公告本

發明專利說明書

A61K	31/538	2006.01
A61K	31/4523	2006.01
A61K	31/5415	2006.01
C07D	413/12	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	401/12	2006.01
C07D	417/12	2006.01
A61P	9/12.	2006.01

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號：97149927

※ 申請日期：97. 12. 19　　※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

雜雙環衍生物

HETEROBICYCLIC DERIVATIVES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

日商大日本住友製藥股份有限公司

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

多田　正世

TADA, MASAYO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國大阪府大阪市中央區道修町2丁目6番8號

6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-8524, JAPAN

國　籍：（中文/英文）

日本　JAPAN

三、發明人：（共 10 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 中平　博之
   NAKAHIRA, HIROYUKI
2. 井熊　洋平
   IKUMA, YOHEI
3. 福田　展久
   FUKUDA, NOBUHISA
4. 吉田　耕三
   YOSHIDA, KOZO
5. 木村　英憲
   KIMURA, HIDENORI
6. 末次　聖
   SUETSUGU, SATOSHI
7. 房野　曉
   FUSANO, AKIRA
8. 澤村　潔人
   SAWAMURA, KIYOTO
9. 池田　淳哉
   IKEDA, JUNYA
10. 中井　良雄
    NAKAI, YOSHIO

國　籍：（中文/英文）

1. 日本　JAPAN
2. 日本　JAPAN
3. 日本　JAPAN
4. 日本　JAPAN
5. 日本　JAPAN
6. 日本　JAPAN
7. 日本　JAPAN
8. 日本　JAPAN
9. 日本　JAPAN
10. 日本　JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2007年12月19日；特願2007-328087

2. 日本；2008年08月06日；特願2008-202960

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種可用作醫藥之衍生物。更詳細而言，係關於一種可有效用作腎素抑制劑之雜雙環衍生物。進而關於一種以可有效用作腎素抑制劑之雜雙環衍生物作為有效成分的高血壓治療劑。

【先前技術】

腎素-血管緊張素(RA)系統係維持血壓或體內之電解質平衡的重要之荷爾蒙系統，其在高血壓、鬱血性心衰竭、腎病等循環系統疾病之發病或進展中亦產生重要作用。

作為RA系統之重要成分的腎素係主要自腎臟分泌至血液中之天冬胺酸蛋白酶，其可特異性分解肝臟中所產生之血管緊張素原，而產生血管緊張素I。血管緊張素I可被存在於肺或血管內皮細胞中之血管緊張素轉化酶(ACE)轉化為血管緊張素II。血管緊張素II可使血管收縮，並且刺激腎上腺而促進醛固酮之分泌。醛固酮作用於腎臟，而使鈉留存且將鉀排泄。該等之級聯會導致血壓上升(非專利文獻1)。

近年來，有文獻指出心臟、血管、腎臟、腎上腺、脂肪等末梢組織或中樞組織等之局部亦具有RA系統之成分，進而作為新穎成分之腎素(腎素原)受體在局部RA系統之活性化方面可能產生重要作用(非專利文獻2)，業界正認識到局部(組織)RA系統之重要性。有文獻指出，對於與短期之循環調節相關之循環RA系統，組織RA系統由於長期引發

心臟、腎臟、血管等各種器官之重塑，可能會導致心臟肥大、動脈硬化、腎病等器官病(非專利文獻3)。

作為抑制RA系統之藥劑，可列舉ACE抑制藥及血管緊張素II受體拮抗藥(ARB)，已證明該等藥劑(尤其是前者)不僅可用作高血壓之治療藥，亦可用作心衰竭及糖尿病性腎病等心血管系疾病及腎疾病之治療藥，現已廣泛地被應用於臨床(非專利文獻4、非專利文獻5)。

抑制RA系統之階段有複數個，其中腎素位於RA系統之最上游，控制本級聯之速率，因此抑制腎素在理論上係極有吸引力之方法(非專利文獻6、非專利文獻7)。實際上，近年來所開發出之作為腎素抑制藥的阿利吉侖(Aliskiren)在以高血壓患者為對象之臨床試驗中，表現出顯著抑制血漿腎素活性，而可與其他RA系統抑制藥匹敵之優異降壓效果(非專利文獻8、非專利文獻9、非專利文獻10)。

現報告有各種腎素抑制劑，例如專利文獻1及專利文獻2中報告有具有哌啶環之衍生物作為腎素抑制劑較有效的情況。專利文獻3中報告有具有吡咯啶環之衍生物作為腎素抑制劑較有效的情況。該等文獻中所揭示之化合物在結構上之特徵均為：具有哌啶環及吡咯啶環之3位經由羰基或亞甲基鏈而與胺基相鍵結之部分結構。然而，以3-(取代(苯并噁呻酮-6-基)羰基胺基)哌啶等作為基本骨架之化合物群可用作腎素抑制劑的情況尚不為眾人所知。

[非專利文獻1] Nat Rev Drug Discov. 1 (8) : p.621-36 (2002年)

[非專利文獻2] Curr Hypertens Rep. 6 (2): p.129-32 (2004年)

[非專利文獻3] Physiol. Rev. 86: p.747-803, (2006年)

[非專利文獻4] Curr Diab Rep. 6 (1): p.8-16, (2006年)

[非專利文獻5] J Hypertens Suppl. 23 (1): S9-17, (2005年)

[非專利文獻6] J Exp Med. 106 (3): p.439-53, (1957年)

[非專利文獻7] J Am Soc Nephrol 16: p.592-599 (2005年)

[非專利文獻8] Hypertension 42 (6) : p.1137-43, (2003年)

[非專利文獻9] Circulation 111 (8) : p. 1012-8, (2005年)

[非專利文獻10] J Hypertens. 24 (Suppl 4): S82.Abstract P4. 269, (2006年)

[專利文獻1]國際公開第06/069788號手冊

[專利文獻2]國際公開第06/094763號手冊

[專利文獻3]國際公開第06/066896號手冊

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種具有優異之腎素抑制活性的新穎化合物。

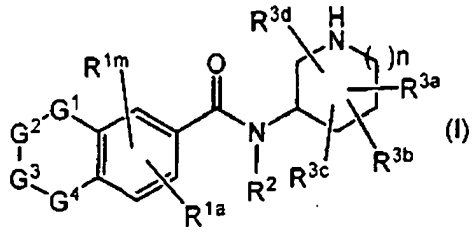
[解決問題之技術手段]

本發明者等為實現上述課題而進行潛心研究，結果發現：下述化合物或其藥學上所容許之鹽(以下視需要而簡稱為本發明化合物)具有優異之腎素抑制作用，從而完成本發明。

即，本發明係如下內容。

項1：式(I)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化1]



[式中，R^{1a}為鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{3-6}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{1-6}烷基硫基、可經取代之C_{6-10}芳基硫基、可經取代之C_{1-6}烷基磺醯基、可經取代之C_{1-6}烷氧基、可經取代之C_{3-6}環烷氧基、可經取代之C_{5-6}環烯氧基、可經取代之胺基、可經取代之胺基羰基、可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基、可經取代之C_{1-4}烷基羰基、可經取代之C_{6-10}芳基羰基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{6-10}芳基氧基、可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基、或可經取代之5~10員之單環式或者多環式雜芳基；

R^{1m}為氫原子、鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{3-6}環烷氧基；

G^1、G^2、G^3及G^4為下述(i)~(iv)中之任一項(其中，

(i) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4為$-C(R^{1x})(R^{1y})-$、$-SO_2-$、氧原子、硫原子、或不存在；

(ii) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，C^3為$-N(R^{1b})-$，及G^4不存在(G^1及G^3中之R^{1b}分別獨立)；

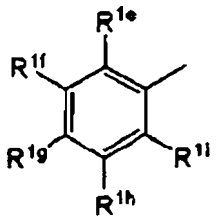
(iii) G^1為氧原子，G^2為$-CH_2-$，G^3為氧原子，及G^4不存在；或

(iv) G^1為氧原子，G^2為$-CH_2-$，G^3為$-CH_2-$，及G^4為氧原子)；

R^{1b}為可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基；

R^{1c}及R^{1d}分別獨立，可相同或不同，為氫原子、鹵素原子、羥基、羧基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{3-6}環烷基、可經取代之胺基羰基、可經取代之飽和雜環基、可經取代之C_{1-6}烷氧基、可經取代之C_{3-6}環烷氧基、可經取代之胺基羰基、可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基、可經取代之C_{1-4}烷基羰基、可經取代之C_{6-10}芳基羰基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、氰基、可經取代之C_{6-10}芳基氧基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基氧基、可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、可經取代之胺基、可經取代之飽和雜環氧基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基、或下述式所表示之基團：

[化2]



(其中，

R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同或不同，為氫原子、鹵素原子、氰基、C_{1-4}烷基(該基團可經5員或者6員之飽和雜環氧基、C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}烷氧基取代)、或1~3個氟原子取代)、C_{1-4}烷氧基(該基團可經1~3個鹵素原子、C_{1-4}烷氧基或C_{1-6}烷基胺基羰基取代)、C_{3-6}環烷氧基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、5員或者6員之飽和雜環氧基、C_{1-6}烷基胺基羰基、羥基、或C_{1-4}烷氧基磺醯基，

或者R^{1e}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立為氫原子，R^{1f}及R^{1g}可一併成為縮合環)，或者R^{1c}及R^{1d}可一併成為下述式所表示之基團：

[化3]

(其中，D為氧原子、硫原子、$-SO_2-$、$-NR^5-$、$-NR^5CO-$、$-NR^5SO_2-$、$-NR^5CONR^5-$、$-CH(R^6)-$、或$-CH(R^6)CH_2-$，R^5為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基、可經取代之C_{1-4}烷基磺醯基、或可經取代之C_{6-10}芳基磺醯基，R^6為氫原子、鹵素原子、可經取代之C_{1-6}烷氧基、可經取代之C_{3-6}環烷氧基、可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基、或可經取代之胺基羰基氧基，p及q分別獨立，可相同或不同，為0、1或2)；

R^{1x}及R^{1y}分別獨立，可相同或不同，為氫原子、鹵素原子、或C_{1-4}烷基，或者R^{1x}及R^{1y}可一併成為下述式所表示

之基團：

[化4]

(其中，R^{1z}為氫原子、鹵素原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，r為1、2、3或4)；

R^2為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及R^{3d}分別獨立，可相同或不同，為鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、或基團：-A-B

(其中，A為單鍵、$-(CH_2)_sO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sSO_2-$、$-(CH_2)_sCO-$、$-(CH_2)_sCOO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$、$-(CH_2)_sN(R^4)COO-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sO-CO-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$、或$-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$，B為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基、或可經取代之飽和雜環基(A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$、及$-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$

之情形時，R^4與B亦可一併鍵結成環))，或者R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}中之任意2個為氫原子，剩餘2個一併與雜環形成橋接環；

R^4為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

s為0、1或2(A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$之情形時，s為0或2；A為$-(CH_2)_sCON(R^4)-$之情形時，s為1或2)；

n為0、1或2]。

項2：如項1之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^1、G^2、G^3及G^4為下述(i)或(ii)(其中，(i)G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4為$-C(R^{1x})(R^{1y})-$、$-SO_2-$、氧原子、硫原子、或不存在；或

(ii) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，G^3為$-N(R^{1b})-$，及G^4不存在)。

項3：如項1之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4為$-CH_2-$、$-C(CH_3)(CH_3)-$、$-SO_2-$、氧原子、或硫原子。

項4：如項3之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^4為氧原子。

項5：如項3之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^4為硫原子。

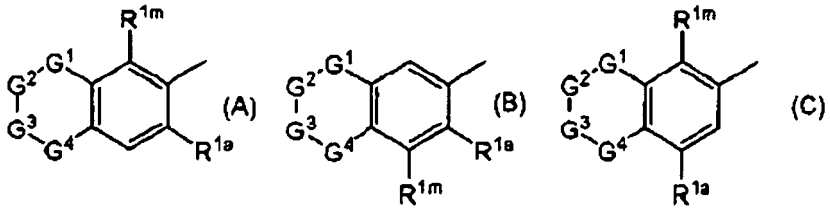
項6：如項3之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^4為$-CH_2-$。

項7：如項2之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^4不存在。

項8：如項2之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-N(R^{1b})-，及G^4不存在。

項9：如項1~項8中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}及R^{1m}可取代在下述式(A)~(C)所表示之任一鍵結位置：

[化5]



項10：如項1~項9中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}係選自由

1：鹵素原子；

2：氰基；

3：C_{1-6}烷基(該基團可經

(a) 1~3個氟原子、

(b) C_{1-4}烷氧基、或

(c) C_{3-6}環烷氧基取代)；

4：C_{1-6}烷氧基(該基團可經

(a) 1~3個氟原子、或

(b) C_{3-6}環烷氧基取代)；

5：C_{3-6}環烷基；

6：C_{3-6}環烷氧基(該基團可經

(a) 1~3個氟原子、或

(b) C_{1-4}烷氧基取代)；及

7：5員~6員之雜芳基(該基團可經C_{1-4}烷基所取代)所組成群中的1個基團。

項11：如項1~項10中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}為鹵素原子、氰基、可經1~3個氟原子取代之C_{1-6}烷基、或C_{1-6}烷氧基。

項12：如項11之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}為可經1~3個氟原子取代之C_{1-6}烷基。

項13：如項1~項12中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1m}為氫原子、鹵素原子、或C_{1-6}烷氧基。

項14：如項13之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1m}為氫原子。

項15：如項1~項14中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為

1：C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a)羥基、

(b) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個氟原子、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(c)氰基、

(d)三氟甲基、

(e)三氟甲氧基、

(f) C_{3-6}環烷基(可經如下者取代：1~2個氟原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基)、

(g) C_{3-6}環烷氧基、

(h)甲醯胺基、

(i) C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、

(j) N-(C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基、

(k) C_{3-6}環烷基羰基胺基、

(l) (C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基)羰基胺基、

(m) C_{1-4}烷基硫基羰基胺基、

(n) C_{1-4}烷氧基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、

(o) N-(C_{1-4}烷氧基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基、

(p)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基氧基、

(q) C_{1-6}烷基胺基羰基(可經1~3個氟原子取代)、

(r)二(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(s) C_{3-6}環烷基胺基羰基、

(t) C_{1-6}烷基胺基羰基胺基、

(u) C_{1-6}烷基胺基硫基羰基胺基、

(v) C_{1-4}烷基羰基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(w) C_{1-4}烷基羰基氧基、

(x) C_{1-4}烷氧基羰基、

(y) C_{1-6}烷基磺醯基、

(z) C_{1-4}烷基磺醯胺基、

(aa) 5員或者6員之飽和雜環、

(ab)羧基、及

(ac) C_{1-6}烷基胺基(該烷基可經1~3個氟原子取代)所組成群中的1個基團取代)；

2：C_{2-6}烯基(該基團可經鹵素原子取代)；

3：C_{2-6}炔基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)；

4：5員~6員之雜芳基C_{1-4}烷基；或

5：C_{3-6}環烷基。

項16：如項1~項15中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、或C_{1-4}烷氧基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基；或5員~6員之雜芳基C_{1-4}烷基。

項17：如項16之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-6}烷氧基取代之C_{1-6}烷基。

項18：如項17之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為3-甲氧基丙基。

項19：如項17之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為4-甲氧基丁基。

項20：如項16之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)取代之C_{1-6}烷基。

項21：如項20之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為2-(乙基羰基胺基)乙基。

項22：如項20之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為2-(二-氟乙醯基胺基)乙基。

項23：如項16之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-4}烷氧基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基。

項24：如項23之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為2-(甲氧基羰基胺基)乙基。

項25：如項1~項24中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}為氫原子、鹵素原子、或可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基。

項26：如項1~項25中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}為氫原子、或C_{1-6}烷基。

項27：如項26之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}為C_{1-6}烷基。

項28：如項1~項27中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為選自由

1：氫原子；

2：鹵素原子；

3：氰基；

4：C_{2-6}烯基(可經C_{6-10}芳基取代，其中該C_{6-10}芳基可經C_{1-4}烷氧基取代)；

5：C_{2-6}炔基(可經C_{6-10}芳基取代，其中該C_{6-10}芳基可經C_{1-4}烷氧基取代)；

6：C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a) 1~3個鹵素原子、

(b)氰基、

(c) C_{3-6}環烷基(該基團可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(d)羥基、

(e) C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

鹵素原子、

氰基、

C_{3-6}環烷氧基(可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基取代)、

單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基、

C_{1-6}烷基磺醯基、

胺基羰基，該胺基羰基可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代、

C_{1-4}烷基羰基、

5員~7員之環狀胺基羰基、

羥基、

C_{1-4}烷氧基、

5員或者6員之飽和雜環、或

C_{1-4}烷氧基羰基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(f) C_{3-6}環烷氧基(該基團可經C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷氧基取代)取代)、

(g) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由鹵素原子、氰基、及C_{1-4}烷氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(h)單-或者二-取代胺基(該基團可經選自由

C_{1-6}烷基、

C_{3-6}環烷基、

C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基(可經胺基羰基取代)、

C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基、

C_{1-4}烷基羰基、

C_{3-6}環烷基羰基(可經C_{1-4}烷基磺醯胺基取代)、

5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷基取代)、

5員或者6員之飽和雜環羰基、

5員或者6員之飽和雜環氧基羰基、

5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基羰基、及

C_{1-4}烷基磺醯基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(i) 5員~7員之環狀胺基(可經選自由C_{1-4}烷基、C_{7-14}芳烷基、及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)、

(j)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(k)4員~7員之環狀胺基羰基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(l)單-或者二-取代胺基羰基氧基(該胺基可經選自由

C_{1-6}烷基(可經5員或者6員之飽和雜環取代)、

C_{3-6}環烷基(可經羥基取代)、及

5員或者6員之飽和雜環所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(m) 5員~7員之環狀胺基羰基氧基(可經1~2個氟原子取代)、

(n) 5員~7員之環狀胺基羰基C_{1-4}烷氧基、

(o)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基C_{1-4}烷氧基、

(p) 5員或者6員之飽和雜環(可經選自由C_{1-4}烷基及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之基團取代)、

(q) 5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(r) 5員或者6員之飽和雜環氧基(可經選自由C_{1-4}烷基及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(s)單-或者二-C_{1-4}烷基胺基磺醯基、

(t)羧基、

(u) C_{1-4}烷氧基羰基、

(v) C_{6-10}芳基羰基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(w) C_{1-4}烷氧基羰基胺基、

(x) C_{6-10}芳基氧基羰基胺基(可經鹵素原子取代)、

(y) 5員或者6員之單環式芳基氧基羰基胺基、及

(z) N-(C_{1-4}烷基胺基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)；

7：C_{3-10}環烷基(該基團可經

(a)鹵素原子、

(b)羥基、或

(c) C_{1-4}烷氧基取代)；

8：C_{7-14}芳烷基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b)氰基、

(c)羥基、

(d) C_{1-4}烷氧基、及

(e)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基所組成群中的相同種

類或不同種類之1~3個基團取代)；

9：C_{1-6}烷氧基(該基團可經

(a) C_{1-4}烷氧基羰基胺基、

(b) N-(C_{1-6}烷基磺醯基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(c)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、或

(d) 5員~7員之環狀胺基羰基取代)；

10：C_{3-6}環烷氧基；

11：C_{7-14}芳烷基氧基(可經C_{1-4}烷氧基取代)；

12：單-或者二-取代胺基羰基(該胺基可經可經5員或者6員之飽和雜環取代之C_{1-6}烷基取代)；

13：5員~7員之環狀胺基羰基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b) C_{1-4}烷氧基、及

(c)可經鹵素原子取代之C_{6-10}芳基所組成群中之基團取代)；

14：飽和雜環基(該基團可經選自由

(a) C_{1-4}烷基、

(b)可經1~3個鹵素原子取代之C_{6-10}芳基、及

(c)側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)；

15：飽和雜環氧基(該基團可經C_{1-4}烷氧基羰基、或C_{1-4}烷基羰基取代)；

16：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b)可經1~3個氟原子取代之C_{1-4}烷基、及

(c) C_{1-4}烷氧基(可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基取代)

所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)；

17：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基；

18：胺基(該胺基可經

(a) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基(可經胺基羰基取代)、

(b) C_{1-4}烷基羰基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

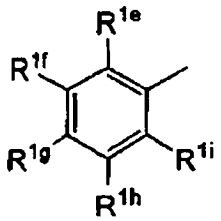
(c) C_{3-6}環烷基羰基(可經C_{1-4}烷基磺醯胺基取代)、或

(d) 5員或者6員之飽和雜環氧基羰基取代)；

19：羥基、及

20：下述式所表示之基團：

[化6]



所組成群中的1個基團。

項29：如項1~項28中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為選自由

1：氫原子；

2：鹵素原子；

3：C_{1-6}烷基(該基團可經

(a) 1~3個鹵素原子、

(b)羥基、

(c) C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

羥基、

C_{1-4}烷氧基、

5員或者6員之飽和雜環、及

C_{1-4}烷氧基羰基所組成群中之1~2個基團取代)、

(d) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由氰基及C_{1-4}烷氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(e) C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、

(f)(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)胺基羰基氧基、或

(g) 5員~7員環狀胺基羰基氧基取代)；

4：胺基羰基；

5：單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基；

6：N-(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基；

7：5員~7員之環狀胺基羰基；

8：可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{7-14}芳烷基；

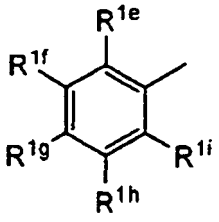
9：5員或者6員之飽和雜環基；

10：C_{3-6}環烷基；

11：C_{3-6}環烷氧基；及

12：下述式所表示之基團：

[化7]



所組成群中的1個基團。

項30：如項1~項29中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為可經選自由

1：鹵素原子、

2：羥基、

3：C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

(a)羥基、

(b) C_{1-4}烷氧基、

(c) 5員或者6員之飽和雜環、及

(d) C_{1-4}烷氧基羰基所組成群中的1~2個基團取代)、

4：C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由氰基及C_{1-4}烷氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

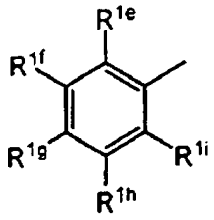
5：C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、

6：(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)胺基羰基氧基、及

7：5員~7員環狀胺基羰基氧基所組成群中的1個基團取代之C_{1-6}烷基。

項31：如項1~項29中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為下述式所表示之基團：

[化8]



項32：如項1~項31中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同亦

可不同，係

1：氫原子、

2：鹵素原子、

3：氰基、

4：C_{1-4}烷基(該基團可經

(a) 5員或者6員之飽和雜環氧基、

(b) C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}環烷氧基取代)、或

(c) 1~3個氟原子取代)、

5：C_{1-4}烷氧基(該基團可經

(a) 1~3個鹵素原子、

(b) C_{1-4}烷氧基、或

(c) C_{1-6}烷基胺基羰基取代)、

6：C_{3-6}環烷氧基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)、

7：5員或者6員之飽和雜環氧基、

8：C_{1-6}烷基胺基羰基、

9：羥基、或

10：C_{1-4}烷氧基磺醯基。

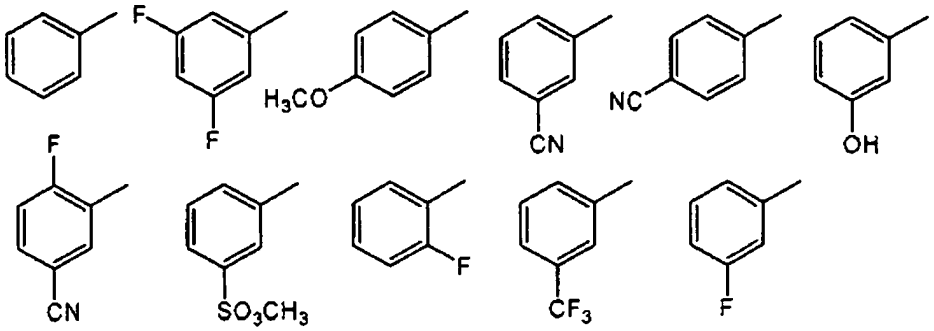
項33：如項1~項32中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同亦可不同，為選自由氫原子、鹵素原子、氰基、可經1~3個氟原子取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羥基、及C_{1-4}烷氧基磺醯基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團。

項34：如項1~項33中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同亦

可不同，為氫原子、鹵素原子、或C_{1-4}烷氧基。

項35：如項1~項33中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為選自下述式所表示之群中的任意基團：

[化9]



項36：如項1~項24中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}及R^{1d}一併成為下述式所表示之基團：

[化10]

項37：如項36之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^5為氫原子、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷基磺醯基、或C_{6-10}芳基磺醯基。

項38：如項36之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^6為氫原子、鹵素原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷氧基、可經選自由氟原子及氰基所組成群中的1~3個基團取代之C_{7-14}芳烷基氧基、或可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代之胺基羰基氧基。

項39：如項36~項38中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中D、p及q係

(i) D為氧原子，p及q相同，為2；

(ii) D為-CH_2-，p及q相同，為1或2；或

(iii) D為-CH_2CH_2-，p及q相同，為0或1。

項40：如項1~項39中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^2為選自由可經C_{3-6}環烷基取代之C_{1-6}烷基(該C_{1-6}烷基可經1~3個鹵素原子取代，該C_{3-6}環烷基可經鹵素原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)；可經鹵素原子或C_{1-4}烷基取代之C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基；及可經鹵素原子取代之C_{7-10}芳烷基所組成群中的1個基團。

項41：如項40之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^2為C_{1-6}烷基。

項42：如項41之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^2為異丙基。

項43：如項1~項42中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}分別獨立為基團：-A-B(其中，A為單鍵、-$(CH_2)_sO$-、-$(CH_2)_sN(R^4)$-、-$(CH_2)_sCOO$-、-$(CH_2)_sN(R^4)CO$-、-$(CH_2)_sN(R^4)SO_2$-、-$(CH_2)_sN(R^4)COO$-、-$(CH_2)_sOCON(R^4)$-、-$(CH_2)_sCON(R^4)$-、或-$(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)$-，B為

1：氫原子；

2：C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b) C_{3-6}環烷基(該基團可經選自由鹵素原子、羥基、C_{1-4}烷氧基及C_{3-6}環烷基羰基胺基所組成群中的相同種類或不

同種類之1~2個基團取代)、

(c)羥基、

(d) C_{1-4}烷氧基、

(e)羧基、

(f) C_{1-4}烷氧基羰基、

(g)飽和雜環(該環可經選自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基胺基、及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(h)胺基羰基(胺基可經C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、或C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基取代)、及

(i) 5員~7員之環狀胺基(該基團可經選自由可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基取代之C_6芳基，可經1~3個鹵素原子取代之C_6芳基氧基及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)；

3：C_{2-6}烯基(該基團可經

(a)氟原子、或

(b) C_{1-6}烷基取代)；

4：C_{3-10}環烷基(該基團可經

(a)鹵素原子、

(b)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、

(c)羥基、或

(d) C_{1-4}烷氧基取代)；

5：C_6芳基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b) C_{1-4}烷基(該C_{1-4}烷基可經選自由

5員~7員之環狀胺基(可經C_6芳基取代，其中該C_6芳基可經1~3個鹵素原子取代)、

單-C_{1-6}烷基胺基(該C_{1-6}烷基可經C_6芳基氧基取代，其中該C_6芳基氧基可經1~3個鹵素原子取代)、

5員或者6員之飽和雜環胺基(該飽和雜環可經C_6芳基取代)、

5員或者6員之飽和雜環氧基(該飽和雜環可經C_6芳基或5員~10員之單環式或者多環式雜芳基取代)、

C_6芳基氧基(可經選自由鹵素原子及C_{1-4}烷基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

C_{1-4}烷氧基、及

C_{3-6}環烷氧基所組成群中的1個基團取代)、

(c) C_{1-4}烷氧基(該C_{1-4}烷氧基可經選自由

C_{1-4}烷氧基、

C_6芳基氧基(可經C_{1-4}烷基或1~3個鹵素原子取代)、

C_{3-6}環烷基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

苯基胺基(該苯基可經1~3個鹵素原子取代)、及

C_{7-10}芳烷基氧基(可經1~3個鹵素原子取代)所組成群中的1個基團取代)、

(d) C_6芳基氧基(該基團可經選自由

鹵素原子、

氰基、

C_{1-4}烷基、及

C_{1-4}烷氧基所組成群中之1~3個基團取代)、

(e) C_{7-10}芳烷基氧基(可經選自由鹵素原子及C_{1-4}烷氧基所組成群中之1~3個基團取代)、

(f) 5員~7員之環狀胺基(該環可經

(C_{1-6}烷基)(苯基羰基)胺基、或

C_6芳基氧基(可經選自由鹵素原子及可經羥基取代之C_{1-4}烷基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)取代)、

(g) 5員或者6員之飽和雜環氧基(該環可經

C_6芳基，該C_6芳基可經1~3個鹵素原子取代、

5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、

5員或者6員之飽和雜環羰基、或

側氧基取代)、

(h) 5員或者6員之單環式雜芳基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(i) 5員~7員之環狀胺基羰基(可經C_6芳基氧基取代，其中該C_6芳基氧基可經1~3個鹵素原子取代)、

(j) 5員~7員環狀胺基羰基氧基(可經C_6芳基取代)、及

(k) C_6芳基所組成群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)；

6：C_{7-14}芳烷基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b)氰基、

(c) C_{1-4}烷基、

(d)羥基、

(e) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個氟原子取代)、

(f) C_{3-6}環烷氧基(可經1~2個鹵素原子取代)、

(g) C_{1-4}烷氧基羰基、

(h)胺基羰基、

(i) C_{6-10}芳基(可經1~3個鹵素原子取代)及

(j) C_{1-4}烷基磺醯基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)；

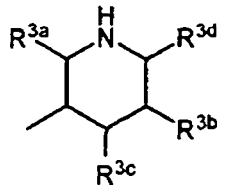
7：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基(該基團可經鹵素原子取代)；

8：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基(該基團可經鹵素原子、或C_{1-4}烷基(可經1~3個氟原子取代)取代)；及

9：飽和雜環基(該基團可經C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷氧基取代)取代)所組成群中的1個基團(其中，A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、及$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$之情形時，R^4與B亦可一併鍵結成環))。

項44：如項1~項42之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}在所表示之取代位置鍵結哌啶環：

[化11]



項45：如項44之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}及R^{3d}均為基團：-A-B(其中，A為單鍵，B為氫原子)；

R^{3c}為基團：-A-B(其中，A為單鍵、或$-(CH_2)_sO-$，B為氫原子、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基)。

項46：如項45之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3c}為基團：-A-B(其中，A為單鍵，B為可經取代之C_{6-10}芳基)。

項47：如項46之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中B為可經取代之C_{6-10}芳基、或可經取代之C_{7-14}芳烷基。

項48：如項45之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3c}為基團：-A-B(其中，A為$-(CH_2)_sO-$，B為氫原子、可經取代之C_{6-10}芳基、或可經取代之C_{7-14}芳烷基)。

項49：如項44之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3c}及R^{3d}均為基團：-A-B(其中，A為單鍵，B為氫原子)；

R^{3b}為基團：-A-B(其中，A為單鍵、$-(CH_2)_sO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sCOO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$、$-(CH_2)_sN(R^4)COO-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$、或$-(CH_2)_sSO_2N(R^4)$，

B為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{3-6}環烷基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、或可經取代

之5員或者6員之飽和雜環基)。

項50：如項44之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、及R^{3c}分別獨立為基團：-A-B(其中，A為單鍵，B為氫原子)；

R^{3d}為基團：-A-B(其中，A為單鍵、$-(CH_2)_sO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sCOO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$、$-(CH_2)_sN(R^4)COO-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、或$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$，B為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基或可經取代之5員或者6員之飽和雜環基)。

項51：如項50之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3d}中之A為$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$。

項52：如項50或項51之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3d}中之B為可經取代之C_{1-6}烷基。

項53：如項51之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3d}中之B為可經1~3個鹵素原子取代之C_{7-14}芳烷基。

項54：如項50~項53中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中s為2。

項55：如項1~項54中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^4為氫原子、可經1~3個鹵素原子或C_{3-6}環烷基取代之C_{1-6}烷基、可經1~2個鹵素原子取代之C_{3-6}環烷基、或C_7芳烷基。

項56：如項55之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^4為可經1~3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基、或C_{3-6}環烷基。

項57：如項56之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^4為C_{3-6}環烷基。

項58：如項1~項40中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}均為基團：-A-B(其中，A為單鍵，B為氫原子)。

項59：如項1~項43中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽，其中n為1。

項60：一種醫藥組合物，其含有如項1~項59中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

項61：一種腎素抑制劑，其含有如項1~項59中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

項62：一種高血壓症之治療劑，其含有如項1~項59中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

項63：一種項1~項59中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造腎素抑制劑。

項64：一種項1~項59中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造高血壓症之治療劑。

項65：一種高血壓症之治療方法，其包括對需要治療之患者投予有效量之如項1~項59中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽。

以下，視需要將式(I)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽統稱為「本發明化合物」。

[發明之效果]

本發明化合物具有優異之腎素抑制活性，可用作高血壓症之治療藥。

【實施方式】

以下，對本發明加以更詳細之說明。於本說明書中，有時亦將「取代基」之定義中的碳數表示為例如「C_{1-6}」等。具體而言，「C_{1-6}烷基」之表述與碳數為1~6之烷基的含義相同。又，於本說明書中，未特別明示「可經取代之」或「經取代之」之術語的取代基意指「未經取代」之取代基。例如，所謂「C_{1-6}烷基」意指「未經取代」之C_{1-6}烷基。

本說明書中「基」之術語意指1價基團。例如「烷基」意指1價之飽和烴基。又，本說明書中之取代基之說明中，亦存在將「基」之術語省略之情況。再者，被定義為「可經取代之」或者「經取代之」之基團上的取代基數若可進行取代則並無特別限制，可為1或複數。又，除特別指出之情況以外，各個基團之說明亦適用於此基團為其他基團之一部分或取代基的情況。

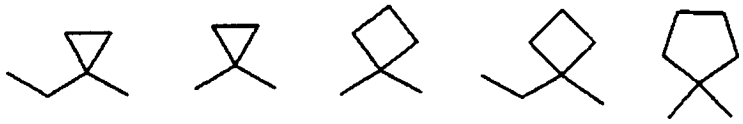
「鹵素原子」例如可列舉氟原子、氯原子、溴原子或碘原子等。

「C_{1-6}烷基」意指具有1~6個碳之直鏈或支鏈狀飽和烴基。較好地可列舉「C_{1-4}烷基」等。作為「C_{1-6}烷基」之具體例，例如可列舉：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、

1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

「B」中之「C_{1-6}烷基」亦包括在飽和烴基之1個碳上形成由C_2~C_4所構成之環的基團。作為具體例，例如可列舉下述群所表示之基團等。再者，C_{7-14}芳烷基之烷基部分亦相同：

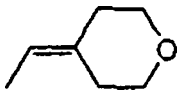
[化12]



「C_{2-6}烯基」意指具有2~10個碳且包含1個雙鍵之直鏈狀或支鏈狀不飽和烴基。具體而言，例如可列舉：乙烯基、丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基或甲基丁烯基等。

作為「B」中之「C_{2-6}烯基」，亦可列舉下述所表示之基團：

[化13]



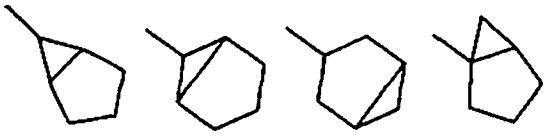
「C_{2-6}炔基」意指具有2~6個碳且包含1個三鍵之直鏈狀或支鏈狀不飽和烴基。例如，具體而言，例如可列舉乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、戊炔基或己炔基等。

「C_{3-10}環烷基」意指具有3~10個碳之環狀飽和烴基。例如較好地可列舉「C_{3-6}環烷基」等。作為「C_{3-10}環烷基」之具體例，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己

基、環庚基、金剛烷基或降萓基等。

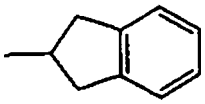
「B」中之「C_{3-10}環烷基」亦包括飽和雙環。作為具體例，例如可列舉下述群所表示之基團等：

[化14]



「B」中之「C_{3-10}環烷基」亦包括與芳香族環縮環而成的化合物。作為具體例，例如可列舉下述所表示之基團等：

[化15]



所謂「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基」，意指「C_{3-6}環烷基」鍵結在「C_{1-4}烷基」上而成的基團。作為具體例，例如可列舉：環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基等。

「C_{5-6}環烯基」意指包含1個雙鍵之環狀不飽和烴基。作為具體例，可列舉：1-環戊烯基、1-環己烯基等。

「C_{6-10}芳基」意指具有6~10個碳之芳香族烴基。較好地可列舉「C_6芳基」(苯基)等。作為「C_{6-10}芳基」之具體例，例如可列舉：苯基、1-萘基或2-萘基等。

所謂「C_{7-14}芳烷基」，意指「C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基」，係指在上述「烷基」上取代上述「芳基」而成之基團。較好地可列舉「C_{7-10}芳烷基」(C_6芳基C_{1-4}烷基)。作為「C_{7-14}芳

烷基」之具體例，例如可列舉：苄基、2-苯基乙基、1-苯基丙基或1-萘基甲基等。

「B」中之「C_{7-14}芳烷基」之C_{1-4}烷基部分亦包括在C_{1-4}烷基之1個碳上形成由C_2~C_4所構成之環而成的基團。

作為「雜芳基」，例如可列舉5員~10員之單環式或者多環式基團等，該基團含有1個以上(例如1~4個)相同或不同種類之選自氮原子、硫原子或氧原子中之雜原子。較好地例如可列舉5員或者6員之單環式基團等，該基團含有1個選自氮原子、硫原子、氧原子中之雜原子。作為「雜芳基」之具體例，例如可列舉：吡咯基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并㗁唑基、苯并噻唑基、呋喃基、㗁唑基、噻唑基、異㗁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、噠啶基、嘧啶基、嗒吡基、喹啉基、異喹啉基、三唑基、三吡基、四唑基、吲哚基、咪唑幷[1,2-a]吡啶基、二苯并呋喃基、苯并咪唑基、喹㗁啉基、噌啉基(cinnolyl)、喹唑啉基、吲唑基、蝶啶基、羥基喹啉基或異羥基喹啉基等。

所謂「雜芳基C_{1-4}烷基」，意指在上述「烷基」上取代上述「雜芳基」而成之基團。作為該雜芳基部分，可列舉與作為上述雜芳基而例示之具體例相同者。例如可列舉「雜芳基C_{1-4}烷基」。具體而言，例如可列舉2-吡啶基甲基等。

「C_{1-6}烷氧基」之「C_{1-6}烷基」部分與上述「C_{1-6}烷基」之含義相同。較好地可列舉「C_{1-4}烷氧基」等。作為「C_{1-6}烷氧基」之具體例，可列舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基

等。

「C_{1-6}烷基硫基」之「C_{1-6}烷基」部分與上述「C_{1-6}烷基」之含義相同。較好地可列舉「C_{1-4}烷基硫基」等。作為「C_{1-6}烷基硫基」之具體例，例如可列舉：甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基、戊基硫基或己基硫基等。

「C_{1-6}烷基磺醯基」之「C_{1-6}烷基」部分與上述「C_{1-6}烷基」之含義相同。較好地可列舉「C_{1-4}烷基磺醯基」等。作為「C_{1-6}烷基磺醯基」之具體例，例如可列舉：甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、戊基磺醯基或己基磺醯基等。

「C_{6-10}芳基硫基」之「C_{6-10}芳基」部分與上述「C_{6-10}芳基」之含義相同。作為「C_{6-10}芳基硫基」之具體例，例如可列舉：苯基硫基、1-萘基硫基或2-萘基硫基等。

「C_{3-10}環烷氧基」之「C_{3-10}環烷基」部分與上述「C_{3-10}環烷基」之含義相同。較好地可列舉「C_{3-6}環烷氧基」等。作為「C_{3-10}環烷氧基」之具體例，可列舉：環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、金剛烷基氧基或降萡基氧基等。

「C_{5-6}環烯氧基」之「C_{5-6}環烯氧基」部分與上述「C_{5-6}環烯氧基」之含義相同。作為具體例，可列舉1-環戊烯基氧基等。

「C_{6-10}芳基氧基」之「C_{6-10}芳基」部分與上述「C_{6-10}芳基」之含義相同。較好的是「C_6芳基氧基」(苯基氧基)。

作為「C_{6-10}芳基氧基」之具體例，可列舉：苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基等。

「C_{7-14}芳烷基氧基」(C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基氧基)之「C_{7-14}芳烷基」部分與上述「C_{7-14}芳烷基」之含義相同。較好地可列舉「C_{7-10}芳烷基氧基」(「苯基C_{1-4}烷基」)等。作為「C_{7-14}芳烷基氧基」之具體例，例如可列舉：苄基氧基、苯乙基氧基、萘基甲氧基等。

作為「雜芳基氧基」，意指上述「芳烷基氧基」之「芳烷基」部分換成「雜芳基」之基團。例如可列舉「5員~10員之單環式或者多環式雜芳基氧基」等。

「C_{1-4}烷氧基磺醯基」之「C_{1-4}烷氧基」部分與上述「C_{1-4}烷氧基」之含義相同。例如可列舉甲氧基磺醯基等。

「C_{3-6}環烷氧基磺醯基」之「C_{3-6}環烷氧基」部分與上述「C_{3-6}環烷氧基」之含義相同。例如可列舉環丙氧基磺醯基等。

「C_{6-10}芳基氧基磺醯基」之「C_{6-10}芳基」部分與上述「C_{6-10}芳基」之含義相同。例如可列舉苯氧基磺醯基等。

「C_{1-4}烷氧基羰基」意指上述「C_{1-4}烷氧基」鍵結在羰基上而成之基團。具體而言，可列舉：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、2-丙氧基羰基或第三丁氧基羰基等。

「C_{3-6}環烷氧基羰基」意指上述「C_{3-6}環烷氧基」鍵結在羰基上而成之基團。具體而言，作為C_{3-6}環烷氧基部分

可列舉作為上述環烷氧基而例示者。

「C_{1-4}烷基羰基」意指上述「C_{1-4}烷基」鍵結在羰基上而成之基團。具體而言，例如可列舉：乙醯基、丙醯基或丁醯基等。

「C_{3-10}環烷基羰基」意指上述「C_{3-10}環烷基」鍵結在羰基上而成之基團。較好地可列舉「C_{3-6}環烷基羰基」等，作為「C_{3-10}環烷基羰基」之具體例，可列舉：環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基、金剛烷基羰基或降萡基羰基等。

「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基羰基」意指上述「C_{3-10}環烷基C_{1-4}烷基」鍵結在羰基上而成之基團。作為具體例，可列舉環丙基甲基羰基等。

所謂「C_{6-10}芳基羰基」，意指上述「C_{6-10}芳基」鍵結在羰基上而成之基團。「C_{6-10}芳基」部分與上述「C_{6-10}芳基」之含義相同。較好地可列舉「C_6芳基羰基」(苯基羰基)。作為「C_{6-10}芳基羰基」之具體例，例如可列舉苯甲醯基、1-萘甲醯基或2-萘甲醯基等。

「C_{1-4}烷基羰基氧基」之「C_{1-4}烷基」部分與上述「C_{1-4}烷基」之含義相同。作為具體例，例如可列舉：甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、異丙基羰基氧基等。

「C_{3-6}環烷基羰基氧基」之「C_{3-6}環烷基」部分與上述「C_{3-6}環烷基」之含義相同。作為具體例，例如可列舉：環丙基羰基氧基、環丁基羰基氧基、環戊基羰基氧基等。

「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基」意指上述「C_{3-6}環烷基」取代

在「C_{1-4}烷氧基」上而成之基團。作為具體例，例如可列舉環丙基甲氧基等。

「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基」之「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基」部分與上述之含義相同。作為具體例，例如可列舉環丙基甲氧基羰基等。

所謂「C_{1-4}烷基羰基胺基」，意指1個上述「C_{1-4}烷基羰基」取代在胺基上而成之基團。作為具體例，例如可列舉甲基羰基胺基等。再者，「C_{1-4}烷基」亦可經1~3個氟原子取代。

所謂「C_{1-4}烷基硫基羰基胺基」，意指上述「C_{1-4}烷基羰基」之羰基換成硫基羰基之基團。作為具體例，例如可列舉甲基硫基羰基胺基等。

所謂「N-(C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基」，意指在上述「C_{1-4}烷基羰基胺基」之胺基上取代上述「C_{1-6}烷基」而成之基團。作為具體例，例如可列舉N-甲基-N-乙基羰基胺基等。

所謂「C_{3-6}環烷基羰基胺基」，意指1個上述「C_{3-6}環烷基羰基」取代在胺基上而成之基團。作為具體例，例如可列舉環丙基羰基胺基等。

所謂「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基羰基胺基」，意指1個上述「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基羰基」取代在胺基上而成之基團。作為具體例，例如可列舉環丙基甲基羰基胺基等。

所謂「C_{1-4}烷氧基羰基胺基」，意指1個上述「C_{1-4}烷氧基羰基」取代在胺基上而成之基團。作為具體例，例如可

列舉：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基等。再者，「C_{1-4}烷基」亦可經1~3個氟原子取代。

所謂「N-(C_{1-6}烷基)-N-(C_{1-4}烷氧基羰基)胺基」，意指在上述「C_{1-4}烷氧基羰基胺基」之胺基上取代「C_{1-6}烷基」而成之基團。作為具體例，例如可列舉：N-甲基-N-甲氧基羰基胺基等。

所謂「C_{1-4}烷基磺醯胺基」，意指1個上述「C_{1-4}烷基磺醯基」取代在胺基上而成之基團。作為具體例，例如可列舉：甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基等。

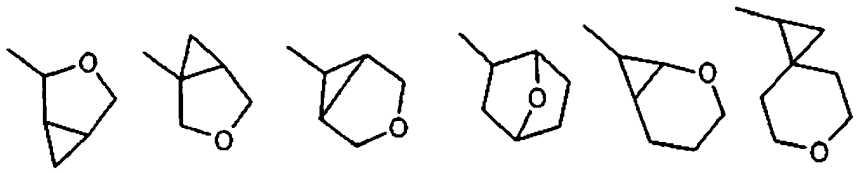
所謂「C_{1-4}烷基磺醯胺基羰基」，意指上述「C_{1-4}烷基磺醯胺基」取代在羰基上而成之基團。作為具體例，例如可列舉甲基磺醯胺基羰基等。

作為「飽和雜環基」，例如可列舉：具有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中的相同種類或不同種類之原子的5員或者6員之飽和雜環基等。上述氮原子、氧原子及硫原子均為構成環之原子。具體而言，可列舉：吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、二氧代硫代嗎啉基、六亞甲基亞胺基、噁唑啶基、噻唑啶基、咪唑啶基、氧代咪唑啶基、二氧代咪唑啶基、氧代噁唑啶基、二氧代噁唑啶基、二氧代噻唑啶基、四氫呋喃基或四氫吡啶基等。該基團中，構成環之氮原子不為「基團」之結合鍵。即，該基團不包括例如N-吡咯啶基(pirrolidino)等概念。

「5員或者6員之飽和雜環基」亦包括以「5員或者6員之

飽和雜環」作為基本骨架之飽和雙環基及飽和螺環基。作為具體例，可列舉下述群所表示之「基團」等：

[化16]



上述「飽和雜環基」亦可與6員之芳香族烴或6員之不飽和雜環形成縮合環。例如可列舉：上述5員或者6員之「飽和雜環基」與6員之芳香族烴或6員之不飽和雜環縮合而成的二環式之11或者12員之「飽和雜環」。作為6員之芳香族烴，可列舉苯等。作為6員之不飽和雜環，可列舉：吡啶、嘧啶或嗒哄等。具體而言，可列舉：二氫吲哚基、二氫異吲哚基、二氫嘌呤基、二氫噻唑幷嘧啶基、二氫苯并二噁烷基、異吲哚啉基、吲唑基、吡咯幷環戊基、四氫喹啉基、十氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、四氫萘啶基或四氫吡啶幷吖丁啶基等。

「飽和雜環氧基」之「飽和雜環」部分與上述「飽和雜環基」之含義相同。作為具體例，可列舉4-吡喃基氧基等。

「飽和雜環羰基」意指上述「飽和雜環基」鍵結在羰基上而成之基團。作為具體例，可列舉4-吡喃基羰基等。

「飽和雜環C_{1-4}烷基」意指上述「飽和雜環基」鍵結在「C_{1-4}烷基」上而成之基團。作為具體例，可列舉4-吡喃基甲基等。

「飽和雜環C_{1-4}烷氧基」意指上述「飽和雜環基」鍵結在「C_{1-4}烷氧基」上而成之基團。作為具體例，可列舉4-吡喃基甲氧基等。

「飽和雜環氧基羰基」之「飽和雜環氧基」部分與上述之含義相同。作為具體例，可列舉4-吡喃基氧基羰基等。

「飽和雜環C_{1-4}烷基羰基」之「飽和雜環C_{1-4}烷基」部分與上述之含義相同。作為具體例，可列舉4-吡喃基甲基羰基等。

所謂「可經取代之胺基」，意指胺基、單-或者二-取代胺基、及5員~7員之環狀胺基。

「單-或者二-取代胺基」意指經選自由「C_{1-6}烷基」、「C_{3-6}環烷基」、「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基」、「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基」、「C_{1-4}烷基羰基」、「飽和雜環」、「飽和雜環C_{1-4}烷基」、「飽和雜環羰基」、「飽和雜環氧基羰基」、「飽和雜環C_{1-4}烷基羰基」、及「苄基」所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代的胺基。

作為「單-或者二-取代胺基」之具體例，例如可列舉：

「經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代之胺基」(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基等)、

「經單-或者二-(C_{3-6}環烷基)取代之胺基」(例如環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、二環丙基胺基、二環丁基胺基、二環戊基胺基等)、

「經單-(C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基)取代之胺基」(例如環丙基甲基胺基、環丁基甲基胺基、環戊基甲基胺基等)、

「經(C_{1-4}烷基)(苄基)取代之胺基」(例如N-甲基-N-苄基胺基、N-乙基-N-苄基胺基等)、

「經(C_{3-6}環烷基)(苄基)取代之胺基」(例如N-環丙基-N-苄基胺基、N-環戊基-N-苄基胺基、N-環己基-N-苄基胺基等)、

「C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基胺基」(例如環丙基甲氧基羰基胺基等)、

「5員或者6員之飽和雜環胺基」(例如3-吡咯啶基胺基等)、

「飽和雜環C_{1-4}烷基羰基胺基」(例如(4-吡喃基甲基羰基)胺基等)、

「N-(C_{1-6}烷基)-N-(飽和雜環C_{1-4}烷基羰基)胺基」(例如N-甲基-N-(4-吡喃基甲基羰基)胺基等)、

「飽和雜環羰基胺基」(例如4-吡喃基羰基胺基等)、

「N-(C_{1-6}烷基)-N-(飽和雜環羰基)胺基」(例如N-甲基-N-(4-吡喃基羰基)胺基等)、

「N-(C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基」(例如N-甲基-N-甲基羰基胺基等)、

「(飽和雜環氧基羰基)胺基」(例如3-四氫呋喃基氧基羰基胺基等)、

「N-(飽和雜環C_{1-4}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基」(例如N-甲基-N-(4-吡喃基甲基)胺基等)、

「N-(飽和雜環羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基」(例如N-甲基-N-(4-吡喃基羰基)胺基等)、

「N-(飽和雜環C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基」(例如N-甲基-N-(4-吡喃基甲基羰基)胺基等)、

「N-(飽和雜環氧基羰基)-N-(C_{3-6}環烷基)胺基」(例如N-環丙基-N-(4-吡喃基氧基羰基)胺基等)、

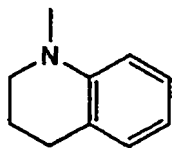
「N-(飽和雜環C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{3-6}環烷基)胺基」(例如N-環丙基-N-(4-吡喃基甲基羰基)胺基等)等。

再者,「經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代之胺基」中之「C_{1-6}烷基」部分亦可經C_{1-6}烷氧基、單-C_{1-6}烷基羰基胺基(該C_{1-6}烷基可經1~3個氟原子取代)、或單-C_{1-6}烷氧基羰基胺基取代。

「4員~7員之環狀胺基」意指由4員~7員所構成之環狀胺基。意指該環之氮原子直接成為「基團」之結合鍵的基團。較好的是5員~7員,更好的是5員或者6員。作為具體例,例如可列舉:N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、N-硫代氧化嗎啉基、N-硫代二氧化嗎啉基、N-哌咔基、2-吡咯啶酮-1-基等。該環例如可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、或可經C_{1-4}烷氧基取代之C_6芳基等取代。

「5員~7員之環狀胺基」亦可與6員之芳香族烴或6員之不飽和雜環形成縮合環。作為具體例,可列舉下述所表示之「基團」等:

[化17]



作為「可經取代之C_{1-6}烷基」上之取代基，例如可列舉：

(a)鹵素原子、

(b)氰基、

(c) C_{3-6}環烷基(該基團可經鹵素原子、羥基或C_{1-4}烷氧基取代)、

(d)羥基、

(e) C_{1-4}烷氧基(可經氟原子、C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}環烷基取代)、

(f) C_{3-6}環烷基氧基、

(g) C_6芳基氧基(該基團可經選自由鹵素原子、氰基及C_{1-4}烷氧基所組成之群中的相同種類或不同種類的基團取代)、

(h)苄基氧基、

(i)甲醯基、

(j) C_{1-4}烷基羰基、

(k) C_{3-6}環烷基羰基、

(l)苯基羰基、

(m)苄基羰基、

(n)甲醯基羰基氧基、

(o) C_{1-4}烷基羰基氧基、

(p) C_{3-6}環烷基羰基氧基、

(q)羧基、

(r) C_{1-4}烷氧基羰基、

(s) C_{3-6}環烷氧基羰基、

(t)胺基、

(u)單取代胺基(該基團可經

(u1) C_{1-6}烷基、

(u2) C_{3-6}環烷基、

(u3) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基、或

(u4)苄基、

(u5) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基、

(u6) C_{1-4}烷基羰基、

(u7) C_{3-6}環烷基羰基、

(u8)飽和雜環C_{1-4}烷基、

(u9)飽和雜環羰基、

(u10)飽和雜環氧基羰基、

(u11)飽和雜環C_{1-4}烷基羰基、或

(u12) C_{1-4}烷基磺醯基取代)、

(v)二取代胺基(該基團可經選自上述(u1)~(u12)中的相同種類或不同種類之2個基團取代)、

(w)5員~7員之環狀胺基、

(x)可經取代之胺基羰基、

(y)可經取代之胺基羰基氧基、或

(z)飽和雜環基(該環可經如下者取代：例如可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、或C_{1-4}烷基羰基胺基等)等。再者，並不限定為該等取代基列表。即，除上述列表以外，如下所述之(f801)~(f826)及(b120)~(b128)亦包括在該

取代基之列表中。

上述所謂「可經取代之胺基羰基」，意指「可經取代之胺基」鍵結在羰基上而成之基團。其中，「經取代之胺基」意指單取代胺基、二取代胺基或5員~7員之環狀胺基。

作為「單-或者二-取代胺基羰基」之具體例，「單-或者二-胺基羰基」部分可列舉與上述「單-或者二-取代胺基」之具體例相同者。

「5員~7員之環狀胺基羰基」可經C_{6-10}芳基氧基取代。作為具體例，可列舉3-苯基氧基吡咯啶幷羰基等。

「C_{1-6}烷基胺基羰基胺基」意指取代有1個上述「單-(C_{1-6}烷基)取代胺基羰基」之胺基。作為具體例，可列舉甲基胺基羰基胺基等。

所謂「N-(C_{1-6}烷基胺基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基」，意指在上述「C_{1-6}烷基胺基羰基胺基」之胺基上取代「C_{1-6}烷基」而成之基團。作為具體例，例如可列舉：N-甲基胺基羰基-N-甲基胺基等。

「C_{1-6}烷基胺基硫基羰基胺基」意指上述「C_{1-6}烷基胺基羰基胺基」之羰基換成硫基羰基之基團。作為具體例，可列舉甲基胺基硫基羰基胺基等。

上述「可經取代之胺基羰基氧基」之「可經取代之胺基羰基」部分與上述「可經取代之胺基羰基」之含義相同。作為具體例，例如可列舉胺基羰基氧基等。

「5員~7員之環狀胺基羰基氧基」之「5員~7員之環狀胺

基羰基」部分與上述之含義相同。作為具體例，可列舉吡咯啶幷羰基氧基等。

「5員~7員之環狀胺基羰基C_{1-4}烷氧基」意指上述「5員~7員之環狀胺基羰基」取代在上述「C_{1-4}烷氧基」上而成之基團。作為具體例，可列舉1-嗎啉基羰基-1,1-二甲基甲氧基等。

作為「B」中之「可經取代之C_{1-6}烷基」的取代基，較好的是選自由

(a2)鹵素原子、

(b2) C_{3-6}環烷基(該基團可經選自由

(b21)鹵素原子、

(b22)羥基、

(b23) C_{1-4}烷氧基、及

(b24) C_{3-6}環烷基羰基胺基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(c2)羥基、

(d2) C_{1-4}烷氧基、

(e2) C_{3-6}環烷氧基、

(f2) C_6芳基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(g2)羧基、

(h2) C_{1-4}烷氧基羰基、

(i2)胺基(可經C_{1-6}烷基或苄基取代)、

(j2)胺基羰基(胺基部分可經

(j21) C_{1-6}烷基、

(j22) C_{3-6}環烷基、或

(j23) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基取代)、

(k2) C_{3-6}環烷基羰基胺基、

(l2)飽和雜環(該環可經選自由

(l21) C_{1-4}烷基、

(l22) C_{1-4}烷氧基、

(l23) C_{1-4}烷基羰基胺基、及

(l24)側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、及

(m2) 5員~7員之環狀胺基(該基團可經選自由

(m21)鹵素原子、

(m22) C_{1-4}烷基、

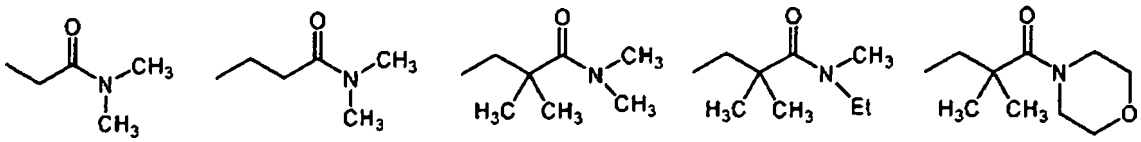
(m23)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_6芳基、

(m24)可經1~3個鹵素原子取代之C_6芳基氧基、及

(m25)側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)所組成之群中的基團。

於「B」為經「經單-(C_{1-6}烷基)取代之胺基」取代之C_{1-6}烷基之情形時，胺基部分之「C_{1-6}烷基」亦可經胺基羰基、單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、或5員或者6員之環狀胺基羰基取代(其中，僅限於「A」為單鍵，「B」為可經取代之C_{1-6}烷基之情形。(C_{1-6}烷基)胺基及環狀胺基部分與上述相同)。作為上述胺基部分之「C_{1-6}烷基」之具體例，可列舉下述基團：

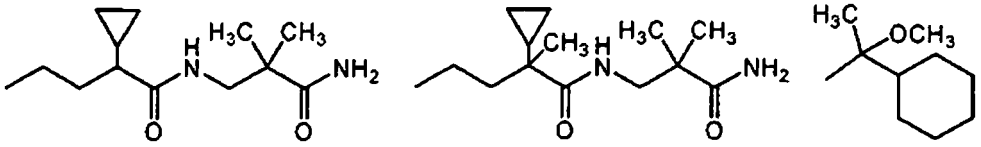
[化18]



「B」中之「可經取代之C_{1-6}烷基」的取代基亦可經選自上述群中的相同種類或不同種類之至少1~3個基團取代。例如「A」為單鍵之情形時，該基團可經上述(b2)及(j2)之2個取代基同時取代。又，於「A」為單鍵以外之情形時，該基團可經上述(b2)及(d2)之2個取代基同時取代。

作為上述具體例，例如可列舉下述「基團」等：

[化19]



作為「可經取代之C_{1-6}烷氧基」上之取代基，例如可列舉選自由上述(a)~(z)所組成之群中的1個基團等(其中，(u)之單取代胺基的取代基僅限為C_{1-4}烷基及C_{3-6}烷基，(v)、(x)及(y)亦相同)。

作為「可經取代之C_{2-6}烯基」及「可經取代之C_{3-6}炔基」上之取代基，例如可列舉選自由上述(a)~(s)及C_{1-4}烷基所組成之群中的1個基團等(其中，上述C_{1-4}烷基可經羥基取代)。

作為「可經取代之C_{3-10}環烷基」及「可經取代之C_{3-10}環烷基氧基」上之取代基，例如可列舉：選自由上述(x)、鹵素原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基及C_{6-10}芳基(該芳基可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、羥基、或C_{1-4}烷氧基取代)所組成之群中的1個基團等。

作為「可經取代之C_{5-6}環烯基」及「可經取代之C_{5-6}環烯氧基」上之取代基，例如可列舉：選自由上述(a)~(s)及硝基所組成之群中的1個基團等。

作為「可經取代之C_{1-4}烷基羰基」及「可經取代之C_{3-10}環烷基羰基」上之取代基，例如可列舉：選自由上述(a)~(h)、硝基、C_{1-4}烷基羰基胺基及C_{1-4}烷氧基羰基胺基所組成之群中的1個基團等。

作為「可經取代之C_{1-6}烷基硫基」、「可經取代之C_{1-6}烷基磺醯基」、及「可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基」上之取代基，例如可列舉選自由鹵素原子、羥基、硝基、氰基、或上述(d)~(h)所組成之群中的1個基團等。

作為「可經取代之C_{6-10}芳基」、「可經取代之C_{6-10}芳基氧基」、「可經取代之C_{6-10}芳基羰基」、「可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基」及「可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基氧基」上之取代基，例如可列舉選自由

(a3)鹵素原子、

(b3)硝基、

(c3)氰基、

(d3) C_{1-4}烷基(該基團例如可經鹵素原子、羥基、或胺基等取代)、

(e3)羥基、及

(f3) C_{1-4}烷氧基(該基團可經

(f31) C_{1-4}烷氧基、

(f32)可經C_{1-4}烷基取代之C_{3-6}環烷基、或

(f33)可經鹵素原子取代之C_6芳基氧基取代)、

(g3) C_{3-6}環烷基氧基、

(h3) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由鹵素原子、氰基及C_{1-4}烷氧基所組成之群中的相同種類或不同種類的基團取代)、

(i3) C_{6-10}芳基(該基團例如可經

(i31)鹵素原子、

(i32)可經羧基取代之C_{1-4}烷基、

(i33)可經氟原子、羥基、或羧基取代之C_{1-4}烷氧基取代)、

(j3)磺醯基、

(k3) C_{1-4}烷氧基磺醯基、

(l3) C_{3-6}環烷氧基磺醯基、

(m3) C_{6-10}芳基氧基磺醯基(該苯基可經選自由鹵素原子、氰基及C_{1-4}烷氧基所組成之群中的相同種類或不同種類的基團取代)、

(n3)苄基氧基磺醯基、

(o3) 5員或者6員之單環式雜芳基氧基(該基團可經C_{1-4}烷基取代)、

(p3)飽和雜環氧基(該基團可經

(p31)可經鹵素原子取代之C_6芳基、或

(p32)飽和雜環羰基取代)、

(q3)胺基(該基團可經選自上述u1~u12中的相同種類或不同

種類之1~2個基團取代)、

(r3)5員~7員環狀胺基(可經C_6芳基取代)、

(s3)可經取代之胺基羰基、及

(t3)可經取代之胺基羰基氧基所組成之群中的基團等。再者，並不限定於該等取代基列表，除上述列表以外，下述所說明之(e1201)~(e1211)亦包括在該取代基之列表中。

作為「可經取代之C_{7-14}芳烷基」及「可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基」上之芳基部分的取代基，例如可列舉選自由

(a4)鹵素原子、

(b4)氰基、

(c4) C_{1-4}烷基(可經1~3個鹵素原子取代)、

(d4)羥基、

(e4) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個鹵素原子取代)、

(f4) C_{3-6}環烷氧基(可經1~2個鹵素原子取代)

(g4)羧基、

(h4) C_{1-4}烷氧基羰基、

(i4) C_{6-10}芳基(可經1~3個鹵素原子或C_{1-4}烷氧基取代)、

(j4) C_{6-10}芳基氧基、

(k4) C_{7-10}芳烷基氧基、

(l4)胺基羰基(胺基部分可經C_{1-6}烷基取代)、

(m4) C_{1-4}烷基磺醯胺基、及

(n4) C_{1-4}烷基磺醯基所組成之群中的基團等。

上述(a4)~(n4)之取代基亦可取代在C_{7-14}芳烷基(C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基)上之C_{1-4}烷基部分。

作為「可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基」之雜芳基部分的取代基，可列舉作為「可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基」上之取代基而例示者。

作為「飽和雜環基」及「飽和雜環」之取代基，例如可列舉：

(a5)鹵素原子、

(b5)羥基、

(c5)硝基、

(d5)氰基、

(e5) C_{1-4}烷基(可經1~3個鹵素原子、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(f5) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個鹵素原子等取代)、

(g5)羧基、

(h5) C_{1-4}烷氧基羰基、

(i5) C_{3-6}環烷氧基羰基、

(j5)胺基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(k5) C_6芳基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(l5)胺基羰基、

(m5) C_{1-4}烷基羰基胺基、

(n5)側氧基、或

(o5)硫酮基等。

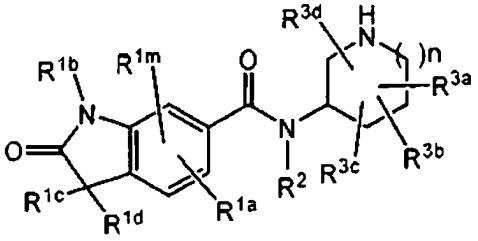
該「飽和雜環基」或「飽和雜環」亦可經上述取代基中之相同種類或不同種類的2個基團取代。

作為「B」中之「可經取代之飽和雜環基」，例如較好的

是「具有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之相同種類或不同種類之原子的5員或者6員之飽和雜環基」。

對式(I)之化合物中之「G^1」、「G^2」、「G^3」及「G^4」之定義進行說明。G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-C(R^{1c})(R^{1d})-，及G^4不存在的化合物，意指下述所表示之化合物：

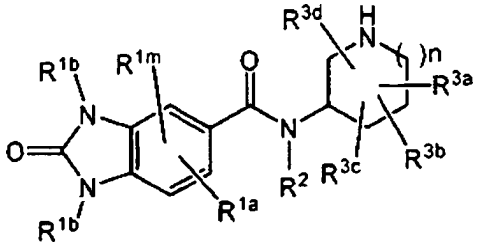
[化20]



(式中之定義與項1相同)。

G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-N(R^{1b})-，及G^4不存在的化合物，意指下述所表示之化合物：

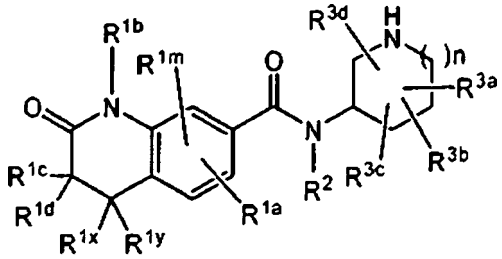
[化21]



(式中之定義與項1相同)。

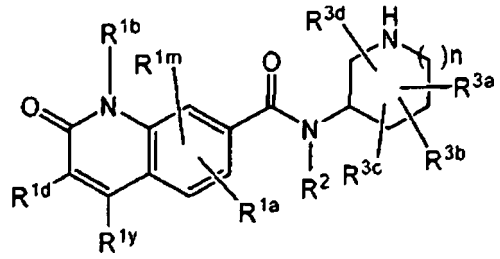
G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-C(R^{1c})(R^{1d})-，及G^4為-C(R^{1x})(R^{1y})-的化合物，意指下述所表示之化合物：

[化22]



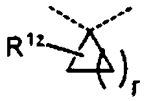
(式中之定義與項1相同)。其中，「R^{1c}」及「R^{1x}」亦可相鍵結。即，上述定義亦包括下述所表示之化合物：

[化23]



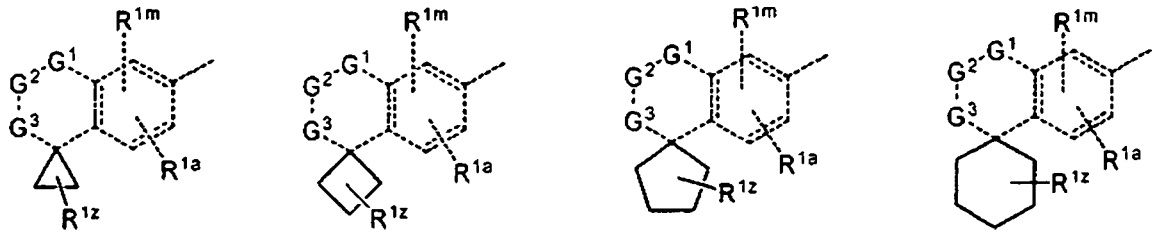
對「R^{1x}及R^{1y}一併成為下述式

[化24]



所表示之基團」的定義進行說明。該定義意指下述式所表示之螺環(實線部分為R^{1x}及R^{1y}之定義部分，虛線部分表示G^1~G^4所定義之骨架部分)；

[化25]

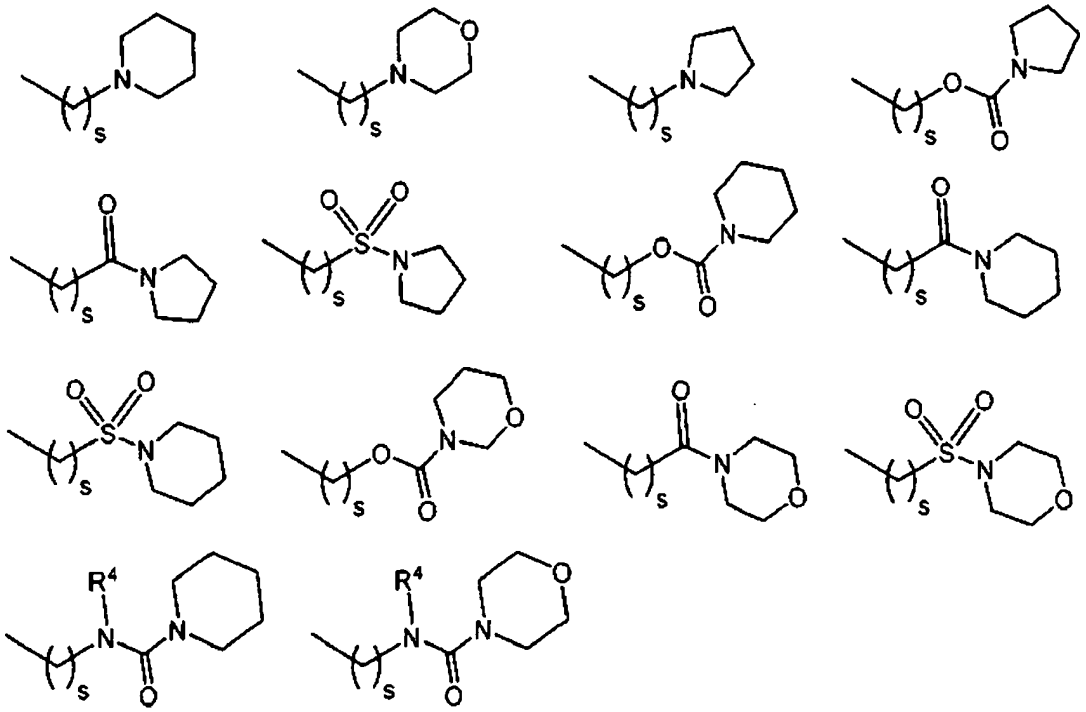


對「基團：-A-B」中之「A」之鍵結位置加以說明。「基團：-A-B」於例如A為$-(CH_2)_sO-$且B為氫原子之情形

時，意指「基團：-$(CH_2)_sO$-H」。

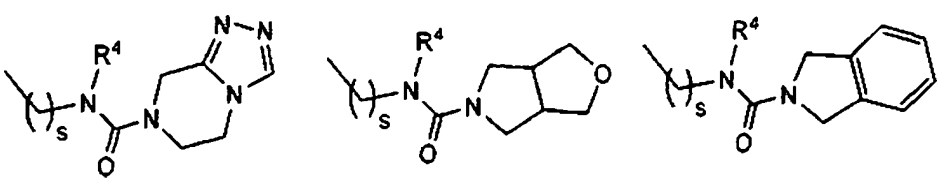
所謂「A為-$(CH_2)_sN(R^4)$-、-$(CH_2)_sOCON(R^4)$-、-$(CH_2)_sCON(R^4)$-、-$(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)$-及-$(CH_2)_sSO_2N(R^4)$-之情形時，R^4與B一併鍵結成環」，意指「$N(R^4)$-」部分形成「5員或者6員之環狀胺基」。作為具體例，例如包括下述式所表示之基團：

[化26]



上述「R^4與B一併鍵結成環」時之環，亦可與C_6芳基、5員或者6員之雜芳基、或5員或者6員之飽和雜環形成縮合環。作為具體例，包括下述式所表示之基團：

[化27]



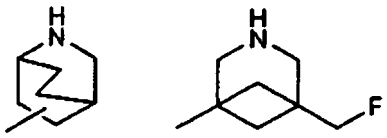
上述之環狀胺基可經與上述「飽和雜環基」相同之取代

基取代。作為具體例，可列舉：4-羥基哌啶基、2-甲氧基嗎啉基、4-甲醯基哌啶基、4-甲氧基羰基哌啶基；4-胺基羰基哌啶基、4-N-甲基胺基哌啶基、3-苯基吡咯啶基、4-二甲基胺基哌啶基等。

式(I)之化合物中，A為$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$之情形時，R^4分別獨立可不同。作為上述之具體例，可列舉A為「$-(CH_2)_sNHCON(CH_3)-$」等。

所謂「R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}中之任意2個為氫原子，剩餘2個一併與雜環形成橋接環」，意指上述定義之剩餘兩個與該定義所取代之雜環(吡咯啶環、哌啶環等)形成橋接環。作為該定義之具體例，可列舉以下之結構式所例示的基團等：

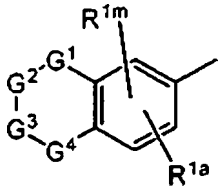
[化28]



對式(I)所表示之化合物的定義之較好的態樣加以說明。

對下述部分結構：

[化29]



(式中之定義與上述相同)的定義進行說明。

「G^1」、「G^2」、「G^3」及「G^4」較好的是：

(i) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4

為-C(R^{1x})(R^{1y})-、-SO_2-、氧原子、硫原子、或不存在；或

(ii) G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-N(R^{1b})-，及G^4不存在。

「G^1」、「G^2」、「G^3」及「G^4」較好的是：G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-N(R^{1b})-，及G^4不存在。

「G^1」、「G^2」、「G^3」及「G^4」更好的是：G^1為-N(R^{1b})-，G^2為-CO-，G^3為-C(R^{1c})(R^{1d})-，及G^4為-C(R^{1x})(R^{1y})-、氧原子、或硫原子。

「G^4」較好的是-C(R^{1x})(R^{1y})-，R^{1x}及R^{1y}較好的是氫原子或C_{1-4}烷基。

「G^4」較好的是氧原子或硫原子。

「R^{1a}」可列舉：選自由

(a6)鹵素原子、

(b6)氰基、

(c6) C_{1-6}烷基(可經1~3個氟原子、C_{1-4}烷氧基、或C_{3-6}環烷氧基取代)、

(d6) C_{1-6}烷氧基(可經1~3個氟原子、或C_{3-6}環烷基取代)、

(e6) C_{3-6}環烷基、

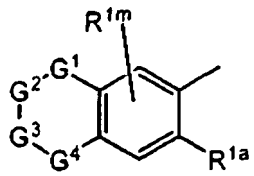
(f6) C_{3-6}環烷氧基(可經1~2個氟原子或C_{1-4}烷氧基取代)及

(g6) 5員~6員之雜芳基(可經鹵素原子或C_{1-4}烷基取代)所組成之群中之1個基團。

「R^{1a}」較好的是選自由鹵素原子、氰基、可經1~3個氟原子取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基所組成之群中的1個基團。

「R^{1a}」較好的是取代在下述位置之情形：

[化30]



「R^{1b}」可列舉：

(a7) C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a700)羥基、

(a702)氰基、

(a703) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個氟原子、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(a704)三氟甲基、

(a705)三氟甲氧基、

(a706) C_{3-6}環烷基(可經如下者取代：1~2個氟原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基)、

(a707)C_{3-6}環烷氧基、

(a708)甲醯胺基、

(a709) C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、

(a710) N-(C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基、

(a711) C_{3-6}環烷基羰基胺基、

(a712)(C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基)羰基胺基、

(a713) C_{1-6}烷基硫基羰基胺基、

(a714) C_{1-4}烷氧基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、

(a715) N-(C_{1-4}烷氧基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基、

(a716)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基氧基、

(a717) C_{1-6}烷基胺基羰基(可經1~3個氟原子取代)、

(a718)二(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(a719) C_{3-6}環烷基胺基羰基、

(a720) C_{1-6}烷基胺基羰基胺基、

(a721) C_{1-6}烷基胺基硫基羰基胺基、

(a722) C_{1-4}烷基羰基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(a723) C_{1-4}烷基羰基氧基、

(a724) C_{1-4}烷氧基羰基、

(a725) C_{1-6}烷基磺醯基、

(a726) C_{1-4}烷基磺醯胺基、

(a727) 5員或者6員之飽和雜環、

(a728)羧基、及

(a729) C_{1-6}烷基胺基(該烷基可經1~3個氟原子取代)所組成之群中之1個基團取代)、

(b7) C_{2-6}烯基(可經鹵素原子取代)、

(c7) C_{2-6}炔基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(d7) 5員~6員之雜芳基C_{1-4}烷基、或

(e7) C_{3-6}環烷基。上述C_{1-6}烷基(a7)可經相同種類或不同種類之取代基取代。

「R^{1b}」較好的是經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基，更好的是3-甲氧基丙基或4-甲氧基丁基。

「R^{1b}」較好的是經C_{1-6}烷基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基，更好的是2-(乙基羰基胺基)乙基。

「R^{1b}」較好的是經C_{1-4}烷氧基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基，更好的是2-(甲氧基羰基胺基)乙基。

「R^{1c}」及「R^{1d}」分別獨立，可相同或不同，可列舉：選自由

(a8)氫原子、

(b8)鹵素原子、

(c8)氰基、

(d8) C_{2-6}烯基(可經C_{6-10}芳基取代，其中該芳基可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(e8) C_{2-6}炔基(可經C_{6-10}芳基取代，其中該芳基可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(f8) C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(f801) 1~3個鹵素原子、

(f802)氰基、

(f803) C_{3-6}環烷基(可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(f804)羥基、

(f805) C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

(f80511)鹵素原子、

(f80512)氰基、

(f80513) C_{3-6}環烷氧基(可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基取代)、

(f80514)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基、

(f80515) C_{1-6}烷基磺醯基、

(f80516)可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代之胺基羰基、

(f80517) C_{1-4}烷基羰基、

(f80518) 5員~7員之環狀胺基羰基、

(f80519)羥基、

(f80520) C_{1-4}烷氧基、

(f80521) 5員或者6員之飽和雜環、及

(f80522) C_{1-4}烷氧基羰基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(f806) C_{3-6}環烷氧基(該基團可經

(f8061) C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷氧基取代)取代)、

(f807) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由

(f8071)鹵素原子、

(f8072)氰基、及

(f8073) C_{1-4}烷氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)

(f808)單-或者二-取代胺基(該基團可經選自由

(f80811) C_{1-6}烷基、

(f80812) C_{3-6}環烷基、

(f80813) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基(可經胺基羰基取代)、

(f80814) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基、

(f80815) C_{1-4}烷基羰基、

(f80816) C_{3-6}環烷基羰基(可經C_{1-4}烷基磺醯胺基取代)、

(f80817) 5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷

基取代)、

(f80818) 5員或者6員之飽和雜環羰基、

(f80819) 5員或者6員之飽和雜環氧基羰基、

(f80820) 5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基羰基、及

(f80821) C_{1-4}烷基磺醯基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(f809) 5員~7員之環狀胺基(可經選自由C_{1-4}烷基、C_{7-14}芳烷基、及側氧基所組成之群中之1~4個基團取代)、

(f810)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(f811) 4員~7員之環狀胺基羰基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(f812)單-或者二-取代胺基羰基氧基(該胺基可經選自由

(f8121) C_{1-6}烷基(可經5員或者6員之飽和雜環取代)、

(f8122) C_{3-6}環烷基(可經羥基取代)、及

(f8123) 5員或者6員之飽和雜環所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(f813) 5員~7員之環狀胺基羰基氧基(可經1~2個氟原子取代)、

(f814) 5員~7員之環狀胺基羰基C_{1-4}烷氧基、

(f815)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基C_{1-4}烷氧基、

(f816) 5員或者6員之飽和雜環(可經選自由C_{1-4}烷基及側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(f817) 5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(f818) 5員或者6員之飽和雜環氧基(可經選自由C_{1-4}烷基及側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(f819)單-或者二-C_{1-4}烷基胺基磺醯基、

(f820)羧基、

(f821) C_{1-4}烷氧基羰基、

(f822) C_{6-10}芳基羰基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(f823) C_{1-4}烷氧基羰基胺基、

(f824) C_{6-10}芳基氧基羰基胺基(可經鹵素原子取代)、

(f825) 5員或者6員之單環式芳基氧基羰基胺基、及

(f826) N-(C_{1-4}烷基胺基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(g8) C_{3-10}環烷基(該基團可經

(g81)鹵素原子、

(g82)羥基、或

(g83) C_{1-4}烷氧基取代)、

(h8)C_{7-14}芳烷基(該基團可經選自由

(h81)鹵素原子、

(h82)氰基、

(h83)羥基、

(h84) C_{1-4}烷氧基、及

(h85)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(i8) C_{1-6}烷氧基(該基團可經

(i81) C_{1-4}烷氧基羰基胺基、

(i82) N-(C_{1-6}烷基磺醯基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(i83)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、或

(i83) 5員~7員之環狀胺基羰基取代)、

(j8) C_{3-6}環烷氧基、

(k8) C_{7-14}芳烷基氧基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(l8)單-或者二-取代胺基羰基(該胺基可經C_{1-6}烷基取代，其中該C_{1-6}烷基可經5員或者6員之飽和雜環取代)、

(m8) 5員~7員之環狀胺基羰基(可經選自由鹵素原子、C_{1-4}烷氧基及可經鹵素原子取代之C_{6-10}芳基所組成之群中的基團取代)、

(n8)飽和雜環基(該基團可經選自由

(n81) C_{1-4}烷基、

(n82)可經1~3個鹵素原子取代之C_{6-10}芳基、或

(n83)側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)、

(o8)飽和雜環氧基(可經C_{1-4}烷氧基羰基、或C_{1-4}烷基羰基取代)

(p8) 5員~10員之單環式或者多環式雜芳基(該基團可經選自由

(p81)鹵素原子、

(p82)可經1~3個氟原子取代之C_{1-4}烷基、及

(p83) C_{1-4}烷氧基(可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基取代)所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取

代)、

(q8) 5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基、

(r8)胺基(該胺基可經

(r81) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基(可經胺基羰基取代)、

(r82) C_{1-4}烷基羰基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

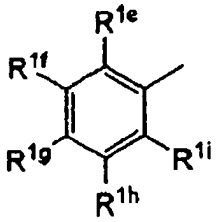
(r83) C_{3-6}環烷基羰基(可經C_{1-4}烷基磺醯胺基取代)、或

(r84) 5員或者6員之飽和雜環氧基羰基取代)、

(s8)羥基、及

(t8)下述式所表示之基團：

[化31]



(R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}與上述相同)所組成之群中的1個基團。

「R^{1c}」較好的是選自由

(a9)氫原子、

(b9)鹵素原子、

(c9)羥基、及

(d9)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基所組成之群中的基團。

「R^{1d}」較好的是選自由(a8)~(t8)所組成之群中的1個基團。

「R^{1d}」更好的是選自由

(a10)氫原子、

(b10)鹵素原子、

(c10) C_{1-6}烷基(該基團可經

(c101) 1~3個鹵素原子、

(c102)羥基、

(c103) C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

羥基、

C_{1-4}烷氧基、

5員或者6員之飽和雜環、及

C_{1-4}烷氧基羰基所組成之群中的1~2個基團取代)、

(c104) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由氰基及C_{1-4}烷氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(c105) C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、

(c106)(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)胺基羰基氧基、或

(c107) 5員~7員環狀胺基羰基氧基取代)、

(d10)胺基羰基、

(e10)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(f10) N-(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(g10) 5員~7員之環狀胺基羰基、

(h10) C_{7-14}芳烷基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

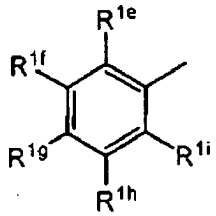
(i10) 5員或者6員之飽和雜環基、

(j10) C_{3-6}環烷基、

(k10) C_{3-6}環烷氧基、及

(l10)下述式所表示之基團：

[化32]



(R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}與上述相同)所組成之群中的1個基團。

「R^{1e}」、「R^{1f}」、「R^{1g}」、「R^{1h}」及「R^{1i}」分別獨立可相同或不同，較好的是

(a11)氫原子、

(b11)鹵素原子、

(c11)氰基、

(d11) C_{1-4}烷基(該基團可經

(d111) 5員或者6員之飽和雜環氧基、

(d112) C_{1-4}烷氧基(該基團可經C_{1-4}烷氧基、或C_{3-6}烷氧基取代)、或

(d113) 1~3個氟原子取代)、

(e11) C_{1-4}烷氧基(該基團可經

(e111) 1~3個鹵素原子、

(e112) C_{1-4}烷氧基、或

(e113) C_{1-6}烷基胺基羰基取代)、

(f11) C_{3-6}環烷氧基(該基團可經

(f111) C_{1-4}烷氧基取代)、

(g11) 5員或者6員之飽和雜環氧基、

(h11) C_{1-6}烷基胺基羰基、

(h12)羥基、或

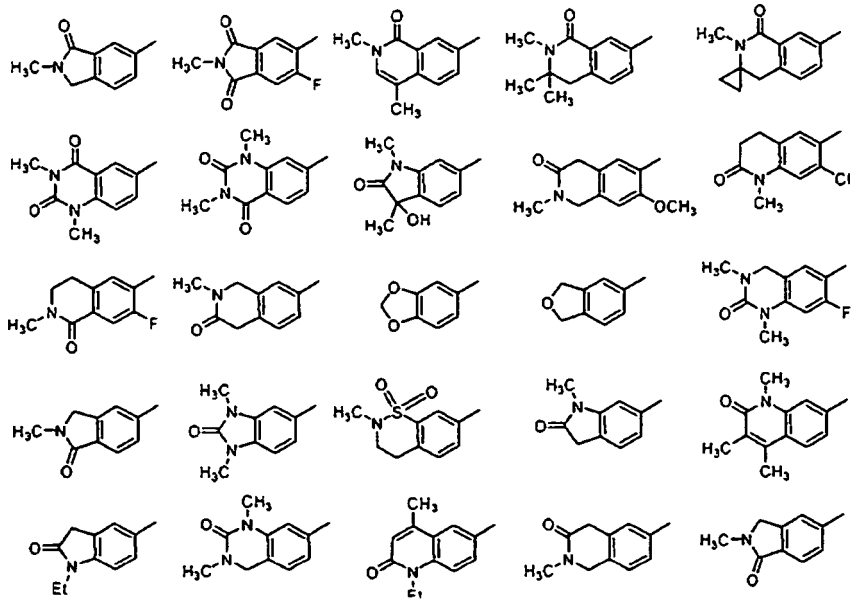
(h13) C_{1-4}烷氧基磺醯基。

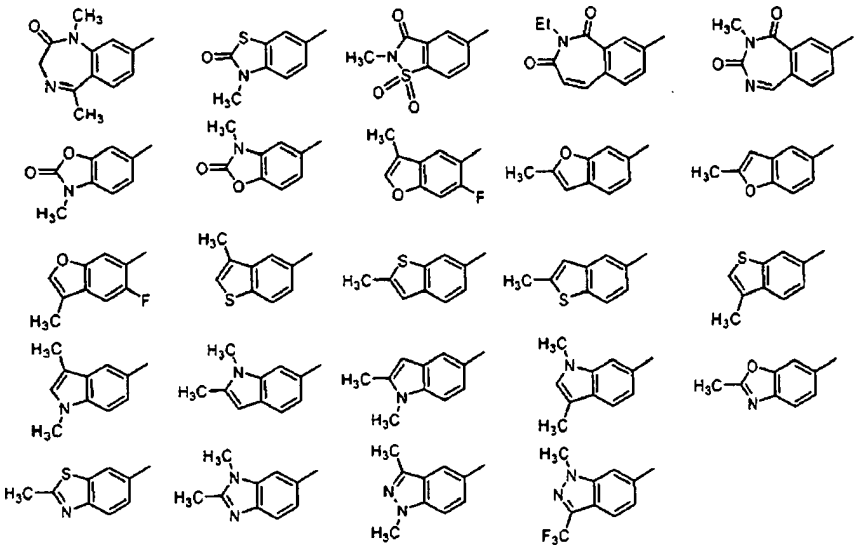
R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立可相同或不同，較好的是氫原子、鹵素原子、或C_{1-4}烷氧基。

所謂「R^{1e}、R^{1h}及R^{1i}為氫原子，R^{1f}及R^{1g}可一併形成縮合環」，意指R^{1f}及R^{1g}與其所取代之苯基形成二環性或三環性縮合環。該縮合環為5員或者6員之飽和環或不飽和環均可，該環可含有至少1個氮原子、氧原子、或硫原子。該環可經C_{1-4}烷基、羥基、或側氧基取代。

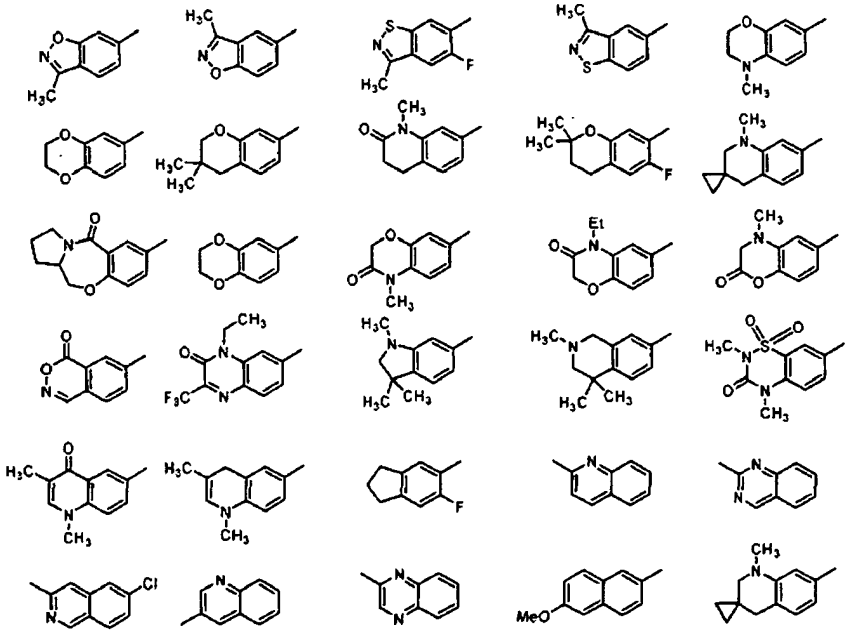
作為「R^{1e}、R^{1h}及R^{1i}為氫原子，R^{1f}及R^{1g}一併形成縮合環」之具體例，可列舉選自下述化合物群中之1個基團等：

[化33]



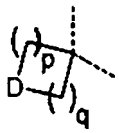


[化34]



R^{1c}及R^{1d}較好的是一併成為下述式所表示之基團：

[化35]



(實線部分為R^{1c}及R^{1d}之定義部分，虛線部分表示G^1~G^4所定義之骨架部分)。

「D」為氧原子或硫原子，p及q為0之情形，意指R^{1c}及

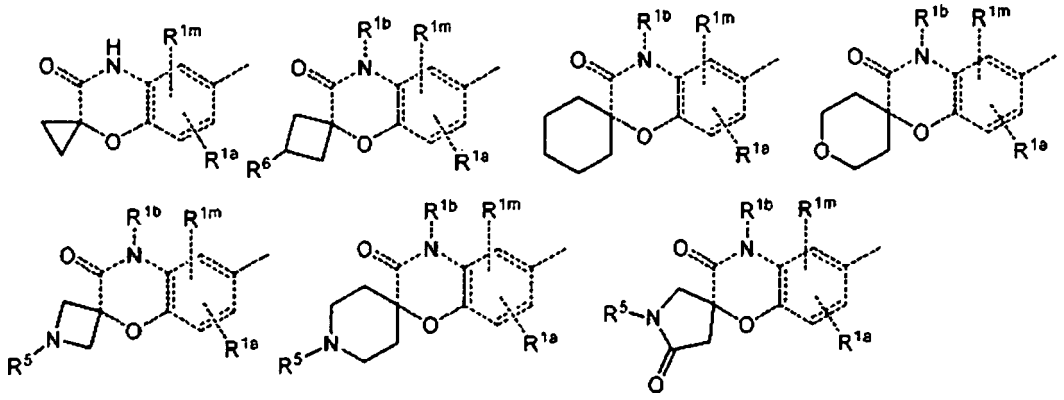
R^{1d}一併為側氧基或硫酮基。

「D」之「$-NR^5CONR^5-$」中，各個R^5分別獨立。

「D」之「$-CH(R^6)CH_2-$」亦可為「$-CH_2CH(R^6)-$」。再者，「D」為$-SO_2-$、$-NR^5CO-$、$-NR^5SO_2-$、$-NR^5CONR^5-$之情形時，「p」及「q」不同時為0。「D」為「$-CH(R^6)-$」時「R^6」為鹵素原子之情形時，「$-CH(R^6)-$」之氫原子可取代為鹵素原子。

作為上述基團之具體例，例如可例示以下之群所表示之結構式：

[化36]



R^5較好的是選自由氫原子、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷基磺醯基、及C_{6-10}芳基磺醯基所組成之群中之1個基團。

R^6較好的是選自如下基團所組成之群中的1個基團：氫原子、鹵素原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷氧基、可經選自由氟原子及氰基所組成之群中之1~3個基團取代之C_{7-14}芳烷基氧基、及可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代之胺基羰基氧基；更好的是氫原子。

「D」、「p」及「q」較好的是：

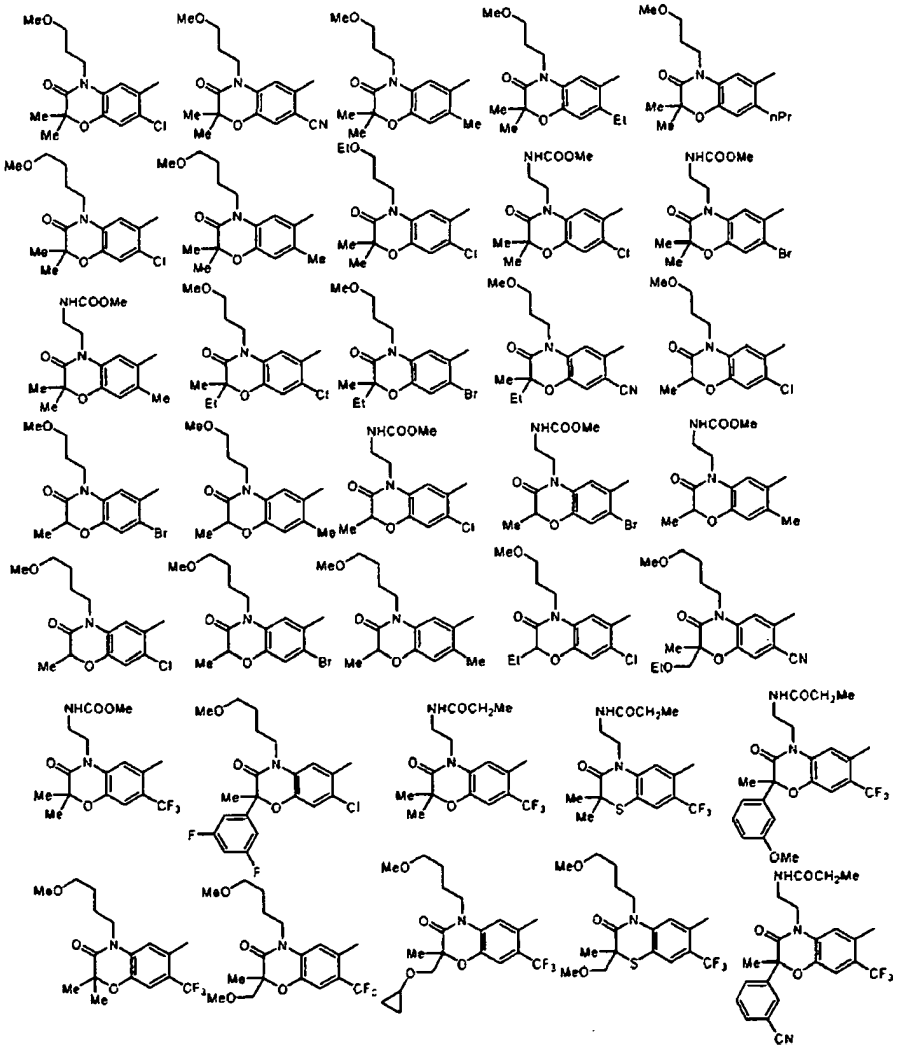
(i) D為氧原子，「p」及「q」為2；

(ii) D為-CH_2-，「p」及「q」為1或2；或

(iii) D為-CH_2CH_2-，「p」及「q」為0或1之情形。

式(I)所表示之化合物中，作為上述部分結構，例如可列舉選自以下之群中之部分結構：

[化37]



「R^2」可列舉選自由

(a100)氫原子、

(b100) C_{1-6}烷基(可經鹵素原子、C_{3-6}環烷基取代，其中該

C_{3-6}環烷基可經鹵素原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、

(c100) C_{3-6}環烷基(可經鹵素原子或C_{1-4}烷基取代)、

(d100) C_{2-6}烯基、及

(e100) C_{7-10}芳烷基(可經鹵素原子取代)所組成之群中的1個基團。

「R^2」較好的是C_{1-6}烷基，尤其好的是異丙基。

較好的「B」係選自由

(a12)氫原子、

(b12) C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(b120)鹵素原子、

(b121) C_{3-6}環烷基(該基團可經選自由

(i)鹵素原子、

(ii)羥基、

(iii) C_{1-4}烷氧基、及

(iv) C_{3-6}環烷基羰基胺基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(b122)羥基、

(b123) C_{1-4}烷氧基、

(b124)羧基、

(b125) C_{1-4}烷氧基羰基、

(b126)飽和雜環(該環可經選自由

(i) C_{1-4}烷基、

(ii) C_{1-4}烷氧基、

(iii) C_{1-4}烷基羰基胺基、及

(iv)側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(b127)胺基羰基(胺基可經

(i) C_{1-4}烷基、

(ii) C_{3-6}環烷基、或

(iii) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基取代)、及

(b128)5員~7員之環狀胺基(該基團可經選自由

(i)鹵素原子、

(ii) C_{1-4}烷基、

(iii)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_6芳基、

(iv)可經1~3個鹵素原子取代之C_6芳基氧基、及

(iv)側氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)所組成之群中的1~3個基團取代)、

(c12) C_{2-6}烯基(可經選自由氟原子及C_{1-6}烷基所組成之群中的1~2個基團取代)、

(d12) C_{3-10}環烷基(該基團可經

(d121)鹵素原子、

(d122)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、

(d123)羥基、或

(d124) C_{1-4}烷氧基取代)、

(e12) C_6芳基(該基團可經選自由

(e1201)鹵素原子、

(e1202) C_{1-4}烷基(該C_{1-4}烷基可經選自由

(i) 5員~7員之環狀胺基(可經C_6芳基取代，其中該C_6

芳基可經1~3個鹵素原子取代)、

(ii)單-C_{1-6}烷基胺基(該C_{1-6}烷基可經C_6芳基氧基取代，其中該C_6芳基氧基可經1~3個鹵素原子取代)、

(iii)5員或者6員之飽和雜環胺基(該飽和雜環可經C_6芳基取代)、

(iv) 5員或者6員之飽和雜環氧基(該飽和雜環可經C_6芳基或5員~10員之單環式或者多環式雜芳基取代)、

(v) C_6芳基氧基(可經選自由鹵素原子及C_{1-4}烷基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(vi) C_{1-4}烷氧基、及

(vii) C_{3-6}環烷氧基所組成之群中的1個基團取代)、

(e1203) C_{1-4}烷氧基(該C_{1-4}烷氧基可經選自由

(i) C_{1-4}烷氧基、

(ii) C_6芳基氧基(可經選自由C_{1-4}烷基及鹵素原子所組成之群中之1~3個基團取代)、

(iii) C_{3-6}環烷基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(iv)苯基胺基(該苯基可經1~3個鹵素原子取代)、及

(v) C_{7-10}芳烷基氧基(可經1~3個鹵素原子取代)所組成之群中的1個基團取代)、

(e1204) C_6芳基氧基(該芳基可經選自由

(i)鹵素原子、

(ii)氰基、

(iii) C_{1-4}烷基及

(iv) C_{1-4}烷氧基所組成之群中的1~3個基團取代)、

(e1205) C_{7-10}芳烷基氧基(可經選自由鹵素原子及C_{1-4}烷氧基所組成之群中的1~3個基團取代)、

(e1206) 5員~7員之環狀胺基(該環可經

(i)(C_{1-6}烷基)(苯基羰基)胺基、或

(ii) C_6芳基氧基(可經選自由可經鹵素原子及羥基取代之C_{1-4}烷基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)取代)、

(e1207) 5員或者6員之飽和雜環氧基(該環可經

(i)可經1~3個鹵素原子取代之C_6芳基、

(ii) 5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、

(iii) 5員或者6員之飽和雜環羰基、

(iv)側氧基取代)、

(e1208) 5員或者6員之單環式雜芳基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)

(e1209) 5員~7員之環狀胺基羰基(可經C_6芳基氧基取代，其中該C_6芳基氧基可經1~3個鹵素原子取代)、

(e1210) 5員~7員環狀胺基羰基氧基(可經C_6芳基取代)、及

(e1211) C_6芳基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(f12) C_{7-14}芳烷基(該基團可經選自由

(f120)鹵素原子、

(f121)氰基、

(f122) C_{1-4}烷基、

(f123)羥基、

(f124) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個氟原子取代)、

(f125) C_{3-6}環烷氧基(可經1~2個鹵素原子取代)、

(f126) C_{1-4}烷氧基羰基、

(f127)胺基羰基、

(f128) C_{6-10}芳基(可經1~3個鹵素原子取代)及

(f129) C_{1-4}烷基磺醯基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(g12) 5員~10員之單環式或者多環式雜芳基(該基團可經鹵素原子取代)、

(h12) 5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基(該基團可經

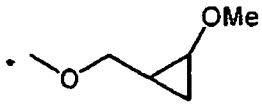
(h121)鹵素原子、或

(h122) C_{1-4}烷基(可經1~3個氟原子取代)取代)、及

(i12)飽和雜環基(該基團可經C_{1-4}烷基取代，其中該C_{1-4}烷基可經C_{1-4}烷氧基取代)所組成之群中的1個基團。

「B」上之(e1203)之取代基即「經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷氧基」亦包括下述基團：

[化38]



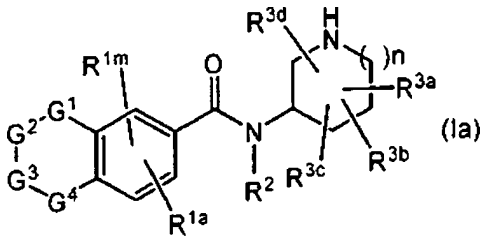
「R^4」較好的是選自由氫原子、經1~3個鹵素原子或C_{3-6}環烷基取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、及C_7芳烷基所組成之群中的1個基團。更好的是氫原子、或C_{3-6}環烷基。

本發明之更好的態樣中之本發明化合物包括以下之式所表示的化合物。

即，本發明係如下所述。

(1)下述式(Ia)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

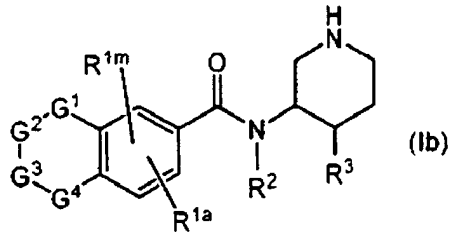
[化39]



(Ia)

[式中，R^{1a}、R^{1m}、G^1、G^2、G^3、G^4、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及n與項1相同。其中，式(I)所表示之化合物中，下述式所表示之化合物限定為：

[化40]



(Ib)

[式中，R^{1a}、R^{1m}、G^1、G^2、G^3、G^4及R^2與項1相同；

R^3為上述R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、或R^{3d}中之任一個(其中，R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}與項1之含義相同。

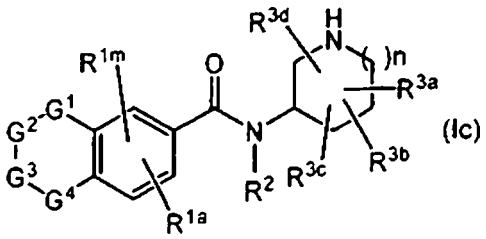
其中，R^3為基團：-A-B之情形時，A為單鍵，B為可經取代之C_{7-14}芳烷基或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基，或者A為$-(CH_2)_sO-$，B為氫原子、可經取代之C_{6-10}芳基、或可經取代之C_{7-14}芳烷基)]之化合物]。

將式(I)所表示之化合物換成式(Ia)所表示之化合物的如

項2~項65中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽亦包括在本發明中。

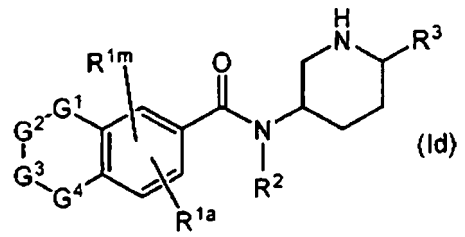
(2)式(Ic)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化41]



[式中，R^{1a}、R^{1m}、G^1、G^2、G^3、G^4、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及n與項1相同。其中，式(I)所表示之化合物中，下述式所表示之化合物限定為：

[化42]



R^3為上述R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}或R^{3d}中之任一個(其中，R^3為基團：-A-B之情形時，限定為如下情形：

(i) A為$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$、或$-(CH_2)_sN(R^4)COO-$，

B與項1相同，

R^4為可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{6-10}芳基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

(ii) A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$，

B與項1相同，

R^4為可經取代之C_{3-10}環烷基、或可經取代之5員~10員之單

環式或者多環式雜芳基；

(iii) A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$，

B與項1相同，

R^4為可經取代之C_{3-10}環烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

(iv) A為 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(H)-$，

B與項1相同，

R^4為可經取代之C_{3-10}環烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

(v) A為 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$，

B與項1相同，

R^4為C_{1-6}烷基、可經取代之C_{6-10}芳基、或可經取代之C_{7-14}芳烷基；

(vi) A為 $-(CH_2)_sSO_2-$、$-(CH_2)_sCO-$、或 $-(CH_2)_sCOO-$，

B為氫原子、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、或可經取代之C_{6-10}芳基；或

(vii) A為單鍵，

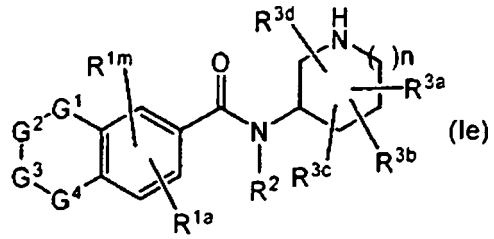
B為氫原子、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、或可經取代之飽和雜環基)的化合物]。

將式(I)所表示之化合物換成式(Ic)所表示之化合物的如項2~項65中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽亦包

括在本發明中。

(3)下述式(Ie)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化43]



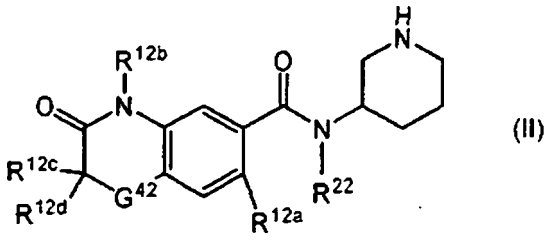
(Ie)

[式中，R^{1a}、R^{1m}、G^1、G^2、G^3、G^4、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及n與項1相同。其中，式(Ie)中式(Ib)及式(Id)所表示之化合物限定為與上述相同之化合物]。

將式(I)所表示之化合物換成式(Ie)所表示之化合物之如項2~項65中任一項之化合物、或其藥學上所容許之鹽亦包括在本發明中。

(4)式(II)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化44]



(II)

[式中，R^{12a}為鹵素原子、氰基、或可經氟原子取代之C_{1-6}烷基；

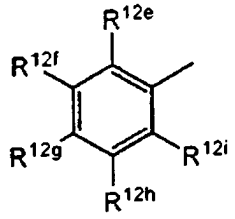
G^{42}為氧原子、或硫原子；

R^{12b}為C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基胺基(該烷基可經1~3個氟原子取代)、或可經C_{1-4}烷氧基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基，或5員~6員之雜芳基C_{1-4}烷基；

R^{12c}為氫原子、鹵素原子、或可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基；

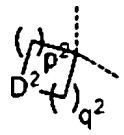
R^{12d}為選自由氫原子、鹵素原子、C_{1-6}烷基(該基團可經1~3個鹵素原子、羥基、C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由羥基、C_{1-4}烷氧基、5員或者6員之飽和雜環、及C_{1-4}烷氧基羰基所組成之群中的1~2個基團取代)、C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由氰基及C_{1-4}烷氧基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)胺基羰基氧基、或5員~7員環狀胺基羰基氧基取代)、胺基羰基、單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、N-(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、5員~7員之環狀胺基羰基、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{7-14}芳烷基、及下述式所表示之基團：

[化45]



(其中，R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}及R^{12i}分別獨立，可相同亦可不同，為氫原子、鹵素原子、氰基、可經1~3個氟原子取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羥基、或C_{1-4}烷氧基磺醯基)所組成之群中的1個基團，或者R^{12c}及R^{12d}一併成為下述式所表示之基團：

[化46]

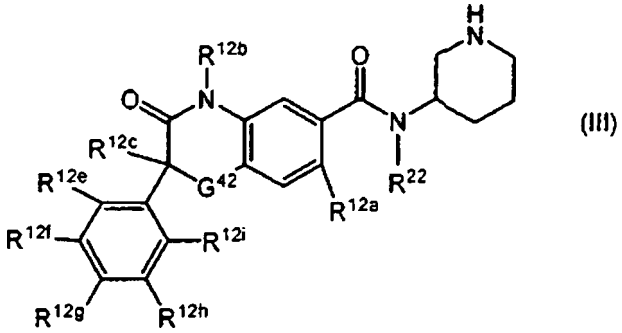


(D^2為氧原子、碳原子、$-CH_2-$、或$-CH_2CH_2-$，p^2及q^2為0、1或2)；

R^{22}為氫原子、或C_{1-6}烷基]。

(5)式(III)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化47]

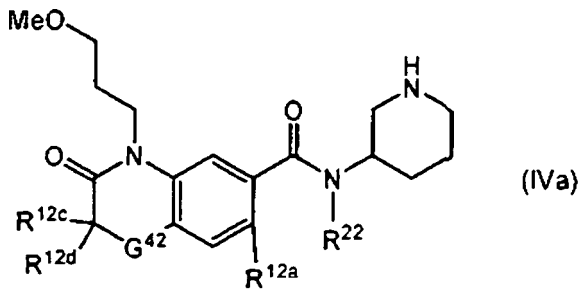


(III)

[式中，R^{12a}、G^{42}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R^{12i}及R^{22}與上述相同]。

(6)式(IVa)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化48]

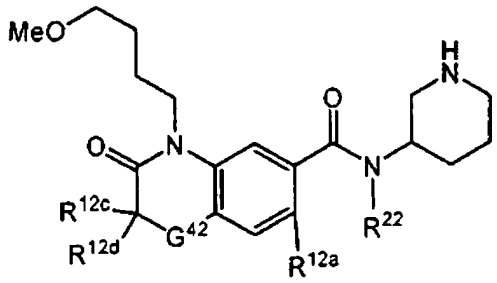


(IVa)

[式中，G^{42}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}及R^{22}與上述相同]。

(7)式(IVb)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化49]

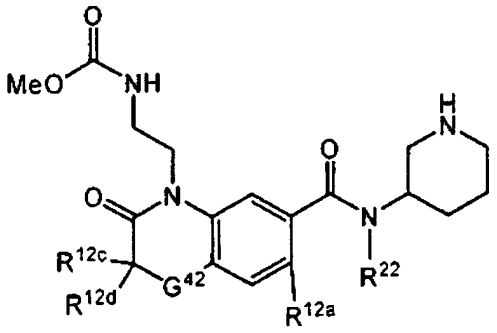


(IVb)

[式中，G^{42}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}及R^{22}與上述相同]。

(8)式(Va)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化50]

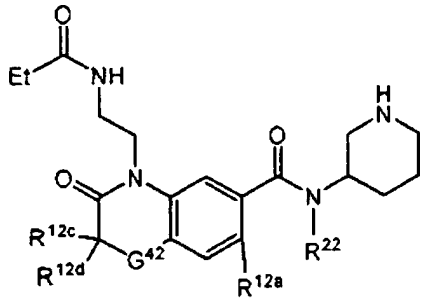


(Va)

[式中，G^{42}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}及R^{22}與上述相同]。

(9)式(Vb)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化51]

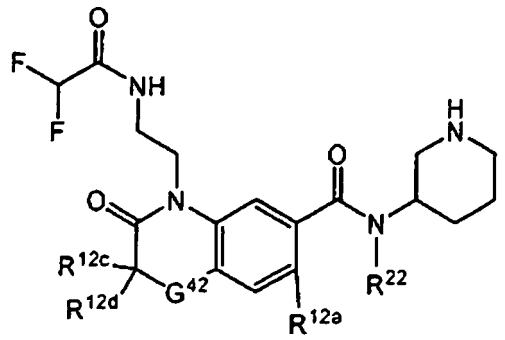


(Vb)

[式中，G^{42}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}及R^{22}與上述相同]。

(10)式(Vc)所表示之化合物、或其藥學上所容許之鹽：

[化52]



(Vc)

[式中，G^{42}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}及R^{22}與上述相同]。

上述(1)~(10)中之化合物(式Ia~式Vc)上之各取代基之較好態樣與式(I)所表示之化合物上之各取代基之較好態樣之含義相同。

作為「藥學上所容許之鹽」，例如可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽等無機酸鹽，或乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽或抗壞血酸鹽等有機酸鹽等。

又，本發明包括式(I)所表示之化合物或者其前驅藥、或其藥學上所容許之鹽。又，亦包括該水合物或乙醇溶劑合物等溶劑合物。進而，亦包括所有態樣之結晶形態者。

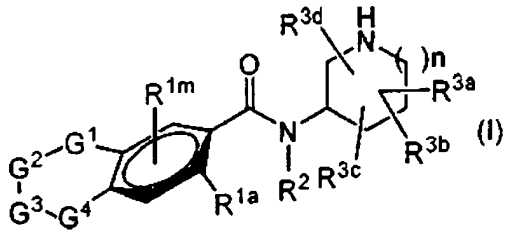
本說明書中之所謂「式(I)之化合物之前驅藥」的術語，意指在生物體內之生理條件下可藉由酵素或胃酸等所引起之反應而轉化為式(I)之化合物的化合物，即：可酵素性地引起氧化、還原、水解等而轉化為式(I)之化合物的化合物；可藉由胃酸等引起水解而轉化為式(I)之化合物的化合物。

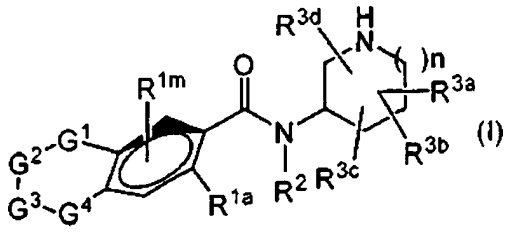
式(I)之化合物可存在以互變異構物之形式存在的情形。因此，本發明亦包括式(I)之化合物之互變異構物。

本發明化合物可存在具有至少一個不對稱碳原子之情形。因此，本發明不僅包括本發明化合物之外消旋體，亦包括該等化合物之光學活性體。本發明之化合物具有2個以上之不對稱碳原子之情形時，存在產生立體異構性之情況。因此，本發明亦包括該等化合物之立體異構物及其混合物。

本發明化合物有存在由苯基與羰基之旋轉受阻所引起之軸不對稱的情況。由於該軸不對稱，下述通式所表示之立體異構物亦包括在本申請發明中：

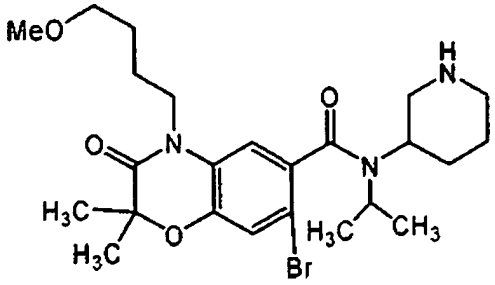
[化53]



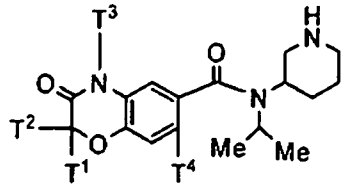


本發明化合物具體可例示下述化合物。下述表中，例如No.1(T^1：Q144；T^2：Q144；T^3：Q182；T^4：Q263)所表示之化合物意指下述化合物：

[化54]

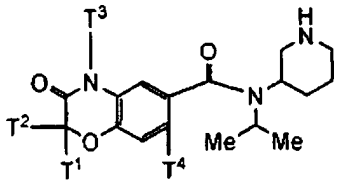


[化55]



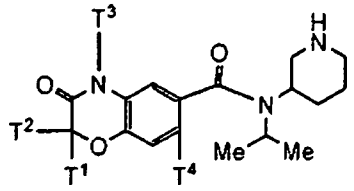
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	No.	T^1	T^2	T^3	T^4
1	Q144	Q144	Q182	Q263	15	Q145	Q144	Q182	Q143
2	Q144	Q144	Q182	Q262	16	H	Q144	Q182	Q262
3	Q144	Q144	Q182	Q143	17	H	Q144	Q182	Q263
4	Q144	Q144	Q182	Q144	18	H	Q144	Q182	Q144
5	Q144	Q144	Q182	Q145	19	H	Q144	Q183	Q262
6	Q144	Q144	Q182	Q261	20	H	Q144	Q183	Q263
7	Q144	Q144	Q183	Q262	21	H	Q144	Q183	Q144
8	Q144	Q144	Q183	Q144	22	H	Q144	Q186	Q262
9	Q144	Q144	Q284	Q262	23	H	Q144	Q186	Q263
10	Q144	Q144	Q186	Q263	24	H	Q144	Q186	Q144
11	Q144	Q144	Q186	Q262	25	H	Q145	Q182	Q262
12	Q144	Q144	Q186	Q144	26	Q285	Q144	Q183	Q262
13	Q145	Q144	Q182	Q262					
14	Q145	Q144	Q182	Q144					

[化56]



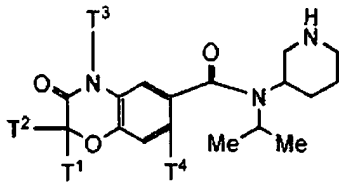
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	No.	T^1	T^2	T^3	T^4
27	Q1	H	Q183	Q262	52	Q26	H	Q183	Q262
28	Q2	Q144	Q183	Q144	53	Q27	Q144	Q183	Q144
29	Q3	Q145	Q183	Q262	54	Q28	Q145	Q183	Q262
30	Q4	H	Q183	Q144	55	Q29	H	Q183	Q144
31	Q5	Q144	Q183	Q143	56	Q30	Q144	Q183	Q143
32	Q6	Q145	Q182	Q262	57	Q31	Q145	Q182	Q262
33	Q7	H	Q183	Q144	58	Q32	H	Q183	Q144
34	Q8	Q144	Q183	Q262	59	Q33	Q144	Q183	Q262
35	Q9	Q145	Q183	Q144	60	Q34	Q145	Q183	Q144
36	Q10	H	Q183	Q143	61	Q35	H	Q183	Q143
37	Q11	Q144	Q183	Q262	62	Q36	Q144	Q183	Q262
38	Q12	Q145	Q182	Q144	63	Q37	Q145	Q182	Q144
39	Q13	H	Q183	Q262	64	Q38	H	Q183	Q262
40	Q14	Q144	Q183	Q144	65	Q39	Q144	Q183	Q144
41	Q15	Q145	Q183	Q143	66	Q40	Q145	Q183	Q143
42	Q16	H	Q183	Q262	67	Q41	H	Q183	Q262
43	Q17	Q144	Q183	Q144	68	Q42	Q144	Q183	Q144
44	Q18	Q145	Q182	Q262	69	Q43	Q145	Q182	Q262
45	Q19	H	Q183	Q144	70	Q44	H	Q183	Q144
46	Q20	Q144	Q183	Q143	71	Q45	Q144	Q183	Q143
47	Q21	Q145	Q183	Q262	72	Q46	Q145	Q183	Q262
48	Q22	H	Q183	Q144	73	Q47	H	Q183	Q144
49	Q23	Q144	Q183	Q262	74	Q48	Q144	Q183	Q262
50	Q24	Q145	Q182	Q144	75	Q49	Q145	Q182	Q144
51	Q25	H	Q183	Q143	76	Q50	H	Q183	Q143

[化 57]



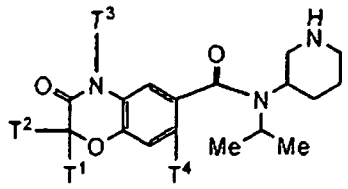
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	No.	T^1	T^2	T^3	T^4
77	Q51	H	Q183	Q262	102	Q76	H	Q183	Q262
78	Q52	Q144	Q183	Q144	103	Q77	Q144	Q183	Q144
79	Q53	Q145	Q183	Q262	104	Q78	Q145	Q183	Q262
80	Q54	H	Q183	Q144	105	Q79	H	Q183	Q144
81	Q55	Q144	Q183	Q143	106	Q80	Q144	Q183	Q143
82	Q56	Q145	Q182	Q262	107	Q81	Q145	Q182	Q262
83	Q57	H	Q183	Q144	108	Q82	H	Q183	Q144
84	Q58	Q144	Q183	Q262	109	Q83	Q144	Q183	Q262
85	Q59	Q145	Q183	Q144	110	Q84	Q145	Q183	Q144
86	Q60	H	Q183	Q143	111	Q85	H	Q183	Q143
87	Q61	Q144	Q183	Q262	112	Q86	Q144	Q183	Q262
88	Q62	Q145	Q182	Q144	113	Q87	Q145	Q182	Q144
89	Q63	H	Q183	Q262	114	Q88	H	Q183	Q262
90	Q64	Q144	Q183	Q144	115	Q89	Q144	Q183	Q144
91	Q65	Q145	Q183	Q143	116	Q90	Q145	Q183	Q143
92	Q66	H	Q183	Q262	117	Q91	H	Q183	Q262
93	Q67	Q144	Q183	Q144	118	Q92	Q144	Q183	Q144
94	Q68	Q145	Q182	Q262	119	Q93	Q145	Q182	Q262
95	Q69	H	Q183	Q144	120	Q94	H	Q183	Q144
96	Q70	Q144	Q183	Q143	121	Q95	Q144	Q183	Q143
97	Q71	Q145	Q183	Q262	122	Q96	Q145	Q183	Q262
98	Q72	H	Q183	Q144	123	Q97	H	Q183	Q144
99	Q73	Q144	Q183	Q262	124	Q98	Q144	Q183	Q262
100	Q74	Q145	Q182	Q144	125	Q99	Q145	Q182	Q144
101	Q75	H	Q183	Q143	126	Q100	H	Q183	Q143

[化58]



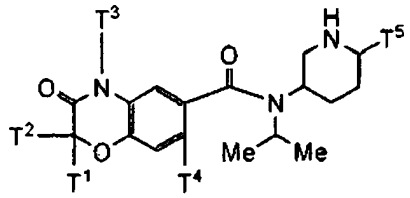
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	No.	T^1	T^2	T^3	T^4
127	Q101	H	Q183	Q262	154	Q126	H	Q183	Q262
128	Q102	Q144	Q183	Q144	155	Q127	Q144	Q183	Q144
129	Q103	Q145	Q183	Q262	156	Q128	Q145	Q183	Q262
130	Q104	H	Q183	Q144	157	Q129	H	Q183	Q144
131	Q105	Q144	Q183	Q143	158	Q130	Q144	Q183	Q143
132	Q106	Q145	Q182	Q262	159	Q131	Q145	Q182	Q262
135	Q107	H	Q183	Q144	160	Q132	H	Q183	Q144
136	Q108	Q144	Q183	Q262	161	Q133	Q144	Q183	Q262
137	Q109	Q145	Q183	Q144	162	Q134	Q145	Q183	Q144
138	Q110	H	Q183	Q143	163	Q135	H	Q183	Q143
139	Q111	Q144	Q183	Q262	164	Q136	Q144	Q183	Q262
140	Q112	Q145	Q182	Q144	165	Q10	Q145	Q186	Q148
141	Q113	H	Q183	Q262	166	Q138	H	Q183	Q262
142	Q114	Q144	Q183	Q144	167	Q139	Q144	Q183	Q144
143	Q115	Q145	Q183	Q143	168	Q140	Q145	Q183	Q143
144	Q116	H	Q183	Q262	169	Q141	H	Q183	Q262
145	Q117	Q144	Q183	Q144	170	Q142	Q144	Q183	Q144
146	Q118	Q145	Q182	Q262	171	Q144	Q145	Q182	Q262
147	Q119	H	Q183	Q144	172	Q145	H	Q183	Q144
148	Q120	Q144	Q183	Q143	173	Q146	H	Q183	Q143
149	Q121	Q145	Q183	Q262	174	Q147	H	Q183	Q262
150	Q122	H	Q183	Q144	175	Q148	H	Q183	Q144
151	Q123	Q144	Q183	Q262	176	Q149	Q144	Q183	Q262
152	Q124	Q145	Q182	Q144	177	Q150	Q145	Q182	Q144
153	Q125	H	Q183	Q143	178	Q151	H	Q183	Q143

[化 59]



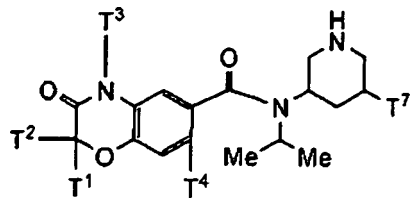
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	No.	T^1	T^2	T^3	T^4
179	Q152	H	Q183	Q262	204	Q177	H	Q183	Q262
180	Q153	Q144	Q183	Q144	205	Q178	Q144	Q183	Q144
181	Q154	Q145	Q183	Q262	206	Q179	Q145	Q183	Q262
182	Q155	H	Q183	Q144	207	Q180	H	Q183	Q144
183	Q156	Q144	Q183	Q143	208	Q181	Q144	Q183	Q143
184	Q157	Q145	Q182	Q262	209	Q182	Q145	Q182	Q262
185	Q158	H	Q183	Q144	210	Q183	H	Q183	Q144
186	Q159	Q144	Q183	Q262	211	Q184	Q144	Q183	Q262
187	Q160	Q145	Q183	Q144	212	Q185	Q145	Q183	Q144
188	Q161	H	Q183	Q143	213	Q210	H	Q183	Q143
189	Q162	Q144	Q183	Q262	214	Q223	Q144	Q183	Q262
190	Q163	Q145	Q182	Q144	215	Q137	Q145	Q182	Q144
191	Q164	H	Q183	Q262	216	Q236	H	Q183	Q262
192	Q165	Q144	Q183	Q144	217	Q244	H	Q183	Q144
193	Q166	Q145	Q183	Q143	218	Q238	H	Q183	Q143
194	Q167	H	Q183	Q262	219	Q144	Q144	Q138	Q262
195	Q168	Q144	Q183	Q144	220	Q144	Q144	Q184	Q144
196	Q169	Q145	Q182	Q262	221	Q144	Q144	Q185	Q262
197	Q170	H	Q183	Q144	222	Q144	Q144	Q186	Q144
198	Q171	Q144	Q183	Q143	223	Q144	H	Q183	Q145
199	Q172	Q145	Q183	Q262	224	Q144	H	Q183	Q148
200	Q173	H	Q183	Q144	225	Q145	H	Q183	Q263
201	Q174	Q144	Q183	Q262	226	Q144	Q144	Q183	Q261
202	Q175	Q145	Q182	Q144	227	Q144	Q144	Q182	Q180
203	Q176	H	Q183	Q143	228	Q182	R144	Q183	Q149

[化60]



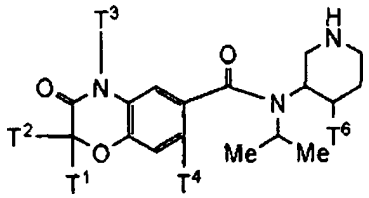
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
229	Q144	Q144	Q183	Q262	Q191
230	Q144	H	Q183	Q144	Q192
231	Q144	Q144	Q183	Q143	Q193
232	Q145	H	Q183	Q143	Q194
233	Q144	Q144	Q183	Q262	Q195
234	Q144	H	Q183	Q144	Q196
235	Q144	Q144	Q183	Q143	Q197
236	Q145	H	Q183	Q143	Q198
237	Q144	Q144	Q183	Q262	Q199
238	Q144	H	Q183	Q144	Q200
239	Q144	Q144	Q183	Q143	Q201
240	Q145	H	Q183	Q143	Q202
241	Q144	Q144	Q183	Q262	Q203
242	Q144	H	Q183	Q144	Q204
243	Q144	Q144	Q183	Q143	Q205
244	Q145	H	Q183	Q143	Q206
245	Q144	Q144	Q183	Q262	Q207
246	Q144	H	Q183	Q144	Q208
247	Q144	Q144	Q183	Q143	Q209
248	Q145	H	Q183	Q143	Q210
249	Q144	Q144	Q183	Q262	Q211
250	Q144	H	Q183	Q144	Q212
251	Q144	Q144	Q183	Q143	Q213
252	Q145	H	Q183	Q143	Q214
253	Q145	H	Q183	Q143	Q215

[化61]



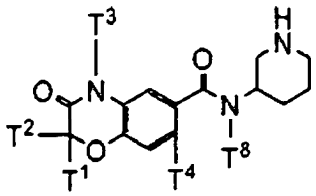
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7
254	Q144	Q144	Q183	Q262	Q216
255	Q144	H	Q183	Q144	Q217
256	Q144	Q144	Q183	Q143	Q218
257	Q145	H	Q183	Q143	Q219
258	Q144	Q144	Q183	Q262	Q220
259	Q144	H	Q183	Q144	Q221
260	Q144	Q144	Q182	Q143	Q222
261	Q145	H	Q183	Q143	Q223
262	Q144	Q144	Q183	Q262	Q224
263	Q144	H	Q183	Q144	Q225
264	Q144	Q144	Q183	Q143	Q226
265	Q145	H	Q183	Q143	Q227
266	Q144	Q144	Q182	Q262	Q228
267	Q144	H	Q183	Q144	Q229
268	Q144	Q144	Q183	Q143	Q230
269	Q145	H	Q183	Q143	Q231
270	Q144	Q144	Q183	Q262	Q232
271	Q144	H	Q183	Q144	Q233
272	Q144	Q144	Q183	Q143	Q234
273	Q145	H	Q183	Q143	Q235

[化62]



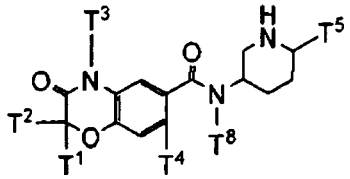
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6
274	Q144	Q144	Q183	Q262	Q247
275	Q144	H	Q183	Q144	Q248
276	Q144	Q144	Q183	Q143	Q249
277	Q145	H	Q183	Q143	Q250
278	Q144	Q144	Q183	Q262	Q251
279	Q144	H	Q183	Q144	Q252
280	Q144	Q144	Q182	Q143	Q253
281	Q145	H	Q183	Q143	Q254
282	Q144	Q144	Q183	Q262	Q255
283	Q144	H	Q183	Q144	Q256
284	Q144	Q144	Q183	Q143	Q257
285	Q145	H	Q183	Q143	Q258
286	Q144	Q144	Q183	Q262	Q259
287	Q144	H	Q182	Q144	Q260
288	Q144	Q144	Q183	Q143	Q187

[化 63]



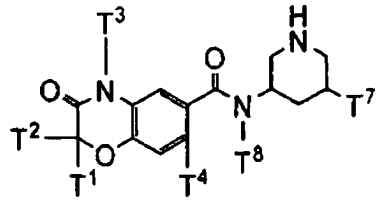
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^8
289	Q144	Q144	Q183	Q262	Q237
290	Q144	H	Q183	Q144	Q238
291	Q144	Q144	Q183	Q143	Q115
292	Q145	H	Q183	Q143	Q116
293	Q144	Q144	Q183	Q262	Q117
294	Q144	H	Q182	Q144	Q118
295	Q144	Q144	Q183	Q143	Q119
296	Q145	H	Q183	Q143	Q180
297	Q138	H	Q183	Q262	Q180
298	Q139	H	Q183	Q144	Q180

[化 64]



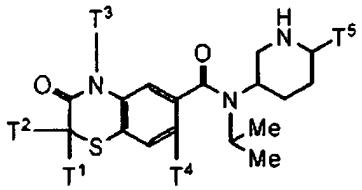
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^8	T^5
299	Q144	Q144	Q183	Q262	Q237	Q210
300	Q144	H	Q182	Q144	Q238	Q223
301	Q144	Q144	Q183	Q143	Q115	Q192
302	Q145	H	Q183	Q143	Q116	Q193
303	Q144	Q144	Q183	Q262	Q117	Q194
304	Q144	H	Q183	Q144	Q118	Q195
305	Q144	Q144	Q183	Q143	Q119	Q196
306	Q145	H	Q182	Q143	Q180	Q197
307	Q138	H	Q183	Q262	Q180	Q199
308	Q139	H	Q183	Q144	Q180	Q200

[化65]



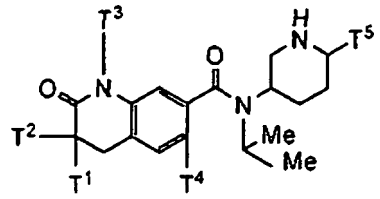
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^8	T^7
309	Q144	Q144	Q183	Q262	Q237	Q210
310	Q144	H	Q183	Q144	Q238	Q223
311	Q144	Q144	Q182	Q143	Q115	Q192
312	Q145	H	Q183	Q143	Q116	Q193
313	Q144	Q144	Q183	Q262	Q117	Q194
314	Q144	H	Q183	Q144	Q118	Q195
315	Q144	Q144	Q183	Q143	Q119	Q196
316	Q145	H	Q182	Q143	Q180	Q197
317	Q138	H	Q183	Q262	Q180	Q199
318	Q139	H	Q183	Q144	Q180	Q200

[化66]



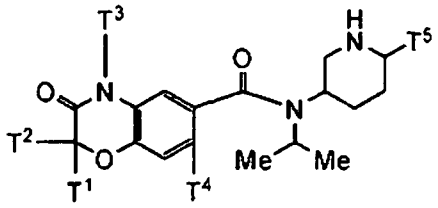
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
319	Q144	Q144	Q183	Q262	H
320	Q144	H	Q183	Q144	H
321	Q179	Q144	Q183	Q143	H
322	Q138	H	Q183	Q143	H
323	Q139	Q144	Q182	Q262	H
324	Q144	H	Q183	Q144	Q223
325	Q144	Q144	Q183	Q143	Q210
326	Q145	Q144	Q183	Q143	Q215
327	Q144	H	Q182	Q262	Q216
328	Q144	H	Q183	Q144	Q203

[化 67]



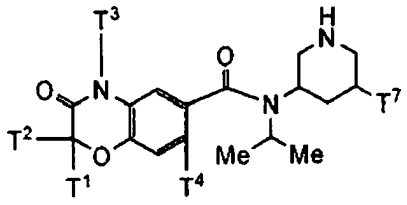
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
329	Q144	Q144	Q183	Q262	H
330	Q144	H	Q183	Q144	H
331	Q179	Q144	Q183	Q143	H
332	Q138	Q144	Q183	Q143	H
333	Q139	Q144	Q182	Q262	H
334	Q144	H	Q183	Q144	Q223
335	Q144	Q144	Q183	Q143	Q210
336	Q145	Q144	Q183	Q143	Q215
337	Q144	H	Q182	Q262	Q216
338	Q144	H	Q183	Q144	Q203

[化 68]



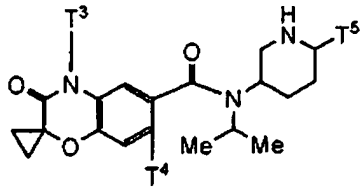
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
339	Q144	Q144	Q183	Q262	Q264
340	Q144	H	Q183	Q144	Q265
341	Q144	Q144	Q183	Q143	Q266
342	Q145	H	Q182	Q143	Q267
343	Q144	Q144	Q183	Q262	Q268

[化69]



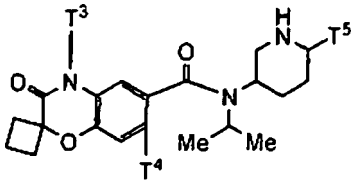
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7
344	Q144	Q144	Q183	Q262	Q264
345	Q144	H	Q183	Q144	Q265
346	Q144	Q144	Q183	Q143	Q266
347	Q145	H	Q183	Q143	Q267
348	Q144	Q144	Q183	Q262	Q268

