



(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 I482622 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100126743

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl. : A61K31/472 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

C07D217/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/29 日本

2010-170338

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：松嶋雄司 MATSUSHIMA, YUJI (JP)；龜田稔 KAMEDA, MINORU (JP)；本多集悟 HONDA, SHUGO (JP)；菅野幸人 SUGANO, YUKIHITO (JP)；白田裕之 USUDA, HIROYUKI (JP)；寺坂忠嗣 TERASAKA, TADASHI (JP)；寺澤武志 TERASAWA, TAKESHI (JP)；西垣扶佐子 NISHIGAKI, FUSAKO (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：

US 2007/219229A1

US 2008/221097A1

審查人員：陳瓚如

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 203 頁

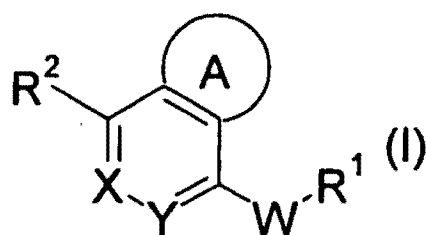
(54)名稱

縮環吡啶化合物

(57)摘要

本發明係以對大麻鹼第二型受體的促效劑作用為基礎，提供能有效使用為作用於大麻鹼第二型受體之疾病的新穎且優異預防及/或治療劑用之化合物。

本發明者等就對大麻鹼第二型受體具有促效劑作用的化合物進行檢討，確認到本發明的縮環吡啶化合物係具有優異的對大麻鹼第二型受體之促效劑作用，遂完成本發明。本發明的縮環吡啶化合物係具有對大麻鹼第二型受體的促效劑作用，可使用為例如發炎性疾病、疼痛等，作用於大麻鹼第二型受體之疾病的預防及/或治療劑。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100126743

※申請日：100/07/28

※IPC 分類：

A61K31/472 2006.01.01

A61K31/4725 2006.01.01

C07D217/02 2006.01.01

A61P29/00 2006.01.01

一、發明名稱：(中文/英文)

縮環吡啶化合物

二、中文發明摘要：

本發明係以對大麻鹼第二型受體的促效劑作用為基礎，提供能有效使用為作用於大麻鹼第二型受體之疾病的新穎且優異預防及/或治療劑用之化合物。

本發明者等就對大麻鹼第二型受體具有促效劑作用的化合物進行檢討，確認到本發明的縮環吡啶化合物係具有優異的對大麻鹼第二型受體之促效劑作用，遂完成本發明。本發明的縮環吡啶化合物係具有對大麻鹼第二型受體的促效劑作用，可使用為例如發炎性疾病、疼痛等，作用於大麻鹼第二型受體之疾病的預防及/或治療劑。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

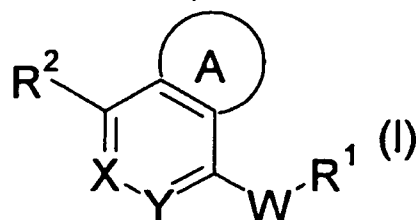
(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

[化 2]



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組成物，特別係關於就關於大麻鹼第二型受體的疾病，能作為其預防及/或治療用醫藥組成物之有效成分的有用縮環吡啶化合物。

【先前技術】

大麻鹼(cannabinoid)係大麻中所含大麻(marihuana)成分的總稱，目前已知有達約 60 種以上，主要係有如四氫大麻酚、大麻酚(cannabinol)、大麻二酚(cannabidiol)等。數千年來大麻有被利用於醫藥等方面，呈現精神神經反應，會產生感覺錯亂、欣快感、鎮痛作用、幻覺等。大麻鹼的藥理作用極多樣化，除中樞神經系作用之外，尚有發現諸如免疫抑制作用、消炎作用、鎮痛作用等。

大麻鹼受體係 7 次膜貫通、G 蛋白質共軛型受體，目前有鑑定・篩選出大麻鹼第一型受體(CB1)與第二型受體(CB2)等 2 種(Nature, 1990, 346, 561-564; Nature, 1993, 365, 61-65)。人體 CB1 係有 472 個胺基酸構成，大多表現於諸如腦中的蒼白球、紋狀體、黑質、海馬體、小腦的分子層、大腦皮質等處。除腦以外，尚有表現於諸如：精巢、輸精管、子宮、小腸、血管等處。CB2 係由 360 個胺基酸構成，具有與 CB1 達 44%的相向性，大多表現於脾臟、扁桃腺、淋巴結，且大多表現於巨噬細胞、單核球細胞、B 淋巴球、NK

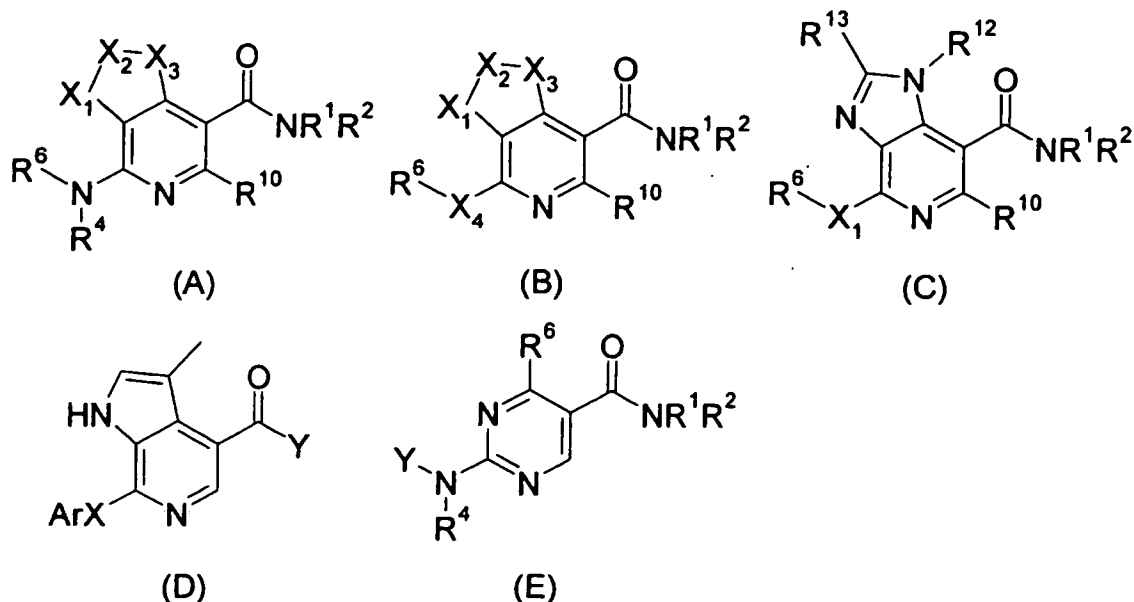
細胞、嗜酸性球等白血球母細胞。最近有報告指出 CB2 即便在腦內亦有表現(Science, 2005, 310, 329-332)。

有報告指出 CB2 促效劑(agonist)係呈現中樞性鎮痛作用(European Journal of Neuroscience, 2006, 23, 1530-1538)、及末梢性鎮痛作用(Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005, 102, 3093-3098)。又，有報告指出因為 CB2 大多表現於血球系細胞及免疫系統細胞，因而 CB2 促效劑會呈現免疫抑制作用、消炎作用(British Journal of Pharmacology, 2003, 139, 775-786)。有報告指出 CB2 促效劑具有皮膚疾病的抗搔癢作用(Science, 2007, 316, 1494-1497)，期待能應用於異位性皮膚炎等方面。又，因為 CB2 促效劑的消炎作用、免疫抑制作用，因而可期待對諸如動脈粥狀硬化症(Nature, 2005, 434, 782-786)、逆流性食道炎(European Journal of Pharmacology, 2007, 573, 206-213)、肝障礙(British Journal of Pharmacology, 2008, 153, 286-289)、慢性肝病(Expert Opinion of Therapeutic Targets, 2007, 11, 403-409)的有效性。且，亦有報告指出 CB2 也會表現於造骨細胞與破骨細胞，利用 CB2 促效劑的造骨細胞的增加作用、破骨細胞的活性抑制作用，而具有抑制骨骼破壞作用(Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103, 696-701)。

具有 CB2 促效劑作用的化合物，分別有報告指出例如：

下述式(A)(專利文獻 1)、式(B)(專利文獻 2)、式(C)(專利文獻 3 及 4)、式(D)(非專利文獻 1)、及式(E)(專利文獻 5)的化合物。但是，上述任一文獻均沒有相關本發明後述式(I)所示化合物或其鹽的揭示與暗示。

[化 1]



(上述式(A)及式(B)中，特別係 X_1 為 NR^{12} ， X_2 與 X_3 一起形成 $-CR^{13}=CR^{11}-$ 基、或者 X_3 為 NR^{12} ， X_1 與 X_2 一起形成 $-CR^{13}=CR^{11}-$ 基。詳細參照該公報。式(C)係參照該公報。式(D)係參照該文獻。式(E)中， R^6 係指甲基、氯、 CH_xF_n 。詳細參照該公報)。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]國際公開第 WO2005/121140 號公報

[專利文獻 2]國際公開第 WO2007/017264 號公報

[專利文獻 3]國際公開第 WO2007/017237 號公報

[專利文獻 4]國際公開第 WO2008/116816 號公報

[專利文獻 5]國際公開第 WO2004/018433 號公報

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Journal of Medicinal Chemistry、2009 年、
第 52 卷、第 19 號、第 5785~5788 頁

【發明內容】

(發明所欲解決之問題)

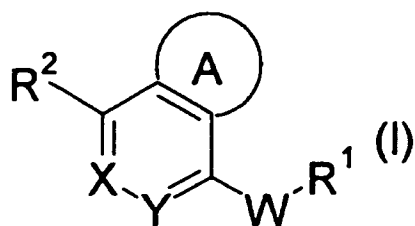
提供醫藥組成物，例如具有 CB2 促效劑作用的醫藥組成物，特別係具有關於 CB2 之疾病的預防及/或治療用醫藥組成物、以及作為該醫藥組成物有效成分的有效化合物。

(解決問題之手段)

本發明者等針對 CB2 促效劑進行深入鑽研，結果發現以下所示縮環吡啶化合物具有優異的 CB2 促效劑作用，能成為關於 CB2 之疾病的預防劑及/或治療劑，遂完成本發明。

即，本發明係關於式(I)所示化合物或其鹽、以及含有該化合物或其鹽、與賦形劑的醫藥組成物。

[化 2]



(式中，

X 與 Y 係 CH、C-低級烷基、或 N；但，X 與 Y 其中任一

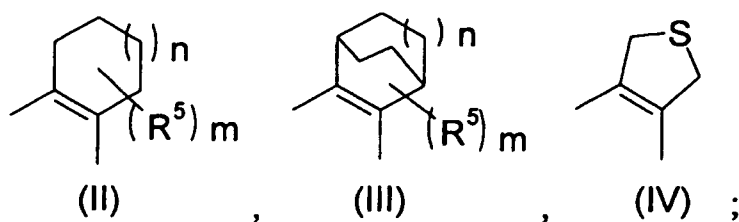
者係 N，W 係 -NH-、-N(低級烷基)-、-O-、-S-、-S(O)-或 -S(O)₂-；

R¹ 係亦可被取代之環烷基、亦可被取代之芳基、亦可被取代之芳香族雜環、或亦可被取代之非芳香族雜環；

R² 係 -Z-NR³R⁴、或 -Z- 亦可被取代之環狀胺基；

A 部係式(II)、式(III)或式(IV)所示基：

[化 3]



R³ 係 H、或低級烷基；

R⁴ 係被從 -OH、-O-低級烷基、鹵素、環烷基、氰基、-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、-S(O)₂-低級烷基、及 -O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上之基取代的低級烷基；

R⁵ 係相同或互異的低級烷基或鹵素；

Z 係相同或互異的 -C(O)-、-CH₂-或 -S(O)₂-；

m 係相同或互異的 0 至 10 之整數；及

n 係相同或互異的 0 至 2 之整數)。

另外，在無特別記載的前提下，本說明書的某化學式中的記號亦被使用於其他化學式時，同一記號便指相同的含義。

再者，本發明係關於含有式(I)所示化合物或其鹽，關於 CB2 之疾病的預防用及/或治療用醫藥組成物。另外，該醫

藥組成物係涵蓋含有式(I)所示化合物或其鹽，關於 CB2 的疾病之預防劑及/或治療劑。

再者，本發明係關於供製造關於 CB2 之疾病的預防用及/或治療用醫藥組成物的式(I)所示化合物或其鹽之使用；及供關於 CB2 之疾病的預防及/或治療用之式(I)所示化合物或其鹽的使用，供關於 CB2 之疾病的預防及/或治療用之式(I)所示化合物或其鹽；以及由將式(I)所示化合物或其鹽的有效量投藥給對象，所構成的關於 CB2 之疾病的預防及/或治療方法。另外，所謂「對象」係指需要該項預防或治療的人體或其他哺乳動物，其中一態樣係需要此項預防或治療的人體。(發明效果)

式(I)所示化合物或其鹽係具有 CB2 促效劑作用，可使用為關於 CB2 之疾病的預防及/或治療劑。

關於 CB2 的疾病係可舉例如：發炎性疾病(例如：類風濕性關節炎、退化性膝關節炎、疼痛(例如：急性疼痛、慢性疼痛、覺接受性疼痛、發炎性疼痛、類風濕性關節炎痛、退化性關節炎疼痛)、癌及腫瘤(例如：免疫系統的癌、肺癌、大腸癌、白血病)、呼吸系統疾病(例如：呼吸窘迫症候群、肺結核、氣喘、慢性阻塞性肺疾病)、肝臟疾病、腦疾病、眼睛的疾病(例如：高眼壓症、白內障、青光眼、視網膜疾病)、皮膚疾病(例如：搔癢皮膚炎、皮膚表面的黴菌病)、循環器官疾病、(例如：狹心症、心肌梗塞、動脈硬化、高血

壓症、冠狀動脈血管支架術後的再狹窄、血栓症)、過敏性疾病(例如：過敏性反應、過敏性氣喘、過敏性氣喘、藥物過敏)、消化器官疾病(例如：便秘、腹瀉、嘔吐、消化性潰瘍、躁性大腸徵候群、潰瘍性大腸炎)、免疫性疾病(例如：免疫缺乏症、乾癬、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、敗血症、全身性紅斑性狼瘡)、神經性疾病(例如：神經退化性疾病、噁心、神經病變、失智症、帕金森氏症、精神分裂症、強迫性官能症、創傷後壓力症候群、記憶障礙、食慾不振、厭食症、日夜節律障礙、睡眠呼吸中止症、藥物成癮症、運動障礙、痙攣、感覺異常(dysesthesia))、骨生成、骨骼重塑、肥胖等。

【實施方式】

以下，針對本發明進行詳細說明。

所謂「低級烷基」係指直鏈或分支狀的碳數 1 至 6(以下簡稱「C₁₋₆」)之烷基，例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等。另一態樣係例如 C₁₋₄ 烷基，再另一態樣係例如：甲基、乙基、正丙基。

所謂「低級伸烷基」係指直鏈或分支狀的 C₁₋₆ 之伸烷基，例如：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、伸丙基、丁烯、甲基亞甲基、乙基乙烯、1,1-二甲基乙烯、2,2-二甲基乙烯、1,2-二甲基乙烯、1,1,2,2-四甲

基乙烯、1-甲基丁烯等。另一態樣係例如 C_{1-4} 之伸烷基，再另一態樣係例如：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、1,2-二甲基乙烯。

所謂「鹵素」係指 F、Cl、Br、I。另一態樣係例如：F、Cl，再另一態樣係例如 F，再另一態樣係例如 Cl。

所謂「鹵化低級烷基」係指被 1 個以上的鹵所取代之低級烷基。另一態樣係被 1~5 個的鹵所取代之低級烷基，再另一態樣係例如三氟甲基。

所謂「環烷基」係指 C_{3-10} 的飽和烴環基，該環烷基係可具有交聯，亦可環其中一部分的鍵結為不飽和，亦可與苯環進行縮合。例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、金剛烷基、莖基等。另一態樣係例如：環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、金剛烷基，再另一態樣係例如 C_{3-8} 之環烷基，再另一態樣係例如 C_{5-8} 之環烷基，再另一態樣係例如環己基，再另一態樣係例如金剛烷基。

所謂「芳基」係指 C_{6-14} 之單環~三環式芳香族烴環基。例如：苯基、萘基等，另一態樣係例如 C_{6-10} 之單環~雙環式芳香族烴環基，再另一態樣係例如 C_{6-8} 之單環式芳香族烴環基，再另一態樣係例如苯基，再另一態樣係例如萘基。

所謂「芳香族雜環」係指含有從 O、N 及 S 中選擇 1 個以

上之雜原子並當作環構成原子，元環數 5~6 的芳香族雜環，該芳香族雜環亦可與苯環或噻吩環進行縮合。例如：吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、咪唑基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、呋唑基、異呋唑基、噻二唑基、呋二唑基、噻吩、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、吡嗪基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并呋喃、苯并噻吩、呋唑基、二苯并[b,d]呋喃基、二苯并[b,d]噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡唑基等。另一態樣係例如元環數 5~6 的單環式芳香族雜環，再另一態樣係例如元環數 6 的單環式芳香族雜環，再另一態樣係例如：吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、咪唑基、三唑基，再另一態樣係例如吡啶基。

所謂「非芳香族雜環」係指含有從 O、N、及 S 中選擇 1 個以上的雜原子並當作環構成原子，元環數 4~7 的非芳香族雜環。又，屬於環構成原子的硫原子亦可被氧化。例如：四氫吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、咪啉基、硫代咪啉基、1,1-二氧化硫代咪啉基、四氫吡啶、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二噁茂烷基、二噁烷基、四氫噻哌喃基等。另一態樣係例如元環數 5~6 的單環式非芳香族雜環，再另一態

樣係例如元環數 6 的單環式非芳香族雜環，再另一態樣係例如：哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、1,1-二氧化硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻哌喃基，再另一態樣係例如：哌啶基、咪啉基、1,1-二氧化硫代咪啉基、四氫吡喃基。

所謂「環狀胺基」係指上述「非芳香族雜環」中具有氮原子的基，在該氮原子上具有鍵結基座的非芳香族雜環，例如：四氫吡啶-1-基、吡啶-1-基、咪啶-1-基、1,4-二氮雜環庚烷-1-基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、哌啶-1-基、咪啉-4-基、硫代咪啉-4-基、1-氧化硫代咪啉-4-基、1,1-二氧化硫代咪啉-4-基、1,3-噻二吡-3-基、1-氧化-1,3-噻二吡-3-基、1,1-二氧-1,3-噻二吡-3-基、1,4-氧代氮雜環庚烷-4-基等。另一態樣係例如：吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、哌啶-1-基、咪啉-4-基、硫代咪啉-4-基、1,1-二氧化硫代咪啉-4-基、1,4-氧代氮雜環庚烷-4-基，再另一態樣係例如：吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、咪啉-4-基、1,1-二氧化硫代咪啉-4-基、1,4-氧代氮雜環庚烷-4-基，再另一態樣係例如元環數 6 的單環式環狀胺基，再另一態樣係例如哌啶-1-基、咪啉-4-基、1,1-二氧化硫代咪啉-4-基。

本說明書中，所謂「亦可被取代」係指無取代、或具有 1~5 個取代基。其中一態樣係無取代、或具有 1~3 個取代基。另一態樣係無取代、或具有 1 個取代基。再另一態樣係無取

代。另外，當具有複數個取代基的情況，該等取代基係可為相同、亦可互異。

式(I)的 R^1 所記載「亦可被取代之環烷基」、「亦可被取代之芳基」、「亦可被取代之芳香族雜環」、「亦可被取代之非芳香族雜環」、及 R^2 所記載「-Z-亦可被取代之環狀胺基」中的「亦可被取代之環狀胺基」，所容許的取代基係可使用一般所採用的取代基。例如以下的 D 群取代基。

D 群：

(1) 鹵素；

(2) -OH、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基、及-SH；

(3) 氰基及硝基；

(4) 分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之環烷基、-O-環烷基、及-C(O)-環烷基；

(5) 分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所被取代之芳基、-O-芳基、及-C(O)-芳基；

(6) 分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所被取代之芳香族雜環、-O-芳香族雜環、及-C(O)-芳香族雜環；

(7) 分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、

-O-鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之非芳香族雜環、-O-非芳香族雜環、及-C(O)-非芳香族雜環；

(8)低級烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O-低級烷基及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所被取代之-C(O)-低級烷基、-C(O)O-低級烷基、-NH-C(O)-低級烷基、-NH-低級烷基、-N(低級烷基)₂、-C(O)-NH-低級烷基及-C(O)-N(低級烷基)₂；

(9)-NH₂、及-C(O)-NH₂；

(10)低級烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O-低級烷基、及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、及-S(O)₂-低級烷基；以及

(11)分別亦可被從上述(1)~(10)所記載取代基中選擇 1 個以上的取代基，所取代之低級烷基、及-O-低級烷基。

其中一態樣的 D 群係如例如：

(1)鹵素；

(2)-OH、-O-低級烷基、及-O-鹵化低級烷基；

(3)氰基、及硝基；

(4)分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之環烷基、及-O-環烷基；

(5)分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之芳基、-O-芳基、及-C(O)-芳基；

(6)低級烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O-低級烷基、及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之-C(O)-低級烷基、及-C(O)O-低級烷基；

(7)低級烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O-低級烷基及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、及-S(O)₂-低級烷基；以及

(8)分別亦可被從上述(1)~(7)所記載取代基中選擇 1 個以上的取代基，所取代之低級烷基、及-O-低級烷基。

另一態樣的 D 群係例如：

(1)鹵素；

(2)-OH；

(3)氰基；

(4)低級烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O-低級烷基、及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、及-S(O)₂-低級烷基；以及

(5)分別亦可被從上述(1)~(4)所記載取代基中選擇 1 個以上的取代基，所取代之低級烷基、及-O-低級烷基。

式(I)的 R^1 所記載「亦可被取代之環烷基」、「亦可被取代之芳香族雜環」、及「亦可被取代之非芳香族雜環」的取代基另一態樣，係可例如：i)亦可被從鹵素、OH 及-O-低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之低級烷基；ii) 鹵素；iii)硝基；以及 iv)-OH；再另一態樣係可例如從低級烷基、鹵素及-OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基，再另一態樣係可例如從甲基、F、Cl 及-OH 中選擇 1 個以上的基。

式(I)的「亦可被取代之芳基」所容許之取代基的另一態樣，係可舉例如：

(1)分別亦可被從鹵素、-OH、-O-低級烷基、及芳基所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之低級烷基、或-O-低級烷基；

(2)鹵素；

(3)-OH；

(4)氰基；

(5)分別亦可被從低級烷基所被取代之環烷基、或-O-環烷基；

(6)分別亦可被從低級烷基、鹵素、-OH、-O-低級烷基、-O-(被鹵取代之低級烷基)、及被鹵取代之低級烷基所構成群組中選擇的基，所取代之芳基、-O-芳基、或-C(O)-芳基；

(7)分別亦可被從低級烷基及鹵所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之芳香族雜環、或-O-芳香族雜環；

(8)分別亦可被從低級烷基、及鹵所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之非芳香族雜環、或-O-非芳香族雜環；

(9)低級烷基部分分別亦可被從鹵素及-OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基，所取代之-C(O)-低級烷基、-C(O)O-低級烷基、-NH-C(O)-低級烷基、或-低級伸烯基-C(O)O-低級烷基；

(10)-NH₂、-NH-低級烷基、或-N(低級烷基)₂；

(11)-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、或-S(O)₂-低級烷基。

式(I)所示化合物或其鹽的一態樣係如下示：

(1)X 與 Y 其中任一者係屬於 CH 的化合物或其鹽。另一態樣係 X 為 CH、Y 為 N 的化合物或其鹽。再另一態樣係 X 為 N、Y 為 CH 的化合物或其鹽；

(2)A 部為式(II)或式(III)所示基的化合物或其鹽。另一態樣係 A 部為式(II)所示基的化合物或其鹽；再另一態樣係 A 部為式(III)所示基的化合物或其鹽；

(3)式(II)中，n 為 0 或 1 的化合物或其鹽；另一態樣係式(II)中，n 為 1 的化合物或其鹽；

(4)式(III)中，n 為 0 或 1 的化合物或其鹽。另一態樣係式(III)中，n 為 0 的化合物或其鹽。再另一態樣係式(III)中，n 為 1 的化合物或其鹽；

(5)W 為-NH-、-O-、-S-或-S(O)₂-的化合物或其鹽；另一態樣係 W 為-NH-、-O-或-S-的化合物或其鹽；再另一態樣

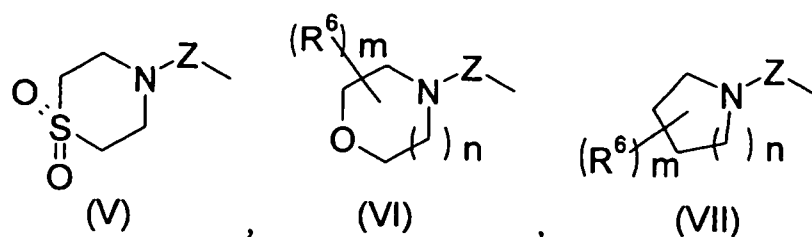
係 W 為 -NH-、-O- 或 -S(O)₂- 的化合物或其鹽；再另一態樣係 W 為 -NH- 或 -O- 的化合物或其鹽；再另一態樣係 W 為 -NH- 或 -S- 的化合物或其鹽；再另一態樣係 W 為 -NH- 或 -S(O)₂- 的化合物或其鹽；再另一態樣係 W 為 -NH- 的化合物或其鹽；再另一態樣係 W 為 -O- 的化合物或其鹽；再另一態樣係 W 為 -S(O)₂- 的化合物或其鹽；

(6)R¹ 為分別亦可被從 D 群中選擇 1 個以上的取代基，所取代之環烷基、芳基、芳香族雜環及非芳香族雜環的化合物或其鹽；另一態樣係 R¹ 為 i) 亦可被從低級烷基、鹵素及 -OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、ii) 亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基、-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、-S(O)₂-低級烷基、氰基、-C(O)-低級烷基、-C(O)O-低級烷基、-NH₂、-NH-低級烷基、及 -N(低級烷基)₂ 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基、iii) 亦可被從低級烷基、鹵素及 -OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳香族雜環、或 iv) 亦可被從低級烷基、鹵素及 -OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之非芳香族雜環的化合物或其鹽；再另一態樣係 R¹ 為 i) 亦可被從低級烷基、鹵素及 -OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、或 ii) 亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基、-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、-S(O)₂-低級烷基、氰基、-C(O)-低級

烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級烷基及 $-\text{N}(\text{低級烷基})_2$ 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基的化合物或其鹽；再另一態樣係 R^1 為 i) 亦可被從低級烷基、鹵素及 $-\text{OH}$ 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、或 ii) 亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低級烷基及 $-\text{O}-$ 鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基的化合物或其鹽；

● (7) R^2 為亦可被從 $-\text{Z}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 或 $\text{Z}-\text{D}$ 群所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環狀胺基的化合物或其鹽；另一態樣係 R^2 為亦可被從 $-\text{Z}-\text{D}$ 群中選擇 1 個以上的取代基所取代之環狀胺基的化合物或其鹽；再另一態樣係 R^2 為式(V)、式(VI)、或式(VII)所示基的化合物或其鹽；再另一態樣係 R^2 為式(V)或式(VI)的化合物或其鹽；再另一態樣係 R^2 為式(V)所示基的化合物或其鹽；再另一態樣係 R^2 為式(VI)所示基的化合物或其鹽；再另一態樣係 R^2 為式(VII)所示基的化合物或其鹽；

[化 4]



(式中， R^6 係相同或不同之亦可被從 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級烷基、鹵素、環烷基、氰基、 $-\text{S}-$ 低級烷基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 低級烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$

低級烷基及-O-鹵化低級烷基中選擇 1 個以上的取代基所取代之低級烷基、或者-OH、-O-低級烷基、鹵素、環烷基、氰基、-O-低級伸烷基-OH、-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、-S(O)₂-低級烷基或-O-鹵化低級烷基)；

(8)式(VI)中，R⁶為-低級伸烷基-OH 的化合物或其鹽；再另一態樣係式(VI)中，R⁶為 C₁₋₄伸烷基-OH 的化合物或其鹽；

(9)式(VII)中，R⁶為鹵或-OH 的化合物或其鹽；

(10)式(II)中，(R⁵)_m的 m 為 0、或者當 m 為 1 或 2 時 R⁵為低級烷基的化合物或其鹽；另一態樣係式(II)中，(R⁵)_m的 m 為 0 之化合物或其鹽；

(11)式(III)中，m 為 0、或者當 m 為 1 或 2、且 R⁵為低級烷基的化合物或其鹽；另一態樣係式(III)中，m 為 0 的化合物或其鹽；

(12)Z 為-C(O)-或-CH₂-的化合物或其鹽；另一態樣係 Z 為-C(O)-的化合物或其鹽；再另一態樣係 Z 為-CH₂-的化合物或其鹽；

(13)式(VI)中，n 為 1 或 2 的化合物或其鹽；另一態樣係式(VI)中，n 為 1 的化合物或其鹽；

(14)式(VI)中，m 為 0 或 1 的化合物或其鹽；另一態樣係式(VI)中，m 為 0 的化合物或其鹽；

(15)式(VII)中，n 為 1 或 2 的化合物或其鹽；另一態樣係式(VII)中，n 為 2 的化合物或其鹽；

(16) 上述(1)~(15)所記載態樣二種以上組合的化合物或其鹽。

本發明中，如上述(16)所記載，涵蓋有上述(1)~(15)所記載態樣二種以上組合的化合物或其鹽，具體例亦可例如以下的態樣：

(17) X 與 Y 係 CH、C-低級烷基或 N，但，X 與 Y 其中任一者係 N；

W 係 -NH-、-N(低級烷基)-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

R¹ 係亦可被取代之環烷基、亦可被取代之芳基、亦可被取代之芳香族雜環基、或亦可被取代之非芳香族雜環基；

R² 係 -C(O)-NR³R⁴、或從式(V)、(VI)及(VII)中選擇的基；

A 部係從式(II)、(III)及(IV)中選擇的基；

R³ 係 H 或低級烷基；

R⁴ 係 -低級伸烷基-OH、-低級伸烷基-O-低級烷基、或-低級伸烷基-S(O)₂-低級烷基；

R⁵ 係相同或互異的低級烷基或鹵素；

R⁶ 係相同或互異的低級烷基、鹵素、-OH、或低級伸烷基-OH；

Z 係相同或互異的-C(O)-、-CH₂-、或-S(O)₂-；

m 係 0 至 4 之整數；以及

n 係 0 至 2 之整數的化合物或其鹽；

(18) R¹ 為分別亦可被從 D 群中選擇 1 個以上的取代基所

取代之環烷基、芳基、芳香族雜環或非芳香族雜環， R^2 為亦可被 $-Z-NR^3R^4$ 或從 $-Z-D$ 群中選擇 1 個以上的取代基所取代之環狀胺基的化合物或其鹽；

(19)如(18)記載的化合物或其鹽，其中， R^2 係式(V)、式(VI)或式(VII)所示的基；且 R^6 係相同或不同的亦可被從 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、鹵素、環烷基、氰基、 $-S$ -低級烷基、 $-S(O)$ -低級烷基、 $-S(O)_2$ -低級烷基及 $-O$ -鹵化低級烷基中選擇 1 個以上的取代基所取代之低級烷基、或者 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、鹵素、環烷基、氰基、 $-O$ -低級伸烷基 $-OH$ 、 $-S$ -低級烷基、 $-S(O)$ -低級烷基、 $-S(O)_2$ -低級烷基或 $-O$ -鹵化低級烷基；

(20)如(19)記載的化合物或其鹽，其中， R^2 係式(V)或式(VI)所示基； Z 係 $-C(O)-$ ； W 係 $-NH$ 或 $-O-$ ；以及 A 部係式(II)或式(III)所示基；

(21)如(20)記載的化合物或其鹽，其中， X 係 CH ； Y 係 N ； R^1 係 i)亦可被從低級烷基、鹵素及 OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、或 ii)亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基及 $-O$ -鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基； A 部係式(II)所示基； n 係 0 或 1，且 m 係 0；以及式(VI)的 n 為 1 或 2，且 m 為 0；

(22)如(21)記載的化合物或其鹽，其中，式(II)的 n 係 0；式(VI)的 n 係 1； R^1 係亦可被從鹵素、 $-O$ -鹵化低級烷基及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之苯

基；

(23)如(20)記載的化合物或其鹽，其中，X 係 CH；Y 係 N； R^1 係 i)亦可被從低級烷基、鹵素及 OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、ii)亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基、-O-低級烷基及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基、或 iii)亦可被從低級烷基、鹵素及-OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之非芳香族雜環；A 部係式(III)所示基；n 係 0 或 1，且 m 係 0；式(VI)的 n 係 1 或 2，且 m 係 0；

(24)如(23)記載的化合物或其鹽，其中， R^1 係亦可被從鹵素、-O-鹵化低級烷基、及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之苯基； R^2 係式(V)所示基；W 係-NH-；

(25)如(20)記載的化合物或其鹽，其中，X 係 N；Y 係 CH； R^1 係 i)亦可被從 R0、鹵素及-OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、或 ii)亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基及-O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基；A 部係式(II)所示基；n 係 1，且 m 係 0；式(VI)的 n 係 1，且 m 係 0；

(26)如(25)記載的化合物或其鹽，其中， R^1 係亦可被從鹵素及鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之苯基；Z 係-C(O)-； R^2 係式(V)；

(27)如(20)記載的化合物或其鹽，其中，X 係 N；Y 係 CH；

R^1 係 i) 亦可被從低級烷基、鹵素、及 OH 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之環烷基、或 ii) 亦可被從低級烷基、鹵素、鹵化低級烷基、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基、-S-低級烷基、-S(O)-低級烷基、-S(O)₂-低級烷基、氰基、-C(O)-低級烷基、-C(O)O-低級烷基、-NH₂、-NH-低級烷基、及 -N(低級烷基)₂ 所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之芳基；A 部係式(III)所示基；n 係 0 或 1，且 m 係 0；式(VI)的 n 係 1； R^6 係 -低級伸烷基-OH，且 m 係 0 或 1；

(28) 如(27)記載的化合物或其鹽，其中，式(III)的 n 係 1； R^1 係亦可被從低級烷基、鹵素、及 -O-鹵化低級烷基所構成群組中選擇 1 個以上的基所取代之苯基； R^2 係式(V)。

式(I)所示化合物或其鹽涵蓋的具體化合物例，係可例如以下的化合物：

{1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

咪啉-4-基(1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){4-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(4-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺

基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){1-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基}甲酮、

{4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(4-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基)甲酮、

{4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮、

{1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-

基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){4-[(2-氟-3-甲基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){4-[(2-氟-5-甲基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}甲酮、

{4-[(3-氯-4-甲基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3-氯-5-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

及該等的鹽。

式(I)所示化合物中，依照取代基的種類，可存在有互變異構物、幾何異構物。本說明書中，式(I)所示化合物雖僅就異構物的一形態記載，惟本發明亦涵蓋除此以外的異構物，亦涵蓋異構物已被分離者、或該等的混合物。

再者，式(I)所示化合物會有具非對稱碳原子或軸非對稱的情況，根據此現象亦會有存在光學異構物。本發明亦涵蓋式(I)所示化合物的光學異構物已被分離者、或該等的混合物。

再者，本發明亦涵蓋在式(I)所示化合物的製藥學上容許之前驅藥物(Prodrug)。所謂「製藥學上容許的前驅藥物」，係指具有利用加溶劑分解、或在生理學的條件下，能轉換為諸如胺基、羥基、羧基等之基的化合物。形成前驅藥物的基係可例如：Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)、或「醫藥品之開

發」(慶川書店、1990年)第7卷 分子設計 163-198 所記載的基。

再者，所謂「式(I)所示化合物的鹽」係指在式(I)所示化合物的製藥學上所容許之鹽，依照取代基的種類，會有形成酸加成鹽、或與鹼的鹽之情況。具體係可舉例如與諸如：鹽酸、溴氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸；蟻酸、醋酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、杏仁酸(mandelic acid)、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、天冬胺酸、麩胺酸等有機酸的酸加成鹽；或與諸如：鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼；甲基胺、乙胺、乙醇胺、溶胞素(lysin)、鳥胺酸(ornithine)等有機鹼的鹽；或與乙醯亮氨酸(acetylleucine)等各種胺基酸及胺基酸衍生物的鹽或銨鹽等等。

再者，本發明亦涵蓋式(I)所示化合物及其鹽的各種水合物、溶劑化物、及結晶多形物質。又，本發明亦涵蓋經各種放射性或非放射性同位素進行標籤的化合物。

(製造法)

式(I)所示化合物及其鹽係利用根據其基本結構或取代基種類的特徵，可使用各種公知合成法進行製造。此時，依照官能基的種類，會有在製造技術上，於從原料轉換為中間體的階段，便將該官能基取代為適當保護基(可輕易轉化為該

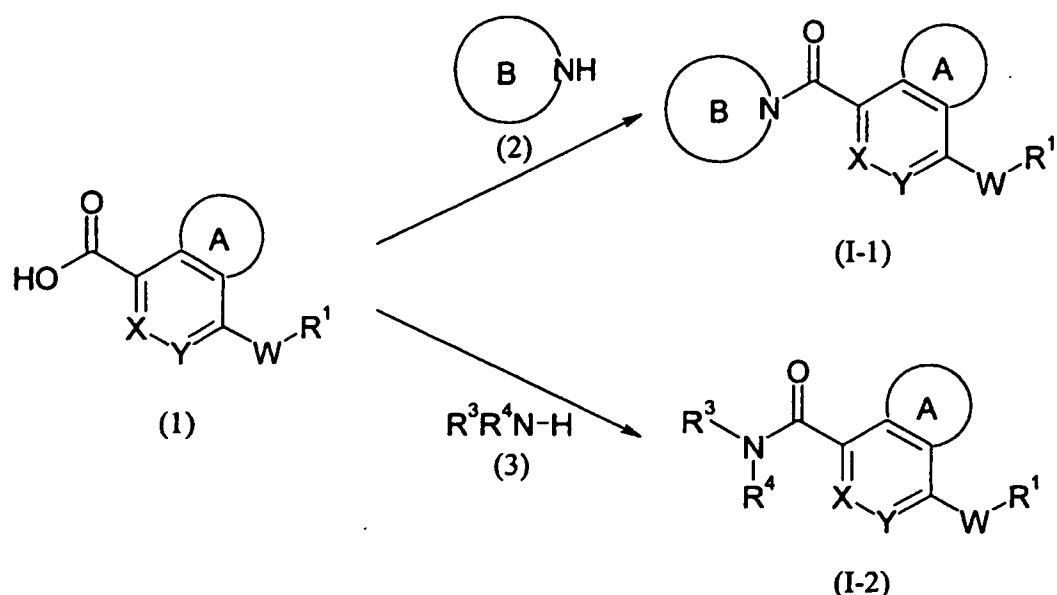
官能基的基)的情形屬較為有效果時候。此種保護基係可例如伍茲(P. G. M. Wuts)及格林(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」所記載的保護基等，只要配合該等反應條件再適宜選擇使用便可。此種方法係在導入該保護基並進行反應後，視必要藉由去除保護基，便可獲得所需的化合物。

再者，式(I)所示化合物的前驅藥物係與上述保護基同樣的，在從原料轉換至中間體的階段中導入特定基、或使用所獲得式(I)所示化合物更進行反應，便可進行製造。反應係可適當使用普通的酯化、醯胺化、脫水等熟習此項技術者所公知的方法。

以下，針對式(I)所示化合物的代表性製造法進行說明。各製法亦可參照該說明中所附參考文獻實施。另外，各發明的製造法並不僅侷限於以下所示例。

(第一製法)

[化 5]



(式中，B 係亦可被取代之環狀胺基；W 係-NH-、-N(低級烷基)-、-O-、-S-或-S(O)₂-)。

式(I-1)的化合物或式(I-2)的化合物，係利用與化合物(1)相對應的亦可被取代之環狀胺基化合物(2)、或鏈狀胺基化合物(3)間之醯胺化反應，便可獲得。

例如此種反應係化合物(1)、與所對應的亦可被取代之環狀胺基化合物(2)、或鏈狀胺基化合物(3)，使用適當量或其中一者過剩量，將該等混合物在縮合劑存在下，於非活性溶劑中進行反應，經冷卻後，再於加熱下(較佳係-20°C~100°C)，施行通常 0.1 小時至 5 日的攪拌。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可舉例如：苯、甲苯或二甲苯等芳香族烴類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等鹵化烴類；二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基咪唑啉二酮、二甲亞砷、醋酸乙酯、乙腈、乙醇、或水及該等的混合物。縮合劑例係可

舉例如：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶-1-鎗 3-氧化六氟磷酸鹽(HATU)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺(WSC)、二環己基碳二醯亞胺(DCC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide, DPPA)、氧氯化磷等，惟並不僅侷限於該等。使用添加劑(例如 1-羥基苯并三唑(HOBt)等)會有反應較佳的情況。就使反應能順暢進行，會有在諸如：三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、或 N-甲基咪啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或氫氧化鉀等無機鹼存在下，進行反應較為有利的情況。

再者，可採用將羧酸衍生物(1)的羧基部分轉換為反應性衍生物之後，才使與亦可被取代之環狀胺基化合物(2)或鏈狀胺基化合物(3)進行反應的方法。羧酸的反應性衍生物例，係可例如：與諸如氧氯化磷、氯化亞磺醯等鹵化劑進行反應而獲得的酸鹵化物；與氯蟻酸異丁酯等進行反應而獲得的混合酸酐；與 1-羥基苯并三唑等進行縮合而獲得的活性酯等。該等反應性衍生物、與化合物(2)或(3)間的反應，係可在可在非活性溶劑中，於冷卻下~加熱下(較佳係 -20°C ~ 60°C)實施諸如鹵化烴類、芳香族烴類、醚類等反應，。

[文獻]

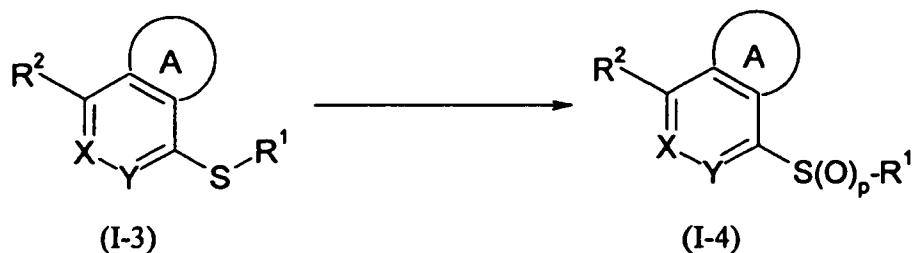
S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991

年

日本化學會彙編「實驗化學講座(第 5 版)」16 卷(2005 年)(丸善)

(第二製法)

[化 6]



(式中，p 係 1 或 2)。

式(I-4)所示化合物係藉由依第一製法所獲得式(I-1)的化合物或式(I-2)的化合物中，W 為-S-之式(I-3)所示化合物的氧化反應便可獲得。

例如：反應在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱下(較佳為 -20℃ 至 80℃)，對化合物(I-3)利用適當量或過剩量的氧化劑施行通常 0.1 小時~3 日的處理。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、醋酸乙酯、水或該等的混合物。氧化劑較佳係使用例如間氯過氧苯甲酸、過碘酸鈉等。

[文獻]

B. M. Trost 著、「Comprehensive Organic Synthesis」、第 7

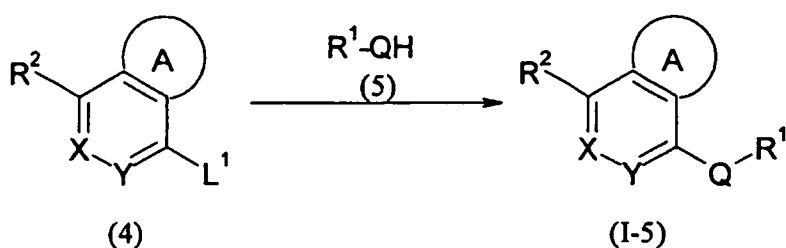
卷、1991 年

M. Hudlicky 著、「Oxidation in Organic Chemistry(ACS Monograph : 186)」、ACS、1990 年

日本化學會彙編「實驗化學講座(第 5 版)」17 卷(2005 年)(丸善)

(第三製法)

[化 7]



(式中， L^1 係脫離基；Q 係-NH-或-O-)。

式(I-5)的化合物係利用化合物(4)與化合物(5)的反應便可獲得。此處，脫離基例係包括有例如：鹵素、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

本反應係化合物(4)與化合物(5)使用適當量或其中一者為過剩量，將該等混合物在非活性溶劑中，於鹼及鉀觸媒存在下，在冷卻下至加熱回流下(較佳係 0°C 至 100°C)施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如：苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、醋酸乙酯、乙腈、及該等的混合物。就使反應順暢進

