200821319

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：P6127264

※ 申請日期：P6.7.26

※IPC 分類：C07D 498/02 (2006.01)
C07D 413/02 (2006.01)
C07D 491/02 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

肉桂醯胺化合物之前藥

PRODRUG OF CINNAMIDE COMPOUND

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

衛材 R&D 企管股份有限公司 / EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

吉松賢太郎 / YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國東京都文京區小石川四丁目 6 番 10 號

6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO, JAPAN

國　籍：（中文/英文）

日本 / JAPAN

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 木村禎治 / KIMURA, TEIJI
2. 川野弘毅 / KAWANO, KOKI
3. 北澤則孝 / KITAZAWA, NORITAKA
4. 佐藤信明 / SATO, NOBUAKI
5. 金子敏彥 / KANEKO, TOSHIHIKO
6. 伊藤康一 / ITO, KOICHI
7. 高石守 / TAKAISHI, MAMORU
8. 櫛田郁雄 / KUSHIDA, IKUO

國　籍：（中文/英文）

1.~8. 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：。

☑ 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、　2006/07/28、　2006-206007
2. 美國、　2006/07/28、　60/820,761
3. 日本、　2006/12/08、　2006-331274
4. 美國、　2006/12/08、　60/869,259

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

本發明係有關於對以阿茲海默症為代表之起因於類澱粉β(amyloid β，以下稱為Aβ)之疾病的治療上有用，且適於口服及非口服投予之新穎的肉桂醯胺化合物之前藥及將其作為有效成分之藥劑。更詳細而言，本發明係有關於藉由將肉桂醯胺化合物分子之咪唑部分進行四級鹽化，以提高肉桂醯胺化合物之對水的溶解度之新穎的肉桂醯胺化合物之前藥或是其藥理學上所容許的鹽以及將其等作為有效成分之藥劑。

【先前技術】

背景技術

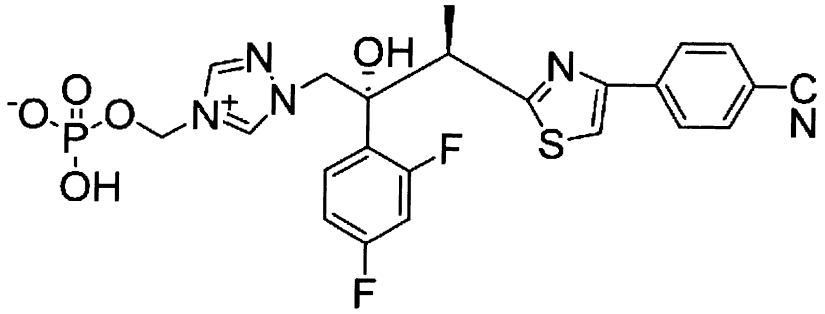
身為類澱粉前驅物蛋白(以下稱為APP)代謝產物之Aβ蛋白係被認為與神經細胞的變性、脫落、以及癡呆症狀的發生有很大的關係。Aβ蛋白之主成分為以40個胺基酸所組成的Aβ40與C端增加2個胺基酸的Aβ42。該等Aβ40及42係高凝聚性，而為老人斑的主要構成成分，再者，已知於家族性阿茲海默症中所見到的APP及早老素(presenilin)基因的突變會使得該等Aβ40及42增加。據此，可期待將能抑制自APP產生Aβ40及42之化合物，作為以阿茲海默症為代表之起因於Aβ之疾病的治療劑或是預防劑。本發明人係發現了可作為具有優異藥效的抑制Aβ40及42產生之非胜肽性化合物的肉桂醯胺化合物(例如，專利文獻1)。

一般而言，化合物作為藥劑之有用性會有因其低水溶

性而受到限制的情形。例如，為人所熟知的，作為抗真菌劑而有名的唑系化合物係因其對水之低溶解度而阻礙的非口服投予劑型的開發。

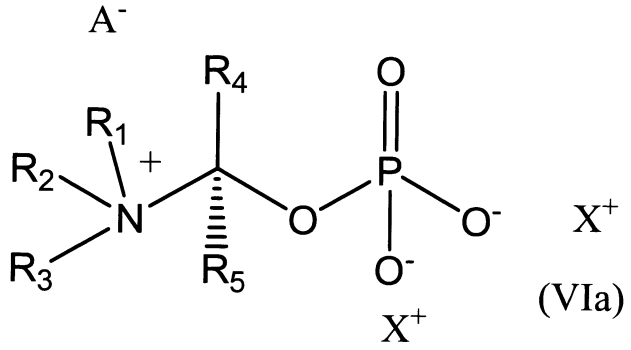
應對處理此問題之方法，可例如專利文獻2所揭示者，據其記載係將膦醯氧甲基結合至唑抗真菌劑之唑部分，而藉此增加其水溶性。以下列式所表示的依據相同的膦醯氧甲基或其衍生物而得之前藥係被記載於非專利文獻1中。

【化1】



再者，堪薩斯大學Stella Valentino教授等人係於專利文獻3(申請專利範圍第48頁第3行－第48頁第10行)中揭示了以式(VIa)

【化2】



(VIa)

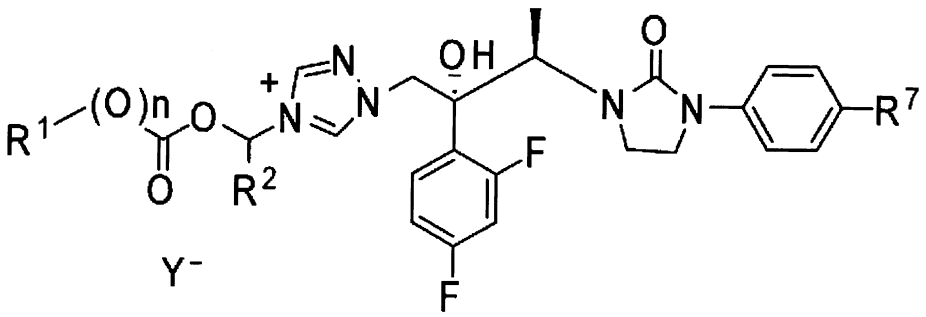
[於式中，R^1、R^2及R^3係含有母化合物之三級胺或是二級胺的取代基，R^4及R^5係有機或是無機殘基]所表示的化合物。

該化合物係通常被記載具有跟隨著第四級胺中心的外部陰離子(A)與跟隨著磷酸鹽雙重陰離子電荷的外部陽離子(說明書第18頁、第28行－24頁11行目)。其中，第四級胺被分類在芳香族系之醫藥化合物係示例於說明書第22頁第1行－23頁第3行中。例如有示例了包含有咪唑基的咪康唑(miconazole)等。

然而，所列舉的化合物中或是實施例之化合物皆沒有任何有關於本發明特徵之包含有咪唑基之肉桂醯胺衍生物之教示，亦沒有明示或暗示本發明化合物。

除此之外，於專利文獻4中記載有作為抗真菌性化合物之前藥，例如下列式之化合物。

【化3】



[於式中，R^1表示烷基等；R^2表示氫原子、烷基等；R^7表示三唑基、四唑基等]

如前所述，雖有作為四級銨鹽型前藥之唑系抗真菌劑之報告，但尚未知曉有與肉桂醯胺化合物構造外觀共通的苯基咪唑衍生物之四級鹽型前藥。

【專利文獻1】國際公開第WO2005／115990號小冊

【專利文獻2】美國專利第6235728號公報

【專利文獻3】國際公開第WO99／33846號小冊

【專利文獻4】國際公開第WO98／43970號小冊

【非專利文獻1】Yasutsugu Ueda，其他21名，Phosphonomethyl Prodrugs of the Broad Spectrum antifungal Azole，Ravuconazole：Synthesis and Biological Properties，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13(2003) 3669－3672

【發明內容】

發明所欲解決之課題

如前述一般，抑制自APP產生Aβ40及42之肉桂醯胺化合物，係被期待作為以阿茲海默症為代表之起因於Aβ的疾病之治療劑或是預防劑。而尋求將肉桂醯胺化合物之對水的溶解度提升，而更加提高肉桂醯胺化合物作為藥劑的有用性之前藥。

因此，本發明之課題即在於提供一種經提高肉桂醯胺化合物之對水的溶解度，並更加提高肉桂醯胺化合物作為藥劑的有用性之肉桂醯胺化合物的前藥及將其作為有效成分之藥劑。

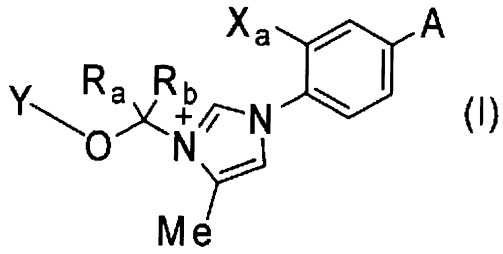
解決課題之方法

本發明人全力地研究，而發現肉桂醯胺化合物之水溶性係可藉由將其分子之咪唑部分進行四級鹽化以大幅改善，而完成了本發明。

亦即，本發明係有關於以

式(I)

【化4】



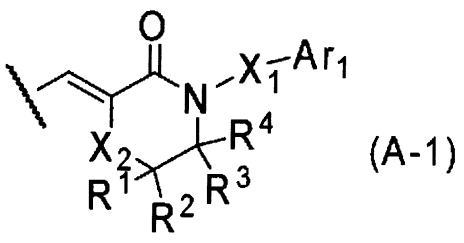
(I)

[於式中，R_a及R_b係相同或相異地表示氫原子或C1－6烷基、X_a表示甲氧基或是氟原子；

Y表示－CO－$(O)_n$－R_c・M_a^-(於式中，R_c表示可被選自於取代基群A1之相同或相異的1至5之取代基所取代之C1－6烷基、6至14員芳香烴環基、5至14員芳香族雜環基、6至14員非芳香烴環基或是5至14員非芳香族雜環基；n表示0或1；M_a^-表示陰離子)、－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-(於式中，R_d表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3之取代基所取代之C1－6烷基；M_a^-係具有前述之意義)、－P(＝O)$(OH)_2$・M_a^-(於式中，M_a^-係具有前述之意義)、－P(＝O)(－O^-)(OH)或是－P(＝O)(－O^-)(－$O^-M_b^+$)(於式中，M_b^+表示陽離子)；

A表示式(A－1)

【化5】



(A-1)

[於式中，

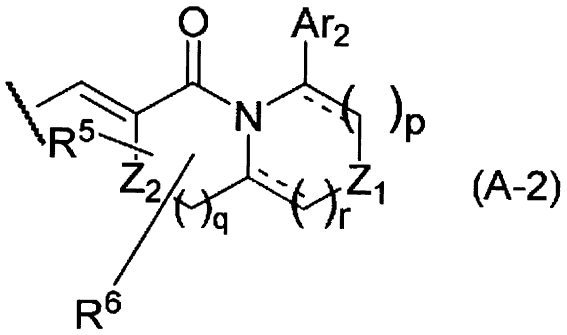
(a)R^1、R^2、R^3及R^4係相同或相異地表示氫原子或是C1－6烷基；X_1表示C1－6伸烷基(該C1－6伸烷基係可被1至3個羥基或是C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個羥基所取代)所取代)；X_2表示氧原子或是伸甲基(該伸甲基係可被1或2個C1－6烷基所取代)；

Ar_1表示－X_{1-a}－Ar_{1-a}(於式中，Ar_{1-a}表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基；X_{1-a}表示單鍵或氧原子)；或

(b)R^1、R^2、R^3、R^4及X_2係具有前述之意義，且Ar_1－X_1－表示苯環(該苯環係可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代)所縮合之C3－8環烷基(該C3－8環烷基之1個伸甲基係可被氧原子所取代)]

或是式(A－2)

【化6】



(A-2)

[於式中，

表示單鍵或是雙鍵；Ar_2表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基；R^5及R^6表示相同或相異地表示選自於取代基群A2之基團；Z_1及Z_2表示相同或相異地表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1或2個取代基所取代之伸甲基或伸乙烯基、氧原子或者是可被C1－6烷基或C1－6醯基所取代的亞胺基；p、q及r相同或相異地表示0至2之整數]]所表示的化合物或藥理學上所容許的鹽；

取代基群A1：(1)羥基、(2)氰基、(3)C3－8環烷氧基、(4)C1－6烷氧基(該C1－6烷氧基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(5)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基、(6)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺甲醯基、(7)羧基、(8)吡啶基及(9)糖殘基。

取代基群A2：(1)鹵素原子、(2)羥基、(3)氰基、(4)C3－8環烷基、(5)C3－8環烷氧基、(6)C1－6烷基(該C1－6烷基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基、C1－6烷氧基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(7)C1－6烷氧基(該C1－6烷氧基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(8)可被1或2個C1－6

烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基及(9)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺甲醯基。

2)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_a表示甲氧基；

3)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_a表示氟原子；

4)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Y表示$-P(=O)(OH)_2 \cdot M_a^-$(於式中，M_a^-表示陰離子)、$-P(=O)(-O^-)(OH)$或是$-P(=O)(-O^-)(-O^-M_b^+)$(於式中，M_b^+表示陽離子)；

5)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_1表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基；

6)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_1表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之苯基或是吡啶基；

7)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_1表示苯基或吡啶基，或是表示被1至3個鹵素原子所取代之苯基或吡啶基；

8)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_1表示$=CH-CH(OH)-R^7$(於式中，R^7表示C1－6烷基)；

9)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中

X_2表示伸甲基；

10)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_2表示氧原子；

11)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1及Z_2係相同或相異地表示可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代之伸甲基或氧原子；R^5及R^6係相同或相異地表示C1－6烷基、鹵素原子或是氫原子；

12)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1及Z_2係相同或相異地表示伸甲基(該伸甲基係可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；且p、q及r表示1；

13)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1及Z_2係相同或相異地表示伸甲基(該伸甲基係可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；p及q表示1；且r表示0；

14)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1表示伸甲基(該伸甲基係可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；Z_2表示氧原子；且p、q及r表示1；

15)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1表示氧原子；Z_2表示伸甲基(該伸甲基係可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；且p、q及r表示1；

16)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1、Z_2表示氧原子；p、q及r表示1；

17)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_2表示被1至3個鹵素原子所取代之苯基；

18)前述11)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_2表示被2或是3個鹵素原子所取代之苯基；

19)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中R^5及R^6係相同或相異地表示1或2個C1－6烷基、鹵素原子或是氫原子；

20)前述1)所記載之化合物或藥理學上所容許的鹽，係選自於下列之群：

1)3－{4－{1－{[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

2)1－乙醯氧甲基－3－{4－{1－[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－3H－咪唑－1－鎓　碘化物、

3)3－{4－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

4)3－[2－氟－4－[(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基]苯基]－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

5)3－{2－甲氧基－4－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸

鹽、

6)3－{4－{(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓氯化物、

7)3－{4－{[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啡－(6E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