[化70]



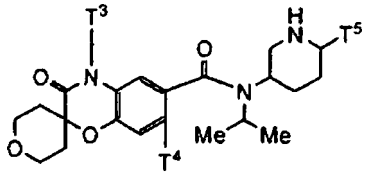
No.	T^3	T^4	T^5
349	Q183	Q262	Q223
350	Q183	Q144	Q210
351	Q183	Q143	Q268
352	Q183	Q143	H

[化71]



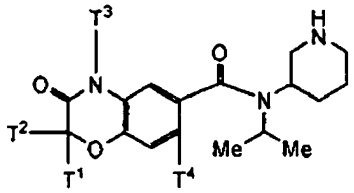
No.	T^3	T^4	T^5
353	Q183	Q262	Q223
354	Q183	Q262	Q210
355	Q183	Q143	H

[化72]



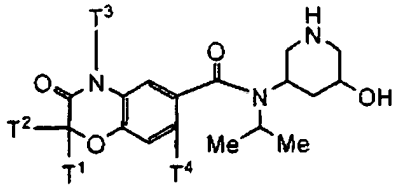
No.	T^3	T^4	T^5
356	Q183	Q262	Q223
357	Q183	Q144	Q210
358	Q183	Q143	Q268
359	Q183	Q262	Q223
360	Q183	Q262	Q210
361	Q183	Q143	H

[化73]



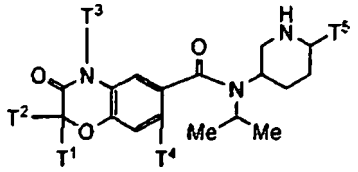
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	No.	T^1	T^2	T^3	T^4
362	Q10	Q144	Q186	Q148	374	Q144	Q144	Q183	Q273
363	Q10	Q144	Q183	Q144	375	Q144	Q144	Q281	Q262
364	Q10	Q144	Q183	Q143	376	Q144	Q144	Q282	Q262
365	Q78	Q144	Q183	Q144	377	Q283	Q144	Q183	Q262
366	Q80	Q144	Q183	Q144	378	Q144	Q144	Q186	Q148
367	Q82	Q144	Q183	Q143	379	Q10	Q144	Q186	Q147
368	Q83	Q144	Q186	Q262	380	Q10	Q144	Q186	Q146
369	Q91	Q144	Q183	Q262	381	Q145	Q144	Q183	Q262
370	Q144	Q144	Q186	Q274	382	Q278	H	Q183	Q262
371	Q144	Q144	Q186	Q275	383	Q143	H	Q183	Q262
372	Q277	H	Q183	Q262					
373	Q144	Q144	Q183	Q272					

[化74]



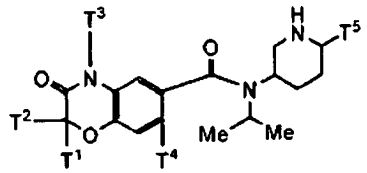
No.	T^1	T^2	T^3	T^4
384	Q10	Q144	Q183	Q148
385	Q10	Q144	Q183	Q144
386	Q10	Q144	Q183	Q262
387	Q144	Q144	Q183	Q263
388	Q10	Q144	Q183	Q147

[化 75]



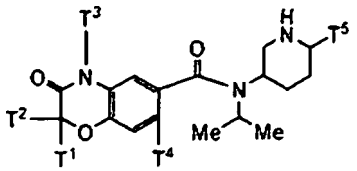
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
389	Q144	Q144	Q183	Q148	Q286	418	Q144	Q144	Q183	Q148	Q322
390	Q144	Q144	Q183	Q148	Q287	419	Q144	Q144	Q183	Q148	Q323
391	Q144	Q144	Q183	Q148	Q288	420	Q144	Q144	Q183	Q148	Q324
392	Q144	Q144	Q183	Q148	Q289	421	Q144	Q144	Q183	Q148	Q325
393	Q144	Q144	Q183	Q148	Q290	422	Q144	Q144	Q183	Q148	Q326
394	Q144	Q144	Q183	Q148	Q291	423	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
395	Q144	Q144	Q183	Q148	Q296	424	Q144	Q144	Q183	Q148	Q328
396	Q144	Q144	Q183	Q148	Q300	425	Q144	Q144	Q183	Q148	Q329
397	Q144	Q144	Q183	Q148	Q301	426	Q144	Q144	Q183	Q148	Q334
398	Q144	Q144	Q183	Q148	Q302	427	Q144	Q144	Q183	Q148	Q338
399	Q144	Q144	Q183	Q148	Q303	428	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339
400	Q144	Q144	Q183	Q148	Q304	429	Q144	Q144	Q183	Q148	Q340
401	Q144	Q144	Q183	Q148	Q305	430	Q144	Q144	Q183	Q148	Q341
402	Q144	Q144	Q183	Q148	Q306	431	Q144	Q144	Q183	Q148	Q342
403	Q144	Q144	Q183	Q148	Q307	432	Q144	Q144	Q183	Q148	Q343
404	Q144	Q144	Q183	Q148	Q308	433	Q144	Q144	Q183	Q148	Q344
405	Q144	Q144	Q183	Q148	Q309	434	Q144	Q144	Q183	Q148	Q345
406	Q144	Q144	Q183	Q148	Q310	435	Q144	Q144	Q183	Q148	Q346
407	Q144	Q144	Q183	Q148	Q311	436	Q144	Q144	Q183	Q148	Q347
408	Q144	Q144	Q183	Q148	Q312	437	Q144	Q144	Q183	Q148	Q348
409	Q144	Q144	Q183	Q148	Q313	438	Q144	Q144	Q183	Q148	Q349
410	Q144	Q144	Q183	Q148	Q314	439	Q144	Q144	Q183	Q148	Q350
411	Q144	Q144	Q183	Q148	Q315	440	Q144	Q144	Q183	Q148	Q351
412	Q144	Q144	Q183	Q148	Q316	441	Q144	Q144	Q183	Q148	Q352
413	Q144	Q144	Q183	Q148	Q317	442	Q144	Q144	Q183	Q148	Q353
414	Q144	Q144	Q183	Q148	Q318	443	Q144	Q144	Q183	Q148	Q354
415	Q144	Q144	Q183	Q148	Q319	444	Q144	Q144	Q183	Q148	Q355
416	Q144	Q144	Q183	Q148	Q320	445	Q144	Q144	Q183	Q148	Q356
417	Q144	Q144	Q183	Q148	Q321	446	Q144	Q144	Q183	Q148	Q357

[化 76]



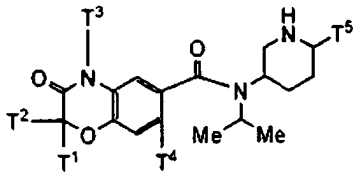
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
447	Q144	Q144	Q183	Q148	Q358	476	Q116	Q144	Q183	Q480	Q308
448	Q465	Q144	Q183	Q148	Q359	477	Q149	Q144	Q183	Q481	Q288
449	Q14	Q144	Q183	Q148	Q360	478	Q547		Q183	Q482	Q308
450	Q2	H	Q183	Q148	Q361	479	Q144	Q144	Q427	Q148	Q353
451	Q11	Q144	Q183	Q148	Q362	480	Q465	Q144	Q186	Q148	Q264
452	Q468		Q183	Q148	Q363	481	Q14	Q144	Q445	Q148	Q223
453	Q285	Q144	Q183	Q148	Q364	482	Q2	H	Q427	Q148	Q353
454	Q181	Q144	Q183	Q148	Q365	483	Q11	Q144	Q427	Q148	Q264
455	Q149	Q144	Q183	Q148	Q366	484	Q468		Q186	Q148	Q223
456	Q103	Q144	Q183	Q148	Q367	485	Q285	Q144	Q427	Q148	Q353
457	Q149	Q144	Q183	Q148	Q368	486	Q181	Q144	Q186	Q148	Q264
458	Q182	Q144	Q183	Q148	Q369	487	Q149	Q144	Q445	Q148	Q223
459	Q176	Q144	Q183	Q148	Q370	488	Q103	Q144	Q427	Q148	Q353
460	Q116	Q144	Q183	Q148	Q371	489	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264
461	Q149	Q144	Q183	Q148	Q372	490	Q182	Q144	Q186	Q148	Q223
462	Q547		Q183	Q148	Q373	491	Q176	Q144	Q427	Q148	Q353
463	Q144	Q144	Q183	Q148	Q374	492	Q116	Q144	Q186	Q148	Q264
464	Q465	Q144	Q183	Q148	Q375	493	Q149	Q144	Q445	Q148	Q353
465	Q14	Q144	Q183	Q148	Q376	494	Q547		Q427	Q262	Q353
466	Q2	H	Q183	Q148	Q377	495	Q144	Q144	Q445	Q144	Q264
467	Q11	Q144	Q183	Q144	Q288	496	Q465	Q144	Q186	Q143	Q223
468	Q468		Q183	Q262	Q308	497	Q14	Q144	Q427	Q145	Q353
469	Q285	Q144	Q183	Q143	Q288	498	Q2	H	Q445	Q147	Q264
470	Q181	Q144	Q183	Q147	Q308	499	Q11	Q144	Q186	Q277	Q223
471	Q149	Q144	Q183	Q145	Q288	500	Q468		Q427	Q280	Q353
472	Q103	Q144	Q183	Q277	Q308	501	Q285	Q144	Q445	Q279	Q264
473	Q149	Q144	Q183	Q280	Q288	502	Q181	Q144	Q186	Q261	Q223
474	Q182	Q144	Q183	Q478	Q308	503	Q149	Q144	Q445	Q263	Q353
475	Q176	Q144	Q183	Q479	Q288	504	Q103	Q144	Q186	Q180	Q264

[化77]



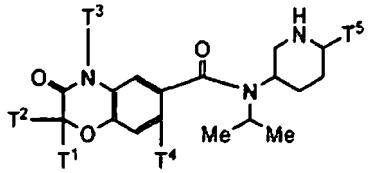
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
505	Q269	Q144	Q183	Q148	Q358	534	Q459	Q145	Q183	Q480	Q308
506	Q270	Q144	Q183	Q148	Q359	535	Q460	Q144	Q183	Q481	Q288
507	Q271	Q145	Q183	Q148	Q360	536	Q461	Q144	Q183	Q482	Q308
508	Q272	H	Q183	Q148	Q361	537	Q462	Q144	Q427	Q148	Q353
509	Q273	Q144	Q183	Q148	Q362	538	Q463	Q145	Q186	Q148	Q264
510	Q274	Q144	Q183	Q148	Q363	539	Q464	Q144	Q445	Q148	Q223
511	Q283	Q144	Q183	Q148	Q364	540	Q465	H	Q427	Q148	Q353
512	Q390	Q144	Q183	Q148	Q365	541	Q466		Q427	Q148	Q264
513	Q404	H	Q183	Q148	Q366	542	Q467		Q186	Q148	Q223
514	Q405	Q144	Q183	Q148	Q367	543	Q468		Q427	Q148	Q353
515	Q408	Q145	Q183	Q148	Q368	544	Q469		Q186	Q148	Q264
516	Q410	Q144	Q183	Q148	Q369	545	Q470		Q445	Q148	Q223
517	Q411	H	Q183	Q148	Q370	546	Q471	Q145	Q427	Q148	Q353
518	Q412	Q144	Q183	Q148	Q371	547	Q472	Q144	Q427	Q148	Q264
519	Q413	Q144	Q183	Q148	Q372	548	Q473		Q186	Q148	Q223
520	Q414	Q144	Q183	Q148	Q373	549	Q474	Q144	Q427	Q148	Q353
521	Q415	Q145	Q183	Q148	Q374	550	Q475	Q144	Q186	Q148	Q264
522	Q447	Q144	Q183	Q148	Q375	551	Q476	Q144	Q445	Q148	Q353
523	Q448	Q144	Q183	Q148	Q376	552	Q477	Q144	Q427	Q262	Q353
524	Q449	H	Q183	Q148	Q377	553	Q483	Q144	Q445	Q144	Q264
525	Q450	Q144	Q183	Q144	Q288	554	Q484	Q144	Q186	Q143	Q223
526	Q451	Q144	Q183	Q262	Q308	555	Q485	Q145	Q427	Q145	Q353
527	Q452	Q145	Q183	Q143	Q288	556	Q486	H	Q445	Q147	Q264
528	Q453	Q144	Q183	Q147	Q308	557	Q487	Q144	Q186	Q277	Q223
529	Q454	H	Q183	Q145	Q288	558	Q488	Q144	Q427	Q280	Q353
530	Q455	Q144	Q183	Q277	Q308	559	Q489	Q144	Q445	Q279	Q264
531	Q456	Q145	Q183	Q280	Q288	560	Q490	Q144	Q186	Q261	Q223
532	Q457	Q144	Q183	Q478	Q308	561	Q491	Q144	Q445	Q263	Q353
533	Q458	Q144	Q183	Q479	Q288	562	Q492	Q145	Q186	Q180	Q264

[化78]



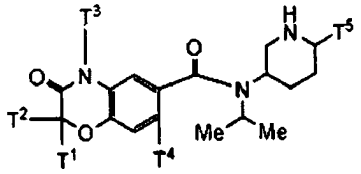
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
563	Q493	Q144	Q183	Q148	Q358	592	Q522		Q183	Q480	Q308
564	Q494	Q144	Q183	Q148	Q359	593	Q523		Q183	Q481	Q288
565	Q495	Q145	Q183	Q148	Q360	594	Q524		Q183	Q482	Q308
566	Q496		Q183	Q148	Q361	595	Q525	Q144	Q427	Q148	Q353
567	Q497		Q183	Q148	Q362	596	Q526	Q145	Q186	Q148	Q264
568	Q498		Q183	Q148	Q363	597	Q527	Q144	Q445	Q148	Q223
569	Q499		Q183	Q148	Q364	598	Q528	H	Q427	Q148	Q353
570	Q500	Q144	Q183	Q148	Q365	599	Q529		Q427	Q148	Q264
571	Q501	H	Q183	Q148	Q366	600	Q530		Q186	Q148	Q223
572	Q502	Q144	Q183	Q148	Q367	601	Q531	Q144	Q427	Q148	Q353
573	Q503	Q145	Q183	Q148	Q368	602	Q532	Q144	Q186	Q148	Q264
574	Q504	Q144	Q183	Q148	Q369	603	Q533	Q144	Q445	Q148	Q223
575	Q505	H	Q183	Q148	Q370	604	Q534	Q145	Q427	Q148	Q353
576	Q506	Q144	Q183	Q148	Q371	605	Q535	Q144	Q427	Q148	Q264
577	Q507		Q183	Q148	Q372	606	Q536	Q144	Q186	Q148	Q223
578	Q508		Q183	Q148	Q373	607	Q537	Q144	Q427	Q148	Q353
579	Q509		Q183	Q148	Q374	608	Q538	Q144	Q186	Q148	Q264
580	Q510	Q144	Q183	Q148	Q375	609	Q539	Q144	Q445	Q148	Q353
581	Q511	Q144	Q183	Q148	Q376	610	Q540	Q144	Q427	Q262	Q353
582	Q512	H	Q183	Q148	Q377	611	Q541	Q144	Q445	Q144	Q264
583	Q513	Q144	Q183	Q144	Q288	612	Q542	Q144	Q186	Q143	Q223
584	Q514	Q144	Q183	Q262	Q308	613	Q543	Q145	Q427	Q145	Q353
585	Q515	Q145	Q183	Q143	Q288	614	Q544	H	Q445	Q147	Q264
586	Q516		Q183	Q147	Q308	615	Q545	Q144	Q186	Q277	Q223
587	Q517		Q183	Q145	Q288	616	Q546	Q144	Q427	Q280	Q353
588	Q518		Q183	Q277	Q308	617	Q547		Q445	Q279	Q264
589	Q519		Q183	Q280	Q288	618	Q269	Q144	Q183	Q148	H
590	Q520		Q183	Q478	Q308	619	Q270	Q144	Q183	Q148	H
591	Q521		Q183	Q479	Q288	620	Q271	Q145	Q183	Q148	H

[化 79]



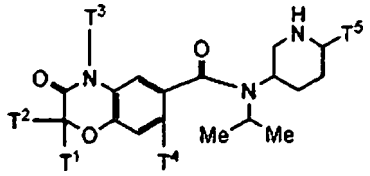
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
621	Q272	H	Q183	Q148	H	650	Q462	Q144	Q427	Q148	H
622	Q273	Q144	Q183	Q148	H	651	Q463	Q145	Q186	Q148	H
623	Q274	Q144	Q183	Q148	H	652	Q464	Q144	Q445	Q148	H
624	Q283	Q144	Q183	Q148	H	653	Q465	H	Q427	Q148	H
625	Q390	Q144	Q183	Q148	H	654	Q466		Q427	Q148	H
626	Q404	H	Q183	Q148	H	655	Q467		Q186	Q148	H
627	Q405	Q144	Q183	Q148	H	656	Q468		Q427	Q148	H
628	Q408	Q145	Q183	Q148	H	657	Q469		Q186	Q148	H
629	Q410	Q144	Q183	Q148	H	658	Q470		Q445	Q148	H
630	Q411	H	Q183	Q148	H	659	Q471	Q145	Q427	Q148	H
631	Q412	Q144	Q183	Q148	H	660	Q472	Q144	Q427	Q148	H
632	Q413	Q144	Q183	Q148	H	661	Q473		Q186	Q148	H
633	Q414	Q144	Q183	Q148	H	662	Q474	Q144	Q427	Q148	H
634	Q415	Q145	Q183	Q148	H	663	Q475	Q144	Q186	Q148	H
635	Q447	Q144	Q183	Q148	H	664	Q476	Q144	Q445	Q148	H
636	Q448	Q144	Q183	Q148	H	665	Q477	Q144	Q427	Q262	H
637	Q449	H	Q183	Q148	H	666	Q483	Q144	Q445	Q144	H
638	Q450	Q144	Q183	Q144	H	667	Q484	Q144	Q186	Q143	H
639	Q451	Q144	Q183	Q262	H	668	Q485	Q145	Q427	Q145	H
640	Q452	Q145	Q183	Q143	H	669	Q486	H	Q445	Q147	H
641	Q453	Q144	Q183	Q147	H	670	Q487	Q144	Q186	Q277	H
642	Q454	H	Q183	Q145	H	671	Q488	Q144	Q427	Q280	H
643	Q455	Q144	Q183	Q277	H	672	Q489	Q144	Q445	Q279	H
644	Q456	Q145	Q183	Q280	H	673	Q490	Q144	Q186	Q261	H
645	Q457	Q144	Q183	Q478	H	674	Q491	Q144	Q445	Q263	H
646	Q458	Q144	Q183	Q479	H	675	Q492	Q145	Q186	Q180	H
647	Q459	Q145	Q183	Q480	H	676	Q490	Q144	Q186	Q148	H
648	Q460	Q144	Q183	Q481	H	677	Q491	Q144	Q445	Q148	H
649	Q461	Q144	Q183	Q482	H	678	Q492	Q145	Q186	Q148	H

[化80]



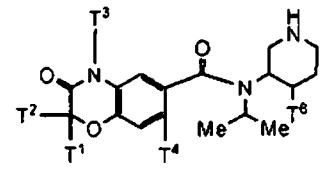
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
679	Q493	Q144	Q183	Q148	H	708	Q522		Q183	Q480	H
680	Q494	Q144	Q183	Q148	H	709	Q523		Q183	Q481	H
681	Q495	Q145	Q183	Q148	H	710	Q524		Q183	Q482	H
682	Q496		Q183	Q148	H	711	Q525	Q144	Q427	Q148	H
683	Q497		Q183	Q148	H	712	Q526	Q145	Q186	Q148	H
684	Q498		Q183	Q148	H	713	Q527	Q144	Q445	Q148	H
685	Q499		Q183	Q148	H	714	Q528	H	Q427	Q148	H
686	Q500	Q144	Q183	Q148	H	715	Q529		Q427	Q148	H
687	Q501	H	Q183	Q148	H	716	Q530		Q186	Q148	H
688	Q502	Q144	Q183	Q148	H	717	Q531	Q144	Q427	Q148	H
689	Q503	Q145	Q183	Q148	H	718	Q532	Q144	Q186	Q148	H
690	Q504	Q144	Q183	Q148	H	719	Q533	Q144	Q445	Q148	H
691	Q505	H	Q183	Q148	H	720	Q534	Q145	Q427	Q148	H
692	Q506	Q144	Q183	Q148	H	721	Q535	Q144	Q427	Q148	H
693	Q507		Q183	Q148	H	722	Q536	Q144	Q186	Q148	H
694	Q508		Q183	Q148	H	723	Q537	Q144	Q427	Q148	H
695	Q509		Q183	Q148	H	724	Q538	Q144	Q186	Q148	H
696	Q510	Q144	Q183	Q148	H	725	Q539	Q144	Q445	Q148	H
697	Q511	Q144	Q183	Q148	H	726	Q540	Q144	Q427	Q262	H
698	Q512	H	Q183	Q148	H	727	Q541	Q144	Q445	Q144	H
699	Q513	Q144	Q183	Q144	H	728	Q542	Q144	Q186	Q143	H
700	Q514	Q144	Q183	Q262	H	729	Q543	Q145	Q427	Q145	H
701	Q515	Q145	Q183	Q143	H	730	Q544	H	Q445	Q147	H
702	Q516		Q183	Q147	H	731	Q545	Q144	Q186	Q277	H
703	Q517		Q183	Q145	H	732	Q546	Q144	Q427	Q280	H
704	Q518		Q183	Q277	H	733	Q547		Q445	Q279	H
705	Q519		Q183	Q280	H	734	Q149	Q144	Q445	Q148	H
706	Q520		Q183	Q478	H	735	Q149	Q144	Q186	Q148	H
707	Q521		Q183	Q479	H	736	Q149	Q144	Q186	Q144	H

[化81]



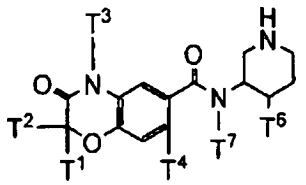
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5
737	Q103	Q144	Q186	Q148	H	745	Q176	Q144	Q427	Q148	H
738	Q103	Q144	Q183	Q148	H	746	Q181	Q144	Q186	Q148	H
739	Q103	Q144	Q427	Q148	H	747	Q181	Q144	Q183	Q148	H
740	Q116	Q144	Q186	Q148	H	748	Q181	Q144	Q427	Q148	H
741	Q116	Q144	Q183	Q148	H	749	Q182	Q144	Q186	Q148	H
742	Q116	Q144	Q427	Q148	H	750	Q182	Q144	Q183	Q148	H
743	Q176	Q144	Q186	Q148	H	751	Q182	Q144	Q427	Q148	H
744	Q176	Q144	Q183	Q148	H						

[化82]



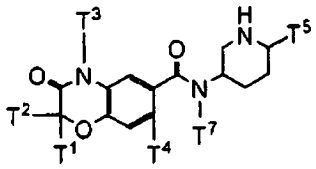
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6
752	Q468		Q427	Q148	Q292	767	Q547		Q186	Q147	Q388
753	Q144	Q144	Q427	Q148	Q293	768	Q144	Q144	Q183	Q148	Q389
754	Q149	Q144	Q183	Q148	Q294	769	Q285	Q144	Q427	Q148	Q391
755	Q144	Q144	Q427	Q143	Q295	770	Q144	Q144	Q427	Q148	Q392
756	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	771	Q144	Q144	Q183	Q148	Q393
757	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	772	Q11	Q144	Q427	Q148	Q394
758	Q547		Q427	Q148	Q299	773	Q468		Q186	Q148	Q395
759	Q144	Q144	Q427	Q148	Q330	774	Q144	Q144	Q183	Q147	Q396
760	Q144	Q144	Q427	Q144	Q331	775	Q144	Q145	Q427	Q148	Q397
761	Q2	Q144	Q183	Q148	Q332	776	Q144	Q144	Q427	Q148	Q398
762	Q182	Q144	Q427	Q148	Q333	777	Q468		Q183	Q148	Q399
763	Q144	Q144	Q186	Q148	Q335	778	Q144	Q144	Q427	Q148	Q400
764	Q103	Q144	Q183	Q262	Q336	779	Q176	Q144	Q186	Q148	Q401
765	Q2	Q144	Q427	Q148	Q337	780	Q11	Q144	Q183	Q148	Q402
766	Q144	Q144	Q427	Q148	Q387	781	Q144	Q144	Q427	Q148	Q403

[化83]



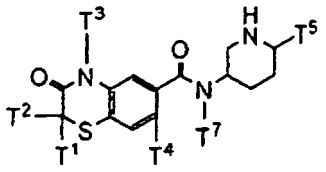
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6	T^7
782	Q468		Q427	Q148	Q250	Q144
783	Q144	Q144	Q427	Q148	Q257	Q145
784	Q149	Q144	Q183	Q148	Q294	Q180
785	Q144	Q144	Q427	Q143	Q295	Q261
786	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	Q115
787	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	Q144
788	Q547		Q427	Q148	Q335	Q145
789	Q144	Q144	Q427	Q148	Q336	Q145
790	Q144	Q144	Q427	Q144	Q388	Q180
791	Q2	Q144	Q183	Q148	Q397	Q261
792	Q182	Q144	Q427	Q148	Q402	Q115

[化84]



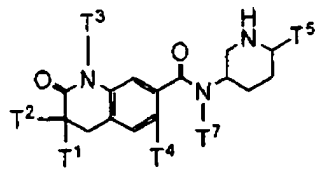
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7
793	Q468		Q427	Q148	Q223	Q406	804	Q468		Q427	Q148	H	Q406
794	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264	Q407	805	Q149	Q144	Q427	Q148	H	Q407
795	Q11	Q144	Q183	Q148	Q353	Q409	806	Q11	Q144	Q183	Q148	H	Q409
796	Q14	Q145	Q427	Q143	Q215	Q416	807	Q14	Q145	Q427	Q143	H	Q416
797	Q149	Q144	Q186	Q148	Q307	Q417	808	Q149	Q144	Q186	Q148	H	Q417
798	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339	Q418	809	Q144	Q144	Q183	Q148	H	Q418
799	Q547		Q427	Q148	Q223	Q419	810	Q547		Q427	Q148	H	Q419
800	Q144	Q144	Q427	Q148	Q264	Q180	811	Q144	Q144	Q427	Q148	H	Q180
801	Q144	Q145	Q427	Q144	Q353	Q406	812	Q144	Q145	Q427	Q144	H	Q406
802	Q2	Q144	Q445	Q148	Q215	Q416	813	Q2	Q144	Q445	Q148	H	Q416
803	Q182	Q144	Q427	Q148	Q307	Q416	814	Q182	Q144	Q427	Q148	H	Q416

[化85]



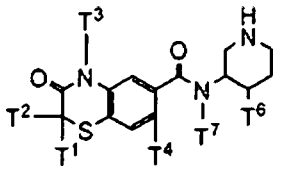
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7
815	Q468		Q427	Q148	Q223	Q236	837	Q468		Q427	Q148	H	Q236
816	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	838	Q149	Q144	Q427	Q148	H	Q236
817	Q11	Q144	Q183	Q148	Q353	Q236	839	Q11	Q144	Q183	Q148	H	Q236
818	Q14	Q145	Q427	Q143	Q215	Q237	840	Q14	Q145	Q427	Q143	H	Q237
819	Q149	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	841	Q149	Q144	Q186	Q148	H	Q416
820	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	842	Q144	Q144	Q183	Q148	H	Q180
821	Q547		Q427	Q148	Q223	Q236	843	Q547		Q427	Q148	H	Q236
822	Q144	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	844	Q548	Q144	Q183	Q148	H	Q236
823	Q144	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	845	Q144	Q145	Q427	Q144	H	Q236
824	Q2	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	846	Q2	Q144	Q445	Q148	H	Q236
825	Q182	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	847	Q182	Q144	Q427	Q148	H	Q236
826	Q473		Q427	Q148	Q223	Q236	848	Q473		Q427	Q148	H	Q236
827	Q469		Q427	Q148	Q264	Q236	849	Q469		Q427	Q148	H	Q236
828	Q467		Q183	Q148	Q353	Q236	850	Q467		Q183	Q148	H	Q236
829	Q496		Q427	Q143	Q215	Q237	851	Q496		Q427	Q143	H	Q237
830	Q461	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	852	Q461	Q144	Q186	Q148	H	Q416
831	Q465	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	853	Q465	Q144	Q183	Q148	H	Q180
832	Q466		Q427	Q148	Q223	Q236	854	Q466		Q427	Q148	H	Q236
833	Q493	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	855	Q493	Q144	Q427	Q148	H	Q236
834	Q500	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	856	Q500	Q145	Q427	Q144	H	Q236
835	Q135	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	857	Q135	Q144	Q445	Q148	H	Q236
836	Q138	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	858	Q138	Q144	Q427	Q148	H	Q236

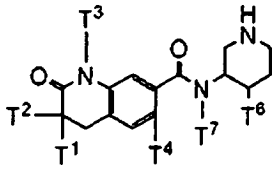
[化86]



No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7
859	Q468		Q427	Q148	Q223	Q236	881	Q468		Q427	Q148	H	Q236
860	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	882	Q149	Q144	Q427	Q148	H	Q236
861	Q11	Q144	Q183	Q148	Q353	Q236	883	Q11	Q144	Q183	Q148	H	Q236
862	Q14	Q145	Q427	Q143	Q215	Q237	884	Q14	Q145	Q427	Q143	H	Q237
863	Q149	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	885	Q149	Q144	Q186	Q148	H	Q416
864	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	886	Q144	Q144	Q183	Q148	H	Q180
865	Q547		Q427	Q148	Q223	Q236	887	Q547		Q427	Q148	H	Q236
866	Q144	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	888	Q144	Q144	Q427	Q148	H	Q236
867	Q144	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	889	Q144	Q145	Q427	Q144	H	Q236
868	Q2	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	890	Q2	Q144	Q445	Q148	H	Q236
869	Q182	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	891	Q182	Q144	Q427	Q148	H	Q236
870	Q473		Q427	Q148	Q223	Q236	892	Q473		Q427	Q148	H	Q236
871	Q469		Q427	Q148	Q264	Q236	893	Q469		Q427	Q148	H	Q236
872	Q467		Q183	Q148	Q353	Q236	894	Q467		Q183	Q148	H	Q236
873	Q496		Q427	Q143	Q215	Q237	895	Q496		Q427	Q143	H	Q237
874	Q461	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	896	Q461	Q144	Q186	Q148	H	Q416
875	Q465	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	897	Q465	Q144	Q183	Q148	H	Q180
876	Q466		Q427	Q148	Q223	Q236	898	Q466		Q427	Q148	H	Q236
877	Q493	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	899	Q493	Q144	Q427	Q148	H	Q236
878	Q500	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	900	Q500	Q145	Q427	Q144	H	Q236
879	Q135	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	901	Q135	Q144	Q445	Q148	H	Q236
880	Q138	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	902	Q138	Q144	Q427	Q148	H	Q236

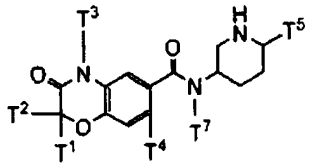
[化87]





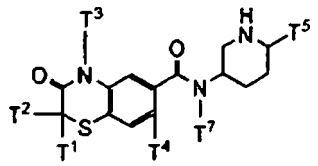
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6	T^7
903	Q468		Q427	Q148	Q292	Q236	918	Q468		Q427	Q148	Q292	Q236
904	Q149	Q144	Q427	Q148	Q293	Q236	919	Q149	Q144	Q427	Q148	Q293	Q236
905	Q11	Q144	Q183	Q148	Q294	Q144	920	Q11	Q144	Q183	Q148	Q294	Q144
906	Q14	Q145	Q427	Q143	Q295	Q145	921	Q14	Q145	Q427	Q143	Q295	Q145
907	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	Q145	922	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	Q145
908	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	Q180	923	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	Q180
909	Q547		Q427	Q148	Q299	Q180	924	Q547		Q427	Q148	Q299	Q180
910	Q144	Q144	Q427	Q148	Q330	Q419	925	Q144	Q144	Q427	Q148	Q330	Q419
911	Q144	Q145	Q427	Q144	Q331	Q236	926	Q144	Q145	Q427	Q144	Q331	Q236
912	Q2	Q144	Q445	Q148	Q332	Q236	927	Q2	Q144	Q445	Q148	Q332	Q236
913	Q182	Q144	Q427	Q148	Q333	Q144	928	Q182	Q144	Q427	Q148	Q333	Q144
914	Q473		Q427	Q148	Q335	Q145	929	Q473		Q427	Q148	Q335	Q145
915	Q469		Q427	Q148	Q336	Q145	930	Q469		Q427	Q148	Q336	Q145
916	Q467		Q183	Q148	Q337	Q180	931	Q467		Q183	Q148	Q337	Q180
917	Q496		Q427	Q143	Q387	Q180	932	Q496		Q427	Q143	Q387	Q180

[化88]



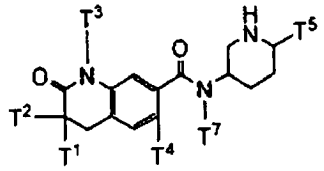
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7
933	Q468		Q281	Q148	Q223	Q236	970	Q468		Q281	Q148	H	Q236
934	Q149	Q144	Q282	Q148	Q264	Q236	971	Q149	Q144	Q282	Q148	H	Q236
935	Q11	Q144	Q284	Q148	Q353	Q236	972	Q11	Q144	Q284	Q148	H	Q236
936	Q14	Q145	Q378	Q143	Q215	Q236	973	Q14	Q145	Q378	Q143	H	Q236
937	Q149	Q144	Q379	Q148	Q307	Q236	974	Q149	Q144	Q379	Q148	H	Q236
938	Q144	Q144	Q380	Q148	Q339	Q236	975	Q144	Q144	Q380	Q148	H	Q236
939	Q547		Q381	Q148	Q223	Q236	976	Q547		Q381	Q148	H	Q236
940	Q144	Q144	Q382	Q148	Q264	Q180	977	Q144	Q144	Q382	Q148	H	Q180
941	Q144	Q145	Q383	Q144	Q353	Q236	978	Q144	Q145	Q383	Q144	H	Q236
942	Q2	Q144	Q384	Q148	Q215	Q236	979	Q2	Q144	Q384	Q148	H	Q236
943	Q182	Q144	Q385	Q148	Q307	Q236	980	Q182	Q144	Q385	Q148	H	Q236
944	Q468		Q386	Q148	Q223	Q416	981	Q468		Q386	Q148	H	Q416
945	Q149	Q144	Q420	Q148	Q264	Q236	982	Q149	Q144	Q420	Q148	H	Q236
946	Q11	Q144	Q421	Q148	Q353	Q236	983	Q11	Q144	Q421	Q148	H	Q236
947	Q14	Q145	Q422	Q143	Q215	Q236	984	Q14	Q145	Q422	Q143	H	Q236
948	Q149	Q144	Q423	Q148	Q307	Q236	985	Q149	Q144	Q423	Q148	H	Q236
949	Q144	Q144	Q424	Q148	Q339	Q416	986	Q144	Q144	Q424	Q148	H	Q416
950	Q547		Q425	Q148	Q223	Q180	987	Q547		Q425	Q148	H	Q180
951	Q144	Q144	Q426	Q148	Q264	Q236	988	Q144	Q144	Q426	Q148	H	Q236
952	Q144	Q145	Q428	Q144	Q353	Q236	989	Q144	Q145	Q428	Q144	H	Q236
953	Q2	Q144	Q429	Q148	Q215	Q236	990	Q2	Q144	Q429	Q148	H	Q236
954	Q182	Q144	Q430	Q148	Q307	Q236	991	Q182	Q144	Q430	Q148	H	Q236
955	Q468		Q431	Q148	Q223	Q236	992	Q468		Q431	Q148	H	Q236
956	Q149	Q144	Q432	Q148	Q264	Q236	993	Q149	Q144	Q432	Q148	H	Q236
957	Q11	Q144	Q433	Q148	Q353	Q236	994	Q11	Q144	Q433	Q148	H	Q236
958	Q14	Q145	Q434	Q143	Q215	Q236	995	Q14	Q145	Q434	Q143	H	Q236
959	Q149	Q144	Q435	Q148	Q307	Q236	996	Q149	Q144	Q435	Q148	H	Q236
960	Q144	Q144	Q436	Q148	Q339	Q180	997	Q144	Q144	Q436	Q148	H	Q180
961	Q11	Q144	Q437	Q148	Q353	Q236	998	Q11	Q144	Q437	Q148	H	Q236
962	Q14	Q145	Q438	Q143	Q215	Q236	999	Q14	Q145	Q438	Q143	H	Q236
963	Q149	Q144	Q439	Q148	Q307	Q236	1000	Q149	Q144	Q439	Q148	H	Q236
964	Q144	Q144	Q440	Q148	Q339	Q416	1001	Q144	Q144	Q440	Q148	H	Q416
965	Q547		Q441	Q148	Q223	Q236	1002	Q547		Q441	Q148	H	Q236
966	Q144	Q144	Q442	Q148	Q264	Q236	1003	Q144	Q144	Q442	Q148	H	Q236
967	Q144	Q145	Q443	Q144	Q353	Q416	1004	Q144	Q145	Q443	Q144	H	Q416
968	Q2	Q144	Q444	Q148	Q215	Q236	1005	Q2	Q144	Q444	Q148	H	Q236
969	Q182	Q144	Q446	Q148	Q307	Q416	1006	Q182	Q144	Q446	Q148	H	Q416

[化89]



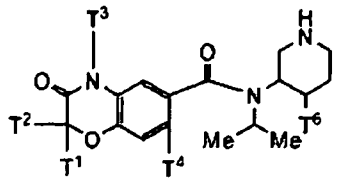
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7
1007	Q468		Q281	Q148	Q223	Q236	1044	Q468		Q281	Q148	H	Q236
1008	Q149	Q144	Q282	Q148	Q264	Q236	1045	Q149	Q144	Q282	Q148	H	Q236
1009	Q11	Q144	Q284	Q148	Q353	Q236	1046	Q11	Q144	Q284	Q148	H	Q236
1010	Q14	Q145	Q378	Q143	Q215	Q236	1047	Q14	Q145	Q378	Q143	H	Q236
1011	Q149	Q144	Q379	Q148	Q307	Q236	1048	Q149	Q144	Q379	Q148	H	Q236
1012	Q144	Q144	Q380	Q148	Q339	Q236	1049	Q144	Q144	Q380	Q148	H	Q236
1013	Q547		Q381	Q148	Q223	Q236	1050	Q547		Q381	Q148	H	Q236
1014	Q144	Q144	Q382	Q148	Q264	Q180	1051	Q144	Q144	Q382	Q148	H	Q180
1015	Q144	Q145	Q383	Q144	Q353	Q236	1052	Q144	Q145	Q383	Q144	H	Q236
1016	Q2	Q144	Q384	Q148	Q215	Q236	1053	Q2	Q144	Q384	Q148	H	Q236
1017	Q182	Q144	Q385	Q148	Q307	Q236	1054	Q182	Q144	Q385	Q148	H	Q236
1018	Q468		Q386	Q148	Q223	Q416	1055	Q468		Q386	Q148	H	Q416
1019	Q149	Q144	Q420	Q148	Q264	Q236	1056	Q149	Q144	Q420	Q148	H	Q236
1020	Q11	Q144	Q421	Q148	Q353	Q236	1057	Q11	Q144	Q421	Q148	H	Q236
1021	Q14	Q145	Q422	Q143	Q215	Q236	1058	Q14	Q145	Q422	Q143	H	Q236
1022	Q149	Q144	Q423	Q148	Q307	Q236	1059	Q149	Q144	Q423	Q148	H	Q236
1023	Q144	Q144	Q424	Q148	Q339	Q416	1060	Q144	Q144	Q424	Q148	H	Q416
1024	Q547		Q425	Q148	Q223	Q180	1061	Q547		Q425	Q148	H	Q180
1025	Q144	Q144	Q426	Q148	Q264	Q236	1062	Q144	Q144	Q426	Q148	H	Q236
1026	Q144	Q145	Q428	Q144	Q353	Q236	1063	Q144	Q145	Q428	Q144	H	Q236
1027	Q2	Q144	Q429	Q148	Q215	Q236	1064	Q2	Q144	Q429	Q148	H	Q236
1028	Q182	Q144	Q430	Q148	Q307	Q236	1065	Q182	Q144	Q430	Q148	H	Q236
1029	Q468		Q431	Q148	Q223	Q236	1066	Q468		Q431	Q148	H	Q236
1030	Q149	Q144	Q432	Q148	Q264	Q236	1067	Q149	Q144	Q432	Q148	H	Q236
1031	Q11	Q144	Q433	Q148	Q353	Q236	1068	Q11	Q144	Q433	Q148	H	Q236
1032	Q14	Q145	Q434	Q143	Q215	Q236	1069	Q14	Q145	Q434	Q143	H	Q236
1033	Q149	Q144	Q435	Q148	Q307	Q236	1070	Q149	Q144	Q435	Q148	H	Q236
1034	Q144	Q144	Q436	Q148	Q339	Q180	1071	Q144	Q144	Q436	Q148	H	Q180
1035	Q11	Q144	Q437	Q148	Q353	Q236	1072	Q11	Q144	Q437	Q148	H	Q236
1036	Q14	Q145	Q438	Q143	Q215	Q236	1073	Q14	Q145	Q438	Q143	H	Q236
1037	Q149	Q144	Q439	Q148	Q307	Q236	1074	Q149	Q144	Q439	Q148	H	Q236
1038	Q144	Q144	Q440	Q148	Q339	Q416	1075	Q144	Q144	Q440	Q148	H	Q416
1039	Q547		Q441	Q148	Q223	Q236	1076	Q547		Q441	Q148	H	Q236
1040	Q144	Q144	Q442	Q148	Q264	Q236	1077	Q144	Q144	Q442	Q148	H	Q236
1041	Q144	Q145	Q443	Q144	Q353	Q416	1078	Q144	Q145	Q443	Q144	H	Q416
1042	Q2	Q144	Q444	Q148	Q215	Q236	1079	Q2	Q144	Q444	Q148	H	Q236
1043	Q182	Q144	Q446	Q148	Q307	Q416	1080	Q182	Q144	Q446	Q148	H	Q416

[化90]



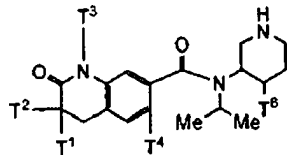
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^5	T^7
1081	Q468		Q281	Q148	Q223	Q236	1118	Q468		Q281	Q148	H	Q236
1082	Q149	Q144	Q282	Q148	Q264	Q236	1119	Q149	Q144	Q282	Q148	H	Q236
1083	Q11	Q144	Q284	Q148	Q353	Q236	1120	Q11	Q144	Q284	Q148	H	Q236
1084	Q14	Q145	Q378	Q143	Q215	Q236	1121	Q14	Q145	Q378	Q143	H	Q236
1085	Q149	Q144	Q379	Q148	Q307	Q236	1122	Q149	Q144	Q379	Q148	H	Q236
1086	Q144	Q144	Q380	Q148	Q339	Q236	1123	Q144	Q144	Q380	Q148	H	Q236
1087	Q547		Q381	Q148	Q223	Q236	1124	Q547		Q381	Q148	H	Q236
1088	Q144	Q144	Q382	Q148	Q264	Q180	1125	Q144	Q144	Q382	Q148	H	Q180
1089	Q144	Q145	Q383	Q144	Q353	Q236	1126	Q144	Q145	Q383	Q144	H	Q236
1090	Q2	Q144	Q384	Q148	Q215	Q236	1127	Q2	Q144	Q384	Q148	H	Q236
1091	Q182	Q144	Q385	Q148	Q307	Q236	1128	Q182	Q144	Q385	Q148	H	Q236
1092	Q468		Q386	Q148	Q223	Q416	1129	Q468		Q386	Q148	H	Q416
1093	Q149	Q144	Q420	Q148	Q264	Q236	1130	Q149	Q144	Q420	Q148	H	Q236
1094	Q11	Q144	Q421	Q148	Q353	Q236	1131	Q11	Q144	Q421	Q148	H	Q236
1095	Q14	Q145	Q422	Q143	Q215	Q236	1132	Q14	Q145	Q422	Q143	H	Q236
1096	Q149	Q144	Q423	Q148	Q307	Q236	1133	Q149	Q144	Q423	Q148	H	Q236
1097	Q144	Q144	Q424	Q148	Q339	Q416	1134	Q144	Q144	Q424	Q148	H	Q416
1098	Q547		Q425	Q148	Q223	Q180	1135	Q547		Q425	Q148	H	Q180
1099	Q144	Q144	Q426	Q148	Q264	Q236	1136	Q144	Q144	Q426	Q148	H	Q236
1100	Q144	Q145	Q428	Q144	Q353	Q236	1137	Q144	Q145	Q428	Q144	H	Q236
1101	Q2	Q144	Q429	Q148	Q215	Q236	1138	Q2	Q144	Q429	Q148	H	Q236
1102	Q182	Q144	Q430	Q148	Q307	Q236	1139	Q182	Q144	Q430	Q148	H	Q236
1103	Q468		Q431	Q148	Q223	Q236	1140	Q468		Q431	Q148	H	Q236
1104	Q149	Q144	Q432	Q148	Q264	Q236	1141	Q149	Q144	Q432	Q148	H	Q236
1105	Q11	Q144	Q433	Q148	Q353	Q236	1142	Q11	Q144	Q433	Q148	H	Q236
1106	Q14	Q145	Q434	Q143	Q215	Q236	1143	Q14	Q145	Q434	Q143	H	Q236
1107	Q149	Q144	Q435	Q148	Q307	Q236	1144	Q149	Q144	Q435	Q148	H	Q236
1108	Q144	Q144	Q436	Q148	Q339	Q180	1145	Q144	Q144	Q436	Q148	H	Q180
1109	Q11	Q144	Q437	Q148	Q353	Q236	1146	Q11	Q144	Q437	Q148	H	Q236
1110	Q14	Q145	Q438	Q143	Q215	Q236	1147	Q14	Q145	Q438	Q143	H	Q236
1111	Q149	Q144	Q439	Q148	Q307	Q236	1148	Q149	Q144	Q439	Q148	H	Q236
1112	Q144	Q144	Q440	Q148	Q339	Q416	1149	Q144	Q144	Q440	Q148	H	Q416
1113	Q547		Q441	Q148	Q223	Q236	1150	Q547		Q441	Q148	H	Q236
1114	Q144	Q144	Q442	Q148	Q264	Q236	1151	Q144	Q144	Q442	Q148	H	Q236
1115	Q144	Q145	Q443	Q144	Q353	Q416	1152	Q144	Q145	Q443	Q144	H	Q416
1116	Q2	Q144	Q444	Q148	Q215	Q236	1153	Q2	Q144	Q444	Q148	H	Q236
1117	Q182	Q144	Q446	Q148	Q307	Q416	1154	Q182	Q144	Q446	Q148	H	Q416

[化 91]



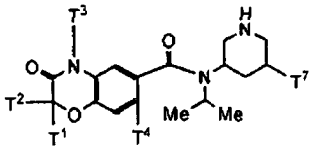
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6
1155	Q468		Q428	Q148	Q292	1170	Q547		Q428	Q147	Q388
1156	Q144	Q144	Q428	Q148	Q293	1171	Q144	Q144	Q428	Q148	Q389
1157	Q149	Q144	Q428	Q148	Q294	1172	Q285	Q144	Q428	Q148	Q391
1158	Q144	Q144	Q428	Q143	Q295	1173	Q144	Q144	Q428	Q148	Q392
1159	Q149	Q144	Q430	Q148	Q297	1174	Q144	Q144	Q430	Q148	Q393
1160	Q144	Q144	Q430	Q148	Q298	1175	Q11	Q144	Q430	Q148	Q394
1161	Q547		Q430	Q148	Q299	1176	Q468		Q430	Q148	Q395
1162	Q144	Q144	Q425	Q148	Q330	1177	Q144	Q144	Q425	Q147	Q396
1163	Q144	Q144	Q425	Q144	Q331	1178	Q144	Q145	Q425	Q148	Q397
1164	Q2	Q144	Q425	Q148	Q332	1179	Q144	Q144	Q425	Q148	Q398
1165	Q182	Q144	Q437	Q148	Q333	1180	Q468		Q437	Q148	Q399
1166	Q144	Q144	Q437	Q148	Q335	1181	Q144	Q144	Q437	Q148	Q400
1167	Q103	Q144	Q437	Q262	Q336	1182	Q176	Q144	Q437	Q148	Q401
1168	Q2	Q144	Q428	Q148	Q337	1183	Q11	Q144	Q428	Q148	Q402
1169	Q144	Q144	Q428	Q148	Q387	1184	Q144	Q144	Q428	Q148	Q403

[化92]



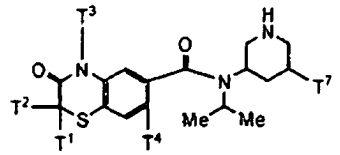
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^6
1185	Q468		Q428	Q148	Q292	1200	Q547		Q428	Q147	Q388
1186	Q144	Q144	Q428	Q148	Q293	1201	Q144	Q144	Q428	Q148	Q389
1187	Q149	Q144	Q428	Q148	Q294	1202	Q285	Q144	Q428	Q148	Q391
1188	Q144	Q144	Q428	Q143	Q295	1203	Q144	Q144	Q428	Q148	Q392
1189	Q149	Q144	Q430	Q148	Q297	1204	Q144	Q144	Q430	Q148	Q393
1190	Q144	Q144	Q430	Q148	Q298	1205	Q11	Q144	Q430	Q148	Q394
1191	Q547		Q430	Q148	Q299	1206	Q468		Q430	Q148	Q395
1192	Q144	Q144	Q425	Q148	Q330	1207	Q144	Q144	Q425	Q147	Q396
1193	Q144	Q144	Q425	Q144	Q331	1208	Q144	Q145	Q425	Q148	Q397
1194	Q2	Q144	Q425	Q148	Q332	1209	Q144	Q144	Q425	Q148	Q398
1195	Q182	Q144	Q437	Q148	Q333	1210	Q468		Q437	Q148	Q399
1196	Q144	Q144	Q437	Q148	Q335	1211	Q144	Q144	Q437	Q148	Q400
1197	Q103	Q144	Q437	Q262	Q336	1212	Q176	Q144	Q437	Q148	Q401
1198	Q2	Q144	Q428	Q148	Q337	1213	Q11	Q144	Q428	Q148	Q402
1199	Q144	Q144	Q428	Q148	Q387	1214	Q144	Q144	Q428	Q148	Q403

[化93]



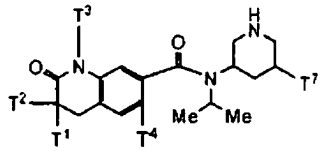
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7
1215	Q468		Q183	Q148	Q223	1230	Q547		Q183	Q147	Q314
1216	Q144	Q144	Q186	Q148	Q204	1231	Q144	Q144	Q186	Q148	Q307
1217	Q149	Q144	Q183	Q148	Q210	1232	Q285	Q144	Q183	Q148	Q322
1218	Q144	Q144	Q183	Q143	Q212	1233	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
1219	Q149	Q144	Q186	Q148	Q227	1234	Q144	Q144	Q186	Q148	Q344
1220	Q144	Q144	Q183	Q148	Q228	1235	Q11	Q144	Q183	Q148	Q368
1221	Q547		Q427	Q148	Q219	1236	Q468		Q427	Q148	Q376
1222	Q144	Q144	Q445	Q148	Q220	1237	Q144	Q144	Q445	Q147	Q353
1223	Q144	Q144	Q427	Q144	Q219	1238	Q144	Q145	Q427	Q148	Q361
1224	Q2	Q144	Q445	Q148	Q221	1239	Q144	Q144	Q445	Q148	Q338
1225	Q182	Q144	Q427	Q148	Q205	1240	Q468		Q427	Q148	Q349
1226	Q144	Q144	Q427	Q148	Q195	1241	Q144	Q144	Q427	Q148	Q318
1227	Q103	Q144	Q427	Q262	Q234	1242	Q176	Q144	Q427	Q148	Q366
1228	Q2	Q144	Q186	Q148	Q235	1243	Q11	Q144	Q186	Q148	Q123
1229	Q144	Q144	Q186	Q148	Q200	1244	Q144	Q144	Q186	Q148	Q323

[化 94]



No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7
1245	Q468		Q183	Q148	Q223	1260	Q547		Q183	Q147	Q314
1246	Q144	Q144	Q186	Q148	Q204	1261	Q144	Q144	Q186	Q148	Q307
1247	Q149	Q144	Q183	Q148	Q210	1262	Q285	Q144	Q183	Q148	Q322
1248	Q144	Q144	Q183	Q143	Q212	1263	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
1249	Q149	Q144	Q186	Q148	Q227	1264	Q144	Q144	Q186	Q148	Q344
1250	Q144	Q144	Q183	Q148	Q228	1265	Q11	Q144	Q183	Q148	Q368
1251	Q547		Q427	Q148	Q219	1266	Q468		Q427	Q148	Q376
1252	Q144	Q144	Q445	Q148	Q220	1267	Q144	Q144	Q445	Q147	Q353
1253	Q144	Q144	Q427	Q144	Q219	1268	Q144	Q145	Q427	Q148	Q361
1254	Q2	Q144	Q445	Q148	Q221	1269	Q144	Q144	Q445	Q148	Q338
1255	Q182	Q144	Q427	Q148	Q205	1270	Q468		Q427	Q148	Q349
1256	Q144	Q144	Q427	Q148	Q195	1271	Q144	Q144	Q427	Q148	Q318
1257	Q103	Q144	Q427	Q262	Q234	1272	Q176	Q144	Q427	Q148	Q366
1258	Q2	Q144	Q186	Q148	Q235	1273	Q11	Q144	Q186	Q148	Q123
1259	Q144	Q144	Q186	Q148	Q200	1274	Q144	Q144	Q186	Q148	Q323

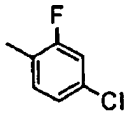
[化 95]

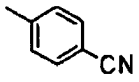


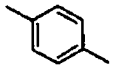
No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7	No.	T^1	T^2	T^3	T^4	T^7
1275	Q468		Q183	Q148	Q223	1290	Q547		Q183	Q147	Q314
1276	Q144	Q144	Q186	Q148	Q204	1291	Q144	Q144	Q186	Q148	Q307
1277	Q149	Q144	Q183	Q148	Q210	1292	Q285	Q144	Q183	Q148	Q322
1278	Q144	Q144	Q183	Q143	Q212	1293	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
1279	Q149	Q144	Q186	Q148	Q227	1294	Q144	Q144	Q186	Q148	Q344
1280	Q144	Q144	Q183	Q148	Q228	1295	Q11	Q144	Q183	Q148	Q368
1281	Q547		Q427	Q148	Q219	1296	Q468		Q427	Q148	Q376
1282	Q144	Q144	Q445	Q148	Q220	1297	Q144	Q144	Q445	Q147	Q353
1283	Q144	Q144	Q427	Q144	Q219	1298	Q144	Q145	Q427	Q148	Q361
1284	Q2	Q144	Q445	Q148	Q221	1299	Q144	Q144	Q445	Q148	Q338
1285	Q182	Q144	Q427	Q148	Q205	1300	Q468		Q427	Q148	Q349
1286	Q144	Q144	Q427	Q148	Q195	1301	Q144	Q144	Q427	Q148	Q318
1287	Q103	Q144	Q427	Q262	Q234	1302	Q176	Q144	Q427	Q148	Q366
1288	Q2	Q144	Q186	Q148	Q235	1303	Q11	Q144	Q186	Q148	Q123
1289	Q144	Q144	Q186	Q148	Q200	1304	Q144	Q144	Q186	Q148	Q323

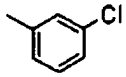
上述表中之簡略符號意指適當選自由下述所表示之部分結構式所組成之群中的部分結構：

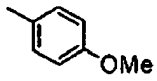
[化96]

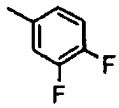
Q1: 

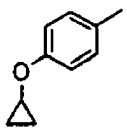
Q2: 

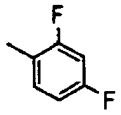
Q3: 

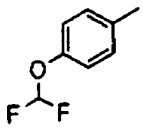
Q4: 

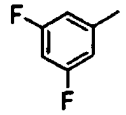
Q5: 

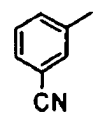
Q6: 

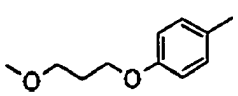
Q7: 

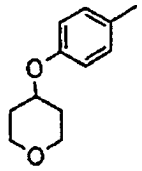
Q8: 

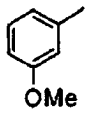
Q9: 

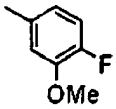
Q10: 

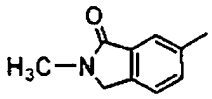
Q11: 

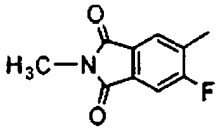
Q12: 

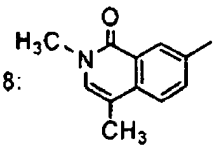
Q13: 

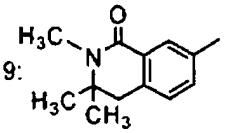
Q14: 

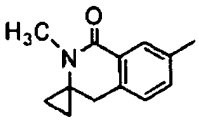
Q15: 

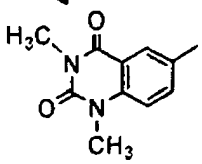
Q16: 

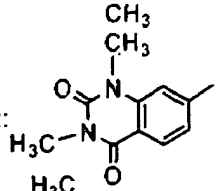
Q17: 

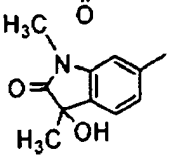
Q18: 

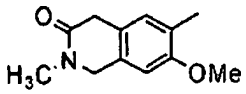
Q19: 

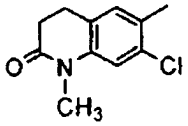
Q20: 

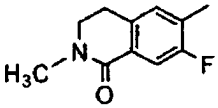
Q21: 

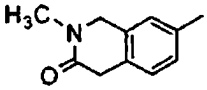
Q22: 

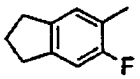
Q23: 

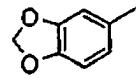
Q24: 

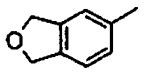
Q25: 

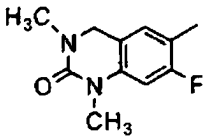
Q26: 

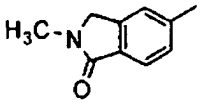
Q27: 

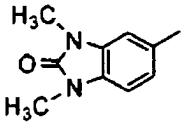
Q28: 

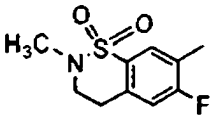
Q29: 

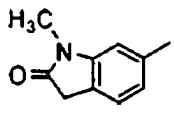
Q30: 

Q31: 

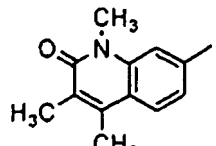
Q32: 

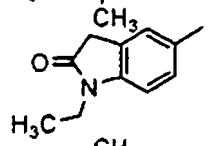
Q33: 

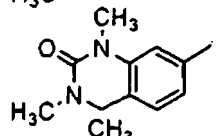
Q34: 

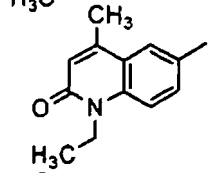
Q35: 

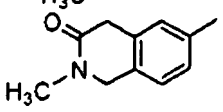
[化97]

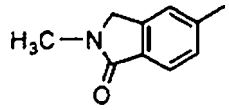
Q36: 

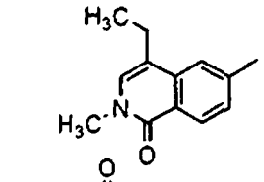
Q37: 

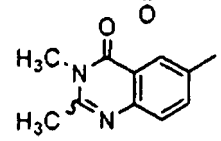
Q38: 

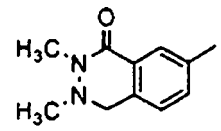
Q39: 

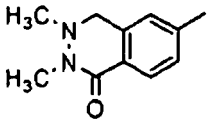
Q40: 

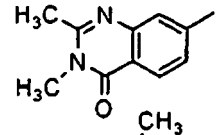
Q41: 

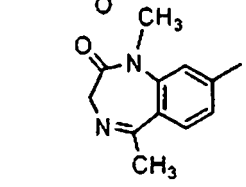
Q42: 

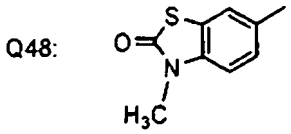
Q43: 

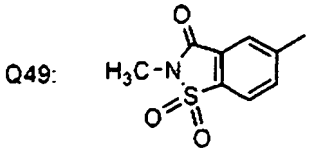
Q44: 

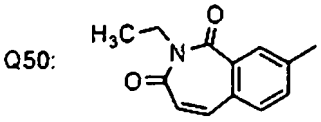
Q45: 

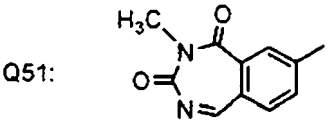
Q46: 

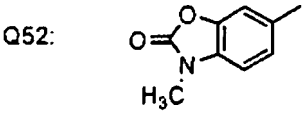
Q47: 

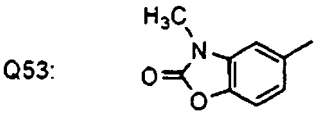
Q48: 

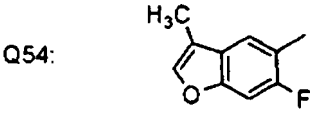
Q49: 

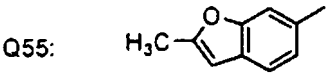
Q50: 

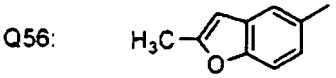
Q51: 

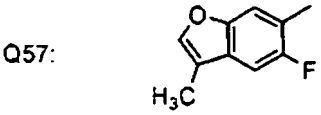
Q52: 

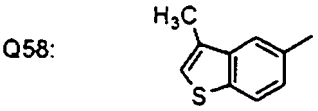
Q53: 

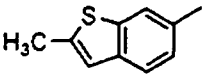
Q54: 

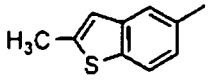
Q55: 

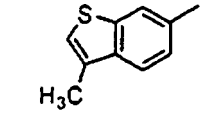
Q56: 

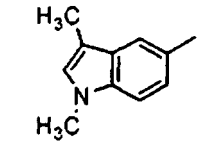
Q57: 

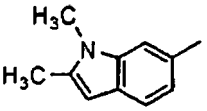
Q58: 

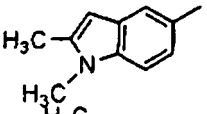
Q59: 

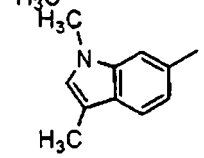
Q60: 

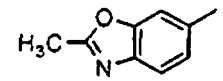
Q61: 

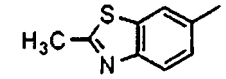
Q62: 

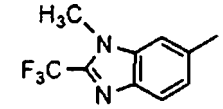
Q63: 

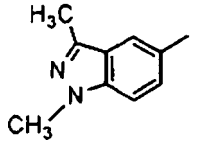
Q64: 

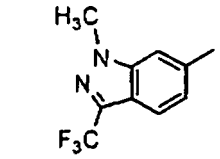
Q65: 

Q66: 

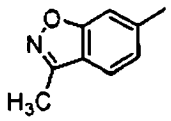
Q67: 

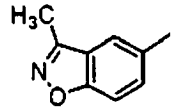
Q68: 

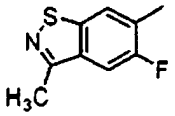
Q69: 

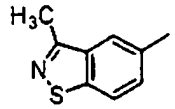
Q70: 

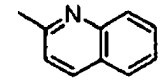
[化98]

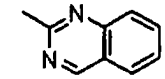
Q71: 

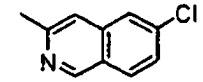
Q72: 

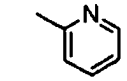
Q73: 

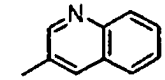
Q74: 

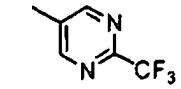
Q75: 

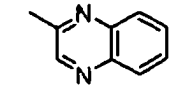
Q76: 

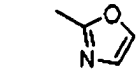
Q77: 

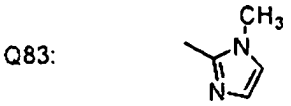
Q78: 

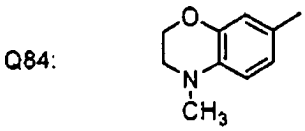
Q79: 

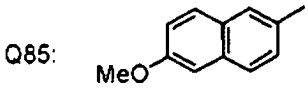
Q80: 

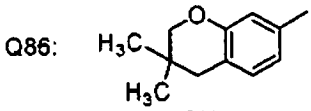
Q81: 

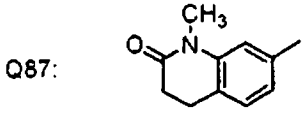
Q82: 

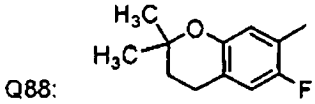
Q83: 

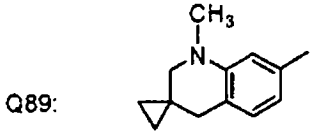
Q84: 

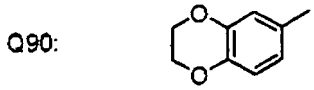
Q85: 

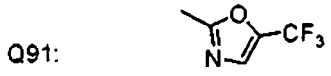
Q86: 

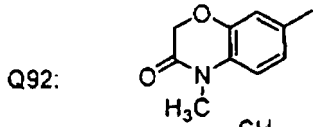
Q87: 

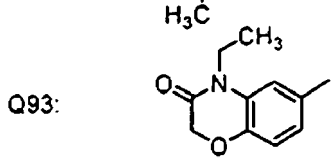
Q88: 

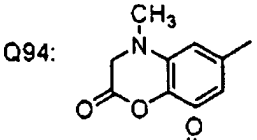
Q89: 

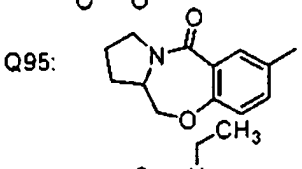
Q90: 

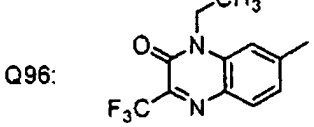
Q91: 

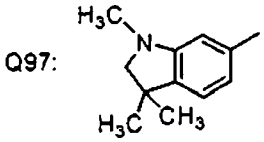
Q92: 

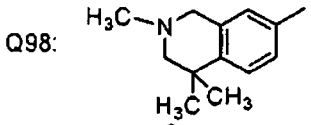
Q93: 

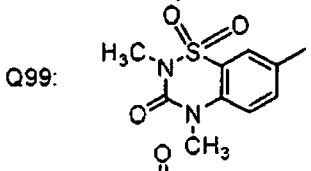
Q94: 

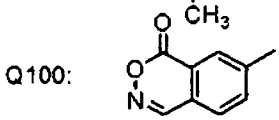
Q95: 

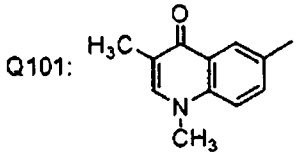
Q96: 

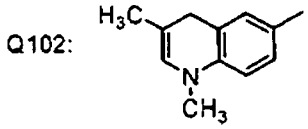
Q97: 

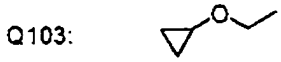
Q98: 

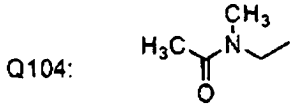
Q99: 

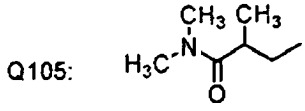
Q100: 

Q101: 

Q102: 

Q103: 

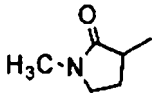
Q104: 

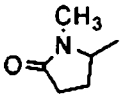
Q105: 

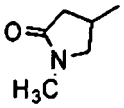
[化99]

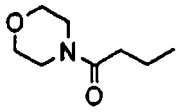
Q106:

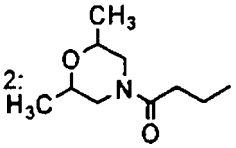
Q107:

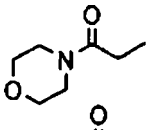
Q108: 

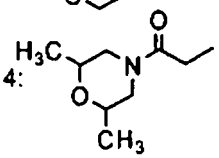
Q109: 

Q110: 

Q111: 

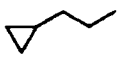
Q112: 

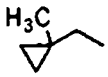
Q113: 

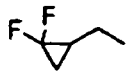
Q114: 

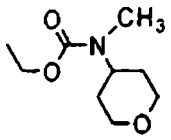
Q115:

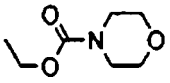
Q116:

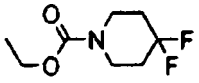
Q117: 

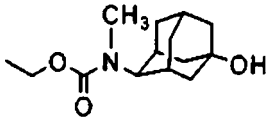
Q118: 

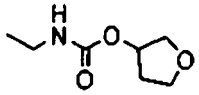
Q119: 

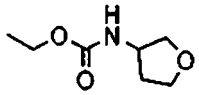
Q120: 

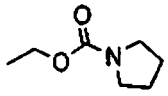
Q121: 

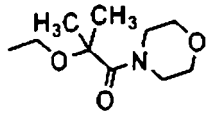
Q122: 

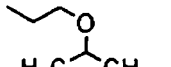
Q123: 

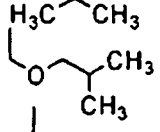
Q124: 

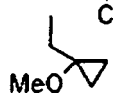
Q125: 

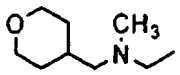
Q126: 

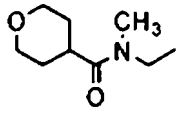
Q127: 

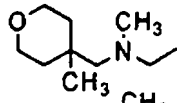
Q128: 

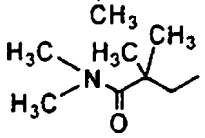
Q129: 

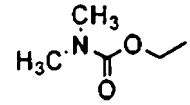
Q130: 

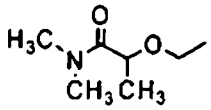
Q131: 

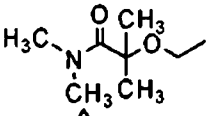
Q132: 

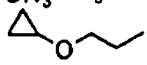
Q133: 

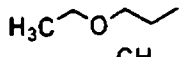
Q134: 

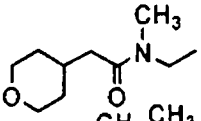
Q135: 

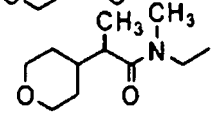
Q136: 

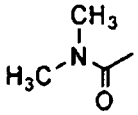
Q137: 

Q138: 

Q139: 

Q140: 

Q141: 

Q142: 

Q143: CN

Q144: Me

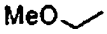
Q145: Et

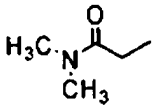
[化100]

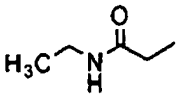
Q146:

Q147:

Q148:

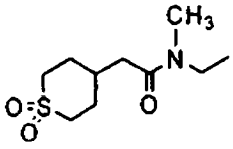
Q149: 

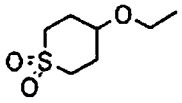
Q150: 

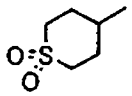
Q151: 

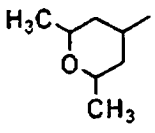
Q152:

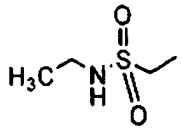
Q153:

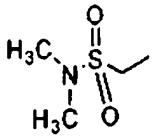
Q154: 

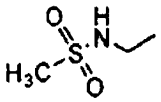
Q155: 

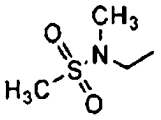
Q156: 

Q157: 

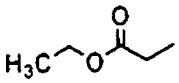
Q158: 

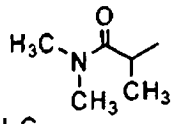
Q159: 

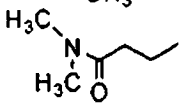
Q160: 

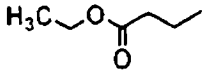
Q161: 

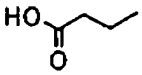
Q162:

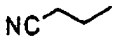
Q163: 

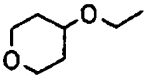
Q164: 

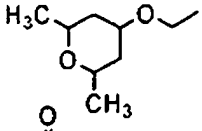
Q165: 

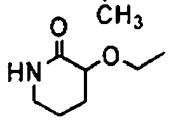
Q166: 

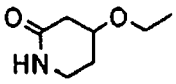
Q167: 

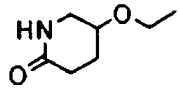
Q168: 

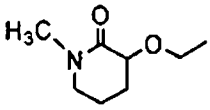
Q169: 

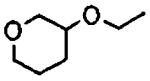
Q170: 

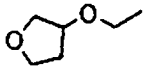
Q171: 

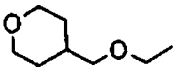
Q172: 

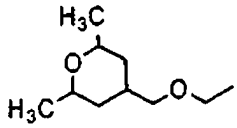
Q173: 

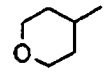
Q174: 

Q175: 

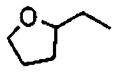
Q176: 

Q177: 

Q178: 

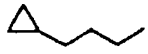
Q179: 

Q180:

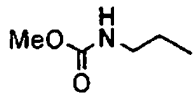
Q181: 

Q182:

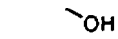
Q183:

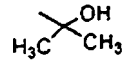
Q184: 

Q185:

Q186: 

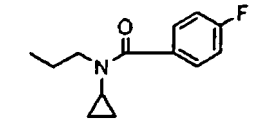
[化 101]

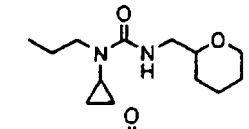
Q187: 

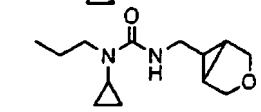
Q188: 

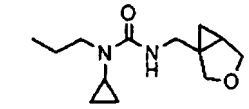
Q189:

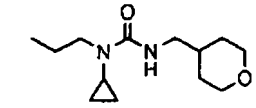
Q190:

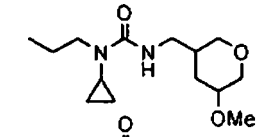
Q191: 

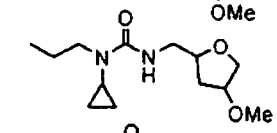
Q192: 

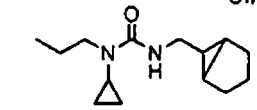
Q193: 

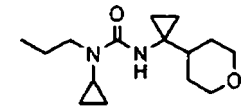
Q194: 

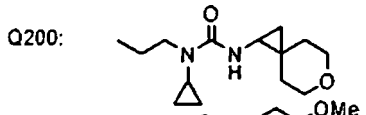
Q195: 

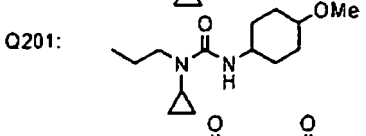
Q196: 

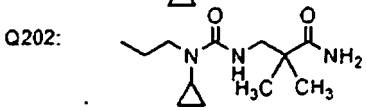
Q197: 

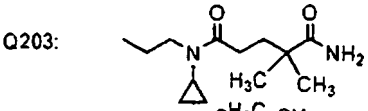
Q198: 

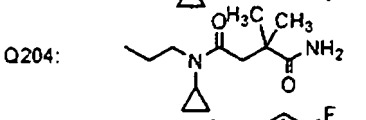
Q199: 

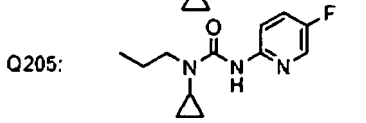
Q200: 

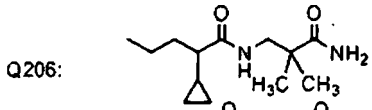
Q201: 

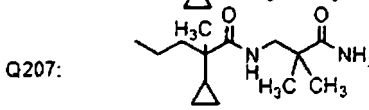
Q202: 

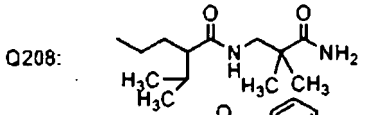
Q203: 

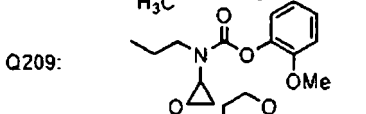
Q204: 

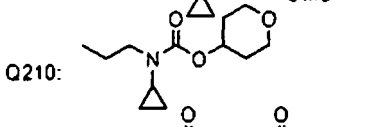
Q205: 

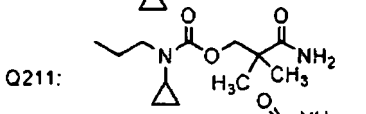
Q206: 

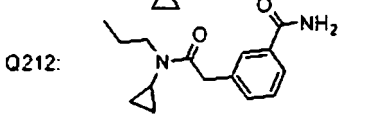
Q207: 

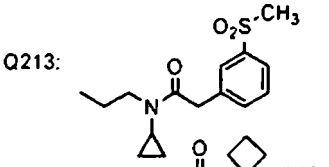
Q208: 

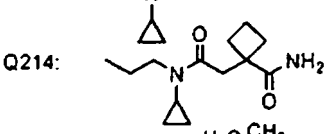
Q209: 

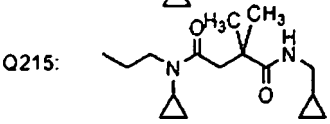
Q210: 

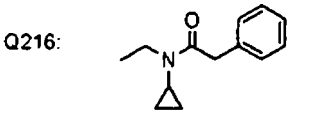
Q211: 

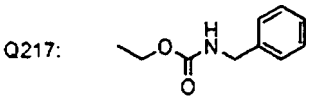
Q212: 

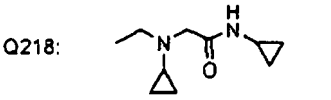
Q213: 

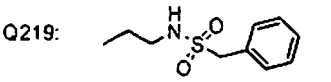
Q214: 

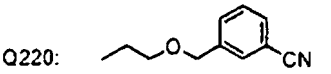
Q215: 

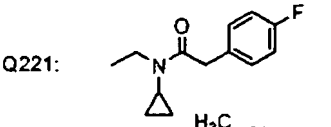
Q216: 

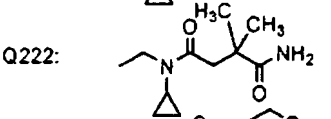
Q217: 

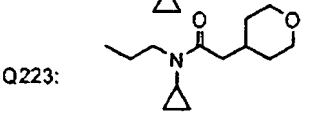
Q218: 

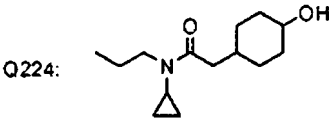
Q219: 

Q220: 

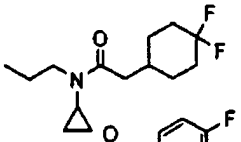
Q221: 

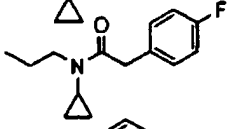
Q222: 

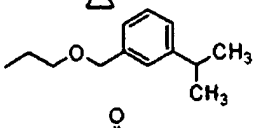
Q223: 

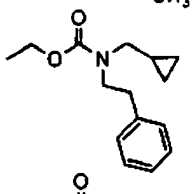
Q224: 

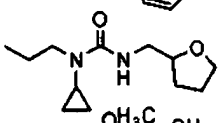
[化102]

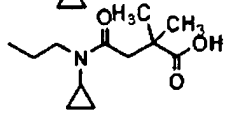
Q225: 

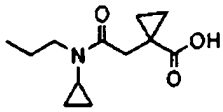
Q226: 

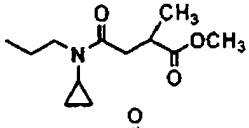
Q227: 

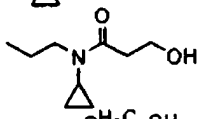
Q228: 

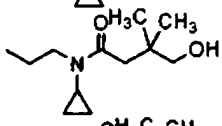
Q229: 

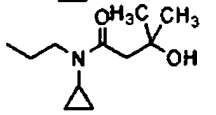
Q230: 

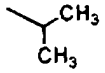
Q231: 

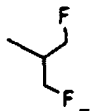
Q232: 

Q233: 

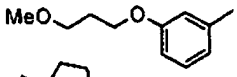
Q234: 

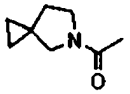
Q235: 

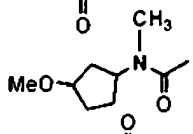
Q236: 

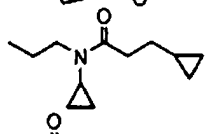
Q237: 

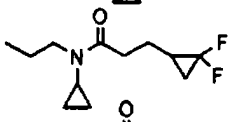
Q238:

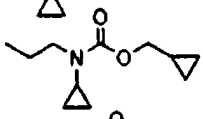
Q239: 

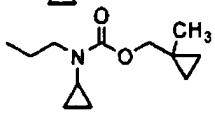
Q240: 

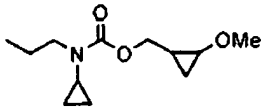
Q241: 

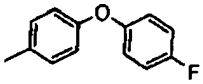
Q242: 

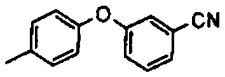
Q243: 

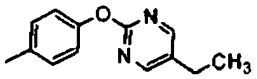
Q244: 

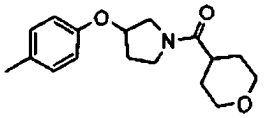
Q245: 

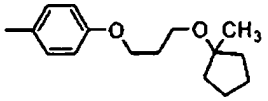
Q246: 

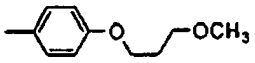
Q247: 

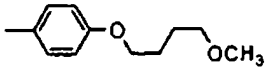
Q248: 

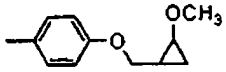
Q249: 

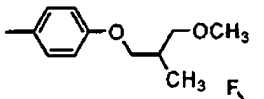
Q250: 

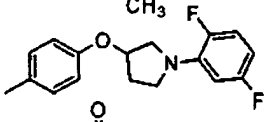
Q251: 

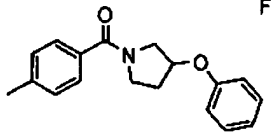
Q252: 

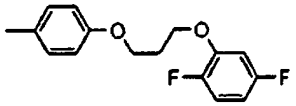
Q253: 

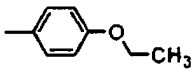
Q254: 

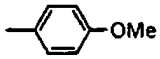
Q255: 

Q256: 

Q257: 

Q258: 

Q259: 

Q260: 

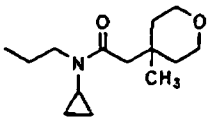
Q261:

Q262: Cl

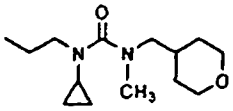
Q263: Br

[化 103]

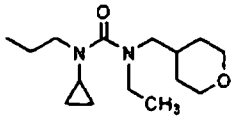
Q264.



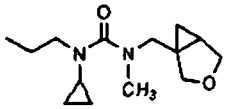
Q265.



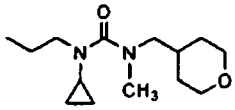
Q266:



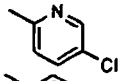
Q267:



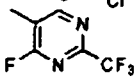
Q268:



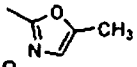
Q269:



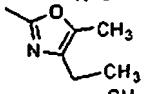
Q270:



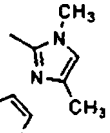
Q271.



Q272:

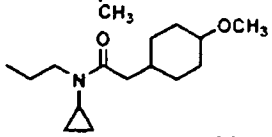


Q273:

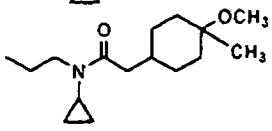


Q274·

Q275:



Q276:



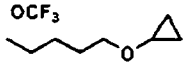
Q277: OMe

Q278: OEt

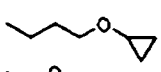
Q279: $OCHF_2$

Q280· OCF_3

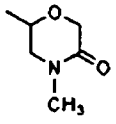
Q281.



Q282:

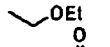


Q283:

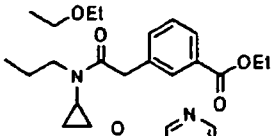


Q284·

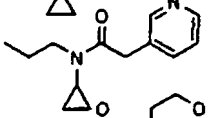
Q285:



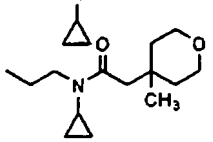
Q286:



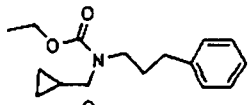
Q287:



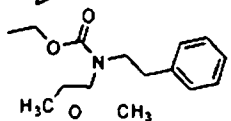
Q288:



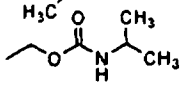
Q289:



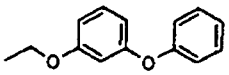
Q290:



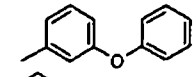
Q291:



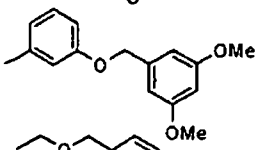
Q292:



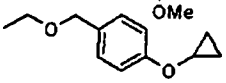
Q293:



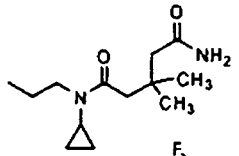
Q294.



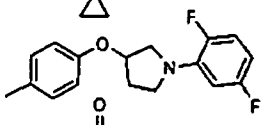
Q295:



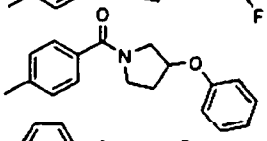
Q296:



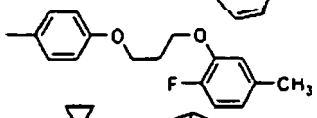
Q297:



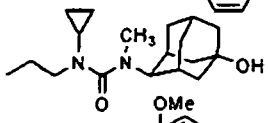
Q298:



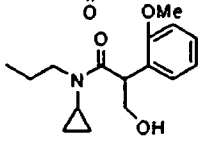
Q299:



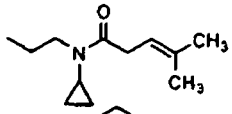
Q300:



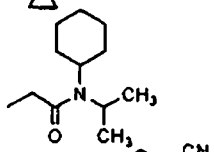
Q301:



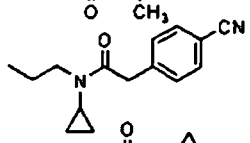
Q302:



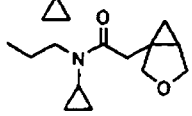
Q303:



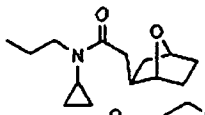
Q304:



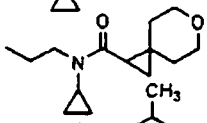
Q305:



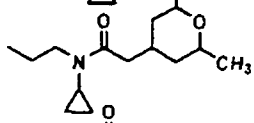
Q306·



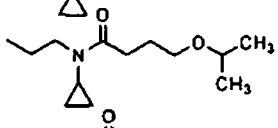
Q307.



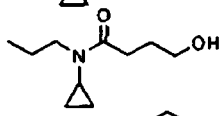
Q308:



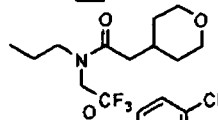
Q309:



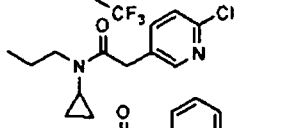
Q310:



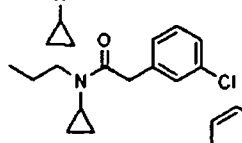
Q311:



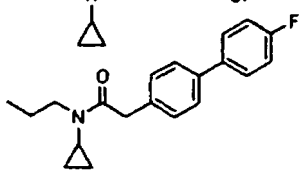
Q312·



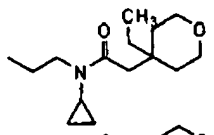
Q313:

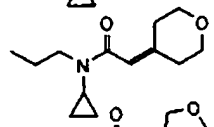


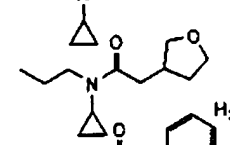
Q314:

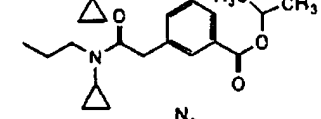


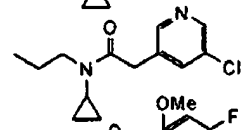
[化 104]

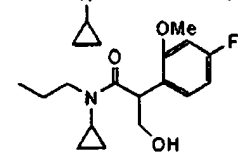
Q315:


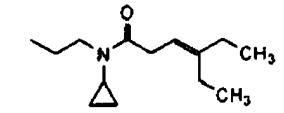
Q316:


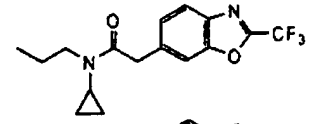
Q317.


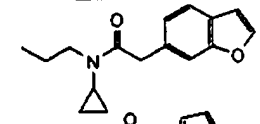
Q318:


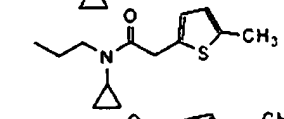
Q319.


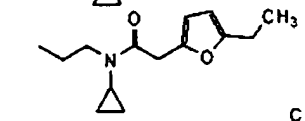
Q320:


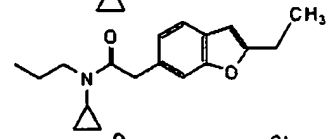
Q321:


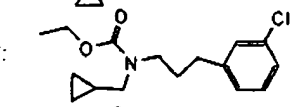
Q322:


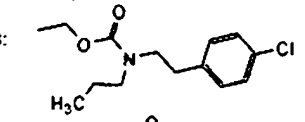
Q323:


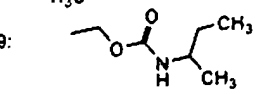
Q324:


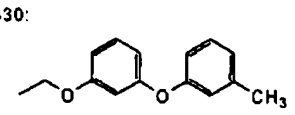
Q325:


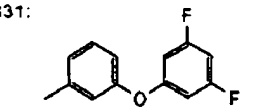
Q326:


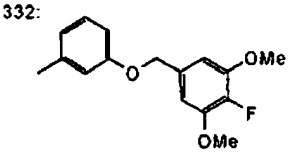
Q327:


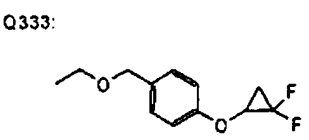
Q328:


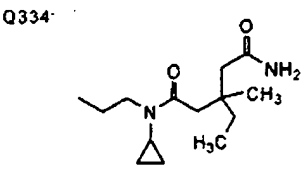
Q329:


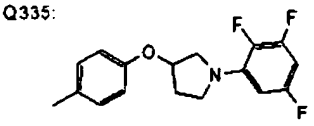
Q330:


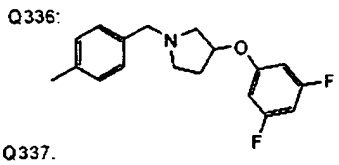
Q331:


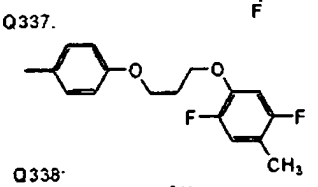
Q332:


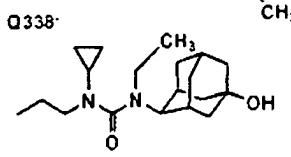
Q333:


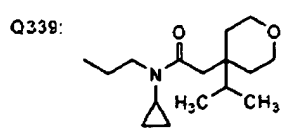
Q334·


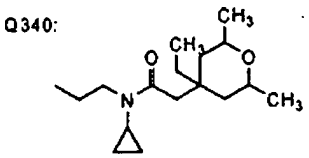
Q335:


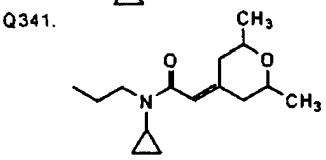
Q336:


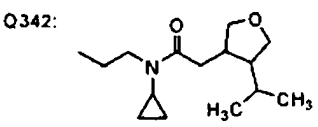
Q337.


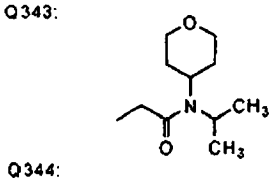
Q338·


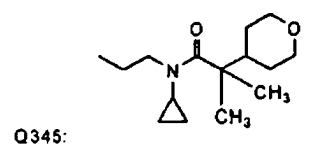
Q339:


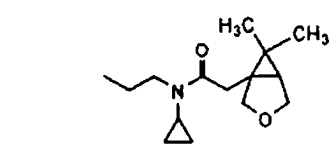
Q340:


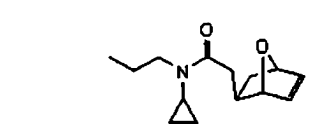
Q341.


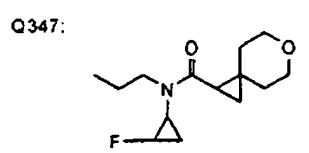
Q342:


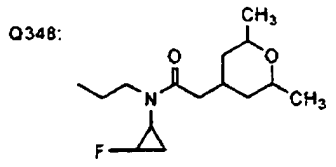
Q343:


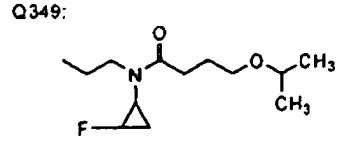
Q344:


Q345:


Q346:


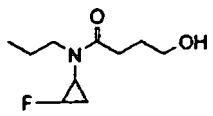
Q347:


Q348:


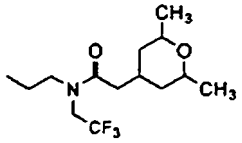
Q349:


[化105]

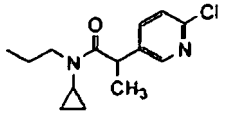
Q350:



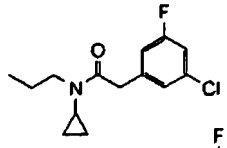
Q351:



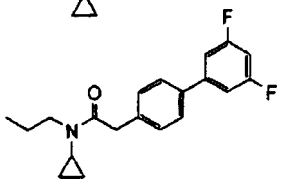
Q352:



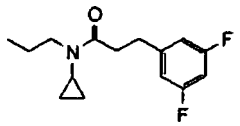
Q353:



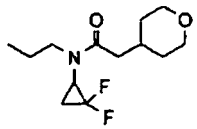
Q354:



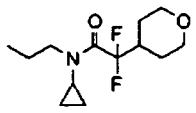
Q355:



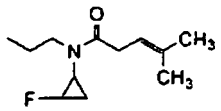
Q356:



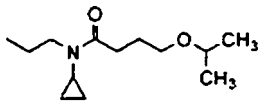
Q357:



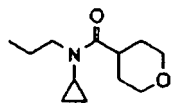
Q358:



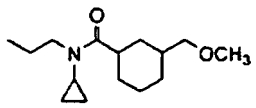
Q359:



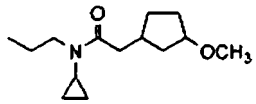
Q360:



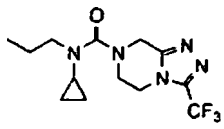
Q361:



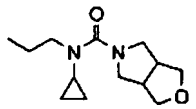
Q362:



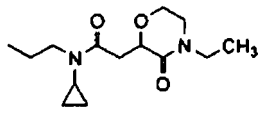
Q363:



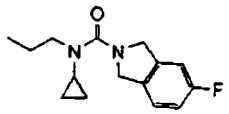
Q364:



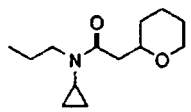
Q365:



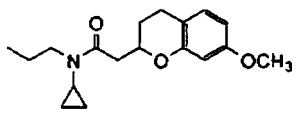
Q366:



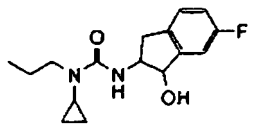
Q367:



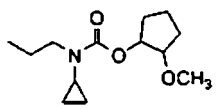
Q368:



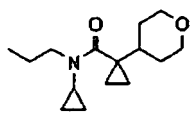
Q369:



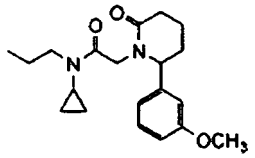
Q370:



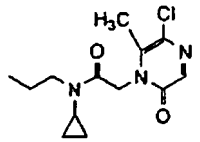
Q371:



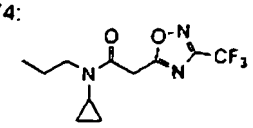
Q372:



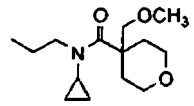
Q373:



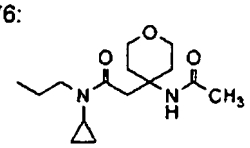
Q374:



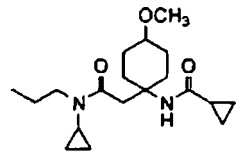
Q375:



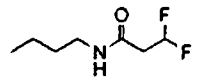
Q376:



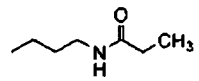
Q377:



Q378:

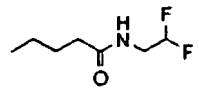


Q379:

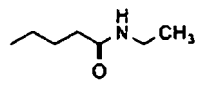


Q380:

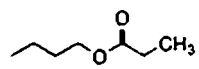
Q381:



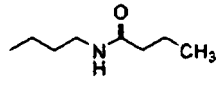
Q382:



Q383:

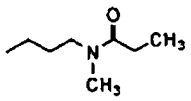


Q384:

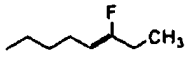


[化106]

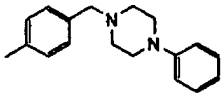
Q385:



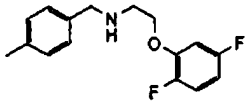
Q386:



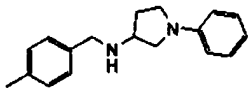
Q387:



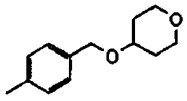
Q388:



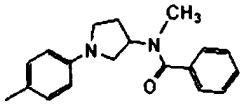
Q389:



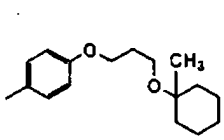
Q390:



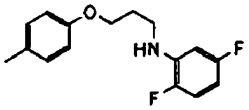
Q391:



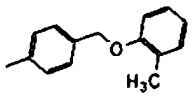
Q392:



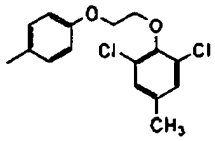
Q393:



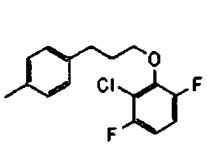
Q394:



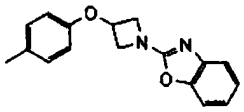
Q395:



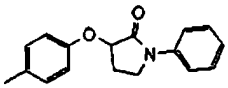
Q396:



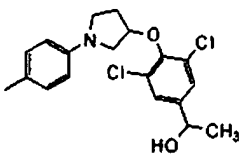
Q397:



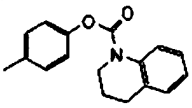
Q398:



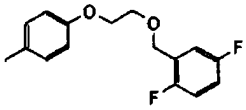
Q399:



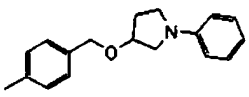
Q400:



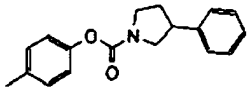
Q401:



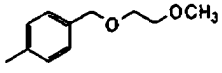
Q402:



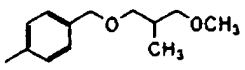
Q403:



Q404:

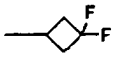


Q405:

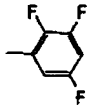


Q406:

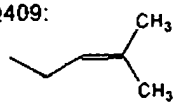
Q407:



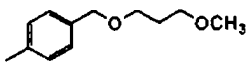
Q408:



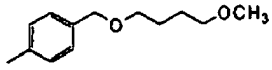
Q409:



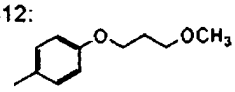
Q410:



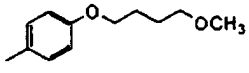
Q411:



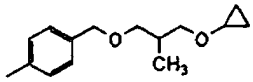
Q412:



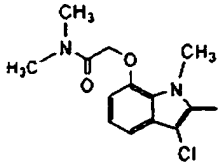
Q413:



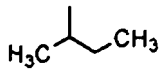
Q414:

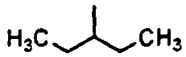


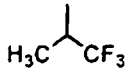
Q415:



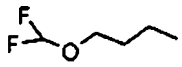
[化 107]

Q416: 

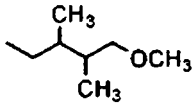
Q417: 

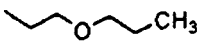
Q418: 

Q419:

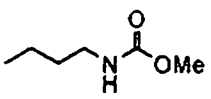
Q420: 

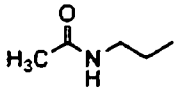
Q421:

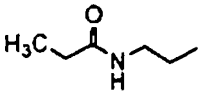
Q422: 

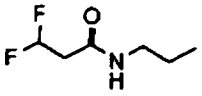
Q423: 

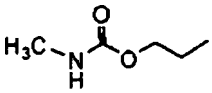
Q424:

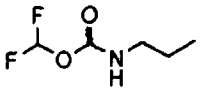
Q425: 

Q426: 

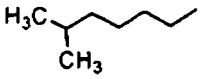
Q427: 

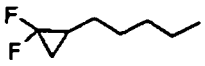
Q428: 

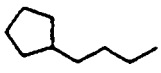
Q429: 

Q430: 

Q431:

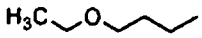
Q432: 

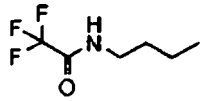
Q433: 

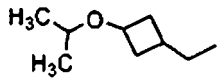
Q434: 

Q435:

Q436:

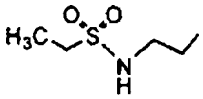
Q437: 

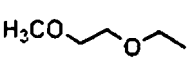
Q438: 

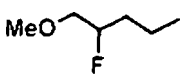
Q439: 

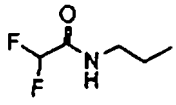
Q440:

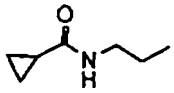
Q441:

Q442: 

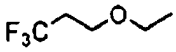
Q443: 

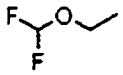
Q444: 

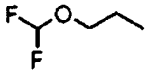
Q445: 

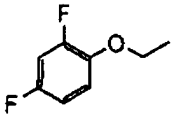
Q446: 

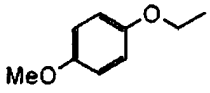
[化108]

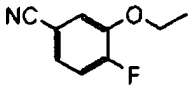
Q447: 

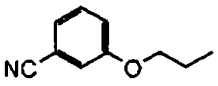
Q448: 

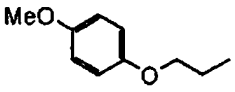
Q449: 

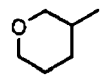
Q450: 

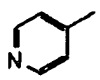
Q451: 

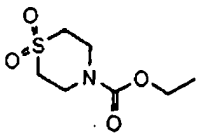
Q452: 

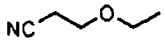
Q453: 

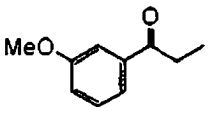
Q454: 

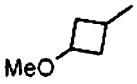
Q455: 

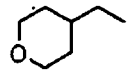
Q456: 

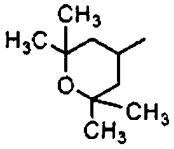
Q457: 

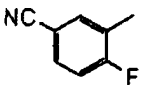
Q458: 

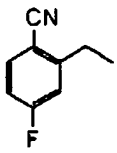
Q459: 

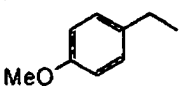
Q460: 

Q461: 

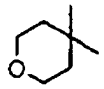
Q462: 

Q463: 

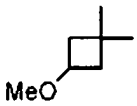
Q464: 

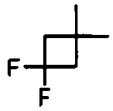
Q465: 

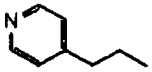
Q466:

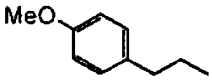
Q467: 

Q468:

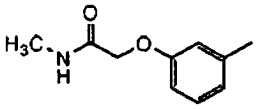
Q469: 

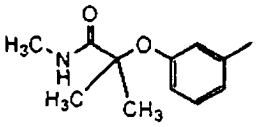
Q470: 

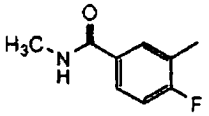
Q471: 

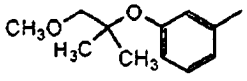
Q472: 

Q473:

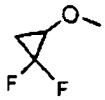
Q474: 

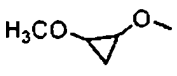
Q475: 

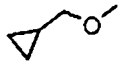
Q476: 

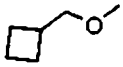
Q477: 

Q478:

Q479: 

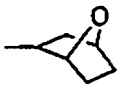
Q480: 

Q481: 

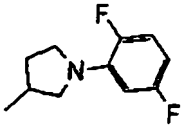
Q482: 

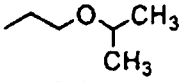
[化109]

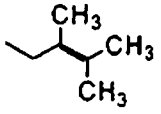
Q483:

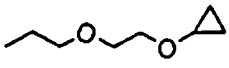
Q484: 

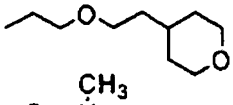
Q485:

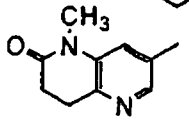
Q486: 

Q487: 

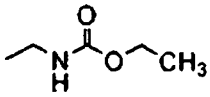
Q488: 

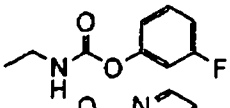
Q489: 

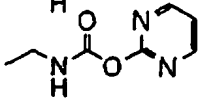
Q490: 

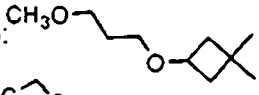
Q491: 

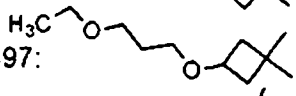
Q492:

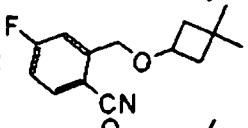
Q493: 

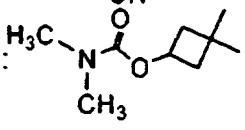
Q494: 

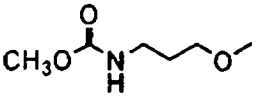
Q495: 

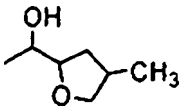
Q496: 

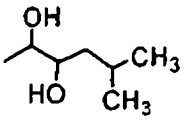
Q497: 

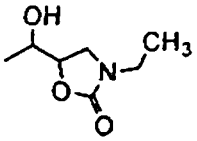
Q498: 

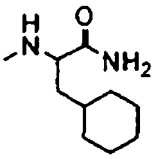
Q499: 

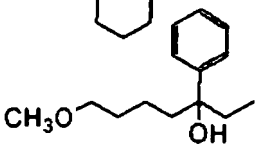
Q500: 

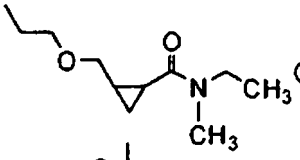
Q501: 

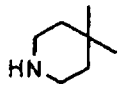
Q502: 

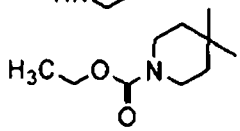
Q503: 

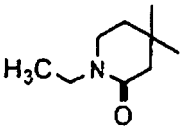
Q504: 

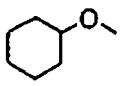
Q505: 

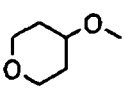
Q506: 

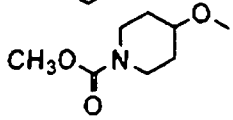
Q507: 

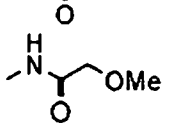
Q508: 

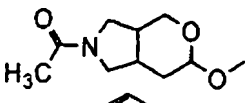
Q509: 

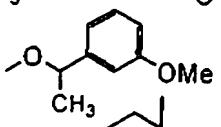
Q510: 

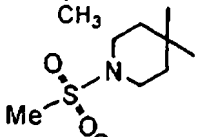
Q511: 

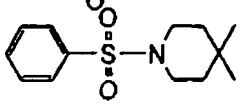
Q512: 

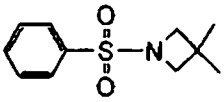
Q513: 

Q514: 

Q515: 

Q516: 

Q517: 

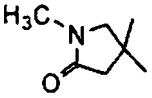
Q518: 

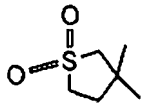
Q519:

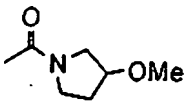
Q520:

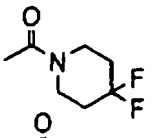
Q521:

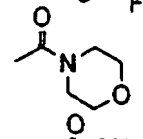
Q522:

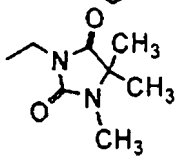
Q523: 

Q524: 

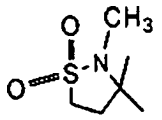
Q525: 

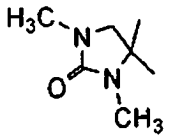
Q526: 

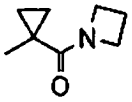
Q527: 

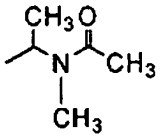
Q528: 

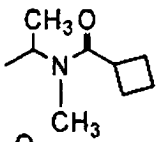
[化110]

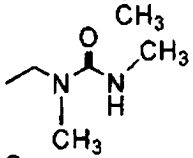
Q529: 

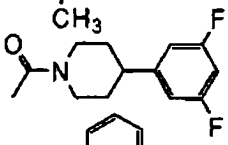
Q530: 

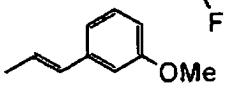
Q531: 

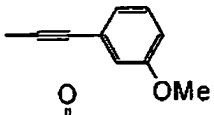
Q532: 

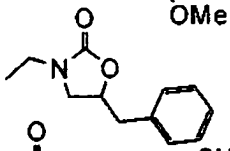
Q533: 

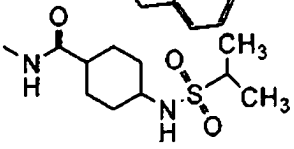
Q534: 

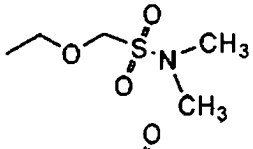
Q535: 

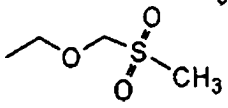
Q536: 

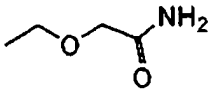
Q537: 

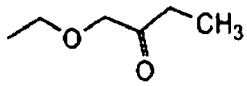
Q538: 

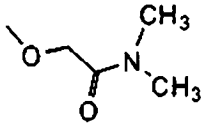
Q539: 

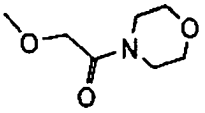
Q540: 

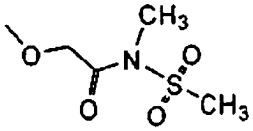
Q541: 

Q542: 

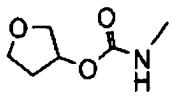
Q543: 

Q544: 

Q545: 

Q546: 

Q547:

Q548: 

以下，舉例說明本發明之式(I)所表示之化合物的製造方法，但本發明當然不限定於該等。再者，於本說明書中，為了方便記載，有時亦使用如下之簡略符號：

Boc：第三丁氧基羰基

Cbz：苄基氧基羰基

TMS：三甲基矽烷基

TBS：第三丁基二甲基矽烷基

SEM：2-[(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基

Ac：乙醯基

Me：甲基

Et：乙基

Pr：丙基

i-Pr：異丙基

Bu：丁基

i-Bu：異丁基

t-Bu：第三丁基

Ph：苯基

Bn：苄基

Ms：甲磺醯基

TFA：三氟乙酸

Alloc：烯丙基氧基羰基

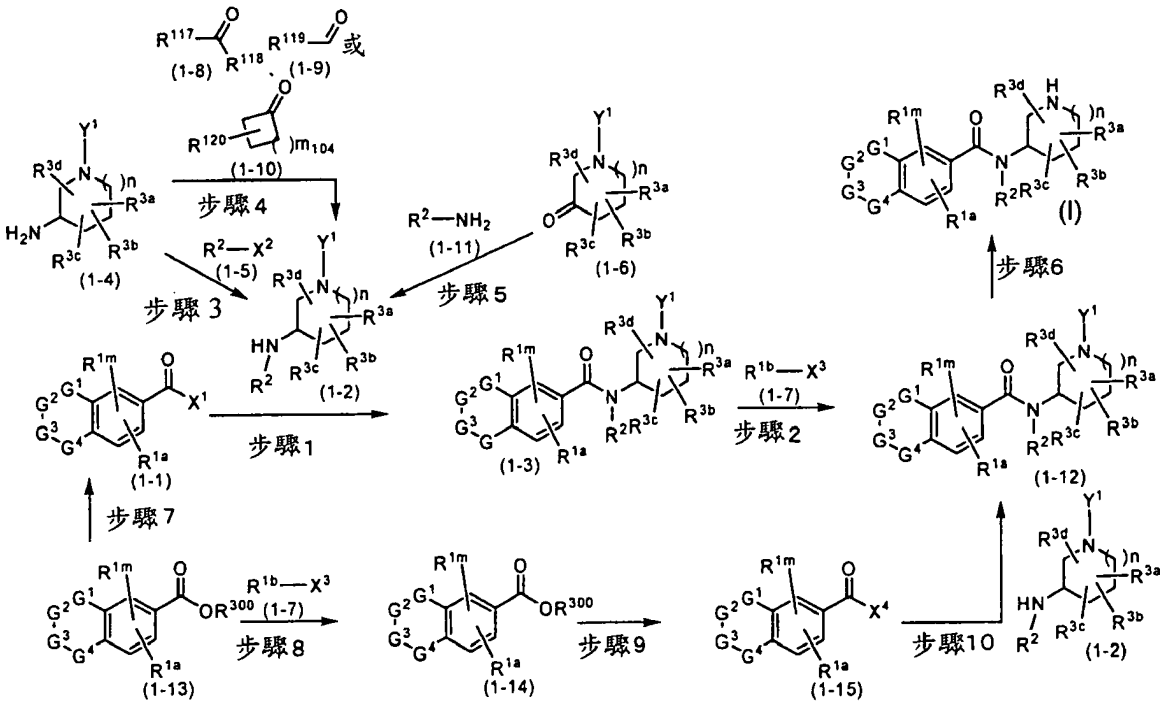
Tf：三氟甲烷磺酸酯

式(I)所表示之化合物可藉由組合眾所周知之合成方法由眾所周知之化合物來合成。例如可藉由如下方法來合成。再者，式(I)所表示之化合物可視起始原料之種類適當選擇如下所示之方法，並將所選擇之方法組合，藉此進行合成。

製造方法1

式(I)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法而製造：

[化111]



[式中，n、G^1、G^2、G^3、G^4、R^{1a}、R^{1m}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^2與上述項1所記載之含義相同，R^{300}表示C_{1-6}烷基，X^1表示羥基或氯原子，X^2表示碘原子、溴原子、氯原子、甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基或對甲苯磺醯基氧基，X^3表示碘原子、甲磺醯氧基、溴原子或三氟甲磺醯氧基，X^4表示羥基或氯原子，R^{120}表示氟原子或者C_{1-3}烷氧基，m_{104}表示0、1、2、或3之整數，Y^1表示Cbz、Boc或Alloc]。

1)步驟1

X^1表示羥基之情形時，式(1-3)之化合物可藉由於惰性溶劑中，使用縮合劑，視需要於鹼之存在下，使式(1-1)之化

合物與式(1-2)之化合物進行反應而合成。又，亦可視情況使用相轉移觸媒。

作為鹼，若為於通常反應中用作鹼者則並無特別限定，例如可列舉：N-甲基嗎啉、三乙胺、二異丙基乙基胺、三丁胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、吡啶、二甲基胺基吡啶、或者甲基吡啶等有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、或者氫化鈉等無機鹼等。作為相轉移觸媒，例如可列舉：四丁基溴化銨或者苄基三乙基溴化銨等四級銨鹽、或18-冠-6-醚等冠醚等。

作為縮合劑，可列舉實驗化學講座(日本化學會編、丸善)第22卷中所記載者等。

作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、乙醚、1,4-二噁烷、或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑，己烷、庚烷、甲苯、苯、或者二甲苯等烴系溶劑，二氯甲烷、氯仿、或者1,2-二氯乙烷等鹵代烴系溶劑，丙酮等酮系溶劑，或乙腈、N,N'-二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、或者六亞甲基磷醯胺等非質子性溶劑等，亦可為該等之混合溶劑。反應溫度係於約-70℃～約80℃之範圍內進行選擇。

X^1表示氯原子之情形時，式(1-3)之化合物可藉由於惰性溶劑中，視需要於鹼之存在下，使式(1-2)之化合物與式(1-1)之化合物進行反應而合成。作為鹼，例如可列舉：N-甲基嗎啉、三乙胺、二異丙基乙基胺、三丁胺、1,8-二氮

雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、吡啶、二甲基胺基吡啶、或者甲基吡啶等有機鹼。鹼相對於X^1為氯原子的式(1-1)之化合物，通常使用1~20當量。作為惰性溶劑，可列舉：二氯甲烷、氯仿、或者1,2-二氯乙烷等鹵代烴系溶劑等。作為反應溫度，係於約-10℃~約50℃之範圍內進行選擇。

X^1為氯原子之式(1-1)之化合物可藉由於惰性溶劑中，於添加物之存在下或非存在下，使X^1為羥基之式(1-1)之化合物與草醯氯或亞硫醯氯進行反應來合成。作為添加物，可列舉：二甲基甲醯胺、二乙基甲醯胺等。作為惰性溶劑，可列舉：二氯甲烷、二氯乙烷、或者氯仿等鹵代烴系溶劑等。反應溫度係於約-10℃~約50℃之範圍內進行選擇。

反應完畢後，於苯或者甲苯等烴系溶劑之存在下，於減壓下濃縮反應溶液，藉此可獲得X^1為羥基之式(1-1)之化合物。

本步驟可參考文獻(例如Tetrahedron 61, 10827(2005)等)中所記載之方法。

作為化合物(1-3)之取代基的R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及R^{3d}可使用製造方法2~製造方法18、製造方法21、製造方法31及製造方法32所記載之製造方法，轉化為製造方法2~製造方法18中所示之取代基。

2)步驟2

可藉由與製造方法1中所記載之步驟8相同之方法，由化

合物(1-3)來製造化合物(1-12)。

3)步驟3

可藉由製與造方法1中所記載之步驟8相同之方法，由化合物(1-4)來製造化合物(1-2)。又，化合物(1-5)之R^2為可經取代之芳基或可經取代之雜芳基之情形時，可藉由與文獻(J. Org. Chem. 71, 6522 (2006)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(1-4)來製造化合物(1-2)。

4)步驟4

可藉由與文獻(例如J. Org. Chem. 61, 3849 (1996)、J. Org. Chem. 68, 4120 (2003)、J. Org. Chem. 63, 370 (1998)、J. Org. Chem. 70, 2195 (2005)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(1-4)來製造化合物(1-2)。具體而言，可列舉以下之製造例。

化合物(1-2)可藉由於惰性溶劑中，於乙酸之存在下或非存在下，使用三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉等硼氫化合物，使選自化合物(1-8)、化合物(1-9)、及化合物(1-10)中之1種化合物與化合物(1-4)進行還原胺基化反應來製造。作為惰性溶劑，可列舉：二氯甲烷、或者二氯乙烷等鹵代烴系溶劑，甲醇、或者乙醇等醇系溶劑，四氫呋喃、或1,4-二噁烷、或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑等。硼氫化合物相對於化合物(1-4)，通常使用1~3當量。反應溫度係於約-10℃~約40℃之範圍內進行選擇。

5)步驟5

可藉由與製造方法1中所記載之步驟4相同之方法，由化

合物(1-6)來製造化合物(1-2)。

6)步驟6

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(1-12)來製造化合物(I)。

7)步驟7

可藉由與製造方法1中所記載之步驟1相同之方法，由化合物(1-13)來製造X^1為羥基之化合物(1-1)。

8)步驟8

化合物(1-14)可藉由於惰性溶劑中，於鹼之存在下，使化合物(1-7)與化合物(1-13)進行反應來製造。作為鹼，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸鉀、或者氫氧化鈉等鹼金屬鹽，三乙胺或者1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等有機鹼，氫化鈉或者氫化鉀等氫化鹼金屬，或第三丁氧基鉀等烷氧基鹼金屬等。又，X^3為氯原子或者溴原子之情形時，亦可使用碘化鈉或者碘化鉀等添加劑。作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃或者1,4-二噁烷等醚系溶劑，二甲基甲醯胺或者二甲基亞碸等非質子性溶劑，或二氯甲烷或者二氯乙烷等鹵代烴系溶劑等，亦可為該等之混合溶劑。反應溫度可於約0℃～約150℃之範圍內進行選擇。

9)步驟9

可藉由與製造方法1中所記載之步驟1相同之方法，由化合物(1-14)來製造化合物(1-15)。

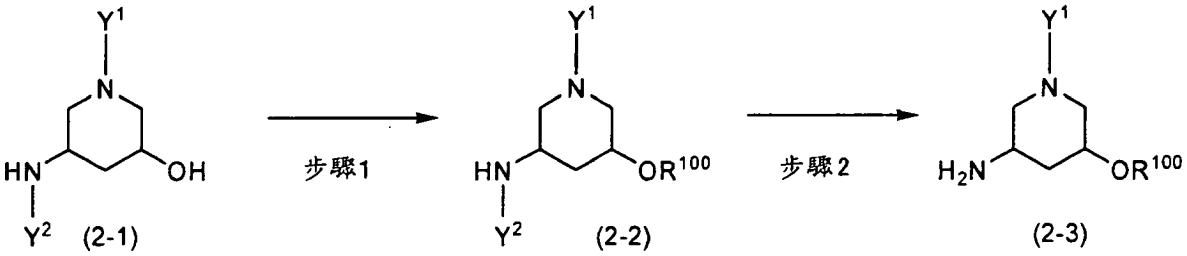
10)步驟10

可藉由與製造方法1中所記載之步驟1相同之方法，由化合物(1-15)來製造化合物(1-12)。

製造方法2

式(1-4)所表示之化合物中，式(2-3)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化112]



[式中，Y^1與上述所記載之含義相同，Y^2表示Cbz、Boc或Alloc，R^{100}與上述項1所記載之B相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(2-1)來製造化合物(2-2)。化合物(2-1)可藉由與文獻(例如WO05/028467等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

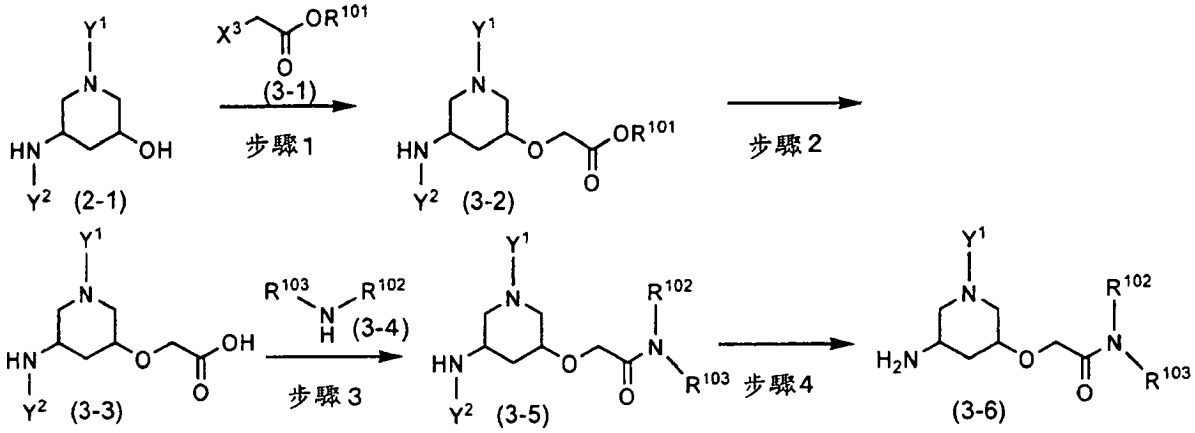
2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(2-2)來製造化合物(2-3)。

製造方法3

式(1-4)所表示之化合物中，式(3-6)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化113]



[式中，Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，X^3表示氯原子或溴原子，R^{101}表示C_{1-4}烷基，R^{102}及R^{103}分別相同或不同，為氫原子、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、或C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(2-1)來製造化合物(3-2)。化合物(2-1)可藉由與文獻(例如WO05/028467等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2~步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(3-2)來製造化合物(3-5)。

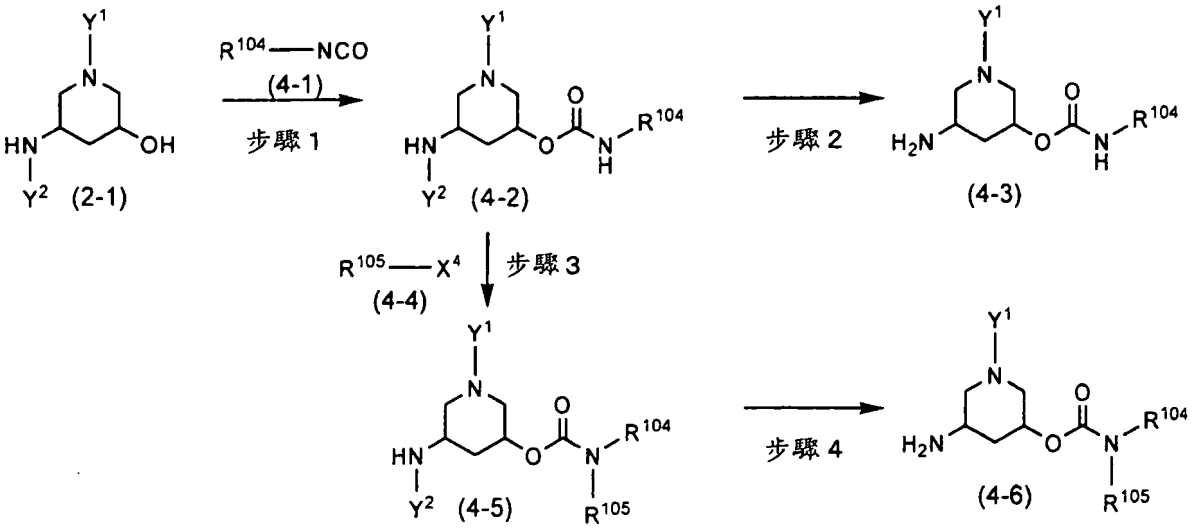
3)步驟4

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(3-5)來製造化合物(3-6)。

製造方法4

式(1-4)所表示之化合物中，式(4-3)及式(4-6)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化114]



[式中，Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，R^{104}與上述項1所記載之B之含義相同，R^{105}與上述項1中所記載之R^4之含義相同，或者R^{104}與R^{105}一併鍵結成環，X^4表示碘原子、溴原子、氯原子、甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、或對甲苯磺醯基氧基]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(2-1)來製造化合物(4-2)。

化合物(2-1)可藉由與文獻(例如WO05/028467等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(4-2)來製造化合物(4-3)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(4-2)來製造化合物(4-5)。

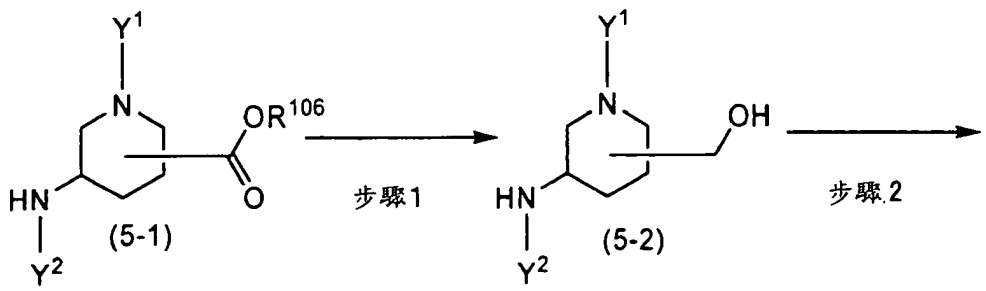
4)步驟4

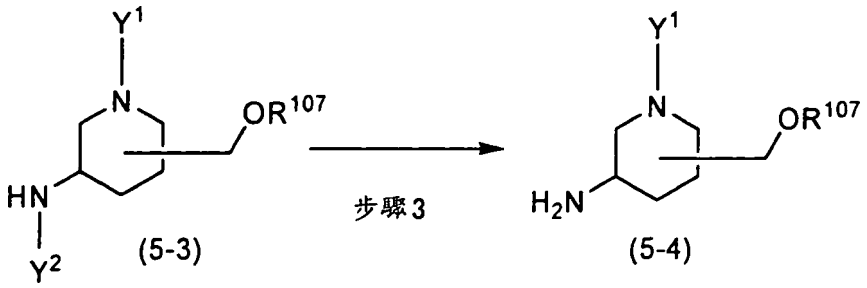
可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(4-5)來製造化合物(4-6)。

製造方法5

式(1-4)所表示之化合物中，式(5-4)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化115]





[式中，Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，R^{106}表示C_{1-4}烷基，R_{107}與上述項1所記載之B之含義相同。再者，橫穿鍵之取代基意指取代在項20之R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}中之任一位置。以下之通式亦相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(5-1)來製造化合物(5-2)。化合物(5-1)可藉由與文獻(例如WO97/18813、WO02/10172、Tetrahedron Letters 46, 7495 (2005)、WO02/02525等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(5-2)來製造化合物(5-3)。

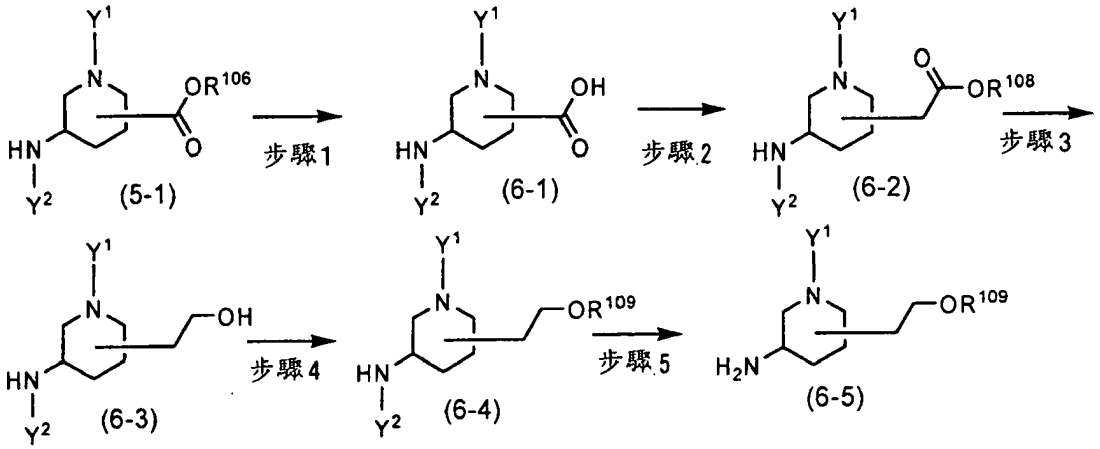
3)步驟3

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(5-3)來製造化合物(5-4)。

製造方法6

式(1-4)所表示之化合物中，式(6-5)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化116]



[式中，Y^1、Y^2及R^{106}與上述所記載之含義相同，R^{108}表示C_{1-4}烷基，R^{109}與上述項1所記載之B之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(5-1)來製造化合物(6-1)。化合物(5-1)可藉由與文獻(例如WO97/18813、WO02/10172、Tetrahedron Letters 46, 7495 (2005)、WO02/02525、J. Org. Chem. 70, 6956 (2005)等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989、J. Org. Chem. 57, 7194 (1992)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(6-1)來製造化合物(6-2)。

3)步驟3~步驟4

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(6-2)來製造化合物(6-4)。

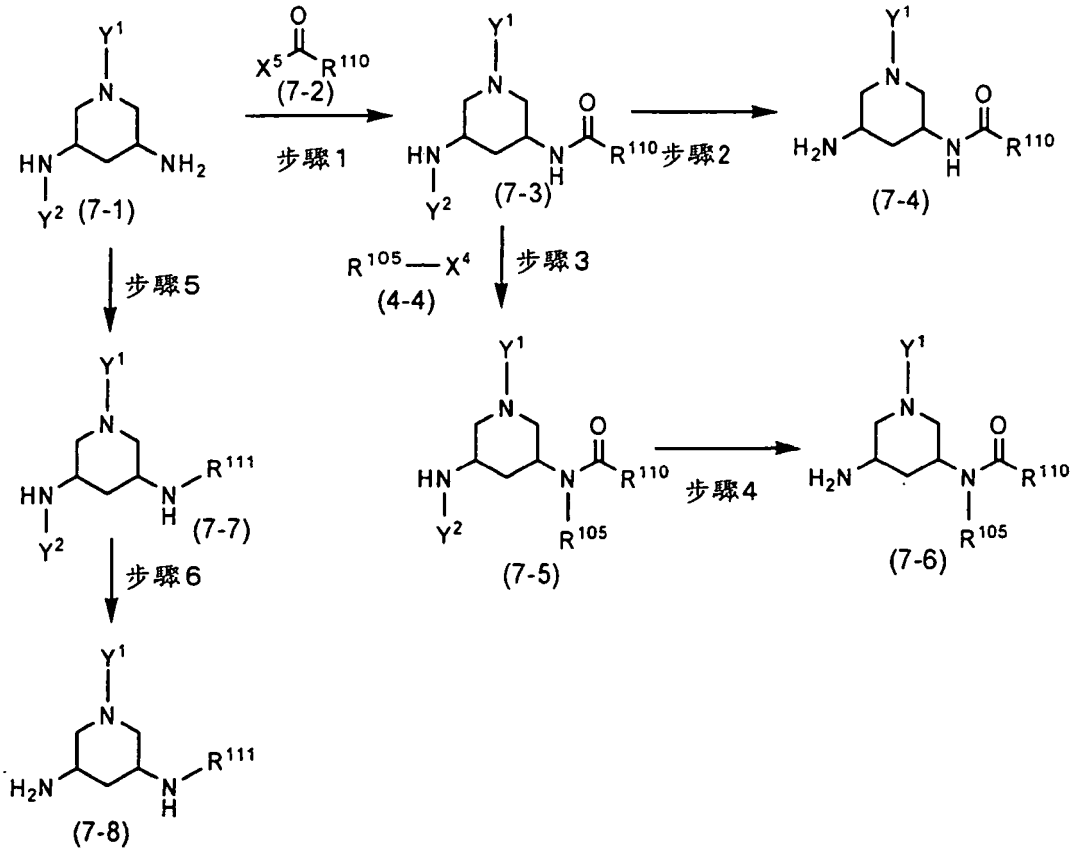
4)步驟5

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(6-4)來製造化合物(6-5)。

製造方法7

式(1-4)所表示之化合物中，式(7-4)、式(7-6)、及式(7-8)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化117]



[式中，R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，X^5表示羥基或氫原子，R^{110}及R^{111}分別獨立，與上述項1所記載之B之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989、Chem. Pharm. Bull. 40, 102 (1992)、J. Med. Chem. 26, 507 (1983)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(7-1)來製造化合物(7-3)。化合物(7-1)可藉由與文獻(例如WO05/028467等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(7-3)來製造化合物(7-4)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(7-3)來製造化合物(7-5)。

4)步驟4

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(7-5)來製造化合物(7-6)。

5)步驟5

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989、J. Org. Chem. 61, 3849 (1996)、J. Org. Chem. 68, 4120 (2003)、J. Org. Chem. 63, 370 (1998)、J. Org. Chem. 70, 2195 (2005)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(7-1)來製造化合物(7-7)。

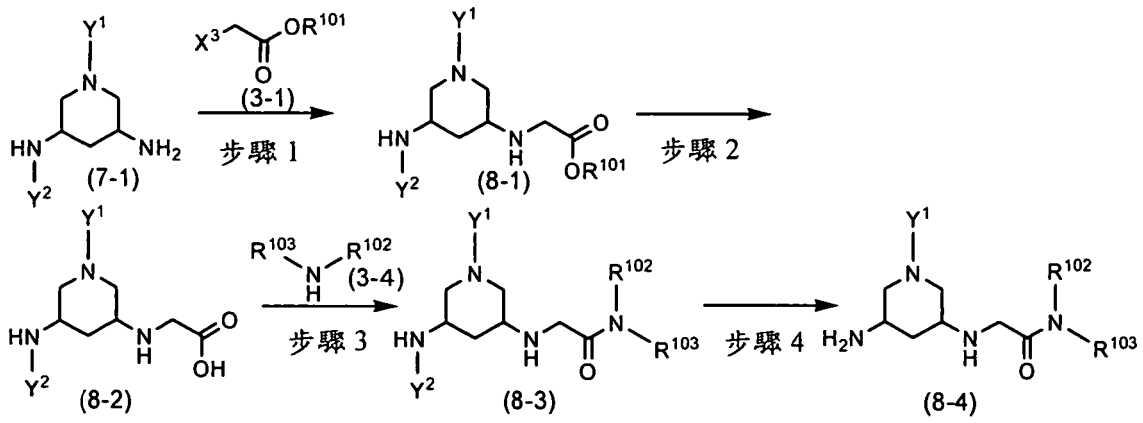
6)步驟6

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(7-7)來製造化合物(7-8)。

製造方法8

式(1-4)所表示之化合物中，式(8-4)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化118]



