
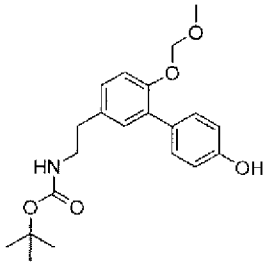
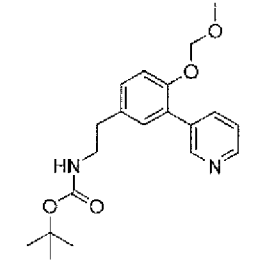
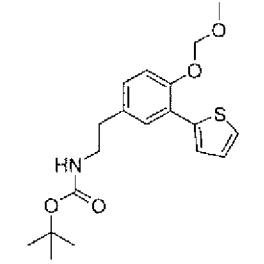
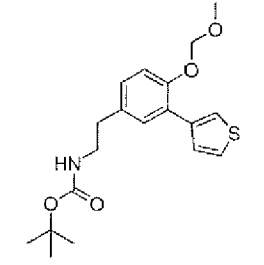
[表1-13]

REX	STR	RProp	資料
81		81	NMR2(500 MHz); 7.49-7.42 (1H, m), 7.32-7.26 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=1.3 Hz), 7.03 (1H, s), 5.07 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.42-3.31 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.43 (9H, s) °
82		23	NMR2(500 MHz); 7.51 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.40 (1H, dt, J=7.5, 1.6 Hz), 7.37-7.27 (2H, m), 7.18-7.10 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.43-3.31 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.43 (9H, s) °
83		23	NMR2(500 MHz); 7.48-7.43 (2H, m), 7.40-7.35 (2H, m), 7.17-7.09 (3H, m), 5.10 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.45-3.30 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °
84		81	NMR2(500 MHz); 7.21-7.15 (2H, m), 7.13-6.95 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.41-3.34 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
85		81	NMR2(500 MHz); 7.20-7.06 (6H, m), 5.12 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.42-3.35 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °

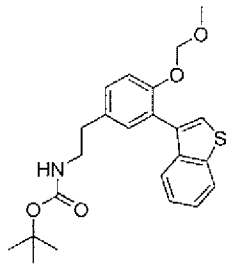
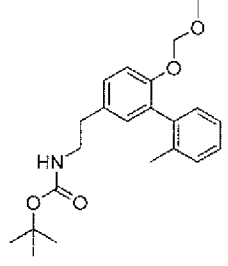
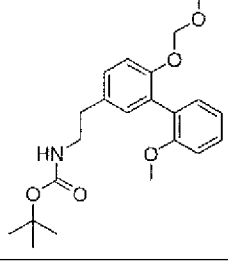
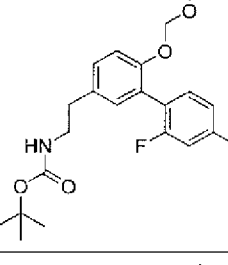
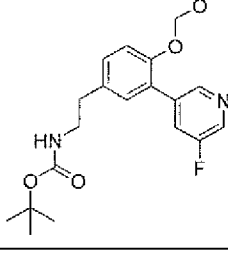
[表1-14]

REX	STR	RProp	資料
86		23	NMR2(500 MHz); 7.19-7.10 (3H, m), 7.10-7.02 (2H, m), 6.82-6.73 (1H, m), 5.13 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.43-3.35 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
87		23	NMR2(500 MHz); 7.35-7.24 (3H, m), 7.18-7.07 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.45-3.28 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.40 (3H, s), 1.43 (9H, s) °
88		23	NMR2(500 MHz); 7.36-7.29 (3H, m), 7.21-7.06 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.46-3.30 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.43 (9H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz) °
89		23	NMR2(500 MHz); 7.81-7.76 (1H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.18-7.12 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.46-3.30 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
90		90	NMR2(500 MHz); 7.83 (1H, t, J=1.7 Hz), 7.74 (1H, dt, J=7.9, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.19-7.15 (2H, m), 7.12 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.41-3.34 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °

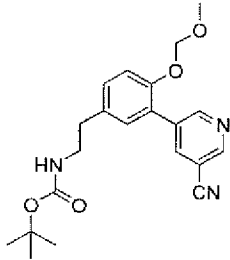
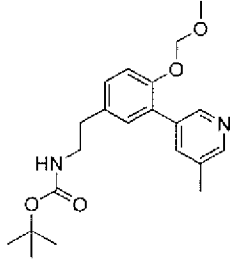
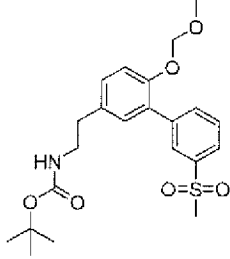
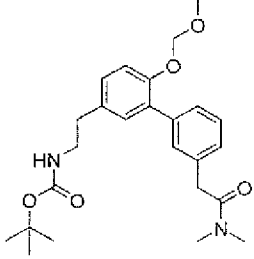
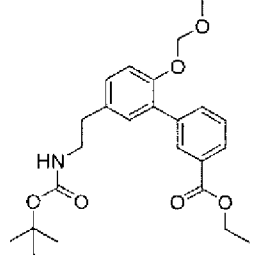
[表1-15]

REX	STR	RProp	資料
91		23	NMR2(500 MHz); 7.72-7.67 (2H, m), 7.66-7.60 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=1.3 Hz), 7.13 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.44-3.32 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
92		23	NMR2(500 MHz); 7.43-7.37 (2H, m), 7.16-7.04 (3H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 5.23 (1H, s), 5.08 (2H, s), 4.59 (1H, s), 3.46-3.29 (5H, m), 2.77 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s) °
93		23	NMR2(500 MHz); 8.79-8.75 (1H, m), 8.59-8.54 (1H, m), 7.86-7.81 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.21-7.13 (3H, m), 5.13 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.43-3.34 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °
94		81	NMR2(400 MHz); 7.51-7.43 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=5.1, 1.1 Hz), 7.17-7.02 (3H, m), 5.25 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.50 (3H, s), 3.43-3.31 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s) °
95		23	NMR2(500 MHz); 7.57 (1H, dd, J=3.1, 1.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J=5.0, 1.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J=5.0, 3.0 Hz), 7.32-7.28 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 5.17 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.44 (3H, s), 3.39-3.36 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s) °

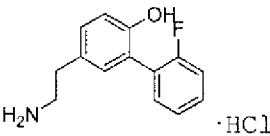
[表1-16]

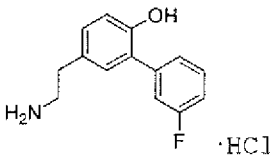
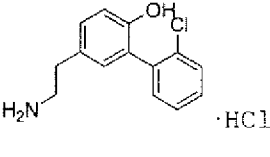
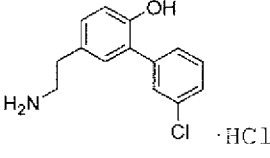
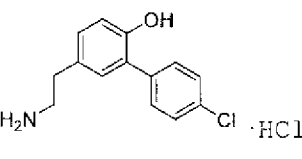
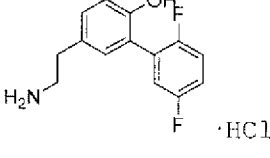
REX	STR	RProp	資料
96		23	NMR2(500 MHz); 7.94-7.87 (1H, m), 7.68-7.60 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.39-7.31 (2H, m), 7.24-7.17 (3H, m), 5.03 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.43-3.34 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s) °
97		80	NMR2(500 MHz); 7.25-7.10 (6H, m), 6.98 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.55 (1H, s), 3.39-3.33 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 1.43 (9H, s) °
98		80	NMR2(500 MHz); 7.37-7.28 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.4, 1.7 Hz), 7.19-6.94 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.59 (1H, s), 3.77 (3H, s), 3.44-3.31 (5H, m), 2.77 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s) °
99		80	NMR2(500 MHz); 7.34-7.26 (1H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.97-6.84 (2H, m), 5.10 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.43-3.30 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s) °
100		100	NMR2(500 MHz); 8.61-8.55 (1H, m), 8.45-8.41 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.15 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.42-3.36 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s) °

[表1-17]

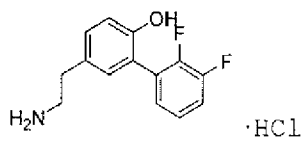
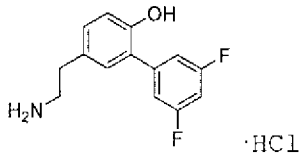
REX	STR	RProp	資料
101		23	NMR2(500 MHz); 8.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.13 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.26-7.18 (2H, m), 7.14 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.43-3.34 (5H, m), 2.81 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
102		23	NMR2(500 MHz); 8.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.41-8.37 (1H, m), 7.64-7.60 (1H, m), 7.20-7.11 (3H, m), 5.12 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.43-3.34 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.39 (3H, s), 1.43 (9H, s) °
103		23	NMR2(500 MHz); 8.14-8.10 (1H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.21-7.14 (3H, m), 5.13 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 3.09 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s) °
104		23	NMR2(500 MHz); 7.43-7.33 (3H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.16-7.08 (3H, m), 5.08 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.77 (2H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s) °
105		23	NMR2(500 MHz); 8.22-8.17 (1H, m), 8.04-7.98 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.19-7.11 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.42-3.33 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.1 Hz) °

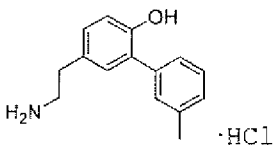
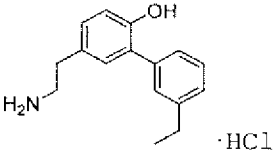
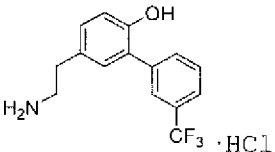
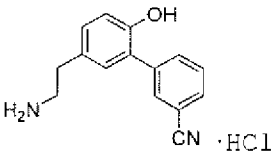
[表1-18]

REX	STR	RProp	資料
106		106	NMR1(500 MHz); 9.54 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.42-7.34 (2H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.95 (2H, m), 2.84-2.77

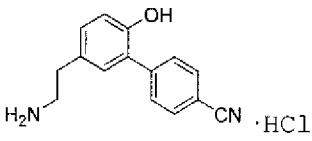
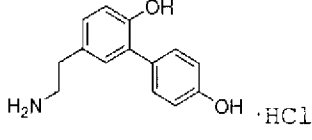
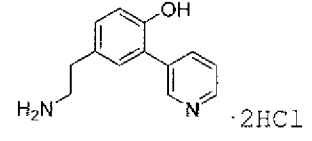
			(2H, m) °
107		106	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 7.82 (3H, s), 7.48-7.35 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.17-7.10 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.99 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz) °
108		106	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 7.85 (3H, s), 7.54-7.46 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.03-2.98 (2H, m), 2.82-2.76 (2H, m) °
109		109	NMR1(500 MHz); 9.72 (1H, s), 7.96 (3H, s), 7.62 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.58-7.51 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.41-7.34 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.03 (2H, s), 2.86-2.80 (2H, m) °
110		106	NMR1(500 MHz); 9.63 (1H, s), 7.86 (3H, s), 7.62-7.56 (2H, m), 7.49-7.42 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=8.2 Hz) °
111		109	NMR1(500 MHz); 9.70 (1H, s), 8.01 (3H, s), 7.31-7.19 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.96 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m) °

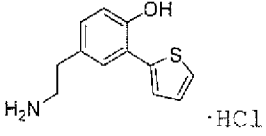
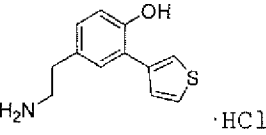
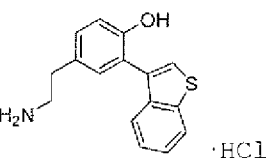
[表1-19]

REX	STR	RProp	資料
112		106	NMR1(500 MHz); 9.72 (1H, s), 8.04 (3H, s), 7.45-7.35 (1H, m), 7.28-7.17 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.05-2.95 (2H, m), 2.86-2.80 (2H, m) °
113		109	NMR1(500 MHz); 9.89 (1H, s), 8.02 (3H, s), 7.35-7.09 (5H, m), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.98 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.7 Hz) °

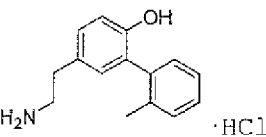
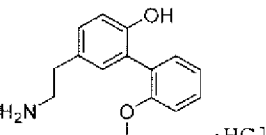
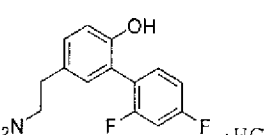
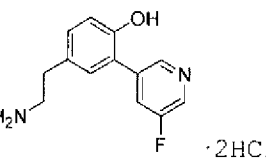
114		109	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 7.96 (3H, s), 7.37-7.32 (2H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.06-2.96 (2H, m), 2.85-2.79 (2H, m), 2.35 (3H, s) °
115		109	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 7.92 (3H, s), 7.41-7.34 (2H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.85-2.78 (2H, m), 2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.6 Hz) °
116		109	NMR1(500 MHz); 9.79 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.92-7.84 (2H, m), 7.70-7.62 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.7 Hz) °
117		117	NMR1(500 MHz); 9.81 (1H, s), 7.99 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.97-7.88 (4H, m), 7.77 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.98 (2H, m), 2.86-2.79 (2H, m) °

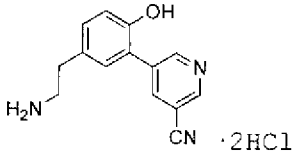
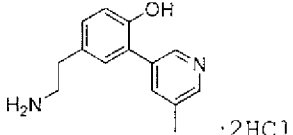
[表1-20]

REX	STR	RProp	資料
118		109	NMR1(500 MHz); 9.86 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.08-2.97 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.7 Hz) °
119		109	NMR1(500 MHz); 9.42 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.91 (3H, s), 7.40-7.31 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.82-6.75 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.82-2.75 (2H, m) °
120		109	NMR1(500 MHz); 10.29 (1H, s), 9.10-9.06 (1H, m), 8.82-8.77 (1H, m), 8.72-8.66 (1H, m), 8.08 (3H, s), 8.04-7.97 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.05 (1H, d,

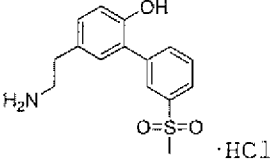
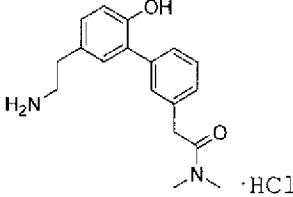
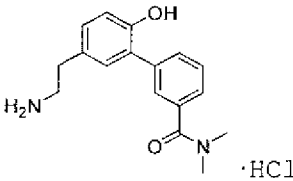
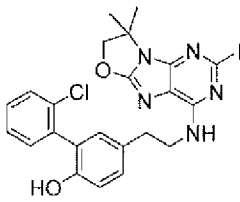
			J=8.3 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.90-2.83 (2H, m) °
121		109	NMR1(500 MHz); 10.23-10.19 (1H, m), 8.06 (3H, s), 7.60 (1H, dd, J=3.7, 1.2 Hz), 7.53-7.47 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 3.6 Hz), 7.06-6.93 (2H, m), 3.07-2.97 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m) °
122		109	NMR1(500 MHz); 9.76 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.7, 1.6 Hz), 7.58-7.52 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.84-2.78 (2H, m) °
123		106	NMR1(500 MHz); 9.53 (1H, s), 8.05-7.99 (1H, m), 7.86 (3H, s), 7.66 (1H, s), 7.65-7.58 (1H, m), 7.42-7.32 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.08-2.99 (2H, m), 2.86-2.79 (2H, m) °