8)3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－氟苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

9)3－{2－甲氧基－4－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫喹啡－(3E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

10)3－{2－甲氧基－4－[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁啡－(7E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

11)3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基]－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

12)3－{4－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基亞六氫喹啉－(3E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

13)3－{2－甲氧基－4－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁啉并[3,4－c][1.4]噁啉－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

14)3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁啉并[3,4－c][1,4]噁啉－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

15)3－{2－甲氧基－4－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁啉－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

16)3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁啉并[3,4－c][1,4]噁啉－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、及

17)3－{4－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁啉并[3,4－c][1,4]噁啉－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽；

21)前述1)所記載之化合物，係選自於下列之群：

1)磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

2)磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

3)磷酸氫1－{2－氟－4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

4)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－6(5H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

5)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯　、

6)磷酸氫1－(4－{(E)－[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啉－6(5H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

7)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－氟苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

8)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)六氫－2H－亞喹啉－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

9)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(4R、9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁啡－7(6H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

10)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

11)磷酸氫1－(4－{(E)－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基六氫－2H－亞喹啉－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

12)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞[1,4]噁啡并[3,4－c][1,4]噁啡－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

13)磷酸氫1－(4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基四氫－1H－亞[1,4]噁啡并[3,4－c][1,4]噁啡－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

14)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(Z)－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞

吡咯并[2,1－c][1,4]噚呯－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

15)磷酸氫1－(4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基四氫－1H－亞[1,4]噚呯并[3,4－c][1,4]噚呯－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、及

16)磷酸氫　1－(4－{(Z)－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞[1,4]噚呯并[3,4－c][1,4]噚呯－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯；

22)一種藥劑，係以前述1)至21)任一項中所記載之化合物或是其藥理學上所容許的鹽作為有效成分；

23)前述22)之藥劑，係起因於類澱粉β的疾病之預防劑或是治療劑；及

24)前述23)所記載之藥劑，其中該起因於類澱粉β的疾病係阿茲海默症、老年癡呆症、唐氏症候群或是類澱粉變性症。

發明之效果

本發明通式(I)之化合物或藥理學上所容許的鹽，係一種藉由將肉桂醯胺化合物分子的咪唑部分進行四級鹽化，以提升肉桂醯胺化合物之對水的溶解度，而更為提高肉桂醯胺化合物作為藥劑之有用性的肉桂醯胺化合物之前藥，且為一種於活體外(in　vitro)及活體內(in　vivo)可轉變成活性成分之肉桂醯胺化合物的化合物，並且是一種作為起

因於Aβ起因的疾病之預防劑或是治療劑極為有用的文獻未收錄記載之新穎的化合物。

以下說明於本案說明書中所記載的記號、用語等之意義，以詳細地說明本發明。

於本案說明書中，化合物之結構式雖為方便起見而有表示固定的異構物，但本發明係包括化合物構造上所產生之所有的幾何異構物、基於不對稱碳之光學異構物、立體異構物、互變異構物等之異構物及異構物混合物，而不限定在為了方便之化學式所記載者，且可為任一異構物或是混合物。是以，雖可於分子內具有不對稱碳原子而存在有光學活性體及外消旋體，但於本發明中並無限定而可含有任一者。再者，雖亦存在有結晶多型性，但同樣地，並無限定地可為單一結晶形或是其等之混合物之任一者，或亦可為非晶質物，除了無水物之外亦可為溶劑合物。

於本說明書中、「起因於Aβ的疾病」係涉及阿茲海默症(例如，Klein WL，其他7名，受阿茲海默症侵襲之腦：寡聚性Aβ配位體（ADDLs）建議可逆性記憶喪失的分子基礎(Alzheimer' s disease－affected brain： Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss)，Proceeding National Academy of Science USA，2003，Sep 2，100(18)，p.10417－10422； Nitsch RM，其他16名，抗β-澱粉樣蛋白質之抗體舒緩阿茲海默症之認知力退化(Antibodies against β－amyloid slow

cognitive decline in Alzheimer' s disease)，Neuron，2003，May 22，38(4)，p.547－554： Jarrett JT，其他2名，β-澱粉樣蛋白質之羧基端為澱粉樣蛋白質形成之萌發的重要因素：阿茲海默症之病源的寓意(The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation : Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease)，Biochemistry，1993，May 11，32(18)，p.4693－4697； Glenner GG，其他1名，阿茲海默症：新穎之腦血管澱粉樣蛋白質的純化及特徵化之最初報告(Alzheimer' s disease ; initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein)，Biochemical and biophysical research communications，1984，May 16，120(3)，p.885－890； Masters CL，其他6名，阿茲海默症及唐氏症候群候群之澱粉樣蛋白質斑核心蛋白質(Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome)，Proceeding National Academy of Science USA，1985，June，82(12)，p.4245－4249； Gouras GK，其他11名，人類腦部中神經細胞內的Aβ42的積聚作用(Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain)，American journal of pathology，2000，Jan，156(1)，p.15－20； Scheuner D，其他20名，類似阿茲海默症之老人斑徵狀之分泌的澱粉樣蛋白質在活體內

藉由與家族性阿茲海默症有關聯的早老素1及2及APP突變而增加(Secreted amyloid β－protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer' s disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer' s disease)，Nature Medicine，1996，Aug，2(8)，p.864－870； Forman MS，其他4名，瑞典人之突變澱粉樣前驅物蛋白質對神經元及非神經元細胞之β-澱粉樣蛋白質的積聚及分泌的差別影響(Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β－amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells)，The journal of biological chemistry，1997，Dec 19，272(51)，p.32247－32253參照)、老年癡呆症(例如，參照Blass JP，腦部代謝及腦部疾病：代謝性缺乏為阿茲海默症之最接近病因？(Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia？) Journal of Neuroscience Research，2001，Dec 1，66(5)，p.851－856)、額顳葉型失智症(例如，參照)Evin G，其他11名，與額顳葉型失智症有關聯之早老素-1之替代性轉錄物(Alternative transcripts of presenilin － 1 associated with frontotemporal dementia)，Neuroreport，2002，Apr 16，13(5)，p.719－723、匹克氏症（Pick disease）(例如，參照Yasuhara O，

其他3名，具有匹克氏症之病患之腦病灶中之澱粉樣前驅物蛋白質的積聚(Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease)，Neuroscience Letters，1994，Apr 25，171(1－2)，p.63－66)、唐氏症候群(例如，參照Teller JK，其他10名，水溶性澱粉樣蛋白質β-胜肽之出現在唐氏症候群之澱粉樣蛋白質老人斑形成之前(Presence of soluble amyloid β－peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome)，Nature Medicine，1996，Jan，2(1)，p.93－95；Tokuda T，其他6名，唐氏症候群中澱粉樣蛋白質β蛋白質Aβ1-40及Aβ1-42(43)的血漿濃度升高(Plasma levels of amyloid β proteins Aβ1－40 and Aβ1－42(43) are elevated in Down's syndrome)，Annals of Neurology，1997，Feb，41(2)，p.271－273)、腦性澱粉樣病變(例如，參照Hayashi Y，其他9名，早老素-1涉及受阿茲海默症影響的腦性澱粉樣病變的證據(Evidence for presenilin－1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease－affected brain)，Brain Research，1998，Apr 13，789(2)，p.307－314； Barelli H，其他15名，對40及42個胺基酸長度的澱粉樣β胜肽具有專一性之新穎多株抗體的特徵化：其用於檢測早老素之細胞生物學及散發性阿茲海默症及腦性澱粉樣病變病例之免疫組織化學的用途(Characterization of new polyclonal antibodies

specific for 40 and 42 amino acid－long amyloid β peptides：their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases)，Molecular Medicine，1997，Oct，3(10)，p.695－707；Calhoun ME，其他10名，突變澱粉樣前驅物蛋白質的神經元過度表現造成腦血管澱粉樣蛋白質的突增沈積(Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid)，Proceeding National Academy of Science USA，1999，Nov 23，96(24)，p.14088－14093；Dermaut B，其他10名，腦性澱粉樣蛋白質病變為由新穎早老素-1突變引起之阿茲海默症之病原性病灶(Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin－1 mutation)，Brain，2001，Dec，124(12)，p.2383－2392)、遺傳性澱粉樣腦出血（荷蘭人型）(例如，參照Cras P，其他9名，以APP 692Ala-->Gly突變中澱粉樣病變及大澱粉樣核心型老人斑為特徵的初老年期阿茲海默痴呆症(Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala－－＞Gly mutation)，Acta

Neuropathologica(Berl)，1998，Sep，96(3)，p.253－260；Herzig MC，其他14名，Aβ被設定為具有澱粉樣變性之遺傳性腦部出血之老鼠模型的目標(Aβ is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis)，Nature Neuroscience，2004，Sep，7(9)，p.954－960；van Duinen SG，其他5名，荷蘭裔病患之澱粉樣變性的遺傳性腦部出血與阿茲海默症有關(Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease)，Proceeding National Academy of Science USA，1987，Aug，84(16)，p.5991－5994；Levy E，其他8名，遺傳性腦部出血中阿茲海默症之澱粉樣蛋白質基因的突變，荷蘭人型(Mutation of the Alzheimer' s disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage，Dutch type)，Science，1990，Jun 1，248(4959)，p.1124－1126)、認知障礙(例如，參照Laws SM，其他7名，早老素-1突變Glu318Gly與記憶力減退之疾病之間的關聯(Association between the presenilin－1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment)，Neurobiology of Aging，2002，Jan－Feb，23(1)，p.55－58)、記憶障礙及學習障礙(例如，參照Vaucher E，其他5名，表現人類早老素-1之轉移基因的老鼠的物體識別記憶及膽鹼激素參數(Object recognition memory and cholinergic parameters in

mice expressing human presenilin 1 transgenes)，Experimental Neurology，2002 Jun，175(2)，p.398－406；Morgan D，其他14名，在阿茲海默症之動物模型之Aβ胜肽預防注射預防記憶力喪失(Aβ peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer' s disease)，Nature，2000 Dec 21－28，408(6815)，p.982－985； Moran PM，其他3名，表現人類β-澱粉樣前驅蛋白質之751-胺基酸同形異構物的基因轉殖老鼠之與年齡有關的學習力不足(Age－related learning deficits in transgenic mice expressing the 751－amino acid isoform of human β－amyloid precursor protein)，Proceeding National Academy of Science USA，1995，June 6，92(12)，p.5341－5345)、類澱粉變性症)、腦缺血(例如，參照Laws SM，其他7名，早老素-1突變Glu318Gly與記憶力減退之疾病之間的關聯(Association between the presenilin－1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment)，Neurobiology of Aging，2002，Jan－Feb，23(1)，p.55－58； Koistinaho M，其他10名，港口傳播Aβ沈積物但不形成斑點之β-澱粉樣前驅蛋白質轉殖基因老鼠顯示增加的缺氧漏洞：炎症的角色(β－amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse Aβ deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability： Role of

inflammation)，Proceeding National Academy of Science USA，2002，Feb 5，99(3)，p.1610－1615；Zhang F，其他4名，過度表現澱粉樣前驅蛋白質之轉殖基因老鼠對缺氧腦傷害的感受性增加(Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein)，The journal of neuroscience，1997，Oct 15，17(20)，p.7655－7661)、腦血管性癡呆(例如，參照Sadowski M，其他6名，阿茲海默症之病理學及血管性失智症之間的關連(Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia)，Neurochemical Research，2004，Jun，29(6)，p.1257－1266)、眼肌麻痺(例如，參照O'Riordan S，其他7名，早老素-1突變（E280G)、痙攣性下肢無力，以及顱部MRI白質異常(Presenilin－1 mutation(E280G)，spastic paraparesis，and cranial MRI white－matter abnormalities)，Neurology，2002，Oct 8，59(7)，p.1108－1110)、多發性硬化症(例如，參照Gehrmann J，其他4名，在多發性硬化症病灶中澱粉樣前驅蛋白質(APP)的表現(Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions)，Glia，1995，Oct，15(2)，p.141－151；Reynolds WF，其他6名，骨髓過氧化酶多形性與阿茲海默症之特定性別危險性有關聯(Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease)，

Experimental Neurology，1999，Jan，155(1)，p.31－41)、頭部外傷、頭蓋損傷(例如，參照Smith DH，其他4名，創傷性腦損傷中蛋白質的積聚(Protein accumulation in traumatic brain injury)，NeuroMolecular Medicine，2003，4(1－2)，p.59－72)、失用症(例如，參照Matsubara－Tsutsui M，其他7名，家族性早發性失智症之早老素-1突變的分子證據(Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia)，American journal of Medical Genetics，2002，Apr 8，114(3)，p.292－298)、病原素病、家族性澱粉樣神經病變、三核苷重複擴增疾病(例如，參照Kirkitadze MD，其他2名，阿茲海默症及其他神經系統退化性疾病的典範轉移：寡聚性系集之突出角色(Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders： the emerging role of oligomeric assemblies)，Journal of Neuroscience Research，2002，Sep 1，69(5)，p.567－577； Evert BO，其他8名，發炎性基因在擴張之運動失調症蛋白質-3-表現細胞株及之及脊髓性小腦萎縮症第3型腦中被正調控(Inflammatory genes are upreglulated in expanded ataxin－3－expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains)，The Journal of Neuroscience，2001，Aug 1，21(15)，p.5389－5396； Mann DM，其他1名，在具有除了阿茲海默症及唐氏症候群之外的瘋狂疾病之病

患腦內的澱粉樣(A4)蛋白質的沈積(Deposition of amyloid(A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome)，Neuroscience Letters，1990，Feb 5，109(1－2)，p.68－75)、帕金森氏症(例如，參照Primavera J，其他4名，非阿茲海默症型神經系統退化作用之澱粉樣β的腦部積聚作用(Brain accumulation of amyloid－β in Non－Alzheimer Neurodegeneration)，Jornal of Alzheimer's Disease，1999，Oct，1(3)，p.183－193)、路易小體型失智症(例如，參照Giasson BI，其他2名，澱粉樣蛋白質生成蛋白質之交互作用(Interactions of amyloidogenic proteins). NeuroMolecular Medicine，2003，4(1－2)，p.49－58；Masliah E，其他6名，聯結阿茲海默症及帕金森氏症之基因轉殖老鼠模型中的β-澱粉樣胜肽增進α-合成核苷素積聚及神經元不足(β－amyloid peptides enhance α－synuclein accumulation and neuronal deficits in a trancgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease)，Proceeding National Academy of Science USA，2001，Oct 9，98(21)，p.12245－12250； Barrachina M，其他6名，具有路易小體失智症之大腦皮質中的澱粉樣蛋白質-β沈積係伴隨含有Kunitz蛋白酶抑制劑之AβPP mRNA同形異構物的相對增加(Amyloid－β deposition in the

cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor)，Neurochemistry International，2005，Feb，46(3)，p.253－260； Primavera J，其他4名，非阿茲海默症之神經系統退化作用中之澱粉樣蛋白質-β的腦積聚作用(Brain accumulation of amyloid－β in Non－Alzheimer Neurodegeneration)，Jornal of Alzheimer's Disease，1999，Oct，1(3)，p.183－193)、巴金森氏症-失智症複合症(例如，參照Schmidt ML，其他6名，關島之肌萎縮性脊髓側索硬化症／巴金森氏症-失智症複合症的澱粉樣斑含有的Aβ種類與阿茲海默症及病理性老化之澱粉樣斑中所發現者類似(Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis／parkinsonism－dementia complex contain species of Aβ similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging)，Acta Neuropathologica (Berl)，1998，Feb，95(2)，p.117－122；Ito H，其他3名，關島之巴金森氏症-失智症複合症中含有β澱粉樣蛋白質之神經纖維纏結的證明(Demonstration of β amyloid protein－containing neurofibrillary tangles in parkinsonism－dementia complex on Guam)，Neuropathology and applied neurobiology，1991，Oct，17(5)，p. 365－373)、與染色體17有關聯之