[式中，R^{101}、R^{102}、R^{103}、X^3、Y^1及Y^2與上述所記載之含

義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989、Synthetic Communications 34, 219 (2004)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(7-1)來製造化合物(8-1)。化合物(7-1)可藉由與文獻(例如WO05/028467等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2~步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(8-1)來製造化合物(8-3)。

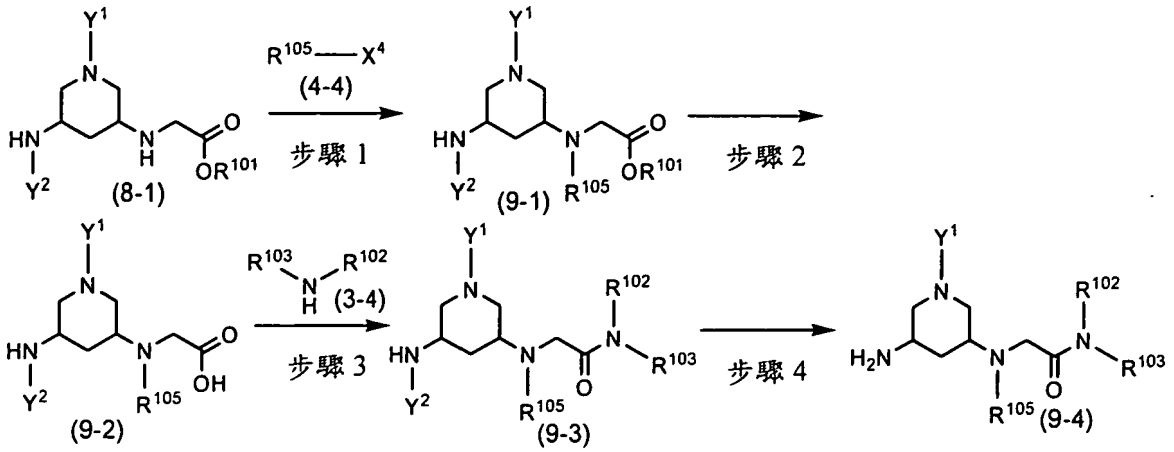
3)步驟4

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(8-3)來製造化合物(8-4)。

製造方法9

式(1-4)所表示之化合物中，式(9-4)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化119]



[式中，R^{101}、R^{102}、R^{103}、R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1~步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(8-1)來製造化合物(9-3)。

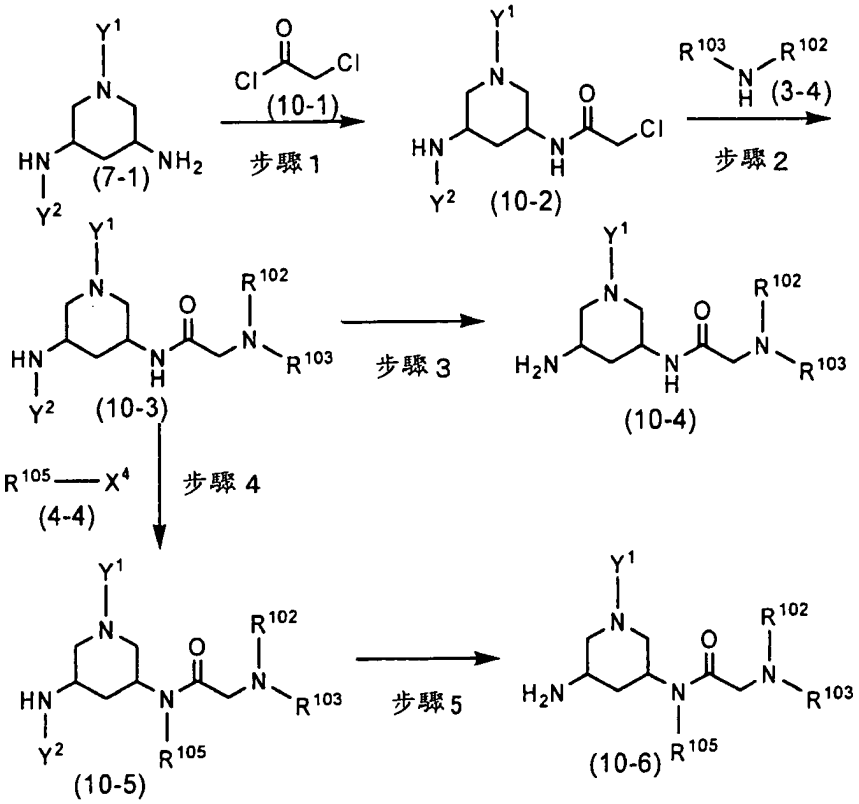
2)步驟4

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(9-3)來製造化合物(9-4)。

製造方法10

式(1-4)所表示之化合物中，式(10-4)及式(10-6)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化120]



[式中，R^{102}、R^{103}、R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Tetrahedron：Asymmetry 16, 2599 (2005)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(7-1)來製造化合物(10-2)。化合物(7-1)可藉由與文獻(例如WO05/028467等)中所記載之製造方法相同之方法來製造。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Tetrahedron：Asymmetry 16, 2599 (2005)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(10-2)來製造化合物(10-3)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記

載之方法等相同之方法，由化合物(10-3)來製造化合物(10-4)。

4)步驟4

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(10-3)來製造化合物(10-5)。

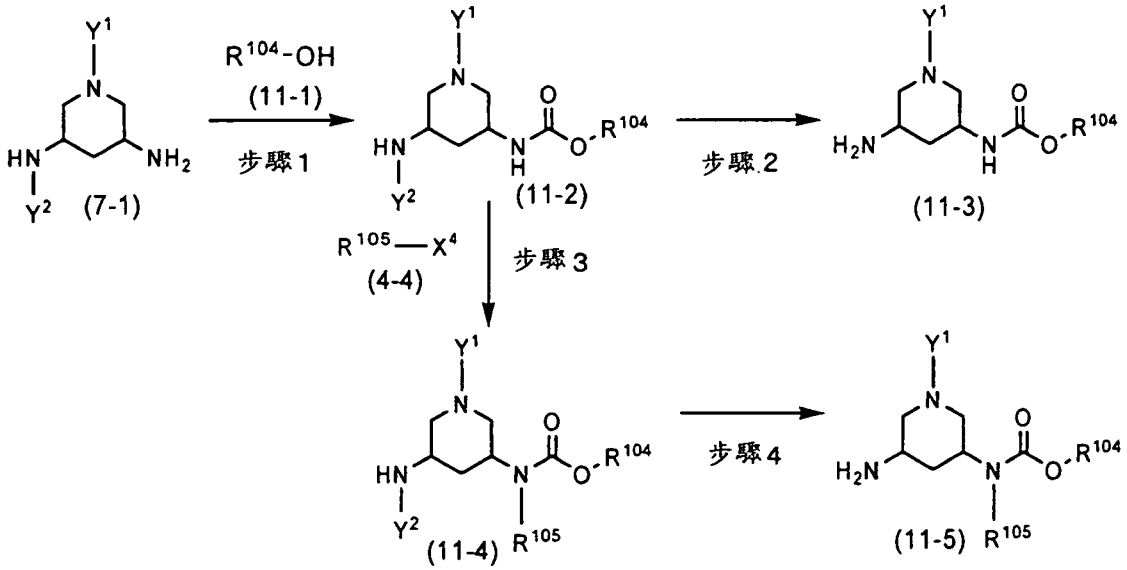
5)步驟5

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(10-5)來製造化合物(10-6)。

製造方法11

式(1-4)所表示之化合物中，式(11-3)及式(11-5)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化121]



[式中，R^{104}、R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如WO01/057044等)中所記載之製造方法相同之方法，使化合物(7-1)與化合物(11-1)進行反應來製造化合物(11-2)。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(11-2)來製造化合物(11-3)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(11-2)來製造化合物(11-4)。

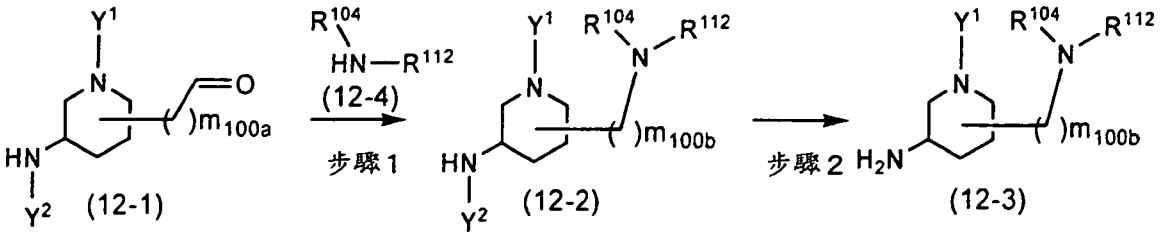
4)步驟4

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(11-4)來製造化合物(11-5)。

製造方法12

式(1-4)所表示之化合物中，式(12-3)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化122]



[式中，R^{104}、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，R^{112}與上述項1所記載之R^4之含義相同，其中，R^{104}及R^{112}可一併形成環，m_{100a}為0或1，m_{100b}為1或2]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(12-1)來製造化合物(12-2)。

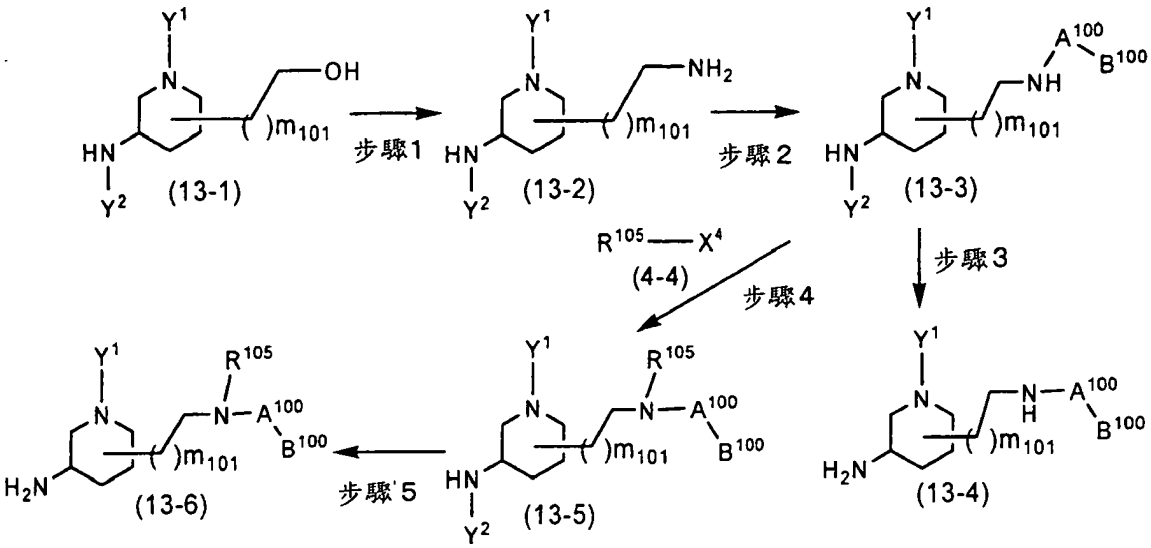
2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(12-2)來製造化合物(12-3)。

製造方法13

式(1-4)所表示之化合物中，式(13-4)及式(13-6)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化123]



[式中，R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，A^{100}為$-SO_2-$、或-CO-，B^{100}與上述項1所記載之B之含義相同，m_{101}表示0、或1之整數]。

1)步驟1~步驟2

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(13-1)來製造化合物(13-3)。

2)步驟3

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons. Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(13-3)來製造化合物(13-4)。

3)步驟4

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(13-3)來製造化合物(13-5)。

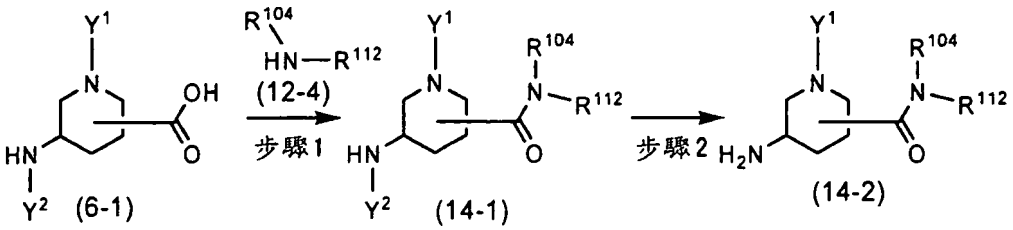
4)步驟5

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(13-5)來製造化合物(13-6)。

製造方法14

式(1-4)所表示之化合物中，式(14-2)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化124]



[式中，R^{104}、R^{112}、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(6-1)來製造化合物(14-1)。

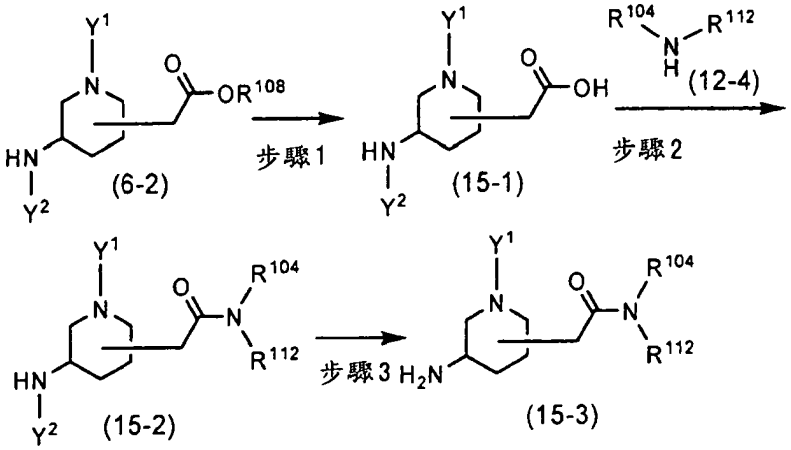
2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(14-1)來製造化合物(14-2)。

製造方法15

式(1-4)所表示之化合物中，式(15-3)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化125]



[式中，R^{104}、R^{112}、R^{108}、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1~步驟2

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(6-2)來製造化合物(15-2)。

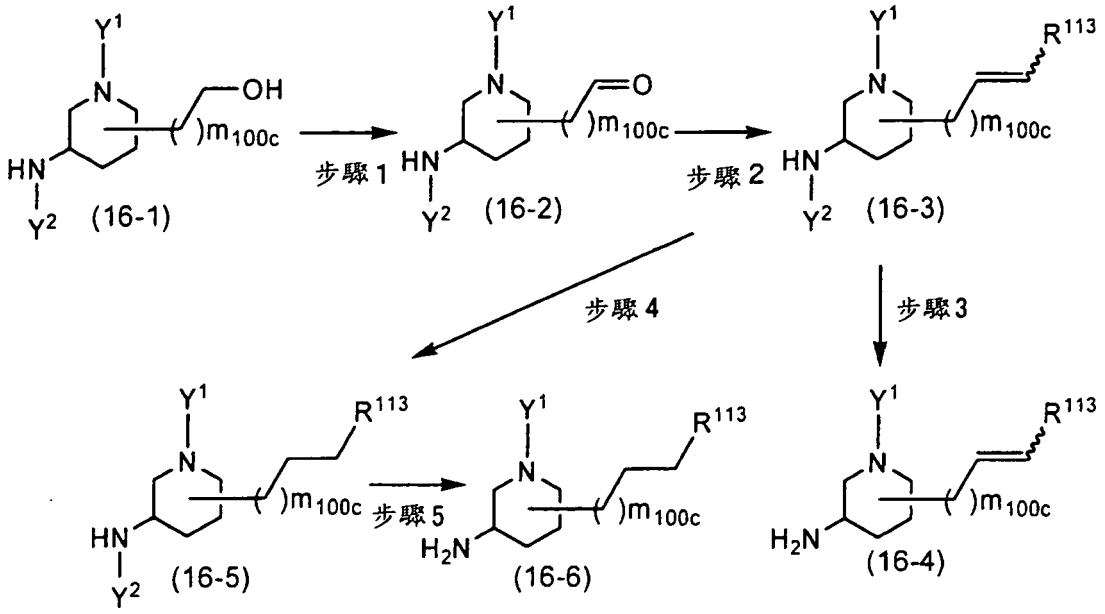
2)步驟3

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc，)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(15-2)來製造化合物(15-3)。

製造方法16

式(1-4)所表示之化合物中，式(16-4)及式(16-6)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化126]



[式中，Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，m_{100c}為0~4之整數，R^{113}為上述(a)~(z)中之任意者。其中，於化合物(16-4)之情形時，限定於上述(a)~(s)中之任意者]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Tetrahedron：Asymmetry 17, 993 (2006)、Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(16-1)來製造化合物(16-2)。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Tetrahedron：Asymmetry 8, 3685 (1997)、J. Org. Chem. 61, 6033 (1996)、日本專利特開平8-12605、Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(16-2)來製造化合物(16-3)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic

Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(16-3)來製造化合物(16-4)。

4)步驟4

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(16-3)來製造化合物(16-5)。

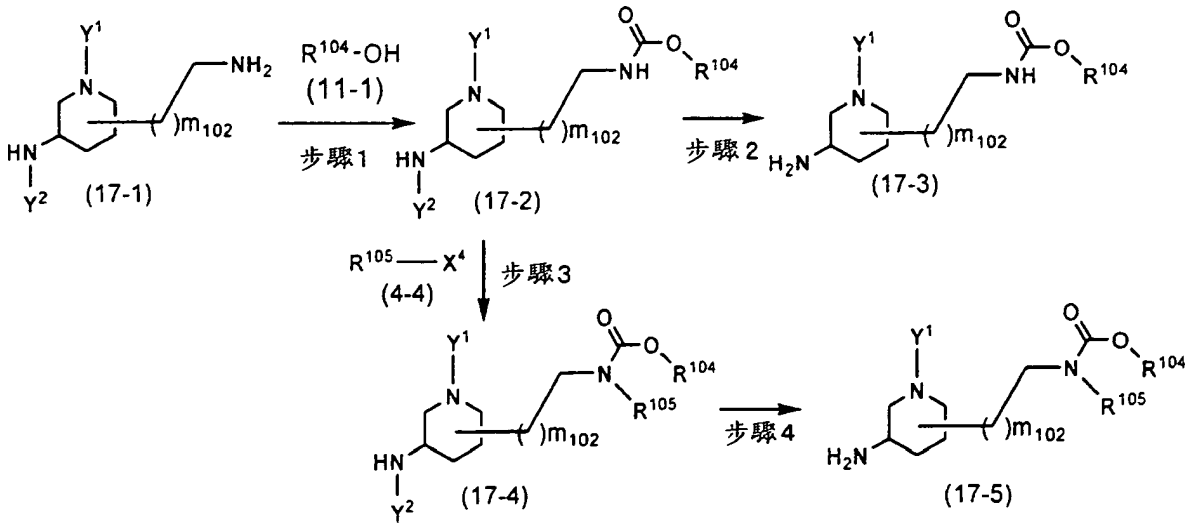
5)步驟5

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(16-5)來製造化合物(16-6)。

製造方法17

式(1-4)所表示之化合物中，式(17-3)及式(17-5)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化127]



[式中，R^{104}、R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，m_{102}表示0、或1之整數]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如WO01/057044等)中所記載之製造方法相同之方法，使化合物(17-1)與化合物(11-1)進行反應來製造化合物(17-2)。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(17-2)來製造化合物(17-3)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(17-2)來製造化合物(17-4)。

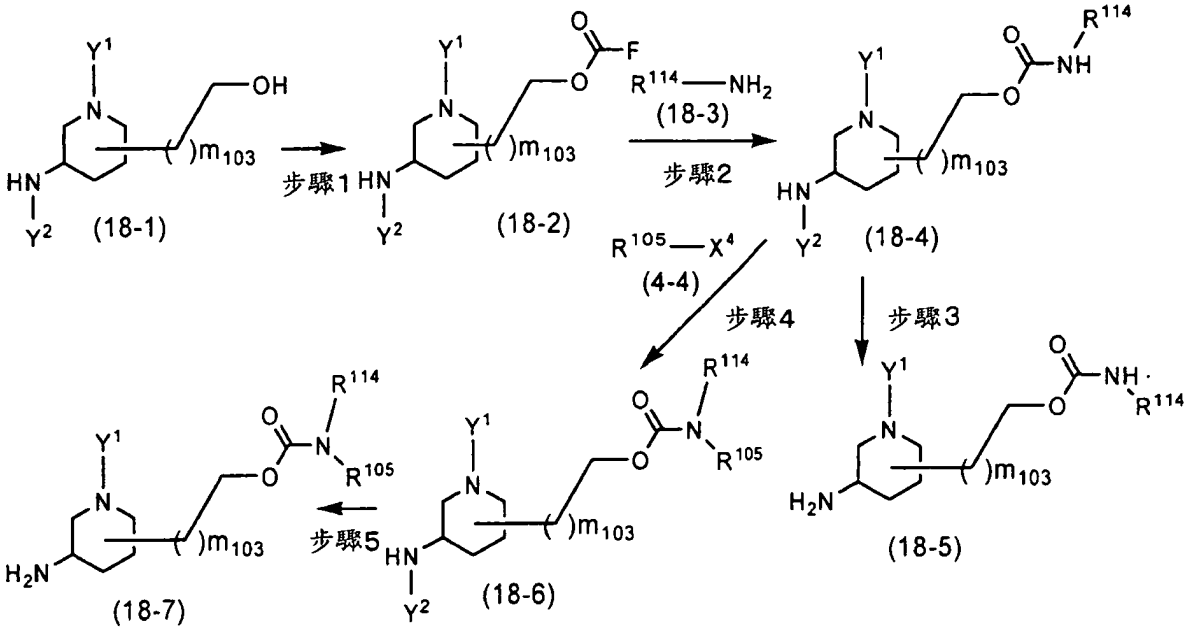
4)步驟4

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(17-4)來製造化合物(17-5)。

製造方法18

式(1-4)所表示之化合物中，式(18-5)及式(18-7)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化128]



[式中，R^{105}、X^4、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，m_{103}表示0、或1之整數，R^{114}與上述項1所記載之B之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Tetrahedron Letters 43, 4275 (2002)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(18-1)來製造化合物(18-2)。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(18-2)來製造化合物(18-4)。

3)步驟3

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis

2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(18-4)來製造化合物(18-5)。

4)步驟4

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(18-4)來製造化合物(18-6)。

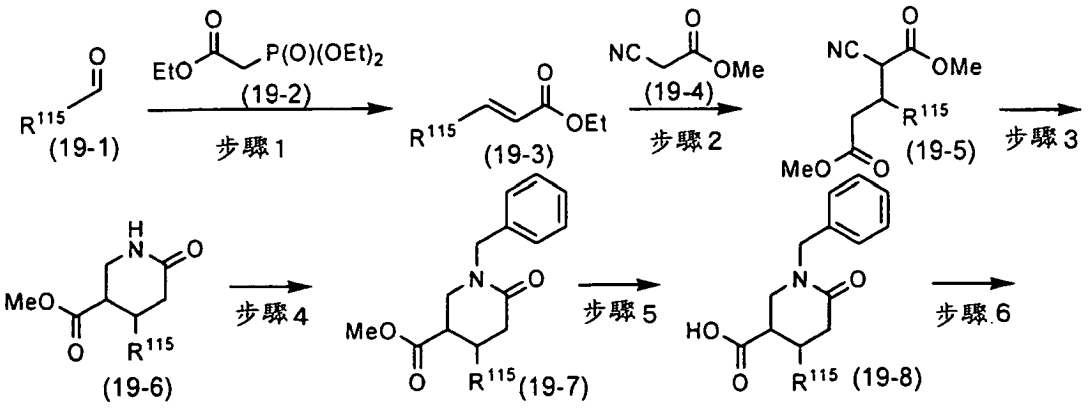
5)步驟5

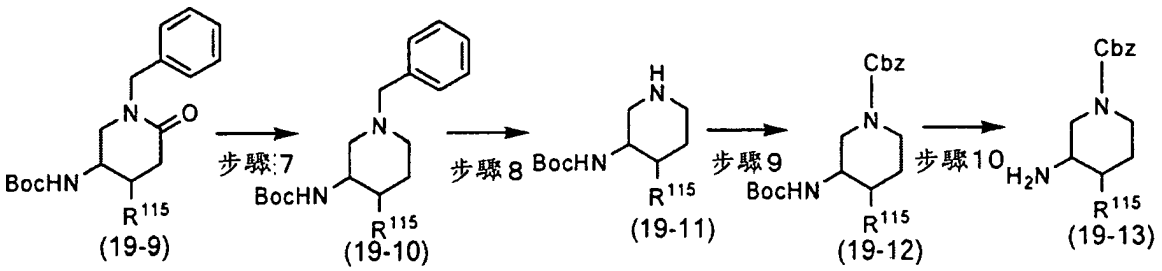
可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(18-6)來製造化合物(18-7)。

製造方法19

式(1-4)所表示之化合物中，式(19-13)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化129]





[式中，R^{115}與上述項1所記載之B之含義相同]。

1)步驟1~步驟8

可藉由與文獻(例如WO06/039325等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(19-1)來製造化合物(19-11)。

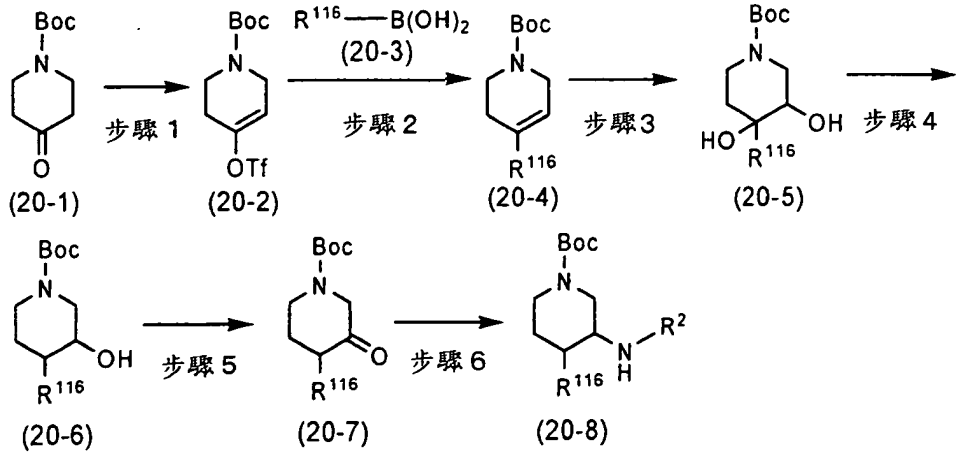
2)步驟9~步驟10

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(19-11)來製造化合物(19-13)。

製造方法20

式(1-4)所表示之化合物中，式(20-8)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化130]



[式中，R^2與上述項1相同，R^{116}表示可經取代之C_{6-10}芳

基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基]。

1)步驟1~步驟5

可藉由與文獻(例如Bioorganic & Medicinal Chemistry 13, 59 (2005)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(20-1)來製造化合物(20-7)。

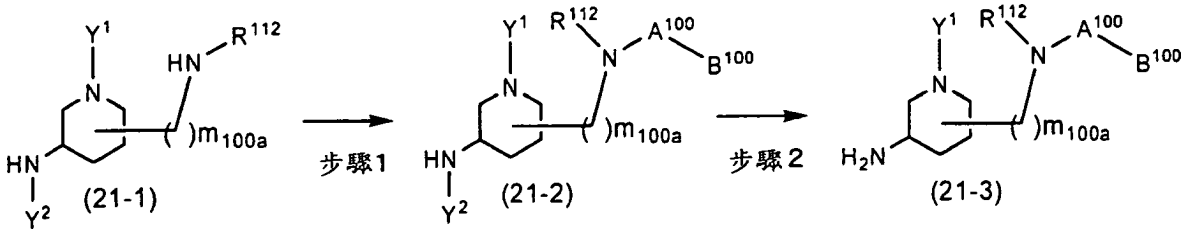
2)步驟6

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(20-7)來製造化合物(20-8)。

製造方法21

式(1-4)所表示之化合物中，式(21-3)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化131]



[式中，m_{100a}、R^{112}、A^{100}、B^{100}、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與製造方法13所記載之步驟2相同之方法，由化合物(21-1)來製造化合物(21-2)。化合物(21-1)可藉由與製

造方法12中所記載之製造方法相同之方法來製造。

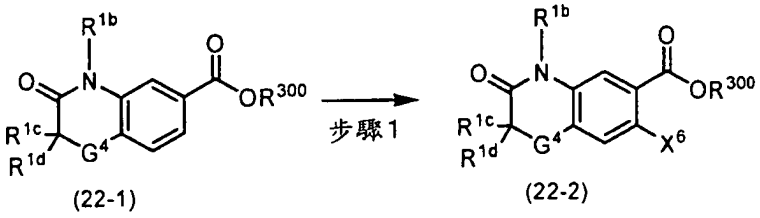
2)步驟2

可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons，Inc.)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(21-2)來製造化合物(21-3)。

製造方法22

式(1-14)所表示之化合物中，式(22-2)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化132]



(22-1)　　(22-2)

[式中，G^4、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、及R^{300}與上述所記載之含義相同，X^6表示鹵素原子]。

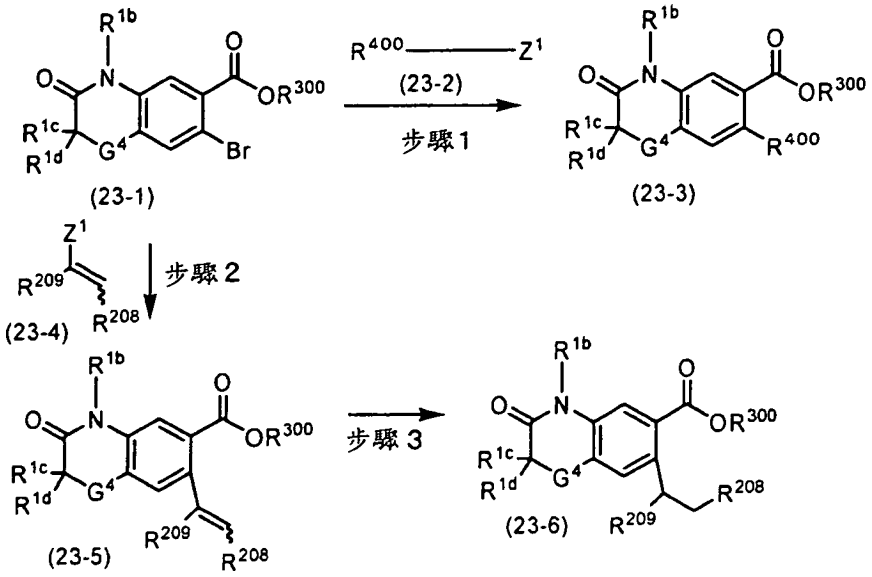
1)步驟1

化合物(22-2)可藉由於惰性溶劑中，於乙酸鈉之存在下，使化合物(22-1)與選自N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺、及N-碘代琥珀醯亞胺中之1種化合物進行反應來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：乙酸或丙酸等有機酸等。反應溫度係於約20℃～約50℃之範圍內進行選擇。

製造方法23

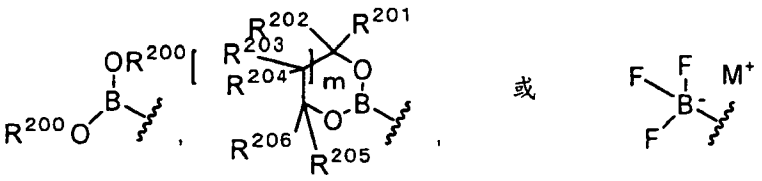
式(1-14)所表示之化合物中，式(23-3)及式(23-6)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化133]



[式中，G^4、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、及R^{300}與上述所記載之含義相同，R^{208}及R^{209}表示氫原子及烷基，R^{400}表示烷基，Z^1表示：

[化134]



(式中，R^{200}為氫原子或者C_{1-4}烷基，或者2個R^{200}一併形成1,2-伸苯基，R^{201}、R^{202}、R^{203}、R^{204}、R^{205}及R^{206}分別獨立，表示氫原子或者C_{1-2}烷基，m表示0或1之整數，M^+表示鉀離子、鈉離子、或者銨離子)]。

1)步驟1

化合物(23-3)可藉由於惰性溶劑中，於Pd觸媒及無機鹼之存在下，使化合物(23-1)與化合物(23-2)進行反應來製造。作為無機鹼，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、或碳酸鉀等。作為Pd觸媒，可列舉：[1,1'-雙(二苯基

膦基)二茂鐵]二氯化鈀、或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀二氯甲烷錯合物等。作為惰性溶劑，可列舉：水，四氫呋喃、或1,4-二噁烷、或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑等。通常使用水及醚系溶劑之混合溶液。反應溫度係於約50℃～約120℃之範圍內進行選擇。

2)步驟2

可藉由與文獻(例如Eur. J. Org. Chem. EN 5, 1075 (2004)、WO07/39142、J. Org. Chem. 67, 8424 (2002)、Organic Letters 4, 107 (2002)、Organic Letters 3, 393 (2001)、Tetrahedron 58, 465 (2002)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(23-1)來製造化合物(23-5)。以下列舉製造例。

化合物(23-5)可藉由於惰性溶劑中，於Pd觸媒及鹼之存在下，使化合物(23-1)與Z^1為$B(OH)_2$之化合物(23-4)進行反應來製造。作為惰性溶劑，可列舉：水，或四氫呋喃、1,4-二噁烷、或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑等，通常使用水與醚系溶劑之混合溶液。作為鹼，可列舉：碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或碳酸氫鉀等。作為Pd觸媒，可列舉：二苯基膦基二氯化鈀、或四(三苯基膦)鈀等。反應溫度係於約50℃～約150℃之範圍內進行選擇。

3)步驟3

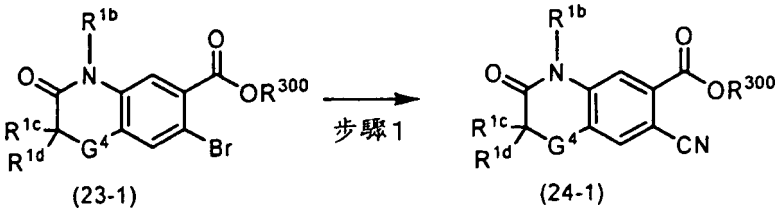
化合物(23-6)可藉由於鈀碳或氫氧化鈀之存在下，於惰性溶劑中，對化合物(23-5)進行氫化來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：甲醇、乙醇或者2-丙醇等醇系溶劑等。

反應溫度係於約0℃～約50℃之範圍內進行選擇。

製造方法24

式(1-14)所表示之化合物中，式(24-1)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化135]



[式中，G^4、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^{300}與上述所記載之含義相同]。

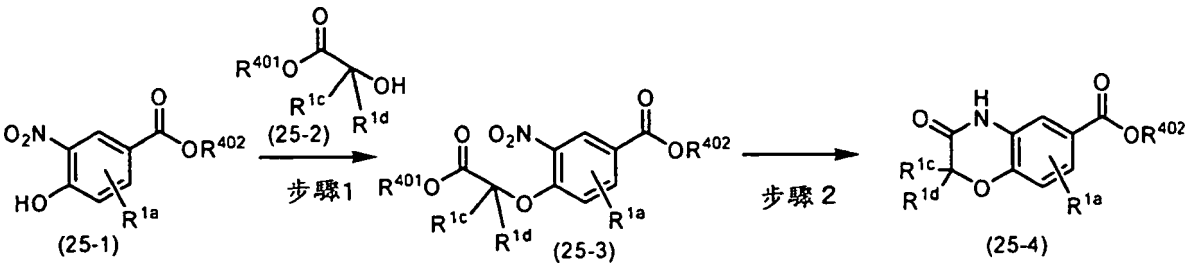
1)步驟1

可藉由與文獻(例如Synth. Commun. 24, 887 (1994)、Organic Letters 9, 1711 (2007)、Tetrahedron Lett. 40, 8193 (1999)、Tetrahedron Lett. 45, 1441 (2004)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(23-1)來製造化合物(24-1)。

製造方法25

式(1-13)所表示之化合物中，式(25-4)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化136]



[式中，R^{1a}、R^{1c}及R^{1d}與上述所記載之含義相同，R^{401}表示C_{1-6}烷基，R^{402}表示C_{1-2}烷基]。

1)步驟1

化合物(25-3)可藉由於膦及縮合劑之存在下，於惰性溶劑中，使化合物(25-1)與化合物(25-2)進行反應來製造。作為膦，可列舉三苯基膦等；作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、乙醚、1,4-二噁烷、或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑等；作為縮合劑，可列舉偶氮二甲酸二異丙酯等。反應溫度係於約0℃～約80℃之範圍內進行選擇。

2)步驟2

例如可藉由下述所示之製造方法(i.或ii.)來實施。

i.化合物(25-4)可藉由於惰性溶劑中，使鐵及化合物(25-3)反應來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：水，乙酸，或甲醇、乙醇、或者2-丙醇等醇系溶劑等，亦可為該等之混合溶劑。反應溫度係於約30℃～約100℃之範圍內進行選擇。

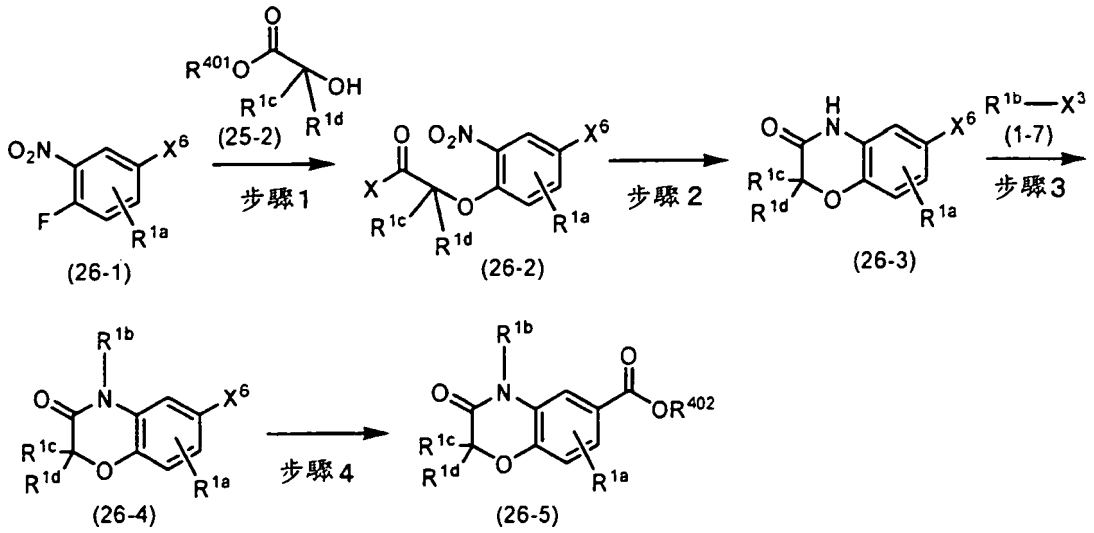
ii.化合物(25-4)可藉由於鈀碳或氫氧化鈀之存在下，於惰性溶劑中，對化合物(25-3)進行氫化來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：甲醇、乙醇或者2-丙醇等醇系溶劑，或四氫呋喃、乙醚、1,4-二噁烷或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑等。反應溫度係於約0℃～約50℃之範圍內進行選擇。

製造方法26

式(1-14)所表示之化合物中，式(26-5)所表示之化合物或

其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化137]



[式中，X^3、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{401}及R^{402}與上述所記載之含義相同，X^6表示溴原子或碘原子]。

1)步驟1

化合物(26-2)可藉由於冠醚之存在下或者非存在下，於氫化鈉之存在下，於惰性溶劑中，使化合物(26-1)與化合物(25-2)進行反應來製造。作為冠醚，可列舉15-冠醚等；作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、乙醚、1,4-二噁烷、或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑等。反應溫度係於約0℃～約50℃之範圍內進行選擇。

2)步驟2

可藉由與製造方法25所記載之步驟2相同之方法，由化合物(26-2)來製造化合物(26-3)。

3)步驟3

化合物(26-4)可藉由於無機鹼之存在下，於惰性溶劑中，使化合物(26-3)與化合物(1-7)進行反應來製造。作為

無機鹼，可列舉：碳酸鉀或者氫化鈉等。作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、乙醚、1,4-二噁烷或者1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑，或乙腈或者丙腈等腈系溶劑等。反應溫度係於約30℃～約100℃之範圍內進行選擇。

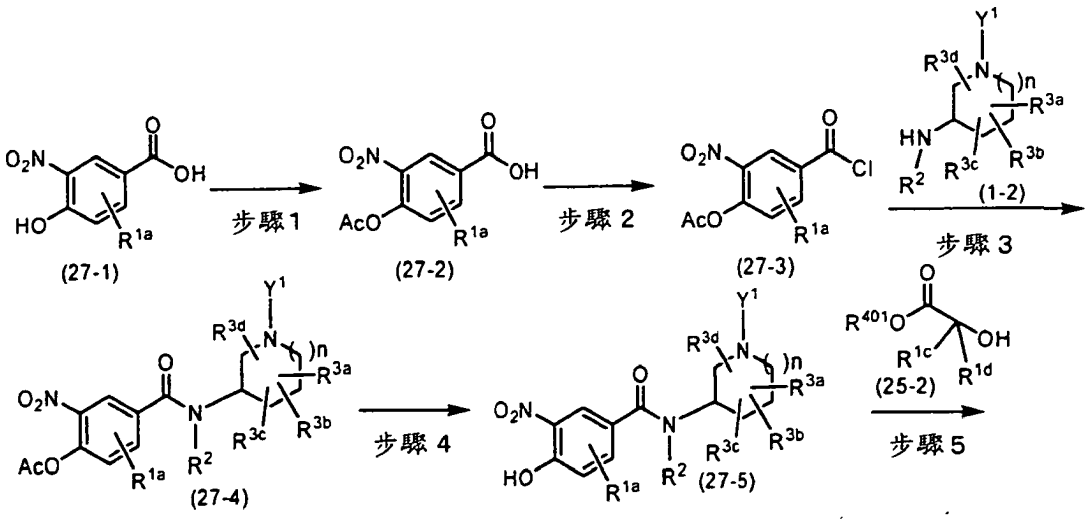
4)步驟4

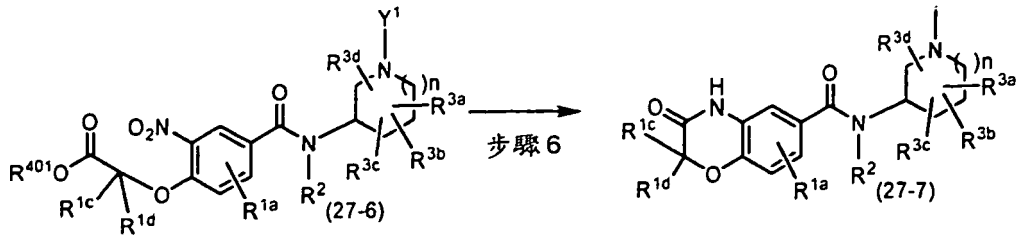
化合物(26-5)可藉由於一氧化碳氣體環境下，於甲醇或者乙醇、有機鹼、輔助配位基及乙酸鈀之存在下，於惰性溶劑中，使化合物(26-4)反應來製造。作為輔助配位基，可列舉二苯基膦基丙烷等。作為有機鹼，可列舉N,N-二異丙基乙基胺等。作為惰性溶劑，例如可列舉二甲基乙醯胺等醯胺系溶劑等。反應溫度係於約70℃～約150℃之範圍內進行選擇。

製造方法27

式(1-3)所表示之化合物中，式(27-7)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化138]





[式中，n、R^{401}、Y^1、R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^2與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1

化合物(27-2)例如可藉由於吡啶溶劑中，使化合物(27-1)與乙酸酐進行反應來製造。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

2)步驟2

可藉由與製造方法1中所記載之步驟1相同之方法，由化合物(27-2)來製造化合物(27-3)。

3)步驟3

可藉由與製造方法1中所記載之步驟1相同之方法，由化合物(27-3)來製造化合物(27-4)。

4)步驟4

化合物(27-5)可藉由於Amber Light(註冊商標)之存在下或者非存在下，於惰性溶劑中，使化合物(27-4)與鹼進行反應來製造。作為鹼，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉或者氫化鈉等無機鹼等。作為惰性溶劑，例如可列舉：甲醇、乙醇、或者2-丙醇等醇系溶劑等。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

5)步驟5

可藉由與製造方法1所記載之步驟1相同之方法，由化合

物(27-5)來製造化合物(27-6)。

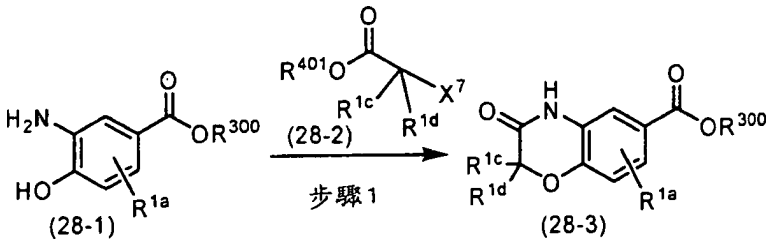
6)步驟6

可藉由與製造方法1所記載之步驟6相同之方法，由化合物(27-6)來製造化合物(27-7)。

製造方法28

式(1-13)所表示之化合物中，式(28-3)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化139]



[式中，R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{401}及R^{300}與上述所記載之含義相同，X^7表示溴原子或氯原子]。

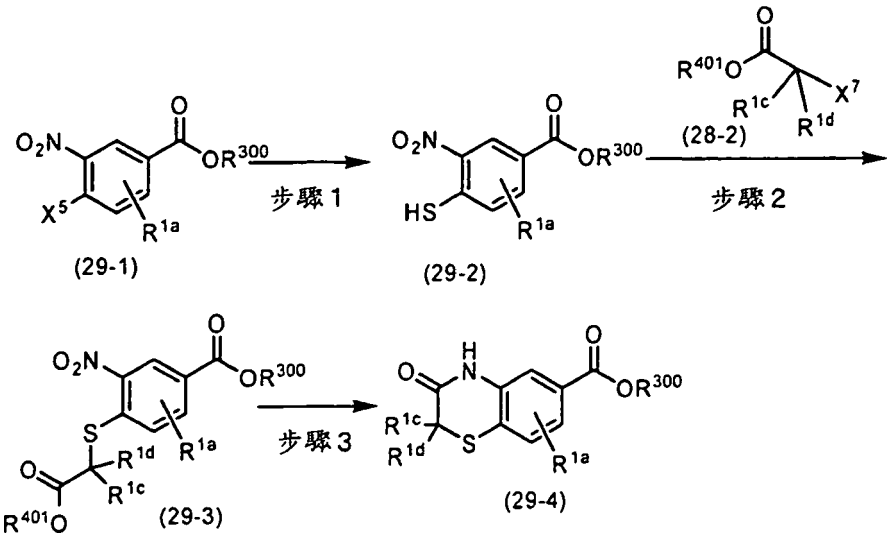
1)步驟1

可藉由與文獻(例如Chem. Pharm. Bull. 46, 1716 (1998)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(28-1)來製造化合物(28-3)。

製造方法29

式(1-13)所表示之化合物中，式(29-4)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化140]



[式中，X^5、X^7、R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{401}及R^{300}與上述所記載之含義相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Synth. Commun. 27, 2943 (1997)、J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 691 (1988)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(29-1)來製造化合物(29-2)。

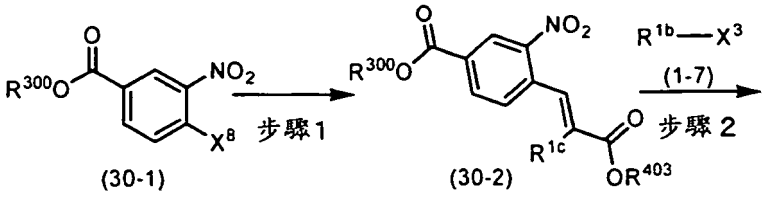
2)步驟2及步驟3

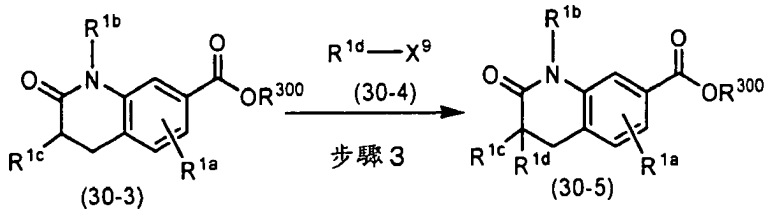
可藉由與文獻(例如WO2005/082872等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(29-2)來製造化合物(29-4)。

製造方法30

式(1-13)所表示之化合物中，式(30-5)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化141]





[式中，X^3、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^{300}與上述所記載之含義相同，R^{403}表示C_{1-6}烷基，X^8表示碘原子、溴原子、氯原子、或三氟甲磺醯氧基，X^9表示碘原子、溴原子、氯原子、甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基或對甲苯磺醯基氧基]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如J. Am. Chem. Soc. 123, 6989 (2001)、J. Org. Chem. 70, 4360 (2005)、Synth. Commun. 29, 591 (1999)等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(30-1)來製造化合物(30-2)。

2)步驟2

可藉由製與造方法1中所記載之步驟8相同之方法，由化合物(30-2)來製造化合物(30-3)。

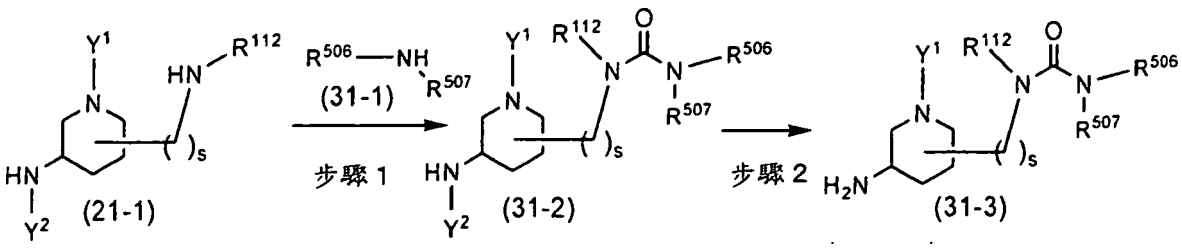
3)步驟3

可藉由與文獻(例如WO2004/096773等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(30-3)來製造化合物(30-5)。

製造方法31

式(1-2)所表示之化合物中，式(31-3)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化142]



[式中，R^{112}、s、Y^1及Y^2與上述所記載之含義相同，R^{506}與上述B相同，R^{507}與上述R^4相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1621, 16 (2006)、WO99/054321等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(21-1)來製造化合物(31-2)。

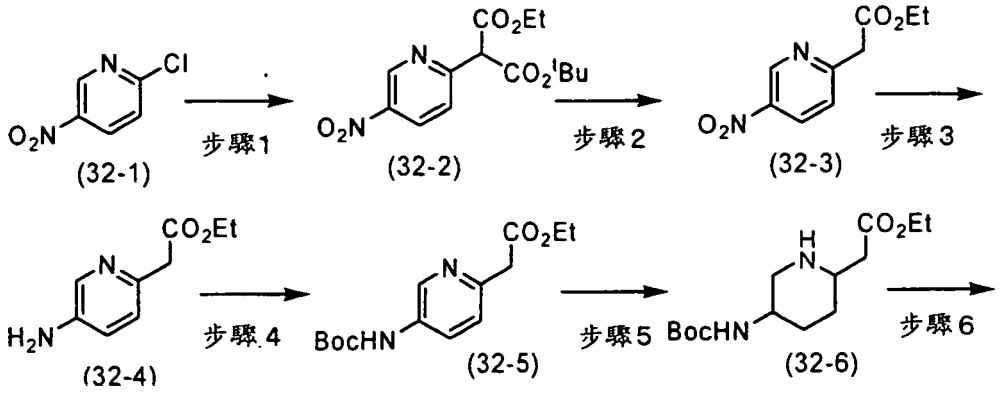
2)步驟2

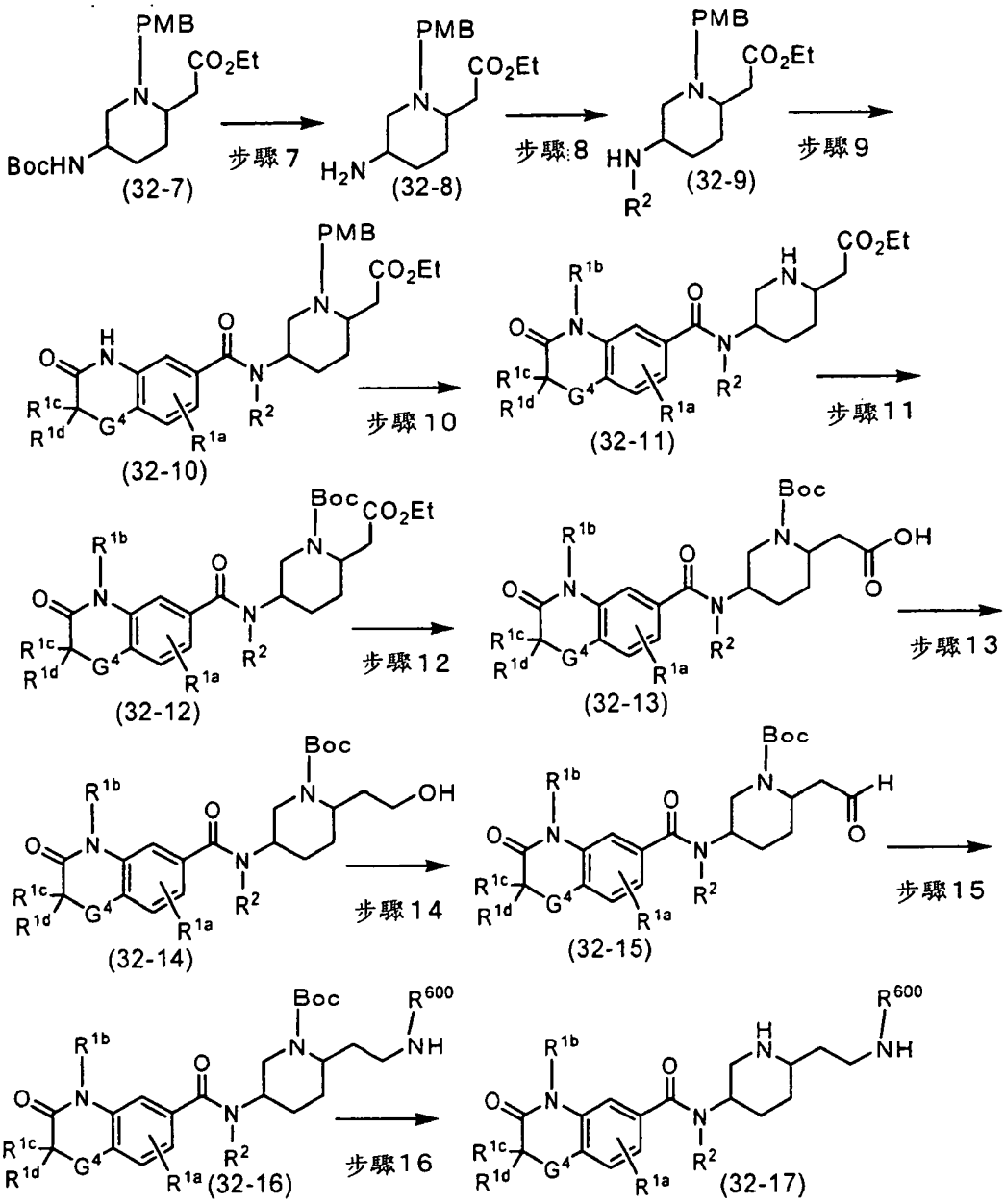
可藉由與文獻(例如Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.)等)中所記載之方法等相同之方法，由化合物(31-2)來製造化合物(31-3)。

製造方法32

式(I)所表示之化合物中，式(32-17)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化143]





[式中，G^4、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^2與上述所記載之含義相同，R^{600}與項1所記載之B相同]。

1)步驟1

化合物(32-2)可藉由於惰性溶劑中，使化合物(32-1)與鹼進行反應，進而與丙二酸乙酯第三丁酯進行反應來製造。作為鹼，可列舉氫化鉀或者氫化鈉等無機鹼等。作為惰性溶劑，例如可列舉：N,N'-二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、或者六亞甲基磷醯胺等非質子性溶劑等。反應溫度係於約

10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

2)步驟2

化合物(32-3)可藉由於惰性溶劑中，使化合物(32-2)與三氟乙酸進行反應來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：二氯甲烷、氯仿、或者1,2-二氯乙烷等鹵代烴系溶劑。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

3)步驟3

化合物(32-4)可藉由於氫氣環境下，於鈀碳之存在下，於惰性溶劑中，將化合物(32-3)還原來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：甲醇、或者乙醇等醇系溶劑等。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

4)步驟4

化合物(32-5)可藉由於惰性溶劑中，使化合物(32-4)與二碳酸二第三丁酯進行反應來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉二噁烷、或者四氫呋喃等醚系溶劑等。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

5)步驟5

化合物(32-6)可藉由於氫氣環境下，於氧化鉑之存在下，於惰性溶劑中，將化合物(32-5)還原來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：甲醇、或者乙醇等醇系溶劑等。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

6)步驟6

化合物(32-7)可藉由於惰性溶劑中，於無機鹼之存在下，使化合物(32-6)與對甲氧基苄氯進行反應來製造。作

為無機鹼，可列舉：碳酸鉀或者碳酸銫等。作為惰性溶劑，例如可列舉：N,N'-二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、或者六亞甲基磷醯胺等非質子性溶劑等。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。又，於本步驟中，亦可添加碘化鈉或者碘化鉀。

7)步驟7

可藉由與製造方法1所記載之步驟6相同之方法，由化合物(32-7)來製造化合物(32-8)。

8)步驟8

可藉由與製造方法1所記載之步驟4相同之方法，由化合物(32-8)來製造化合物(32-9)。

9)步驟9

可藉由與製造方法1所記載之步驟10相同之方法，由化合物(32-9)來製造化合物(32-10)。

10)步驟10

化合物(32-11)可藉由於氫氣環境下，於鈀碳之存在下，於惰性溶劑中，將化合物(32-10)還原來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉甲醇、或者乙醇等醇系溶劑等。反應溫度係於約10℃～約40℃之範圍內進行選擇。

11)步驟11

可藉由與製造方法32所記載之步驟4相同之方法，由化合物(32-11)來製造化合物(32-12)。

12)步驟12

可藉由與製造方法3所記載之步驟2相同之方法，由化合

物(32-12)來製造化合物(32-13)。

13)步驟13

化合物(32-14)可藉由於惰性溶劑中，由化合物(32-13)連續實施以下之反應(i.~ii.)來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉二噁烷、或者四氫呋喃等醚系溶劑等。

i.於三乙胺之存在下，使化合物(32-13)與氯甲酸乙酯進行反應。反應溫度係於約-10℃～約20℃之範圍內進行選擇。

ii.向i.之反應混合物中添加硼氫化鈉而使之反應。反應溫度係於約0℃～約20℃之範圍內進行選擇。

14)步驟14

化合物(32-15)可藉由實施化合物(32-14)之斯文氧化(Swern Oxidation)來製造。具體而言，係於二氯甲烷、氯仿、或者1,2-二氯乙烷等鹵代烴系溶劑中，對草醯氯添加二甲基亞碸，其後添加化合物(32-14)，進而添加二異丙基乙基胺。反應溫度係於約-80℃～約-30℃之範圍內進行選擇。

15)步驟15

可藉由與製造方法1所記載之步驟4相同之方法，由化合物(32-15)來製造化合物(32-16)。

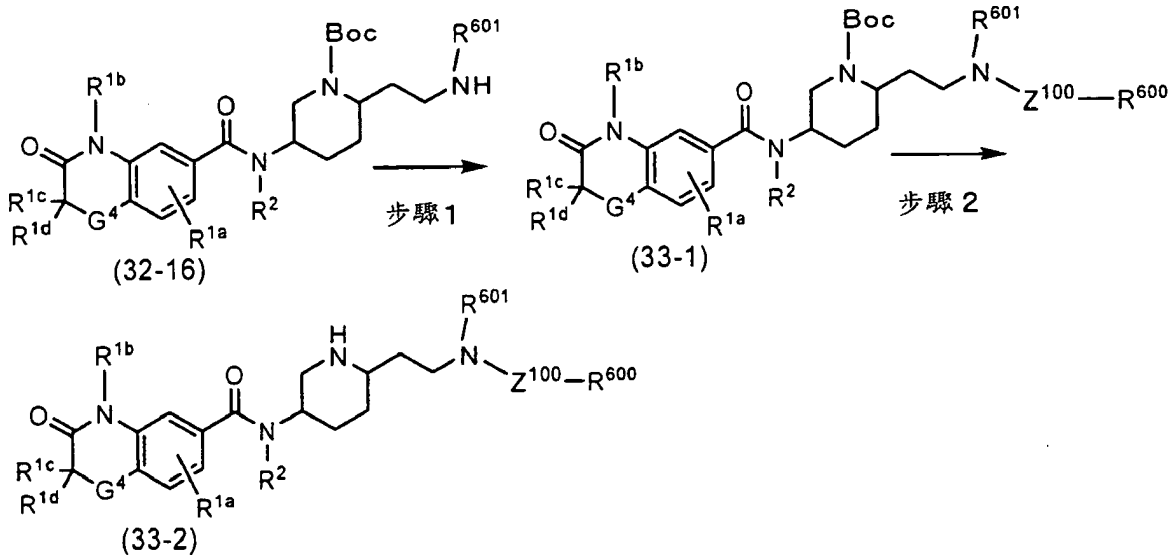
16)步驟16

可藉由與製造方法1所記載之步驟6相同之方法，由化合物(32-16)來製造化合物(32-17)。

製造方法33

式(I)所表示之化合物中，式(33-2)所表示之化合物或其鹽例如可藉由下述所示之方法來製造：

[化144]



[式中，G^4、R^{600}、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^2與上述所記載之含義相同，Z^{100}表示C(O)、$S(O)_2$、或者$C(O)N(R^{601})$，R^{601}與項1所記載之R^4相同]。

1)步驟1

可藉由與文獻(例如Comprehensive Organic transformation, R. C. Larock著，VCH publisher Inc., 1989等)中所記載之製造方法相同之方法，由化合物(33-16)來製造化合物(33-1)。

2)步驟2

可藉由與製造方法1所記載之步驟6相同之方法，由化合物(33-1)來製造化合物(33-2)。

以上之各製造步驟中，各反應之原料化合物具有如羥基、胺基或羧基之反應活性基團時，可視需要預先利用適

當之保護基對欲使其反應之部位以外之該等基團進行保護，在實施各反應後或在實施若干反應後除去保護基，藉此獲得目標之化合物。作為保護羥基、胺基、羧基等的保護基，可使用通常用於有機合成化學領域之保護基，導入及除去如此之保護基可依據通常方法來進行(例如Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Ruts共著，第2版，John Wiley & Sons, Inc.(1991)中所記載之方法)。

例如，作為羥基之保護基，可列舉第三丁基二甲基矽烷基、甲氧基甲基、四氫吡喃基等；作為胺基之保護基，可列舉第三丁氧羰基、苄基氧基羰基等。如此之羥基之保護基可藉由於鹼，硫酸、乙酸等酸之存在下，於含水甲醇、含水乙醇、含水四氫呋喃等溶劑中進行反應來除去。又，於採用第三丁基二甲基矽烷基之情形時，例如亦可於四丁基氟化銨之存在下，於四氫呋喃等溶劑中進行。胺基之保護基的除去，於第三丁氧羰基之情形時，例如可藉由於鹽酸、三氟乙酸等酸之存在下，於含水四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿、含水甲醇等溶劑中進行反應來進行，於苄基氧基羰基之情形時，例如可藉由於氫溴酸等酸之存在下，於乙酸等溶劑中進行反應來進行。

作為保護羧基之情形時的保護形態，例如可列舉：第三丁基酯、原酸酯、醯胺等。如此之保護基的除去，於第三丁基酯之情形時，例如可藉由於鹽酸之存在下，於含水溶劑中進行反應來進行；於原酸酯之情形時，例如可藉由於

含水甲醇、含水四氫呋喃、含水1,2-二甲氧基乙烷等溶劑中，利用酸進行處理，繼而利用氫氧化鈉等鹼進行處理來進行；於醯胺之情形時，例如可藉由於鹽酸、硫酸等酸之存在下，於水、含水甲醇、含水四氫呋喃等溶劑中進行反應來進行。

式(I)所表示之化合物亦包括具有光學活性中心者，因此該等可以外消旋體之形式獲得，或於用作光學活性起始材料之情形時可以光學活性型之形式獲得。若有必要，可藉由眾所周知之方法，將所獲得之外消旋體物理地或化學地解析為該等之旋光對映體。較好的是藉由使用光學活性解析劑之反應，而由外消旋體形成非對映體。不同形式之非對映體例如可藉由分段結晶等眾所周知之方法來解析。

本發明之化合物例如可藉由於水、甲醇、乙醇、丙酮等溶劑中，與藥學上所容許之酸進行混合而製成鹽。作為藥學上所容許之酸，例如可列舉：鹽酸、氫溴酸、硫酸鹽、磷酸、硝酸等無機酸，或者乙酸、丙酸、草酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、抗壞血酸等有機酸。

本發明之化合物因其對腎素之抑制作用，故而可考慮應用於治療各種疾病方面。本說明書中所記載之化合物可用作高血壓症之治療藥。該等化合物於急性及慢性鬱血性心衰竭之管理方面亦有助益。對於該等化合物，可期待其用於治療原發性及續發性肺高血壓症，原發性及續發性醛固酮血症，腎血管性高血壓症，原發性及續發性腎病，例如

絲球體性腎炎、IgA腎病、糖尿病性腎病、高血壓性腎病(腎硬化症)、腎病症候群、腎衰竭，左心室肥大，左心室纖維化，左心室舒張性衰竭，左心室衰竭，心房纖維性顫動，非穩定性心絞痛，心肌梗塞，心肌症，腦溢血，血管重建術後之再狹窄，糖尿病性視網膜病變，認知障礙、例如阿茲海默氏病、腦血管性癡呆症之治療；及用於將血管病、例如偏頭痛、雷諾氏症候群、以及動脈粥樣硬化過程抑制在最小程度。又，該等化合物可用於治療與高眼壓有關之疾病，例如青光眼。

於將本發明化合物用於治療時，可將其製成醫藥組合物而進行經口或非經口(例如靜脈內、皮下、或者肌肉內注射，局部、經直腸、經皮、或經鼻)投予。作為用於經口投予之組合物，例如可列舉：錠劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑、粉劑、液劑、懸浮劑等；作為用於非經口投予之組合物，例如可列舉：注射用水性劑或者油性劑、軟膏劑、霜劑、洗劑、氣霧劑、栓劑、貼劑等。該等製劑可使用先前眾所周知之技術進行調製，含有在製劑領域通常使用之無毒性且惰性之載劑或者賦形劑。

用量係根據各化合物，及患者之疾病、年齡、體重、性別、症狀、投予途徑等而變化，通常對於成人(體重50 kg)，係以0.1~1000 mg/日、較好的是1~300 mg/日，1日1次或分成2或3次投予本發明化合物或其等之藥學上所容許之鹽。又，亦可數日~數週投予1次。

本發明化合物為了增強其效果，亦可與糖尿病治療劑、

糖尿病性併發症治療劑、抗高脂血症劑、降血壓劑、抗肥胖劑、利尿劑等藥劑(以下簡稱為併用藥劑)組合使用。本發明化合物及併用藥劑之投予時期並無限定，可將該等同時投予給投予對象，亦可間隔一定時間再投予。又，亦可製成本發明化合物與併用藥劑之合劑。併用藥劑之投予量可以臨床上所使用之用量為標準而適當選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比可根據投予對象、投予途徑、對象疾病、症狀、組合等而適當選擇。例如投予對象為人類之情形時，可相對於1重量份之本發明化合物而使用0.01~100重量份之併用藥劑。

再者，作為糖尿病治療劑，可列舉：胰島素製劑(例如，自牛、豬之胰腺提取之動物胰島素製劑；使用大腸菌、酵母，以基因工程學方式合成之人類胰島素製劑等)、胰島素抗性改善劑(例如吡格列酮(pioglitazone)或其鹽酸鹽、曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosigkitazone)或其順丁烯二酸鹽、GI-262570、JTT-501、CC-555、YM-440、KRP-297、S-011等)、α-葡萄糖苷酶抑制劑(例如伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(Acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)等)、雙胍類藥物(例如二甲氧基苯胺等)、胰島素分泌促進劑(例如甲苯磺丁脲、格列吡脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)等磺醯脲劑；瑞格列奈(repaglinide)、

senaglinide、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)等)、GLP-1、GLP-1類(艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等)、蛋白酪胺酸磷酸酯酶抑制劑(例如釩酸等)、β3促效劑(例如GW-427353B、N-5984等)、DPPIV抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、saxagliptin、SYR-322等)。

作為糖尿病性併發症治療劑，可列舉：醛糖還原酶抑制劑(例如托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minarestat)、法地司他、SK-860、CT-112等)、神經滋養因子(例如NGF、NT-3、BDNF等)、PKC抑制劑(例如LY-333531等)、AGE抑制劑(例如ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、吡拉托辛(piratoxathin)、N-苯甲醯甲基噻唑溴(ALT766)等)、活性氧去除藥(例如硫辛酸等)、腦血管舒張劑(例如硫必利(tiapride)、美西律(mexiletine)等)。作為抗高脂血劑，可列舉：HMG-CoA還原酶抑制劑(例如普伐他丁(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、依他伐他汀(itavastatin)或其等之鈉鹽等)、角鯊烯合成酶抑制劑、ACAT抑制劑等。作為降血壓劑，可列舉：血管緊張素轉化酶抑制劑(例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、阿拉普利(alacepril)、地拉普利(delapril)、賴諾普利(lisinopril)、咪達普利

(imidapril)、貝那普利(enazepril)、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)等)、血管緊張素II拮抗劑(例如奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、洛沙坦(losartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、纈沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)等)、鈣離子拮抗劑(例如鹽酸尼卡地平(nicardipine hydrochloride)、鹽酸馬尼地平(manidipine hydrochloride)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼伐地平(nilvadipine)、氨氯地平(amlodipine)等)、ACE/NEP抑制劑(例如奧馬曲拉(omapatrilat)、法西多曲(fasidotril)等)、β阻斷藥(例如阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、美托普洛(metoprolol)等)、α阻斷藥(例如烏拉地爾(urapidil)、特拉唑哄(terazosin)、多沙唑哄(doxazosin)、布拉唑哄(bunazosin)等)、αβ阻斷藥(例如氨磺洛爾(amosulalol)、阿羅洛爾(arotinolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)等)。

作為抗肥胖劑，例如可列舉：中樞性抗肥胖藥(例如芬特明(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非拉酮(amfepramone)、右旋安非他命(dexamphetamine)、馬吲哚(Mazindol)、SR-141716A等)、胰腺酶抑制藥(例如奧利司他(orlistat)等)、胜肽性食慾抑制藥(例如瘦體素、CNTF(睫狀神經滋養因子)等)、膽囊收縮素促效劑(例如林

替曲特(lintitript)、FPL-15849等)等。作為利尿劑，例如可列舉：黃嘌呤衍生物(例如可可鹼水楊酸鈉(Sodium salicylate theobromine)、可可鹼水楊酸鈣(calcium salicylate theobromine)等)、噻哄系製劑(例如乙噻哄(ethiazide)、環戊噻哄(cyclopenthiazide)、三氯噻哄(trichlormethiazide)、氫氯噻哄(hydrochlorothiazide)、氫氟噻哄(hydroflumethiazide)、苯甲基氫氯噻哄、戊氟噻哄(penflutizide)、泊利噻哄(Polythiazide)、甲氯噻哄(methyclothiazide)等)、抗醛固酮製劑(例如螺內酯、氨苯喋啶等)、碳酸脫水酶抑制劑(例如乙醯唑胺等)、氯苯磺醯胺系製劑(例如氯噻酮(chlorthalidone)、美呋西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide)等)、阿佐塞米(azosemide)、異山梨酯、依他尼酸、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋塞米(furosemide)等。

上述併用藥劑亦可以適當之比例組合使用2種以上。

於將本發明化合物與併用藥劑組合使用之情形時，該等藥劑之使用量可考慮該等藥劑之副作用而降低至安全範圍內。因此，可安全地防止會由該等藥劑所引起之副作用。

[實施例]

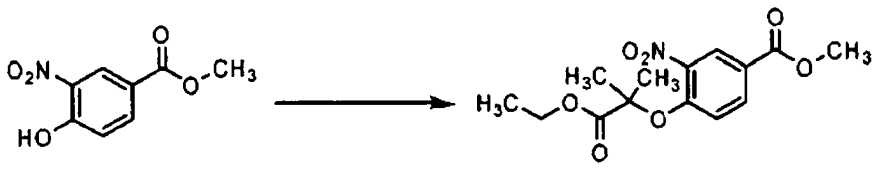
以下，根據參考例、實施例及試驗例進一步對本發明進行具體說明，本發明當然並不限定於此。再者，以下之參考例及實施例中所示之化合物名不一定依據IUPAC命名法。再者，有時為了簡化記載而使用簡略符號，該等簡略

符號與上述所記載之含義相同。

參考例1

4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基乙氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[化145]



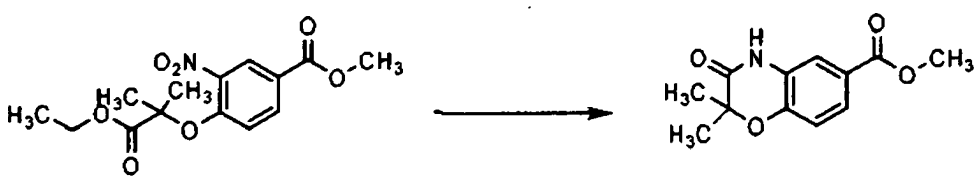
向4-羥基-3-硝基苯甲酸甲酯(18.0 g)之N,N-二甲基甲醯胺(70 ml)溶液中添加碳酸鉀(25.1 g)、2-溴異丁酸乙酯(20.0 g)，於80℃下加熱攪拌。10小時後，將反應溶液冷卻至25℃，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(11.8 g)。

MS (ESI+) 312 (M^++1, 100%)。

參考例2

2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化146]



於80℃下，向鐵(12.0 g)之乙酸(30 ml)懸浮液中緩慢滴

加參考例1(11.8 g)之乙酸(50 ml)/乙醇(50 ml)溶液，滴加後於80℃下加熱攪拌。3小時後，將反應溶液冷卻至25℃，利用矽藻土過濾除去不溶物，對濾液進行減壓濃縮。向所獲得之殘渣中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。利用乙酸乙酯對所獲得之殘渣進行再漿化清洗並進行濾取，藉此獲得作為白色固體之標題化合物(6.8 g)。

MS (ESI+) 236 (M^++1, 100%)。

參考例3

4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化147]

向參考例2(1.80 g)之N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)溶液中添加氫化鈉(55% wg、0.40 g)、1-溴-3-甲氧基丙烷(1.40 g)，於80℃下加熱攪拌。6小時後，將反應溶液冷卻至25℃，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(1.85 g)。

MS (ESI+) 308 (M^++1, 100%)。

參考例4

4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸

[化148]

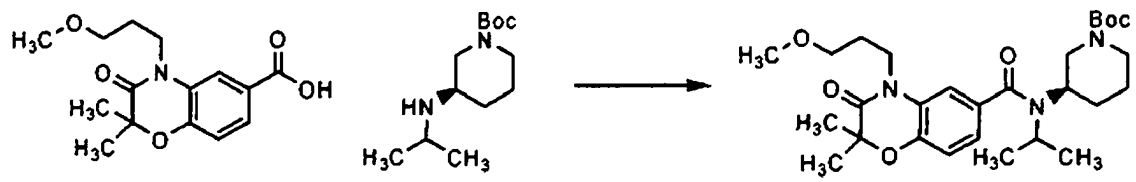
將參考例3之化合物(2.0 g)溶解於四氫呋喃(5 ml)與甲醇(5 ml)中，添加2 N之氫氧化鈉水溶液(5 ml)，於60℃下攪拌5小時。減壓濃縮反應溶液，添加5%硫酸氫鉀再利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥再進行過濾後，進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(1.81 g)。

MS (ESI+) 294 (M^++1, 100%)。

參考例5

(3R)-3-(異丙基{[4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化149]



向參考例4之化合物(1.47 g)之二氯甲烷(20 ml)溶液中添加草醯氯(0.66 ml)、二甲基甲醯胺(10 μl)，於室溫下攪拌

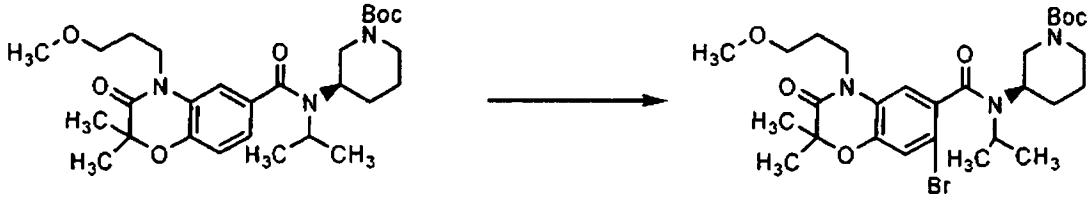
1小時。減壓蒸餾除去溶劑後，添加甲苯并進行減壓濃縮。將所獲得之殘渣溶解於二氯甲烷(10 ml)中，並滴加至(3R)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.51 g)、三乙胺(1.2 ml)之二氯甲烷(20 ml)溶液中之後，於室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(2.0 g)。

MS (ESI+) 518 (M^++1, 100%)。

參考例6

(3R)-3-[{[7-溴-4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化150]



將參考例5之化合物(280 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)中，添加N-溴代琥珀醯亞胺(200 mg)，於70℃下攪拌3小時。向反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標

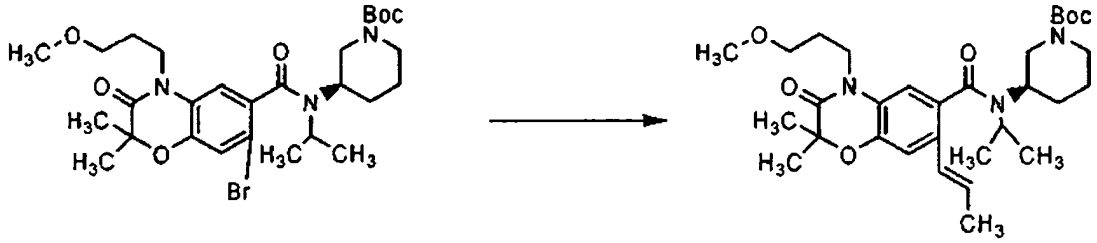
題化合物(300 mg)。

MS (ESI+) 595 (M^++1, 100%), 597 (M^++1, 100%)。

參考例7

(3R)-3-[異丙基({4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-[(1E)-丙-1-烯-1-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化151]



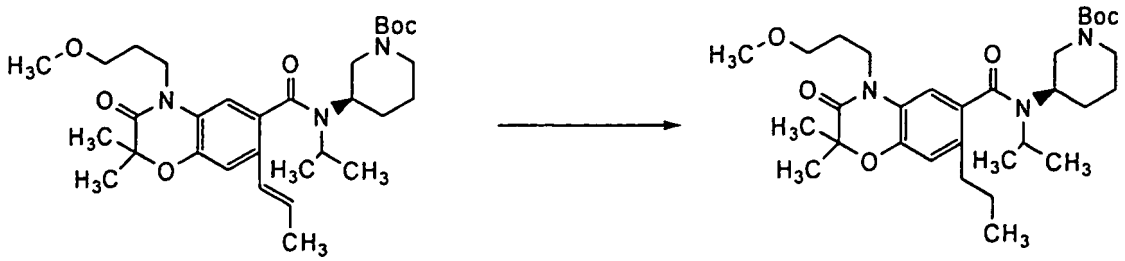
將參考例6之化合物(300 mg)溶解於二甲氧基乙烷(3 ml)、水(1.5 ml)中，添加反丙烯基硼酸(170 mg)、碳酸鈉(106 mg)、二苯基膦二氯化鈀-二氯甲烷錯合物(7.8 mg)，再進行8小時加熱回流。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(260 mg)。

MS (ESI+) 558 (M^++1, 100%)。

參考例8

(3R)-3-(異丙基{[4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-丙基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化152]



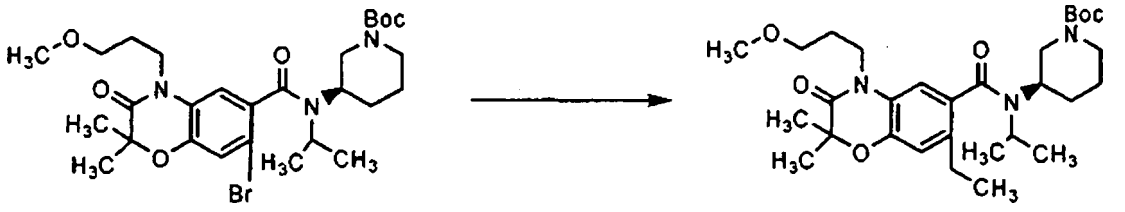
將參考例7之化合物(90.1 mg)溶解於乙酸乙酯(10 ml)中，添加鈀-碳(100 mg)，於氫氣環境下攪拌5小時。利用矽藻土過濾反應溶液，進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(60.0 mg)。

MS (ESI+) 560 (M^++1, 100%)。

參考例9

(3R)-3-[{[7-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化153]



使用參考例6之化合物與乙烯基硼酸頻哪醇酯，依據參考例7及8之方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 546 (M^++1, 100%)。

參考例10

(3R)-3-(異丙基{[4-(3-甲氧基丙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧

基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化154]

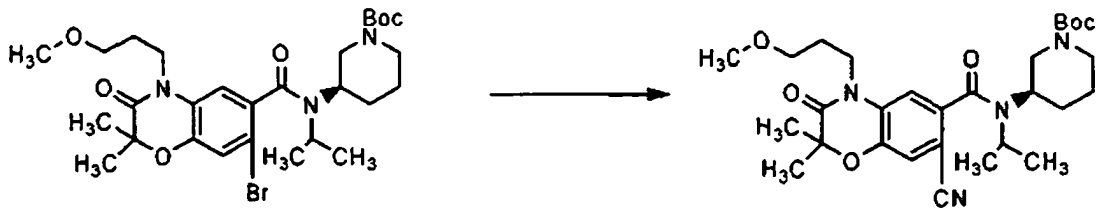
向參考例6之化合物(275 mg)、雙(三丁基膦)鈀(25 mg)之四氫呋喃(4 ml)溶液中，於室溫下添加2.0 M之甲基氯化鋅四氫呋喃溶液(0.3 ml)，於室溫下攪拌4小時。向反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(170 mg)。

MS (ESI+) 532 (M^++1, 100%)

參考例11

(3R)-3-[{[7-氰基-4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化155]



向參考例6之化合物(130 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)

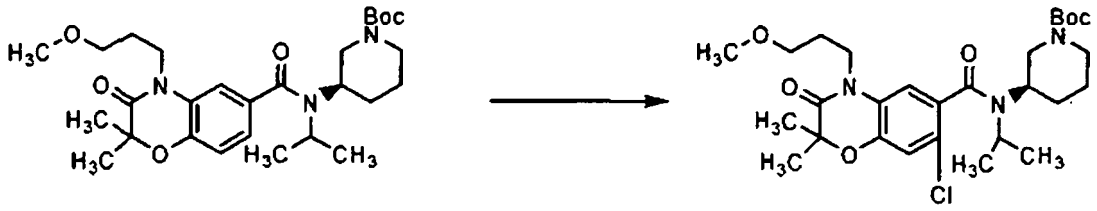
溶液中，添加氯化鋅(100 mg)、二(三丁基膦)鈀(38.2 mg)，於100℃下加熱攪拌6小時。於室溫下放置冷卻後，向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(90.4 mg)。

MS (ESI+) 543 (M^++1, 100%)。

參考例12

(3R)-3-[{[7-氯-4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化156]



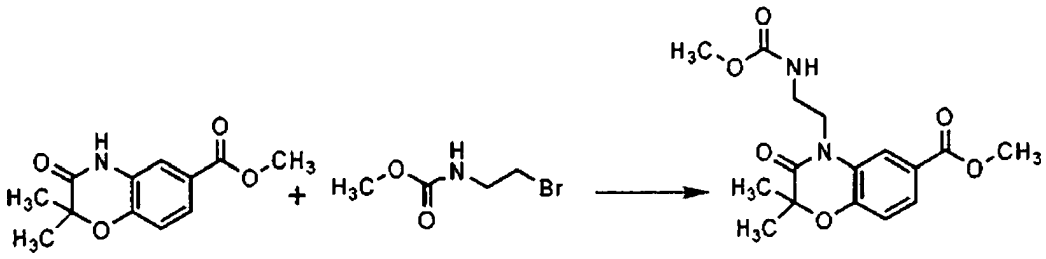
將參考例5之化合物(200 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)中，添加N-氯代琥珀醯亞胺(100 mg)，於80℃下攪拌3小時。於室溫下放置冷卻後，向反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(150 mg)。

MS (ESI+) 552 (M^++1, 100%)。

參考例13

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化157]



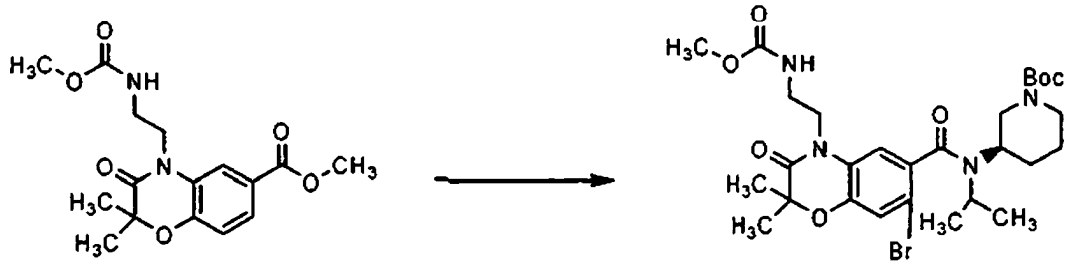
使用參考例2之化合物與(2-溴乙基)胺基甲酸甲酯，依據參考例3之方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 546 (M^++1, 100%)。

參考例14

(3R)-3-[[(7-溴-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化158]



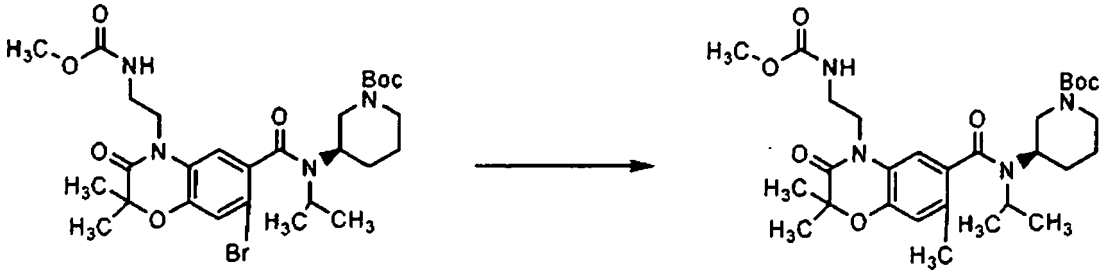
使用參考例13之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 624 (M^++1, 100%), 626 (M^++1, 100%)。

參考例15

(3R)-3-{異丙基[(4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化159]



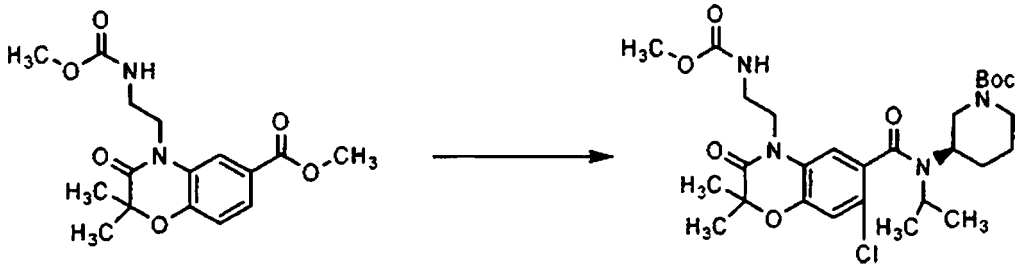
使用參考例14之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 561 (M^++1, 100%)。

參考例16

(3R)-3-[[(7-氯-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化160]



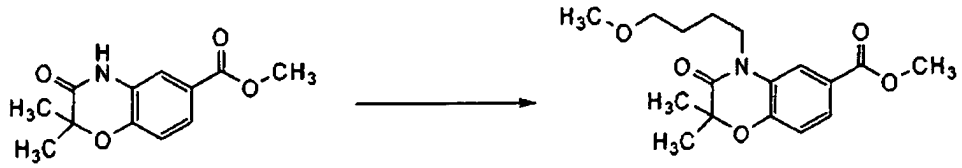
使用參考例13之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 581 (M^++1, 100%)。

參考例17

4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化161]



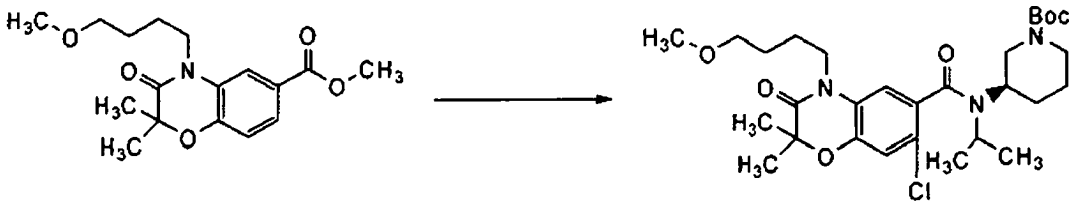
使用參考例2之化合物與1-氯-4-甲氧基丁烷，依據參考例3之方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 322 (M^++1, 100%)。

參考例18

(3R)-3-[{[7-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化162]



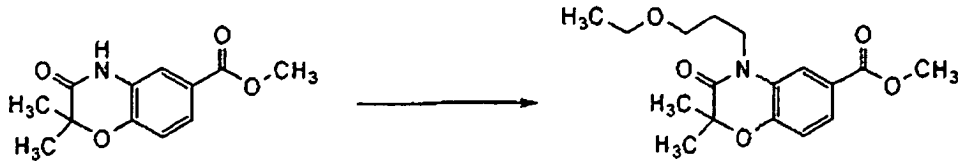
使用參考例17之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 566 (M^++1, 100%)。

參考例19

4-(3-乙氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化163]



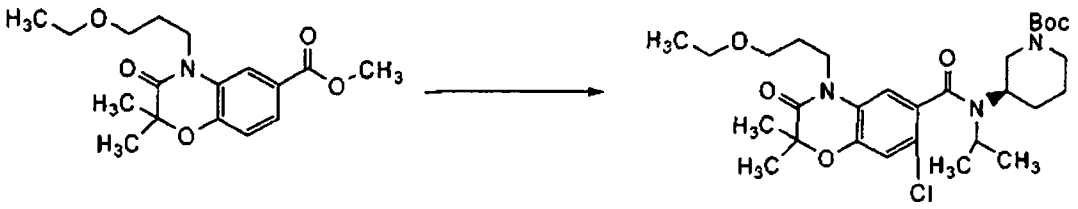
使用參考例2之化合物與1-溴-3-乙氧基丙烷，依據參考例3之方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 322 (M^++1, 100%)。

參考例20

(3R)-3-[{[7-氯-4-(3-乙氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化164]



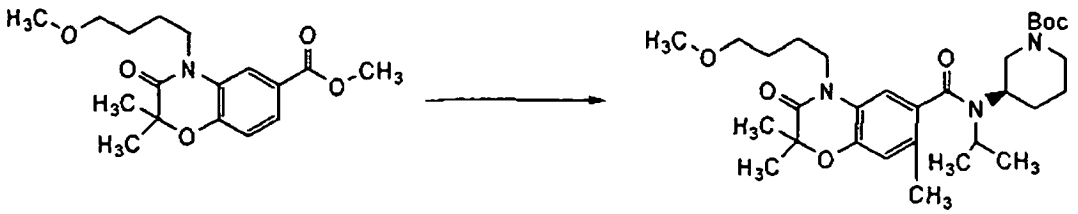
使用參考例19之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 566 (M^++1, 100%)。

參考例21

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化165]



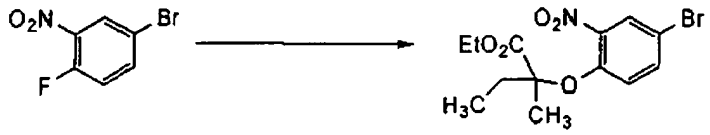
使用參考例17之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 546 (M^++1, 100%)。

參考例22

2-(4-溴-2-硝基苯氧基)-2-甲基丁酸乙酯

[化166]



向2-羥基-2-甲基丁酸乙酯(3.5 g)之四氫呋喃(80 ml)溶液中，於冰浴冷卻下添加氫化鈉(1.2 g)，於室溫下攪拌10分鐘。添加1滴15-冠醚-5，滴加5-溴-2-氟硝基苯(2.8 ml)，於室溫下攪拌14小時。向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=15/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(5.5 g)。

MS (ESI+) 346 (M^++1, 100%), 348 (M^++1, 98%)。

參考例23

6-溴-2-乙基-2-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮

[化167]

藉由與參考例2相同之方法，由對應之化合物合成標題

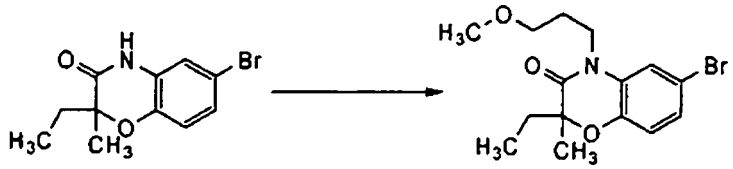
化合物。

MS (ESI+) 270 (M^++1, 100%), 272 (M^++, 100%)。

參考例24

6-溴-2-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮

[化168]



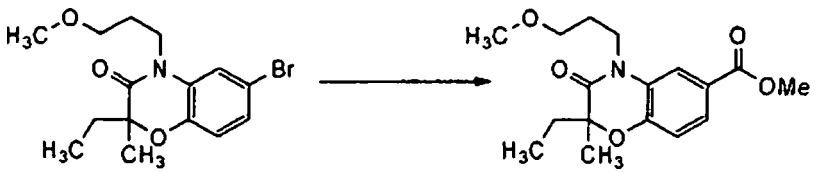
藉由與參考例3相同之方法，由對應之化合物合成標題化合物。

MS (ESI+) 611 (M^++1, 100%), 613 (M^++1, 100%)。

參考例25

2-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化169]



向參考例24之化合物(4.3 g)之N,N-二甲基乙醯胺(50 ml)/甲醇(20 ml)溶液中添加乙酸鈀(849 mg)、1,3-雙(二苯基膦)丙烷(1.56 g)、N,N-二異丙基乙基胺(4.4 ml)，於一氧化碳氣體環境下，於100℃下攪拌4小時。將反應液冷卻至室溫後，進行矽藻土過濾，向濾液中添加水，利用乙酸乙

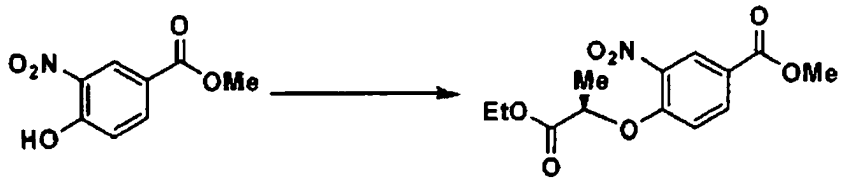
酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(2.4 g)。

MS (ESI+) 322 (M^++1, 100%)。

參考例26

4-[(1R)-2-乙氧基-1-甲基-2-側氧基乙氧基]-3-硝基苯甲酸甲酯

[化170]



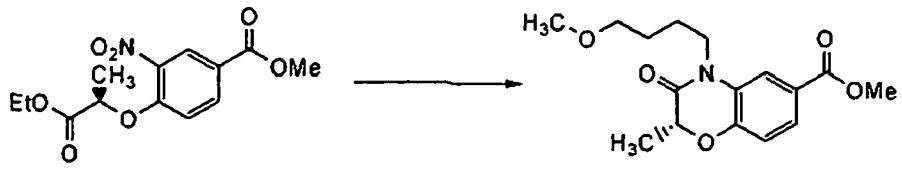
向4-羥基-3-硝基苯甲酸甲酯(5.0 g)與L-乳酸乙酯(2.9 ml)之四氫呋喃(120 ml)溶液中添加三苯基膦(10 g)，於室溫下攪拌10分鐘。於冰浴冷卻下，添加偶氮二羧酸二異丙酯(20 ml)，於60℃下攪拌4小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(9.5 g)。

MS (ESI+) 298 (M^++1, 100%)。

參考例27

(2R)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化171]



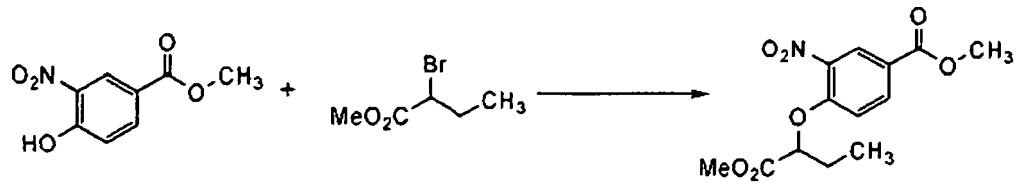
使用參考例26之化合物，依據參考例17之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 308 (M^++1, 100%)。

參考例28

4-[1-(甲氧基羰基)丙氧基]-3-硝基苯甲酸甲酯

[化172]



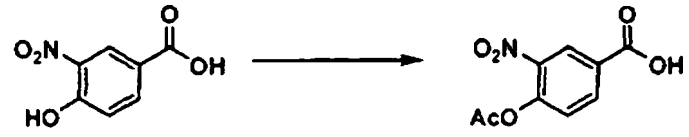
使用4-羥基-3-硝基苯甲酸甲酯與2-溴丁酸甲酯，藉由與參考例1相同之方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 298 (M^++1, 100%)。

參考例29

4-(乙醯氧基)-3-硝基苯甲酸

[化173]



向4-羥基-3-硝基苯甲酸(10 g)中添加吡啶(12 ml)、乙酸酐(55 ml)，於室溫下攪拌65小時。減壓濃縮反應液，添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和

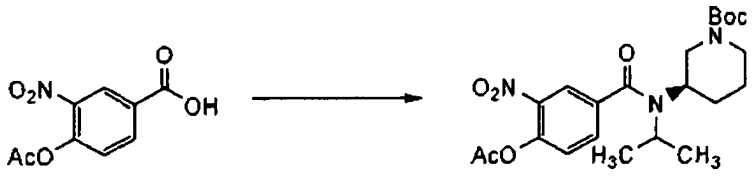
食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(11.7 g)。

MS (ESI+) 226 (M^++1, 100%)。

參考例30

(3R)-3-[[4-(乙醯氧基)-3-硝基苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化174]



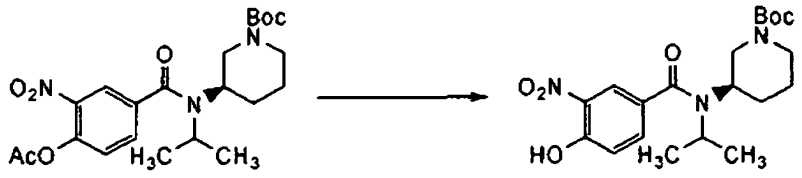
藉由與參考例5相同之方法，由對應之化合物合成標題化合物。

MS (ESI+) 450 (M^++1, 100%)。

參考例31

(3R)-3-[(4-羥基-3-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化175]



向參考例30之化合物(4.4 g)之甲醇(60 ml)溶液中添加甲醇鈉(1 M之甲醇溶液、12.7 ml)，於室溫下攪拌2小時。向反應液中添加Amberlite(註冊商標)，於室溫下攪拌30分鐘，進行過濾並利用甲醇進行清洗，再減壓濃縮濾液，藉

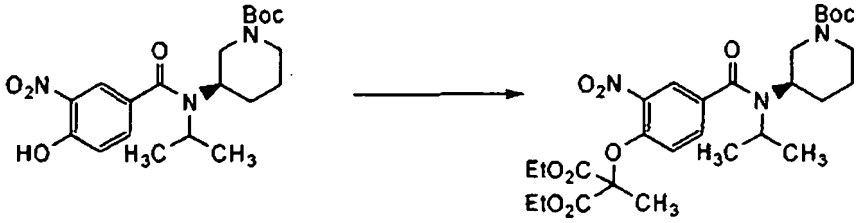
此獲得標題化合物(4.1 g)。

MS (ESI+) 408 (M^++1, 86%)。

參考例32

(4-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-硝基苯氧基)(甲基)丙二酸二乙酯

[化176]



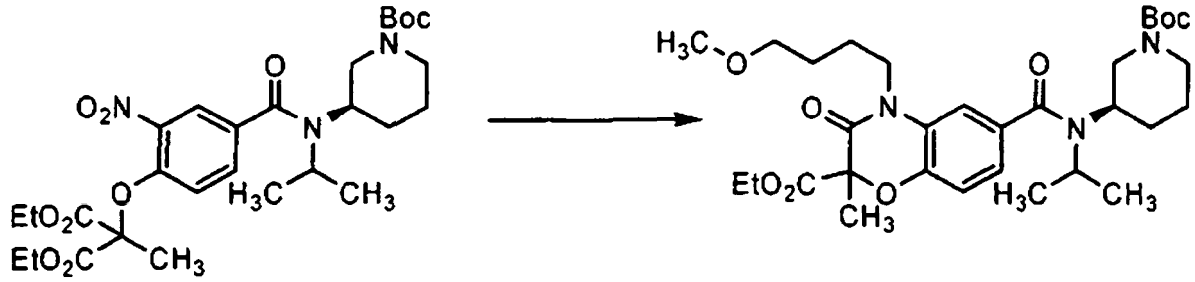
使用參考例31之化合物與2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯，藉由與參考例1相同之方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 580 (M^++1, 84%)。

參考例33

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯

[化177]



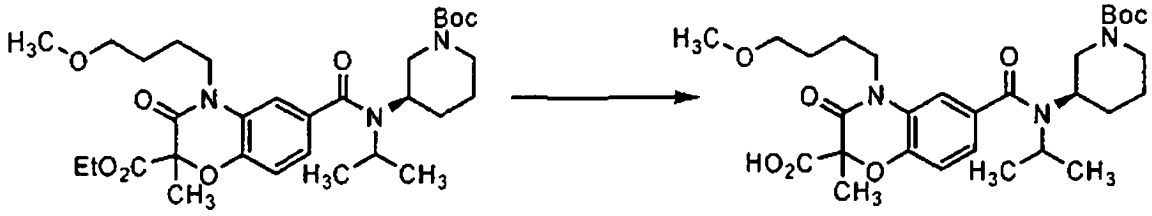
使用參考例32之化合物，依據參考例2及參考例3之方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 590 (M^++1, 100%)。

參考例34

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸

[化178]



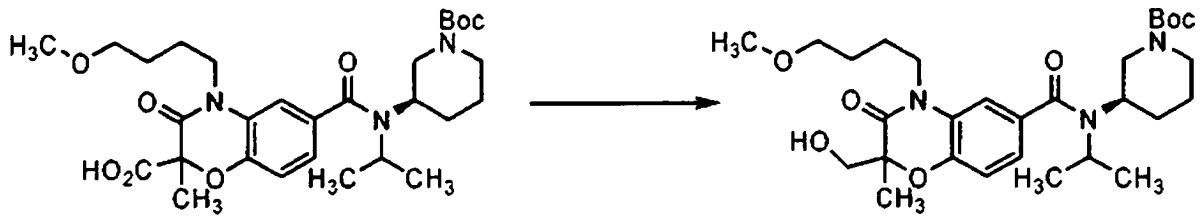
向參考例33之化合物(1.8 g)中添加甲醇(20 ml)溶液與1 N之氫氧化鈉水溶液(6 ml)，於60℃下攪拌3小時。將反應液冷卻至室溫後，添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(1.7 g)。

MS (ESI+) 562 (M^++1, 100%)。

參考例35

(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化179]



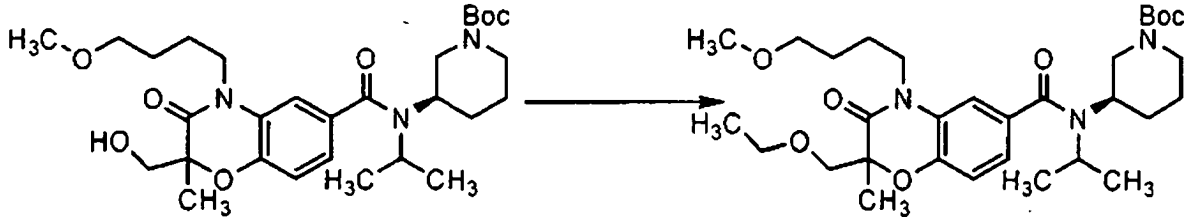
向參考例34之化合物(1.68 g)、三乙胺(500 μl)之四氫呋喃(10 ml)溶液中，於冰浴冷卻下，滴加氯甲酸異丙酯(495 μl)，於冰浴中攪拌1小時。過濾所產生之沈澱物，於冰浴冷卻下向濾液中滴加硼氫化鈉(228 mg)之水溶液(2 ml)，於冰浴中攪拌1小時。向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/5)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(510 mg)。

MS (ESI+) 548(M^++1, 100%)。

參考例36

(3R)-3-[{[2-(乙氧基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化180]



向參考例35之化合物(20 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1 ml)溶液中添加氫化鈉(10 mg)、碘乙烷(50 μl)，於室溫下攪拌2小時。向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得

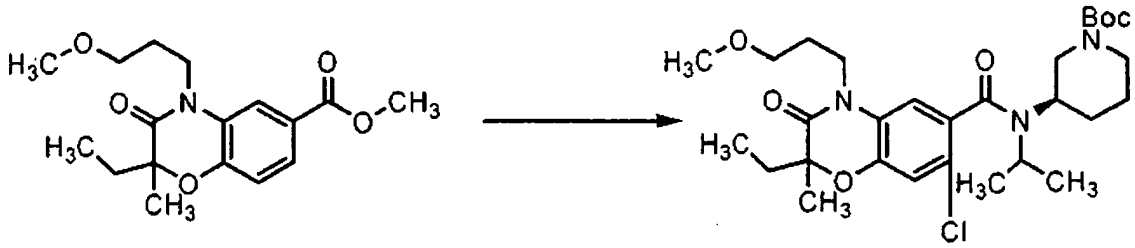
標題化合物(19 mg)。

MS (ESI+) 576 (M^++1, 100%)。

參考例37

(3R)-3-[{[7-氯-2-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化181]



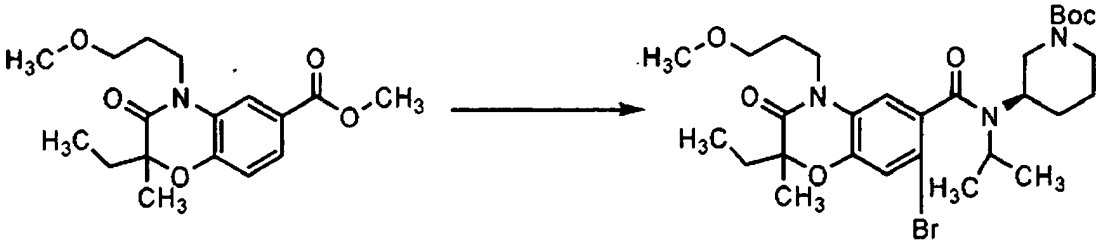
使用參考例25之化合物，依據參考例12之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 566 (M^++1, 100%)。

參考例38

(3R)-3-[{[7-溴-2-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化182]



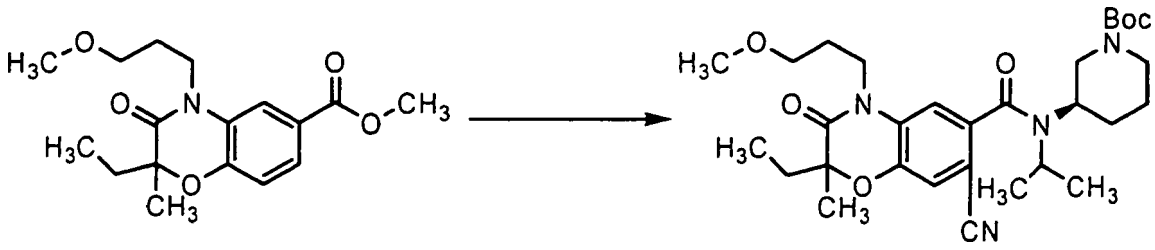
使用參考例25之化合物，依據參考例6之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 610 (M^++1, 100%) 612 (M^++1, 100%)。

參考例39

(3R)-3-[{[7-氰基-2-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化183]



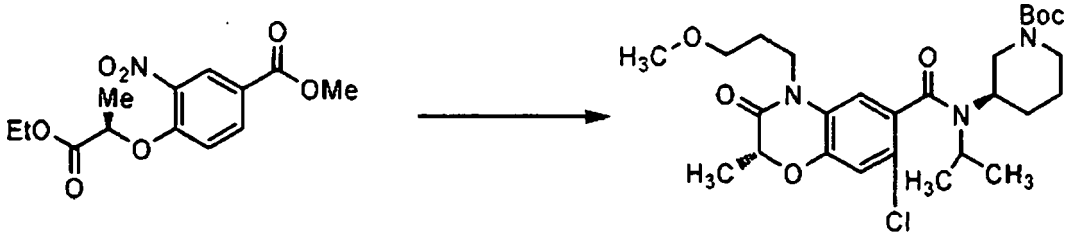
使用參考例25之化合物，依據參考例11之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 557(M^++1, 100%)。

參考例40

(3R)-3-[{[(2R)-7-氯-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化184]



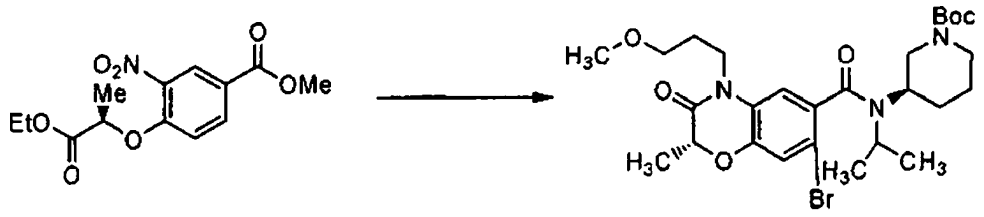
使用參考例26之化合物，依據參考例12之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 538 (M^++1, 100%)。

參考例41

(3R)-3-[{[(2R)-7-溴-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化185]



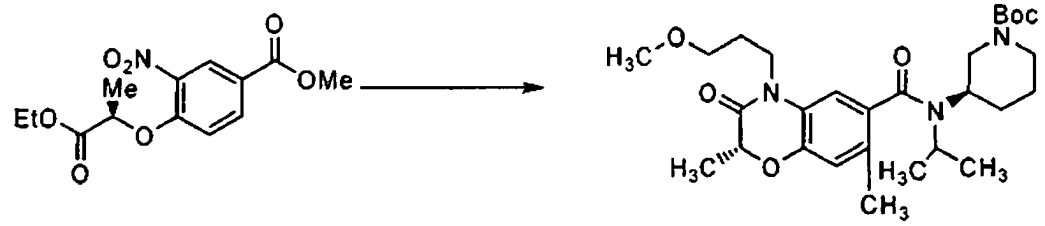
使用參考例26之化合物，依據參考例6之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 582 (M^++1, 100%) 584 (M^++1, 100%)。

參考例42

(3R)-3-(異丙基{[(2R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化186]



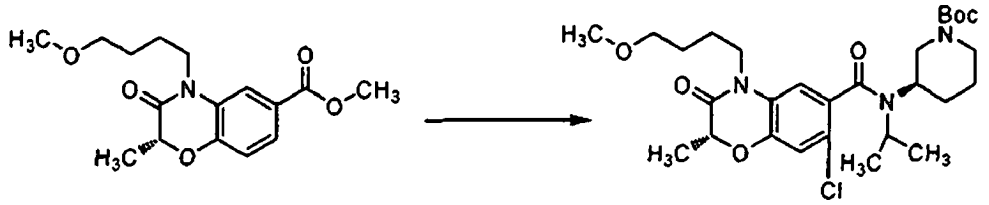
使用參考例26之化合物，依據參考例10之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 518 (M^++1, 100%)。

參考例43

(3R)-3-[{[(2R)-7-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呻-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化187]



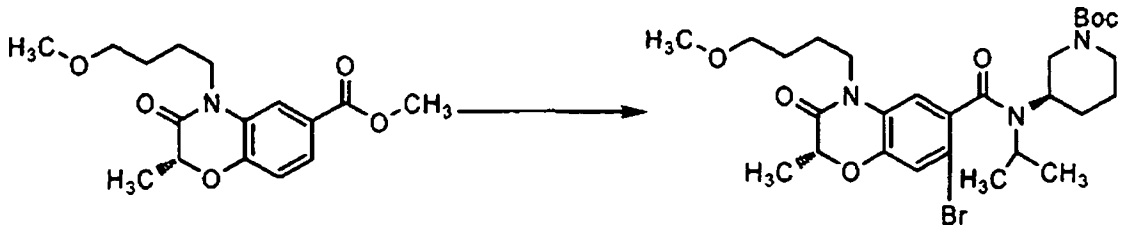
使用參考例27之化合物，依據參考例18之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 552 (M^++1, 100%)。

參考例44

(3R)-3-[{[(2R)-7-溴-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呻-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化188]



使用參考例27之化合物，依據參考例6之合成方法合成標題化合物。

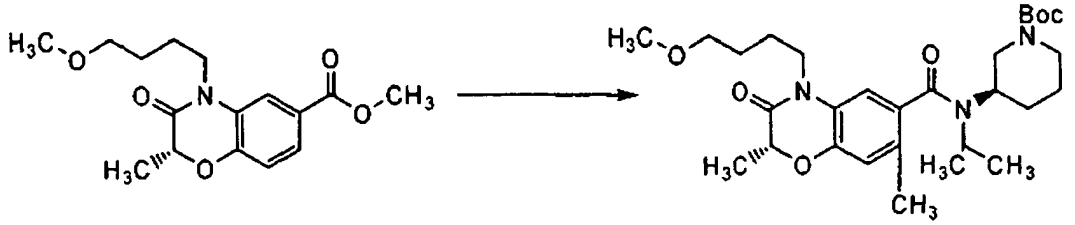
MS (ESI+) 596 (M^++1, 100%) 598 (M^++1, 100%)。

參考例45

(3R)-3-(異丙基{[(2R)-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側

氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化189]



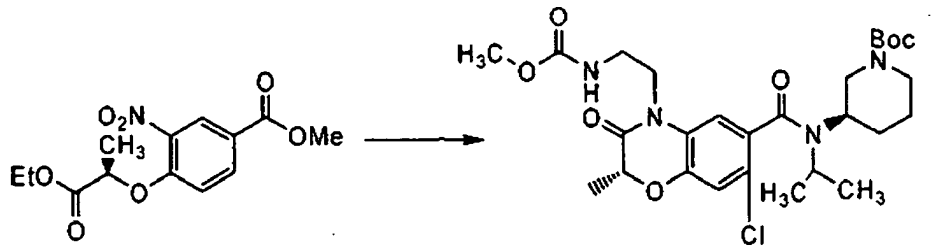
使用參考例27之化合物，依據參考例21之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 532 (M^++1, 100%)。

參考例46

(3R)-3-[[((2R)-7-氯-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化190]



使用參考例26之化合物，依據參考例16之合成方法合成標題化合物。

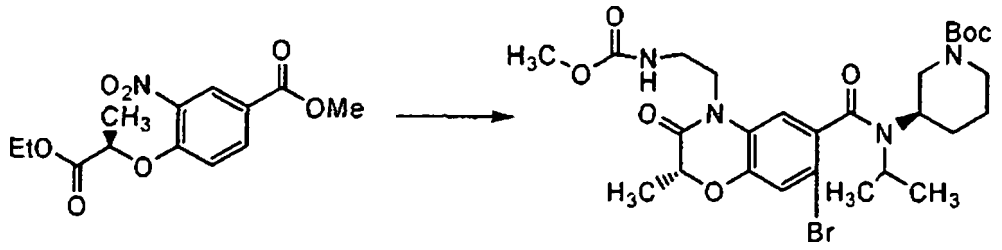
MS (ESI+) 567 (M^++1, 100%)。

參考例47

(3R)-3-[[((2R)-7-溴-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙

基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化191]



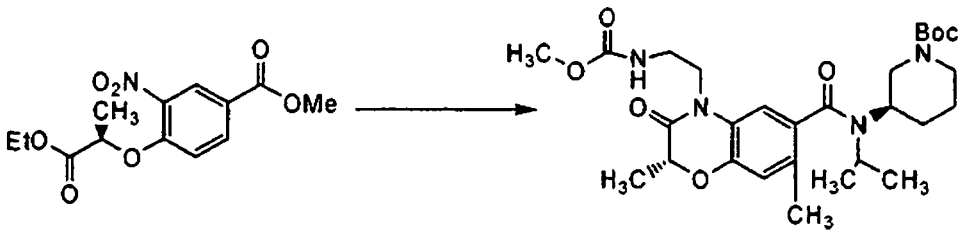
使用參考例26之化合物，依據參考例14之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 611 (M^++1, 100%) 613 (M^++1, 100%)。

參考例48

(3R)-3-{異丙基[((2R)-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化192]



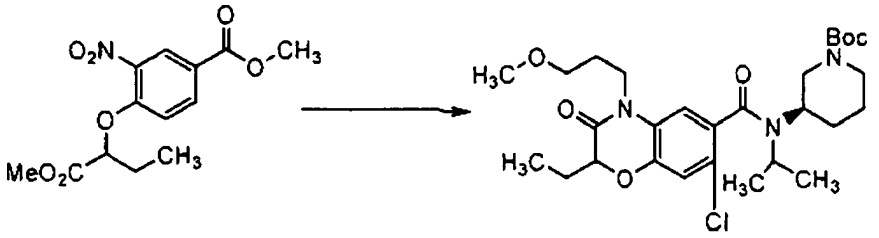
使用參考例26之化合物，依據參考例15之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 547 (M^++1, 100%)。

參考例49

(3R)-3-[{[7-氯-2-乙基-4-(3-甲氧基丙基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化193]



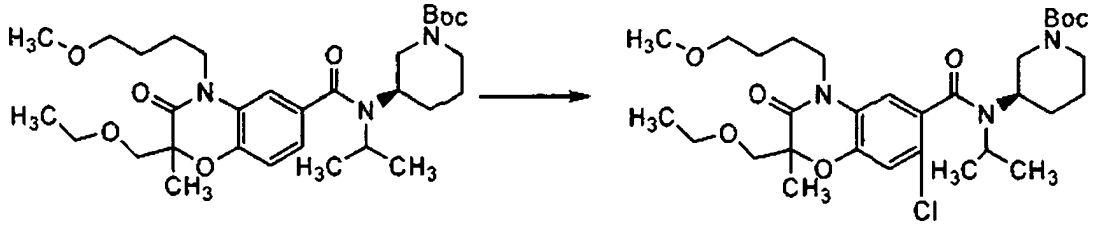
使用參考例28之化合物，依據參考例12之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 552 (M^++1, 100%)。

參考例50

(3R)-3-[{[7-氯-2-(乙氧基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化194]



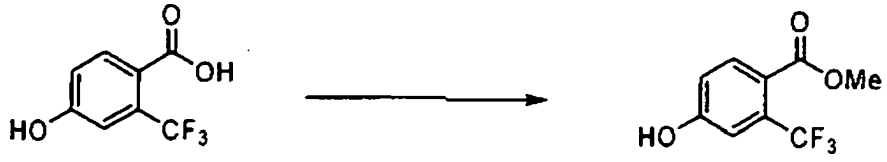
使用參考例36之化合物，依據參考例12之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 610 (M^++1, 100%)。

參考例51

4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化195]



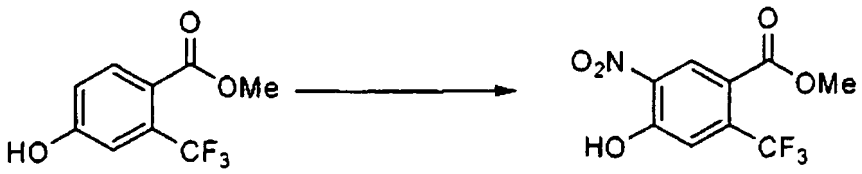
將4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲酸(30.0 g)溶解於甲醇(600 ml)中，滴加濃硫酸(10 ml)，其後於回流下攪拌20小時。冷卻至室溫，向反應混合物中添加水(200 ml)，減壓蒸餾除去甲醇，利用乙酸乙酯(300 ml)萃取2次。利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(32.0 g)。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.77 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。

參考例52

4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化196]



將4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(32.0 g)溶解於乙酸(180 ml)中，添加濃硫酸(0.45 ml)並加熱至65℃。其後緩慢滴加70%濃硝酸(12.4 g)之乙酸(60 ml)溶液，於65℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫並注入至冰水(500 ml)中，利用甲苯(800 ml)萃取2次。利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(15.0 g)。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.8 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),

7.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。

參考例53

5-胺基-4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化197]

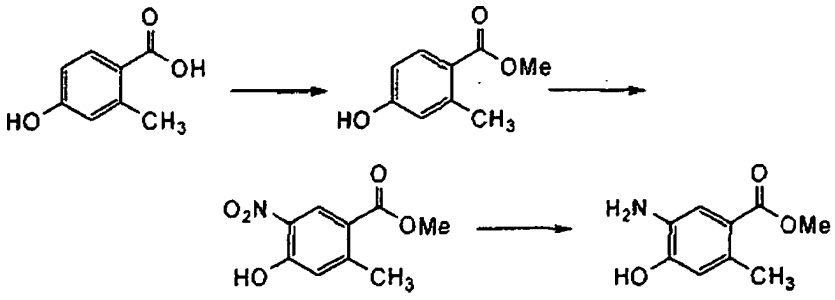
將4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(58.0 g)溶解於甲醇(600 ml)中，添加10%鈀/碳(50% wet.：11.60 g)，於氫氣環境下，於25℃下激烈攪拌8小時。反應完畢後，進行矽藻土過濾，利用甲醇進行清洗並減壓濃縮濾液，藉此獲得標題化合物(53.0 g)。

MS (ESI+) 236 (M^++1, 100%)。

參考例54

5-胺基-4-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯

[化198]



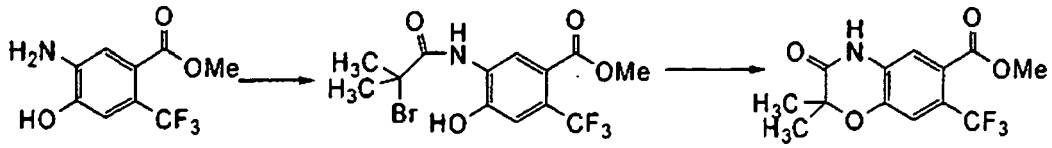
使用4-羥基-2-甲基苯甲酸，依據參考例53之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 182 (M^++1, 100%)。

參考例55

2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化199]



將5-胺基-4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(53.0 g)溶解於氯仿(200 ml)及四氫呋喃(200 ml)中，添加碳酸氫鈉水溶液(27.60 g/240 ml)並進行激烈攪拌。於冰浴中進行冷卻，緩慢滴加2-溴異丁醯溴(65.5 g)並攪拌30分鐘，升溫至室溫並攪拌2.5小時。反應完畢後，利用氯仿(300 ml)萃取2次。利用硫酸鈉將有機層乾燥，並對其進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得5-[(2-溴-2-甲基丙醯基)胺基]-4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。利用N,N-二甲基甲醯胺(500 ml)稀釋該粗產物，添加碳酸鉀(60.53 g)，於50℃下攪拌5小時。反應完畢後，冷卻至室溫，藉由過濾除去固體。向濾液中添加乙酸乙酯(500 ml)，利用1 N之鹽酸(500 ml)、飽和氯化鈉水溶液進行清洗。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再對其進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得粗產物，再利用乙酸乙酯/己烷(5/1、200 ml)進行析晶，藉此獲得標題化合物(48.5 g)。

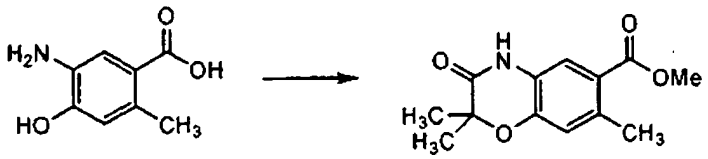
MS (ESI+) 304 (M^++1, 31%)。

參考例56

2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸

甲酯

[化200]



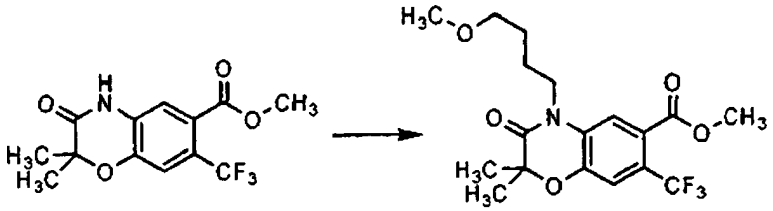
使用5-胺基-4-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 250 (M^++1, 35%)。

參考例57

4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化201]



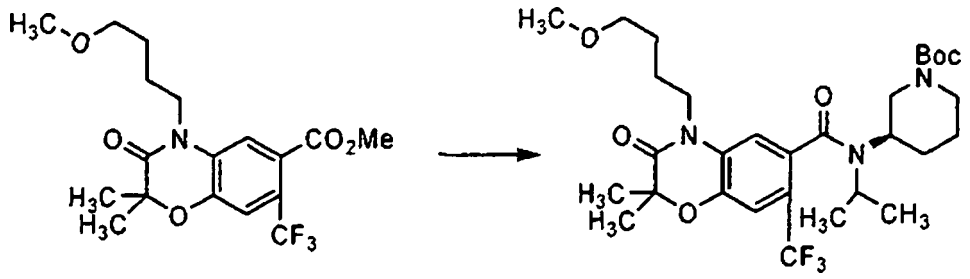
使用參考例55之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 390 (M^++1, 100%)。

參考例58

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化202]



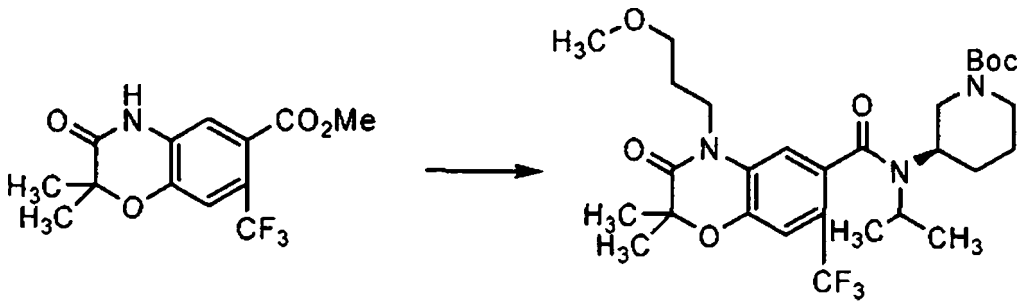
使用參考例57之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 600 (M^++1, 100%)。

參考例59

(3R)-3-(異丙基{[4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化203]



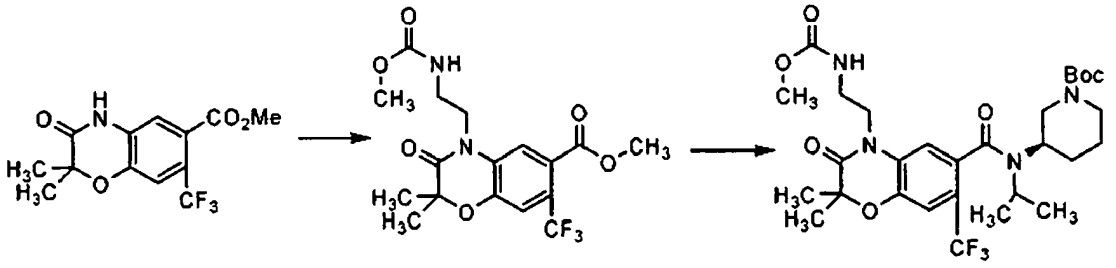
使用參考例55之化合物，依據參考例3及參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 586 (M^++1, 100%)。

參考例60

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化204]



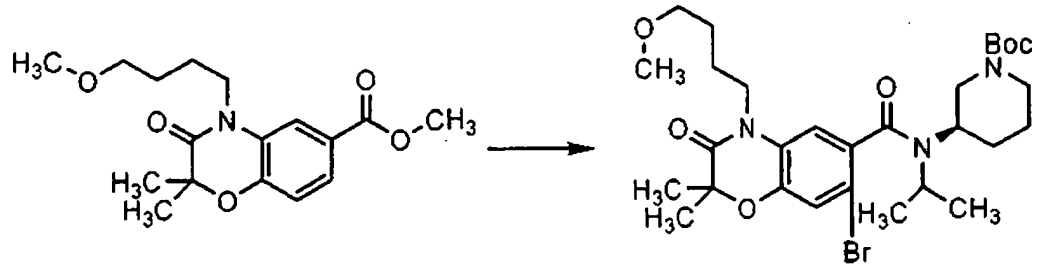
使用參考例55之化合物，依據參考例13及參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 615 (M^++1, 100%)

參考例61

(3R)-3-[{[7-溴-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化205]



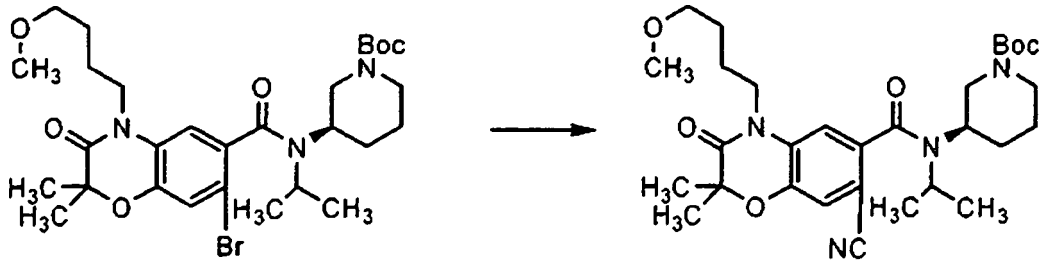
使用參考例17之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 610 (M^++1, 100%)。

參考例62

(3R)-3-[{[7-氰基-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化206]



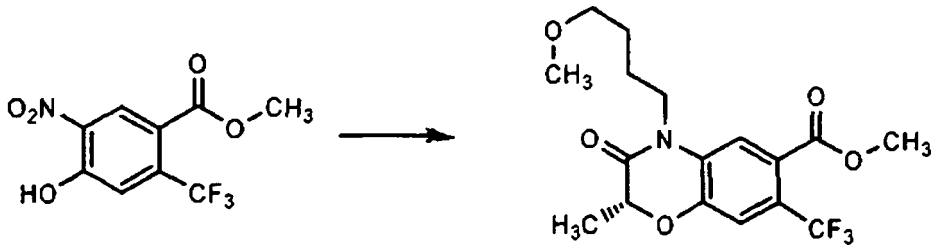
使用參考例61之化合物，依據參考例11之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 557 (M^++1, 100%)。

參考例63

(2R)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化207]



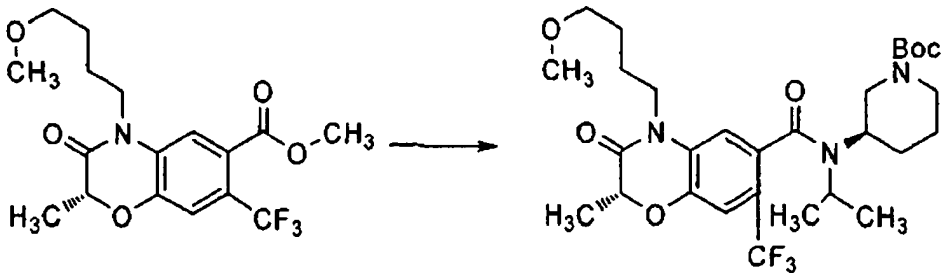
使用參考例52之化合物，依據參考例27之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 376 (M^++1, 100%)

參考例64

(3R)-3-(異丙基{[(2R)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化208]



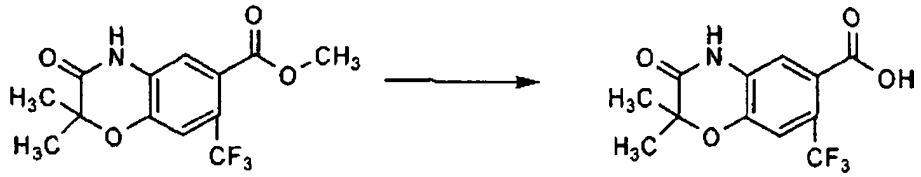
使用參考例63之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 586 (M^++1, 100%)。

參考例65

2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸

[化209]



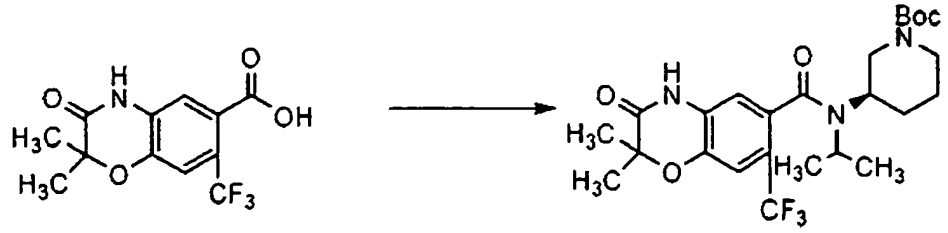
使用參考例55之化合物，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 289 (M^++1, 13%)。

參考例66

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化210]



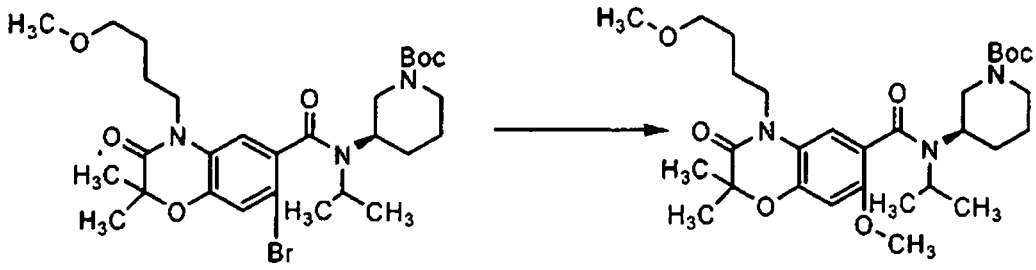
使用參考例65之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 514 (M^++1, 27%)。

參考例67

(3R)-3-(異丙基{[7-甲氧基-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化211]



向(3R)-3-[{[7-溴-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯500 mg中添加CuBr(59 mg)、NaOMe(1 M之甲醇溶液)(16.4 ml)、DMF(5.5 ml)，於100℃下攪拌15小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(240 mg)。

MS (ESI+) 562 (M^++1, 30%)。

參考例68

4-(4-氰基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯

并噁呫-6-甲酸甲酯

[化212]

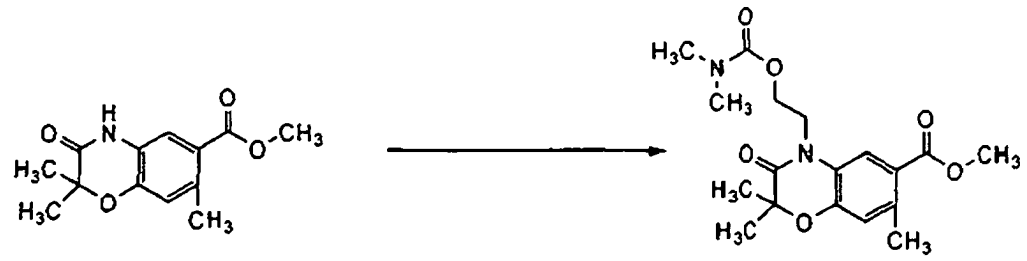
向參考例56之化合物(700 mg)中添加氫化鈉(155 mg)、5-氯戊腈(1.0 ml)、碘化鉀(100 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(9 ml)，於100℃下攪拌5小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(250 mg)。

MS (ESI+) 331 (M^++1, 72%)。

參考例69

4-(2-{[(二甲基胺基)羰基]氧基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化213]