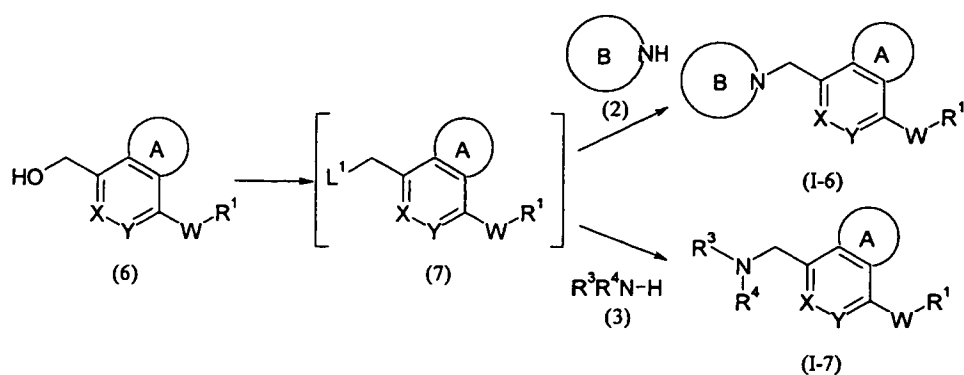
行的前提下，會有在諸如：三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或 N-甲基咪啉等有機鹼；或碳酸鉀、碳酸鈉或氫氧化鉀、第三丁氧基鈉、第三丁氧基鉀等無機鹼存在下進行反應較為有利的情況。鈰觸媒係可例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈰等。又，就使反應順暢進行的前提下，會有另外在當作配位體(ligand)用之諸如 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘等存在下，進行反應較為有利的情況。

再者，進行本步驟時，當 W 為-O-的情況，(5)與鹼使用適當量或其中一者為過剩量，使該等混合物在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱回流下，進行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應後，再添加化合物(4)，並於室溫至加熱回流下施行攪拌，便可製造(I-5)。此處所使用的鹼係可例如氫化鈉。

再者，亦可採取化合物(4)與化合物(5)使用適當量或其中一者為過剩量，藉由使該等混合物在非活性溶劑中施行加熱而進行反應而製造(I-5)的方法。此情況，就使反應順暢進行的前提下，會有在酸性條件下，於例如 4M 氯化氫/二噁烷溶液存在下進行反應較為有利的情況。

(第四製法)

[化 8]



式(I-6)或式(I-7)的化合物係藉由將化合物(6)的羥基轉換為脫離基之後，再與所對應的亦可被取代之環狀胺基化合物(2)或鏈狀胺基化合物(3)進行反應便可獲得。

本反應係將化合物(6)的羥基，轉換為例如：氯、溴、碘等鹵素；甲磺醯氧基、乙烷磺醯氧基、苯磺醯氧基、4-甲基苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基等磺醯氧基或三氟甲氧基，並在適當鹼存在下，於非活性溶劑中或無溶劑中，在冷卻下至加熱下(較佳為室溫~加熱下)，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌便可進行反應。然後，經羥基轉換為脫離基的化合物(7)、與亦可被取代之環狀胺基化合物(2)或鏈狀胺基化合物(3)，使用適當量或其中一者為過剩量，在鹼存在下，在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱回流下，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可舉例如：苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碲、醋酸乙酯、乙腈及該等的混合物。鹼的例子係包括有例如：三乙

胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-月桂烯、正丁基鋰等有機鹼；碳酸鈉、碳酸鉀、氫化鈉、第三丁氧基鉀等無機鹼。會有在諸如氯化四正丁銨等相間轉移觸媒存在下，進行反應較為有利的情況。

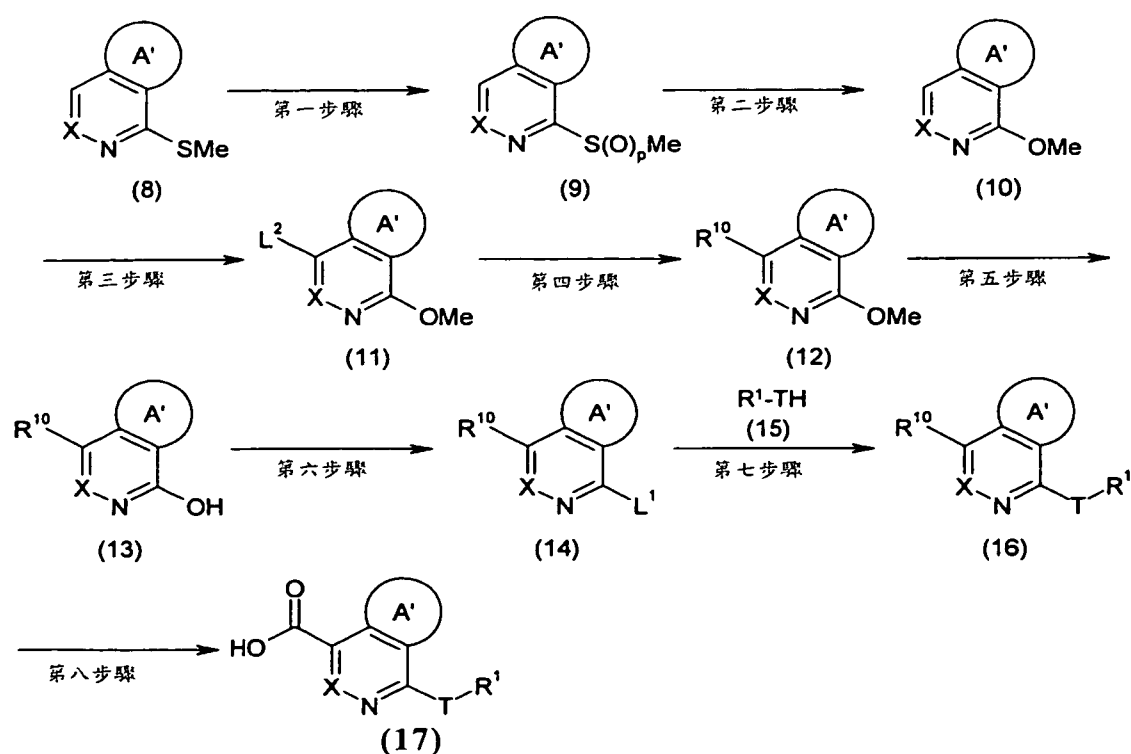
〔文獻〕

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991 年

日本化學會彙編「實驗化學講座(第 5 版)」14 卷(2005 年)(丸善)

(原料合成 1)

[化 9]



(式中，A'部係式(II)或(III)；T 係 NH、-O-或-S-；L² 係鹵

素； R^{10} 係氰基或 $-C(O)O$ -低級烷基)。

本製法係屬於製造第一製法原料化合物的(1)中，A 部為式(II)或式(III)的化合物(17)之方法。

(第一步驟)

本步驟係藉由將依照 Tetrahedron, 1992, 48(36), 7663-7678 所記載的方法、或根據其的方法所製造之化合物(8)，進行氧化，而獲得化合物(9)的步驟。

本反應係可利用與第二製法同樣的方法實施。

(第二步驟)

本步驟係屬於藉由在化合物(9)中導入甲氧基而獲得化合物(10)的步驟。

本反應係在化合物(9)與甲醇的混合物中添加鹼，並在冷卻下至加熱下，施行通常 0.1 小時~3 日的處理。此處所使用的鹼係可例如甲醇鈉。

(第三步驟)

本步驟係屬於藉由將化合物(10)施行鹵化而獲得化合物(11)的步驟。

本反應係化合物(10)與鹵化劑使用適當量或其中一者為過剩量，在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱回流下，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌便可進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等鹵化烴類。又，鹵化劑係可使用例如：N-溴琥珀醯亞胺、

N-氯琥珀醯亞胺等。

(第四步驟)

本步驟係屬於利用化合物(11)的氰化或酯化而獲得化合物(12)的步驟。

本反應係化合物(11)與既定氰化合物使用適當量或其中之一者為過剩量，使該等混合物在非活性溶劑中，於鈀觸媒存在下，在室溫至加熱回流下，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應。

此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可舉例如：苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、N-甲基吡咯啉酮、及該等的混合物。氰化合物係可例如氰化鋅、氰化鈉、氰化鉀等。鈀觸媒係可例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀等。又，就使反應順暢進行的前提下，會有另外在當作配位體用的 1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵等存在下，進行反應較為有利之情況。又，就使反應順暢進行的前提下，會有在金屬粉末(例如鋅粉末)存在下進行反應較為有利的情況。

再者，取代氰化，改為在化合物(11)中插入一氧化碳，接著利用與系統中的醇進行反應，便可製造屬於酯衍生物的化合物(12)。

此項反應係化合物(11)與一氧化碳使用適當量或其中之一

者為過剩量，在鈀觸媒、鹼存在下，於下述溶劑中，在冷卻下至加熱回流下，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌便可進行。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如：N,N-二甲基甲醯胺等；甲醇、乙醇等醇類；或該等的混合物。又，鈀觸媒係可使用例如醋酸鈀。又，鹼係可使用例如三乙胺。又，就使反應順暢進行的前提下，會有在配位體存在下，於例如二苯膦二茂鐵存在下進行反應較為有利的情況。

(第五步驟)

本步驟係藉由將化合物(12)施行脫甲基化而獲得化合物(13)的步驟。

本反應係化合物(12)、與例如三甲基氯矽烷使用適當量或其中一者為過剩量，將該等混合物在非活性溶劑中，於室溫~加熱回流下，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如乙腈等。又，就使反應順暢進行的前提下，會有在諸如碘化鉀、碘化鈉等存在下進行反應較為有利的情況。

再者，亦可取代三甲基氯矽烷，改為使用濃鹽酸等。此情況的溶劑係可使用例如：二噁烷、或水、及該等的混合物。

(第六步驟)

本步驟係藉由將化合物(13)的羥基轉換為既定脫離基，而獲得化合物(14)的步驟。

本反應係將化合物(13)的羥基，在諸如鹵化劑等存在下，

使用適當鹼，在非活性溶劑中或無溶劑中，於冷卻下至加熱下(較佳為室溫~加熱下)施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應，便可轉換為例如：氯、溴、碘等鹵素；或甲磺醯氧基、乙烷磺醯氧基、苯磺醯氧基、4-甲基苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基等磺醯氧基、三氟甲氧基。

(第七步驟)

本步驟係屬於藉由化合物(14)與化合物(15)間之反應，而獲得化合物(16)的步驟。

本反應係可使用第三製法所記載方法實施。

再者，當 T 為-S-的情況，化合物(14)與 R^1 -SH 使用適當量或其中一者為過剩量，將該等混合物在非活性溶劑中，於鈰觸媒存在下，在室溫~加熱回流下，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌而進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如二噁烷等。鈰觸媒最好使用例如醋酸鈰。又，就使反應順暢進行的前提下，會有在配位體(例如：雙[2-(二苯磷)苯基]醚)存在下進行反應較為有利的情況。

(第八步驟)

本步驟係屬於藉由將化合物(16)施行水解而獲得化合物(17)的步驟。

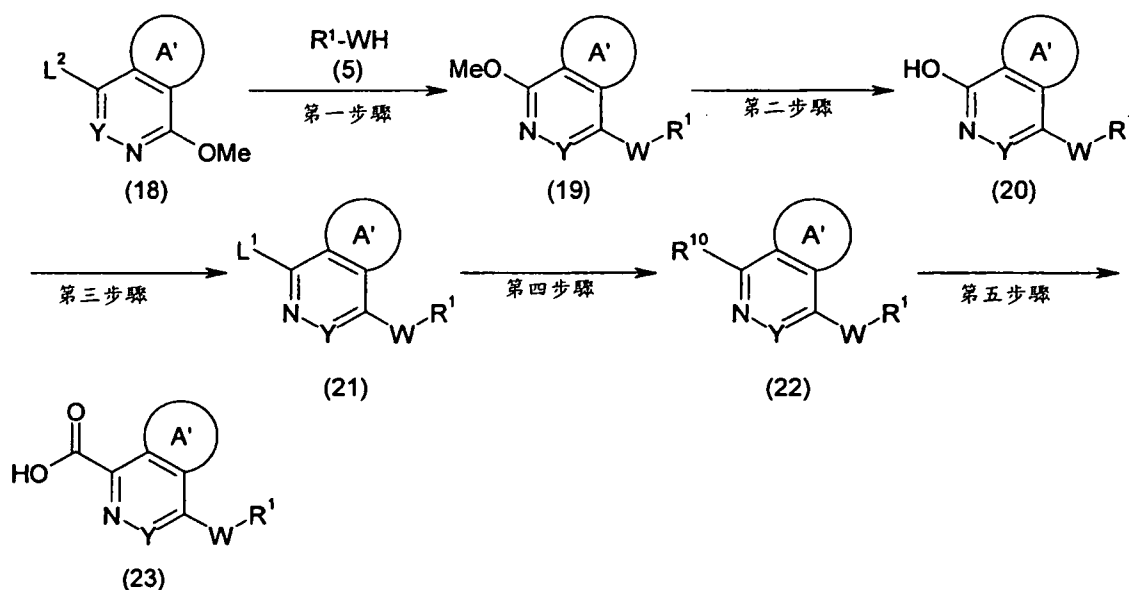
本反應係當 R^{10} 為氰基的化合物之情況，便在酸性或鹼性條件下，於下述溶劑中，在室溫至加熱回流下(較佳為加熱回流下)，施行通常 0.1 小時~5 日的攪拌。此處所使用的溶

劑例係可例如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；甲醇、乙醇等醇類；水、或該等的混合物。在酸性條件下進行反應時所使用的酸，係可例如鹽酸、硫酸等。在鹼性條件下進行反應時所使用的鹼，係可例如：氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等。

R^{10} 為 CO_2R^{11} 的化合物之情況，可參照格林(Greene)與伍茲(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 3 版、John Wiley & Sons Inc、1999 年實施。

(原料合成 2)

[化 10]



本製法係製造第一製法原料化合物的(1)中，A 部為式(II)或式(III)的化合物(23)之方法。

(第一步驟)

本步驟係藉由將化合物(18)施行胺基化而獲得化合物(19)的步驟。

反應條件係與第三製法同樣。

(第二步驟)

本步驟係藉由將化合物(19)施行脫甲基化，而獲得化合物(20)的步驟。

反應條件係與原料合成 1 的第五步驟同樣。

(第三步驟)

本步驟係藉由將化合物(20)的羥基轉換為既定脫離基，而獲得化合物(21)的步驟。

反應條件係與原料合成 1 的第六步驟同樣。

(第四步驟)

本步驟係藉由將化合物(21)的脫離基 L^1 施行氰化或酯化，而獲得化合物(22)的步驟。

反應條件係與原料合成 1 的第四步驟同樣。

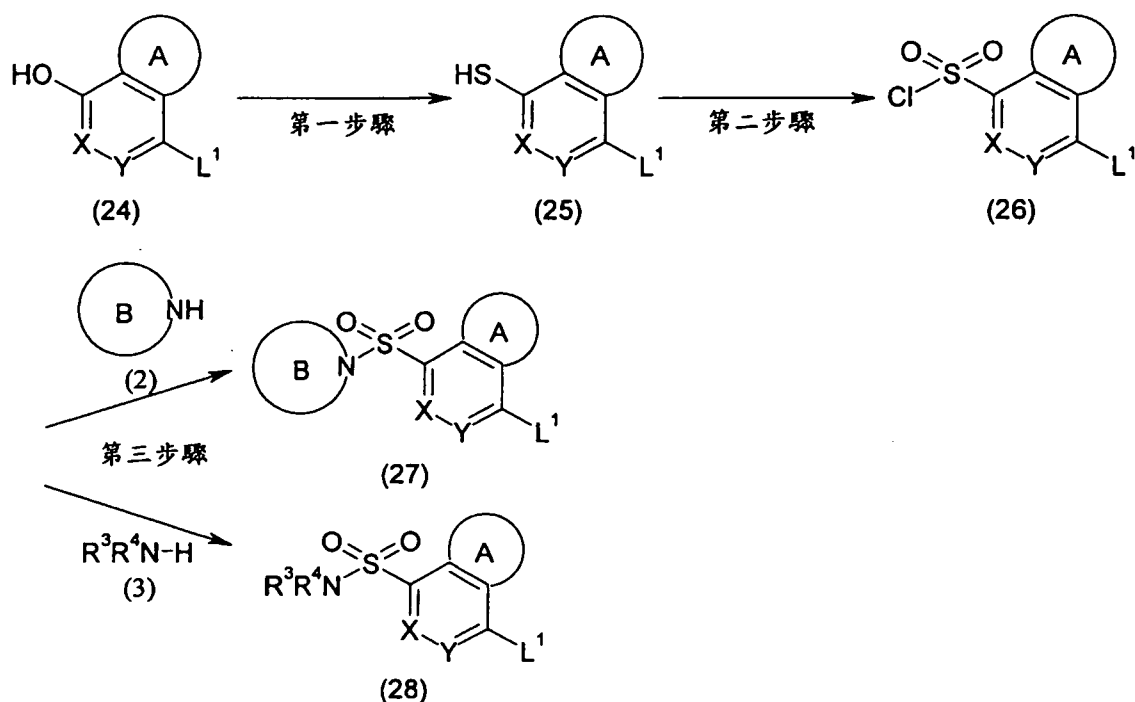
(第五步驟)

本步驟係藉由將化合物(22)施行水解，而獲得化合物(23)的步驟。

反應條件係與原料合成 1 的第八步驟同樣。

(原料合成 3)

[化 11]



本製法係製造第三製法原料化合物的化合物(4)中，R² 所記載-Z 為-S(O)₂-的化合物(27)及化合物(28)之方法。

(第一步驟)

本步驟係藉由將化合物(24)的羥基轉換為硫醇基，而獲得化合物(25)的步驟。

本反應係在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱下，將化合物(24)利用適當量或過剩量的魯森試劑(Lawesson's Reagent)，施行通常 0.1 小時~3 日的處理而進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類。

(第二步驟)

本步驟係藉由將化合物(25)的硫醇基轉換為氯化磺醯，而獲得化合物(26)的步驟。

本反應係在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱下，將化合物

(25)利用適當量或過剩量的氧化劑，在酸性條件，施行通常 0.1 小時~3 日的處理而進行反應。此處所使用的溶劑例並無特別的限定，可例如：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等鹵化烴類；水、或該等的混合物。氧化劑係可使用例如次氯酸鈉。為能形成在酸性條件下，便使用例如濃鹽酸。

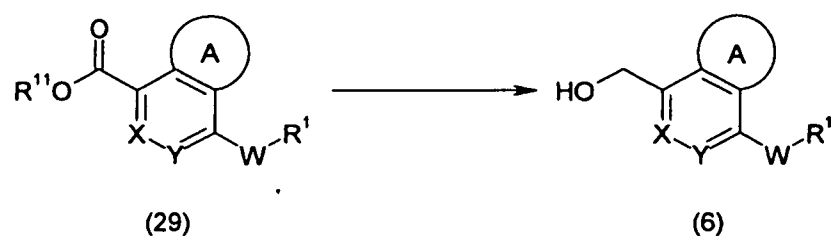
(第三步驟)

本步驟係藉由將化合物(26)施行醯胺化，而獲得化合物(27)或化合物(28)的步驟。

本反應係藉由與第一製法同樣的方法便可實施。

(原料合成 4)

[化 12]



(式中， R^{11} 係低級烷基)。

本製法係製造屬於第四製法原料化合物的化合物(6)之方法。

化合物(6)係藉由將化合物(29)的酯基施行還原便可進行製造。

本反應係在非活性溶劑中，於冷卻下至加熱下(較佳為 -20°C 至 80°C)，將化合物(29)利用適當量或過剩量的還原劑，施行通常 0.1 小時~3 日的處理而進行反應。此處所使

用的溶劑例並無特別的限定，可舉例如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；甲醇、乙醇、2-丙醇等醇類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、醋酸乙酯、及該等的混合物。還原劑最好使用例如：硼氫化鈉或二異丁基氫化鋁等氫化物還原劑；鈉、鋅、鐵等金屬還原劑；以及其他諸如下述文獻中的還原劑。又，就使反應順暢進行的前提下，會有在添加劑之例如氯化鈣存在下進行反應較為有利的情況。

〔文獻〕

M. Hudlicky 著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed(ACS Monograph : 188)」、ACS、1996 年

R. C. Larock 著、「Comprehensive Organic Transformations」、第 2 版、VCH Publishers, Inc.、1999 年

T. J. Donohoe 著、「Oxidation and Reduction in Organic Synthesis(Oxford Chemistry Primers 6)」、Oxford Science Publications、2000 年

日本化學會彙編「實驗化學講座(第 5 版)」14 卷(2005 年)(丸善)

式(I)所示化合物的藥理活性係利用以下的試驗進行確認。

試驗例 1：經由人體 CB2 的循環 AMP(cAMP)生成抑制實驗

本試驗係使用使人體 CB2 表現的 CHO 細胞實施(「分子

藥理學(Molecular Pharmacology)」、1995 年、第 48 卷、
p.443-450)。

針對將人體 CB2 表現 CHO 細胞(2.5×10^3 /mL)浮游液、與
經添加被驗物質及氟斯柯林(forskolin)(最終濃度 0.5 μ M)的
分析用培養基等量混合，在室溫下進行 30 分鐘培養後，添
加 0.6%Triton X-100 溶液，而獲得細胞溶解液中的 cAMP
濃度，使用 cAMP kit(Cisbio international 公司製)進行測定。
分析用培養基係由在 Invitrogen 公司的 α -MEM 培養基中，
補充 0.02%CHAPS、1mM 異丁基甲基黃嘌呤、及 0.5mg/mL
牛血清白蛋白而構成。將無添加氟斯柯林的細胞浮游液
cAMP 濃度設為 cAMP 上升率 0%、有添加氟斯柯林的細胞
浮游液 cAMP 濃度設為 cAMP 上升率 100%，求取被驗物質
30nM 的細胞內抑制 cAMP 上升率。

數個代表性化合物的結果如表 1 所示。表中 Ex 係表示被
驗化合物的後述實施例編號，Inh 係表示抑制 cAMP 上升率。

[表 1]

Ex	Inh(%)	Ex	Inh(%)
10	73	112	103
11	77	117-2	100
16	87	119-2	91
30	82	120-2	105

33	81	125	100
36	82	129	95
38	77	133-2	90
52	96	138	97
59	93	164	119
94-1	97	165	111
98	96	167	115
101	99	179	100

試驗例 2：對佐劑誘發關節炎大鼠的後肢荷重差表現之抑制效果

實驗係使用雌性 Lewis 大鼠(7-8 週齡)。利用流動石蠟懸浮成為 10mg/mL 的結核死菌 H37Ra(DIFCO 公司製)50 μ L，皮下投藥給右後肢腳底板。隔日再經口投藥被驗物質，經任意時間後利用 Incapacitance Tester(雙足平衡測痛儀，Linton Instruments 公司製)測定左右後肢的荷重，並計算出左右的荷重差。將媒介物投藥組的荷重差設為抑制率 0%、將 Normal 群的荷重差設為抑制率 100%，計算出被驗物質的抑制率。

數個代表性化合物的結果如表 2 所示。表中 Ex 係表示被驗化合物的後述實施例編號，括號內係表示投藥量。

[表 2]

Ex	抑制率(%)
10	30(0.1mg/kg)
16	29(0.1mg/kg)
30	17(0.1mg/kg)
36	49(0.1mg/kg)
119-2	49(0.3mg/kg)
120-2	34(0.3mg/kg)
133-2	39(0.3mg/kg)
138	54(0.3mg/kg)

依如上述試驗，因為數個代表性化合物具有優異的 CB2 促效劑作用，因而表示可使用於以下所示關於 CB2 之疾病的預防及/或治療等方面。

發炎性疾病，例如：皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、漆疹(Sumac rash)、化妝品疹等皮膚炎、過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、慢性支氣管炎、支氣管炎、肺炎、特發性間質性肺炎、逆流性食道炎、胃炎、萎縮性胃炎、胰臟炎、心肌炎、心包膜炎、心內膜炎、肝炎、發炎性腸道疾病、大腸炎、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、發炎性腸炎、局部性迴腸炎、腎炎、腎絲球腎炎、腎炎症候群、血管炎、過敏性肉芽腫血管炎、潰瘍性血管炎、血管炎、類風濕性脊椎炎、關節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎、痛風性關節炎、幼年型關節炎、反應性關節炎、未分化型脊椎關節炎、

視網膜炎、葡萄膜炎、葡萄細膜炎、結膜炎、過敏性結膜炎、角結膜炎、感染性結膜炎、結節性動脈周圍炎、甲狀腺炎、多發性肌炎、牙齦炎、發燒、肌腱炎、滑液囊炎、膀胱炎、僵直性脊椎炎、腦炎、腦膜炎、惡性腦膜炎、細菌性腦膜炎、因巨細胞病毒造成的腦膜炎、神經炎症、曬傷、燒傷、風濕熱、外陰部腔前庭炎、口腔潰瘍、急性腔炎、龜頭炎、龜頭包皮質、黏膜的慢性發炎、皮膚炎、橋本氏甲狀腺炎、慢性發炎疾病(類風濕性關節炎、退化性關節炎、類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎、幼年型關節炎、因多發性硬化症衍生的疼痛)等疾病。

疼痛，例如：類風濕性關節炎痛、退化性關節炎疼痛、慢性痛、發炎性慢性癬苔痛、急性痛、急性末梢疼痛、腰痛、慢性腰痛、背痛、頭痛、偏頭痛、牙痛、發炎性疼痛、覺接受性疼痛、神經病變性疼痛、肌肉酸痛、纖維肌痛症、臟器疼痛、骨盤痛、神經痛、坐骨神經痛、帶狀皰疹後神經痛、糖尿病神經性疼痛、HIV 相關疼痛、癌性疼痛、三叉神經痛、神經病變性腰痛、纖維肌肉骨骼疼痛、心因性疼痛、痛經、錯覺痛、痛覺過敏、痛覺遲鈍、牙痛、頸部痛、因病毒感染衍生的疼痛、因流行性感冒病毒感染衍生的疼痛、功能性腹痛(非潰瘍性胃腸障害、心外性疼痛、躁性大腸徵候群等)、因心肌缺氧衍生的疼痛、多發性硬化症痛、因外傷・中毒所衍生的疼痛、異常知覺痛、腦中風後的疼痛、扭傷、肌肉拉

傷等疾病；

癌及腫瘤，例如：免疫系統的癌、肺癌、大腸癌、惡性腦腫瘤、皮膚癌、子宮癌、乳癌、攝護腺癌、白血病、皮膚良性腫瘤、癌性腫瘤及乳頭狀瘤、小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、髓質上皮瘤、髓質母細胞瘤、神經胚細胞瘤、因胚所引發的腫瘤、星形細胞瘤、星形芽細胞瘤、類室管膜瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經叢腫瘤、神經上皮瘤、骨端腫瘤、室管膜母細胞瘤、神經外胚層母細胞瘤、肉瘤病、惡性黑色素瘤、許旺細胞瘤(schwannoma)、淋巴瘤、神經膠質瘤、甲狀腺上皮瘤、神經芽瘤、皮膚 T-細胞淋巴瘤、神經膠質瘤、腫瘤、松果腺的腫瘤、惡性骨髓瘤等疾病；

呼吸系統疾病，例如：呼吸窘迫症候群、急性呼吸窘迫症候群、肺結核、咳嗽疾病、支氣管氣喘、因呼吸道過敏性亢進造成的咳嗽(支氣管炎、感冒症後群、氣喘、阻塞性肺疾病等)、感冒症候群、鎮咳、呼吸道過敏症、結核病變、氣喘(氣管發炎性細胞浸潤、呼吸道過敏性亢進、支氣管收縮、黏液分泌亢進等)、慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、肺纖維化、特發性肺纖維化、咳嗽、可逆性的呼吸道阻塞、成人性呼吸系統疾病症候群、鴿屎病、農夫肺、肺支氣管發育不全、呼吸道障礙、氣腫等疾病；

肝臟疾病，例如：肝纖維症、肝硬化、慢性肝硬化等疾病；

腦疾病，例如：腦損傷、腦梗塞、腦中風、腦腫瘤治療劑、

腦缺血、急性腦缺血、腦血管缺血等疾病；

眼睛的疾病，例如：高眼壓症、白內障、青光眼、視網膜剝離、視網膜病變、視網膜疾病、眼球病變、角膜潰瘍等疾病；

皮膚疾病，例如：搔癢症、硬皮症、老年皮膚乾燥症、皮膚硬化症等疾病；

循環器官疾病，例如：狹心症、不穩定型心絞痛、心肌梗塞、心臟衰竭、多發性硬化症、動脈硬化、動脈粥狀硬化症(atherosclerosis)、心律不整、高血壓症、缺血性心臟病、心臟病發作(heart attack)、心肌缺氧、心臟麻痺、末梢血管擴張、高血壓、低血壓、冠狀動脈血管支架術後的再狹窄、血栓症、血管病、因血管改造衍生的心血管症狀等疾病；

過敏性疾病，例如：過敏性反應(anaphylaxis)、消化系統過敏、過敏性腸胃疾病、過敏性氣喘、過敏性氣喘、過敏性支氣管肺泡麴菌症、花粉症、藥物過敏等疾病；

消化器官疾病，例如：胃腸疾病、便秘、腹瀉、分泌性腹瀉、嘔吐(抗癌化學療法誘發嘔吐)、噁心、特別係因化學療法衍生的噁心、因 AIDS 體質耗弱症候群衍生的噁心、胃食道逆流疾病、消化性潰瘍、躁性大腸徵候群、功能性消化不良症候群、發炎性腸道疾病、潰瘍性大腸炎等疾病；

泌尿生殖器疾病，例如月經困難症(dysmenorrhea)等疾病；

免疫性疾病，例如：免疫缺乏症、免疫調控(immune

regulation)、自體免疫疾病、T-細胞淋巴瘤、乾癬、尋常性乾癬、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、敗血症、敗血性休克(septic shock)、全身性紅斑性狼瘡自體免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)、AIDS 等疾病；

因移植衍生的併發症，例如：器官移植後的排斥、移植物對抗宿主疾病(graft versus host disease, GVHD)等疾病；

神經性疾病，例如：神經退化性疾病(neurodegenerative disease)、憂鬱症、躁鬱症、噁心、暈眩、幻肢、神經病變、末梢神經病變、神經損傷、創傷心理症(traumatic neurosis)、失智症、老年失智症、癡呆、老年癡呆症、阿滋海默症、精神病、精神分裂、皮克氏症(Pick's disease)、亨汀頓氏舞蹈症、舞蹈症、帕金森氏症、庫賈氏病、運動神經元疾病(motor neuron disease)、多次腦梗塞性失智症、缺氧症、維生素缺乏症(avitaminosis)、隨年齡增加衍生的記憶障礙、精神分裂症、抑鬱、焦慮症、恐慌性障礙(Panic Disorder)、懼曠症(agoraphobia)、社會畏懼症(social anxiety)、強迫性官能症、創傷後壓力症候群、記憶障礙、健忘症、食慾調節、食慾不振、厭食症、神經性暴食症、功能性障礙、日夜節律障礙、睡眠障礙、睡眠異常、失眠、嗜睡症、睡眠呼吸中止症、藥物成癮症、胃灼熱、吞嚥障礙、骨盤過敏症、神經退化(因腦中風、心臟停跳、創傷性腦損傷、脊髓病變所衍生)、運動障礙、痙攣、肌肉痙攣、顫抖、感覺異常、知覺過敏等疾

病；

其他，諸如：格林-巴利症後群(Guillain-Barre Syndrome，GBS)、柏哲德氏症(Paget disease)、慢性虛弱、厭惡感、重症肌無力症、糖尿病、第一型糖尿病、缺血狀態、自發性氣胸、神經退變症、蕁麻疹、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、脊髓損傷、外傷性軟骨損傷、癲癇症、短暫性腦缺血發作、伺機性感染(HIV 等)、扁平苔癬(lichen planus)、天狼瘡、表皮分解性水皰症(epidermolysis bullosa)、肥厚性疤痕、蟹足腫、關節症、心肌缺氧障礙、梗塞形成、血清病、腎臟缺血、口瘡性潰瘍、克隆氏症、乳糜瀉、再生不良性貧血、何杰金氏病(Hodgkin's disease，HD)、腎病症候群、內毒素休克、低血壓性休克、因受孕率降低所衍生、妥瑞症候群(Tourette Syndrome)、因抑制記憶所衍生、濕疹、結節病、成人呼吸窘迫症候群、冠狀動脈疾病、黑色素瘤、葛瑞夫茲病、Goodpasture 症候群、塵肺症、影響及形質細胞株的疾病、遲發型或速發型過敏症、寄生性・病毒性或細菌性感染症、脊椎傷害、目眩、肥胖症、結締組織病、影響及淋巴系統造血系統的疾病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、併發肌肉痙攣、併發惡體質症候群、細菌性腦膜炎等疾病。

含有以式(I)所示化合物或其鹽之1種或2種以上為有效成分的醫藥組成物，使用該領域中通常所用的賦形劑(即藥劑

用賦形劑或藥劑用載體等)，依照通常使用的方法便可進行調製。

投藥係可為例如：利用諸如錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等進行的經口投藥，或者諸如：關節內、靜脈內、肌肉內等的注射劑；或者諸如：坐劑、點眼劑、眼用軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等進行的非經口投藥等等任一形態。

供進行經口投藥用的固體組成物係可使用諸如：錠劑、散劑、顆粒劑等。此種固體組成物係將 1 種或 2 種以上的有效成分，與至少 1 種非活性賦形劑進行混合。組成物亦可依照常法含有非活性添加劑，例如：潤滑劑、崩解劑、安定化劑、溶解輔助劑等。錠劑或丸劑係視需要，亦可利用諸如糖衣或胃溶性或腸溶性物質的薄膜進行被膜。

供進行經口投藥用的液體組成物，係包括有藥劑上容許的乳液劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑、或酏劑等，包括一般所使用的非活性稀釋劑，例如：精製水或乙醇。該液體組成物係除非活性稀釋劑之外，尚可含有諸如：可溶化劑、濕潤劑、懸浮劑之類的輔助劑；或甘味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

供用以非經口投藥用的注射劑係含有：無菌的水性或非水性溶劑、懸浮劑或乳液劑。水性溶劑係包括有例如：注射用蒸餾水或生理食鹽液。非水性溶劑係例如乙醇之類的醇類。此種組成物亦可更進一步含有諸如：等滲壓化劑、防腐劑、

濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、或溶解輔助劑。該等係例如通過細菌保留過濾器進行過濾、或利用殺菌劑的摻合、或施行照射而無菌化。又，該等亦可先製造成無菌的固體組成物，在使用前經溶解或懸浮於無菌水或無菌的注射用溶劑中之後才使用。

外用劑係涵蓋例如：軟膏劑、硬膏劑、乳膏劑、凝膠劑、貼劑、噴霧劑、乳液劑、點眼劑、眼用軟膏等。含有一般所使用的軟膏基劑、乳液基劑、水性或非水性液劑、懸浮劑、乳劑等。

諸如吸入劑、經鼻劑等經黏膜劑係可使用固體、液體或半固體狀物，可依照習知公知方法進行製造。可適當添加例如公知的賦形劑，以及諸如：pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑、增黏劑等。投藥係可使用供進行適當吸入或吹送用的裝置。例如將化合物單獨、或形成經處方的混合物粉末、或與醫藥上容許的載體相組合而形成溶液或懸浮液，並使用計量投藥吸入裝置等公知裝置或噴霧器便可進行投藥。乾燥粉末吸入器等係可為單次或多數次投藥用，亦可利用乾燥粉末或粉末含有膠囊。或者，亦可形成適當的驅逐劑，例如經使用諸如氟氯烷烴、氫氟烷烴、或二氧化碳等適當氣體的加壓氣溶噴霧等形態

通常經口投藥的情況，單日的投藥量係每單位體重為約 0.001~100mg/kg、較佳為 0.1~30mg/kg、更佳為 0.1~10mg/kg

較適當，將其依 1 次、或分開 2 次~4 次進行投藥。當靜脈內投藥時，單日的投藥量較佳係每單位體重為約 0.0001~10mg/kg，並依 1 日 1 次~分開複數次進行投藥。又，經黏膜劑係每單位體重為約 0.001~100mg/kg，且 1 日 1 次~分開複數次進行投藥。投藥量係經考慮症狀、年齡、性別等因素，並配合各個情況再適當決定。

雖依照投藥路徑、劑形、投藥部位、賦形劑或添加劑的種類而有所差異，但本發明的醫藥組成物係含有 0.01~100 重量%(一態樣係 0.01~50 重量%)，屬於有效成分的式(I)所示化合物或其鹽之 1 種或以上。

式(I)所示化合物係可併用被認為前述式(I)所示化合物具有有效性之疾病的各種治療劑或預防劑。該併用係可同時投藥、或者個別地連續或相隔所需時間間隔進行投藥。同時投藥製劑係可個別製劑化，亦可為含有：被認為前述式(I)所示化合物具有有效性之疾病的各種治療劑或預防劑、與式(I)所示化合物的醫藥組成物。

[實施例]

以下，根據實施例，針對式(I)所示化合物的製造法更進一步進行詳細說明。另外，本發明並不僅侷限於下述實施例所記載的化合物。又，原料化合物的製法係例示於製造例中。又，式(I)所示化合物的製造法並不僅侷限於以下所示具體實施例的製造法，式(I)所示化合物係可依照該等製造法的組

合、或熟習此項技術者能輕易思及的方法進行製造。

製造例、實施例、及後述表中均使用以下的代號。

PEx：製造例編號(另外，製造例編號中，當標為例如：39-1、39-2 的情況，便分別表示具鏡像異構物關係的化合物)；Ex：實施例編號(另外，實施例編號中，當標為例如：5-1、5-2 的情況，便分別表示具鏡像異構物關係的化合物)；Str：化學結構式；PSyn：製造方法(表示該化合物係依照與該欄位中所記載製造例編號的化合物同樣製造法進行製造)；Syn：製造方法(表示該化合物係依照與該欄位中所記載實施例編號的化合物同樣製造法進行製造)；Data：物理化學性數據；NMR1：DMSO-d₆ 中的 ¹H-NMR 之特徵性尖峰 δ(ppm)；ESI+：質量分析值的 m/z 值(離子化法 ESI，無特別聲明的情況時為(M+H)⁺)；ESI-：m/z 值(離子化法 ESI，無特別聲明的情況時為(M-H)⁻)。又，結構中標有*符號的化合物係表示單一鏡像異構物。製造例及實施例中的[M]係表示[mol/L]。[α]_D 係表示旋光度，c 係表示測定旋光度時的濃度。又，表中的 Temp 係表示微分掃描熱量測定(DSC)時的開始外插溫度(°C)。

[製造例 1]

將 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉(2.13g)、鋅粉末(115mg)、氰化鋅(2.07g)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(O)(201mg)、1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵(244mg)的 N,N-二甲基

甲醯胺(25mL)懸浮液，在氮環境下，依 120℃ 進行 2 小時攪拌。經冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯，利用矽藻土過濾去除不溶物，利用醋酸乙酯施行洗淨。將濾液利用稀氨水、水、飽和食鹽水施行洗淨，經利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。所獲得濾液經濃縮，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡褐色粉末的 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-腈(992mg)。

● [製造例 2]

在 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-腈(420mg)、碘化鉀(741mg)的乙腈(10mL)懸浮液中添加三甲基氯矽烷(0.564mL)，並依 70℃ 施行 4 小時攪拌。經冷卻至室溫後，添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，並使殘渣懸浮於氯仿中。濾取不溶的固體，獲得淡黃色粉末的 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-腈(74mg)。濃縮濾液，並使殘渣懸浮於醋酸乙酯中。濾取不溶的固體，獲得紅色粉末的 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-腈(201mg)。濃縮濾液，將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(氯仿-甲醇)進行精製，便獲得淡褐色粉末的 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-腈(15mg)。

● [製造例 3]

將 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-腈(290mg)、與氧氯化磷

(8.23g)的混合物施行 3 小時加熱回流。濃縮反應混合物，在殘渣中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，獲得黃色固體的 1-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-腈(320mg)。

[製造例 4]

將 1-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-腈(315mg)、3-氯苯胺(1g)、N-甲基吡咯啉酮的混合物，依 180℃施行 4 小時攪拌。經冷卻至室溫後，添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡褐色粉末的 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-腈(225mg)。

[製造例 5]

將 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-腈(125mg)、與 50%硫酸水(4mL)的混合物施行 7 小時加熱回流。經冷卻至室溫後，添加水與氯仿，在室溫施行 10 分鐘攪拌。濾取不溶物，再利用水、氯仿施行洗淨，便獲得淡褐色固體的 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸(59.3mg)。使濾液的水層分離，添加氫氧化鈉水溶液經將 pH 調整為 3~4，再利氯仿/甲醇(20:1)進行萃取，經利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，添加少量氯仿，濾

取不溶的固體，再利用二異丙醚施行洗淨，便獲得淡褐色固體的 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸 (39.4mg)。濃縮濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(氯仿-甲醇)進行精製，便獲得淡褐色粉末的 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸 (3mg)。

[製造例 6]

在 4-溴-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-酮 (1.56g)、乙醇 (15.6mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺 (31.2mL) 的混合物中，添加醋酸鈹 (76.8mg)、二苯膦二茂鐵 (189mg)、及三乙胺 (3mL)，並於一氧化碳環境下，依 100°C 施行 48 小時攪拌。在反應混合物中添加水，經濾除不溶物後，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得褐色固體的 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-羧酸乙酯 (964mg)。

[製造例 7]

將 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-羧酸乙酯 (531mg)、與氯化磷 (7.1mL) 的混合物，依 100°C 施行 2 小時攪拌。減壓濃縮反應液，並於殘渣中添加冰及碳酸氫鈉水溶液，再利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。藉由濃縮所獲得濾液，便獲得褐色固體的 1-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯

(574mg)。

[製造例 8]

在 60% 氫化鈉(120mg)、與 N,N-二甲基甲醯胺(31.2mL)的混合物中，於冰冷下，添加 3-(三氟甲基)酚(340μL)，再於室溫下施行 30 分鐘攪拌後，添加 1-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(565mg)，於 80°C 進行 120 小時攪拌。於冰冷下，在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得褐色固體的 1-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(193mg)。

[製造例 9]

在 3-胺基-3-亞胺基丙醯胺鹽酸鹽(3.00g)的乙醇(40mL)懸浮液中，添加 2-氧環戊烷羧酸甲酯(3.41g)、甲醇鈉(1.77g)，並進行 4.5 小時加熱回流。減壓濃縮反應液，添加水並利用醋酸進行中和。濾取沉澱物，經乙醇洗淨，便獲得無色固體的 3-胺基-1-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-吡唑碳醯胺(1.66g)。

[製造例 10]

將 3-胺基-1-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-吡唑碳醯胺(1.65g)、與氧氯化磷(8mL)的混合物施行 3 小時加熱回流。減壓濃縮反應液，將殘渣添加於冰水中，利用碳酸鈉進行中。

和，再利用氯仿進行萃取。經減壓濃縮有機層後，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(氯仿：甲醇=10：1)進行精製，便獲得淡黃色固體的 3-胺基-1-氯-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-腈(725mg)。

[製造例 11]

在 N-戊基亞硝酸鹽與四氫呋喃(10mL)的混合物中，於室溫下添加銅粉末，更滴下 3-胺基-1-氯-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-腈(598mg)、四氫呋喃(15mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(15mL)的混合物。經 15 分鐘後，加熱至 80℃，依同溫度施行 4 小時攪拌。添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，經利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯=3：1)進行精製，便獲得白色固體的 1-氯-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-腈(394mg)。

[製造例 12]

將 1-氯-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-腈(452mg)、3-氯苯胺(1.45g)、及 1-甲基-2-吡咯啶酮(7mL)的混合物，依 180℃ 進行 4 小時攪拌。在反應混合物中添加水並攪拌 1 小時後，濾取所析出的固體，先利用水接著利用己烷：醋酸乙酯(4：1)的混合溶劑施行洗淨，經減壓下進行乾燥，便獲得淡褐色固體的 1-[(3-氯苯基)胺基]-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-腈(633mg)。

[製造例 13]

將 1-[(3-氯苯基)胺基]-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-腈(633mg)、硫酸(6mL)、及水(6mL)的混合物，依 120℃ 進行 10 小時攪拌。經放冷後，在反應混合物中添加冰水，利用氫氧化鈉水溶液進行中和，於室溫下進行 1 小時攪拌。濾取所析出的固體，先利用水接著再利用己烷：醋酸乙酯(3：1)的混合溶劑施行洗淨，經減壓下進行乾燥，便獲得淡灰色固體的 1-[(3-氯苯基)胺基]-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-羧酸(633mg)。

[製造例 14]

在 3-氯過氧苯甲酸(340mg)與氯仿(10mL)的混合物中，於冰冷下，滴下 1-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(280mg)與氯仿(5mL)的混合物。反應混合物在室溫下進行 2 小時攪拌後，添加飽和碳酸鈉水溶液。利用氯仿萃取水層，並利用水洗淨有機層。有機層利用無水硫酸鎂施行乾燥後，經過濾並施行濃縮，便獲得淡黃色油的 1-(甲基亞磺醯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(303mg)。

[製造例 15]

在 1-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(303mg)與甲醇(2mL)的混合物中，添加甲醇鈉(4mL)並施行 15 小時加熱回流。濃縮反應混合物，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色油的 1-甲氧

基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(363mg)。

[製造例 16]

在 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(256mg)與氯仿(4mL)的混合物中，添加 N-溴琥珀醯亞胺(286mg)，並依室溫進行 36 小時攪拌。濃縮反應混合物，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得無色油的 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(286mg)。