額顳葉型失智症－帕金森氏症(FTDP-17)(例如，參照Rosso SM，其他3名，具有tau基因突變之遺傳性額顳葉型失智症之共存性tau基因及澱粉樣蛋白質病理學(Coexistent tau andamyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations)，Annals of the New York academy of sciences，2000，920，p.115－119)、嗜銀顆粒型癡呆(例如，參照Tolnay M，其他4名，低澱粉樣蛋白質(Aβ)斑負荷及相對優勢之擴散斑區辨嗜銀顆粒疾病與阿茲海默症(Low amyloid(Aβ) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease)，Neuropathology and applied neurobiology，1999，Aug，25(4)，p.295－305)、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)(例如，參照Jin LW，其他3名，在具有與細胞漿質異常相關之尼曼匹克症C型缺陷的神經元中澱粉樣β前驅蛋白質之澱粉樣蛋白質生成片段的細胞內積聚作用(Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid－β precursor protein in neurons with Niemann－Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities)，American Journal of Pathology，2004，Mar，164(3)，p.975－985)、肌肉萎縮性側索硬化症(例如，參照Sasaki S，其他1名，肌肉萎縮性側索硬化症中β-澱粉樣前驅蛋白質之免疫反應性(Immunoreactivity of β

－amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis)，Acta Neuropathologica(Berl)，1999，May，97(5)，p.463－468； Tamaoka A，其他4名，患有肌肉萎縮性側索硬化症之病患的皮膚中增加的澱粉樣β蛋白質(Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis)，Journal of neurology，2000，Aug，247(8)，p.633－635； Hamilton RL，其他1名，肌肉萎縮性側索硬化症之阿茲海默症病理學(Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis)，Acta Neuropathologica，2004，Jun，107(6)，p.515－522； Turner BJ，其他6名，在表現突變超氧化物歧化酶1之基因轉殖老鼠中的腦部β-澱粉樣蛋白質積聚(Brain β－amyloidaccumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1)，Neurochemical Research，2004，Dec，29(12)，p.2281－2286)、腦積水(例如，參照Weller RO，CNS之腦脊液及組織液的病理學：阿茲海默症、病原素病及多發性硬化症的重要性(Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS： Significance for Alzheimer disease，prion disorders and multiple sclerosis)，Journal of Neuropathology and Experimental Neurology，1998，Oct，57(10)，p.885－894； Silverberg GD，其他4名，阿茲海默症、正常顱內壓腦積水，及CSF循環生理學的老化改變：一種假設(Alzheimer’s

disease，normal－pressure hydrocephalus，and senescent changes in CSF circulatory physiology： a hypothesis)，Lancet neurology，2003，Aug，2(8)，p.506－511； Weller RO，其他3名，腦部類澱粉樣血管病變：阿茲海默症中Aβ在組織液引流路徑中的積聚作用(Cerebral amyloid angiopathy： Accumulation of Aβ in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer' s disease)，Annals of the New York academy of sciences，2000，Apr，903，p.110－117； Yow HY，其他1名，腦血管疾病在決定阿茲海默症中β-澱粉樣蛋白質沈積典範的角色(A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β－amyloid deposition in Alzheimer' s disease)，Neurology and applied neurobiology，2002，28，p.149； Weller RO，其他4名，腦血管疾病為自老化之人腦中去除A之失敗的主要因素(Cerebrovasculardisease is a major factor in the failure of elimination of Aβ from the aging human brain)，Annals of the New York academy of sciences，2002，Nov，977，p.162－168)、不完全性下肢癱瘓(例如，參照O' Riordan S，其他7名，早老素-1突變（E280G)、痙攣性下肢無力，及顱部MRI白質異常(Presenilin－1 mutation(E280G)，spastic paraparesis，and cranial MRI white－matter abnormalities)，Neurology，2002，Oct 8，59(7)，p.1108

－1110； Matsubara－Tsutsui M，其他7名，家族性早發性失智症之早老素-1突變的分子證據(Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia)，American journal of Medical Genetics，2002，Apr 8，114(3)，p.292－298； Smith MJ，其他11名，具有痙攣性下肢無力之阿茲海默症之各種不同表現型(Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis)，Annals of Neurology，2001，49(1)，p.125－129； Crook R，其他17名，具有痙攣性下肢無力及因早老素1之外顯子9缺失造成的異常斑點之阿茲海默症的一變異體(A variant of Alzheimer's disease with spastic pararesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1)，Nature Medicine，1998，Apr；4(4)，p.452－455)、進行性核上性麻痺症(例如，參照Barrachina M，其他6名，具有路易氏體失智症之大腦皮質中的澱粉樣蛋白質-β沈積係伴隨含有Kunitz蛋白酶抑制劑之AβPP mRNA同形異構物的相對增加(Amyloid－β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor)，Neurochemistry International，2005，Feb，46(3)，p.253－260； Primavera J，其他4名，非阿茲海默症型神經系統退化作用之澱粉樣β的腦部積聚作用

(Brain accumulation of amyloid－β in Non－Alzheimer Neurodegeneration)，Jornal of Alzheimer's Disease，1999，Oct，1(3)，p.183－193)、腦出血(例如，參照Atwood CS，其他3名，腦血管對於容許維持血管完整性及血液供應之封閉劑、抗凝血劑及結構重建分子之需求(Cerebrovascular requirement for sealant，anti－coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply)，Brain Research Reviews，2003，Sep，43(1)，p.164－178； Lowenson JD，其他2名，蛋白質老化：胞外澱粉樣蛋白質形成及胞內修補，心血管醫學之趨勢(Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair)，Trends in cardiovascular medicine，1994，4(1)，p.3－8)、痙攣(例如，參照Singleton AB，其他13名，帶有Thr113-114ins早老素-1突變之早發性阿茲海默症病例的病理學(Pathology of early－onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113－114ins presenilin－1 mutation)，Brain，2000，Dec，123(Pt12)，p.2467－2474)、輕度認知障礙(例如，參照Gattaz WF，其他4名，阿茲海默症及輕度認知障礙中的血小板磷脂酶A(2)活性(Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment)，Journal of Neural Transmission，2004，May，111(5)，p.591－601； Assini A，其他14名，具有

輕度認知障礙之女性的澱粉樣β-蛋白質42的血漿濃度增加(Plasma levels of amyloid β－protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment)，Neurology，2004，Sep 14，63(5)，p.828－831)、動脈硬化(例如，參照De Meyer GR，其他8名，血小板吞噬作用及β-澱粉樣前驅蛋白質的加工為血管硬化症之巨噬細胞活化作用的機制(Platelet phagocytosis and processing of β－amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis)，Circulation Reserach，2002，Jun 14，90(11)，p.1197－1204)等多方面。

於本說明書中，「C1－6烷基」係表示碳數為1至6個之烷基，較佳的基團係可舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正己基、異戊基、新戊基、正己基、1－甲基丙基、1,2－二甲基丙基、1－乙基丙基、1－甲基－2－乙基丙基、1－乙基－2－甲基丙基、1,1,2－三甲基丙基、1－甲基丁基、2－甲基丁基、1,1－二甲基丁基、2,2－二甲基丁基、2－乙基丁基、1,3－二甲基丁基、2－甲基戊基、3－甲基戊基等之直鏈或是分支狀烷基。

「6至14員環式芳香烴環基」係表示碳數6至14之單環式、二環式或是三環式芳香烴環基、於該等基團中較佳的基團係可舉例如苯基、茚基、萘基、蒽基、并環庚三烯基、聯苯基、芴基、苊基(phenalenyl)、菲基、蔥基等之單環式、二環式或是三環式之6至14員環式芳香烴環基。

「5至14員芳香族雜環基」係表示碳數5至14之單環式、二環式或是三環式芳香族雜環基、於該等基團中較佳的基團係可舉例如(1)吡咯基、吡啶基、嗒咔基、嘧啶基、吡咔基、吡唑啉基、咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲咔基、嘌呤基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹咔基、呔咔基、喹啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、啐啉基、喋啶基、咪唑并三咔基、吡咔并嗒咔基、吖啶基、啡啶基、卟唑基、呸啶基、啡啉基、苯甲醯甲基等之含氮芳香族雜環基、(2)噻吩基、苯并噻吩基等之含硫芳香族雜環基、(3)呋喃基、哌喃基、環戊基哌喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基等之含氧芳香族雜環基、(4)噻唑基、異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、啡噻咔基、異噁唑基、呋呫基、啡噁咔基、哌喃并噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡咯基、吡啶并噁咔基等之包含有選自於由氮原子、硫原子及氧原子所組成之群的2個以上之雜原子之芳香族雜環基等。

「6至14員非芳香烴環基」係表示由6至14之碳原子所構成之環狀脂肪族烴基，可舉例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、螺[3.4]辛基、癸基、氫茚基、1－乙烷合萘基、環戊并環辛烯基、苯并環辛烯基、茚基、四氫萘基、6,7,8,9－四氫－5H－苯并環庚烯基、1,4－二氫萘基等。

「5至14員非芳香族雜環基」係不只是表示1)構成環的原子數為5至14；2)構成環之原子中包含有1至5個之例如氮原子、－O－或是－S－等之雜原子；3)於環中可包含有一個或是複數個的

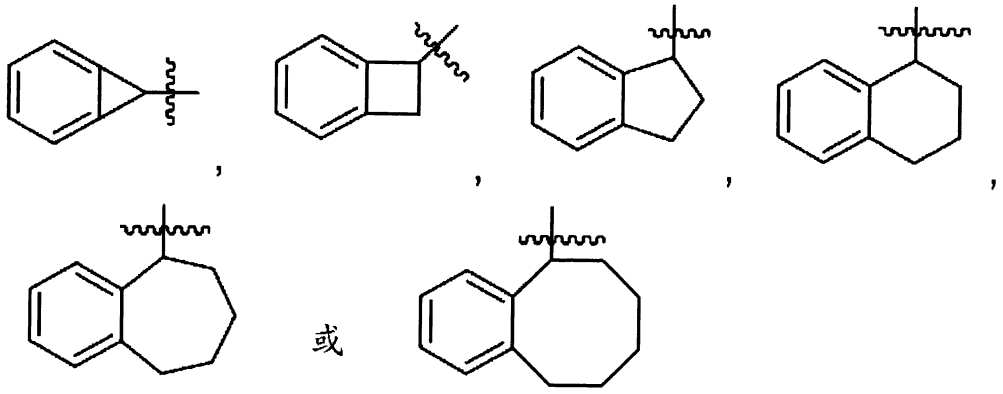
羰基、雙鍵或是三鍵，且5至14員非芳香族雜單環基，亦表示與芳香烴環基縮合之飽和雜環基，或是與芳香族雜環基縮合之飽和烴環基或飽和雜環基。5至14員非芳香族雜環基具體而言係可舉例如氮雜環丁烷基環、吡咯啶基環、哌啶基環、氮雜環庚烷基環、氮雜環辛烷基環、四氫呋喃基環、四氫哌喃基環、味啉基環、硫味啉基環、哌咔基環、噻唑啶基環、二噁烷基環、咪唑啉基環、噻唑啉基環、1,2－苯并哌喃基環、異唍基環、唍基環、吲哚啉基環、異吲哚啉基環、吖氫茚基、吖四氫萘基、吖唍基、四氫苯并呋喃基、四氫苯并噻吩基、2,3,4,5－四氫－苯并[b]噻吩基、3,4－二氫－2H－苯并[b][1,4]二氧呼基（dioxepinyl）、四氫茚－1－酮基、6,7－二氫－5H－環戊并吡咔基、6,7－二氫－5H－[1]吡啶基、6,7－二氫－5H－[1]吡啶基、5,6－二氫－4H－環戊并[b]噻吩基、4,5,6,7－四氫－苯并[b]噻吩基、3,4－二氫－2H－萘－1－酮基、2,3－二氫－異吲哚－1－酮基、3,4－二氫－2H－異喹啉－1－酮基、3,4－二氫－2H－苯幷[1,4]氧呼基（oxapinyl）等。

「C1－6伸烷基」係表示碳數為1至6個之伸烷基，較佳的基團係可舉例如伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基等。

於「C1－6醯基」係表示碳數1至6個之烷基中一個氫原子被羰基所取代之基團，較佳的基團係可舉例如乙醯基、丙醯基、丁醯基等。

「苯環所縮合之C3－8環烷基環」係可舉例如式

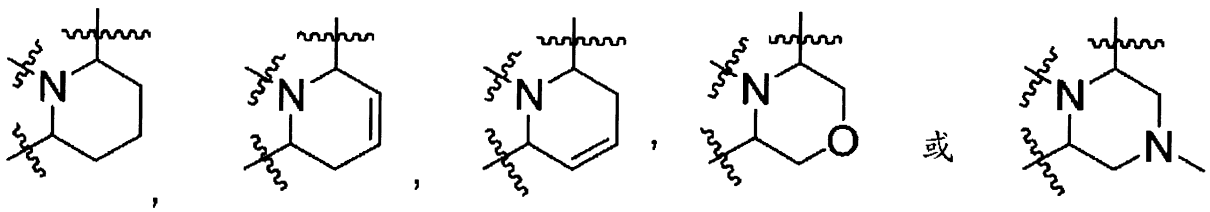
【化7】



等。於該等式中的苯環係可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代，且C3－8環烷基之1個伸甲基係可被氧原子取代。

於式(A－2)中，「Z_1係表示伸甲基、伸乙烯基、氧原子或者是可被C1－6烷基或C1－6醯基所取代的亞胺基」，將包含有該等伸甲基、伸乙烯基、氧原子或是亞胺基之環狀構造部分具體圖示後，係可舉例如式