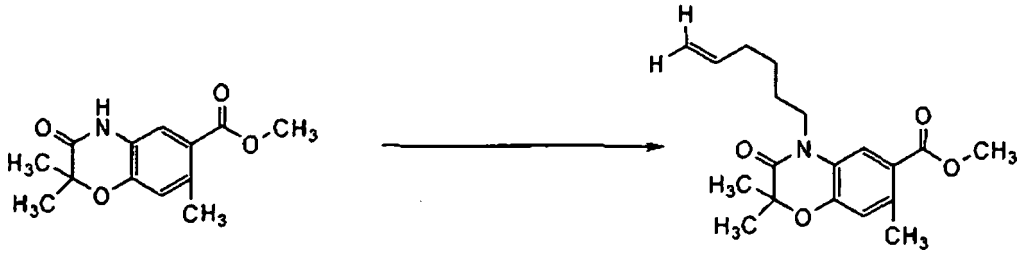
使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 365 (M^++1, 26%)。

參考例70

4-己-5-烯-1-基-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化214]



使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 332 (M^++1, 81%)。

參考例71

4-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化215]

使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

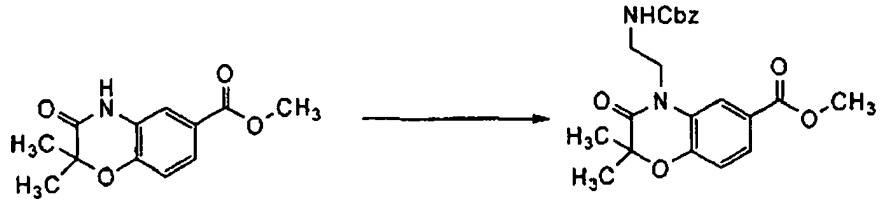
MS (ESI+) 436 (M^++1, 51%)。

參考例72

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧

基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化216]



使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 413 (M^++1, 30%)。

參考例73

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化217]

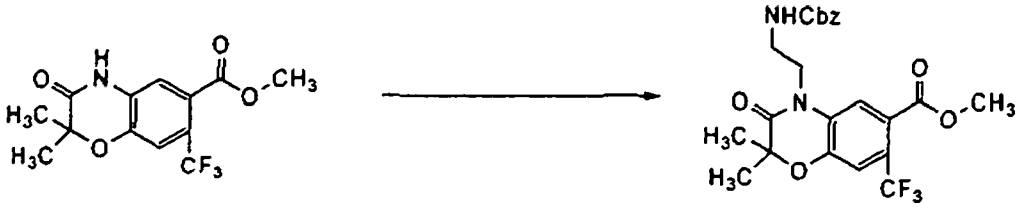
使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 427 (M^++1, 37%)。

參考例74

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化218]



使用參考例55之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 427 (M^++1, 42%)。

參考例75

4-(3-{[(苄基氧基)羰基]胺基}丙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化219]

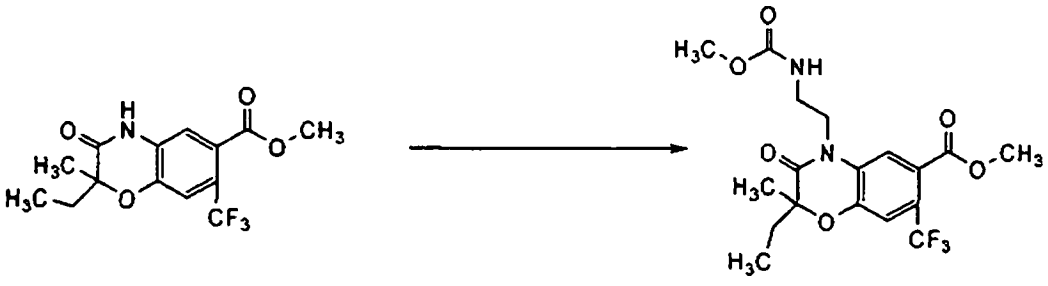
使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 441 (M^++1, 24%)。

參考例76

2-乙基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化220]



使用2-乙基-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯，依據參考例13之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 419 (M^++1, 20%)。

參考例77

2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化221]

使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 348 (M^++1, 26%)。

參考例78

4-[3-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)丙基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化222]

使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 392 (M^++1, 30%)。

參考例79

4-[4-(苄基氧基)丁基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化223]

使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 412 (M^++1, 35%),

參考例80

4-[2-(苄基氧基)乙基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化224]

使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

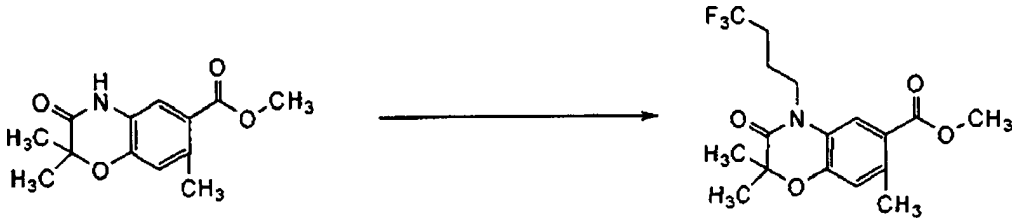
MS (ESI+) 384 (M^++1, 24%)。

參考例81

2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(4,4,4-三氟丁基)-3,4-二氫-2H-

1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯

[化225]



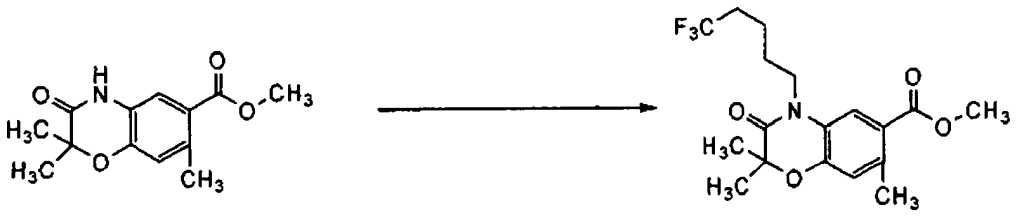
使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 360 (M^++1, 23%)。

參考例82

2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(5,5,5-三氟戊基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯

[化226]



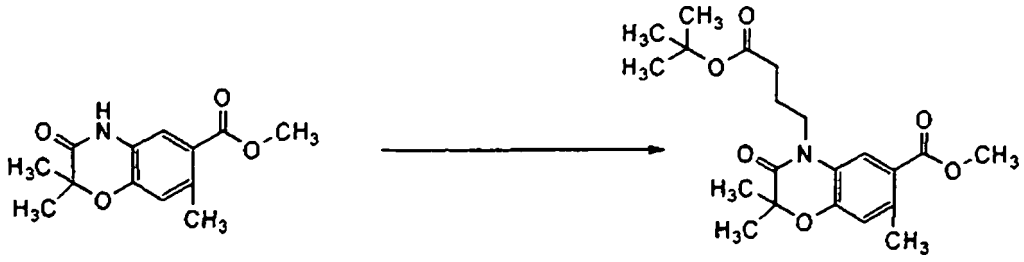
使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 374 (M^++1, 26%)。

參考例83

4-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯

[化227]



使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 392 (M^++1, 22%)。

參考例84

4-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化228]

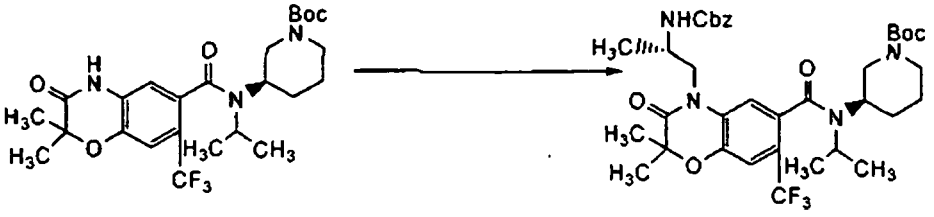
使用參考例56之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 364 (M^++1, 21%)。

參考例85

(3R)-3-[{[4-((2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化229]



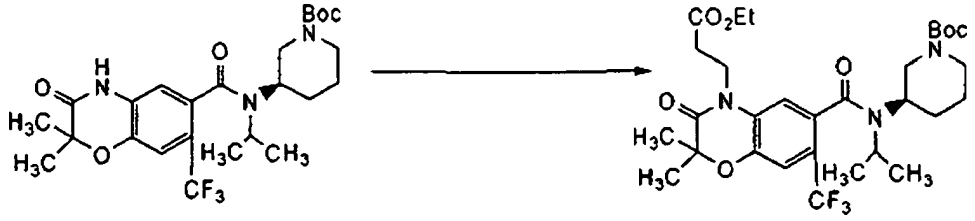
向(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg)中添加2-羥基胺基甲酸苄酯(49 mg)、偶氮二甲酸二異丙酯(0.26 ml)、三苯基膦(122 mg)、四氫呋喃(3 ml)，於室溫下徹夜攪拌。反應後，進行濃縮並藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(120 mg)。

MS (ESI+) 705 (M^++1, 39%)。

參考例86

(3R)-3-[{[4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化230]



向(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(460 mg)中添加3-溴丙酸乙酯(0.19 ml)、碳酸鉀(298 mg)、乙腈(5 ml)並加熱回流5小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對

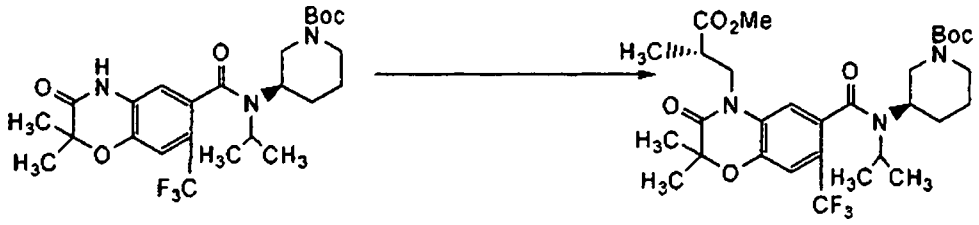
所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(350 mg)。

MS (ESI+) 614 (M^++1, 32%)

參考例87

(3R)-3-(異丙基{[4-[(2S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化231]



使用參考例66之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 614 (M^++1, 32%)

參考例88

(3R)-3-[{[4-(1H-咪唑-5-基甲基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化232]

使用參考例66之化合物，依據參考例3之合成方法獲得

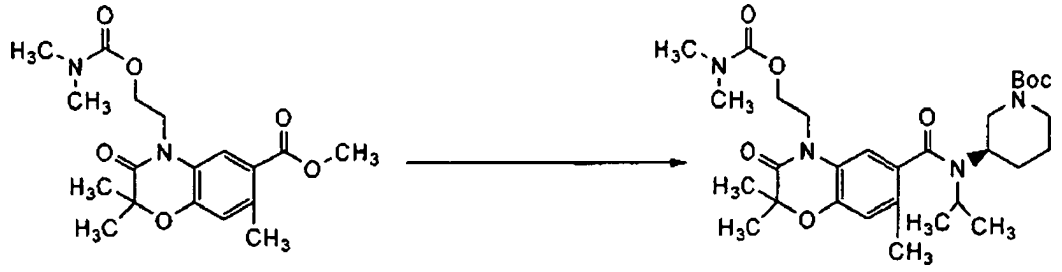
標題化合物。

MS (ESI+) 594 (M^++1, 31%)。

參考例89

(3R)-3-[{[4-(2-{[(二甲基胺基)羰基]氧基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化233]



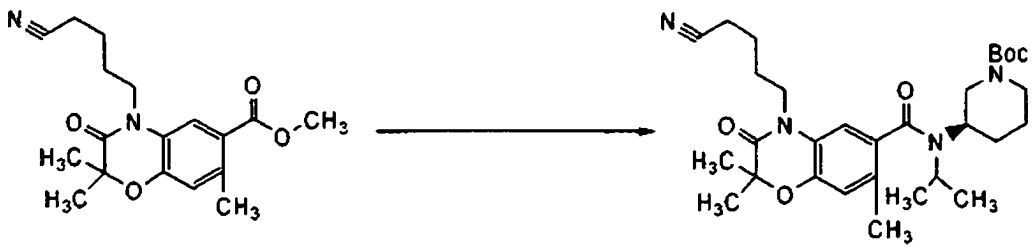
使用參考例69之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 575 (M^++1, 32%)。

參考例90

(3R)-3-[{[4-(4-氰基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化234]



使用參考例68之化合物，依據參考例5之合成方法獲得

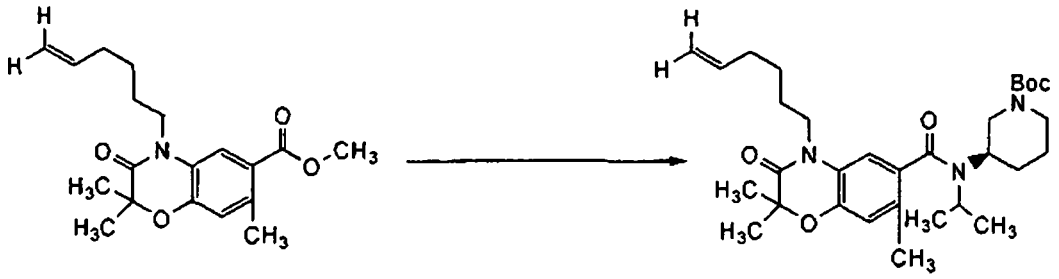
標題化合物。

MS (ESI+) 541 (M^++1, 32%)。

參考例91

(3R)-3-[[(4-己-5-烯-1-基-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化235]



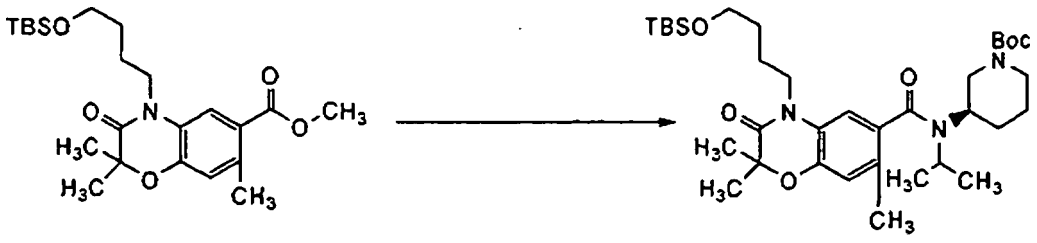
使用參考例70之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 542 (M^++1, 34%)。

參考例92

(3R)-3-[{[4-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化236]



使用參考例71之化合物，依據參考例5之合成方法獲得

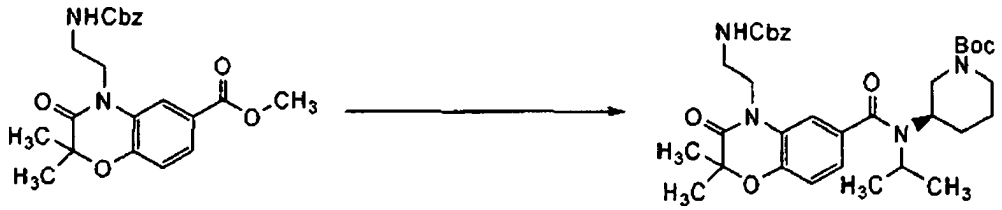
標題化合物。

MS (ESI+) 646 (M^++1, 38%)。

參考例93

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化237]



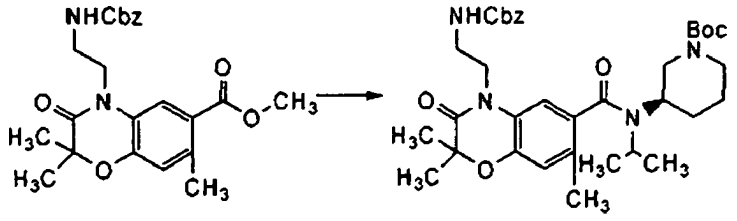
使用參考例72之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 623 (M^++1, 37%)。

參考例94

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化238]



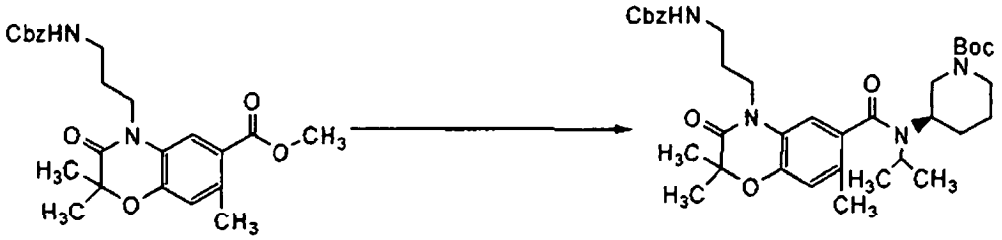
使用參考例73之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 637 (M^++1, 38%)。

參考例95

(3R)-3-[{[4-(3-{[(苄基氧基)羰基]胺基}丙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化239]



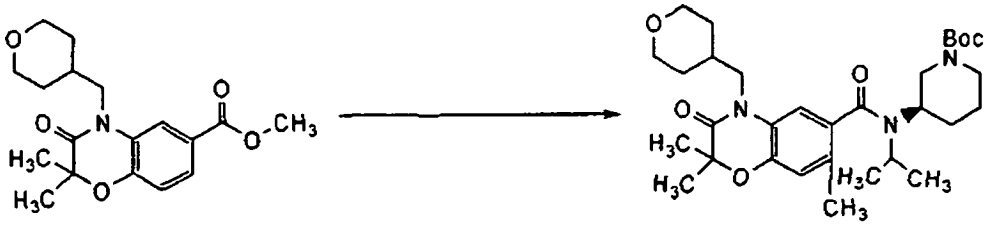
使用參考例75之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 651 (M^++1, 39%)。

參考例96

(3R)-3-(異丙基{[2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化240]



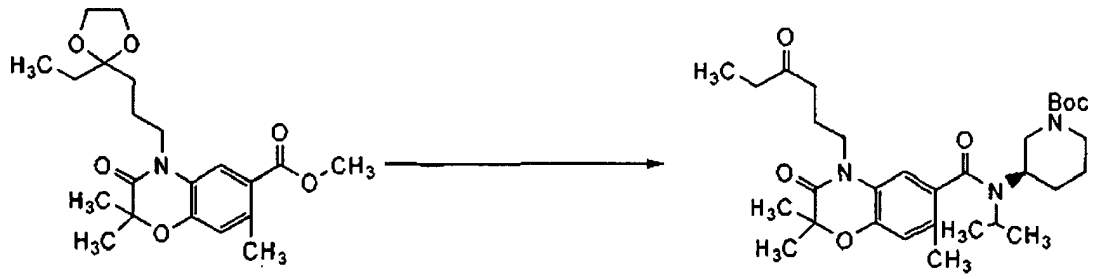
使用參考例77之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 558 (M^++1, 34%)

參考例97

(3R)-3-(異丙基{[2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(4-側氧基己基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化241]



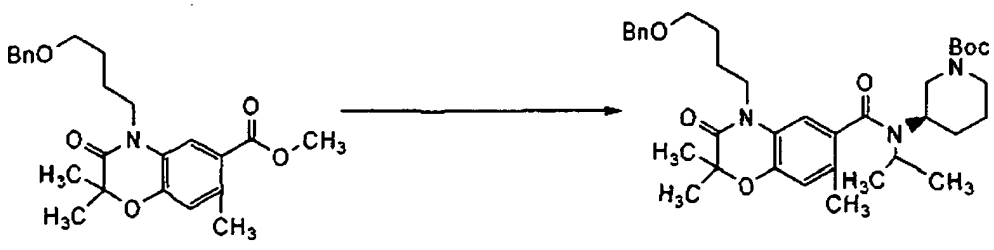
使用參考例78之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 558 (M^++1, 34%)。

參考例98

(3R)-3-[({4-[4-(苄基氧基)丁基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化242]



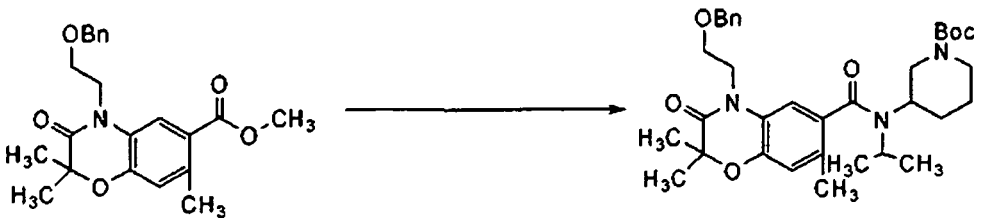
使用參考例79之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 622 (M^++1, 39%)。

參考例99

(3R)-3-[({4-[2-(苄基氧基)乙基]-2,2,7-三甲基-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化243]



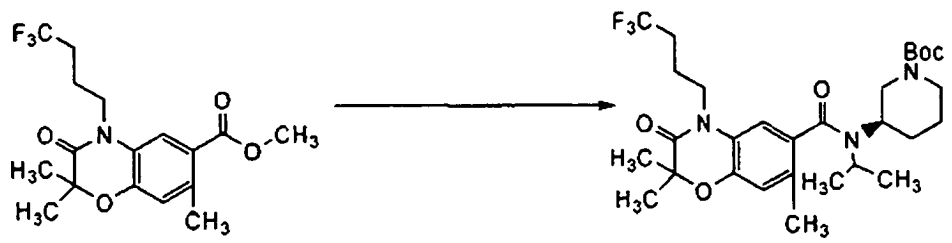
使用參考例80之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 594 (M^++1, 37%)。

參考例100

(3R)-3-(異丙基{[2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(4,4,4-三氟丁基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化244]



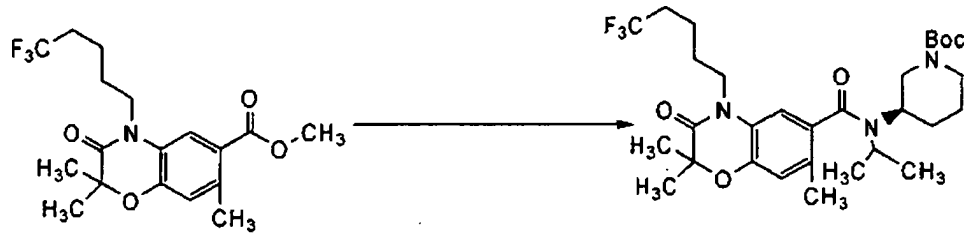
使用參考例81之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 570 (M^++1, 31%)。

參考例101

(3R)-3-(異丙基{[2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(5,5,5-三氟戊基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化245]



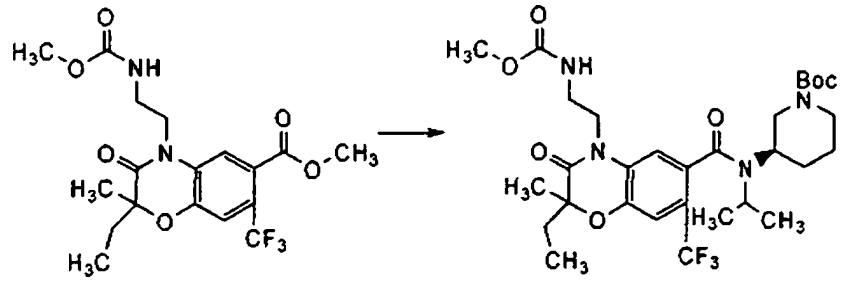
使用參考例82之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 584 (M^++1, 32%)。

參考例102

(3R)-3-[{[2-乙基-4-{3-[(甲氧基羰基)胺基]丙基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化246]



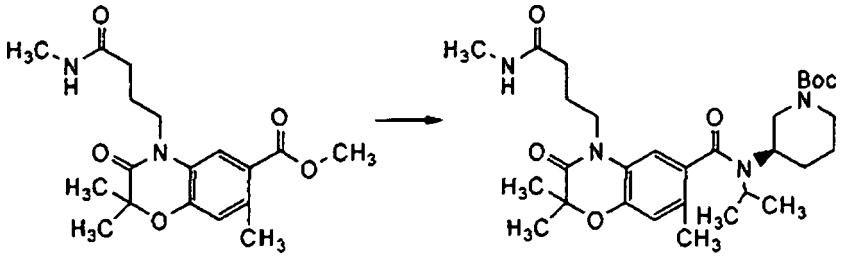
使用參考例76之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 629 (M^++1, 32%)

參考例103

(3R)-3-[異丙基({2,2,7-三甲基-4-[4-(甲基胺基)-4-側氧基丁基]-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化247]



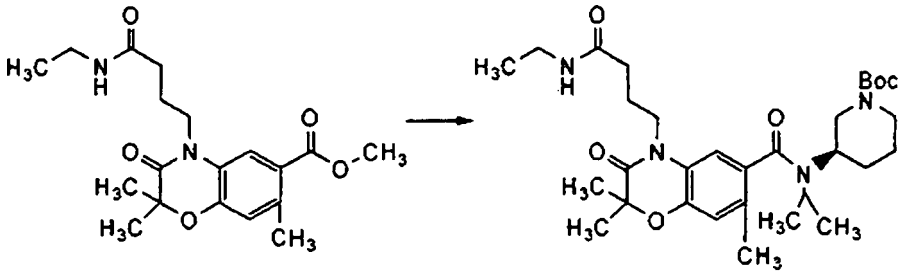
使用參考例112之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 559 (M^++1, 32%)

參考例104

(3R)-3-[({4-[4-(乙基胺基)-4-側氧基丁基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化248]



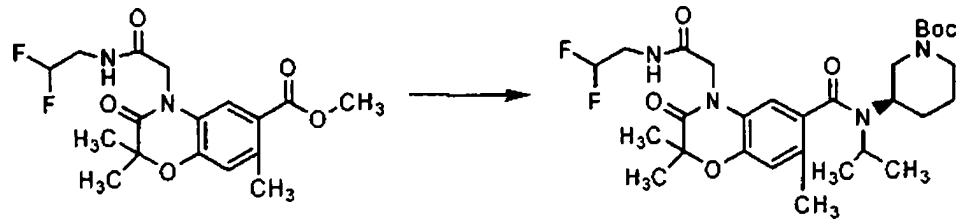
使用參考例113之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 573 (M^++1, 34%)。

參考例105

(3R)-3-[[(4-{2-[(2,2-二氟乙基)胺基]-2-側氧基乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化249]



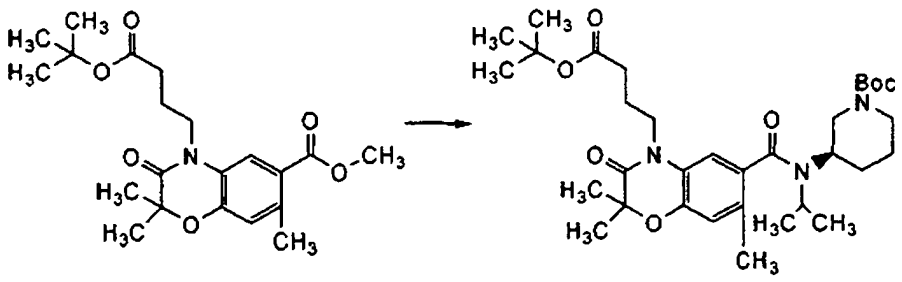
使用參考例128之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 581 (M^++, 31%)。

參考例106

(3R)-3-[{[4-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化250]



使用參考例83之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 602 (M^++1, 36%)。

參考例107

3-[6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰

基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-基]丙酸

[化251]

向(3R)-3-[{[4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg)中添加2 N之NaOH水溶液(5 ml)、MeOH(5 ml)、THF(5 ml)並於室溫下攪拌2小時。反應後，濃縮溶劑並滴加2 N之鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯對析出之結晶進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。將所獲得之殘渣(260 mg)直接用於下一反應。

MS (ESI+) 586 (M^++1, 30%)。

參考例108

(2S)-3-[6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-基]-2-甲基丙酸

[化252]

使用參考例87之化合物，依據參考例107之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 600 (M^++1, 31%)。

參考例109

4-[6-(甲氧基羰基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-基]丁酸

[化253]

向4-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯(2.7 g)中添加TFA(5 ml)，於室溫下攪拌2小時。反應後，利用飽和碳酸氫鈉水溶液進行中和，利用乙酸乙酯萃取所析出之化合物。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。將所獲得之殘渣(950 mg)直接用於下一反應。

MS (ESI+) 336 (M^++1, 18%)。

參考例110

[6-(甲氧基羰基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-基]乙酸

[化254]

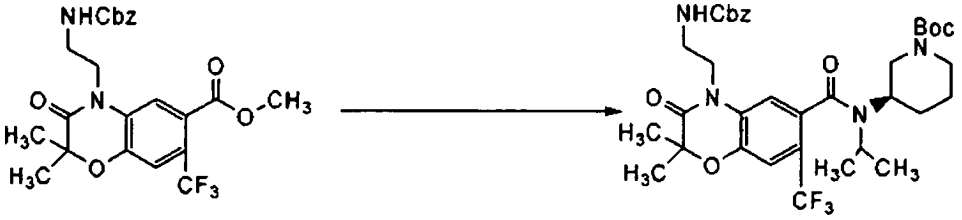
使用參考例84之化合物，依據參考例109之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 308 (M^++1, 16%)。

參考例111

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化255]



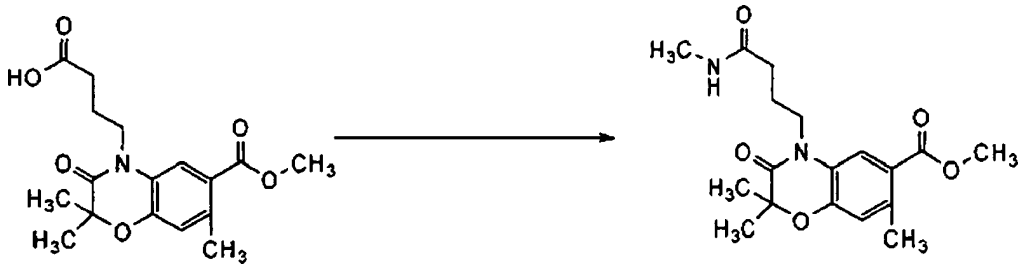
使用參考例74之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 691 (M^++1, 38%)。

參考例112

(3R)-3-[異丙基({2,2,7-三甲基-4-[4-(甲基胺基)-4-側氧基丁基]-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化256]



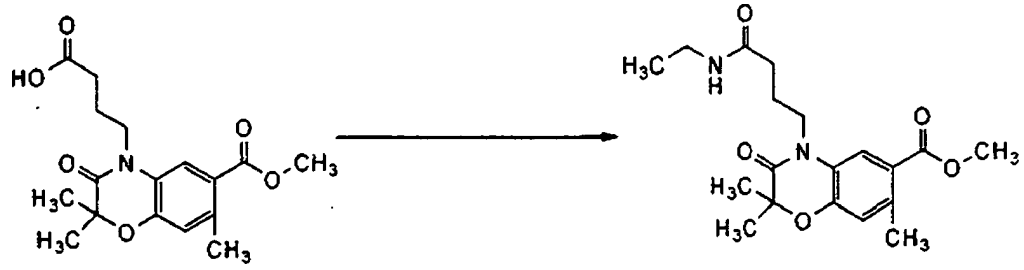
向4-[6-(甲氧基羰基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁啡-4-基]丁酸(500 mg)中，添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺 鹽酸鹽(372 mg)、1-羥基苯并三唑(262 mg)、三乙胺(0.27 ml)、氯仿(10 ml)、甲基胺(0.20 ml)，於室溫下徹夜攪拌。反應完畢後，進行濃縮並藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色非晶質之標題化合物(420 mg)。

MS (ESI+) 349 (M^++1, 20%)。

參考例113

(3R)-3-[({4-[4-(乙基胺基)-4-側氧基丁基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化257]



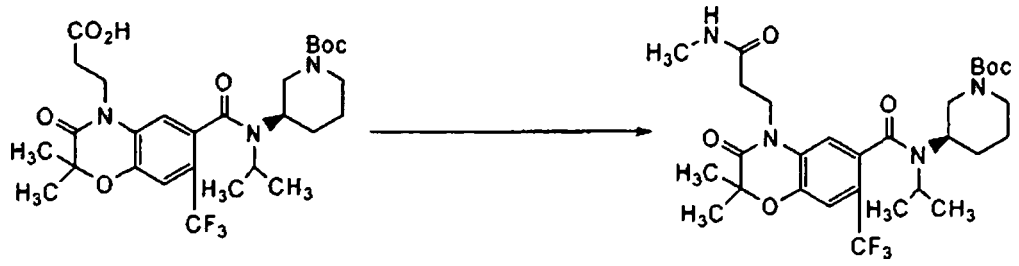
使用參考例109之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 363 (M^++1, 21%)。

參考例114

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-4-[3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化258]



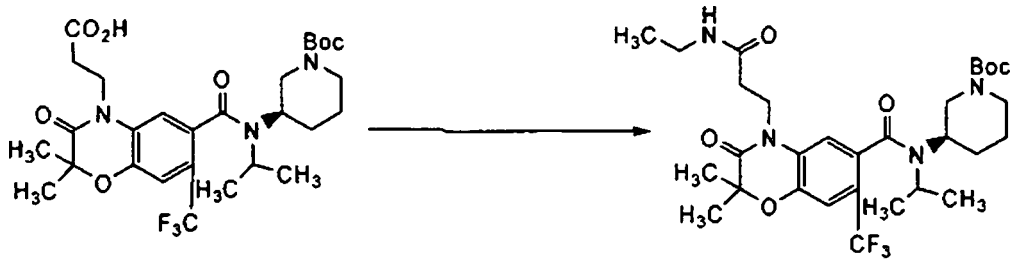
使用參考例107之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 31%)。

參考例115

(3R)-3-[{[4-[3-(乙基胺基)-3-側氧基丙基]-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化259]



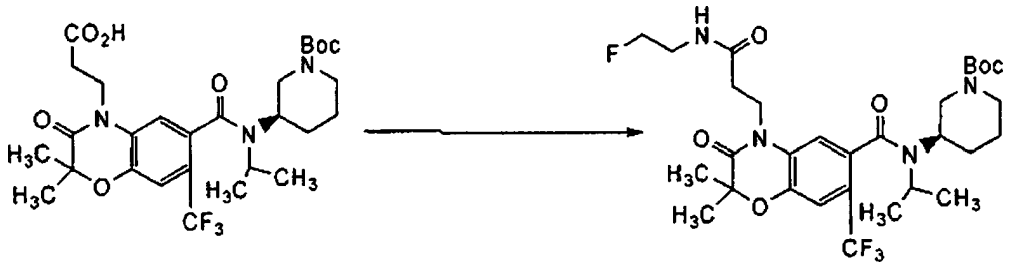
使用參考例107之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 613 (M^++1, 32%)。

參考例116

(3R)-3-[{[4-{3-[(2-氟乙基)胺基]-3-側氧基丙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化260]



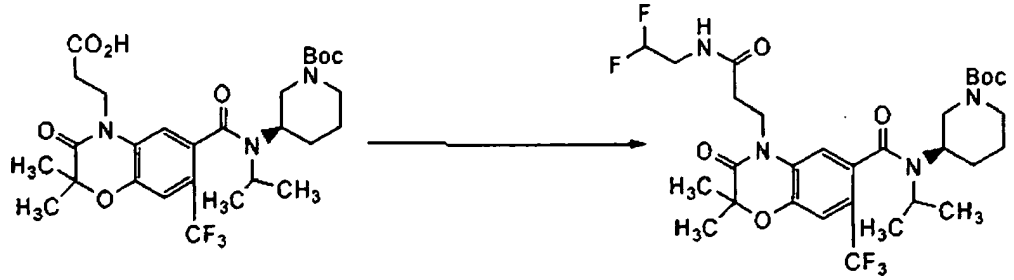
使用參考例107之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 631 (M^++1, 32%)。

參考例117

(3R)-3-[{[4-{3-[(2,2-二氟乙基)胺基]-3-側氧基丙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化261]



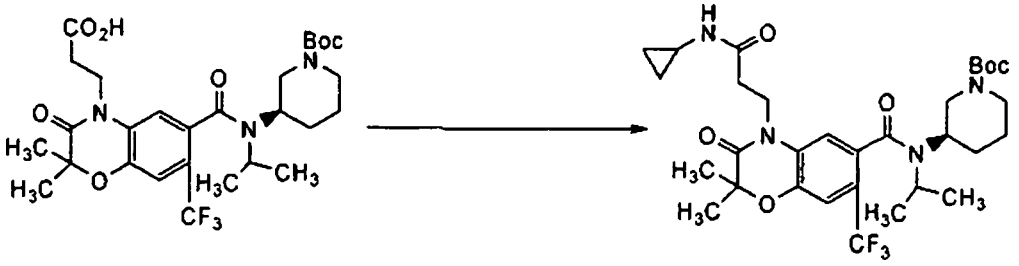
使用參考例107之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 649 (M^++1, 32%)。

參考例118

(3R)-3-[{[4-[3-(環丙基胺基)-3-側氧基丙基]-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化262]



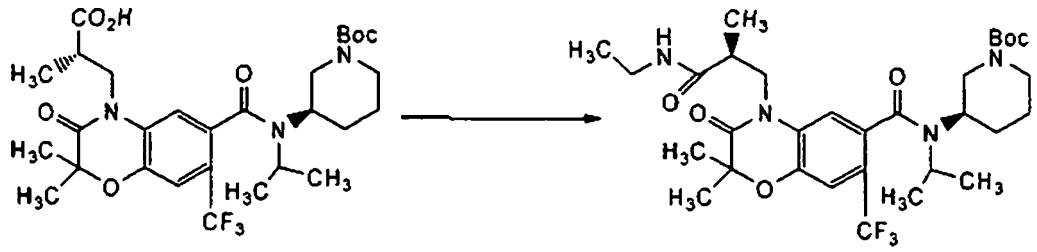
使用參考例107之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 625 (M^++1, 34%)。

參考例119

(3R)-3-[{[4-[(2S)-3-(乙基胺基)-2-甲基-3-側氧基丙基]-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化263]



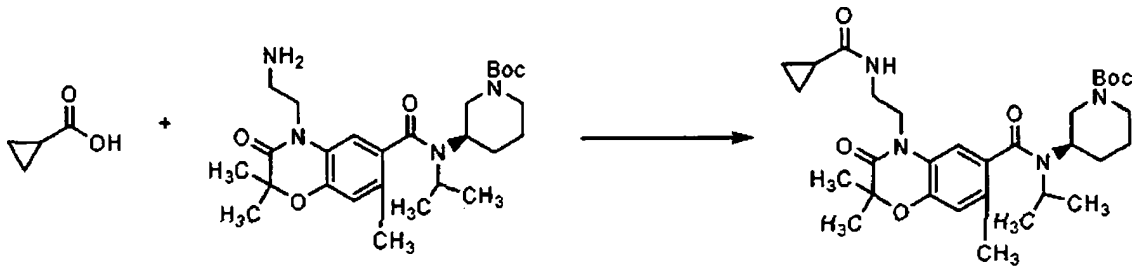
使用參考例108之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 627 (M^++1, 34%)。

參考例120

(3R)-3-[[(4-{2-[(環丙基羰基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基)-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化264]



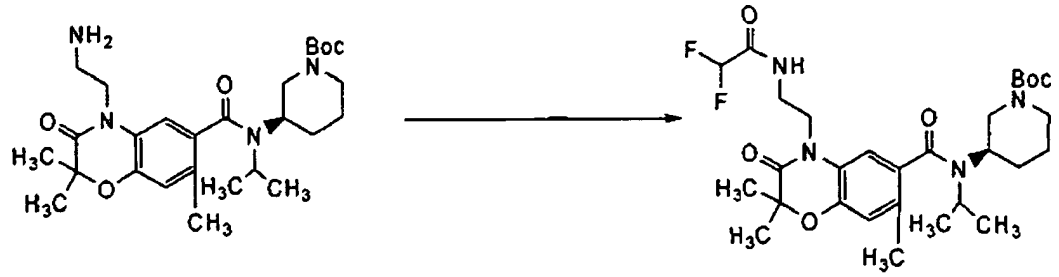
使用參考例139之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 571 (M^++1, 34%)。

參考例121

(3R)-3-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化265]



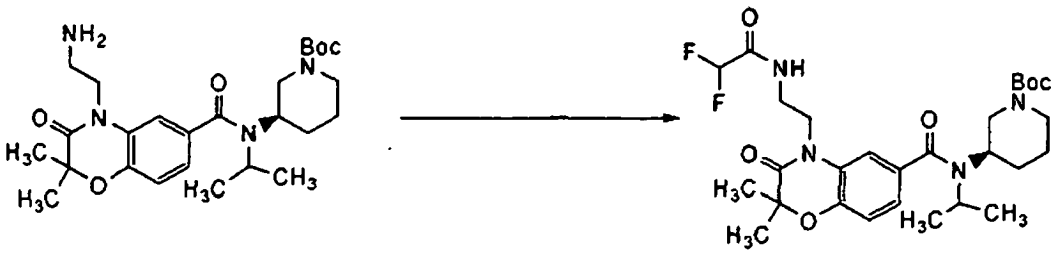
使用參考例139之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 581 (M^++1, 31%)。

參考例122

(3R)-3-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化266]



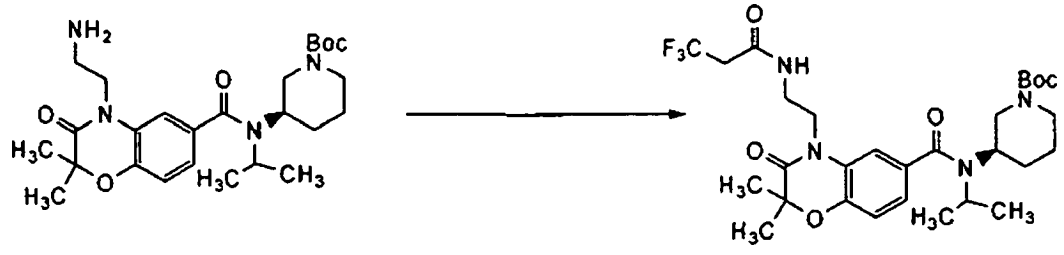
使用參考例141之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 567 (M^++1, 30%)。

參考例123

(3R)-3-[[(2,2-二甲基-3-側氧基-4-{2-[(3,3,3-三氟丙醯基)胺基]乙基}-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化267]



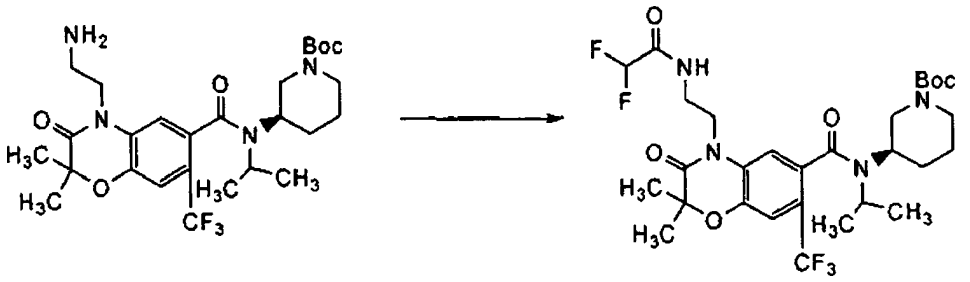
使用參考例141之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 31%)。

參考例124

(3R)-3-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化268]



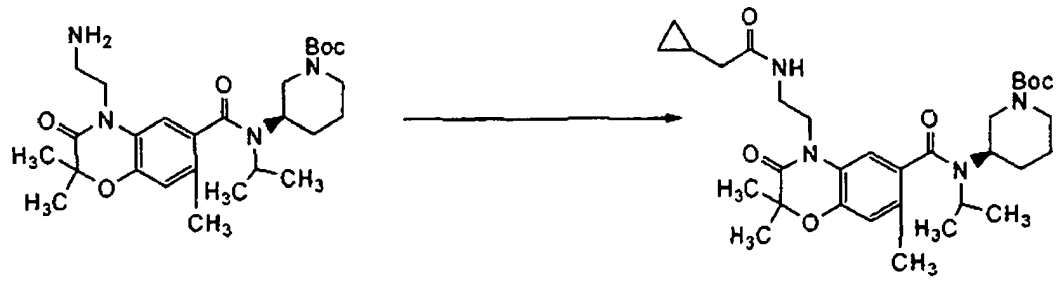
使用參考例142之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 31%)。

參考例125

(3R)-3-[[(4-{2-[(環丙基乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化269]



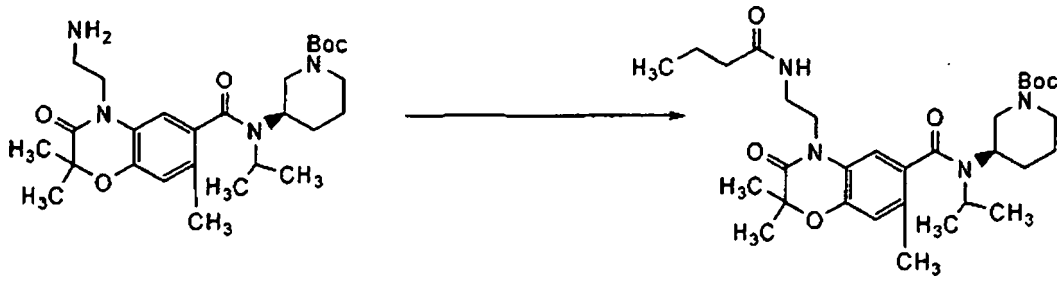
使用參考例139之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 31%)。

參考例126

(3R)-3-[({4-[2-(丁醯胺基)乙基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化270]



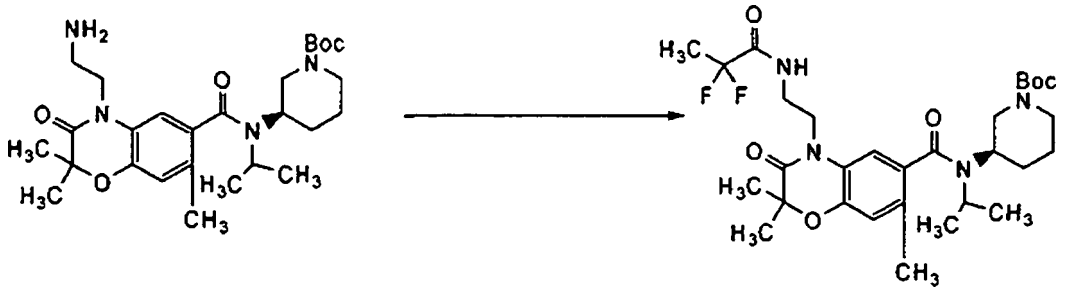
使用參考例139之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 573 (M^++I, 34%)。

參考例127

(3R)-3-[[(4-{2-[(2,2-二氟丙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化271]



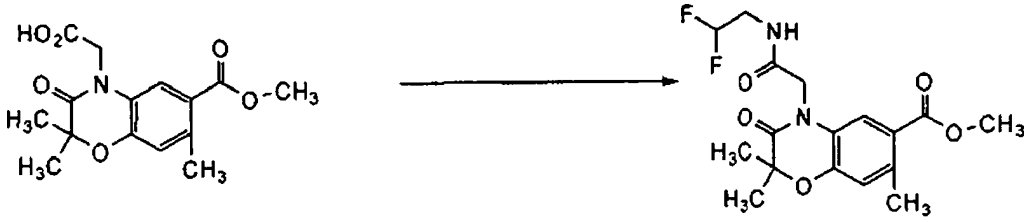
使用參考例139之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 595 (M^++1, 32%)。

參考例128

4-{2-[(2,2-二氟乙基)胺基]-2-側氧基乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化272]



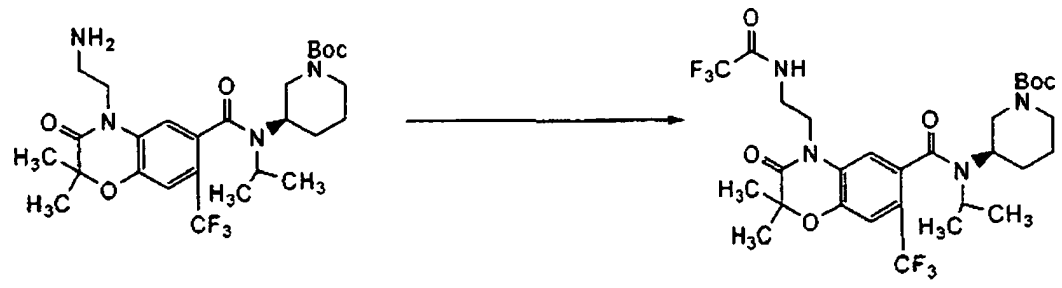
使用參考例110之化合物，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 371 (M^++1, 18%)。

參考例129

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-{2-[(三氟乙醯基)胺基]乙基}-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化273]



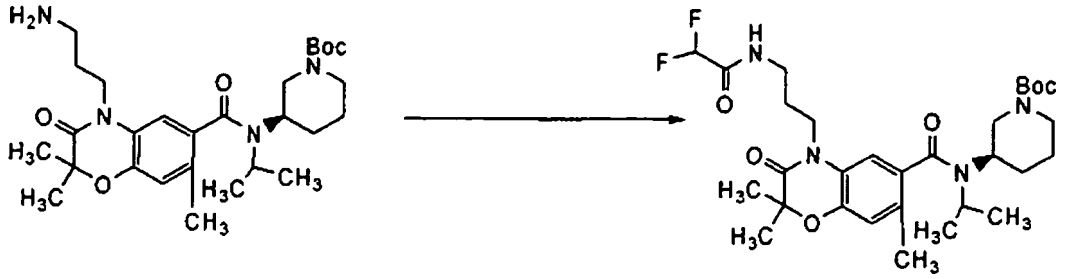
使用參考例142之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 653 (M^++1, 31%)。

參考例130

(3R)-3-[[(4-{3-[(二氟乙醯基)胺基]丙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化274]



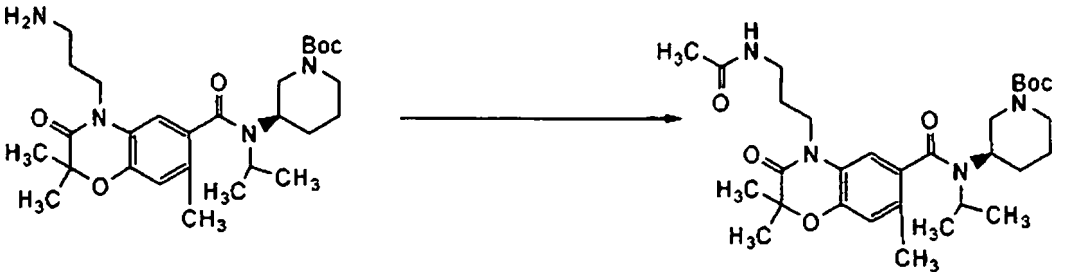
使用參考例145之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 595 (M^++1, 32%)。

參考例131

(3R)-3-[({4-[3-(乙醯基胺基)丙基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化275]



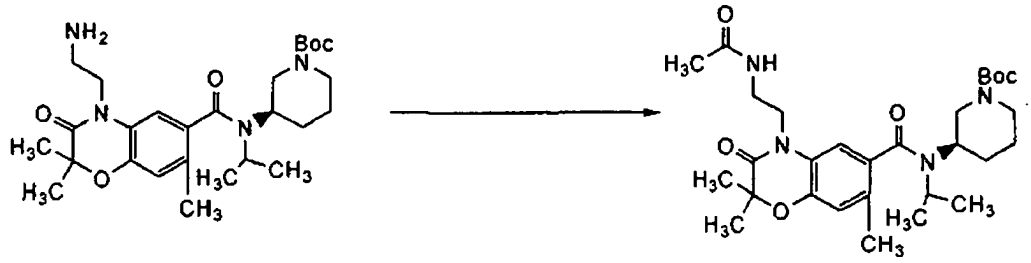
使用參考例145之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 559 (M^++1, 32%)。

參考例132

(3R)-3-[({4-[2-(乙醯基胺基)乙基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化276]



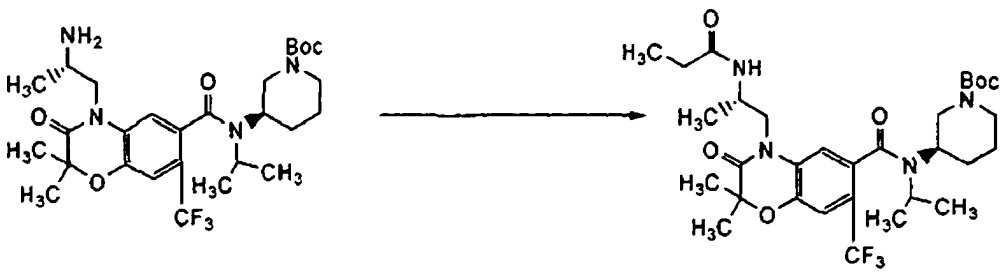
於冰浴冷卻下，向(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg)中添加三乙胺(0.040 ml)、四氫呋喃(3 ml)、乙醯氯(0.04 ml)，於室溫下攪拌1小時。反應後，進行濃縮並藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色非晶質之標題化合物(80 mg)。

MS (ESI+) 545 (M^++1, 31%)。

參考例133

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[(2S)-2-(丙醯胺基)丙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化277]



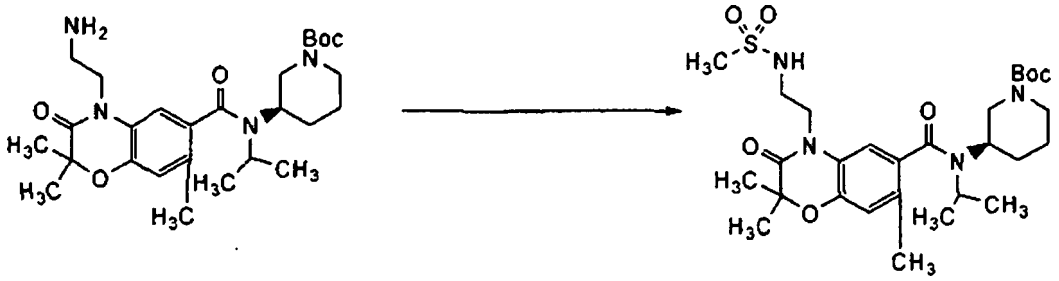
使用參考例146之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 627 (M^++1, 34%)。

參考例134

(3R)-3-{異丙基[(2,2,7-三甲基-4-{2-[(甲磺醯基)胺基]乙基}-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化278]



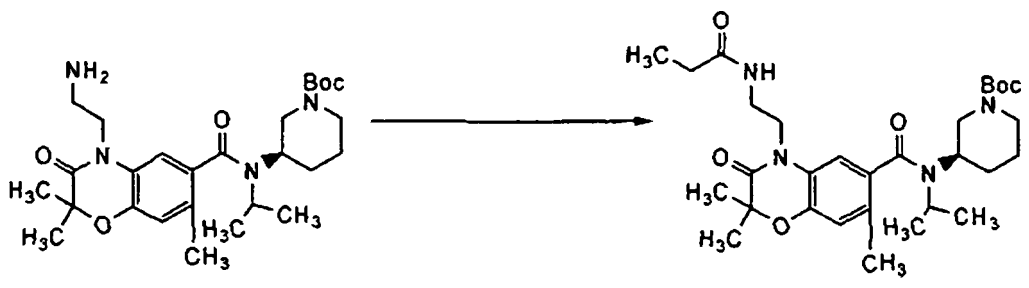
使用參考例139之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 581 (M^++1, 30%)

參考例135

(3R)-3-[異丙基({2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化279]



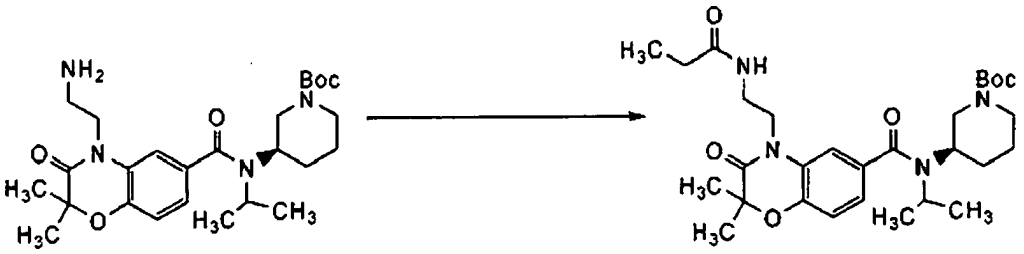
使用參考例139之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 559 (M^++1, 32%)。

參考例136

(3R)-3-[({2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化280]



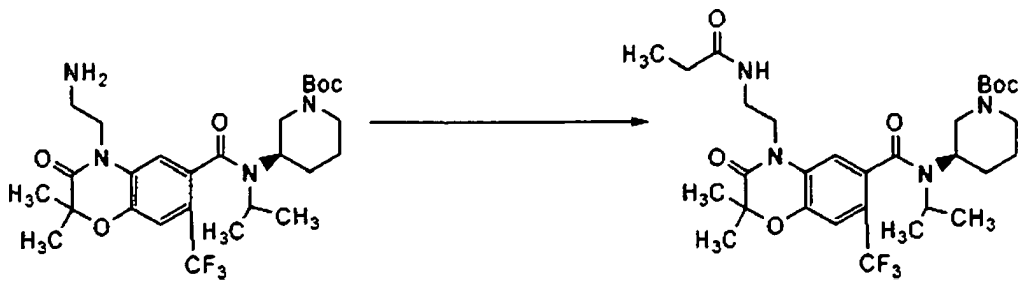
使用參考例141之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 545 (M^++1, 31%)。

參考例137

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化281]



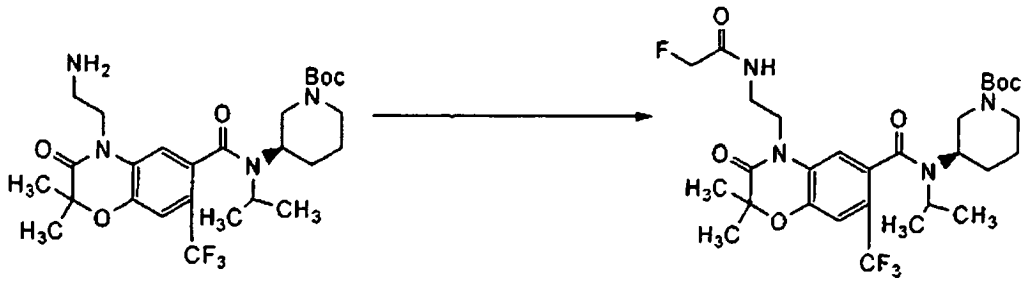
使用參考例142之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 613 (M^++1, 32%)。

參考例138

(3R)-3-[{[4-{2-[(氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化282]



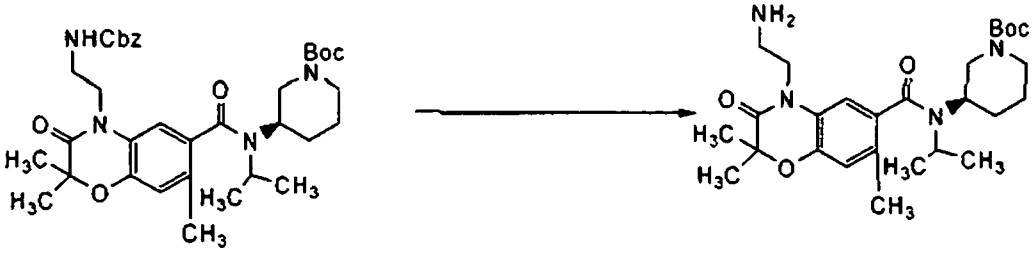
使用參考例142之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 617 (M^++1, 31%)。

參考例139

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化283]



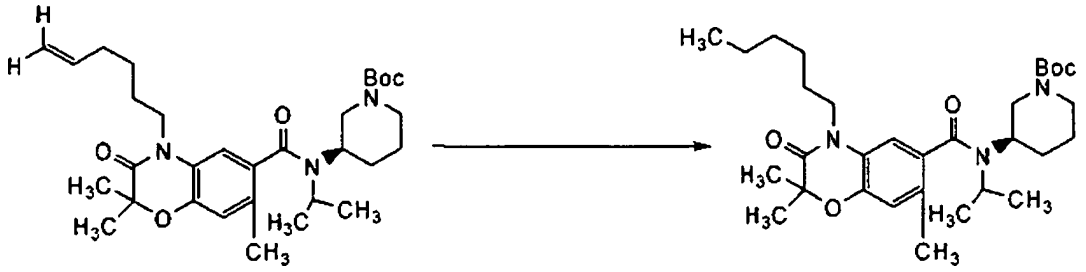
向(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.14 g)中，添加10%鈀/碳(500 mg)、甲醇(30 ml)，於氫氣之存在下，於室溫下攪拌2小時。反應後，進行過濾及濃縮。將所獲得之殘渣(900 mg)直接用於下一反應中。

MS (ESI+) 503 (M^++1, 29%)。

參考例140

(3R)-3-[[(4-己基-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化284]



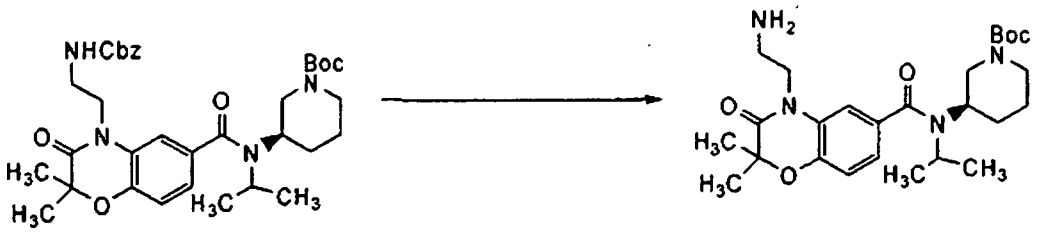
使用參考例91之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 544 (M^++1, 34%)

參考例141

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化285]



使用參考例93之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 489 (M^++1, 28%)。

參考例142

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化286]

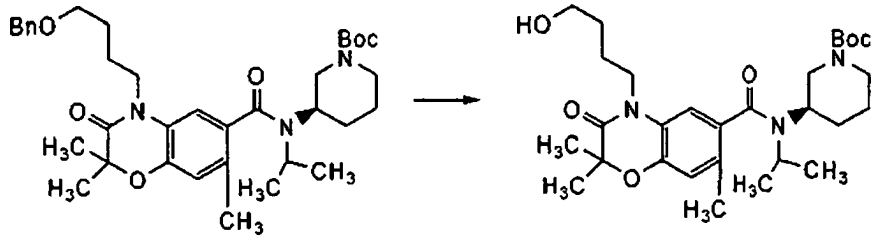
使用參考例111之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 557 (M^++1, 29%)。

參考例143

(3R)-3-[{[4-(4-羥基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化287]



使用參考例98之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 532 (M^++1, 31%)。

參考例144

(3R)-3-[{[4-(2-羥基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化288]

使用參考例98之化合物，依據參考例139之合成法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 504 (M^++1, 29%)。

參考例145

(3R)-3-[{[4-(3-胺基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化289]

使用參考例95之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 517 (M^++1, 30%)。

參考例146

(3R)-3-[{[4-[(2S)-2-胺基丙基]-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化290]

使用參考例85之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 571 (M^++1, 30%)。

參考例147

(3R)-3-[({7-氯-2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化291]

使用參考例136之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 580 (M^++1, 32%)。

參考例148

(3R)-3-[[(7-氯-4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化292]

使用參考例122之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 602 (M^++1, 32%)。

參考例149

(3R)-3-[[(7-氯-2,2-二甲基-3-側氧基-4-{2-[(3,3,3-三氟丙醯基)胺基]乙基}-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化293]

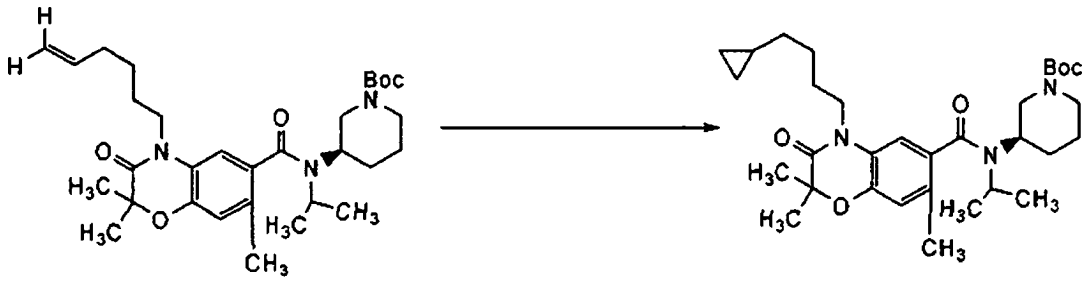
使用參考例123之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 634 (M^++1, 32%)。

參考例150

(3R)-3-[{[4-(4-環丙基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化294]



將N-亞硝基-N-甲基脲(2.62 g)溶解於乙醚(34 ml)中，將此混合溶劑於冰浴冷卻下滴加至氫氧化鉀(1.53 g)水溶液(9 ml)中，於0℃下攪拌15分鐘。其後，於乙酸鈀(15 mg)之存在下，將所獲得之上清夜滴加至溶解於氯仿/乙醚混合溶劑中之(3R)-3-[[(4-己-5-烯-1-基-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg)中，於室溫下攪拌1小時。反應後，進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸

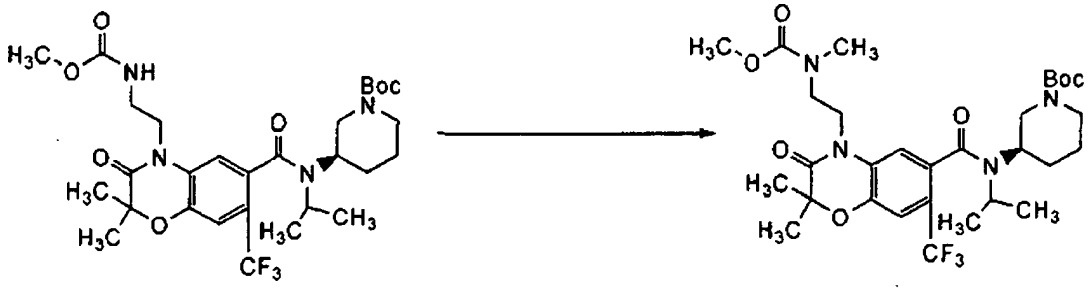
乙酯=4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(250 mg)。

MS (ESI+) 556 (M^++1, 35%)。

參考例151

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)(甲基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化295]



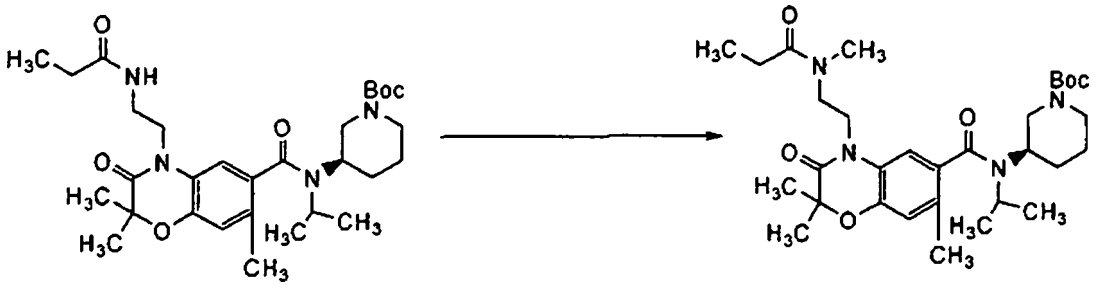
於冰浴冷卻下，向(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg)中添加氫化鈉(9.3 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(9 ml)並於室溫下攪拌30分鐘。其後，添加碘甲烷(0.02 ml)，進而於室溫下攪拌2小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(110 mg)。

MS (ESI+) 629 (M^++1, 32%)。

參考例152

(3R)-3-{異丙基[(2,2,7-三甲基-4-{2-[甲基(丙醯基)胺基]乙基}-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化296]



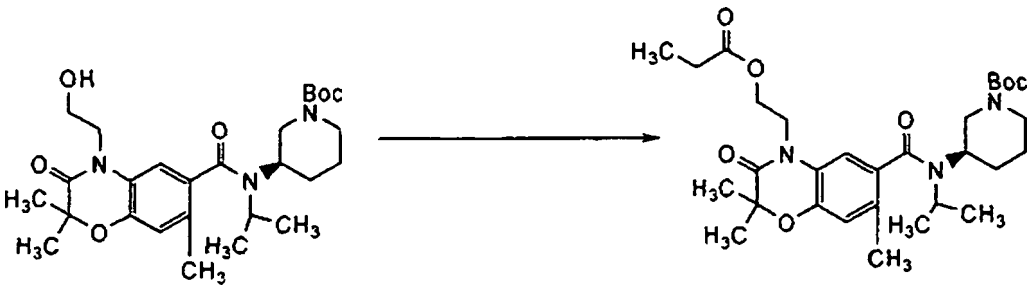
使用參考例135之化合物，依據參考例151之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 573 (M^++1, 34%)。

參考例153

(3R)-3-[異丙基({2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯氧基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化297]



於冰浴冷卻下，向(3R)-3-[{[4-(2-羥基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙

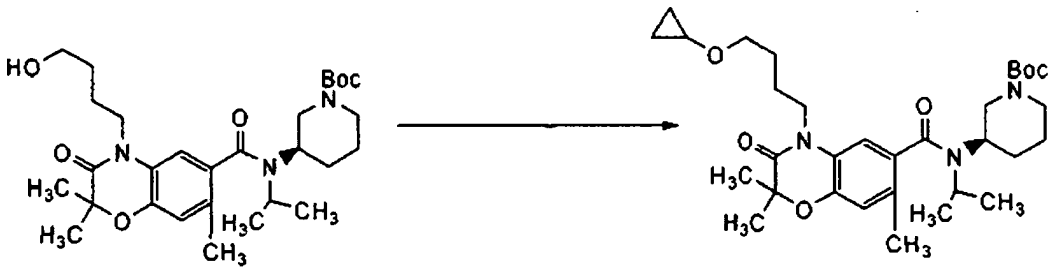
基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg)中添加氫化鈉(16 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(9 ml)，於室溫下攪拌30分鐘。其後，添加丙醯氯(0.03 ml)，進而於室溫下攪拌2小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(110 mg)。

MS (ESI+) 560 (M^++1, 32%)。

參考例154

(3R)-3-[({4-[4-(環丙氧基)丁基]-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化298]



於冰浴冷卻下，向200 mg之(3R)-3-[{[4-(4-羥基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯中添加氫化鈉(60 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)，於室溫下攪拌30分鐘。其後，添加溴環丙烷(0.30 ml)並於150℃下攪拌6小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進

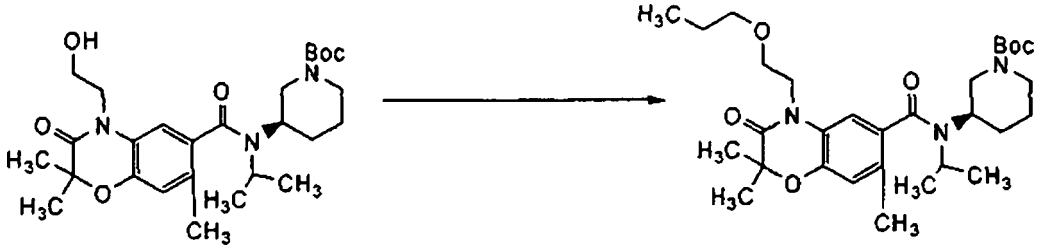
行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(30 mg)。

MS (ESI+) 572 (M^++1, 32%)。

參考例155

(3R)-3-(異丙基{[2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-(2-丙氧基乙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化299]



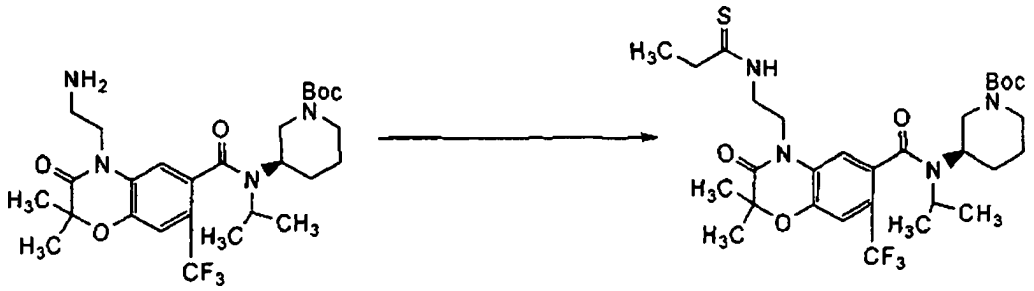
使用參考例144之化合物，依據參考例154之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 546 (M^++1, 31%)。

參考例156

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(硫代丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化300]



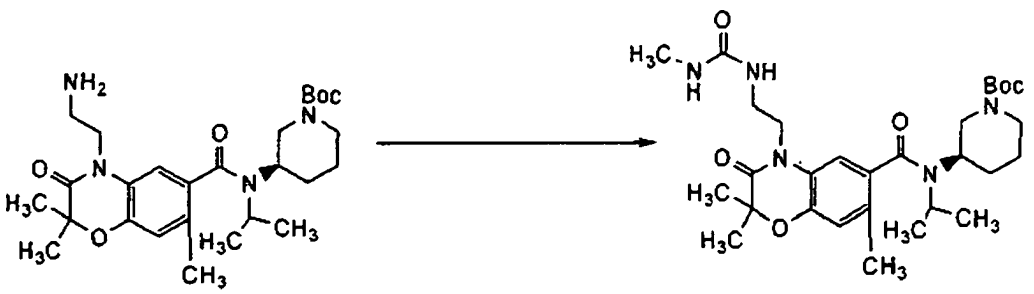
向100 mg之(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯中，添加23 mg之連二硫酸甲基丙酯、0.050 ml之三乙胺、3 ml之MeOH並於室溫下攪拌3小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(90 mg)。

MS (ESI+) 629 (M^++1, 32%)。

參考例157

(3R)-3-(異丙基{[2,2,7-三甲基-4-(2-{[(甲基胺基)羰基]胺基}乙基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化301]



於冰浴冷卻下，向(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2,7-三甲

基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg)中添加三光氣(47 mg)、三乙胺(0.12 ml)、氯仿(5 ml)並於室溫下攪拌2小時。反應後，濃縮反應溶液，於冰浴冷卻下添加甲基胺(0.17 ml)、氯仿(5 ml)並於室溫下攪拌2小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色非晶質之標題化合物(70 mg)。

MS (ESI+) 560 (M^++1, 31%)。

參考例158

7-碘-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化302]

將參考例2之化合物(1.2 g)溶解於氯仿(25 ml)中，於冰浴冷卻下添加三氟磺酸銀(1.38 g)與碘(1.36 g)之後，於室溫下攪拌14小時。利用矽藻土過濾反應混合物。利用硫代硫酸鈉水溶液將有機層清洗2次後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，獲得作為淡黃色固體之標題化合物(1.2 g)。

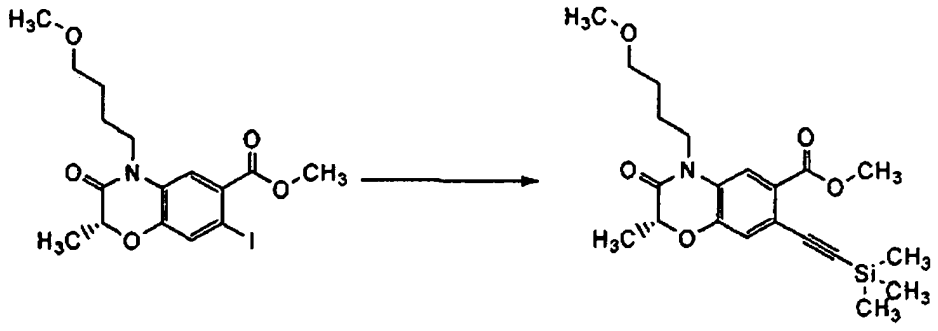
將參考例160之化合物(1.1 g)溶解於三乙胺(20 ml)中，於冰浴冷卻下添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(86 mg)、碘化銅(23 mg)、三甲基矽烷基乙炔(1.2 g)。其後，於室溫下攪拌6小時。對反應溶劑進行某程度之減壓蒸餾而將其除去後，向殘渣中添加乙酸乙酯進行稀釋。利用矽藻土過濾混合物後，利用10%檸檬酸水溶液將有機層清洗2次後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=5：1→4：1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色透明油狀物之標題化合物(730 mg)。

MS (ESI+) 418 (M^++1, 100%)。

參考例167

(2R)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化311]



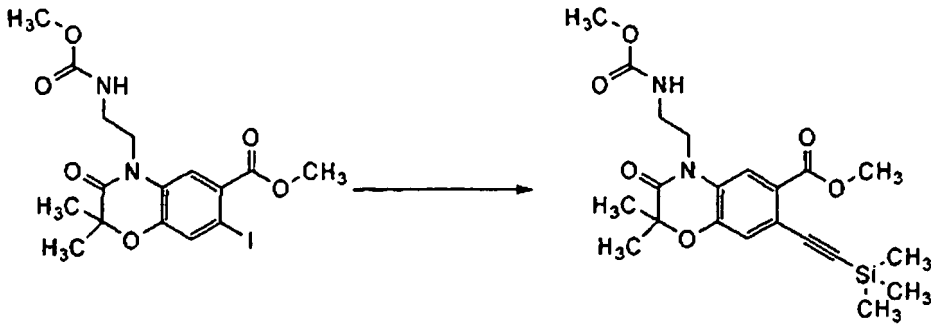
使用參考例161之化合物，依據參考例166之合成方法獲得標題化合物(850 mg)。

MS (ESI+) 404 (M^++1, 100%)。

參考例168

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化312]



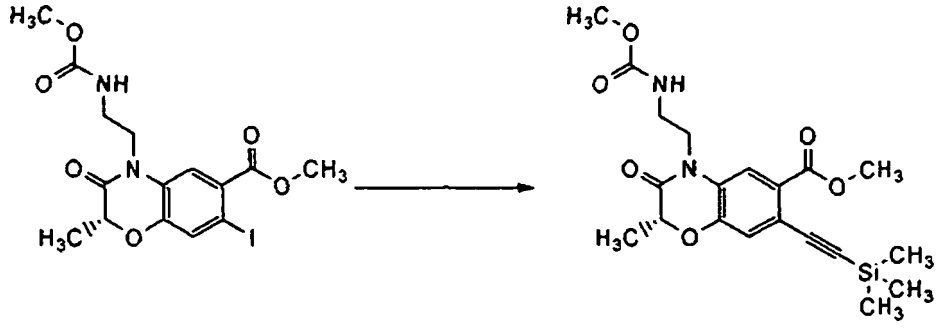
使用參考例162之化合物，依據參考例166之合成方法獲得標題化合物(800 mg)。

MS (ESI+) 433 (M^++1, 100%)。

參考例169

(2R)-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化313]



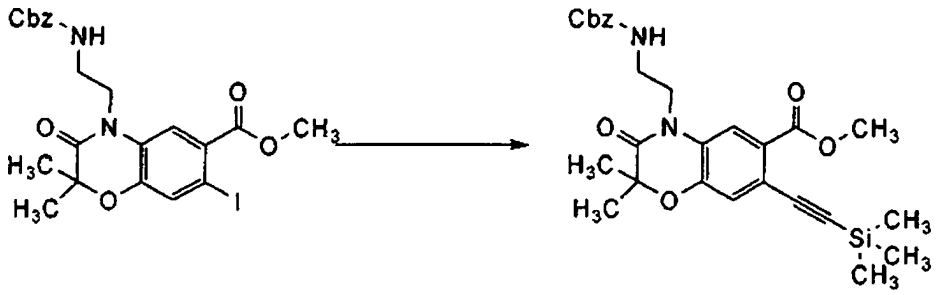
使用參考例163之化合物，依據參考例166之合成方法獲得標題化合物(850 mg)。

MS (ESI+) 419 (M^++1, 65%)。

參考例170

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化314]



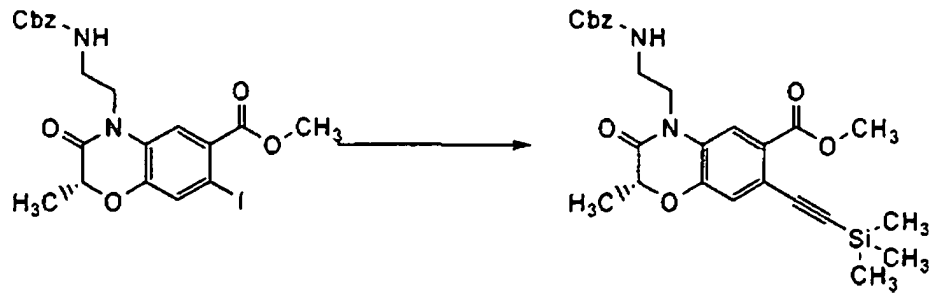
使用參考例164之化合物，依據參考例166之合成方法獲得標題化合物(1.9 g)。

MS (ESI+) 509 (M^++1, 100%)。

參考例171

(2R)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化315]



使用參考例165之化合物，依據參考例166之合成方法獲

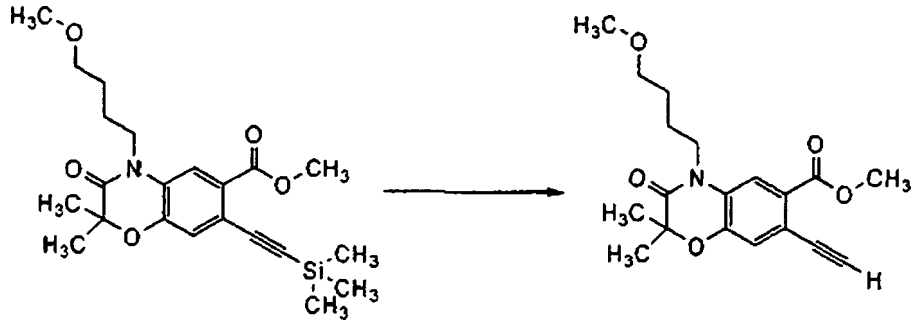
得標題化合物(1.2 g)。

MS (ESI+) 495 (M^++1, 100%)。

參考例172

7-乙炔基-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化316]



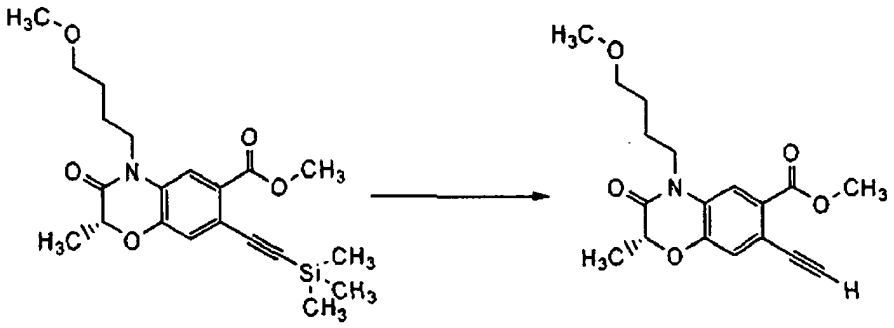
將參考例166之化合物(730 mg)溶解於四氫呋喃(10 ml)中，於冰浴冷卻下緩慢滴加1 mol/L之四丁基氟化銨四氫呋喃溶液(1.8 ml)。其後，於冰浴冷卻下攪拌1小時。對反應溶劑進行某程度之減壓蒸餾而將其除去後，向殘渣中添加乙酸乙酯進行稀釋。將有機層水洗2次之後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=4：1→3：1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色透明油狀物之標題化合物(430 mg)。

MS (ESI+) 346 (M^++1, 90%)。

參考例173

(2R)-7-乙炔基-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化317]



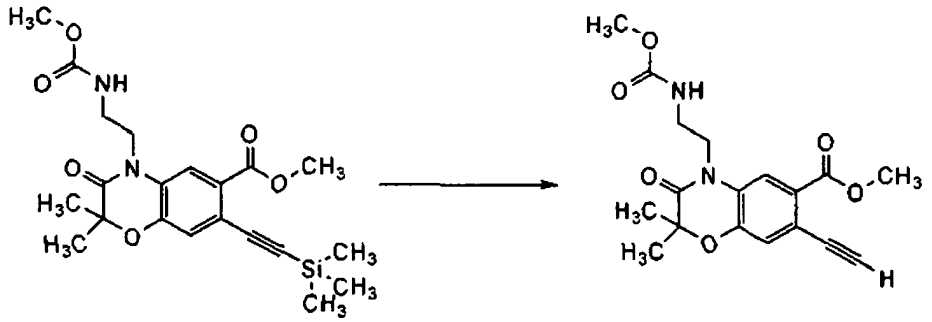
使用參考例167之化合物，依據參考例172之合成方法獲得標題化合物(530 mg)。

MS (ESI+) 332 (M^++1, 66%)。

參考例174

7-乙炔基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化318]



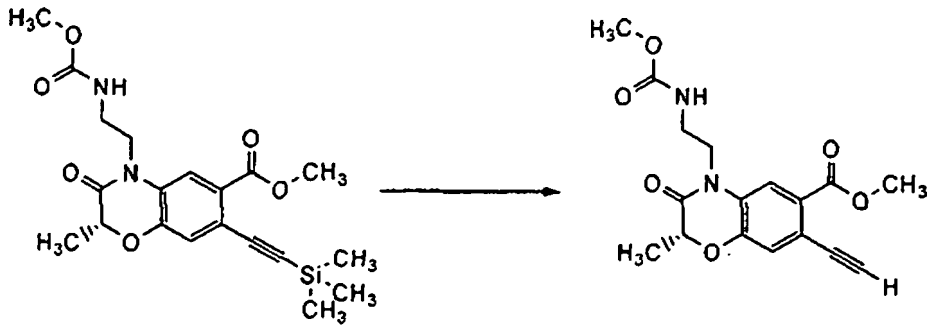
使用參考例168之化合物，依據參考例172之合成方法獲得標題化合物(530 mg)。

MS (ESI+) 361 (M^++1, 50%)。

參考例175

(2R)-7-乙炔基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化319]



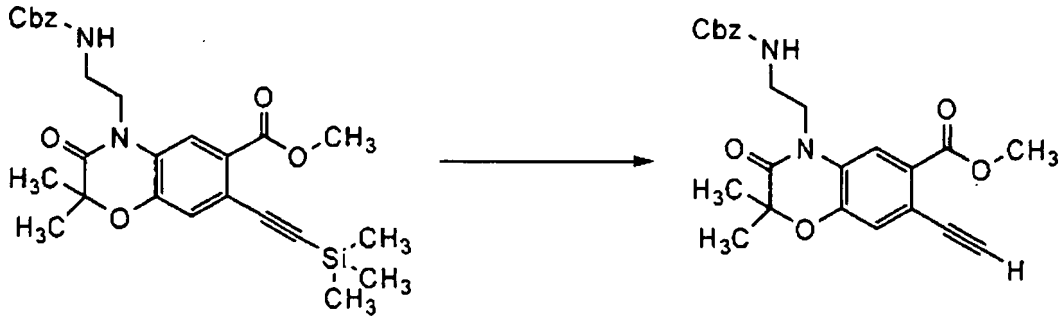
使用參考例169之化合物，依據參考例172之合成方法獲得標題化合物(530 mg)。

MS (ESI+) 347 (M^++1, 37%)。

參考例176

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-乙炔基-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化320]



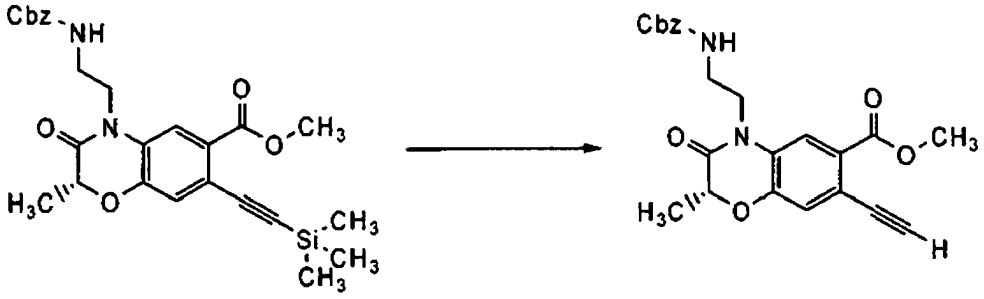
使用參考例170之化合物，依據參考例172之合成方法獲得標題化合物(700 mg)。

MS (ESI+) 437 (M^++1, 100%)。

參考例177

(2R)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-乙炔基-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化321]



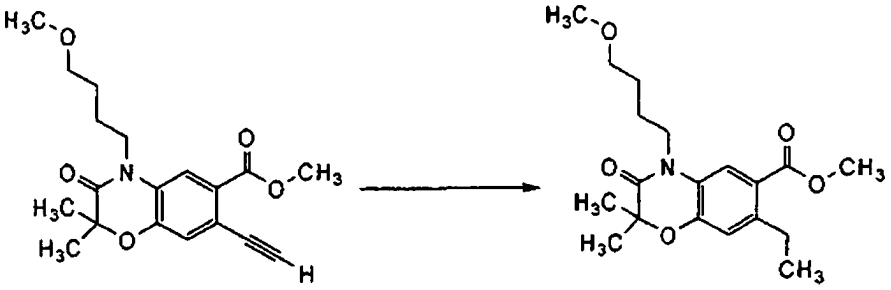
使用參考例171之化合物，依據參考例172之合成方法獲得標題化合物(750 mg)。

MS (ESI+) 423 (M^++1, 100%)。

參考例178

7-乙基-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化322]



將參考例172之化合物(500 mg)溶解於甲醇(15 ml)中，於冰浴冷卻下添加20%氫氧化鈀碳(150 mg)。其後，於氫氣環境下，於室溫下攪拌6小時。利用矽藻土過濾反應混合物，將反應溶劑減壓蒸餾除去。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=5：1→4：1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色透明油狀物之標題化合物(400 mg)。

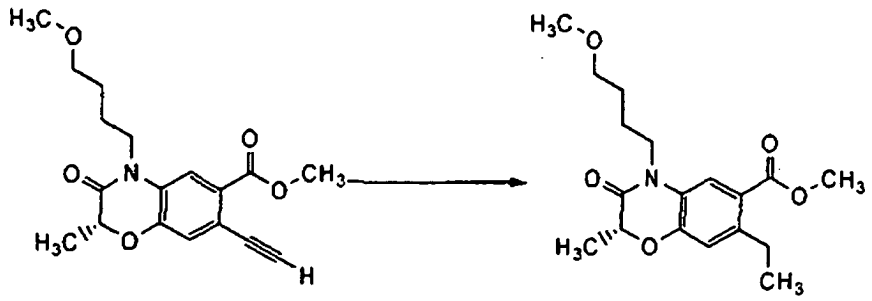
MS (ESI+) 350 (M^++1, 78%)。

參考例179

(2R)-7-乙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二

氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化323]



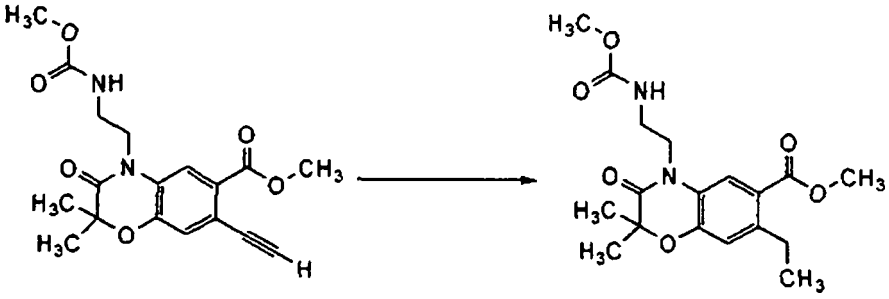
使用參考例173之化合物，依據參考例178之合成方法獲得標題化合物(450 mg)。

MS (ESI+) 336 (M^++1, 38%)。

參考例180

7-乙基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化324]



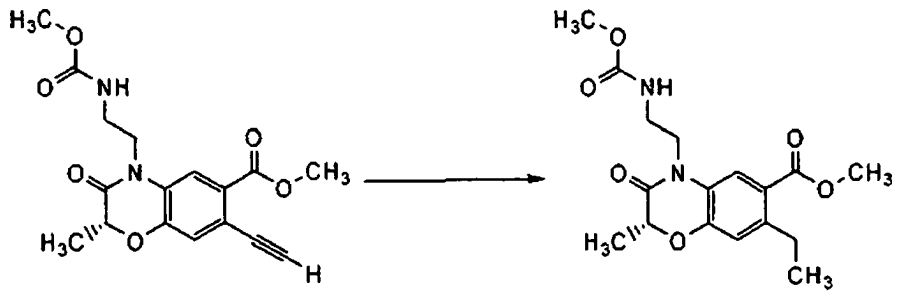
使用參考例174之化合物，依據參考例178之合成方法獲得標題化合物(520 mg)。

MS (ESI+) 365 (M^++1, 36%)。

參考例181

(2R)-7-乙基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化325]



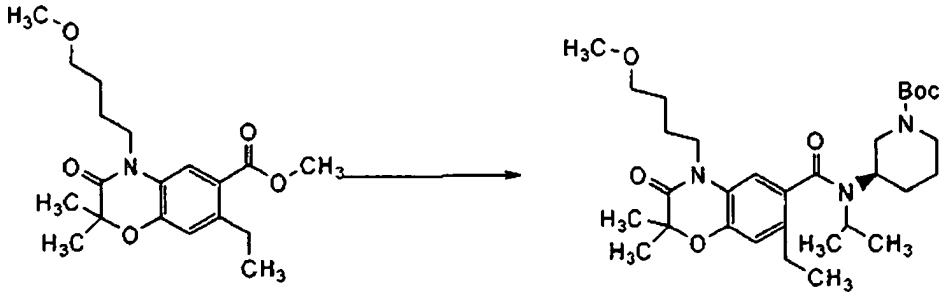
使用參考例175之化合物，依據參考例178之合成方法獲得標題化合物(480 mg)。

MS (ESI+) 351 (M^++1, 36%)。

參考例182

(3R)-3-[{[7-乙基-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化326]



使用參考例178之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(450 mg)。

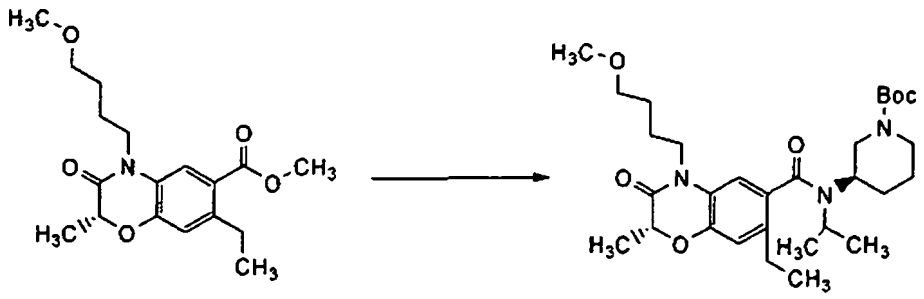
MS (ESI+) 560 (M^++1, 56%)。

參考例183

(3R)-3-[{[(2R)-7-乙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌

啶-1-甲酸第三丁酯

[化327]



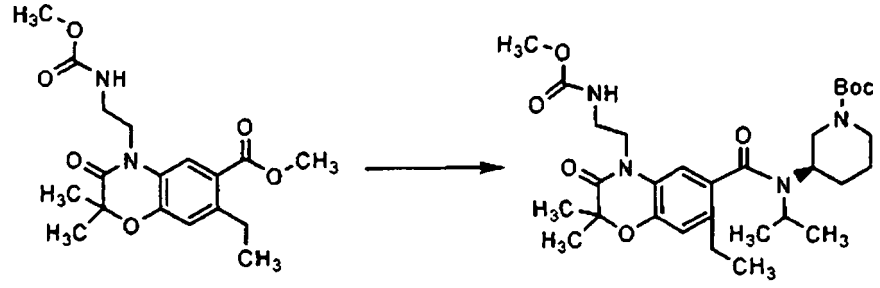
使用參考例179之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(410 mg)。

MS (ESI+) 546 (M^++1, 50%)。

參考例184

(3R)-3-[[(7-乙基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化328]



使用參考例180之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(460 mg)。

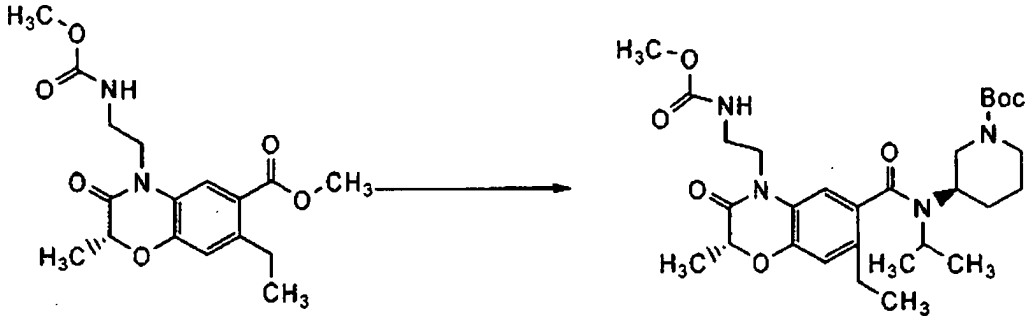
MS (ESI+) 575 (M^++1, 46%)。

參考例185

(3R)-3-[[((2R)-7-乙基-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲

基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化329]



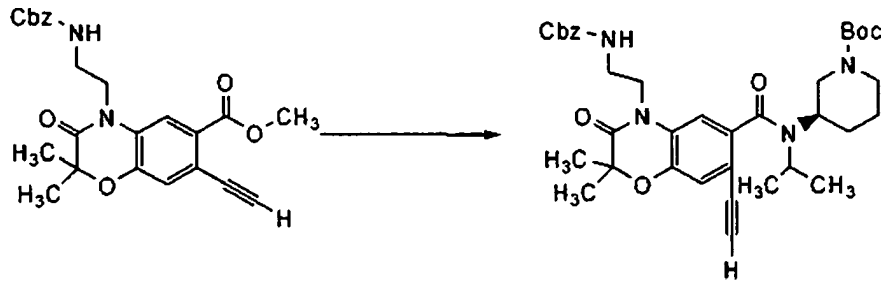
使用參考例181之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(440 mg)。

MS (ESI+) 561 (M^++1, 26%)。

參考例186

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基}-7-乙炔基-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化330]



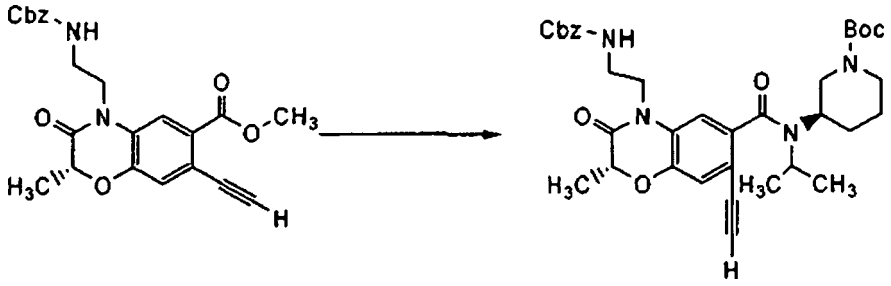
使用參考例176之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 647 (M^++1, 22%)。

參考例187

(3R)-3-[{[(2R)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基}-7-乙炔基-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化331]



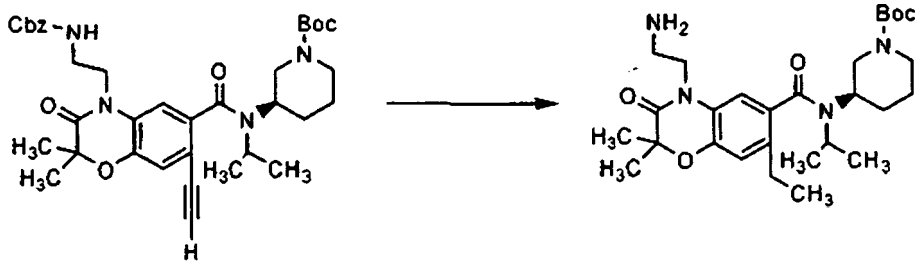
使用參考例177之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(610 mg)。

MS (ESI+) 633 (M^++1, 19%)。

參考例188

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-乙基-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化332]



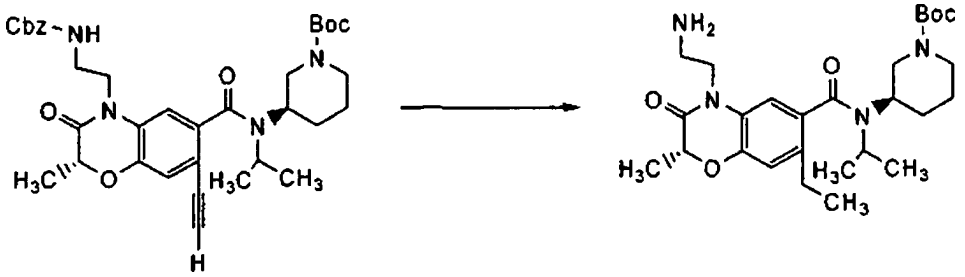
使用參考例186之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物(430 mg)。

MS (ESI+) 517 (M^++1, 97%)。

參考例189

(3R)-3-[{[(2R)-4-(2-胺基乙基)-7-乙基-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化333]



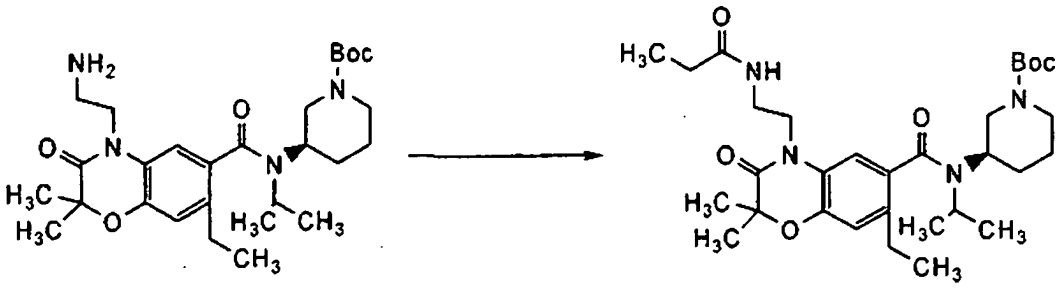
使用參考例187之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物(485 mg)。

MS (ESI+) 503 (M^++1, 73%)。

參考例190

(3R)-3-[({7-乙基-2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙基胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化334]



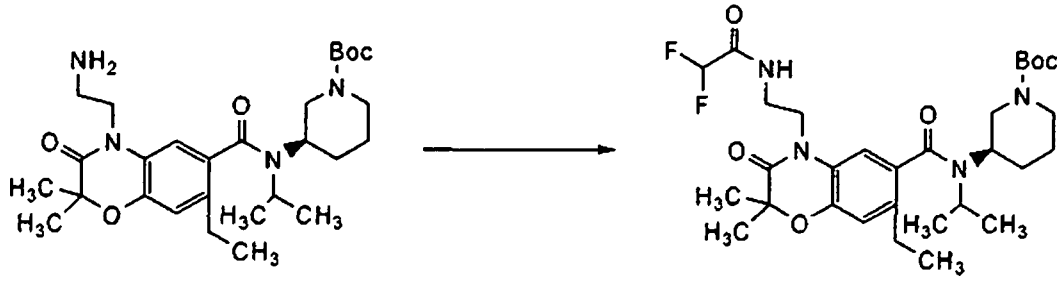
使用參考例188之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(180 mg)。

MS (ESI+) 573 (M^++1, 44%)。

參考例191

(3R)-3-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-7-乙基-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化335]



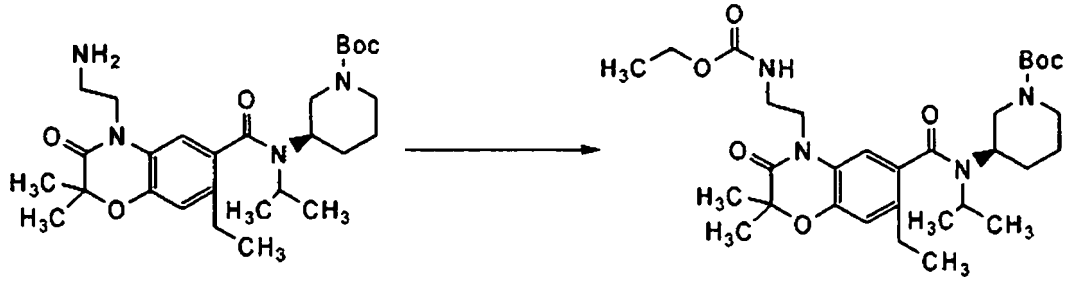
使用參考例188之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物(180 mg)。

MS (ESI+) 595 (M^++1, 39%)。

參考例192

(3R)-3-[[(4-{2-[(乙氧基羰基)胺基]乙基}-7-乙基-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化336]



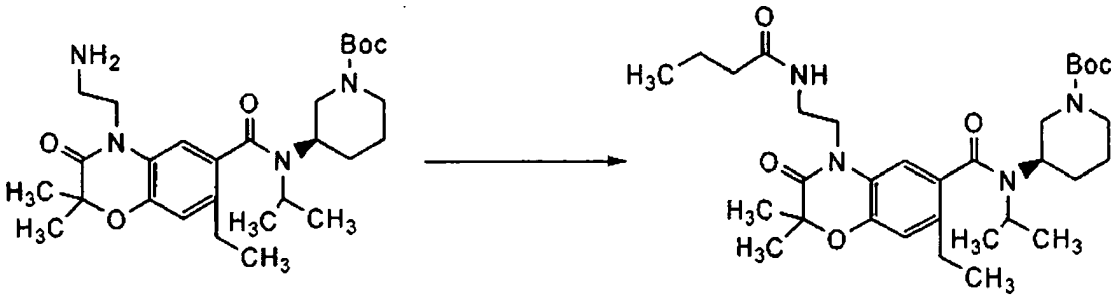
使用參考例188之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(210 mg)。

MS (ESI+) 589 (M^++1, 41%)。

參考例193

(3R)-3-[({4-[2-(丁醯胺基)乙基]-7-乙基-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化337]



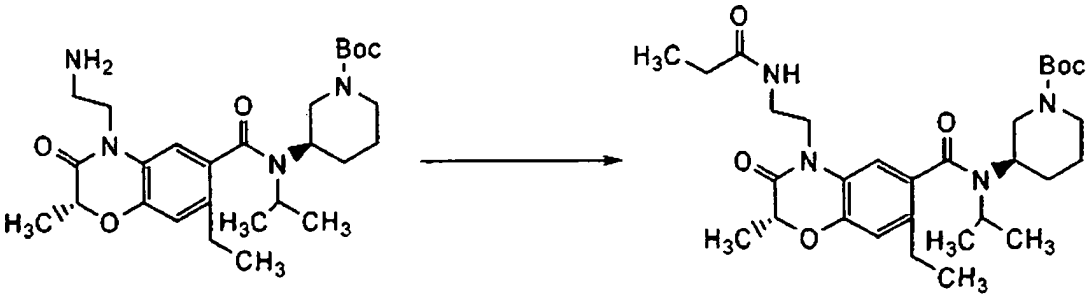
使用參考例188之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(210 mg)。

MS (ESI+) 587 (M^++1, 40%)。

參考例194

(3R)-3-[({(2R)-7-乙基-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙基胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化338]



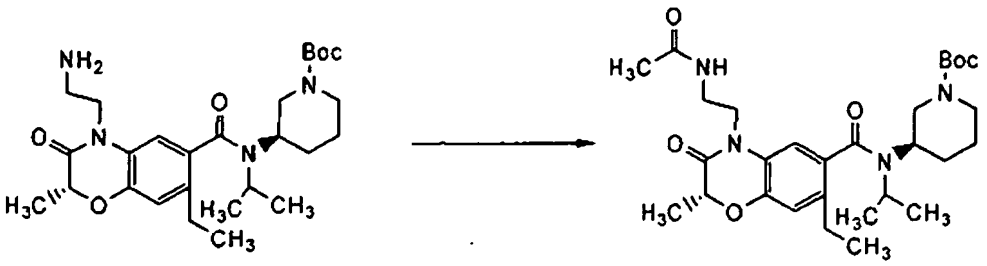
使用參考例189之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(120 mg)。

MS (ESI+) 559 (M^++1, 21%)。

參考例195

(3R)-3-[({(2R)-4-[2-(乙醯基胺基)乙基]-7-乙基-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化339]



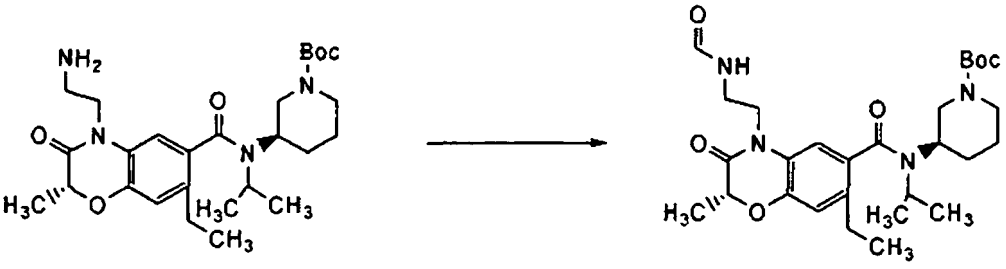
使用參考例189之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(120 mg)。

MS (ESI+) 545 (M^++1, 16%)

參考例196

(3R)-3-[({(2R)-7-乙基-4-[2-(甲醯胺基)乙基]-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化340]



將參考例189之化合物(150 mg)溶解於二氯甲烷(5 ml)中，於冰浴冷卻下添加藉由預先將乙酸酐(91 mg)與甲酸(82 mg)於45℃下攪拌1小時而製備的溶液。其後，於室溫

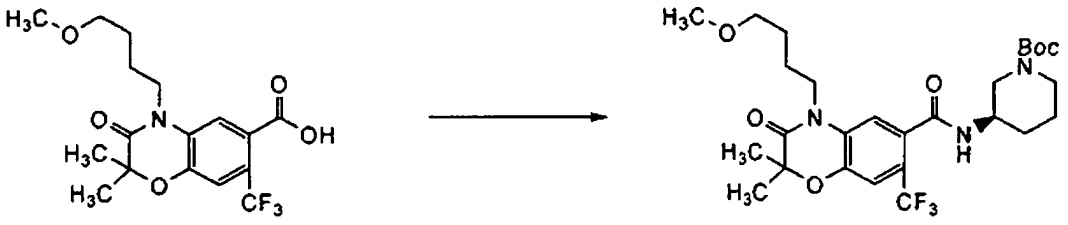
下攪拌6小時。向反應混合物中添加碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。利用硫酸鎂對有機層進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇=30：1→15：1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得作為非晶質狀物之標題化合物(110 mg)。

MS (ESI+) 531 (M^++1, 22%)。

參考例197

(3R)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化341]



將4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸(100 mg)溶解於二甲基甲醯胺(2 ml)中，添加1-羥基苯并三唑(61.1 mg)、1-乙基-3-(二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺 鹽酸鹽(76.5 mg)、三乙胺(55.6 μl)、(3R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(64.0 mg)，於室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用5%硫酸氫鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行

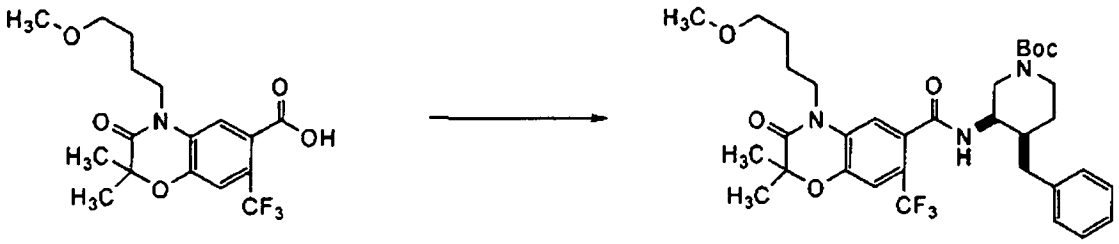
純化，藉此獲得作為白色固體之標題化合物(1136 mg)。

MS (ESI+) 558 (M^++1, 100%)。

參考例198

(rac.)-(3R,4R)-4-苄基-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化342]



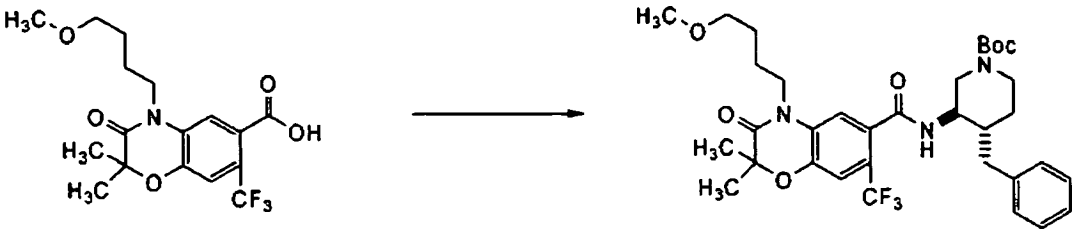
使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸、(rac.)-(3R,4R)-3-胺基-4-苄基哌啶-1-甲酸第三丁酯(US2005/182095)，依據參考例197之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 648 (M^++1, 100%)。

參考例199

(rac.)-(3R,4S)-4-苄基-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化343]



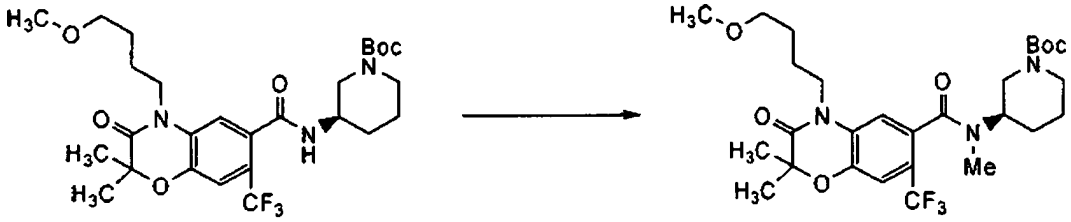
使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸、(rac.)-(3R,4S)-3-胺基-4-苄基哌啶-1-甲酸第三丁酯(US2005/182095)，依據參考例197之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 648 (M^++1, 100%)。

參考例200

(3R)-3-[{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(甲基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化344]



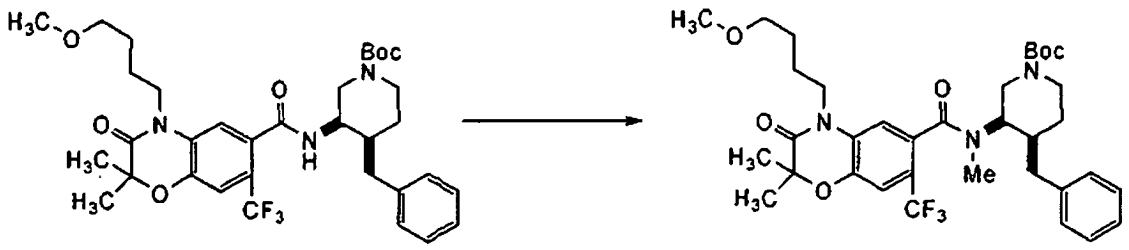
將參考例197之化合物(71.6 mg)溶解於二甲基甲醯胺(2 ml)中，於0℃下添加氫化鈉(15.4 mg)進行攪拌。5分鐘後，添加碘甲烷(23.9 μl)於室溫下攪拌4小時。向反應混合物中添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和氯化銨水溶液將有機層清洗2次，再利用飽和食鹽水進行清洗。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色油狀化合物之標題化合物(53.9 mg)。

MS (ESI+) 572 (M^++1, 100%)。

參考例201

(rac.)-(3R,4R)-4-苄基-3-[{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(甲基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化345]



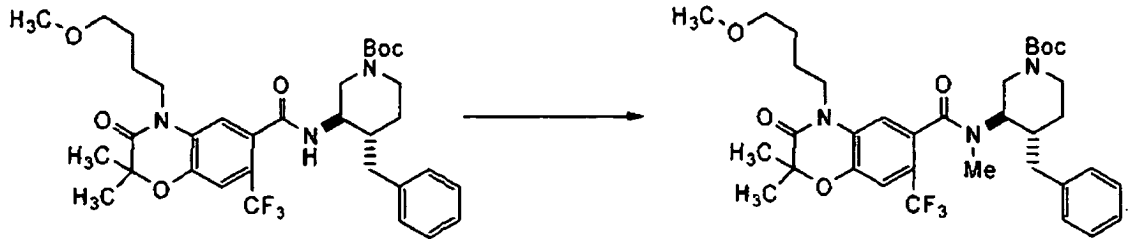
使用參考例198之化合物，依據參考例200之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 662 (M^++1, 100%)。

參考例202

(rac.)-(3R,4S)-4-苄基-3-[{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(甲基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化346]



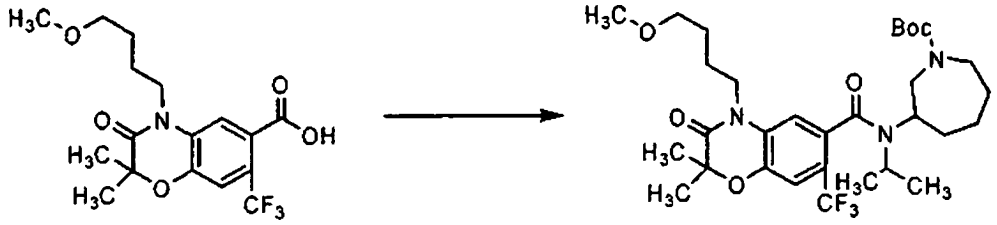
使用參考例199之化合物，依據參考例200之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 662 (M^++1, 100%)。

參考例203

3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯

[化347]



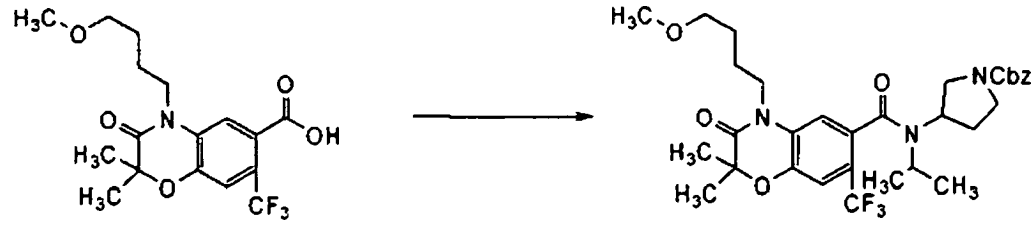
使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸與3-(異丙基胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 614 (M^++1, 100%)。

參考例204

3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)吡咯啶-1-甲酸苄酯

[化348]



使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸與3-(異丙基胺基)吡咯啶-1-甲酸苄酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合

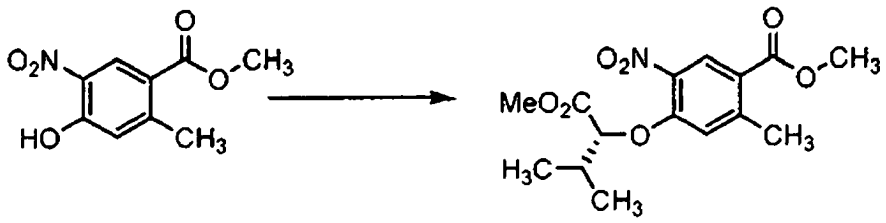
物。

MS (ESI+) 620 (M^++1, 100%)。

參考例205

4-{[(1R)-1-(甲氧基羰基)-2-甲基丙基]氧基}-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[化349]



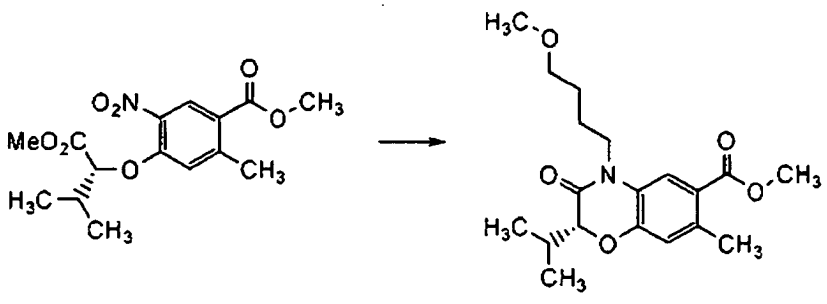
使用4-羥基-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯，依據參考例26之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 326 (M^++1, 65%)。

參考例206

(2R)-2-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化350]



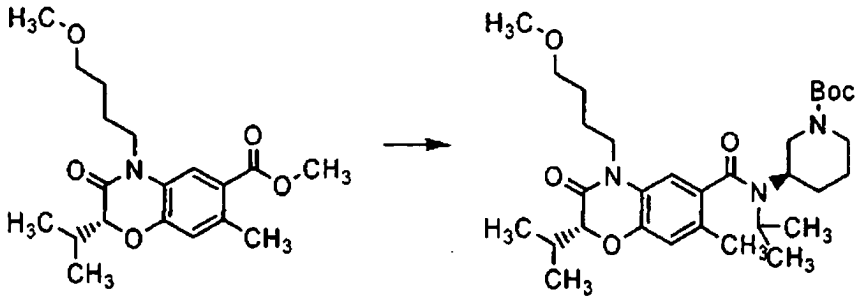
使用參考例205之化合物，依據參考例17之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 350 (M^++1, 100%)。

參考例207

(3R)-3-(異丁基{[(2R)-2-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化351]



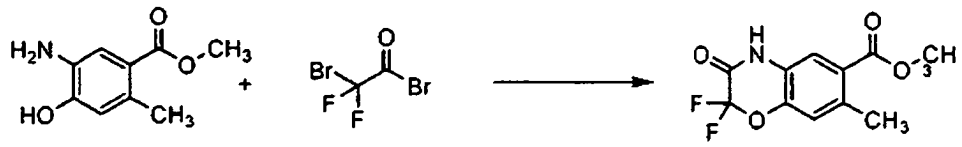
使用參考例206之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 560 (M^++1, 30%)。

參考例208

2,2-二氟-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁哄-6-甲酸甲酯

[化352]



使用參考例54之化合物與溴二氟乙醯溴，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

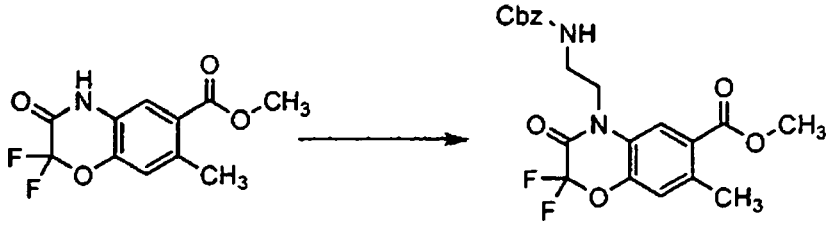
MS (ESI+) 258 (M^++1, 100%)。

參考例209

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二氟-7-甲基-3-側

氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化353]



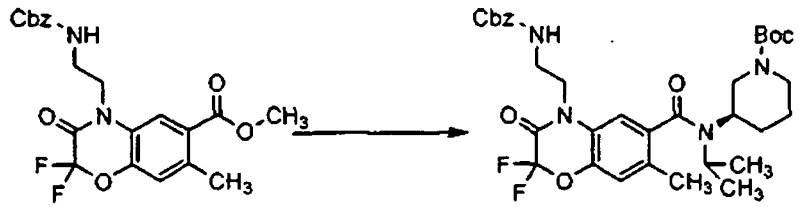
使用參考例208之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 435 (M^++1, 26%)。

參考例210

3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二氟-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化354]



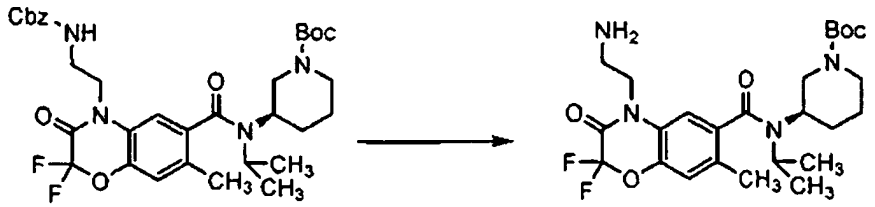
使用參考例209之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 645 (M^++1, 28%)。

參考例211

3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二氟-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化355]



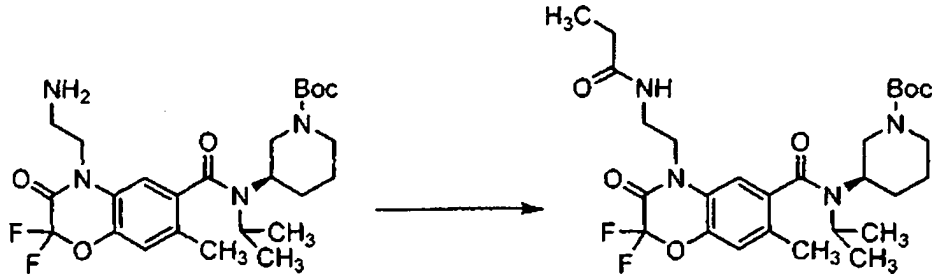
使用參考例210之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 511 (M^++1, 34%)。

參考例212

3-[({2,2-二氟-7-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化356]



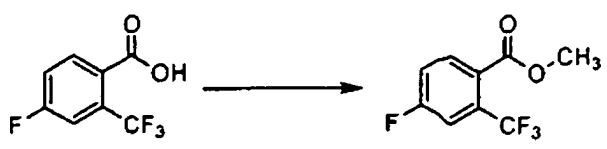
使用參考例211之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 567 (M^++1, 13%)。

參考例213

4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化357]



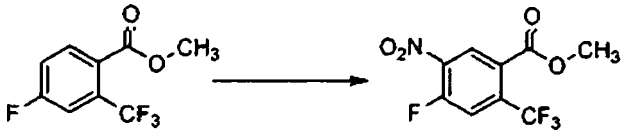
使用4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸，依據參考例51之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 223 (M^++1, 100%)。

參考例214

4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化358]



將4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(8.31 g)溶解於濃硫酸(8.5 ml)中，於冰浴冷卻下滴加發煙硝酸(15.7 ml)，於室溫下攪拌30分鐘。其後，升溫至45℃並進行加熱攪拌。10小時後，將反應溶液緩慢滴加至冰水(50 ml)中，添加乙酸乙酯(50 ml)並攪拌30分鐘。利用乙酸乙酯進行萃取，依序利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=6/1、4/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色液體之標題化合物(1.98 g)。

MS (ESI+) 268 (M^++1, 100%)。

參考例215

(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸苄酯

[化359]

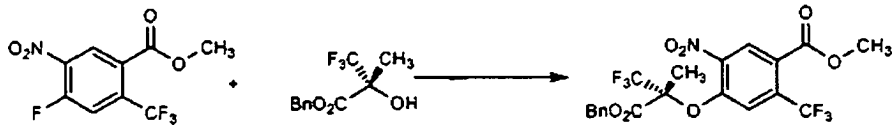
將(S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(1.00 g)溶解於四氫呋喃(10.0 ml)中，於冰浴冷卻下依序添加六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三(N-吡咯啶基)鏻(3.64 g)、三乙胺(1.80 ml)並於室溫下加熱攪拌。10小時後，於冰浴冷卻下向反應溶液中添加1 N之鹽酸水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取。依序利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、5/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色液體之標題化合物(1.10 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.27 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 1.61 (s, 3H)。

參考例216

4-{(1R)-1-[(苄基氧基)羰基]-2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基}-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化360]



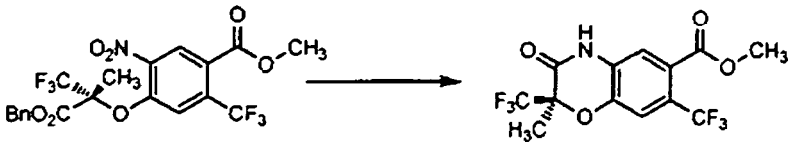
使用參考例214與參考例215之化合物，依據參考例22之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 496 (M^++1, 8%)。

參考例217

(2R)-2-甲基-3-側氧基-2,7-雙(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯

[化361]



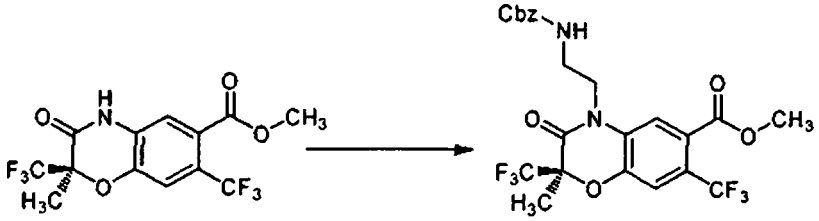
使用參考例216之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI-) 356 (M^+-1, 100%)。

參考例218

(2R)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2,7-雙(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化362]



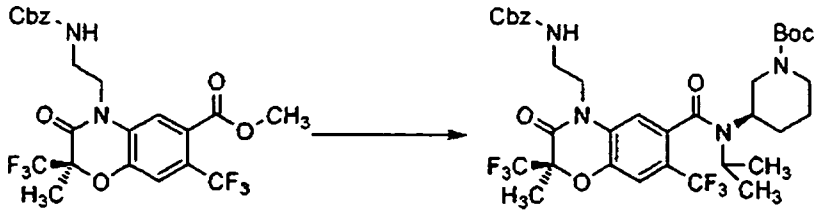
使用參考例217之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 535 (M^++1, 60%)。

參考例219

3-[{[(2R)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2,7-雙(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化363]



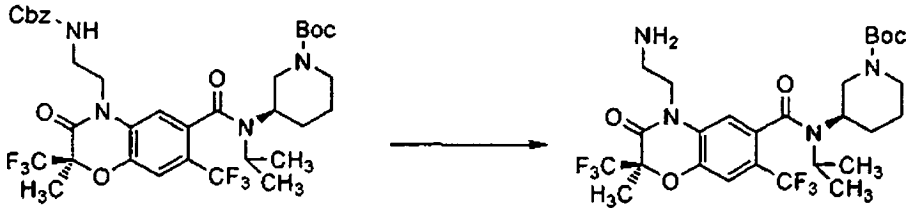
使用參考例218之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 745 (M^++1, 22%)。

參考例220

3-[{[(2R)-4-(2-胺基乙基)-2-甲基-3-側氧基-2,7-雙(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化364]



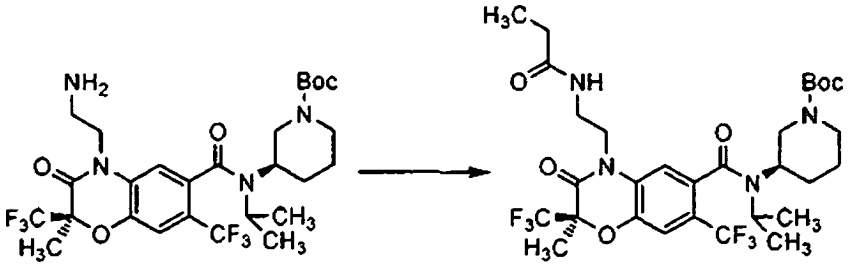
使用參考例219之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 611 (M^++1, 100%)。

參考例221

3-(異丙基{[(2R)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,7-雙(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化365]



使用參考例220之化合物，依據參考例132之合成方法獲

得標題化合物。

MS (ESI+) 667 (M^++1, 68%)。

參考例222

(2R)-2-羥基-3-(4-甲氧基苯基)丙酸乙酯

[化366]

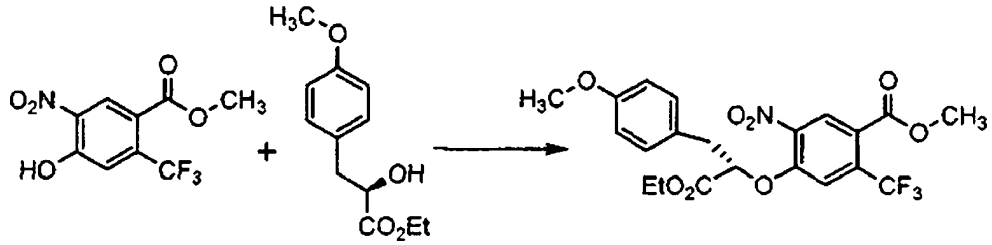
將可獲得之O-甲基-D-酪胺酸(5.00 g)溶解於1,4-二噁烷(62.5 ml)中，於冰浴冷卻下依序滴加硫酸水溶液(5.4 g/17.5 ml水)、亞硝酸鈉水溶液(6.3 g/15.0 ml水)並於室溫下攪拌。10小時後，向反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸氫鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。充分乾燥後，將殘渣溶解於乙醇(50 ml)中，添加濃硫酸(200 μL)進行加熱回流。15小時後，將反應溶液滴加至冰水(50 ml)中，添加乙酸乙酯(50 ml)進行萃取。依序利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色液體之標題化合物(3.40 g)。

MS (ESI+) 225 (M^++1, 33%)。

參考例223

4-[(1S)-2-(苄基氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基乙氧基]-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化367]



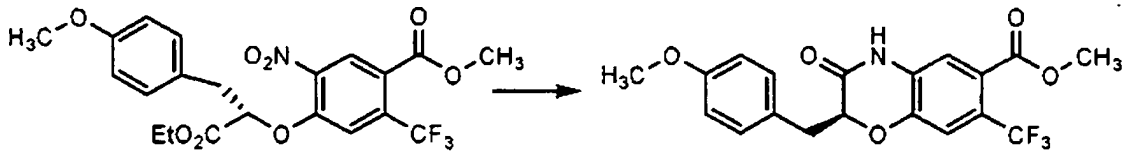
使用參考例52之化合物，依據參考例26之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 472 (M^++1, 47%)。

參考例224

(2S)-2-(4-甲氧基苄基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化368]



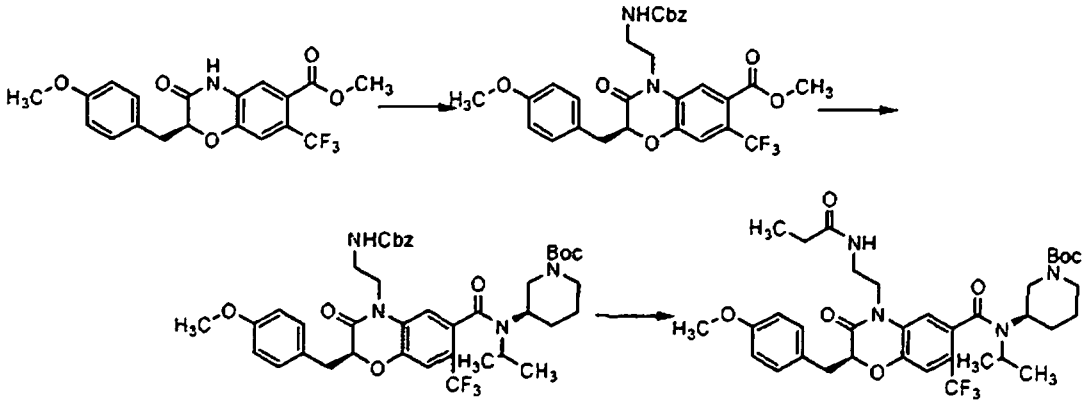
使用參考例223之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 396 (M^++1, 100%)。

參考例225

3-(異丙基{[(2S)-2-(4-甲氧基苄基)-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化369]



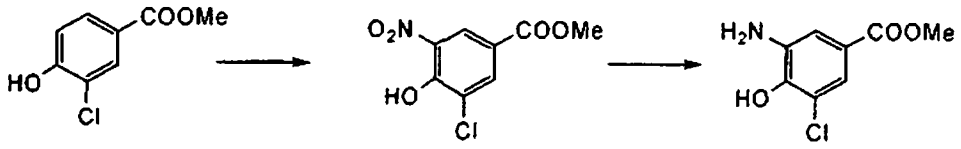
使用參考例224之化合物，依據參考例137之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 705 (M^++1, 15%)。

參考例226

3-胺基-5-氯-4-羥基苯甲酸甲酯

[化370]



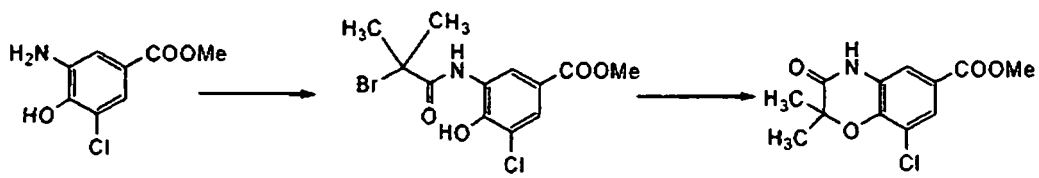
使用3-氯-4-羥基苯甲酸甲酯，依據參考例53之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 202 (M^++1, 100%)。

參考例227

8-氯-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化371]



使用參考例226之化合物，依據參考例55之合成方法獲

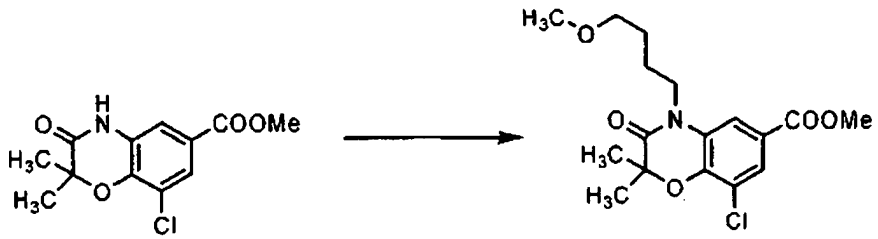
得標題化合物。

MS (ESI+) 270 (M^++1, 100%)。

參考例228

8-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化372]



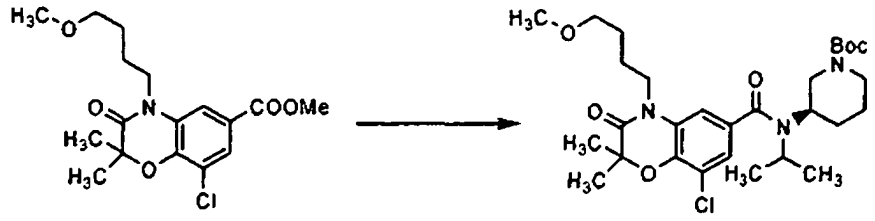
使用參考例227之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 356 (M^++1, 100%)。