[製造例 17]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(286mg)、乙醇(3mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(6mL)的混合物中，添加醋酸鈮(13mg)、二苯膦二茂鐵(31mg)、三乙胺(470 μ L)，於一氧化碳環境下，依 100 $^{\circ}$ C 進行 15 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得無色油的 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(140mg)。

[製造例 18]

在 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(140mg)與乙腈(4mL)的混合物中，添加碘化鈉(96mg)、三甲基氯矽烷(81 μ L)，依室溫進行 4 小時攪拌，再依 50 $^{\circ}$ C 進行 15 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行

萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，便獲得褐色固體的 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯 (134mg)。

[製造例 19]

將 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯 (2.04g)、與氧氯化磷(12mL)的混合物，依 100℃ 進行 1 小時攪拌。減壓濃縮反應液，在殘渣中添加碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，便獲得褐色固體的 1-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(1.75g)。

[製造例 20]

將 1-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯 (674mg)、3-(三氟甲基)苯胺(1mL)、及 1-甲基-2-吡咯啉酮 (3.4mL)的混合物，依 180℃ 進行 12 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得黃色固體的 1-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(1.0g)。

[製造例 21]

將 1-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯 (700mg)、3-氯-4-氟苯胺(486mg)、4M 氯化氫/二噁烷溶液 (139 μ L)、及 N-甲基吡咯啉酮(3.5mL)的混合物，依 120℃ 進行 48 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得白色固體的 1-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(878mg)。

[製造例 22]

在 1-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(1.0g)、乙醇(5mL)、及四氫呋喃(5mL)的混合物中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(6mL)，依室溫進行 16 小時攪拌。減壓濃縮反應液，在殘渣中添加水，並利用醚進行洗淨。在水層中添加 1M 鹽酸直到 pH 成為 1 為止，再利用氯仿進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用己烷-醋酸乙酯(4:1)進行洗淨，便獲得黃色固體的 1-([3-(三氟甲基)苯基]胺基)-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸(659mg)。

[製造例 23]

在 3-(甲基磺醯基)-1,2,4-三吡啶(16.6g)與甲苯(16.6mL)的混

合物中，添加雙環[2.2.2]辛-2-烯(25g)，於封管中依 180°C 進行 18 小時攪拌。所獲得反應混合物利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色油的 1-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉(10.4g)。

[製造例 24]

在 1-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉(10.4g)、四氫呋喃(40mL)、甲醇(40mL)、及水(40mL)的混合物中，於冰冷下添加過碘酸鈉(12g)，再依 50°C 進行 15 小時攪拌。經過濾不溶物後，於減壓下餾除有機溶劑，殘留的水層利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，便獲得淡黃色油的 1-(甲基亞磺醯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉(8.05g)。

[製造例 25]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉(1g)與 3-氯苯胺(518μL)、甲苯(15mL)的混合物中，添加 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘(205mg)、第三丁氧基鈉(794mg)、及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(76mg)，於氫環境下，依 100°C 進行 16 小時攪拌。在反應液中添加飽和食鹽水，經過濾不溶物後，利用醋酸乙酯萃取濾液。有機層經無水硫酸鈉進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得紅褐色油的 N-(3-氯苯基)-1-甲

氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-胺(1.02g)。

[製造例 26]

在 N-(3-氯苯基)-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-胺(1.02g)與乙腈(10mL)的混合物中，添加碘化鉀(1.76g)、三甲基氯矽烷(1.34mL)，依 70℃ 進行 18 小時攪拌。在反應液中添加水，濾取所生成的固體，經利用醋酸乙酯進行洗淨後，藉由施行減壓乾燥，便獲得白色固體的 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-酮。更進一步濃縮濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(甲醇-氯仿)進行精製，經混合先前所獲得的固體，便獲得白色固體的 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-酮(792mg)。

[製造例 27]

將 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-酮(792mg)與氧氯化磷(3mL)的混合物，依 120℃ 進行 20 小時攪拌。經濃縮反應液後，在殘渣中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得黃色油的 1-氯-N-(3-氯苯基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-胺(187mg)。

[製造例 28]

在 1-氯-N-(3-氯苯基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-胺(187mg)、

與 N-甲基吡咯啉酮(3mL)的混合物中，添加氰化鋅(150mg)、二苯膦二茂鐵(18mg)、及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(15mg)，於氫環境下，依 120°C 進行 18 小時攪拌。在反應液中添加水，經過濾不溶物後，再利用醋酸乙酯萃取濾液。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色固體的 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-腈(99mg)。

[製造例 29]

在 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-腈(98mg)、與乙醇(2mL)的混合物中，添加氫氧化鈉水溶液(15wt%、3mL)，依 80°C 進行 2 天攪拌。將反應液冷卻至 0°C，添加 1M 鹽酸直到 pH 成為 3 為止。濾取所生成的固體，經水洗淨後，藉由減壓下乾燥，便獲得淡黃色固體的 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-羧酸(80mg)。

[製造例 30]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉(500mg)、3-(三氟甲基)酚(369μL)、及二噁烷(7.5mL)的混合物中，添加碳酸鈉(2.02g)、N,N-二甲基甘胺酸(160mg)、及碘化銅(98mg)。在氫環境下，依 100°C 進行 3 日攪拌。在反應液中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾

液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色油的 1-甲氧基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5,6,7,8-四氫異喹啉(278mg)。

[製造例 31]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉(1g)、第三丁氧基鈉(595mg)、雙[2-(二苯磷)苯基]醚(133mg)、醋酸鈹(46mg)、及二噁烷(8mL)的混合物中，於氫環境下，在室溫中添加 3-氯苯硫酚(480 μ L)與二噁烷(2mL)的混合物後，依 100 $^{\circ}$ C 進行 24 小時攪拌。在反應液中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製便獲得無色油的 4-[3-(氯苯基)磺醯基]-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉(628mg)。

[製造例 32]

在 4-溴-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-酮(500mg)與甲苯(20mL)的混合物中，添加魯森試劑(620mg)，於氫環境下，依 130 $^{\circ}$ C 進行 4 小時攪拌。經濃縮反應液後，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，更利用醋酸乙酯-己烷(1：1)進行洗淨，便獲得黃色固體的 4-溴-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-硫酮(314mg)。

[製造例 33]

在 4-溴-5,6,7,8-四氫異喹啉-1(2H)-硫酮(150mg)、二氯甲烷(2mL)、水(2mL)、及濃鹽酸(600μL)的混合物中，於冰冷下，一邊激烈攪拌一邊歷時 5 分鐘滴下 10%次氯酸鈉水溶液(2mL)，然後更進行 45 分鐘攪拌。利用二氯甲烷萃取反應液，再將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨後，利用無水硫酸鈉進行乾燥，並過濾。濃縮所獲得濾液，便獲得 4-溴-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-氯化磺醯的粗生成物。在咪啉(80μL)、三乙胺(257μL)、及二氯甲烷(2mL)的混合物中，於冰冷下，滴下所獲得 4-溴-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-氯化磺醯的粗生成物、與二氯甲烷(2mL)之混合物後，於室溫中施行 18 小時攪拌。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並利用氯仿進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得白色固體的 4-溴-1-(咪啉-4-基磺醯基)-5,6,7,8-四氫異喹啉(131mg)。

[製造例 34]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(642mg)、3-(三氟甲氧基)苯胺(388μL)、及甲苯(10mL)的混合物中，添加 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘(126mg)、第三丁氧基鈉(486mg)、及參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(46mg)，於氫環境下，依 100℃ 進行 16 小時攪拌。在反應液中添加飽和食鹽水，經過濾不溶物後，再利用醋酸乙酯萃取濾液。將有機層利用

無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得紅褐色油的 1-甲氧基-N-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-胺(839mg)。

[製造例 35]

在 1-甲氧基-N-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-胺(838mg)、與乙腈(10mL)的混合物中，添加碘化鈉(896mg)、三甲基氯矽烷(756 μ L)，依 60 $^{\circ}$ C 攪拌整晚。在反應液中添加碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(甲醇-氯仿)進行精製便獲得白色固體的 4-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1(2H)-酮(613mg)。

[製造例 36]

在 4-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1(2H)-酮(613mg)、吡啶(2mL)、及二氯甲烷(6mL)的混合物中，於冰冷下添加三氟甲磺酸酐(337 μ L)，進行 1 小時攪拌。濃縮反應液，在殘渣中添加醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液後，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。在所獲得濾液中添加甲苯後，施行濃縮，重複此項操作計 3

次，便獲得褐色油的 4-{{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-基三氟甲磺酸酯(850mg)}。

[製造例 37]

在 4-{{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-基三氟甲磺酸酯(850mg)、乙醇(4mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(8mL)的混合物中，添加醋酸鈹(20mg)、二苯膦二茂鐵(50mg)、三乙胺(759μL)，在一氧化碳環境下，依 100℃ 進行 14 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得白色固體的 4-{{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-羧酸乙酯(665mg)}。

[製造例 38]

在 4-{{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-羧酸乙酯(660mg)、與乙醇(8mL)的混合物中，添加氫氧化鈉水溶液(15wt%、3mL)，依 60℃ 進行 3 小時攪拌。經餾除反應液的乙醇之後，將殘留的水溶液冷卻至 0℃，添加 1M 鹽酸直到 pH 成為 3 為止。添加氯化鈉而使飽和後，利用甲醇-氯仿(1：10)的混合溶劑進行萃取。將有機層利用無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾，經濃縮，便獲得淡黃色固體的 4-{{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲

橋異喹啉-1-羧酸(605mg)。

[製造例 39]

在 1-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-胺(526mg)、二噁烷(1mL)、及水(1mL)的混合物中，添加濃鹽酸(3mL)，依 100°C 進行 36 小時攪拌。在反應液中添加氫氧化鈉水溶液(15wt%)直到 pH 成為 9 為止，濾取所生成的固體，經利用水與醋酸乙酯進行洗淨，便獲得白色固體的 4-[(3-甲氧基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1(2H)-酮(407mg)。

[製造例 40]

將 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(171mg)、與氧氯化磷(1.3mL)的混合物，依 110°C 進行 3 小時攪拌。減壓濃縮反應液，再於殘渣中添加甲苯(10mL)，施行 3 次共沸操作。在殘渣中添加碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，經無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾、濃縮。在所獲得黃色油狀物中添加 3-氯苯胺(77μL)與 N-甲基吡咯啉酮(1.5mL)，依 180°C 進行 7 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色固體的 1-[[3-氯苯基]胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹

啉-4-羧酸乙酯(262mg)。

[製造例 41]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(599mg)、3-(三氟甲基)苯胺(330 μ L)、及甲苯(2mL)的混合物中，添加 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘(118mg)、第三丁氧基鈉(459mg)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(43mg)，於氬環境下，利用微波照射依 150℃ 進行 30 分鐘攪拌。在反應液中添加飽和食鹽水，經過濾不溶物後，再利用醋酸乙酯萃取濾液。將有機層利用無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得黃色油的 1-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-胺(818mg)。

[製造例 42]

在 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉(1.50g)、3-胺基金剛烷-1-基-醋酸酯(1.40g)、及甲苯(10mL)的混合物中，添加 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-1H-咪唑-3-鎢鹽酸鹽(459mg)、醋酸鈮(II)(113mg)、第三丁氧基鈉(809mg)，於氬環境下，利用微波照射依 150℃ 進行 30 分鐘攪拌。在反應液中添加飽和食鹽水，經過濾不溶物後，再利用醋酸乙酯萃取濾液。將有機層利用無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得茶色泡狀物的 3-[(1-甲氧基

-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基)胺基]金剛烷-1-基醋酸酯(776mg)。

[製造例 43]

在 4-[(3,5-二氟金剛烷-1-基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-羧酸乙酯(150mg)、氯化鈣 (128mg)、及乙醇(3mL)的混合物中，於冰冷下添加硼氫化鈉(43.6mg)，再於室溫下進行 3 日攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，便獲得白色固體的 {4-[(3,5-二氟金剛烷-1-基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基} 甲醇(133mg)。

[製造例 44]

將 1-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(455mg)、3-(三氟甲氧基)苯胺(1.0g)、1-甲基-2-吡咯啉酮(2mL)的混合物，利用微波照射依 180℃ 進行 1 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得白色固體的 1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(269mg)。

[製造例 45]

在 1-氯-1,2,5,6,7,8-六氫異喹啉-4-羧酸乙酯(800mg)、三乙

胺(1.5mL)、及二氯甲烷(16mL)的混合物中，於冰冷下添加三氟甲磺酸酐(750 μ L)，進行 1 小時攪拌。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得黃色油的 1-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(1.06g)。

[製造例 46]

將 1-([(三氟甲基)磺醯基]氧基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(1.01g)、3,3-二甲基環己胺鹽酸鹽(702mg)、二異丙基乙胺(1.5mL)、分子篩 4A(5.05g)、及 N-甲基吡咯啉酮(15mL)的混合物，依 180°C 進行 5.5 小時攪拌。在反應混合物中添加醋酸乙酯，經過濾不溶物後，利用水洗淨濾液。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色油的 1-[(3,3-二甲基環己基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(915mg)。

[製造例 47]

在 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(740mg)、三乙胺(1.3mL)、及二氯甲烷(15mL)的混合物中，於冰冷下添加三氟甲磺酸酐(640 μ L)，進行 1.5 小時攪拌。

在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，經無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾、濃縮。在所獲得褐色油狀物中，添加 3-胺基金剛烷-1-醇(796mg)、二異丙基乙胺(1.63mL)、分子篩 4A(5g)、及 N-甲基吡咯啉酮(5mL)，依 180°C 進行 16 小時攪拌。在反應混合物中添加醋酸乙酯，經過濾不溶物後，利用水洗淨濾液。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色油的 1-[(3-羥基金剛烷-1-基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯(393mg)。

[製造例 48]

使(5s,8s)-4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-腈(730mg)懸浮於 1,4-二噁烷(12mL)中，添加 3-氯苯胺(1.27g)與 4M 氯化氫/二噁烷溶液(0.83mL)，利用微波照射依 150°C 進行 1 小時反應。經冷卻反應液後，添加醋酸乙酯與碳酸氫鈉水溶液而分液，將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨後，再利用無水硫酸鎂進行乾燥，在減壓下餾除過濾後溶劑。將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡褐色粉末的 4-[(3-氯苯基 1)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-腈(550mg)。

[製造例 49]

將 4-[(3-氯苯基)氨基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-腈 (649mg)、1,4-二噁烷(3mL)、及 5M 氫氧化鈉水溶液(2.1mL) 的混合物，進行 8 小時加熱回流。經冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯與水，經利用 6M 鹽酸使 pH 成為 2 之後便進行分液。將有機層利用水與飽和食鹽水進行洗淨後，利用無水硫酸鎂進行乾燥，在減壓下餾除過濾後溶劑。將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡褐色粉末的 4-[(3-氯苯基)氨基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-羧酸 (140mg)。

[製造例 50]

將 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸乙酯 (2.75g)、乙醇(25mL)、及氫氧化鈉水溶液(15wt%、17mL) 的混合物，依室溫進行 16 小時攪拌。減壓濃縮反應液，再使殘渣溶解於水中，添加 1M 鹽酸直到 pH 成為 1 為止。濾取所生成的固體，經乾燥，便獲得白色固體的 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫 5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸(2.35g)。

[製造例 51]

將 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸 (2.49g)、(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己醇(1.95g)、N-[3-(二甲氨基)丙基]-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(2.61g)、N,N-二甲氨基吡啶(1.66g)、及二氯甲烷(25mL)的混合物，在室溫中進行 6 小時攪拌。在反應液中添加水並利用醋酸乙酯進行萃

取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得無色油的 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(3.9g)。將該非鏡像異構物混合物的 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(4.22g)，利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-甲苯)進行精製，便獲得無色油的 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯之低極性非鏡像異構物(1.53g)。

[製造例 52]

在 1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯的低極性非鏡像異構物(1.53g)、與乙腈(30mL)之混合物中，添加碘化鈉(784mg)、三甲基氯矽烷(635 μ L)，依 100 $^{\circ}$ C 進行 1 小時攪拌。經冷卻至室溫後，在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，便獲得褐色固體的 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(1.41g)。

[製造例 53]

將 1-氧-1,2,5,6,7,8-六氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸

-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(1.4g)、與氧氯化磷(9mL)的混合物，依 100°C 進行 1.5 小時攪拌。減壓濃縮反應液，再於殘渣中添加碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。經濃縮所獲得濾液，便獲得褐色固體的 1-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(1.47g)。

[製造例 54]

將 1-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(755mg)、3-氯苯胺(660μL)、及 1-甲基-2-吡咯啉酮(4mL)的混合物，依 180°C 施行 12 小時攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得黃色固體的 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(899mg)。

[製造例 55]

將 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸-(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己酯(890mg)、乙醇(6mL)、四氫呋喃(6mL)、及氫氧化鈉水溶液(15wt%、4mL)的混合物，依 60°C 進行 5 日攪拌。減壓濃縮反應液，再於

殘渣中添加水，並利用醚、己烷混合液進行洗淨。在水層中添加 1M 鹽酸直到 pH 成為 1 為止，利用氯仿進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水施行洗淨，經利用無水硫酸鈉施行乾燥後，再經過濾、濃縮，便獲得淡黃色固體的 1-[(3-氯苯基)氨基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-羧酸(584mg)。

[製造例 56]

在 1,4-二氯-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶(1.15g)中添加碘化鈉與 57%碘化氫酸(3.3mL)，使用微波反應裝置，依 120℃ 進行 40 分鐘反應。經冷卻反應液後，將反應液投入於醋酸乙酯與 10%硫代硫酸鈉水溶液之中，利用矽藻土過濾不溶物。將有機層進行分液，經利用飽和食鹽水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂進行乾燥，再於減壓下餾除過濾後溶劑。將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得黃色粉末的(5s,8s)-1-氯-4-碘-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶(1.37g)。

[製造例 57]

在(5s,8s)-1-氯-4-碘-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶(1.35g)、與乙腈(13mL)的混合物中，添加氰化亞銅(754mg)，使用微波反應裝置依 160℃ 進行 40 分鐘攪拌。經冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯與水而溶解目標物，利用矽藻土過濾不溶物。將有機層利用飽和食鹽水洗淨後，再利用無水硫酸鎂進行乾燥，再於減壓下餾除過濾後溶劑。將殘渣利用矽膠管柱色層

分析儀(析出液：己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡黃色粉末的(5s,8s)-4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-腈(750mg)。

[製造例 58]

將製造例 16 所製得 4-溴-1-甲氧基-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉，根據 UV 檢測器的檢測色層分析圖，利用分液收集器分餾必要成分(管柱：CHIRALPAK AD-H，尺寸：10cmI.D.×25cmL，移動相：100%甲醇，流量：142mL/min，測定波長：280nm，溫度：25℃)，再將分餾液分別施行減壓濃縮、真空乾燥，便分別獲得單一鏡像異構物的第 1 尖峰(製造例 58-1)、與第 2 尖峰(製造例 58-2)。

[實施例 1]

在 1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸(54mg)、與 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)的混合物中，添加咪啉(23mg)、N-[(二甲胺基)(3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基氫氧化四甲銨六氟磷酸鹽(136mg)、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺(51mg)，經依 30℃ 進行 15 小時攪拌後，添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製。使所獲得固體溶解於氯仿中，一邊攪拌一邊添加二異丙醚。濾取所生成的固體，經利用二異丙醚施行洗淨、乾燥，便獲得白色粉末的 N-(3-氯苯基)-4-(咪

啉-4-基磺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺(45.3mg)。

[實施例 2]

在 4-溴-1-(咪啉-4-基磺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉(65mg)、3-氯苯胺(23 μ L)、及甲苯(3mL)的混合物中，添加 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘(9mg)、第三丁氧基鈉(35mg)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(3mg)，於氬環境下，依 100°C 進行 16 小時攪拌。在反應液中添加飽和食鹽水，經過濾不溶物後，再利用醋酸乙酯萃取濾液。將有機層利用無水硫酸鈉施行乾燥後，進行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製後，利用二異丙醚進行洗淨，便獲得白色固體的 N-(3-氯苯基)-1-(咪啉-4-基磺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-胺(23mg)。

[實施例 3]

在 {4-[(3-氯苯基)磺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}(4,4-二氟吡啶-1-基)甲酮(84mg)、與二氯甲烷(3mL)的混合物中，於冰冷下添加 3-氯過氧苯甲酸(102mg)，並進行 4 小時攪拌。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並利用氯仿進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製後，利用醋酸乙酯-二異丙醚進行再結晶，便獲得白色固體的 {4-[(3-氯苯基)磺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}(4,4-二氟吡啶-1-基)甲

酮(69mg)。

[實施例 4]

在 1-(環辛基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸(45mg)、與 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)的混合物中，添加咪啉(19mg)、N-[(二甲胺基)(3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基氫氧化四甲銨六氟磷酸鹽(113mg)、及 N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺(48mg)，於室溫下進行 15 小時攪拌後，添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製。使所獲得固體溶解於乙醇(2mL)中，再添加 4M 氯化氫/二噁烷溶液(1mL)。經依 70°C 加熱 30 分鐘後，於減壓下餾除溶劑。使殘渣溶解於醋酸乙酯、甲醇混合溶液中，一邊攪拌一邊添加二異丙醚。濾取所生成的固體，再利用二異丙醚進行洗淨、乾燥，便獲得白色粉末的[1-(環辛基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基](咪啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽(31mg)。

[實施例 5]

將外消旋體的{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮(120mg)，利用 CHIRALPM AD-H(0.46cm ϕ × 25cmL，己烷-乙醇-二乙胺)進行分離，獲得低極性鏡像異構物與高極性鏡

像異構物。使所獲得的 2 個成分分別溶解於甲醇(1mL)中，經添加 4M 氯化氫/醋酸乙酯溶液(0.1mL)後，於減壓下餾除溶劑。在醋酸乙酯-乙醇中攪拌殘渣，經濾取所生成的固體，便分別獲得白色固體的{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽之低極性鏡像異構物(54mg，實施例 No.5-1)、及高極性鏡像異構物(53mg，實施例 No.5-2)。

● [實施例 6]

在 4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-羧酸(120mg)、咪啉(38mg)、2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(166mg)、及 N,N-二甲基咪唑啉二酮(5mL)的混合物中，於室溫下添加 N,N-二異丙基乙胺(71mg)，再於氮環境下，依 100℃ 進行 16 小時攪拌。經冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯與水而施行分液操作，經將有機層利用水與飽和食鹽水進行洗淨後，利用無水硫酸鎂施行乾燥，再於減壓下餾除過濾後溶劑。將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得淡褐色粉末的{4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶-1-基}(咪啉-4-基)甲酮(15mg)。

● [實施例 7]

在 4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-羧酸(300mg)、二氧化硫代咪啉(167mg)、二異丙基乙胺

(405 μ L)、及 N,N-二甲基甲醯胺(12mL)的混合物中，於冰冷下添加 N-[(二甲胺基)(3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基氫氧化四甲銨 六氟磷酸鹽(397mg)後，在室溫中進行 15 小時攪拌。在反應液中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和食鹽水進行洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(析出液：己烷-醋酸乙酯)進行精製。所獲得外消旋體利用 CHIRALPAK AD-H(0.46cm ϕ $\times$ 25cmL，己烷-乙醇-二乙胺)進行分離，便獲得低極性鏡像異構物與高極性鏡像異構物。使所獲得的 2 個成分分別溶解於甲醇(1mL)中，經添加 4M 氯化氫/醋酸乙酯溶液(0.1mL)後，於減壓下餾除溶劑。在醋酸乙酯-乙醇中攪拌殘渣，經濾取所生成的固體，便分別獲得白色固體的 (4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-1-基)(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽之低極性鏡像異構物(107mg，實施例 No.7-1)、與高極性鏡像異構物(156mg，實施例 No.7-2)。

[實施例 8]

在 1-[(3-乙醯氧基金剛烷-1-基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-羧酸乙酯(250mg)、乙醇(3mL)、及四氫呋喃(2mL)的混合物中，添加氫氧化鈉水溶液(15wt%，3mL)，於室溫中施行 24 小時攪拌，再依 40 $^{\circ}$ C 進行 24 小時攪拌。減壓濃縮反應液，

再於殘渣中添加水，利用醚進行洗淨。於水層中添加 1M 鹽酸直到 pH 成為 1 為止，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液。在所獲得黃色固體中，添加 N,N-二甲基甲醯胺(4.3mL)、二氧化硫代咪啉(127mg)、1H-苯并三唑-1-醇(101mg)、N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(144mg)，並於室溫中進行 16 小時攪拌。在反應液中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製。使所獲得固體溶解於醋酸乙酯(2mL)中，並添加 4M 氯化氫/二噁烷溶液(0.2mL)。在室溫中進行 1 小時攪拌後，減壓餾除溶劑。使殘渣懸浮於醋酸乙酯、己烷混合溶液中，濾取固體，經乾燥，便獲得淡黃色粉末的(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){1-[(3-羥基金剛烷-1-基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基}甲酮 1 鹽酸鹽(66mg)。

[實施例 9]

在{4-[(3,5-二氟金剛烷-1-基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}甲醇(67mg)、三乙胺(80μL)、及醋酸乙酯(3mL)的混合物中，於冰冷下添加氯化甲磺醯(22μL)，進行 1 小時攪拌。在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸

鎂進行乾燥後，施行過濾。將殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，於室溫中添加碳酸鉀(80mg)與二氧化硫代咪啉(52mg)後，整夜攪拌。在反應混合物中添加水並利用醋酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行洗淨，再利用無水硫酸鎂進行乾燥後，施行過濾。濃縮所獲得濾液，再將殘渣利用矽膠管柱色層分析儀(己烷-醋酸乙酯)進行精製，便獲得白色固體的乙基 N-(3,5-二氟金剛烷-1-基)-1-[(1,1-二氧代硫代咪啉-4-基)甲基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-胺(3.5mg)。

與上述製造例及實施例同樣的，製造後述表中所示化合物。

另外，依照上述實施例記載的方法、或與該等同樣的方法所獲得之本發明化合物，亦可依所需由熟習此技術者施行公知結晶化步驟而獲得結晶。例如後述表 70 所記載 Ex.120-2 的化合物，便係將依照與上述實施例 4 之同樣方法所獲得的白色固體(75mg)，懸浮於丙酮與水(20:1)的混合溶劑(2mL)中，於室溫中攪拌 48 小時，再濾取。經丙酮洗淨後，於減壓下依室溫進行 12 小時乾燥，便獲得白色結晶(63mg)。

後述表所示實施例編號 10、16、30、36、52、98、101、112、117-2、119-2、125、127、133-2、138、164、165、167 及 179 的化合物，係施行與上述同樣的結晶化步驟而獲得之結晶。針對該等結晶，使用微分掃描熱量測定(DSC)依照以下的測定方法測定開始外插溫度(extrapolation starting

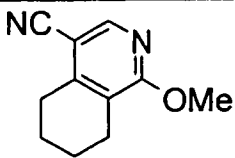
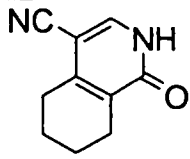
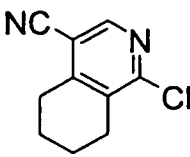
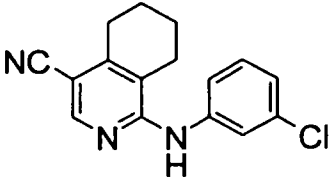
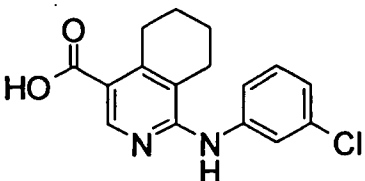
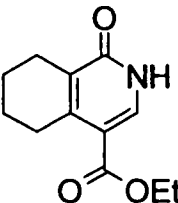
temperature)。

微分掃描熱量測定(DSC)

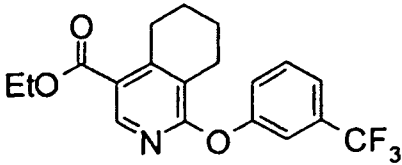
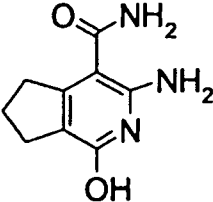
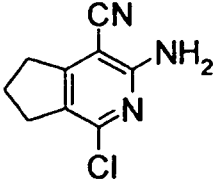
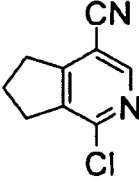
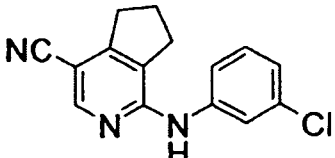
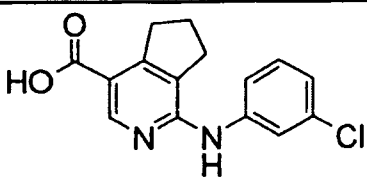
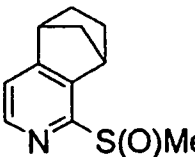
將結晶(3mg)填充於專用的鋁製樣品盤中，於氮環境下(50mL/min)，將測定範圍設為室溫~300°C，依升溫速度10°C/min，連續測定並記錄在試料與對照(空的鋁製樣品盤)之間所發生的熱量變化。另外，含有數據處理的裝置之處理係依照各裝置所指示的方法及順序進行。(裝置：TA Instrument 製 Hi-Res DSC 2910，DSC Q20)

以下表 3~表 60 中所示係製造例化合物的化學結構式、製造方法、及物理化學性數據。又，以下表 61~表 88 中所示係實施例化合物的化學結構式，表 89~表 107 中所示係實施例化合物的製造方法及物理化學性數據。

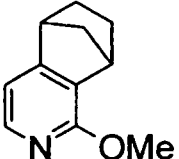
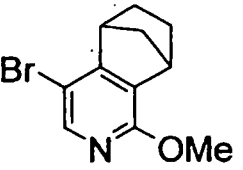
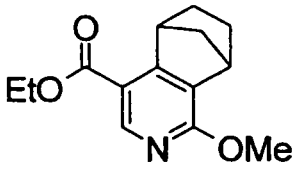
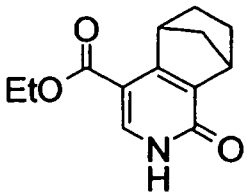
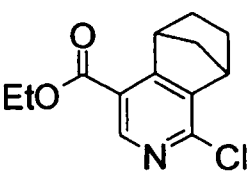
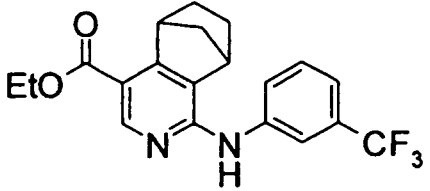
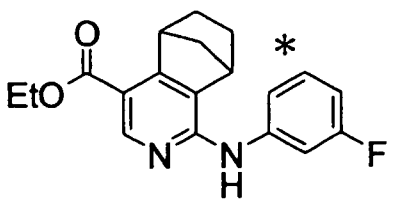
[表 3]

PEx	PSyn	Str	Data
1	1		ESI+:211
2	2		ESI+:197
3	3		NMR1:1.72-1.85(4H,m),2.71(2H,t,J=5.8Hz),2.89(2H,t,J=5.8Hz),8.66(1H,s)
4	4		ESI+:284
5	5		ESI-:301
6	6		ESI+:222
7	7		ESI+:240

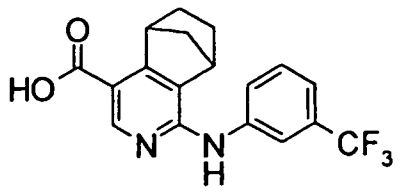
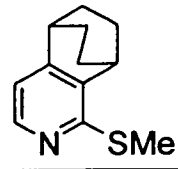
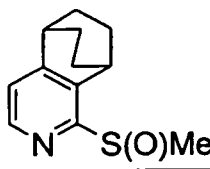
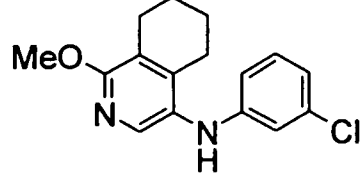
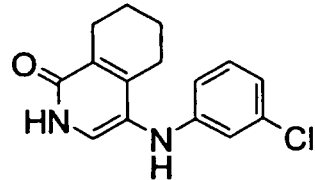
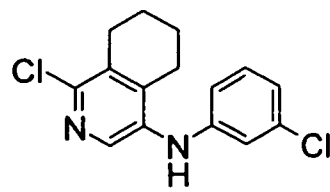
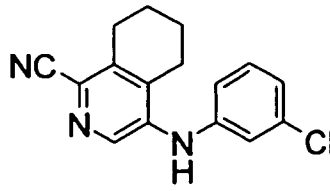
[表 4]

PEx	PSyn	Str	Data
8	8		ESI+:366
9	9		ESI+:194
10	10		ESI:194/196
11	11		ESI+:179/181
12	12		ESI+:270/272
13	13		ESI:289/291
14	14		ESI+:208

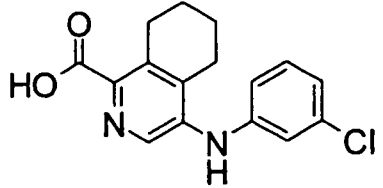
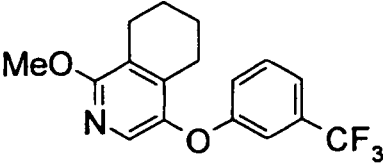
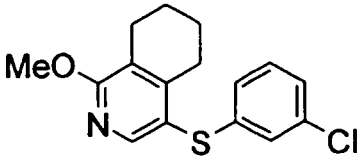
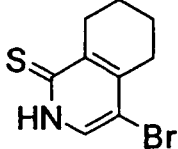
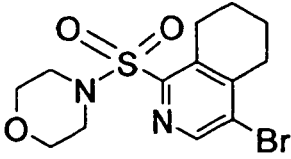
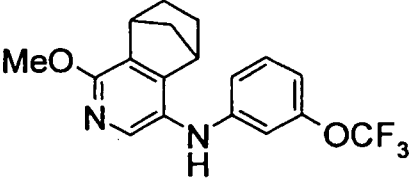
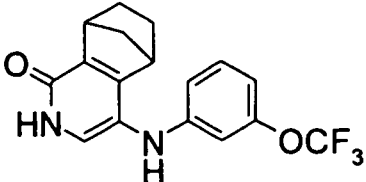
[表 5]

PEX	PSyn	Str	Data
15	15		ESI+:176
16	16		ESI-:254/256
17	17		ESI+:248
18	18		ESI+:234
19	19		ESI+:252
20	20		ESI+:377
21	21		ESI+:327

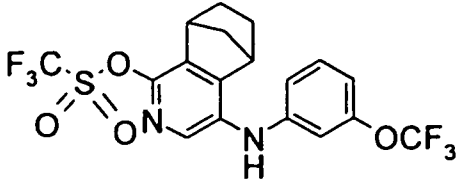
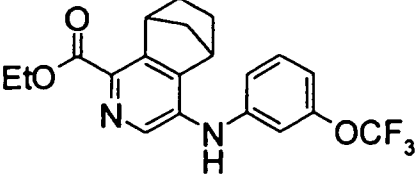
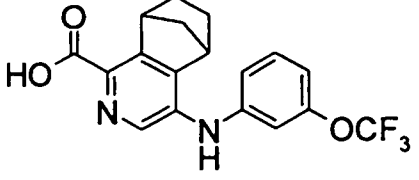
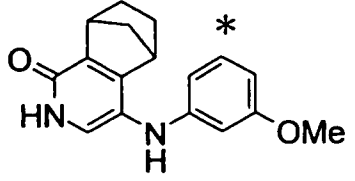
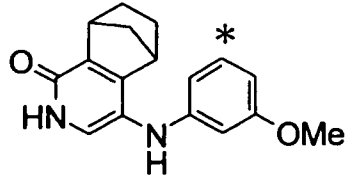
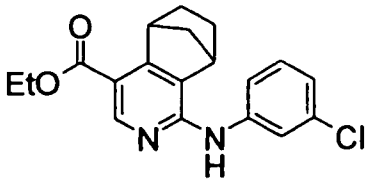
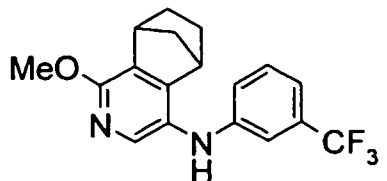
[表 6]

PEx	PSyn	Str	Data
22	22		ESI+:349
23	23		ESI+:206
24	24		ESI+:222
25	25		ESI+:289
26	26		ESI+:275
27	27		ESI+:293
28	28		ESI+:284

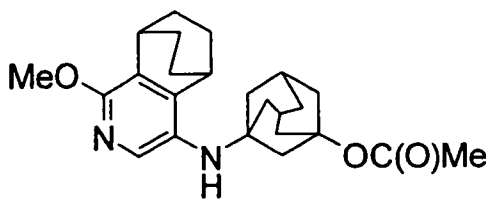
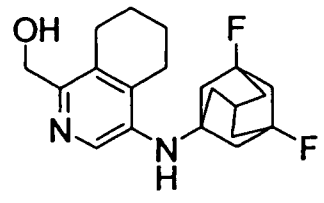
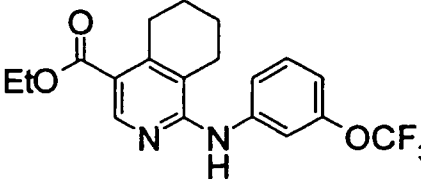
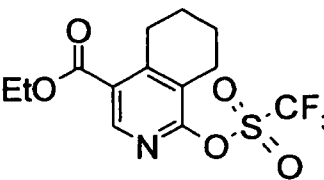
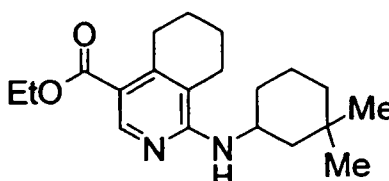
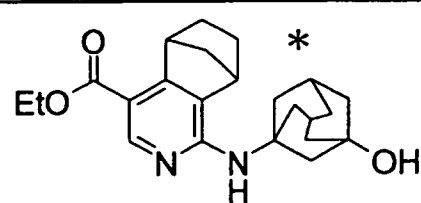
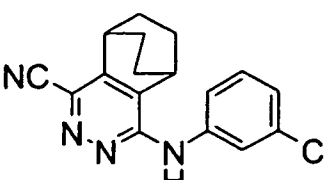
[表 7]

PEx	PSyn	Str	Data
29	29		ESI+:303
30	30		ESI+:324
31	31		ESI+:306
32	32		ESI+:244
33	33		ESI+:361
34	34		ESI+:351
35	35		ESI+:337

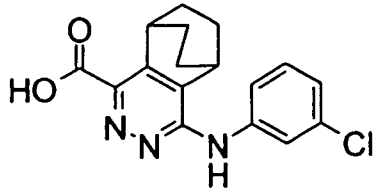
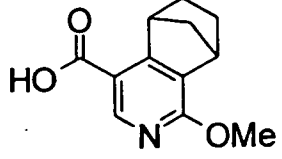
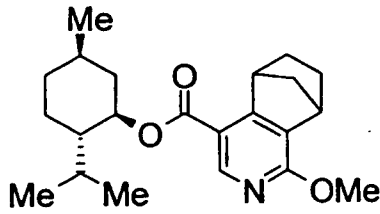
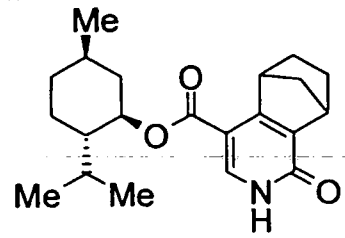
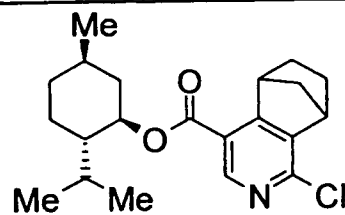
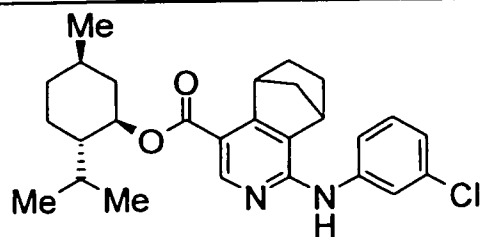
[表 8]

PEx	PSyn	Str	Data
36	36		ESI+:469
37	37		ESI+:393
38	38		ESI+:365
39-1	39		ESI+:283
39-2	39		ESI+:283
40	40		ESI+:343
41	41		ESI+:335

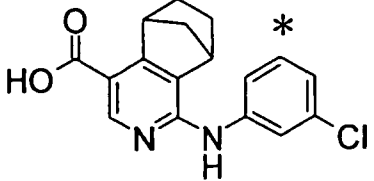
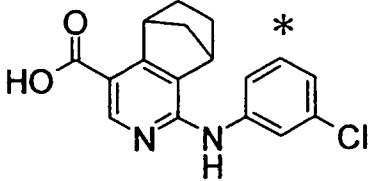
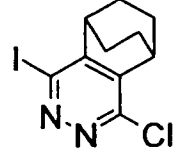
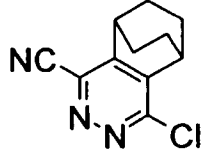
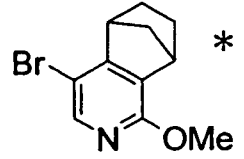
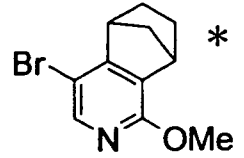
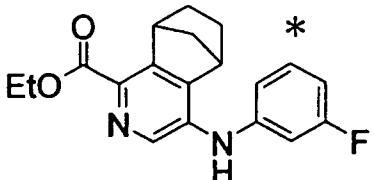
[表 9]

PEx	PSyn	Str	Data
42	42		ESI+:397
43	43		ESI+:349
44	44		ESI+:381
45	45		ESI+:354
46	46		ESI+:331
47	47		ESI+:383
48	48		ESI+:311

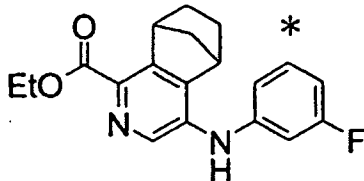
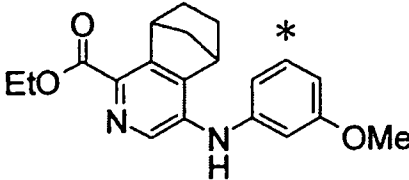
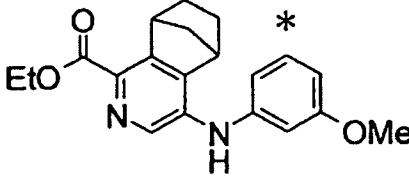
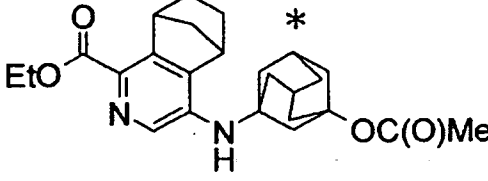
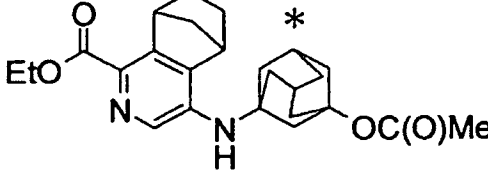
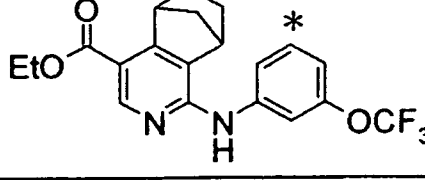
[表 10]

PEx	PSyn	Str	Data
49	49		ESI+:329
50	50		ESI+:220
51	51		ESI+:358
52	52		ESI+:344
53	53		ESI+:362
54	54		ESI+:453

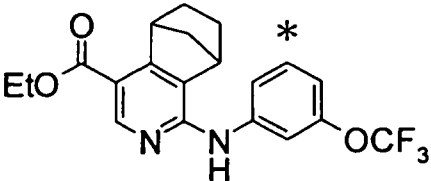
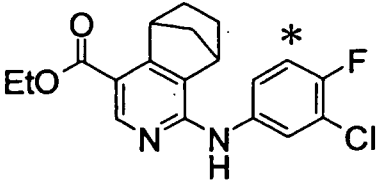
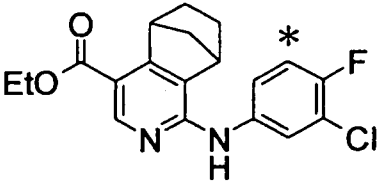
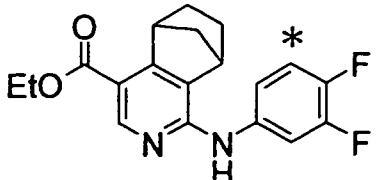
[表 11]

PEx	PSyn	Str	Data
55-1	55		ESI+:315
55-2	22		ESI+:315
56	56		ESI+:320
57	57		ESI+:220
58-1	58		ESI-:254/256 [a]D:-25.8 (c=1.415,EtOH)
58-2	58		ESI-:254/256 [a]D:+26.1 (c=1.265,EtOH)
59-1	37		ESI+:327