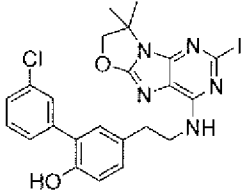
[表1-21]

REX	STR	RProp	資料
124		106	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 7.93 (3H, s), 7.25-7.16 (3H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.93-6.86 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.83-2.76 (2H, m), 2.12 (3H, s) °
125		106	NMR1(400 MHz); 9.10 (1H, s), 7.97 (3H, s), 7.35-7.26 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=7.4, 1.8 Hz), 7.08-6.89 (4H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.03-2.91 (2H, m), 2.82-2.74 (2H, m) °
126		106	NMR1(500 MHz); 9.60 (1H, s), 7.97 (3H, s), 7.46-7.37 (1H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.17-7.08 (2H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.95 (2H, m), 2.84-2.77 (2H, m) °
127		127	NMR1(500 MHz); 10.03 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.60-8.54 (1H, m), 8.04-7.97 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.88-2.81 (2H, m) °

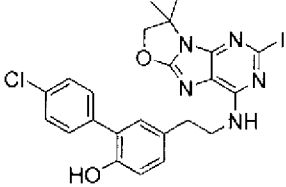
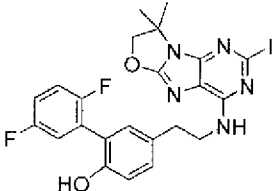
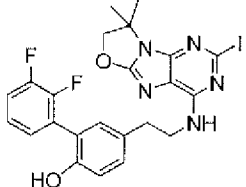
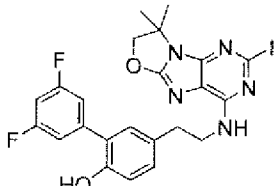
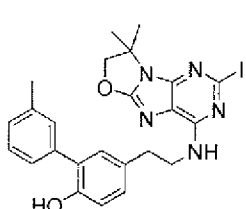
128		106	NMR1(500 MHz); 10.11 (1H, s), 9.09 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.96 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.50 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.10 (3H, s), 7.33 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.90-2.82 (2H, m) °
129		106	NMR1(500 MHz); 10.40 (1H, s), 8.98-8.94 (1H, m), 8.72 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.20 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.92-2.85 (2H, m), 2.54 (3H, s) °

[表1-22]

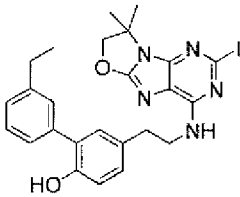
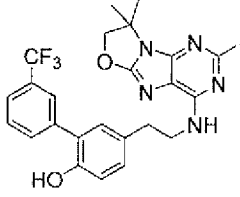
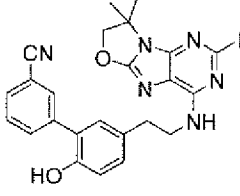
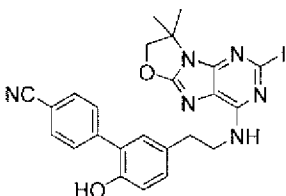
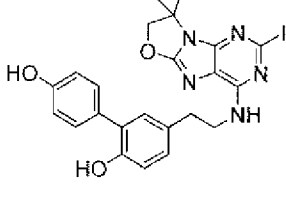
REX	STR	RProp	資料
130		106	NMR1(500 MHz); 9.80 (1H, s), 8.09 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.98-7.81 (5H, m), 7.69 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.25 (3H, s), 3.09-2.98 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m) °
131		109	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.44-7.38 (2H, m), 7.32 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.18-7.12 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.72 (2H, s), 3.05-2.95 (5H, m), 2.85-2.78 (5H, m) °
132		132	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 8.04 (3H, s), 7.66-7.61 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.92 (8H, m), 2.87-2.80 (2H, m) °
133		37	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.58-7.51 (1H, m), 7.44-7.37 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.00 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.97-3.52 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.67 (6H, s) °

134		37	NMR1(500 MHz); 9.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.59-7.55 (1H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.94-3.48 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.61 (6H, s) °
-----	---	----	---

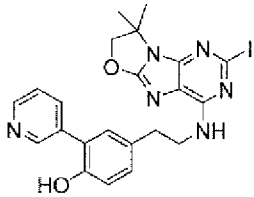
[表1-23]

REX	STR	RProp	資料
135		37	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.59-7.53 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.86 (2H, s), 3.92-3.50 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.61 (6H, s) °
136		37	NMR1(500 MHz); 9.49 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.30-7.02 (5H, m), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.84 (2H, s), 3.89-3.47 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
137		37	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.43-7.33 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 7.08-7.04 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.47 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
138		46	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.27-7.05 (5H, m), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.84 (2H, s), 3.91-3.48 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.60 (6H, s) °
139		46	NMR1(500 MHz); 9.27 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.34-7.29 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.13-7.07 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.93-3.47 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.61 (6H, s) °

[表1-24]

REX	STR	RProp	資料
140		46	NMR1(500 MHz); 9.27 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.49 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.61 (6H, s), 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz) °
141		37	NMR1(500 MHz); 9.58 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.84-7.79 (1H, m), 7.69-7.61 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.84 (2H, s), 3.91-3.51 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
142		142	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.67 (1H, s), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.92-3.51 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
143		37	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.47 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °
144		37	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.16 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.36-7.30 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.83-6.74 (3H, m), 4.85 (2H, s), 3.89-3.45 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °

[表1-25]

REX	STR	RProp	資料
145		37	NMR1(500 MHz); 9.56 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.48 (1H, dd, J=4.8, 1.7 Hz), 7.91 (1H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 7.18 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.3,

			2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.48 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
146		146	NMR1(500 MHz); 9.96 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.11-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=8.2, 2.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.50 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.61 (6H, s) °
147		146	NMR1(500 MHz); 9.57 (1H, s), 7.79-7.75 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.56-7.49 (2H, m), 7.37 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.93-3.47 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °
148		46	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 8.03-7.98 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.63-7.55 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.47 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
149		46	NMR1(500 MHz); 9.15 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.23-7.13 (3H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.47 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.08 (3H, s), 1.60 (6H, s) °

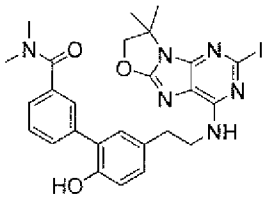
[表1-26]

REX	STR	RProp	資料
150		46	NMR1(500 MHz); 8.91 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.32-7.25 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.5, 1.8 Hz), 7.05-6.97 (2H, m), 6.97-6.91 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.85-3.46 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.60 (6H, s) °
151		46	NMR1(500 MHz); 9.40 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.41-7.32 (1H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 7.14-7.06 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.47 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.60 (6H, s) °

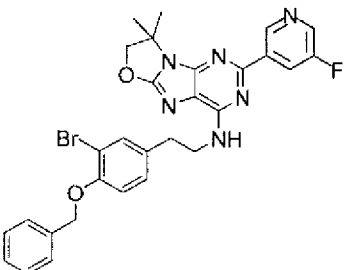
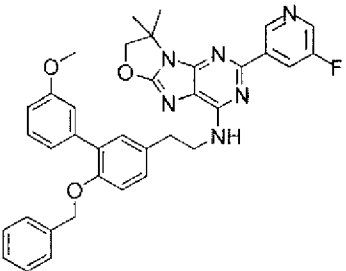
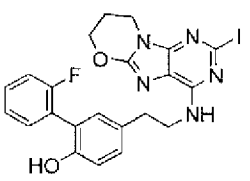
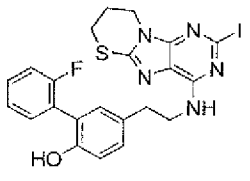
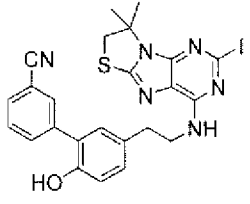
152		152	NMR1(500 MHz); 9.74 (1H, s), 8.60 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.87-7.80 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.93-3.50 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
153		146	NMR1(500 MHz); 9.84 (1H, s), 9.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.41 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.50 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.60 (6H, s) °
154		37	NMR1(500 MHz); 9.84 (1H, s), 9.06-8.98 (1H, m), 8.95-8.91 (1H, m), 8.44-8.39 (1H, m), 7.96-7.90 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.17-7.11 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.84 (2H, s), 3.80-3.53 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s) °

[表1-27]

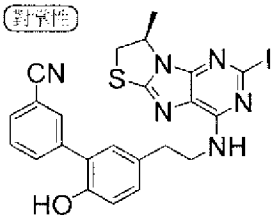
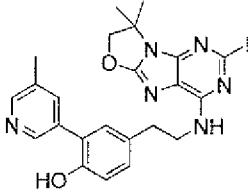
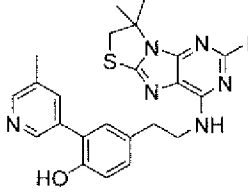
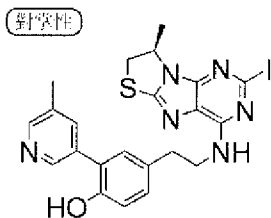
REX	STR	RProp	資料
155		146	NMR1(500 MHz); 9.84 (1H, s), 9.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.41 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.96-7.92 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.84-4.76 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 4.01-3.53 (3H, m), 2.83 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.51 (3H, d, J=6.3 Hz) °
156		37	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 8.08 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.90-7.82 (2H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.50 (2H, m), 3.24 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °
157		37	NMR1(500 MHz); 9.32 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.41-7.35 (2H, m), 7.30 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.87-3.48 (2H, m), 3.02 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s) °

158		37	NMR1(500 MHz); 9.43 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.61-7.56 (1H, m), 7.56-7.52 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.48 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s) °
-----	---	----	---

[表1-28]

REX	STR	RProp	資料
159		159	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.47-7.37 (4H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.13 (2H, s), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.92-2.86 (2H, m), 1.71 (6H, s) °
160		160	NMR1(500 MHz); 9.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.39-7.20 (8H, m), 7.12-6.98 (3H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 2.6 Hz), 5.04 (2H, s), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.70 (6H, s) °
161		37	NMR2(500 MHz); 7.36-7.29 (2H, m), 7.22-7.05 (4H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.45 (1H, s), 5.66 (1H, s), 4.53-4.46 (2H, m), 4.16-4.08 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.86 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.31-2.22 (2H, m) °
162		37	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 7.97 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.30 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.25-7.16 (2H, m), 7.11-6.99 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.11-4.07 (2H, m), 3.98-3.51 (2H, m), 3.30-3.25 (2H, m), 2.81-2.78 (2H, m), 2.29-2.24 (2H, m) °
163		46	NMR1(500 MHz); 9.64 (1H, s), 7.99-7.91 (2H, m), 7.86 (1H, dt, J=8.0, 1.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.64 (6H, s) °

[表1-29]

REX	STR	RProp	資料
164		46	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 7.98-7.91 (2H, m), 7.86 (1H, dt, J=8.1, 1.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85-4.75 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=11.3, 7.2 Hz), 4.00-3.52 (3H, m), 2.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.51 (3H, d, J=6.4 Hz)。
165		60	NMR1(500 MHz); 9.51 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.74-7.61 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.85 (2H, s), 3.89-3.50 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.33 (3H, s), 1.60 (6H, s)。
166		46	NMR1(500 MHz); 9.51 (1H, s), 8.52-8.48 (1H, m), 8.33-8.29 (1H, m), 7.94-7.91 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (2H, s), 3.57 (2H, s), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.34 (3H, s), 1.66 (6H, s)。
167		46	NMR1(500 MHz); 9.51 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.31 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85-4.75 (1H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 3.98-3.51 (3H, m), 2.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 1.52 (3H, d, J=6.3 Hz)。

【0149】 實例1

合成4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]-2-苯基苯酚

在氮氣氛圍下，將4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]-2-苯基苯酚(60.0 mg)、5-氟吡啶-3-酮酸(24.1 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (9.3 mg)、K₃PO₄ (48.3 mg)及DME/水(4/1) (2 ml)之混

合物在回流下在加熱之情況下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。用己烷/AcOEt洗滌產物以獲得目標化合物(39.0 mg)。

【0150】 實例2

合成2-(2-氟苯基)-4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]苯酚

在氮氣氛圍下，將2-(2-氟苯基)-4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯酚(60.0 mg)、5-氟吡啶-3-酮(23.3 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (9.0 mg)、K₃PO₄ (46.7 mg)及DME/水(4/1) (2 ml)之混合物在回流下在加熱之情況下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。用己烷/AcOEt洗滌產物以獲得目標化合物(36.0 mg)。

【0151】 實例13

合成4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]-2-(3-甲氧苯基)苯酚

向於THF/EtOH (2 ml)中之2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[2-[3-(3-甲氧苯基)-4-苯基甲氧基苯基]乙基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺(102 mg)溶液中添加攜載氫氧化鈣之碳(102 mg)，且在氮氣氛圍下將混合物在室溫下攪拌3小時。向其中添加AcOH (0.5 ml)，且將混合物進一步攪拌3小時。過濾反應混合物，濃縮濾液，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。用EtOH/水使產物結晶以獲得目標化合物(52.1 mg)。

【0152】 實例17

合成3-[5-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]-2-羥苯基]甲腈

在氮氣氛圍下將3-[2-羥基-5-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯基]苯甲腈(244 mg)、5-氟吡啶-3-酮酸(93 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (18.0 mg)、K₃PO₄ (188 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (1 ml)之混合物在90℃下攪拌3小時。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化反應混合物。用己烷/AcOEt洗滌產物以獲得目標化合物(197 mg)。

【0153】 實例19

合成4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]-2-(4-羥苯基)苯酚

在氮氣氛圍下將2-(4-羥苯基)-4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯酚(70.0 mg)、5-氟吡啶-3-酮酸(27.2 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (5.3 mg)、K₃PO₄ (54.7 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (1 ml)之混合物在90℃下攪拌2小時。向其中添加水及N-乙醯基-L-半胱胺酸(21.0 mg)，使混合物冷卻至室溫，且藉由過濾來收集固體沈澱物以獲得目標化合物(58.2 mg)。

【0154】 實例32

合成4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]-2-吡啶-3-基苯酚

在氮氣氛圍下將4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]-2-吡啶-3-基苯酚(88.8 mg)、5-氟吡啶-3-酮酸(35.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (6.9 mg)、K₃PO₄ (71.4 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (1 ml)之混合物在90℃下攪拌2小時。藉由管柱層析法(己烷

/AcOEt/MeOH)純化反應混合物。將產物用EtOH/水洗滌且隨後溶解於DME中，向其中添加攜載2,4,6-巰基三嗪之矽膠，且將混合物在室溫下攪拌1小時。藉由過濾來移除不溶性物質，且濃縮濾液。用己烷洗滌殘餘物以獲得目標化合物(2.2 mg)。