參考例229

(3R)-3-[{[8-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化373]



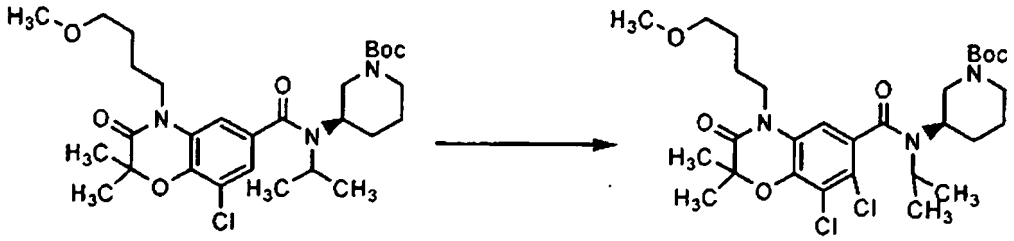
使用參考例228之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 566 (M^++1, 100%)。

參考例230

(3R)-3-[{[7,8-二氯-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化374]



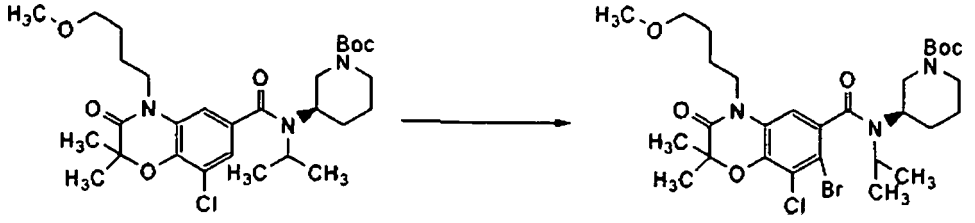
使用參考例229之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 600 (M^++1, 100%)。

參考例231

(3R)-3-[{[7-溴-8-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化375]



使用參考例230之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 644 (M^++1, 100%)。

參考例232

2-胺基-4-溴-6-氟苯酚

[化376]

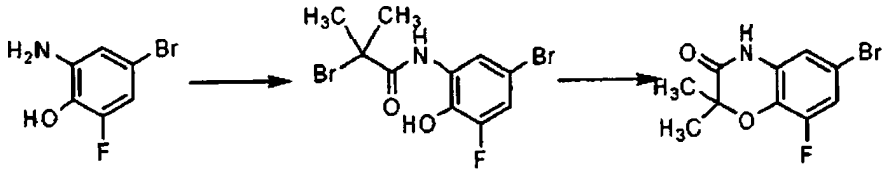
使用4-溴-2-氟-6-硝基苯酚，依據參考例53之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 205 (M^++1, 100%)。

參考例233

6-溴-8-氟-2,2-二甲基-2H-1,4-苯并噁啡-3(4H)-酮

[化377]



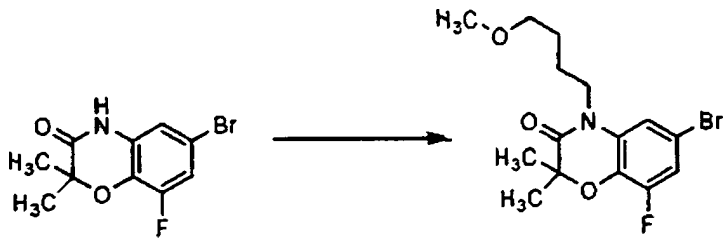
使用參考例232之化合物，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 273 (M^++1, 100%)。

參考例234

6-溴-8-氟-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-2H-1,4-苯并噁啡-3(4H)-酮

[化378]



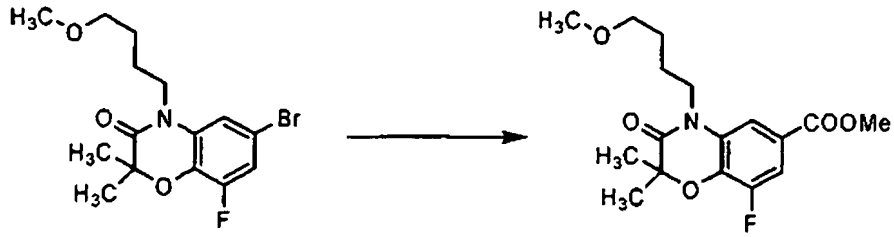
使用參考例233之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 360 (M^++1, 100%)。

參考例235

8-氟-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化379]



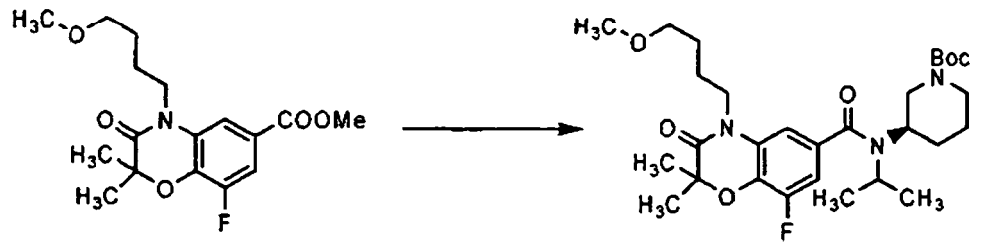
使用參考例234之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 340 (M^++1, 100%)。

參考例236

(3R)-3-[{[8-氟-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化380]



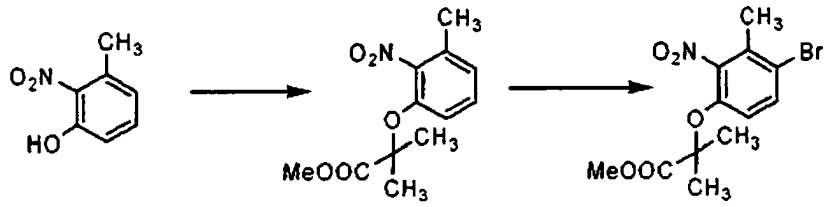
使用參考例235之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 550 (M^++1, 100%)。

參考例237

2-(4-溴-3-甲基-2-硝基苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯

[化381]



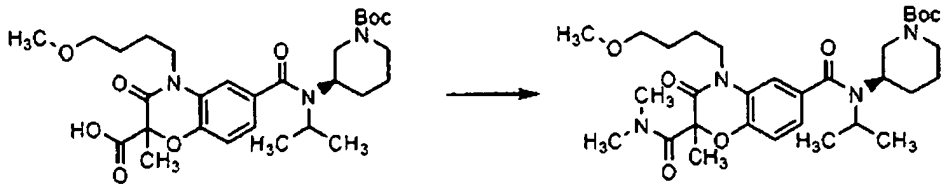
使用3-甲基-2-硝基苯酚，依據參考例1及參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 332 (M^++1, 100%)。

參考例238

(3R)-3-[{[2-[(二甲基胺基)羰基]-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化382]



使用參考例34之化合物，依據參考例197之合成方法獲得標題化合物。

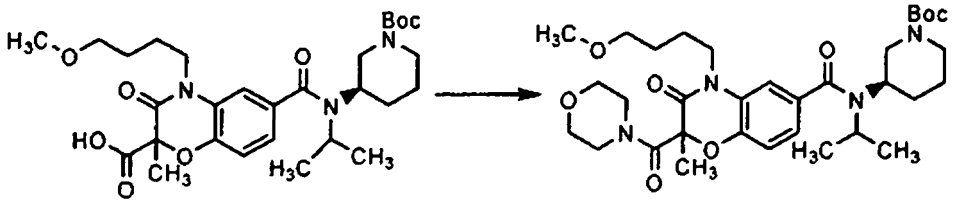
MS (ESI+) 589 (M^++1, 34%)。

參考例239

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-2-(嗎啉-4-基羰基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)

哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化383]



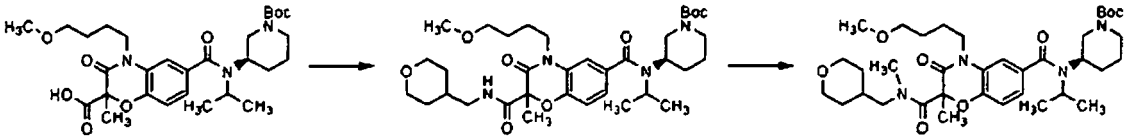
使用參考例34之化合物，依據參考例197之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 631 (M^++1, 32%)。

參考例240

(3R)-3-{異丙基[(4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-2-{[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]羰基}-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化384]



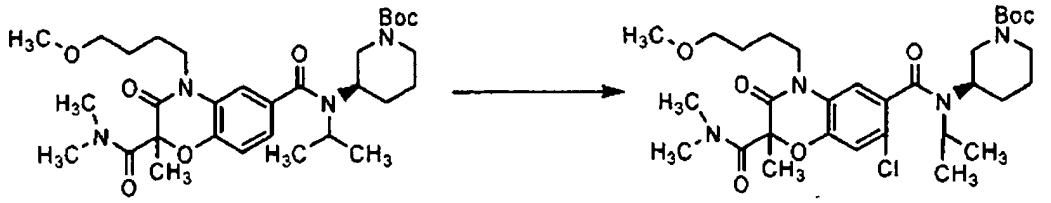
使用參考例34之化合物，依據參考例197及參考例200之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 673 (M^++1, 32%)。

參考例241

(3R)-3-[{[7-氯-2-[(二甲基胺基)羰基]-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化385]



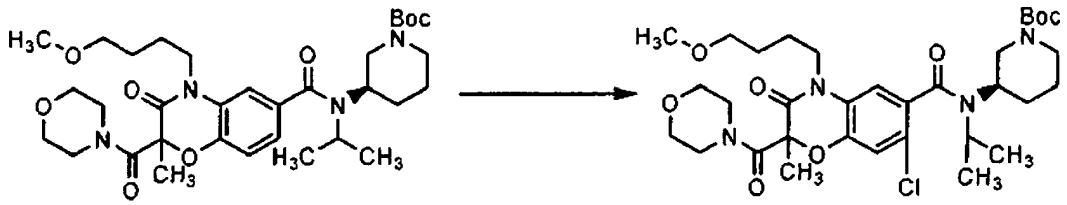
使用參考例238之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 623 (M^++1, 35%)。

參考例242

(3R)-3-[{[7-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-2-(嗎啉-4-基羰基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化386]



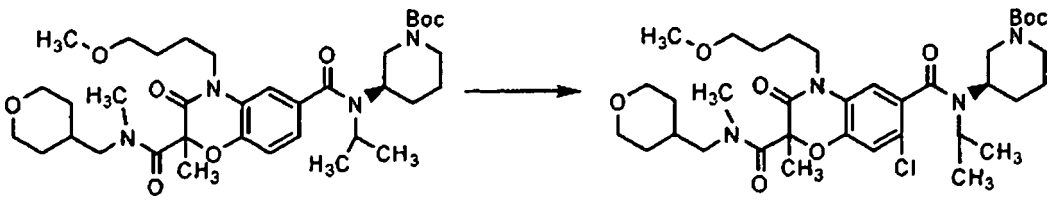
使用參考例239之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 665 (M^++1, 40%)。

參考例243

(3R)-3-[[(7-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-2-{[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]羰基}-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化387]



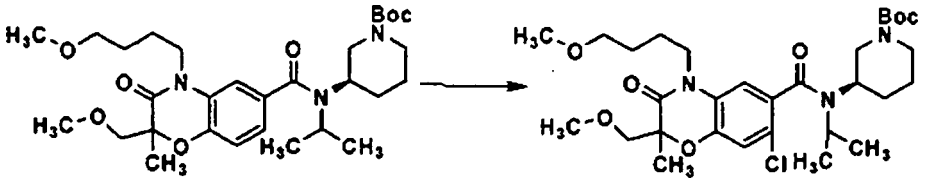
使用參考例240之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 707 (M^++1, 39%)。

參考例244

(3R)-3-[{[7-氯-4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化388]



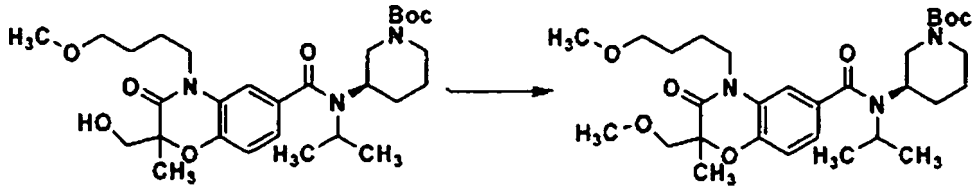
使用參考例245之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 596 (M^++1, 33%)。

參考例245

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化389]



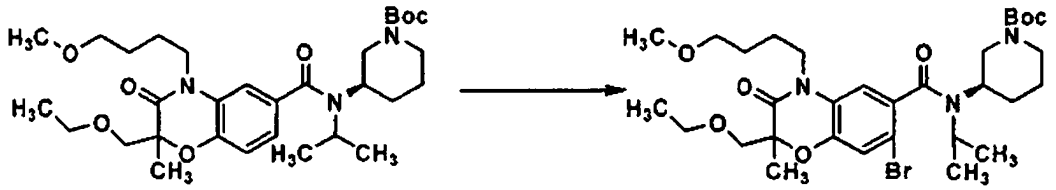
使用參考例35之化合物，依據參考例36之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 562 (M^++1, 42%)。

參考例246

(3R)-3-[{[7-溴-2-(乙氧基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化390]



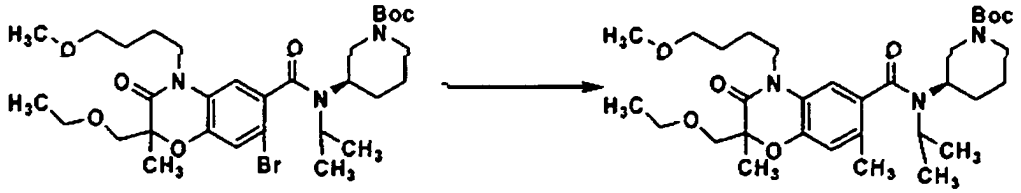
使用參考例36之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 654 (M^++1, 43%)。

參考例247

(3R)-3-[{[2-(乙氧基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化391]



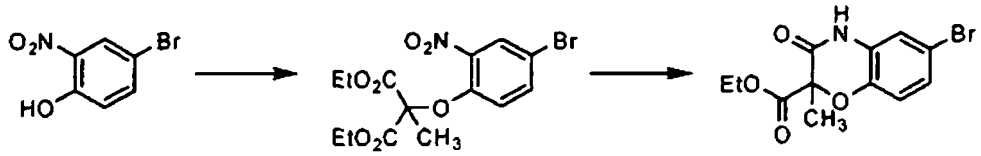
使用參考例246之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 590 (M^++1, 43%)。

參考例248

6-溴-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯

[化392]



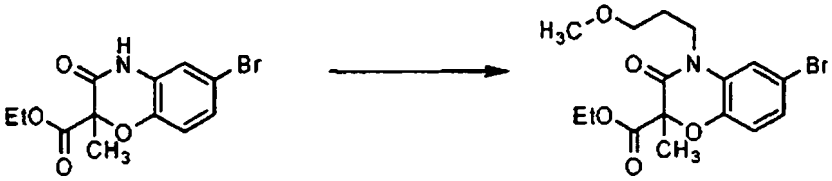
使用4-溴-2-硝基苯酚，依據參考例33之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 313 (M^++1, 76%)。

參考例249

6-溴-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯

[化393]



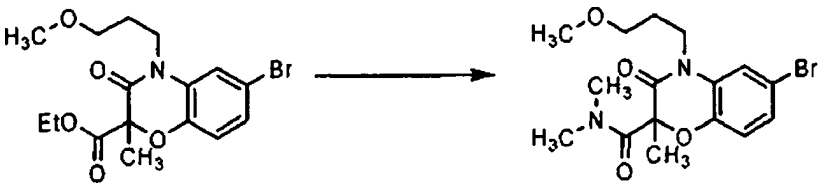
使用參考例248之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 386 (M^++1, 87%)。

參考例250

6-溴-4-(3-甲氧基丙基)-N,N,2-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲醯胺

[化394]



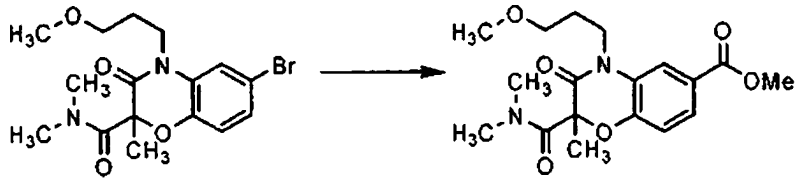
使用參考例249之化合物，依據參考例34及參考例197之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 385 (M^++1, 72%)。

參考例251

2-[(二甲基胺基)羰基]-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化395]



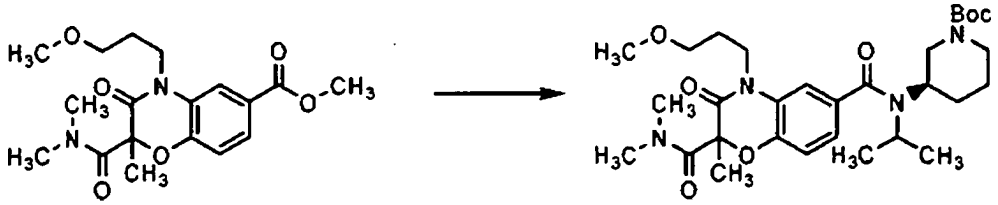
使用參考例250之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 365 (M^++1, 76%)。

參考例252

(3R)-3-[{[2-[(二甲基胺基)羰基]-4-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化396]



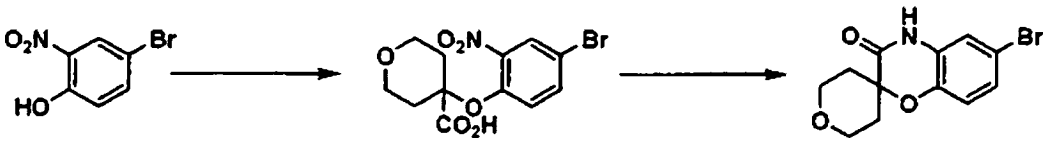
使用參考例251之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 575 (M^++1, 38%)。

參考例253

6-溴-2',3',5',6'-四氫螺[1,4-苯并噁吩-2,4'-吡喃]-3(4H)-酮

[化397]



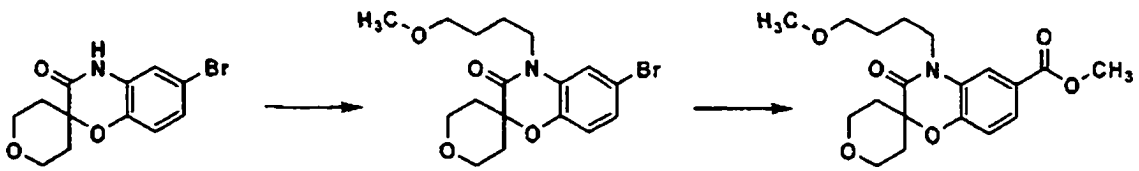
向4-溴-2-硝基苯酚(5.0 g)之四氫呋喃(80 ml)溶液中添加氫氧化鈉粉末(7.8 g)，於室溫下攪拌15分鐘後，添加四氫-4H-吡喃-4-酮(180 ml)。於冰浴冷卻下，滴加氯仿(7.3 ml)，攪拌1小時後，於室溫下徹夜攪拌。向反應混合物中添加2 N之鹽酸，利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。使用所獲得之殘渣，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物(1.6 g)。

MS (ESI+) 298 (M^++1, 85%)。

參考例254

4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁吩-2,4'-吡喃]-6-甲酸甲酯

[化398]



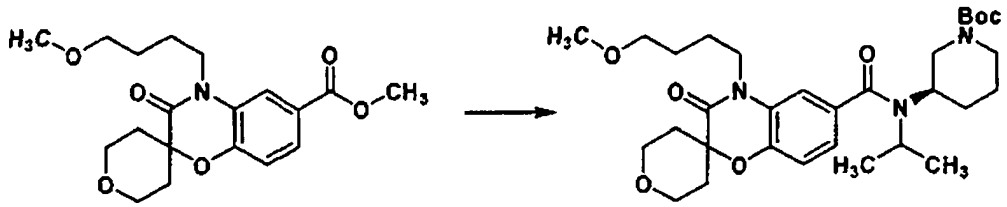
使用參考例253之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 364 (M^++1, 86%)。

參考例255

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呫-2,4'-吡喃]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化399]



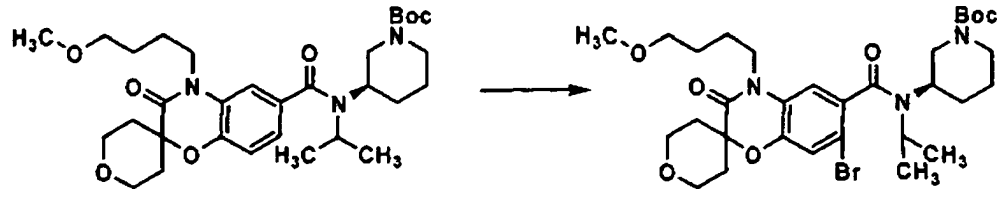
使用參考例254之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 574 (M^++1, 34%)。

參考例256

(3R)-3-[{[7-溴-4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呫-2,4'-吡喃]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化400]



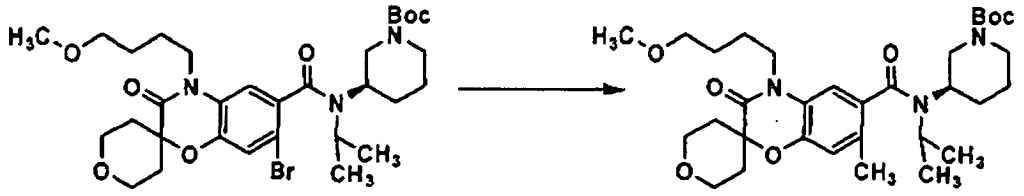
使用參考例255之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 652 (M^++1, 33%)。

參考例257

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-7-甲基-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呯-2,4'-吡喃]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化401]



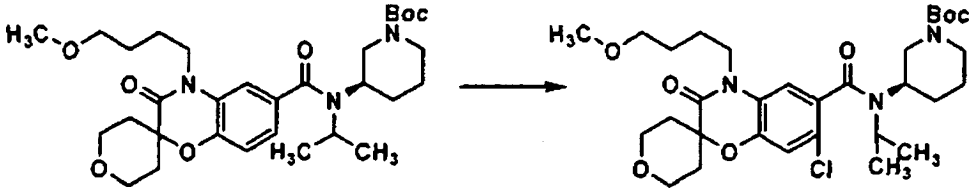
使用參考例256之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 588 (M^++1, 100%)。

參考例258

(3R)-3-[{[7-氯-4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呯-2,4'-吡喃]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化402]



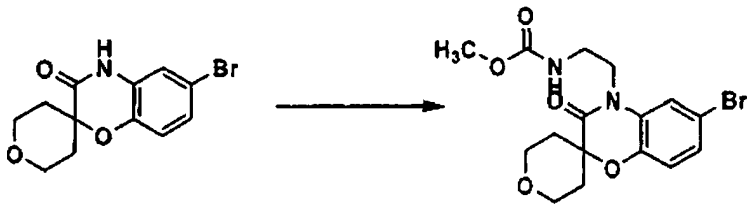
使用參考例255之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 608 (M^++1, 100%)。

參考例259

[2-(6-溴-3-側氧基-2',3',5',6'-四氫螺[1,4-苯并噁呫-2,4'-吡喃]-4(3H)-基)乙基]胺基甲酸甲酯

[化403]



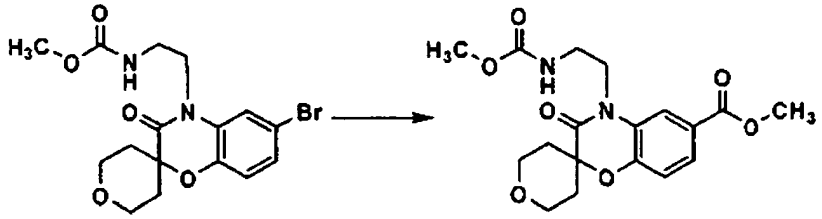
使用參考例253之化合物，依據參考例162之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 399 (M^++1, 65%)。

參考例260

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呫-2,4'-吡喃]-6-甲酸甲酯

[化404]



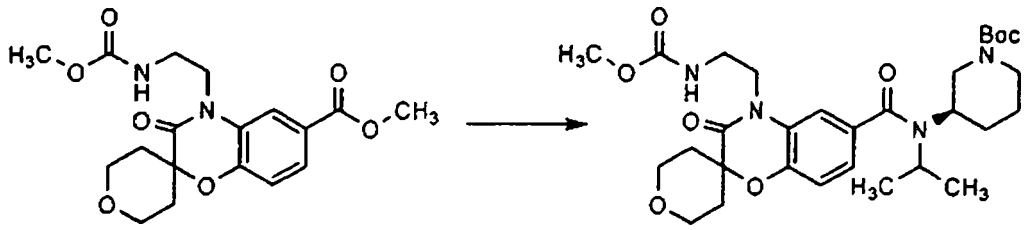
使用參考例259之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 379 (M^++1, 67%)。

參考例261

(3R)-3-{異丙基[(4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呫-2,4'-吡喃]-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化405]



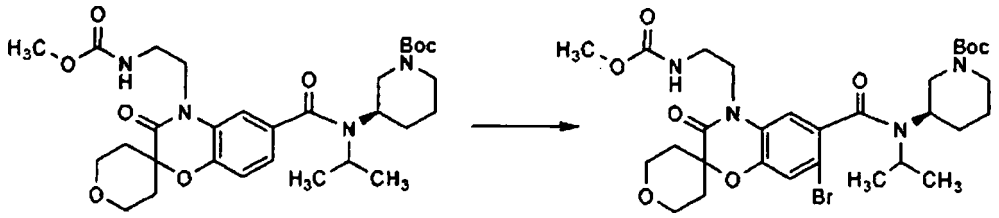
使用參考例260之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 589 (M^++1, 33%)。

參考例262

(3R)-3-[[(7-溴-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呯-2,4'-吡喃]-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化406]



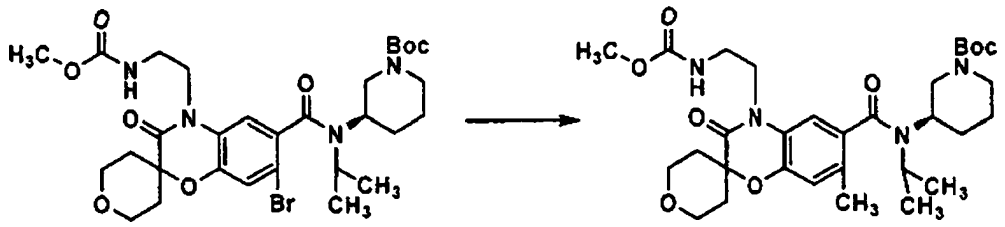
使用參考例261之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 667 (M^++1, 42%)。

參考例263

(3R)-3-{異丙基[(4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-7-甲基-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呯-2,4'-吡喃]-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化407]



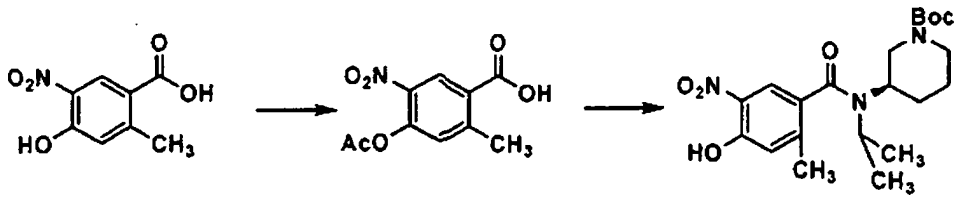
使用參考例262之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 603 (M^++1, 46%)。

參考例264

(3R)-3-[(4-乙醯氧基-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基〕哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化408]



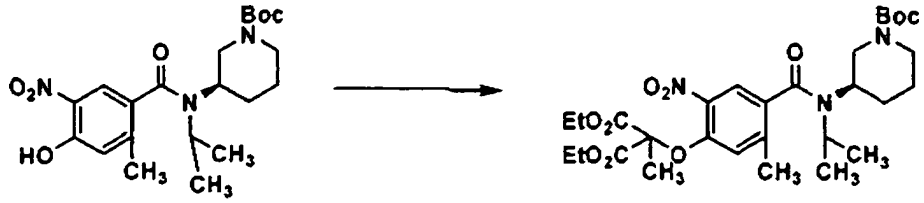
使用4-羥基-2-甲基-5-硝基苯甲酸，依據參考例31之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 422 (M^++1, 12%)。

參考例265

(4-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-5-甲基-2-硝基苯氧基)(甲基)丙二酸二乙酯

[化409]



使用參考例264之化合物，依據參考例32之合成方法獲

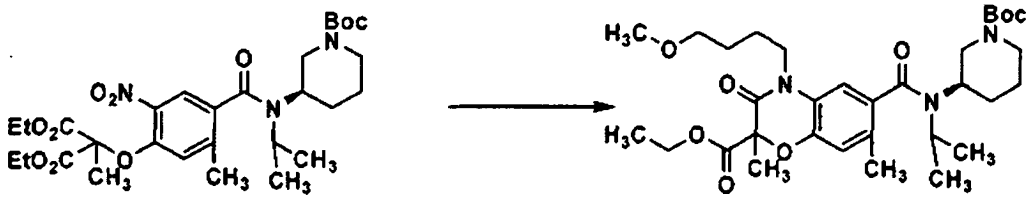
得標題化合物。

MS (ESI+) 594 (M^++1, 25%)。

參考例266

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯

[化410]



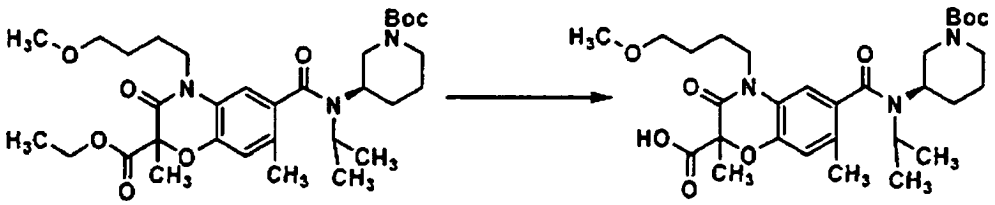
使用參考例265之化合物，依據參考例33之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 604 (M^++1, 32%)。

參考例267

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸

[化411]



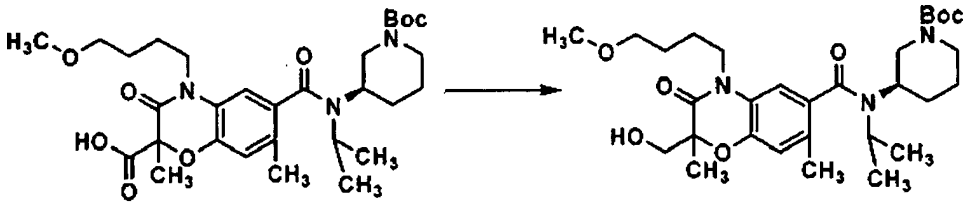
使用參考例266之化合物，依據參考例34之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 576 (M^++1, 46%)。

參考例268

(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化412]



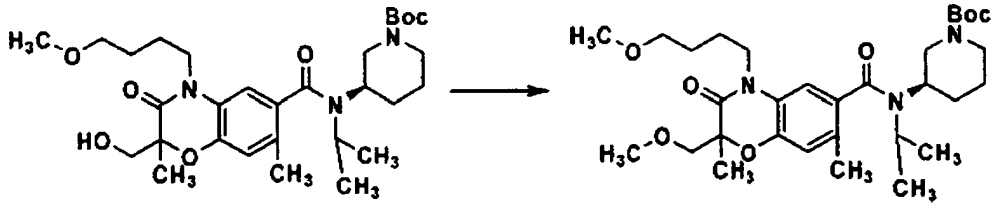
使用參考例267之化合物，依據參考例35之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 562 (M^++1, 43%)。

參考例269

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化413]



使用參考例268之化合物，依據參考例36之合成方法獲得標題化合物。

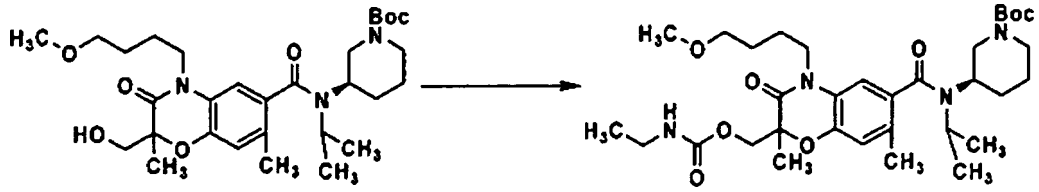
MS (ESI+) 576 (M^++1, 28%)。

參考例270

(3R)-3-[{[2-({[(乙基胺基)羰基]氧基}甲基)-4-(4-甲氧基丁

基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化414]



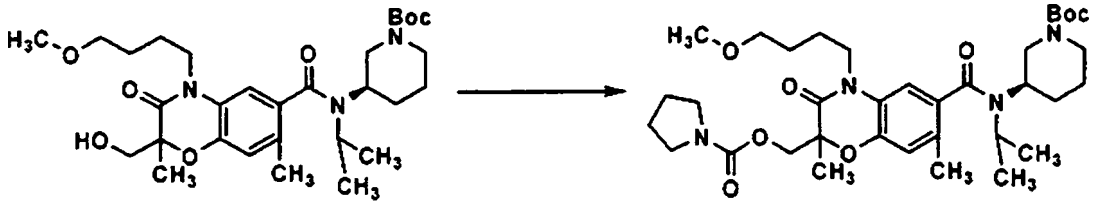
向(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(66 mg)之四氫呋喃(1 ml)溶液中添加異氰酸乙酯(83 mg)，於60℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫，進行減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(65 mg)。

MS (ESI+) 633 (M^++1, 29%)。

參考例271

(3R)-3-{異丙基[(4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-{[(吡咯啶-1-基羰基)氧基]甲基}-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化415]



向(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙

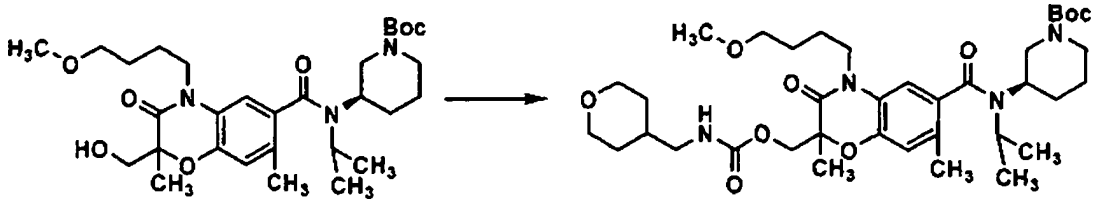
基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(60 mg)、N,N'-羰基二咪唑(20 mg)之四氫呋喃(1 ml)溶液中添加二異丙基乙基胺(95 μl)，於室溫下攪拌1小時。向反應混合物中添加吡咯啶(10 μl)，於室溫下徹夜攪拌。向反應混合物中添加水，利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(59 mg)。

MS (ESI+) 659 (M^++1, 31%)。

參考例272

(3R)-3-[異丙基({4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-[({[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]羰基}氧基)甲基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化416]



使用參考例268之化合物，依據參考例271之合成方法獲得標題化合物。

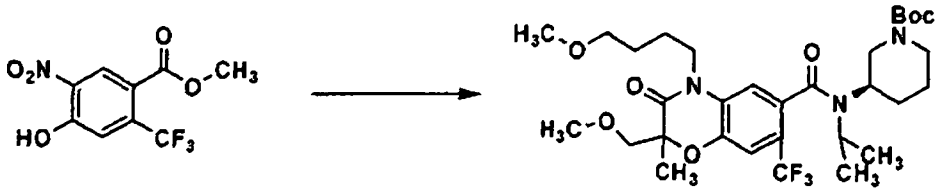
MS (ESI+) 703 (M^++1, 28%)。

參考例273

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-

基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化417]



使用參考例52之化合物，依據參考例36之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 630 (M^++1, 30%)。

參考例274

2-溴-5-(甲氧基甲氧基)苯甲醛

[化418]

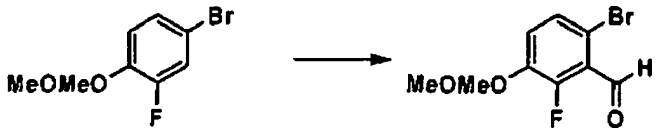
向2-溴-5-羥基苯甲醛(4.4 g)之四氫呋喃(100 ml)溶液中添加氫化鈉(1.2 g)與氯甲基甲基醚(2.1 ml)，於室溫下徹夜攪拌。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(1.84 g)。

MS (ESI+) 265 (M^++1, 31%)。

參考例275

6-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醛

[化419]



將二異丙基胺(364 μl)之四氫呋喃(1 ml)溶液冷卻至-78℃，滴加N-丁基鋰(0.86 ml、2.77 M之己烷溶液)後，於0℃下攪拌10分鐘。將反應混合液冷卻至-78℃，滴加1-溴-3-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯(470 mg)之四氫呋喃(1 ml)溶液並攪拌30分鐘後，滴加N,N-二甲基甲醯胺(210 μl)，於室溫下攪拌1小時。向反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(48 mg)。

MS (ESI+) 265 (M^++1, 35%)。

參考例276

1-溴-2-(二氟甲基)-4-(甲氧基甲氧基)苯

[化420]

於冰浴冷卻下，向2-溴-5-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(450 mg)之二氯甲烷(5 ml)溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(485 μl)，於室溫下徹夜攪拌。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣

進行純化，藉此獲得標題化合物(370 mg)。

MS (ESI+) 265 (M^++1, 78%)。

參考例277

1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯

[化421]

使用參考例275之化合物，依據參考例276之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 265 (M^++1, 89%)。

參考例278

2-(二氟甲基)-4-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯

[化422]

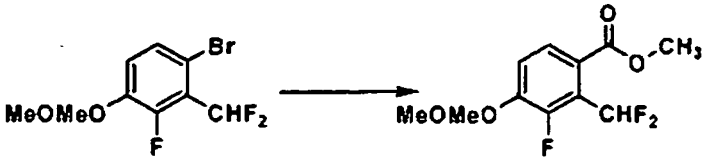
使用參考例276之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 247 (M^++1, 79%)。

參考例279

2-(二氟甲基)-3-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯

[化423]



使用參考例277之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 265 (M^++1, 78%)。

參考例280

2-(二氟甲基)-4-羥基苯甲酸甲酯

[化424]

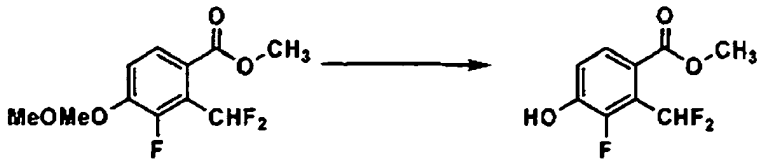
向2-(二氟甲基)-4-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(720 mg)中添加2 N之鹽酸(6 ml)與乙醇(6 ml)，於80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，添加水並利用乙酸乙酯進行萃取，添加飽和食鹽水，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(500 mg)。

MS (ESI+) 203 (M^++1, 22%)。

參考例281

2-(二氟甲基)-3-氟-4-羥基苯甲酸甲酯

[化425]



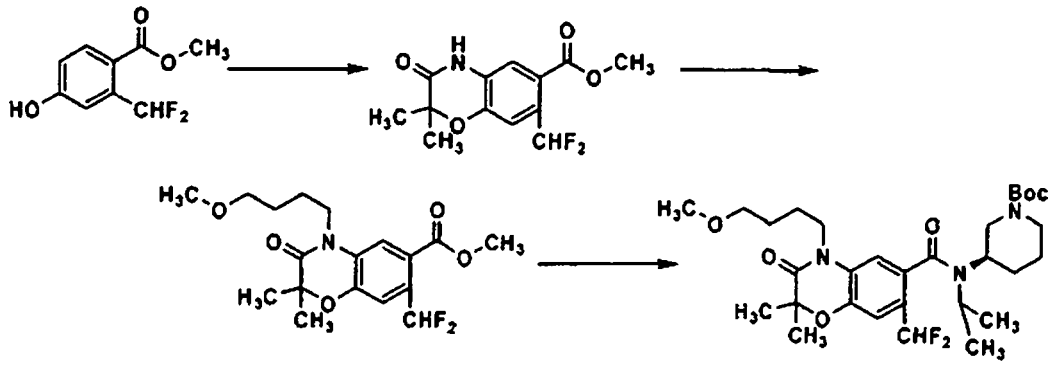
使用參考例279之化合物，依據參考例280之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 221 (M^++1, 18%)。

參考例282

(3R)-3-[{[7-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化426]



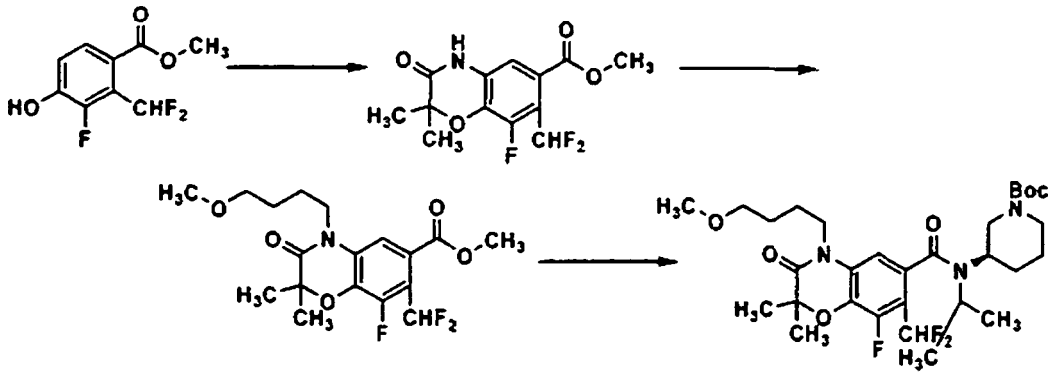
使用參考例280之化合物，依據參考例55、參考例3、參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 582 (M^++1, 35%)。

參考例283

(3R)-3-[{[7-(二氟甲基)-8-氟-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化427]



使用參考例281之化合物，依據參考例55、參考例3、參

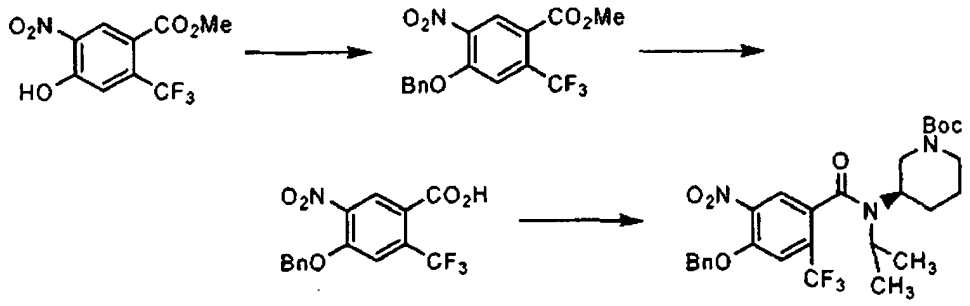
考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 600 (M^++1, 34%)。

參考例284

(3R)-3-[[4-(苄基氧基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化428]



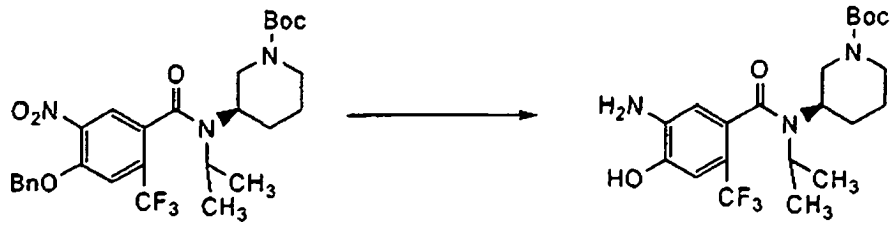
將4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(3.0 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 ml)中，添加苄基溴(2.3 g)、碳酸鉀(2.3 g)之後，於80℃下攪拌6小時。將反應混合物放置冷卻並添加水之後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層水洗2次之後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=8：1→5：1→3：1)對殘渣進行純化，獲得4-(苄基氧基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.1 g)。其次，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(1.9 g)。

MS (ESI+) 566 (M^++1, 37%)。

參考例285

(3R)-3-[[5-胺基-4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化429]



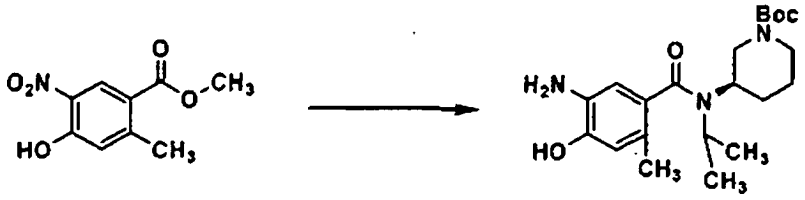
將參考例284之化合物(1.9 g)溶解於甲醇(30 ml)中，於冰浴冷卻下添加20%氫氧化鈀碳(600 mg)。其後，於氫氣環境下，於室溫下攪拌8小時。利用矽藻土過濾反應混合物並進行減壓濃縮，藉此獲得作為非晶質狀物之標題化合物(1.3 g)。

MS (ESI+) 446 (M^++1, 34%)。

參考例286

(3R)-3-[(5-胺基-4-羥基-2-甲基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化430]



使用4-羥基-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯，依據參考例284之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 392 (M^++1, 93%)。

參考例287

7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環己烷]-6-甲酸甲酯

[化431]

使用參考例54之化合物與1-溴環己甲醯氯，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 290 (M^++1, 100%)。

參考例288

4-(2-{[(苯甲醯基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環己烷]-6-甲酸甲酯

[化432]

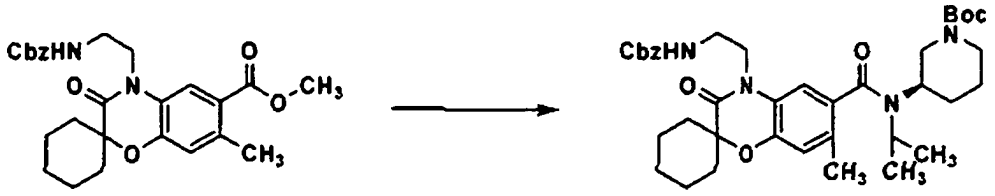
使用參考例287之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 467 (M^++1, 100%)。

參考例289

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苯甲醯基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環己烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化433]



使用參考例288之化合物，依據參考例5之合成方法獲得

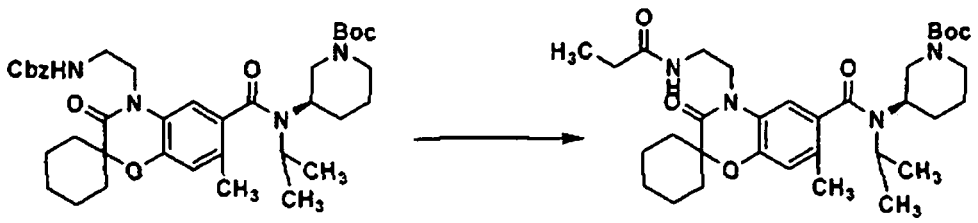
標題化合物。

MS (ESI+) 677 (M^++1, 43%)。

參考例290

(3R)-3-[異丙基({7-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環己烷]-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化434]



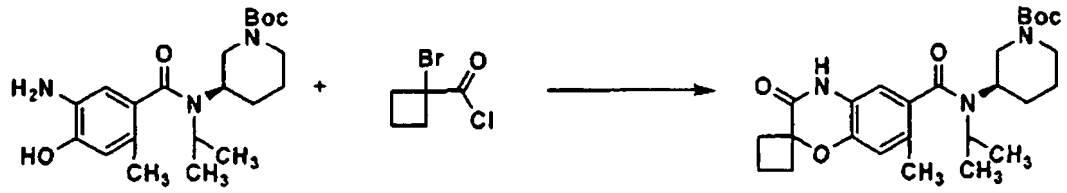
使用參考例289之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 30%)。

參考例291

(3R)-3-{異丙基[(7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環丁烷]-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化435]



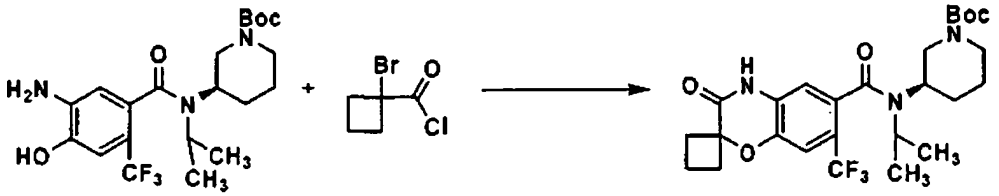
使用參考例286之化合物與1-溴環丁甲醯氯，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 472 (M^++1, 30%)。

參考例292

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并哼呻-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化436]



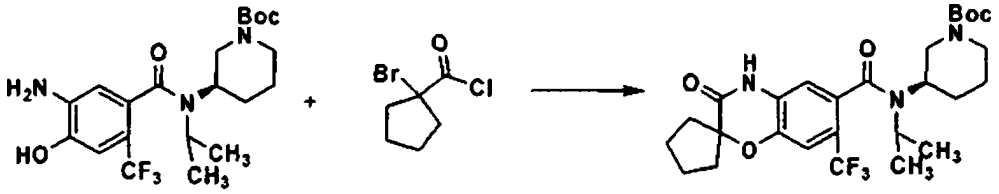
使用參考例285之化合物與1-溴環丁甲醯氯，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 526 (M^++1, 31%)。

參考例293

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并哼呻-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化437]



使用參考例285之化合物與1-溴環戊甲醯氯，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

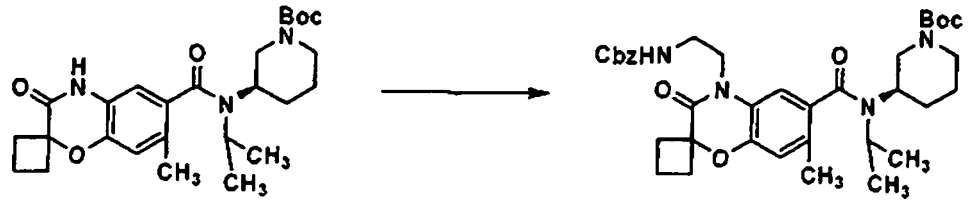
MS (ESI+) 540 (M^++1, 31%)。

參考例294

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并哼呻-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異

丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化438]



使用參考例291之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 649 (M^++1, 40%)。

參考例295

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化439]

使用參考例292之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 703 (M^++1, 39%)。

參考例296

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化440]

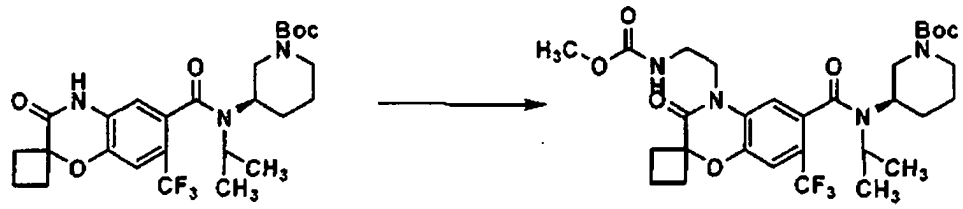
使用參考例293之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 717 (M^++1, 30%)。

參考例297

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化441]



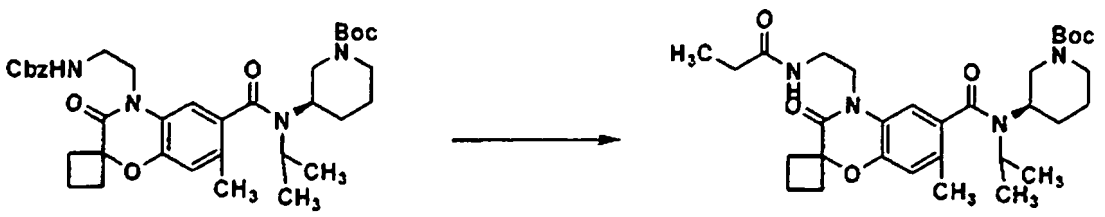
使用參考例292之化合物，依據參考例162之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 627 (M^++1, 30%)。

參考例298

(3R)-3-[異丙基({7-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環丁烷]-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化442]



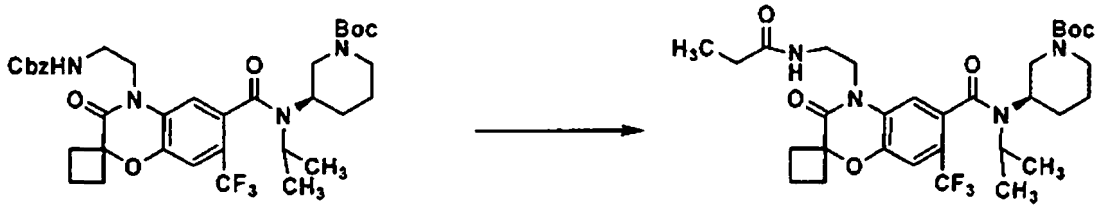
使用參考例294之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 571 (M^++1, 31%)。

參考例299

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁呯-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化443]



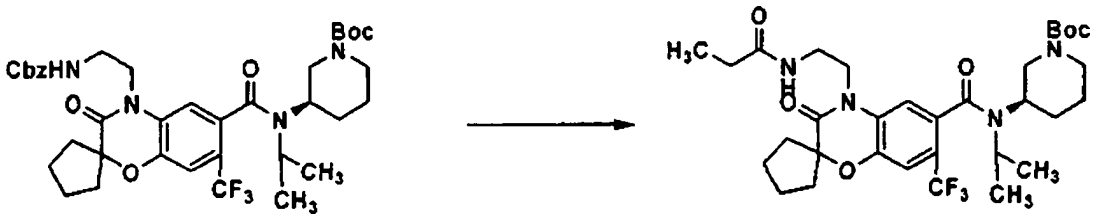
使用參考例295之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 625 (M^++1, 32%)。

參考例300

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁呯-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化444]



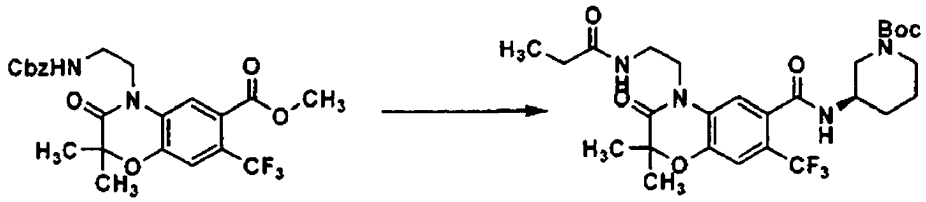
使用參考例296之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 639 (M^++1, 43%)。

參考例301

(3R)-3-({[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化445]



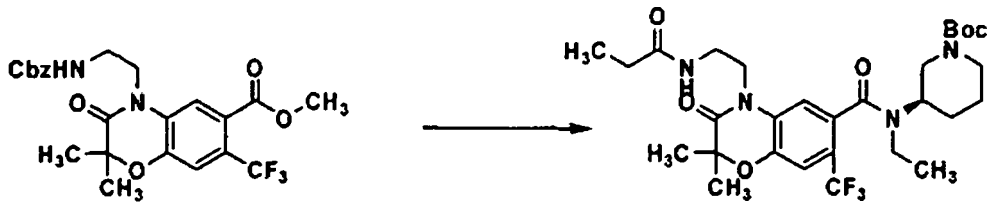
使用參考例74之化合物，依據參考例5及參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 571 (M^++1, 38%)。

參考例302

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(乙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化446]



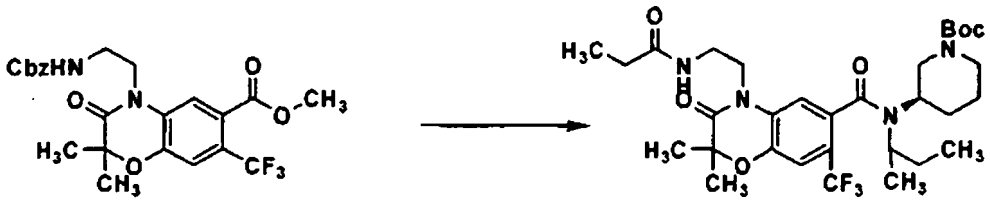
使用參考例74之化合物，依據參考例5及參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 38%)。

參考例303

(3R)-3-(第二丁基{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化447]



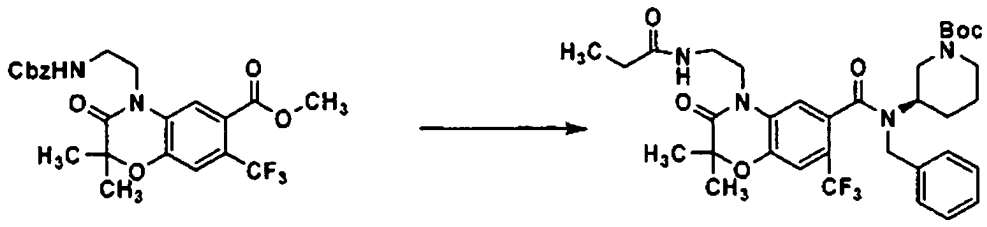
使用參考例74之化合物，依據參考例5及參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 627 (M^++1, 40%)。

參考例304

(3R)-3-(苯甲醯基{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化448]



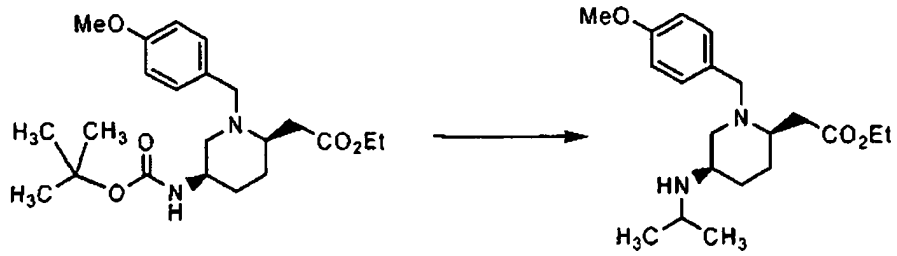
使用參考例74之化合物，依據參考例5及參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 661 (M^++1, 31%)。

參考例305

[(2R,5R)-5-(異丙基胺基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-基]乙酸乙酯

[化449]



將[(2R,5R)-5-(第三丁氧羰基)胺基]-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-基]乙酸乙酯(20.0 g)與4 N之鹽酸-二噁烷溶液(200 ml)混合，於室溫下攪拌14小時。對反應液進行減壓濃縮並向所獲得之殘渣中注入稀氫氧化鈉水溶液，將pH值調節為10之後，利用氯仿進行分液萃取。利用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑，藉此獲得作為淡褐色油狀物之[(2R,5R)-5-胺基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-基]乙酸乙酯(16.3 g)。將本化合物溶解於氯仿(100 ml)中，添加丙酮(14.4 mL)、乙酸(8.5 mL)及分子篩4Å(16 g)並於室溫下攪拌1小時。向本反應混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉

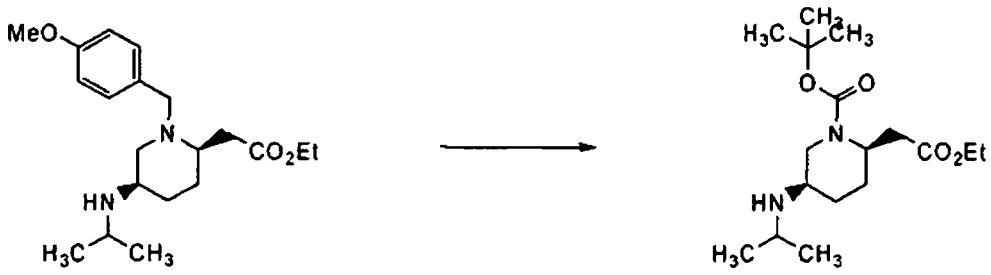
(20.9 g)，於室溫下攪拌14小時。向本反應混合物中添加經冰浴冷卻之稀氫氧化鈉水溶液，過濾除去不溶物後，利用氯仿對濾液進行分液萃取。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，藉此獲得作為淡褐色油狀物之標題化合物(16.2 g)。

MS (ESI+) 349 (M^++1, 85%)。

參考例306

(2R,5R)-2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化450]



向[(2R,5R)-5-(異丙基胺基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-基]乙酸乙酯(10.0 g)之乙醇(200 mL)溶液中添加Boc_2O(二碳酸二第三丁酯)(14.2 g)及10%鈀碳(20 g)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌3小時。追加Boc_2O(7.1 g)後，進而攪拌3小時。將不溶物過濾後，對濾液進行減壓下濃縮並藉由矽膠層析法對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色油狀物之標題化合物(6.4 g)。

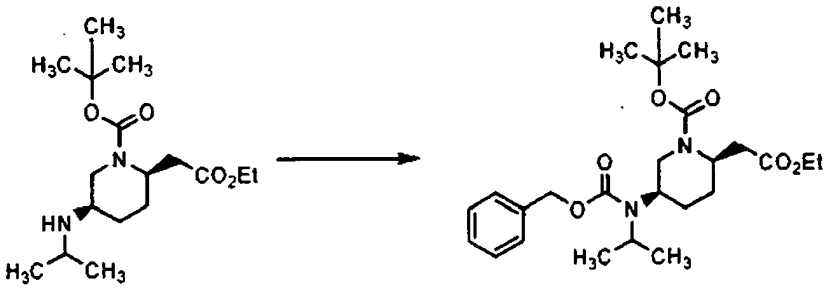
MS (ESI+) 329 (M^++1, 40%)。

參考例307

(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-乙氧基-2-

側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化451]



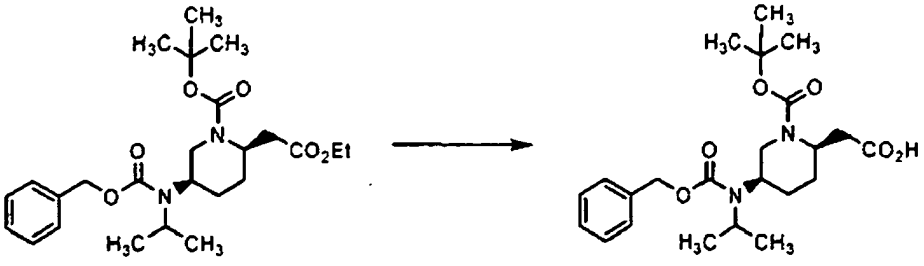
向(2R,5R)-2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.0 g)之二氯甲烷(200 mL)溶液中添加二異丙基乙基胺(19.1 mL)，於冰浴冷卻下以1小時滴加Z-Cl(13.0 mL)。於室溫下攪拌1小時後，利用氯仿稀釋反應液，再依序利用經冰浴冷卻之硫酸氫鉀水溶液、飽和食鹽水進行清洗。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，藉由矽膠層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為淡褐色油狀物之標題化合物(8.9 g)。

MS (ESI+) 463 (M^++1, 50%)。

參考例308

[(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-1-(第三丁氧羰基)哌啶-2-基]乙酸

[化452]



向(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-乙氧

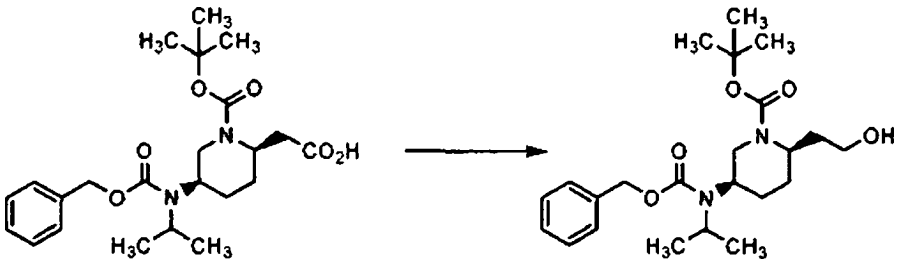
基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(8.5 g)之乙醇(100 mL)溶液中添加2 N之氫氧化鈉水溶液(50 mL)，於50℃下攪拌1小時。將反應液冰浴冷卻之後，添加硫酸氫鉀水溶液而將pH值調節為3。利用氯仿進行分液萃取，利用無水硫酸鎂乾燥有機層之後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，藉此獲得作為無色固體之標題化合物(6.0 g)。

MS (ESI+) 435 (M^++1, 7%)。

參考例309

(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化453]



向[(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-1-(第三丁氧羰基)哌啶-2-基]乙酸(8.0 g)之四氫呋喃(100 mL)溶液中添加三乙胺(7.7 mL)，於冰浴冷卻下添加氯碳酸乙酯(3.5 mL)。於冰浴冷卻下攪拌1小時後，過濾除去不溶物。向濾液中，一面於冰浴冷卻下進行攪拌，一面滴加硼氫化鈉(3.5 g)之水(30 mL)溶液，其後於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下添加硫酸氫鉀水溶液，利用乙酸乙酯進行分液萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層並利用無水硫酸鎂進行乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑。藉由矽膠層析法對所獲

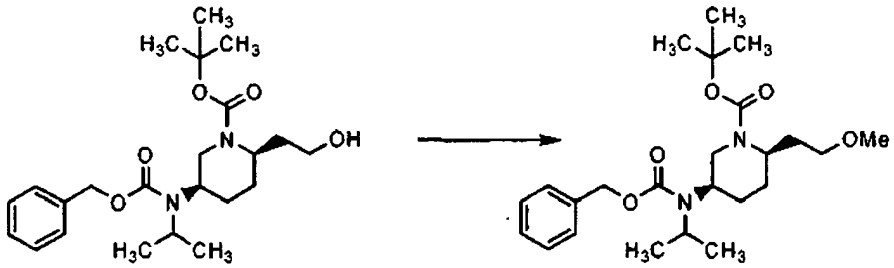
得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色油狀物之標題化合物(6.7 g)。

MS (ESI+) 421 (M^++1, 32%)。

參考例310

(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化454]



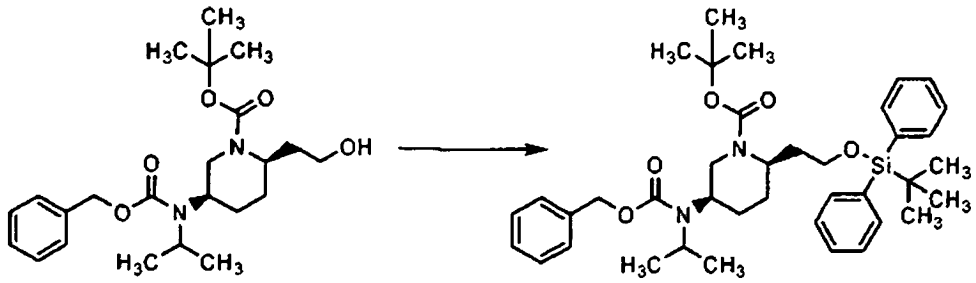
向(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.10 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液中添加碘甲烷(1.42 g)。繼而於冰浴冷卻下添加55%氫化鈉(300 mg)，於室溫下攪拌19小時。向反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液(5 ml)，利用乙酸乙酯(50 ml)進行萃取後，利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(2.15 g)。

MS (ESI+) 435 (M^++1, 100%)。

參考例311

(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化455]



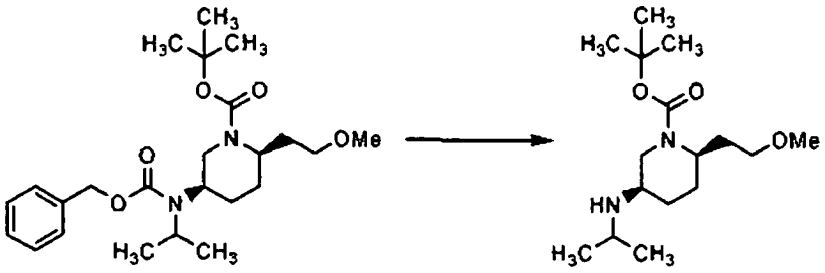
向(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.93 g)之二氯甲烷(35 ml)溶液中添加第三丁基二苯基氯矽烷(2.30 g)與咪唑(569 mg)，於室溫下攪拌4小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 ml)，利用氯仿(100 ml)進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=12/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(4.42 g)。

MS (ESI+) 659 (M^++1, 100%)。

參考例312

(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化456]



向(2R,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.15 g)之甲醇溶液(25 ml)中添

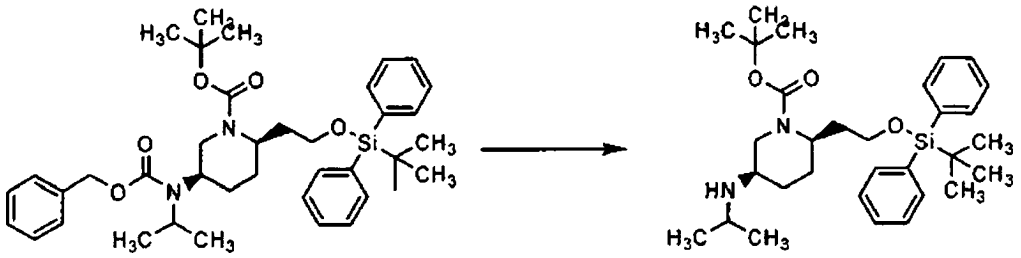
加10%鈀碳(1.05 g)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌3小時。將不溶物過濾後，於減壓下濃縮濾液，藉此獲得作為淡黃色油狀物之標題化合物(1.35 g)。

MS (ESI+) 301 (M^++1, 100%)。

參考例313

(2R,5R)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-5-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化457]



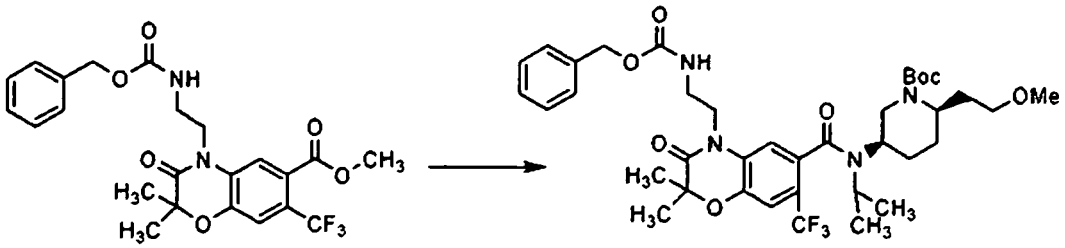
使用參考例311之化合物，依據參考例312之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 525 (M^++1, 100%)。

參考例314

(2R,5R)-5-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-甲氧基乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化458]



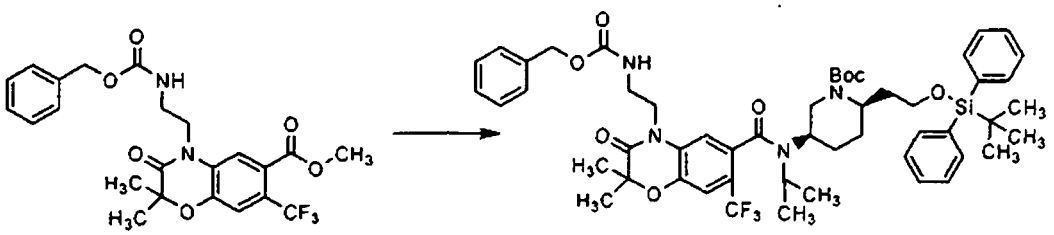
使用參考例74之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 749 (M^++1, 100%)。

參考例315

(2R,5R)-5-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化459]



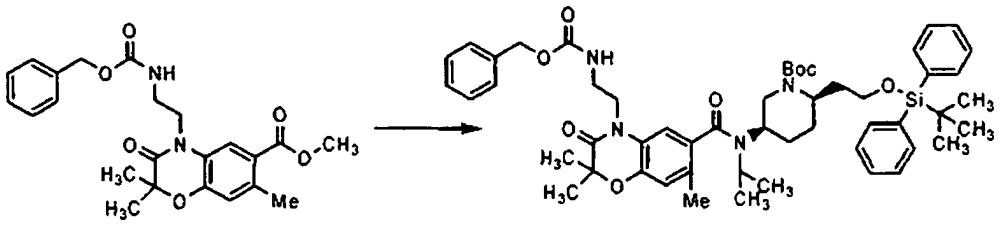
使用參考例74之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 974 (M^++1, 100%)。

參考例316

(2R,5R)-5-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化460]



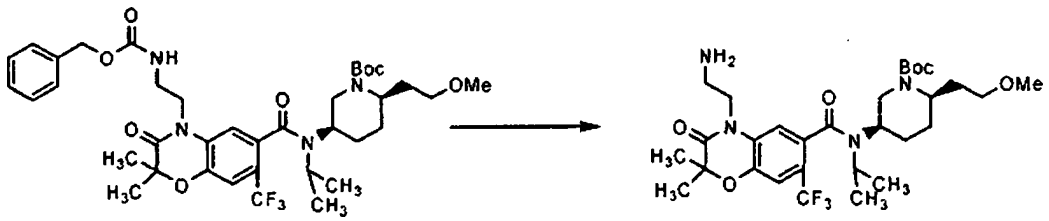
使用參考例73之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 920 (M^++1, 61%)。

參考例317

(2R,5R)-5-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-甲氧基乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化461]



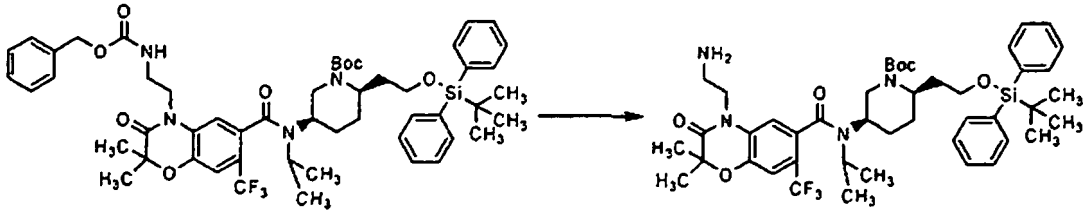
使用參考例314之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 615 (M^++1, 100%)。

參考例318

(2R,5R)-5-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化462]



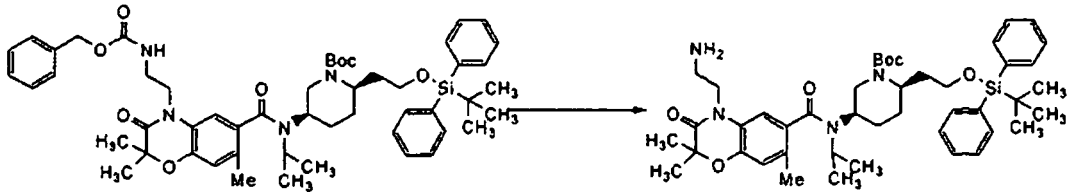
使用參考例315之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 840 (M^++1, 100%)。

參考例319

(2R,5R)-5-[{[(4-(2-胺基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化463]



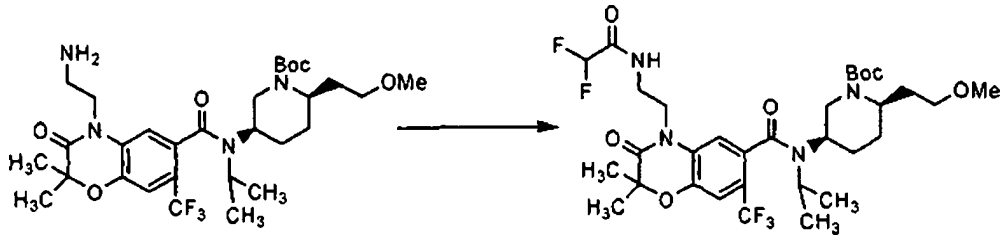
使用參考例316之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 786 (M^++1, 100%)。

參考例320

(2R,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-甲氧基乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化464]



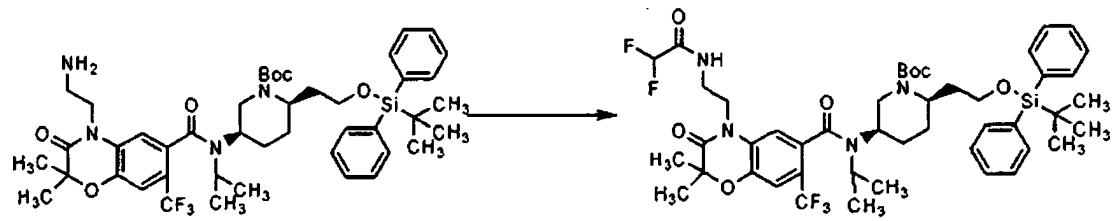
使用參考例317之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 693 (M^++1, 100%)。

參考例321

(2R,5R)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化465]



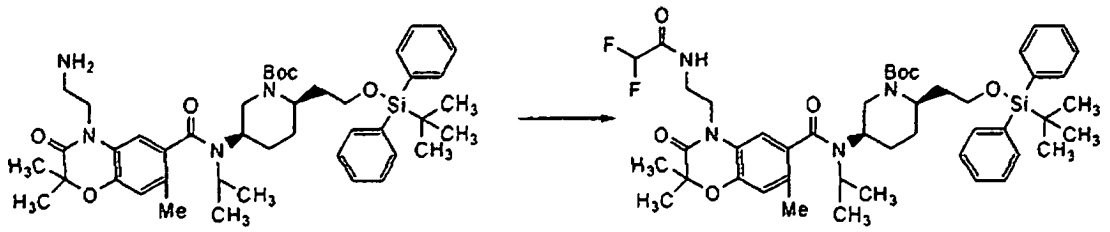
使用參考例318之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 918 (M^++1, 68%)。

參考例322

(2R,5R)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化466]



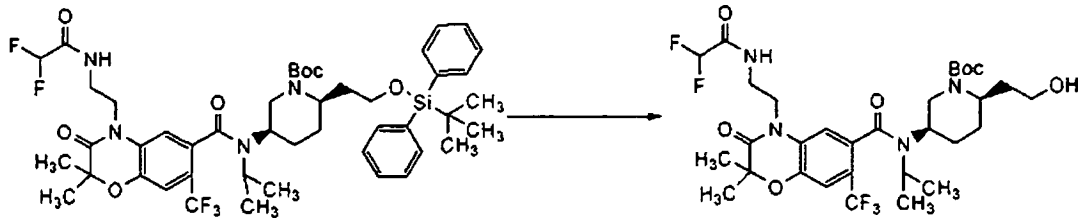
使用參考例319之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 864 (M^++1, 43%)。

參考例323

(2R,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化467]



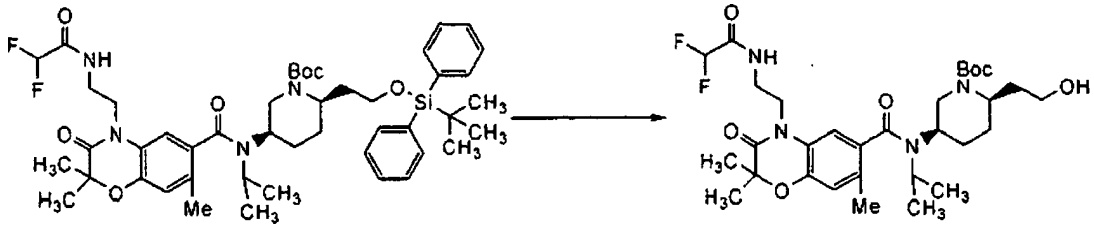
向(2R,5R)-2-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.48 g)之四氫呋喃溶液(10 ml)中添加1 N之四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液(3.55 ml)並於室溫下攪拌2小時。添加飽和氯化鈉水溶液(5 ml)，利用乙酸乙酯(50 ml)進行萃取後，利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(1.1 g)。

MS (ESI+) 679 (M^++1, 100%)。

參考例324

(2R,5R)-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化468]



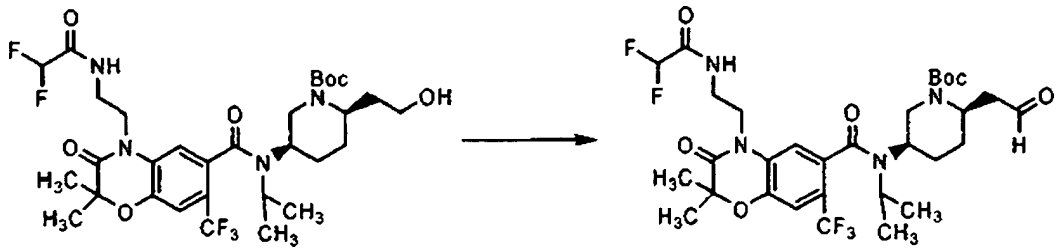
使用參考例322之化合物，依據參考例323之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 626 (M^++1, 48%)。

參考例325

(2R,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化469]



於氮氣環境下，向(2R,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-羥基乙基)哌

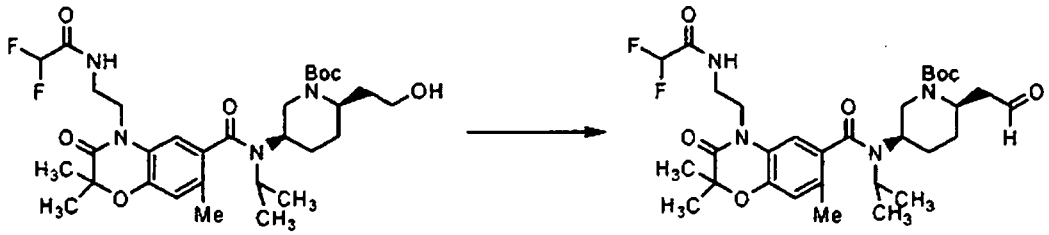
啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g)之二氯甲烷-乙腈溶液(5 ml、5 ml)中添加N-甲基嗎啉氧化物(283 mg)、分子篩4Å(750 mg)並於室溫下攪拌片刻。繼而添加四丙基銨過釕酸鹽(56 mg)，於室溫下攪拌3小時後，過濾分離不溶物，再減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(757 mg)。

MS (ESI+) 677 (M^++1, 100%)。

參考例326

(2R,5R)-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化470]



使用參考例324之化合物，依據參考例325之合成方法獲得標題化合物。

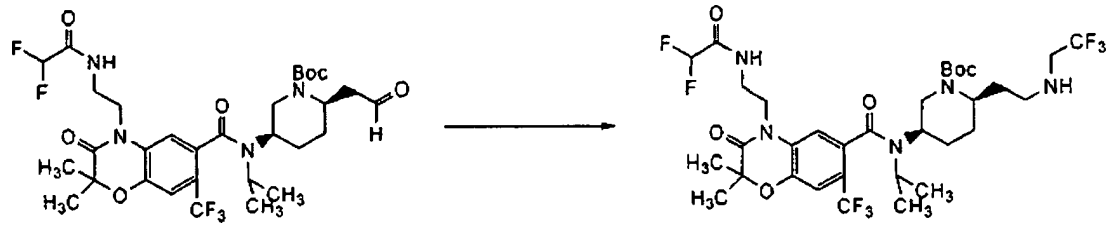
MS (ESI+) 624 (M^++1, 11%)。

參考例327

(2R,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-{2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基}哌

啶-1-甲酸第三丁酯

[化471]



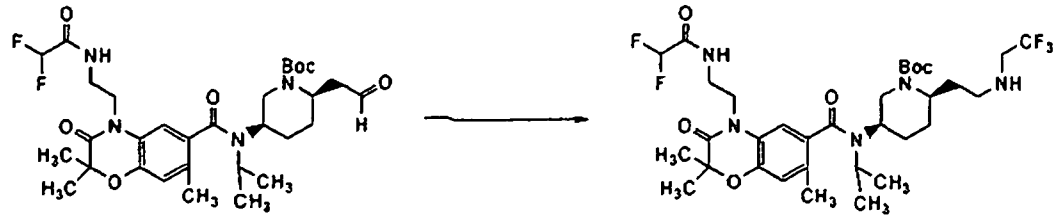
向(2R,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(377 mg)之乙醇溶液(3 ml)中添加2,2,2-三氟乙基胺鹽酸鹽(227 mg)、乙酸(128 μl)、三乙醯氧基硼氫化鈉(367 mg)，於室溫下攪拌19小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 ml)，利用乙酸乙酯(50 ml)進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇=99/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(425 mg)。

MS (ESI+) 761 (M^++1, 100%)。

參考例328

(2R,5R)-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基](異丙基)胺基]-2-{2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化472]



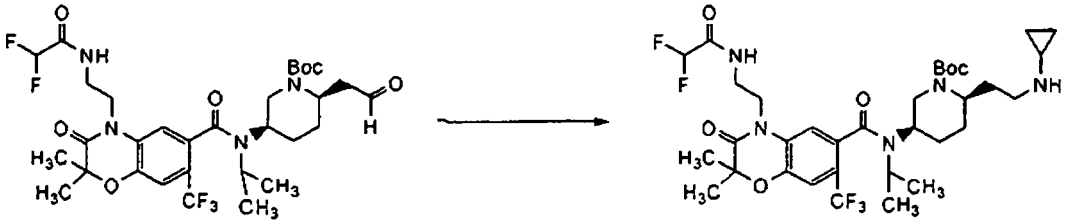
使用參考例326之化合物，依據參考例327之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 707 (M^++1, 100%)。

參考例329

(2R,5R)-2-[2-(環丙基胺基)乙基]-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化473]



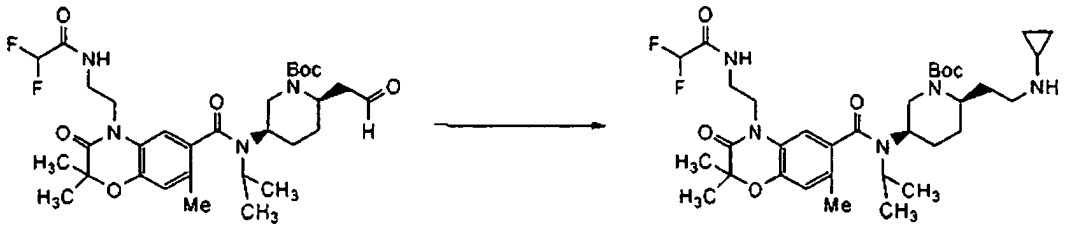
使用參考例325之化合物，依據參考例327之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 719 (M^++1, 100%)。

參考例330

(2R,5R)-2-[2-(環丙基胺基)乙基]-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化474]



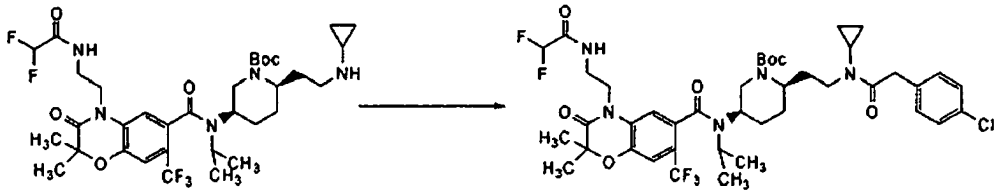
使用參考例326之化合物，依據參考例327之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 665 (M^++1, 100%)。

參考例331

(2R,5R)-2-{2-[[(4-氯苯基)乙醯基](環丙基)胺基]乙基}-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基)羰基](異丙基)胺基]吡啶-7-甲酸第三丁酯

[化475]



向(2R,5R)-2-[2-(環丙基胺基)乙基]-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(86 mg)之N,N-二甲基甲醯胺溶液(1 ml)中添加4-氯苯基乙酸(22 mg)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(34 mg)、1-羥基苯并三唑單水合物(24 mg)、三乙胺(50 μl)，於室溫下徹夜攪拌。將反應液注入水中，利用乙酸乙酯(50 ml)進行萃取後，利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層後。繼而利用硫酸鈉進行乾燥，再

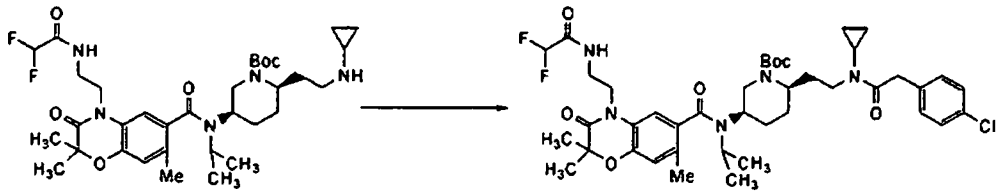
進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(90 mg)。

MS (ESI+) 870 (M^++1, 100%)。

參考例332

(2R,5R)-2-{2-[[(4-氯苯基)乙醯基](環丙基)胺基]乙基}-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化476]



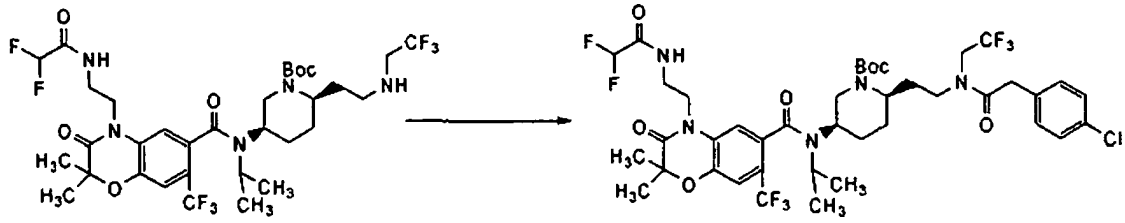
使用參考例330之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 817 (M^++2, 42%)

參考例333

(2R,5R)-2-{2-[[(4-氯苯基)乙醯基](2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基}-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化477]



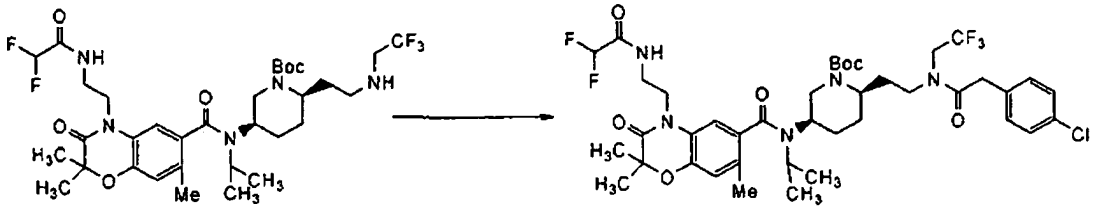
使用參考例327之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 913 (M^++1, 50%)。

參考例334

(2R,5R)-2-{2-[[(4-氯苯基)乙醯基](2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基}-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化478]



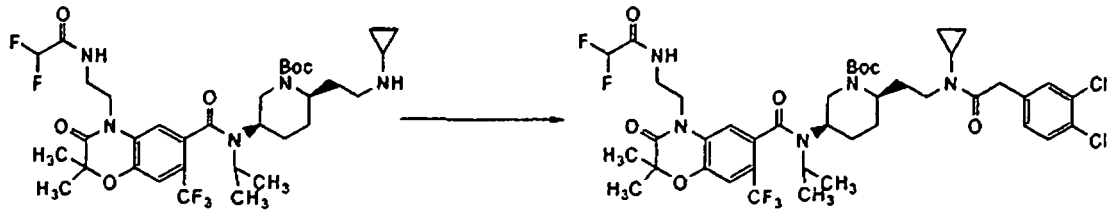
使用參考例328之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 859 (M^++2, 11%)。

參考例335

(2R,5R)-2-(2-{環丙基[(3,4-二氯苯基)乙醯基]胺基}乙基)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化479]



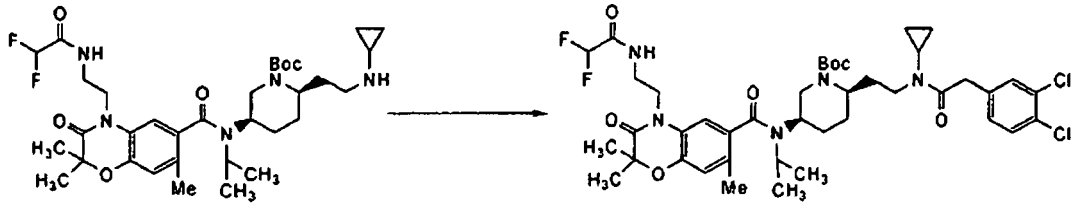
使用參考例329之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 904 (M^++1, 100%)。

參考例336

(2R,5R)-2-(2-{環丙基[(3,4-二氯苯基)乙醯基]胺基}乙基)-5-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化480]



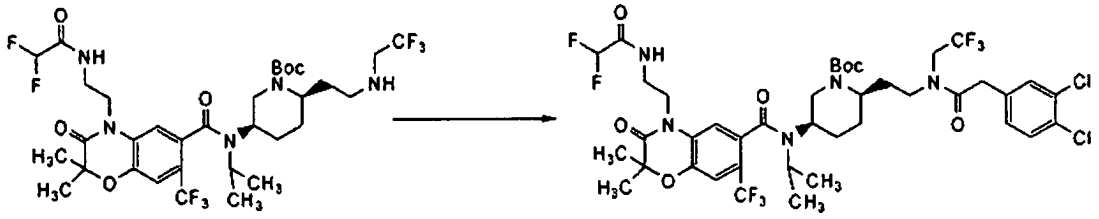
使用參考例330之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 851 (M^++2, 22%)。

參考例337

(2R,5R)-2-{2-[[(3,4-二氯苯基)乙醯基](2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基}-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化481]



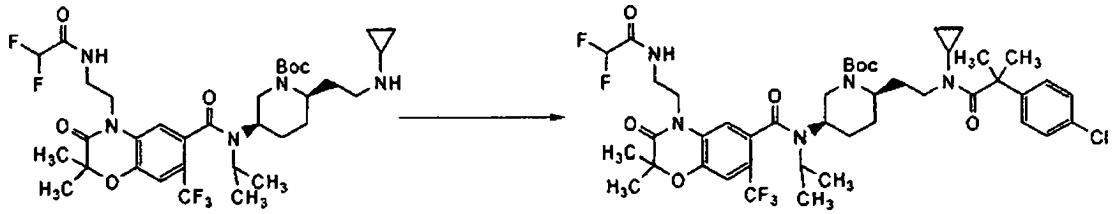
使用參考例327之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 946 (M^++1, 100%)。

參考例338

(2R,5R)-2-{2-[[2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基](環丙基)胺基]乙基}-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化482]



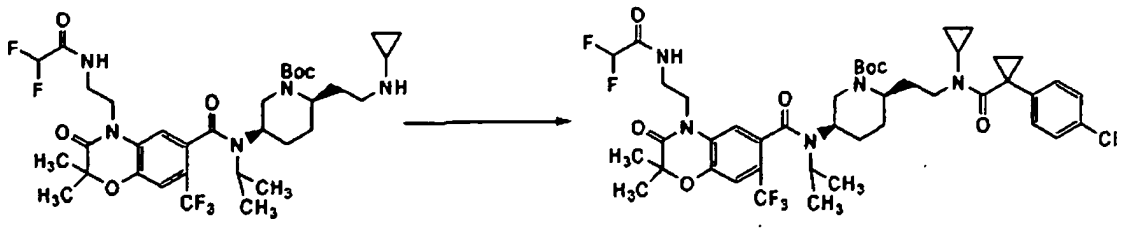
使用參考例329之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 898 (M^++1, 100%)。

參考例339

(2R,5R)-2-{2-[{[1-(4-氯苯基)環丙基]羰基}(環丙基)胺基]乙基}-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化483]



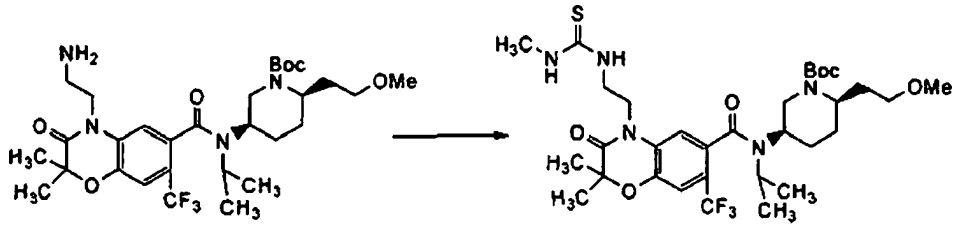
使用參考例329之化合物，依據參考例331之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 896 (M^++1, 100%)。

參考例340

(2R,5R)-5-[{[2,2-二甲基-4-(2-{[(甲基胺基)硫代碳醯基]胺基}乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化484]



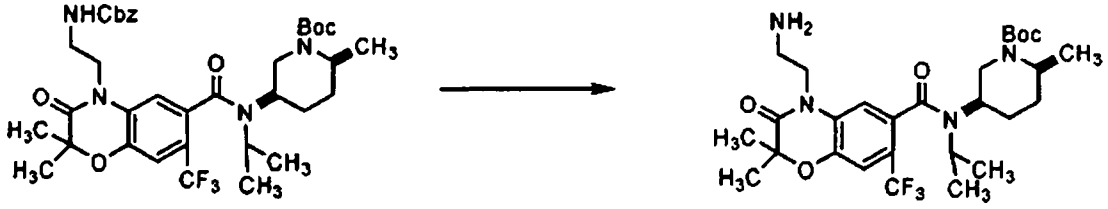
於冰浴冷卻下，向(2R,5R)-5-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基胺基)-2-(2-甲氧基乙基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(246 mg)之四氫呋喃溶液(3 ml)中添加三乙胺(169 μl)、硫光氣(32 μl)並攪拌1小時。繼而於室溫下添加40%甲胺水溶液(200 μl)並進行徹夜攪拌。添加水後，利用乙酸乙酯(50 ml)進行萃取，利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層。繼而利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=2/1)對所

MS (ESI+) 693 (M^++1, 11%)。

參考例343

(rac)-(2S,5R)-5-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化487]



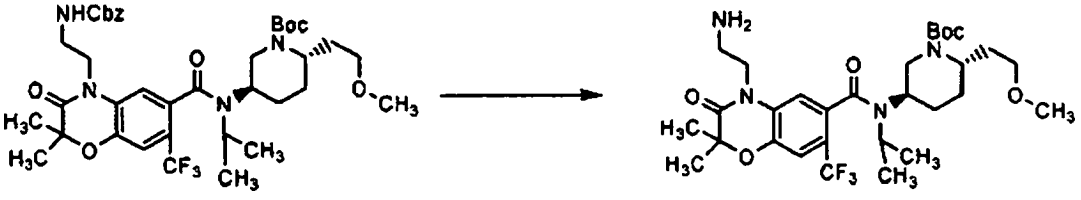
使用參考例345之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 571 (M^++1, 77%)。

參考例344

(2S,5R)-5-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化488]



使用參考例346之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

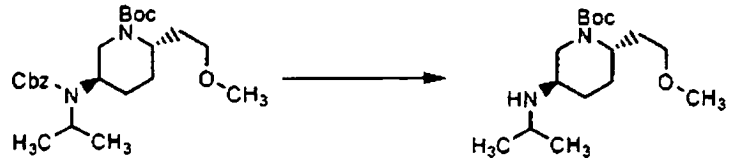
MS (ESI+) 615 (M^++1, 27%)。

參考例345

參考例347

(2S,5R)-5-(異丙基胺基)-2-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化491]



參考例348之化合物，依據參考例312之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 301 (M^++1, 52%)。

參考例348

(2S,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化492]

使用參考例349之化合物，依據參考例310之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 435 (M^++1, 11%)。

參考例349

(2S,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化493]

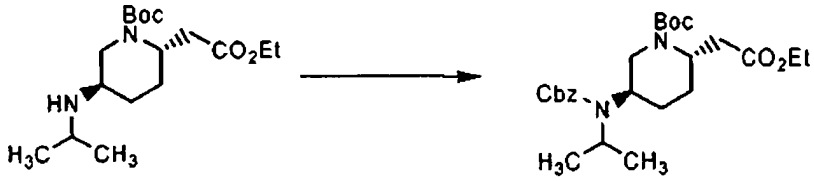
使用參考例350之化合物，依據參考例309之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 421 (M^++1, 15%)。

參考例350

(2S,5R)-5-[[(苄基氧基)羰基](異丙基)胺基]-2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化494]



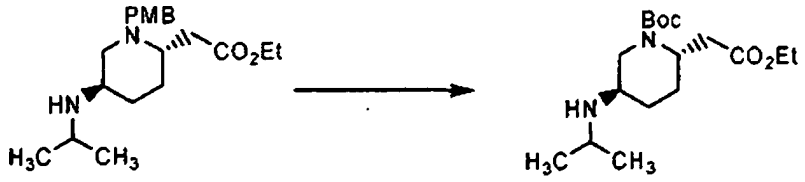
使用參考例351之化合物，依據參考例307之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 463 (M^++1, 11%)。

參考例351

(2S,5R)-2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化495]



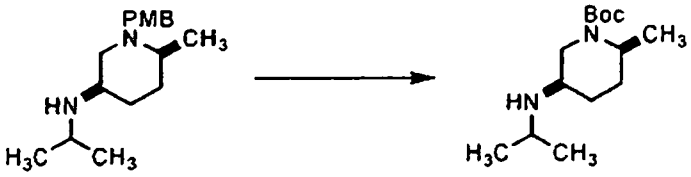
使用參考例353之化合物，依據參考例306之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 329 (M^++1, 71%)。

參考例352

(rac)-(2S,5R)-5-(異丙基胺基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化496]



使用參考例354之化合物，依據參考例306之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 257 (M^++1, 38%)。

參考例353

[(2S,5R)-5-(異丙基胺基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-基]乙酸乙酯

[化497]

向[(2S,5R)-5-[(第三丁氧羰基)胺基]-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-基]乙酸乙酯(25.0 g)之1,4-二噁烷溶液(90 ml)中添加4 N之鹽酸1,4-二噁烷溶液(92.2 ml)並於室溫下攪拌3小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層之後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得中間體胺之粗產物。向所獲得之中間體之乙醇溶液(125 ml)中添加乙酸

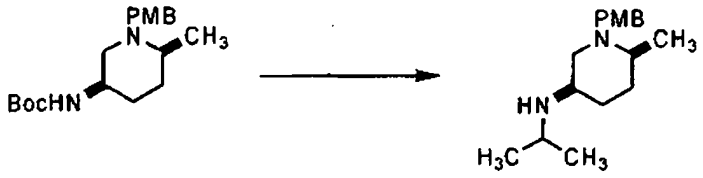
(7.39 g)、丙酮(13.5 ml)並於60℃下攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(32.6 g)，攪拌16小時。向反應液中添加10%碳酸鉀水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層之後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/乙醇=20/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色油狀化合物之標題化合物(15.5 g)。

MS (ESI+) 349 (M^++1, 33%)。

參考例354

(rac)-(3R,6S)-N-異丙基-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基哌啶-3-胺

[化498]



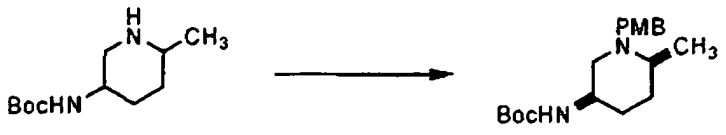
使用參考例355之化合物，依據參考例353之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 277 (M^++1, 59%)。

參考例355

(rac)-[(3R,6S)-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯

[化499]



向(6-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(8.03 g)之二甲基

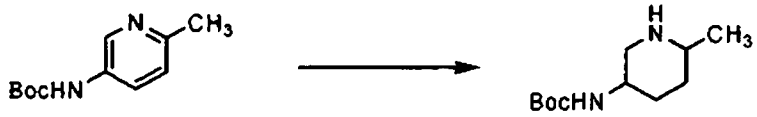
甲醯胺溶液(90 ml)中添加碳酸鉀(10.4 g)、4-甲氧基苄基氯(5.34 ml)，於室溫下攪拌6小時。向反應液中添加水並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇=100/3)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色油狀化合物之標題化合物(8.87 g)。

MS (ESI+) 335 (M^++1, 100%)。

參考例356

(6-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯

[化500]



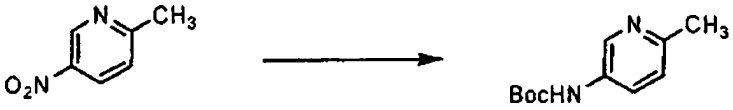
向(6-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(9.00 g)之乙酸-乙醇混合溶液(1：1、100 ml)中添加氧化鉑(IV)(900 mg)，於氫氣加壓下(0.4 MPa)，於室溫下攪拌9小時。進而添加氧化鉑(IV)(2.0 g)，攪拌10小時。利用矽藻土過濾反應混合物，添加甲苯并進行減壓濃縮。向殘渣中添加5%碳酸鉀水溶液並利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得作為無色油狀化合物之標題化合物的粗產物(8.03 g)。

MS (ESI+) 215 (M^++1, 9%)。

參考例357

(6-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯

[化501]



向2-甲基-5-硝基吡啶(13.5 g)(Synth. Commun. 1990, 20(19), 2965)之甲醇溶液(200 ml)中添加10%鈀-碳(50% wet)(2.7 g)，於氫氣流下，於室溫下攪拌4小時。利用矽藻土過濾反應混合物並進行減壓濃縮。向所獲得之殘渣之1,4-二噁烷溶液(135 ml)中添加二碳酸二第三丁酯(23.3 g)並加熱回流1小時。將反應液冷卻至室溫，添加5%碳酸鉀水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色油狀化合物之標題化合物(9.06 g)。

MS (ESI+) 209 (M^++1, 4%)。

參考例358

4-巰基-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[化502]

4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.21 g)之甲醇(20 ml)溶液中添加硫氫化鈉(561 mg)，於加熱回流下攪拌2小時。反應完畢後，將反應體系濃縮並將甲醇減壓濃縮。其後，

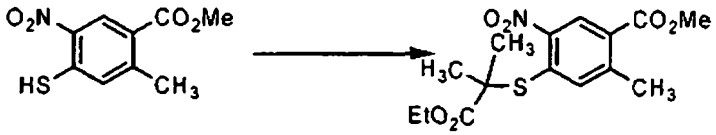
添加水、2 N之鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(1.17 g)。

MS (ESI+) 228(M^++1, 100%)。

參考例359

4-[(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基乙基)硫基]-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[化503]



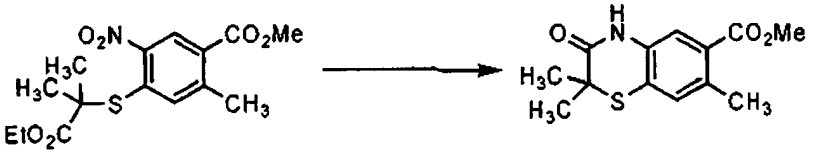
向4-巰基-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.17 g)之N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)溶液中添加碳酸鉀(1.42 g)、2-溴異丁酸乙酯，於80℃下攪拌4小時。反應完畢後，添加水、2 N之鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物之粗純化品(3.56 g)。

MS (ESI+) 342 (M^++1, 100%)。

參考例360

2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-甲酸甲酯

[化504]



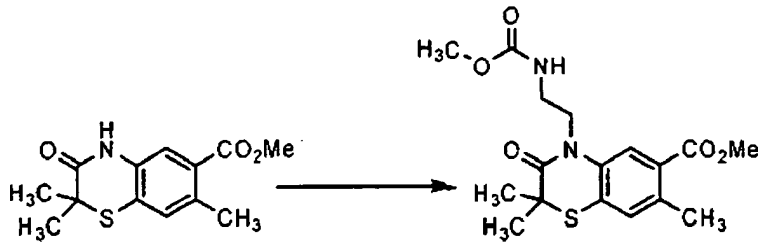
使鐵粉(1.4 g)懸浮於乙酸(5 ml)中並升溫至100℃，滴加上述粗產物4-[(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基乙基)硫基]-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯之乙酸溶液(20 ml)，再加熱攪拌4小時。反應完畢後冷卻至室溫，進行矽藻土過濾而除去鐵粉。藉由減壓蒸餾除去乙酸，添加水並利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題粗生成化合物。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(410 mg)。

MS (ESI+) 266 (M^++1, 100%)。

參考例361

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸甲酯

[化505]



向2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸甲酯(410 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)溶液中添加碳酸鉀(590 mg、4.3 mmol)、(2-溴乙基)胺基甲酸甲酯(422 mg)，升溫至80℃並加熱攪拌5小時後，再次添加(2-溴乙

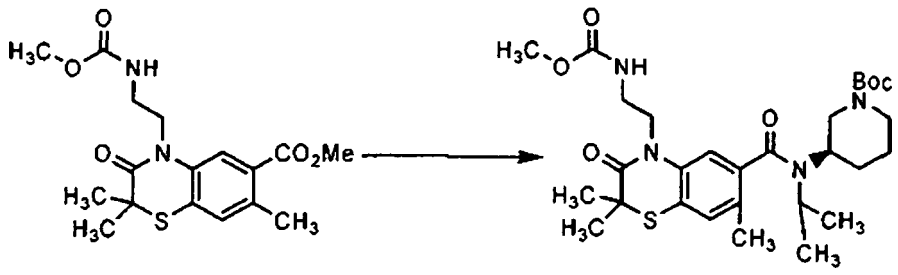
基)胺基甲酸甲酯(422 mg)並攪拌4小時，再次添加(2-溴乙基)胺基甲酸甲酯(422 mg)並攪拌6小時。將反應溶液冷卻至室溫並藉由減壓蒸餾而除去反應溶劑。添加水並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(200 mg)。

MS (ESI+) 366 (M^++1, 13%)。

參考例362

(3R)-3-{異丙基[(4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化506]



將4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸甲酯(210 mg)溶解於1 M之氫氧化鈉水溶液/四氫呋喃/乙醇=(2：1：1)之溶液中，於80℃下攪拌1小時。將反應溶液減壓濃縮而除去乙醇。向濃縮殘渣中添加2 N之鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得4-{2-

[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-甲酸(200 mg)。將4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-甲酸(200 mg)溶解於二氯甲烷(4 ml)中，緩慢滴加DMF(1滴)、草醯氯(74 μl)並於25℃下攪拌1小時。藉由減壓蒸餾除去溶劑之後，添加甲苯並進行減壓濃縮，將上述操作重複2次而充分地進行減壓乾燥。

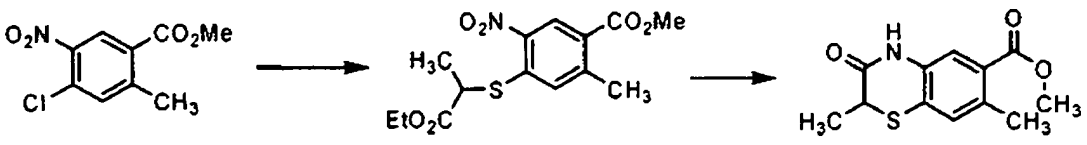
將上述粗產物溶解於二氯甲烷(4 ml)中，緩慢滴加三乙胺(158 μl)，於冰浴冷卻下緩慢添加(3R)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(151 mg)之二氯甲烷(1 ml)，於1小時後升溫至室溫並徹夜攪拌。反應完畢後，添加5%硫酸氫鉀水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(56 mg)。

MS (ESI+) 577 (M^++1, 16%)。

參考例363

2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-甲酸甲酯

[化507]



向4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(2.52 g)之N,N-二甲基甲醯胺溶液(20 ml)中添加碳酸鉀(3.04 g)、2-巰基丙酸乙酯(2.2 g)，於80℃下攪拌4小時。反應完畢後，添加飽和食鹽水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾

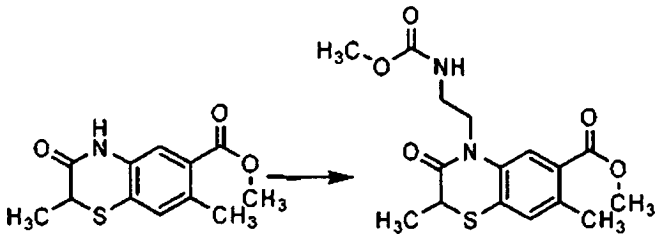
燥，再進行過濾、減壓濃縮，而獲得4-[(2-乙氧基-1-甲基-2-側氧基乙基)硫基]-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(4.0 g)。繼而，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 252 (M^++1, 100%)。

參考例364

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡-6-甲酸甲酯

[化508]



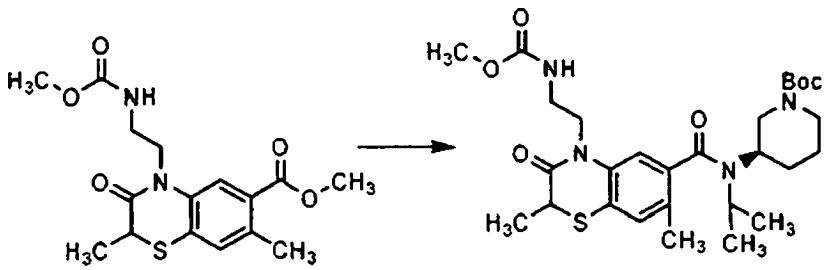
使用參考例363之化合物，依據參考例361之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 353 (M^++1, 100%)。

參考例365

(3R)-3-{異丙基[(4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化509]



使用4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸甲酯，依據參考例4之合成方法獲得4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸。

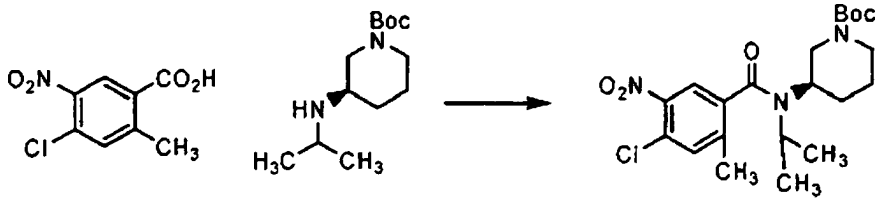
向4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸(460 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(4 ml)溶液中添加CIP反應試劑、N-乙基二異丙基胺、(3R)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯並徹夜攪拌。反應完畢後，添加飽和食鹽水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(284 mg)。

MS (ESI+) 563 (M^++1, 41%)。

參考例366

(3R)-3-[(4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化510]



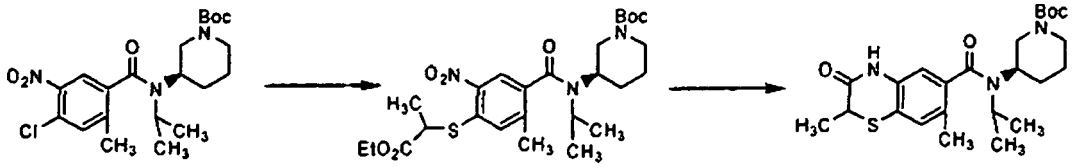
使用4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 440 (M^++1, 100%)。

參考例367

(3R)-3-[[(2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化511]



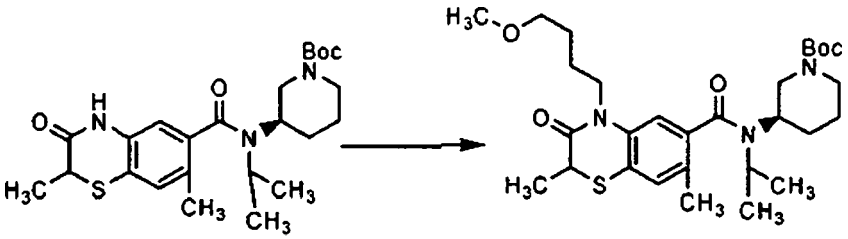
使用參考例366之化合物，依據參考例363之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 462 (M^++1, 61%)。

參考例368

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化512]



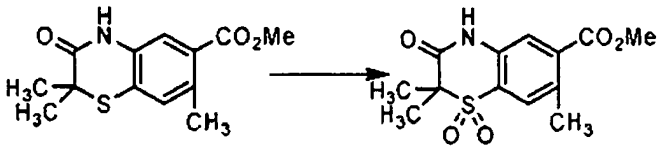
使用參考例367之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 548 (M^++1, 32%)。

參考例369

2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-甲酸甲酯-1,1-二氧化物

[化513]



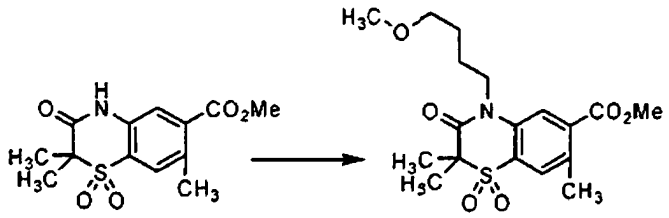
向2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-甲酸甲酯(1.1 g)之乙酸(10 ml)溶液中添加35%雙氧水(1.4 ml)，於60℃下攪拌4小時。再次添加雙氧水(1.4 ml)並攪拌4小時。反應完畢後，添加飽和食鹽水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此標題化合物(238 mg)。

MS (ESI+) 298 (M^++1, 100%)。

參考例370

4-(4-甲氧基丁基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-甲酸甲酯-1,1-二氧化物

[化514]



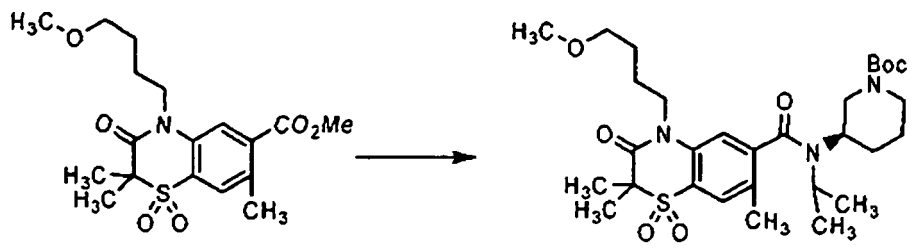
使用參考例369之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 384 (M^++1, 100%)。

參考例371

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2,7-三甲基-1,1-二氧化物-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化515]



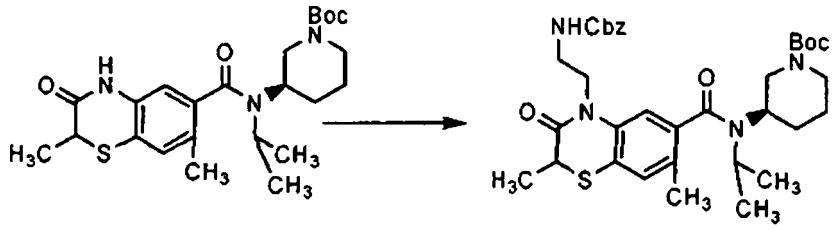
使用參考例370之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 594 (M^++1, 41%)。

參考例372

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化516]



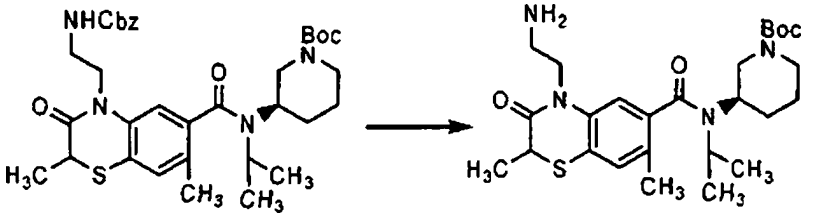
使用參考例367之化合物，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 638 (M^++1, 65%)。

參考例373

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化517]



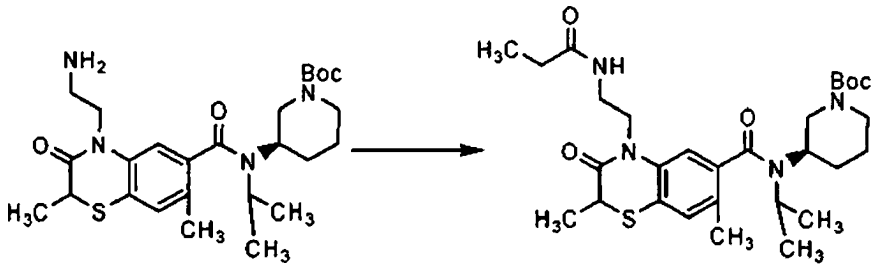
使用參考例372之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 505 (M^++1, 100%)。

參考例374

(3R)-3-[({2,7-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯基醯胺)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化518]



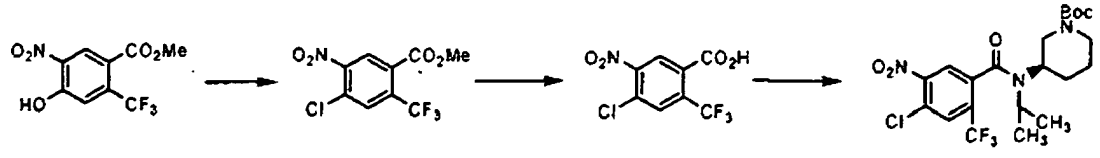
使用參考例373之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 561 (M^++1, 15%)。

參考例375

(3R)-3-[[4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化519]



於冰浴冷卻下，向4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(15 g)之二甲基甲醯胺(170 ml)溶液中滴加磷醯氯(7.4 ml)。將反應體系升溫至100℃並加熱攪拌2小時。反應完畢後，向反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(14.78 g)。

使用4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例4之合成方法獲得4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸。

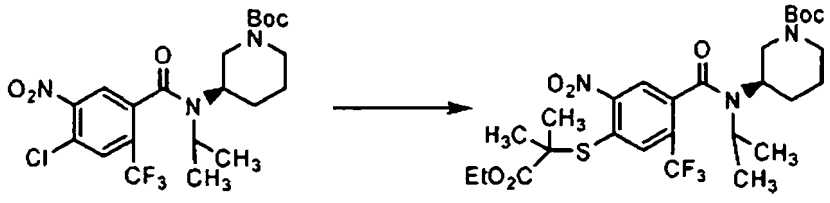
使用4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 494 (M^++1, 17%)。

參考例376

(3R)-3-[[4-[(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基乙基)硫基]-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化520]



將參考例375之化合物(2.20 g)溶解於二甲基亞碸(45 ml)中，添加硫化鈉九水合物(1.28 g)並於室溫下攪拌2小時。進而，添加碳酸鉀(1.80 g)、2-溴異丁酸乙酯(1.33 ml)，升

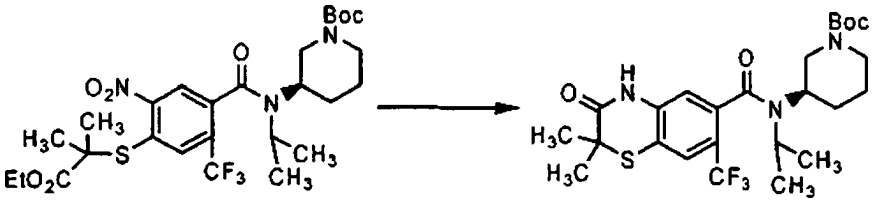
溫至50℃並加熱攪拌2小時。反應完畢後，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題粗生成化合物。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題粗生成化合物。

MS (ESI+) 606 (M^++1, 74%)。

參考例377

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化521]



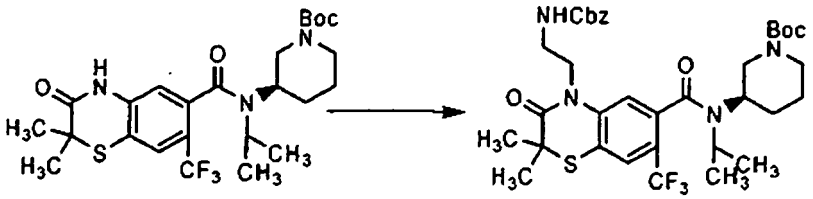
使用參考例376之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 530 (M^++1, 20%)。

參考例378

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化522]



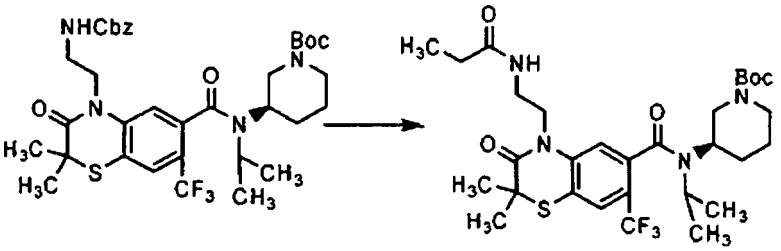
向BR-3925(1.51 g)之乙腈(20 ml)溶液中添加碳酸鉀(590 mg)、18-冠-6(75 mg)、BR-3519(883 mg)，升溫至80℃並加熱攪拌7小時。將反應溶液冷卻至室溫並藉由減壓蒸餾而除去反應溶劑。添加水並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(2.11 g)。

MS (ESI+) 707 (M^++1, 76%)。

參考例379

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化523]



將參考例378之化合物(2.07 g)溶解於甲醇(100 ml)中，添加20%氫氧化鈀/碳(50% wet.)、丙酸酐(0.42 ml、5.86 mmol)，於氫氣環境下，於室溫下激烈攪拌12小時。進而，添加20%氫氧化鈀/碳(50% wet.：1.0 g)、丙酸酐(0.21 ml、2.93 mmol)，於氫氣環境下，於室溫下激烈攪拌10小

時。

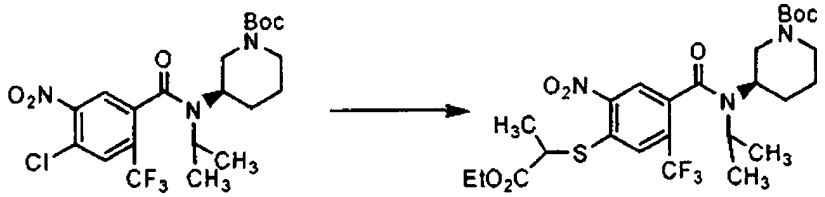
反應完畢後，進行矽藻土過濾，利用甲醇進行清洗並對濾液進行減壓濃縮。將粗產物溶解於四氫呋喃(200 ml)中，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=20/1~2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(1.06 g)。

MS (ESI+) 629 (M^++1, 100%)。

參考例380

(3R)-3-[[(7-氯-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化524]



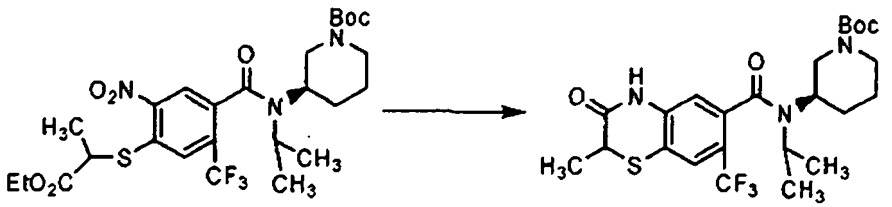
使用參考例375之化合物，依據參考例363之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 592 (M^++1, 74%)。

參考例381

(3R)-3-[[(7-氯-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化525]



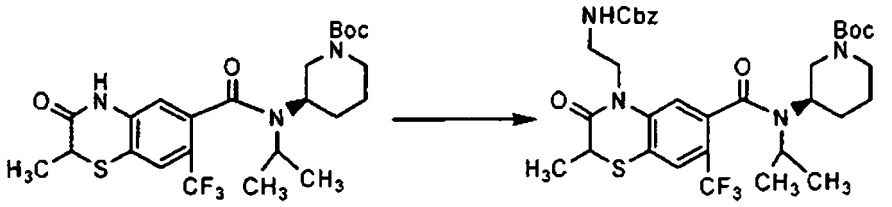
使用參考例380之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 516 (M^++1, 22%)。

參考例382

(3R)-3-[[(7-氯-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化526]



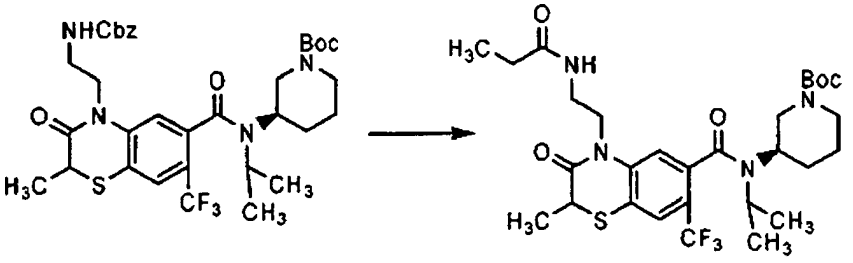
使用參考例381之化合物，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 693 (M^++1, 96%)。

參考例383

(3R)-3-(異丙基{[2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯基胺)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化527]



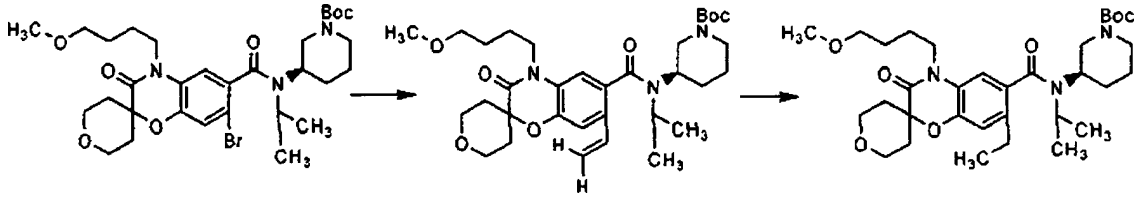
使用參考例382之化合物，依據參考例379之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 629 (M^++1, 100%)。

參考例384

(3R)-3-[{[7-乙基-4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁呯-2,4'-吡喃]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化528]



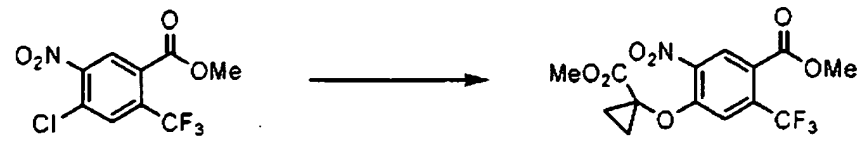
使用參考例256之化合物，依據參考例9之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 602 (M^++1, 45%)。

參考例385

4-{[1-(甲氧基羰基)環丙基]氧基}-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[化529]



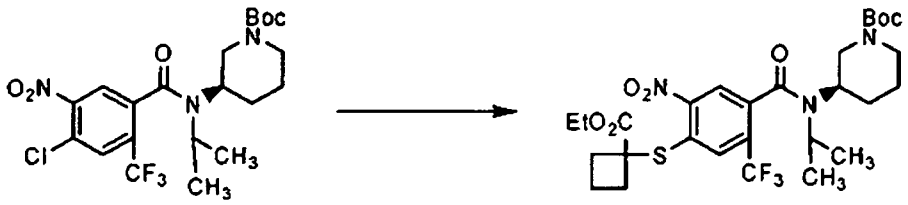
使用4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例22之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 364 (M^++1, 100%)。

參考例386

(3R)-3-[[4-{[1-(乙氧基羰基)環丁基]硫基}-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化530]



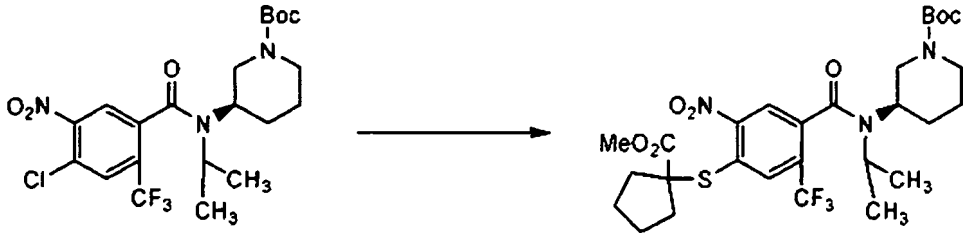
使用參考例375之化合物，依據參考例376之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 618 (M^++1, 100%)。

參考例387

(3R)-3-{異丙基[4-{[1-(甲氧基羰基)環戊基]硫基}-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化531]



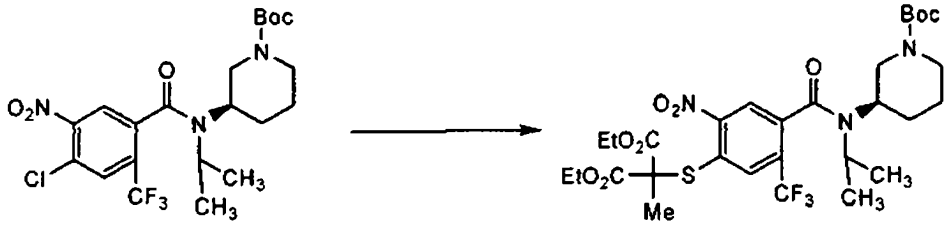
使用參考例375之化合物，依據參考例376之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 618 (M^++1, 15%)

參考例388

{[4-{[[(3R)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]硫基}(甲基)丙二酸二乙酯

[化532]



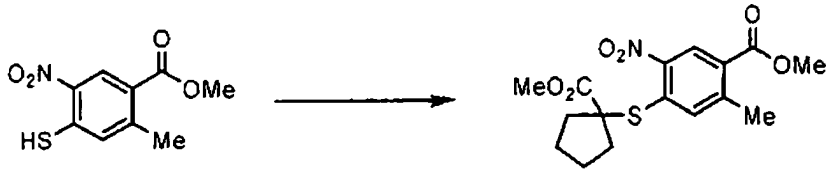
使用參考例375之化合物，依據參考例376之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 664 (M^++1, 20%)。

參考例389

4-{[1-(甲氧基羰基)環戊基]硫基}-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[化533]



使用參考例358之化合物，依據參考例359之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 354 (M^++1, 30%)。

參考例390

3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯

[化534]

使用參考例385之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 302 (M^++1, 100%)。

參考例391

7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呻-2,1'-環戊烷]-6-甲酸甲酯

[化535]

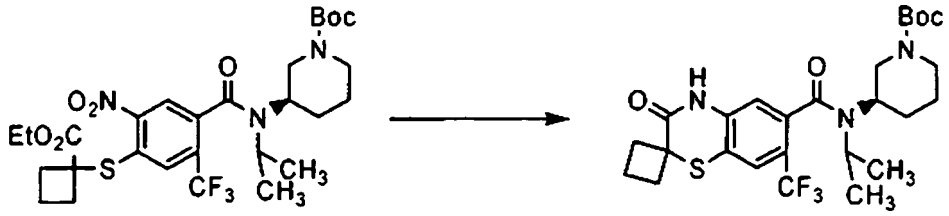
使用參考例389之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 292 (M^++1, 100%)。

參考例392

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呻-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化536]



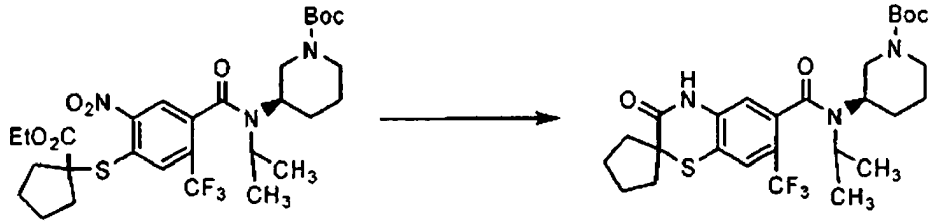
使用參考例386之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 542 (M^++1, 20%)。

參考例393

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻吩-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化537]



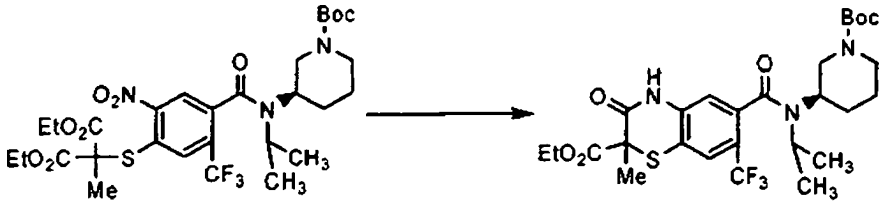
使用參考例387之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 556 (M^++1, 20%)。

參考例394

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-2-甲酸乙酯

[化538]



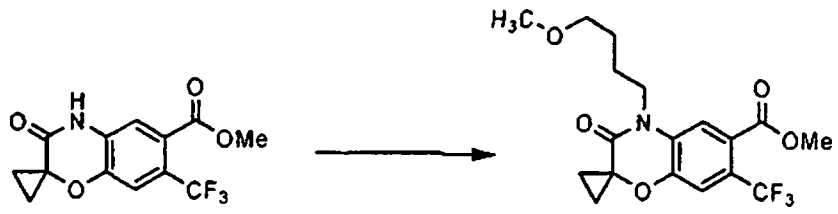
使用參考例388之化合物，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 588(M^++1, 30%)。

參考例395

4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯

[化5391



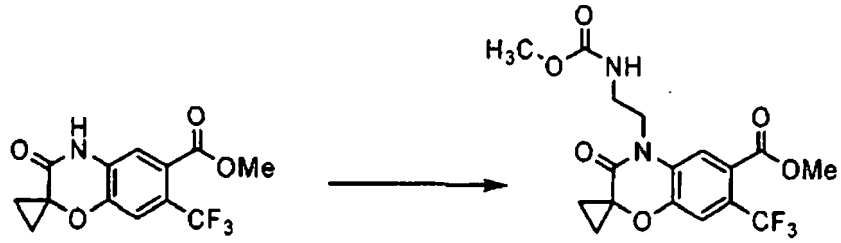
使用參考例390之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 388 (M^++1, 100%)。

參考例396

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯

[化540]



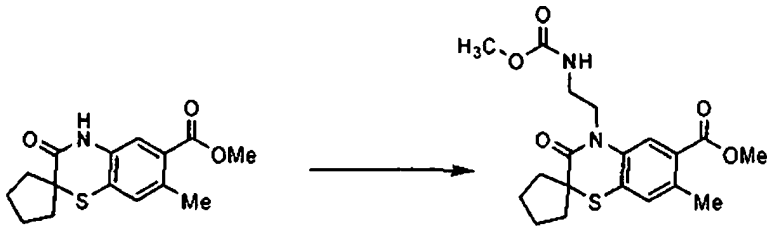
使用參考例390之化合物，依據參考例361之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 403 (M^++1, 36%)。

參考例397

4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻啡-2,1'-環戊烷]-6-甲酸甲酯

[化541]