【化8】

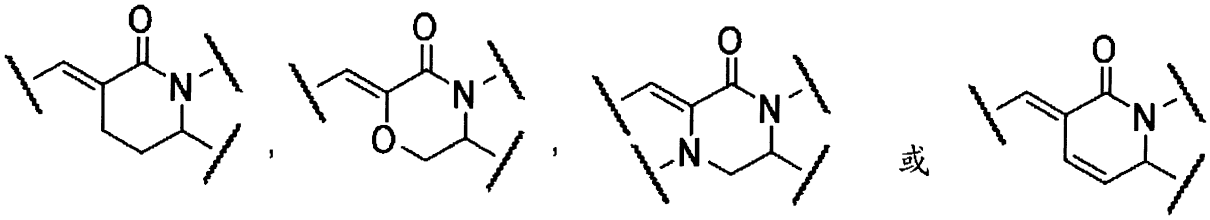


等。該等式環狀構造部分中的該伸甲基及伸乙烯基係可被選自於取代基群A2之同一或相異的1或2個取代基所取代。

於式(A－2)中，「Z_2係表示伸甲基、伸乙烯基、氧原子或者是可被C1－6烷基或C1－6醯基所取代的亞胺基」，將該等包含有伸甲基、伸乙烯基、氧原子或是亞胺基之環狀

構造部分具體圖示後，係可舉例如式

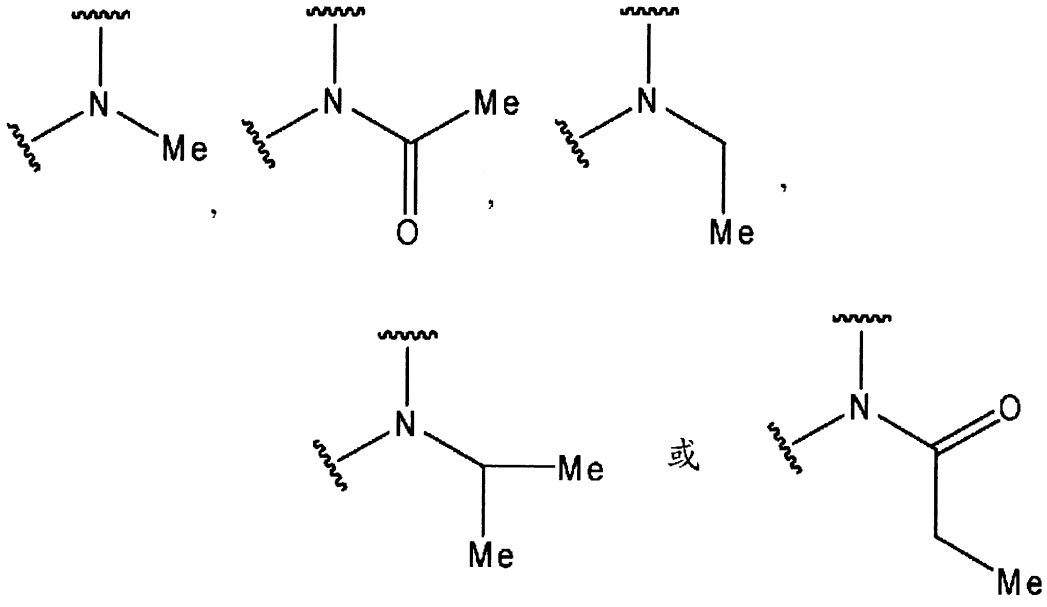
【化9】



係可被選自於取代基群A2之同一或相異的1或2個取代基所取代。

於前述之式(A－2)中、Z_1或是Z_2於「可被C1－6烷基或C1－6醯基所取代之亞胺基」時，將該亞胺基部分進一步具體圖示後，係表示例如式

【化10】



等。

取代基群A1係表示以下之基團。

(1)羥基、(2)氰基、(3)C3－8環烷氧基、(4)C1－6烷氧

基(該C1－6烷氧基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(5)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基、(6)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺甲醯基、(7)羧基、(8)吡啶基及(9)糖殘基。

取代基群A2係表示以下之基團。

(1)鹵素原子、(2)羥基、(3)氰基、(4)C3－8環烷基、(5)C3－8環烷氧基、(6)C1－6烷基(該C1－6烷基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基、C1－6烷氧基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(7)C1－6烷氧基(該C1－6烷氧基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代之)、(8)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基及(9)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺甲醯基。

於此，「鹵素原子」係表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，且以氟原子、氯原子、溴原子為佳。

「C3－8環烷基」係表示碳數3至8的環狀烷基，於該等基團中較佳的基團係可舉例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

「C3－8環烷氧基」係表示於碳數3至8的環狀烷基中，一個氫原子被氧原子所取代之基團，於該等基團中較佳的

基團係可舉例如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、環辛氧基等。

「C1－6烷基」係表示與前述相同者，較佳的基團係可舉例如與前述相同之基團。

「C1－6烷基(該C1－6烷基係可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基、C1－6烷氧基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)」之較佳例係可舉例如甲基、三氟甲基、羥基甲基、氰基甲基、乙基、2－羥基乙基、正丙基、異丙基、3－羥基正丙基、第三丁基、正己基、異戊基、新戊基、正己基、1－甲基丙基、1,2－二甲基丙基、1－乙基丙基、1－甲基－2－乙基丙基、1－乙基－2－甲基丙基、1,1,2－三甲基丙基、1－甲基丁基、2,2－二甲基丁基、2－乙基丁基、2－甲基戊基、3－甲基戊基等。

「C1－6烷氧基」係表示碳數1至6個的烷基之氫原子被氧原子所取代之基團，較佳的基團係可舉例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基、1,2－二甲基丙氧基、2－乙基丙氧基、1－甲基－2－乙基丙氧基、1－乙基－2－甲基丙氧基、1,1,2－三甲基丙氧基、1,1,2－三甲基丙氧基、1,1－二甲基丁氧基、2,2－二甲基丁氧基、2－乙基丁氧基、1,3－二甲基丁氧基、2－甲基戊氧基、3－甲基戊氧基、己氧基等。

「可被1或2個C1－6烷基所取代之胺基」係表示其氫原子係可被1或2個碳數1至6個之烷基所取代之胺基，而被取代之胺基之較佳基團係可舉例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、正丙基胺基、二正丙基胺基等。

「C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)」係表示於碳數1至6個之烷基中，其氫原子係可被1至3個鹵素原子所取代之烷基，而被取代之烷基之較佳基團係可舉例如三氟甲基等。

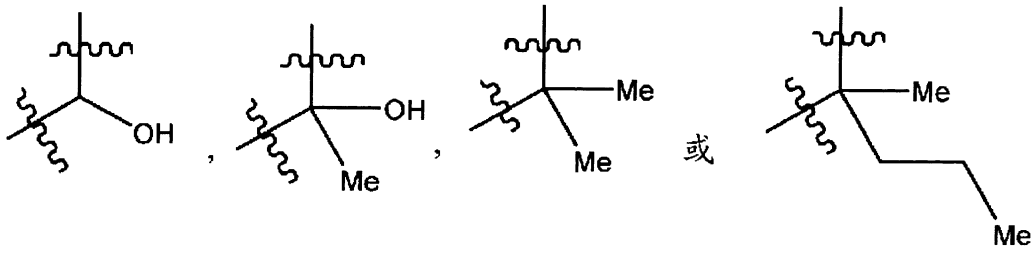
「可被1或2個C1－6烷基所取代之胺甲醯基」係表示其氫原子可被1或2個碳數1至6個之烷基所取代之胺甲醯基，而被取代之胺甲醯基之較佳基團係可舉例如甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、正丙基胺甲醯基、二正丙基胺甲醯基等。

「C1－6烷氧基(該C1－6烷氧基係可被1至3個鹵素原子所取代)」係表示於碳數1至6個之烷氧基中，其氫原子係可被1至3個鹵素原子所取代之C1－6烷氧基，而被取代之C1－6烷氧基之較佳基團係可舉例如三氟甲氧基等。

糖殘基係指葡萄糖、果糖等之單糖、蔗糖等之雙糖、三糖、寡糖、多糖等之總稱。

「伸甲基(該伸甲基係可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)」，具體圖示後，係可舉例如式

【化11】



等。

於式(I)中，Y為－CO－$(O)_n$－R_c・M_a^-、－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-或是－P(＝O)$(OH)_2$・M_a^-時之「M_a^-」係表示藉由自有機酸或無機酸去除1質子而得者，有機酸係可舉醋酸、三氟醋酸、丙酸、甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸等為例，無機酸係可舉鹽酸、硫酸、磷酸、氫氟酸、氫溴酸、氫碘酸、水等為例。

具體而言「M_a^-」係可舉例如氯離子、溴離子、碘離子、HSO_3^-、HSO_4^-、$H_2PO_4^-$、OH^-等。

於式(I)中、Y為－P(＝O)(－O^-)(－$O^-M_b^+$)時之「M_b^+」係指陽離子，亦即指帶正電的原子或是原子團，可舉例如鈉離子、鉀離子、四級銨離子等。

於本說明書中，「藥理學上所容許的鹽」係指只要是可形成成為起因於Aβ的疾病之預防劑或是治療劑之通式(I)之化合物與藥理學上所容許的鹽者就無特別限定。具體而言較佳係可舉例如氫鹵酸鹽(例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等)、無機酸鹽(例如硫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、重碳酸鹽等)、有機羧酸鹽(例如醋酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸

檬酸鹽等)、有機磺酸鹽(例如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等)、胺基酸鹽(例如天門冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等)、四級胺鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如鎂鹽、鈣鹽等)等。

接下來，針對本發明之式(I)化合物進行說明。

於式(I)之化合物中，

較佳係R_a及R_b為氫原子或C1－6烷基之化合物或藥理學上所容許的鹽。

於式(I)之化合物中，

較佳係X_a為甲氧基或是氟原子之化合物或藥理學上所容許的鹽。

於式(I)之化合物中，

以Y係表示－CO－$(O)_n$－R_c・M_a^-(於式中，R_c係可被選自於取代基群A1之相同或相異的1至5之取代基所取代之C1－6烷基、6至14員芳香烴環基、5至14員芳香族雜環基、6至14員非芳香烴環基或是5至14員非芳香族雜環基；n係表示0或1；M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-(於式中，R_d係表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之C1－6烷基；M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)$(OH)_2$・M_a^-(於式中，M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)(－O^-)(OH)或是－P(＝O)(－O^-)(－$O^-M_b^+$)(於式中，M_b^+係表示陽離子)之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

而以Y係－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-(於式中，R_d係表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之

C1－6烷基；M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)$(OH)_2$・M_a^-(於式中，M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)(－O^-)(OH)或是－P(＝O)(－O^-)(－$O^-M_b^+$)(於式中，M_b^+係表示陽離子)之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳；

又以Y係－P(＝O)$(OH)_2$・M_a^-(於式中，M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)(－O^-)(OH)或是－P(＝O)(－O^-)(－$O^-M_b^+$)(於式中，M_b^+係表示陽離子)之化合物或藥理學上所容許的鹽最佳。

於式(I)之化合物中，以Y係－CO－$(O)_n$－R_c・M_a^-時，R_c係可被選自於取代基群A1之相同或相異的1至5之取代基所取代的C1－6烷基之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

於式(I)之化合物中，又以Y係－CO－$(O)_n$－R_c・M_a^-時，R_c係可被選自於由(1)羥基、(2)可被1或2個C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基、(3)羧基、(4)吡啶基及(5)糖鏈殘基所構成的群之1至5之取代基所取代的C1－6烷基之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳。

於式(I)之化合物中，以Y係－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-時，R_d係可被選自於取代基群A2個相同或相異的1至3個取代基所取代的C1－6烷基之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

於式(I)之化合物中，又以Y係－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-時，R_d係可被1至3個羥基或是C1－6烷基所取代的C1－6烷基之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳。

於式(I)之化合物中，

較佳為A係以式(A－1)及式(A－2)所表示的化合物或藥理學上所容許的鹽。

於式(A－1)之化合物中，

較佳為R^1、R^2、R^3及R^4係氫原子或C1－6烷基之化合物或藥理學上所容許的鹽。

於式(A－1)之化合物中，

以X_1係C1－6伸烷基(該C1－6伸烷基係可被1至3個羥基或是C1－6烷基(該C1－6烷基係可被1至3個羥基所取代)所取代)之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

又以X_1係＝CH－CH(OH)－R^7(於式中，R^7係表示C1－6烷基)之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳。

於式(A－1)之化合物中，

以Ar_1係－X_{1-a}－Ar_{1-a}(於式中，Ar_{1-a}係表示可被選自於取代基群A2之1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基；X_{1-a}係表示單鍵或氧原子)之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

且以Ar_1係可被1至3個鹵素原子所取代的苯基或是吡啶基之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳；

Ar_1係可被1至3個鹵素原子所取代的苯基之化合物或藥理學上所容許的鹽最佳。

於式(A－2)中，

以R^5及R^6相同或相異地為下述選自於取代基群A2之基團之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

且以R^5及R^6係相同或相異地為氫原子或是C1－6烷基

之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳。

於式(A－2)中，

以Z_1及Z_2係相同或相異地為可被選自於取代基群A2之1或2個取代基所取代之伸甲基或伸乙烯基、氧原子或者是可被C1－6烷基或C1－6醯基所取代的亞胺基之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

且以Z_1及Z_2係相同或相異地為可被選自於取代基群A2之1或2個取代基所取代之伸甲基或是氧原子之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳；

又以Z_1及Z_2係相同或相異地為可被1或2之C1－6烷基或鹵素原子所取代之伸甲基或是氧原子之化合物或藥理學上所容許的鹽最佳。

於式(A－2)中，

以Ar_2係可被選自於取代基群A2之1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

又以Ar_2係被1至3個鹵素原子所取代之苯基之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳。

於式(A－2)中，

以p、q及r係相同或相異地表示0至2之整數之化合物或藥理學上所容許的鹽為佳；

又以p、q及r係表示1之化合物或者是p、q係表示1且r係表示0之化合物或藥理學上所容許的鹽更佳。

於本發明中，以式(I)所表示的化合物或藥理學上所容

許的鹽之較佳具體的化合物係可舉例如以下之化合物。

1)3－{4－{1－{[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

2)1－乙醯氧甲基－3－{4－{1－[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－3H－咪唑－1－鎓　碘化物、

3)3－{4－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓三氟醋酸鹽、

4)3－[2－氟－4－[(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基]苯基]－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

5)3－{2－甲氧基－4－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啡－(6E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

6)3－{4－{(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓氯化物、

7)3－{4－{[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞

六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

8)3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－氟苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓三氟醋酸鹽、

9)3－{2－甲氧基－4－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫喹啉－(3E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

10)3－{2－甲氧基－4－[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁啉－(7E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

11)3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基]－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