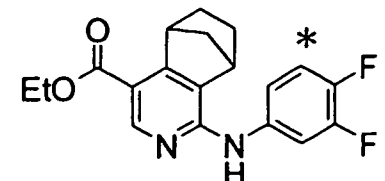
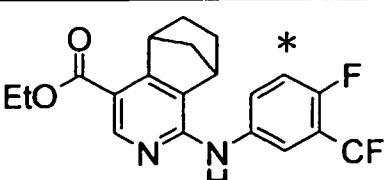
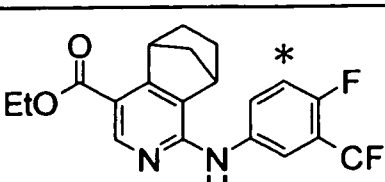
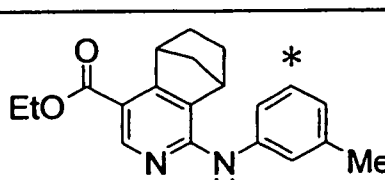
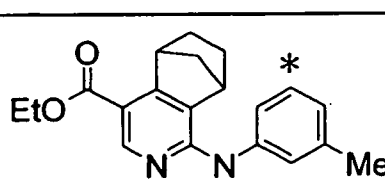
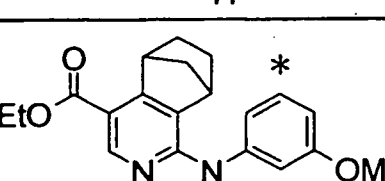
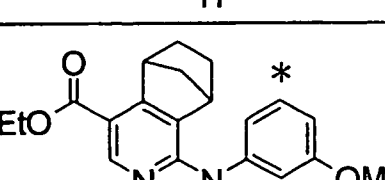
[表 12]

PEx	PSyn	Str	Data
59-2	37		ESI+:327
60-1	37		ESI+:339
60-2	37		ESI+:339
61-1	37		ESI+:425
61-2	37		ESI+:425
62-1	40		ESI+:393

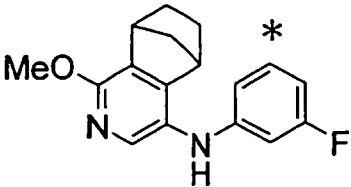
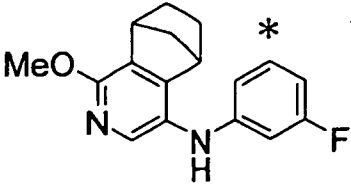
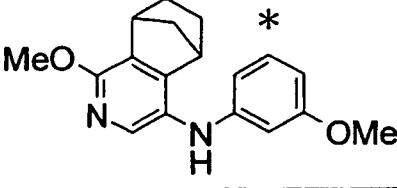
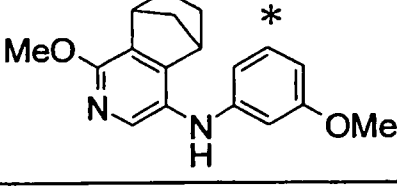
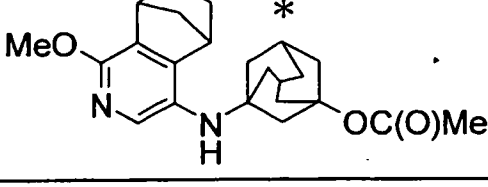
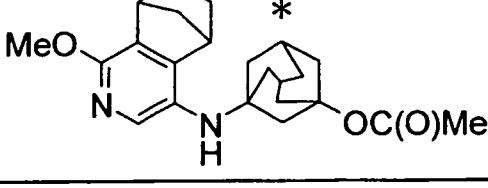
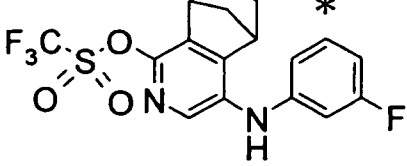
[表 13]

PEX	PSyn	Str	Data
62-2	20		NMR1:1.15-1.27 (2H,m),1.40(3H,t,J=7.0Hz),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.77(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.35(1H,s),4.23(1H,s),4.37(2H,q,J=7.0Hz),6.46(1H,s),7.87(1H,d,J=7.4Hz),7.31(1H,dd,J=7.4,8.2Hz),7.46(1H,d,J=8.2Hz),7.71(1H,s),8.72(1H,s)
63-1	40		ESI+:361
63-2	20		NMR1:1.15-1.25(2H,m),1.40(3H,t,J=7.1Hz),1.56(1H,d,J=9.1Hz),1.75(1H,d,J=9.1Hz),1.91-2.07(2H,m),3.31(1H,s),4.22(1H,s),4.36(2H,q,J=7.1Hz),6.32(1H,s),7.09(1H,m),7.39(1H,m),7.81(1H,dd,J=2.6,6.5Hz),8.68(1H,s)
64-1	40		ESI+:345

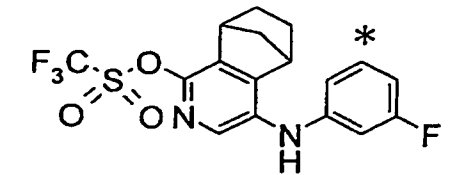
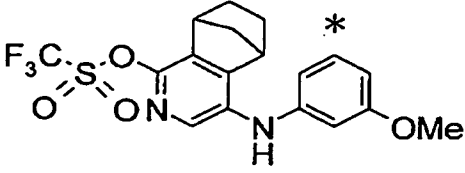
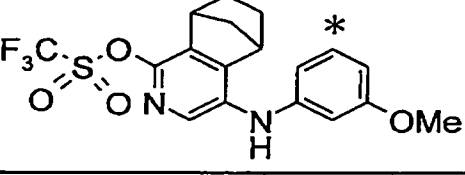
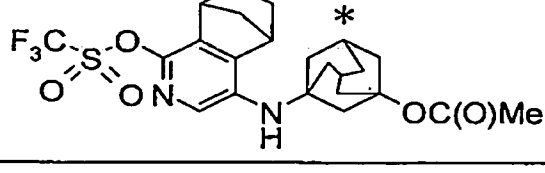
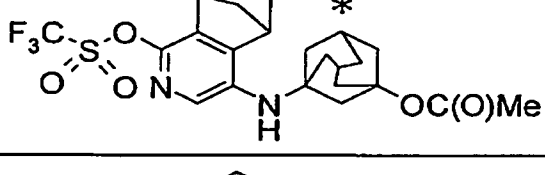
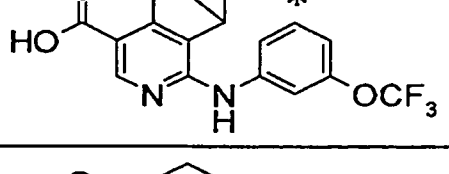
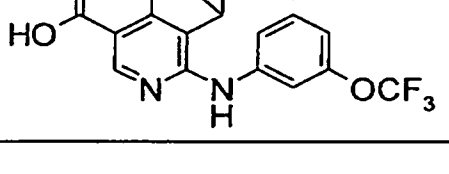
[表 14]

PEx	PSyn	Str	Data
64-2	20		ESI+:345
65-1	40		ESI+:395
65-2	20		ESI+:395
66-1	40		ESI+:323
66-2	20		ESI+:323
67-1	40		ESI+:339
67-2	20		ESI+:339

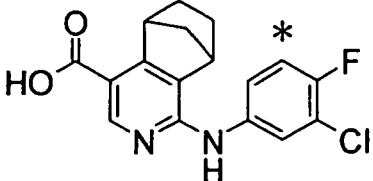
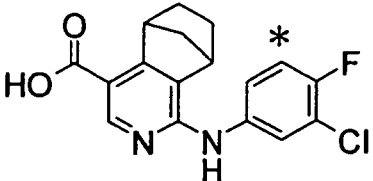
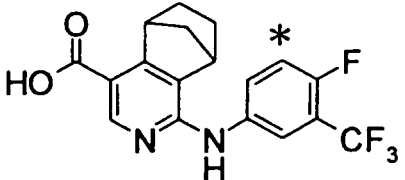
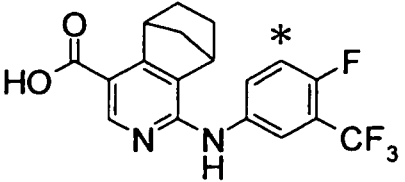
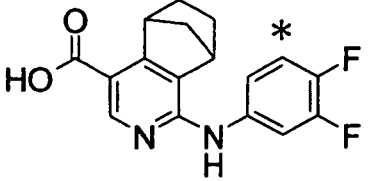
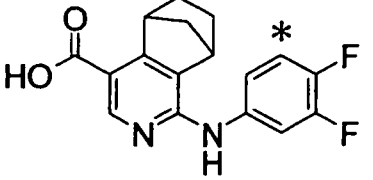
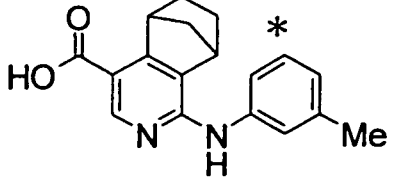
[表 15]

PEx	PSyn	Str	Data
68-1	41		ESI+:285
68-2	41		ESI+:285
69-1	41		ESI+:297
69-2	41		ESI+:297
70-1	42		ESI+:383
70-2	42		ESI+:383
71-1	36		ESI+:403

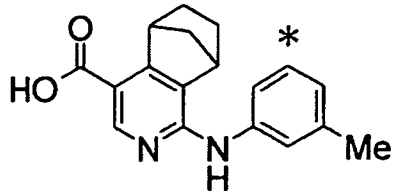
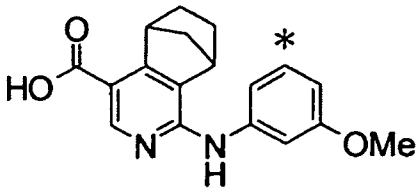
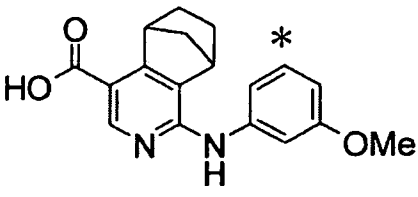
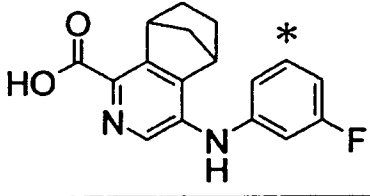
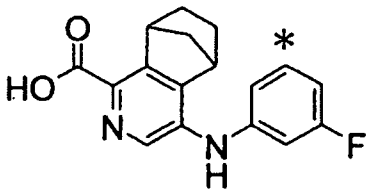
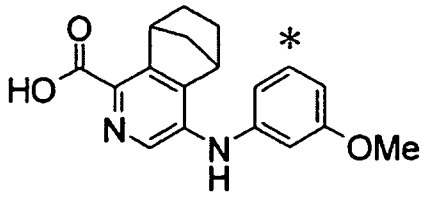
[表 16]

PEx	PSyn	Str	Data
71-2	36		ESI+:403
72-1	36		ESI+:415
72-2	36		ESI+:415
73-1	36		ESI+:501
73-2	36		ESI+:501
74-1	22		ESI+:365
74-2	22		ESI+:365

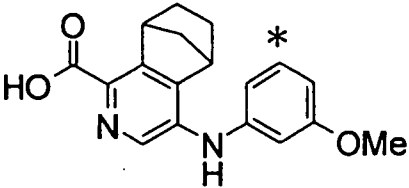
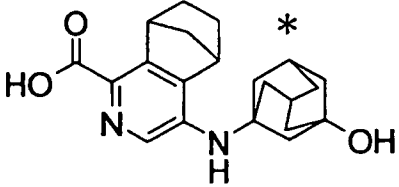
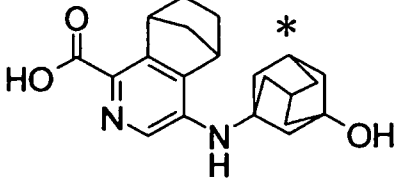
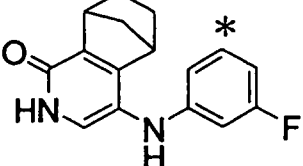
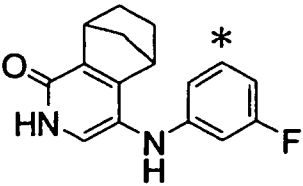
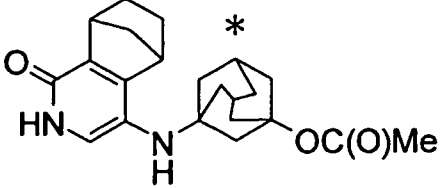
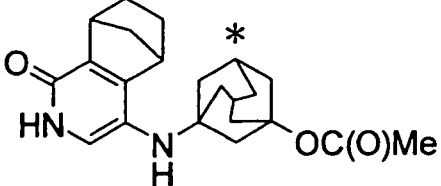
[表 17]

PEx	PSyn	Str	Data
75-1	22		ESI+:333
75-2	22		ESI+:333
76-1	22		ESI+:367
76-2	22		ESI+:367
77-1	22		ESI+:317
77-2	22		ESI+:317
78-1	22		ESI+:295

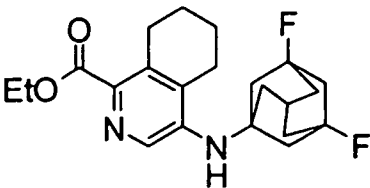
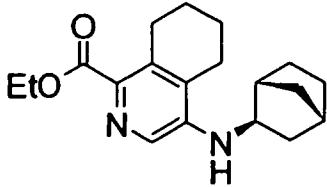
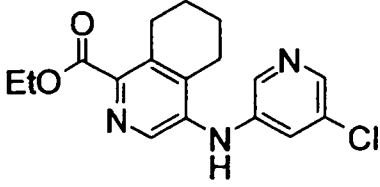
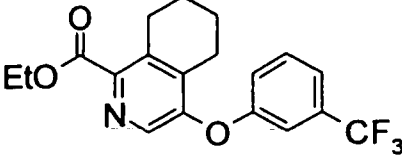
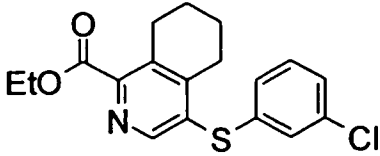
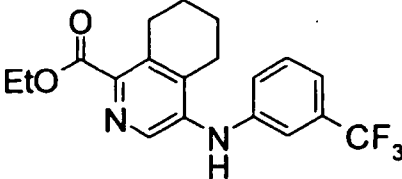
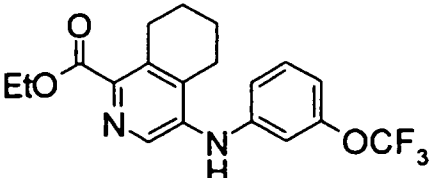
[表 18]

PEX	PSyn	Str	Data
78-2	22		ESI+:295
79-1	22		NMR1:1.21-1.42(3H,m),1.70-1.90(3H,m),3.64(1H,s),3.78(3H,s),4.29(1H,s),3.94(4H,brs),6.57(1H,d,J=8.1Hz),7.20(1H,dd,J=8.1,8.1Hz),7.37(1H,d,J=8.1Hz),7.44(1H,s),8.57(1H,s),8.59(1H,s),12.58(1H,brs)
79-2	22		ESI+:311
80-1	38		ESI+:299
80-2	38		ESI+:299
81-1	38		ESI+:311

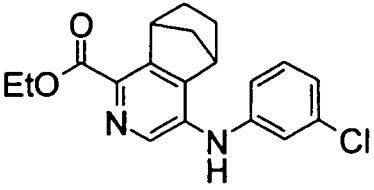
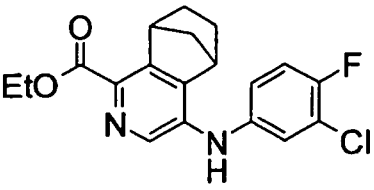
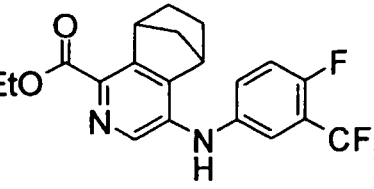
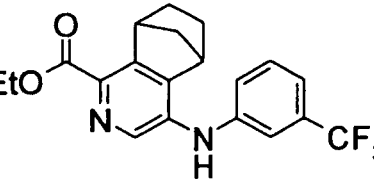
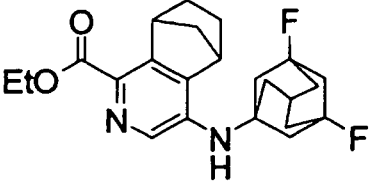
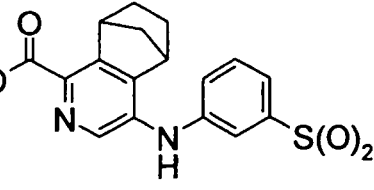
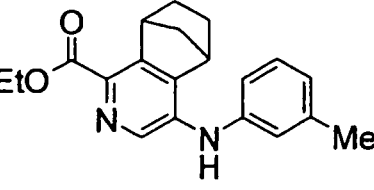
[表 19]

PEx	PSyn	Str	Data
81-2	38		ESI+:311
82-1	38		ESI+:355
82-2	38		ESI+:355
83-1	35		ESI+:271
83-2	35		ESI+:271
84-1	35		ESI+:369
84-2	35		ESI+:369

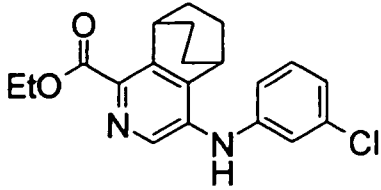
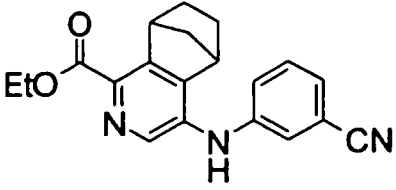
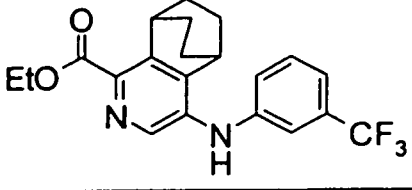
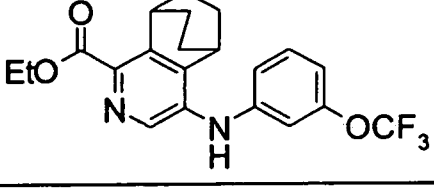
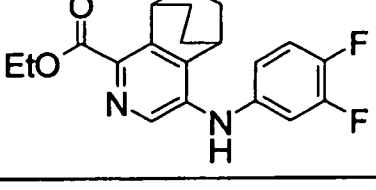
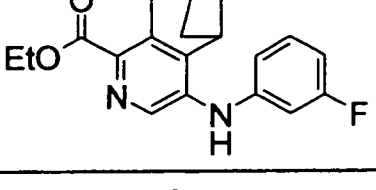
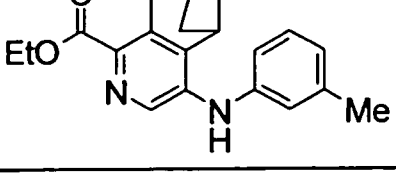
[表 20]

PEx	PSyn	Str	Data
85	37		ESI+:391
86	37		ESI+:315
87	37		ESI+:332
88	37		ESI+:366
89	37		ESI+:348
90	37		ESI+:365
91	37		ESI+:381

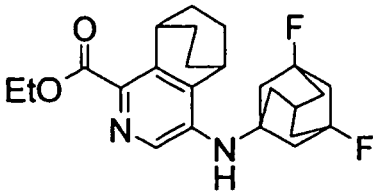
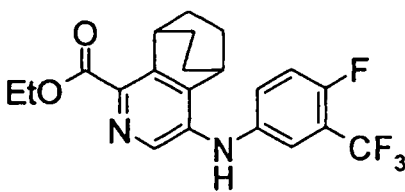
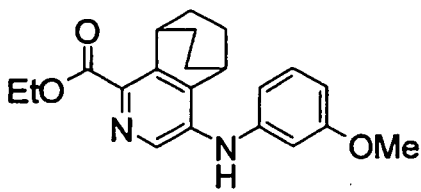
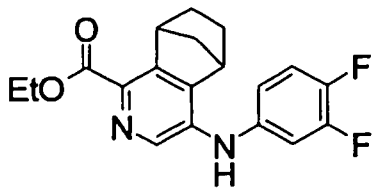
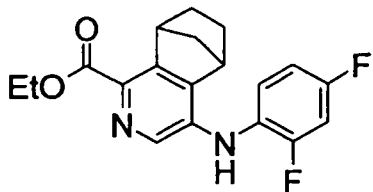
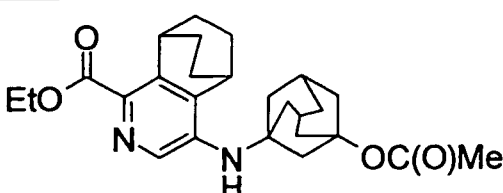
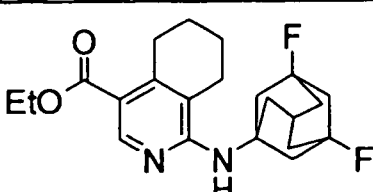
[表 21]

PEx	PSyn	Str	Data
92	37		ESI+:343
93	37		ESI+:361/363
94	37		ESI+:395
95	37		ESI+:377
96	37		ESI+:403
97	37		ESI+:387
98	37		ESI+:323

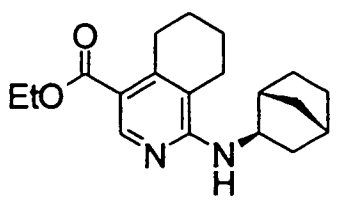
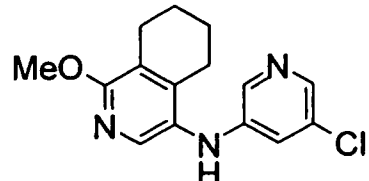
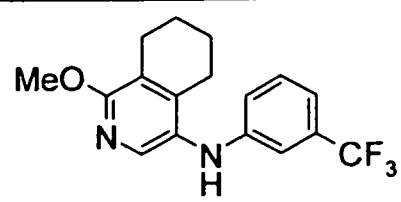
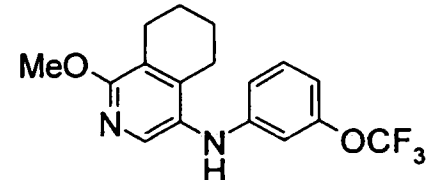
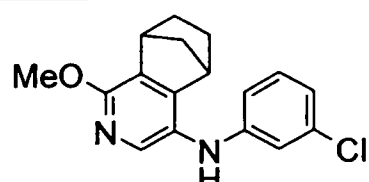
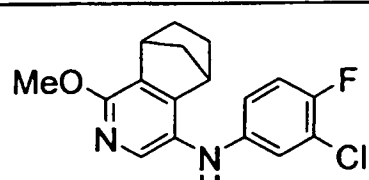
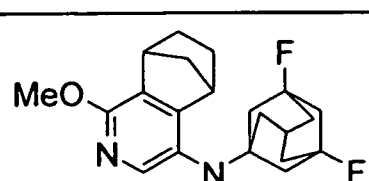
[表 22]

PEx	PSyn	Str	Data
99	37		ESI+:357
100	37		ESI+:334
101	37		ESI+:391
102	37		ESI+:407
103	37		ESI+:359
104	37		ESI+:341
105	37		ESI+:337

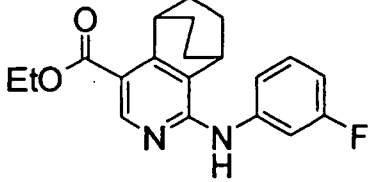
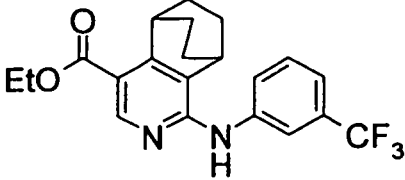
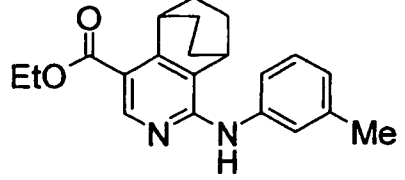
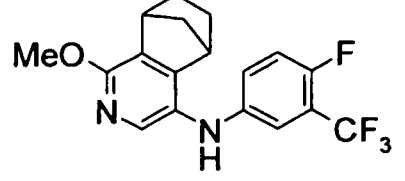
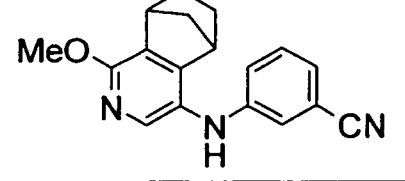
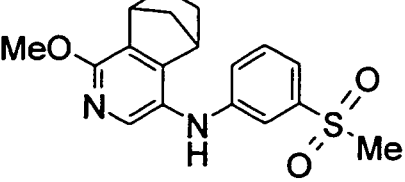
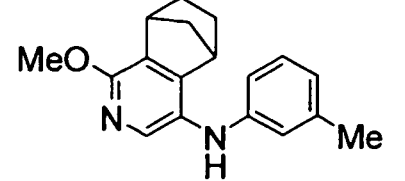
[表 23]

PEx	PSyn	Str	Data
106	37		ESI+:417
107	37		ESI+:409
108	37		ESI+:353
109	37		ESI+:345
110	37		ESI+:345
111	37		ESI+:439
112	25		ESI+:391

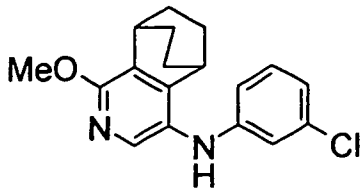
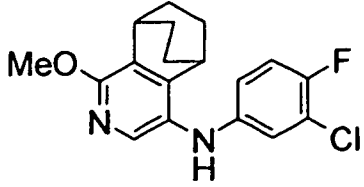
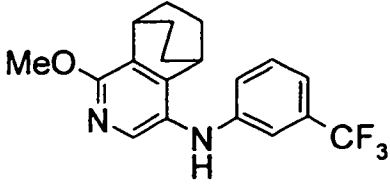
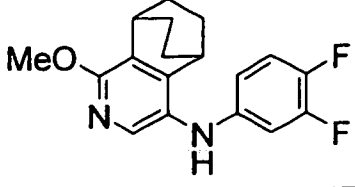
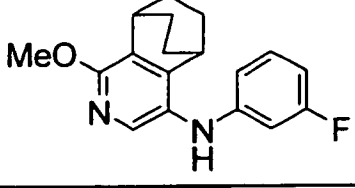
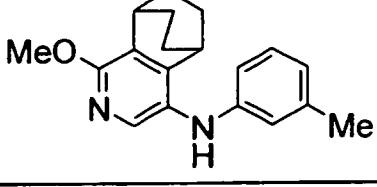
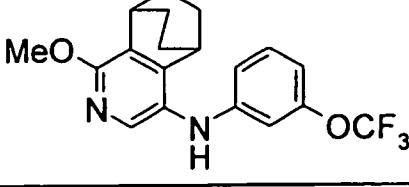
[表 24]

PEx	PSyn	Str	Data
113	25		ESI+:315
114	25		ESI+:290
115	25		ESI+:323
116	25		ESI+:339
117	34		ESI+:301
118	34		ESI+:319/321
119	34		ESI+:361

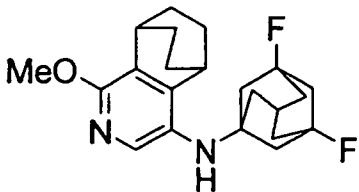
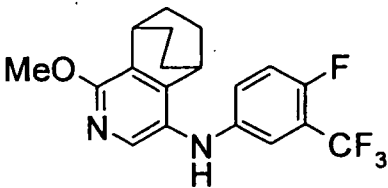
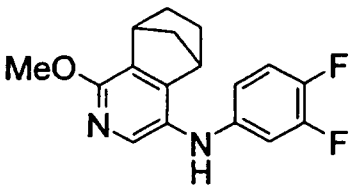
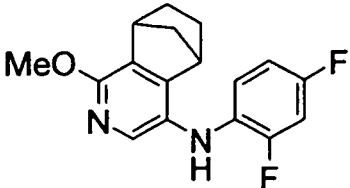
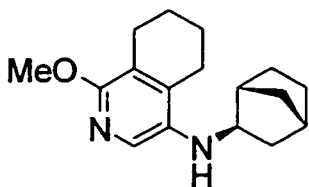
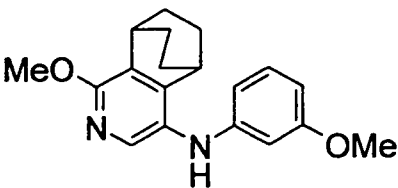
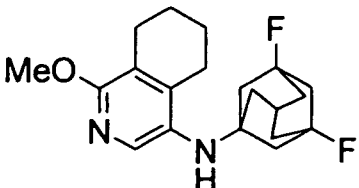
[表 25]

PEx	PSyn	Str	Data
120	40		ESI+:341
121	40		ESI+:391
122	40		ESI+:337
123	41		ESI+:353
124	41		ESI+:292
125	41		ESI+:345
126	41		ESI+:281

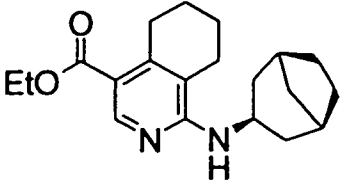
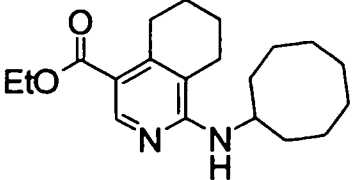
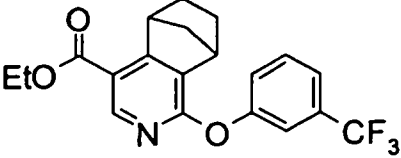
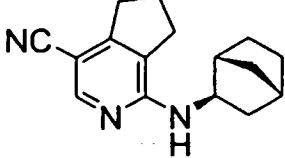
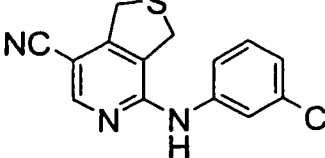
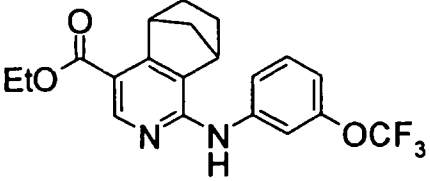
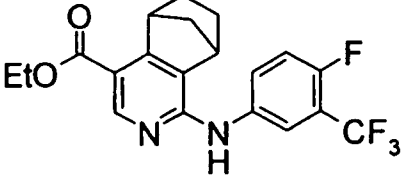
[表 26]

PEx	PSyn	Str	Data
127	41		ESI+:315
128	41		ESI+:333/335
129	41		ESI+:349
130	41		ESI+:317
131	41		ESI+:299
132	41		ESI+:295
133	41		ESI+:365

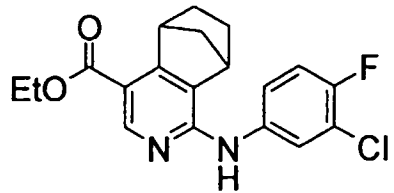
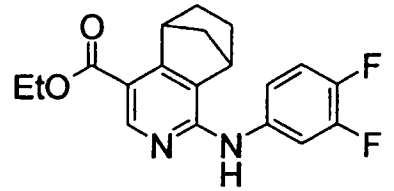
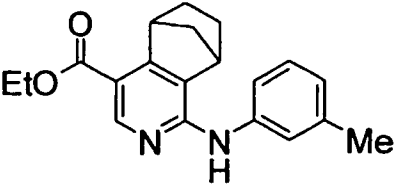
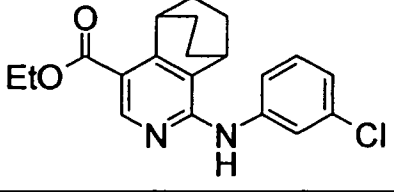
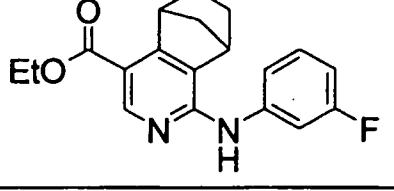
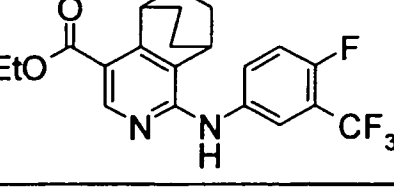
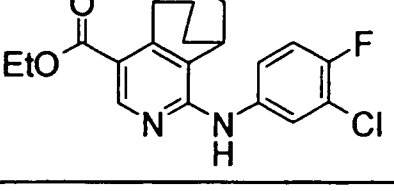
[表 27]

PEx	PSyn	Str	Data
134	41		ESI+:375
135	41		ESI+:367
136	41		ESI+:303
137	41		ESI+:303
138	42		ESI+:273
139	41		ESI+:311
140	42		ESI+:349

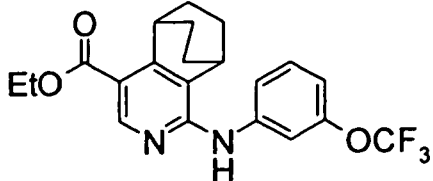
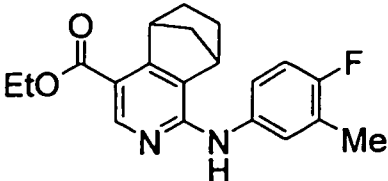
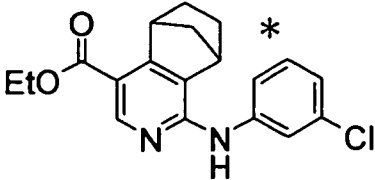
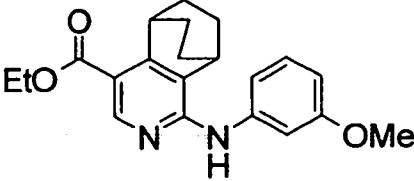
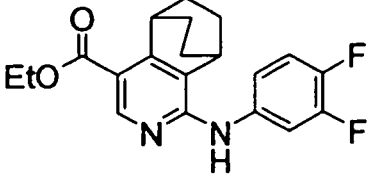
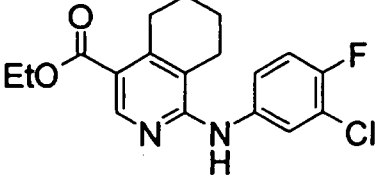
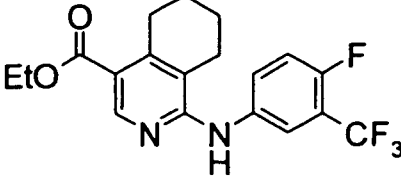
[表 28]

PEx	PSyn	Str	Data
141	4		ESI+:329
142	4		ESI+:331
143	8		ESI+:378
144	12		ESI+:254
145	12		ESI+:288/290
146	20		ESI+:393
147	20		ESI+:395

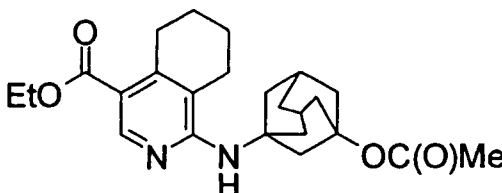
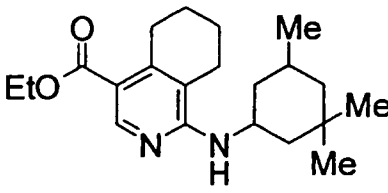
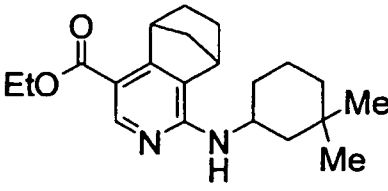
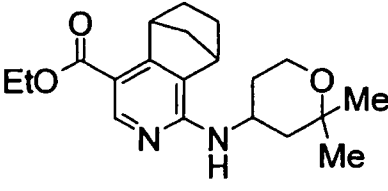
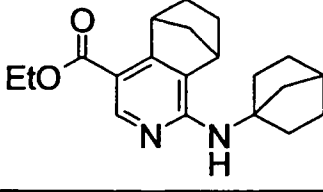
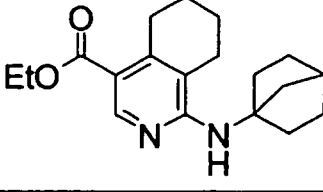
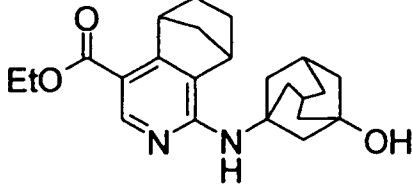
[表 29]

PEX	PSyn	Str	Data
148	20		ESI+:361
149	20		ESI+:345
150	20		ESI+:323
151	20		ESI+:357
152	20		ESI+:327
153	20		ESI+:409
154	20		ESI+:375

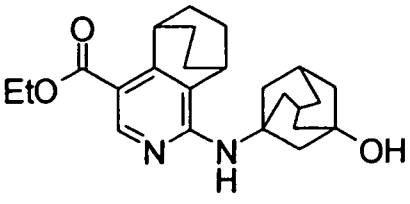
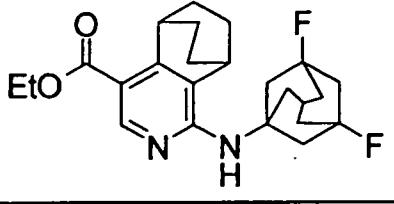
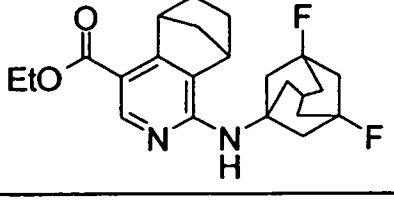
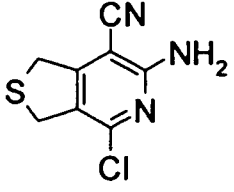
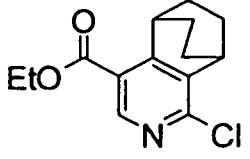
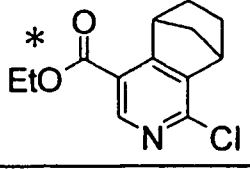
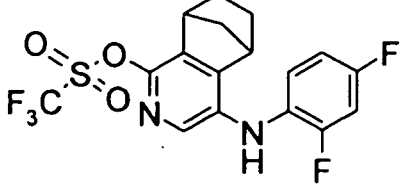
[表 30]

PEx	PSyn	Str	Data
155	20		ESI+:407
156	20		ESI+:341
157	20		ESI+:343
158	20		ESI+:353
159	20		ESI+:359
160	44		ESI+:349
161	44		ESI+:383

[表 31]

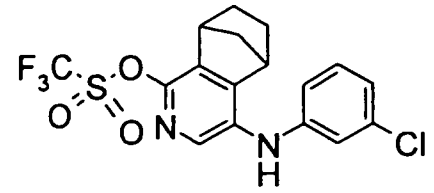
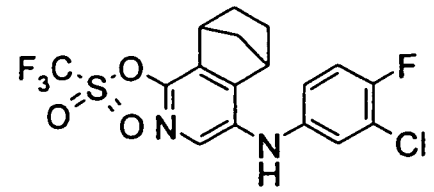
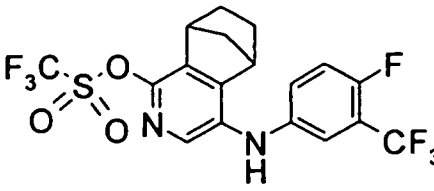
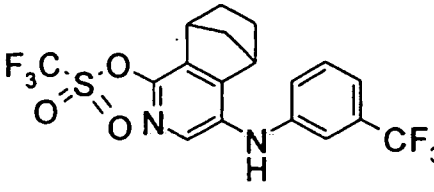
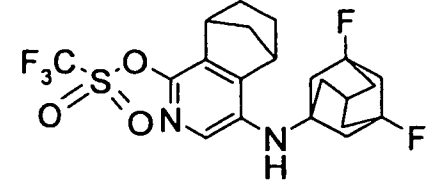
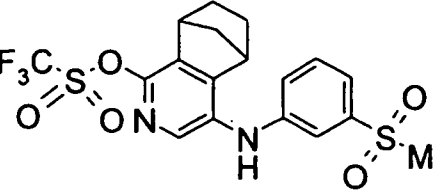
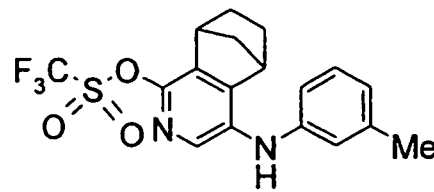
PEx	PSyn	Str	Data
162	46		ESI+:413
163	46		ESI+:345
164	46		ESI+:343
165	46		ESI+:345
166	46		ESI+:327
167	46		ESI+:315
168	46		ESI+:383

[表 32]

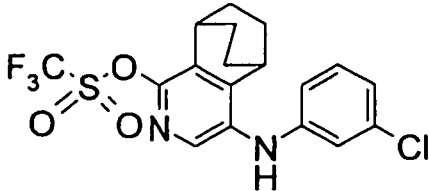
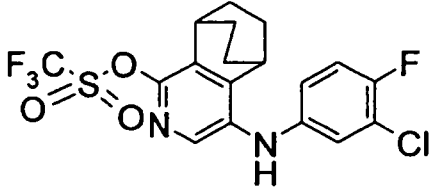
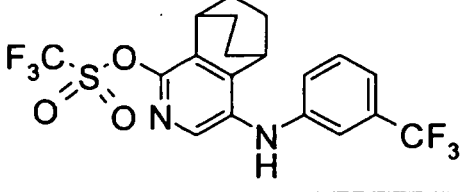
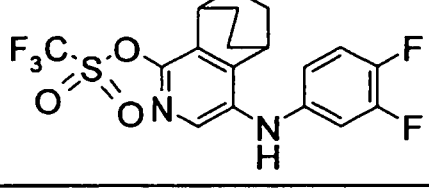
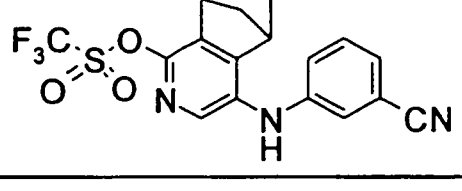
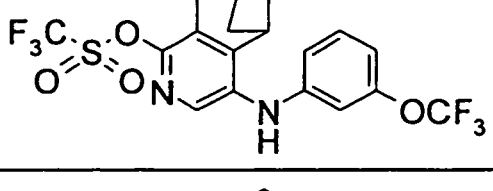
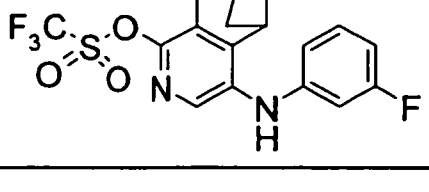
PEx	PSyn	Str	Data
169	46		ESI+:397
170	46		ESI+:417
171	46		ESI+:403
172	10		ESI:212/214
173	19		ESI+:266
174	19		ESI+:252
175	36		ESI+:421

120

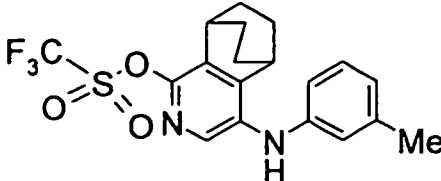
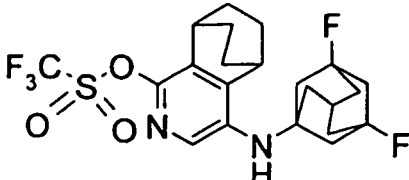
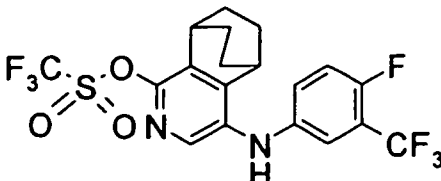
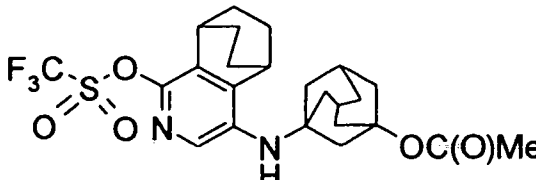
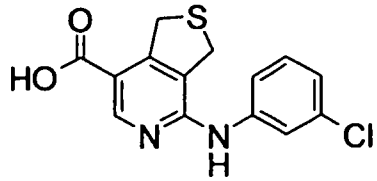
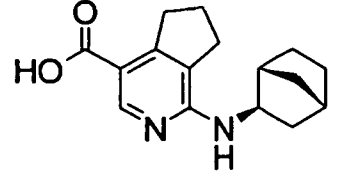
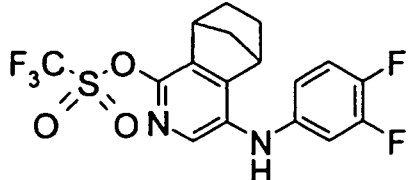
[表 34]

PEX	PSyn	Str	Data
183	36		ESI+:419
184	36		ESI+:437/439
185	36		ESI+:471
186	36		ESI+:453
187	36		ESI+:479
188	36		ESI+:463
189	36		ESI+:399