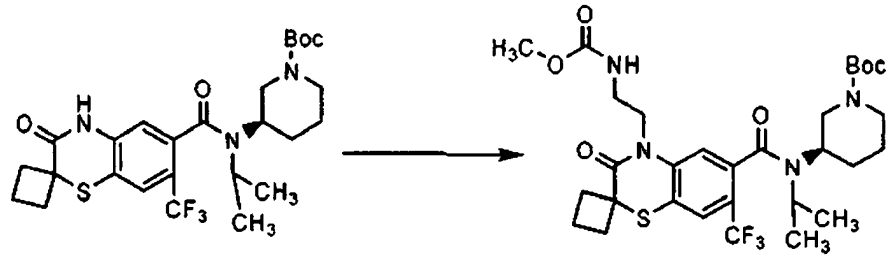
使用參考例391之化合物，依據參考例361之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 393 (M^++1, 30%)。

參考例398

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化542]



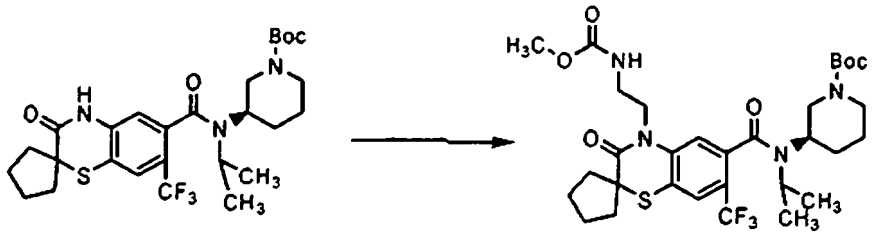
使用參考例392之化合物，依據參考例361之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 643 (M^++1, 100%)。

參考例399

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化543]



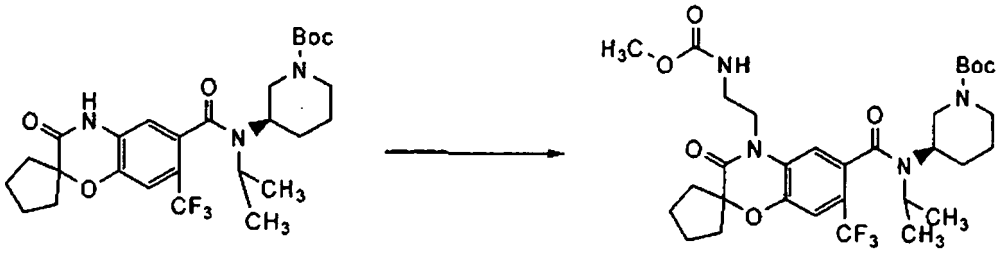
使用參考例393之化合物，依據參考例361之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 657 (M^++1, 100%)。

參考例400

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化544]



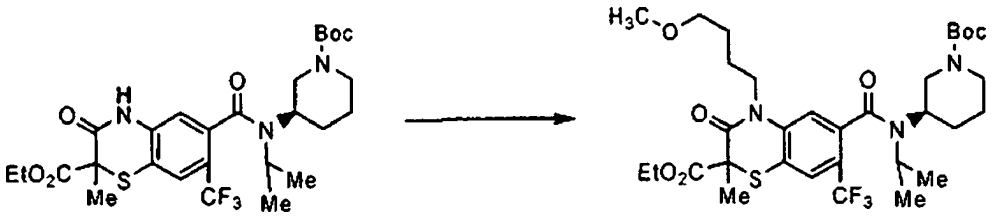
使用參考例293之化合物，依據參考例13之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 641 (M^++1, 20%)。

參考例401

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-2-甲酸乙酯

[化545]



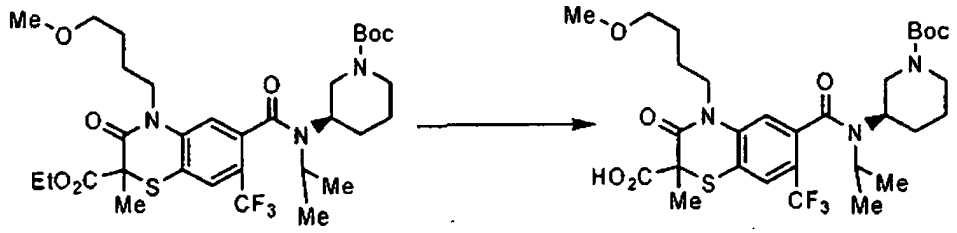
使用參考例394之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 674 (M^++1, 20%)。

參考例402

6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-2-甲酸

[化546]



使用參考例394之化合物，依據參考例34之合成方法獲得標題化合物。

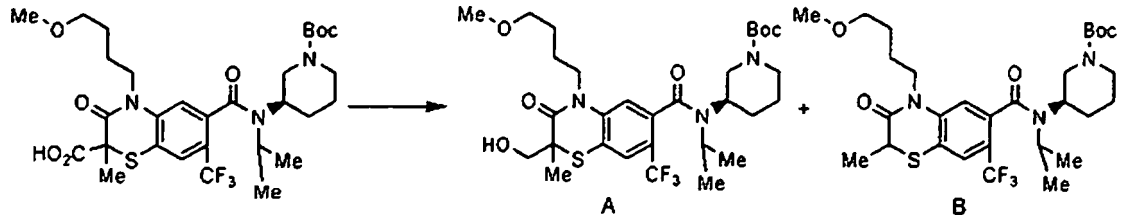
MS (ESI+) 646 (M^++1, 30%)。

參考例403

A：(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

B：(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化547]



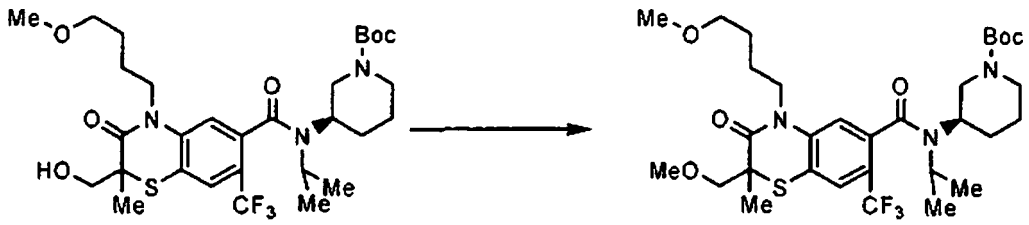
使用參考例402之化合物，依據參考例35之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) A: 632 (M^++1, 11%), B: 602 (M^++1, 17%)。

參考例404

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化548]



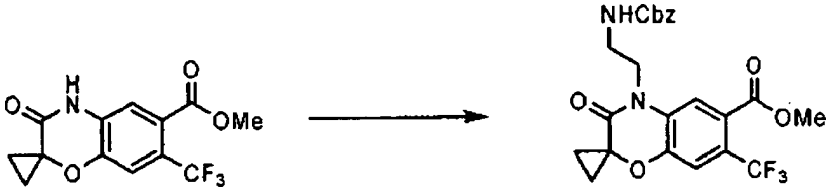
使用參考例403A之化合物A，依據參考例36之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 646 (M^++1, 30%)。

參考例405

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁呯-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯

[化549]



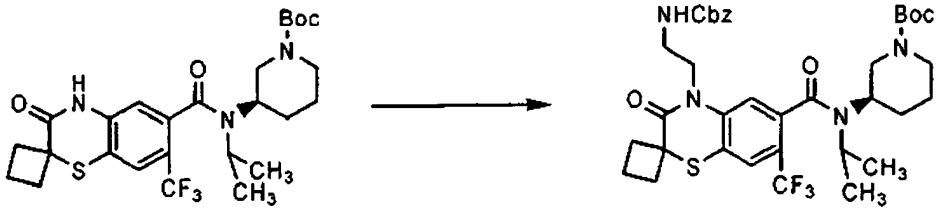
使用參考例390之化合物，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 479 (M^++1, 100%)。

參考例406

(3R)-3-[{[4-(2-{[苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化550]



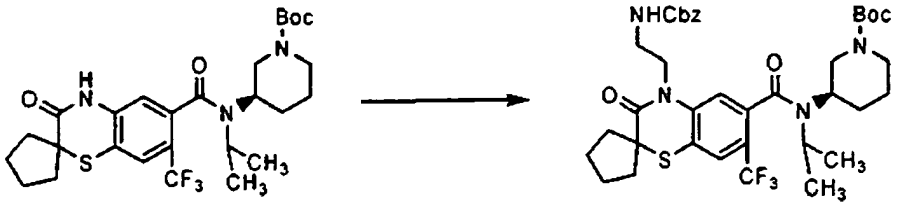
使用參考例392之化合物，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 719 (M^++1, 19%)。

參考例407

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化551]



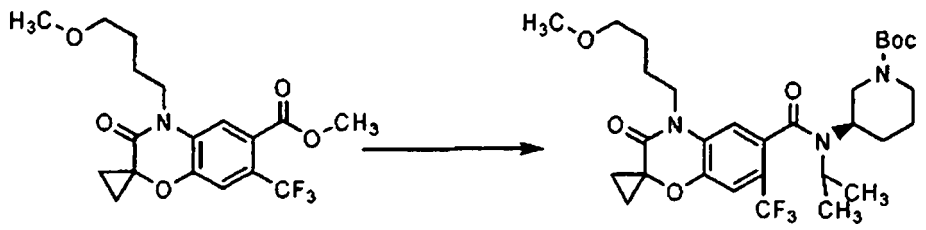
使用參考例393之化合物，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 733 (M^++1, 100%)。

參考例408

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化552]



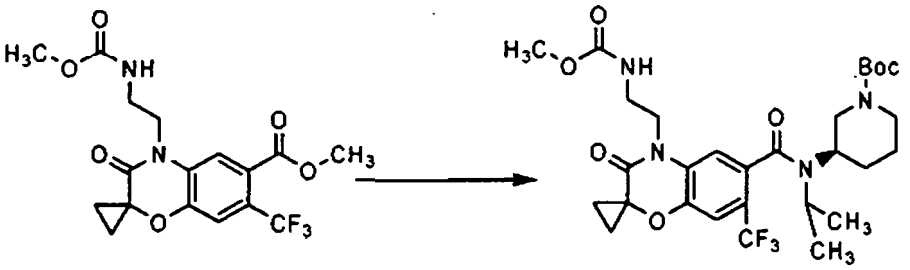
使用參考例395之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 598 (M^++1, 20%)。

參考例409

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化553]



使用參考例396之化合物，依據參考例5之合成方法獲得

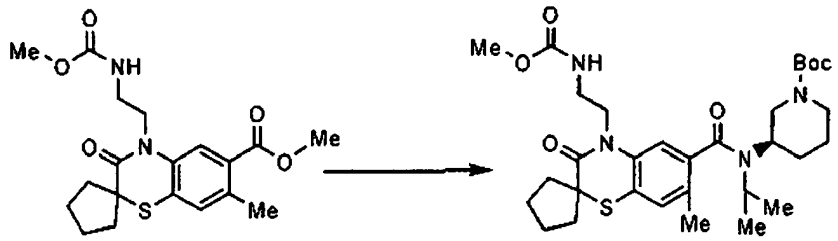
標題化合物。

MS (ESI+) 613 (M^++1, 20%)。

參考例410

(3R)-3-{異丙基[(4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呯-2,1'-環戊烷]-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化554]



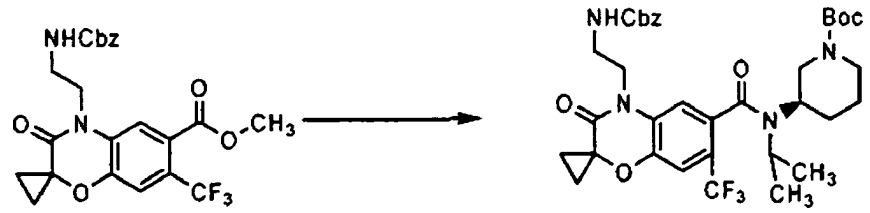
使用參考例397之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 603 (M^++1, 12%)。

參考例411

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁呯-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化555]



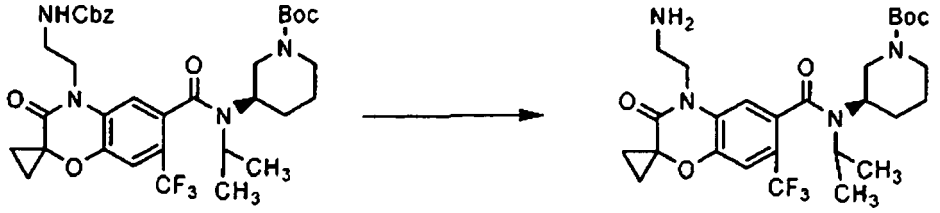
使用參考例405之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 689 (M^++1, 20%)。

參考例412

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化556]



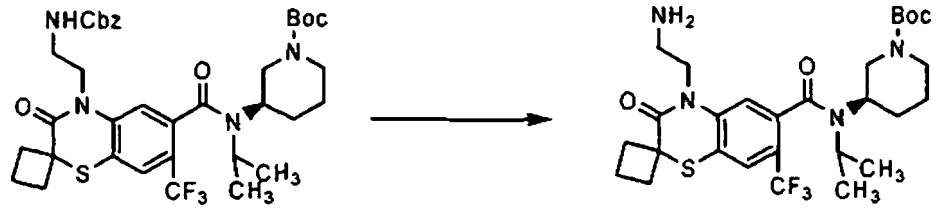
使用參考例411之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 555 (M^++1, 85%)。

參考例413

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻吡-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化557]



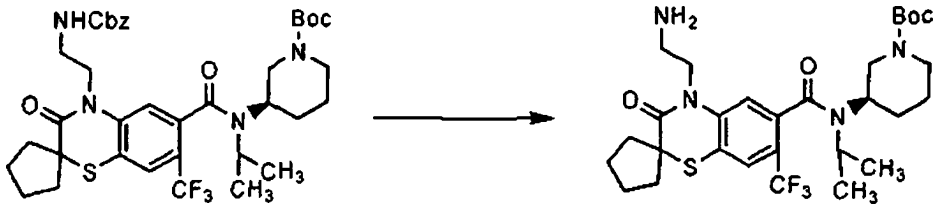
使用參考例406之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 585 (M^++1, 100%)。

參考例414

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化558]



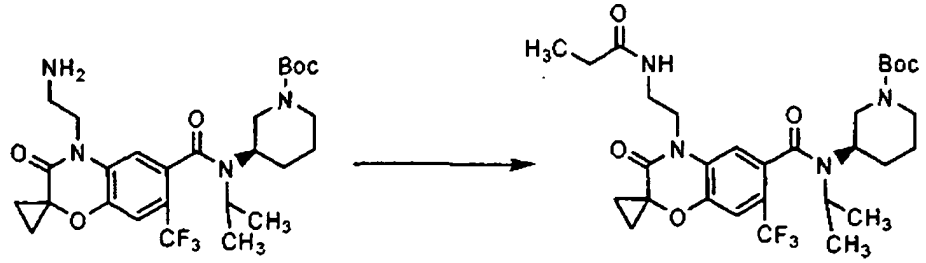
使用參考例407之化合物，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 100%)。

參考例415

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁呾-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化559]



使用參考例412之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

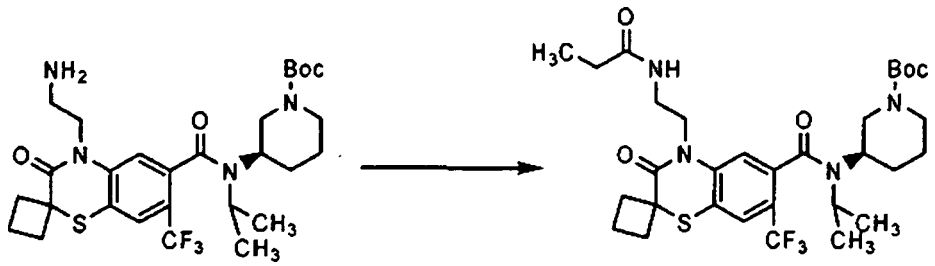
MS (ESI+) 611 (M^++1, 7%)。

參考例416

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟

甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻吩-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化560]



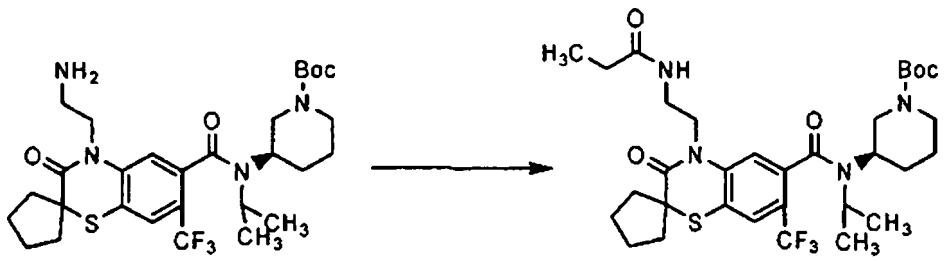
使用參考例413之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 641 (M^++1, 100%)。

參考例417

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻吩-2,1'-環戊烷]-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化561]



使用參考例414之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

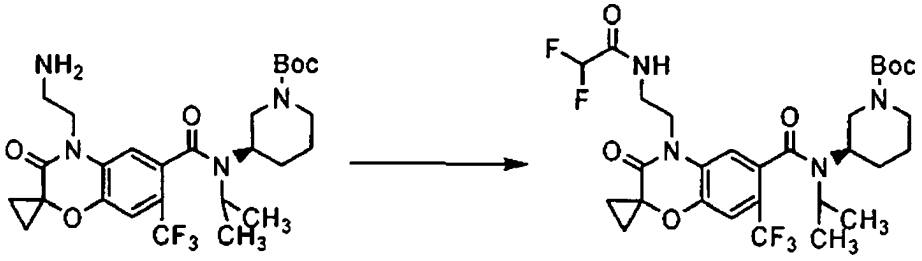
MS (ESI+) 655 (M^++1, 17%)。

參考例418

(3R)-3-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-3-側氧基-7-(三

氟甲基)-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化562]



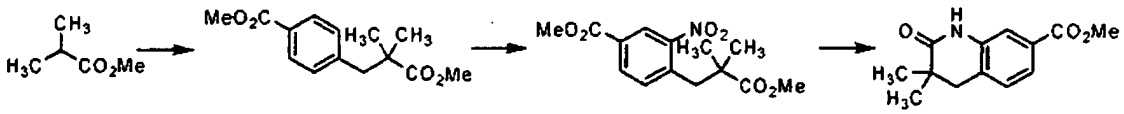
使用參考例415之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 633 (M^++1, 20%)

參考例419

3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化563]



將二異丙基胺(4.59 g)之THF(25 ml)溶液冷卻至0℃後，滴加正丁基鋰(2.63 M之己烷溶液、17 ml)，滴加完畢後於冰浴中攪拌1小時。冷卻至-78℃後，滴加2-甲基丙酸甲酯(5.05 g)之THF(5 ml)溶液，直接攪拌30分鐘。將該溶液滴加於冷卻至0℃之對(溴甲基)苯甲酸甲酯(9.86 g)之THF(10 ml)溶液中，於0℃下攪拌2小時並於室溫下徹夜攪拌。

反應完畢後，添加飽和氯化銨水溶液使反應停止後，添加水與乙酸乙酯而進行分液。利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行脫水，進行過濾、濃縮，藉此獲

得粗製品，再藉由管柱層析法進行純化，藉此獲得4-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯甲酸甲酯(10.15 g)。

其次向其中添加硫酸(45 ml)並冷卻至0℃後，緩慢滴加發煙硝酸(20 ml)，於0℃下攪拌1.5小時。反應完畢後，將反應液注入至冰水中並進行攪拌直至達到室溫後，添加乙酸乙酯而進行萃取。利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行脫水，再進行過濾，藉此獲得含有4-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)-3-硝基苯甲酸甲酯之粗製品(11.13 g)。

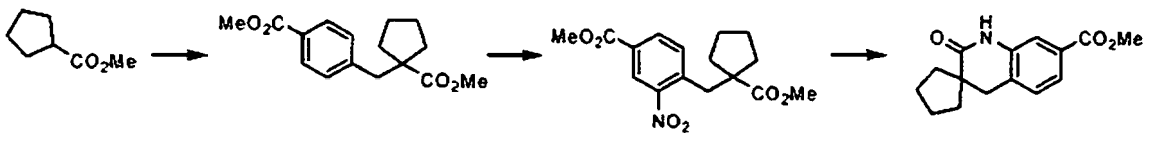
向乙酸(50 ml)與乙醇(50 ml)之混合溶劑中添加還原鐵，於70℃下攪拌30分鐘，滴加上述所獲得之粗製品之乙酸(50 ml)、乙醇(50 ml)溶液。滴加完畢後，於70℃下攪拌2小時。反應完畢後，冷卻至室溫並進行矽藻土過濾。利用水、乙酸乙酯將濾液分液，利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行脫水後，再進行過濾，藉此獲得粗製品。於氯仿/己烷(1/9)之溶液中將該粗製品搗碎，再進行濾取，藉此獲得標題化合物(7.39 g)。

MS (ESI+) 234 (M^++1, 100%)。

參考例420

2'-側氧基-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-甲酸甲酯

[化564]



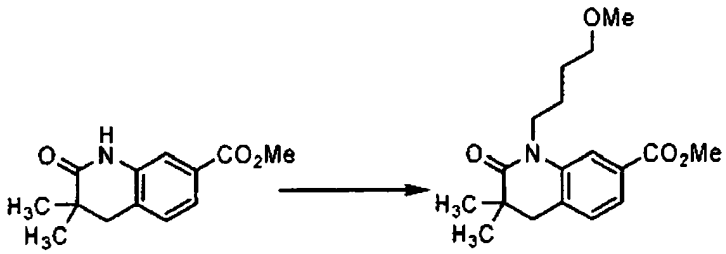
使用環戊甲酸甲酯，依據參考例419之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 260 (M^++1, 100%)。

參考例421

1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化565]



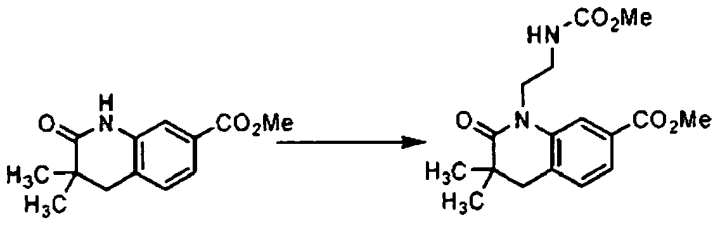
使用參考例419之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 320 (M^++1, 75%)

參考例422

1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化566]



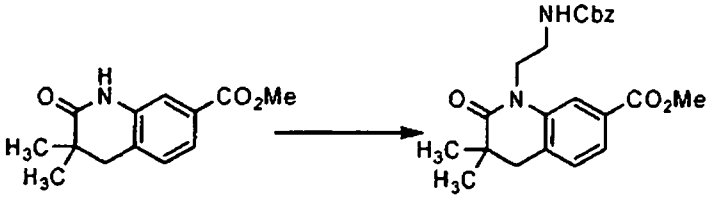
使用參考例419之化合物，依據參考例162之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 335 (M^++1, 100%)。

參考例423

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化567]



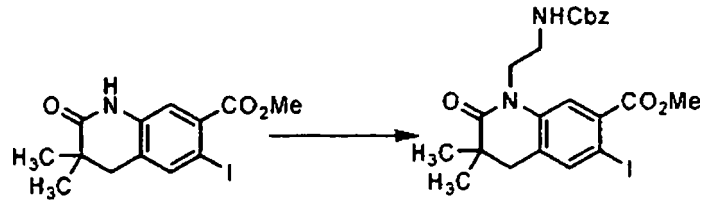
使用參考例419之化合物，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 411 (M^++1, 72%)。

參考例424

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-碘-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化568]



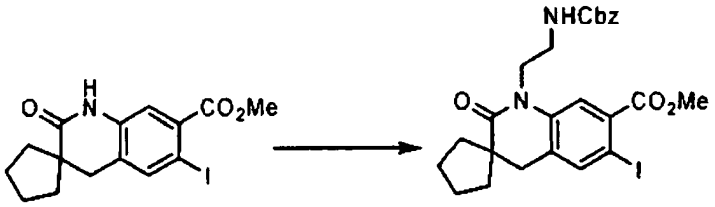
使用參考例449之化合物，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 537 (M^++1, 100%)。

參考例425

1'-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6'-碘-2'-側氧基-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-甲酸甲酯

[化569]



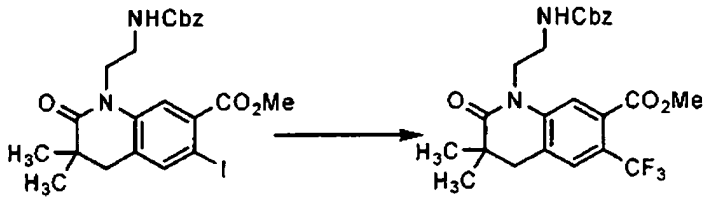
使用參考例450之化合物，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 563 (M^++1, 100%)。

參考例426

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化570]



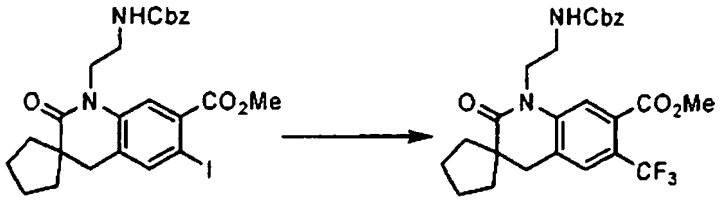
向1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-碘-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯(4.87 g)之NMP(10 ml)溶液中添加溴化銅(I)(0.28 g)與$FSO_2CF_2CO_2Me$(17.43 g)，於氮氣流下，於120~130℃下攪拌3小時。反應完畢後，冷卻至室溫並添加水與乙酸乙酯，再藉由矽藻土過濾而除去不溶物。將濾液分液，利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行脫水，再進行過濾、濃縮，藉此獲得粗製品。藉由矽膠管柱層析法對該粗製品進行純化，藉此獲得標題化合物(2.50 g)。

MS (ESI+) 479 (M^++1, 100%)。

參考例427

1'-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2'-側氧基-6'-(三氟甲基)-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-甲酸甲酯

[化571]



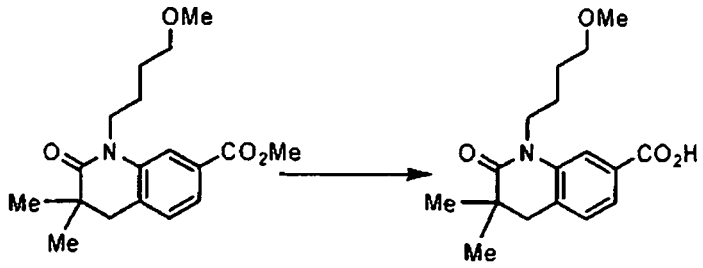
使用參考例425之化合物，依據參考例426之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 505 (M^+1, 100%)。

參考例428

1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸

[化572]



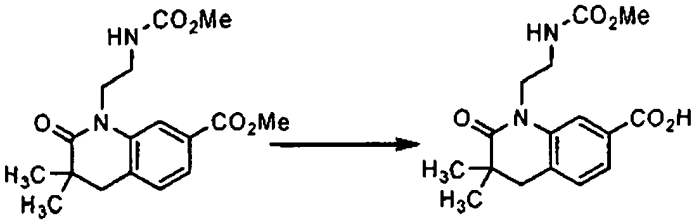
使用參考例421之化合物，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 306 (M^++1, 100%)。

參考例429

1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸

[化573]



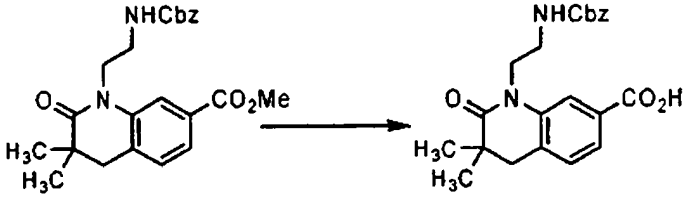
使用參考例422之化合物，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 321 (M^++1, 100%)。

參考例430

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸

[化574]



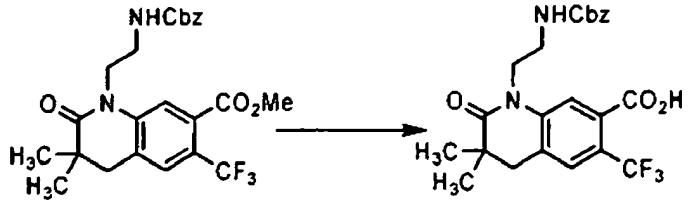
使用參考例423之化合物，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 397 (M^++1, 100%)。

參考例431

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸

[化575]



使用參考例426之化合物，依據參考例4之合成方法獲得

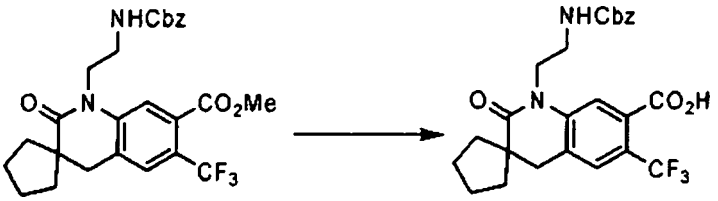
標題化合物。

MS (ESI+) 465 (M^++1, 70%)。

參考例432

1'-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2'-側氧基-6'-(三氟甲基)-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-甲酸

[化576]



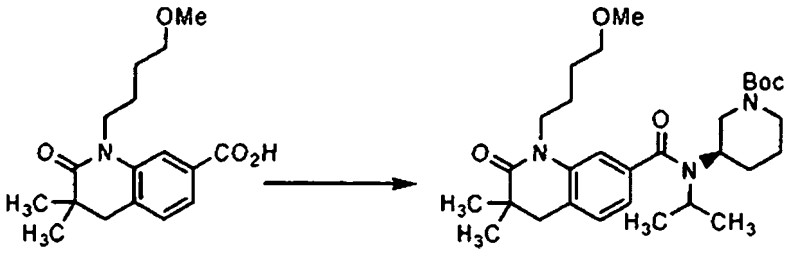
使用參考例427之化合物，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 491 (M^++1, 100%)。

參考例433

(3R)-3-(異丙基{[1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化577]



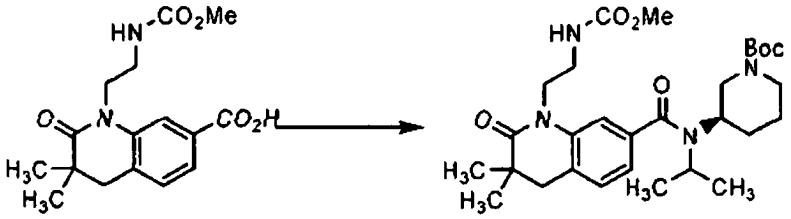
使用參考例428之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 530 (M^++1, 36%)。

參考例434

(3R)-3-{異丙基[(1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化578]



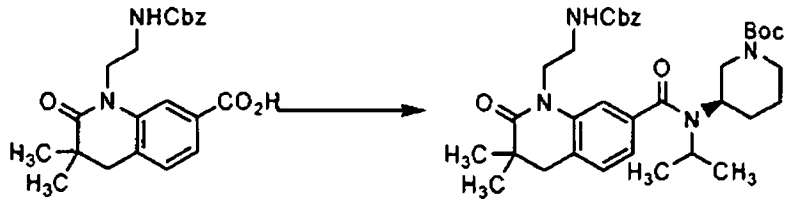
使用參考例429之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 545 (M^++1, 63%)。

參考例435

(3R)-3-[{[1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化579]



使用參考例430之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

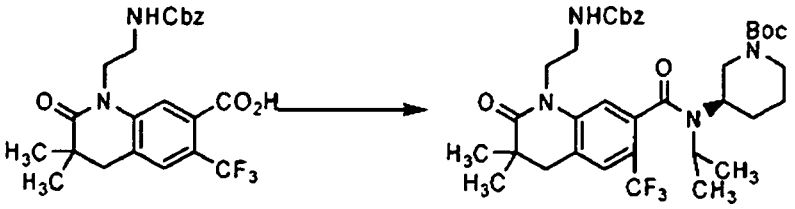
MS (ESI+) 621 (M^++1, 35%)。

參考例436

(3R)-3-[{[1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲

基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}(異丙基)胺基]吡啶-1-甲酸第三丁酯

[化580]



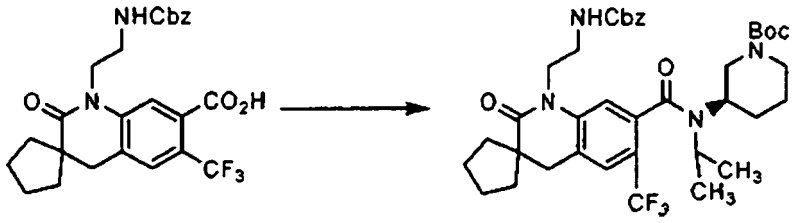
使用參考例431之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 689 (M^++1, 20%)。

參考例437

(3R)-3-[{[1'-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2'-側氧基-6'-(三氟甲基)-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-基]羰基}(異丙基)胺基]吡啶-1-甲酸第三丁酯

[化581]



使用參考例432之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

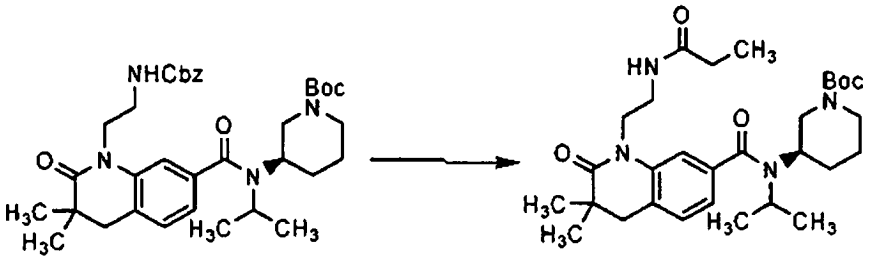
MS (ESI+) 715 (M^++1, 25%)。

參考例438

(3R)-3-[({3,3-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基}羰基)(異丙基)胺基]吡啶-1-甲

酸第三丁酯

[化582]



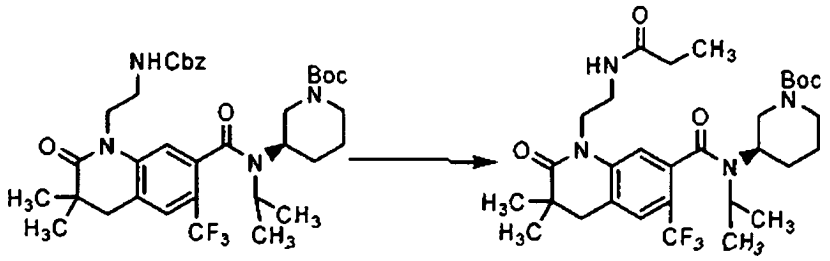
使用參考例435之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 543 (M^++1, 11%)。

參考例439

(3R)-3-[{[3,3-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化583]



使用參考例436之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

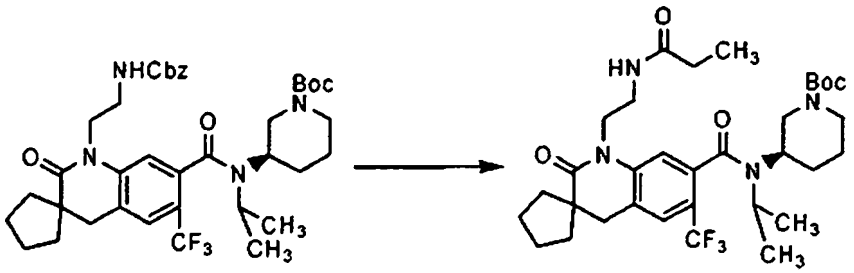
MS (ESI+) 611 (M^++1, 20%)。

參考例440

(3R)-3-(異丙基{[2'-側氧基-1'-[2-(丙醯胺基)乙基]-6'-(三氟甲基)-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-基]羰基}胺

基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化584]



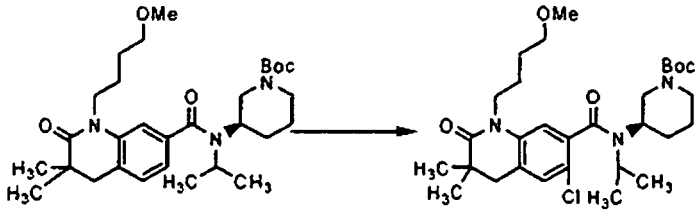
使用參考例437之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 637 (M^++1, 10%)。

參考例441

(3R)-3-[{[6-氯-1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化585]



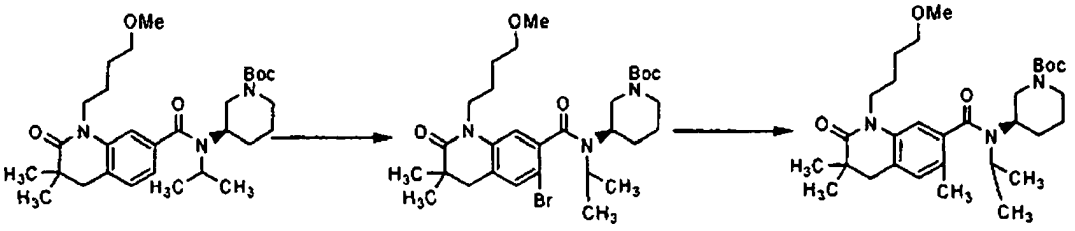
使用參考例433之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 564 (M^++1, 21%)。

參考例442

(3R)-3-(異丙基{[1-(4-甲氧基丁基)-3,3,6-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化586]



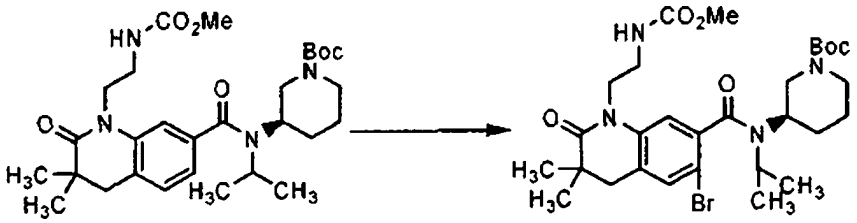
使用參考例433之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 544 (M^++1, 21%)。

參考例443

(3R)-3-[[(6-溴-1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化587]



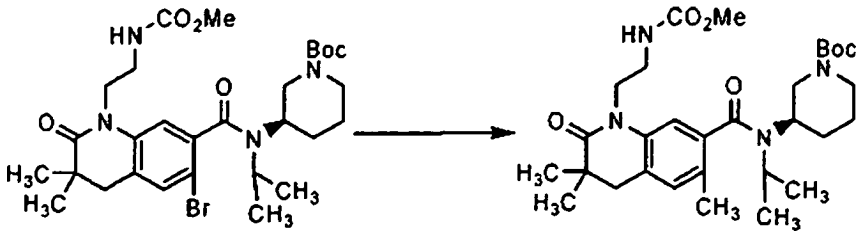
使用參考例434之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 625 (M^++2, 10%)。

參考例444

(3R)-3-{異丙基[(1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3,6-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化588]

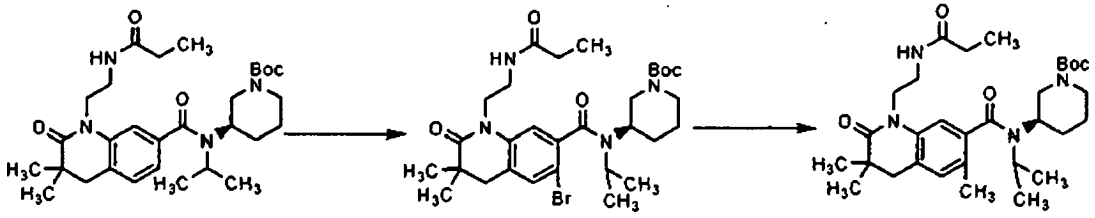


使用參考例434之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物MS (ESI+) 509 (M^++1, 14%)。

參考例445

(3R)-3-[異丙基({3,3,6-三甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化589]



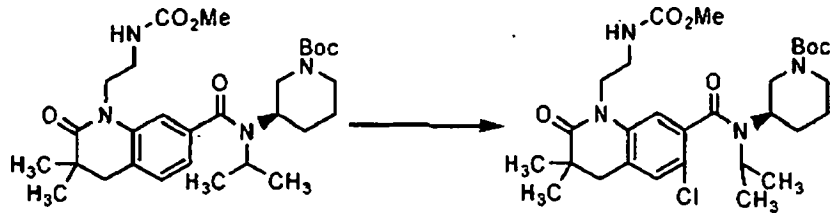
使用參考例439之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 557 (M^++1, 38%)。

參考例446

(3R)-3-[[(6-氯-1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化590]



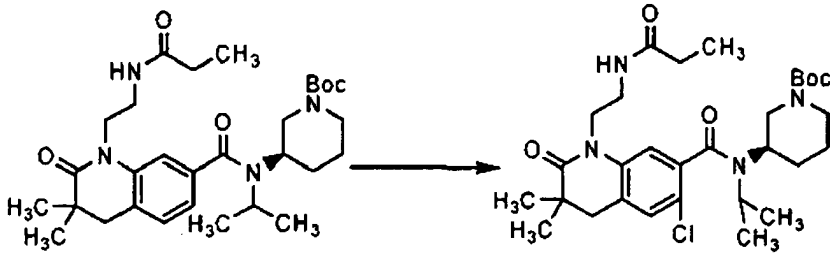
使用參考例434之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 579 (M^++, 10%)。

參考例447

(3R)-3-[({6-氯-3,3-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化591]



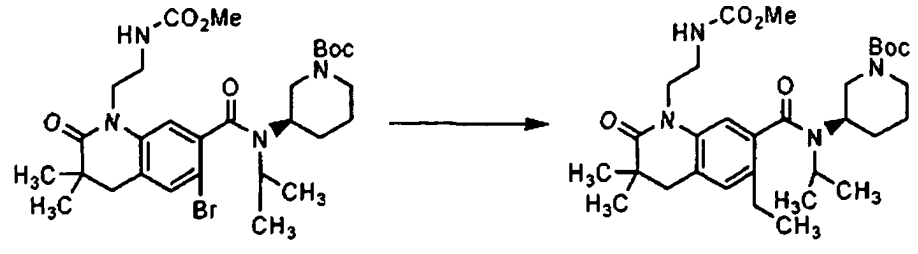
使用參考例439之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 577 (M^++, 60%)。

參考例448

(3R)-3-[[(6-乙基-1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化592]



使用參考例443之化合物，依據參考例9之合成方法獲得

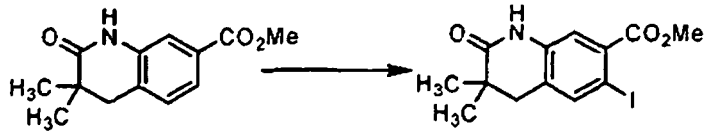
標題化合物。

MS (ESI+) 573 (M^++1, 26%)。

參考例449

6-碘-3,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化593]



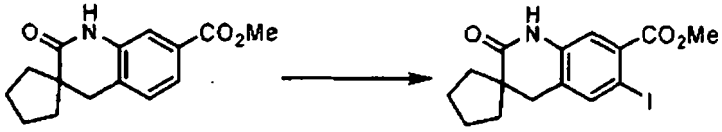
使用參考例419之化合物，依據參考例158之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 360 (M^++1, 100%)。

參考例450

6'-碘-2'-側氧基-1',4'-二氫-2'H-螺[環戊烷-1,3'-喹啉]-7'-甲酸甲酯

[化594]



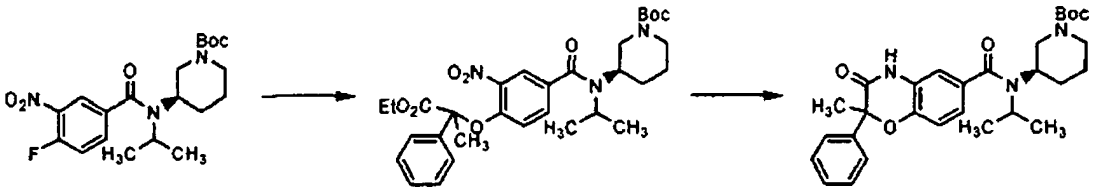
使用參考例420之化合物，依據參考例158之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 386 (M^++1, 100%)。

參考例451

(3R)-3-{異丙基[(2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化595]



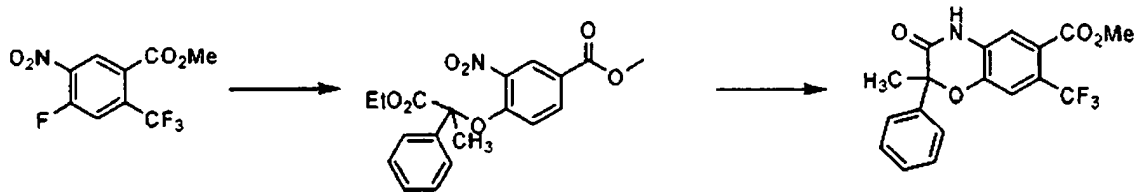
使用參考例488之化合物，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 508 (M^++1, 21%)。

參考例452

2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化596]



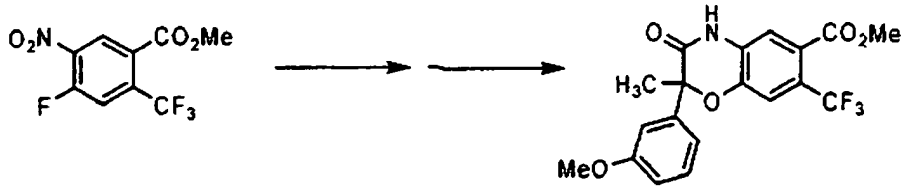
使用參考例214之化合物，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 366 (M^++1, 100%)。

參考例453

2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化597]



使用參考例214之化合物，依據參考例22及參考例2之合

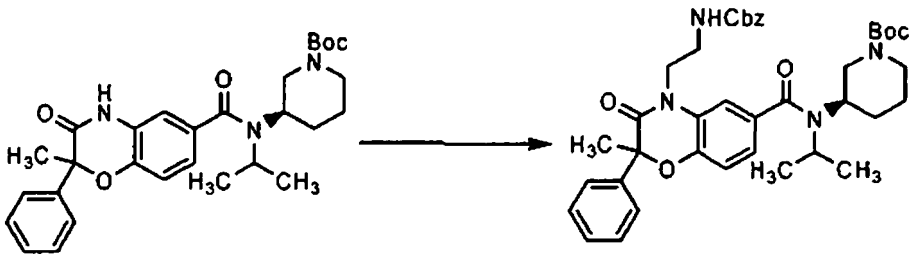
成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 396 (M^++1, 100%)。

參考例454

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化598]



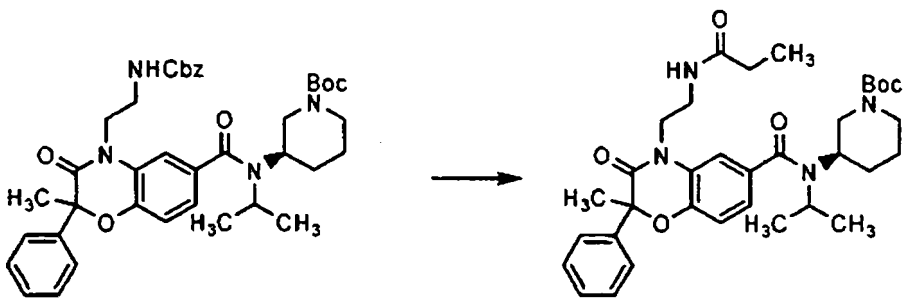
使用參考例451之化合物，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 685 (M^++1, 46%)。

參考例455

(3R)-3-[異丙基({2-甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化599]



使用參考例454之化合物，依據參考例132之合成方法獲

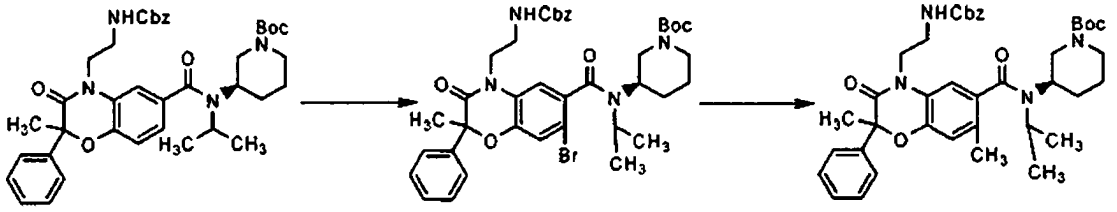
得標題化合物。

MS (ESI+) 607 (M^++1, 22%)。

參考例456

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化600]



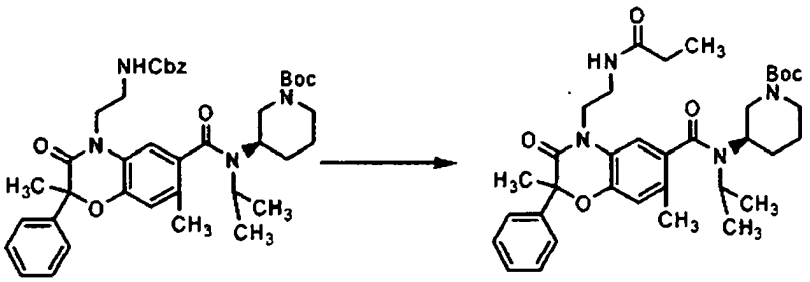
使用參考例454之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 699 (M^++1, 10%)。

參考例457

(3R)-3-[({2,7-二甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化601]



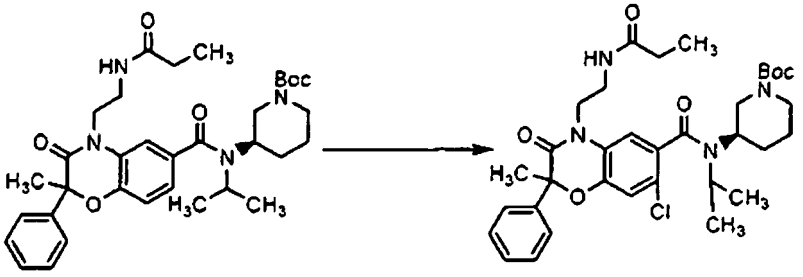
使用參考例456之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 621 (M^++1, 33%)。

參考例458

(3R)-3-[({7-氯-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化602]



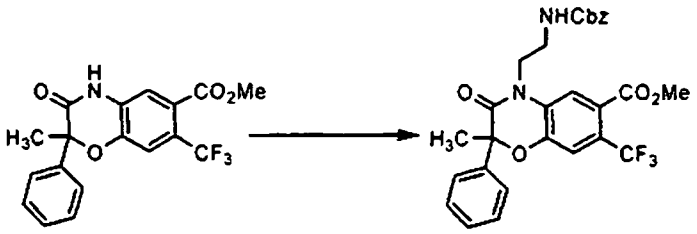
使用參考例455之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 641 (M^++1, 10%)。

參考例459

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化603]



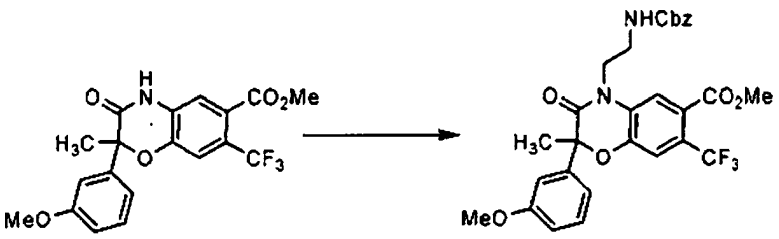
使用參考例452之化合物，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 543 (M^++1, 70%)。

參考例460

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化604]



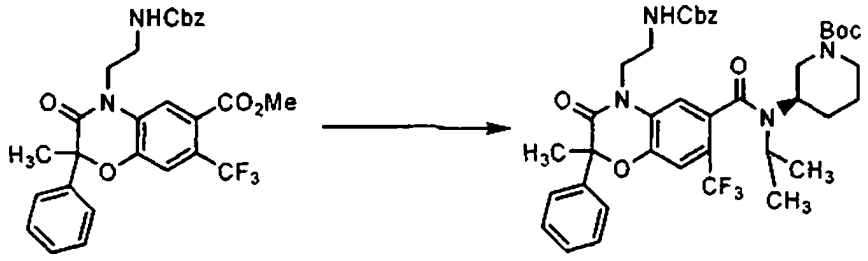
使用參考例453之化合物，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 573 (M^++1, 36%)。

參考例461

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化605]



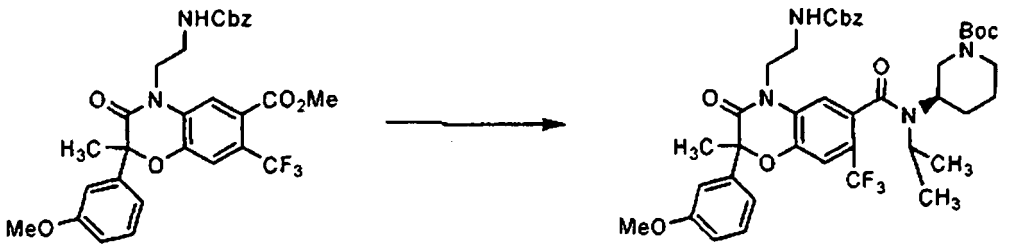
使用參考例459之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 753 (M^++1, 22%)。

參考例462

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化606]



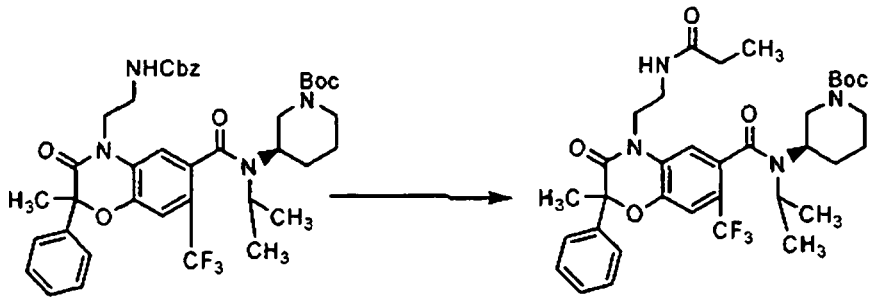
使用參考例460之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 783 (M^++1, 19%)。

參考例463

(3R)-3-(異丙基{[2-甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化607]



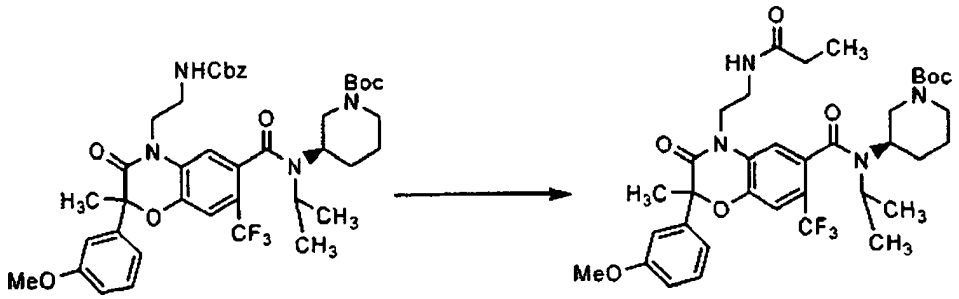
使用參考例461之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 675 (M^++1, 31%)。

參考例464

(3R)-3-(異丙基{[2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化608]



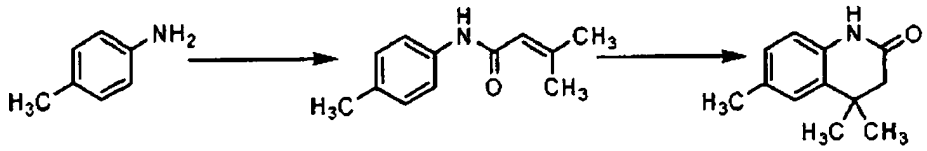
使用參考例462之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 705 (M^++1, 14%)。

參考例465

4,4,6-三甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

[化609]



於冰浴下，向對甲苯胺(3.78 g)與三乙胺(5.5 ml)之氯仿(70 ml)溶液中滴加3,3-二甲基丙烯醯氯(3.76 g)。於室溫下徹夜攪拌後，向反應液中添加水而進行分液，利用硫酸鈉對有機層進行脫水，再進行過濾、濃縮，藉此獲得粗製品。藉由矽膠管柱層析對該粗製品進行純化，藉此獲得中間體(6.11 g)。將該中間體溶解於甲苯(120 ml)中，添加氯

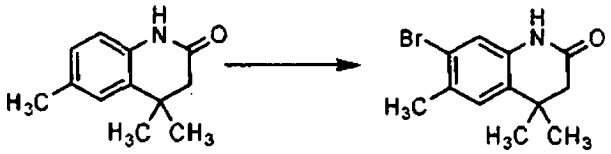
化鋁(6.50 g)，於100℃下攪拌5小時。追加氯化鋁(2.11 g)，再次於100℃下攪拌4小時後，冷卻至室溫。將其緩慢注入至冰水中，攪拌30分鐘後，添加乙酸乙酯進行分液。利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行脫水，進行過濾、濃縮，藉此獲得粗製品，再藉由矽膠管柱層析法對該粗製品進行純化，藉此獲得標題化合物(4.20 g)。

MS (ESI+) 190 (M^++1, 100%)。

參考例466

7-溴-4,4,6-三甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

[化610]



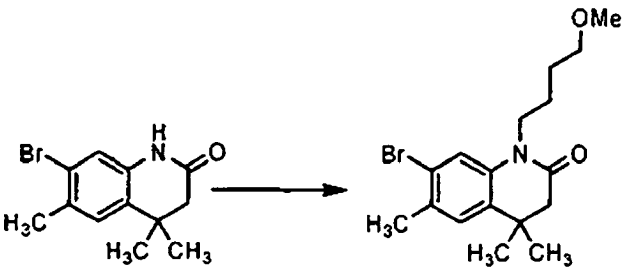
使用參考例465之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 270 (M^++2, 100%)。

參考例467

7-溴-1-(4-甲氧基丁基)-4,4,6-三甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

[化611]



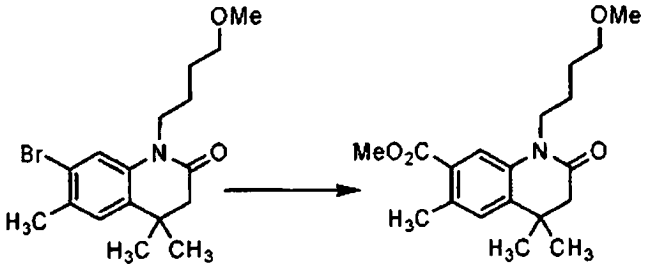
使用參考例466之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 356 (M^++2, 90%)。

參考例468

1-(4-甲氧基丁基)-4,4,6-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲酸甲酯

[化612]



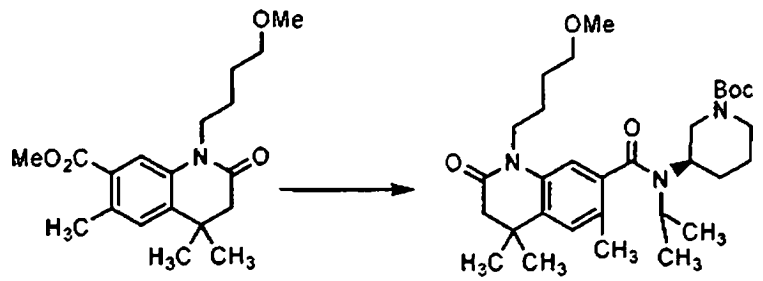
使用參考例467之化合物，依據參考例25之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 334 (M^++1, 100%)

參考例469

(3R)-3-(異丙基{[1-(4-甲氧基丁基)-4,4,6-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化613]



使用參考例468之化合物，依據參考例5之合成方法獲得

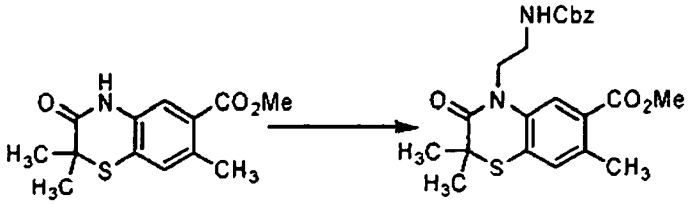
標題化合物。

MS (ESI+) 544 (M^++1, 46%)。

參考例470

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-甲酸甲酯

[化614]



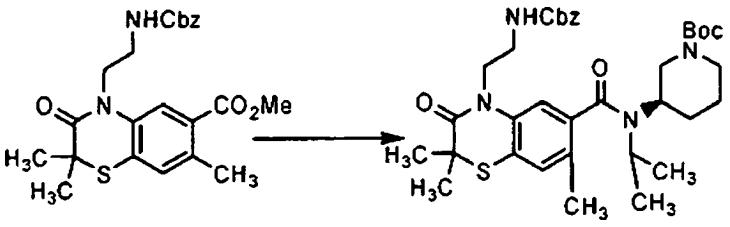
使用參考例360之化合物，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 443 (M^++1, 100%)。

參考例471

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化615]



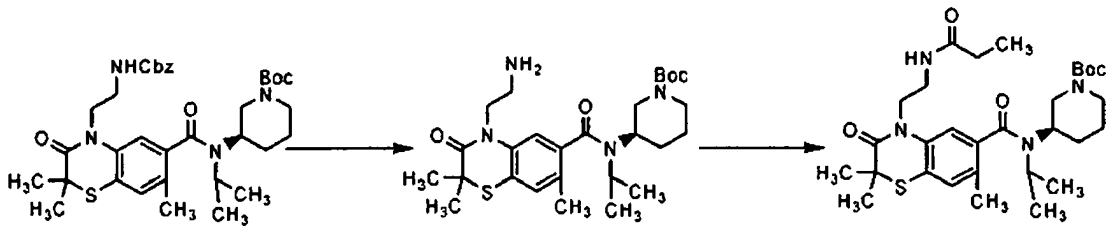
使用參考例470之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 653 (M^++1, 53%)。

參考例472

(3R)-3-[異丙基({2,2,7-三甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呫-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化616]



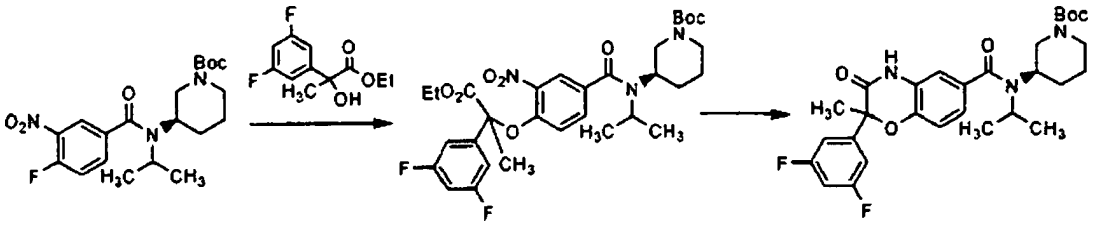
使用參考例471之化合物，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 575 (M^++1, 13%)。

參考例473

(3R)-3-[{[2-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化617]



使用參考例488之化合物，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

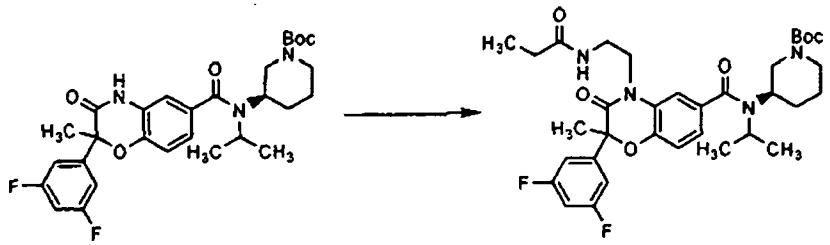
MS (ESI+) 544 (M^++1)。

參考例474

(3R)-3-[[(2-(3,5-二氟苯基)-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙

基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化618]



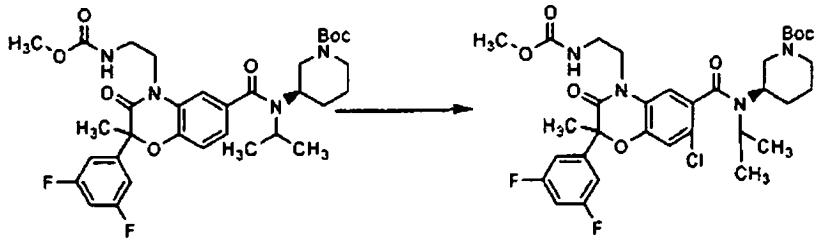
使用參考例473之化合物，依據參考例13之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 645 (M^++1)。

參考例475

(3R)-3-[[(7-氯-2-(3,5-二氟苯基)-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化619]



使用參考例474之化合物，依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

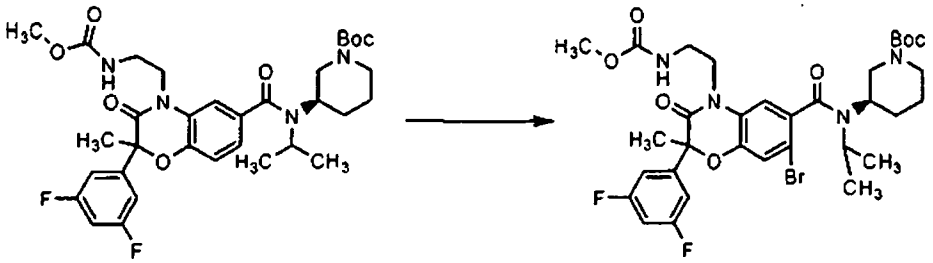
MS (ESI+) 679 (M^++1)。

參考例476

(3R)-3-[[(7-溴-2-(3,5-二氟苯基)-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰

基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化620]



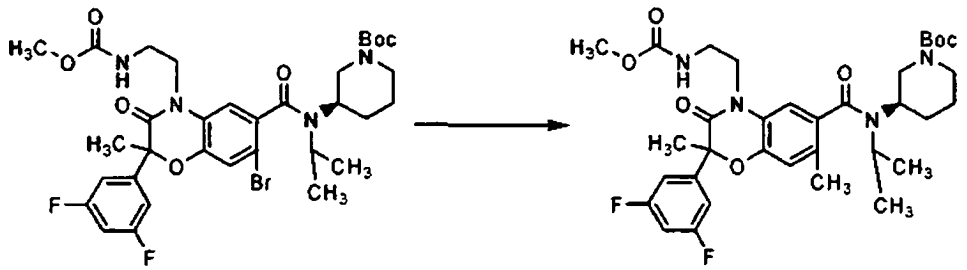
使用參考例474之化合物，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 723 (M^++1)。

參考例477

(3R)-3-[[(2-(3,5-二氟苯基)-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,7-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化621]



使用參考例476之化合物，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

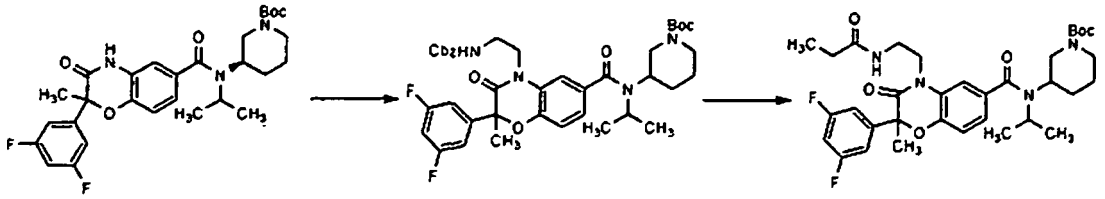
MS (ESI+) 659 (M^++1)。

參考例478

(3R)-3-[({(2S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(異丙

基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化622]



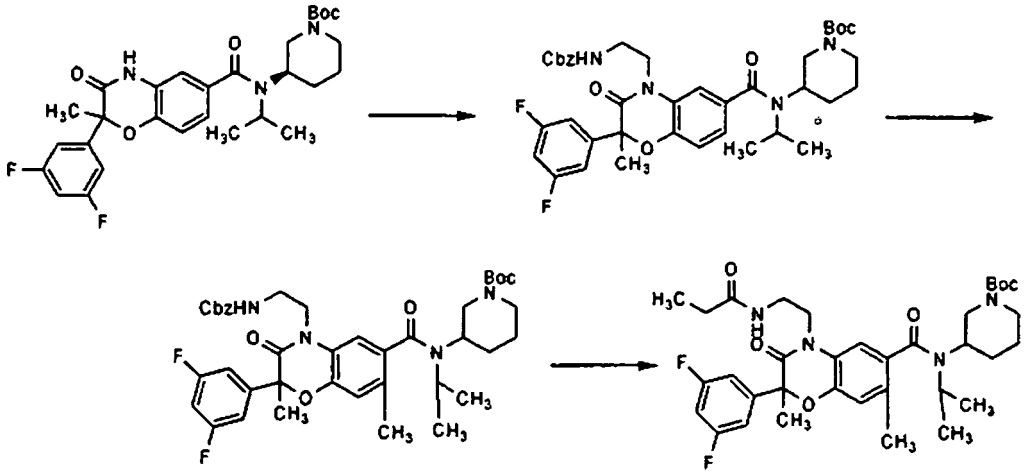
使用參考例473之化合物，依據參考例164及132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 643 (M^++1, 53%)。

參考例479

(3R)-3-[({(2S)-2-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化623]



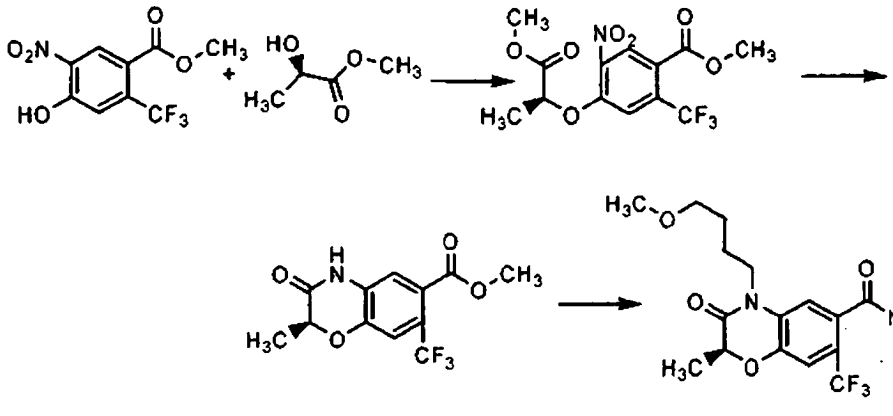
使用參考例473之化合物，依據參考例164、參考例10及參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 657 (M^++1, 100%)。

參考例480

(3R)-3-(異丙基{[(2S)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化624]



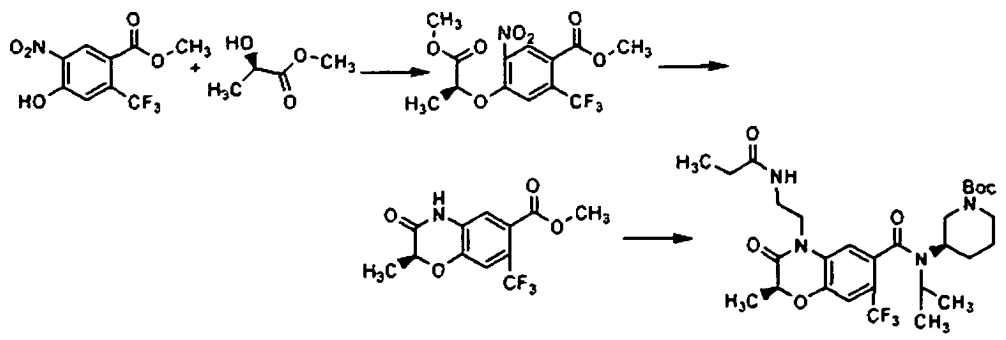
使用參考例52之化合物，依據參考例64之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 586 (M^++1, 40%)。

參考例481

(3R)-3-(異丙基{[(2S)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化625]



使用參考例52之化合物，依據參考例26、參考例2、參

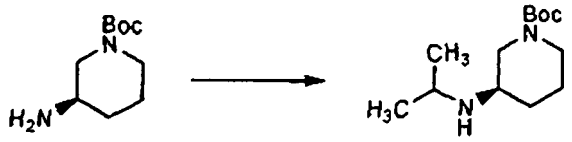
考例164、參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 33%)。

參考例482

(3R)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化626]



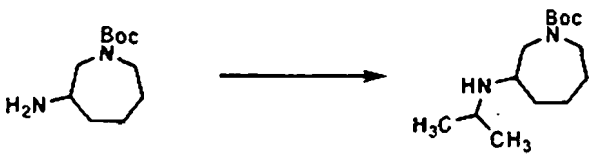
將可獲得之(3R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.67 g)溶解於乙醇(100 ml)中，添加丙酮(12.2 ml)、乙酸(2.0 ml)並於60℃下加熱攪拌。7時間後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9.67 g)，於室溫下攪拌14小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸氫鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇=30/1、15/1、10)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得作為白色固體之標題化合物(7.78 g)。

MS (ESI+) 243 (M+1, 100%)。

參考例483

3-(異丙基胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯

[化627]



使用3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯，依據參考例

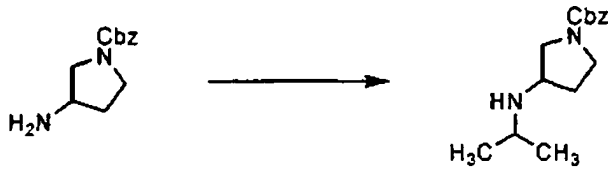
482之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 257 (M^++1, 100%)。

參考例484

3-(異丙基胺基)吡咯啶-1-甲酸苄酯

[化628]



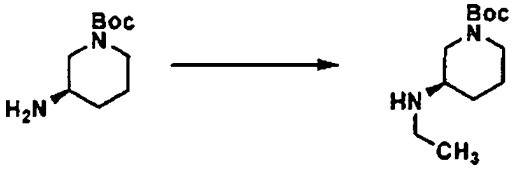
使用3-胺基吡咯啶-1-甲酸苄酯，依據參考例482之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 263 (M^++1, 100%)。

參考例485

(3R)-3-(乙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化629]



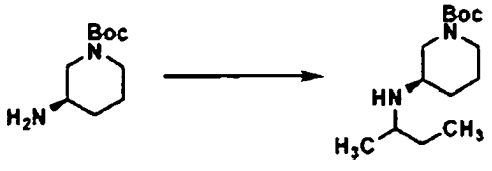
使用(3R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例482之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 229 (M^++1, 67%)。

參考例486

(3R)-3-(第二丁基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化630]



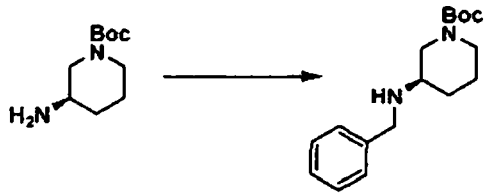
使用(3R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例482之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 257 (M^++1, 100%)。

參考例487

(3R)-3-(苄基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化631]



使用(3R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例482之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 291 (M^++1, 100%)。

參考例488

(3R)-3-[(4-氟-3-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化632]

使用4-氟-3-硝基苯甲酸，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

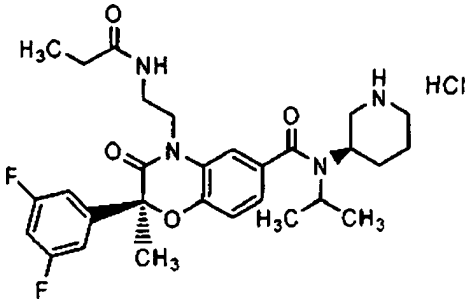
MS (ESI+) 410 (M^++1, 78%)。

參考例489

(2R)-2-(3,5-二氟苯基)-2-氟-N-異丙基-3-側氧基-N-[(3R)-

哌啶-3-基]-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲醯胺　鹽酸鹽

[化633]

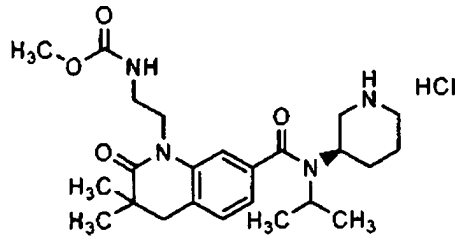


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91-9.39 (br, 2H), 7.12-6.55 (m, 6H), 6.79 (br, 0.5H), 6.28 (br, 0.5H), 4.21-3.24 (m, 9H), 2.87-2.49 (m, 2H), 2.22-1.80 (m, 8H), 1.37-0.97 (m, 9H)。

參考例490

{2-[7-({異丙基[(3R)-哌啶-3-基]胺基}羰基)-3,3-二甲基-2-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]乙基}胺基甲酸甲酯　鹽酸鹽

[化634]

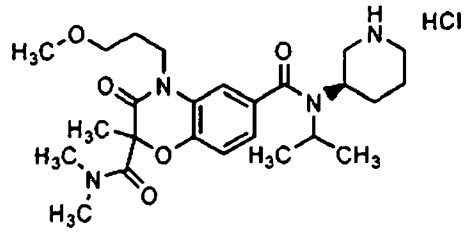


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75-9.65 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.95 (brs, 1H), 4.15-3.82 (m, 4H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51-3.27 (m, 4H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 3H), 2.12-1.76 (m, 4H), 1.34-1.08 (m, 12H)

參考例491

N^6-異丙基-4-(3-甲氧基丙基)-N^2,N^2,2-三甲基-3-側氧基-N^6-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2,6-二甲醯胺鹽酸鹽

[化635]

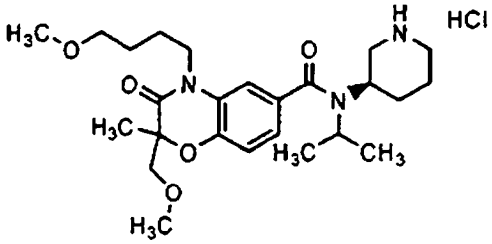


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89-9.51 (br, 2H), 7.12-6.83 (m, 3H), 4.18-3.60 (m, 5H), 3.45-3.28 (m, 4H), 3.39-3.27 (m, 3H), 3.18-3.03 (m, 3H), 2.91-2.65 (m, 5H), 2.10-1.53 (m, 8H), 1.40-1.08 (m, 6H)。

參考例492

N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-N-[(3R)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化636]



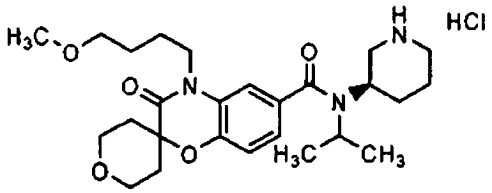
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91-9.55 (br, 2H), 6.93-6.78 (m, 3H), 4.15-3.87 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 6H),

1.31 (s, 3H), 1.28-1.07 (m, 6H)。

參考例493

N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2',3,3',4,5',6'-六氫螺[1,4-苯并噁嗪-2,4'-吡喃]-6-甲醯胺　鹽酸鹽

[化637]



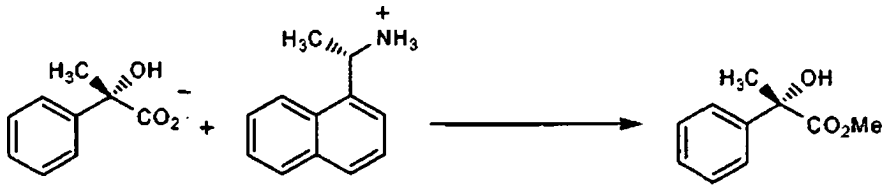
RT 2.531 min(Shim-pack XR-ODS，0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7 min、1.0 ml/min)。

MS (ESI+) 474 (M^++1, 100%)。

參考例494

(2S)-2-羥基-2-苯基丙酸

[化638]



將(2S)-2-羥基-2-苯基丙酸-(1S)-1-(1-萘基)乙胺(1:1)(1.54 g)溶解於甲醇(50 ml)之後，緩慢滴加濃硫酸(5 ml)，滴加完畢後於回流下攪拌10小時。將反應液冷卻至室溫後，藉由減壓濃縮蒸餾除去甲醇。將殘渣溶解於乙酸乙酯之後，利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此

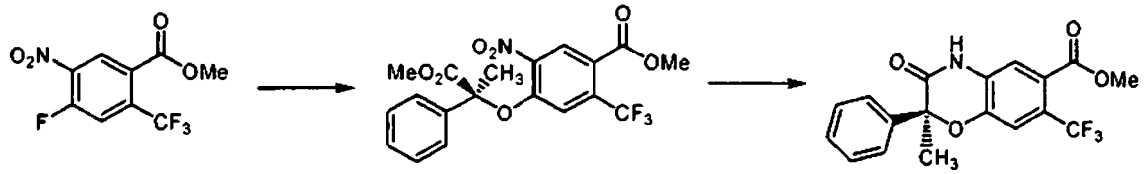
獲得標題化合物(0.83 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 1.62 (s,3H)。

參考例495

(2S)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化639]



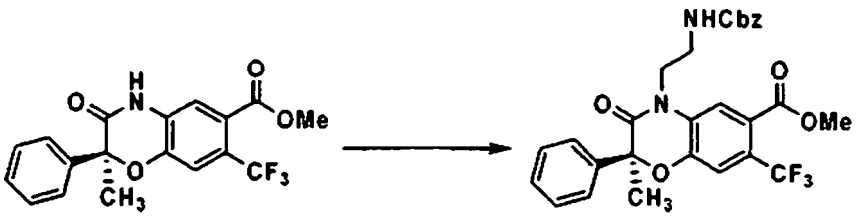
使用(2S)-2-羥基-2-苯基丙酸及4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 366 (M^++1, 100%)。

參考例496

(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化640]



使用(2S)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二

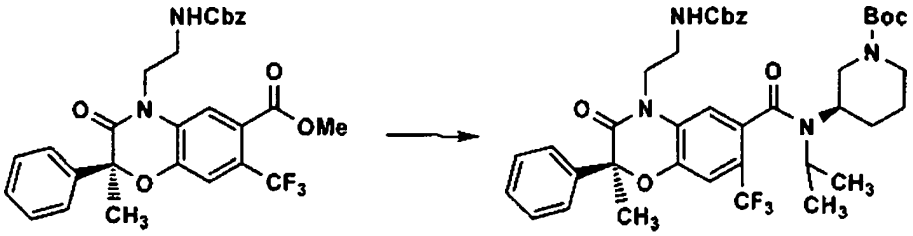
氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 543 (M^++1, 100%)。

參考例497

(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化641]



將(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯(1.1117 g)溶解於1,4-二噁烷(20 ml)之後，添加4 N之氫氧化鈉水溶液(20 ml)，於50℃下攪拌6小時。冷卻至室溫後，藉由減壓濃縮蒸餾除去1,4-二噁烷，利用水稀釋殘渣後，利用3 N之鹽酸將pH值調節為1。藉由濾取生成之白色固體而獲得(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸(1.0162 g)。將該羧酸(717.7 mg)溶解於DMF(6 ml)之後，添加三乙胺(0.75 ml)、二甲基胺基吡啶(82.0 mg)、(3R)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3400 g)、CIP試劑(1.1922 g)，於氮氣流下，於60℃下攪

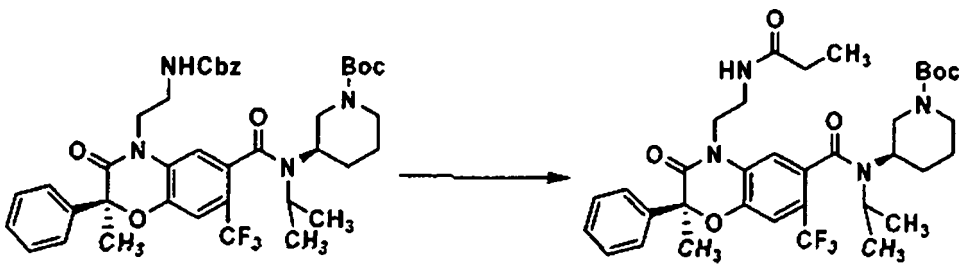
拌7小時。追加三乙胺(0.57 ml)、CIP試劑(747.7 mg)，於60℃下進而攪拌4小時。將反應液冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮而獲得粗製品後，藉由矽膠層析法進行純化，藉此獲得標題化合物(588.4 mg)。

MS (ESI+) 753 (M^++1, 26%)。

參考例497

(3R)-3-(異丙基{[(2S)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化642]



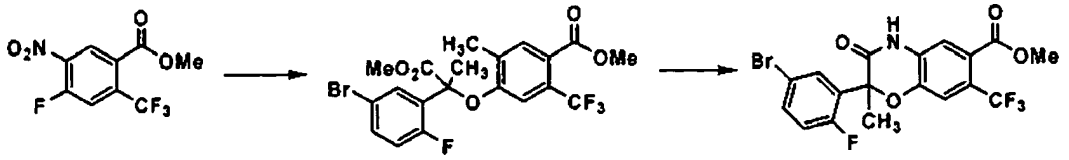
使用(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 675 (M^++1, 40%)。

參考例498

2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化643]



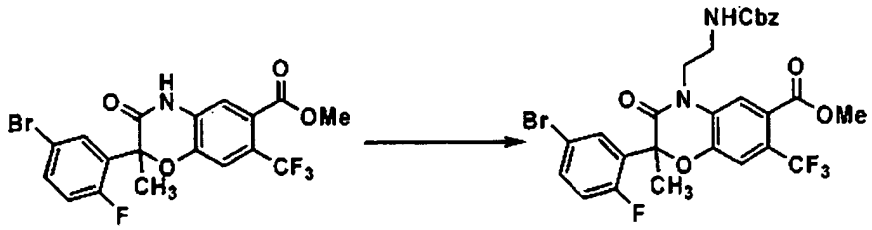
使用2-(5-溴-2-氟苯基)-2-羥基丙酸甲酯及4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 463 (M^++2, 100%)。

參考例500

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化644]



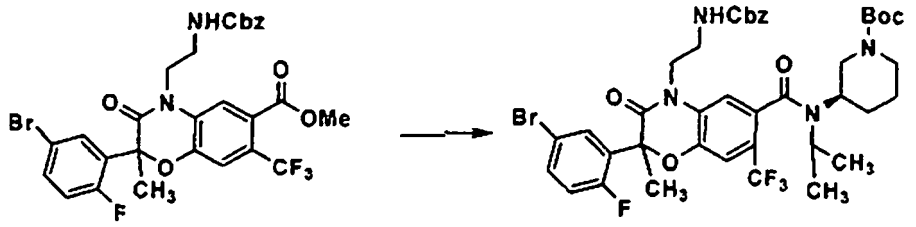
使用2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 641 (M^++2, 100%)。

參考例499

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化645]



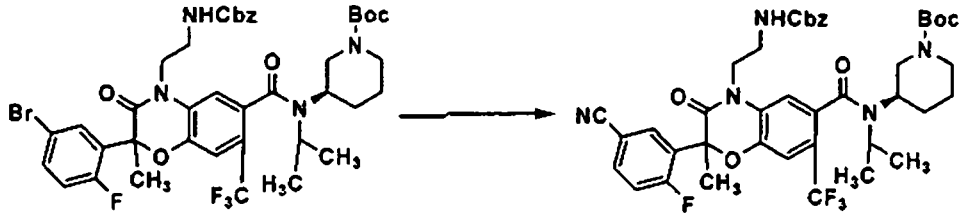
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯，依據參考例497之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 851 (M^++2, 25%)。

參考例500

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-氰基-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化646]



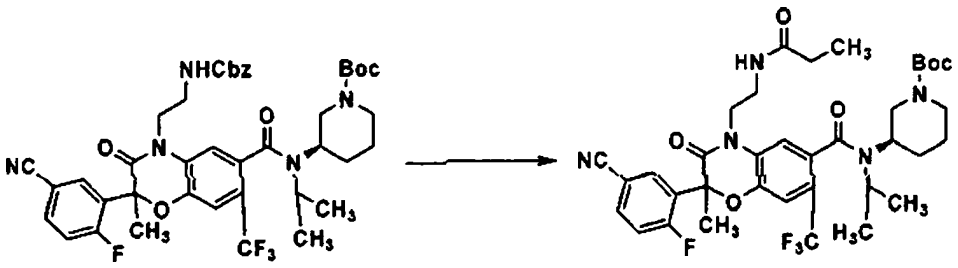
使用(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例11之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 796 (M^++1, 23%)。

參考例501

(3R)-3-[{[2-(5-氰基-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化647]



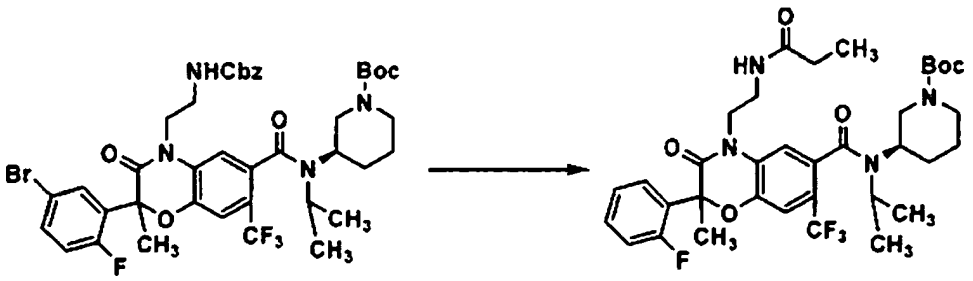
使用(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-氰基-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 718 (M^++1, 28%)。

參考例502

(3R)-3-[{[2-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化648]



使用(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-

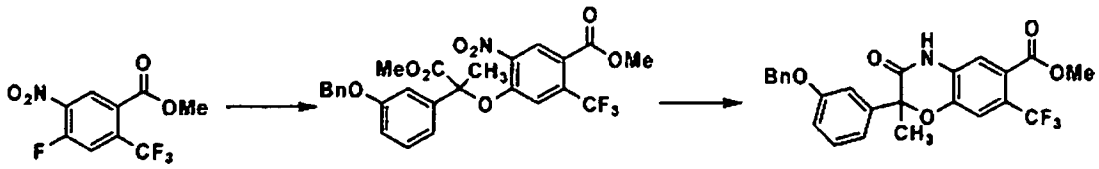
1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 693 (M^++1, 44%)。

參考例503

2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化649]



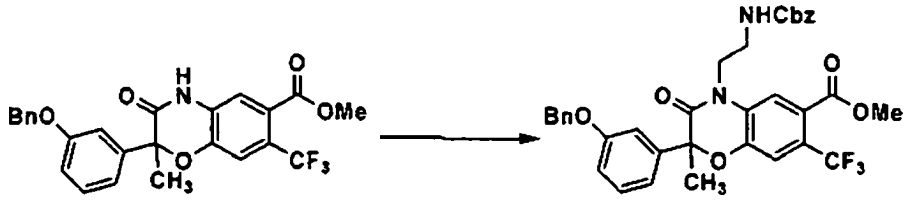
使用2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-羥基丙酸甲酯及4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 472 (M^++1, 100%)。

參考例504

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯

[化650]



使用2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯，依據參考例

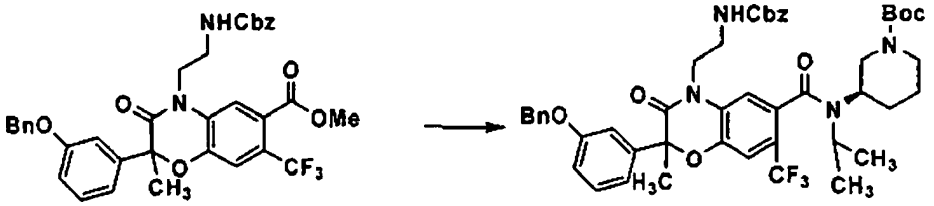
164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 635 (M^++1, 18%)。

參考例505

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化651]



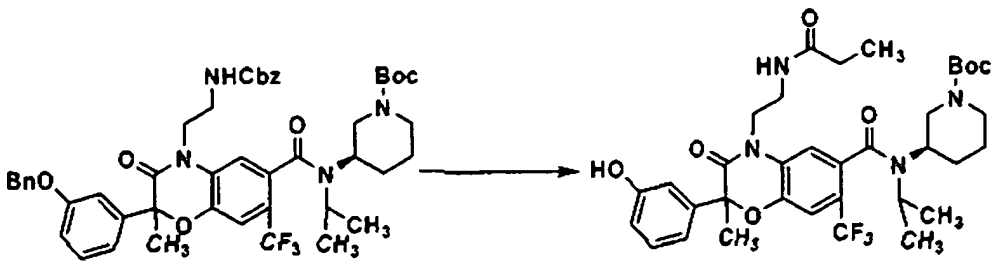
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯，依據參考例497之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 859 (M^++1, 31%)。

參考例506

(3R)-3-[{[2-(3-羥基苯基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-羥基-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化652]



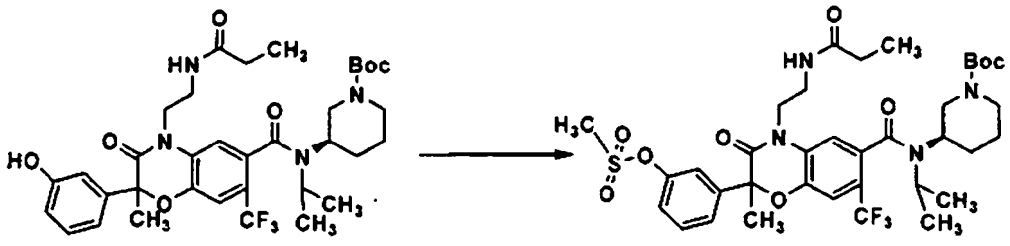
將(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-[3-(苄基氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(279.7 mg)溶解於乙酸乙酯(4 ml)之後，添加三乙胺(0.10 ml)與丙酸酐(97.9 mg)及10%鈀碳(287.4 mg)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌6小時。利用矽藻土過濾反應液，藉此除去鈀碳後，對濾液進行減壓濃縮。將殘渣溶解於甲醇(3 ml)中之後，添加碳酸鉀(142.6 mg)，於室溫下激烈攪拌2小時。向反應液中添加水後，利用飽和檸檬酸水溶液將其調節為酸性，再濾取生成之白色固體，藉此獲得標題化合物(196.8 mg)。

MS (ESI+) 691 (M^++1, 21%)。

參考例507

(3R)-3-(異丙基{[2-甲基-2-{3-[(甲基磺醯基)氧基]苯基}-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化653]



將(3R)-3-[{[2-(3-羥基苯基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-羥基-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(123.0 mg)溶解

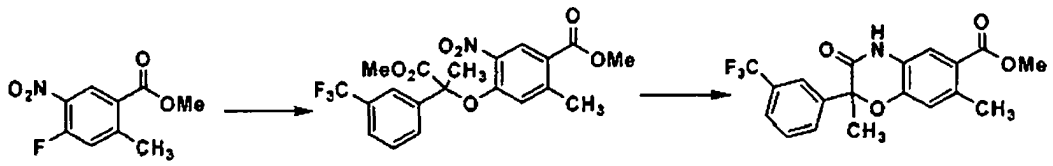
於氯仿(2 ml)中之後，添加三乙胺(0.05 ml)，繼而滴加甲磺醯氯(34.2 mg)之氯仿(2 ml)溶液，於室溫下攪拌1.5小時。對反應液進行水洗後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得粗製品之後，藉由矽膠層析法進行純化，藉此獲得標題化合物(154.7 mg)。

MS (ESI+) 769 (M^++1, 63%)。

參考例508

2,7-二甲基-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化654]



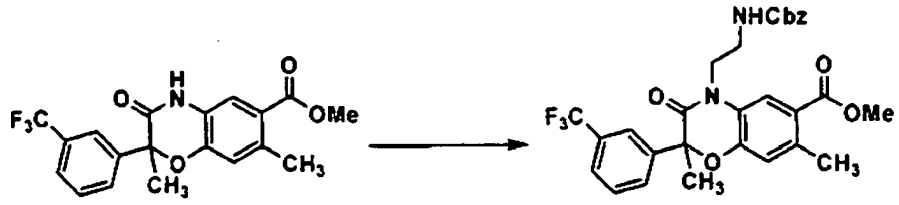
使用2-羥基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酸酯及4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 380 (M^++1, 100%)。

參考例509

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化655]



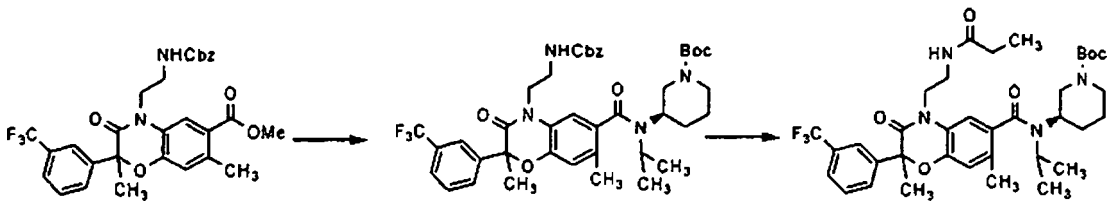
使用2,7-二甲基-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 557 (M^++1, 61%)。

參考例510

(3R)-3-[({2,7-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化656]



將4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯(368.0 mg)溶解於1,4-二噁烷(5 ml)中之後，添加4 N之氫氧化鈉水溶液(5 ml)，於60℃下攪拌2.5小時。冷卻至室溫後，藉由減壓濃縮蒸餾除去1,4-二噁烷，利用水稀釋殘渣後，利用3 N之鹽酸將pH值調節為1。濾取生成之白色固體，藉此獲得4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸(340.0 mg)。將該羧酸溶解於DMF(5 ml)之後，添加三乙胺(0.35 ml)、二甲基胺基吡啶(45.2 mg)、(3R)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(665.1 mg)、CIP試劑(583.6 mg)，於氮氣流下，於60℃下攪拌4小時。追加三乙

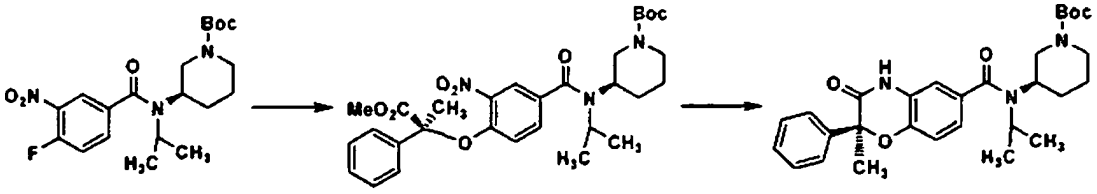
胺(0.26 ml)、CIP試劑(351.0 mg)，於60℃下進而攪拌5小時。將反應液冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮而獲得粗製品後，藉由矽膠層析法進行純化，藉此獲得(3R)-3-[({4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(314.5 mg)。其次，將其溶解於乙酸乙酯(10 ml)之後，添加10%鈀碳(362.7 mg)與丙酸酐(116.1 mg)並於氫氣環境下激烈攪拌4小時。藉由矽藻土過濾除去鈀碳後，對濾液進行減壓濃縮，藉由矽膠層析法對殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(259.6 mg)。

MS (ESI+) 689 (M+1, 6%)。

參考例511

(3R)-3-(異丙基{[(2S)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化657]



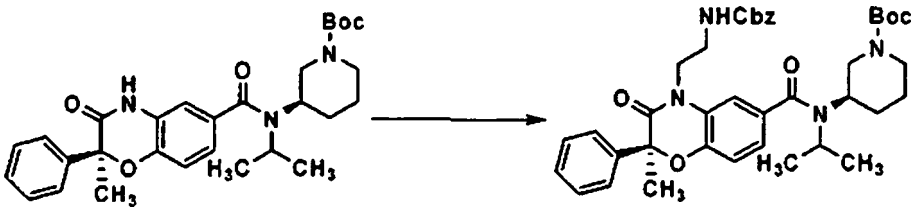
使用(3R)-3-[(4-氟-3-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯及(2S)-2-羥基-2-苯基丙酸，依據參考例22及參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 508 (M^++1, 38%)。

參考例512

(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化658]



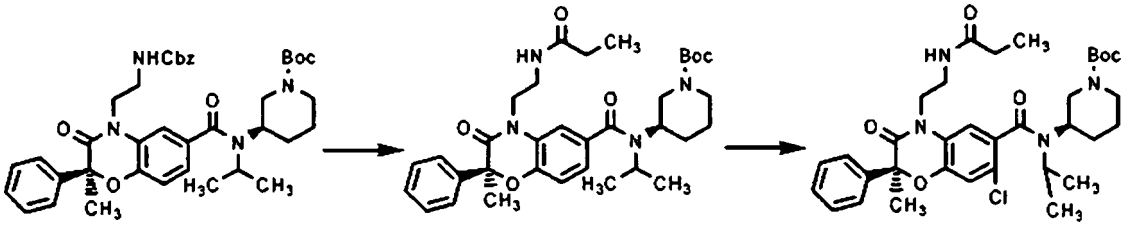
使用(3R)-3-(異丙基{[(2S)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例164之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 685 (M^++1, 38%)。

參考例513

(3R)-3-[({(2S)-7-氯-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化659]



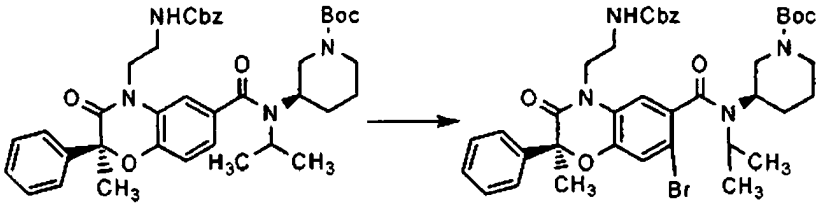
使用(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132及依據參考例12之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 641 (M^+, 7%)。

參考例514

(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-溴-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化660]



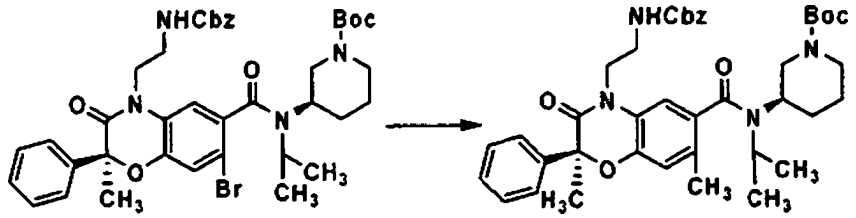
使用(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例6之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 763 (M^+, 15%)。

參考例515

(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化661]



使用(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-溴-2-甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并

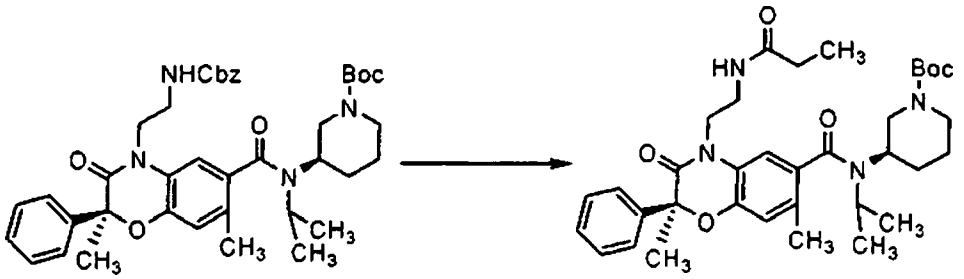
喏咁-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例10之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 699 (M^++1, 72%)。

參考例516

(3R)-3-[({(2S)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-苯基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并喏咁-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化662]



使用(3R)-3-[{[(2S)-4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,7-二甲基-3-側氧基-2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并喏咁-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 621 (M^++1, 14%)。

參考例517

4-側氧基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯

[化663]

將4-哌啶酮-3-甲酸乙酯 鹽酸鹽(5.0 g)溶解於四氫呋喃

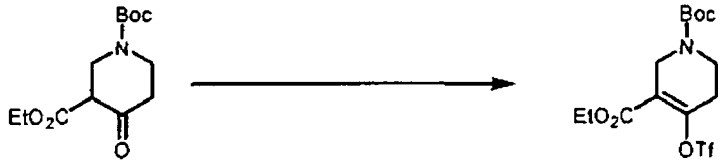
(30 ml)，於冰浴冷卻下，添加10%碳酸鉀水溶液(30 ml)、二碳酸二第三丁酯(5.8 g)。其後，於室溫下攪拌12小時。對反應混合物進行減壓濃縮。將殘渣溶解於乙酸乙酯中，利用10%檸檬酸水溶液、碳酸氫鈉水溶液清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，獲得作為白色固體之標題化合物(5.0 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.03 (br, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.04 (brs, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.67 (brs, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 3H)。

參考例518

4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯

[化664]



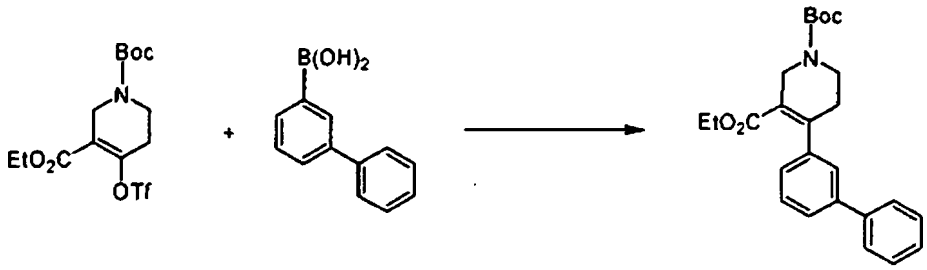
將4-側氧基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯(7.0 g)溶解於二氯甲烷(100 ml)中，冷卻至-78℃，添加二異丙基乙基胺(6.7 ml)、三氟甲磺酸酐(5.6 ml)。其後，於室溫下攪拌3天。向反應混合物中添加碳酸氫鈉水溶液後，利用氯仿進行萃取。利用硫酸鎂對有機層進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=15：1→10：1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為淡黃色油狀物之標題化合物(7.0 g)。

MS (ESI+) 404 (M+1, 10%)。

參考例519

4-聯苯-3-基-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯

[化665]



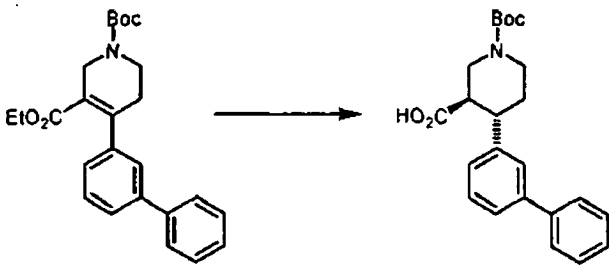
將4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯(500 mg)溶解於二甲氧基乙烷(10 ml)中，於室溫下添加3-(N,N-二甲基胺基羰基)苯基硼酸(262 mg)、四(三苯基膦)鈀(72 mg)、碳酸鉀(514 mg)之後，於80℃下攪拌6小時。將反應混合物放置冷卻並添加水之後，利用乙酸乙酯進行萃取。對有機層進行水洗後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3：1→2：1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色透明油狀物之標題化合物(370 mg)。

MS (ESI+) 408 (M^++1, 100%)。

參考例520

(3R,4S)-4-聯苯-3-基-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸及(3S,4R)-4-聯苯-3-基-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸

[化666]



將4-聯苯-3-基-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯(820 mg)溶解於甲醇(10 ml)中，於冰浴冷卻下，添加鎂(490 mg)之後，於室溫下攪拌2小時。利用矽藻土對反應混合物進行過濾後，進行減壓濃縮。利用乙酸乙酯稀釋殘渣，利用氯化銨水溶液、飽和食鹽水清洗有機層之後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。將所獲得之殘渣溶解於乙醇(10 ml)中，於室溫下添加乙醇鈉(20%乙醇溶液、1.2 ml)後，於60℃下攪拌4小時。將反應混合物放置冷卻後，進行減壓濃縮。向殘渣中添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。利用硫酸鎂對有機層進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。將殘渣溶解於四氫呋喃-乙醇-水(5 ml-3 ml-1.5 ml)中，於室溫下添加氫氧化鈉(276 mg)，於室溫下攪拌16小時。向反應混合物中添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。利用硫酸鎂對有機層進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為非晶質狀物之標題化合物(344 mg)。

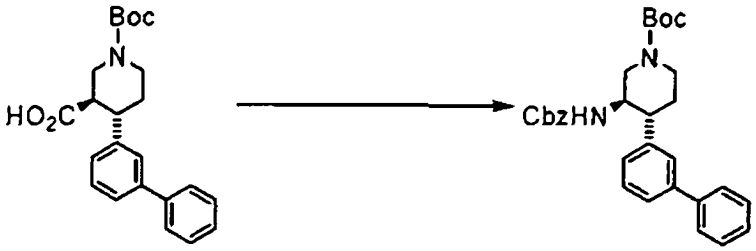
MS (ESI+) 410 (M^++1, 100%)。

參考例521

(3R,4R)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-4-聯苯-3-基哌

啶-1-甲酸第三丁酯

[化667]



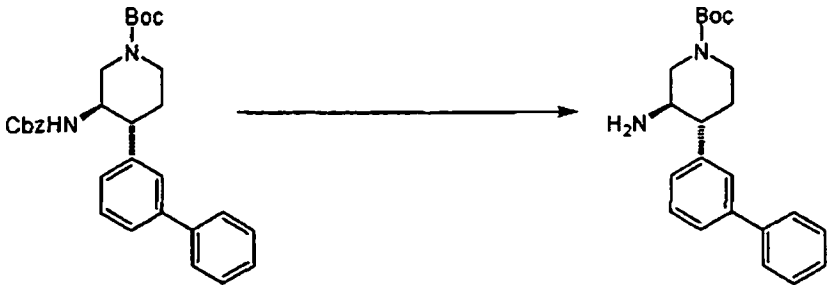
將(3R,4S)-4-聯苯-3-基-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸及(3S,4R)-4-聯苯-3-基-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸(320 mg)溶解於甲苯(9 ml)中，於室溫下添加三乙胺(102 mg)、疊氮磷酸二苯酯(254 mg)後，於80℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至50℃，添加苄醇(273 mg)後，於80℃下攪拌10小時。將反應混合物放置冷卻並添加水之後，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鎂對有機層進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1：1→1：2)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為非晶質物狀之標題化合物(400 mg)。

MS (ESI+) 487 (M^++1, 100%)。

參考例522

(3R,4R)-3-胺基-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-胺基-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化668]



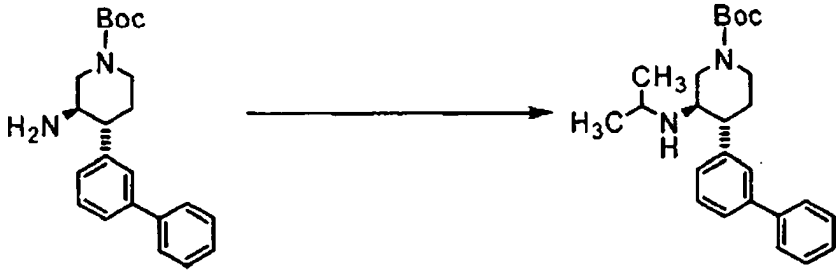
向(3R,4R)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯(400 mg)之甲醇溶液(10 ml)中添加10%鈀碳(180 mg)，於氫氣環境下於室溫下攪拌3小時。將不溶物過濾後，於減壓下濃縮濾液，藉此獲得作為淡黃色油狀物之標題化合物(296 mg)。

MS (ESI+) 353 (M^++1, 100%)。

參考例523

(3R,4R)-4-聯苯-3-基-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-聯苯-3-基-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化669]



將(3R,4R)-3-胺基-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-胺基-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯(296 mg)溶解於甲醇(5 ml)中，添加丙酮(244 mg)、乙酸(0.048 mL)並於室溫下攪拌1小時。向本反應混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(534 mg)並於室溫下攪拌14小時。向本反應混合物中添加經冰浴冷卻之稀氫氧化鈉水溶液，過濾除去不溶物後，利用氯仿對濾液進行分液萃取。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，藉此獲得作為

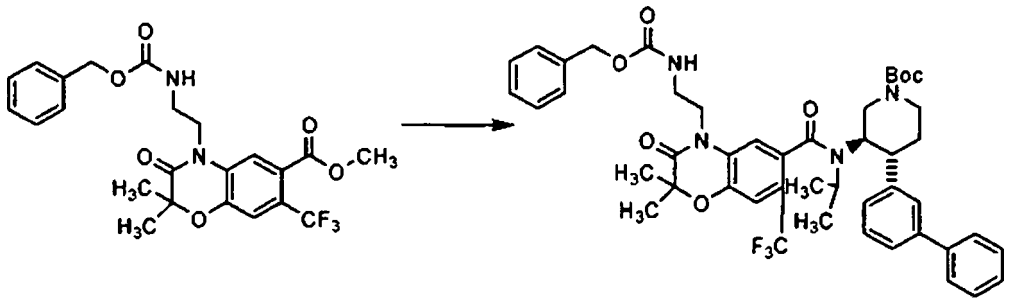
淡褐色油狀物之標題化合物(194 mg)。

MS (ESI+) 396 (M^++1, 100%)。

參考例524

(3R,4R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化670]



使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-甲酸甲酯與(3R,4R)-4-聯苯-3-基-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-聯苯-3-基-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(98 mg)。

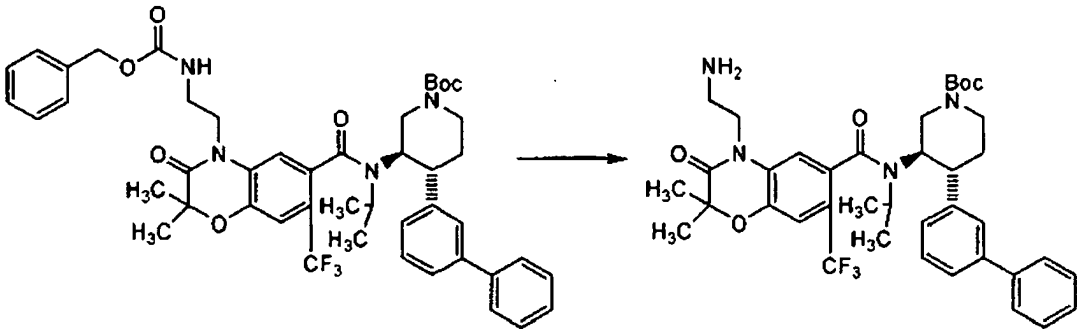
MS (ESI+) 844 (M^++1, 21%)。

參考例525

(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺

基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化671]



使用(3R,4R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物(74 mg)。

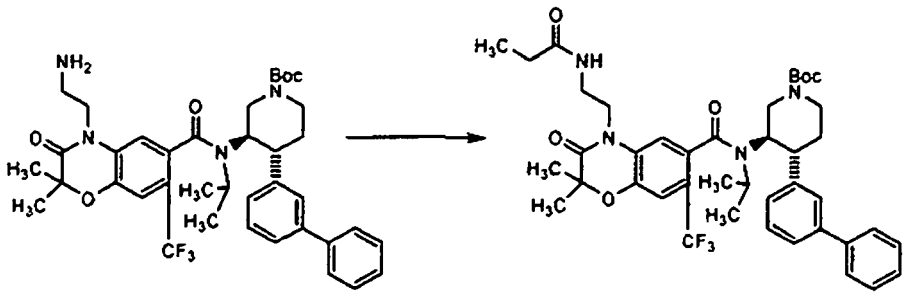
MS (ESI+) 710 (M^++1, 46%)。

參考例526

(3R,4R)-4-聯苯-3-基-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-聯苯-3-基-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙

基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化672]



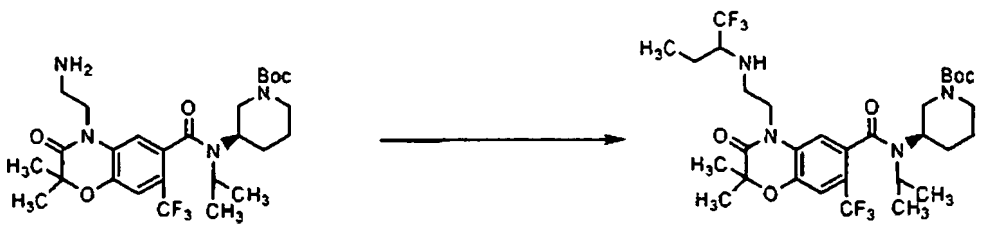
使用(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-4-聯苯-3-基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(50 mg)。

MS (ESI+) 766 (M^++1, 16%)。

參考例527

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-4-(2-{[1-(三氟甲基)丙基]胺基}乙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化673]



向(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(278 mg)之二氯甲烷溶液(2 ml)中添加1,1,1-三氟-2-丁酮(0.1 ml)、二異丙基乙基胺(0.34 ml)、四氯化鈦(0.05 ml)，於室溫下攪拌3小時。接著向反應溶液中添加氰基硼化鈉(110 mg)、甲醇(10 ml)並於室溫下攪拌1小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 ml)，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鎂對有機層進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3：1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得作為非晶質狀物之標題化合物(100 mg)。

MS (ESI+) 667 (M^++1, 100%)。

參考例528

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-2-甲酸乙酯

[化674]

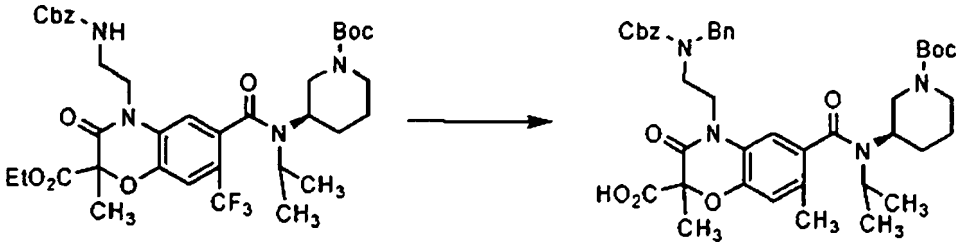
使用6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-2-甲酸乙酯，依據參考例164之方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 749 (M^++1, 30%)。

參考例529

4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸

[化675]



向4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯(1.00 g)之N,N-二甲基乙醯胺(2.7 ml)溶液中，於0℃下添加苄基溴(0.794 ml)、氫化鈉(193 mg)並攪拌1小時。向反應液中添加2 N之氫氧化鈉水溶液(5.36 ml)、四氫呋喃(5.0 ml)，於室溫下攪拌1小時。向反應液中添加5%硫酸氫鉀水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(含有5%乙酸之氯仿/甲醇=100/3)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(0.800 g)。

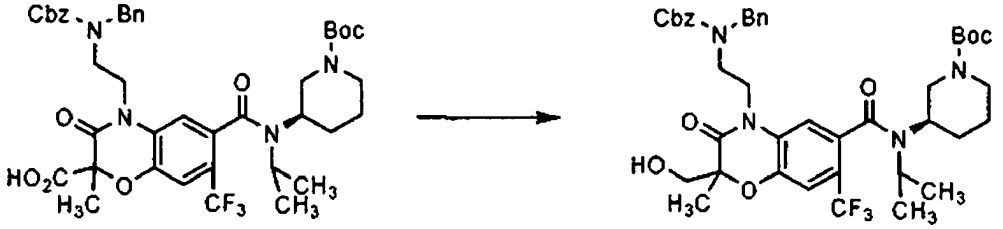
MS (ESI+) 811 (M^++1, 44%)。

參考例530

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(羥基

甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化676]



使用4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-2-甲酸，依據參考例35之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 797 (M^++1, 32%)。

參考例531

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化677]

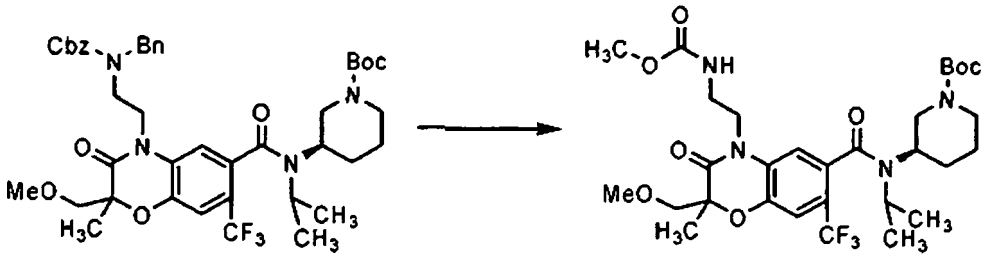
使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例36之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 811 (M^++1, 44%)。

參考例532

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化678]



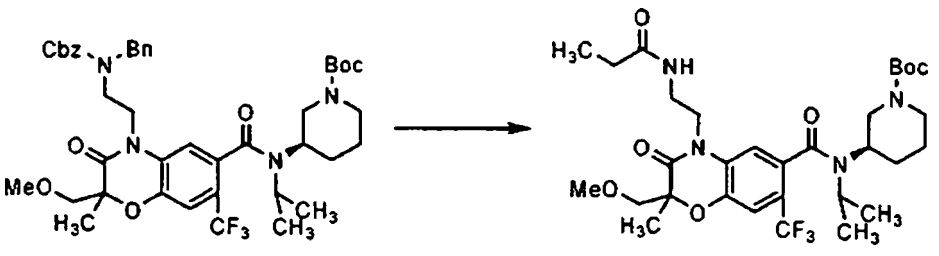
使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139、參考例162之合成方法合成標題化合物。

MS (ESI+) 645 (M^++1, 69%)

參考例533

(3R)-3-(異丙基{[2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化679]



使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法合成標題化合物。

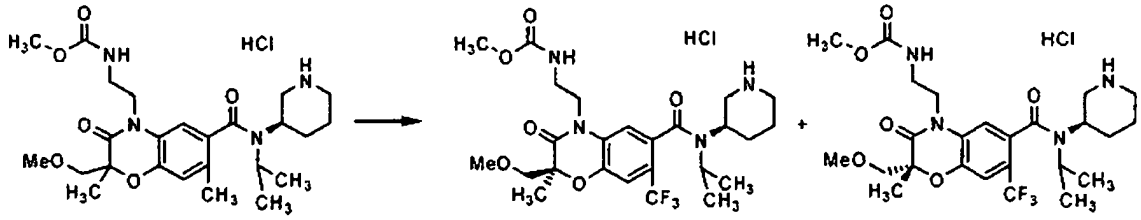
MS (ESI+) 643 (M^++1, 74%)。

參考例534

{2-[(2S)-6-({異丙基[(3R)-哌啶-3-基]胺基}羰基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基]乙基}胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽

{2-[(2R)-6-({異丙基[(3R)-哌啶-3-基]胺基}羰基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基]乙基}胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽

[化680]



藉由光學活性管柱層析法(CHIRALCEL OD-H、2 cmϕ×25 cm、己烷：乙醇：二乙基胺=80：20：0.3~50：50：0.3)將{2-[6-({異丙基[(3R)-哌啶-3-基]胺基}羰基)-2-(甲氧基甲基)-2-.甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基]乙基}胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽(10 mg)分離，獲得標題化合物。

{2-[(2S)-6-({異丙基[(3R)-哌啶-3-基]胺基}羰基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-

苯并噁吩-4-基]乙基}胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽

手性管柱保持時間 7.26分鐘(CHIRALCEL OD-H、0.46 cmϕ×25 cm、己烷：乙醇：二乙基胺=80：20：0.3、流速1.00 ml/分鐘)

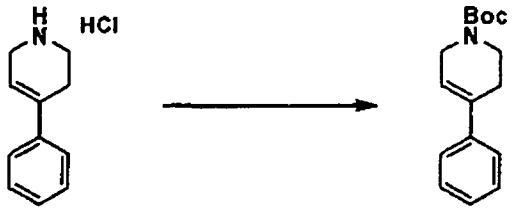
{2-[(2R)-6-({異丙基[(3R)-哌啶-3-基]胺基}羰基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吩-4-基]乙基}胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽

手性管柱保持時間 27.78分鐘(CHIRALCEL OD-H、0.46 cmϕ×25 cm、己烷：乙醇：二乙基胺=80：20：0.3、流速1.00 ml/分鐘)。

參考例535

4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

[化681]



於水浴中，於20℃下，向4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶 鹽酸鹽(354.6 g)之乙腈(12 L)溶液中添加三乙基胺(366.9 g)後，進而攪拌15分鐘。於水浴中於15~19℃下，向反應液中滴加碳酸二第三丁酯(474.5 g)之乙腈(700 ml)溶液，進而添加N,N-二甲基胺基吡啶(11.06 g)後，於室溫下攪拌12小時。於減壓下對反應溶液進行蒸餾而除去溶劑，利用二氯甲烷(10 L)稀釋所獲得之殘渣。利用1 M之鹽酸清洗3次，並利用5%飽和碳酸氫鈉水溶液進行清洗後，利用無

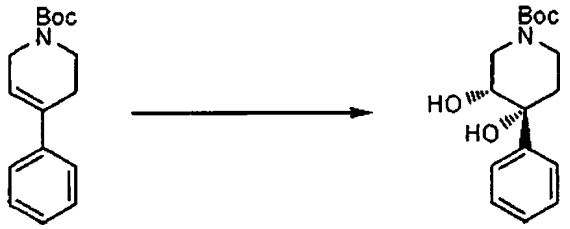
水硫酸氫鈉進行脫水，於減壓下蒸餾除去溶劑，獲得470.6 g之粗產物。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=1/0→50/1)對所獲得之粗產物進行純化，藉此獲得標題化合物(456.8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。

參考例536

(3R,4R)-3,4-二羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化682]



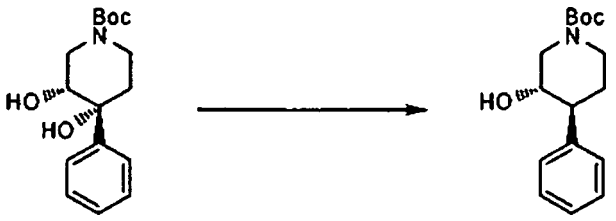
於室溫下，向鐵(IV)酸鉀二水合物(8.0 g)、$(DHQD)_2PHAL$(雙(二氫奎尼丁)酞啡)(14.2 g)、碳酸鉀(379 g)、六氰基鐵(III)酸鉀(903 g)之第三丁醇(4.8 L)、水(4.8 L)溶液中添加甲磺醯胺(73.4 g)。繼而，於冰浴下添加4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(200 g)並攪拌2小時。於室溫下攪拌12小時後，添加二氯甲烷(7.0 L)並進行分液而獲得有機層。利用二氯甲烷對水層萃取2次。合併所獲得之有機層，利用2 M之氫氧化鉀水溶液進行清洗後，利用無水硫酸鈉進行脫水，並於減壓下蒸餾除去溶劑。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(215.5 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

參考例537

(3S,4S)-3-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化683]



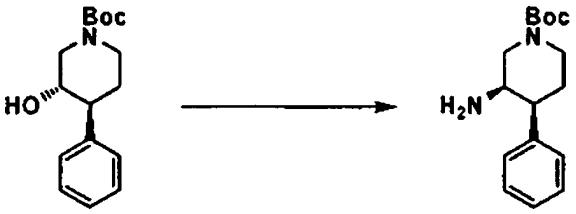
向(3R,4R)-3,4-二羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(120 g)之乙醇(4.3 L)溶液中添加雷氏鎳(240 g)，於氫氣發泡環境下加熱回流48小時。對反應溶液進行冷卻並進行矽藻土過濾，再對濾液進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(105.1 g、99.4% ee)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 3H), 1.84-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

參考例538

(3R,4S)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化684]



於0℃下，向(3S,4S)-3-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(105.1 g)、三苯基膦(198.8 g)、鄰苯二甲醯亞胺(111.5 g)之四氫呋喃(2.6 L)溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(2.2 M之甲苯溶液、345 ml)。於0℃下將反應溶液攪拌2小時後，一面緩慢升溫一面於室溫下攪拌12小時。於減壓下對反應溶液進行蒸餾而除去溶劑，向所獲得之殘渣中添加二氯甲烷、水並進行分液而獲得有機層。利用二氯甲烷對水層萃取2次。合併所獲得之有機層，利用水清洗2次，並利用飽和食鹽水進行清洗後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=6/1→4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得粗產物(549.5 g)。

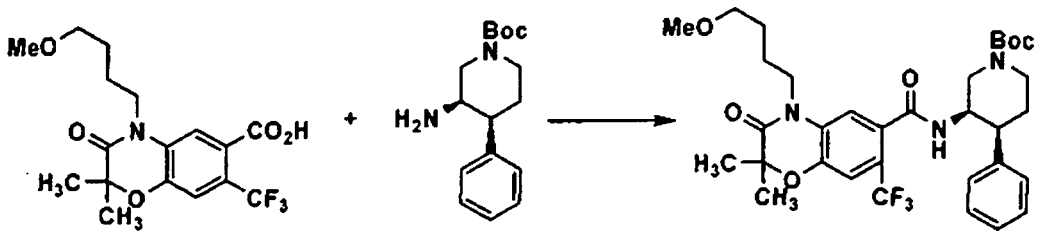
使所獲得之粗產物懸浮於甲苯(1.4 L)中，添加肼單水合物(83.6 ml)並加熱回流12小時。冷卻反應液後，進行過濾，利用水對濾液清洗2次，並利用飽和食鹽水進行清洗後，利用無水硫酸鈉進行脫水，於減壓下蒸餾除去溶劑。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/乙酸乙酯=6/1→2/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(32.4 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

參考例539

(3R,4S)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化685]



向4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸(739 mg)之DMF(5 ml)溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(755 mg)、1-羥基苯并三唑(532 mg)、三乙胺(549 μl)、(3R,4S)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(653 mg)並於室溫下攪拌3小時。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(1.25 g)。

MS (ESI+) 634 (M^++1, 100%)。

參考例540

(3R,4S)-3-(乙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺

基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化686]

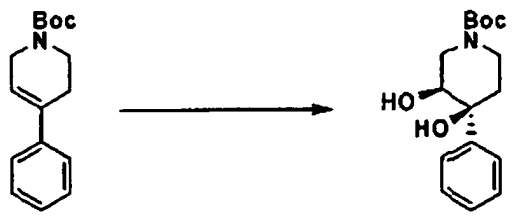
於0℃下，向(3R,4S)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(386 mg)之DMF(1 ml)溶液中添加氫化鈉(48.7 mg)並攪拌10分鐘。添加碘乙烷(126 μl)並於室溫下攪拌5小時後，向反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水對有機層清洗2次，並利用飽和食鹽水進行清洗後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(128 g)。

MS (ESI+) 662 (M^++1, 100%)。

參考例541

(3S,4S)-3,4-二羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化687]



使用4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯、AD-

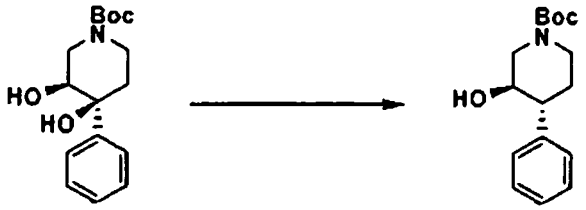
mix-α，依據參考例538之合成方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

參考例542

(3R,4R)-3-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化688]



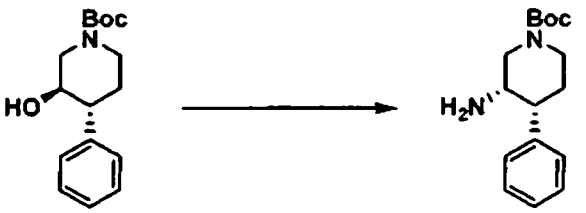
使用(3S,4S)-3,4-二羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例539之合成方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 3H), 1.84-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

參考例543

(3S,4R)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化689]



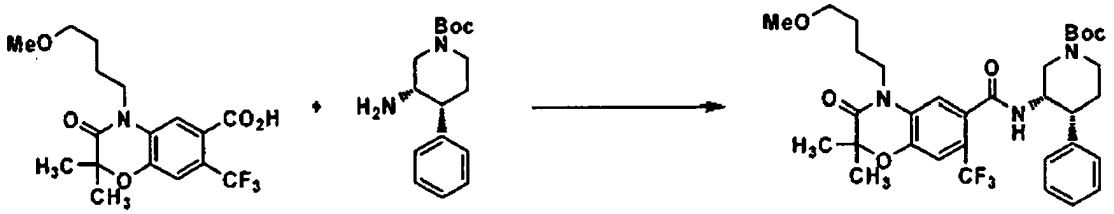
使用(3R,4R)-3-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例540之合成方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.48 (s,9H)。

參考例544

(3S,4R)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化690]



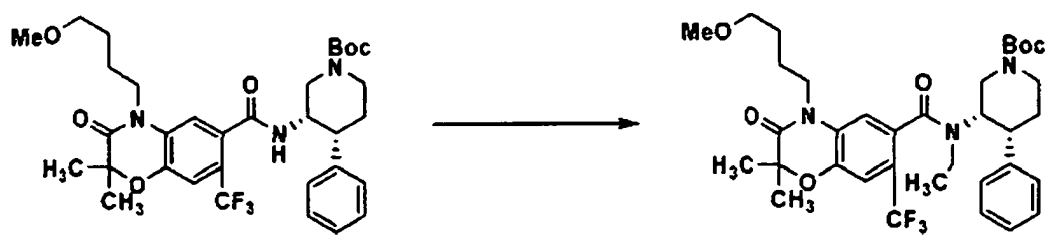
使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸、(3S,4R)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三酯，依據參考例541之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 634 (M^++1, 100%)。

參考例547

(3S,4R)-3-(乙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化691]



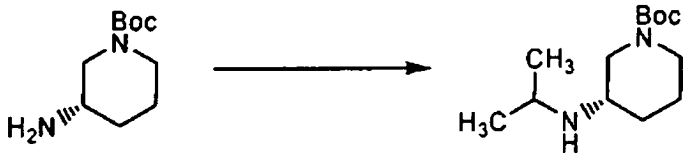
使用(3S,4R)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例542之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 662 (M^++1, 100%)。

參考例545

(3S)-3-(異丙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化692]



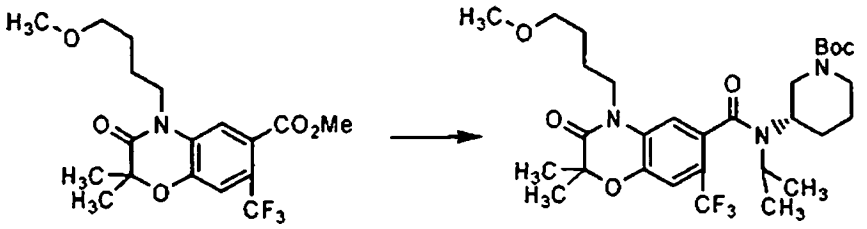
使用(3S)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例482之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 243 (M^++1, 100%)。

參考例546

(3S)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化693]



使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯、(3S)-3-(異丙

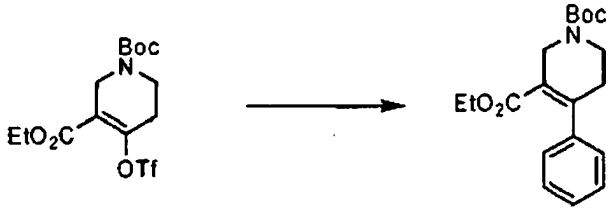
基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 600 (M^++1, 100%)。

參考例547

4-苯基-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯

[化694]



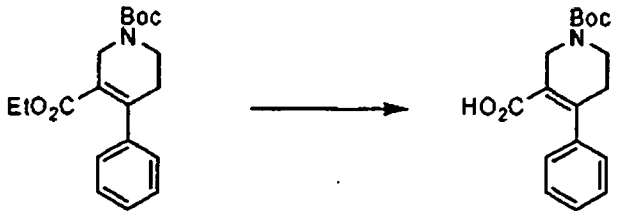
將4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯(8.97 g)溶解於二甲氧基乙烷(30 ml)、水(30 ml)中，於室溫下添加苯基硼酸(4.07 g)、四(三苯基膦)鈀(2.57 g)、碳酸鈉(4.71 g)之後，於80℃下攪拌2小時。將反應混合物放置冷卻後，進行矽藻土過濾，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾後、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑=己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為薄黃色透明油狀物之標題化合物(7.07 g)。

MS (ESI+) 332 (M^++1, 100%)。

參考例548

1-(第三丁氧羰基)-4-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酸

[化695]



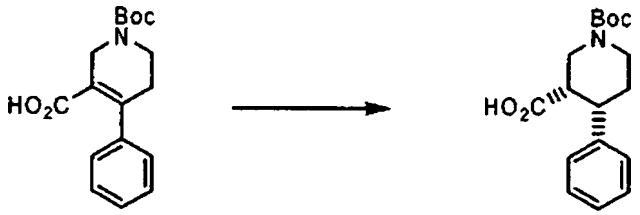
將4-苯基-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯(7.07 g)溶解於乙醇(50 ml)中，添加1 M之氫氧化鈉水溶液(50 ml)並加熱回流2小時。於減壓下濃縮反應溶液，添加1 M之氫氧化鈉水溶液、乙酸乙酯並進行分液。向有機層中添加1 M之氫氧化鈉水溶液並進行分液，合併水層並添加2 M之鹽酸而調節為pH值<2。利用氯仿進行萃取，利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(5.63 g)。

MS (ESI+) 304 (M^++1, 100%)。

參考例549

(rac.)-(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸

[化696]



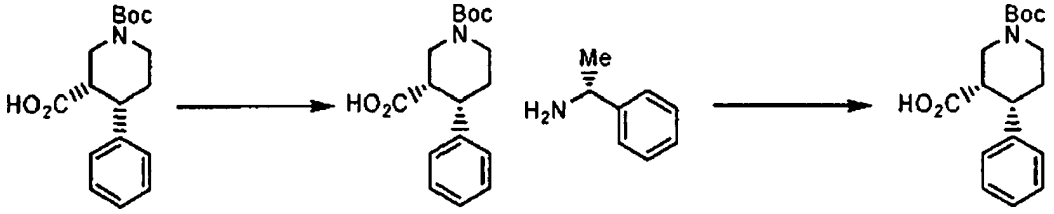
將1-(第三丁氧羰基)-4-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酸(5.63 g)溶解於甲醇(60 ml)中，添加鈀-碳(4.06 g)，於氫氣環境下攪拌2小時。利用矽藻土過濾反應溶液，再進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(4.76 g)。