12)3－{4－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基亞六氫喹啉－(3E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

13)3－{2－甲氧基－4－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁啉并[3,4－c][1.4]噁啉－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧

甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

14)3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

15)3－{2－甲氧基－4－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁吩－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

16)3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽及

17)3－{4－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽。

於本發明中，以式(I)所表示的較佳化合物係可舉例如以下之化合物。

1)磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

2)磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]

－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

3)磷酸氫1－{2－氟－4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

4)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－6(5H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

5)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

6)磷酸氫1－(4－{(E)－[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啉－6(5H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

7)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－氟苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

8)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)六氫－2H－亞喹啉－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

9)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(4R、9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－

c][1,4]噁吩－7(6H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

10)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

11)磷酸氫1－(4－{(E)－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基六氫－2H－亞喹啉－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

12)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

13)磷酸氫1－(4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基四氫－1H－亞[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

14)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(Z)－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞吡咯并[2,1－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

15)磷酸氫1－(4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基四氫－1H－亞[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲

基－1H－咪唑－3－基甲酯及

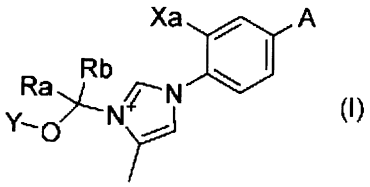
16)磷酸氫　1－(4－{(Z)－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯。

以上雖為前述通式(I)之化合物中的較佳態樣，但關於本發明之醫藥有效成分當然不僅受限於本說明書所記載之具體化合物，而可選自於包含在通式(I)之化合物的範圍中最大限度的所有態樣。

以下針對本發明之通式(I)之化合物的製造方法進行說明。

以通式(I)

【化12】



(I)

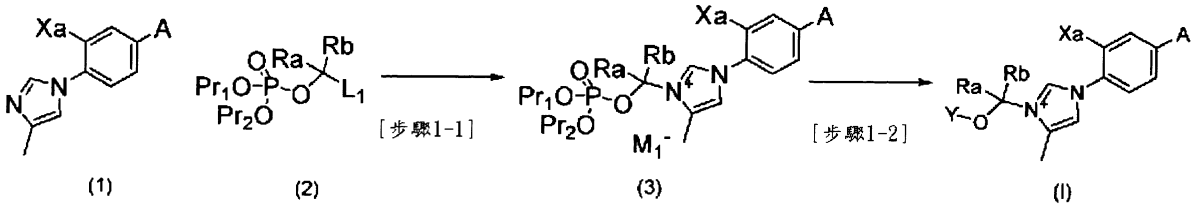
[於式中，A、Xa、Y、Ra及Rbは表示與前述相同的意義。]所表示的化合物，係遵從例如以下的一般性的製造法1及2之方法而被合成。再者，在順利地製造本發明之化合物時，於各步驟中選定適當的熟習此藝者所皆知的保護基(例如參照T.Greene等人，「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons.Inc.，紐約，1999年)而包含適當的保護反應步驟及脫

保護反應步驟。

[一般性的製造法1]

以下針對有關於本發明的通式(I)之化合物之代表性的[一般性的製造法1]進行說明。

【化13】



[於式中，A、X_a、Y、R_a及R_b係具有與前述相同意義；L_1係表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等之鹵素原子、甲磺酸酯基、對甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基等之磺酸酯基；Pr_1及Pr_2係表示羥基之保護基(例如甲基、乙基、芳基、苯甲基、三苯基甲基、第三丁基、丙腈基、三氯乙基、三甲基矽基乙基等之烷基、苯基、喹啉基等之芳基、及第三丁基二甲基矽基、第三丁基二苯基矽基等之矽基)。M_1^-係表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等之鹵素陰離子基、及甲磺酸、苯磺酸等之有機酸陰離子基。]

前述[一般性的製造法1]係依[步驟1－1]將化合物(1)與化合物(2)縮合，且將所得到的化合物(3)以[步驟1－2]進行脫保護，藉此製造通式(I)之化合物的方法之一範例。

[通式(I)之化合物之製備]

通式(I)之化合物係可藉由依[步驟1－2]將化合物(3)進行脫保護以製備。亦即，[步驟1－2]雖因起始原料而異，但

只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用許多文獻中所記載之眾所皆知之手法。可舉例如i)酸水解反應、ii)鹼水解反應、iii)氫化分解反應、iv)還原分解反應、v)光分解反應、vi)脫去反應等(例如參照T.Greene等人，「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons.Inc.，紐約，1999年，660－700頁)。

i)之情形中，較佳可舉例如在相對於化合物(3)1.0－100.0當量之酸存在下，於溶劑中攪拌化合物(3)的方法。本反應係於Pr_1及Pr_2為第三丁基之情形特佳。本反應所使用的酸雖依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如三氟醋酸、甲磺酸等之有機酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸等之無機酸、三氯化硼、三溴化硼、三碘化硼等之路易士酸等。所使用的溶劑，雖只要是可將起始原料及所使用的酸溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如醋酸乙酯、甲苯、乙腈、THF、1,4－二噁烷、乙醇、甲醇、丙醇、二氯甲烷、氯仿、水等或是其等之混合物。視情況，亦有將酸作為溶劑使用的情形。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，且較佳可舉例如冰冷～100℃。本反應係於1～24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，較佳可舉例如在相對於化合物(3)1.0－100.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌化合物(3)的方法。本

反應所使用的鹼雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氨水等。所使用的溶劑只要是可將起始原料及所使用的鹼溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如THF、1,4－二噁烷、乙醇、甲醇、丙醇、水等或是其等之混合物。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳可舉例如室溫～150℃。本反應係於1～24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

iii)之情形中，較佳可舉例如在相對於化合物(3)0.01－0.5當量之金屬觸媒存在下，並於常壓～5MPa的氫氣氣體環境下或是於氫供給體存在下在溶劑中攪拌化合物(3)的方法。本反應所使用的金屬觸媒雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如鈀－碳、銠－碳、釕－碳、氫氧化鈀、氧化鉑等。氫供給體雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如蟻酸、蟻酸銨、1,4－環己二烯等。所使用的溶劑雖依起始原料及所使用的金屬觸媒而異而無特別限定，但較佳可舉例如醋酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、甲苯、THF、二噁烷、乙醇、甲醇、丙醇、水等或是其等之混合物。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳可舉例如室溫～100℃。本反應係於1～24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣

用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

iv)之情形中，較佳可舉例如在相對於化合物(3)1.0－10.0當量之金屬試劑存在下，於溶劑中攪拌化合物(3)的方法。本反應在Pr_1及Pr_2為三氟乙基時特別佳。本反應所使用的金屬試劑雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如鈉、鋅、銅、鐵、水銀等，或是其等之混合錯合物。所使用的溶劑雖依起始原料及所使用的金屬試劑而異而無特別限定，但較佳可舉例如DMF、THF、1,4－二噁烷、乙腈、液體氨等，或是其等之混合物。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳可舉例如－78～100℃。本反應係於1～24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

v)之情形中，較佳可舉例如在光照射下將化合物(3)於溶劑中攪拌的方法。本反應所使用的光源雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如水銀燈等紫外光源。所使用的溶劑雖依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如甲苯、乙醇、甲醇、丙醇等、或是其等之混合物。為了使反應能有效率地進行，較佳可亦有例如添加相對於化合物(3)1.0－100.0當量之吡啶等之鹼之情形。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳可舉例如－78～100℃。本反應係於1～24小時

內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

vi)之情形中，較佳可舉例如在相對於化合物(3)1.0－10.0當量之脫離化劑存在下，於溶劑中攪拌化合物(3)的方法。本反應所使用的脫離化劑雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、二甲基吡啶等之鹼(此時，Pr_1及Pr_2係以丙腈基特別佳。)、氟化四丁基銨、吡啶鎓氟化物、氫氟酸等之氟陰離子試劑(於此之中，Pr_1及Pr_2係以三甲基矽基乙基、第三丁基二甲基矽基、第三丁基二苯基矽基特別佳。)、碘化三甲基矽烷、溴化三甲基矽烷、碘化鈉、碘化鉀等之鹵素陰離子基(此時，甲基、乙基、苯甲基、苯基特別佳。)等。所使用的溶劑雖依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如四氫呋喃、二甲基甲醯胺、1,4－二噁烷、二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯、乙醇、甲醇、丙醇、醋酸乙酯、水等或是其等之混合物。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳可舉例如－78～100℃。本反應係於1～24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

依前述方法所得到的化合物，可因應需要藉由離子交換來導得具有所希望的陰離子M_a^-的通式(I)之化合物。該離

子交換係較佳可藉由舉例如使用陰離子型離子交換樹脂來進行，或是以有機酸(較佳可舉例如醋酸、三氟醋酸、苯磺酸、甲磺酸、檸檬酸、順丁烯二酸等)或無機酸(較佳可舉例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等)處理來進行。或者，將依前述方法所得到的化合物，可藉由逆相色層分析法(所使用的載體係較佳可舉例如C18矽膠等)處理，來導得雙極性離子型之通式(I)之化合物。再者，可將雙極性離子型之通式(I)化合物，以例如鹼金屬鹽(較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)或是鹼土類鹽(較佳可舉例如：氫氧化鈣、氫氧化鎂、氧化鎂、氧化鈣、氯化鎂、氯化鈣等)來處理，來導得具有所希望的陽離子M_b^+之通式(I)化合物。

[化合物(3)之製備]

化合物(3)係可遵循[步驟1－1]來藉由將化合物(1)與化合物(2)縮合而製備。亦即，[步驟1－1]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用許多文獻中所記載之眾所皆知之手法(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.284－288。)。較佳可舉例如在相對於化合物(1)0.1－10.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌化合物(1)與相對於化合物(1)1.0－5.0當量之化合物(2)的手法。本反應所使用的鹼雖可依起始原料而異而無特別限定，但較佳可舉例如二異丙基乙基胺、三乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、1,8－二氮雜雙環[5,4,0]十一烯等之有機胺、氫化鈉、氫化

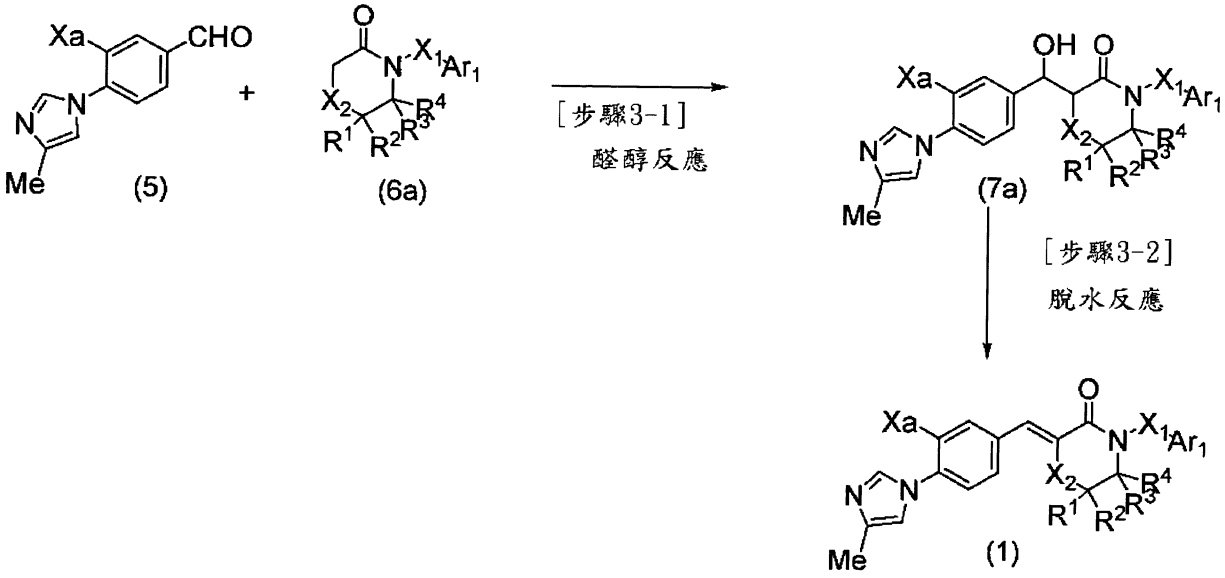
鋰等之氫化鹼金屬，或是氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼金屬鹽、鹼土金屬氫氧化物等。所使用的溶劑雖然只要是可使起始原料及所使用的鹼溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如二甲氧乙烷、1,4－二噁烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、丙酮、甲乙酮、乙腈、二氯甲烷、氯仿、乙醇、甲醇、丙醇、水等或是其等之混合物。視情況亦有以無溶劑或是不添加鹼來進行反應的情況。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳可舉例如冰冷～100℃。本反應係於1～24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[化合物(1)之製備]

化合物(1)係可藉由國際公開第WO2005／115990號小冊所記載之眾所皆知的方法，或是藉由下述參考例1至6之方法或是以該等方法為基準的方法來製造。

[參考例1]

【化14】



反應而轉換成醛醇加成物(7a)後，予以脫水反應而製造化合物(1)的方法之一範例。

[自醛醇加成物(7a)轉換成化合物(1)之步驟]

化合物(1)係可將醛醇加成物(7a)以[步驟3－2]之脫水反應進行轉換。亦即，[步驟3－2]之脫水反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用許多文獻中所記載之眾所皆知之手法(例如「於日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.194－226所記載)。較佳可舉例如i)將醛醇加成物(7a)與酸進行處理之方法(例如「於日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.194－196所記載)、ii)將醛醇加成物(7a)之醇基轉換成磺酸酯基、羧酸酯基或是鹵素原子等之離去基後與鹼處理之方法(例如於「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.198－205所記載)。

i)之情形中，所使用的酸、溶劑及溫度條件雖依起始原料而異而並無特別限定，但可使用相對於醛醇加成物(7a)0.1－10當量之鹽酸、硫酸、磷酸、硫化氫鉀、草酸、對甲苯磺酸、三氟化硼酸醚錯合物、亞硫醯氯、氧化鋁等。雖可以無溶劑進行反應，但可使用不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合物。較佳地，可使用例如水、丙酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等。再者，視情況與相對於醛醇加成物(7a)0.1－10當量之酸與吡啶等之有機鹼之組合係可使反應速度、反應產率提升。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫～200℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可以慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，離去基較佳可舉例如乙醯基、甲磺酸酯基、對甲苯磺酸酯基、氯原子、溴原子、碘原子等。轉換成該等離去基之手法係可依起始原料而異而並無特別限定，可使用熟習此藝者眾所皆知的方法。較佳能舉例如可使用二氯甲烷、氯仿等之鹵素系溶劑；甲苯、苯等之非極性溶劑；四氫呋喃或二乙醇二甲醚等之醚系溶劑或是其等之混合溶劑，且較佳地，可使用例如相對於醛醇加成物(7a)1.0－10.0當量之乙醯氯、無水醋酸等之乙醯化劑、甲基磺醯氯或對甲苯磺醯氯等之磺酸酯化劑、或是相對於醛醇