【0155】 實例43

合成2-(5-氟吡啶-3-基)-4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]苯酚

在氮氣氛圍下將2-(5-氟吡啶-3-基)-4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯酚(82.6 mg)、5-氟吡啶-3-酮酸(32.0 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (6.2 mg)、K₃PO₄ (64.2 mg)及1,4-二噁烷/水(4/1) (1.5 ml)之混合物在90℃下攪拌2小時。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化反應混合物。用己烷/AcOEt洗滌產物以獲得目標化合物(62.9 mg)。

【0156】 實例46

合成5-[4-[2-(4-羥基-3-苯基苯基)乙胺基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-2-基]吡啶-3-甲腈

在氮氣氛圍下，將4-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]-2-苯基苯酚(84.0 mg)、5-氟吡啶-3-酮酸(35.3 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (13.0 mg)、K₃PO₄ (67.6 mg)及DME/水(4/1) (3 ml)之混合物在回流下在加熱之情況下攪拌5小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液。用MeOH/AcOEt洗滌產物以獲得目標化合物(44.6 mg)。

【0157】 實例62

合成3-[5-[2-[[2-[5-(二氟甲基)吡啶-3-基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]-2-羥苯基]苯甲腈

在氮氣氛圍下將5-二氟甲基吡啶-3-溴(56.5 mg)、雙四甲基乙二醇二硼烷(83.0 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (29.6 mg)、AcOK (71.1 mg)及1,4-噁烷(4 ml)之混合物在100℃下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫，隨後向其中添加3-[2-羥基-5-[2-[(2-碘-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基)胺基]乙基]苯基]苯甲腈(100 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (14.8 mg)、K₃PO₄ (77.0 mg)及水(1 ml)，且將混合物在100℃下攪拌16小時。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮濾液，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。用DCM/己烷洗滌產物以獲得目標化合物(63.2 mg)。

【0158】 實例121

合成2-環己基-N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺

向於THF/EtOH (1/1) (2 ml)中之2-(環己-1-基)-N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺(30 mg)溶液中添加攜載氫氧化鈣之碳(15 mg)，且在氮氣氛圍下將混合物在室溫下攪拌5小時。過濾反應混合物，濃縮濾液，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。用己烷/AcOEt洗滌產物以獲得目標化合物(21 mg)。

【0159】 實例127

合成2-溴-4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]苯酚

在0℃下向於DMF (10 ml)中之4-[2-[[2-(5-氟吡啶-3-基)-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-基]胺基]乙基]苯酚(388 mg)溶液中添加

NBS (181 mg)，且將混合物在0℃下攪拌1小時。其後，向其中逐份添加NBS (57 mg)，且將混合物攪拌隔夜。向反應混合物中添加水，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用水及飽和生理食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物以獲得目標化合物(155 mg)。

【0160】 實例139

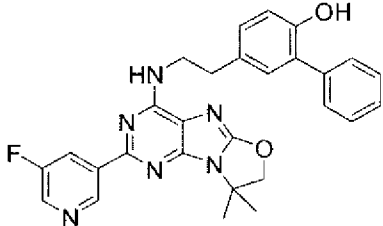
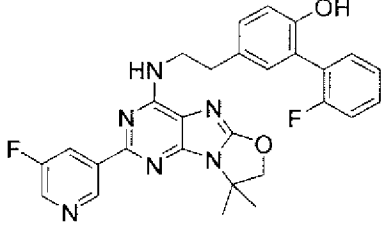
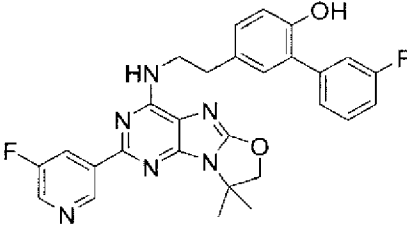
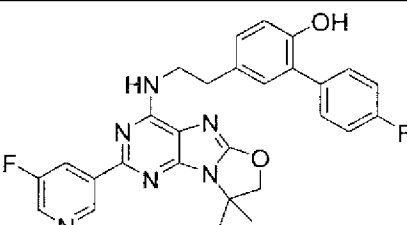
合成N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-8,8-二甲基-2-[5-(甲胺基)吡啶-3-基]-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-4-胺

向於MeCN (3 ml)中之N-[5-[4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙胺基]-8,8-二甲基-7H-嘌呤并[8,9-b][1,3]噁唑-2-基]吡啶-3-基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(55 mg)懸浮液中添加碘化鈉(74.3 mg)及氯化三甲基矽烷(0.051 ml)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。向反應混合物中添加水，且用AcOEt萃取混合物。將有機層用水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且過濾，且濃縮濾液。向殘餘物中添加MeCN (3 ml)，在0℃下向其中添加碳酸銀(54.7 mg)，且將混合物在80℃下攪拌2小時。過濾不溶性物質，濃縮濾液，且隨後藉由管柱層析法(己烷/AcOEt)純化殘餘物。用DCM/己烷洗滌所得固體以獲得目標化合物(13.7 mg)。

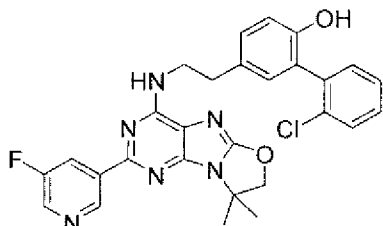
【0161】 以與在實例1、2、13、17、19、32、43、46、62、121、127及139中相同之方式製造實例3至12、14至16、18、20至31、33至42、44至45、47至61、63至120、122至126、128至138及140至146之化合物。實例1至146之化合物的結構式及物理化學資料顯示於表2-1至2-34中。

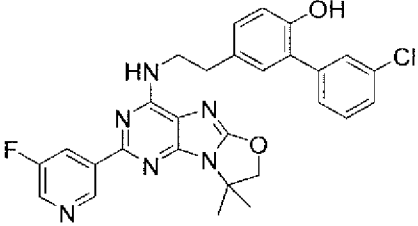
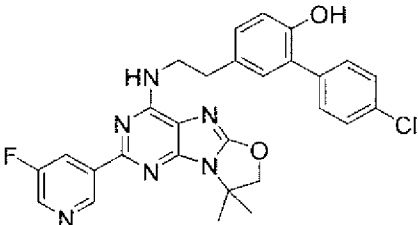
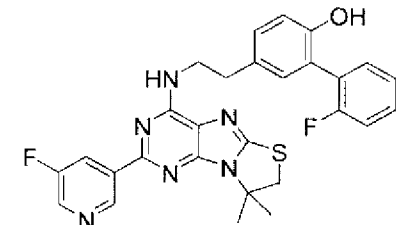
【0162】

[表2-1]

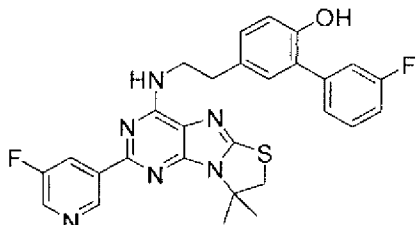
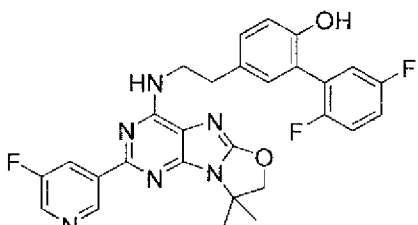
EX	STR	Prop	資料
1		1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.32 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.51-7.46 (2H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °
2		2	NMR1(500 MHz); 9.37-9.31 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.39-7.31 (1H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.21-7.10 (3H, m), 7.10-7.03 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s) °
3		1	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.40-7.25 (3H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.13-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
4		1	NMR1(500 MHz); 9.38 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.56-7.49 (3H, m), 7.20-7.11 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s) °

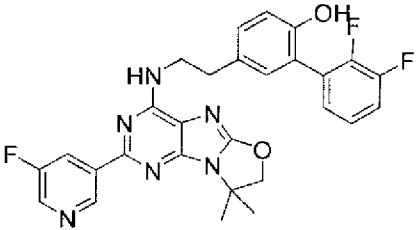
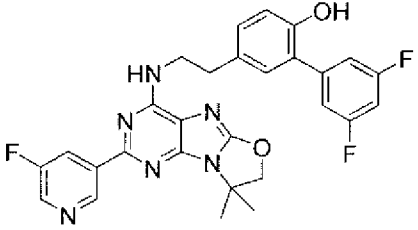
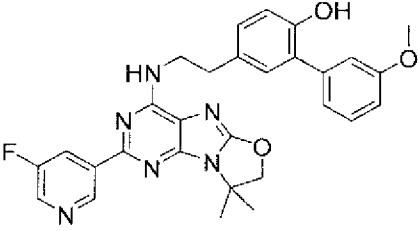
[表2-2]

EX	STR	Prop	資料
5		17	NMR1(500 MHz); 9.35-9.31 (1H, m), 9.27 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=7.4, 1.7 Hz), 7.35-7.20 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.91-2.84 (2H, m), 1.71 (6H, s) °

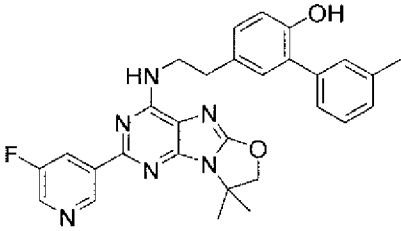
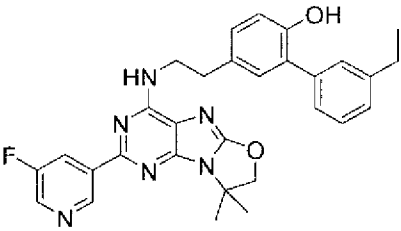
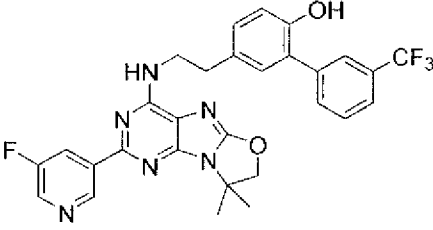
6		17	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.30 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.39-7.30 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s) °
7		17	NMR1(500 MHz); 9.43 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
8		1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.21-7.10 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.78 (6H, s) °

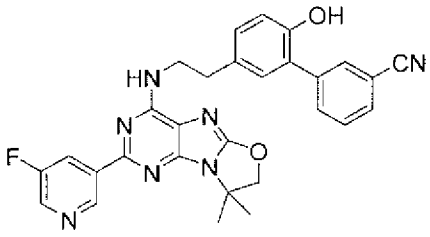
[表2-3]

EX	STR	Prop	資料
9		1	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.41-7.33 (1H, m), 7.33-7.25 (2H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.13-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.77 (6H, s) °
10		17	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.27-7.04 (5H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °

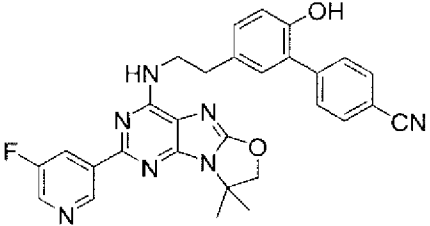
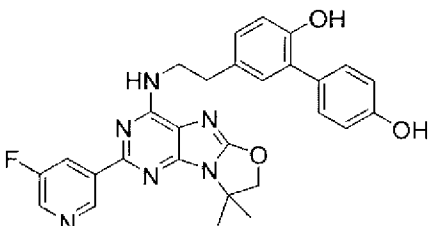
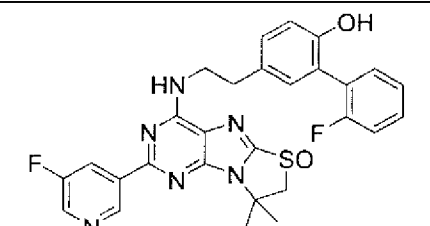
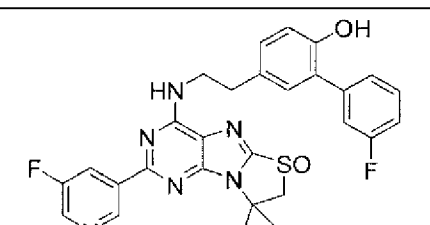
11		17	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.40-7.31 (1H, m), 7.20-7.05 (4H, m), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °
12		17	NMR1(500 MHz); 9.61 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.29 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.25-7.07 (5H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s) °
13		13	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.24 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.01 (3H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 4.91 (2H, s), 3.87-3.70 (5H, m), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °

[表2-4]

EX	STR	Prop	資料
14		17	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.30-7.25 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.15-7.11 (1H, m), 7.10-7.02 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.31 (3H, s), 1.71 (6H, s) °
15		17	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.32-7.27 (2H, m), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12-7.08 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.60 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.71 (6H, s), 1.18 (3H, t, J=7.6 Hz) °
16		17	NMR1(500 MHz); 9.54 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.66-7.50 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz),

			1.71 (6H, s) °
17		17	NMR1(500 MHz); 9.58 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.59-7.52 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °

[表2-5]

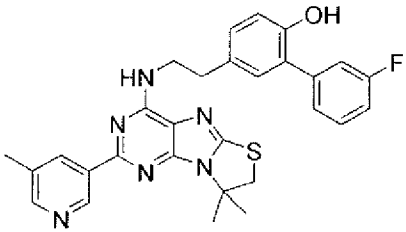
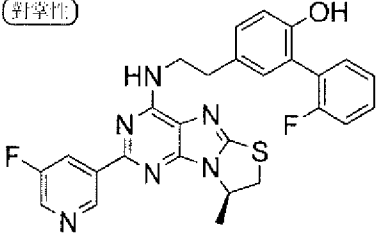
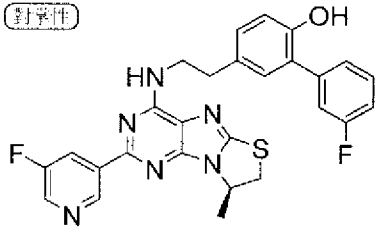
EX	STR	Prop	資料
18		17	NMR1(500 MHz); 9.64 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.92 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °
19		19	NMR1(500 MHz); 9.40-9.32 (2H, m), 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.91 (2H, s), 3.76 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s) °
20		1	NMR1(500 MHz); 9.40 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.54 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.45-8.38 (1H, m), 7.37-7.29 (1H, m), 7.25-7.11 (4H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.97 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.93-3.79 (3H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.93 (3H, s), 1.88 (3H, s) °
21		1	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.54 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.42 (1H, s), 7.40-7.33 (1H, m), 7.36-7.24 (2H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.96 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.91-3.81 (3H, m), 2.95 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.93 (3H, s), 1.88 (3H, s) °

[表2-6]