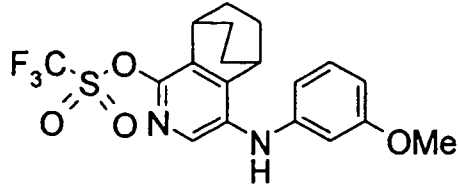
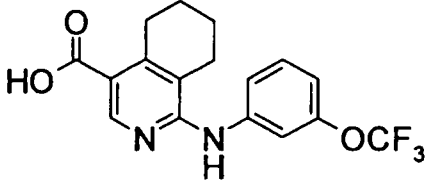
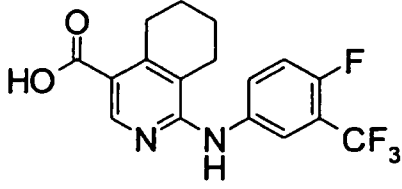
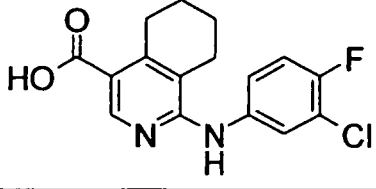
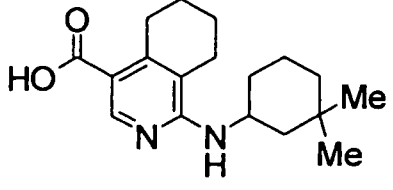
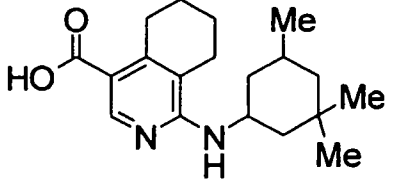
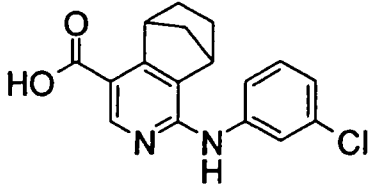
[表 35]

PEx	PSyn	Str	Data
190	36		ESI+:433
191	36		ESI+:451/453
192	36		ESI+:467
193	36		ESI+:435
194	36		ESI+:410
195	36		ESI+:483
196	36		ESI+:417

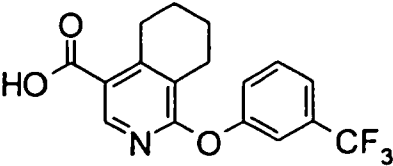
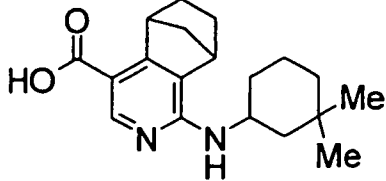
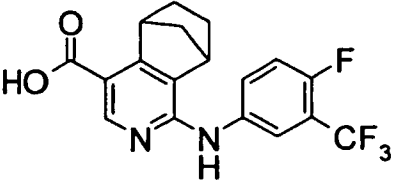
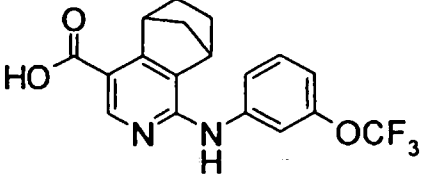
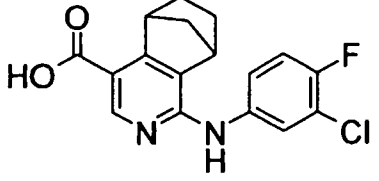
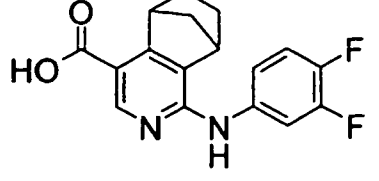
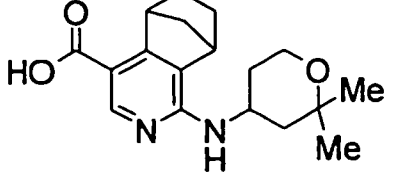
[表 36]

PEX	PSyn	Str	Data
197	36		ESI+:413
198	36		ESI+:493
199	36		ESI+:485
200	36		ESI+:515
201	13		ESI:307/309
202	13		ESI:273
203	36		ESI+:421

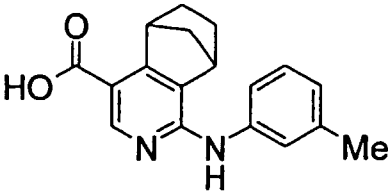
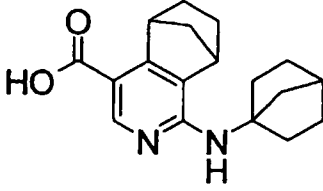
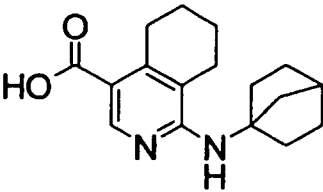
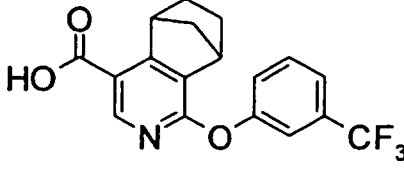
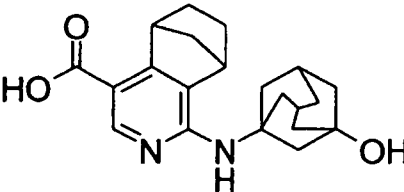
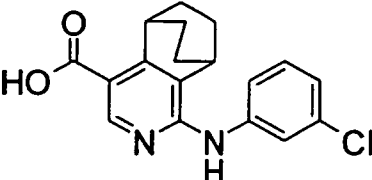
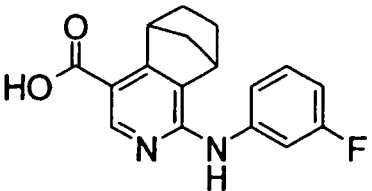
[表 37]

PEx	PSyn	Str	Data
204	36		ESI+:429
205	22		ESI+:353
206	22		ESI+:353
207	22		ESI+:319
208	22		ESI+:303
209	22		ESI+:317
210	22		ESI+:315

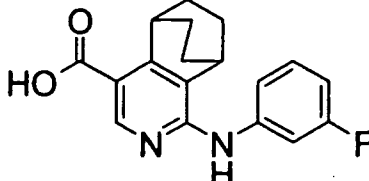
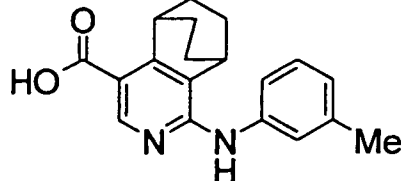
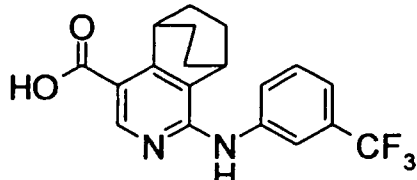
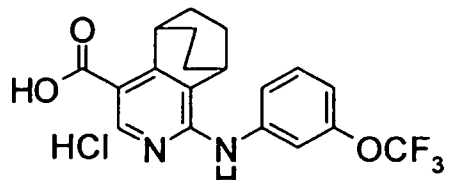
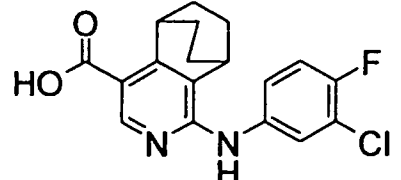
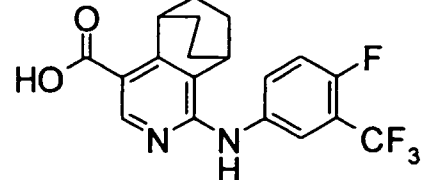
[表 38]

PEx	PSyn	Str	Data
211	22		ESI+:338
212	22		ESI+:315
213	22		ESI+:367
214	22		ESI+:365
215	22		ESI+:333
216	22		ESI+:317
217	22		ESI+:317

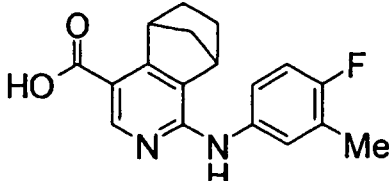
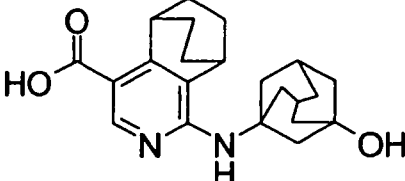
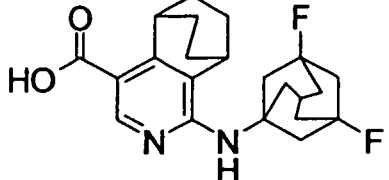
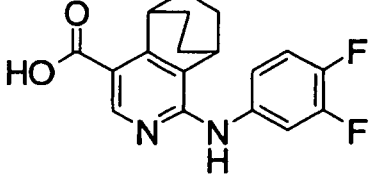
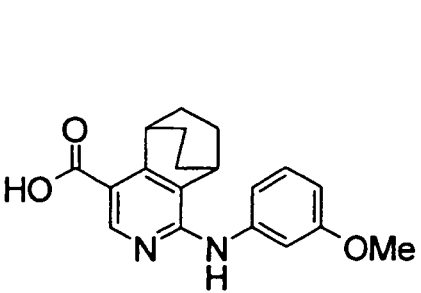
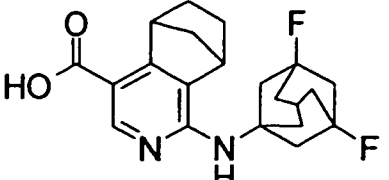
[表 39]

PEX	PSyn	Str	Data
218	22		ESI+:295
219	22		ESI+:299
220	22		ESI+:287
221	22		ESI+:350
222	22		ESI+:355
223	22		ESI+:329
224	22		ESI+:299

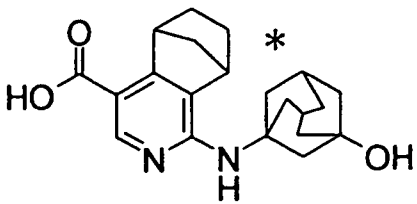
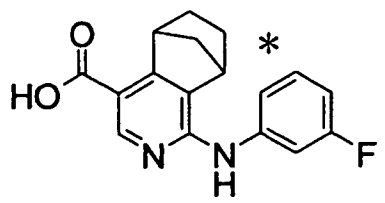
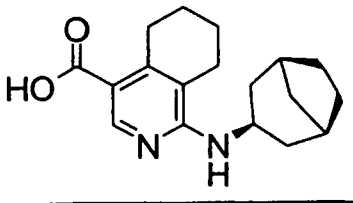
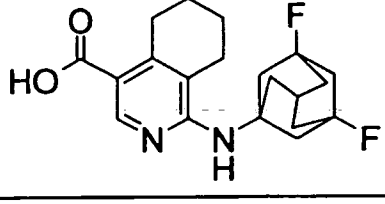
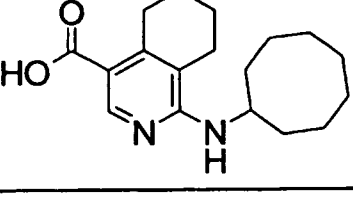
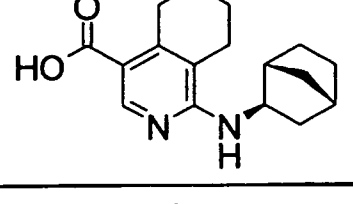
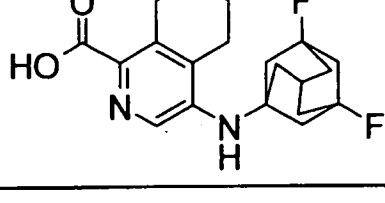
[表 40]

PEX	PSyn	Str	Data
225	22		ESI+:313
226	22		ESI+:309
227	22		NMR1:1.27-1.39(4H,m),1.77-1.88(4H,m),3.67(1H,brs),4.3(1H,brs),7.3(1H,d,J=7.7Hz),7.54(1H,t,J=8Hz),8.1-8.2(2H,m),8.63(1H,s),8.91(1H,s),12.69(1H,brs)
228	22		ESI+:379
229	22		ESI+:347
230	22		ESI+:381

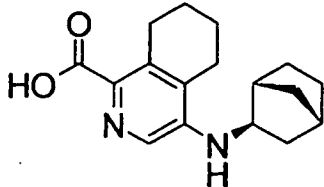
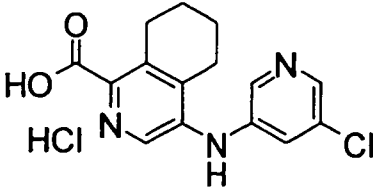
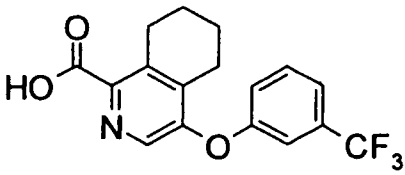
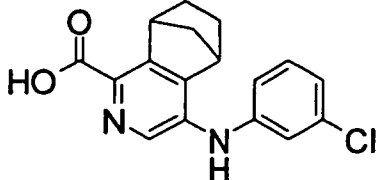
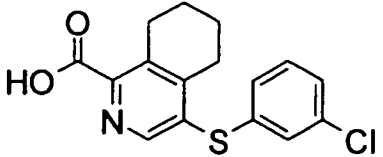
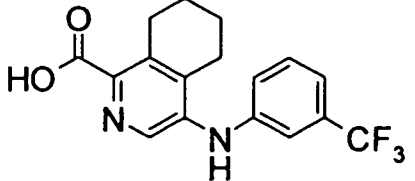
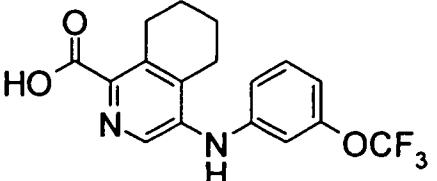
[表 41]

PEx	PSyn	Str	Data
231	22		ESI+:312
232	22		ESI+:369
233	22		ESI+:389
234	22		ESI+:331
235	22		NMR1:1.01-1.20(2H,m),1.53(1H,m),1.64(1H,m),1.88-2.07(2H,m),3.78(3H,s),3.87(1H,s),4.14(1H,s),6.57(1H,m),7.21(1H,m),7.40(1H,m),7.49(1H,s),8.51(1H,s),8.58(1H,s),12.6(1H,s)
236	22		ESI+:375

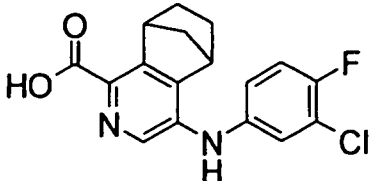
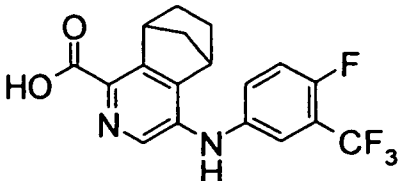
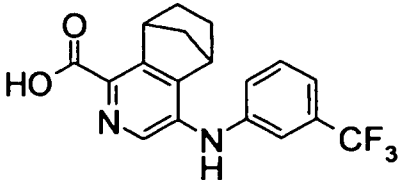
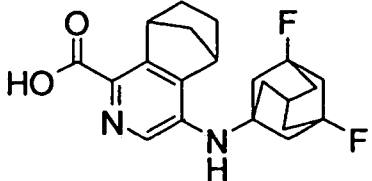
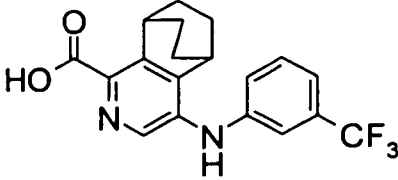
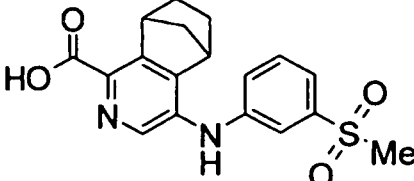
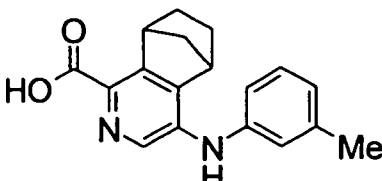
[表 42]

PEx	PSyn	Str	Data
237	22		ESI+:355
238	22		ESI+:299
239	38		ESI+:301
240	38		ESI+:363
241	38		ESI+:303
242	38		ESI+:287
243	38		ESI+:363

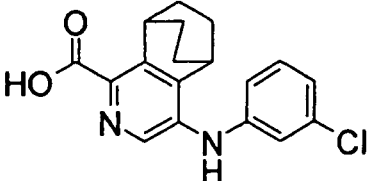
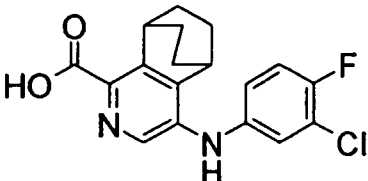
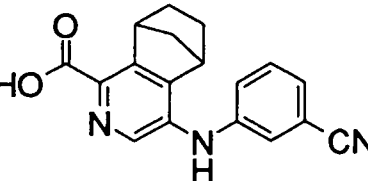
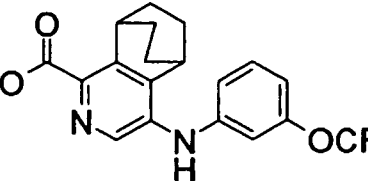
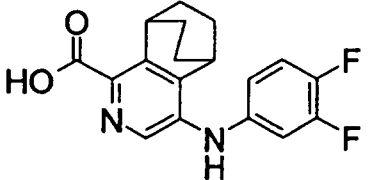
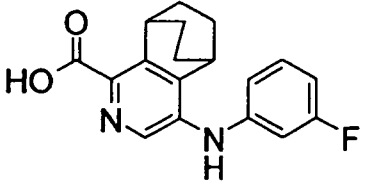
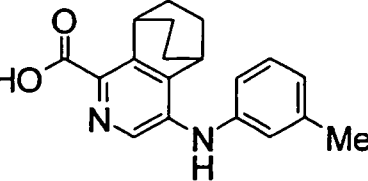
[表 43]

PEx	PSyn	Str	Data
244	38		ESI+:287
245	38		ESI+:304
246	38		ESI+:338
247	38		ESI+:315
248	38		ESI+:320
249	38		ESI-:335
250	38		ESI-:351

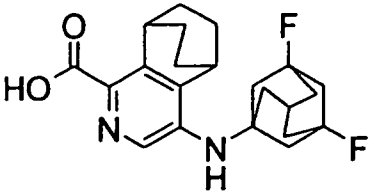
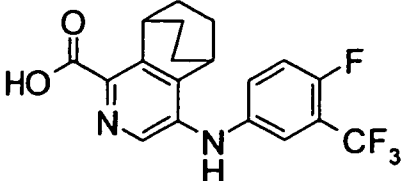
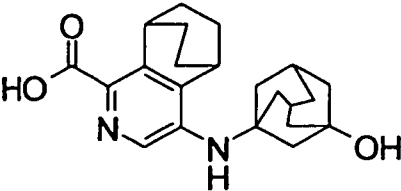
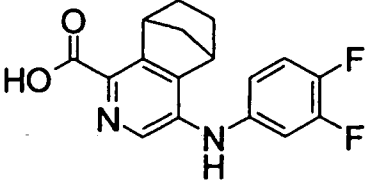
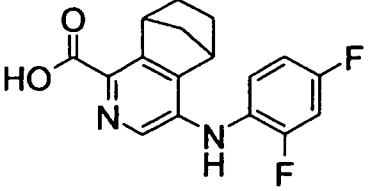
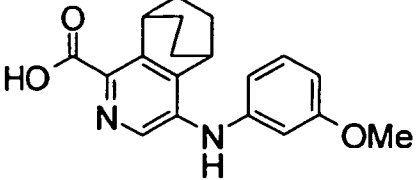
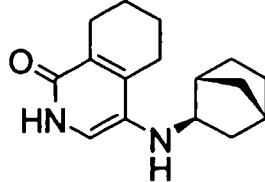
[表 44]

PEx	PSyn	Str	Data
251	38		ESI+:333
252	38		ESI+:367
253	38		ESI+:349
254	38		ESI+:375
255	38		ESI+:363
256	38		ESI+:359
257	38		ESI+:295

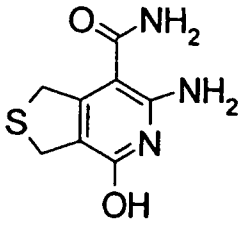
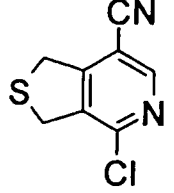
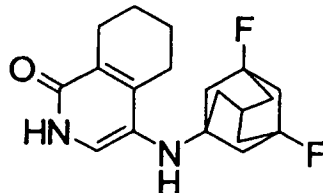
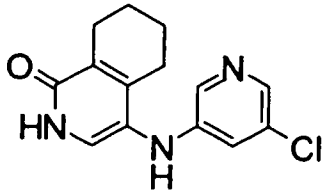
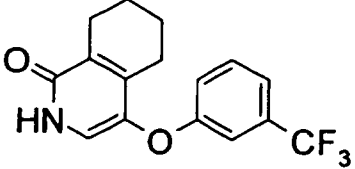
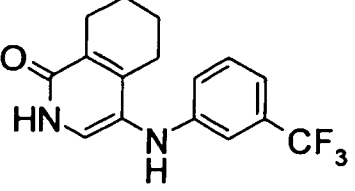
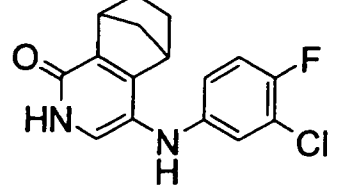
[表 45]

PEX	PSyn	Str	Data
258	38		ESI+:329
259	38		ESI+:347/349
260	38		ESI+:306
261	38		ESI+:379
262	38		ESI+:331
263	38		ESI+:313
264	38		ESI+:309

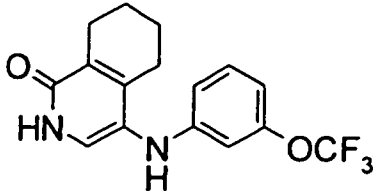
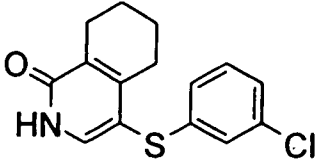
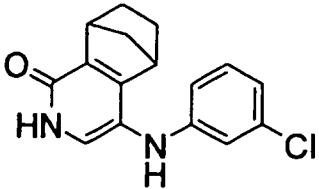
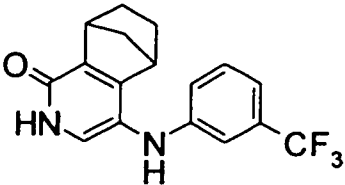
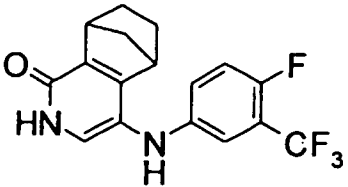
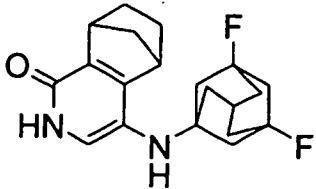
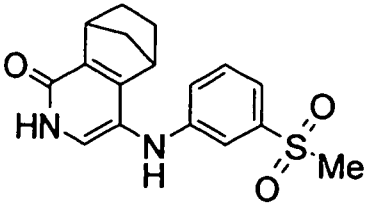
[表 46]

PEx	PSyn	Str	Data
265	38		ESI+:389
266	38		ESI+:381
267	38		ESI+:369
268	38		ESI+:317
269	38		ESI+:317
270	38		ESI+:325
271	26		ESI+:259

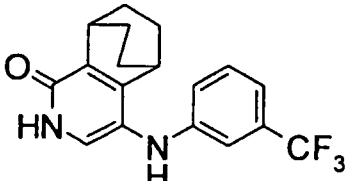
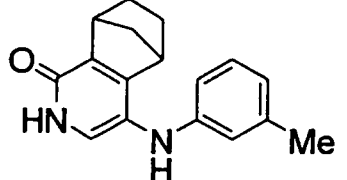
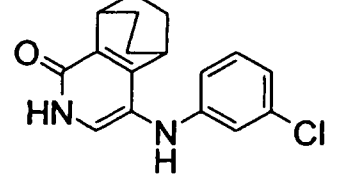
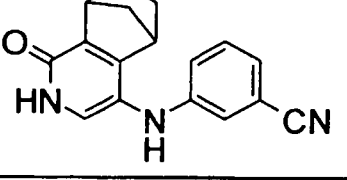
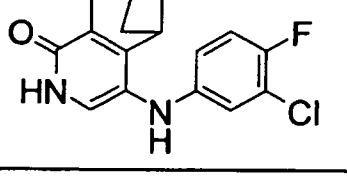
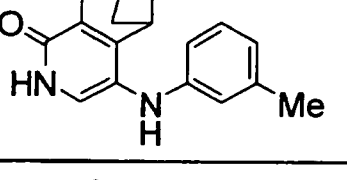
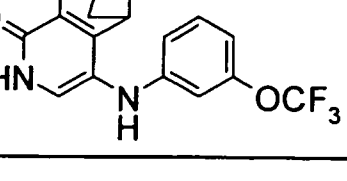
[表 47]

PEx	PSyn	Str	Data
272	9		ESI+:212
273	11		ESI+:197/199
274	26		ESI+:335
275	26		ESI+:276
276	26		ESI+:310
277	26		ESI+:309
278	35		ESI+:305

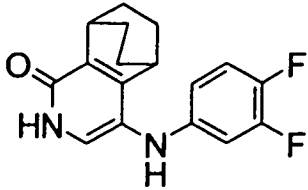
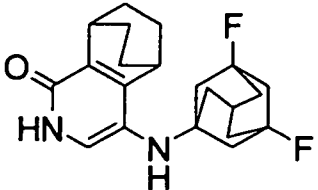
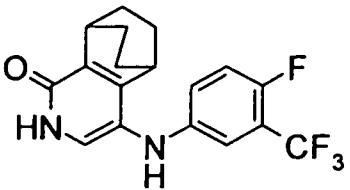
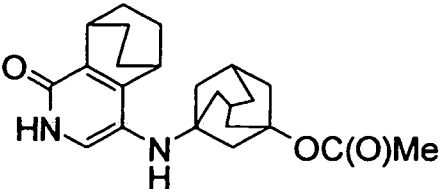
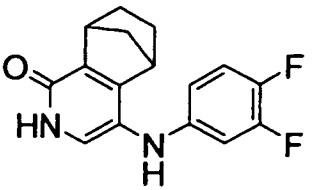
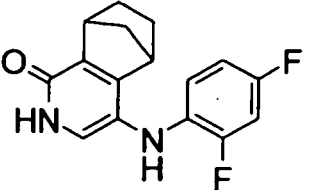
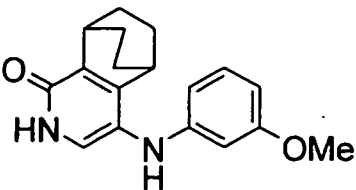
[表 48]

PEX	PSyn	Str	Data
279	26		ESI+:325
280	26		ESI+:292
281	35		ESI+:287
282	35		ESI+:321
283	35		ESI+:339
284	35		ESI+:347
285	35		ESI+:331

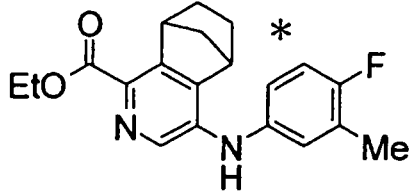
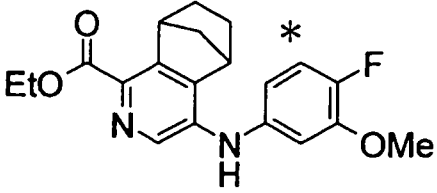
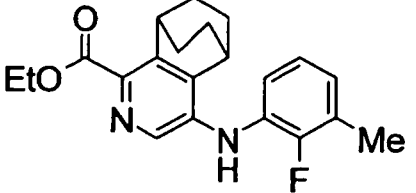
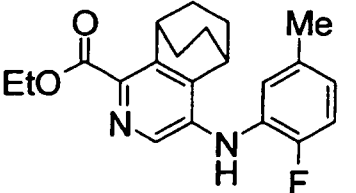
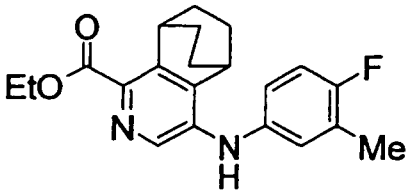
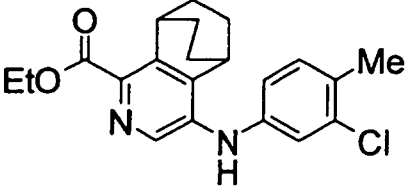
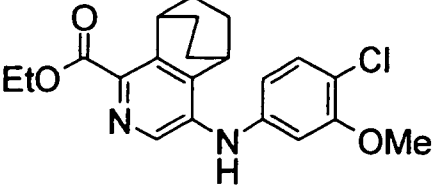
[表 49]

PEX	PSyn	Str	Data
286	35		ESI+:335
287	35		ESI+:269
288	35		ESI+:301
289	35		ESI+:278
290	35		ESI+:319/321
291	35		ESI+:281
292	35		ESI+:351

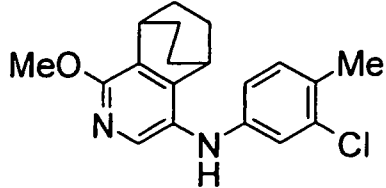
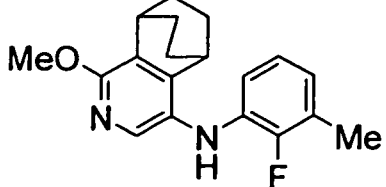
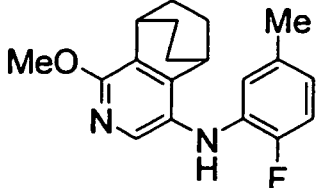
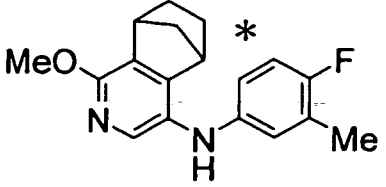
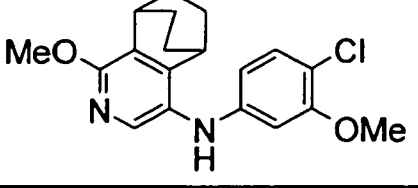
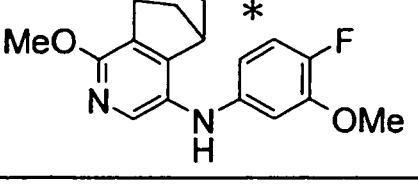
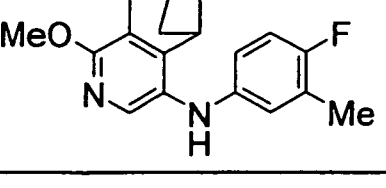
[表 50]

PEx	PSyn	Str	Data
293	35		ESI+:303
294	35		ESI+:361
295	35		ESI+:353
296	35		ESI+:383
297	35		ESI+:289
298	35		ESI+:289
299	39		ESI+:297

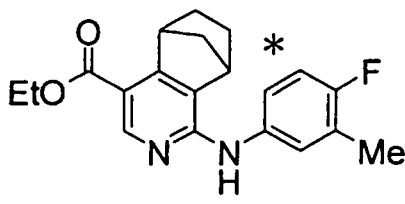
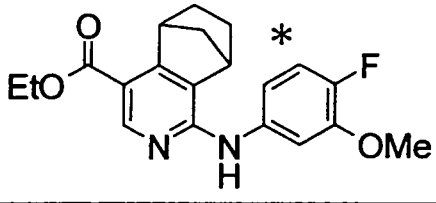
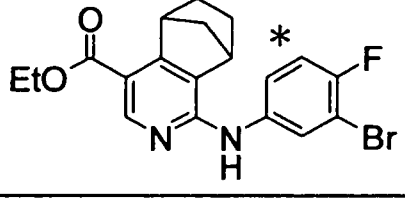
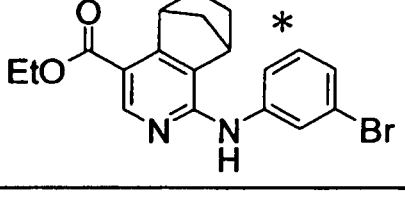
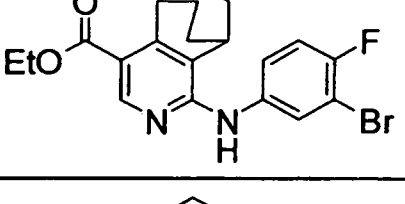
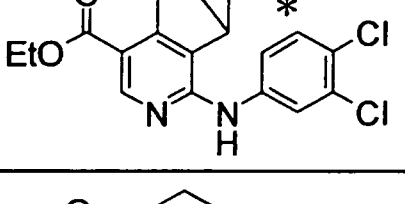
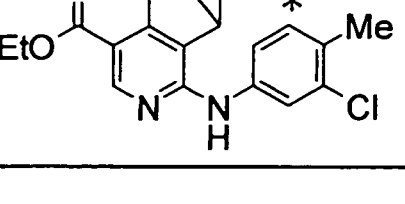
[表 51]

PEx	PSyn	Str	Data
300	37		ESI+:341
301	37		ESI+:357
302	37		ESI+:355
303	37		ESI+:355
304	37		ESI+:355
305	37		ESI+:371/373
306	37		ESI+:387/389

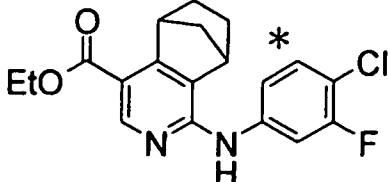
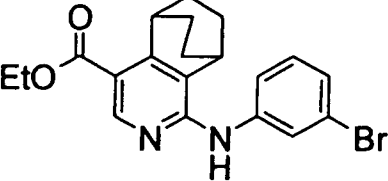
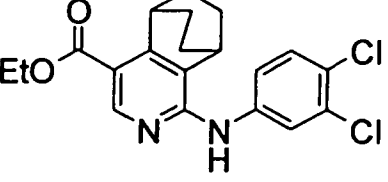
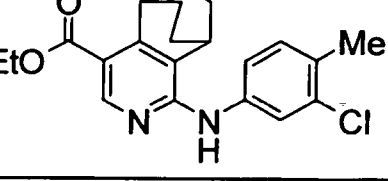
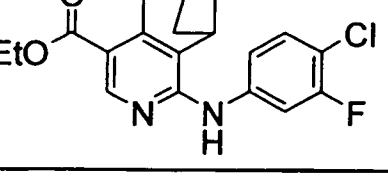
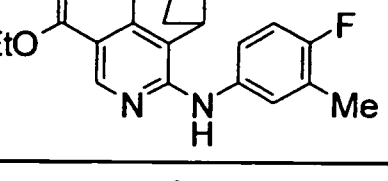
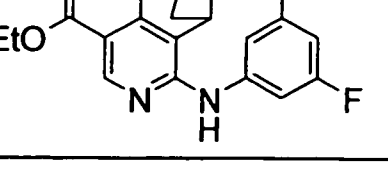
[表 52]

PEX	PSyn	Str	Data
307	34		ESI+:329/331
308	34		ESI+:313
309	34		ESI+:313
310	41		ESI+:299
311	34		ESI+:345/347
312	41		ESI+:315
313	41		ESI+:313

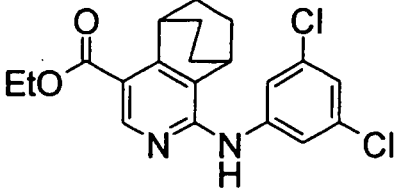
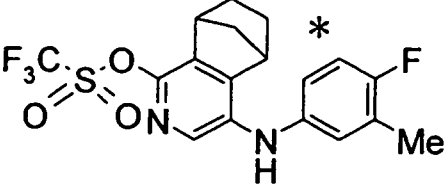
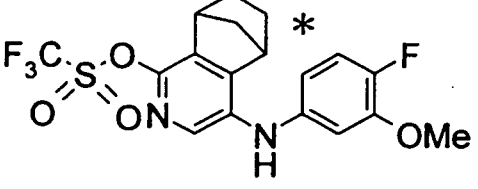
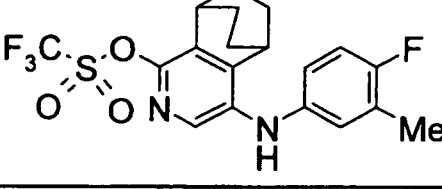
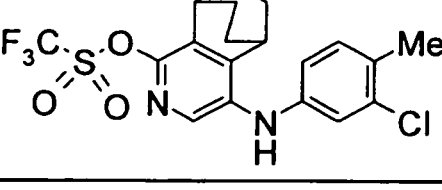
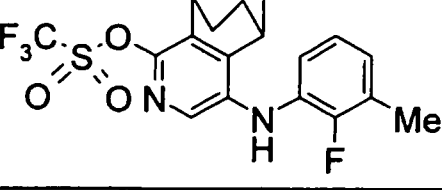
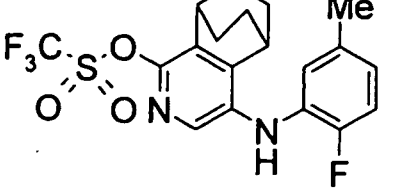
[表 53]

PEX	PSyn	Str	Data
314	21		ESI+:341
315	21		ESI+:357
316	21		ESI+:405/407
317	21		ESI+:387/389
318	21		ESI+:419/421
319	21		ESI+:377
320	21		ESI+:357

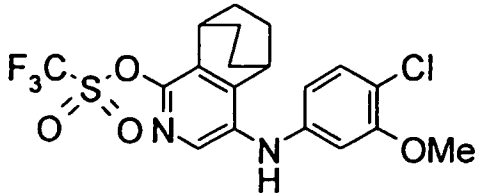
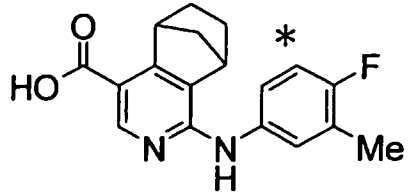
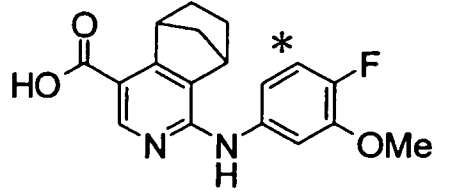
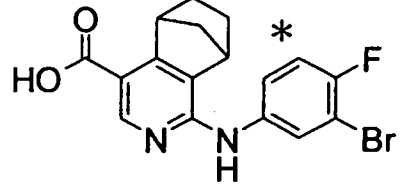
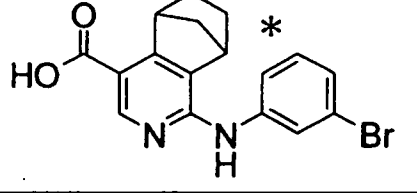
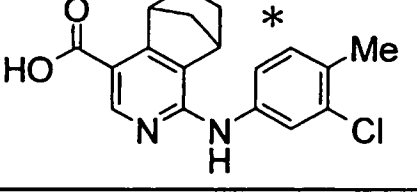
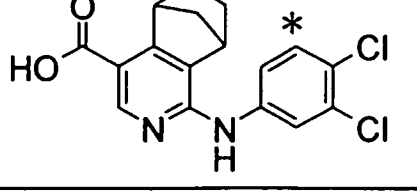
[表 54]

PEX	PSyn	Str	Data
321	21		ESI+:361
322	21		ESI+:401/403
323	21		ESI+:391
324	21		ESI+:371
325	21		ESI+:375
326	21		ESI+:355
327	21		ESI+:357

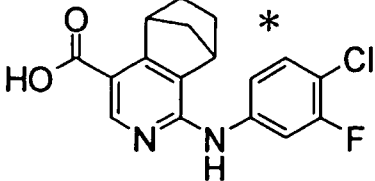
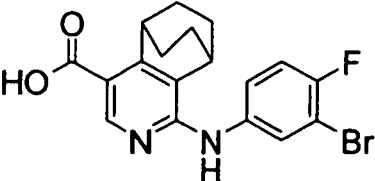
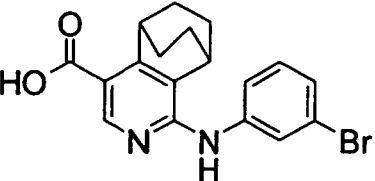
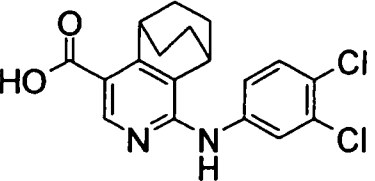
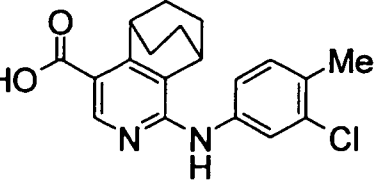
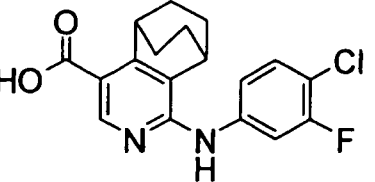
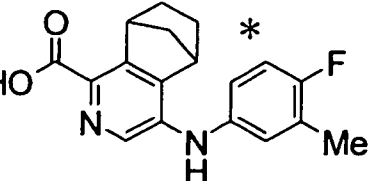
[表 55]

PEx	PSyn	Str.	Data
328	21		ESI+:391
329	36		ESI+:417
330	36		ESI+:433
331	36		ESI+:431
332	36		ESI+:447/449
333	36		ESI+:431
334	36		ESI+:431

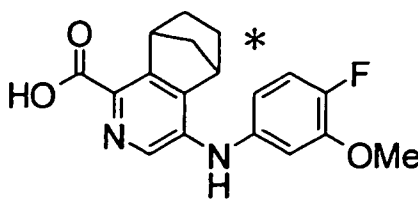
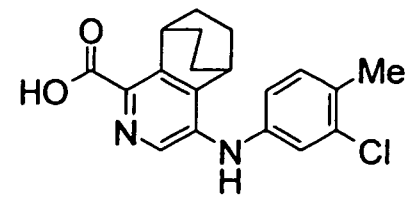
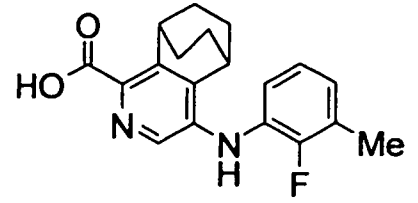
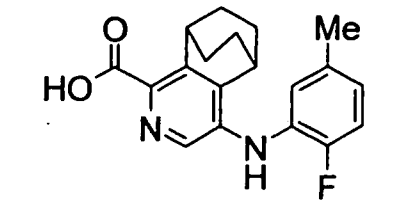
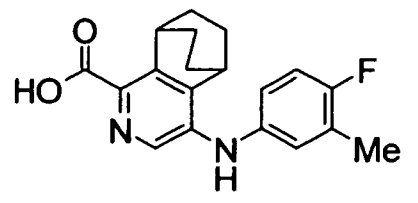
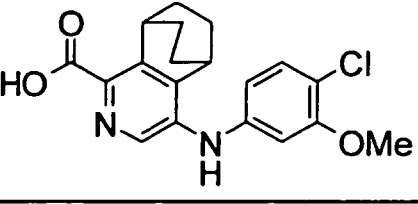
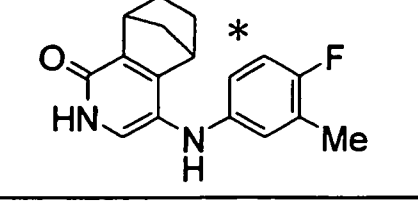
[表 56]

PEx	PSyn	Str	Data
335	36		ESI+:463/465
336	22		ESI+:313
337	22		ESI+:329
338	22		ESI+:377/379
339	22		ESI+:359/361
340	22		ESI+:329
341	22		ESI+:349

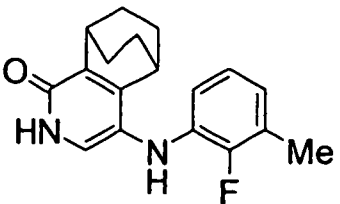
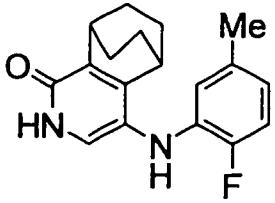
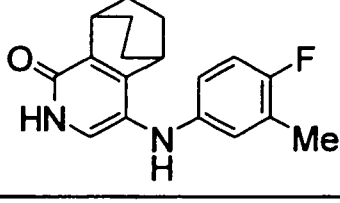
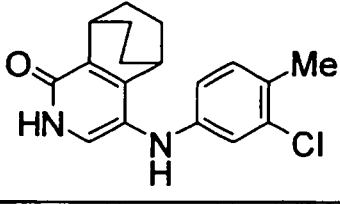
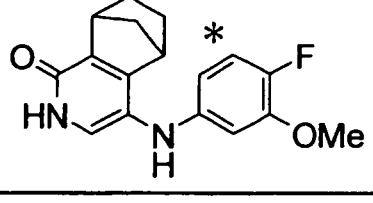
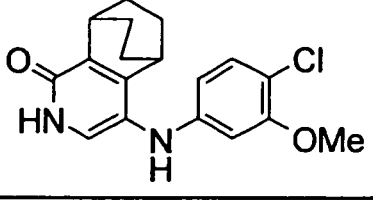
[表 57]

PEX	PSyn	Str	Data
342	22		ESI+:333
343	22		ESI+:391/393
344	22		ESI+:373/375
345	22		ESI+:363
346	22		ESI+:343
347	22		ESI+:347
348	38		ESI+:313