加成物(7a)1.0－10當量之亞硫醯氯等之鹵化劑等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。第2步驟脫去反應，係例如較佳地於如二氯甲烷等之鹵素系溶劑；甲苯等之非極性溶劑；乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃或二乙醇二甲醚等之醚系溶劑或是其混合溶劑中，使用鹼，較佳例如相對於醛醇加成物(7a)0.1－10當量之二氮雜雙環十一烯、吡啶、4－二甲基胺基吡啶、三乙基胺等之有機鹼；氫氧化四丁基銨等之四級銨鹽、甲氧鈉、第三丁基鉀等之醇的鹼金屬鹽、氫氧化鈉等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鋰、碳酸鉀等之鹼金屬碳酸鹽或是鋰二異丙醯胺等之有機金屬試劑等。

再者，亦可將吡啶等之有機鹼作為溶劑使用。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳在例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[醛醇加成物(7a)之製備]

醛醇加成物(7a)將例如醛化合物(5)與醯胺化合物(6a)遵循[步驟3－1]來製備。亦即，[步驟3－1]之醛醇反應雖因起始原料而異，但只要是本反應的條件就無特別限定，而可使用熟習此藝者所皆知的手法(例如「於日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.94－100所記載)。較佳可舉例如i)將醯胺化合物(6a)藉由相對於醯胺化合物(6a)1.0－5.0當量之鋰二異丙醯胺、氫化鈉或是甲氧鈉等之鹼，形成鹼金屬烯醇鹽後，使其與醛化合物(5)反應之手法(例如於「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.97－98所記載)；ii)將醯胺化合物(6a)藉由相對於醯胺化合物(6a)1.0－5.0當量之鋰二異丙醯胺、氫化鈉或是甲氧鈉等之鹼，形成鹼金屬烯醇鹽，使其與較佳例如三甲基氯矽烷或是第三丁基二甲基氯矽烷等之鹵化矽試劑反應，且一旦於形成矽基烯醇醚後，於較佳例如四氯化鈦或是三氟化硼等之路易士酸的存在下，使其與醛化合物(5)反應的手法等(例如於「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.96－97所記載)。

所使用的溶劑及反應溫度，雖依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可使用例如四氫呋喃、1,4－二噁烷或是二乙醚等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或是氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯或是二甲苯等之非極性溶劑作為不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是

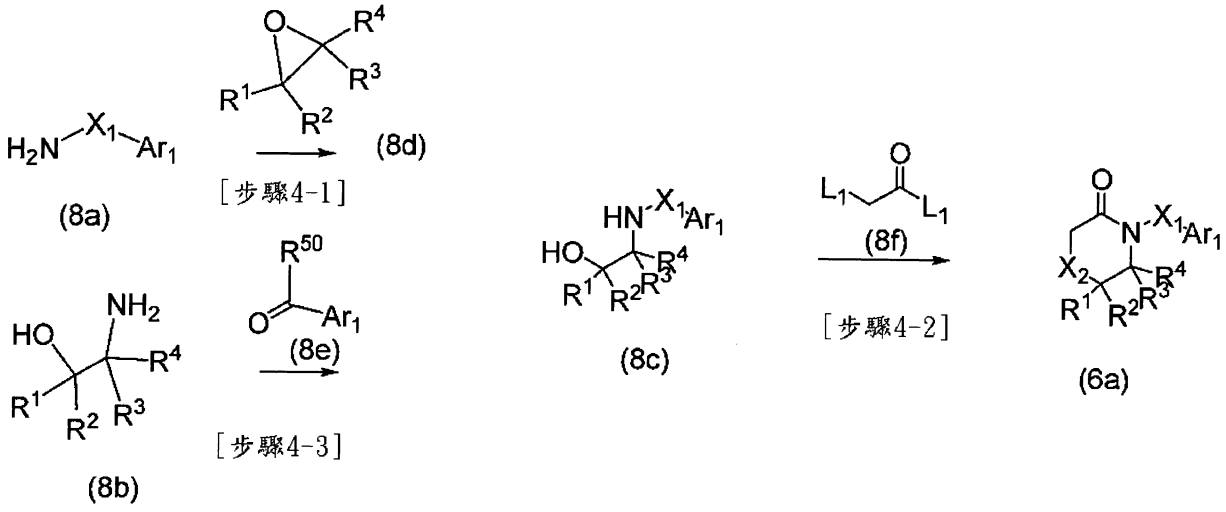
其混合溶劑。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78℃至室溫。於較佳反應條件，此反應較佳係例如於0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[醛化合物(5)之製備]

醛化合物(5)係可藉由國際公開第WO2005／115990號小冊中所記載之眾所皆知的方法來進行製備。

[醯胺化合物(6a)之製備]

【化15】



[於式中，L1、R1、R2、R3、R4、X1(於該X1中包含有羥基時可具有保護基)；X2或是Ar1係表示與前述相同意義；R50係表示可具有1至3個保護基的可被羥基所取代之C1－6烷基。]

前述反應式係表示醯胺化合物(6a)之製備法之一範例者。亦即，表示(i)以使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法所製備的胺化合物(8a)作為起始原料，並遵循[步驟4－1]轉換成化合物(8c)後，以[步驟4－2]建構側氧基味啉環之方法；(ii)於X1之取代基至少包含有一個以上的氫原子時，以使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法所製備的化合物(8b)作為起始原料，並遵循[步驟4－3]轉換成化合物(8c)後，以[步驟4－2]建構側氧基味啉環之方法。

[自化合物(8c)轉換成醯胺化合物(6a)之步驟]

[步驟4－2]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可以熟習此藝者眾所皆知的方法來進行。較佳係例如於有機溶劑與鹼性水溶液之二相系反應溶劑中，將化合物(8c)與相對於化合物(8c)1.0－10當量之化合物(8f)激烈攪拌，藉此順利地進行反應。所使用的溶劑及反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑為宜，且較佳可使用例如二乙醚等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯或二甲苯等之非極性溶劑。鹼性水溶液較佳可使用例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或是碳酸氫鈉等之鹼金屬鹽之水溶液。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78℃至室溫。於較佳反應條件，此反應較佳係例如於0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。

非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

再者，較佳係將例如化合物(8c)與相對於化合物(8c)1.0－10當量之化合物(8f)於鹼性條件混合，藉此順利地進行反應。所使用的溶劑及反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑為宜，且較佳可使用例如二乙醚、四氫呋喃等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯或二甲苯等之非極性溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料而異而並無特別限定，但以相對於化合物(8c)1.0－10當量為宜，且可使用例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或是碳酸氫鈉等之鹼金屬鹽、二氮雜雙環十一烯、吡啶、4－二甲基胺基吡啶、三乙基胺等之有機鹼。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78℃至室溫。於較佳反應條件，此反應較佳係例如於0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[化合物(8f)之製備]

化合物(8f)係可使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。化合物(8f)較佳地係可舉例如氯乙醯氯、溴乙醯溴等。

[化合物(8c)之製備]

化合物(8c)可使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。較佳可舉例如(i)將使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法所製備的胺化合物(8a)作為起始原料，並遵循[步驟4－1]製備，或是(ii)將使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法所製備的化合物(8b)作為起始原料，並遵循[步驟4－3]來製備。

[自化合物(8a)轉換成化合物(8c)之步驟]

[步驟4－1]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，係可舉例如熟習此藝者眾所皆知的方法。較佳可舉例如使用化合物(8a)與相對於化合物(8a)1.0－10當量之環氧乙烷化合物(8d)之開環反應。所使用的溶劑及反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合溶劑為宜，而可使用例如二乙醚等之醚系溶劑；或是鹵素系溶劑、二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯或二甲苯等之非極性溶劑。或者，無溶劑亦可提供良好的結果。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如室溫至300℃。於較佳反應條件，此反應較佳係於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。或者，較佳亦可添加例如三氟化硼、四異丙氧鈦、過氯酸鋰等之路易士酸，藉此順利地進行反應的情況

(例如參照Synthesis，2004年，第10冊，p1563－1565)。

[化合物(8a)之製備]

可使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。市面上未販售時，可以例如文獻記載之熟習此藝者眾所皆知的手法(例如參照「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[III]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1332－1399)來製備。較佳係可舉例如i)將對應的羰基衍生物藉由還原性胺基化反應轉換成化合物(8a)之方法；或是ii)將對應的羰基衍生物還原成醇衍生物後，予以熟習此藝者所皆知的取代反應而藉由胺等價體(以例如疊氮基、醯亞胺基等為佳)，而以熟習此藝者所皆知的轉換反應製備化合物(8a)之手法；或是iii)將對應的羰基衍生物轉換成肟衍生物後，藉由熟習此藝者所皆知的還原反應來製備的手法；或是iv)將對應的烯烴化合物以氧化反應轉換成醇衍生物，並予以熟習此藝者所皆知的取代反應而藉由胺等價體(以例如疊氮基、醯亞胺基等為佳)，且以熟習此藝者所皆知的轉換製備反應化合物(8a)的手法；或是v)將對應的烯烴化合物以加成反應轉換成胺基醇衍生物，並以熟習此藝者所皆知的轉換製備反應化合物(8a)之手法。再者，化合物(8a)亦可使用作為光學活性體市售者，或是使用以熟習此藝者所皆知的手法作為光學活性體製備者(例如參照Chem.Rev，1994年，第94冊，p2483－2547；Tetrahedron Letters，1996年，第37冊，p3219－3222；Organic Letters，2000年，第2冊，p2821－2824)，將本原料當作起始原料，

以將本發明之化合物作為光學活性化合物製備。

[環氧乙烷化合物(8d)之製備]

可使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。市面上未販售時，可以例如文獻記載之熟習此藝者眾所皆知的手法(例如參照「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[I]」，丸善股份有限公司，1977年11月，p.567－611))來製備。再者，化合物(8d)亦可使用作為光學活性體市售者，或是使用以熟習此藝者所皆知的手法作為光學活性體製備者(例如參照K.B.Sharpless等人「綜合有機合成(Comprehensive Organic Synthesis)」、B.M.Trost，Pergamon，1991年、第7冊、3－2章)，將本原料當作起始原料，以將本發明之化合物作為光學活性化合物製備。

[自化合物(8b)轉換成化合物(8c)之步驟]

[步驟4－3]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，可舉例如熟習此藝者眾所皆知的方法。較佳可舉例如化合物(8b)與羰基化合物(8e)之還原性胺基化反應(例如「於日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[III]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1380－1384所記載)。例如，較佳為將羰基化合物(8e)與相對於羰基化合物(8e)0.5－5.0當量之化合物(8b)，更佳地於例如鹽酸或硫酸等之典型的無機酸、甲磺酸、對甲苯磺酸或樟腦磺酸等之有機酸或是吡啶鎓或對甲苯磺酸酯等之有機酸鹽類等之酸觸媒(較佳可舉例如相對於羰基化

合物(8e)0.01－0.5當量)的存在下，將藉由加熱回流以脫水反應而得之醯亞胺衍生物，以較佳可例如相對於醯亞胺衍生物1.0－10當量之氫化鋁鋰或是氫化硼鈉等之金屬氫化物來進行還原，而獲得所希望的胺衍生物之手法。或是，較佳可在例如四異丙氧鈦之路易士酸觸媒(以例如相對於羰基化合物(8e)0.01－0.5當量為佳)的存在下，於四氫呋喃等之非活性溶劑中處理後，再藉由相對於羰基化合物(8e)1.0－10當量之氫化硼鈉等之金屬氫化物進行還原。或是，於較佳可舉例如二氯甲烷、1,2－二氯乙烷、四氫呋喃、甲醇或是乙醇等之非活性溶劑中，將羰基衍生物(8e)與較佳可舉例如相對於羰基化合物(8e)0.5－5.0當量之化合物(8b)，藉由較佳可舉例如相對於羰基化合物(8e)1.0－10當量之三乙醯氧氫化硼鈉或是氰基氫化硼鈉之金屬氫化物還原來獲得所希望的胺衍生物的手法較佳。為了順利地進行反應，較佳可添加例如相對於羰基化合物(8e)1.0－10當量之醋酸或是鹽酸等之酸性物質。反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但應設為不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，且較佳係例如室溫至100度。於較佳反應條件，此反應較佳係例如於0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[化合物(8b)之製備]

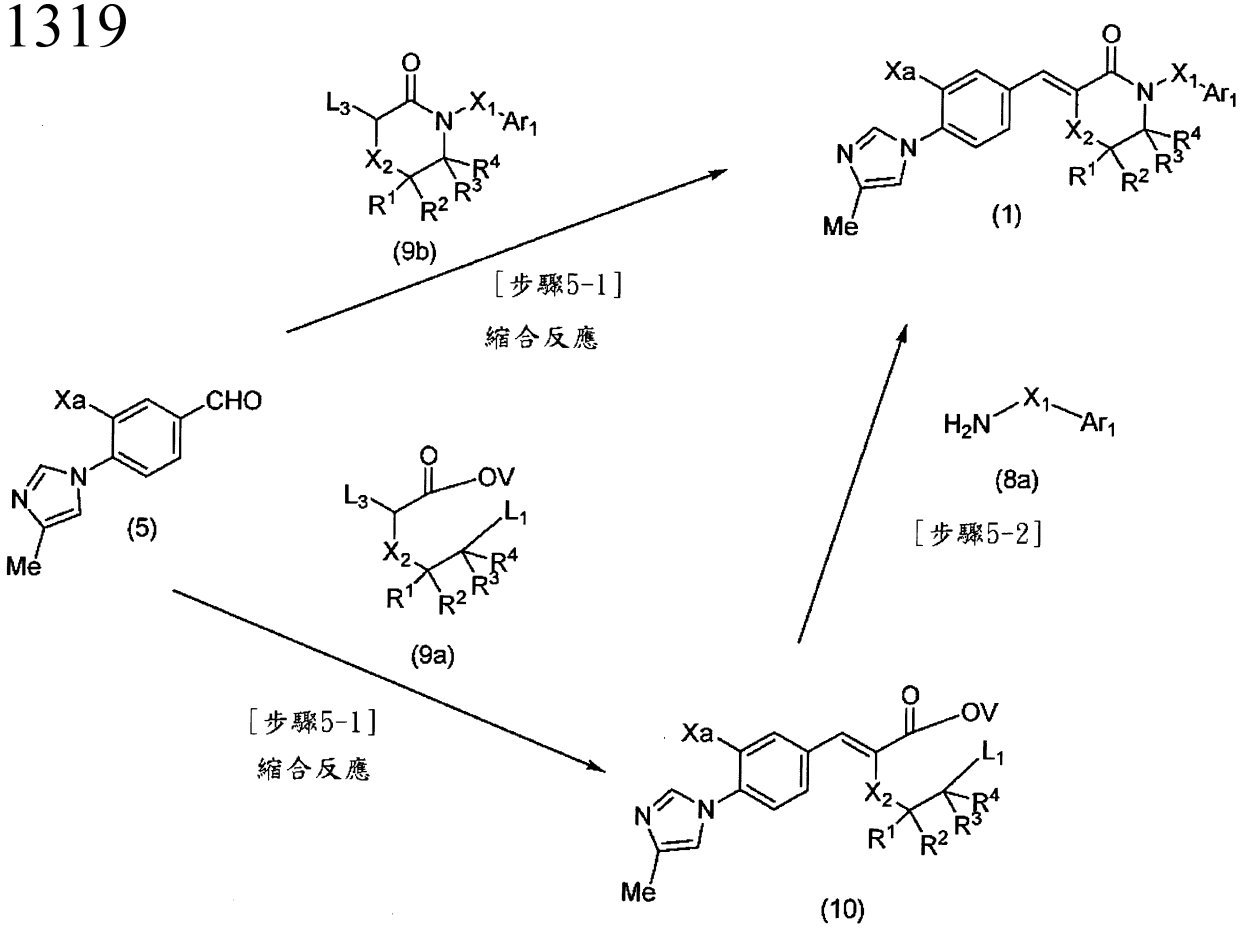
可使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。於市面上未販售時，則可以例如文獻記載之熟習此藝者眾所皆知的手法(例如「參照日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[III]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1332－1399))來製備。再者，化合物(5b)亦可使用作為光學活性體市售者，或是使用以熟習此藝者所皆知的手法作為光學活性體製備者(例如參照Tetrahedron Letters，1996年，37冊，p3219－3222)，將本原料當作起始原料，以將本發明之化合物作為光學活性化合物製備。