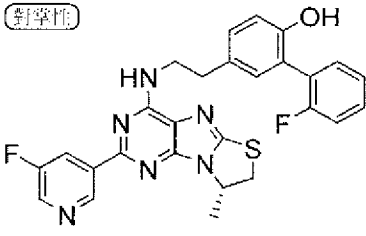
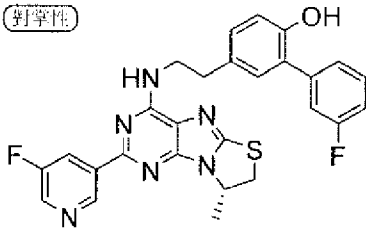
EX	STR	Prop	資料
22		1	NMR1(500 MHz); 9.32 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.47-8.42 (1H, m), 8.40 (1H, s), 7.54-7.48 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.37-7.31 (2H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.71 (6H, s) °
23		1	NMR1(500 MHz); 9.37 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.46-8.42 (1H, m), 8.39 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.38-7.28 (2H, m), 7.24-7.11 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.32 (3H, s), 1.71 (6H, s) °
24		1	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.46-8.42 (1H, m), 8.39 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.42-7.27 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.71 (6H, s) °
25		1	NMR1(500 MHz); 9.41 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.39 (1H, s), 7.58-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.20-7.12 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.90 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.71 (6H, s) °

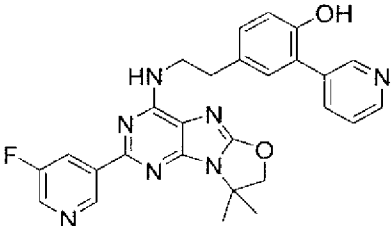
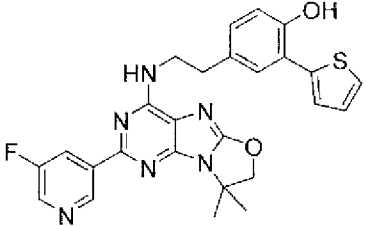
[表2-7]

EX	STR	Prop	資料
26		1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.39-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.23-7.11 (3H, m), 7.08 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.89 (2H, s), 3.76 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.32 (3H, s), 1.78 (6H, s) °

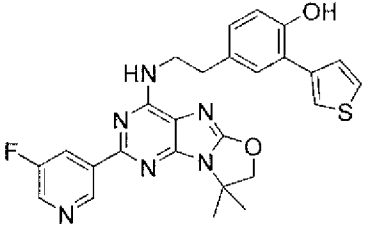
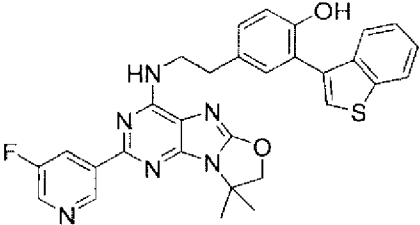
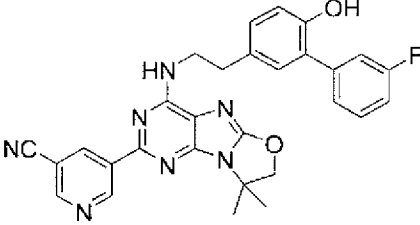
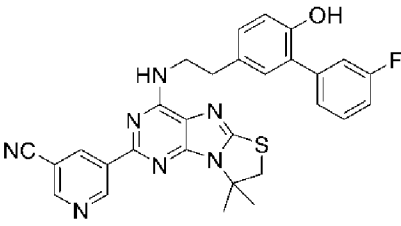
27		1	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.40 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.41-7.27 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.13-7.06 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.89 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.78 (6H, s) °
28		1	NMR1(500 MHz); 9.34 (2H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.21-7.09 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.79 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.1, 6.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °
29		1	NMR1(400 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.34 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.42-7.23 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.13-7.04 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.3, 6.1 Hz), 2.98-2.83 (2H, m), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °

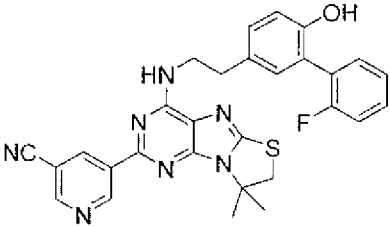
[表2-8]

EX	STR	Prop	資料
30		1	NMR1(500 MHz); 9.34 (2H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.21-7.09 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.79 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.4 Hz) °
31		1	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.41-7.23 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.13-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.80 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.4 Hz) °

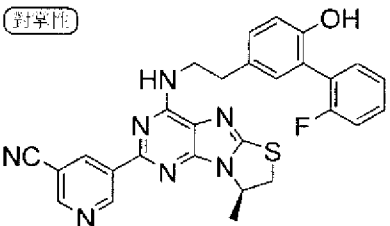
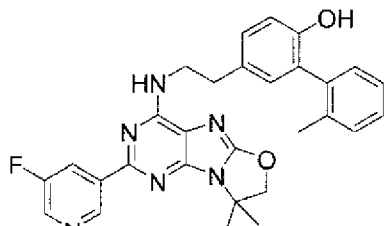
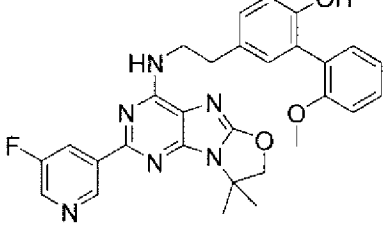
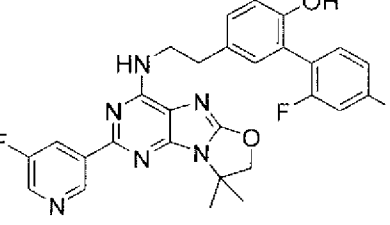
32		32	NMR1(500 MHz); 9.54 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.68-8.60 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J=4.7, 1.7 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.90-7.84 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=7.9, 4.7 Hz), 7.20 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
33		17	NMR1(500 MHz); 9.95 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.58-7.48 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 7.09-7.01 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s) °

[表2-9]

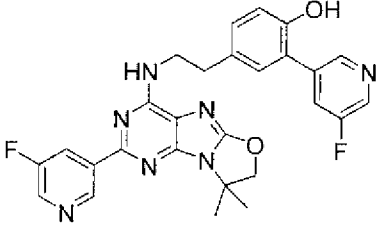
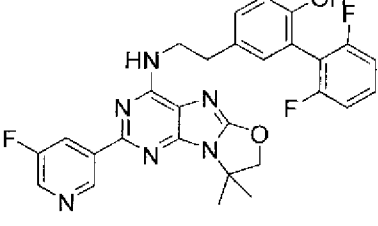
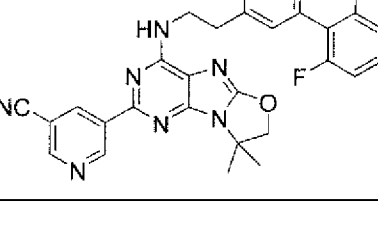
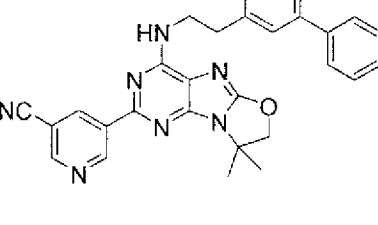
EX	STR	Prop	資料
34		17	NMR1(500 MHz); 9.55 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.77-7.72 (1H, m), 7.59-7.47 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s) °
35		17	NMR1(500 MHz); 9.36-9.31 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 8.03-7.96 (1H, m), 7.61-7.50 (3H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °
36		1	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.46 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.94 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.43-7.21 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.13-7.04 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.72 (6H, s) °
37		1	NMR1(500 MHz); 9.67 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.95 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.40-7.32 (1H, m), 7.30-7.21 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.13-7.04 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.94-2.87 (2H, m), 1.78 (6H, s) °

38		1	NMR1(500 MHz); 9.68 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.96 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.25-7.11 (4H, m), 7.06 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.79 (6H, s) °
----	---	---	---

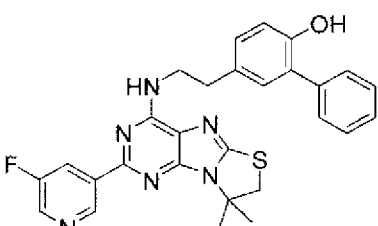
[表2-10]

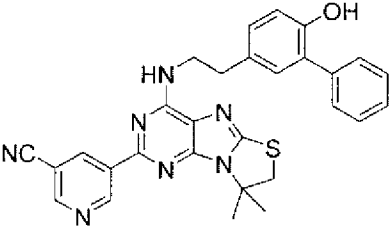
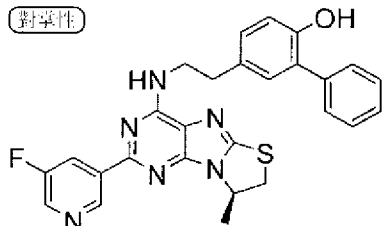
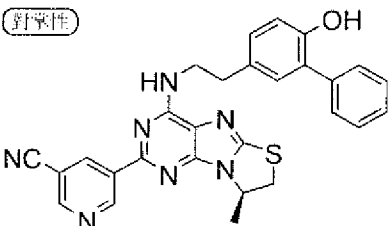
EX	STR	Prop	資料
39		1	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.26-7.10 (4H, m), 7.07 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.68 (3H, d, J=6.4 Hz) °
40		17	NMR1(500 MHz); 9.32 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.64-8.59 (1H, m), 8.36-8.29 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.20-7.06 (4H, m), 7.01 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.03 (3H, s), 1.71 (6H, s) °
41		17	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11-6.88 (5H, m), 6.81-6.76 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.71 (6H, s) °
42		17	NMR1(500 MHz); 9.38 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.21 (1H, td, J=9.8, 2.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 7.09-7.01 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.91-2.84 (2H, m), 1.71 (6H, s) °

[表2-11]

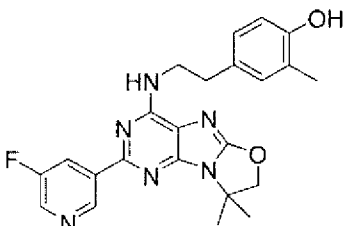
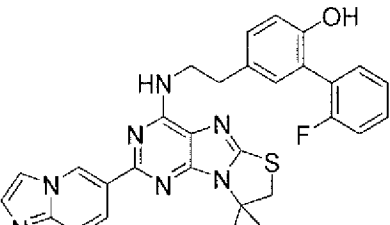
EX	STR	Prop	資料
43		43	NMR1(500 MHz); 9.69 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.56 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
44		1	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.46-7.36 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 7.14-7.05 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.71 (6H, s) °
45		1	NMR1(500 MHz); 9.70-9.65 (1H, m), 9.47 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.44-7.35 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 7.11-7.04 (3H, m), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (6H, s) °
46		46	NMR2(500 MHz); 9.79 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.92 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.49-7.42 (4H, m), 7.41-7.33 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.54-5.50 (1H, m), 5.41 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.00-3.92 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.81 (6H, s) °

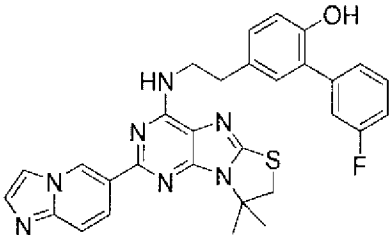
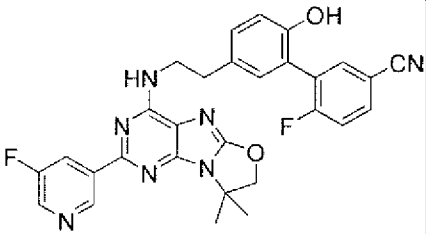
[表2-12]

EX	STR	Prop	資料
47		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.29-7.22 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.78 (6H, s) °

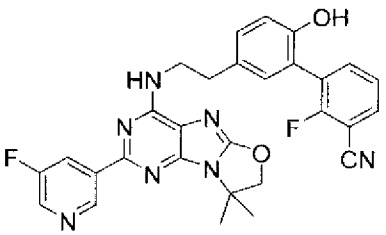
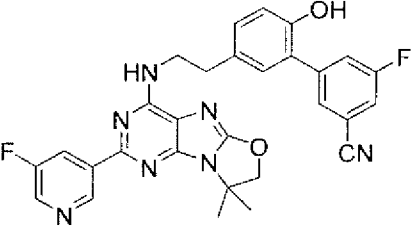
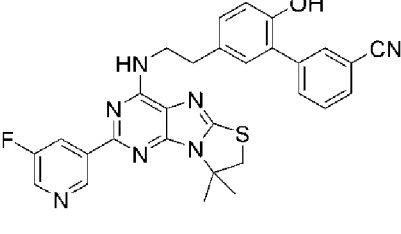
48		1	NMR1(500 MHz); 9.69 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.28-7.21 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.8, 2.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.92-2.88 (2H, m), 1.78 (6H, s) °
49	對映性 	1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.29-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.80 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.90 (2H, s), 1.67 (3H, d, J=6.4 Hz) °
50	對映性 	46	NMR1(500 MHz); 9.68 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.32 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.28-7.21 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.86 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.82 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.92-2.88 (2H, m), 1.68 (3H, d, J=6.4 Hz) °

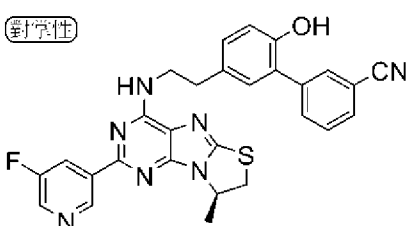
[表2-13]

EX	STR	Prop	資料
51		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.40-8.34 (1H, m), 7.51 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.08 (3H, s), 1.72 (6H, s) °
52		1	NMR1(500 MHz); 9.39 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.18-8.12 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.63-7.54 (2H, m), 7.37-7.24 (2H, m), 7.21-7.09 (4H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.93-3.76 (4H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 1.80 (6H, s) °

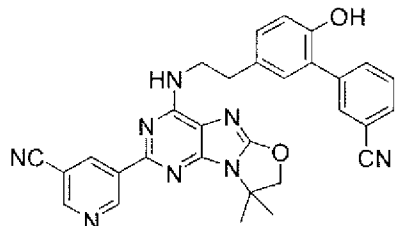
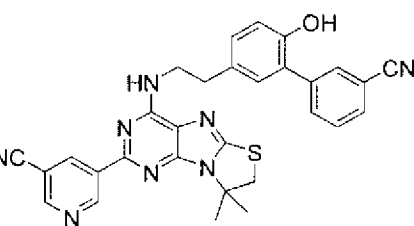
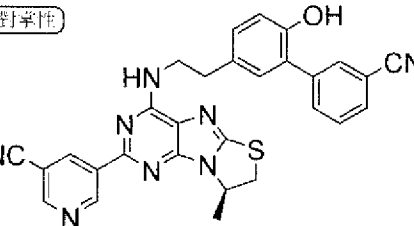
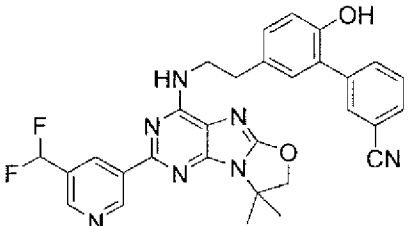
53		1	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.17-8.12 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.61-7.55 (2H, m), 7.39-7.28 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.15-7.05 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.92-3.78 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.79 (6H, s) °
54		1	NMR1(500 MHz); 9.60 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.91-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=6.8, 2.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.48-7.41 (1H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °

[表2-14]