MS (ESI+) 306 (M^++1, 100%)。

參考例550

(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸

[化697]



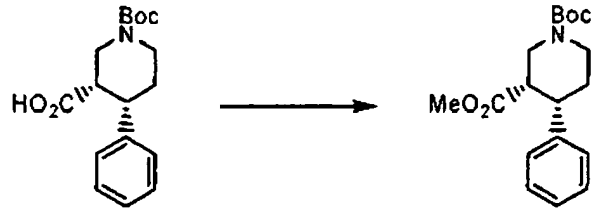
將(rac.)-(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸(4.76 g)溶解於甲醇(90 ml)中，添加(S)-(-)-苯基乙基胺(1.59 g)並加熱回流2小時。緩慢恢復至室溫，並於0℃下靜置12小時。濾取沈澱物並利用乙酸乙酯、甲醇進行再結晶，藉此獲得結晶(1.51 g)。向所獲得之結晶中添加1 M之鹽酸並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(1.12 g、>99% ee)。

MS (ESI+) 306 (M^++1, 100%)。

參考例551

(3S,4S)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯

[化698]



向(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸(1.12 g)之DMF(12 ml)溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺 鹽酸鹽(1.41 g)、N,N-二甲基胺基吡啶(992 mg)、三乙胺(1.02 ml)、甲醇(595 μl)並於室溫下攪拌3小

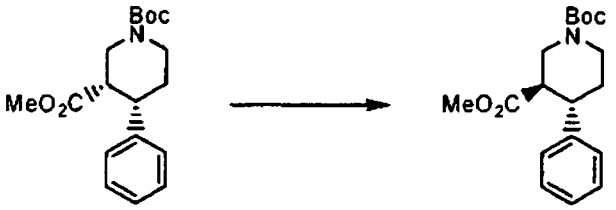
時。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(1.00 g)。

MS (ESI+) 320 (M^++1, 100%)。

參考例552

(3R,4S)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯

[化699]



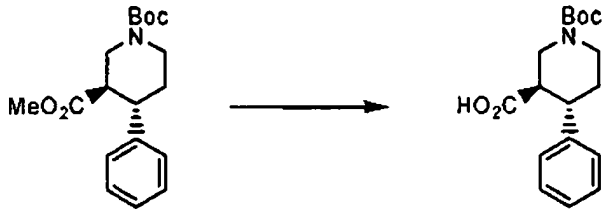
將(3S,4S)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯(1.00 g)溶解於甲醇(40 ml)中，添加甲醇鈉(1.0 M之甲醇溶液、4.70 ml)並加熱回流9小時。將反應混合物放置冷卻，再進行減壓濃縮。向殘渣中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(585 mg)。

MS (ESI+) 320 (M^++1, 100%)。

參考例553

(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶3-甲酸

[化700]



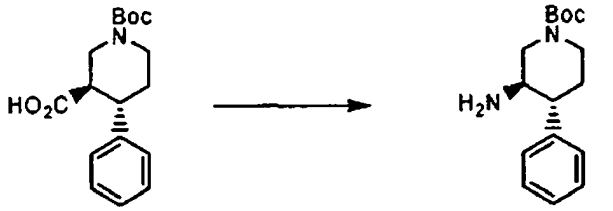
將(3R,4S)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯(585 mg)溶解於四氫呋喃(5 ml)與甲醇(5 ml)中，添加1 M之氫氧化鈉水溶液(5.5 ml)並於室溫下攪拌5小時。減壓濃縮反應溶液，添加5%硫酸氫鉀，再利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(546 mg)。

MS (ESI+) 306 (M^++1, 100%)。

參考例554

(3R,4R)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化701]



將(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸(546 mg)溶解於甲苯(5 ml)中，於室溫下添加三乙胺(374 μl)、疊氮磷酸二苯酯(591 mg)後，於110℃下攪拌3小時。將反應混合物降溫至80℃，添加苄醇(556 μl)並攪拌3小時。將反應混合物放置冷卻並添加水之後，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾

燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得粗產物(1.92 g)。

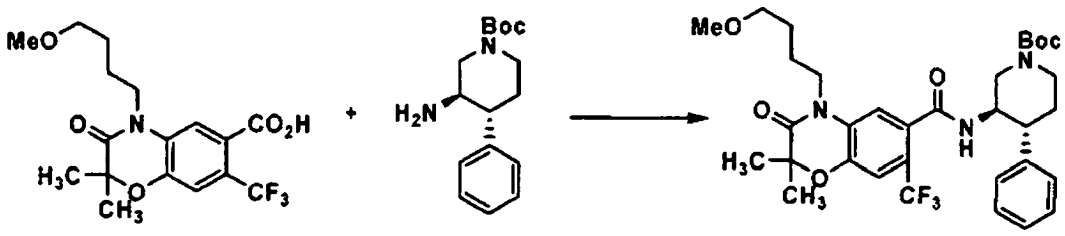
將所獲得之殘渣溶解於四氫呋喃(8 ml)中，於室溫下添加10%鈀碳(910 mg)後，於氫氣環境下，於室溫下攪拌5小時。對反應混合物進行矽藻土過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/3)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(270 mg)。

MS (ESI+) 277 (M^++1, 100%)。

參考例555

(3R,4R)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化702]



使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸、(3R,4R)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例541之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 634 (M^++1, 100%)。

參考例556

(3R,4R)-3-(乙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化703]

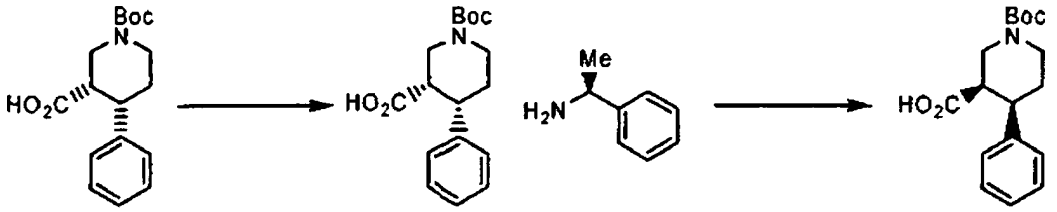
使用(3R,4R)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例542之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 662 (M^++1, 100%)。

參考例557

(3R,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸

[化704]



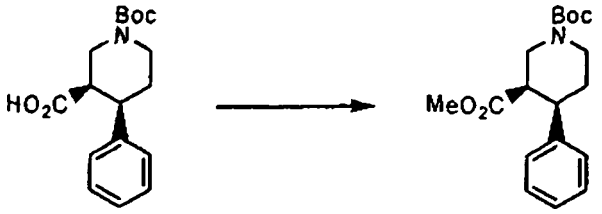
使用(rac.)-(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸、(R)-(+)-苯基乙基胺，依據參考例553之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 306 (M^++1, 100%)。

參考例558

(3R,4R)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯

[化705]



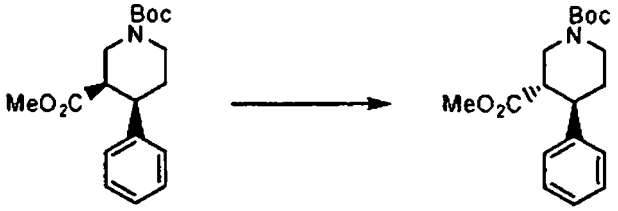
使用(3R,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸，依據參考例554之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 320 (M^++1, 100%)。

參考例559

(3S,4R)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯

[化706]



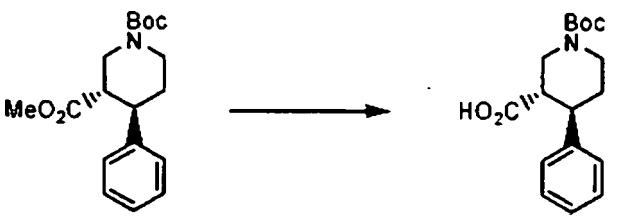
使用(3R,4R)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯，依據參考例555之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 320 (M^++1, 100%)。

參考例560

(3S,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸

[化707]



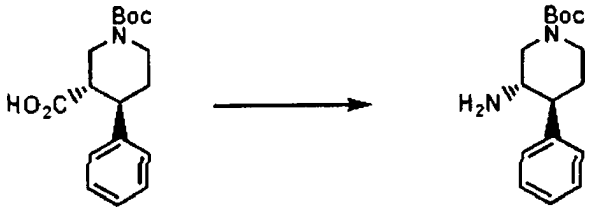
使用(3S,4R)-4-苯基哌啶-1,3-二甲酸-1-第三丁酯-3-甲酯，依據參考例556之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 306 (M^++1, 100%)。

參考例561

(3S,4S)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化708]



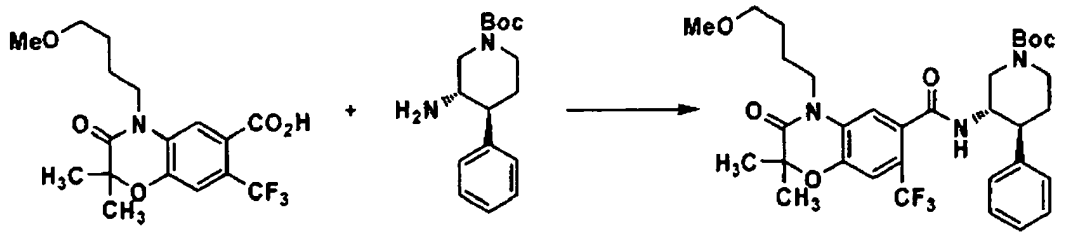
使用(3S,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-苯基哌啶-3-甲酸，依據參考例557之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 277 (M^++1, 100%)。

參考例562

(3S,4S)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化709]



使用4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸、(3S,4S)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例541之合成方法獲

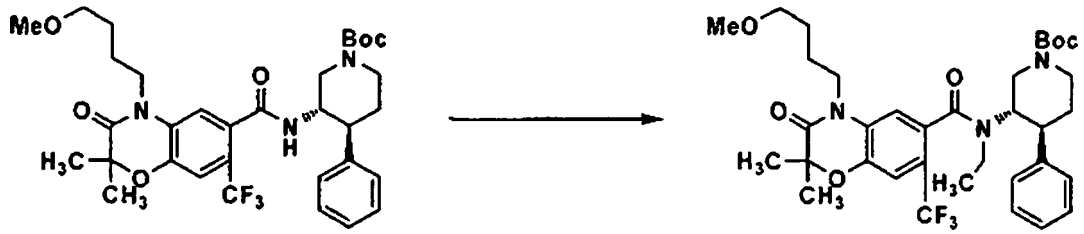
得標題化合物。

MS (ESI+) 634 (M^++1, 100%)。

參考例563

(3S,4S)-3-(乙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化710]



(3S,4S)-3-({[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例542之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 662 (M^++1, 100%)。

參考例564

(3R,4R)-3-{[(2-硝基苯基)磺醯基]胺基}-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化711]

將(3R,4R)-3-胺基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(124 mg)

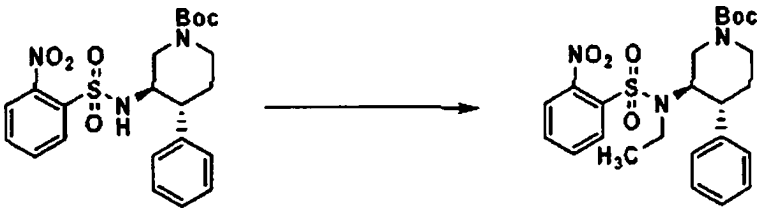
溶解於二氯甲烷(2 ml)中，於0℃下添加三乙胺(125 μl)、2-硝基苯磺醯氯(109 mg)並於室溫下攪拌3小時。向反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(202 mg)。

MS (ESI+) 462 (M^++1, 100%)。

參考例565

(3R,4R)-3-{乙基(2-硝基苯基)磺醯基]胺基}-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化712]



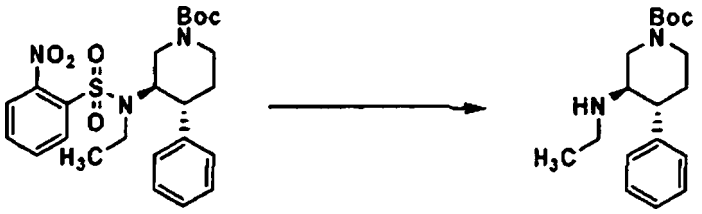
將(3R,4R)-3-{[(2-硝基苯基)磺醯基]胺基}-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(202 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中，添加碳酸鉀(182 mg)、碘乙烷(136 μl)中並於60℃下攪拌1小時半。將反應溶液放置冷卻，添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(209 mg)。

MS (ESI+) 490 (M^++1, 100%)。

參考例566

(3R,4R)-3-(乙基胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化713]



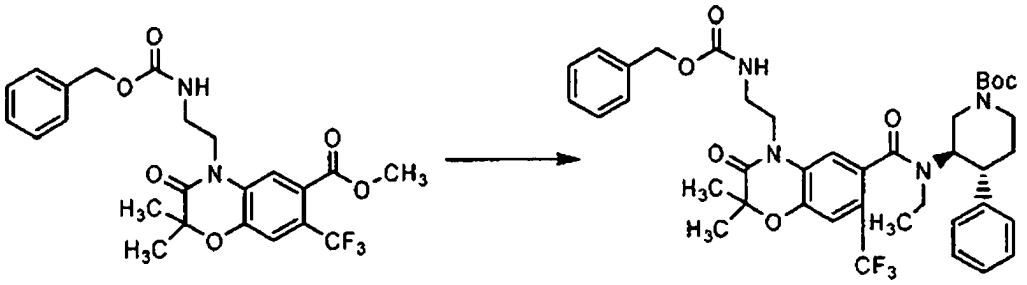
將(3R,4R)-3-{乙基(2-硝基苯基)磺醯基]胺基}-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(209 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中，添加氫氧化鋰(95.6 mg)、巰基乙酸(59.0 μl)並於45℃下攪拌5小時。將反應溶液放置冷卻，添加飽和碳酸氫鈉水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水對有機層清洗2次，並利用飽和食鹽水進行清洗後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(55.5 mg)。

MS (ESI+) 305 (M^++1, 100%)。

參考例567

(3R,4R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁 吡6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化714]



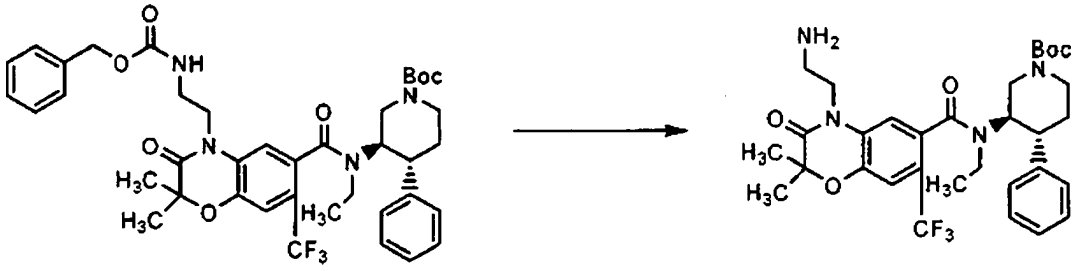
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲酸甲酯與(3R,4R)-3-(乙基胺基)-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物(60.4 mg)。

MS (ESI+) 753 (M^++1, 100%)。

參考例568

(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化715]



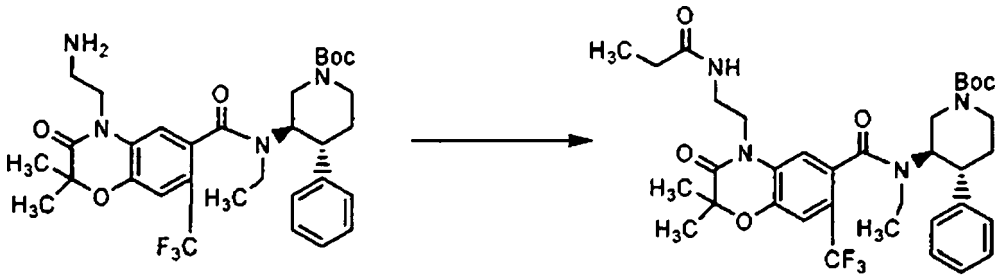
使用(3R,4R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物(51.3 mg)。

MS (ESI+) 620 (M^++1, 100%)。

參考例569

(3R,4R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化716]



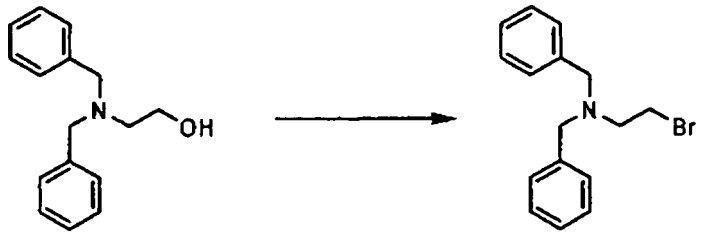
使用(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物(41.9 mg)。

MS (ESI+) 675 (M^++1, 100%)。

參考例570

N,N-二苄基-2-溴乙胺

[化717]



向N,N-二苄基-2-胺基乙醇(18.47 g)中添加己烷(150 ml)、DMF(0.3 ml)並於0℃下滴加亞硫醯溴(15.91 g)。攪拌15小時後，於冰浴下向反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶

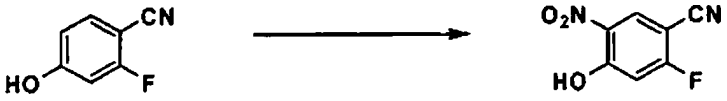
液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水對有機層清洗2次，並利用飽和食鹽水進行清洗後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(12.80 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.39 (m, 8H), 7.36-7.33 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.43 (m, 2H), 2.97 (m,2H)。

參考例571

2-氟-4-羥基-5-硝基苯甲腈

[化718]



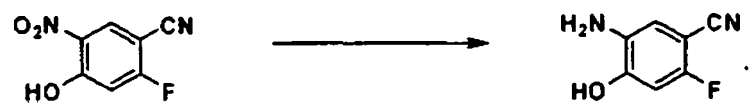
使用2-氟-4-羥基苯甲腈，依據參考例52之合成方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.11 (brs, 1H), 8.53 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.5 Hz, 1H)。

參考例572

5-胺基-2-氟-4-羥基苯甲腈

[化719]



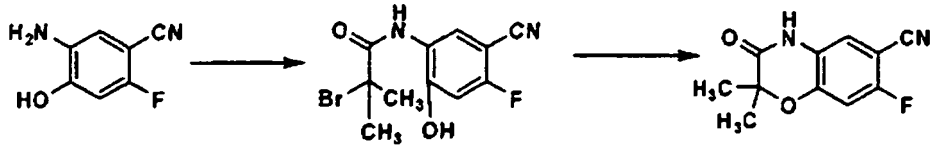
使用2-氟-4-羥基-5-硝基苯甲腈，依據參考例53之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 153 (M^++1, 100%)。

參考例573

7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲腈

[化720]



使用5-胺基-2-氟-4-羥基苯甲腈，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

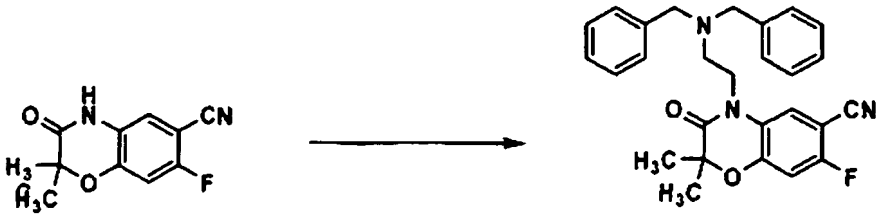
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (brs, 1H), 7.06 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H)。

MS (ESI+) 221 (M^++1, 100%)。

參考例574

4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲腈

[化721]



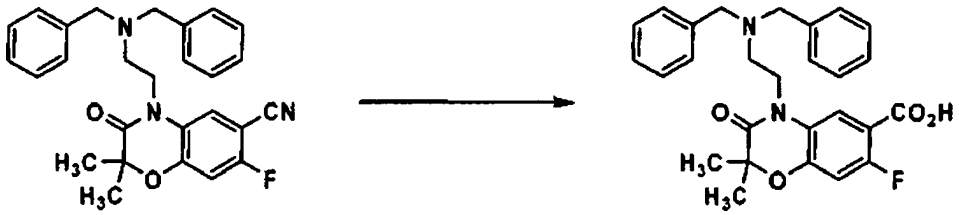
使用7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲腈、N,N-二苄基-2-溴乙胺，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 444 (M^++1, 100%)。

參考例575

4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸

[化722]



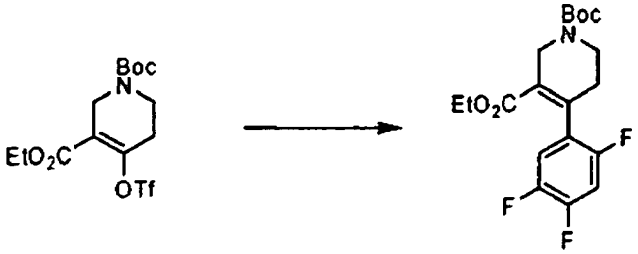
將4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲腈(588 mg)溶解於乙酸(5 ml)中，添加濃鹽酸(5 ml)並加熱回流75小時。向經放置冷卻之反應溶液中添加水並進行過濾，利用水清洗濾取之固體，於70℃下乾燥18小時，藉此獲得標題化合物(406 mg)。

MS (ESI+) 463 (M^++1, 100%)。

參考例576

4-(2,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯

[化723]



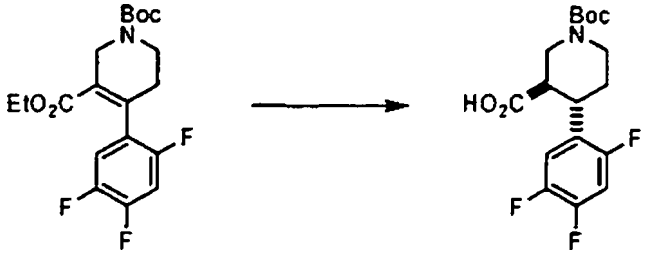
使用4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯，依據參考例550之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 386 (M^++1, 100%)。

參考例577

(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-3-甲酸

[化724]



將4-(2,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯(9.98 g)溶解於甲醇(100 ml)中，於冰浴冷卻下添加鎂(6.29 g)後，於室溫下攪拌2小時。於冰浴下，向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液並攪拌30分鐘。利用乙酸乙酯萃取反應混合物，利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。將所獲得之殘渣溶解於乙醇(80 ml)中，於室溫下添加乙醇鈉(20%乙醇溶液、10.62 g)後，加熱回流4小時。將反應混合物放置冷卻後，進行減壓濃縮。向殘渣中添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。將殘渣溶解於四氫呋喃(40 ml)、乙醇(40 ml)中，於室溫下添加1 M之氫氧化鈉水溶液(41.6 ml)，於60℃下攪拌3小時。放置冷卻後，對反應混合物進行減壓濃縮，向殘渣中添加5%硫酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進

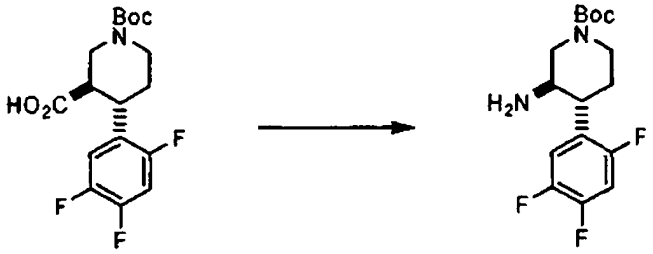
行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(7.89 g)。

MS (ESI+) 360 (M^++1, 100%)。

參考例578

(3R,4R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化725]



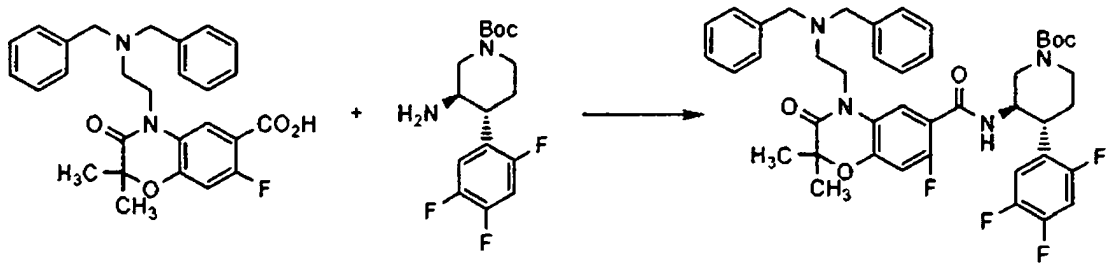
使用(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-3-甲酸，依據參考例557之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 331 (M^++1, 100%)。

參考例579

(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化726]



使用4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸、(3R,4R)-3-胺基-4-

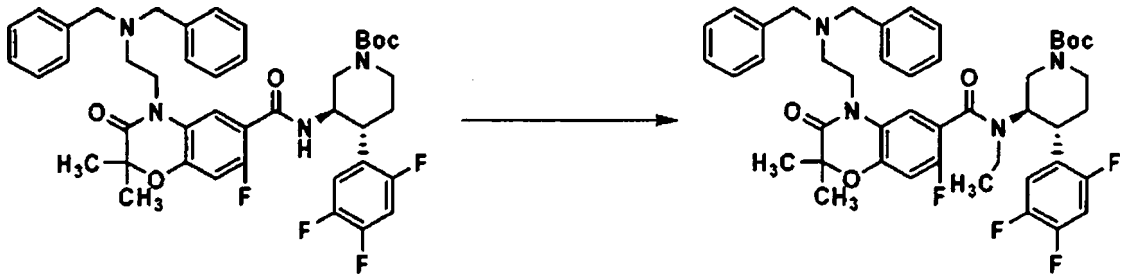
(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例541之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 775 (M^++1, 100%)。

參考例580

(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化727]



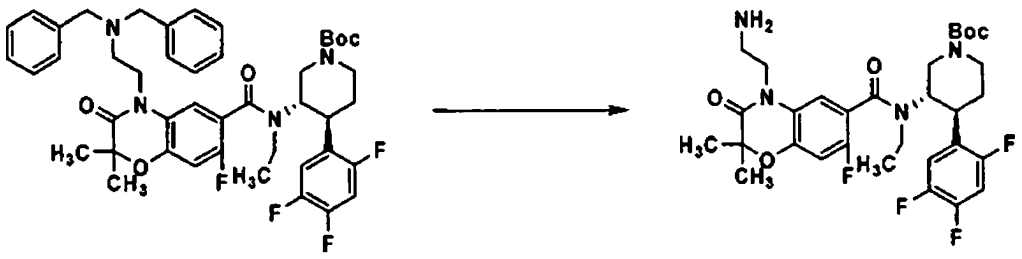
使用(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例542之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 803 (M^++1, 100%)。

參考例581

(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化728]



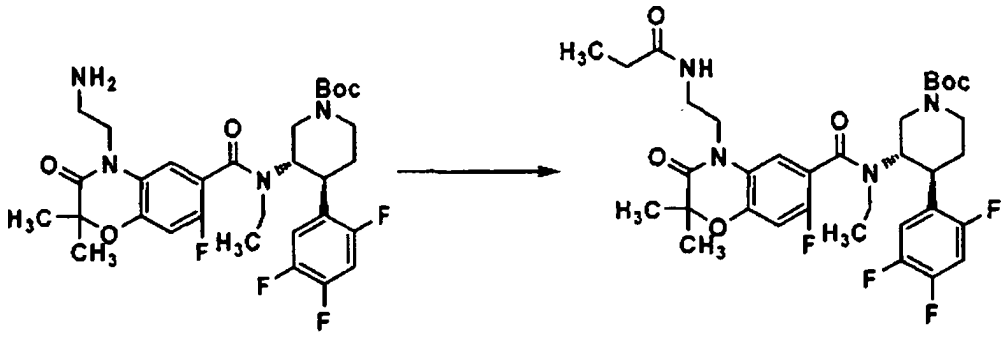
使用(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 623 (M^++1, 100%)。

參考例582

(3R,4R)-3-[乙基({7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化729]



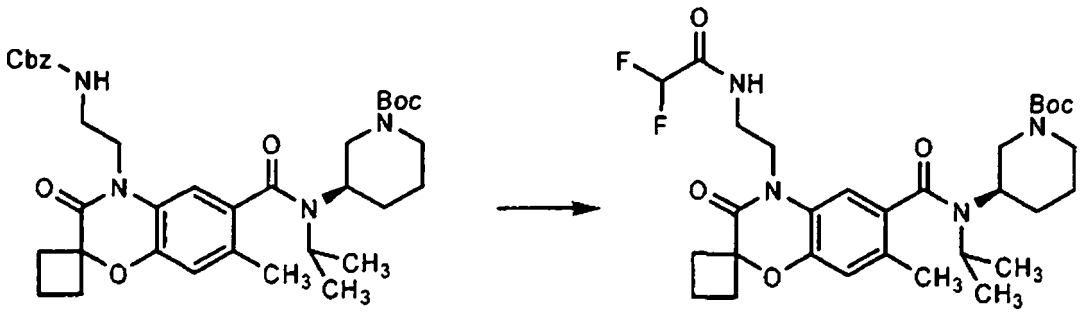
使用(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 679 (M^++1, 100%)。

參考例583

(3R)-3-[異丙基({7-甲基-3-側氧基-4-[2-(二氟乙醯基胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丁烷]-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化730]



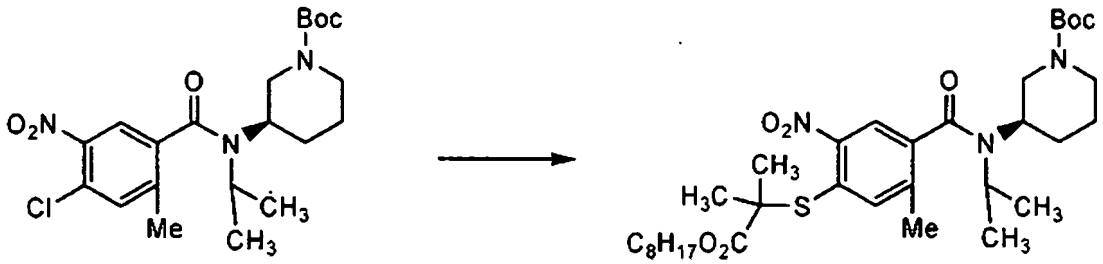
使用(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139及參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 649 (M^++1, 100%)

參考例584

(3R)-3-[(4-{[1,1-二甲基-2-(辛氧基)-2-側氧基乙基]硫基}-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化731]



向(3R)-3-[(4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]

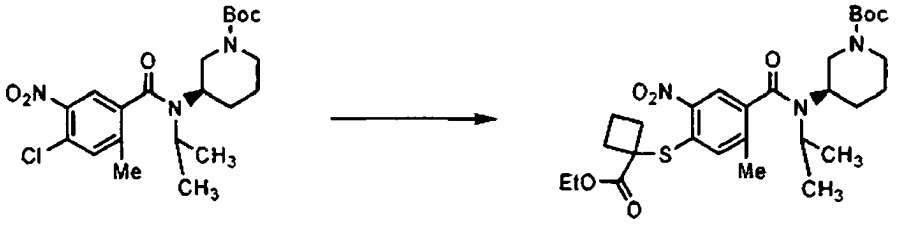
哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g)之二甲基亞碸(55 ml)溶液中添加碳酸鉀(4.7 g)、溴化鎂-乙醚(3.5 g)、硫化鋰(0.78 g)，於室溫下進行攪拌。2小時後，向反應液中添加2-溴異丁酸辛酯(4.7 g)，於60℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，利用矽藻土進行過濾。向濾液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(150 ml)，利用乙酸乙酯(100 ml)萃取2次。利用飽和食鹽水清洗合併之有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(4.9 g)。

MS (ESI+) 636 (M^++1, 28%)。

參考例585

(3R)-3-[(4-{[1-(乙氧基羰基)環丁基]硫基}-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化732]



使用(3R)-3-[(4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例587之合成方法獲得標題化合物。

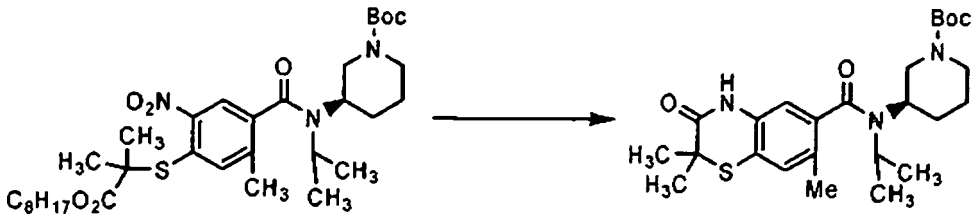
MS (ESI+) 564 (M^++1, 80%)。

參考例586

(3R)-3-{異丙基[(2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-

苯并噻吩-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化733]



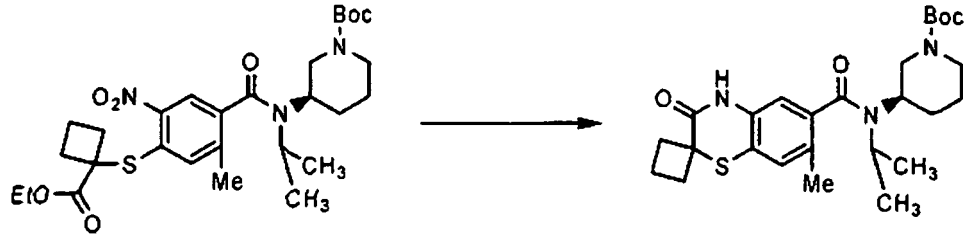
(3R)-3-[(4-{[1,1-二甲基-2-(辛氧基)-2-側氧基乙基]硫基}-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸酯第三丁基，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 476 (M^++1, 36%)。

參考例587

(3R)-3-{異丙基[(7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻吩-2,1'-環丁烷]-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化734]



使用(3R)-3-[(4-{[1-(乙氧基羰基)環丁基]硫基}-2-甲基-5-硝基苯甲醯基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

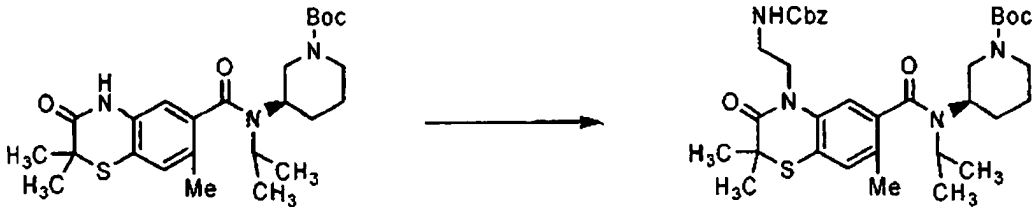
MS (ESI+) 488 (M^++1, 100%)。

參考例588

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}(異丙

基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化735]



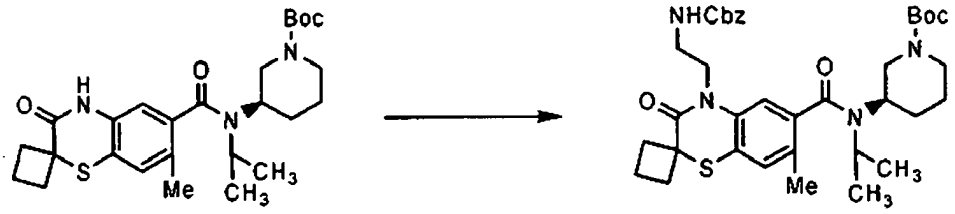
使用(3R)-3-{異丙基[(2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呾-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例378之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 653 (M^++1, 60%)。

參考例589

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化736]



使用(3R)-3-{異丙基[(7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呾-2,1'-環丁烷]-6-基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

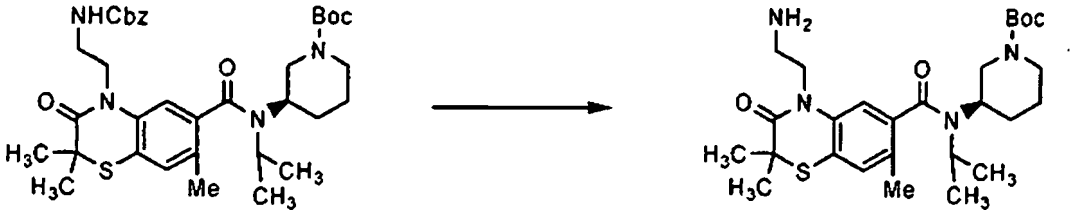
MS (ESI+) 665 (M^++1, 57%)。

參考例590

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二

氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化737]



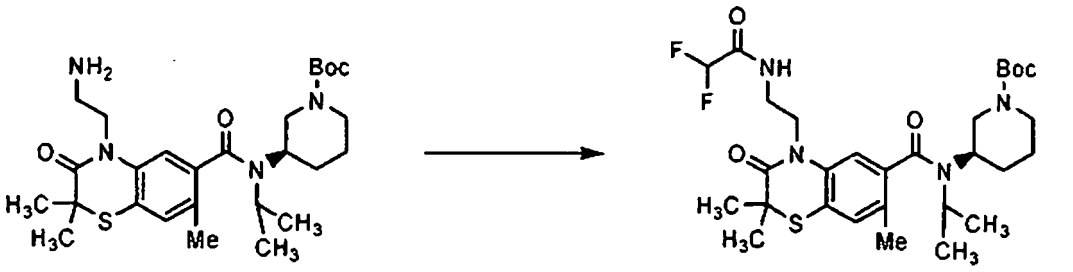
將(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.4 g)溶解於甲醇(11 ml)中，添加20%氫氧化鈀/碳(50% wet.)(0.7 g)，於氫氣環境下，於室溫下激烈攪拌3小時。反應完畢後，利用矽藻土過濾反應混合物，再對濾液進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇=98/2~92/8)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(1.3 g)。

MS (ESI+) 519 (M^++1, 100%)。

參考例591

(3R)-3-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吩-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化738]



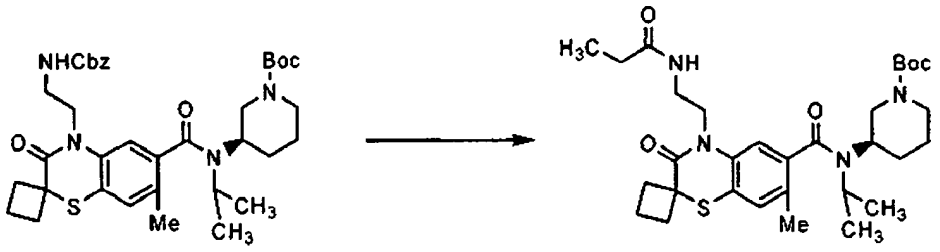
向(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g)之氯仿(11 ml)溶液中添加WSC(0.86 g)、HOBt(0.6 g)、三乙胺(0.9 mL)並於室溫下進行攪拌。1小時後，向反應液中添加10%硫酸氫鉀水溶液(10 mL)，利用乙酸乙酯(10 ml)萃取2次。利用飽和食鹽水清洗合併之有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/2~1/3)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(1 g)。

MS (ESI+) 597 (M^++1, 71%)。

參考例592

(3R)-3-[異丙基({7-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呯-2,1'-環丁烷]-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化739]



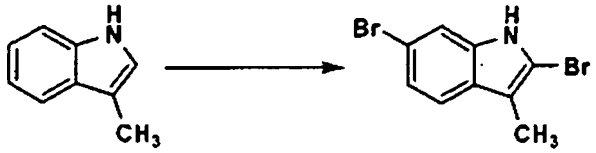
使用(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呯-2,1'-環丁烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例379之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 587 (M^++1, 29%)。

參考例593

2,6-二溴-3-甲基-1H-吲哚

[化740]



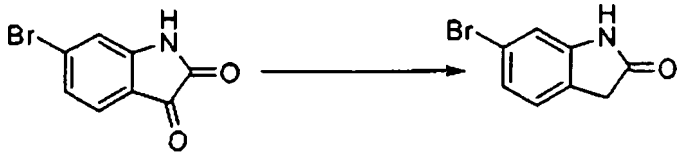
向3-甲基-1H-吲哚(10 g)中添加NBS(27.2 g)、$CHCl_3$(200 ml)並於室溫下攪拌35分鐘。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為棕色固體之標題化合物(15.7 g)。

MS (ESI+) 287 (M^++1, 10%)。

參考例594

6-溴-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化741]



向6-溴-1H-吲哚-2,3-二酮(15 g)中添加肼(66 ml)並於125℃下攪拌2小時。反應後，添加6 N之HCl水溶液(60 ml)並於60℃下攪拌2小時。反應完畢後，利用3 N之NaOH水溶液將其調節為中性，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，

再進行過濾、濃縮，藉此獲得作為紅色結晶之標題化合物(9.1 g)。

MS (ESI+) 213 (M^++1, 16%)

參考例595

6-溴-3-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化742]

向2,6-二溴-3-甲基-1H-吲哚(15.7 g)中添加3 N之硫酸水溶液(100 ml)與二噁烷(100 ml)並加熱回流5小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為棕色結晶之標題化合物(11.2 g)。

MS (ESI+) 226 (M^++1, 48%)。

參考例596

1-乙醯基-6-溴-3-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

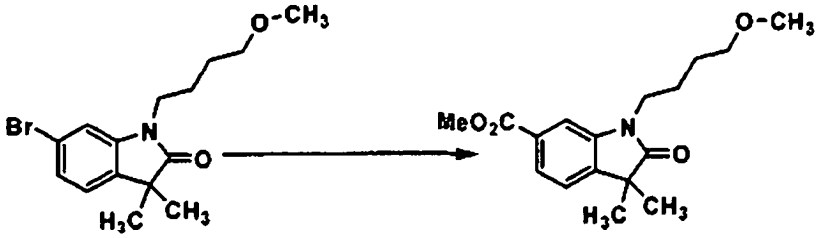
[化793]

向6-溴-3-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(11.2 g)中添加乙酸酐(12 ml)、二甲苯(120 ml)並加熱回流5小時。反應後，

參考例605

1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸甲酯

[化752]



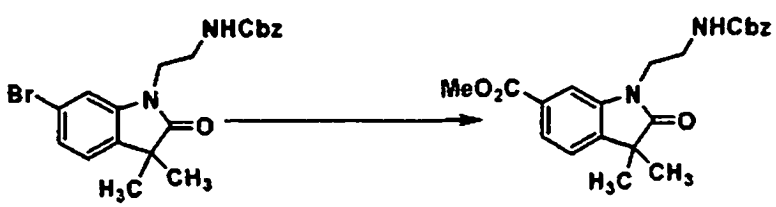
向6-溴-1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.0 g)中添加乙酸鈀(207 mg)、三苯基膦(484 mg)、三乙胺(0.86 ml)、甲醇(0.62 ml)、DMF(10 ml)，於一氧化碳之存在下，於100℃下攪拌4小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為淡黃色液體之標題化合物(480 mg)。

MS (ESI+) 307 (M^++1, 46%)。

參考例606

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸甲酯

[化753]



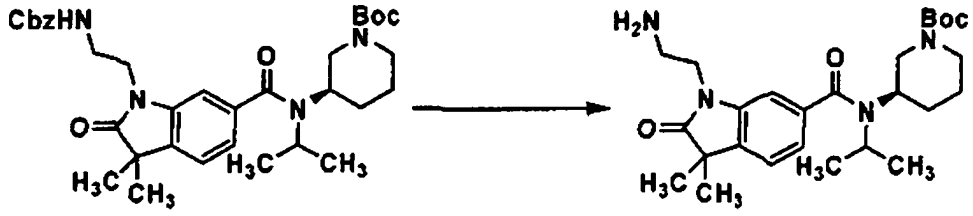
向(3R)-3-(異丙基{[1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(220 mg)中添加NCS(86 mg)、DMF(5 ml)並於65℃下攪拌1小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(200 mg)。

MS (ESI+) 551 (M^++1, 18%)。

參考例615

(3R)-3-[{[1-(2-胺基乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化762]



向(3R)-3-[{[1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg)中添加10% Pd/C(400 mg)、甲醇(30 ml)，於氫氣之存在下，於室溫下攪拌2小時。反應後，進行過濾及濃縮。將所獲得之殘渣(600 mg)直接用於下一反應。

MS (ESI+) 473 (M^++1, 29%)。

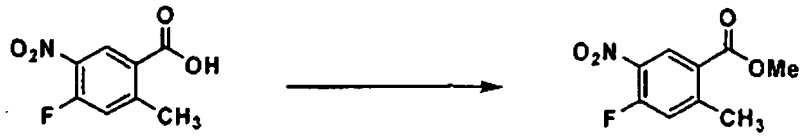
於0℃下，向4-氟-2-甲基苯甲酸(32.5 g)之濃硫酸(50 ml)懸浮液中滴加濃硝酸(8.4 ml)，其後於室溫下攪拌5小時。將反應混合物注入至冰水(500 ml)中，利用異丙醚(300 ml)進行萃取，利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(40.0 g)。

MS (ESI+) 200 (M^++1, 100%)。

參考例624

4-氟-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[化771]



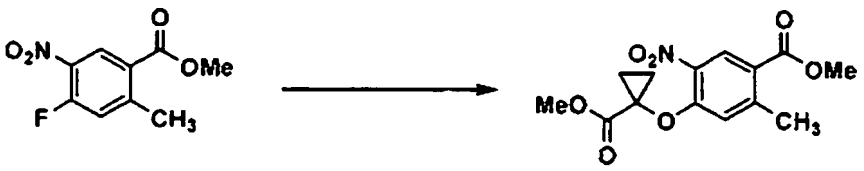
使用4-氟-2-甲基-5-硝基苯甲酸，依據參考例51之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 214 (M^++1, 100%)。

參考例625

4-{[1-(甲氧基羰基)環丙基]氧基}-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[化772]



將4-氟-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(43.0 g)溶解於四氫呋喃(300 ml)中，於0℃下添加氫化鈉(55%、9.60 g)並攪拌30

分鐘後，進而於0℃下滴加1-羥基-1-環丙烷甲酸甲酯(22.0 g)之四氫呋喃溶液(300 ml)，於室溫下攪拌3小時。冷卻至室溫，向反應混合物中添加水(100 ml)，進而添加1 N之鹽酸水溶液而將pH值調節為中性，利用乙酸乙酯(300 ml)萃取2次。利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥，進行過濾、減壓濃縮，再藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3：1)進行純化，藉此獲得標題化合物(58.0 g)。

MS (ESI+) 310 (M^++1, 100%)。

參考例626

7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯

[化773]

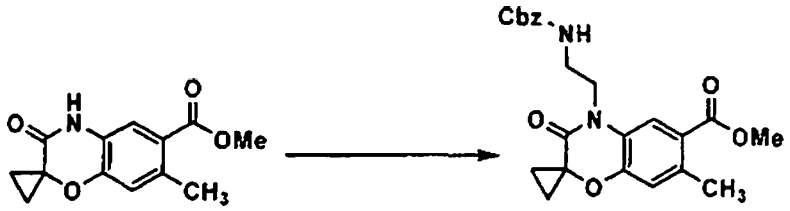
使用4-{[1-(甲氧基羰基)環丙基]氧基}-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯，依據參考例2之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 248 (M^++1, 100%)。

參考例627

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯

[化774]



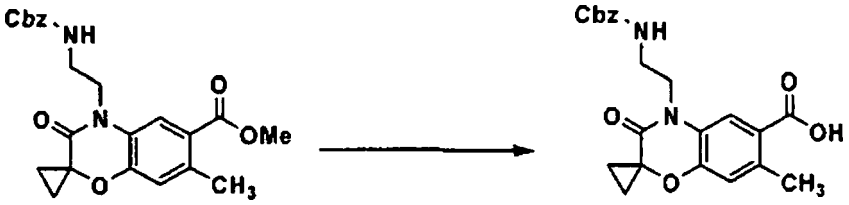
使用7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 425 (M^++1, 100%)。

參考例628

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸

[化775]



使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 411 (M^++1, 100%)。

參考例629

(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化776]

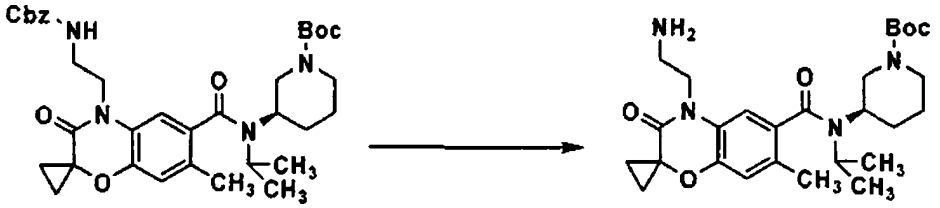
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吩-2,1'-環丙烷]-6-甲酸甲酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 635 (M^++1, 100%)。

參考例630

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吩-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化777]



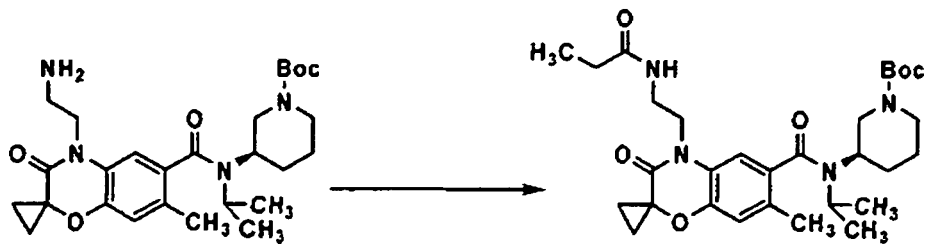
使用(3R)-3-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吩-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 501 (M^++1, 100%)。

參考例631

N-異丙基-7-甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吩-2,1'-環丙烷]-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化778]



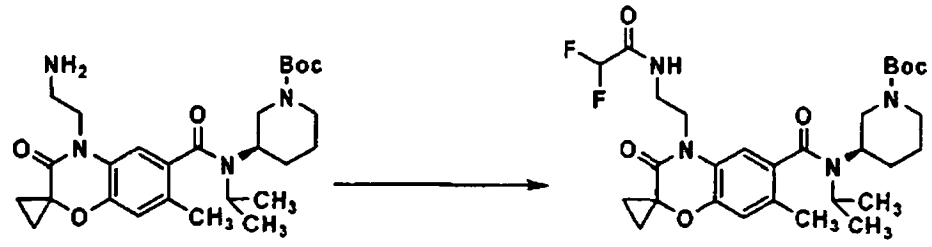
使用(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 557 (M^++1, 100%)。

參考例632

4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-N-異丙基-7-甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化779]



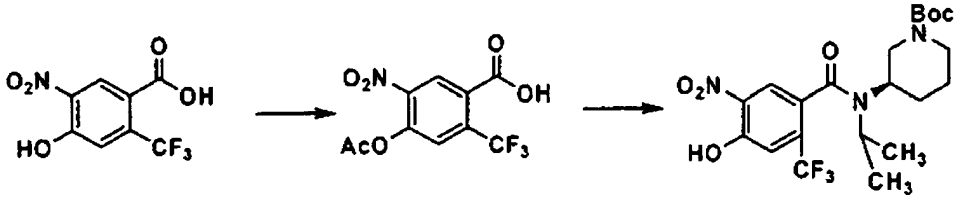
使用(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-甲基-3-側氧基-3,4-二氫螺[1,4-苯并噁啡-2,1'-環丙烷]-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 579 (M^++1, 100%)。

參考例636

(3R)-3-[[4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化780]



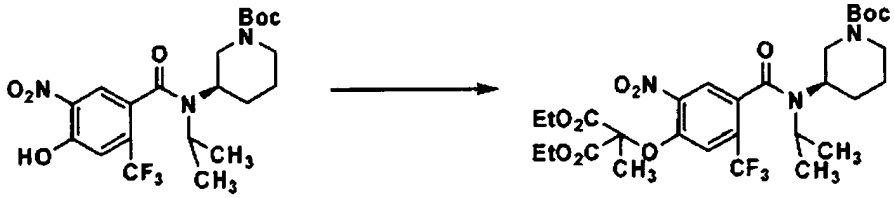
使用4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯，依據參考例31之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 476 (M^++1, 100%)。

參考例637

[4-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基](甲基)丙二酸二乙酯

[化781]



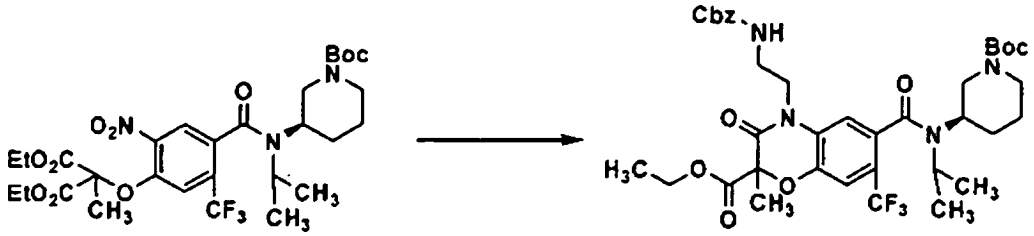
使用(3R)-3-[[4-羥基-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例32之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 648 (M^++1, 100%)。

參考例638

4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯

[化782]



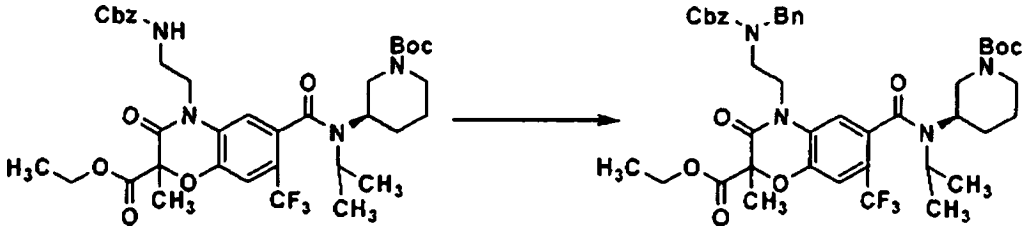
使用[4-{[[(3R)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基](甲基)丙二酸二乙酯，依據參考例33之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 749 (M^++1, 100%)。

參考例639

4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯

[化783]



使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯，依據參考例34之合成方法獲得標題化合物。

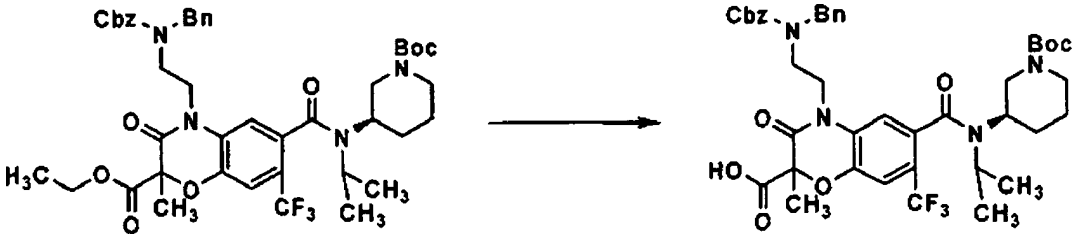
MS (ESI+) 839 (M^++1, 100%)。

參考例640

4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三

丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸

[化784]



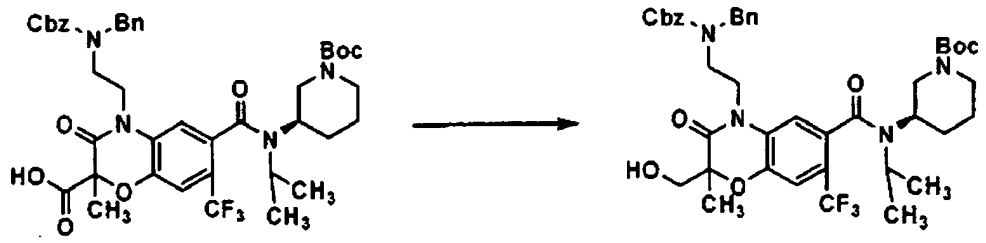
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸乙酯，依據參考例34之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 811 (M^++1, 100%)。

參考例641

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化785]



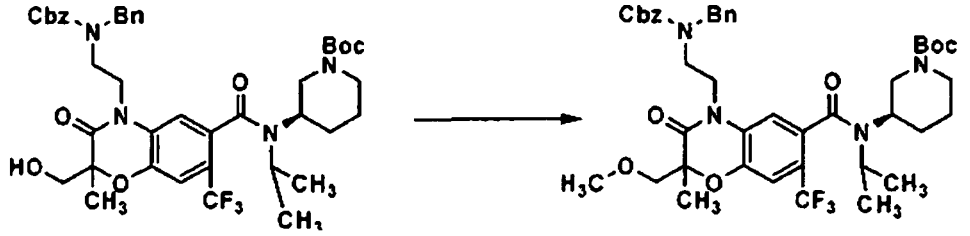
使用4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-2-甲酸，依據參考例35之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 797 (M^++1, 100%)。

參考例642

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化786]



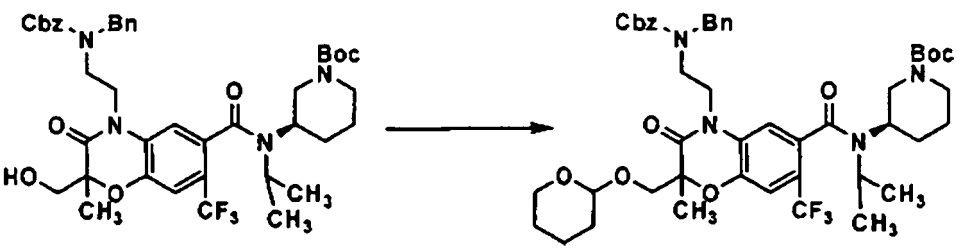
使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例36之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 811 (M^++1, 100%)。

參考例643

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化787]



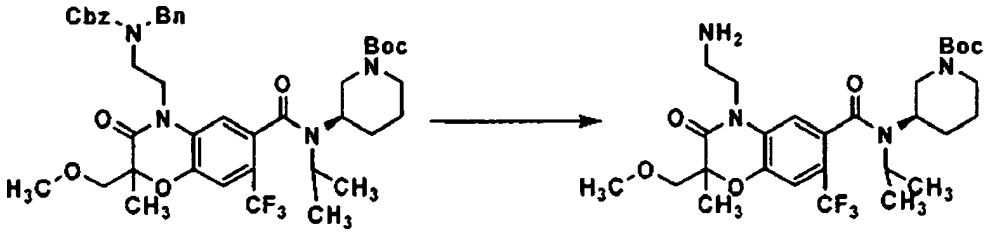
向(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯之二氯甲烷溶液(4.0 ml)中添加3,4-二氫-2H-吡喃(86 μl)、對甲苯磺酸吡啶鎓(6.3 mg)，於室溫下攪拌12小時。向反應混合物中添加水(3 ml)，利用二氯甲烷(5 ml)進行萃取。利用水、飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(440 mg)。

MS (ESI+) 881 (M^++1, 100%)。

參考例644

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化788]



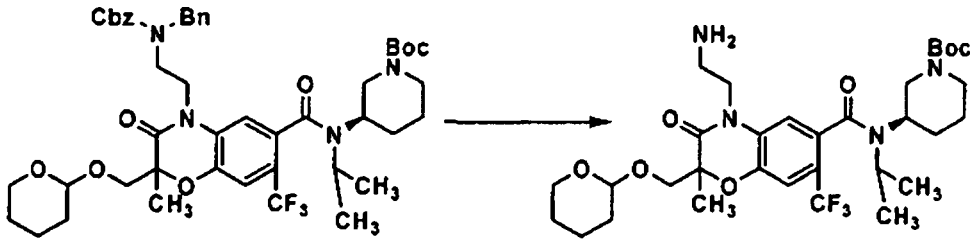
使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 587 (M^++1, 100%)。

參考例645

(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁唑-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化789]



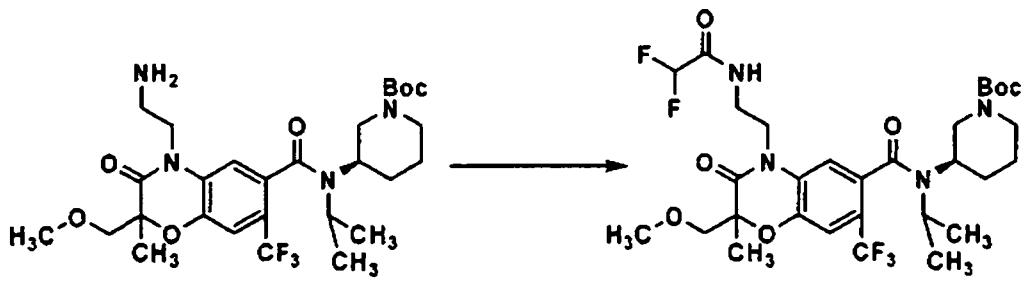
使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁唑-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 657 (M^++1, 100%)。

參考例646

(3R)-3-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁唑-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化790]



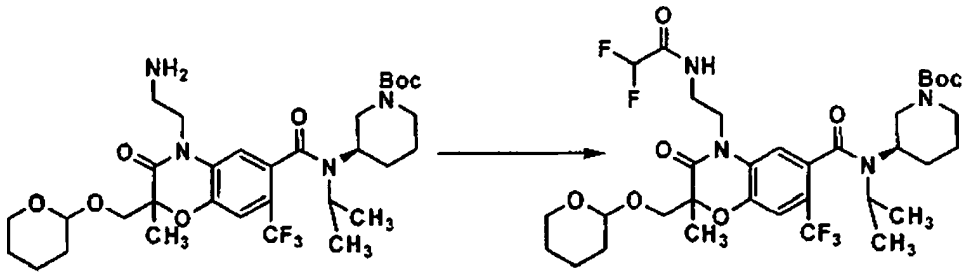
使用(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 665 (M^++1, 100%)。

參考例647

(3R)-3-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫-2H[-吡喃-2-基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化791]



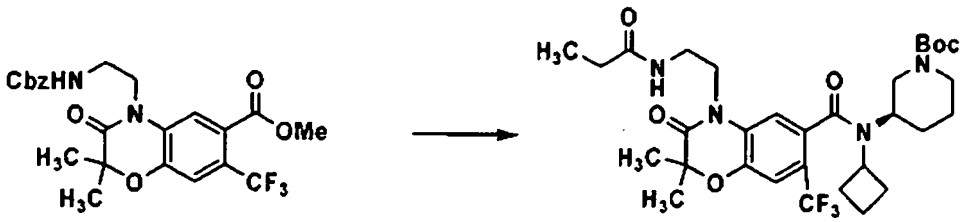
使用(3R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例112之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 735 (M^++1, 100%)。

參考例648

(3R)-3-(環丁基{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化792]



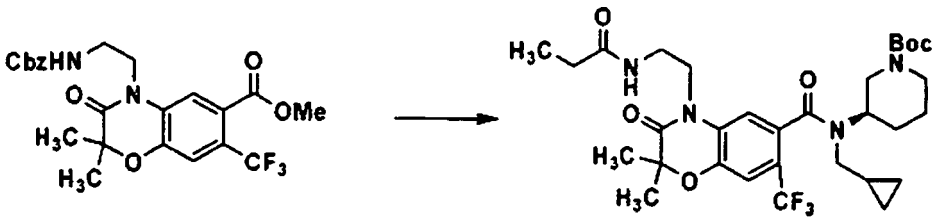
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據參考例4、5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 625 (M+1, 67%)。

參考例649

(3R)-3-((環丙基甲基){[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化793]



使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據參考例4、5之合成方法獲得標題化合物。

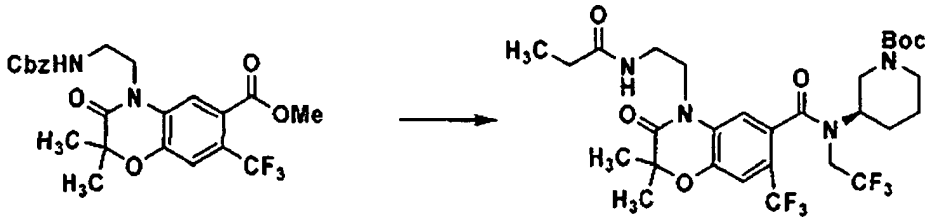
MS (ESI+) 625 (M+1, 60%)。

參考例650

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(2,2,2-三

氟乙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化794]



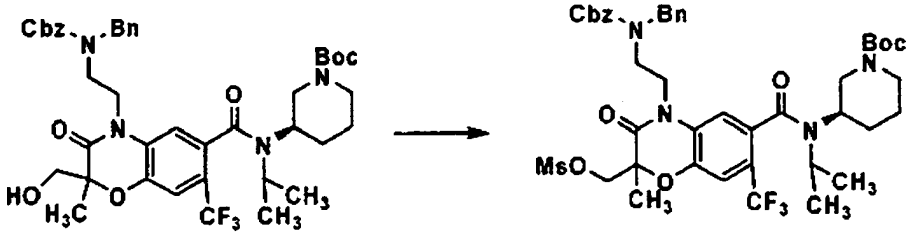
使用4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯，依據參考例4、5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 653 (M+1, 44%)。

參考例651

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-2-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化795]



向(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg)、三乙基胺(0.25 ml)之四氫呋喃(8 ml)溶液中滴加甲磺醯氯(0.11 ml)，於室溫下攪拌2小時。向反應溶液

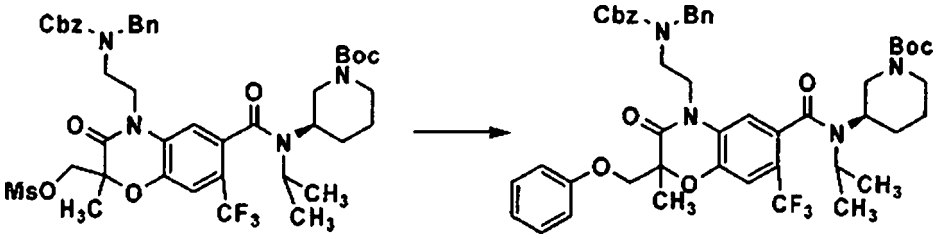
中添加水並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(793 mg)。

MS (ESI+) 875 (M+1, 66%)。

參考例652

(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-(苯氧基甲基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化796]



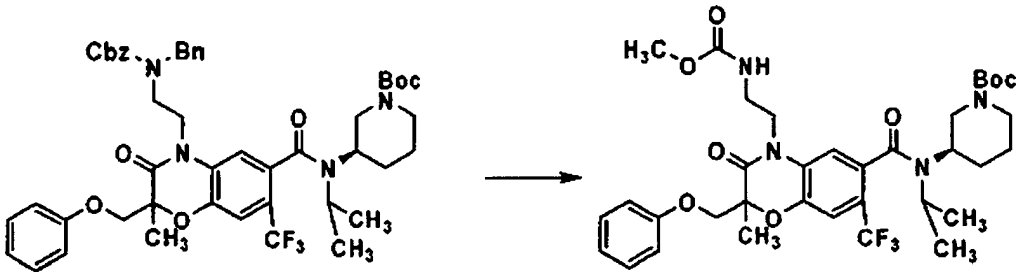
將(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-2-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(170 mg)、苯酚(18 mg)、碳酸銫(186 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)溶液於80℃下攪拌5小時。向反應溶液中添加水並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(49 mg)。

MS (ESI+) 873 (M+1, 89%)。

參考例653

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-2-(苯氧基甲基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化797]



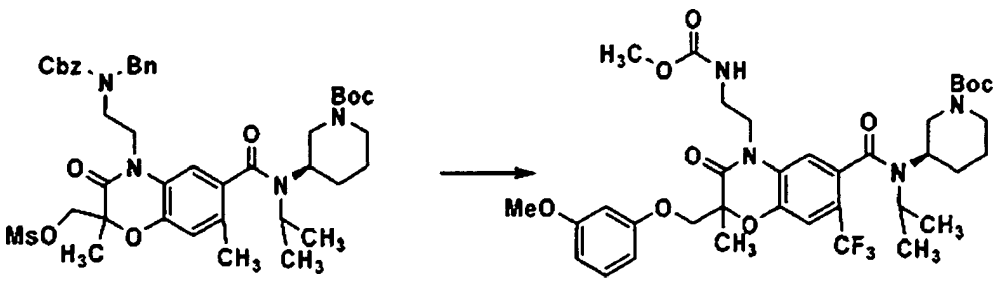
使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-(苯氧基甲基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139、參考例162之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 705 (M+1, 75%)。

參考例654

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-[(3-甲氧基苯氧基)甲基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化798]

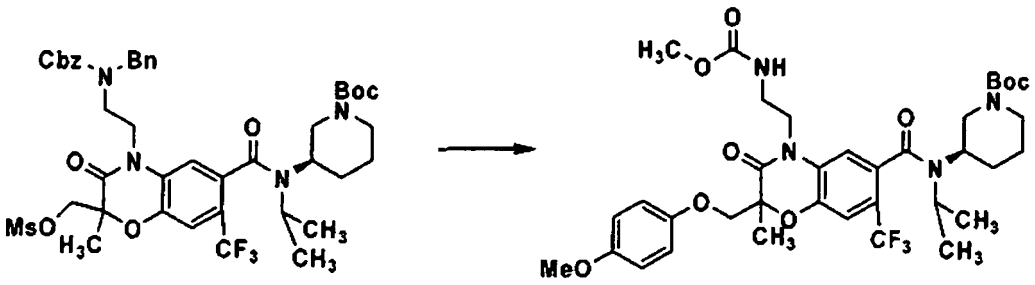


使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-2-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例652、參考例139、參考例162之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 737 (M+1, 72%)。

參考例655

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯[化799]



使用(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-2-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例652、參考例139、參考例162之合成方法獲得標題化合物。

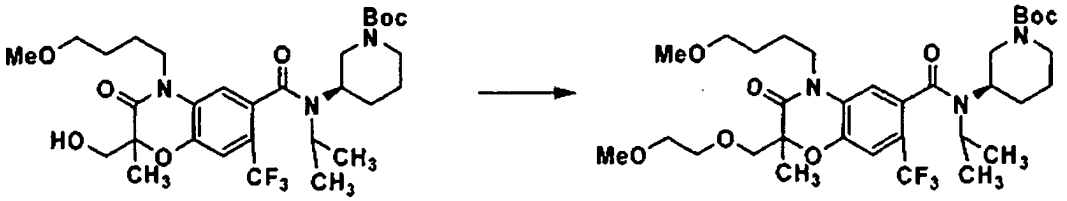
MS (ESI+) 737 (M+1, 68%)。

參考例656

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并

哽咁-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化800]



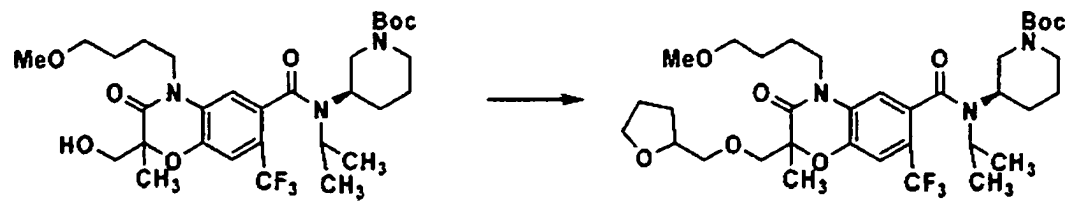
向(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并哽咁-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(230 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)溶液中添加氫化鈉(50 mg、55重量%)、2-溴乙基甲基醚(0.11 ml)，於80℃下攪拌3小時。向反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(110 mg)。

MS (ESI+) 674 (M+1, 81%)。

參考例657

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫呋喃-2-基甲氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并哽咁-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化801]



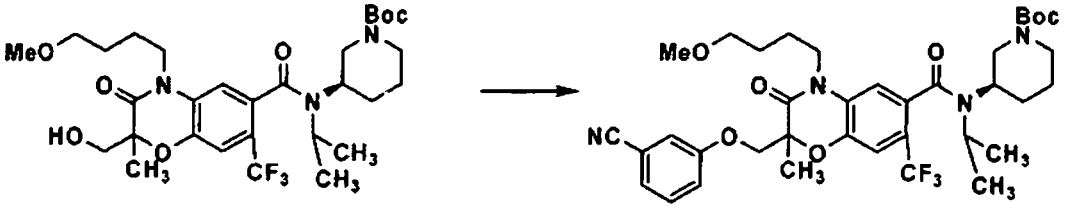
使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例656之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 700 (M+1, 70%)。

參考例658

(3R)-3-[{[2-[(3-氰基苯氧基)甲基]-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化802]



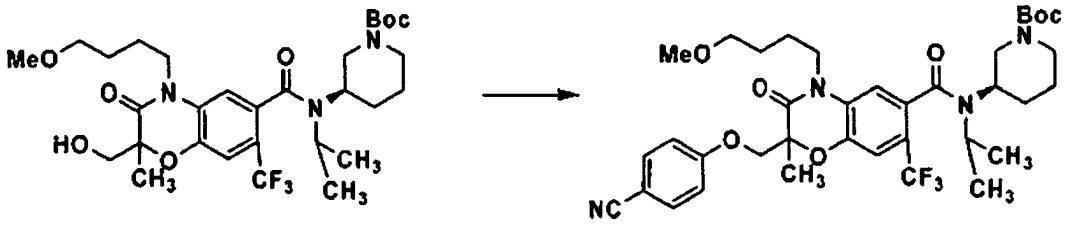
使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例651、參考例652之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 717 (M+1, 70%)。

參考例659

(3R)-3-[{[2-[(4-氰基苯氧基)甲基]-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化803]



使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例651、參考例652之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 717 (M+1, 70%)。

參考例660

(3R)-3-[{[2-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化804]

使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例656之合成方法獲得標題化合物。

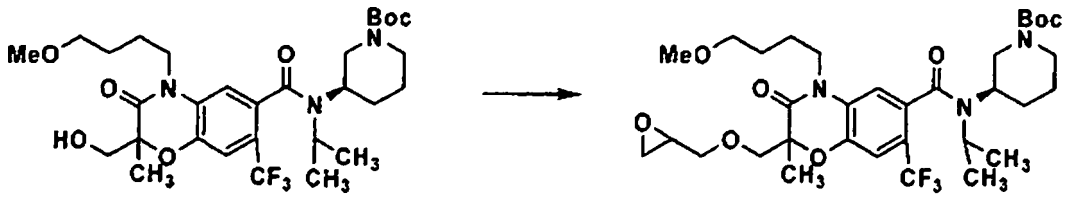
MS (ESI+) 702 (M+1, 73%)。

參考例661

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-2-[(環氧乙烷-2-基甲氧基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-

苯并噁吩-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化805]



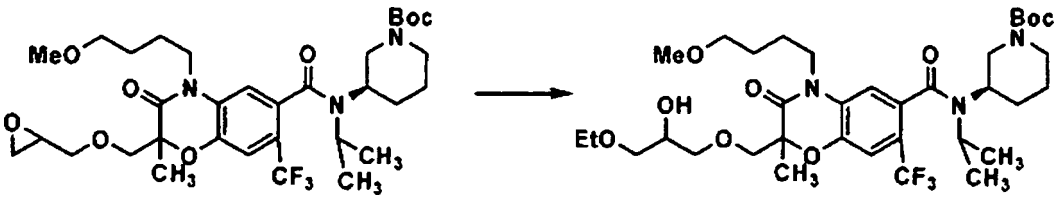
使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例656之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 672 (M+1, 66%)。

參考例662

(3R)-3-[{[2-[(3-乙氧基-2-羥基丙氧基)甲基]-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化806]



向(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-2-[(環氧乙烷-2-基甲氧基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(113 mg)之四氫呋喃(1 ml)溶液中添加乙醇鈉(0.1 ml、20%乙醇溶液)，於50℃下攪拌2小時。將反應溶液放置冷卻，添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和食

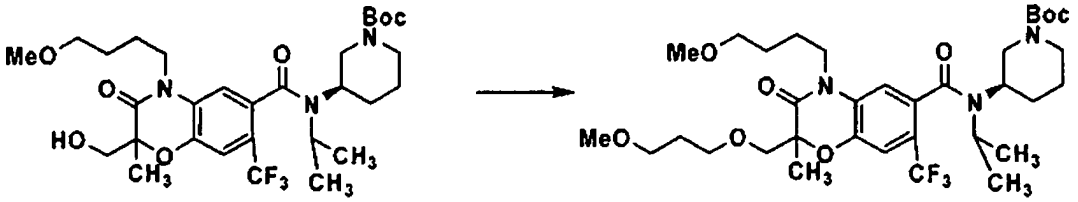
鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。向所獲得之殘渣中添加乙酸(1 ml)，於50℃下攪拌1小時。將溶液放置冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，利用水清洗有機層，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(13 mg)。

MS (ESI+) 718 (M+1, 33%)。

參考例663

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-[(3-甲氧基丙氧基)甲基]-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化807]



使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例656之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 688 (M+1, 75%)。

參考例664

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-2-{[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]甲基}-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三

丁酯

[化808]

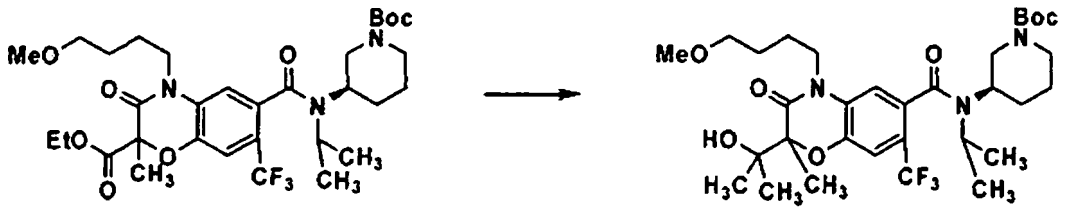
使用(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例656之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 744 (M+1, 35%)。

參考例665

(3R)-3-[{[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化809]



將6-{[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基](異丙基)胺基]羰基}-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-2-甲酸乙酯(150 mg)之四氫呋喃(2 ml)溶液於冰浴中冷卻，滴加甲基溴化鎂(1 M之四氫呋喃溶液、1.2 ml)，於室溫下攪拌3小時。向反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取，利用

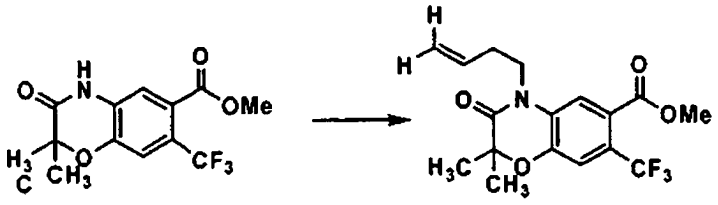
飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(111 mg)。

MS (ESI+) 644 (M+1, 48%)。

參考例666

4-丁-3-烯-1-基-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化810]



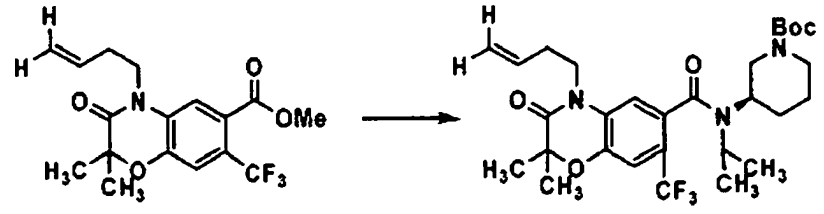
使用2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 358 (M+1, 100%)。

參考例667

(3R)-3-[{[4-丁-3-烯-1-基-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化811]



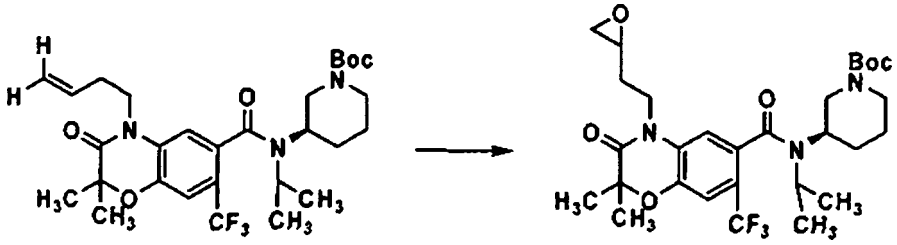
使用4-丁-3-烯-1-基-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-甲酸甲酯，依據參考例4、5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 568 (M+1, 67%)。

參考例668

(3R)-3-[{[2,2-二甲基-4-(2-環氧乙烷-2-基乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化812]



向(3R)-3-[{[4-丁-3-烯-1-基-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.7 g)之二氯甲烷(15 ml)溶液中添加間氯過苯甲酸(775 mg)並於室溫下徹夜攪拌。向反應溶液中添加水並利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(780 mg)。

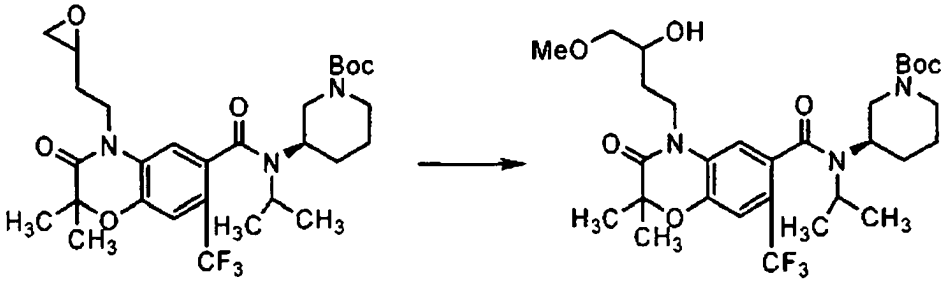
MS (ESI+) 584 (M+1, 82%)。

參考例669

(3R)-3-[{[4-(3-羥基-4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧

基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化813]



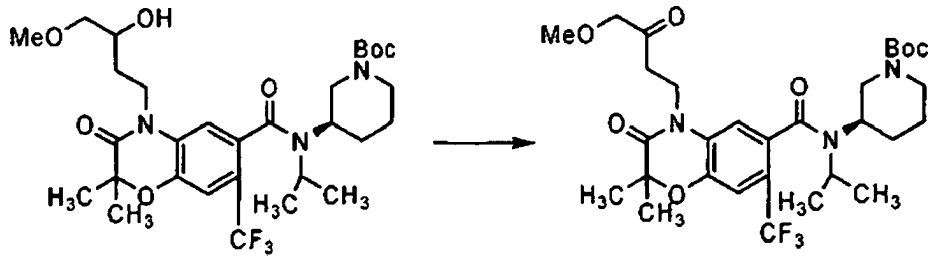
使用(3R)-3-[{[2,2-二甲基-4-(2-環氧乙烷-2-基乙基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例662之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 616 (M+1, 75%)。

參考例670

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基-3-側氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化814]



使用(3R)-3-[{[4-(3-羥基-4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例325

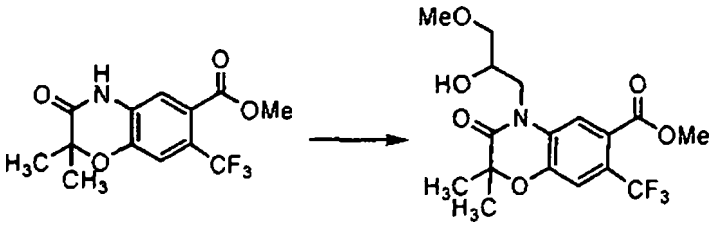
之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 614 (M+1, 75%)。

參考例671

4-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化815]



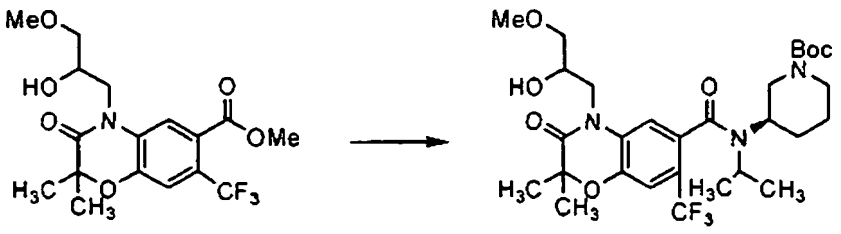
使用2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 392 (M+1, 100%)。

參考例672

(3R)-3-[{[4-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化816]



使用4-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據

參考例4、5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 602 (M+1, 83%)。

參考例673

溴化(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸

[化817]

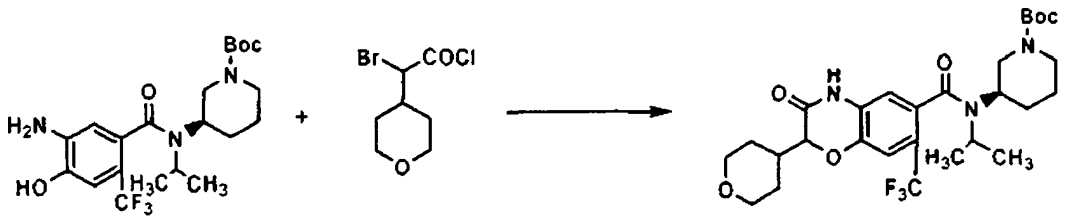
使用溴化(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯[870708-17-1]，依據參考例4之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 224 (M^++3, 21%)。

參考例674

(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化818]



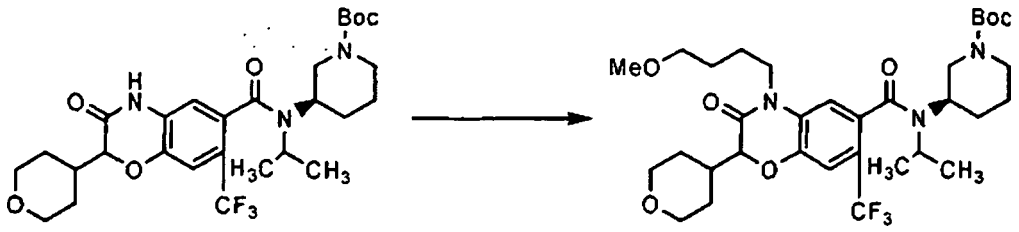
使用(3R)-3-[[5-胺基-4-羥基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯與溴化(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯氯，依據參考例55之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 570 (M^++1, 77%)。

參考例675

(3R)-3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-3-側氧基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化819]



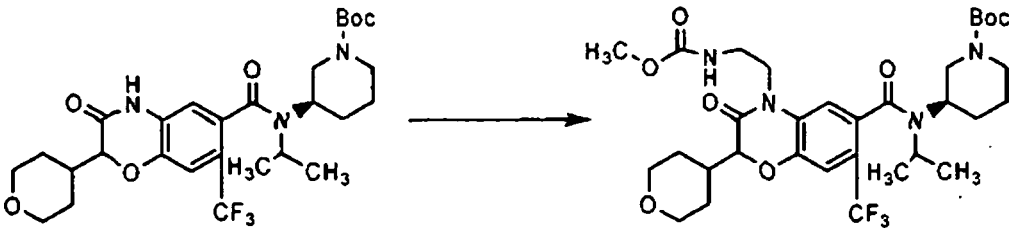
使用(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 656 (M^++1, 73%)。

參考例676

(3R)-3-(異丙基{[4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-3-側氧基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化820]



使用(3R)-3-(異丙基{[3-側氧基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之化合物，依據參考例162之合成

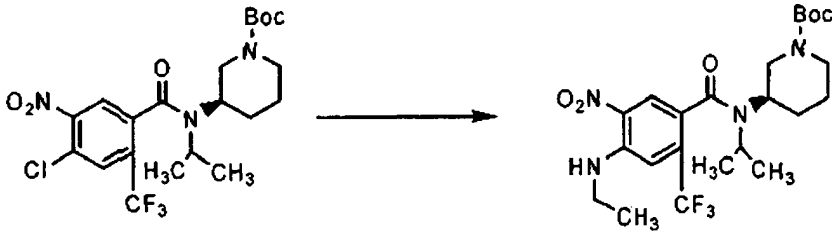
方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 671 (M^++1, 67%)。

參考例677

(3R)-3-[[4-(乙基胺基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化821]



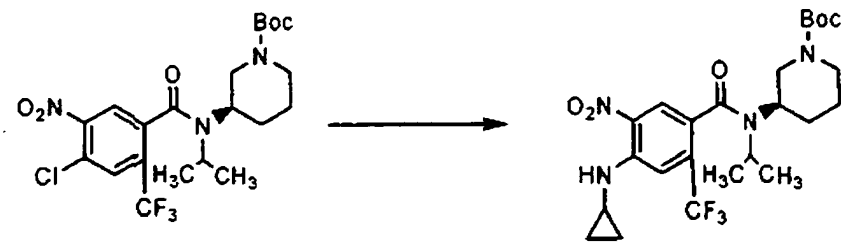
向(3R)-3-[[4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(930 mg)之乙醇(6 ml)溶液中添加乙胺(2 M之甲醇溶液、10 ml)，並於80℃下攪拌2小時。放置冷卻後，減壓濃縮反應溶液，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(610 mg)。

MS (ESI+) 503 (M^++1, 40%)。

參考例678

(3R)-3-[[4-(環丙基胺基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化822]



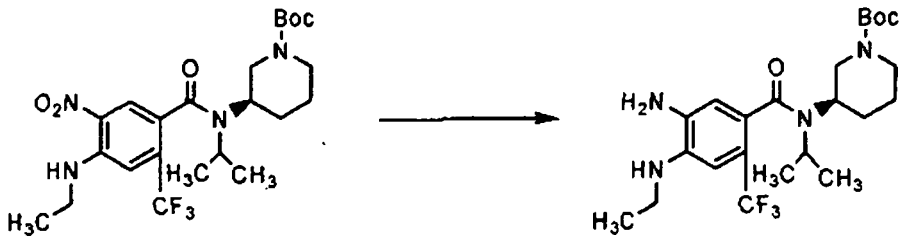
使用(3R)-3-[[4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例677之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 515 (M^++1, 44%)。

參考例679

(3R)-3-[[5-胺基-4-(乙基胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化823]



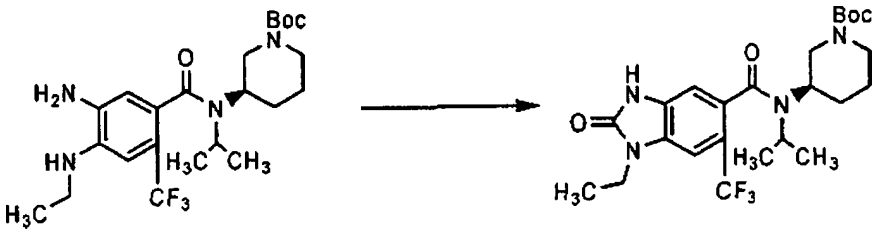
向(3R)-3-[[4-(乙基胺基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(610 mg)之四氫呋喃(10 ml)溶液中添加10%鈀-碳(600 mg、含50%之水)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌3小時。利用矽藻土過濾反應溶液，利用四氫呋喃進行清洗後，再進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(550 mg)。

MS (ESI+) 473 (M^++1, 33%)

參考例680

(3R)-3-[{[1-乙基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化824]



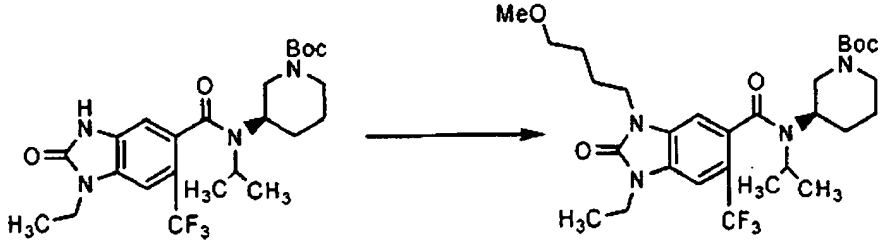
向(3R)-3-[[5-胺基-4-(乙基胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(550 mg)、三乙胺(0.33 ml)之四氫呋喃(10 ml)溶液中添加三光氣(378 mg)，於室溫下徹夜攪拌。向反應溶液中添加水並利用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水進行清洗，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(590 mg)。

MS (ESI+) 499 (M^++1, 48%)。

參考例681

(3R)-3-[{[1-乙基-3-(4-甲氧基丁基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化825]



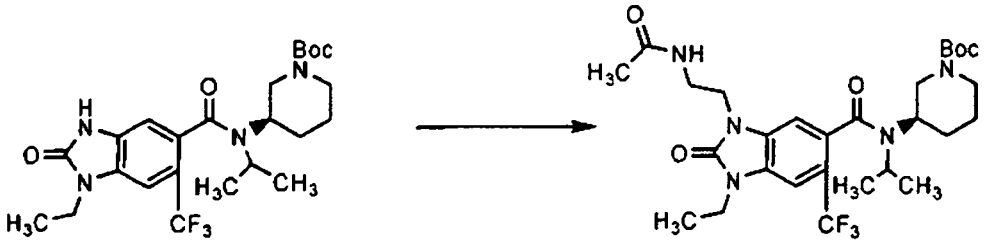
使用(3R)-3-[{[1-乙基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 585 (M^++1, 33%)。

參考例682

(3R)-3-[{[3-[2-(乙醯基胺基)乙基]-1-乙基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化826]



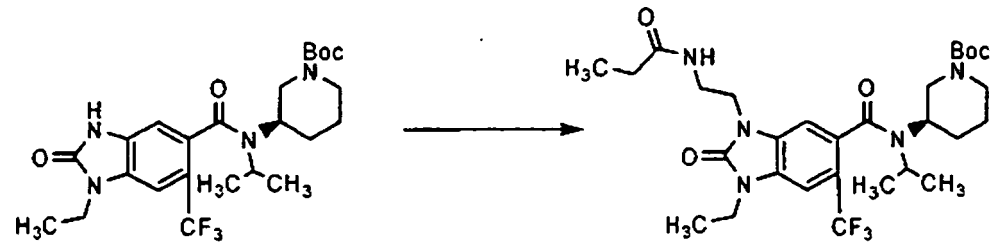
使用(3R)-3-[{[1-乙基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例378、139、132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 584 (M^++1, 45%)。

參考例683

(3R)-3-[{[1-乙基-2-側氧基-3-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化827]



使用(3R)-3-[{[1-乙基-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二

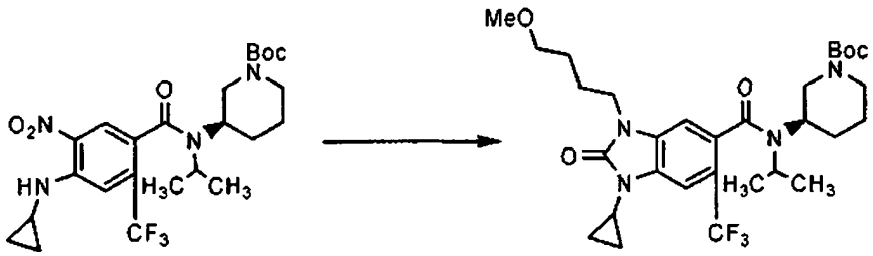
氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例378、139、132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 598 (M^++1, 43%)。

參考例684

(3R)-3-[{[1-環丙基-3-(4-甲氧基丁基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化828]



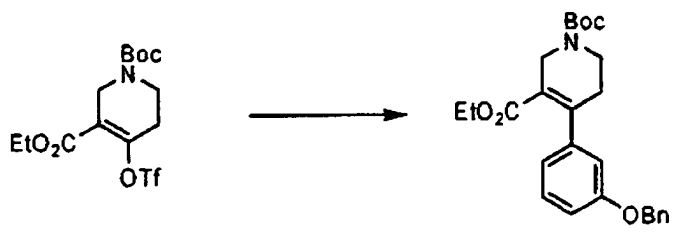
使用(3R)-3-[[4-(環丙基胺基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲醯基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例679、參考例670、參考例3之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 597 (M^++1, 45%)。

參考例685

4-[3-(苄基氧基)苯基]-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯

[化829]



使用4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯、3-苄氧基苯硼酸，依據參考例550之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 438 (M^++1, 100%)。

參考例686

(rac.)-(3R,4S)-4-[3-(苄基氧基)苯基]-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸

[化830]

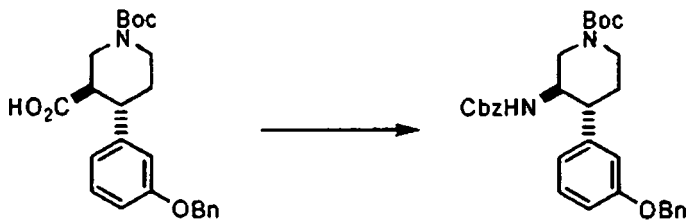
使用4-[3-(苄基氧基)苯基]-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸-1-第三丁酯-3-乙酯，依據參考例580之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 412 (M^++1, 100%)。

參考例687

(rac.)-(3R,4R)-3-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-4-[3-(苄基氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化831]



使用(rac.)-(3R,4S)-4-[3-(苄基氧基)苯基]-1-(第三丁氧羰

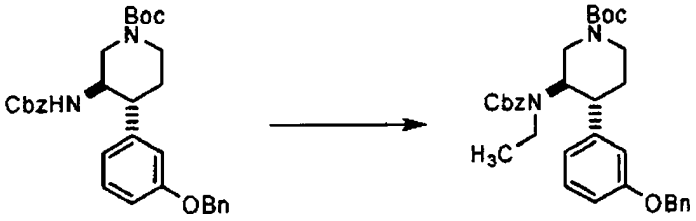
基)哌啶-3-甲酸，依據參考例523之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 517 (M^++1, 100%)。

參考例688

(rac.)-(3R,4R)-3-[[(苄基氧基)羰基](乙基)胺基]-4-[3-(苄基氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化832]



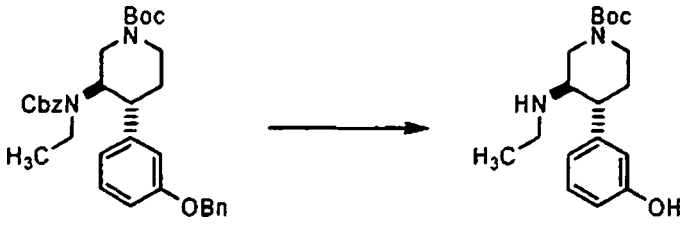
於0℃下，向(rac.)-(3R,4R)-3-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-4-[3-(苄基氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.70 g)之DMF(16 ml)溶液中添加氫化鈉(573 mg)並攪拌15分鐘。添加碘乙烷(1.48 ml)並於60℃下攪拌5小時後，將反應溶液放置冷卻並添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和氯化銨水溶液對有機層清洗2次，並利用飽和食鹽水進行清洗後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(2.59 g)。

MS (ESI+) 545 (M^++1, 100%)。

參考例689

(rac.)-(3R,4R)-3-(乙基胺基)-4-(3-羥基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化833]



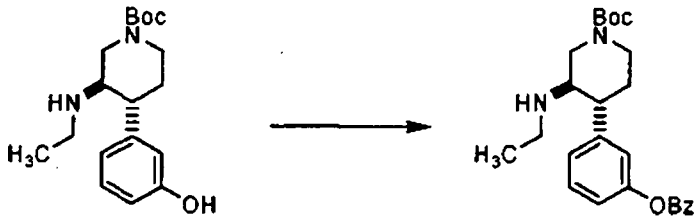
使用(rac.)-(3R,4R)-3-[[(苄基氧基)羰基](乙基)胺基]-4-[3-(苄基氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例139之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 321 (M^++1, 100%)。

參考例690

(rac.)-(3R,4R)-4-[3-(苯甲醯基氧基)苯基]-3-(乙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化834]



向(rac.)-(3R,4R)-3-(乙基胺基)-4-(3-羥基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.76 g)之二氯甲烷(16 ml)溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺 鹽酸鹽(1.37 g)、N,N-二甲基胺基吡啶(872 mg)、三乙胺(995 μl)、苯甲酸(610 mg)並於室溫下攪拌1小時。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得

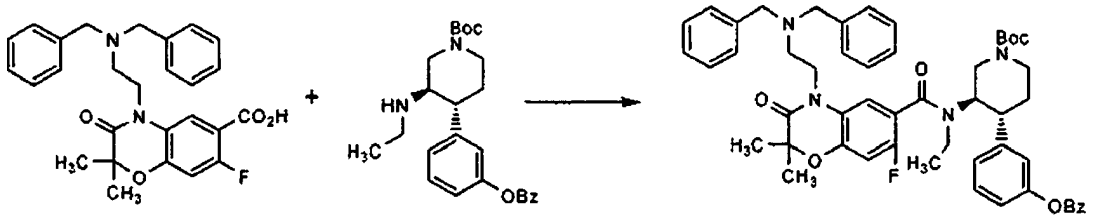
之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(968 mg)。

MS (ESI+) 425 (M^++1, 100%)。

參考例691

(rac.)-(3R,4R)-4-[3-(苯甲醯基氧基)苯基]-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(乙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化835]



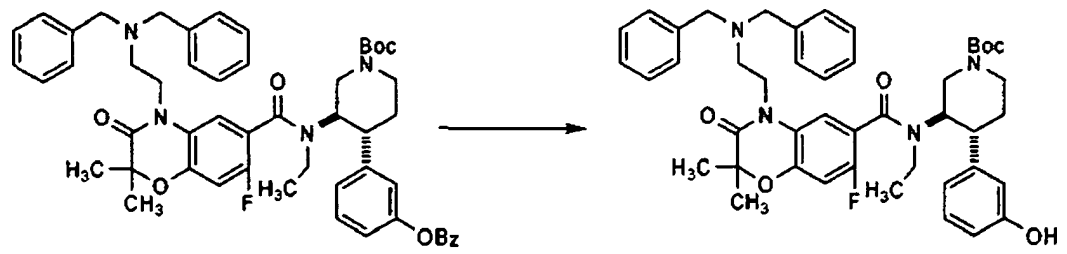
使用4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸、(rac.)-(3R,4R)-4-[3-(苯甲醯基氧基)苯基]-3-(乙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 870 (M^++1, 100%)。

參考例692

(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(3-羥基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化836]



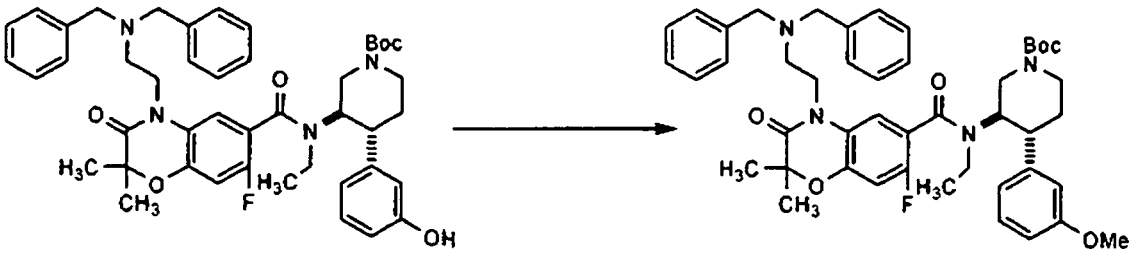
將(rac.)-(3R,4R)-4-[3-(苯甲醯基氧基)苯基]-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(乙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(501 mg)溶解於四氫呋喃(2 ml)中，添加1 M之氫氧化鈉水溶液(1.2 ml)並於60℃下攪拌5小時。減壓濃縮反應溶液，添加5%硫酸氫鉀，再利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得標題化合物(293 mg)。

MS (ESI+) 765 (M^++1, 100%)。

參考例693

(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化837]



將(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(3-羥基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(82.5 mg)溶解於乙腈(2 ml)中，添加碳酸鉀(29.8 mg)、碘甲烷(13.4

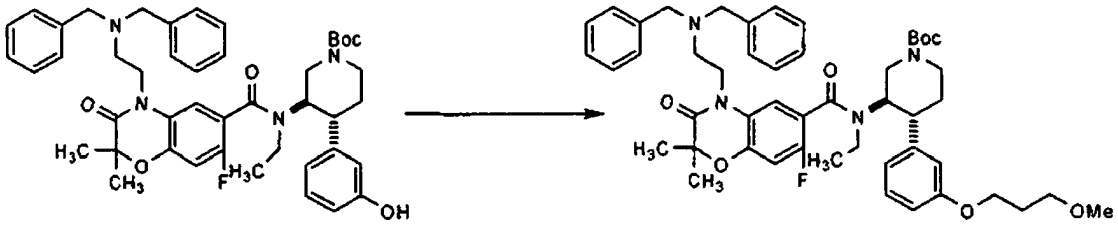
μl)並加熱回流3小時。將反應溶液放置冷卻，添加飽和氯化銨水溶液並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後，利用硫酸鈉進行乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)對所獲得之殘渣進行純化，而獲得標題化合物(68.6 mg)。

MS (ESI+) 779 (M^++1, 100%)。

參考例694

(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化838]



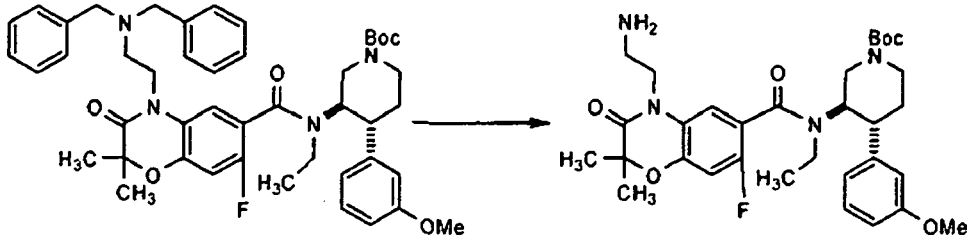
使用(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(3-羥基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯、3-甲氧基丙基溴，依據參考例693之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 838 (M^++1, 100%)。

參考例695

(rac.)-(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化839]



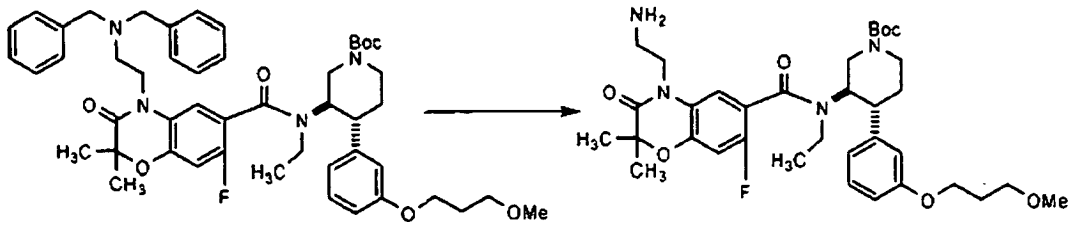
將(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(68.6 mg)溶解於四氫呋喃(3 ml)中，於室溫下添加200%氫氧化鈀-碳(31.5 mg)之後，於氫氣環境下，於室溫下攪拌4小時。對反應混合物進行矽藻土過濾後，進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(52.0 mg)。

MS (ESI+) 599 (M^++1, 100%)。

參考例696

(rac.)-(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化840]



使用(rac.)-(3R,4R)-3-[({4-[2-(二苄基胺基)乙基]-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(乙基)胺基]-4-[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸

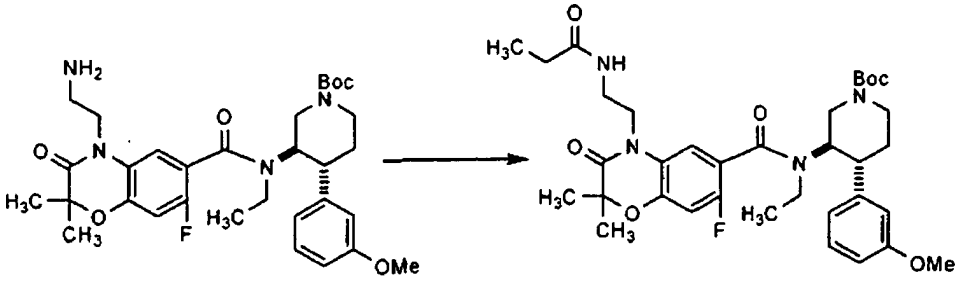
第三丁酯，依據參考例695之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 657 (M^++1, 100%)。

參考例697

(rac.)-(3R,4R)-3-[乙基({7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)胺基]-4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化841]



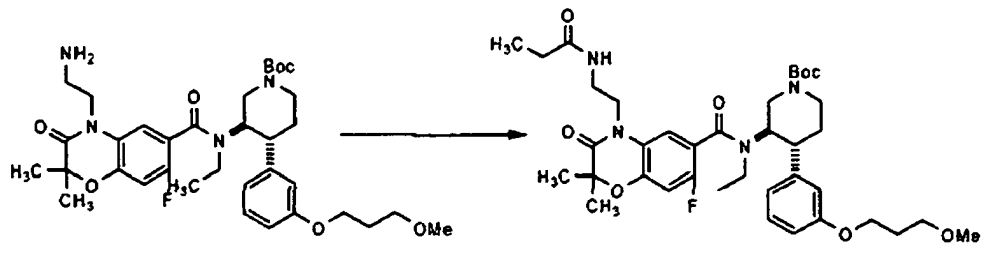
(rac.)-(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 655 (M^++1, 100%)。

參考例698

(rac.)-(3R,4R)-3-[乙基({7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)胺基]-4-[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化842]



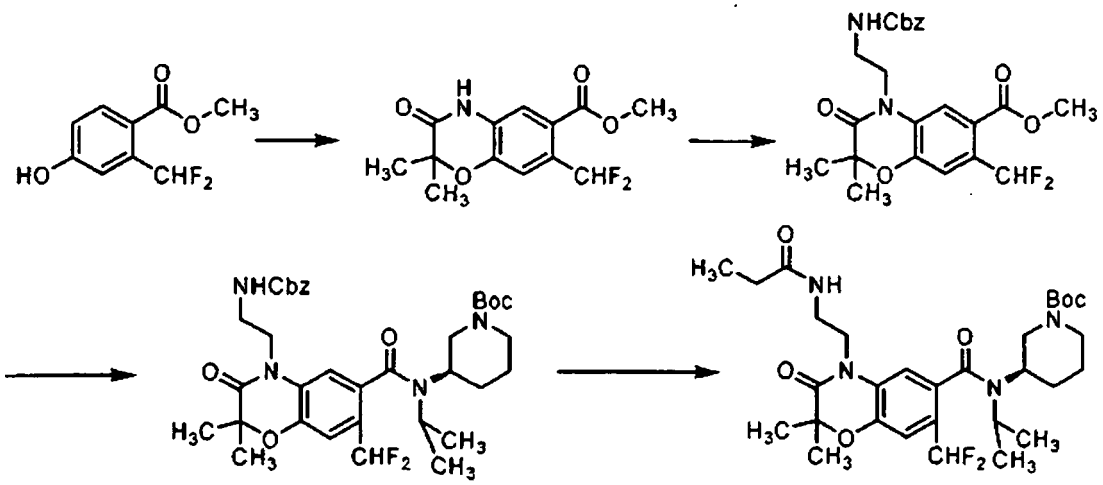
使用(rac.)-(3R,4R)-3-[{[4-(2-胺基乙基)-7-氟-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(乙基)胺基]-4-[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據參考例132之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 713 (M^++1, 100%)。

參考例699

(3R)-3-[({7-(二氟甲基)-2,2-二甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化843]



使用2-(二氟甲基)-4-羥基苯甲酸甲酯，依據參考例55、參考例3、參考例5、參考例139及參考例132之合成方法獲得標題化合物。

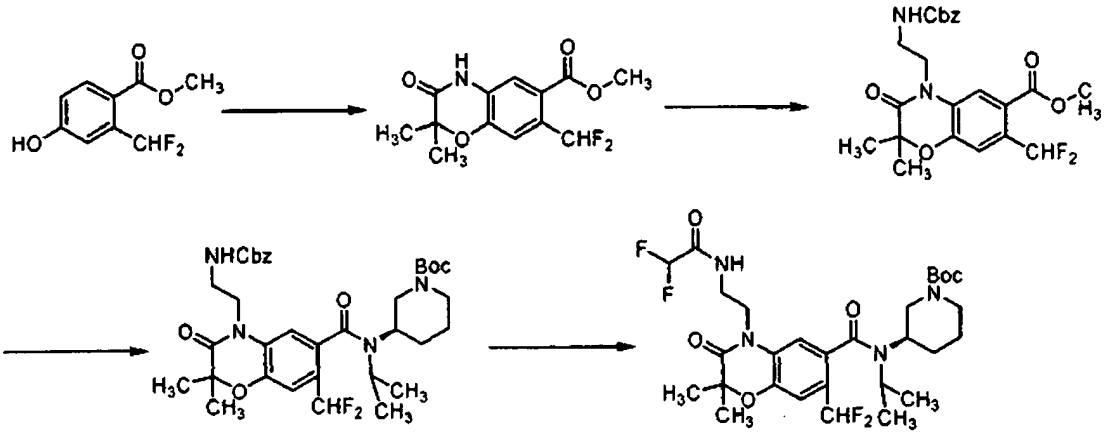
MS (ESI+) 595 (M^++1, 12%)。

參考例700

(3R)-3-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-7-(二氟甲基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]

羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化844]



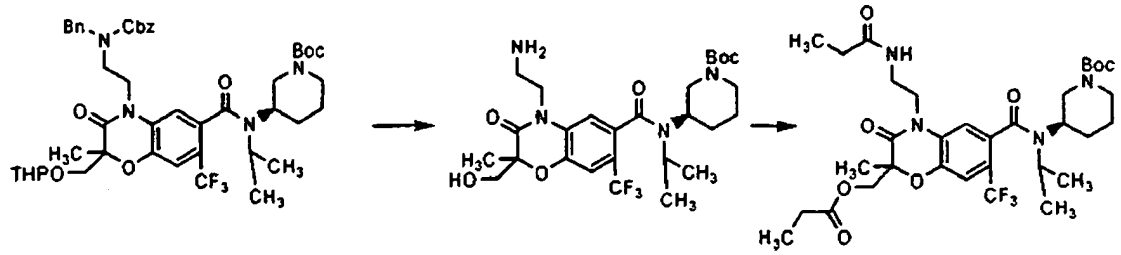
使用2-(二氟甲基)-4-羥基苯甲酸甲酯，依據參考例55、參考例3、參考例5、參考例139及參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 617 (M^++1, 64%)。

參考例701

(3R)-3-(異丙基{[2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙炔基胺基)乙基]-2-[(丙炔基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化845]



將(3R)-3-[{[4-(2-{苄基[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2-甲基-3-側氧基-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]

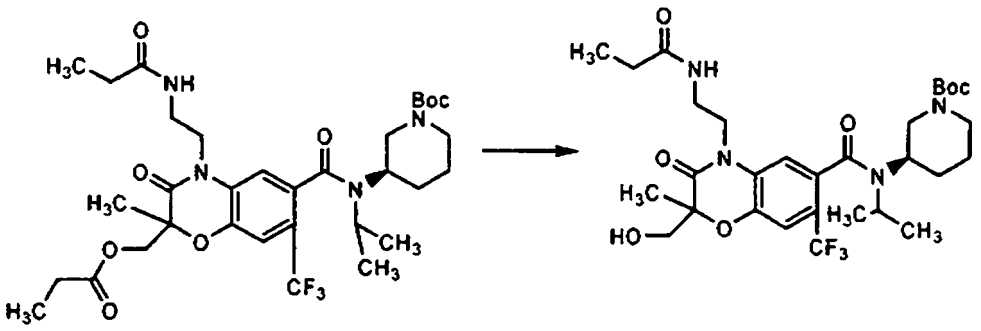
哌啶-1-甲酸第三丁酯(24.9 g)溶解於甲醇(300 mL)，添加10%鈀/碳(50% wet.；30.0 g)，於氫氣環境下，於室溫下激烈攪拌36小時。反應完畢後，進行矽藻土過濾，利用乙酸乙酯進行清洗，再對濾液進行減壓濃縮。將(3R)-3-[{[4-(2-胺基甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(300 ml)中，添加丙醯氯(2.7 ml)、三乙胺(6.5 mL)，並攪拌1小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(5.48 g)。

MS (ESI+) 685 (M^++1, 12%)。

參考例702

(3R)-3-[{[2-(羥基甲基)-2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙炔基胺基)乙基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化846]



將(3R)-3-(異丙基{[2-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙炔基胺基)

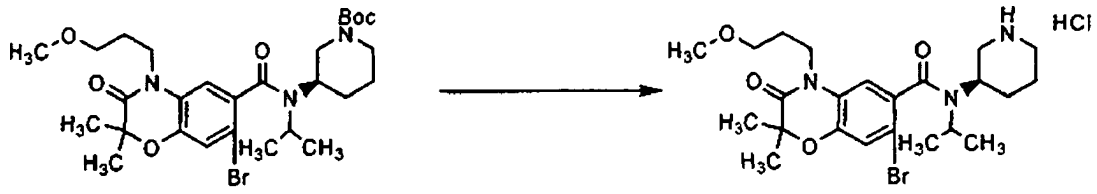
乙基]-2-[(丙炔基氧基)甲基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(24.9 g)溶解於甲醇(100 mL)中，添加碳酸鉀(553 mg)，於0℃下攪拌1小時。反應完畢後，添加飽和氯化銨水溶液，並將甲醇減壓蒸餾除去。利用水稀釋殘渣，利用乙酸乙酯進行萃取。利用硫酸鈉將有機層乾燥，再進行過濾、減壓濃縮。藉由管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(4.92 g)。

MS (ESI+) 629 (M^++1, 27%)。

實施例1

7-溴-N-異丙基-4-(3-甲氧基丙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化847]



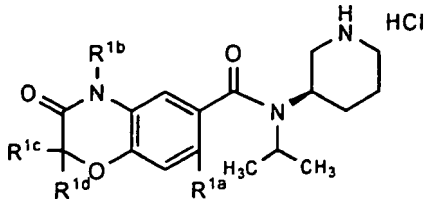
向參考例6之化合物(100 mg)之1,4-二噁烷(3 ml)溶液中添加4 N之鹽酸/二噁烷溶液(2 ml)並於25℃下攪拌2小時後，再進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(90.8 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (br, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.56

(s, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.38-1.12 (m, 6H)。

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例2~26之化合物。

[表 1]



實施例編號	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
2	Me	Me	$MeO(CH_2)_3$	Cl
3	Me	Me	$MeO(CH_2)_3$	CN
4	Me	Me	$MeO(CH_2)_3$	Me
5	Me	Me	$MeO(CH_2)_3$	Et
6	Me	Me	$MeO(CH_2)_3$	*n*-Pr
7	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Cl
8	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
9	Me	Me	$EtO(CH_2)_3$	Cl
10	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Br
11	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Cl
12	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Me
13	Me	Et	$MeO(CH_2)_3$	Cl
14	Me	Et	$MeO(CH_2)_3$	Br
15	Me	Et	$MeO(CH_2)_3$	CN
16	(*R*)-Me	H	$MeO(CH_2)_3$	Cl
17	(*R*)-Me	H	$MeO(CH_2)_3$	Br
18	(*R*)-Me	H	$MeO(CH_2)_3$	Me
19	(*R*)-Me	H	$MeO(CH_2)_4$	Cl
20	(*R*)-Me	H	$MeO(CH_2)_4$	Br
21	(*R*)-Me	H	$MeO(CH_2)_4$	Me
22	(*R*)-Me	H	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Cl
23	(*R*)-Me	H	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Br
24	(*R*)-Me	H	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Me
25	Et	H	$MeO(CH_2)_3$	Cl
26	Me	$EtOCH_2$	$MeO(CH_2)_4$	Cl

[表 2]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
2	δ 9.84 (br, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.18 (br, 1H), 4.01-3.87 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.38-1.12 (m, 6H)
3	δ 9.83 (br, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.18 (brs, 1H), 4.01-3.89 (m, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 6H), 1.38-1.21 (m, 6H)
4	δ 9.89-9.77 (m, 2H), 6.79 (brs, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.01-3.75 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.19-1.14 (m, 3H)
5	δ 9.81 (br, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 5H), 1.56 (s, 3H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.31-1.15 (m, 9H)
6	δ 9.92-9.78 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 3H), 1.19-1.15 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
7	δ 9.83 (br, 2H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.01-3.69 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.13-1.61 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39-1.11 (m, 6H)
8	δ 9.87-9.85 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 3H), 2.12-1.59 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.30-1.13 (m, 6H)
9	δ 9.84-9.48 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.78-6.68 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 6H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.35-0.86 (m, 9H)
10	δ 9.75 (br, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.75 (brs, 0.5H), 5.04 (brs, 0.5H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38-1.15 (m, 6H)
11	δ 9.87 (br, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.67 (brs, 0.5H), 4.99 (brs, 0.5H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 3H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 3H)
12	δ 9.85 (br, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.69 (brs, 0.5H), 5.04 (brs, 0.5H), 4.19-3.70 (m, 6H), 3.62-3.60 (m, 3H), 3.48-3.39 (m, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 3H)

1 3	δ 9.86-9.76 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.16-1.78 (m, 7H), 1.52-1.39 (m, 3H), 1.37-1.12 (m, 6H), 1.01-0.89 (m, 3H)
1 4	δ 9.95-9.68 (br, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 1H), 4.10-3.61 (m, 4H), 3.59-3.35 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.03-2.83 (m, 2H), 2.26-1.61 (m, 7H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.40-1.11 (m, 6H), 1.05-0.87 (m, 3H)
1 5	δ 9.83-9.68 (br, 2H), 7.25-7.12 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 4.02-3.77 (m, 3H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 3H), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.15-1.72 (m, 7H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.15 (m, 6H), 0.97-0.83 (m, 3H)
1 6	δ 10.0-9.60 (br, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.39-3.65 (m, 5H), 3.55-3.33 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.03-2.80 (m, 2H), 2.21-1.68 (m, 5H), 1.63-1.50 (m, 3H), 1.40-1.12 (m, 6H)
1 7	δ 9.95-9.60 (br, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 1H), 4.18-3.52 (m, 5H), 3.45-3.28 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.15-1.71 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 3H), 1.38-1.02 (m, 6H)
1 8	δ 9.99-9.68 (br, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.72-4.50 (m, 1H), 4.30-3.71 (m, 5H), 3.53-3.33 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.17-1.68 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 3H), 1.40-1.11 (m, 6H). MS (ESI+) 418(M^++1, 100%).
1 9	δ 10.1-9.77 (br, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.73-4.56 (m, 1H), 4.30-3.63 (m, 5H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 3H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.22-1.80 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.41-1.08 (m, 6H)
2 0	δ 10.2-9.65 (br, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.05-6.86 (m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.31-3.60 (m, 5H), 3.55-3.38 (m, 4H), 3.33-3.28 (m, 3H), 3.04-2.73 (m, 2H), 2.23-1.50 (m, 10H), 1.49-1.10 (m, 6H)
2 1	δ 9.88-9.66 (br, 2H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 4.22-3.64 (m, 5H), 3.45-3.27 (m, 4H), 3.25-3.18 (m, 3H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 3H), 2.10-1.72 (m, 3H), 1.70-1.35 (m, 7H), 1.28-1.02 (m, 6H)
2 2	δ 9.95-9.58 (br, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.83 (brs, 0.5H), 5.06 (brs, 0.5H), 4.75-4.57 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.08-3.82 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.49-3.28 (m, 3H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.18-1.85 (m, 3H), 1.65-1.46 (m, 3H), 1.43-1.11 (m, 6H)
2 3	δ 9.90-9.61 (br, 2H), 7.33-7.18 (m, 2H), 5.35 (brs, 0.5H), 5.04 (brs, 0.5H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.23-4.03 (m, 2H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.78-3.33 (m, 8H), 3.02-2.72 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.47-1.13 (m, 6H)

24	δ 9.95-9.65 (br, 2H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.70 (brs, 0.5H), 5.01 (brs, 0.5H), 4.71-4.53 (m, 1H), 4.32-3.71 (m, 6H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.50-3.28 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 3H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.64-1.45 (m, 3H), 1.43-1.10 (m, 6H)
25	δ 9.95-9.70 (br, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 4.58-4.43 (m, 1H), 4.28-3.65 (m, 5H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 3H), 3.03-2.71 (m, 2H), 2.23-1.73 (m, 7H), 1.42-1.12 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 3H)
26	δ 9.95-9.70 (br, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.87-6.67 (m, 1H), 4.30-3.43 (m, 10H), 3.42-3.33 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.07-2.80 (m, 2H), 2.28-1.61 (m, 7H), 1.55-1.38 (m, 3H), 1.37-1.12 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 3H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例27~201之化合物。繼而，實施例30、36、37、49、64、65、77、78、135之化合物係使用所對應之化合物，依據實施例64、65之方法而獲得。

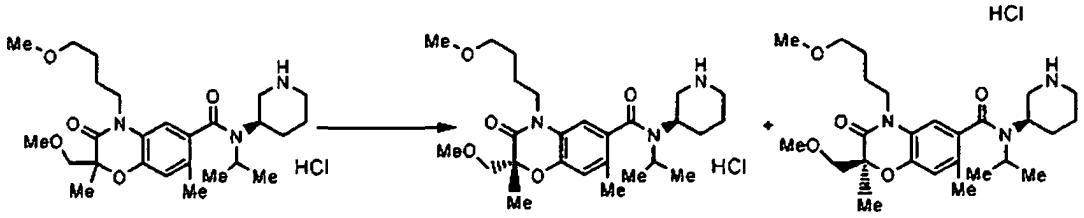
實施例64

(2R)-N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲醯胺 鹽酸鹽

實施例65

(2S)-N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化848]

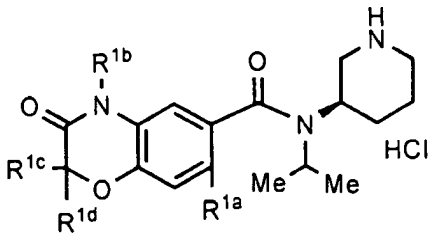


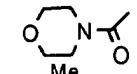
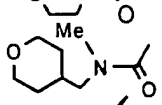
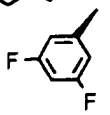
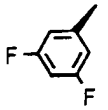
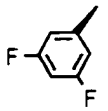
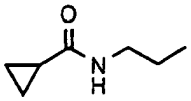
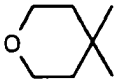
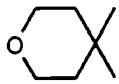
使用SUMIPAX ODS A-212(乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液=42/58)、或者Daicel chiralpak AD-H(己烷/0.3%二乙基胺

(2-丙醇溶液)=80/20)，藉由HPLC分取實施例58之化合物，獲得(2R)-N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲醯胺及(2S)-N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲醯胺。分別向其中添加4 M之鹽酸-二噁烷溶液並進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物。

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例27~48之化合物。

[表 3]



實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
27	$Me_2NC(O)$	Me	$MeO(CH_2)_4$	Cl
28		Me	$MeO(CH_2)_4$	Cl
29		Me	$MeO(CH_2)_4$	Cl
30		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Cl
31	$MeOCH_2$	Me	$MeO(CH_2)_4$	Cl
32	Me	Me	$MeO(CH_2)_3$	CF_3
33	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	CF_3
34	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
35	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Br
36		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Br
37		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Me
38	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	OMe
39	Me	Me	$NC(CH_2)_4$	Me
40	Me	Me	$Me_2NC(O)O(CH_2)_2$	Me
41	$MeCH_2OCH_2$	Me	$MeO(CH_2)_4$	Br
42	$MeCH_2OCH_2$	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
43			$MeO(CH_2)_4$	Cl
44	Me	Me	$CH_3C(O)NH(CH_2)_2$	Me
45	Me	Me	$CH_3S(O)_2NH(CH_2)_2$	Me
46	Me	Me		Me
47			$MeO(CH_2)_4$	Br
48			$MeO(CH_2)_4$	Me

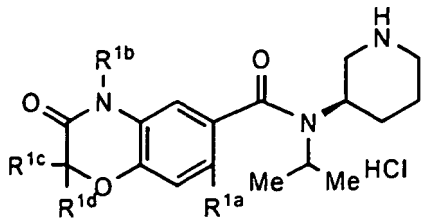
[表 4]

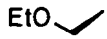
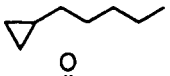
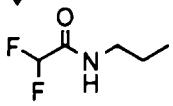
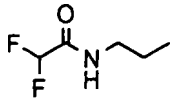
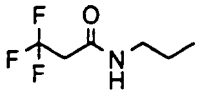
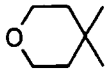
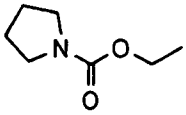
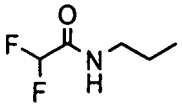
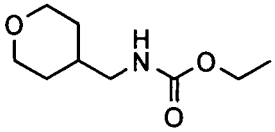
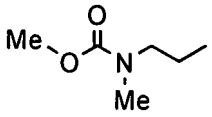
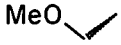
實施例	^{1}H NMR (300 或 400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
27	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10-8.71 (br, 2H), 7.41-7.13 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.72-2.93 (m, 10H), 2.95-2.49 (m, 7H), 1.95-1.64 (m, 3H), 1.62-1.31 (m, 7H), 1.25-1.15 (m, 6H)
28	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21-8.91 (br, 2H), 7.48-7.13 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.72-3.22 (m, 13H), 3.20-3.05 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.84-2.51 (m, 2H), 2.04-1.73 (m, 3H), 1.61-1.30 (m, 7H), 1.24-1.03 (m, 6H)
29	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87-9.23 (br, 2H), 7.08-6.65 (m, 2H), 4.23-2.48 (m, 20H), 2.31-1.38 (m, 18H), 1.37-0.97 (m, 6H)
30	RT 3.739 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 579 (M^++1, 100%).
31	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98-9.45 (br, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.82-6.57 (m, 1H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.98-3.71 (m, 4H), 3.70-3.42 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.95-2.68 (m, 2H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.87-1.46 (m, 7H), 1.39-0.98 (m, 6H)
32	RT 3.548 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 486 (M^++1, 100%).
33	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-9.72 (m, 2H), 7.08-7.26 (m, 2H), 2.50-4.22 (m, 17H), 1.28-1.97 (m, 10H), 0.97-1.22 (m, 6H)
34	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-9.50 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.24-7.42 (m, 2H), 2.96-3.98 (m, 12H), 2.52-2.85 (m, 2H), 1.60-1.96 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.98-1.19 (m, 6H)
35	RT 3.487 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 510 (M^++1, 100%).
36	RT 3.894 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 623 (M^++1, 100%).
37	RT 3.702 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 559 (M^++1, 100%).
38	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 3.95-3.60 (m, 7H), 3.38-3.02 (m, 8H), 2.73-2.51 (m, 3H), 1.91-1.65 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 10H), 1.16-1.01 (m, 5H)
39	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.05-3.60 (m, 5H), 3.33-3.18 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.56-0.84 (m, 18H)
40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.34-3.05 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 6H), 2.51-2.50 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.44-1.25 (m, 9H), 1.15-1.05 (m, 4H)

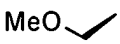
41	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95-9.36 (br, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 4.32-4.04 (m, 1H), 4.01-3.61 (m, 6H), 3.59-3.15 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 2.97-2.65 (m, 2H), 2.18-1.48 (m, 10H), 1.39-0.90 (m, 9H)
42	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89-9.67 (br, 2H), 6.98-6.67 (m, 2H), 4.28-3.29 (m, 13H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.08-2.79 (m, 2H), 2.28-1.61 (m, 10H), 1.57-1.38 (m, 3H), 1.39-1.11 (m, 6H), 1.10-1.03 (m, 3H)
43	RT 2.823min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 508 (M^++1, 100%).
44	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46-9.31 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.07-3.58 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.23-1.03 (m, 5H)
45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.93-3.50 (m, 4H), 3.35-3.09 (m, 5H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 6H), 1.17-1.01 (m, 6H)
46	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94-8.79 (m, 1H), 6.81-6.69 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.35-3.00 (m, 4H), 2.85-2.63 (m, 6H), 2.31-2.23 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.45-1.24 (m, 3H), 1.01-0.85 (m, 6H), 0.73-0.54 (m, 5H), 0.32-0.25 (m, 4H)
47	RT 2.995 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 552 (M^++1, 100%).
48	RT 2.730 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 488 (M^++1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例49~71之化合物。

[表 5]



實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
49			$MeO(CH_2)_4$	Me
50	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
51	Me	Me	$CH_3(CH_2)_5$	Me
52	Me	Me		Me
53	Me	Me		Me
54	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Cl
55	Me	Me		Cl
56	Me	Me		Cl
57			$CH_3OC(O)NH(CH_2)_2$	Me
58	$MeOCH_2$	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
59	$CH_3CH_2NHC(O)OCH_2$	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
60		Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
61	Me	Me		CF_3
62		Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
63	Me	Me		CF_3
64			$MeO(CH_2)_4$	Me

65			$MeO(CH_2)_4$	Me
66	H		$MeO(CH_2)_4$	CF_3
67	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)(CH_2)_3$	Me
68	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	CF_3
69	$MeOCH_2$	Me	$MeO(CH_2)_3$	CF_3
70	Me	Me	$HO(CH_2)_4$	Me
71	Et	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3

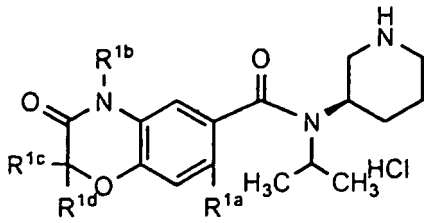
[表 6]

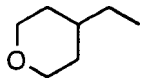
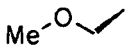
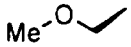
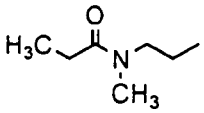
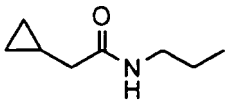
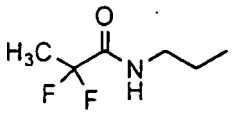
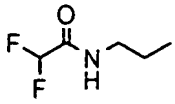
實施例	^{1}H NMR (300 或 400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
49	RT 20.425 min (CHIRALPAK AD-H,己烷/0.1%二乙胺之2-丙醇溶液 = 80/20, 1.00ml/min) MS (ESI+) 490 (M^++1, 100%).
50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
51	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
52	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
53	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
54	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
56	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
57	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83-9.38 (br, 2H), 7.12-6.73 (m, 2H), 5.61 (brs, 0.5H), 4.99 (brs, 0.5H), 4.11-3.68 (m, 6H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.48-3.25 (m, 3H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.21-1.89 (m, 10H), 1.40-1.05 (m, 9H)
58	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95-9.60 (br, 2H), 6.97-6.81 (m, 2H), 4.15-3.72 (m, 6H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.77-1.51 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.25-1.01 (m, 6H)
59	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45-9.09 (br, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.03-6.87 (m, 2H), 4.39-4.10 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.89-3.68 (m, 2H), 3.66-3.45 (m, 3H), 3.40-3.08 (m, 8H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.67 (m, 4H), 1.61-1.23 (m, 4H), 1.19-0.98 (m, 9H)
60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29-8.99 (br, 2H), 7.07-6.85 (m, 2H), 4.38-4.15 (m, 2H), 4.11-3.68 (m, 3H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.28-2.95 (m, 7H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95-1.57 (m, 7H), 1.52-1.32 (m, 9H), 1.29-1.03 (m, 6H)
61	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)

62	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45-9.10 (br, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 7.08-6.79 (m, 2H), 4.40-4.16 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.88-3.51 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.85-2.58 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.63-1.21 (m, 12H), 1.20-1.01 (m, 6H)
63	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12-9.01 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.65-3.10 (m, 10H), 2.79-2.54 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.19-1.05 (m, 6H), 0.92-0.84 (m, 3H)
64	RT 9.395 min (CHIRALPAK AD-H, 己烷/0.3%二乙胺之2-丙醇溶液 = 80/20, 1.00ml/min). MS (ESI+) 476 (M^++1, 100%).
65	RT 15.558 min (CHIRALPAK AD-H, 己烷/0.3%二乙胺之2-丙醇溶液 = 80/20, 1.00ml/min). MS (ESI+) 476 (M^++1, 100%).
66	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46-9.31 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.07-3.58 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.23-1.03 (m, 5H)
66	RT 3.499 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 486 (M^++1, 100%).
67	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.78 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 4.31-3.44 (m, 8H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 7H), 1.48-0.84 (m, 14H)
68	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92-9.53 (br, 2H), 7.13-6.55 (m, 2H), 4.18-3.65 (m, 5H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.45-3.12 (m, 10H), 2.95-2.62 (m, 2H), 2.15-1.45 (m, 10H), 1.35-1.03 (m, 6H).
69	(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70-9.23 (br, 2H), 7.32-7.08 (m, 2H), 4.21-3.86 (m, 2H), 3.85-3.62 (m, 3H), 3.60-3.42 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 4H), 3.21-3.05 (m, 6H), 2.83-2.47 (m, 2H), 1.93-1.57 (m, 4H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.28-0.98 (m, 6H)
70	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25-9.12 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 10H), 1.13-1.02 (m, 8H)
71	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09-8.94 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.60-3.04 (m, 7H), 2.79-2.58 (m, 2H), 1.99-1.60 (m, 5H), 1.49-1.36 (m, 4H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.92-0.84 (m, 3H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例72~89之化合物。

[表 7]



實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
72	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
73			$MeO(CH_2)_4$	CF_3
74			$CH_3OC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
75	Me	Me	$CH_3CH_2C(S)NH(CH_2)_2$	CF_3
76	Me	Me		Me
77			$MeO(CH_2)_4$	CF_3
78			$MeO(CH_2)_4$	CF_3
79	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Et
80	Me	Me	$CH_3OC(O)NH(CH_2)_2$	Et
81	Me	Me		Me
82	Me	Me	$CH_3NHC(O)(CH_2)_3$	Me
83	Me	Me	$CH_3CH_2NHC(O)(CH_2)_3$	Me
84	Me	Me	$CH_3(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_2$	Me
85	Me	Me		Me
86	Me	Me		Me
87	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Et
88	Me	Me		Et
89	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	CHF_2

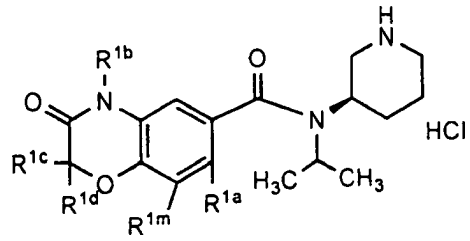
[表 8]