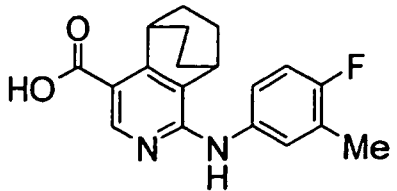
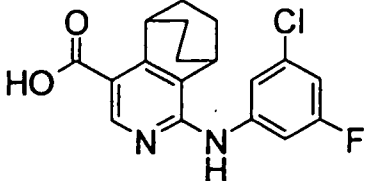
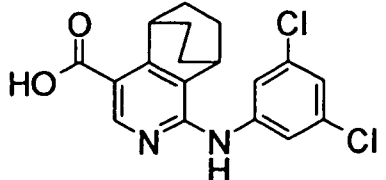
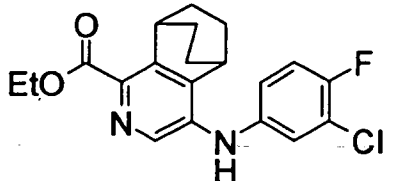
[表 58]

PEx	PSyn	Str	Data
349	38		ESI+:329
350	38		ESI+:343/345
351	38		ESI+:327
352	38		ESI+:327
353	38		ESI+:327
354	38		ESI+:359/361
355	35		ESI+:285

[表 59]

PEx	PSyn	Str	Data
356	35		ESI+:299
357	35		ESI+:299
358	35		ESI+:299
359	35		ESI+:315/317
360	39		ESI+:301
361	39		ESI+:331/333

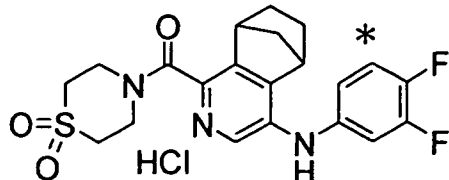
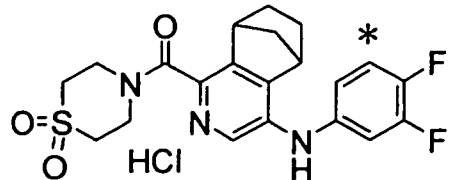
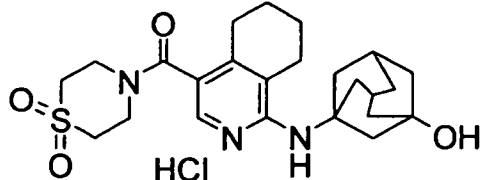
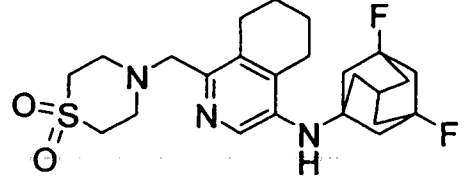
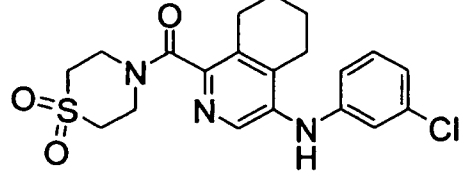
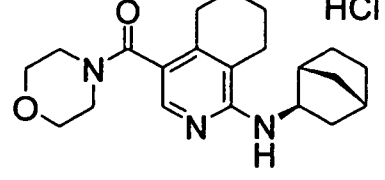
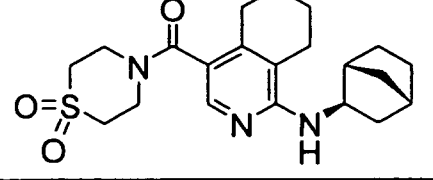
[表 60]

PEx	PSyn	Str	Data
362	22		ESI+:327
363	22		ESI+:347
364	22		ESI+:363
365	37		ESI+:375/377

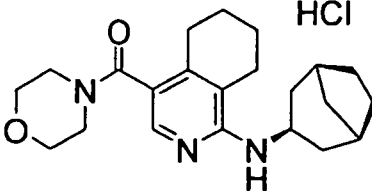
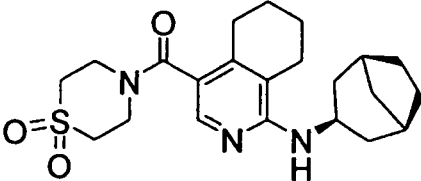
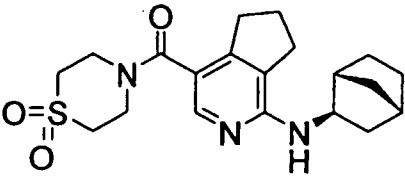
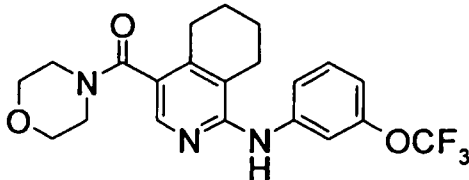
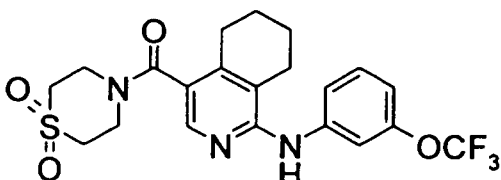
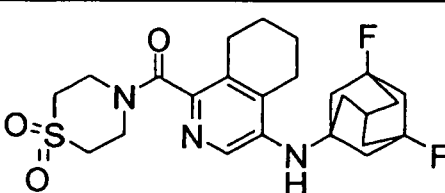
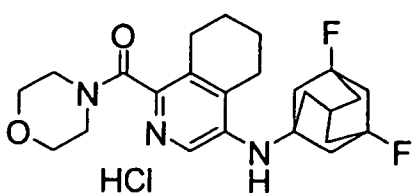
[表 61]

Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5-1	
5-2	
6	

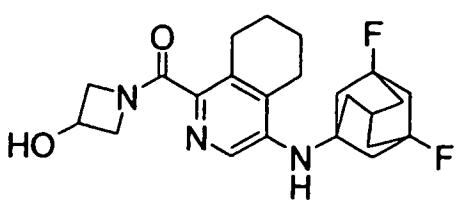
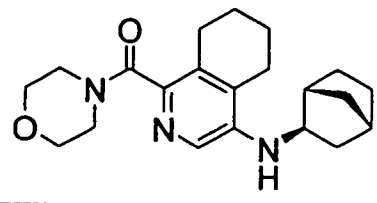
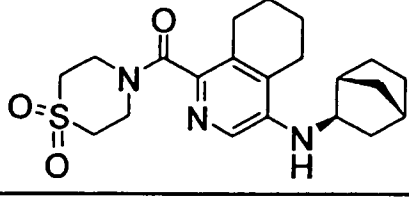
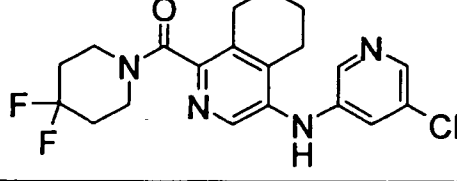
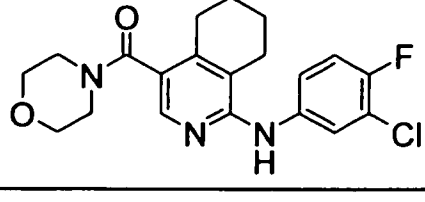
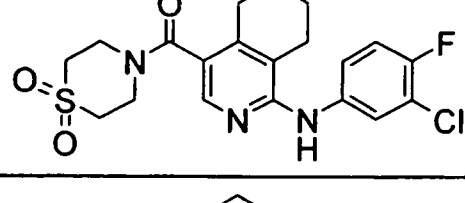
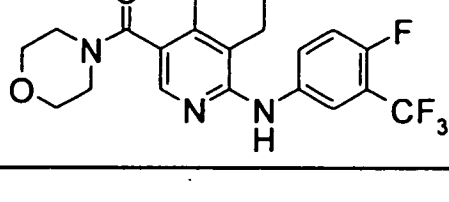
[表 62]

Ex	Str
7-1	
7-2	
8	
9	
10	
11	
12	

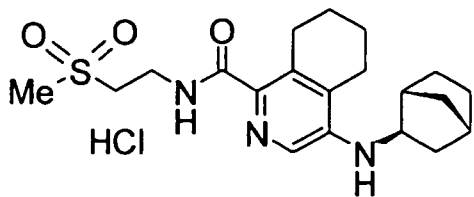
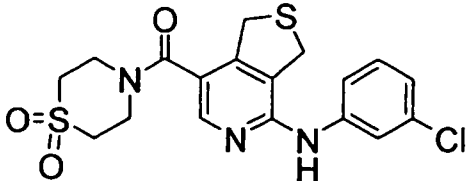
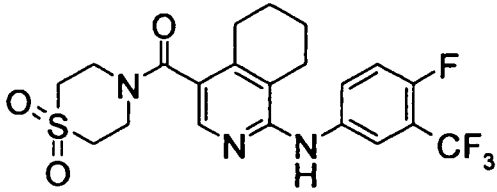
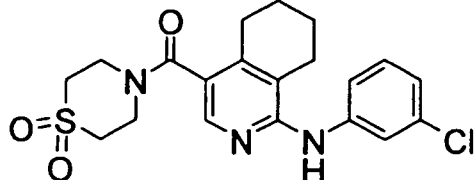
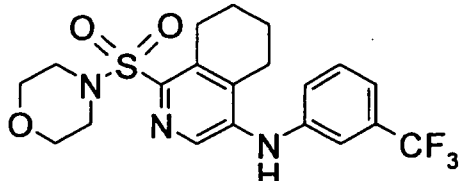
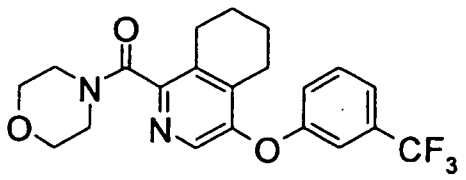
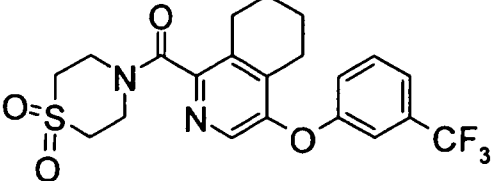
[表 63]

Ex	Str
13	 <chem>O=C1N2CCOCC2c3cnc(N[C@H]4C5CC6C(C5)CC4)cc3CCCC4</chem> HCl
14	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2cnc(N[C@H]3C4CC5C(C4)CC3)cc2CCCC3</chem>
15	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2cnc(N[C@H]3C4CC5C(C4)CC3)cc2C5=CC=C4</chem>
16	 <chem>COc1ccc(NC2=CC=C3C(=C2)C(=O)N4CCOCC4)cc1</chem>
17	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2cnc(N[C@H]3C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F)cc2CCCC3</chem>
18	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2cnc(N[C@H]3C4=CC(F)=C(F)C4)cc2CCCC3</chem>
19	 <chem>OC1=CC(F)=C(F)C1Nc2cnc(C(=O)N3CCOCC3)cc2CCCC4</chem> HCl

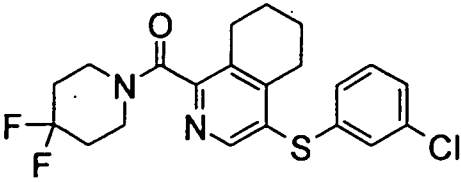
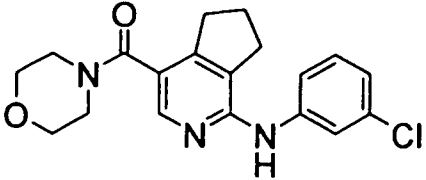
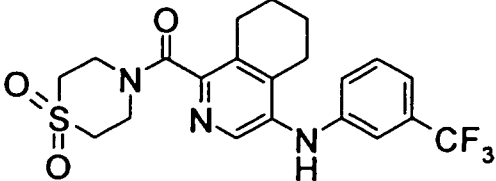
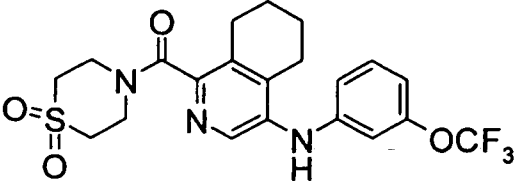
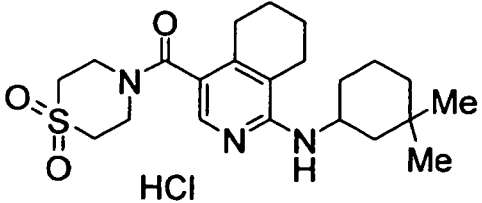
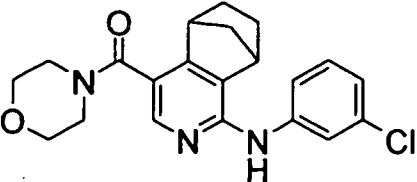
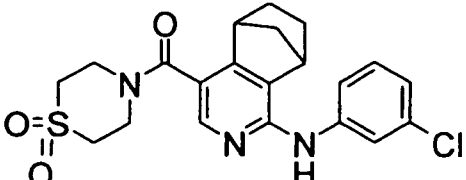
[表 64]

Ex	Str
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

[表 65]

Ex	Str
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

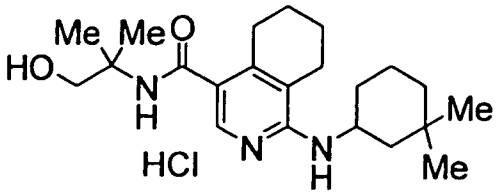
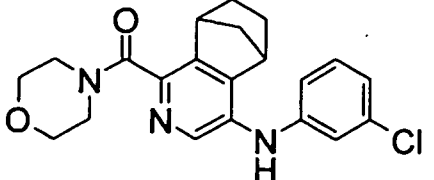
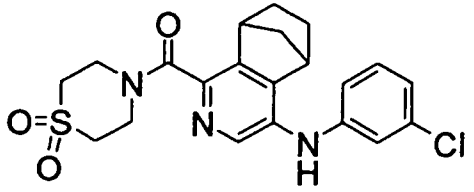
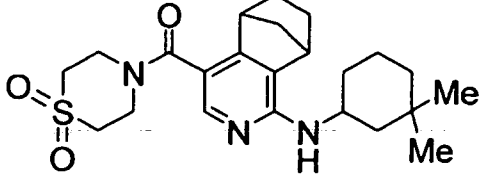
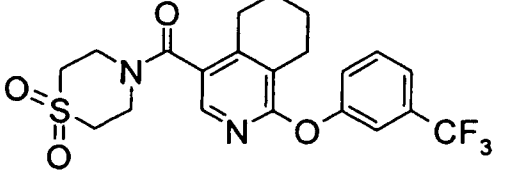
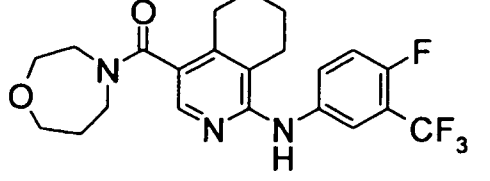
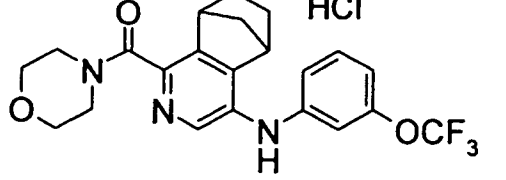
[表 66]

Ex	Str
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[表 67]

Ex	Str
41	Chemical structure 41: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a sulfonamide group (-NHSO₂CH₂CH₂NH-) and a 3-chloro-4-methoxyphenyl group (-NH-C₆H₃(Cl)(OMe)).
42	Chemical structure 42: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a hydroxyisopropyl group (-NH-CH(CH₃)₂OH) and a 3-chlorophenyl group (-NH-C₆H₄(Cl)).
43	Chemical structure 43: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a sulfonamide group (-NHSO₂CH₂CH₂NH-) and a 1,1,2,2-tetrafluorocyclopropyl group (-NH-C₃H₂F₄).
44	Chemical structure 44: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a sulfonamide group (-NHSO₂CH₂CH₂NH-) and a 1,2,4-trimethylcyclohexyl group (-NH-C₆H₁₁(Me)₃).
45	Chemical structure 45: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a morpholine group (-N(CH₂)₄O-) and a 1,2,4-trimethylcyclohexyl group (-NH-C₆H₁₁(Me)₃).
46	Chemical structure 46: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a hydroxyisopropyl group (-NH-CH(CH₃)₂OH) and a 1,2,4-trimethylcyclohexyl group (-NH-C₆H₁₁(Me)₃).
47	Chemical structure 47: A bicyclic pyridine derivative. The pyridine ring is fused to a cyclohexene ring. It has a morpholine group (-N(CH₂)₄O-) and a 1,2,4-trimethylcyclohexyl group (-NH-C₆H₁₁(Me)₃).

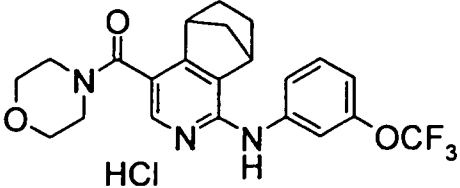
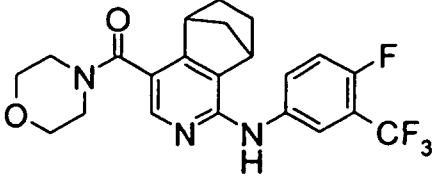
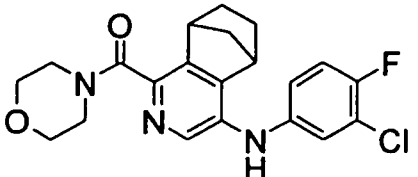
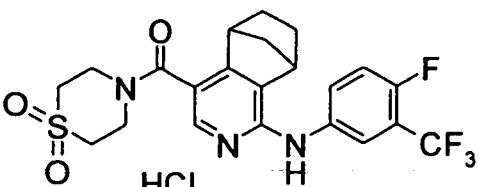
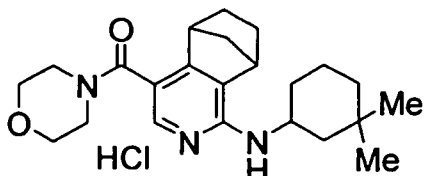
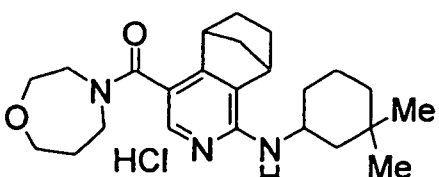
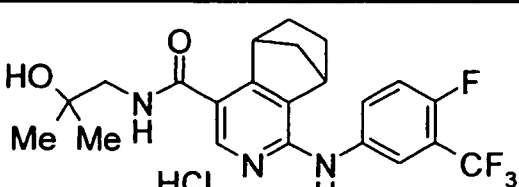
[表 68]

Ex	Str
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

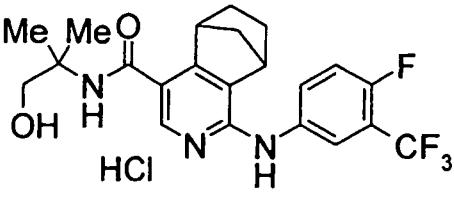
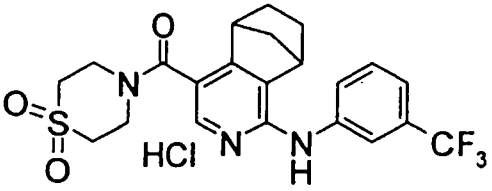
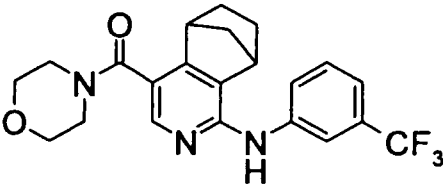
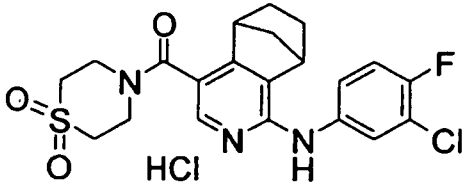
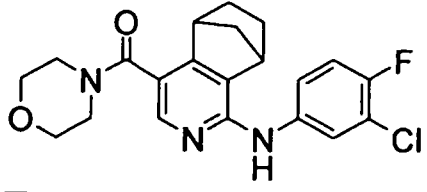
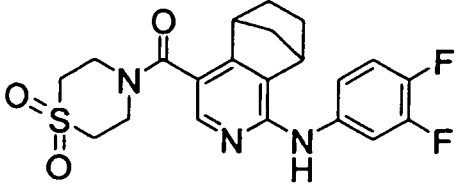
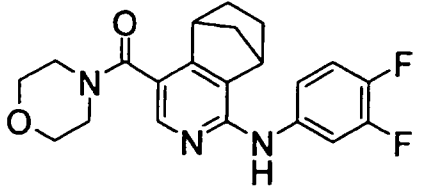
[表 69]

Ex	Str
55	 <chem>COc1ccc(Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5)c2C(=O)N6CCS(=O)(=O)CC6</chem>
56	 <chem>COc1ccc(Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5)c2C(=O)N(C)C(C)O.Cl</chem>
57	 <chem>Fc1cc(Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5)cc(C(F)(F)F)c1.Cl</chem>
58	 <chem>Fc1cc(Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5)cc(C(F)(F)F)c1C(=O)N6CCS(=O)(=O)CC6</chem>
59	 <chem>Clc1cc(Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5)cc(F)c1C(=O)N6CCS(=O)(=O)CC6</chem>
60	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@H]1Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5C(=O)N6CCOCC6</chem>
61	 <chem>COc1ccc(Nc2cnc3C4C(C1)CC5C(C3)CC4C5)c2C(=O)N6CCS(=O)(=O)CC6.Cl</chem>

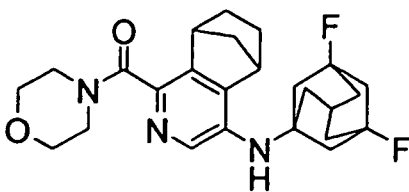
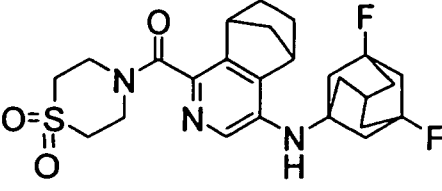
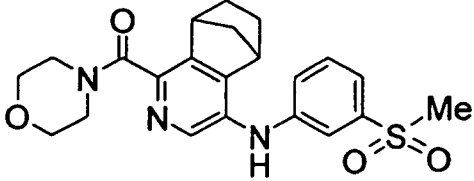
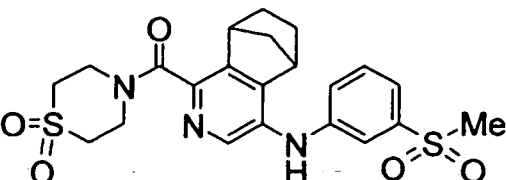
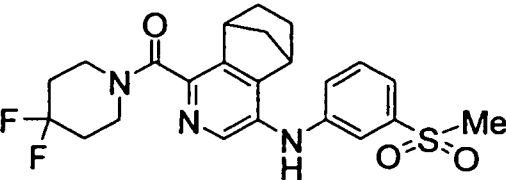
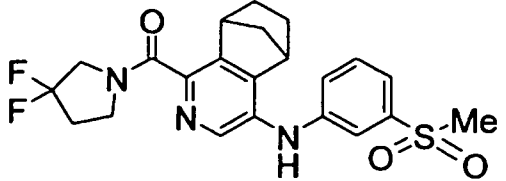
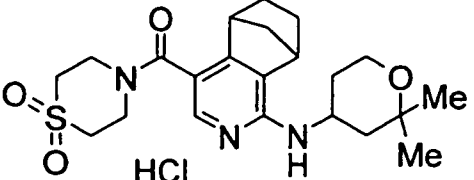
[表 70]

Ex	Str
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

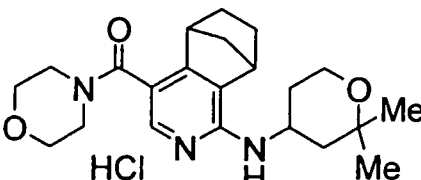
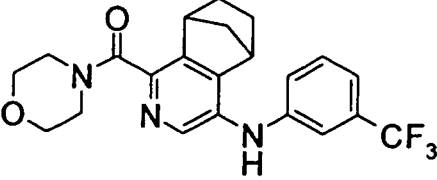
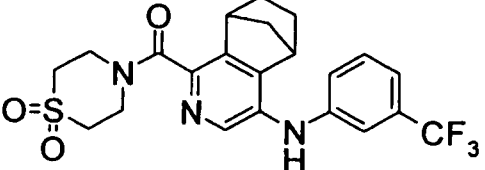
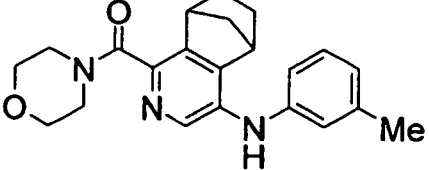
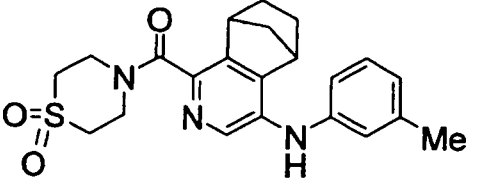
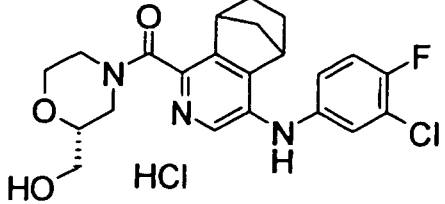
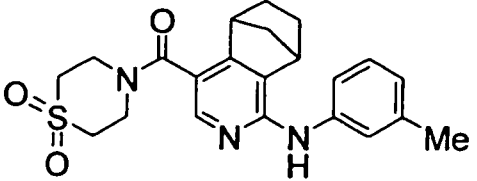
[表 71]

Ex	Str
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

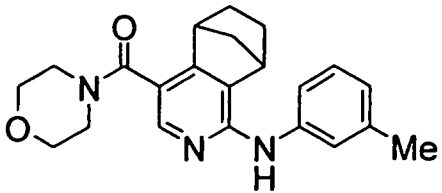
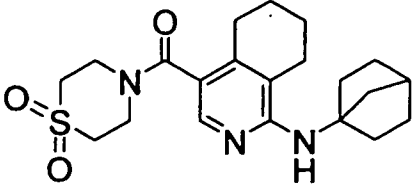
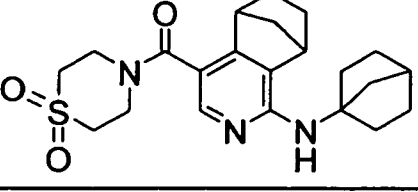
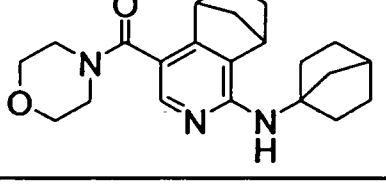
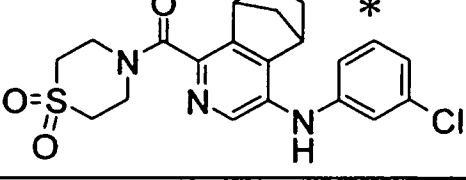
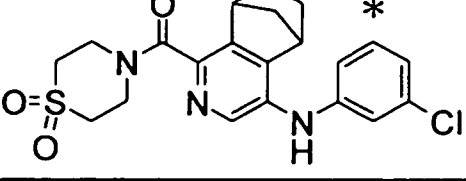
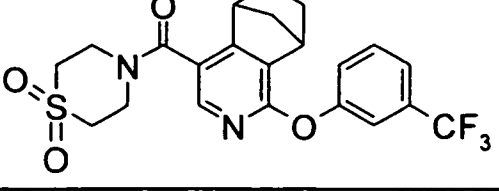
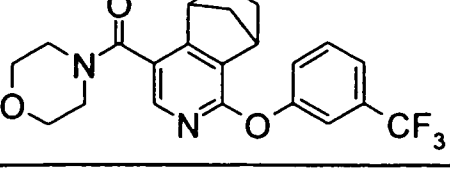
[表 72]

Ex	Str
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

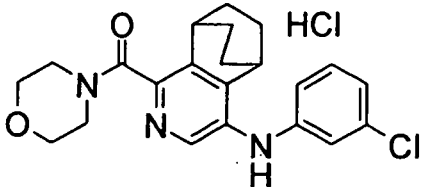
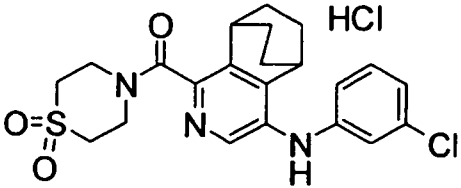
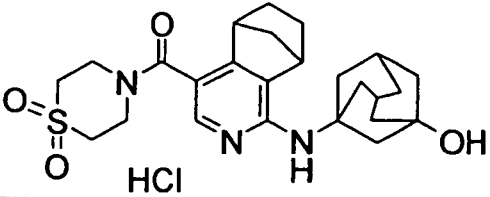
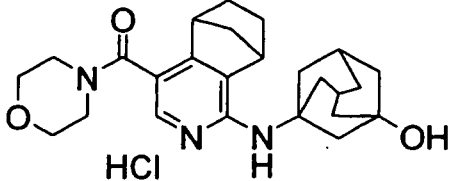
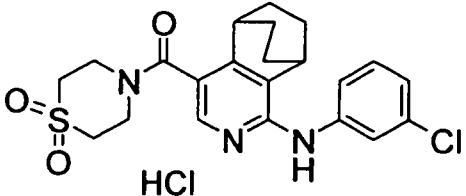
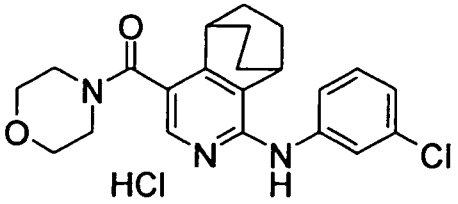
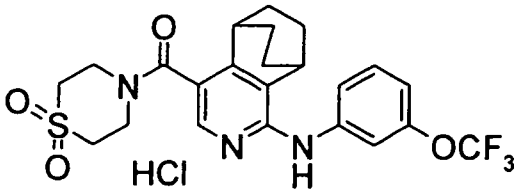
[表 73]

Ex	Str
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

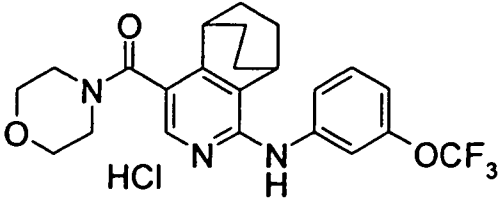
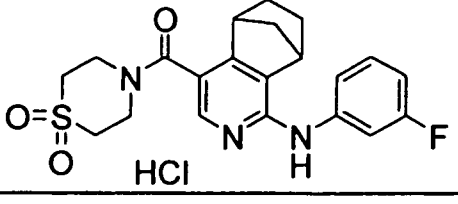
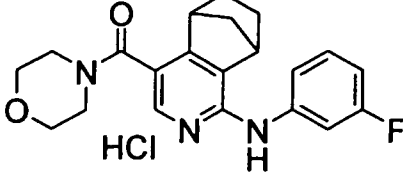
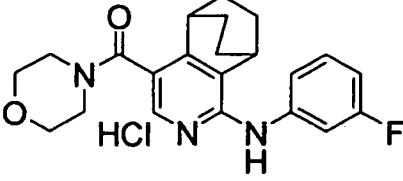
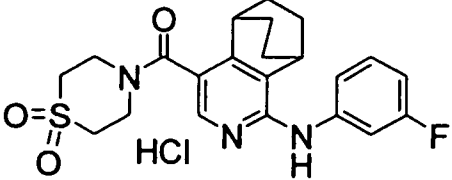
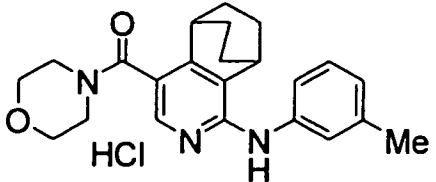
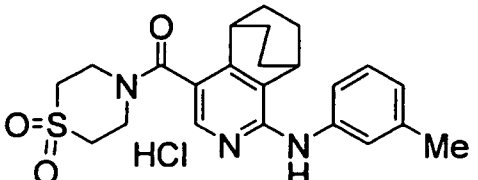
[表 74]

Ex	Str
90	
91	
92	
93	
94 -1	
94 -2	
95	
96	

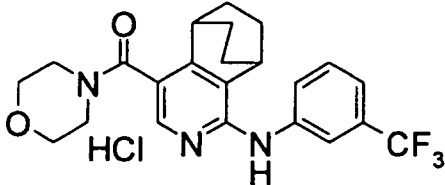
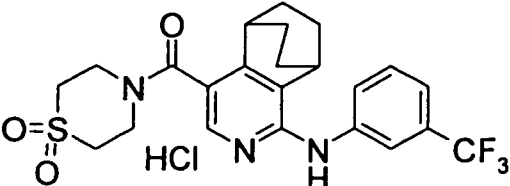
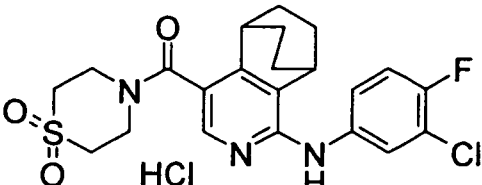
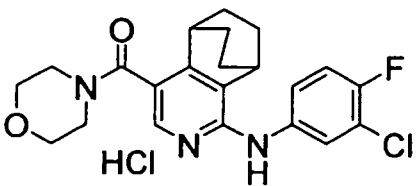
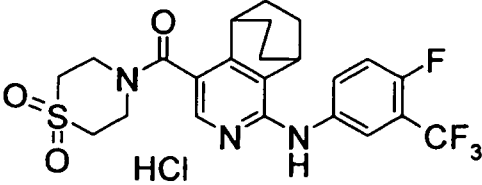
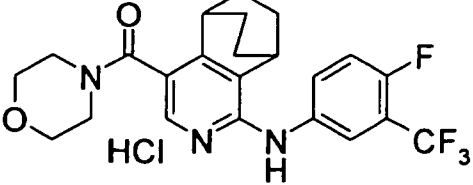
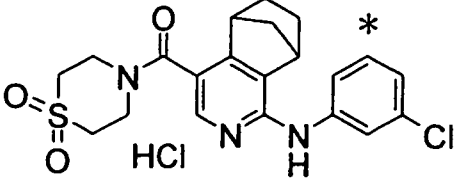
[表 75]

Ex	Str
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

[表 76]

Ex	Str
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

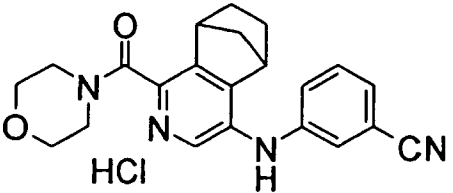
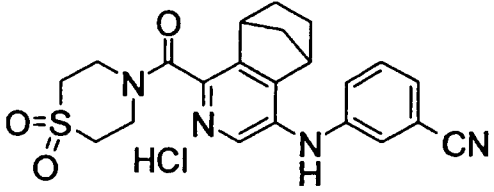
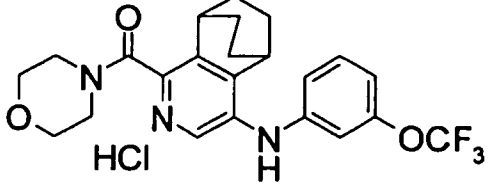
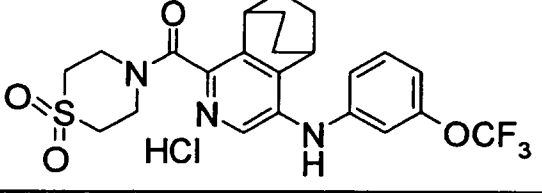
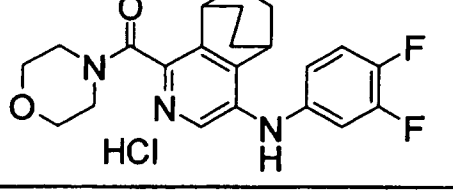
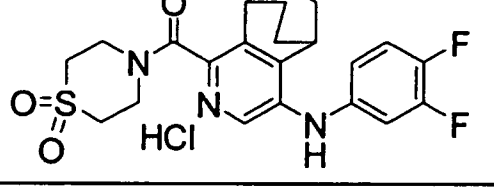
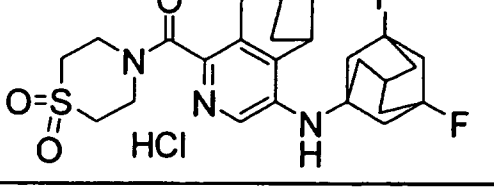
[表 77]

Ex	Str
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117 -1	

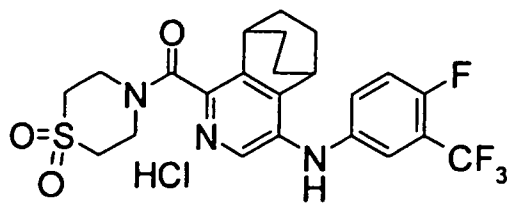
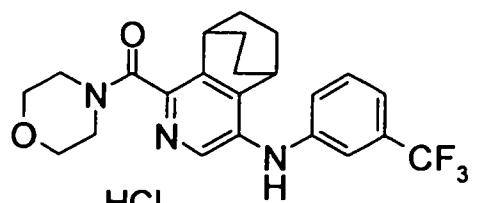
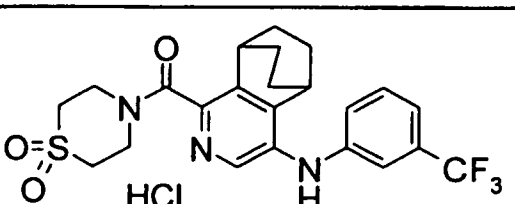
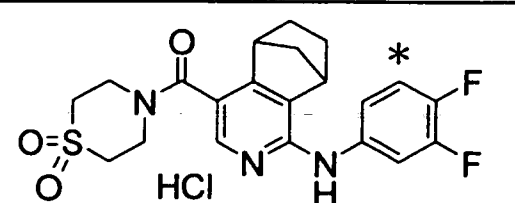
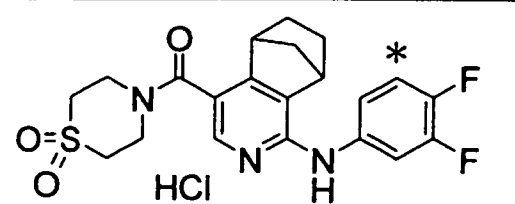
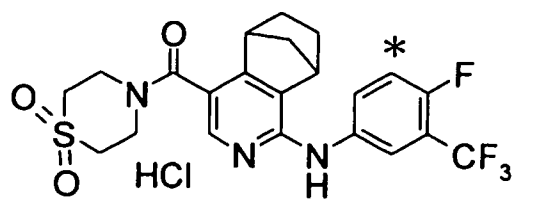
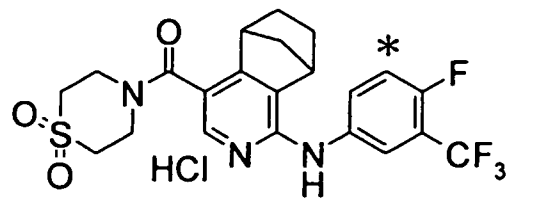
[表 78]

Ex	Str
117 -2	
118	
119 -1	
119 -2	
120 -1	
120 -2	
121	

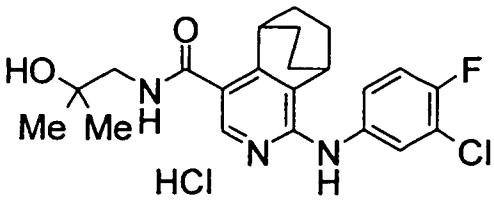
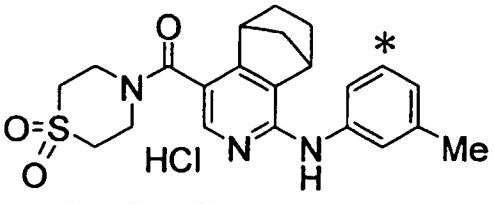
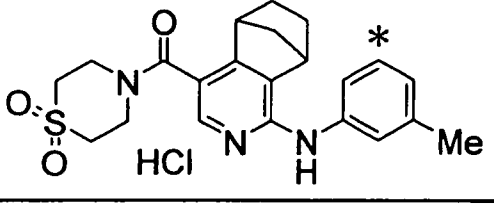
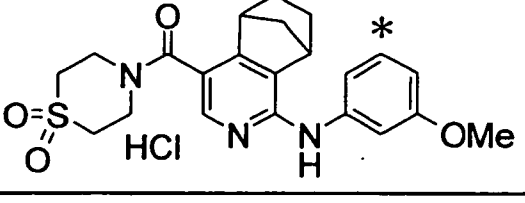
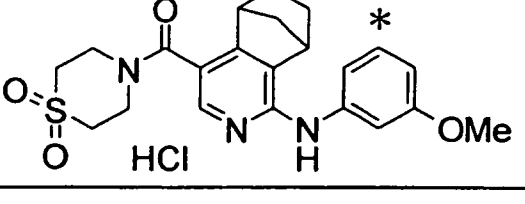
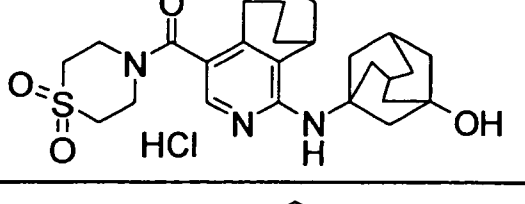
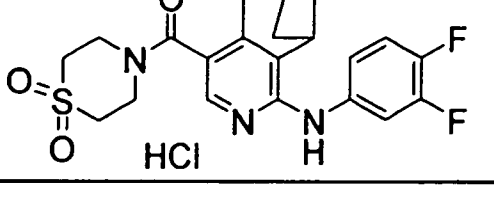
[表 79]

Ex	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

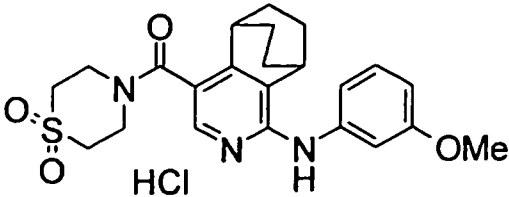
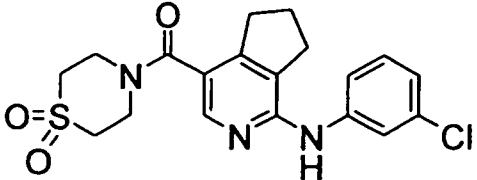
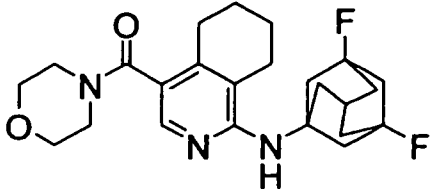
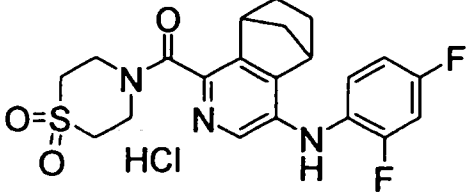
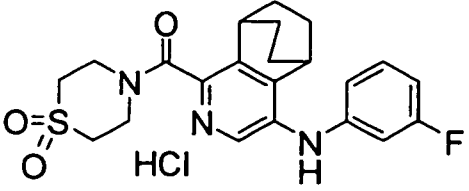
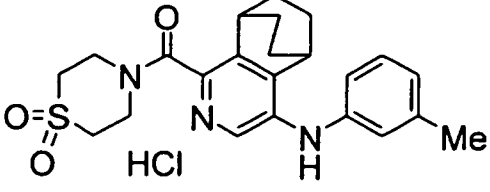
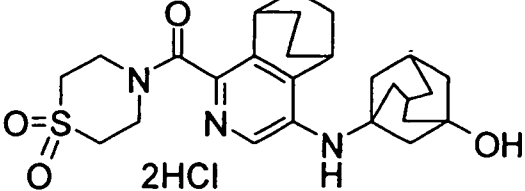
[表 80]