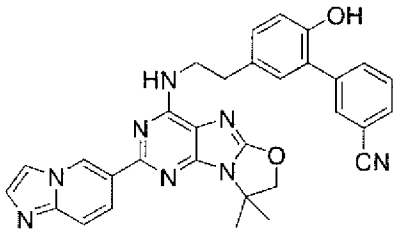
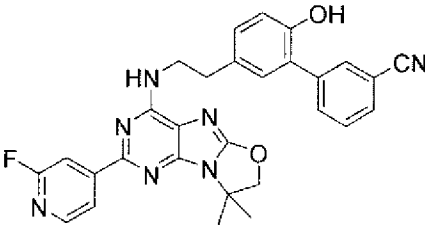
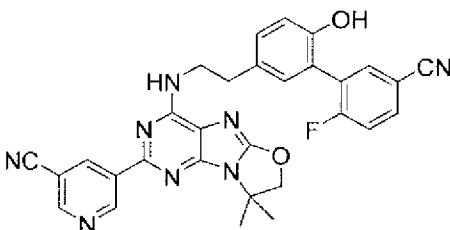
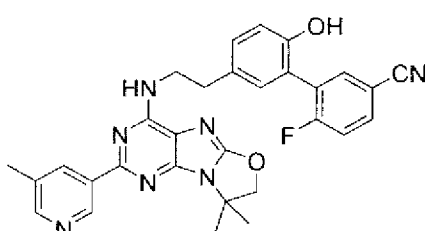
EX	STR	Prop	資料
55		1	NMR1(500 MHz); 9.61 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.70-7.64 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.16-7.12 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °
56		1	NMR1(500 MHz); 9.76 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.29 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.77-7.65 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
57		1	NMR1(500 MHz); 9.60 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.90 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.76-7.70 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.77 (6H, s) °

58	對映性 	1	NMR1(500 MHz); 9.58 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.93-7.77 (3H, m), 7.73 (1H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.1, 6.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °
----	--	---	--

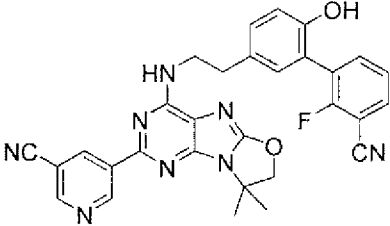
[表2-15]

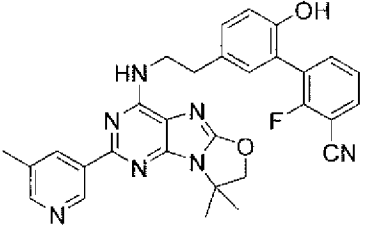
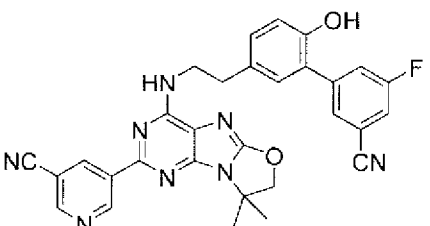
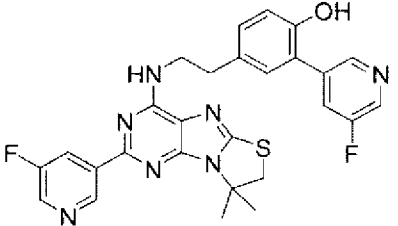
EX	STR	Prop	資料
59		1	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.94 (1H, s), 7.90-7.79 (2H, m), 7.72 (1H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.63-7.52 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s) °
60		1	NMR1(500 MHz); 9.67 (1H, s), 9.58 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 7.91-7.76 (3H, m), 7.72 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.90 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.78 (6H, s) °
61	對映性 	46	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.56 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 7.92-7.75 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.15-7.09 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.93-4.86 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.83 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.95-2.89 (2H, m), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °
62		62	NMR1(500 MHz); 9.61 (2H, s), 8.82 (1H, q, J=1.6 Hz), 8.75 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.61-7.52 (2H, m), 7.38-7.11 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (6H, s) °

[表2-16]

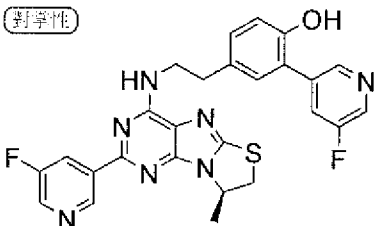
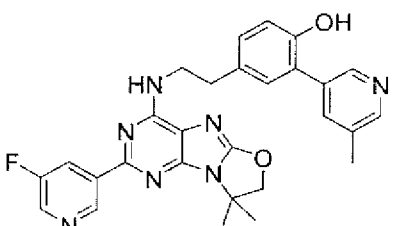
EX	STR	Prop	資料
63		1	NMR1(500 MHz); 9.59 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J=9.5, 1.7 Hz), 8.05 (1H, s), 7.95-7.91 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.74-7.69 (1H, m), 7.61-7.50 (3H, m), 7.41-7.38 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.84 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s) °
64		1	NMR1(500 MHz); 9.60 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.14 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.89 (1H, s), 7.86-7.81 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.92 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °
65		1	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.56 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.90-7.83 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.43 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.21-7.13 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s) °
66		1	NMR1(500 MHz); 9.60 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=6.8, 2.2 Hz), 7.51-7.41 (2H, m), 7.22-7.14 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.33 (3H, s), 1.71 (6H, s) °

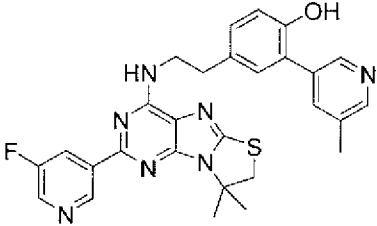
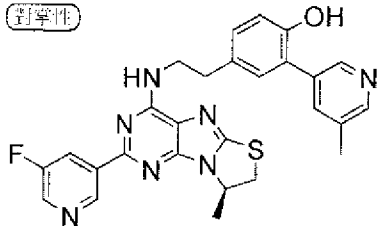
[表2-17]

EX	STR	Prop	資料
67		1	NMR1(500 MHz); 9.65 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.59 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.85 (1H, s), 7.65 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s) °

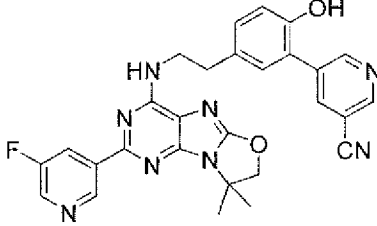
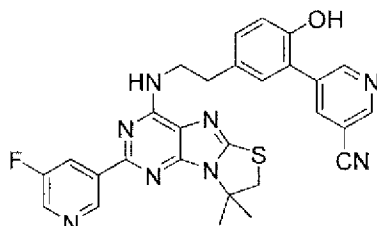
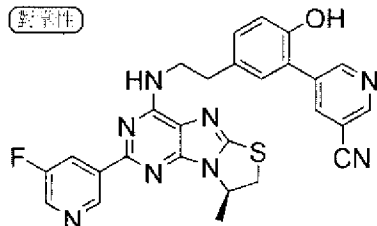
			J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s) °
68		1	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.38 (1H, s), 7.90-7.84 (1H, m), 7.72-7.65 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.33 (3H, s), 1.71 (6H, s) °
69		1	NMR1(500 MHz); 9.74 (1H, s), 9.65 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.75-7.69 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.58 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s) °
70		1	NMR1(500 MHz); 9.71 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.90-7.71 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (6H, s) °

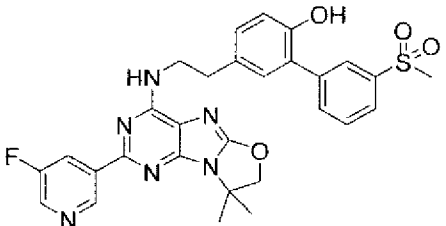
[表2-18]

EX	STR	Prop	資料
71		1	NMR1(500 MHz); 9.69 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.64-8.60 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.49-8.45 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.89-7.70 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.93-4.85 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.3, 7.0 Hz), 3.84-3.79 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=11.3, 6.1 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °
72		1	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.47 (1H, s), 8.38-8.28 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 1.71 (6H, s) °

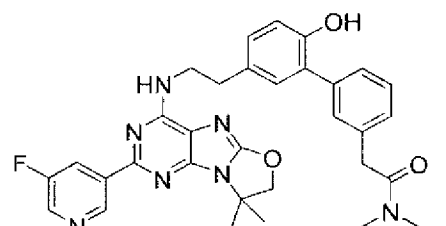
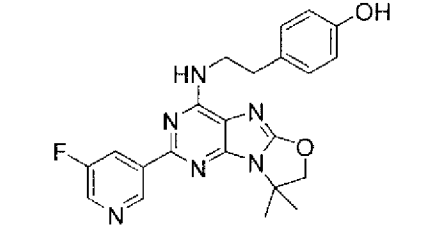
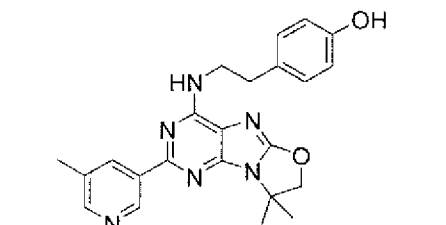
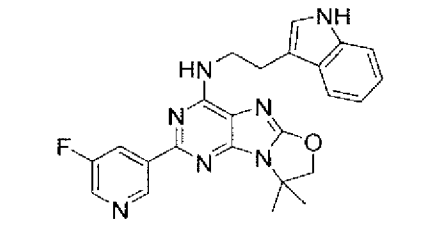
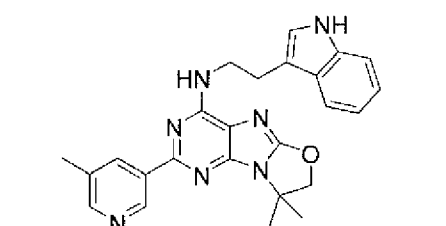
73		1	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.46 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=10.1 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.82 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.91 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.78 (6H, s) °
74		1	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.47 (1H, s), 8.36-8.27 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.80 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °

[表2-19]

EX	STR	Prop	資料
75		17	NMR1(500 MHz); 9.80 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.99-8.95 (1H, m), 8.91 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.30 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
76		17	NMR1(500 MHz); 9.80 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.31 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (6H, s) °
77		17	NMR1(500 MHz); 9.79 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.29 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 3.82 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz) °

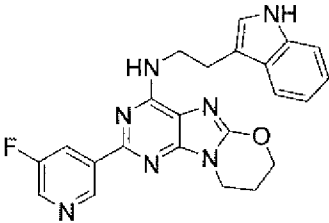
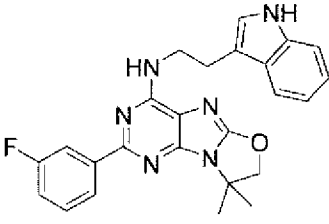
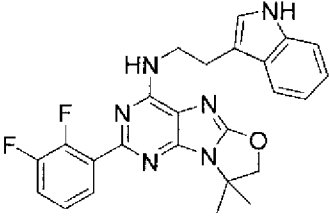
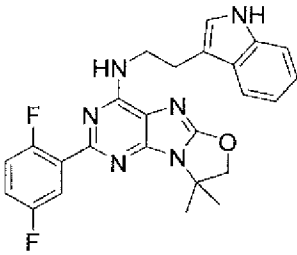
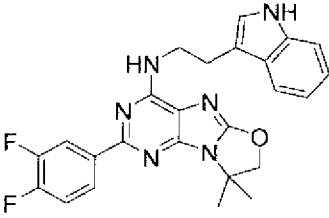
78		17	NMR1(500 MHz); 9.59 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 8.10-8.05 (1H, m), 7.87-7.81 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.23 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s) °.
----	---	----	---

[表2-20]

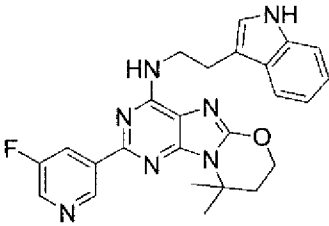
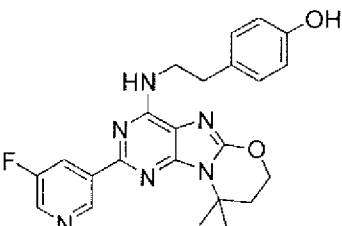
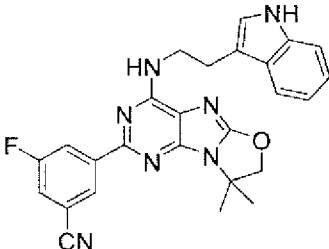
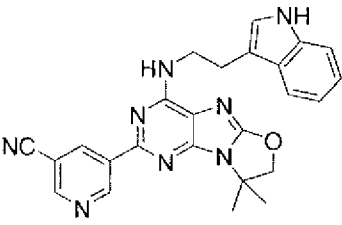
EX	STR	Prop	資料
79		17	NMR1(500 MHz); 9.40-9.27 (2H, m), 8.66-8.61 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40-7.33 (2H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.17-7.04 (3H, m), 6.88-6.82 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.70 (2H, d, J=3.8 Hz), 3.03-2.98 (3H, m), 2.92-2.86 (2H, m), 2.84-2.80 (3H, m), 1.71 (6H, s) °.
80		1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.11-7.04 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 4.91 (2H, s), 3.71 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.72 (6H, s) °.
81		1	NMR1(500 MHz); 9.29 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.12-7.05 (2H, m), 6.72-6.66 (2H, m), 4.90 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.71 (6H, s) °.
82		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.40-8.33 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.92 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °.
83		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=8.1, 1.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.39 (3H, s),

			1.72 (6H, s) °
--	--	--	----------------

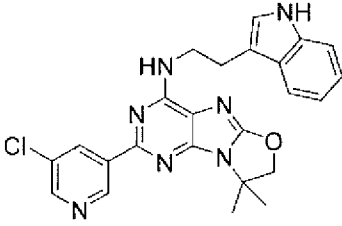
[表2-21]

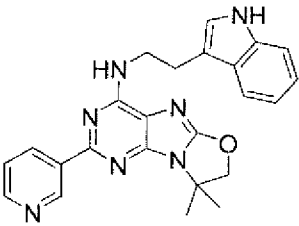
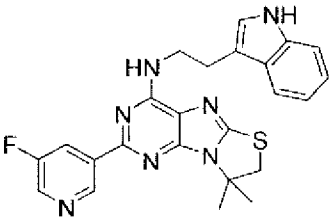
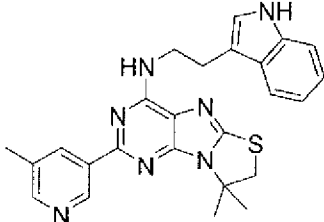
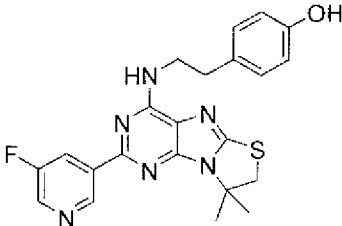
EX	STR	Prop	資料
84		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.32 (1H, m), 7.70-7.55 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.58-4.53 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.86 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.29-2.20 (2H, m) °
85		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.54-7.42 (2H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °
86		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.79 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.57-7.46 (2H, m), 7.35-7.24 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.09-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.91 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.05-2.99 (2H, m), 1.68 (6H, s) °
87		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.52 (1H, s), 7.38-7.29 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.09-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.91 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, m), 1.68 (6H, s) °
88		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.29-8.21 (1H, m), 8.21-8.15 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.56-7.44 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.04 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.71 (6H, s) °