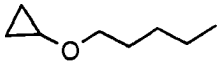
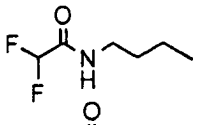
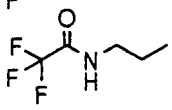
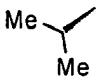
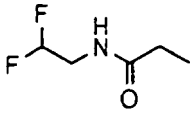
實施例	^{1}H NMR (300 或 400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
72	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-9.05 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 4.02-3.23 (m, 8H), 3.03-2.38 (m, 3H), 2.21-1.68 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.18-0.85 (m, 9H)
73	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (s, 0.5H), 7.28 (s, 0.5H), 7.21 (s, 0.5H), 7.13 (s, 0.5H), 4.21-3.98 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13-2.91 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 3H)
74	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 0.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.27 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.63 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.13-2.92 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 3H)
75	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33-10.25 (m, 1H), 9.03-8.83 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.83-3.57 (m, 4H), 3.43-2.53 (m, 5H), 1.90-1.56 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 7H), 1.19-1.01 (m, 10H)
76	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01-8.82 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.00-3.58 (m, 6H), 3.41-3.10 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.55-1.03 (m, 18H)
77	RT 9.275 min (CHIRALPAK AD-H, 己烷/0.5%二乙胺之乙醇溶液 = 90/10, 1.00ml/min) MS (ESI+) 530 (M^++1, 100%)
78	RT 21.608 min (CHIRALPAK AD-H, 己烷/0.5%二乙胺之乙醇溶液 = 90/10, 1.00ml/min) MS (ESI+) 530 (M^++1, 100%)
79	RT 3.414 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 460 (M^++1, 100%).
80	RT 3.038 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 475 (M^++1, 100%).
81	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16-9.07 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 2.97-2.65 (m, 4H), 2.23-1.97 (m, 5H), 1.90-1.74 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 7H), 1.16-0.95 (m, 6H), 0.91-0.80 (m, 3H)
82	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04-8.98 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.43-3.02 (m, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 8H), 1.14-1.01 (m, 8H)

83	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41-9.03 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.43-1.24 (m, 8H), 1.15-0.96 (m, 8H)
84	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20-9.11 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.55-1.34 (m, 10H), 1.15-0.98 (m, 6H), 0.88-0.79 (m, 4H)
85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.13 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 3.95-3.49 (m, 10H), 3.16-2.19 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.67-1.26 (m, 6H), 1.09-0.93 (m, 4H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 3H), 0.11-0.03 (m, 3H)
86	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15-9.09 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.35-3.09 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.58 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 7H), 1.13-1.01 (m, 7H)
87	RT 2.998 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 473 (M^++1, 100%).
88	RT 3.233 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 495 (M^++1, 100%).
89	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97-9.35 (br, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94-6.50 (m, 2H), 4.30-3.65 (m, 5H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.95-2.68 (m, 2H), 2.32-1.75 (m, 5H), 1.71-1.28 (m, 8H), 1.22-0.99 (m, 6H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例90~100之化合物。

[表 9]



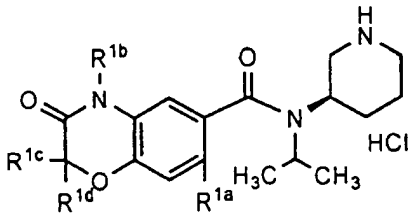
實施例	R^{1m}	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
90	F	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	CHF_2
91	H	Me	Me		Me
92	H	Me	Me		Me
93	H	Me	Me		CF_3
94	H		H	$MeO(CH_2)_4$	Et
95	H			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
96	H		H	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
97	H		H	$MeO(CH_2)_4$	Me
98	H	Me	Me		Me
99	H			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
100	H	Me	Me	$CH_3C(O)NH(CH_2)_3$	Me

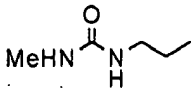
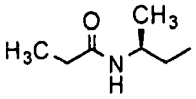
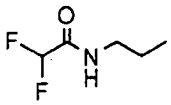
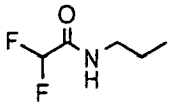
[表 10]

實施例	^{1}H NMR (300 或 400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
90	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95-9.38 (br, 2H), 6.89-6.47 (m, 2H), 4.24-3.45 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.95-2.61 (m, 2H), 2.19-1.75 (m, 5H), 1.68-1.38 (m, 8H), 1.32-0.94 (m, 6H)
91	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.45 (m, 1H), 6.64-6.49 (m, 2H), 3.64-2.78 (m, 6H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.09-0.66 (m, 21H)
92	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10-8.84 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.69 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 7H), 1.11-1.01 (m, 10H)
93	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62-9.60 (m, 1H), 9.13-8.95 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.83-3.55 (m, 3H), 3.43-2.56 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.19-1.01 (m, 7H)
94	RT 3.233 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 446 (M^++1, 100%).
95	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 4.18-3.93 (m, 3H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.91-2.69 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 5H), 1.22-1.14 (m, 3H), 1.14-1.03 (m, 3H)
96	RT 2.834 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 461 (M^++1, 100%).
97	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40-9.15 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.15-0.91 (m, 37H)
98	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.15 (m, 1H), 6.88-6.60 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.63-3.36 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.27-2.62 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.68 (m, 3H), 1.44-1.38 (m, 6H), 1.11-0.99 (m, 6H)
99	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0-9.39 (br, 2H), 7.25-6.80 (m, 2H), 6.01 (brs, 0.5H), 5.35 (brs, 0.5H), 4.31-3.99 (m, 2H), 3.95-3.23 (m, 6H), 2.97-2.73 (m, 2H), 2.43-1.97 (m, 10H), 1.89-1.45 (m, 9H), 1.42-1.05 (m, 9H)
100	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.13 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.63-2.62 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.93-1.63 (m, 9H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.11-1.01 (m, 6H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例101~112之化合物。

[表 11]



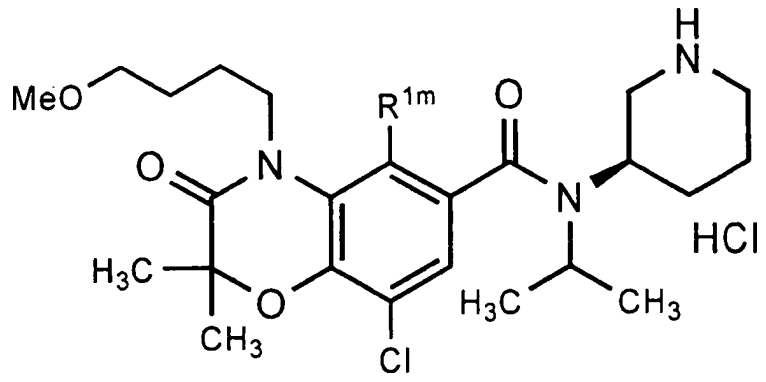
實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
101	Me	Me		Me
102	Me	Me		CF_3
103		H	$CH_3C(O)NH(CH_2)_2$	Et
104		H	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Et
105		H	$HC(O)NH(CH_2)_2$	Et
106	Me	Me		CF_3
107	Me	Me	$CF_3(CH_2)_3$	Me
108	Me	Me	$CF_3(CH_2)_4$	Me
109			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
110				CF_3
111	Me	Me	$EtOC(O)(CH_2)_2$	CF_3
112	Me	Me	$EtNHC(O)(CH_2)_2$	CF_3

[表 12]

實施例	^{1}H NMR (300 或 400 MHz,溶劑)/MS (ESI+)
101	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.14 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.89-3.45 (m, 5H), 3.29-3.13 (m, 5H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.43-1.22 (m, 8H), 1.11-0.95 (m, 6H)
102	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09-8.87 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.15-2.49 (m, 4H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.66-1.37 (m, 6H), 1.23-0.89 (m, 16H)
103	RT 2.656 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 445 (M^++1, 100%).
104	RT 2.805 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 459 (M^++1, 100%).
105	RT 2.659 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 431 (M^++1, 100%).
106	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.06-5.75(m, 1H), 4.37-3.89(m, 3H), 3.78-3.49(m, 9H), 3.30-3.20(br, 1H), 2.63-2.36(m, 2H), 2.19-1.73(m, 6H), 1.57-1.48(m, 6H), 1.41-1.15(m, 6H)
107	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28-9.20 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.35-3.11 (m, 1H), 2.77-2.51 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 6H)
108	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27-9.25 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 2H), 4.10-3.58 (m, 4H), 3.37-2.64 (m, 5H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.56-1.35 (m, 10H), 1.15-1.03 (m, 6H)
109	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89-9.38 (br, 2H), 7.37-7.08 (m, 2H), 6.49 (br, 0.5H), 5.93 (br, 0.5H), 4.33-3.29 (m, 12H), 2.88-2.66 (m, 4H), 2.58-1.78 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.46-0.89 (m, 9H)
110	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.28 (s, 0.5H), 7.27 (s, 0.5H), 6.02 (t, J = 54Hz, 0.5H), 6.00 (t, J = 54Hz, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 3H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.68-3.32 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 5H), 1.22-1.13 (m, 3H)
111	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92-8.62 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.33-3.98 (m, 2H), 3.80-3.56 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 5H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.53-1.35 (m, 6H), 1.24-1.03 (m, 13H)
112	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01-8.85 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 7H), 1.19-0.90 (m, 15H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例113~115之化合物。

[表 13]



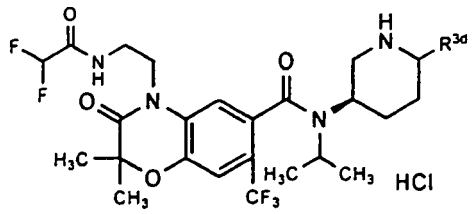
實施例	R^{1m}
113	H
114	Cl
115	Br

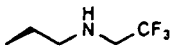
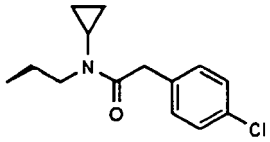
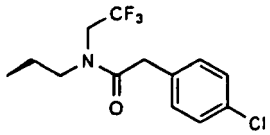
[表 14]

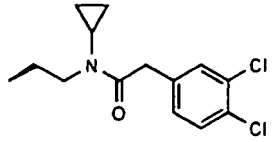
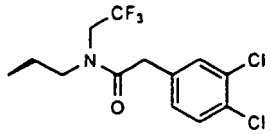
實施例	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
113	δ 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.98-3.14 (m, 12H), 2.79-2.55 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.58-1.07 (m, 16H)
114	δ 7.30-7.18 (m, 1H), 4.12-3.08 (m, 12H), 2.85-2.55 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.54-1.07 (m, 16H)
115	δ 7.28-7.15 (m, 1H), 4.11-3.38 (m, 5H), 3.34-3.05 (m, 7H), 2.85-2.60 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.54-1.06 (m, 16H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例116~122之化合物。

[表 15]



實施例	R^{3d}
116	
117	
118	

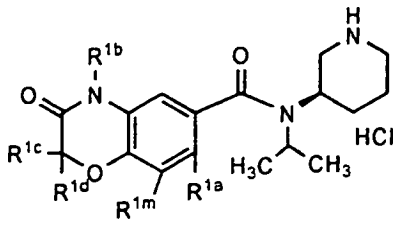
實施例	R^{3d}
119	
120	
121	
122	

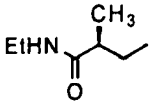
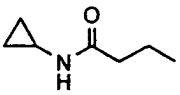
[表 16]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)
116	($CDCl_3$) δ 7.70(br, 1H), 7.23(s, 1H), 6.08-5.81(m, 1H), 4.28-3.17(m, 11H), 2.82-2.60(m, 2H), 2.30-2.18(br, 1H), 1.88-1.72(m, 6H), 1.57-1.48(m, 6H), 1.33-1.13(m, 6H)
117	($CDCl_3$) δ 7.50(s, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 7.24-7.23(m, 3H), 6.07-5.75(m, 1H), 4.29-3.16(m, 13H), 2.77(br, 1H), 2.57-2.22(m, 2H), 1.85-1.71(m, 3H), 1.60-1.57(m, 5H), 1.48(s, 1H), 1.32-1.14(m, 6H), 1.00-0.84(m, 4H)
118	(3 $CDCl_3$) δ 7.53(s, 1H), 7.40-7.16(m, 5H), 6.08-5.75(m, 1H), 4.35-3.23(m, 16H), 2.77(br, 1H), 2.55-1.84(m, 6H), 1.58(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.24-1.13(m, 6H)
119	($CDCl_3$) δ 7.51-7.32(m, 3H), 7.23-7.06(m, 2H), 6.06-5.75(m, 1H), 4.36-3.2(m, 13H), 2.81(br, 1H), 2.57(br, 1H), 2.38-1.75(m, 6H), 1.57(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.27-1.13(m, 6H), 0.99-0.83(m, 4H)
120	($CDCl_3$) δ 7.53-7.34(m, 3H), 7.25-6.98(m, 2H), 6.09-5.75(m, 1H), 4.38-3.22(m, 14H), 2.91-1.73(m, 7H), 1.57(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.24-1.14(m, 6H)
121	(CD_3OD) δ 7.58-7.48 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.00 (dt, J = 9.2Hz, 53.9Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.79-3.28 (m, 6H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 9H), 1.26-1.16 (m, 6H).
122	(CD_3OD) δ 7.54-7.43 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.01 (dt, J = 11.0Hz, 53.8Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 3.85-3.28 (m, 11H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.79-1.47 (m, 8H), 1.28-1.17 (m, 6H).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例123~132之化合物。

[表 17]



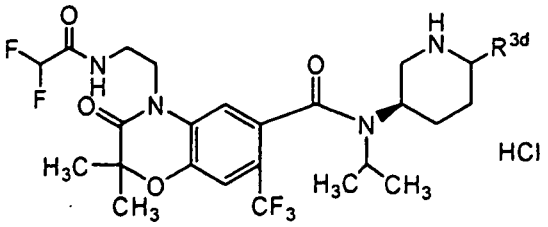
實施例	R^{1m}	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
123	H	Me	Me	$MeNHC(O)(CH_2)_2$	CF_3
124	H	Me	Me	$FCH_2CH_2NHC(O)(CH_2)_2$	CF_3
125	H	Me	Me	$F_2CHCH_2NHC(O)(CH_2)_2$	CF_3
126	F	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	H
127	H			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
129	H	Me	Me		CF_3
130	H	Me	Me		CF_3
131	H	Me	Me	$EtOC(O)NH(CH_2)_2$	Et
132	H	Me	Me	$CH_3(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_2$	Et

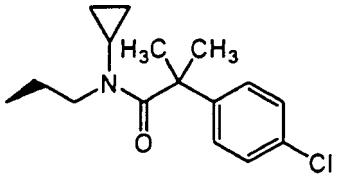
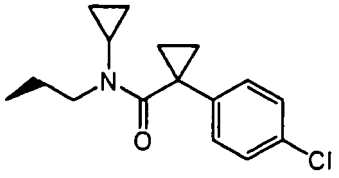
[表 18]

實施例	^{1}H NMR (300 或 400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
123	(300MHz DMSO-d_6) δ 9.26-9.08 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.85-3.57 (m, 3H), 3.36-3.00 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.54-1.32 (m, 8H), 1.27-1.03 (m, 6H)
124	(300MHz DMSO-d_6) δ 9.22-9.07 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.45-4.14 (m, 4H), 3.80-3.54 (m, 3H), 3.39-2.99 (m, 3H), 2.75-2.34 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.20-1.01 (m, 6H)
125	(300MHz DMSO-d_6) δ 9.25-9.08 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 3.80-3.57 (m, 2H), 3.47-3.02 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 6H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.20-1.01 (m, 6H)
126	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (br, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 4.06-3.83 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.97-2.74 (m, 2H), 2.18-1.59 (m, 7H), 1.54 (s, 6H), 1.39-1.12 (m, 6H)
127	(400 MHz, CDC13) δ 9.91-9.41 (br, 2H), 7.35-7.11 (m, 2H), 6.55 (br, 0.5H), 5.81 (br, 0.5H), 4.20-3.33 (m, 12H), 2.89-2.70 (m, 4H), 2.53-1.78 (m, 6H), 1.43-0.88 (m, 9H)
129	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12-9.07 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 4.01-3.57 (m, 2H), 3.11-2.64 (m, 5H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.53-1.31 (m, 8H), 1.27-0.79 (m, 15H)
130	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04-8.88 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.44-2.68 (m, 5H), 2.34-2.01 (m, 3H), 1.68-1.33 (m, 8H), 0.92-0.71 (m, 6H), 0.28-0.23 (m, 2H), 0.10-0.08 (m, 2H)
131	RT 3.316 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 489 (M^++1, 100%).
132	RT 3.280 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 487 (M^++1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例133~134之化合物。

[表 19]



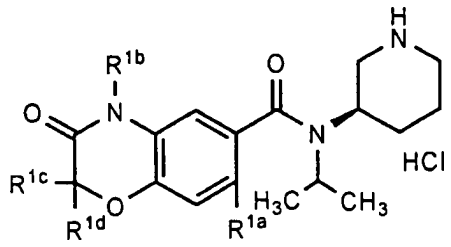
實施例	R^{3d}
133	
134	

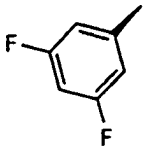
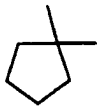
[表 20]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
133	δ 7.52(s, 1H), 7.33-7.14(m, 5H), 6.07-5.77(m, 1H), 4.38-2.79(m, 14H), 2.73-1.72(m, 7H), 1.57-1.47(m, 8H), 1.26-1.14(m, 8H), 0.47(br, 4H)
134	δ 7.53(s, 1H), 7.44-7.11(m, 5H), 6.07-5.76(m, 1H), 4.38-3.91(m, 4H), 3.78-1.82(m, 15H), 1.57-1.47(m, 8H), 1.30-1.16(m, 8H), 0.68-0.61(m, 4H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例135~137之化合物。

[表21]



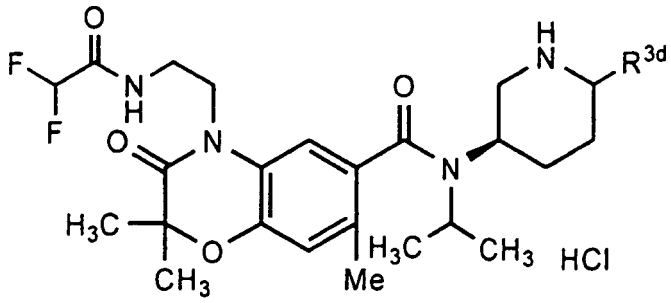
實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
135			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
136			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
137	Me	Me	$FCH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3

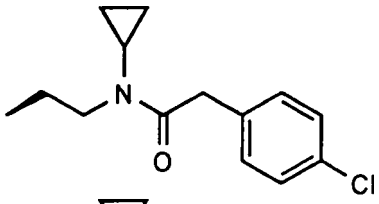
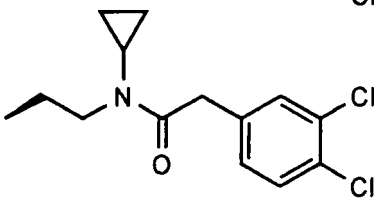
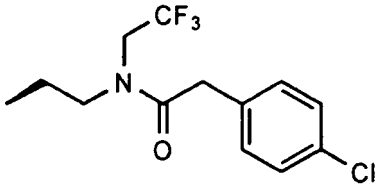
[表22]

實施例	^1H NMR (400 MHz, 溶劑)
135	($CDCl_3$) δ 9.90-9.48 (br, 2H), 7.12-6.53 (m, 5H), 6.42 (br, 0.5H), 5.95 (br, 0.5H), 4.21-3.24 (m, 9H), 2.85-2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.17-1.75 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.45-0.92 (m, 9H).
136	(DMSO-d_6) δ 9.06-8.72 (br, 2H), 8.14-8.03 (m, 1H), 7.60-7.25 (m, 2H), 3.97-3.72 (m, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.28-2.97 (m, 4H), 2.85-2.51 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.92-1.61 (m, 9H), 1.53-1.30 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 6H), 0.99-0.90 (m, 3H)
137	(DMSO-d_6) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 3H), 3.04-2.60 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 8H), 1.17-1.01 (m, 11H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例138~140之化合物。

[表 23]



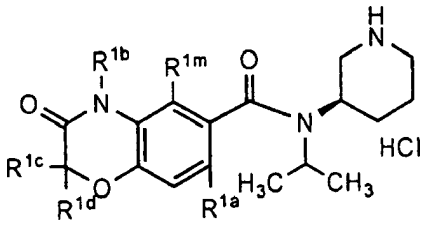
實施例	R^{3d}
138	
139	
140	

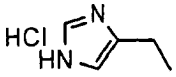
[表 24]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
138	δ 7.29-7.17(m, 5H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.04-5.74(m, 1H), 4.30-3.17(m, 13H), 2.80-2.70(br, 2H), 2.36-2.10(m, 6H), 1.94-1.74(m, 3H), 1.54(s, 3H), 1.43(s, 3H), 1.24-1.15(m, 6H), 0.99-0.85(m, 4H)
139	δ 7.27-7.10(m, 4H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.04-5.74(m, 1H), 4.31-3.11(m, 13H), 2.87-2.69(br, 2H), 2.21(s, 4H), 2.00-1.81(m, 5H), 1.54(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.24-1.17(m, 6H), 1.01-0.86(m, 4H)
140	δ 7.27-6.97(m, 5H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.04-5.74(m, 1H), 4.30-3.01(m, 15H), 2.89-2.64(br, 1H), 2.36-1.69(m, 9H), 1.53(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.24-1.17(m, 6H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例141~148之化合物。

[表 25]



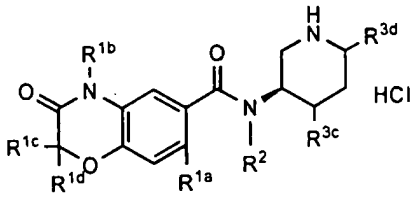
實施例	R^{1m}	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
141	H	F	F	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
142	Me	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	H
143	H			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
144	H			$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
145	H	Me	Me		CF_3
146	H	Ph	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Cl
147	H	Ph	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
148	H			$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3

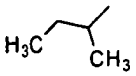
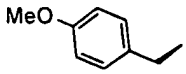
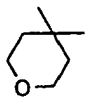
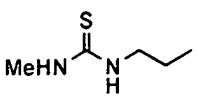
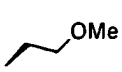
[表 26]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)
141	(DMSO-d_6) δ 9.32-9.10 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.15-0.90 (m, 28H)
142	(DMSO-d_6) δ 6.94-6.81 (m, 2H), 4.10-3.02 (m, 5H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.70 (m, 5H), 1.43-0.81 (m, 15H)
143	(DMSO-d_6) δ 9.25-8.93 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.07-0.91 (m, 28H)
144	(DMSO-d_6) δ 9.50-9.01 (br, 2H), 7.51-7.11 (m, 3H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.81-3.45 (m, 8H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.78-2.38 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.95-1.69 (m, 5H), 1.30-1.02 (m, 6H).
145	(DMSO-d_6) δ 9.30-9.25 (m, 1H), 8.98-8.96 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 5.47-5.41 (m, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.55-1.44 (m, 8H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 1H), 1.04-0.85 (m, 6H)
146	(DMSO-d_6) δ 9.28-9.26(m, 1H), 9.26-9.04(m, 1H), 8.11-8.06(m, 1H), 7.41-7.24(m, 7H), 4.09-3.92(m, 2H), 3.86-3.74(m, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.31-3.12(m, 4H), 3.11-3.03(m, 1H), 2.81-2.69(m, 1H), 2.67-2.53(m, 1H), 2.11-2.00(m, 2H), 2.91-2.82(m, 3H), 2.83-2.76(m, 3H), 1.48-1.37(m, 1H), 1.19-1.05(m, 4H), 1.06-0.94(m, 4H)
147	(DMSO-d_6) δ 9.14(brs, 2H), 8.12-8.06(m, 1H), 7.38-7.12(m, 6H), 7.04-6.99(m, 1H), 4.09-3.97(m, 1H), 3.91-3.74(m, 2H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.31-3.24(m, 4H), 2.81-2.69(m, 1H), 2.69-2.51(m, 1H), 2.13-2.07(m, 3H), 2.07-2.02(m, 2H), 1.90-1.82(m, 3H), 1.77(s, 3H), 1.43-1.38(m, 1H), 1.14-1.02(m, 4H), 1.02-0.92(m, 5H)
148	(CD_3OD) δ 7.62 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 4.12-3.90 (m, 3H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.62 (s, 1.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 2.06-1.73 (m, 9H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.23-1.14 (m, 3H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例149~169之化合物。

[表 27]



實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}	R^2	R^{3c}	R^{3d}
149	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	H	H	H
150	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	Et	H	H
151	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3		H	H
152	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	Bn	H	H
153	Ph	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr	H	H
154	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	H	H	H
155	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	H		H
156	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	H		H
157	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	Me	H	H
158	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	Me		H
159	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	Me		H
160	3-MeOPh	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr	H	H
161		H	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr	H	H
162	Me	Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CN	*i*-Pr	H	H
163			$CH_3O(CH_2)_4$	Et	*i*-Pr	H	H
164 (三氟乙酸鹽)	Me	Me	$HO_2C(CH_2)_3$	Me	*i*-Pr	H	H
165	Me	Me	$CH_3(CH_2)_2O(CH_2)_2$	Me	*i*-Pr	H	H
166	Me	Me	$CH_3CH_2CO_2CH_2CH_2$	Me	*i*-Pr	H	H
167		H	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr	H	H
168	Me	Me		CF_3	*i*-Pr	H	
169		H	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr	H	H

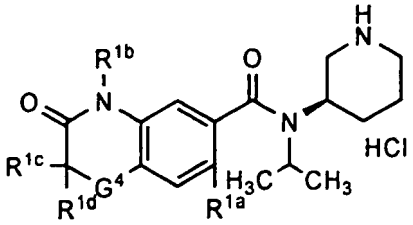
[表 28]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
149	(DMSO-d_6) δ 9.11-8.91 (br, 2H), 8.73-8.67 (br, 1H), 8.13-8.08 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
150	($CDCl_3$) δ 9.82-9.27 (br, 2H), 7.20-7.03 (m, 2H), 6.82 (brs, 0.5H), 6.65 (brs, 0.5H), 4.25-3.13 (m, 8H), 2.63-2.40 (m, 4H), 2.23-1.88 (m, 5H), 1.59-1.38 (m, 6H), 1.37-1.01 (m, 6H).
151	($CDCl_3$) δ 9.91-9.43 (br, 2H), 7.37-7.04 (m, 2H), 6.43 (brs, 0.5H), 5.27 (brs, 0.5H), 4.18-3.13 (m, 10H), 2.90-2.64 (m, 2H), 2.15-1.84 (m, 5H), 1.56-1.30 (m, 6H), 1.28-0.68 (m, 10H).
152	($CDCl_3$) δ 9.90-9.45 (br, 2H), 7.55-7.05 (m, 7H), 6.47 (brs, 0.5H), 6.24 (brs, 0.5H), 4.59-4.23 (m, 2H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.70-2.93 (m, 4H), 2.22-1.68 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.31-0.85 (m, 6H).
153	(DMSO-d_6) δ 9.27-9.00(m, 2H), 8.18-8.12(m, 1H), 7.59-7.50(m, 1.6H), 7.46(s, 0.4H), 7.39-7.25(m, 5H), 4.18-4.05(m, 1H), 3.93-3.62(m, 3H), 3.61-3.44(m, 2H), 3.26-3.18(m, 2H), 3.11-2.94(m, 1H), 2.84-2.65(m, 1H), 2.64-2.51(m, 1H), 2.09-2.02(m, 2H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.81(s, 3H), 1.68-1.58(m, 0.6H), 1.52-1.13(m, 1.4H), 1.16(d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.12-0.92(m, 8H)
154	(DMSO-d_6) δ 9.05 (brs, 2H), 8.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.42 (s, 6H).
155	(DMSO-d_6) δ 8.99 (brs, 2H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 5H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.53-2.45(m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 3H), 1.49-1.43 (m, 7H).
156	(DMSO-d_6) δ 8.90-8.27 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 4.00-3.91 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 9H).
157	(DMSO-d_6) δ 9.03 (brs, 2H), 7.40-7.27 (m, 2H), 3.97-3.58 (m, 3H), 3.30-2.65 (m, 12H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 11H).
158	(DMSO-d_6) δ 9.37 (brs, 2H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 4H), 3.04-2.80 (m, 6H), 2.62 (m, 1H), 1.71-1.34 (m, 13H).

159	(DMSO-d_6) δ 8.90(brs, 2H), 8.17-8.09(m, 1H), 7.64-7.46(m, 2H), 7.28-2.22(m, 1H), 6.95-6.81(m, 3H), 4.16-4.07(m, 1H), 3.89-3.72(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.64-3.51(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 3.09-2.95(m, 1H), 2.83-2.71(m, 1H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.12-2.04(m, 2H), 1.97-1.61(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.48-1.34(m, 1H), 1.17-1.09(m, 2H), 1.07-0.90(m, 7H)
160	(DMSO-d_6) δ 8.90(brs, 2H), 8.17-8.09(m, 1H), 7.64-7.46(m, 2H), 7.28-2.22(m, 1H), 6.95-6.81(m, 3H), 4.16-4.07(m, 1H), 3.89-3.72(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.64-3.51(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 3.09-2.95(m, 1H), 2.83-2.71(m, 1H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.12-2.04(m, 2H), 1.97-1.61(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.48-1.34(m, 1H), 1.17-1.09(m, 2H), 1.07-0.90(m, 7H).
161	(DMSO-d_6) δ 9.41-9.00 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.00-0.93 (m, 29H)
162	RT 3.164 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 457 (M^++1, 100%).
163	(CD_3OD)) δ 7.11, 7.09 (s, 1H), 7.00, 6.93 (s, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 8H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.28-3.29 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 5H), 1.56-1.77 (m, 7H), 1.20-1.29 (m, 9H).
164	(DMSO-d_6) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 4H), 2.78-2.33 (m, 5H), 1.86-1.01 (m, 22H).
165	(DMSO-d_6) δ 9.17-9.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.35-3.13 (m, 6H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 9H), 1.14-1.01 (m, 5H), 0.78-0.73 (m, 3H).
166	(DMSO-d_6) δ 9.09-9.03 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 6H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.13-0.90 (m, 8H).
167	(CD_3OD) δ 7.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 0.5H), 7.15 (s, 0.5H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.23-3.94 (m, 3H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 3H), 3.31-3.29 (m, 3H), 3.03-2.70 (m, 2H), 2.11-1.86 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 8H), 1.26-1.16 (m, 6H).
168	($CDCl_3$) δ 7.55(br, 1H), 7.23(m, 1H), 4.22-4.13(m, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.71-3.53(m, 5H), 3.36(m, 3H), 2.94-2.79(m, 3H), 2.62(br, 1H), 2.36-2.18(m, 2H), 2.01-1.77(m, 2H), 1.59(m, 3H), 1.48(s, 3H), 1.33-1.14(m, 6H).
169	RT= 3.082 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 499 (M^++1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例170~184之化合物。

[表 29]



實施例	G^4	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
170	S	Me	Me	$CH_3C(O)NH(CH_2)_2$	Me
171	S	H	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
172	S	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
173	S			$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
174	S			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
175	S			$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
176	S			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
177	S	Me	$MeOCH_2$	$MeO(CH_2)_4$	CF_3
178	S	H	Me	$MeO(CH_2)_4$	CF_3
179	S	H	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Me
180	S	H	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
181	SO_2	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me
182	S	H	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
183	S	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
184	S			$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Me

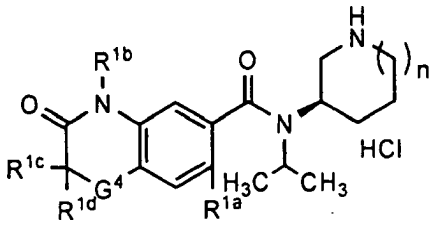
[表 30]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
170	RT 2.773 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI$^+$) 476 (M^++1, 100%).
171	(CD_3OD) δ 7.34 (s, 1H), 7.14, 7.09 (S×2, 1H), 3.91-4.28 (m, 3H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.31-3.48 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.75-3.05 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 4H), 1.36-1.42 (m, 3H), 1.20-1.29 (m, 6H)
172	($CDCl_3$) δ 9.74-9.60(brs, 2H), 7.14-7.06(m, 2H), 5.98(brs, 1H), 4.22-4.01(m, 2H), 3.98-3.76(m, 2H), 3.76-3.62(m, 2H), 3.56-3.31(m, 3H), 2.96-2.74(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.15-2.06(m, 2H), 2.03-1.85(m, 3H), 1.48-1.38(m, 3H), 1.39-1.15(m, 6H), 1.16-1.05(m, 3H), 1.05-0.98(m, 3H)
173	(CD_3OD) δ 7.80 (s, 0.5H), 7.80 (s, 0.5H), 7.77 (s, 0.5H), 7.67 (s, 0.5H), 4.17-3.90 (m, 3H), 3.82-3.52 (m, 2H), 3.63 (s, 1.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.45-3.22 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.30-1.78 (m, 9H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.22-1.14 (m, 3H)
174	(CD_3OD) δ 7.79 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.56 (s, 0.5H), 4.18-3.91 (m, 3H), 3.82-3.43 (m, 3H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.04-2.67 (m, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.39-1.76 (m, 10H), 1.25 (d, J = 6.6Hz, 1H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.12-1.02 (m, 3H)
175	(CD_3OD) δ 7.82 (s, 0.5H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 0.5H), 4.18-3.90 (m, 3H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.64 (s, 1.5H), 3.63 (s, 1.5H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.94-1.60 (m, 9H), 1.35-1.22 (m, 3H), 1.25-1.13 (m, 3H)
176	(CD_3OD) δ 7.77 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.63 (s, 0.5H), 4.19-3.91 (m, 3H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.98-1.57 (m, 9H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 3H)
177	(CD_3OD) δ 7.79 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 4.31-4.13 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (s, 1.5H), 3.24 (s, 1.5H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.27-1.12 (m, 6H)
178	(CD_3OD) δ 7.82 (s, 0.5H), 7.82 (s, 0.5H), 7.33 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 4.38-4.12 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 3.27 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.05-2.89 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.0Hz, 1.5H), 1.40 (d, J = 7.0Hz, 1.5H), 1.27-1.13 (m, 3H)
179	(CD_3OD) δ 7.50, 7.43 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.30 (s, 3H), 3.87-4.16 (m, 3H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.51-3.67 (m, 6H), 3.32-3.43 (m, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.44, 1.38 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.23-1.26 (m, 6H)

180	RT 2.421 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI$^-$) 460 (M^++1, 100%).
181	(CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.43, 7.37 (s, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 3H), 3.32-3.48 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.21-1.27 (m, 6H)
182	(CD_3OD) δ 7.56-7.82 (m, 2H), 4.05-4.24 (m, 3H), 3.62-3.83 (m, 5H), 3.32-3.55 (m, 3H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 3H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.47, 1.41 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.05-1.27 (m, 10H)
183	(CD_3OD) δ 7.78 (d, J = 18 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 41 Hz, 1H), 3.92-4.22 (m, 3H), 3.57-3.82 (m, 3H), 3.25-3.48 (m, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.51(s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (d, J =6.52, 3H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.12 (m, 3H)
184	(CD_3OD) δ 8.18 (s, 0.5H), 7.51 (s, 0.5H), 7.25 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 4.18-3.82 (m, 3H), 3.85-3.13 (m, 5H), 3.62 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.03-2.75 (m, 2H), 2.50-2.31 (m, 1H), 2.06-1.51 (m, 11H), 1.37-1.10 (m, 6H)

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例185~200之化合物。

[表 31]



實施例	G^4	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}	n
185	CH_2	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Cl	1
186	CH_2	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	Me	1
187	CH_2	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Br	1
189	CH_2	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Cl	1
190	CMe_2	H	H	$MeO(CH_2)_4$	Me	1
191	CH_2	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Me	1
192	CH_2	Me	Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	Et	1
193	CH_2	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Cl	1
194	CH_2	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me	1
195	CH_2	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	1
196	CH_2			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	1
200	O	Me	Me	$MeO(CH_2)_4$	CF_3	2

[表 32]

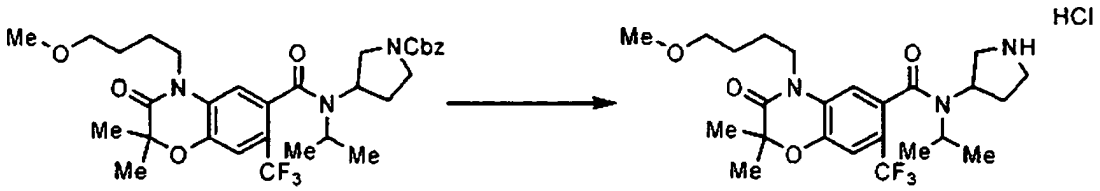
實施例	^{1}H NMR (400 MHz,溶劑)/MS (ESI+)
185	($CDCl_3$) δ 9.81-9.78 (brs 2H), 7.16(brs, 1H), 6.92(brs, 2H), 4.18(brs, 1H), 4.01-3.84(m, 4H), 3.50-3.38(m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.92-2.81(m, 2H), 2.76(s, 2H), 2.19-2.04(m, 2H), 1.88(brs, 1H), 1.78(brs, 1H), 1.67-1.61(m, 4H), 1.32(brs, 2H), 1.38-1.31(m, 3H), 1.16(d, J = 2.0 Hz, 5H)
186	($CDCl_3$) δ 9.83(brs, 2H), 6.96(s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.23(brs, 1H), 4.03-3.75(m, 5H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.45-3.39(m, 3H), 3.27(s, 3H), 2.93(brs, 2H), 2.77-2.61(m, 2H), 2.29-2.05(m, 6H), 1.94-1.85(m, 1H), 1.46-1.25(m, 4H), 1.25-1.14(m, 6H), 1.09(d, J = 2.0Hz, 3H)
187	($CDCl_3$) δ 7.32(brs, 2H), 4.52-3.94(m, 3H), 3.94-3.64(m, 5H), 3.63-3.28(m, 2H), 3.26-2.71(m, 5H), 2.44-1.83(m, 7H), 1.71-1.07(m, 12H)
189	($CDCl_3$) δ 9.93-9.78(m, 2H), 7.26(d, J = 4Hz, 1H), 7.16(d, J = 4Hz, 1H), 4.28-4.11(m, 2H), 3.98-3.83(m, 2H), 3.77-3.68(m, 1H), 3.68-3.58(m, 3H), 3.51-3.30(m, 4H), 3.02-2.88(m, 2H), 2.94-2.67(m, 2H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.99-1.72(m, 2H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.31-1.16(m, 6H), 1.15-1.05(m, 3H)
190	($CDCl_3$) δ 9.98-9.45(brs, 2H), 7.12(m, 1H), 6.88(m, 1H), 4.48-4.36(m, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 4.12-3.95(m, 2H), 3.62-3.36(m, 4H), 3.37-3.26(m, 6H), 2.96-2.76(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.18-1.93(m, 4H), 1.57-1.47(m, 3H), 1.41-1.34(m, 3H), 1.30-1.17(m, 6H), 1.16-1.11(m, 3H)
191	($CDCl_3$) δ 9.84(brs, 2H), 7.13(s, 0.6H), 7.09(s, 0.4H), 6.95(s, 1H), 5.80(t, J = 5.4 Hz, 0.4H), 5.28(t, J = 5.8 Hz, 0.6H), 4.25-4.12(m, 1H), 4.08-3.82(m, 3H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.68-3.55(m, 3H), 3.55-3.27(m, 3H), 2.99-2.81(m, 2H), 2.81-2.53(m, 3H), 2.23-2.17(m, 3H), 2.18-1.99(m, 2H), 1.96-1.82(m, 1H), 1.41-1.24(m, 3H), 1.24-1.11(m, 6H), 1.07(s, 3H)
192	($CDCl_3$) δ 9.64-9.51(m, 2H), 7.01(s, 0.5H), 6.98(s, 0.5H), 6.94(s, 1H), 5.69(m, 0.5H), 5.19(t, J = 5.4 Hz, 0.5H), 4.20-4.14(m, 1H), 4.13-3.96(m, 1H), 3.96-3.76(m, 2H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.48-3.22(m, 3H), 2.93-2.78(m, 2H), 2.78-2.59(m, 2H), 2.55-2.26(m, 2H), 2.15-1.97(m, 1H), 2.05-1.90(m, 1H), 1.88-1.75(m, 1H), 1.34-1.22(m, 3H), 1.22-1.09(m, 9H), 1.06(s, 3H)
193	($CDCl_3$) δ 9.84-9.53(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.08(s, 1H), 4.18-3.77(m, 4H), 3.71-3.56(m, 3H), 3.54-3.32(m, 3H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.83-2.61(m, 2H), 2.21-1.94(m, 9H), 1.46-1.24(m, 2H), 1.24-1.05(m, 10H)
194	($CDCl_3$) δ 9.69(brs, 2H), 7.18-6.93(m, 2H), 4.33-4.14(m, 1H), 4.16-3.84(m, 3H), 3.84-3.74(m, 2H), 3.64-3.34(m, 3H), 3.04-2.84(m, 2H), 2.84-2.68(m, 2H), 2.58-2.42(m, 3H), 2.31-2.11(m, 6H), 1.44-1.15(m, 7H), 1.15-1.06(m, 8H)

195	(DMSO-d_6) δ 9.51-9.46(brs, 1H), 9.32-9.27(m, 0.6H), 9.24-9.22(m, 0.4H), 8.17-8.10(m, 1H), 7.66-7.57(m, 1.6H), 7.53(s, 0.4H), 3.91-3.82(m, 2H), 3.82-3.75(m, 2H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.21-3.12(m, 2H), 3.03-3.00(m, 1H), 2.93-2.82(m, 2H), 2.76-2.69(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.09-2.02(m, 2H), 1.87(brs, 2H), 1.69-1.64(m, 1H), 1.52-1.50(m, 0.6H), 1.40-1.36(m, 0.4H), 1.20-1.12(d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.14-1.03(m, 5H), 1.01-0.81(m, 8H)
196	(DMSO-d_6) δ 9.18(brs, 2H), 8.16-8.08(m, 1H), 7.66-7.58(m, 1.6H), 7.50(s, 0.4H), 3.91-3.77(m, 3H), 3.71-3.66(m, 1H), 3.57-3.51(m, 1H), 3.38-3.25(m, 1H), 3.22-3.15(m, 2H), 3.08-3.02(m, 1H), 2.82-2.73(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.09-2.02(m, 4H), 1.94-1.78(m, 2H), 1.70-1.59(m, 6H), 1.43-1.35(m, 3H), 1.19-1.17(d, J = 6.6 HZ, 2H), 1.14-1.09(m, 2H), 1.00(d, J = 2.4 Hz, 2H), 0.99-0.91(m, 3H)
200	(DMSO-d_6) δ 9.41 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H)3.91-3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.17-1.03 (m, 6H)

實施例201

N-異丙基-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-N-吡咯啶-3-基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化849]



將3-(異丙基{[4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]羰基}胺基)吡咯啶-1-甲酸苄酯(58.0 mg)溶解於甲醇(5 ml)中，添加10%鈀-碳(106 mg)並於氫氣環境下，於室溫下攪拌3小時後，進行矽藻土過濾，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=10/1)對所獲得之殘渣進行純化。將所獲得之化合物溶解於二噁烷(2 ml)添加4 N之鹽酸-二噁烷(2 ml)並

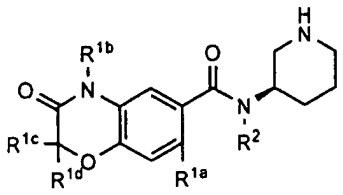
進行濃縮，藉此獲得作為白色固體之標題化合物(25.2 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.31-1.30 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 3H), 1.05-1.02 (m, 3H)。

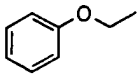
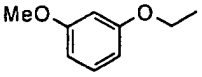
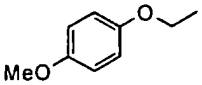
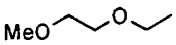
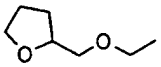
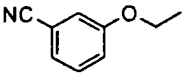
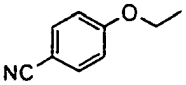
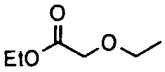
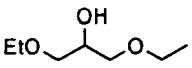
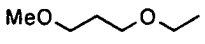
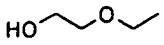
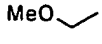
MS (ESI+) 486 (M+1, 100%)。

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例202~223之化合物。

[表 33]



HCl

實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}	R^2
202	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	
203	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	
204	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	
205		H	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
206		H	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
207		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
208		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
209		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
210		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
211		Me	$MeOC(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
212		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
213		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
214		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
215		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
216		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
217		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
218		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
219		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
220		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
221		Me	$CH_3O(CH_2)_4$	CF_3	*i*-Pr
222		Me	$CHF_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr
223		Me	$CHF_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3	*i*-Pr

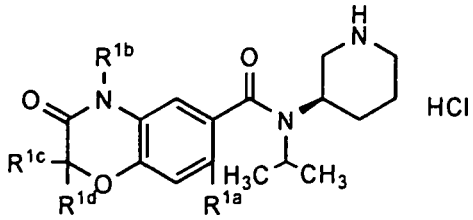
[表 34]

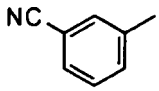
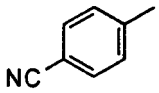
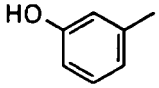
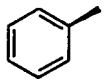
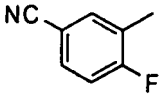
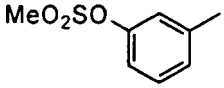
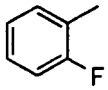
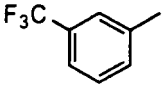
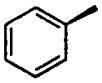
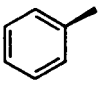
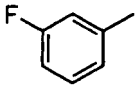
實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
202	RT 2.350 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 525 (M^++1, 100%).
203	RT 2.346 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 525 (M^++1, 100%).
204	RT 2.156 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 553 (M^++1, 100%).
205	RT 2.435 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 556 (M^++1, 100%).
206	RT 1.881 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 571 (M^++1, 100%).
207	(CD_3OD) δ 7.56-7.43 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.25-3.99 (m, 4H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.44-3.29 (m, 4H), 3.01-2.71 (m, 4H), 2.20-1.85 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 6H), 1.11-1.02 (m, 3H)
208	(CD_3OD) δ 7.61-7.52 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.01-2.65 (m, 4H), 2.27-1.85 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 6H)
209	RT 3.025 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 607 (M^++1, 100%).
210	RT 3.018 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 637 (M^++1, 100%).
211	RT 2.907 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 637 (M^++1, 100%).
212	RT 2.526 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 574 (M^++1, 100%).
213	RT 2.640 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 600 (M^++1, 100%).
214	RT 3.108 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 617 (M^++1, 100%).
215	RT 2.973 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 617 (M^++1, 100%).

216	RT 2.680 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 602 (M^++1, 100%).
217	RT 1.690 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 516 (M^++1, 100%).
218	RT 2.280 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 618 (M^++1, 100%).
219	RT 1.848 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 560 (M^++1, 100%).
220	RT 2.695 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 588 (M^++1, 100%).
221	RT 2.527 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈 30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 544 (M^++1, 100%).
222	(CD_3OD) δ 7.53, 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.14, 6.02, 5.87 (s, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 3.72-3.91 (m, 2H), 3.34-3.70 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.72-2.88 (m, 1H), 1.80-2.17 (m, 4H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.51, 1.46 (s, 3H), 1.16-1.33 (m, 6H). MS (ESI+) 565(M+1, 100%).
223	(CD_3OD) δ 7.53, 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.15, 6.02, 5.88 (s, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.63-3.99 (m, 3H), 3.34-3.62 (m, 5H), 3.15-3.34 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 1H), 1.75-2.15 (m, 4H), 1.47-1.73 (m, 2H), 1.42, 1.46 (s, 3H), 1.23-1.28 (m, 3H), 1.15-1.23 (m, 3H). MS (ESI+) 551(M+1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例224~237之化合物。

[表 35]



實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
224		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
225		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
226		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
227		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
228		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
229		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
230		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
231		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
232		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Cl
233		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
234		Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3
235			$CHF_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
236			$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me
237			$CHF_2C(O)NH(CH_2)_2$	Me

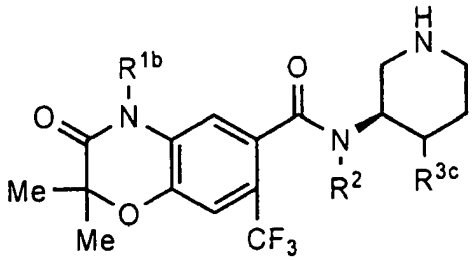
[表 36]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
224	(DMSO-d6) δ 8.18-7.46 (m, 6H), 4.06-3.88 (m, 3H), 3.80-3.23 (m, 5H), 2.80-2.51 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.46-1.30 (m, 3H), 1.16-0.90 (m, 8H). MS (ESI+) 600(M+1, 100%).
225	(DMSO-d6) δ 8.15-7.45 (m, 6H), 4.08-3.58 (m, 3H), 3.56-3.22 (m, 5H), 2.81-2.54 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.46-1.22 (m, 3H), 1.16-0.91 (m, 8H). MS (ESI+) 600(M+1, 100%).
226	(CD_3OD) δ 8.13-8.04(m, 1H), 7.55(brs, 0.5H), 7.51-7.40(m, 1.5H), 7.16-7.06(m, 1H), 6.86-6.74(m, 2H), 6.70-6.62(m, 1H), 4.28-4.12(m, 1.5H), 4.12-3.96(m, 1.5H), 3.86-3.74(m, 1H), 3.71-3.50(m, 4H), 3.44-3.32(m, 2H), 3.31-3.24(m, 1H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.86-2.68(m, 1H), 2.24-2.18(m, 3H), 2.16-2.02(m, 2H), 1.99-1.86(m, 3H), 1.33-1.25(m, 1.5H), 1.24-1.16(m, 1.5H), 1.16-1.04(m, 6H). MS (ESI+) 591(M+1, 100%).
227	(CDC13) δ 9.86-9.52(m, 2H), 7.38-7.15(m, 5H), 7.14-7.01(m, 2H), 4.24-4.05(m, 2H), 3.93-3.80(m, 2H), 3.81-3.75(m, 1H), 3.74-3.67(m, 1H), 3.63-3.37(m, 3H), 3.41-3.28(m, 1H), 2.92-2.81(m, 1H), 2.84-2.69(m, 1H), 2.26-2.19(m, 2H), 2.04-1.83(m, 6H), 1.32-1.23(m, 3H), 1.24-1.23(m, 3H), 1.16-1.00(m, 3H). MS (ESI+) 575(M+1, 100%).
228	(CD_3OD) δ 8.00-7.96(m, 0.5H), 7.88-7.76(m, 1.5H), 7.64-7.62(m, 0.5H), 7.54-7.48(m, 0.5H), 7.43-7.37(m, 2H), 4.19-4.02(m, 3H), 3.86-.75(m, 1H), 3.62-3.44(m, 2H), 3.42-3.24(m, 4H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.89-2.68(m, 1H), 2.21-2.04(m, 4H), 2.00-1.76(m, 5H), 1.28-1.21(m, 1.5H), 1.19-1.11(m, 1.5H), 1.11-1.02(m, 6H). MS (ESI+) 618(M+1, 100%).
229	(CD_3OD) δ 7.58-7.54(m, 1.5H), 7.48-7.44(m, 3.5H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.28-4.11(m, 1.5H), 4.08-3.94(m, 1.5H), 3.82-3.63(m, 1H), 3.62-3.50(m, 2H), 3.46-3.21(m, 4H), 3.21-3.14(m, 3H), 3.02-2.89(m, 1H), 2.84-2.67(m, 1H), 2.23-2.04(m, 4H), 1.94-1.71(m, 5H), 1.27-1.25(m, 1.5H), 1.21-1.24(m, 1.5H), 1.14-1.04(m, 6H). MS (ESI+) 669(M+1, 100%).
230	(CD_3OD) δ 7.51-7.29(m, 4H), 7.22-7.03(m, 2H), 4.26-4.04(m, 3H), 3.84-3.73(m, 1H), 3.72-3.55(m, 3H), 3.46-3.35(m, 2H), 3.31-3.24(m, 1H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.88-2.73(m, 1H), 2.26-2.04(m, 4H), 2.01-1.94(m, 3H), 1.95-1.82(m, 2H), 1.31-1.25(m, 1.5H), 1.22-1.16(m, 1.5H), 1.16-1.04(m, 6H). MS (ESI+) 593(M+1, 100%).
231	(CDC13) δ 9.84-9.64(brs, 2H), 7.68-7.36(m, 4H), 7.03-6.84(m, 2H), 4.20-4.04(m, 2H), 3.94-3.74(m, 3H), 3.58-3.31(m, 4H), 2.94-2.71(m, 2H), 2.21-2.02(m, 5H), 2.01-1.94(m, 2H), 2.93-1.82(m, 4H), 1.34-1.00(m, 9H). MS (ESI+) 589(M+1, 100%).

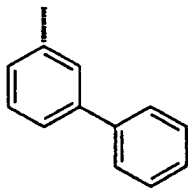
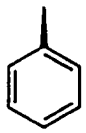
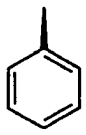
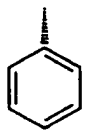
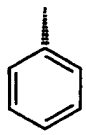
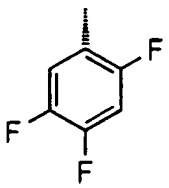
232	(CDCl3) δ9.84-9.54(m, 2H), 7.36-7.17(m, 5H), 7.16-7.04(m, 2H), 4.20-4.04(m, 2H), 3.91-3.81(m, 2H), 3.80-3.74(m, 1H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.60-3.36(m, 3H), 3.39-3.28(m, 1H), 2.91-2.81(m, 1H), 2.81-2.68(m, 1H), 2.24-2.21(m, 2H), 2.02-1.84(m, 6H), 1.34-1.26(m, 3H), 1.26-1.22(m, 3H), 1.14-1.01(m, 3H). MS (ESI+) 521(M+1, 100%).
233	(CDCl3) δ9.77-9.50(m, 2H), 7.29-7.11(m, 5H), 6.87-6.79(m, 2H), 4.16-3.89(m, 2H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.69-3.53(m, 2H), 3.52-3.24(m, 4H), 2.84-2.68(m, 2H), 2.48-2.31(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.08-1.94(m, 2H), 1.93-1.73(m, 5H), 1.31-1.18(m, 3H), 1.21-0.96(m, 6H). MS (ESI+) 541(M+, 100%).
234	(DMSO-d6) δ7.66-7.11 (m, 6H), 4.11-3.75 (m, 3H), 3.60-3.22 (m, 5H), 3.10-2.52 (m, 2H), 2.30-2.03 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.19-0.92 (m, 8H). MS (ESI+) 593(M+1, 100%).
235	(DMSO-d6) δ7.08-6.96 (s, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 4.00-3.61 (m, 4H), 3.15-3.13(m, 1H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.72 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.12 (m, 6H). MS (ESI+) 493(M+1, 100%).
236	(CD_3OD) δ7.30, 7.20 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.81-4.08 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.33-3.55 (m, 4H), 2.77-3.03 (m, 2H), 2.12-2.26 (m, 6H), 1.85-2.12 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.05-1.38 (m, 12H). MS (ESI+) 457(M+1, 100%).
237	(CD_3OD) δ7.31, 7.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.14, 6.00, 5.87 (s, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.3.34-3.67 (m, 3H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 1H), 2.23 (d, 4H), 1.82-2.13 (m, 6H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 9H). MS (ESI+) 479(M+1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例238~244之化合物。

[表 37]



HCl

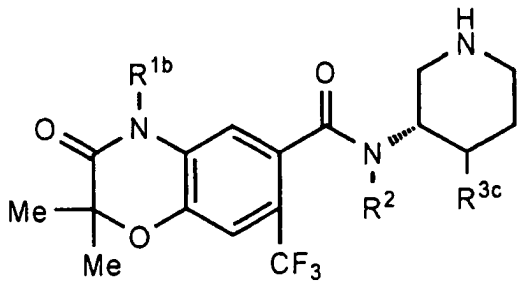
實施例	R^{1b}	R^2	R^{1a}	R^{3c}
238	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	*i*-Pr	CF_3	
239	$MeO(CH_2)_4$	H	CF_3	
240	$MeO(CH_2)_4$	Et	CF_3	
241	$MeO(CH_2)_4$	H	CF_3	
242	$MeO(CH_2)_4$	Et	CF_3	
243	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Et	CF_3	
244	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Et	F	

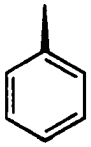
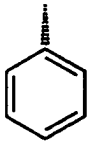
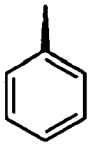
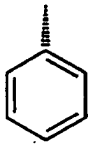
[表38]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
238	(CDCl3) δ 7.68-7.33(m, 11H), 4.46(br, 1H), 4.18-3.93(m, 3H), 3.78-3.51(m, 4H), 3.24-2.95(br, 2H), 2.68(br, 1H), 2.23(br, 1H), 2.07-2.01(m, 2H), 1.55-1.40(m, 7H), 1.23(br, 4H), 1.02(m, 3H), 0.46(m, 3H). MS (ESI+) 665(M+1, 80%).
239	(DMSO-d6) δ 9.07 (brs, 2H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 6.99 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
240	(DMSO-d6) δ 9.33-9.31 (m, 2H), 8.30-6.52 (m, 7H), 4.32-3.70 (m, 3H), 3.67-3.30 (m, 8H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.22-1.84 (m, 2H), 1.46-0.55 (m, 12H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
241	(DMSO-d6) δ 9.07 (brs, 2H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 10H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
242	(DMSO-d6) δ 9.22 (brs, 2H), 7.45-6.14 (m, 7H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.85 (brs, 1H), 2.29-1.97 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 11H), 0.87-0.58 (m, 3H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
243	(DMSO-d6) δ 9.10 (brs, 2H), 7.76-6.15 (m, 8H), 4.01-3.68 (m, 5H), 3.38-3.07 (m, 8H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.57-0.73 (m, 12H). MS (ESI+) 575(M+1, 100%).
244	(DMSO-d6) δ 9.60-9.08 (m, 2H), 8.32-6.92 (m, 5H), 4.43-4.07 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.66-3.05 (m, 9H), 2.12-1.83 (m, 4H), 1.53-0.75 (m, 9H). MS (ESI+) 579(M+1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例245~249之化合物。

[表 39]



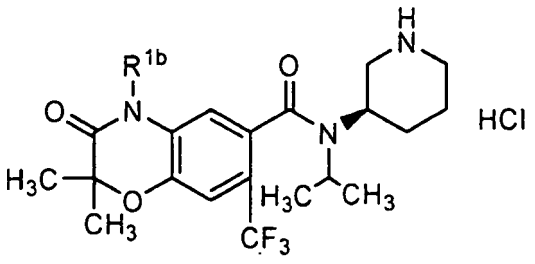
實施例	R^{1b}	R^2	R^{3c}
245	$MeO(CH_2)_4$	H	
246	$MeO(CH_2)_4$	H	
247	$MeO(CH_2)_4$	Et	
248	$MeO(CH_2)_4$	Et	
249	$MeO(CH_2)_4$	*i*-Pr	H

[表40]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz,溶劑)/MS (ESI+)
245	(DMSO-d6) δ9.07 (brs, 2H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 10H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
246	(DMSO-d6) δ9.07 (brs, 2H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 6.99 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
247	(DMSO-d6) δ9.22 (brs, 2H), 7.45-6.14 (m, 7H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.85 (brs, 1H), 2.29-1.97 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 11H), 0.87-0.58 (m, 3H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
248	(DMSO-d6) δ9.33-9.31 (m, 2H), 8.30-6.52 (m, 7H), 4.32-3.70 (m, 3H), 3.67-3.30 (m, 8H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.22-1.84 (m, 2H), 1.46-0.55 (m, 12H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
249	(CDCl3) δ9.92-9.53 (br, 2H), 7.13-6.55 (m, 2H), 4.18-3.65 (m, 5H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.45-3.12 (m, 10H), 2.95-2.62 (m, 2H), 2.15-1.45 (m, 10H), 1.35-1.03 (m, 6H). MS (ESI+) 500(M+1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例250~253之化合物。

[表41]



實施例	R^{1b}
250	$CH_3CH_2CH(CF_3)NH(CH_2)_2$
251	$MeOCH_2CH(OH)(CH_2)_2$
252	$MeOCH_2C(O)(CH_2)_2$
253	$MeOCH_2CH(OH)CH_2$

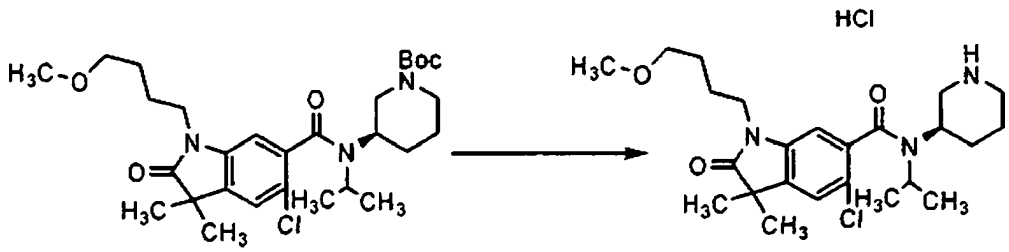
[表42]

實施例	^1H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
250	($CDCl_3$) δ 7.91-7.35(m, 2H), 4.46(br, 2H), 4.06(m, 2H), 3.75-3.57(m, 3H), 3.38-3.31(m, 2H), 2.98-2.70(m, 2H), 2.11-1.85(m, 6H), 1.55-1.51(m, 6H), 1.33-1.13(m, 5H). MS (ESI+) 567(M+1, 12%).
251	RT 2.293 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 516 (M^++1, 100%).
252	RT 2.333 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 514 (M^++1, 100%).
253	RT 2.102 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 502 (M^++1, 100%).

實施例254

5-氯-3,3-二甲基-N-異丙基-1-(4-甲氧基丁基)-2-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]吲哚啉-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化850]



向(3R)-3-[{[5-氯-1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲

酸第三丁酯(100 mg)之1,4-二㗁烷(3 ml)溶液中添加4 N之鹽酸/二㗁烷溶液(2 ml)並於25℃下攪拌2小時後，進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(70 mg)。

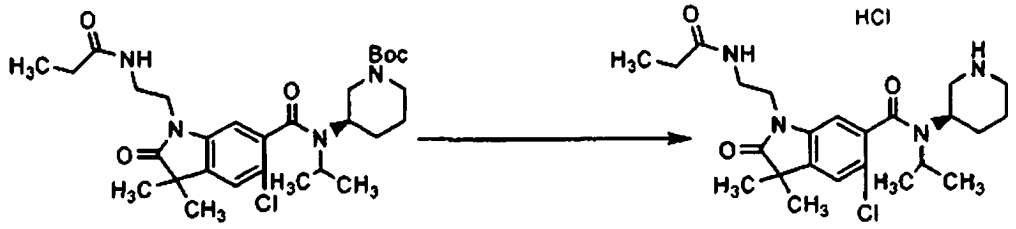
^{1}H NMR (400 MHz, OD_3OD) δ 7.57-7.55 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 3.82-3.46 (m, 3H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 3H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.80-2.59 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 10H), 1.10-1.00 (m, 4H)。

MS (ESI+) 450 (M+1, 100%)。

實施例255

5-氯-N-異丙基-3,3-二甲基-2-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-1-[2-(丙醯胺基)乙基]吲哚啉-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化851]



使用(3R)-3-[({5-氯-3,3-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據實施例1之合成方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, OD_3OD) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 3.83-3.39 (m, 6H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.91-2.50 (m, 3H), 2.07-1.75 (m, 7H), 1.30-1.01 (m, 8H), 0.91-0.76

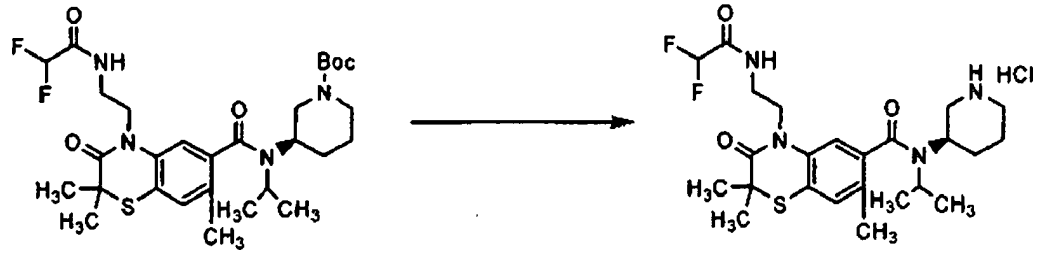
RT 2.230 min(Shim-pack XR-ODS、0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液、乙腈30-90% 5.7 min、1.0 ml/min)

MS (ESI+) 441 (M^++1, 100%)。

實施例259

4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-N-異丙基-2,2,7-三甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化855]



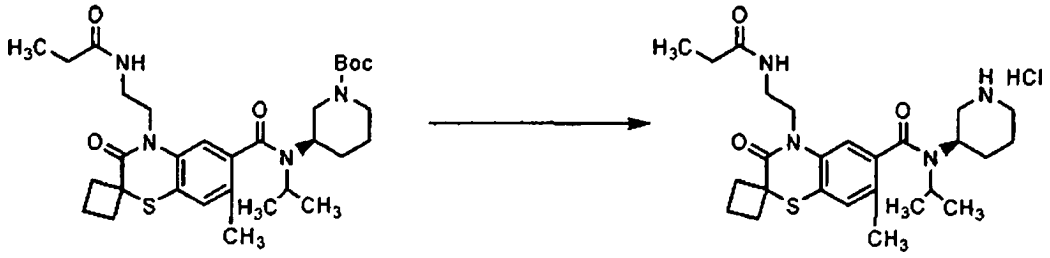
向(3R)-3-[[(4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2,7-三甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻呯-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)之氯仿(8 ml)溶液中添加4 N之鹽酸/二噁烷溶液(8 ml)並於室溫下攪拌1小時後，進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(0.9 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, OD_3OD) δ 7.47 (s, 0.5H), 7.37 (s, 0.5H), 7.28 (s, 1H), 6.01 (t, J=54 Hz, 0.5H), 5.99 (t, J=54 Hz, 0.5H), 4.17-3.94 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.02-2.75 (m, 2H), 2.26 (s, 0.6H), 2.25 (s, 0.4H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 6H)。

實施例260

N-異丙基-7-甲基-3-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呯-2,1'-環丁烷]-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化856]

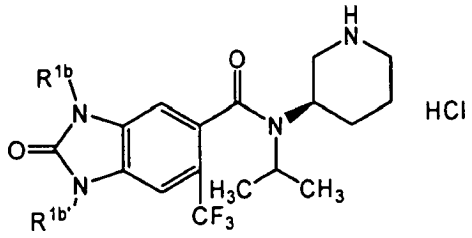


向(3R)-3-[異丙基({7-甲基-3-側氧基-4-[2-(丙醯胺基)乙基]-3,4-二氫螺[1,4-苯并噻呯-2,1'-環丁烷]-6-基}羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.5 g)之氯仿(7 ml)-甲醇(15 ml)溶液中添加4 N之鹽酸/二噁烷溶液(21 ml)，於室溫下攪拌1小時後，進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(2.2 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, OD_3OD) δ 7.40 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 7.29 (s, 0.5H), 4.17-3.91 (m, 3H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.44-3.10 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5H), 2.22-2.04 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 5H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 6H), 1.12-1.03 (m, 3H)。

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例261~264之化合物。

[表 43]



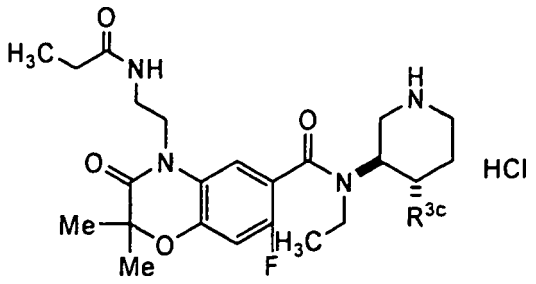
實施例	R^{1b}	$R^{1b'}$
261	$MeO(CH_2)_4$	Et
262	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	Et
263	$CH_3C(O)NH(CH_2)_2$	Et
264	$MeO(CH_2)_4$	

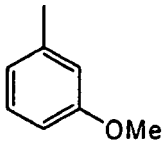
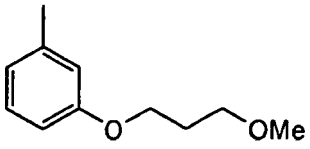
[表 44]

實施例	^1H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
261	RT 1.948 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 485 (M^++1, 100%).
262	RT 1.635 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 498 (M^++1, 100%).
263	RT 1.496 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 484 (M^++1, 100%).
264	RT 2.093 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%三氟乙酸之水/乙腈溶液，乙腈30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 497 (M^++1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例265~266之化合物。

[表 45]



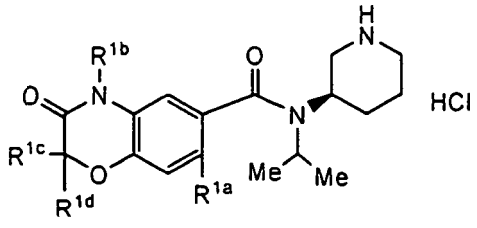
實施例	R^{3c}
265	
266	

[表 46]

實施例	^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑)/MS (ESI+)
265	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 n(brs, 2H), 8.25-5.99 (m, 7H), 4.30-3.61 (m, 8H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.25-1.84 (m, 6H), 1.53-0.79 (m, 14H). MS (ESI+) 555(M+1, 100%).
266	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (m, 2H), 8.32-5.97 (m, 7H), 3.99-3.73 (m, 6H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.17-3.04 (m, 5H), 2.07-1.80 (m, 7H), 1.53-1.37 (m, 7H), 1.23-0.79 (m, 8H). MS (ESI+) 613(M+1, 100%).

依據所對應之參考例及實施例1所記載之方法，來合成實施例267~269之化合物。

[表 47]



實施例	R^{1d}	R^{1c}	R^{1b}	R^{1a}
267	Me	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CHF_2
268	Me	Me	$CHF_2C(O)NH(CH_2)_2$	CHF_2
269	HO⌒	Me	$CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_2$	CF_3

[表48]

實施例	^1H NMR (400 MHz, 溶劑) /MS (ESI+)
267	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10-9.40 (br, 2H), 8.15 (brs, 1H), 6.76-7.56 (m, 3H), 2.60-3.92 (m, 12H), 1.80-2.04 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 8H), 0.94-1.21 (m, 9H).
268	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90-9.20 (br, 2H), 6.70-7.31 (m, 3H), 6.17 (t, J = 53 Hz, 1H), 2.60-3.92 (m, 7H), 1.80-2.04 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 8H), 0.94-1.21 (m, 9H).
269	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.34 (m, 2H), 3.91-4.16 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 3H), 3.30-3.35 (m, 4H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.57-1.58 (m, 3H), 1.39-1.40 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.04-1.08 (m, 4H). MS (ESI+) 529 (M+ 100%).

活體外(In vitro)腎素抑制作用測定試驗

使50 ng之重組人類腎素在含有0.1 M之NaCl、1 mM之EDTA及0.1 mg/mL之BSA的0.1 M之HEPES緩衝液(pH值為7.4)中與受質、被試驗化合物一併於37℃下反應1小時。以最終濃度達到4 μM之方式添加Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg、或者DABCYL-γ-Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS作為受質。使用螢光分析儀，檢測出於激發波長340 nm、螢光波長500 nm下之螢光強度的上升，並由在添加複數種濃度被試驗化合物時之酶抑制活性，將抑制50%時之化合物濃度作為IC_{50}值而進行計算。

[表49]

被試驗化合物	人類腎素抑制活性 IC50 (nM)	被試驗化合物	人類腎素抑制活性 IC50 (nM)
實施例 1	0.7	實施例１１５	5.3
實施例 2	2.4	實施例１１７	0.08
實施例 3	26	實施例１１８	0.2
實施例 4	6.1	實施例１２１	4.0
實施例 5	10	實施例１２２	6.2
實施例 6	4.3	實施例１２３	1.0
實施例 7	0.1	實施例１２６	49
實施例 8	5.3	實施例１３０	27
實施例 9	24	實施例１３３	0.4
實施例１０	0.1	實施例１３６	0.2
實施例１１	3.0	實施例１３７	0.9
實施例１２	0.6	實施例１３８	0.1
實施例１３	12	實施例１４０	0.2
實施例１４	3.3	實施例１４１	6.7
實施例１５	42	實施例１４６	0.5
實施例１６	12	實施例１５０	3.3
實施例１７	1.7	實施例１５１	0.9
實施例１８	11	實施例１６０	0.3
實施例１９	4.0	實施例１６２	4.0
實施例２０	1.9	實施例１７０	0.4
實施例２１	3.4	實施例１７１	3.5
實施例２２	4.0	實施例１７２	0.4
實施例２３	0.4	實施例１７３	0.2
實施例２４	3.2	實施例１７６	0.1
實施例２５	17	實施例１７７	0.9
實施例２６	6.0	實施例１８１	16.2
實施例２８	31	實施例１８５	2.1
實施例３０	0.8	實施例１８６	5.7

實施例３３	0.6	實施例１８７	1.3
實施例３４	0.4	實施例１９２	3.7
實施例３６	0.2	實施例１９５	0.9
實施例３８	3.2	實施例２００	69
實施例４１	2.4	實施例２０１	82
實施例４２	3.8	實施例２０２	1.3
實施例４４	3.8	實施例２０５	17.4
實施例４６	11.5	實施例２０８	2.5
實施例４８	8.4	實施例２０９	2.0
實施例５２	17.2	實施例２１０	1.2
實施例５４	0.2	實施例２１２	1.7
實施例５５	0.4	實施例２１６	1.1
實施例５７	8.0	實施例２１７	1.8
實施例５８	4.2	實施例２１９	1.1
實施例５９	4.5	實施例２２４	0.6
實施例６６	0.7	實施例２２８	1.5
實施例６８	0.6	實施例２２９	0.3
實施例７１	2.2	實施例２３８	39
實施例７３	0.5	實施例２４２	9.0
實施例７９	19.2	實施例２４３	2.2
實施例８０	4.6	實施例２４４	1.4
實施例８１	9.3	實施例２５１	23.8
實施例８９	0.7	實施例２５２	1.5
實施例９０	1.3	實施例２５４	14
實施例１０７	27	實施例２５５	20
實施例１１１	1.3	實施例２６１	15
實施例１１２	0.8	實施例２６２	30
實施例１１４	6.0	實施例２６５	2.2

[產業上之可利用性]

本發明之化合物可用作高血壓症之治療藥。該等化合物在急性及慢性鬱血性心衰竭之管理方面亦有助益。對於該等化合物，可期待其用於治療原發性及續發性肺高血壓症，原發性及續發性醛固酮血症，腎血管性高血壓症，原發性及續發性腎疾病、例如絲球體性腎炎、IgA腎病、糖尿病性腎病、高血壓性腎病(腎硬化症)、腎病症候群、腎功能衰竭，左心室肥大，左心室纖維化，左心室舒張性衰竭，左心室衰竭，心房纖維性顫動，非穩定性心絞痛，心肌梗塞，心肌症，腦溢血，血管重建術後之再狹窄，糖尿病性視網膜病變，認知障礙、例如阿茲海默氏病、腦血管性癡呆症之治療；及用於將血管病、例如偏頭痛、雷諾氏症候群、以及動脈粥樣硬化過程抑制在最小程度。又，該等化合物可用於治療與高眼壓有關之疾病、例如青光眼。

[序列表自由文本]

序列編號：1所記載之胺基酸序列係腎素抑制作用測定試驗中所使用者。

序列編號：2所記載之胺基酸序列係腎素抑制作用測定試驗中所使用者。

序列表

<110> 日商大日本住友製藥股份有限公司

<120> 雜雙環衍生物

<130>

<140> 097149927
<141> 2008-12-19

<150> JP 2007-328087
<151> 2007-12-19

<150> JP 2008-202960
<151> 2008-8-6

<160> 2

<170> PatentIn第3.1版

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 2-Glu係由EDANS設計。13-Lys係由DABCYL設計。

<400> 1

Arg Glu Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Thr Lys Arg
1 5 10

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

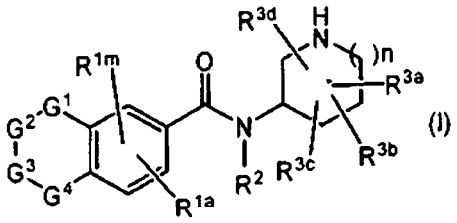
<220>
<223> 1-Ile係由(DABCYL-γ-Abu)設計。10-Lys係由EDANS設計。

<400> 2

Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Thr
1 5 10

五、中文發明摘要：

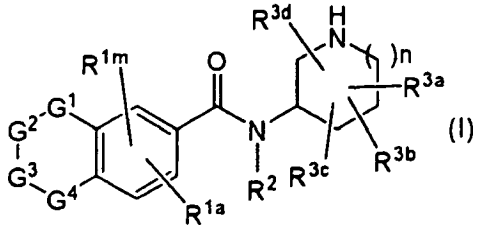
本發明係提供一種可有效用作腎素抑制劑之下述式(I)之化合物、或其藥學上所容許之鹽：



[式中，R^{1a}為鹵素原子等；R^{1m}為氫原子等；G^1為-N(R^{1b})-等；G^2為-CO-等；G^3為-C(R^{1c})(R^{1d})-等；G^4為氧原子等；R^{1b}為可經取代之C_{1-6}烷基等；R^{1c}及R^{1d}分別獨立，可相同或不同，為氫原子等；R^2為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基等；R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及R^{3d}分別獨立，可相同或不同，為基團：-A-B(該A為單鍵等，該B為氫原子等。)等；n為1，等]。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound of the following formula (I), which is useful as a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



(I)

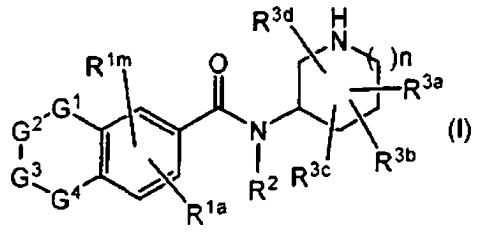
wherein R^{1a} is a halogen atom, etc.; R^{1m} is a hydrogen atom, etc.; G^1 is $-N(R^{1b})-$, etc.; G^2 is -CO-, etc.; G^3 is $-C(R^{1c})(R^{1d})-$, etc.; G^4 is an oxygen atom, etc.; R^{1b} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl, etc.; R^{1c} and R^{1d} are independently the same or different, and each is a hydrogen atom, etc.; R^2 is a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-6} alkyl etc.; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are independently the same or different, and each is a group: -A-B (said A is a single bond, etc., said B is a hydrogen atom, etc.), etc.; and n is 1, etc.

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



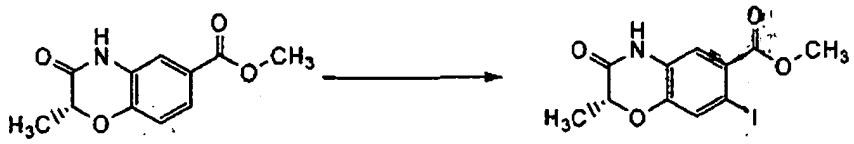
100. 12. 8修正
年 月 日

MS (ESI+) 362 (M^++1, 100%)。

參考例 159

(2R)-7-碘-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化 303]



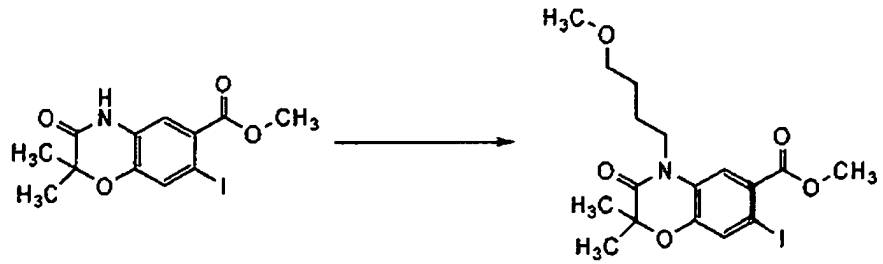
使用(2R)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯，依據參考例 158 之合成方法獲得標題化合物(1.3 g)。

MS (ESI+) 348 (M^++1, 100%)。

參考例 160

甲基 7-碘-4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-甲酸甲酯

[化 304]



將參考例 158 之化合物(1.2 g)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中，添加 1-氯-4-甲氧基丁烷(815 mg)、碳酸鉀(919 mg)、碳酸銫(218 mg)、碘化鉀(111 mg)並於 90℃下攪拌 8 小時。將反應混合物放置冷卻並添加水之後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層水洗 2 次之後，利用硫酸鎂進行乾

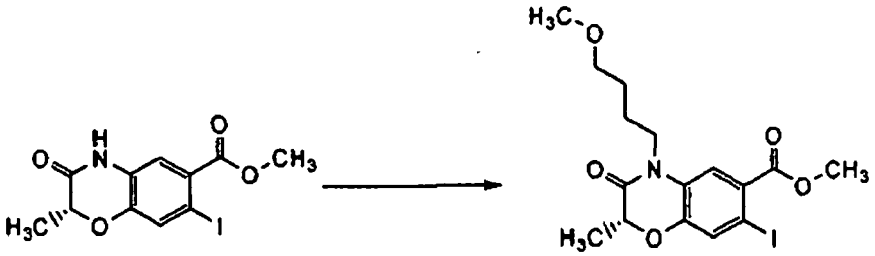
燥並進行過濾後，再進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯=5：1→4：1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為無色透明油狀物之標題化合物(1.1 g)。

MS (ESI+) 448 (M^++1, 83%)。

參考例 161

甲基(2R)-7-碘-4-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化 305]



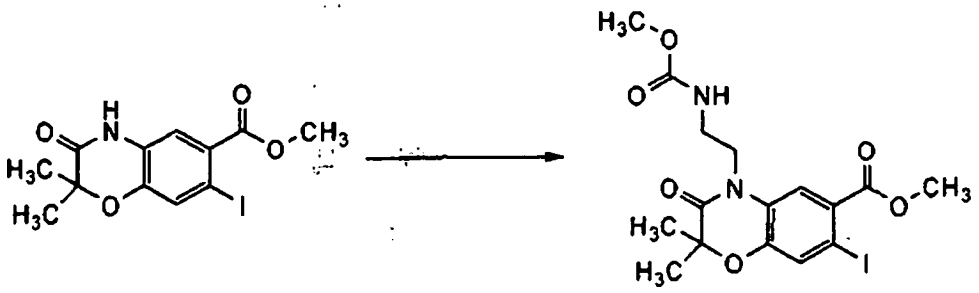
使用參考例 159之化合物，依據參考例 160之合成方法獲得標題化合物(1.2 g)。

MS (ESI+) 434 (M^++1, 40%)。

參考例 162

甲基 7-碘-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呫-6-甲酸甲酯

[化 306]



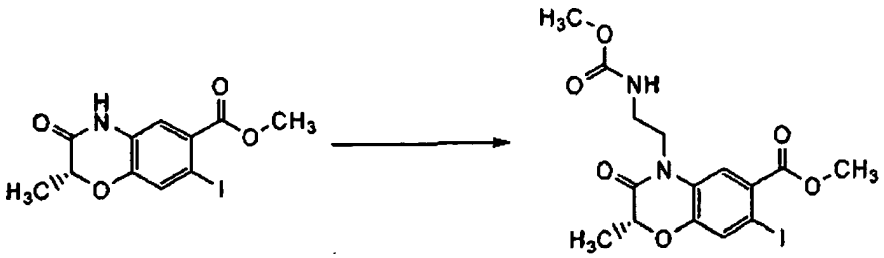
將參考例158之化合物(1.1 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中，添加N-(2-溴乙基)胺基甲酸甲酯(1.1 g)、碳酸鉀(1.05 g)，於90℃下攪拌8小時。將反應混合物放置冷卻並添加水之後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層水洗2次之後，利用硫酸鎂進行乾燥並進行過濾後，再減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/丙酮=4：1→3：1)對所獲得之殘渣進行純化，獲得作為淡黃色油狀物之標題化合物(1.1 g)。

MS (ESI+) 463 (M^++1, 51%)。

參考例163

甲基(2R)-7-碘-4-{2-[(甲氧基羰基)胺基]乙基}-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化307]



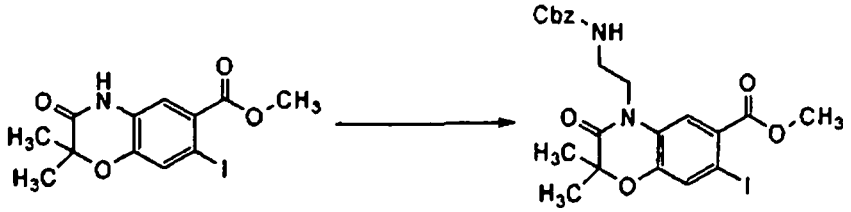
使用參考例159之化合物，依據參考例162之合成方法獲得標題化合物(1.2 g)。

MS (ESI+) 449 (M^++1, 33%)。

參考例164

4-{2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基}-7-碘-2,2-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化308]



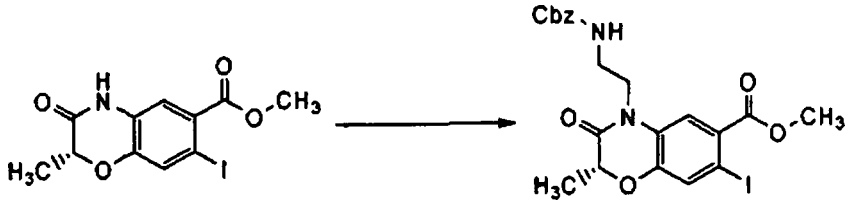
使用參考例158之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物(1.4 g)。

MS (ESI+) 539 (M^++1, 100%)。

參考例165

甲基(2R)-4-{2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基}-7-碘-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化309]



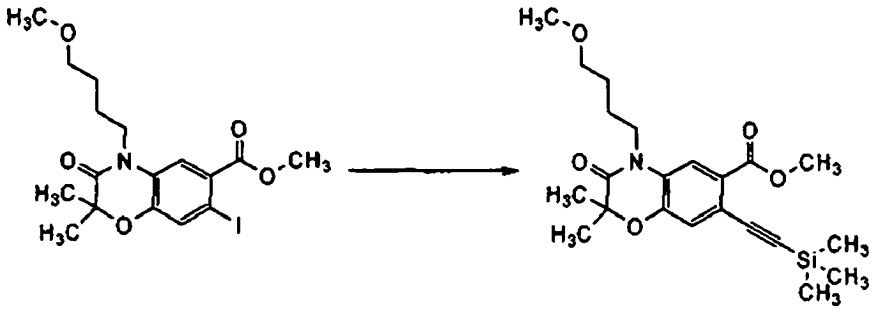
使用參考例159之化合物，依據參考例3之合成方法獲得標題化合物(1.7 g)。

MS (ESI+) 525 (M^++1, 100%)。

參考例166

4-(4-甲氧基丁基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[化310]



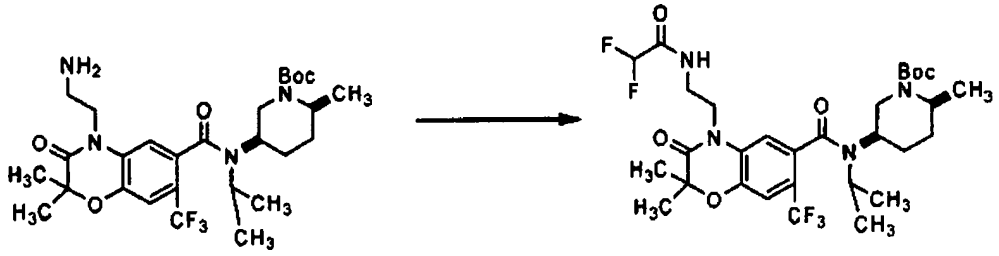
獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物(90 mg)。

MS (ESI+) 688 (M^++1, 100%)。

參考例341

(rac)-(2S,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化485]



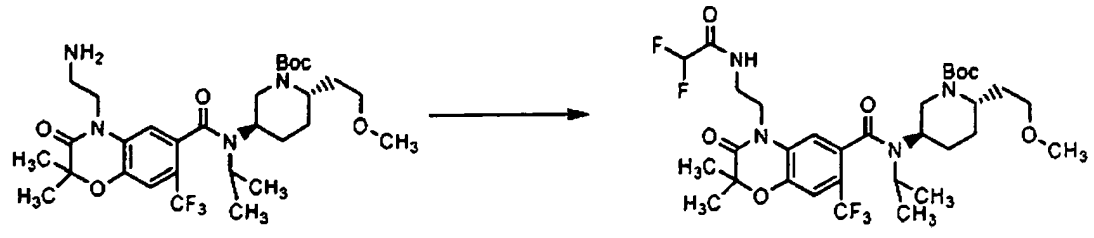
使用參考例343之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 649 (M^++1, 29%)。

參考例342

(2S,5R)-5-[{[4-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

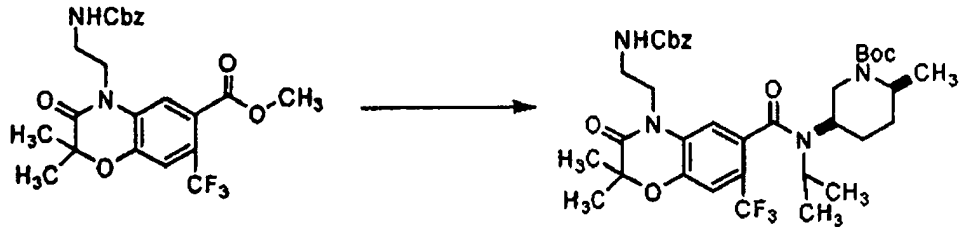
[化486]



使用參考例344之化合物，依據參考例120之合成方法獲得標題化合物。

(rac)-(2S,5R)-5-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化489]



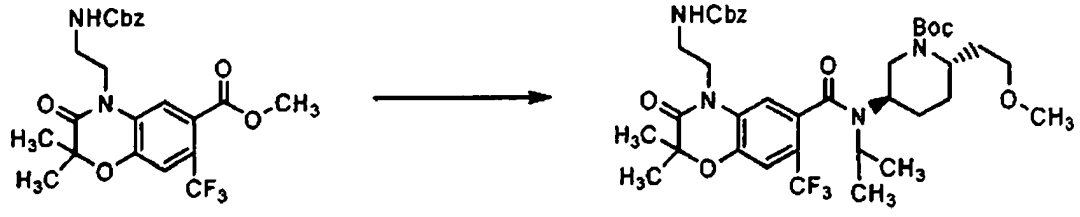
使用參考例74之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 705 (M^++1, 31%)。

參考例346

(2S,5R)-5-[{[4-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-2,2-二甲基-3-側氧基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基]羰基}(異丙基)胺基]-2-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化490]



使用參考例74之化合物，依據參考例5之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 749 (M^++1, 10%)。

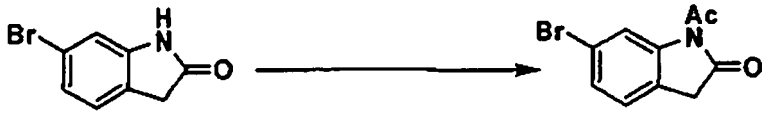
向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。依序利用水、飽和碳酸氫水溶液、食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為紅色固體之標題化合物(9.5 g)。

MS (ESI+) 228 (M^++1, 94%)。

參考例 597

1-乙醯基-6-溴-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化 744]



使用 6-溴-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，依據參考例 596 之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 254 (M^++1, 27%)。

參考例 598

1-乙醯基-6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化 745]

於冰浴冷卻下，向 1-乙醯基-6-溴-3-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(9.5 g)中添加 NaH(1.57 g)、碘甲烷(2.45 ml)、THF(70 ml)，於室溫下攪拌 2 小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過

濾、濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色結晶之標題化合物(5.2 g)。

MS (ESI+) 282 (M^++1, 34%)。

參考例599

1-乙醯基-6-溴-3,3-二乙基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化746]

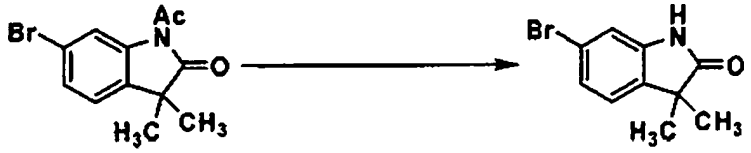
使用1-乙醯基-6-溴-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，依據參考例600之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 311 (M^++1, 35%)。

參考例600

6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化747]



向1-乙醯基-6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.2 g)中添加1 N之NaOH水溶液(11 ml)、EtOH(44 ml)並於室溫下攪拌1小時。反應後，濃縮溶劑並滴加2 N之鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯對所析出之結晶進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行

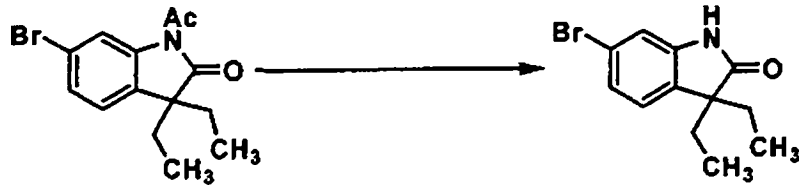
過濾、濃縮。將所獲得之殘渣(4.1 g)直接用於下一反應。

MS (ESI+) 326 (M^++1, 62%)

參考例601

6-溴-3,3-二乙基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化748]



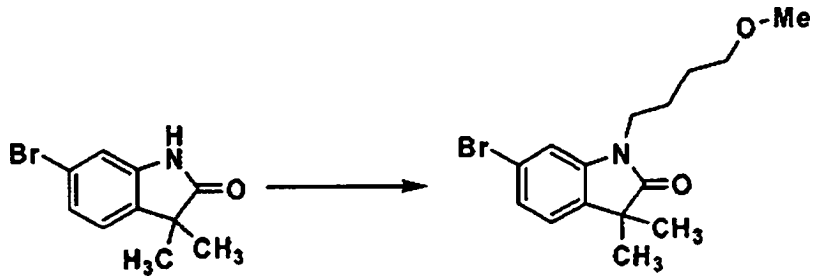
使用1-乙醯基-6-溴-3,3-二乙基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，依據參考例600之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 269 (M^++1, 35%)。

參考例602

6-溴-1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

[化749]



於冰浴冷卻下，向6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.5 g)中添加DMF(24 mL)、NaH(326 mg)並於室溫下攪拌15分鐘。接著添加4-氯甲基丁基醚(1.54 g)、碘化鉀(208 mg)並於100度下攪拌7小時。反應後，向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯溶液進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃

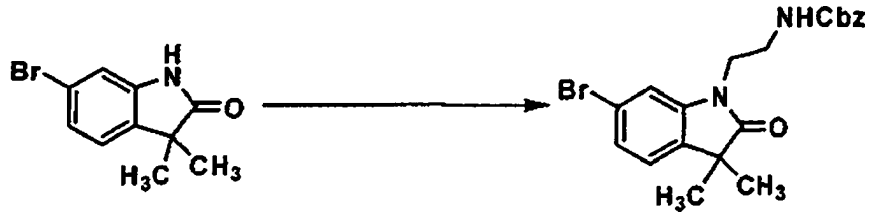
縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(1.87 g)。

MS (ESI+) 325 (M^++1, 63%)。

參考例603

[2-(6-溴-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)乙基]胺基甲酸苄酯

[化750]



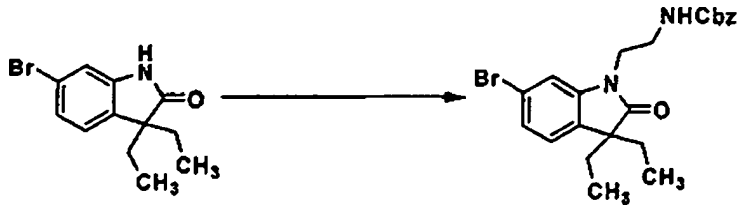
使用6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，依據參考例602之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 417 (M^++1, 24%)。

參考例604

[2-(6-溴-3,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)乙基]胺基甲酸苄酯

[化751]



使用6-溴-3,3-二乙基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，依據參考例602之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 445 (M^++1, 27%)。

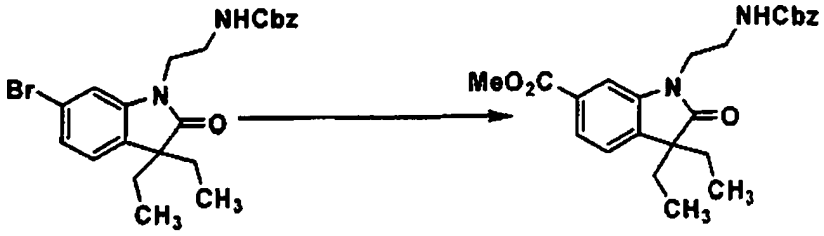
使用參考例603之化合物，依據參考例605之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 397 (M^++1, 41%)。

參考例607

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二乙基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸甲酯

[化754]



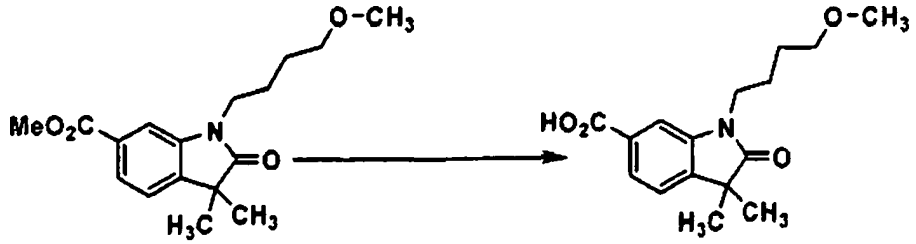
使用參考例604之化合物，依據參考例605之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 425 (M^++1, 33%)。

參考例608

1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸

[化755]



向1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸甲酯(480 mg)中添加2 N之NaOH水溶液(5 ml)、MeOH(5 ml)、THF(5 ml)並於65℃下攪拌1小時。反應後，濃縮溶劑，滴加2 N之鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯對析出之結晶

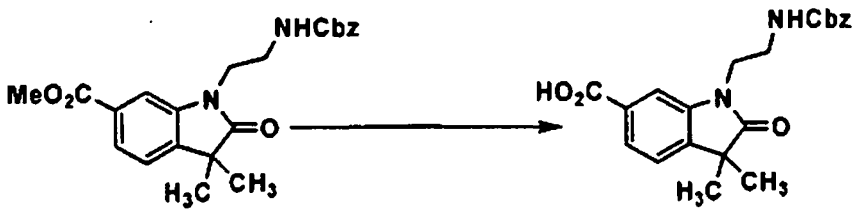
進行萃取。利用水與食鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，利用硫酸鎂進行乾燥，再進行過濾、濃縮。將所獲得之殘渣(400 mg)直接用於下一反應。

MS (ESI+) 292 (M^++1, 47%)。

參考例609

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸

[化756]



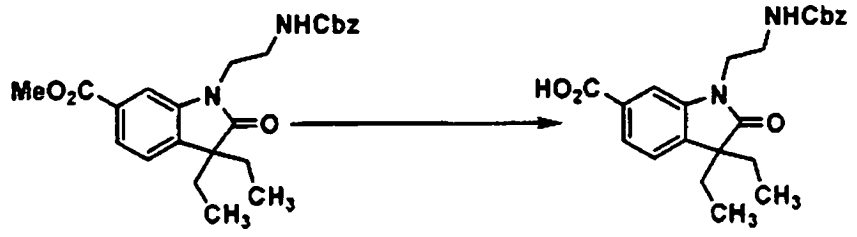
使用參考例606之化合物，依據參考例608之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 383 (M^++1, 22%)。

參考例610

1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二乙基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸

[化757]



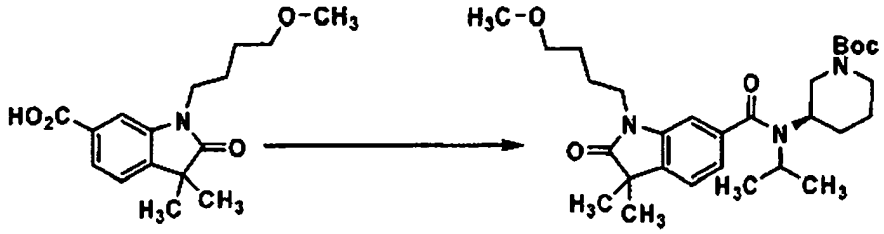
使用參考例607之化合物，依據參考例608之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 411 (M^++1, 21%)。

參考例611

(3R)-3-(異丙基{[1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化758]



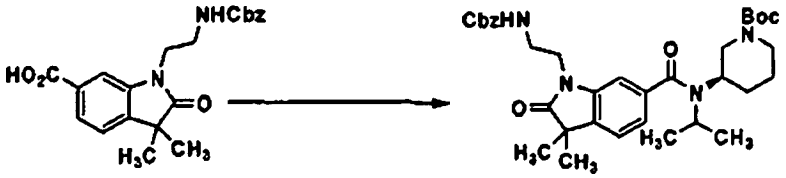
向1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基吲哚啉-6-甲酸(480 mg)中添加草醯氯(0.28 ml)、DMF(2滴)、氯仿(10 ml)並於室溫下攪拌1小時。反應完畢後，濃縮溶劑，向所獲得之殘渣中添加1-第三丁氧羰基-3R-(N-異丙基)胺基哌啶(570 mg)、三乙胺(0.44 ml)、$CHCl_3$(10 ml)並於室溫下攪拌2小時。反應後，進行濃縮並藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色液體之標題化合物(630 mg)。

MS (ESI+) 517 (M^++1, 21%)。

參考例612

(3R)-3-[{[1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化759]



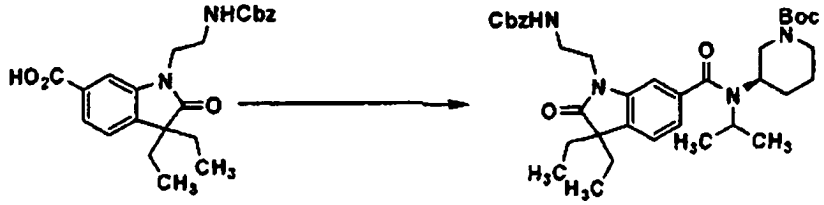
使用參考例609之化合物，依據參考例611之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 607 (M^++1, 56%)。

參考例613

(3R)-3-[{[1-(2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}乙基)-3,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化760]



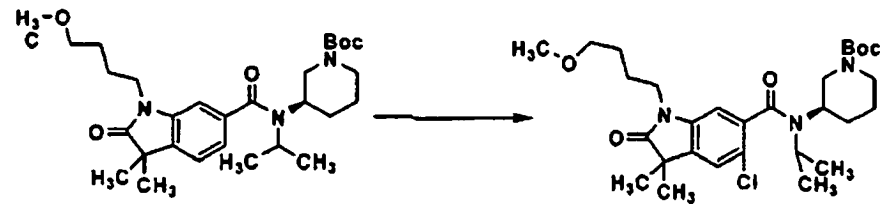
使用參考例610之化合物，依據參考例611之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 635 (M^++1, 19%)。

參考例614

(3R)-3-[{[5-氯-1-(4-甲氧基丁基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

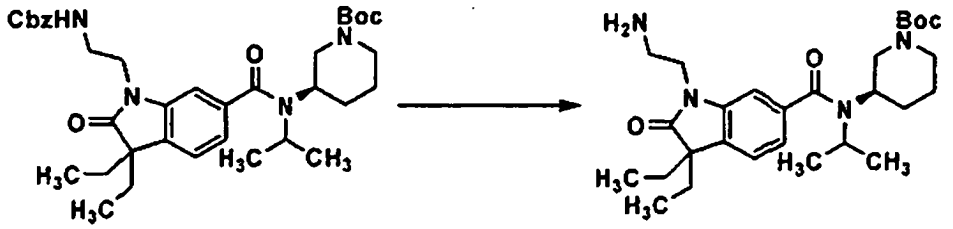
[化761]



參考例616

(3R)-3-[{[1-(2-胺基乙基)-3,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化763]



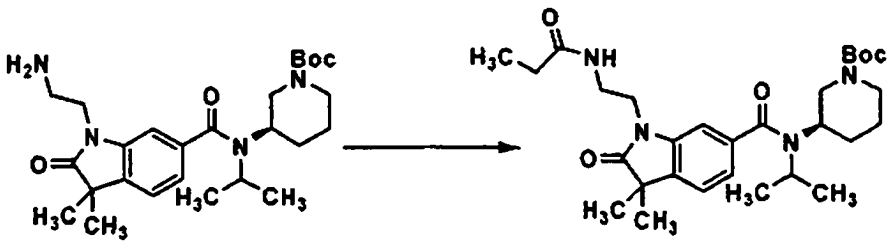
使用參考例613之化合物，依據參考例615之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 501 (M^++1, 27%)。

參考例617

(3R)-3-[({3,3-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化764]



於冰浴冷卻下，向(3R)-3-[{[1-(2-胺基乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg)中添加三乙胺(0.14 ml)、THF(3 ml)、乙醯氯(0.07 ml)並於室溫下攪拌1小時。反應

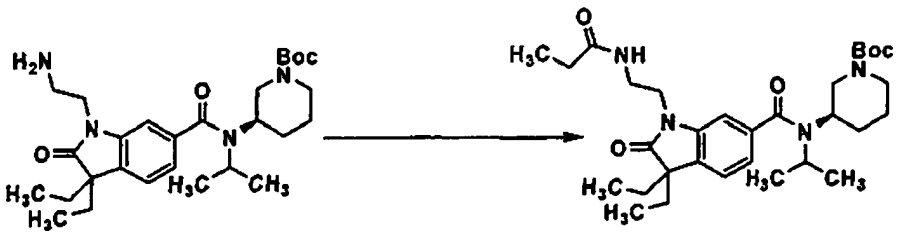
後，進行濃縮並藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色非晶質之標題化合物(190 mg)。

MS (ESI+) 529 (M^++1, 39%)。

參考例618

(3R)-3-[({3,3-二乙基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化765]



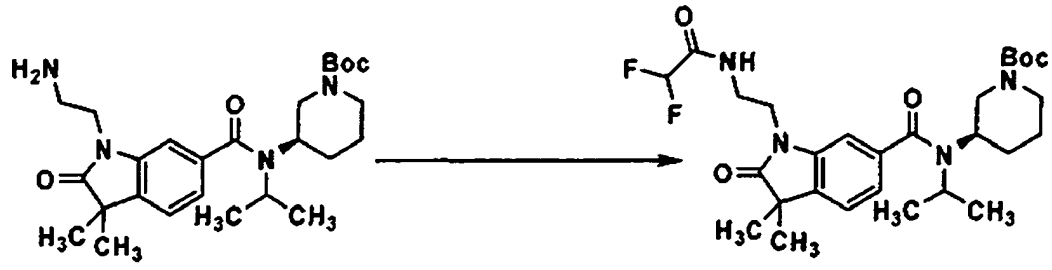
使用參考例616之化合物，依據參考例617之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 557 (M^++1, 34%)。

參考例619

(3R)-3-[[(1-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化766]



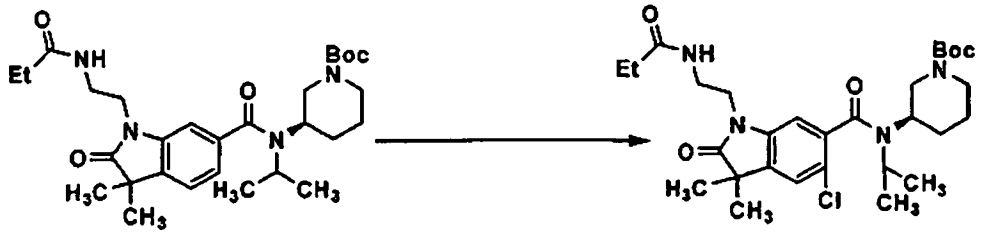
向(3R)-3-[{[1-(2-胺基乙基)-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基]羰基}(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg)中添加WSC(210 mg)、HOBt(150 mg)、三乙胺(0.30 ml)、氯仿(5 ml)、二氟乙酸(79 mg)，並於室溫下徹夜攪拌。反應完畢後，進行濃縮並藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得作為無色非晶質之標題化合物(170 mg)。

MS (ESI+) 551 (M^++1, 35%)。

參考例620

(3R)-3-[({5-氯-3,3-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化767]



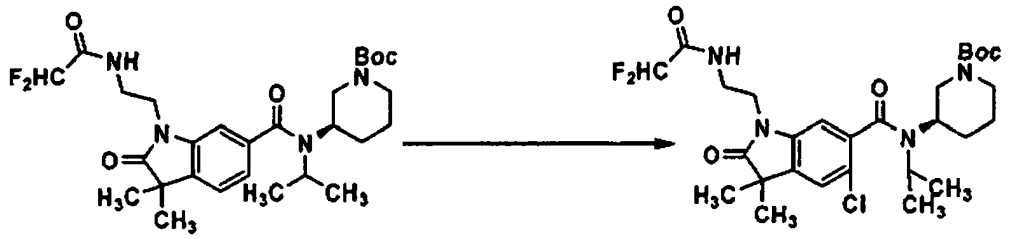
使用參考例617之化合物，依據參考例614之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 563 (M^++1, 30%)。

參考例621

(3R)-3-[[(5-氯-1-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化 768]



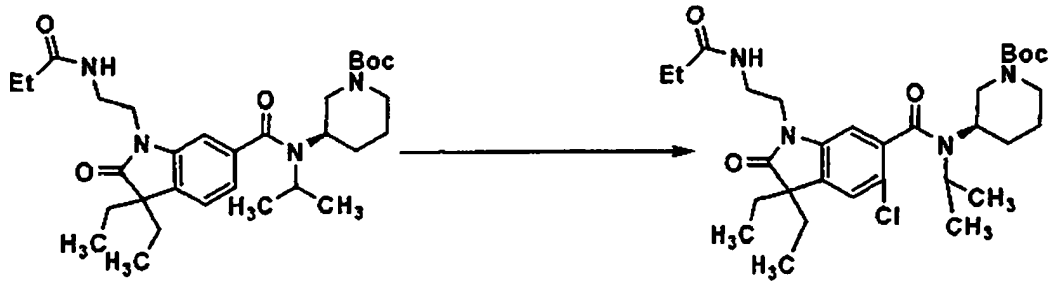
使用參考例619之化合物，依據參考例614之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 585 (M^++1, 23%)。

參考例622

(3R)-3-[({5-氯-3,3-二乙基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

[化 769]



使用參考例618之化合物，依據參考例614之合成方法獲得標題化合物。

MS (ESI+) 591 (M^++1, 13%)。

參考例623

4-氟-2-甲基-5-硝基苯甲酸

[化 770]

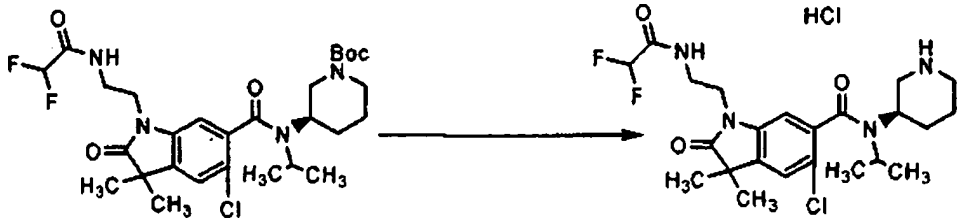
(m, 4H)。

MS (ESI+) 463 (M+1, 100%)。

實施例256

5-氯-1-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-N-異丙基-3,3-二甲基-2-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]吲哚啉-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化852]



使用(3R)-3-[[(5-氯-1-{2-[(二氟乙醯基)胺基]乙基}-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)羰基](異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據實施例1之合成方法獲得標題化合物。

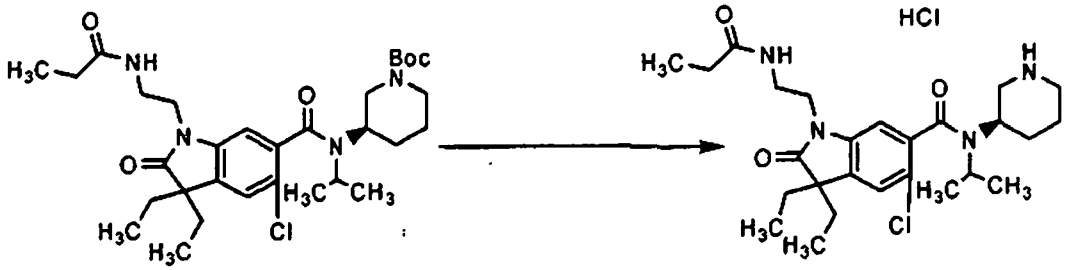
^{1}H NMR (400 MHz, OD_3OD) δ 7.61-7.49 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 5H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.88-2.61 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.26-1.01 (m, 15H)。

MS (ESI+) 487 (M+1, 100%)。

實施例257

5-氯-3,3-二乙基-N-異丙基-2-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-1-[2-(丙醯胺基)乙基]吲哚啉-6-甲醯胺 鹽酸鹽

[化853]



使用(3R)-3-[({5-氯-3,3-二乙基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據實施例1之合成方法獲得標題化合物。

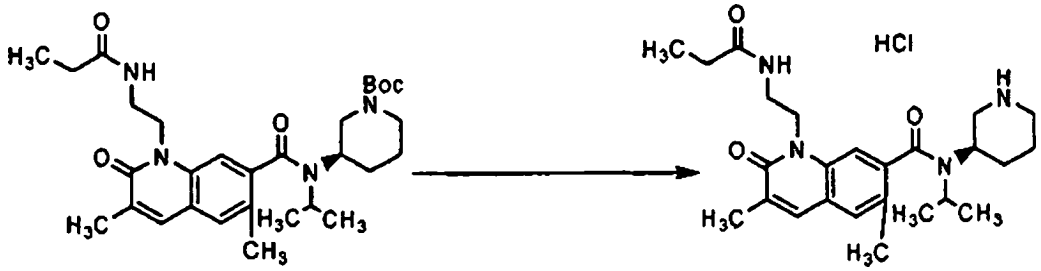
^{1}H NMR (400 MHz, OD_3OD) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.23-7.05 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 3H), 2.90-2.51 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 9H), 0.87-0.80 (m, 3H), 0.53-0.48 (m, 6H)。

MS (ESI+) 457 (M+1, 100%)。

實施例258

N-異丙基-3,6-二甲基-2-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-1,2-二氫喹啉-7-甲醯胺 鹽酸鹽

[化854]

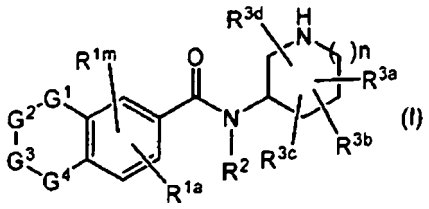


使用(3R)-3-[({3,6-二甲基-2-側氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-1,2-二氫喹啉-7-基}羰基)(異丙基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，依據實施例1之合成方法獲得標題化合物。

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物或其藥學上所容許之鹽，其係以式(I)表示：

[化857]



[式中，R^{1a}為鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{3-6}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{1-6}烷基硫基、可經取代之C_{6-10}芳基硫基、可經取代之C_{1-6}烷基磺醯基、可經取代之C_{1-6}烷氧基、可經取代之C_{3-6}環烷氧基、可經取代之C_{5-6}環烯氧基、可經取代之胺基、可經取代之胺基羰基、可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基、可經取代之C_{1-4}烷基羰基、可經取代之C_{6-10}芳基羰基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{6-10}芳基氧基、或可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基；

R^{1m}為氫原子、鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{3-6}環烷氧基；

G^1、G^2、G^3及G^4為下述(i)~(iv)中之任一項(其中，

(i) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4為$-C(R^{1x})(R^{1y})-$、$-SO_2-$、氧原子、硫原子、或不存在；

(ii) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為$-CO-$，C^3為$-N(R^{1b})-$，及G^4不存在(G^1及G^3中之R^{1b}分別獨立)；

(iii) G^1為氧原子，G^2為$-CH_2-$，G^3為氧原子，及G^4不存

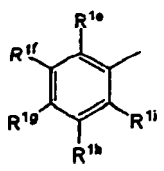
在；或

(iv) G^1為氧原子，G^2為$-CH_2-$，G^3為$-CH_2-$，及G^4為氧原子)；

R^{1b}為可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基；

R^{1c}及R^{1d}分別獨立，可相同或不同，為氫原子、鹵素原子、羥基、羧基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{3-6}環烷基、可經取代之胺基羰基、可經取代之飽和雜環基、可經取代之C_{1-6}烷氧基、可經取代之C_{3-6}環烷氧基、可經取代之胺基羰基、可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基、可經取代之C_{1-4}烷基羰基、可經取代之C_{6-10}芳基羰基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、氰基、可經取代之C_{6-10}芳基氧基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基氧基、可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基、可經取代之胺基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、可經取代之飽和雜環氧基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基、或下述式所表示之基團：

[化858]



(其中，

R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同或不同，為氫原子、鹵素原子、氰基、C_{1-4}烷基(該基團可經5員或者6員之飽和雜環氧基、C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}烷氧基取代)、或1~3個氟原子取代)、C_{1-4}烷氧基(該基團可經1~3個鹵素原子、C_{1-4}烷氧基或C_{1-6}烷基胺基羰基取代)、C_{3-6}環烷氧基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、或C_{1-6}烷基胺基羰基、羥基、或C_{1-4}烷氧基磺醯基，

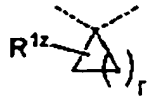
或者R^{1e}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立為氫原子，R^{1f}及R^{1g}可一起形成縮合環)，或者R^{1c}及R^{1d}可一起成為下述式所表示之基團：

[化859]

(其中，D為氧原子、硫原子、$-SO_2-$、$-NR^5-$、$-NR^5CO-$、$-NR^5SO_2-$、$-NR^5CONR^5-$、$-CH(R^6)-$、或$-CH(R^6)CH_2-$，R^5為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{1-4}烷氧基羰基、可經取代之C_{1-4}烷基磺醯基、或可經取代之C_{6-10}芳基磺醯基，R^6為氫原子、鹵素原子、可經取代之C_{1-6}烷氧基、可經取代之C_{3-6}環烷氧基、可經取代之C_{7-14}芳烷基氧基、或可經取代之胺基羰基氧基，p及q分別獨立，可相同或不同，為0、1或2)；

R^{1x}及R^{1y}分別獨立，可相同或不同，為氫原子、鹵素原子、或C_{1-4}烷基，或者R^{1x}及R^{1y}可一起成為下述式所表示之基團：

[化860]



(其中，R^{1z}為氫原子、鹵素原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，r為1、2、3或4)；

R^2為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及R^{3d}分別獨立，可相同或不同，為鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、或基團：-A-B

(其中，A為單鍵、$-(CH_2)_sO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sSO_2-$、$-(CH_2)_sCO-$、$-(CH_2)_sCOO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$、$-(CH_2)_sN(R^4)COO-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sO-CO-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$、或$-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$，

B為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{2-6}烯基、可經取代之C_{2-6}炔基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{5-6}環烯基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基(A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$、及$-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$之情形時，R^4與B亦可一起鍵結成環))，

或者R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}中之任意2個為氫原子，剩餘2個一起與雜環形成橋接環；

R^4為氫原子、可經取代之C_{1-6}烷基、可經取代之C_{3-10}環烷基、可經取代之C_{6-10}芳基、可經取代之C_{7-14}芳烷基、或可經取代之5員~10員之單環式或者多環式雜芳基；

s為0、1或2(A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$之情形時，s為0或2；A為$-(CH_2)_sCON(R^4)-$之情形時，s為1或2)；

n為0、1或2]。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中G^1、G^2、G^3及G^4為下述(i)或(ii)(其中，(i) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為-CO-，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4為$-C(R^{1x})(R^{1y})-$、$-SO_2-$、氧原子、硫原子、或不存在；或

(ii) G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為-CO-，G^3為$-N(R^{1b})-$，及G^4不存在)。

3. 如請求項1之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中G^1為$-N(R^{1b})-$，G^2為-CO-，G^3為$-C(R^{1c})(R^{1d})-$，及G^4為$-CH_2-$、$-C(CH_3)(CH_3)-$、$-SO_2-$、氧原子、或硫原子。

4. 如請求項3之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中G^4為氧原子。

5. 如請求項3之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中G^4為硫原子。

6. 如請求項3之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中G^4為$-CH_2-$。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之

鹽，其中R^{1a}係選自由

1：鹵素原子；

2：氰基；

3：C_{1-6}烷基(該基團可經

(a) 1~3個氟原子、

(b) C_{1-4}烷氧基、或

(c) C_{3-6}環烷氧基取代)；

4：C_{1-6}烷氧基(該基團可經

(a) 1~3個氟原子、或

(b) C_{3-6}環烷氧基取代)；

5：C_{3-6}環烷基；及

6：C_{3-6}環烷氧基(該基團可經

(a) 1~3個氟原子、或

(b) C_{1-4}烷氧基取代)所組成群中之1個基團。

8. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}為鹵素原子、氰基、可經1~3個氟原子取代之C_{1-6}烷基、或C_{1-6}烷氧基。

9. 如請求項8之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}為可經1~3個氟原子取代之C_{1-6}烷基。

10. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1m}為氫原子、鹵素原子、或C_{1-6}烷氧基。

11. 如請求項10之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1m}為氫原子。

12. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之

鹽，其中R^{1b}為

1：C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a)羥基、

(b) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個氟原子、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(c)氰基、

(d)三氟甲基、

(e)三氟甲氧基、

(f) C_{3-6}環烷基(可經如下者取代：1~2個氟原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基)、

(g) C_{3-6}環烷氧基、

(h)甲醯胺基、

(i) C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、

(j) N-(C_{1-4}烷基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基、

(k) C_{3-6}環烷基羰基胺基、

(l)(C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基)羰基胺基、

(m) C_{1-4}烷基硫基羰基胺基、

(n) C_{1-4}烷氧基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、

(o) N-(C_{1-4}烷氧基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基、

(p)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基氧基、

(q) C_{1-6}烷基胺基羰基(可經1~3個氟原子取代)、

(r)二(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(s) C_{3-6}環烷基胺基羰基、

(t) C_{1-6}烷基胺基羰基胺基、

(u) C_{1-6}烷基胺基硫基羰基胺基、

(v) C_{1-4}烷基羰基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(w) C_{1-4}烷基羰基氧基、

(x) C_{1-4}烷氧基羰基、

(y) C_{1-6}烷基磺醯基、

(z) C_{1-4}烷基磺醯胺基、

(aa) 5員或者6員之飽和雜環、

(ab)羧基、及

(ac) C_{1-6}烷基胺基(該烷基可經1~3個氟原子取代)所組成群中之1個基團取代)；

2：C_{2-6}烯基(該基團可經鹵素原子取代)；

3：C_{2-6}炔基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)；

4：5員~6員之雜芳基C_{1-4}烷基；或

5：C_{3-6}環烷基。

13. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)、或C_{1-4}烷氧基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基；或5員~6員之雜芳基C_{1-4}烷基。

14. 如請求項13之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-6}烷氧基取代之C_{1-6}烷基。

15. 如請求項13之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為可經C_{1-4}烷基羰基胺基(可經1~3個氟原子取代)取代之C_{1-6}烷基。

16. 如請求項13之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為

可經C_{1-4}烷氧基羰基胺基取代之C_{1-6}烷基。

17. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}為氫原子、鹵素原子、或可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基。

18. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為選自由

1：氫原子；

2：鹵素原子；

3：氰基；

4：C_{2-6}烯基(可經C_{6-10}芳基取代，其中該C_{6-10}芳基可經C_{1-4}烷氧基取代)；

5：C_{2-6}炔基(可經C_{6-10}芳基取代，其中該C_{6-10}芳基可經C_{1-4}烷氧基取代)；

6：C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a) 1~3個鹵素原子、

(b)氰基、

(c) C_{3-6}環烷基(該基團可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基取代)、

(d)羥基、

(e) C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

鹵素原子、

氰基、

C_{3-6}環烷氧基(可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基取代)、

單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基、

C_{1-6}烷基磺醯基、

胺基羰基，該胺基羰基可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代、

C_{1-4}烷基羰基、

5員~7員之環狀胺基羰基、

羥基、

C_{1-4}烷氧基、

5員或者6員之飽和雜環、或

C_{1-4}烷氧基羰基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(f) C_{3-6}環烷氧基(該基團可經C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷氧基取代)取代)、

(g) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由鹵素原子、氰基、及C_{1-4}烷氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(h)單-或者二-取代胺基(該基團可經選自由

C_{1-6}烷基、

C_{3-6}環烷基、

C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基(可經胺基羰基取代)、

C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷氧基羰基、

C_{1-4}烷基羰基、

C_{3-6}環烷基羰基(可經C_{1-4}烷基磺醯胺基取代)、

5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基(可經C_{1-4}烷基取

代)、

5員或者6員之飽和雜環羰基、

5員或者6員之飽和雜環氧基羰基、

5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基羰基、及

C_{1-4}烷基磺醯基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(i) 5員~7員之環狀胺基(可經選自由C_{1-4}烷基、C_{7-14}芳烷基、及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)、

(j)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(k) 4員~7員之環狀胺基羰基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(l)單-或者二-取代胺基羰基氧基(該胺基可經選自由

C_{1-6}烷基(可經5員或者6員之飽和雜環取代)、

C_{3-6}環烷基(可經羥基取代)、及

5員或者6員之飽和雜環所組成之群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(m) 5員~7員之環狀胺基羰基氧基(可經1~2個氟原子取代)、

(n) 5員~7員之環狀胺基羰基C_{1-4}烷氧基、

(o)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基C_{1-4}烷氧基、

(p) 5員或者6員之飽和雜環(可經選自由C_{1-4}烷基及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之基團取代)、

(q) 5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(r) 5員或者6員之飽和雜環氧基(可經選自由C_{1-4}烷基及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(s)單-或者二-C_{1-4}烷基胺基磺醯基、

(t)羧基、

(u) C_{1-4}烷氧基羰基、

(v) C_{6-10}芳基羰基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)、

(w) C_{1-4}烷氧基羰基胺基、

(x) C_{6-10}芳基氧基羰基胺基(可經鹵素原子取代)、

(y) 5員或者6員之單環式芳基氧基羰基胺基、及

(z) N-(C_{1-4}烷基胺基羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)；

7：C_{3-10}環烷基(該基團可經

(a)鹵素原子、

(b)羥基、或

(c) C_{1-4}烷氧基取代)；

8：C_{7-14}芳烷基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b)氰基、

(c)羥基、

(d) C_{1-4}烷氧基、及

(e)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)；

9：C_{1-6}烷氧基(該基團可經

(a) C_{1-4}烷氧基羰基胺基、

(b) N-(C_{1-6}烷基磺醯基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、

(c)單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基、或

(d) 5員~7員之環狀胺基羰基取代)；

10：C_{3-6}環烷氧基；

11：C_{7-14}芳烷基氧基(可經C_{1-4}烷氧基取代)；

12：單-或者二-取代胺基羰基(該胺基可經C_{1-6}烷基取代，其中該C_{1-6}烷基取代可經5員或者6員之飽和雜環取代)；

13：5員~7員之環狀胺基羰基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b) C_{1-4}烷氧基、及

(c)可經鹵素原子取代之C_{6-10}芳基所組成群中的基團取代)；

14：飽和雜環基(該基團可經選自由

(a) C_{1-4}烷基、

(b)可經1~3個鹵素原子取代之C_{6-10}芳基、及

(c)側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)；

15：飽和雜環氧基(該基團可經C_{1-4}烷氧基羰基、或C_{1-4}烷基羰基取代)；

16：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b)可經1~3個氟原子取代之C_{1-4}烷基、及

(c) C_{1-4}烷氧基(可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基取代)所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)；

17：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基；

18：胺基(該胺基可經

(a) C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基(可經胺基羰基取代)、

(b) C_{1-4}烷基羰基(可經C_{1-4}烷氧基取代)、

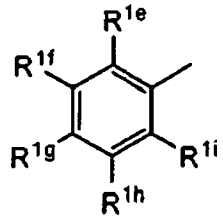
(c) C_{3-6}環烷基羰基(可經C_{1-4}烷基磺醯胺基取代)、或

(d) 5員或者6員之飽和雜環氧基羰基取代)；

19：羥基、及

20：下述式所表示之基團：

[化861]



所組成群中的1個基團。

19. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為選自由

1：氫原子；

2：鹵素原子；

3：C_{1-6}烷基(該基團可經

(a) 1~3個鹵素原子、

(b)羥基、

(c) C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

羥基、

C_{1-4}烷氧基、

5員或者6員之飽和雜環、及

C_{1-4}烷氧基羰基所組成群中的1~2個基團取代)、

(d) C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由氰基及C_{1-4}烷氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(e) C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、

(f)(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)胺基羰基氧基、或

(g) 5員~7員環狀胺基羰基氧基取代)；

4：胺基羰基；

5：單-或者二-(C_{1-6}烷基)胺基羰基；

6：N-(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基羰基；

7：5員~7員之環狀胺基羰基；

8：可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{7-14}芳烷基；

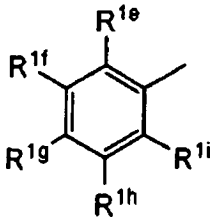
9：5員或者6員之飽和雜環基；

10：C_{3-6}環烷基；

11：C_{3-6}環烷氧基；及

12：下述式所表示之基團：

[化862]



所組成群中的1個基團。

20. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為可經選自由

1：鹵素原子、

2：羥基、

3：C_{1-4}烷氧基(該基團可經選自由

(a)羥基、

(b) C_{1-4}烷氧基、

(c) 5員或者6員之飽和雜環、及

(d) C_{1-4}烷氧基羰基所組成群中之1~2個基團取代)、

4：C_{6-10}芳基氧基(該基團可經選自由氰基及C_{1-4}烷氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

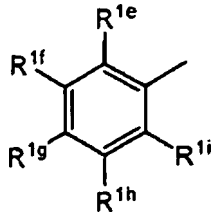
5：C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、

6：(5員或者6員之飽和雜環C_{1-4}烷基)胺基羰基氧基、及

7：5員~7員環狀胺基羰基氧基所組成群中的1個基團取代之C_{1-6}烷基。

21. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1d}為下述式所表示之基團：

[化863]



。

22. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同亦可不同，係

1：氫原子、

2：鹵素原子、

3：氰基、

4：C_{1-4}烷基(該基團可經

(a) 5員或者6員之飽和雜環氧基、

(b) C_{1-4}烷氧基(可經C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}環烷氧基取代)、或

(c)1~3個氟原子取代)、

5：C_{1-4}烷氧基(該基團可經

(a)鹵素原子、

(b) C_{1-4}烷氧基、或

(c) C_{1-6}烷基胺基羰基取代)、

6：C_{3-6}環烷氧基(該基團可經C_{1-4}烷氧基取代)、

7：C_{1-6}烷基胺基羰基、

8：羥基、或

9：C_{1-4}烷氧基磺醯基。

23. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同亦

可不同，係選自由氫原子、鹵素原子、氰基、可經1~3個氟原子取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羥基、及C_{1-4}烷氧基磺醯基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團。

24. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}及R^{1i}分別獨立，可相同亦可不同，係氫原子、鹵素原子、或C_{1-4}烷氧基。

25. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}及R^{1d}一起成為下述式所表示之基團

[化864]

。

26. 如請求項25之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^5為氫原子、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷基磺醯基、或C_{6-10}芳基磺醯基。

27. 如請求項25之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^6為氫原子、可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷氧基、可經選自由氟原子及氰基所組成群中的1~3個基團取代之C_{7-14}芳烷基氧基、或可經單-或者二-(C_{1-6}烷基)取代之胺基羰基氧基。

28. 如請求項25之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中D、p及q係

(i) D為氧原子，p及q相同，為2；

(ii) D為$-CH_2-$，p及q相同，為1或2；或

(iii) D為$-CH_2CH_2-$，p及q相同，為0或1。

29. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^2為選自由可經C_{3-6}環烷基取代之C_{1-6}烷基(該C_{1-6}烷基可經1~3個鹵素原子取代，該C_{3-6}環烷基可經鹵素原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)；可經鹵素原子或C_{1-4}烷基取代之C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基；及可經鹵素原子取代之C_{7-10}芳烷基所組成群中的1個基團。

30. 如請求項29之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^2為C_{1-6}烷基。

31. 如請求項30之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^2為異丙基。

32. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}分別獨立為基團：-A-B(其中，A為單鍵、$-(CH_2)_sO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sCOO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)CO-$、$-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$、$-(CH_2)_sN(R^4)COO-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、或$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$，

B為

1：氫原子；

2：C_{1-6}烷基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b) C_{3-6}環烷基(該基團可經選自由鹵素原子、羥基、C_{1-4}烷氧基及C_{3-6}環烷基羰基胺基所組成群中的相同種類或不同種類之1~2個基團取代)、

(c)羥基、

(d) C_{1-4}烷氧基、

(e)羧基、

(f) C_{1-4}烷氧基羰基、

(g)飽和雜環(該環可經選自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基胺基、及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

(h)胺基羰基(胺基可經C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、或C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基取代)、及

(i) 5員~7員之環狀胺基(該基團可經選自由可經鹵素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基取代之C_6芳基，可經1~3個鹵素原子取代之C_6芳基氧基及側氧基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)；

3：C_{2-6}烯基(該基團可經

(a)氟原子、或

(b) C_{1-6}烷基取代)；

4：C_{3-10}環烷基(該基團可經

(a)鹵素原子、

(b)可經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基、

(c)羥基、或

(d) C_{1-4}烷氧基取代)；

5：C_6芳基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b) C_{1-4}烷基(該C_{1-4}烷基可經選自由

5員~7員之環狀胺基(可經C_6芳基取代，其中該C_6芳基可經1~3個鹵素原子取代)、

單-C_{1-6}烷基胺基(該C_{1-6}烷基可經C_6芳基氧基取代，其中該C_6芳基氧基可經1~3個鹵素原子取代)、

5員或者6員之飽和雜環胺基(該飽和雜環可經C_6芳基取代)、

5員或者6員之飽和雜環氧基(該飽和雜環可經C_6芳基或5員~10員之單環式或者多環式雜芳基取代)、

C_6芳基氧基(可經選自由鹵素原子及C_{1-4}烷基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)、

C_{1-4}烷氧基、及

C_{3-6}環烷氧基所組成群中的1個基團取代)、

(c) C_{1-4}烷氧基(該C_{1-4}烷氧基可經選自由

C_{1-4}烷氧基、

C_6芳基氧基(可經C_{1-4}烷基或1~3個鹵素原子取代)、

C_{3-6}環烷基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

苯基胺基(該苯基可經1~3個鹵素原子取代)、及

C_{7-10}芳烷基氧基(可經1~3個鹵素原子取代)所組成之群中的1個基團取代)、

(d) C_6芳基氧基(該基團可經選自由

鹵素原子、

氰基、

C_{1-4}烷基、及

C_{1-4}烷氧基所組成群中的1~3個基團取代)、

(e) C_{7-10}芳烷基氧基(可經選自由鹵素原子及C_{1-4}烷氧基所組成群中的1~3個基團取代)、

(f) 5員~7員之環狀胺基(該環可經

(C_{1-6}烷基)(苯基羰基)胺基、或

C_6芳基氧基(可經選自由鹵素原子及可經羥基取代之C_{1-4}烷基所組成群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)取代)、

(g) 5員或者6員之飽和雜環氧基(該環可經

可經1~3個鹵素原子取代之C_6芳基、

5員~10員之單環式或者多環式雜芳基、

5員或者6員之飽和雜環羰基、或

側氧基取代)、

(h) 5員或者6員之單環式雜芳基氧基(可經C_{1-4}烷基取代)、

(i) 5員~7員之環狀胺基羰基(可經C_6芳基氧基取代，其中該C_6芳基氧基可經1~3個鹵素原子取代)、

(j) 5員~7員環狀胺基羰基氧基(可經C_6芳基取代)、及

(k) C_6芳基所組成群中的相同種類或不同種類之1~4個基團取代)；

6：C_{7-14}芳烷基(該基團可經選自由

(a)鹵素原子、

(b)氰基、

(c) C_{1-4}烷基、

(d)羥基、

(e) C_{1-4}烷氧基(可經1~3個氟原子取代)、

(f) C_{3-6}環烷氧基(可經1~2個鹵素原子取代)、

(g) C_{1-4}烷氧基羰基、

(h)胺基羰基、

(i) C_{6-10}芳基(可經1~3個鹵素原子取代)及

(j) C_{1-4}烷基磺醯基所組成之群中的相同種類或不同種類之1~3個基團取代)；

7：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基(該基團可經鹵素原子取代)；及

8：5員~10員之單環式或者多環式雜芳基C_{1-4}烷基(該基團可經鹵素原子、或C_{1-4}烷基(可經1~3個氟原子取代)取代)所組成群中的1個基團(其中，A為$-(CH_2)_sN(R^4)-$、$-(CH_2)_sOCON(R^4)-$、$-(CH_2)_sCON(R^4)-$、及$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$之情形時，R^4與B亦可一起鍵結成環))。

33. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^4為氫原子、可經1~3個鹵素原子或C_{1-6}環烷基取代之C_{1-6}烷基、可經1~2個鹵素原子取代之C_{3-6}環烷基、或C_7芳烷基。

34. 如請求項33之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^4為可經1~3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基、或C_{3-6}環烷基。

35. 如請求項34之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^4為C_{3-6}環烷基。

36. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}均為基團：-A-B(其中，A為

單鍵，B為氫原子)。

37. 如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中n為1。

38. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至37中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

39. 一種腎素抑制劑，其含有如請求項1至37中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

40. 一種高血壓症之治療劑，其含有如請求項1至請求項37中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。