Ex	Str
129	
130	
131	
132 -1	
132 -2	
133 -1	
133 -2	

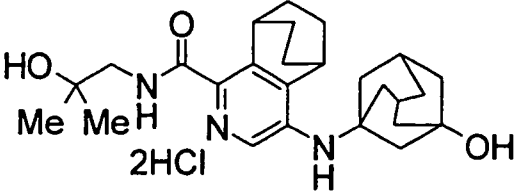
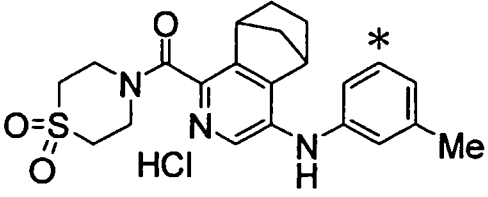
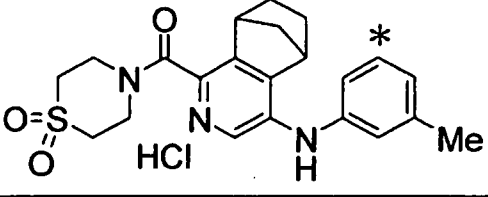
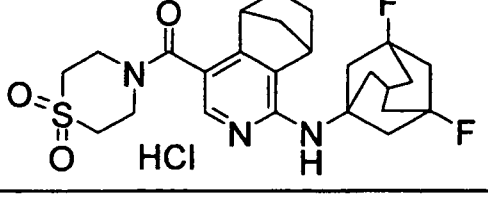
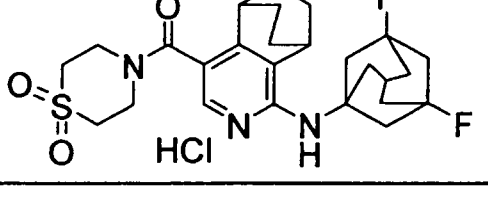
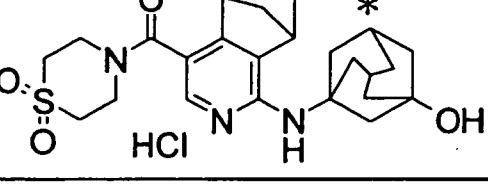
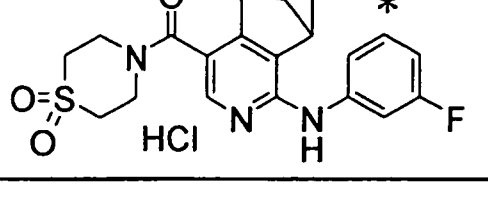
[表 81]

Ex	Str
134	
135 -1	
135 -2	
136 -1	
136 -2	
137	
138	

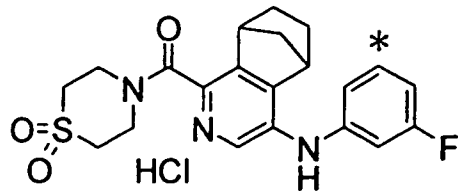
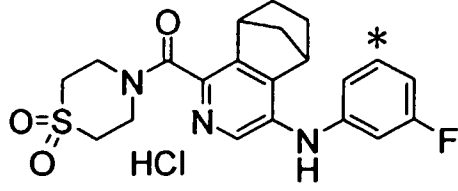
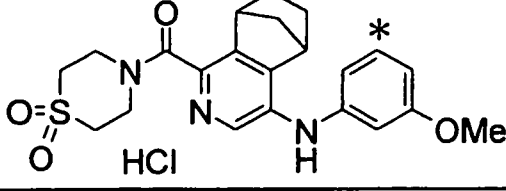
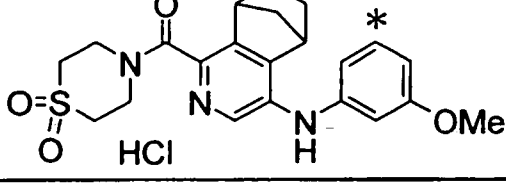
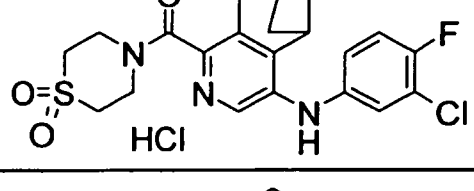
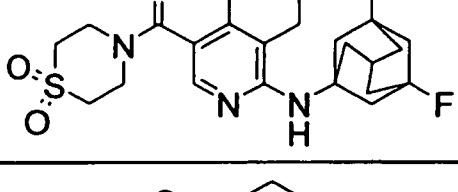
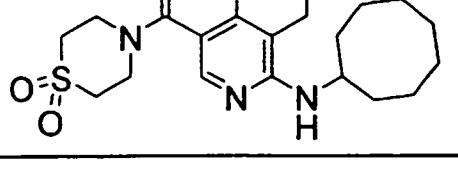
[表 82]

Ex	Str
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

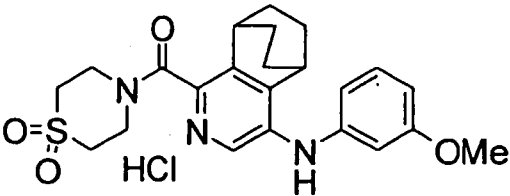
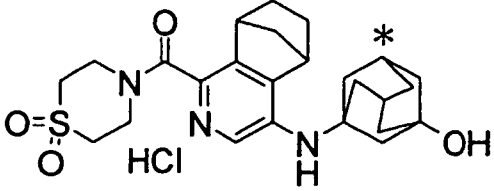
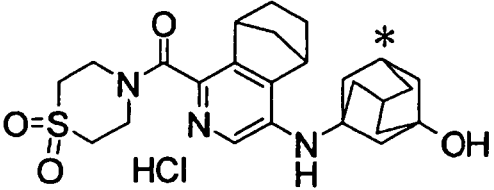
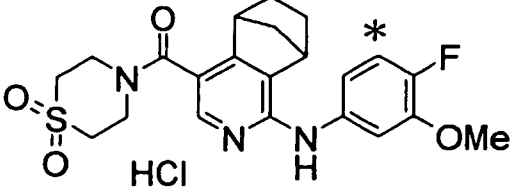
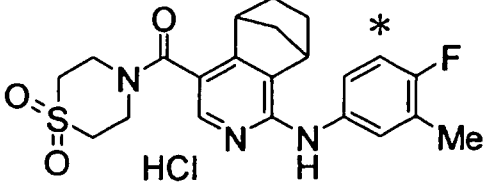
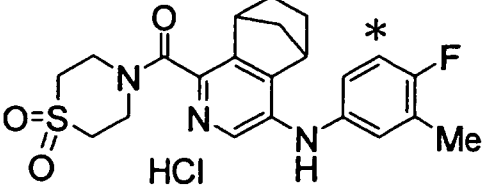
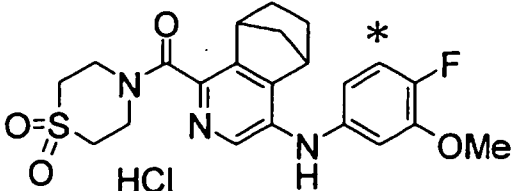
[表 83]

Ex	Str
146	
147 -1	
147 -2	
148	
149	
150	
151	

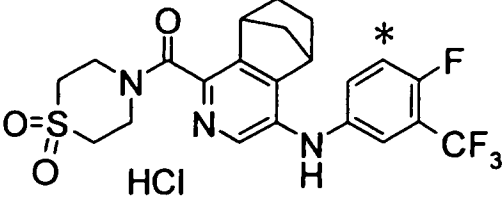
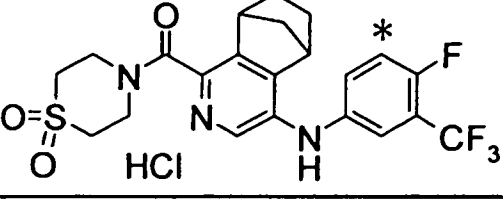
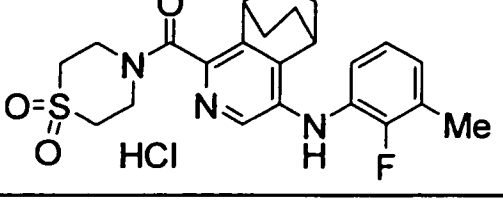
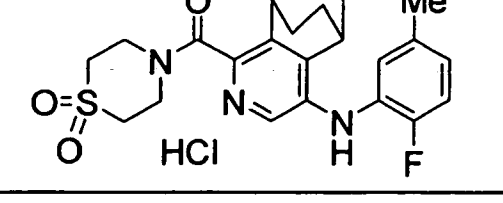
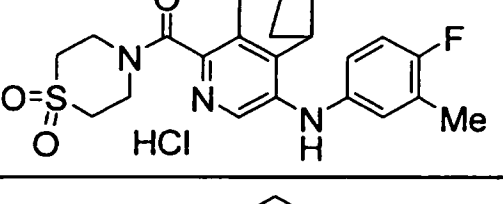
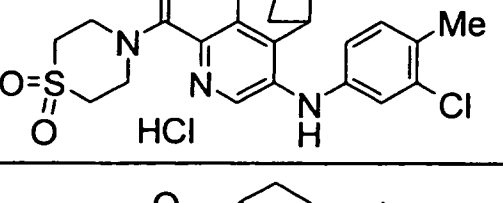
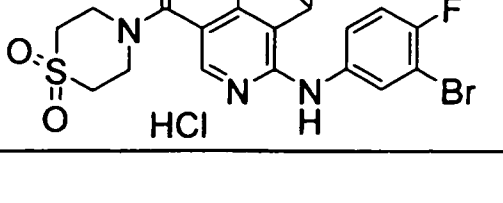
[表 84]

Ex	Str
152 -1	
152 -2	
153 -1	
153 -2	
154	
155	
156	

[表 85]

Ex	Str
157	
158 -1	
158 -2	
159	
160	
161	
162	

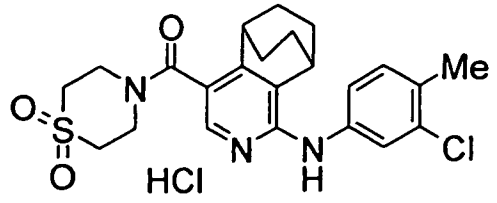
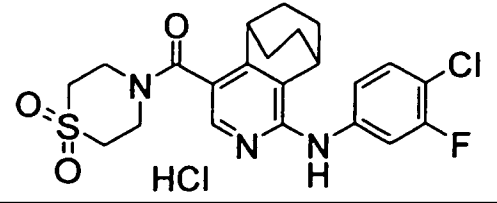
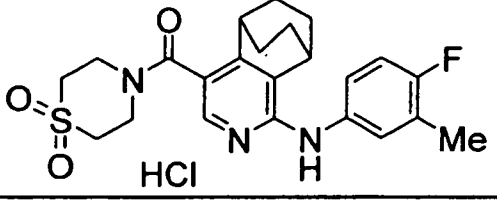
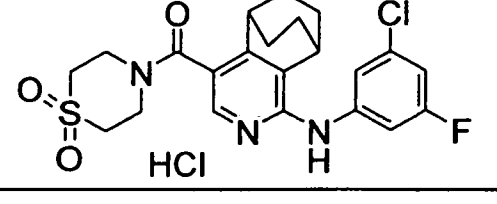
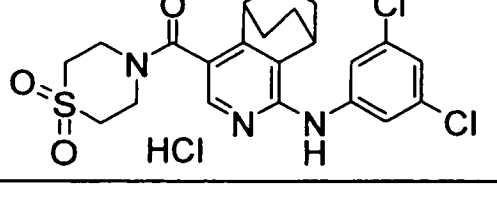
[表 86]

Ex	Str
163 -1	
163 -2	
164	
165	
166	
167	
168	

[表 87]

Ex	Str
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

[表 88]

Ex	Str
176	
177	
178	
179	
180	

[表 89]

Ex	Syn	Data
1	1	NMR1:1.63-1.86(4H,m),2.38-2.72(4H,m),3.12-3.38(2H,m),3.40-3.70(6H,m),6.95(1H,ddd,J=0.7,1.9,8.6Hz),7.26(1H,t,J=7.9Hz),7.6-7.66(1H,m),7.83(1H,s),7.88(1H,t,J=1.9Hz),8.04(1H,s);ESI+:372
2	2	NMR1:1.7-1.81(4H,m),2.59-2.65(2H,m),2.98-3.05(2H,m),3.42-3.49(4H,m),3.61-3.7(4H,m),6.98(1H,dd,J=2,7.9Hz),7.07(1H,dd,J=2.1,8.2Hz),7.13(1H,t,J=2Hz),7.3(1H,dd,J=7.9,8.2Hz),7.94(1H,s),8.19(1H,s);ESI+:408
3	3	NMR1:1.61-1.73(4H,m),1.87-2.14(4H,m),2.59-2.69(2H,m),2.81-2.89(2H,m),3.21-3.24(2H,m),3.76-3.79(2H,m),7.7(1H,dd,J=7.7,8Hz),7.85(1H,dd,J=1.9,8Hz),7.96(1H,dd,J=1.9,7.7Hz),8.04(1H,t,J=1.9Hz),9.02(1H,s);ESI+:455
4	4	NMR1:1.44-1.90(18H,m),2.38-2.56(2H,m),3.22-3.79(10H,m),4.00-4.11(1H,m),7.22-7.62(1H,m),7.71(1H,s);ESI+:372
5-1	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.90-2.01(2H,m),3.18-3.35(4H,m),3.58-3.64(2H,m),3.78-4.14(4H,m),7.09-7.15(1H,m),7.29(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.35(1H,t,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.55(1H,brs);ESI+:450,452;[α]D:-91.25(c=0.320,MeOH)
5-2	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.90-2.01(2H,m),3.18-3.35(4H,m),3.58-3.64(2H,m),3.78-4.14(4H,m),7.09-7.15(1H,m),7.29(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.35(1H,t,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.55(1H,brs);ESI+:450/452;[α]D:+116.73(c=0.245,MeOH)
6	6	NMR1:1.2-1.35(5H,m),1.75-1.88(5H,m),3.01-3.06(1H,m),3.3-3.34(2H,q),3.5-3.55(1H,m),3.6-3.64(4H,m),7.00(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),7.33(1H,dd,J=8.0,8.0Hz),7.70(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),8.05(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,s);ESI+:399
7-1	7	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.89-1.95(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.57-3.62(2H,m),3.82-3.96(4H,m),6.89-6.93(1H,m),7.10(1H,ddd,J=2.7,7,12.7Hz),7.3-7.37(1H,m),8.18(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:434;[α]D:-102.4(c=0.275,MeOH)
7-2	7	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.89-1.95(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.57-3.62(2H,m),3.82-3.96(4H,m),6.89-6.93(1H,m),7.10(1H,ddd,J=2.7,7,12.7Hz),7.3-7.37(1H,m),8.18(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:434;[α]D:+103.2(c=0.310,MeOH)
8	8	NMR1:1.45-1.54(1H,m),1.56-1.63(2H,m),1.64-1.75(5H,m),1.76-1.84(2H,m),1.96-2.13(8H,m),2.25(2H,brs),2.42-2.51(1H,m),2.55-2.66(1H,m),3.58-3.84(8H,m),7.93(1H,s);ESI+:460
9	9	NMR1:1.63-1.85(10H,m),1.97-2.19(6H,m),2.38-2.51(3H,m),2.74-2.81(2H,m),2.83-2.9(4H,m),3.01-3.08(4H,m),3.59(2H,s),4.05(1H,s),7.99(1H,s);ESI+:466

[表 90]

Ex	Syn	Data
10	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.56-2.62(2H,m),2.65-2.72(2H,m),3.1-3.18(2H,m),3.22-3.3(2H,m),3.56-3.64(2H,m),4.03-4.1(2H,m),6.84-6.9(2H,m),6.95(1H,t,J=2.1Hz),7.22(1H,t,J=8.1Hz),7.8(1H,s),8.2(1H,s);ESI+:420;Temp:250.5
11	4	NMR1:1.02-1.20(4H,m),1.36-1.84(10H,m),2.24-2.36(2H,m),2.38-2.52(2H,m),3.23-3.78(8H,m),6.80-7.40(1H,brs),7.74(1H,s),12.70-13.50(1H,brs);ESI+:356
12	1	NMR1:1.02-1.84(14H,m),2.18-2.44(4H,m),3.04-3.30(4H,m),3.62-3.88(4H,m),5.00-5.60(1H,brs),6.55(1H,s),7.84(1H,s);ESI+:404
13	4	NMR1:1.38-1.46(2H,m),1.55-1.90(12H,m),2.20-2.30(2H,m),2.36-2.44(2H,m),3.20-3.80(10H,m),4.10-4.22(1H,m),7.08-7.40(1H,brs),7.72(1H,s),13.22-13.62(1H,brs);ESI+:370
14	1	NMR1:1.34-1.84(16H,m),2.16-2.32(4H,m),3.06-3.24(4H,m),3.48-4.18(4H,m),4.25-4.40(1H,m),5.48(1H,d,J=7.7Hz),7.80(1H,s);ESI+:418
15	1	NMR1:1.00-1.70(8H,m),1.90-2.26(4H,m),2.57-2.92(4H,m),3.13-3.25(4H,m),3.73-3.95(4H,m),5.85(1H,brs),7.88-8.00(2H,m);ESI+:390
16	1	NMR1:1.70-1.79(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.61-2.72(2H,m),3.20-3.34(2H,brm),3.46-3.76(8H,brm),6.86-6.93(1H,m),7.35-7.42(1H,m),7.72-7.78(1H,m),7.85(1H,brs),7.87(1H,s),8.18(1H,s);ESI+:422;Temp:129.5
17	1	NMR1:1.69-1.79(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.60-2.71(2H,m),3.00-3.35(6H,brm),3.72(4H,brs),6.88-6.94(1H,m),7.36-7.43(1H,m),7.71-7.77(1H,m),7.88(1H,brs),8.04(1H,s),8.21(1H,s);ESI+:470.3
18	1	NMR1:1.6-1.68(2H,m),1.71-1.88(8H,m),2.2-2.23(6H,m),2.41-2.45(3H,m),2.57-2.65(2H,m),3.12-3.25(4H,m),3.56-3.64(2H,m),4.4.07(2H,m),4.34(1H,s),8.08(1H,s);ESI+:480
19	4	NMR1:1.66-1.73(2H,m),1.75-1.84(8H,m),2.01-2.26(6H,m),2.43-2.52(1H,m),2.55-2.62(4H,m),3.13-3.2(2H,m),3.5-3.56(2H,m),3.61-3.71(4H,m),6.55(1H,s),8.16(1H,s);ESI+:432
20	1	¹ HNMR:1.57-1.67(2H,m),1.69-1.87(8H,m),2.2-2.23(6H,m),2.43-2.53(3H,m),2.62-2.83(2H,m),3.71(1H,dd,J=4.3,10.4Hz),3.86(1H,dd,J=4.3,9.6Hz),4.17(1H,dd,J=6.8,10.4Hz),4.22(1H,dd,J=6.8,9.6Hz),4.33(1H,brs),4.4-4.48(1H,m),5.66(1H,d,J=6.2Hz),8.04(1H,s);ESI+:418
21	1	NMR1:1.05-1.17(2H,m),1.29-1.4(1H,m),1.4-1.57(4H,m),1.6-1.81(5H,m),2.19-2.26(2H,m),2.31-2.59(5H,m),3.09-3.18(2H,m),3.43-3.51(2H,m),3.55-3.68(4H,m),4.61(1H,d,J=5.7Hz),7.59(1H,s);ESI+:356

[表 91]

Ex	Syn	Data
22	1	NMR1:1.05-1.3(3H,m),1.4-1.57(4H,m),1.6-1.81(5H,m),2.19-2.27(2H,m),2.31-2.5(3H,m),2.55-2.64(2H,m),3.08-3.17(2H,m),3.18-3.25(2H,m),3.55-3.64(2H,m),3.97-4.08(2H,m),4.7(1H,d,J=5.7Hz),7.61(1H,s);ESI+:404
23	1	NMR1:1.69-1.79(4H,m),1.88-2.12(4H,m),2.56-2.69(4H,m),3.24-3.32(2H,m),3.73-3.8(2H,m),7.28(1H,t,J=2.2Hz),8.02(1H,d,J=2.2Hz),8.04(1H,s),8.18(1H,d,J=2.2Hz),8.24(1H,s);ESI+:407
24	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.58-2.69(2H,m),3.20-3.33(2H,brm),3.48-3.77(8H,brm),7.31-7.37(1H,m),7.67(1H,ddd,J=2.7,4.3,9.0Hz),7.85(1H,s),8.02(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.07(1H,s);ESI+:390
25	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.57-2.70(2H,m),3.00-3.38(6H,brm),3.72(4H,brs),7.31-7.38(1H,m),7.68(1H,ddd,J=2.7,4.3,9.0Hz),8.01(1H,s),8.03(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.10(1H,s);ESI+:438
26	1	NMR1:1.68-1.80(2H,m),1.81-1.93(2H,m),2.59-2.77(2H,m),3.16-3.35(2H,brm),3.48-3.79(8H,brm),7.39-7.47(1H,m),7.85(1H,s),8.06-8.18(2H,m),8.24(1H,s);ESI+:424
27	4	NMR1:1.09-1.32(4H,m),1.42-1.59(5H,m),1.61-1.82(6H,m),2.22-2.28(2H,m),2.96-3.02(2H,m),3.03(3H,s),3.32-3.4(2H,m),3.62-3.7(2H,m),6.55(1H,s),7.65(1H,s),8.71(1H,brs);ESI+:392
28	1	NMR1:3.18-3.28(4H,m),3.80-4.00(4H,m),4.19-4.32(4H,m),7.01(1H,d,J=8Hz),7.31(1H,t,J=8Hz),7.66(1H,d,J=8Hz),7.95(1H,s),8.18(1H,s),8.53(1H,s);ESI+:424/426
29	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.58-2.72(2H,m),3.00-4.53(10H,brm),7.40-7.49(1H,m),8.02(1H,s),8.06-8.13(1H,m),8.18(1H,dd,J=2.7,6.0Hz),8.27(1H,s);ESI+:472
30	1	NMR1:1.63-1.90(4H,m),2.46-2.70(4H,m),3.02-3.36(4H,m),3.54-3.90(3H,m),4.18-4.45(1H,m),6.93-6.98(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.62-7.65(1H,m),7.90(1H,t,J=2.0Hz),8.00(1H,s),8.07(1H,s);ESI+:420;Temp:168.1
31	2	NMR1:1.71-1.81(4H,m),2.61-2.67(2H,m),2.99-3.06(2H,m),3.42-3.49(4H,m),3.63-3.69(4H,m),7.26(1H,d,J=7.9Hz),7.35-7.41(2H,m),7.5(1H,dd,J=7.9,8.2Hz),8.1(1H,s),8.22(1H,s);ESI+:442
32	1	NMR1:1.68-1.78(4H,m),2.57-2.71(4H,m),3.12-3.19(2H,m),3.48-3.55(2H,m),3.66(4H,b.s),7.24(1H,dd,J=2.3,8.2Hz),7.41(1H,b.s),7.5(1H,d,J=7.8Hz),7.61(1H,dd,J=7.8,8.2Hz),8.05(1H,s);ESI+:407
33	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.59-2.77(4H,m),3.09-3.18(2H,m),3.25-3.32(2H,m),3.56-3.65(2H,m),4.03-4.13(2H,m),7.28(1H,d,J=8.2Hz),7.43(1H,brs),7.52(1H,d,J=7.8Hz),7.62(1H,dd,J=7.8,8.2Hz),8.04(1H,s);ESI+:455

[表 92]

Ex	Syn	Data
34	1	NMR1:1.67-1.78(4H,m),1.88-2.12(4H,m),2.61-2.75(4H,m),3.2-3.27(2H,m),3.73-3.8(2H,m),7.17-7.19(1H,m),7.36-7.4(3H,m),8.24(1H,s);ESI+:423
35	1	NMR1:1.90-2.15(2H,m),2.75-2.92(4H,m),3.38-3.65(8H,m),6.95(1H,dd,J=10,2Hz),7.28(1H,t,J=10Hz),7.70(1H,dd,J=10,2Hz),7.98(1H,s),8.00(1H,t,J=2Hz),8.43(1H,s);ESI+:358/360
36	1	NMR1:1.68-1.79(4H,m),2.59-2.61(2H,m),2.67-2.7(2H,m),3.11-3.17(2H,m),3.23-3.28(2H,m),3.59-3.62(2H,m),4.05-4.08(2H,m),7.13(1H,d,J=7.7Hz),7.19(1H,d,J=8.2Hz),7.24(1H,brs),7.43(1H,d,J=7.7,8.2Hz),7.98(1H,s),8.23(1H,s);ESI+:454;Temp:183.2
37	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.56-2.62(2H,m),2.65-2.71(2H,m),3.11-3.17(2H,m),3.23-3.29(2H,m),3.59-3.62(2H,m),4.05-4.08(2H,m),6.76(1H,d,J=8.2Hz),6.86(1H,brs),6.94(1H,dd,J=1.7,8.2Hz),7.32(1H,t,J=8.2Hz),7.93(1H,s),8.23(1H,s);ESI+:470
38	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.07-1.24(2H,m),1.33-1.42(1H,m),1.49-1.63(3H,m),1.64-1.76(3H,m),1.77-1.86(2H,m),1.92-2.04(1H,m),2.32-2.46(1H,m),2.44-2.58(1H,m),2.54-2.68(2H,m),3.02-3.38(4H,brm),3.59-3.84(4H,brm),4.20-4.33(1H,m),7.39(1H,brs),8.00(1H,s);ESI+:420
39	1	NMR1:1-1.16(2H,m),1.51(1H,d,J=8.8Hz),1.65(1H,d,J=8.9Hz),1.86-1.96(2H,m),3.38-3.68(9H,m),3.84(1H,brs),6.9-6.94(1H,m),7.26(1H,t,J=8.1Hz),7.66-7.71(1H,m),7.97(1H,s),7.99(1H,t,J=2.1Hz),8.68(1H,s);ESI+:384
40	1	NMR1:1.01-1.17(2H,m),1.51(1H,d,J=8.9Hz),1.66(1H,d,J=8.9Hz),1.85-2(2H,m),3.23(4H,brs),3.47(1H,brs),3.84(1H,brs),3.9(4H,brs),6.89-6.96(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.63-7.72(1H,m),8.01(1H,t,J=2Hz),8.09(1H,s),8.31(1H,s),8.71(1H,s);ESI+:432
41	4	NMR1:1.22-1.38(4H,m),1.72-1.88(4H,m),3.18(3H,brs),3.34(2H,brs),3.42(1H,brs),3.71(2H,brs),3.81(3H,s),4.08(2H,brs),6.62(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),6.84(1H,d,J=2.4Hz),7.26(1H,d,J=8.8Hz),8.36(1H,s),8.41(1H,brs);ESI+:476/478
42	1	NMR1:1.02-1.1(2H,m),1.12(6H,s),1.49(1H,d,J=8.9Hz),1.61(1H,d,J=8.9Hz),1.9-1.96(2H,m),3.2-3.25(2H,m),3.83(1H,brs),3.92(1H,brs),4.54(1H,s),6.9-6.95(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.64-7.68(1H,m),7.97(1H,t,J=6.1Hz),8.06(1H,t,J=2Hz),8.34(1H,s),8.71(1H,s);ESI+:386
43	1	NMR1:1.63-1.72(2H,m),1.74-1.84(2H,m),2.07-2.17(3H,m),2.20-2.31(3H,m),2.35-2.46(8H,m),3.24(4H,brs),3.76(4H,brs),5.36(1H,s),7.90(1H,s);ESI+:498

[表 93]

Ex	Syn	Data
44	4	NMR1:0.75-0.90(2H,m),0.90(1.5H,s),0.91(1.5H,s),0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.35-1.43(1H,m),1.48-1.59(2H,m),1.66-1.75(2H,m),1.75-1.85(2H,m),1.86-1.99(2H,m),2.33-2.46(1H,m),2.45-2.54(1H,m),2.55-2.66(2H,m),3.03-3.34(4H,brn),3.60-3.84(4H,brn),4.25-4.38(1H,m),7.42(1H,brs),7.99(1H,s);ESI+:434
45	4	NMR1:0.76-0.89(2H,m),0.90(1.5H,s),0.91(1.5H,s),0.99(3H,s),1.03(3H,s),1.35-1.44(1H,m),1.48-1.61(2H,m),1.67-1.76(2H,m),1.76-2.00(4H,m),2.35-2.46(1H,m),2.45-2.56(1H,m),2.59-2.78(2H,m),3.24-3.42(4H,brn),3.52-3.78(4H,brn),4.18-4.32(1H,m),7.39(1H,brs),7.74(1H,s);ESI+:386
46	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.08-1.24(2H,m),1.15(6H,s),1.34-1.42(1H,m),1.52-1.63(3H,m),1.65-1.76(3H,m),1.76-1.84(2H,m),1.90-1.99(1H,m),2.35-2.46(1H,m),2.45-2.54(1H,m),2.77-2.83(2H,m),3.22(2H,d,J=6.0Hz),4.18-4.30(1H,m),7.44(1H,brs),7.80(1H,s),8.46(1H,brs);ESI+:374
47	4	NMR1:0.99(3H,s),1.03(3H,s),1.06-1.24(2H,m),1.34-1.43(1H,m),1.51-1.63(3H,m),1.63-1.77(3H,m),1.77-1.87(2H,m),1.93-2.02(1H,m),2.34-2.46(1H,m),2.45-2.55(1H,m),2.59-2.79(2H,m),3.33(4H,brs),3.66(4H,brs),4.12-4.25(1H,m),7.41(1H,brs),7.75(1H,s);ESI+:372
48	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.08-1.25(2H,m),1.30(6H,s),1.34-1.42(1H,m),1.51-1.63(3H,m),1.65-1.85(5H,m),1.90-1.99(1H,m),2.34-2.45(1H,m),2.44-2.54(1H,m),2.73-2.81(2H,m),3.48(2H,brs),4.19-4.32(1H,m),7.40(1H,brs),7.72(1H,s),7.94(1H,brs);ESI+:373
49	1	NMR1:1.06-1.18(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.97(2H,m),3.36-3.57(6H,m),3.65(4H,brs),6.87(1H,dd,J=1.6,7.9Hz),6.94-6.99(2H,m),7.24(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),8.17(1H,s),8.32(1H,s);ESI+:384
50	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
51	1	NMR1:0.967(3H,s),0.974(1.5H,s),0.98(1.5H,s),1.01-1.27(6H,m),1.32-1.47(2H,m),1.48-1.68(4H,m),1.81-1.90(1H,m),1.91-2.04(1H,m),3.19-3.29(4H,m),3.43(1H,s),3.62(1H,s),3.84-4.01(4H,m),4.03-4.16(1H,m),6.14(1H,t,J=8.6Hz),7.91(1H,s);ESI+:432
52	1	NMR1:1.73-1.90(4H,m),2.61-2.75(2H,m),2.75-2.84(2H,m),3.02-3.37(4H,brn),3.50-3.86(4H,brn),7.49-7.54(1H,m),7.58(1H,s),7.60-7.65(1H,m),7.67-7.73(1H,m),7.95(1H,s);ESI+:455;Temp:181.9

[表 94]

Ex	Syn	Data
53	1	NMR1:1.66-1.79(3H,m),1.81-1.93(3H,m),2.53-2.69(4H,m),3.35-3.43(2H,m),3.56-3.63(1H,m),3.64-3.82(5H,m),7.40-7.47(1H,m),7.85(1H,s),8.08-8.16(2H,m),8.23(1H,s);ESI+:438
54	4	NMR1:1.1-1.19(2H,m),1.57(1H,d,J=9Hz),1.73(1H,d,J=9Hz),1.92-2.01(2H,m),3.35-3.74(10H,m),6.87(1H,d,J=8.2Hz),7.02(1H,brs),7.12(1H,dd,J=1.6,8.2Hz),7.39(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,s),8.72(1H,s);ESI+:434
55	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.67(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.19-3.3(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.83-4.13(4H,m),6.81(1H,d,J=8.2Hz),6.92(1H,brs),7.05(1H,dd,J=1.6,8.2Hz),7.35(1H,t,J=8.2Hz),8.2(1H,s),8.49(1H,s);ESI+:482
56	4	NMR1:1.07-1.13(8H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.65(1H,d,J=9Hz),1.88-2(2H,m),3.2-3.3(2H,m),3.55(1H,brs),4.31-4.36(2H,m),6.83(1H,d,J=8.2Hz),6.96(1H,brs),7.08(1H,dd,J=1.5,8.2Hz),7.36(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,s),8.3(1H,t,J=6Hz),8.6(1H,s);ESI+:436
57	4	NMR1:1.12-1.18(2H,m),1.57(1H,d,J=9.1Hz),1.71(1H,d,J=9.1Hz),1.93-1.99(2H,m),3.36-3.71(10H,m),7.39-7.45(3H,m),8.22(1H,s),8.69(1H,s);ESI+:436
58	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.65(1H,d,J=9Hz),1.86-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.49(1H,brs),3.6(1H,brs),3.84-4.12(4H,m),7.31-7.43(3H,m),8.16(1H,s),8.45(1H,s);ESI+:484
59	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.50(1H,d,J=9.0Hz),1.65(1H,d,J=9.0Hz),1.87-1.96(2H,m),3.18-3.30(4H,m),3.50(1H,brs),3.60(1H,brs),3.83-4.14(4H,m),7.02-7.07(1H,m),7.18(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.31(1H,t,J=9.0Hz),8.13(1H,s),8.28(1H,brs);ESI+:450/452
60	1	NMR1:0.96(3H,s),0.98(3H,s),1.03-1.18(2H,m),1.21-1.31(1H,m),1.32-1.40(1H,m),1.44-1.54(1H,m),1.51-1.63(2H,m),1.63-1.74(3H,m),1.74-1.83(2H,m),1.83-1.92(1H,m),1.93-2.02(1H,m),2.27-2.39(2H,m),2.42-2.57(2H,m),3.36-3.45(2H,m),3.53-3.61(1H,m),3.63-3.78(5H,m),4.08-4.20(1H,m),5.37(1H,d,J=7.9Hz),7.68(1H,s);ESI+:386
61	4	NMR1:1.05-1.28(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.02(1H,d,J=8.0Hz),7.47(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),8.12(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:482
62	4	NMR1:1.06-1.16(1H,m),1.17-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.49(1H,s),3.54(4H,brs),3.65(4H,brs),3.91(1H,s),7.04(1H,d,J=7.9Hz),7.48(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),7.71(1H,d,J=8.1Hz),7.81(1H,s),7.99(1H,s),9.54(1H,brs);ESI+:434

[表 95]

Ex	Syn	Data
63	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.56(1H,d,J=8.7Hz),1.70(1H,d,J=8.7Hz),1.89-2.03(2H,m),3.46(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.39-7.48(1H,m),7.99(1H,s),8.15-8.25(2H,m),8.80(1H,s);ESI+:436
64	1	NMR:1.06-1.19(2H,m),1.50(1H,d,J=9.0Hz),1.65(1H,d,J=9.0Hz),1.84-1.97(2H,m),3.36-3.44(1H,m),3.45-3.57(5H,m),3.60-3.71(4H,m),6.98-7.04(1H,m),7.14(1H,dd,J=6.6,2.4Hz),7.29(1H,t,J=9.0Hz),8.12(1H,s),8.29(1H,brs);ESI+:402
65	4	NMR1:1.06-1.16(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.06(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.93(4H,brs),7.47-7.54(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.10(1H,s),8.20(1H,dd,J=2.6,6.3Hz),9.33(1H,brs);ESI+:484
66	4	NMR1:1.00(3H,s),1.02(1.5H,s),1.03(1.5H,s),1.05-1.20(4H,m),1.34-1.51(2H,m),1.52-1.76(5H,m),1.90-2.08(3H,m),3.46(1H,s),3.54(4H,brs),3.70(4H,brs),3.88(0.5H,s),3.94(0.5H,s),4.06-4.20(1H,m),7.80(1H,s),8.09(1H,brs);ESI+:384
67	4	NMR1:1.00(3H,s),1.02(1.5H,s),1.03(1.5H,s),1.05-1.19(4H,m),1.33-1.81(8H,m),1.86-2.08(4H,m),3.48-3.84(9H,m),3.88(0.5H,s),3.94(0.5H,s),4.03-4.18(1H,m),7.80(1H,s),8.10(1H,brs);ESI+:398
68	4	NMR:1.08-1.17(1H,m),1.15(6H,s),1.16-1.24(1H,m),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.26(1H,dd,J=6.0,13.1Hz),3.28(1H,dd,J=6.1,13.1Hz),3.89(1H,s),4.01(1H,s),7.52-7.61(1H,m),7.96-8.04(1H,m),8.14-8.22(1H,m),8.30(1H,s),8.36(1H,brs),9.79(1H,brs);ESI+:438
69	4	NMR1:1.09-1.23(2H,m),1.34(6H,s),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.70(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.09(2H,m),3.52(2H,s),3.88(1H,s),3.94(1H,s),7.52-7.60(1H,m),7.73(1H,brs),7.94-8.04(1H,m),8.13-8.20(1H,m),8.22(1H,s),9.75(1H,brs);ESI+:438
70	4	NMR1:1.07-1.17(1H,m),1.18-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.74(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.91(1H,s),3.94(4H,brs),7.41(1H,d,J=7.6Hz),7.60(1H,dd,J=7.6,8.1Hz),8.01(1H,d,J=8.1Hz),8.13(1H,s),9.62(1H,brs);ESI+:466
71	1	NMR1:1.06-1.22(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.74(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.03(2H,m),3.46(1H,s),3.54(4H,brs),3.64(4H,brs),3.90(1H,s),7.24(1H,d,J=7.7Hz),7.51(1H,dd,J=7.7,8.3Hz),8.01(1H,s),8.15(1H,d,J=8.3Hz),8.88(1H,s);ESI+:418
72	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.16-1.27(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.04(2H,m),3.28(4H,brs),3.54(1H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65(1H,ddd,J=2.7,4.1,8.9Hz),8.04(1H,dd,J=2.7,6.7Hz),8.08(1H,s),9.41(1H,brs);ESI+:450

[表 96]

Ex	Syn	Data
73	1	NMR:1.05-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.69(1H,d,J=8.9Hz),1.89-2.03(2H,m),3.45(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.31-7.37(1H,m),7.73(1H,ddd,J=2.7,4.2,9.1Hz),7.99(1H,s),8.14(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.72(1H,s);ESI+:402
74	1	NMR:1.05-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.70(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.02(2H,m),3.27(4H,brs),3.51(1H,s),3.87(1H,s),3.94(4H,brs),7.36(1H,dd,J=9.3,19.8Hz),7.48-7.55(1H,m),8.04(1H,ddd,J=2.6,7.5,14.0Hz),8.10(1H,s),8.87(1H,s);ESI+:434
75	1	NMR:1.05-1.22(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.69(1H,d,J=8.9Hz),1.90-2.04(2H,m),3.46(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.34(1H,dd,J=9.3,19.9Hz),7.48-7.56(1H,m),7.99(1H,s),8.04(1H,ddd,J=2.7,7.5,14.2Hz),8.74(1H,s);ESI+:386
76	1	NMR:0.98-1.13(2H,m),1.45(1H,d,J=8.9Hz),1.54(1H,d,J=8.9Hz),1.73-2.19(14H,m),2.38-2.47(1H,m),3.38-3.76(10H,m),4.89(1H,s),7.99(1H,s);ESI+:444
77	1	NMR:0.97-1.15(2H,m),1.45(1H,d,J=8.8Hz),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.73-1.93(8H,m),1.99-2.2(7H,m),2.41-2.49(1H,m),3.23(3H,brs),3.56(1H,brs),3.75(1H,brs),3.88-4.11(4H,m),5.02(1H,s),8.02(1H,s);ESI+:492
78	1	NMR:1.08-1.2(2H,m),1.52(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),3.18(3H,s),3.37-3.7(12H,m),7.28-7.36(2H,m),7.46-7.51(2H,m),8.23(1H,s),8.6(1H,s);ESI+:428
79	1	NMR:1.07-1.23(2H,m),1.52(1H,d,J=8.9Hz),1.68(1H,d,J=8.9Hz),1.86-1.99(2H,m),3.17-3.31(7H,m),3.5(1H,brs),3.61(1H,brs),3.85-4.13(4H,m),7.33-7.38(2H,m),7.49-7.53(2H,m),8.24(1H,s),8.65(1H,s);ESI+:476
80	1	NMR:1.07-1.2(2H,m),1.52(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.86-2.12(6H,m),3.19(3H,s),3.47-3.82(6H,m),7.31-7.37(2H,m),7.47-7.52(2H,m),8.23(1H,s),8.61(1H,s);ESI+:462
81	1	NMR:1.08-1.2(2H,m),1.51(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.87-1.99(2H,m),2.39-2.52(3H,m),3.19(3H,s),3.51(1H,brs),3.71-4.09(4H,m),7.34-7.39(2H,m),7.49-7.53(2H,m),8.26(1H,s),8.66(1H,s);ESI+:448
82	4	NMR:1.05-1.15(2H,m),1.23(3H,s),1.29(1.5H,s),1.30(1.5H,s),1.35-1.47(1H,m),1.51-1.67(2H,m),1.68-1.75(1H,m),1.76-1.85(1H,m),1.89-2.01(3H,m),3.30(4H,brs),3.50(4H,brs),3.67-3.75(1H,m),3.75-4.00(3H,m),4.39-4.52(1H,m),8.00(0.5H,s),8.01(0.5H,s);ESI+:434

[表 97]

Ex	Syn	Data
83	4	NMR1:1.04-1.15(2H,m),1.23(3H,s),1.28(1.5H,s),1.29(1.5H,s),1.35-1.48(1H,m),1.52-1.66(2H,m),1.68-1.75(1H,m),1.76-1.88(1H,m),1.89-2.03(3H,m),3.41-3.50(5H,brn),3.64(4H,brs),3.68-3.79(2H,m),3.86(0.5H,s),3.92(0.5H,s),4.32-4.45(1H,m),7.83(1H,s);ES I+:386
84	1	NMR1:1.06-1.20(2H,m),1.52(1H,d,J=9.2Hz),1.67(1H,d,J=9.2Hz),1.85-2.00(2H,m),3.36-3.44(1H,m),3.44-3.58(5H,m),3.60-3.72(4H,m),7.15(1H,d,J=7.7Hz),7.23(1H,brs),7.25-7.30(1H,m),7.45(1H,dd,J=7.8,7.7Hz),8.20(1H,s),8.50(1H,s);ESI+:418
85	1	NMR:1.06-1.23(2H,m),1.52(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.86-2.00(2H,m),3.18-3.30(4H,m),3.49(1H,brs),3.61(1H,brs),3.83-3.98(2H,m),3.98-4.15(2H,m),7.18(1H,d,J=7.8Hz),7.27(1H,brs),7.29-7.34(1H,m),7.47(1H,dd,J=8.0,7.8Hz),8.21(1H,s),8.54(1H,s);ESI+:466
86	1	NMR1:1.06-1.20(2H,m),1.48(1H,d,J=9.0Hz),1.63(1H,d,J=9.0Hz),1.83-1.97(2H,m),2.25(3H,s),3.37-3.46(1H,m),3.47-3.58(5H,m),3.58-3.71(4H,m),6.71(1H,d,J=7.6Hz),6.82-6.89(2H,m),7.13(1H,t,J=7.6Hz),8.02(1H,s),8.13(1H,s);ESI+:364
87	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.49(1H,d,J=9.2Hz),1.63(1H,d,J=9.2Hz),1.84-1.97(2H,m),2.26(3H,s),3.18-3.28(4H,m),3.55(1H,brs),3.59(1H,brs),3.85-4.13(4H,m),6.74(1H,d,J=7.6Hz),6.86-6.92(2H,m),7.15(1H,t,J=7.6Hz),8.08(1H,s),8.13(1H,s);ESI+:412
88	4	NMR1:1.12-1.21(2H,m),1.58(1H,d,J=9.2Hz),1.73(1H,d,J=9.2Hz),1.93-2.02(2H,m),2.69-2.79(1H,m),2.92-3.05(1H,m),3.12-4.58(10H,m),7.11-7.17(1H,m),7.29-7.39(2H,m),8.19(1H,s),8.65(1H,brs);ESI+:432
89	1	NMR1:1.08-1.18(1H,m),1.19-1.29(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.76(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.07(2H,m),2.37(3H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.85(1H,s),3.94(4H,brs),7.03-7.13(1H,m),7.31-7.43(3H,m),8.02(1H,s),9.86(1H,brs);ESI+:412
90	1	NMR1:1.03-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.88-2.01(2H,m),2.31(3H,s),3.44(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,m),3.86(1H,s),6.76(1H,d,J=7.4Hz),7.17(1H,dd,J=7.4,8.1Hz),7.56(1H,s),7.61(1H,d,J=8.1Hz),7.95(1H,s),8.44(1H,s);ESI+:364
91	1	NMR1:1.36-1.46(m,2H),1.63-1.82(m,6H),1.83-1.93(m,4H),2.11-2.16(m,1H),2.35-2.42(m,2H),2.49-2.58(m,4H),3.22(brs,4H),3.79(brs,4H),5.68(s,1H),7.85(s,1H);ESI+:404
92	1	NMR1:0.99-1.09(2H,m),1.35-1.43(2H,m),1.44(1H,d,J=8.7Hz),1.58(1H,d,J=8.7Hz),1.67-1.79(4H,m),1.79-1.95(6H,m),2.10-2.16(1H,m),3.20-3.28(4H,m),3.42(1H,s),3.69(1H,s),3.85-4.02(4H,m),6.43(1H,s),7.91(1H,s);ESI+:416

[表 98]