[表2-22]

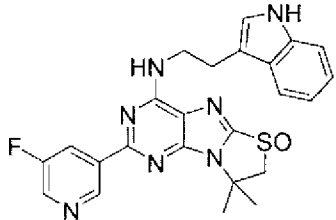
EX	STR	Prop	資料
89		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.68-7.58 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.56-4.50 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.04 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.22-2.16 (2H, m), 1.81 (6H, s) °
90		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.11-7.04 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 4.55-4.50 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.22-2.16 (2H, m), 1.81 (6H, s) °
91		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.92 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.04 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.73 (6H, s) °
92		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.70 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.67-7.62 (2H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.03-6.96 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.73 (6H, s) °

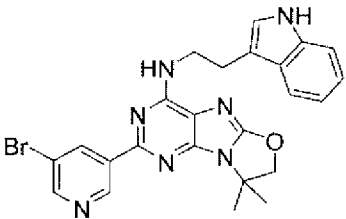
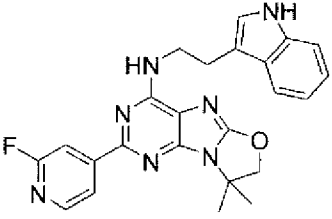
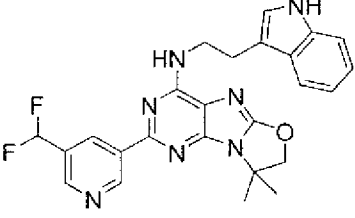
[表2-23]

EX	STR	Prop	資料
93		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.45-9.41 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.62 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.70-7.53 (2H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °

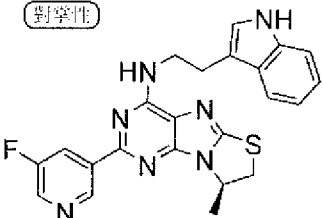
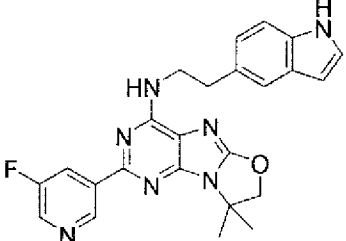
94		1	NMR1(500 MHz); 10.78 (1H, s), 9.49 (1H, s), 8.64-8.56 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.51-7.45 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.36-7.31 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11-7.03 (1H, m), 7.02-6.92 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °.
95		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.41-8.34 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.79 (6H, s) °.
96		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.49-8.45 (1H, m), 8.44 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.39 (3H, s), 1.79 (6H, s) °.
97		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.11-7.04 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.72 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.78 (6H, s) °.

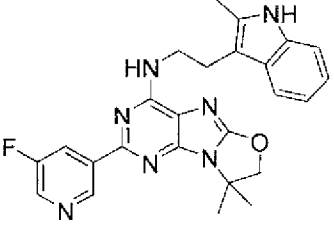
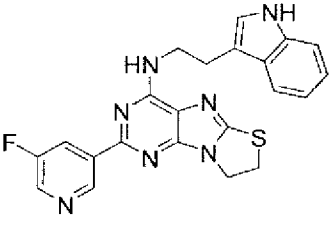
[表2-24]

EX	STR	Prop	資料
98		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.59 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.46-8.39 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.00-3.89 (3H, m), 3.85 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.94 (3H, s), 1.89 (3H, s)。 MS m/z 476.50 (M+1)。

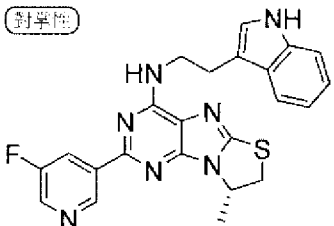
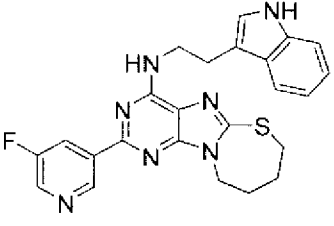
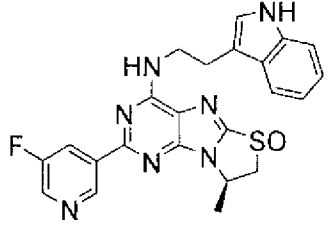
99		1	NMR1(500 MHz); 10.84 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.77 (2H, s), 7.67-7.62 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.92 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °
100		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.18-8.13 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.72-7.60 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.93 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.72 (6H, s) °
101		62	NMR2(500 MHz); 9.75 (1H, s), 8.81-8.75 (2H, m), 8.06 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.41-7.34 (1H, m), 7.23-7.09 (3H, m), 6.93-6.67 (1H, m), 5.56-5.52 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.10-4.02 (2H, m), 3.17 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.81 (6H, s) °

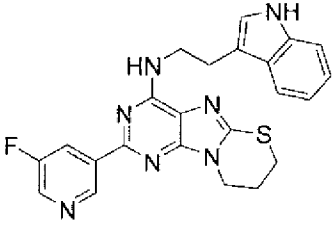
[表2-25]

EX	STR	Prop	資料
102	對掌性 	1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.96-4.86 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.86 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.68 (3H, d, J=6.3 Hz) °
103		1	NMR1(500 MHz); 10.97 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (1H, t, J=2.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 1.7 Hz), 6.34 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.03-2.97 (2H, m), 1.72 (6H, s) °

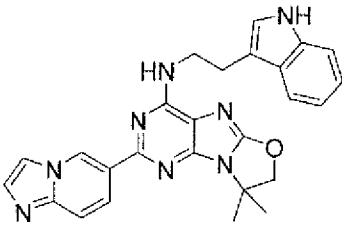
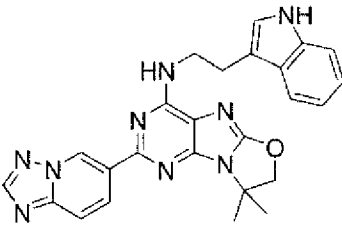
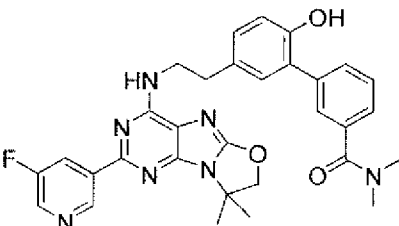
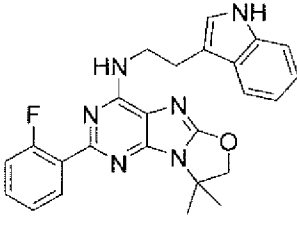
104		1	NMR1(500 MHz); 10.71 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.01-6.90 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.00-2.94 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.73 (6H, s) °
105		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.87 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.08 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.87 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=7.6 Hz) °

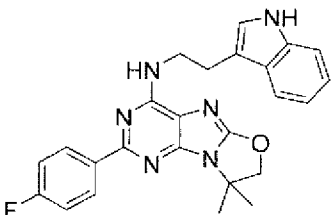
[表2-26]

EX	STR	Prop	資料
106	封鎖性 	1	NMR1(400 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.87 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.97-4.86 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.87 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.68 (3H, d, J=6.3 Hz) °
107		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J=10.0 Hz), 8.25-8.19 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.44-4.39 (2H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.07 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.00-2.95 (2H, m), 2.20-2.12 (2H, m), 1.91-1.85 (2H, m) °
108		1	MS m/z 462.38 (M+1) °

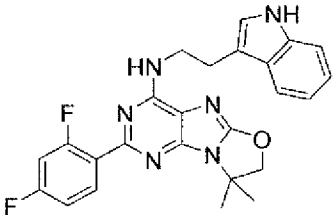
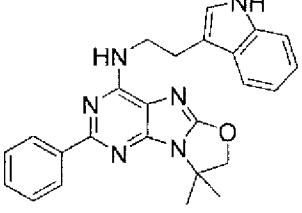
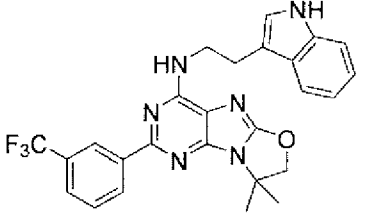
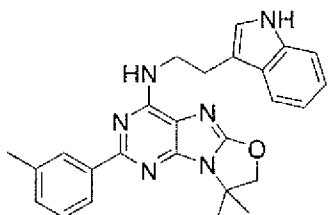
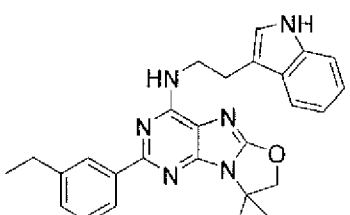
109		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.41-8.35 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.27 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.87 (2H, s), 3.37-3.33 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.36-2.30 (2H, m) °
-----	---	---	--

[表2-27]

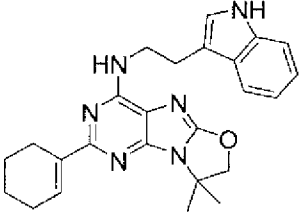
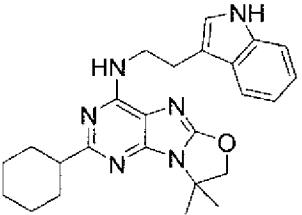
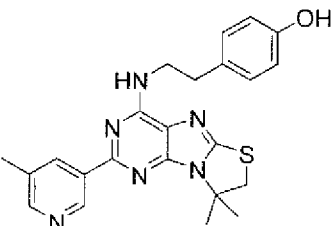
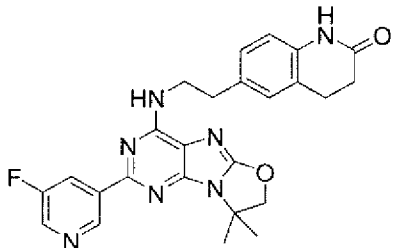
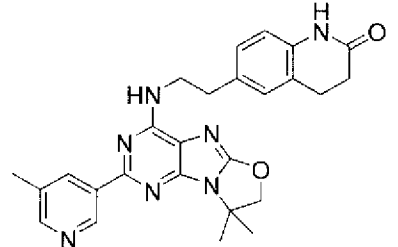
EX	STR	Prop	資料
110		1	NMR2(400 MHz); 9.18-9.13 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J=9.6, 1.7 Hz), 8.04 (1H, s), 7.75-7.61 (4H, m), 7.39 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.25-7.09 (3H, m), 5.46 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.78 (2H, s), 4.10-4.03 (2H, m), 3.22-3.14 (2H, m), 1.82 (6H, s) °
111		1	NMR2(500 MHz); 9.68-9.64 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J=9.3, 1.6 Hz), 8.39 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.10 (3H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.12-4.03 (2H, m), 3.21-3.15 (2H, m), 1.81 (6H, s) °
112		17	NMR1(500 MHz); 9.41 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.57-7.51 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.32-7.26 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.03-2.86 (8H, m), 1.71 (6H, s) °
113		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.95 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.51-7.41 (2H, m), 7.35-7.23 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.08-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.90 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.02 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.68 (6H, s) °

114		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 8.42-8.34 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.37-7.32 (1H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.71 (6H, s) °
-----	---	---	---

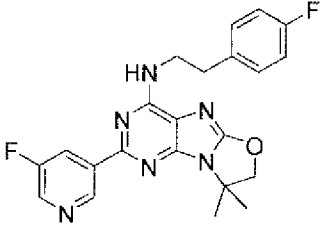
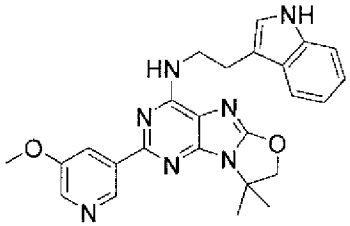
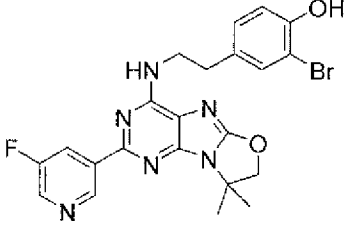
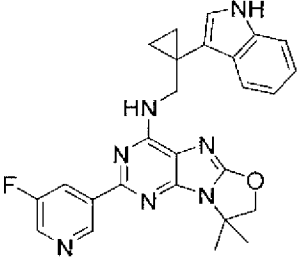
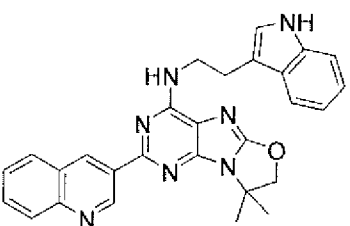
[表2-28]

EX	STR	Prop	資料
115		1	NMR1(500 MHz); 10.78 (1H, s), 8.06-7.97 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.26 (2H, m), 7.21-7.13 (2H, m), 7.09-7.02 (1H, m), 6.93 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.90 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, m), 1.67 (6H, s) °
116		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.40-8.34 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.50-7.40 (3H, m), 7.39-7.30 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.09-3.02 (2H, m), 1.72 (6H, s) °
117		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 8.67-8.60 (2H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °
118		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 8.22-8.15 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.40-7.31 (3H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.09-3.02 (2H, m), 2.39 (3H, s), 1.72 (6H, s) °
119		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.40-7.32 (3H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.09-3.02 (2H, m), 2.69 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.72 (6H, s), 1.23 (3H, t, J=7.6 Hz) °

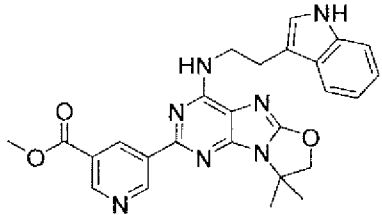
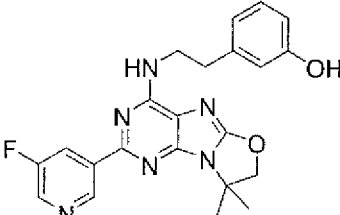
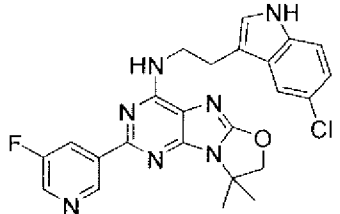
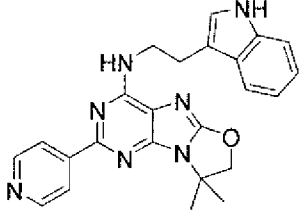
[表2-29]