[羰基化合物(8e)之製備]

可使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。於市面上未販售時，可以例如文獻記載之熟習此藝者眾所皆知的手法(例如「參照日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1977年12月，p.633－875)來製備。

[參考例2]

【化16】



[於式中，Ar1、R1、R2、R3、R4、L1、Xa、X1、X2係表示與前述相同意義；L3係表示三苯基鏻基、亞膦酸酯基或是矽基；V係表示甲基、乙基、苯甲基、芳基、三苯基甲基、第三丁基或是第三丁基二甲基矽基等之羧基的保護基。]

前述[參考例2]係將醛化合物(5)與醯胺化合物(9b)予以[步驟5－1]之縮合反應，而製備化合物(1)的方法，或是將醛化合物(5)與酯化合物(9a)予以[步驟5－1]之縮合反應，再藉由化合物(10)，以[步驟5－2]與胺化合物(8a)予以反應，而製備化合物(1)的方法之一範例。

[步驟5－1]

[步驟5－1]之縮合反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，可使用眾多的文獻所記載之眾所皆知的手法，例如威提希(Wittig)反應、霍納－埃

蒙斯(Horner－Emmons)反應、或是彼得森(Peterson)反應(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.57－85所記載)等為佳。

威提希反應較佳係可舉例如在相對於化合物(9b)或是(9a)(於此之中，L3係三苯基鏻鹵化物鹽)1.0－5.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌化合物(9b)或是(9a)與相對於化合物(9b)或是(9a)0.8－1.5當量之醛化合物(5)。於本反應中，係有i)將首先將化合物(9b)或是(9a)與鹼處理，並使其形成鏻偶極體(phosphonium ylide)後，添加醛體(5)之方法；ii)在化合物(9b)或是(9a)與醛化合物(5)共存下，添加鹼的方法。本反應以操作性、攪拌效率的觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如硝基甲烷、乙腈、1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；氯仿、二氯甲烷等之鹵素系溶劑；水等或是混合溶劑等。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之鹼金屬碳酸鹽；甲氧鈉、第三丁基鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯(diazabicyclononene)等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫

化鹼金屬等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係於1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

霍納－埃蒙斯反應較佳係可舉例如在相對於化合物(9b)或是(9a)(於此之中，L3係亞膦酸酯)1.0－5.0當量之鹼的存在下，於溶劑中攪拌化合物(9b)或是(9a)與相對於化合物(9b)或是(9a)0.8－1.5當量之醛化合物(1)。於本反應中，係有i)首先將化合物(9b)或是(9a)與鹼處理，且使其形成碳陰離子後，添加醛化合物(5)之方法；ii)於化合物(9b)或是(9a)與醛化合物(5)之共存下，添加鹼的方法。本反應以操作性、攪拌效率的觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，且所使用的溶劑雖可依起始原料、所使用的鹼而異，只要是不會阻礙反應並可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳地，可使用例如1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之鹼金屬碳酸鹽；甲氧鈉、第三丁基鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙

基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

彼得森反應較佳係可舉例如在相對於化合物(9b)或是(9a)(於此之中，L3係矽基)1.0－5.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌化合物(9b)或是(9a)與相對於化合物(9b)或是(9a)0.8－1.5當量之醛化合物(1)。於本反應中，係有i)首先將化合物(9b)或是(9a)與鹼處理，使其形成碳陰離子後，添加醛化合物(5)的方法；ii)於化合物(9b)或是(9a)與醛化合物(5)之共存下，添加鹼的方法。本反應以操作性、攪拌效率的觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，所使用的溶劑雖可依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳地，可使用例如1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但

較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之鹼金屬碳酸鹽；甲氧鈉、第三丁基鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

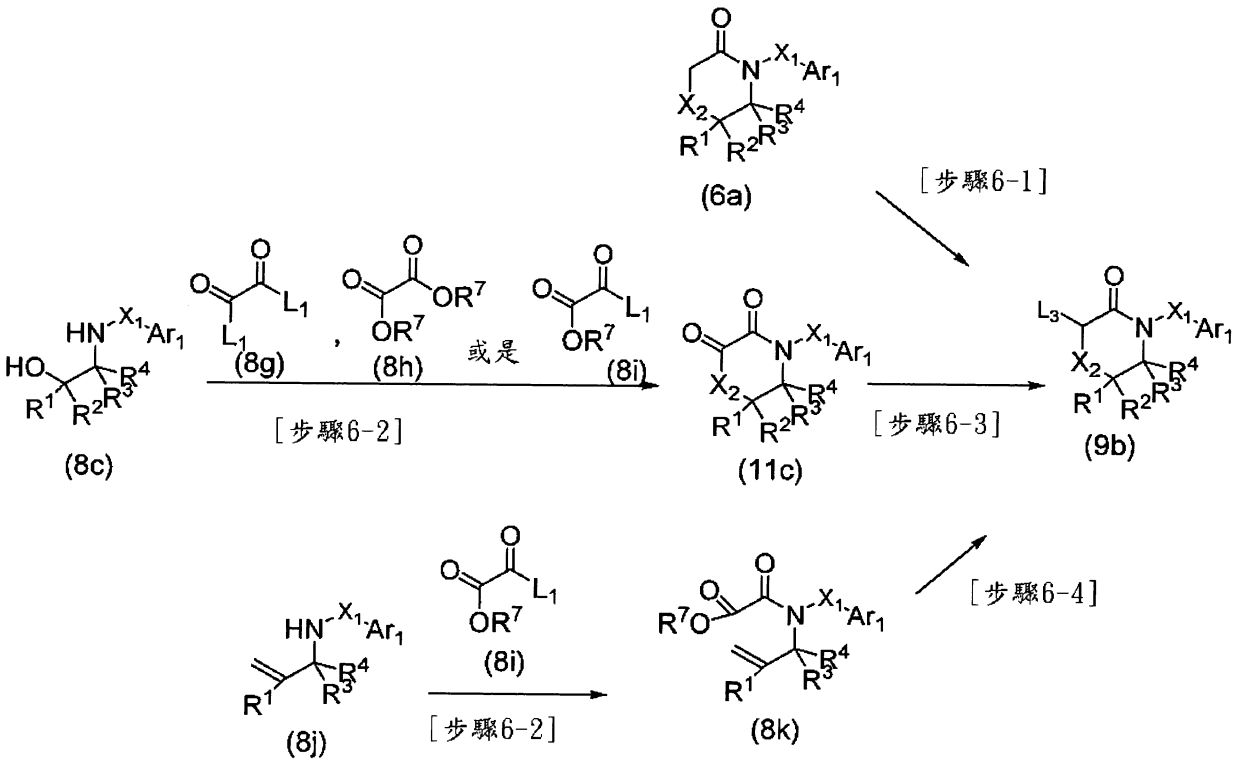
[步驟5－2]

[步驟5－2]即為藉由將化合物(10)與胺化合物(8a)縮合，以製備化合物(1)的方法之一範例。本步驟係可舉例如i)將化合物(10)以熟習此藝者所皆知的方法將保護基進行脫保護後(例如參照T.Greene等人，「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons.Inc.，紐約，1981年)，並以熟習此藝者所皆知的方法與胺化合物(8a)進行脫水縮合(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1136－1162，「有機化學實驗的指引[4]」，化學同人，1990年9月，p.27－52等所記載)，並以鹼性條件處理而轉換成化合物(1)；或是ii)將化合物(10)以熟習此藝者所皆知的方法與胺化合物(8a)

偶合後，將保護基進行脫保護，接著予以分子內醯胺化反應而轉換成化合物(1)的方法。再者，本步驟可藉由選擇適當的條件來以一個步驟自化合物(10)與胺化合物(8a)轉換成化合物(1)。

[醯胺化合物(9b)之製備]

【化17】



[於式中，Ar1、L1、L3、R1、R2、R3、R4、X1及X2係表示與前述相同意義；R7則表示低級烷基。]

前述反應式係表示醯胺化合物(9b)之製備法之一範例者。亦即，雖因起始原料而異，但醯胺化合物(9b)可藉由熟習此藝者眾所皆知的手法來製備，較佳係可舉例如自作為起始原料之醯胺化合物(6a)遵循[步驟6－1]進行製備；或是自作為起始原料之化合物(8c)遵循[步驟6－2]轉換成化合

物(11c)後，以[步驟6－3]進行製備；或是自作為起始原料之化合物(8j)以[步驟6－2]轉換成化合物(8k)後，以[步驟6－4]進行製備的手法。

[自醯胺化合物(6a)轉換成醯胺化合物(9b)之步驟]

[步驟6－1]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用熟習此藝者眾所皆知的方法。較佳可舉例如[步驟6－1]，係i)威提希試劑(於此之中，L3係三苯基鏻基)，而將醯胺化合物(6a)以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.430－438所記載)進行鹵化後，與三苯基膦反應(例如參照Organic Reaction，1965年，14冊，270頁)之手法。或者，[步驟6－1]，係ii)霍納－埃蒙斯試劑(於此之中，L3係亞膦酸酯)，而將醯胺化合物(6a)以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.430－438所記載)進行鹵化後，藉由使用烷基單烷氧基膦鹽(phosphinite)之阿爾布佐夫(Arbuzov)反應(例如參照Chemical Review，1981年，81冊，415頁)或是使用金屬亞膦酸鹽之貝克(Becker)反應(例如參照Journal of the American Chemical Society，1945年，67冊，1180頁)等來製備醯胺化合物(9b)之手法。或者，[步驟6－1]亦可使用在鹼存在下，自醯胺化合物(6a)與氯磷酸酯進行製備的手法(例如參照Journal of Organic Chemistry，1989年，54冊，4750頁)。或者，[步

驟6－1]，亦可使用iii)彼得森試劑(於此之中，L3係矽基)，於鹼存在下，自醯胺化合物(6a)與三烷基矽基氯化物進行製備的手法(例如參照Journal of Organometallic Chemistry，1983年，248冊，51頁)。

[自醯胺化合物(11c)轉換成醯胺化合物(9b)之步驟]

[步驟6－3]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用熟習此藝者眾所皆知的方法。較佳可舉例如[步驟6－3]，係將酯羰基部位還原成醇體(例如「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.159－266所記載)後，轉換成鹵素化合物(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[I]」，丸善股份有限公司，1977年11月，p.331－450所記載)，而形成威提希試劑(9b)(例如參照Organic Reaction，1965年，14冊，270頁)，或是予以阿爾布佐夫反應(例如參照Chemical Review，1981年，81冊，415頁)而形成霍納－埃蒙斯試劑(9b)之手法。或者，可藉由使醇體與三芳基磷溴化氫鹽進行反應而轉換成威提希試劑(9b)(例如參照Synth.Commun.，1996年，26冊，p.3091－3095，Tetrahedron Lett.，2001年，42冊，p.1309－1331)。

[醯胺化合物(11c)之製備]

醯胺化合物(11c)雖因起始原料而異，但可以熟習此藝者眾所皆知的手法來製備。較佳係例如可將化合物(8c)作為起始原料，再經由[步驟6－2]來製備。本步驟較佳可舉例如

將化合物(8c)與相對於化合物(8c)1.0－10當量之化合物(8g)，於有機溶劑與鹼性水溶液之2相系反應溶劑中激烈地攪拌，而順利地進行反應。所使用的溶劑及反應溫度，雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合溶劑為宜，有機溶劑較佳係可使用例如二乙醚等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯或二甲苯等之非極性溶劑。鹼性水溶液係以使用1.0以上之當量為宜，較佳可使用例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或是碳酸氫鈉等之鹼金屬鹽之水溶液。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78℃至室溫。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

或者，[步驟6－2]較佳可使用例如在三乙基胺、異丙基乙基胺或是吡啶等之有機胺等之鹼存在下(較佳可舉例如相對於化合物(8c)1.0－5.0當量)，且較佳可舉例如使其與相對於化合物(8c)1.0－5.0當量之化合物(8g)進行反應的手法。所使用的溶劑及反應溫度，雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑為宜，且有機溶劑較佳可使用例如二乙醚等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶

劑或是甲苯或二甲苯等之非極性溶劑。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78℃至100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

或者，[步驟6－2]亦可為將化合物(8c)與相對於化合物(8c)1.0－20當量之化合物(8h：R7係低級烷基)藉由加熱來順利地進行反應。所使用的溶劑及反應溫度，雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合溶劑為宜，有機溶劑較佳可使用例如二乙醚等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或1,2－二氯苯等之鹵素系溶劑；甲苯或二甲苯等之非極性溶劑；二甲基甲醯胺或N－甲基吡咯啶酮等之極性溶劑或是甲醇、乙醇、2－丙醇或第三丁醇等之醇性溶劑。或者，無溶劑亦可順利地進行反應。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如50℃至200℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

或者，[步驟6－2]亦可使用化合物(8c)與相對於化合物

(8c)1.0－5.0當量之化合物(8i)，並依前述記載之反應條件或將其組合而順利地進行。再者，亦可藉由添加例如氯化四丁基銨、氯化苯甲基三乙基銨等之四級銨鹽之相關轉移觸媒，或是例如對甲苯磺酸、樟腦磺酸等之酸性化合物，以順利地進行。