Ex	Syn	Data
93	1	NMR1:0.98-1.09(2H,m),1.35-1.43(2H,m),1.44(1H,d,J=8.7Hz),1.57(1H,d,J=8.7Hz),1.67-1.84(6H,m),1.85-1.96(4H,m),2.10-2.15(1H,m),3.37(1H,s),3.44-3.58(4H,m),3.61-3.66(4H,m),3.68(1H,s),6.36(1H,s),7.80(1H,s);ESI+:368
94-1	5	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,b.s),3.6(1H,b.s),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
94-2	5	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
95	1	NMR1:1.10-1.21(1H,m),1.24-1.34(1H,m),1.62(1H,d,J=9.1Hz),1.81(1H,d,J=9.1Hz),1.96-2.09(2H,m),3.28(4H,brs),3.59(1H,s),3.61(1H,s),3.84(4H,brs),7.49-7.54(1H,m),7.58-7.64(2H,m),7.67-7.73(1H,m),8.05(1H,s);ESI+:467
96	1	NMR1:1.09-1.19(1H,m),1.23-1.32(1H,m),1.63(1H,d,J=9.1Hz),1.81(1H,d,J=9.1Hz),1.95-2.09(2H,m),3.35(4H,s),3.52(1H,s),3.61(1H,s),3.63(4H,brs),7.48-7.53(1H,m),7.56-7.64(2H,m),7.65-7.72(1H,m),7.94(1H,s);ESI+:419
97	4	NMR1:1.27-1.31(4H,m),1.77-1.82(4H,m),3.09(1H,brs),3.26-3.3(3H,m),3.5-3.55(2H,m),3.68(4H,brs),6.86(1H,dd,J=1.7,7.6Hz),6.91(1H,dd,J=1.7,8.3Hz),6.96(1H,t,J=1.7Hz),7.24(1H,dd,J=7.6,8.3Hz),8.33(1H,s),8.41(1H,brs);ESI+:398
98	4	NMR1:1.27-1.3(4H,m),1.76-1.8(4H,m),3.15-3.2(3H,m),3.27-3.34(3H,m),3.69-3.74(2H,m),4.06-4.11(2H,m),6.85(1H,ddd,J=0.8,2.0,7.9Hz),6.9(1H,ddd,J=0.8,2.1,8.1Hz),6.96(1H,dd,J=2.0,2.1Hz),7.24(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),8.33(1H,s),8.40(1H,s);ESI+:446;Temp:165.3
99	4	NMR1:1.05-1.13(2H,m),1.44-1.54(2H,m),1.55-1.63(2H,m),1.64-1.78(4H,m),1.87-2.03(6H,m),2.06-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.50(1H,s),3.64-4.03(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:472
100	4	NMR1:1.04-1.14(2H,m),1.44-1.55(1H,m),1.56-1.63(1H,m),1.56-1.63(2H,m),1.65-1.78(4H,m),1.88-2.02(6H,m),2.07-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.45(1H,s),3.47-3.80(8H,brm),3.94(1H,s),7.88(1H,s);ESI+:424
101	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.75-1.90(4H,m),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.68(1H,s),3.79(4H,brs),7.09-7.16(1H,m),7.36-7.43(1H,m),7.57-7.62(1H,m),7.85(1H,s),8.14(1H,s),9.25(1H,brs);ESI+:446;Temp:159.1
102	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.10(1H,s),3.36(4H,brs),3.67(1H,s),3.70(4H,brs),7.08-7.15(1H,m),7.35-7.42(1H,m),7.56-7.62(1H,m),7.84(1H,s),8.01(1H,s),9.22(1H,brs);ESI+:398

[表 99]

Ex	Syn	Data
103	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,br s),3.69(1H,s),3.78(4H,brs),6.99-7.05(1H,m),7.44-7.51(1H,m),7.67-7.72(1H,m),7.80(1H,s),8.15(1H,s),9.29(1H,brs);ESI+:496
104	4	NMR1:1.23-1.45(4H,m),1.76-1.91(4H,m),3.10(1H,s),3.35(4H,br s),3.56(4H,brs),3.68(1H,s),6.97-7.05(1H,m),7.43-7.50(1H,m),7.66-7.73(1H,m),7.78(1H,s),8.01(1H,s),9.23(1H,brs) ESI+:448
105	4	NMR:1.08-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,br s),6.88(1H,dd,J=8.0,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=8.0,15.2Hz),7.47(1H,d,J=9.0Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),8.10(1H,s),9.35(1H,brs);ESI+:416
106	4	NMR:1.05-1.26(2H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.54(1H,s),3.54(4H,brs),3.65(4H,brs),3.90(1H,s),6.87(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.38(1H,dd,J=8.0,15.1Hz),7.47(1H,d,J=8.2Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),7.99(1H,s),9.30(1H,brs);ESI+:368
107	4	NMR1:1.18-1.42(4H,m),1.69-1.9(4H,m),3.07(1H,brs),3.32(2H,brs),3.43-3.78(7H,m),6.81-6.93(1H,m),7.32-7.43(2H,m),7.59(1H,d,J=11.8Hz),7.96(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:382
108	4	NMR1:1.2-1.41(4H,m),1.71-1.9(4H,m),3.1(1H,brs),3.3(4H,brs),3.65(1H,brs),3.75(4H,brs),6.8-6.92(1H,m),7.32-7.43(2H,m),7.61(1H,d,J=12Hz),8.1(1H,s),9.27(1H,brs);ESI+:430
109	4	NMR1:1.2-1.42(4H,m),1.73-1.9(4H,m),2.33(3H,s),3.09(1H,brs),3.33(2H,brs),3.43-3.76(7H,m),7.05(1H,d,J=6.6Hz),7.27-7.37(3H,m),7.85(1H,s),9.63(1H,brs);ESI+:378
110	4	NMR1:1.22-1.4(4H,m),1.74-1.87(4H,m),2.33(3H,s),3.05-3.39(5H,m),3.49-3.98(5H,m),7.03(1H,brs),7.26-7.4(3H,m),8(1H,s),9.51(1H,brs);ESI+:426
111	4	NMR1:1.19-1.41(4H,m),1.72-1.87(4H,m),3.06(1H,brs),3.31(2H,brs),3.42-3.78(7H,m),7.31(1H,d,J=7.4Hz),7.53(1H,t,J=7.9Hz),7.94-8.01(2H,m),8.04(1H,s),9.14(1H,s);ESI+:432
112	4	NMR1:1.22-1.39(4H,m),1.73-1.86(4H,m),3.1(1H,brs),3.29(4H,brs),3.65(1H,brs),3.75(4H,brs),7.32(1H,d,J=7.5Hz),7.54(1H,t,J=8Hz),7.97(1H,d,J=8.1Hz),8.07(1H,s),8.12(1H,s),9.19(1H,brs);ESI+:480;Temp:159.8
113	4	NMR1:1.24-1.44(4H,m),1.75-1.92(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,br s),3.68(1H,s),3.78(4H,brs),7.41-7.48(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.7,4.2,8.9Hz),7.96-8.01(1H,m),8.11(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:464
114	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.11(1H,s),3.35(4H,br s),3.56(4H,brs),3.70(1H,s),7.42-7.50(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.7,4.2,8.9Hz),7.92-7.98(1H,m),7.97(1H,s),9.49(1H,brs);ESI+:416

[表 100]

Ex	Syn	Data
115	4	NMR:1.24-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.68(1H,s),3.77(4H,brs),7.48-7.56(1H,m),7.99(1H,s),8.02-8.08(1H,m),8.11-8.17(1H,m),8.13(1H,s),9.31(1H,brs);ESI+:498
116	4	NMR:1.23-1.46(4H,m),1.76-1.92(4H,m),3.10(1H,s),3.34(4H,brs),3.47-3.80(5H,m),7.46-7.55(1H,m),7.99(1H,s),8.03-8.09(1H,m),8.11(1H,dd,J=2.6,6.4Hz),9.23(1H,brs);ESI+:450
117-1	4	NMR:1.06-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),7.14(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,dd,J=7.6,8.2Hz),7.62(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),8.11(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:432;[a] _D :+81.4(c=0.535,MeOH)
117-2	4	NMR:1.06-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),7.14(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,dd,J=7.6,8.2Hz),7.62(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),8.11(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:432;[a] _D :-77.1(c=0.53,MeOH);Temp:178.7
118	4	NMR:1.05-1.16(1H,m),1.17-1.28(1H,m),1.59(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.49(1H,s),3.56(4H,brs),3.65(4H,brs),3.89(1H,s),7.14(1H,d,J=7.4Hz),7.40(1H,dd,J=7.4,8.2Hz),7.60(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),7.98(1H,s),9.49(1H,brs);ESI+:384;[a] _D :+74.0(c=0.525,MeOH)
119-1	4	NMR:1.02-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.89-2(2H,m),3.25(4H,brs),3.5(1H,brs),3.84(1H,brs),3.9(4H,brs),7.4(1H,t,J=9.1Hz),7.59-7.65(1H,m),8.01(1H,dd,J=2.4,6.7Hz),8.05(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:450;[a] _D :+68.0(c=0.525,MeOH)
119-2	4	NMR:1.05-1.16(1H,m),1.16-1.27(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.04(2H,m),3.28(4H,brs),3.54(1H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65(1H,ddd,J=2.7,4.1,8.9Hz),8.04(1H,dd,J=2.7,6.7Hz),8.08(1H,s),9.41(1H,brs);ESI+:450;[a] _D :-71.5(c=0.465,MeOH);Temp:147.3
120-1	1	NMR:1.02-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9.2Hz),1.69(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2(2H,m),3.25(4H,brs),3.49(1H,brs),3.86(1H,brs),3.9(4H,brs),6.96(1H,d,J=7.8Hz),7.43(1H,t,J=8.3Hz),7.7(1H,d,J=8.3Hz),7.85(1H,s),8.08(1H,s),9.26(1H,brs);ESI+:482;[a] _D :+70.4(c=0.490,MeOH)
120-2	4	NMR:1.05-1.28(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.02(1H,d,J=8.0Hz),7.47(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),8.12(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:482;[a] _D :-76.4(c=0.495,MeOH);Temp:162.3

[表 101]

Ex	Syn	Data
121	4	NMR1:1.03-1.23(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.7(1H,d,J=8.8Hz),1.89-2.02(2H,m),2.25(3H,d,J=1.5Hz),3.24(4H,brs),3.51(1H,brs),3.8(1H,brs),7.18(1H,t,J=9Hz),7.37-7.51(2H,m),7.95(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:430
122	4	NMR1:1.11-1.18(2H,m),1.56(1H,d,J=9.1Hz),1.72(1H,d,J=9.1Hz),1.92-1.99(2H,m),3.38-3.72(10H,m),7.31(1H,dt,J=7.5,1.2Hz),7.36-7.42(2H,m),7.46(1H,t,J=7.9Hz),8.28(1H,s),8.7(1H,brs);ESI+:375
123	4	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.88-1.99(2H,m),3.2-3.31(4H,m),3.53(1H,brs),3.61(1H,brs),3.84-4.14(4H,m),7.29(1H,dt,J=7.5,1.2Hz),7.34-7.38(2H,m),7.45(1H,t,J=8Hz),8.24(1H,s),8.6(1H,brs);ESI+:423
124	4	NMR1:1.26-1.31(4H,m),1.77-1.81(4H,m),3.09(1H,brs),3.25-3.27(2H,m),3.31(1H,brs),3.51-3.53(2H,m),3.68(4H,brs),6.77(1H,d,J=8.2Hz),6.87(1H,brs),6.95(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,t,J=8.2Hz),8.35(1H,s),8.47(1H,brs);ESI+:448
125	4	NMR1:1.27-1.32(4H,m),1.76-1.81(4H,m),3.15-3.19(3H,m),3.3-3.33(3H,m),3.7-3.72(2H,m),4.02-4.04(2H,m),6.78(1H,d,J=8.2Hz),6.89(1H,brs),6.97(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,t,J=8.2Hz),8.36(1H,s),8.48(1H,brs);ESI+:496;Temp:178.2
126	4	NMR1:1.25-1.31(4H,m),1.76-1.82(4H,m),3.09(1H,brs),3.23-3.27(2H,m),3.32(1H,b.s),3.51-3.53(2H,m),3.66(4H,brs),6.74-6.81(1H,m),6.96(1H,ddd,J=2.7,7,13Hz),7.25-7.33(1H,m),8.29(1H,s),8.32(1H,brs);ESI+:400
127	4	NMR1:1.27-1.31(4H,m),1.77-1.81(4H,m),3.17-3.19(3H,m),3.31-3.38(3H,m),3.69-3.73(2H,m),4.03-4.07(2H,m),6.81-6.85(1H,m),7.03(1H,ddd,J=2.6,7,12.8Hz),7.28-7.35(1H,m),8.31(1H,s),8.38(1H,brs);ESI+:448;Temp:177.4
128	4	NMR1:1.2-1.28(4H,m),1.73-1.83(10H,m),1.99-2.19(7H,m),2.42-2.5(1H,m),3.13-3.22(3H,m),3.28-3.36(2H,m),3.57-3.61(1H,m),3.66-3.72(2H,m),4.05-4.1(2H,m),8.22(1H,s);ESI+:506
129	4	NMR1:1.26-1.32(4H,m),1.76-1.82(4H,m),3.15-3.19(3H,m),3.29-3.34(3H,m),3.68-3.74(2H,m),4.06-4.1(2H,m),7.29-7.33(2H,m),7.36-7.41(1H,m),8.32(1H,s),8.49(1H,brs);ESI+:498
130	4	NMR1:1.30(4H,d,J=10.8Hz),1.81(4H,d,J=10.8Hz),3.11(1H,brs),3.28(2H,t,J=4.5Hz),3.37(1H,brs),3.54(2H,t,J=4.5Hz),3.69(4H,s),7.19(1H,d,J=7.8Hz),7.26-7.32(2H,m),7.47(1H,dd,J=8.0,7.8Hz),8.39(1H,s),8.73(1H,brs);ESI+:432
131	4	NMR1:1.30(4H,d,J=8.2Hz),1.80(4H,d,J=8.2Hz),3.16-3.25(3H,m),3.29-3.38(3H,m),3.68-3.76(2H,m),4.05-4.14(2H,m),7.18(1H,d,J=7.7Hz),7.26-7.32(2H,m),7.47(1H,dd,J=7.8,7.7Hz),8.38(1H,s),8.67(1H,brs);ESI+:480

[表 102]

Ex	Syn	Data
132-1	4	NMR1:1.02-1.20(2H,m),1.53(1H,d,J=9.2Hz),1.68(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2.00(2H,m),3.24(4H,brs),3.49(1H,s),3.85(1H,s),3.90(4H,brs),7.34-7.47(2H,m),7.87-7.96(1H,m),8.05(1H,s),9.26(1H,brs);ESI+:434;[a] _D :+75.0(c0.550,MeOH)
132-2	4	NMR1:1.06-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.39-7.51(2H,m),7.93(1H,dd,J=7.7,13.5Hz),8.08(1H,s),9.44(1H,brs);ESI+:434;[a] _D :-73.4(c=0.40,MeOH)
133-1	4	NMR1:1.03-1.21(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.68(1H,d,J=8.8Hz),1.89-2.00(2H,m),3.24(4H,brs),3.49(1H,s),3.84(1H,s),3.90(4H,brs),7.46(1H,t,J=9.8Hz),8.04-8.10(1H,m),8.06(1H,s),8.17(1H,dd,J=2.6,6.0Hz),9.24(1H,brs);ESI+:484;[a] _D :+60.0(c0.485,MeOH)
133-2	4	NMR:1.06-1.16(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.06(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.93(4H,brs),7.47-7.54(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.10(1H,s),8.20(1H,dd,J=2.6,6.3Hz),9.33(1H,brs);ESI+:484;[a] _D :-65.5(c=0.535,MeOH);Temp:178.2
134	4	NMR:1.15(6H,s),1.27-1.40(4H,m),1.77-1.90(4H,m),3.25(1H,s),3.26(1H,s),3.67(2H,s),7.42-7.50(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.8,4.2,9.0Hz),7.96-8.02(1H,m),8.15(1H,s),8.33(1H,brs),9.34(1H,brs);ESI+:418
135-1	4	NMR:1.03-1.25(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.72(1H,d,J=9.2Hz),1.86-2.04(2H,m),2.33(3H,s),3.25(4H,brs),3.51(1H,s),3.81(1H,s),3.90(4H,brs),6.95-7.08(1H,m),7.26-7.41(3H,m),7.97(1H,s),9.65(1H,brs);ESI+:412
135-2	4	NMR:1.08-1.18(1H,m),1.19-1.29(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.76(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.07(2H,m),2.37(3H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.85(1H,s),3.94(4H,brs),7.03-7.13(1H,m),7.31-7.43(3H,m),8.02(1H,s),9.86(1H,brs);ESI+:412;[a] _D :-89.3(c=0.44,MeOH)
136-1	4	NMR:1.03-1.25(2H,m),1.55(1H,d,J=8.8Hz),1.71(1H,d,J=8.8Hz),1.90-2.02(2H,m),3.25(4H,brs),3.51(1H,s),3.77(3H,s),3.84(1H,s),3.90(4H,brs),6.75(1H,d,J=8.0Hz),7.15(1H,d,J=8.0Hz),7.22(1H,s),7.31(1H,t,J=8.0Hz),7.99(1H,s),9.58(1H,brs);ESI+:428
136-2	4	NMR1:1.07-1.18(1H,m),1.18-1.29(1H,m),1.59(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.81(3H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),6.79(1H,d,J=6.9Hz),7.18(1H,d,J=7.7Hz),7.26(1H,s),7.35(1H,dd,J=6.9,7.7Hz),8.03(1H,s),9.66(1H,brs);ESI+:428;[a] _D :-78.7(c=0.44,MeOH)
137	4	NMR:1.22-1.33(4H,m),1.44-1.53(1H,m),1.55-1.63(2H,m),1.65-1.82(7H,m),1.95-2.04(4H,m),2.05-2.13(2H,m),2.26(2H,brs),3.09(1H,s),3.52-3.98(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:486

[表 103]

Ex	Syn	Data
138	4	NMR1:1.24-1.44(4H,m),1.74-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,br s),3.69(1H,s),3.78(4H,brs),7.40-7.52(2H,m),7.82-7.94(1H,m),8.11(1H,s),9.34(1H,brs);ESI+:448;Temp:159.4
139	4	NMR1:1.27-1.47(4H,m),1.74-1.92(4H,m),3.16(1H,s),3.36(4H,br s),3.74(1H,s),3.81(3H,s),4.20(4H,brs),6.83(1H,d,J=7.4Hz),7.14(1H,d,J=7.8Hz),7.21(1H,s),7.38(1H,dd,J=7.4,7.8Hz),8.07(1H,s),9.73(1H,brs);ESI+:442
140	1	NMR1:2.00-2.15(2H,m),2.80-2.95(4H,m),3.15-3.27(4H,m),3.75-4.05(4H,m),6.96(1H,dd,J=8,2Hz),7.28(1H,t,J=8Hz),7.70(1H,dd,J=8,2Hz),8.02(1H,t,J=2Hz),8.11(1H,s),8.47(1H,s);ESI+:406/408
141	1	NMR1:1.58-1.84(8H,m),1.94-2.12(4H,m),2.22-2.46(6H,m),3.42-3.68(4H,m),5.12(1H,s),7.68(1H,s);ESI+:432
142	4	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.67(1H,d,J=9Hz),1.87-1.98(2H,m),3.19-3.29(4H,m),3.56-3.61(2H,m),3.8-3.98(4H,m),7.06-7.11(1H,m),7.28-7.39(2H,m),7.73(1H,d,J=2Hz),8.14(1H,brs);ESI+:434
143	4	NMR1:1.30(4H,d,J=7.4Hz),1.80(4H,d,J=7.4Hz),3.15-3.25(3H,m),3.29-3.41(3H,m),3.68-3.77(2H,m),4.04-4.14(2H,m),6.63-6.71(1H,m),6.77-6.88(2H,m),7.27(1H,q,J=7.9Hz),8.37(1H,s),8.51(1H,brs);ESI+:430
144	4	NMR1:1.31(4H,d,J=8.8Hz),1.79(4H,d,J=7.6Hz),2.26(3H,s),3.15-3.26(3H,m),3.26-3.37(2H,m),3.45(1H,brs),3.68-3.76(2H,m),4.03-4.13(2H,m),6.78(1H,d,J=7.6Hz),6.87-6.94(2H,m),7.18(1H,t,J=7.6Hz),8.26(1H,s);ESI+:426
145	4	NMR1:1.23-1.38(4H,m),1.42-1.60(6H,m),1.73-1.95(10H,m),2.22-2.30(2H,m),3.09-3.26(3H,m),3.28-3.43(2H,m),3.61-3.76(3H,m),4.05-4.19(2H,m),8.43(1H,s);ESI+:486
146	4	NMR1:1.13(6H,s),1.30(4H,d,J=6.8Hz),1.44-1.48(2H,m),1.49-1.58(4H,m),1.75-1.91(10H,m),2.23-2.28(2H,m),3.26(2H,d,J=6.4Hz),3.62(1H,brs),4.22(1H,brs),8.41-8.55(2H,m);ESI+:440
147-1	5	NMR1:1.11-1.21(2H,m),1.56(1H,d,J=9.0Hz),1.71(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.00(2H,m),2.28(3H,s),3.22-3.33(4H,m),3.60(1H,brs),3.69(1H,brs),3.79-4.14(4H,brs),6.83(1H,d,J=7.5Hz),6.94-7.01(2H,m),7.21(1H,dd,J=7.5,7.4Hz),8.15(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:412;[α]D:-130.9(c=0.555,MeOH)
147-2	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.54(1H,d,J=9.2Hz),1.69(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2.00(2H,m),2.28(3H,s),3.20-3.32(4H,m),3.60(1H,brs),3.66(1H,brs),3.78-4.14(4H,brs),6.81(1H,d,J=7.5Hz),6.92-6.99(2H,m),7.20(1H,dd,J=7.8,7.5Hz),8.15(1H,s),8.36(1H,brs);ESI+:412;[α]D:+132.20(c=0.295,MeOH)

[表 104]

Ex	Syn	Data
148	4	NMR1:1.03-1.13(2H,m),1.46-1.53(1H,m),1.61-1.69(1H,m),1.77-1.86(2H,m),1.87-1.99(5H,m),2.01-2.12(2H,m),2.22-2.36(3H,m),2.36-2.50(2H,m),2.45-2.52(1H,m),3.48(1H,s),3.85(1H,s),3.93(4H,brs),4.30(4H,brs),8.03(1H,s);ESI+:492
149	4	NMR1:1.21-1.37(4H,m),1.68-1.87(6H,m),1.91-2.01(2H,m),2.03-2.13(3H,m),2.25-2.38(3H,m),2.38-2.47(2H,m),2.47-2.54(1H,m),3.09(1H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.82(4H,brs),8.11(1H,s);ESI+:506
150	4	NMR1:1.05-1.13(2H,m),1.44-1.54(2H,m),1.55-1.63(2H,m),1.64-1.78(4H,m),1.87-2.03(6H,m),2.06-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.50(1H,s),3.64-4.03(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:472;[α]D:-69.9(c=0.505,MeOH)
151	4	NMR1:1.08-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),6.88(1H,dd,J=8.0,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=8.0,15.2Hz),7.47(1H,d,J=9.0Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),8.10(1H,s),9.35(1H,brs);ESI+:416;[α]D:-84.8(c=0.42,MeOH)
152-1	4	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.57(1H,d,J=9.2Hz),1.73(1H,d,J=9.2Hz),1.91-2.02(2H,m),3.28(4H,brs),3.61(1H,brs),3.68(1H,brs),3.77-4.16(4H,m),6.75(1H,dt,J=2.3,8.0Hz),6.89-6.99(2H,m),7.32(1H,q,J=7.6Hz),8.27(1H,s),8.70(1H,brs);ESI+:416;[α]D:-130.8(c=0.500,MeOH)
152-2	4	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.56(1H,d,J=9.2Hz),1.71(1H,d,J=9.2Hz),1.90-2.01(2H,m),3.19-3.36(4H,m),3.61(1H,brs),3.65(1H,brs),3.78-4.17(4H,m),6.73(1H,dt,J=8.2,2.1Hz),6.90(1H,dt,J=4.4,3.9Hz),6.94(1H,dd,J=7.6,1.6Hz),7.31(1H,q,J=7.7Hz),8.26(1H,s),8.62(1H,brs);ESI+:416;[α]D:+120.00(c=0.310,MeOH)
153-1	4	NMR1:1.11-1.19(2H,m),1.55(1H,d,J=9.1Hz),1.70(1H,d,J=9.1Hz),1.91-1.99(2H,m),3.26(4H,brs),3.60(1H,brs),3.67(1H,brs),3.73(3H,s),3.78-4.64(4H,m),6.56(1H,dd,J=1.9,8.1Hz),6.68(1H,t,J=2.2Hz),6.70-6.75(1H,m),7.21(1H,t,J=8.1Hz),8.2(1H,s),8.40(1H,brs);ESI+:428;[α]D:-136.0(c=0.520,MeOH)
153-2	4	NMR1:1.11-1.19(2H,m),1.55(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.91-1.99(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.61(1H,brs),3.66(1H,brs),3.79(3H,s),3.85-4.16(4H,m),6.55(1H,dd,J=2.1,8.1Hz),6.68(1H,t,J=2.1Hz),6.72(1H,m),7.21(1H,t,J=8.1Hz),8.2(1H,s),8.39(1H,brs);ESI+:428;[α]D:+119.85(c=0.30,MeOH)
154	4	NMR1:1.29(4H,d,J=7.6Hz),1.79(4H,d,J=7.6Hz),3.13-3.23(3H,m),3.27-3.36(3H,m),3.68-3.75(2H,m),4.03-4.13(2H,m),6.97-7.03(1H,m),7.15(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.13(1H,t,J=7.6Hz),8.29(1H,s),8.36(1H,brs);ESI+:464/466
155	1	NMR1:1.58-1.86(8H,m),1.95-2.13(4H,m),2.22-2.50(6H,m),3.09-3.28(2H,m),3.62-3.92(2H,m),5.15(1H,s),7.84(1H,s);ESI+:480

[表 105]

Ex	Syn	Data
156	1	NMR1:1.41-1.82(18H,m),2.31(2H,t,J=6.3Hz),3.08-3.92(10H,m),4.10-4.22(1H,m),5.52(1H,d,J=7.8Hz),7.81(1H,s);ESI+:420
157	4	NMR1:1.17-1.35(4H,m),1.71-1.86(4H,m),3.15-3.35(5H,m),3.42(1H,brs),3.67-3.77(5H,m),4.04-4.1(2H,m),6.5(1H,dd,J=2.1,8.2Hz),6.6-6.65(2H,m),7.17(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,brs),8.31(1H,s);ESI+:442
158-1	4	NMR1:1.07-1.2(2H,m),1.42-1.62(8H,m),1.65-1.73(1H,m),1.78-1.87(7H,m),1.9-2(2H,m),2.21-2.27(2H,m),3.2-3.34(4H,m),3.55-4.1(6H,m),8.15(1H,s);ESI+:472
158-2	4	NMR1:1.07-1.2(2H,m),1.42-1.62(8H,m),1.65-1.73(1H,m),1.78-1.87(7H,m),1.9-2(2H,m),2.21-2.27(2H,m),3.2-3.34(4H,m),3.55-4.1(6H,m),8.15(1H,s);ESI+:472
159	4	NMR1:1.07-1.18(1H,m),1.20-1.30(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.94-2.07(2H,m),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.87(1H,s),3.88(3H,s),3.93(4H,brs),7.14-7.23(1H,m),7.25-7.34(1H,m),7.43-7.51(1H,m),8.02(1H,s),9.78(1H,brs);ESI+:446;[a] _D : -69.6(c=0.51,MeOH)
160	4	NMR1:1.09-1.17(1H,m),1.19-1.28(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),2.30(3H,s),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.85(1H,s),3.93(4H,brs),7.21-7.29(1H,m),7.39-7.45(1H,m),7.46-7.51(1H,m),8.00(1H,s),9.84(1H,brs);ESI+:430;[a] _D : -75.6(c=0.55,MeOH)
161	4	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.56(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.01(2H,m),2.22(3H,s),3.21-3.35(4H,m),3.60(1H,brs),3.68(1H,brs),3.77-4.16(4H,m),7.00-7.06(1H,m),7.08-7.15(2H,m),8.06(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:430
162	4	NMR1:1.11-1.21(2H,m),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.71(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.01(2H,m),3.21-3.33(4H,m),3.60(1H,brs),3.70(1H,brs),3.78-4.14(4H,m),3.82(3H,s),6.70-6.76(1H,m),6.97(1H,dd,J=7.6,2.6Hz),7.17(1H,ddJ=11.2,8.6Hz),8.14(1H,s),8.49(1H,brs);ESI+:446
163-1	5	NMR1:1.09-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.69(1H,d,J=9.0Hz),1.89-2.00(2H,m),3.18-3.34(4H,m),3.57(1H,brs),3.61(1H,brs),3.77-4.13(4H,m),7.37-7.46(3H,m),8.20(1H,s),8.64(1H,brs);FAB+:484
163-2	5	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.69(1H,d,J=9.0Hz),1.89-2.00(2H,m),3.18-3.34(4H,m),3.56(1H,brs),3.61(1H,brs),3.77-4.32(4H,m),7.37-7.45(3H,m),8.20(1H,s),8.62(1H,brs);FAB+:484

[表 106]

Ex	Syn	Data
164	4	NMR1:1.3(4H,d,J=9.6Hz),1.78(4H,d,J=8.4Hz),2.26(3H,d,J=1.6 Hz),3.18(3H,brs),3.31(2H,brs),3.4(1H,brs),3.7(2H,brs),4.08(2H, brs),6.9(2H,q,J=7.3Hz),7(1H,t,J=7.6Hz),7.98(1H,d,J=1.6Hz),8.0 7(1H,brs);ESI+:444;Temp:184.1
165	4	NMR1:1.31(4H,d,J=8.4Hz),1.79(4H,d,J=8.4Hz),2.23(3H,s),3.11 -3.47(6H,m),3.7(2H,brs),4.08(2H,brs),6.81-6.89(1H,m),6.92(1H, d,J=8Hz),7.14(1H,dd,J=8,11.2Hz),7.97(1H,d,J=2Hz),8.15(1H,br s);ESI+:444;Temp:172.9
166	4	NMR1:1.22-1.39(4H,m),1.72-1.90(4H,m),2.21(3H,s),3.13-3.39(5H,m),3.48(1H,brs),3.71(2H,brs),4.08(2H,brs),6.93-7.00(1H,m), 7.05(1H,dd,J=6.8,2.4Hz),7.09(1H,t,J=7.6Hz),8.17(1H,s),8.29(1 H,brs);ESI+:444
167	4	NMR1:1.23-1.38(4H,m),1.73-1.86(4H,m),2.26(3H,s),3.15-3.27(3H,m),3.27-3.42(3H,m),3.72(2H,brs),4.08(2H,brs),6.96(1H,dd,J =8.4,2.2Hz),7.09(1H,d,J=2.2Hz),7.24(1H,d,J=8.4Hz),8.29(1H,s), 8.40(1H,brs);ESI+:460/462;Temp:186.5
168	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.18-1.27(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1. 73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.9 0(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65-7.71(1H,m),8.07-8.1 3(1H,m),8.08(1H,s),9.69(1H,brs);ESI+:494;[a]D:-67.5(c=0.48, MeOH)
169	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.17-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1. 73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.8 9(1H,s),3.94(4H,brs),7.28(1H,d,J=7.8Hz),7.35(1H,dd,J=7.7,7.8 Hz),7.66(1H,d,J=7.7Hz),8.00(1H,s),8.11(1H,s),9.57(1H,brs);ESI +:476;[a]D:-72.7(c=0.44,MeOH)
170	4	NMR1:1.06-1.15(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1. 72(1H,dJ=8.9Hz),1.92-2.05(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.92 (1H,s),3.94(4H,brs),7.60(1H,d,J=8.9Hz),7.70(1H,dd,J=2.5,8.9Hz),8.13(1H,s),8.14(1H,d,J=2.5Hz),9.47(1H,brs);ESI+:466;[a]D:-7 4.4(c=0.48,MeOH)
171	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.18-1.28(1H,m),1.58(1H,dJ=9.0Hz),1. 72(1H,dJ=9.0Hz),1.92-2.05(2H,m),2.36(3H,s),3.29(4H,brs),3.55 (1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.40(1H,d,J=8.3Hz),7.48(1H,dd,J =1.8,8.3Hz),7.79(1H,s),8.06(1H,s),9.80(1H,brs);ESI+:446;[a]D:- 82.3(c=0.46,MeOH)
172	4	NMR1:1.06-1.25(2H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.05(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.92(1H,s),3.94(4H,b rs),7.50-7.58(2H,m),7.96-8.04(1H,m),8.13(1H,s),9.39(1H,brs);E SI+:450;[a]D:-79.1(c=0.54,MeOH)

[表 107]

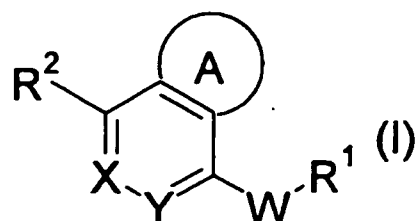
Ex	Syn	Data
173	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.15(1H,s),3.35(4H,brs),3.72(1H,s),3.72(4H,brs),7.41-7.49(1H,m),7.64(1H,ddd,J=2.8,4.2,8.8Hz),8.04(1H,dd,J=2.8,6.2Hz),8.11(1H,s),9.65(1H,brs);ESI+:508
174	4	NMR1:1.25-1.45(4H,m),1.75-1.90(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,brs),3.69(1H,s),3.79(4H,brs),7.28(1H,d,J=7.7Hz),7.35(1H,dd,J=7.7,8.1Hz),7.63(1H,d,J=8.1Hz),7.95(1H,s),8.14(1H,s),9.40(1H,brs);ESI+:490
175	4	NMR1:1.23-1.45(4H,m),1.74-1.90(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.68(1H,s),3.78(4H,brs),7.59(1H,d,J=8.8Hz),7.68(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.09(1H,d,J=2.4Hz),8.16(1H,s),9.28(1H,brs);ESI+:480
176	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.76-1.91(4H,m),2.35(3H,s),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.67(1H,s),3.79(4H,brs),7.37(1H,d,J=8.2Hz),7.5(1H,dd,J=1.4,8.2Hz),7.81(1H,brs),8.09(1H,s),9.24(1H,brs);ESI+:460
177	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.74-1.91(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.67(1H,s),3.77(4H,brs),7.50-7.55(1H,m),7.91-7.97(1H,m),7.96(1H,s),8.16(1H,s),9.18(1H,brs);ESI+:464
178	4	NMR1:1.24-1.46(4H,m),1.79-1.91(4H,m),2.30(3H,s),3.16(1H,s),3.35(4H,brs),3.73(1H,s),3.79(4H,brs),7.22-7.31(1H,m),7.36-7.44(1H,m),7.44-7.51(1H,dd,J=2.2,6.8Hz),8.02(1H,s),9.71(1H,brs);ESI+:444
179	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.74-1.90(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.67(1H,s),3.77(4H,brs),6.96-7.02(1H,m),7.65-7.68(1H,m),7.70(1H,d,J=2Hz),8.21(1H,s),9.25(1H,brs);ESI+:464;Temp:146
180	4	NMR1:1.24-1.41(4H,m),1.76-1.89(4H,m),3.13(1H,s),3.33(4H,brs),3.67(1H,s),3.78(4H,brs),7.18(1H,s),7.85(1H,s),7.86(1H,s),8.22(1H,s),9.30(1H,brs);ESI+:480

(產業上之可利用性)

因為屬於本發明醫藥有效成分的化合物，係對大麻鹼第二型受體具有強力的促效劑作用，且以其為基礎具有良好的藥理作用，因而本發明的醫藥組成物可使用為例如發炎性疾病、疼痛等關於大麻鹼第二型受體的疾病之預防或治療劑。

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物或其鹽，係式(I)所示化合物或其鹽；



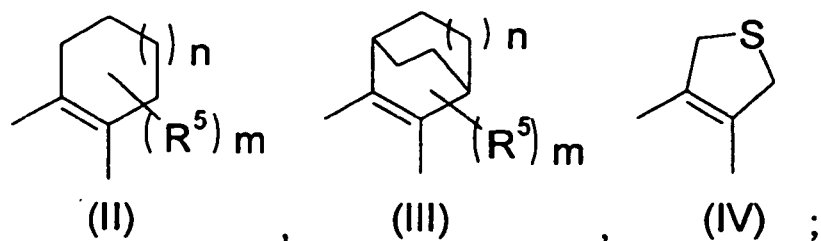
式中，

X 與 Y 係 CH、C-C₁₋₆ 烷基、或 N；但，X 與 Y 其中任一者係 N，W 係 -NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-、-O-、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-；

R¹ 係亦可被取代之環烷基、亦可被取代之芳基、亦可被取代之芳香族雜環、或亦可被取代之非芳香族雜環；

R² 係 -Z-NR³R⁴、或 -Z- 亦可被取代之在氮原子上具有鍵結基座的含氮非芳香族雜環；

A 部係式(II)、式(III)或式(IV)所示之基：



R³ 係 H、或 C₁₋₆ 烷基；

R⁴ 係被從 -OH、-O-C₁₋₆ 烷基、鹵素、環烷基、氰基、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、及 -O-鹵化 C₁₋₆ 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上之基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 係相同或互異的 C₁₋₆ 烷基或鹵素；

Z 係 -C(O)-、-CH₂- 或 -S(O)₂-；

m 係 0 至 10 之整數；及

n 係 0 至 2 之整數。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中， R^1 係亦可被從 D 群中選擇之 1 個以上的取代基所取代之環烷基、亦可被從 D 群中選擇之 1 個以上的取代基所取代之芳基、亦可被從 D 群中選擇之 1 個以上的取代基所取代之芳香族雜環、或亦可被從 D 群中選擇之 1 個以上的取代基所取代之非芳香族雜環；

R^2 係 -Z-NR³R⁴ 或 -Z- 亦可被從 D 群中選擇之 1 個以上的取代基所取代之在氮原子上具有鍵結基座的含氮非芳香族雜環；

D 群係：

(1) 鹵素；

(2) -OH 及 -SH；

(3) 氰基及硝基；

(4) 分別亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、-OH、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-鹵化 C₁₋₆ 烷基及鹵化 C₁₋₆ 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之環烷基、-O-環烷基、及 -C(O)-環烷基；

(5) 分別亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、-OH、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-鹵化 C₁₋₆ 烷基及鹵化 C₁₋₆ 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之芳基、-O-芳基、及 -C(O)-芳基；

(6) 分別亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、-OH、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-

鹵化 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之芳香族雜環、-O-芳香族雜環、及-C(O)-芳香族雜環；

(7)分別亦可被從 C_{1-6} 烷基、鹵素、-OH、-O- C_{1-6} 烷基、-O-鹵化 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之非芳香族雜環、-O-非芳香族雜環、及-C(O)-非芳香族雜環；

(8) C_{1-6} 烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O- C_{1-6} 烷基及-O-鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之-C(O)- C_{1-6} 烷基、-C(O)O- C_{1-6} 烷基、-NH-C(O)- C_{1-6} 烷基、-NH- C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-CONH- C_{1-6} 烷基及 CON(C_{1-6} 烷基)₂；

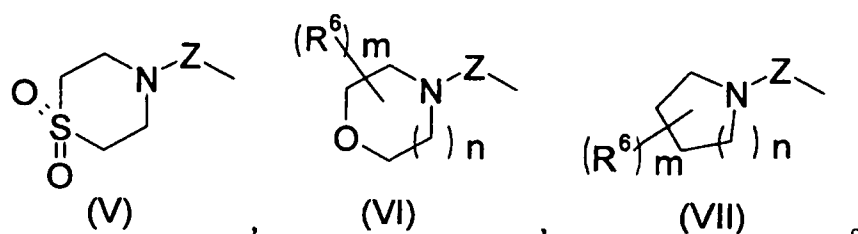
(9)NH₂、及 CONH₂；

(10) C_{1-6} 烷基部分分別亦可被從鹵素、-OH、-O- C_{1-6} 烷基、及-O-鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之-S- C_{1-6} 烷基、-S(O)- C_{1-6} 烷基、及-S(O)₂- C_{1-6} 烷基；以及

(11)分別亦可被從上述(1)~(10)所記載取代基中選擇之 1 個以上的基所取代之 C_{1-6} 烷基、及-O- C_{1-6} 烷基。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中， R^2 係式(V)、式(VI)或式(VII)所示基(於此，m 係相同或互異的 0 至 10 之整數；及 n 係相同或互異的 0 至 2 之整數)，式中， R^6

係相同或不同之亦可被從-OH、-O-C₁₋₆ 烷基、鹵素、環烷基、
 氰基、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基及-O-
 鹵化 C₁₋₆ 烷基中選擇之 1 個以上的基所取代之 C₁₋₆ 烷基，或
 者-OH、-O-C₁₋₆ 烷基、鹵素、環烷基、氰基、-O-C₁₋₆ 伸烷
 基-OH、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基或-O-
 鹵化 C₁₋₆ 烷基；



4.如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽，其中，R² 係式
 (V)或式(VI)所示之基，Z 係-C(O)-，W 係-NH 或-O-，A 部
 係式(II)或式(III)所示之基。

5.如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，X 係
 CH；Y 係 N；R¹ 係 i)亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素及 OH 所構
 成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之環烷基，或 ii)亦可
 被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、鹵化 C₁₋₆ 烷基、及-O-鹵化 C₁₋₆ 烷基
 所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之芳基；A 部係式
 (II)所示之基；n 係 0 或 1，且 m 係 0；以及式(VI)的 n 係 1
 或 2，且 m 係 0。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物或其鹽，其中，式(II)
 的 n 係 0；式(VI)的 n 係 1；R¹ 係亦可被從鹵素、-O-鹵化
 C₁₋₆ 烷基、及鹵化 C₁₋₆ 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的

基所取代之苯基。

7.如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，X 係 CH；Y 係 N； R^1 係 i)亦可被從 C_{1-6} 烷基、鹵素及 OH 所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之環烷基，ii)亦可被從 C_{1-6} 烷基、鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、及-O-鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之芳基，或 iii)亦可被從 C_{1-6} 烷基、鹵素及-OH 所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之非芳香族雜環；A 部係式(III)所示之基；n 係 0 或 1，且 m 係 0；式(VI)的 n 係 1 或 2，且 m 係 0。

8.如申請專利範圍第 7 項之化合物或其鹽，其中， R^1 係亦可被從鹵素、-O-鹵化 C_{1-6} 烷基、及鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之苯基； R^2 係式(V)；W 係 -NH-。

9.如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，X 係 N；Y 係 CH； R^1 係 i)亦可被從鹵素及-OH 所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之環烷基，或 ii)亦可被從 C_{1-6} 烷基、鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、及-O-鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之芳基；A 部係式(II)所示基；n 係 1，且 m 係 0；式(VI)的 n 係 1，且 m 係 0。

10.如申請專利範圍第 9 項之化合物或其鹽，其中， R^1 係亦可被從鹵素及鹵化 C_{1-6} 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之苯基；Z 係-C(O)-； R^2 係式(V)。

11.如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，X 係 N；Y 係 CH；R¹ 係 i)亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、及 OH 所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之環烷基，或 ii)亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、鹵化 C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-鹵化 C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、氰基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)O-C₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH-C₁₋₆ 烷基、及 -N(C₁₋₆ 烷基)₂ 所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之芳基；A 部係式(III)所示之基；n 係 0 或 1，且 m 係 0；式(VI)的 n 係 1，R⁶ 係 -C₁₋₆ 伸烷基-OH，且 m 係 0 或 1。

12.如申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中，式(III)的 n 係 1；R¹ 係亦可被從 C₁₋₆ 烷基、鹵素、及 -O-鹵化 C₁₋₆ 烷基所構成群組中選擇之 1 個以上的基所取代之苯基；R² 係式(V)。

13.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，化合物係：

{1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{4-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

咪啉-4-基(1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基)甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基){4-[3-(三氟甲基) 苯氧基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基}甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基)(4-{[3-(三氟甲基) 苯基] 胺基}-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基)甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基){1-[3-(三氟甲基) 苯氧基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-4-基}甲酮、

{4-[(3- 氯苯基) 胺基]-5,6,7,8- 四氫-5,8- 乙橋異喹啉-1-基}(1,1- 二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3- 氯苯基) 胺基]-5,6,7,8- 四氫-5,8- 乙橋異喹啉-4-基}(1,1- 二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基)(1-{[3-(三氟甲基) 苯基] 胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基)甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基)(4-{[3-(三氟甲氧基) 苯基] 胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基)甲酮、

{4-[(3,4- 二氟苯基) 胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}(1,1- 二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3- 氯-4- 氟苯基) 胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基}(1,1- 二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基)(1-{[3-(三氟甲氧基) 苯基] 胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮、

(1,1- 二氧化硫代咪啉-4- 基)(1-{[4- 氟-3-(三氟甲基) 苯基] 胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮、

{1-[(3-氯苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

{1-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){4-[(2-氯-3-甲基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}甲酮、

(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基){4-[(2-氯-5-甲基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}甲酮、

{4-[(3-氯-4-甲基苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-1-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮、或

{1-[(3-氯-5-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮。

14.一種醫藥組成物，係含有申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽、以及製藥學上容許的賦形劑。

15.一種疾病之治療用醫藥組成物，係含有申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，且該疾病係關於大麻鹼第二型受體。

16.如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中，關於大麻鹼第二型受體的疾病係發炎性疾病。

17.如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中，關於大麻鹼第二型受體的疾病係疼痛。

18.一種申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽的使用，係

用以製造關於大麻鹼第二型受體之疾病的治療用醫藥組成物。

19.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係{1-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮。

20.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮。

21.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮。

22.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係{1-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮。

23.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係(-)-{1-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽。

24.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係(-)-(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽。

25.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係(-)-(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)(1-{[4-氟-3-(三氟甲基)

苯基]胺基}-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋異喹啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽。

26.如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中，化合物係{1-[(3,4-二氟苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋異喹啉-4-基}(1,1-二氧化硫代咪啉-4-基)甲酮 1 鹽酸鹽。