EX	STR	Prop	資料
120		1	NMR1(500 MHz); 10.80 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, dt, J=8.2, 1.0 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11 (1H, s), 7.10-7.01 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 4.84 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.99 (2H, dd, J=9.0, 6.4 Hz), 2.56-2.50 (2H, m), 2.26-2.18 (2H, m), 1.74-1.54 (10H, m) °
121		121	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.10 (2H, m), 7.10-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.82 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.01-2.94 (2H, m), 2.65-2.57 (1H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.74-1.54 (9H, m), 1.43-1.31 (2H, m), 1.31-1.20 (1H, m) °
122		1	NMR1(500 MHz); 9.31 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.12-7.06 (2H, m), 6.72-6.66 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.71 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.79 (6H, s) °
123		1	NMR1(500 MHz); 9.98 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.55 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.06-7.00 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.88-2.78 (4H, m), 2.42-2.36 (2H, m), 1.71 (6H, s) ° MS m/z 474.42 (M+1) °
124		1	NMR1(500 MHz); 9.98 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.07-7.02 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.90 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.89-2.79 (4H, m), 2.44-2.37 (5H, m), 1.71 (6H, s) °

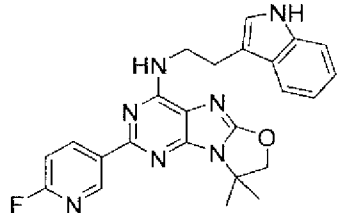
[表2-30]

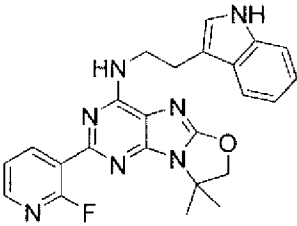
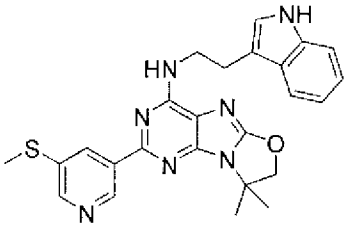
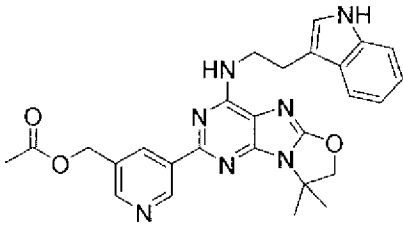
EX	STR	Prop	資料
125		1	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.14-7.06 (2H, m), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.95 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.72 (6H, s) °
126		1	NMR1(500 MHz); 10.84 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.14 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.96 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.91 (2H, s), 3.91-3.80 (5H, m), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s) °
127		127	NMR1(500 MHz); 9.96 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.42-7.38 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s) °
128		1	NMR1(500 MHz); 10.73 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.22-8.16 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21-7.08 (2H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.93 (2H, s), 1.70 (6H, s), 0.99-0.94 (2H, m), 0.73-0.67 (2H, m) °
129		1	NMR2(500 MHz); 9.99 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.12 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.77-7.70 (2H, m), 7.60-7.54 (1H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.24-7.11 (3H, m), 5.51 (1H, t, J=6.1 Hz), 4.80 (2H, s), 4.16-4.08 (2H, m), 3.25-3.18 (2H, m), 1.84 (6H, s) °

[表2-31]

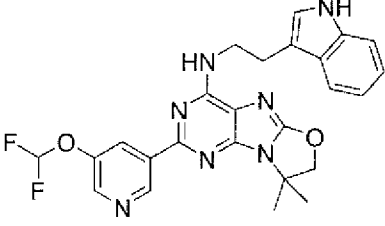
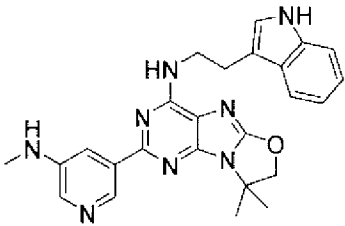
EX	STR	Prop	資料
130		1	NMR2(500 MHz); 9.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.23 (2H, d, J=2.0 Hz), 8.10 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23-7.10 (3H, m), 5.53 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.78 (2H, s), 4.10-4.03 (2H, m), 3.99 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.81 (6H, s) °
131		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.40-8.33 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=7.7 Hz), 6.74-6.66 (2H, m), 6.59 (1H, ddd, J=8.1, 2.5, 1.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.86 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.72 (6H, s) °
132		1	NMR1(500 MHz); 11.02 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35-8.29 (1H, m), 7.73-7.46 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (6H, s) °
133		1	NMR2(500 MHz); 8.71-8.67 (2H, m), 8.29-8.25 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.53-5.49 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.10-4.02 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 1.81 (6H, s) °

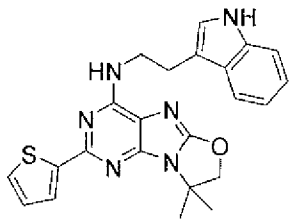
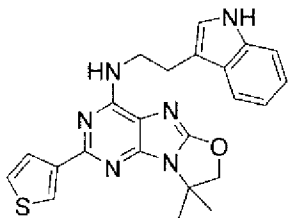
[表2-32]

EX	STR	Prop	資料
134		1	NMR2(500 MHz); 9.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.74 (1H, td, J=8.2, 2.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.18 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.5, 2.8 Hz), 5.49 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.77 (2H, s), 4.08-4.00 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.79 (6H, s) °

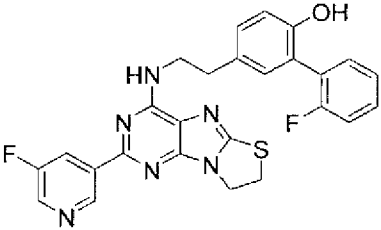
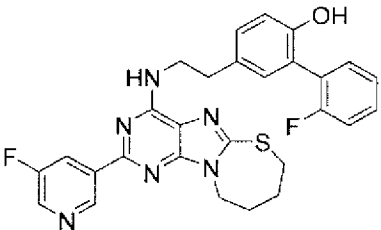
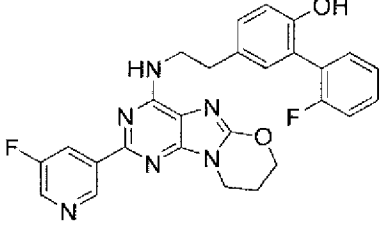
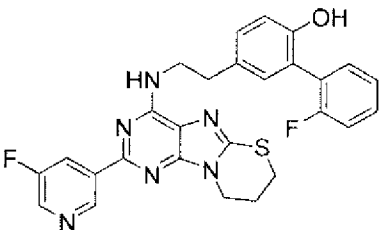
135		1	NMR2(500 MHz); 8.54-8.47 (1H, m), 8.27-8.21 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, dt, J=8.0, 1.0 Hz), 7.37 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.29-7.23 (1H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 5.51-5.46 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.05-3.98 (2H, m), 3.19-3.12 (2H, m), 1.79 (6H, s) °
136		62	NMR2(500 MHz); 9.41 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.58 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.03 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=7.8, 1.1 Hz), 7.38 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.51-5.47 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.09-4.02 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 2.56 (3H, s), 1.80 (6H, s) °
137		62	NMR2(500 MHz); 9.60 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.66-8.61 (2H, m), 8.08 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 5.54-5.51 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.10-4.02 (2H, m), 3.18 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.11 (3H, s), 1.81 (6H, s) °

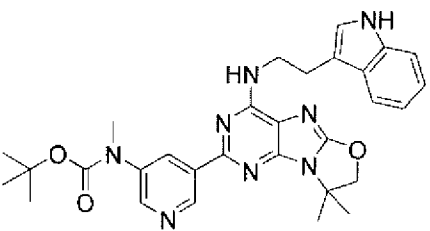
[表2-33]

EX	STR	Prop	資料
138		62	NMR2(500 MHz); 9.51 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.44 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.42-7.34 (1H, m), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.61 (1H, t, J=73.2 Hz), 5.54 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.09-4.01 (2H, m), 3.20-3.14 (2H, m), 1.80 (6H, s) °
139		139	NMR2(400 MHz); 9.02 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.11 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.91-7.85 (1H, m), 7.72-7.65 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 7.24-7.16 (1H, m), 7.16-7.07 (2H, m), 5.48 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.76 (2H, s), 4.10-4.00 (2H, m), 3.80 (1H, s), 3.21-3.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.80 (6H, s) °

140		1	NMR2(400 MHz); 8.00 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J=3.6, 1.3 Hz), 7.75-7.68 (1H, m), 7.41-7.31 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 7.17-7.05 (3H, m), 5.39 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.74 (2H, s), 4.07-3.97 (2H, m), 3.20-3.12 (2H, m), 1.78 (6H, s) °
141		1	NMR2(400 MHz); 8.13 (1H, dd, J=3.1, 1.1 Hz), 8.03 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=5.0, 1.2 Hz), 7.74-7.66 (1H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=5.0, 3.1 Hz), 7.25-7.17 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 5.39 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.74 (2H, s), 4.08-3.99 (2H, m), 3.19-3.11 (2H, m), 1.78 (6H, s) °

[表2-34]

EX	STR	Prop	資料
142		1	NMR1(400 MHz); 9.36-9.30 (2H, m), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.29 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.39-7.29 (1H, m), 7.29-7.04 (5H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.42-4.34 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz) °
143		1	NMR1(400 MHz); 9.40 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=10.0 Hz), 8.18-8.13 (1H, m), 7.39-7.29 (1H, m), 7.30-7.04 (5H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.44-4.37 (2H, m), 3.82 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.00-2.87 (4H, m), 2.18-2.14 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m) °
144		17	NMR1(500 MHz); 9.37-9.31 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.36-8.30 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.38-7.05 (6H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.57-4.52 (2H, m), 4.18-4.12 (2H, m), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.28-2.20 (2H, m) °
145		17	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.38-7.04 (6H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.29-4.23 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.39-3.28 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.37-2.29 (2H, m) °

146		62	NMR2(500 MHz); 9.43 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.56-8.50 (2H, m), 8.06 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23-7.08 (3H, m), 5.49 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.78 (2H, s), 4.09-4.02 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.17 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.80 (6H, s), 1.45 (9H, s)。
-----	---	----	---

【0163】 [測試實例]

以下顯示對本發明之代表性化合物之藥理學測試的結果且描述對化合物之藥理學作用，但本發明不限於此等測試實例。

【0164】 測試實例1 (芳基烴受體拮抗劑活性)

1.生成AhR報導細胞

使用Lipofectamine 3000 (#100022050 (Invitrogen))來將表現載體hCYP1A1/pGL4.27引入至以 1.2×10^6 個細胞/孔接種在6孔板((#3810-006 (Iwaki))中之HepG2細胞(源自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection) (ATCC))中。參考Garrion PM等人, Fundam Appl Toxicol, 30, 194 (1996)，載體hCYP1A1/pGL4.27將包括AhR結合區之二氧雜環己烯反應性元素(DRE)區域之人類CYP1A1啟動子區域併入至pGL4.27 (#E8451 (Promega))之XhoI-BglII限制酶位點中。在24小時之後，替代培養基-1，且在48小時之後，對含有潮黴素(hygromycin) B之培養基-1 (200至1000 $\mu\text{g/mL}$)進行藥物處理。繼續使用含有潮黴素B之培養基的培養約1個月以選殖顯示抗藥性之24個純系。自抗藥細胞株選擇顯示高報導活性之細胞株(DRE-Luc HepG2)，用作相對於AhR拮抗劑、2,3,7,8-四氯二苯并-對二氧雜環己烯(TCDD) (#ED-901-B (CIL.))之指示螢光素酶活性(Dual-Glo螢光素酶受質，#E297A (Promega))。

2. AhR報導基因檢定

用PBS (#1419-144 (Gibco)，批次：1896207)洗滌在225 cm^2 燒瓶

(#11-0005 (Iwaki))中繼代培養之DRE-Luc HepG2細胞，且向其中添加8 mL胰蛋白酶-EDTA (0.05%) (#25300-054 (Gibco))。其後，自混合物中移除過量液體，且在室溫下靜置細胞5分鐘。向其中添加10 mL培養基-2，經由細胞過濾器(#352350 (Falcon)，70 μm)回收細胞，且隨後使用血球計統計細胞之數目。以 3×10^5 個細胞/mL製備細胞懸浮液，將100 μL /孔之細胞懸浮液接種至96孔白色板(#136101，F96 Microwell (Nunc))中，且隨後將細胞培養在 CO_2 恆溫箱(5% CO_2 ，37 $^\circ\text{C}$)中。

在24小時之後，對培養基進行通風，且向其中添加100 μL 包括本發明之化合物之檢定培養基溶液，且將細胞培養在 CO_2 恆溫箱(5% CO_2 ，37 $^\circ\text{C}$)中。在24小時之後，向其中添加包括 5×10^{-10} M TCDD (#ED-901-B (CIL.))之11 μL 檢定培養基溶液且將細胞培養在 CO_2 恆溫箱(5% CO_2 ，37 $^\circ\text{C}$)中。在24小時之後，將50 μL 用於螢火蟲螢光素酶反應之反應受質(#E253B，Steady-Glo Luciferase substrate (Promega))添加至各孔中，且在5分鐘振盪之後，用Wallac ARVO 1420sx (PerkinElmer)量測光發射強度。

基於相對於螢光素酶之酶反應抑制速率之濃度反應曲線，本發明之化合物之 IC_{50} 值及95%可靠區段係藉由統計分析軟體(8.1版本 (SAS Institute Japan))之4-Parameter Logistic Model計算。

培養基

培養基-1

·MEM培養基(Nacalai tesque，#21443-15，批次：L8A4310) 500 mL

·FBS (Gibco，#26140-079，FBS US來源，批次：1876851) 55 mL

·青黴素鏈黴素溶液(100x) (Wako，#168-23191，批次：APR7005)

5 mL

·丙酮酸鈉溶液(100x) (Nacalai tesque，#06977-34，批次：

L7N2959) 5 mL

培養基-2

·MEM培養基(Nacalai tesque，#21443-15，批次：L8A4310) 500

mL

·FBS (Gibco，#26140-079，FBS US origin來源，批次：1876851)

55 mL

·青黴素鏈黴素溶液(100x) (Wako，#168-23191，批次：APR7005) 5

mL

·丙酮酸鈉溶液(100x) (Nacalai tesque，#06977-34，批次：

L7N2959) 5 mL

·潮黴素B (Invitrogen，#10687-010，批次：H044-06US) 2 mL

檢定培養基

·MEM培養基(Nacalai tesque，#21443-15，批次：L8A4310) 500

mL

·FBS (Gibco，#12676-029，Charcol Stripped FBS，批次：184-

1094) 55 mL

·青黴素鏈黴素溶液(100x) (Wako，#168-23191，批次：APR7005) 5

mL

·丙酮酸鈉溶液(100x) (Nacalai tesque，#06977-34，批次：

L7N2959) 5 mL

【0165】 結果顯示於下表3中。

[表3]

EX	AhR (IC50 (nM))	EX	AhR (IC50 (nM))	EX	AhR (IC50 (nM))
1	4.4	36	0.70	69	13
2	9.5	37	0.53	70	4.6
3	2.9	38	0.49	71	4.7
4	5.0	39	1.2	72	9.8
5	36	40	40	73	7.3
6	10	41	10	74	4.7
7	9.1	42	6.1	75	41
8	0.11	43	26	76	5.7
9	0.32	44	3.5	77	9.2
10	11	45	11	78	3.9
11	6.4	46	9.9	79	6.6
12	12	47	0.38	85	27
13	29	48	0.42	86	21
14	11	49	0.36	87	38
15	5.5	50	0.70	88	41
16	3.9	52	1.8	89	41
17	2.3	53	1.2	92	33
18	6.9	54	4.1	94	39
20	0.058	55	1.2	96	39
21	0.033	56	13	97	19
22	9.8	57	0.39	100	41
23	9.6	58	0.46	101	29
24	3.9	59	2.5	108	4.1
25	4.4	60	0.43	109	11
26	1.0	61	0.71	110	40
27	0.35	62	1.9	111	40
28	0.40	63	17	142	0.89
29	0.37	64	5.7	143	0.60
30	0.78	65	3.9	144	4.3
31	0.46	66	8.1	145	1.3
32	29	67	2.4		
35	12	68	2.8		

【0166】 測試實例2 (血小板生成：靜態培養)

用D-PBS(-)洗滌兩次根據WO 2016/204256中所描述之方法所獲得的永生化巨核細胞細胞株(SeV2-MKCL)，且隨後在不含多西環素之培養基中培養以終止強制表現。藉由以1×10⁵個細胞/mL之接種密度以1 mL/孔將細胞接種在24孔板(#662160 (Greiner Bio-One))中來實施培養，隨後如下

所指示在培養基中靜態培養。

藉由將以下組分添加至IMDM中，充當基底培養基(濃度指示最終濃度)來獲得培養基。

FBS 15%

L-麩醯胺酸2 mM

ITS 100倍稀釋液

MTG 450 μ M

抗壞血酸50 μ g/mL

SCF 50 ng/mL

TPO 50 ng/mL

ADAM抑制劑15 μ M

Y-27632 10 μ M (#034-24024 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))

在37°C 及5% CO₂之條件下實施培養。同時，添加本發明之化合物(最終濃度0.1 μ M)或DMSO (對照物)且培養6至7天。其後，量測血小板(CD41、CD42b及CD42a陽性細胞)之數目。量測方法如下文所示。對對照物執行相同程序。

在培養以終止基因表現之後6至7天收集一部分培養上清液，且用以下抗體懸浮以將其染色。

eFluor 450標記之抗CD42a抗體(#48-0428-42 (eBioscience))

PE標記之抗CD42b抗體(#303906 (BioLegend))

APC標記之抗CD41抗體(#303710 (BioLegend))

在染色反應之後30分鐘使用由BD製造之FACSVerse統計血小板數

目。在血小板數目之量測中，使用流動式計數珠粒(#7547053 (Beckman Coulter))校正細胞數目。

基於藉由FACS量測獲得之樣品中之血小板數目來計算由一個巨核細胞生成的血小板數目，且將結果定義為血小板生成效率(PLT/MK)，且用於評估化合物之藥物功效。此外，將在設定對照物之血小板生成效率為1時的比活性表示為倍增加。

結果顯示於下表4中。

[表4]

EX	靜態(對veh)	EX	靜態(對veh)	EX	靜態(對veh)
1	6.5	38	4.9	74	3.5
2	5.6	39	4.3	75	2.7
3	6.8	40	9.8	76	2.4
4	6.7	41	7.0	77	3.5
5	5.1	42	4.8	78	4.3
6	3.7	43	7.1	79	2.9
7	7.3	44	3.4	80	3.4
8	5.1	45	2.4	82	5.0
9	4.9	46	5.0	83	5.8
10	5.5	47	3.7	84	13
11	8.5	48	3.5	85	6.1
12	7.6	49	5.5	86	4.4
13	4.7	50	6.6	87	3.9
14	7.9	51	2.6	88	3.1
15	11	52	5.3	89	5.0
16	10	53	5.3	90	2.6
17	7.8	54	5.9	92	2.6
18	7.3	55	6.8	94	2.6
19	2.8	56	6.5	95	2.4
20	6.5	57	4.9	96	2.7
21	4.7	58	5.1	100	3.5
22	7.3	59	5.7	101	3.8
23	8.0	60	3.4	102	4.5
24	7.7	61	3.9	103	3.1
25	5.7	62	5.1	104	4.6
26	5.0	63	4.8	105	8.2
27	6.0	64	3.7	106	6.9
28	9.7	65	3.3	107	7.9
29	8.4	66	4.8	108	6.6
30	6.7	67	2.9	109	7.8
31	5.9	68	3.2	110	6.1

32	6.8	69	4.7	111	7.0
35	6.0	71	7.2	113	2.5
36	2.7	72	6.8	114	2.2
37	2.1	73	7.9	116	2.5

【0167】 測試實例3 (血小板生成：振盪培養)

以與在測試實例2中相同之方式實施實驗，例外為在以25 mL/燒瓶及 1×10^5 個細胞/mL之接種密度將細胞在E125燒瓶(#431143 (Corning))中而非24孔板中接種之後執行100 rpm下之振盪培養以計算在本發明之化合物(最終濃度0.1 μ M)中產生的血小板數目

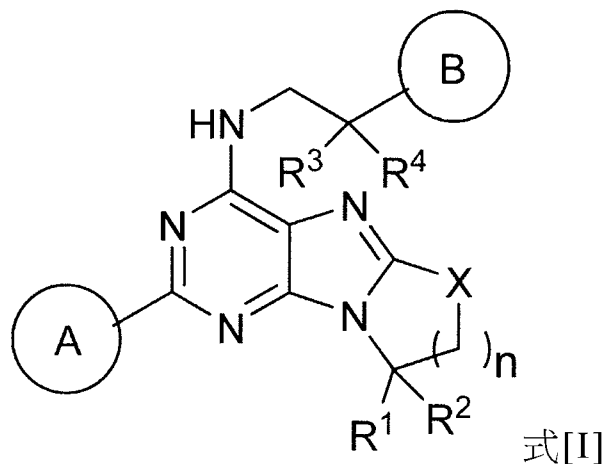
工業實用性

【0168】 本發明之化合物或其鹽具有芳基烴受體拮抗劑活性，使得其可促進血小板自血小板祖細胞生成。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種由通式[I]表示之化合物或其鹽：



其中

R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地表示氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 及 R^4 相同或不同且各自獨立地表示氫或 C_{1-6} 烷基，或 R^3 及 R^4 鍵結在一起以形成 C_{2-5} 伸烷基；

X表示O、S或S(O)；

n表示1、2或3；及

環A為苯、吡啶、咪唑并吡啶或三唑并吡啶，其中之每一者視情況在該環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-COOR⁵、-C₁₋₆伸烷基-CONR⁵R⁶、-C₁₋₆伸烷基-OCOR⁵、-CONR⁵R⁶、-NR⁵COOR⁶、-SO₂R⁵或-NR⁵R⁶ (其中R⁵及R⁶相同或不同且各自獨立地表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)，

環B為苯、聯苯、吡啶基苯、噻吩基苯、苯并噻吩基苯、吲哚或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其中之每一者視情況在該環上經1至4個取代基取

代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $CONR^5R^6$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $OCOR^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COOR^6$ 、 $-SO_2R^5$ 或 $-NR^5R^6$ (其中 R^5 及 R^6 相同或不同且各自獨立地表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)。

【第2項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中環A為苯或吡啶，其中之每一者視情況在該環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基或 $-CN$ 。

【第3項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中環B為苯、聯苯、吡啶基苯、噻吩基苯、苯并噻吩基苯或吡咯，其中之每一者視情況在該環上經1至4個取代基取代，該等取代基相同或不同且各自獨立地為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 或 $-SO_2R^5$ (其中 R^5 為氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)。

【第4項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中 R^1 及 R^2 相同或不同且各自獨立地為氫或甲基；

R^3 及 R^4 各自表示氫；

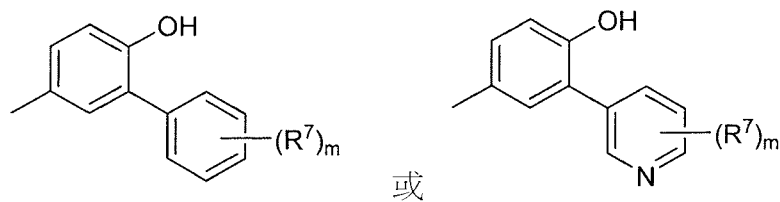
X為O或S；及

n為1。

【第5項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中

環B由下式表示：

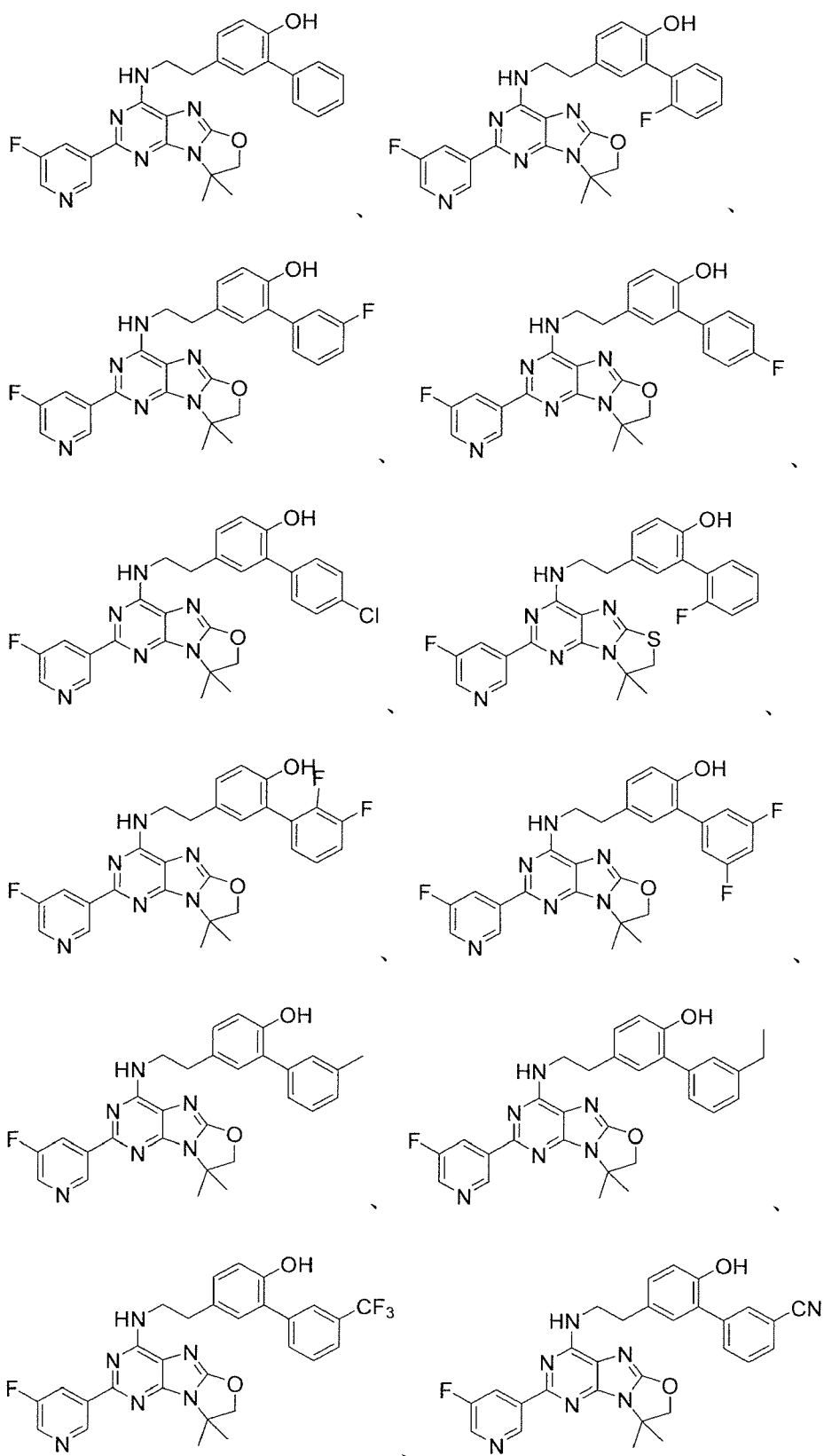


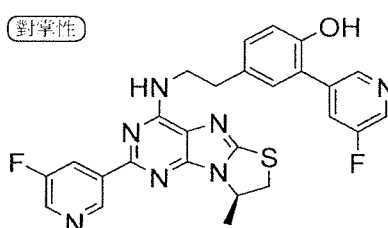
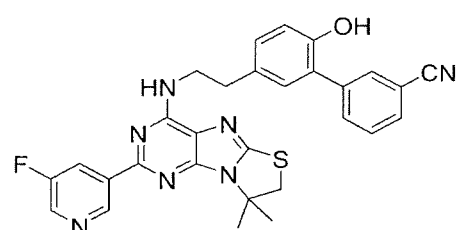
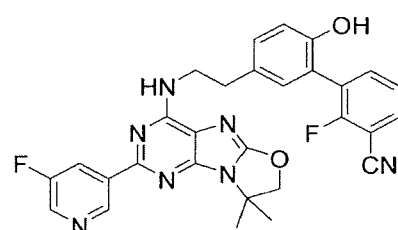
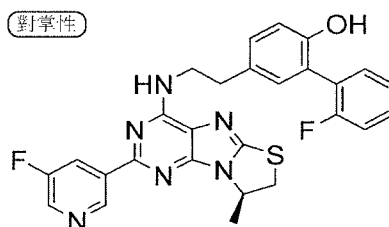
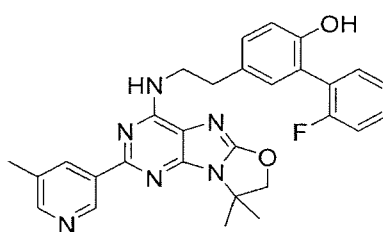
其中 R^7 為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 或 $-SO_2R^5$ (其中 R^5 表示氫或視情況經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基)；及

m 為0、1或2，其中當 m 為2時， R^7 各自獨立地表示相同或不同的取代基。

【第6項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物係選自由以下化合物組成之群者：





【第7項】

一種如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽之用途，其係用作芳基
烴受體拮抗劑。

【第8項】

一種如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽之用途，其係用於促進
血小板生成。

【第9項】

如請求項8之用途，其中與一或更多種血小板生成素(TPO)或TPO受
體促效劑、一或更多種Rho相關聯捲曲螺旋形成激酶(ROCK)抑制劑及/或
一或更多種解整合素及金屬蛋白酶(ADAM)抑制劑併用。

【第10項】

一種生成血小板之方法，其係包括在如請求項1至6中任一項之化
合物或其鹽存在之情況下培養血小板祖細胞。

【第11項】

如請求項10之方法，其中與一或更多種血小板生成素(TPO)或TPO受
體促效劑、一或更多種Rho相關聯捲曲螺旋形成激酶(ROCK)抑制劑及/或
一或更多種解整合素及金屬蛋白酶(ADAM)抑制劑併用。

【第12項】

一種培養用於促進血小板生成之血小板前驅物之方法，其係在如請
求項1至6中任一項之化合物或其鹽存在之情況下培養血小板祖細胞。

【第13項】

如請求項12之方法，其中與一或更多種血小板生成素(TPO)或TPO受
體促效劑、一或更多種Rho相關聯捲曲螺旋形成激酶(ROCK)抑制劑及/或
一或更多種解整合素及金屬蛋白酶(ADAM)抑制劑併用。