[化合物(8g)、(8h)及(8i)之製備]

化合物(8g)、(8h)及(8i)係可藉由市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製造。於市面上未販售時，可藉由將對應的草酸衍生物以熟習此藝者所皆知的手法進行酯化或是鹵化來製備。

[自化合物(8k)轉換成側氧基味啉化合物(9b)之步驟]

[步驟6－4]雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用熟習此藝者眾所皆知的方法。較佳可舉例如以氧化性斷裂反應與分子內環化反應來將化合物(8k)之烯烴部位轉換成半縮醛衍生物，並轉換成鹵素化合物(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[I]」，丸善股份有限公司，1977年11月，p.331－450所記載)後，形成威提希試劑(2b)(例如參照Organic Reaction，1965年，14冊，270頁)，或是亦可予以阿爾布佐夫反應(例如參照Chemical Review，1981年，81冊，415頁)而形成霍納－埃蒙斯試劑(9b)之手法。或是，藉由使半縮醛衍生物與三芳基磷溴化氫鹽進行反應以轉換成威提希試劑(9b)(例如參照Synth.Commun.，1996年，26冊，p.3091－3095，Tetrahedron Lett.，2001年，42冊，p.1309

－1331)。烯烴部位之氧化性斷裂反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，可使用眾多的文獻所記載的眾所皆知的手法，例如以臭氧氧化(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第15冊)氧化與還原[I－2]」，丸善股份有限公司，1976年9月，p.563－603所記載)為佳。可藉由適當的反應條件來使氧化性斷裂反應與分子內環化反應連續進行，而順利地製備化合物(9b)。

[化合物(8k)之製備]

化合物(8k)較佳例如可使用化合物(8j)與相對於化合物(8j)1.0－5.0當量之化合物(8i)，並遵循前述記載之[步驟6－2]進行製備。

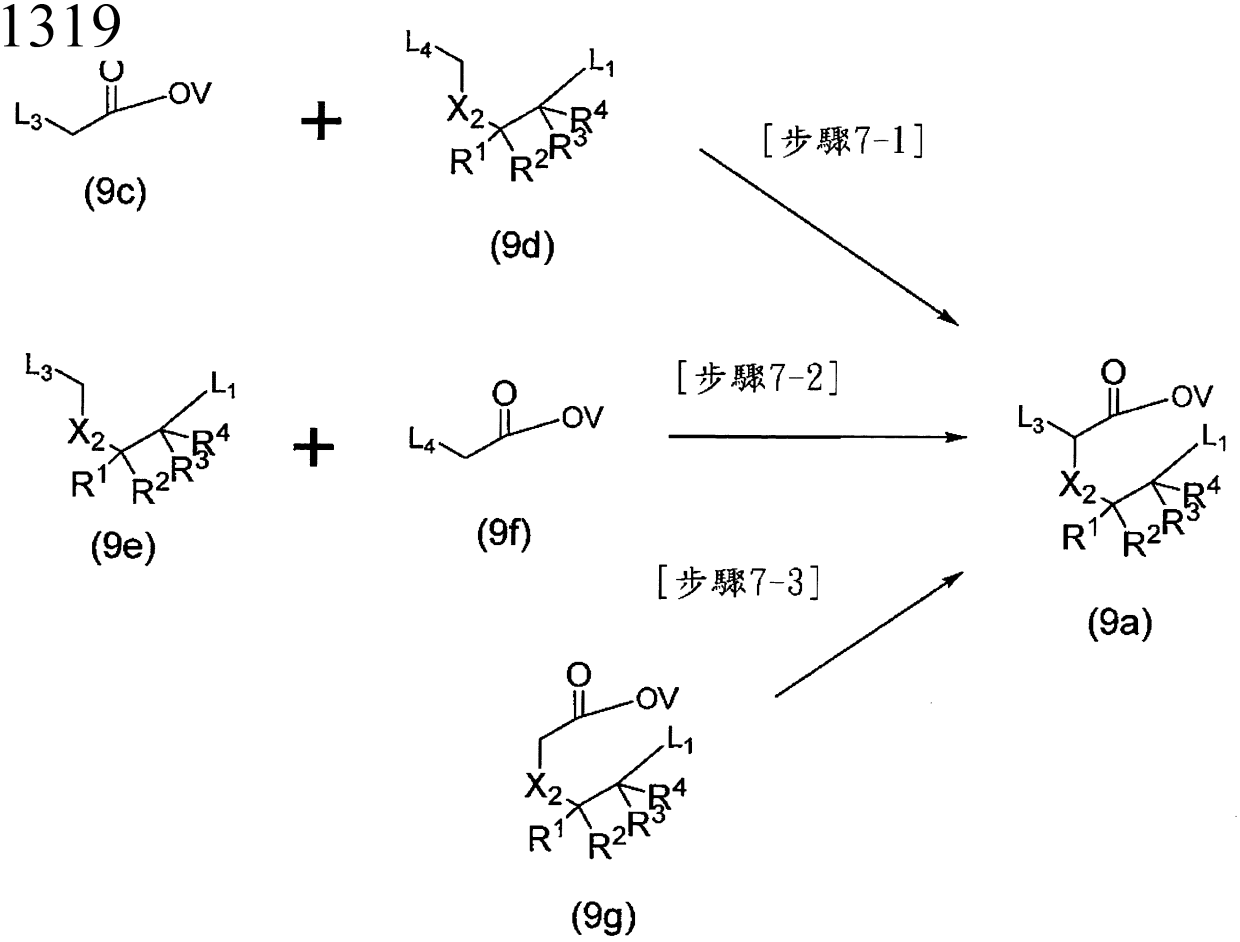
[化合物(8j)之製備]

化合物(8j)係可藉由市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法來製造。於市面上未販售時，係以例如結合R4與X1而形成含氮雜環時，使用具有芳烴基的胺化合物或是磺醯胺化合物之金屬觸媒的分子內氫胺化反應(例如參照Journal of The American Chemical Society，2003年，125冊，p11956；Tetrahedron Lett.，1998年，39冊，p.5421－5424)為佳。本反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，金屬觸媒較佳係例如相對於起始原料0.001－0.1當量之鈀錯合物，且可舉例如醋酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、烯丙基鈀氯化物二聚物等。或是，較佳亦可例如將2,2'－雙(二苯基膦)－1,1'－聯萘、1,1'－雙(二苯基膦)二(環戊二烯)亞鐵等之磷配

位基，藉由添加較佳例如相對於起始原料0.001－0.1當量而順利地進行反應。或是，較佳亦可舉例如藉由相對於起始原料0.001－10當量之鹽酸或是醋酸等之添加而順利地進行反應。所使用的溶劑及反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合溶劑為宜，有機溶劑較佳可使用例如二乙醚或四氫呋喃等之醚系溶劑；二氯甲烷或1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑；甲苯或二甲苯等之非極性溶劑；二甲基甲醯胺或是N－甲基吡咯啶酮等之極性溶劑或是甲醇、乙醇、2－丙醇或第三丁醇等之醇性溶劑。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如50℃至200℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[化合物(9a)之製備]

【化18】



[於式中，R1、R2、R3、R4、V、L1、L3及X2係表示與前述相同意義，且L4係表示與L1相同的意義。]

前述反應式係表示化合物(9a)之製備之一範例者。亦即，化合物(9a)係可以市售或是例如前述反應式所示之熟習此藝者所皆知的技術來獲得(例如C.Patois等人，「Synth.Commun.」，1991年，第22冊，p.2391或是J.A.Jackson人，「J.Org.Chem.」，1989年，第20冊，p.5556所記載)。例如[步驟7－1]，係於鹼性條件下，將膦酸酯化合物(9c)與相對於膦酸酯化合物(9c)1.0～2.0當量之化合物(9d)進行處理，而得到所希望的化合物(9a)的步驟。或是例如[步驟7－2]，係於鹼性條件下，將化合物(9e)與相對於化合物(9e)1.0～2.0當量之酯化合物(9f)進行處理，而得到所希望的化合

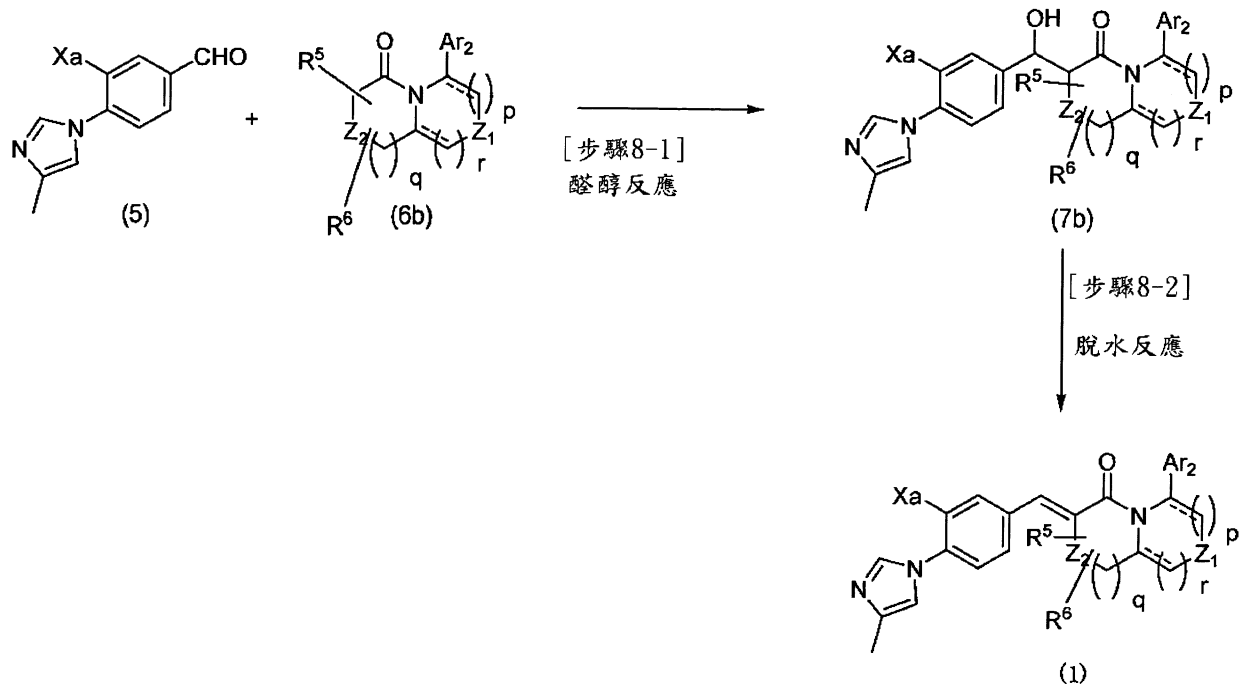
物(9a)之步驟。或是，例如可自化合物(9g)遵循與[步驟7－1]相同的[步驟7－3]，而得到所希望的化合物(9a)。

於本步驟所使用的鹼係依起始原料而異而雖無特別限定，但較佳係例如相對於起始原料1.0～1.5當量來使用氫化鈉、正丁基鋰、鋰二異丙醯胺、雙(三甲基矽基)醯胺鋰、雙(三甲基矽基)醯胺鈉等。於本步驟中所使用的溶劑雖可依起始原料而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就無特別限定，但以例如己烷、甲苯、二乙醚、四氫呋喃、N,N－二甲基甲醯胺、六甲基磷酸三醯胺或是前述記載之混合溶劑等為佳。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳為－78℃～150℃。於較佳反應條件，此反應係1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

於本步驟所使用的膦酸酯化合物(9c)、化合物(9d)、化合物(9e)、酯化合物(9f)及化合物(9g)係可藉由市售或是熟習此藝者所皆知的技術來得到。

[參考例3]

【化19】



[於式中，

係表示單鍵或是雙鍵；Ar2、Z1、Z2、R5、R6、Xa、p、q及r係表示與前述相同的意義。]

[化合物(1)之製備]

化合物(1)係可將醛醇加成物(7b)依[步驟8－2]進行製備。亦即，[步驟8－2]之脫水反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用許多文獻中所記載之眾所皆知之手法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.194－226所記載)。較佳可舉例如i)將醛醇加成物(7b)，與較佳可舉例如相對於醛醇加成物(7b)0.1－100.0當量之酸進行處理的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.194－196所記載)、ii)將醛醇加成物(7b)之醇基轉換成乙

醯基等之羧酸酯基、磺酸酯基、或鹵素原子等之離去基後，與較佳可舉例如相對於醛醇加成物(7b)1.0－10.0當量之鹼進行處理之方法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.198－205所記載)。

i)之情形中，所使用的酸、溶劑及溫度條件雖依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可使用例如鹽酸、硫酸、磷酸、硫化氫鉀、草酸、對甲苯磺酸、三氟化硼酸醚錯合物、亞硫醯氯、氧化鋁等。雖亦可以無溶劑來進行，但可使用不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合物作為溶劑。較佳可使用例如甲苯、苯等之非極性溶劑；丙酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等之極性溶劑；氯仿、二氯甲烷等之鹵素系溶劑或是水等。再者，視情況，較佳可舉例如酸與吡啶等之有機鹼之組合來使反應速度、反應產率提升。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如室溫～200℃。於較佳反應條件，此反應係、較佳可舉例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，離去基較佳可舉例如乙醯基、甲磺酸酯基、對甲苯磺酸酯基、氯原子、溴原子、碘原子等。轉換成該等離去基之手法係可依起始原料而異而並無特別限

定，而可使用熟習此藝者眾所皆知的方法。在較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿等之鹵素系溶劑；甲苯、苯等之非極性溶劑；四氫呋喃、二乙醇二甲醚等之醚系溶劑或是其等之混合溶劑中，較佳可使用例如相對於醛醇加成物(7b)1.0－10.0當量之乙醯氯、無水醋酸等之醯化劑、甲基磺醯氯、對甲苯磺醯氯等之磺酸酯化劑或是亞硫醯氯等之鹵化劑。再者，於此步驟中，較佳係將例如吡啶或是三乙基胺等之鹼，使用較佳可舉例如相對於醛醇加成物(7b)1.0－10.0當量，或是在作為反應溶劑使用時可有效率地獲得目標物。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如－78～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳可舉例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。第2步驟之脫去反應，係在較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿等之鹵素系溶劑；甲苯、苯等之非極性溶劑；乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、二乙醇二甲醚等之醚系溶劑；或是其等之混合溶劑中，將較佳可舉例如二氮雜雙環十一烯、吡啶、4－二甲基胺基吡啶、三乙基胺等之有機鹼；氫氧化四丁基銨等之四級銨鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；氫氧化鈉等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鋰、碳酸鉀等之鹼金屬碳酸鹽、鋰二異丙醯胺等之有機金屬試劑等作為鹼，並以使用例如相對於醛醇加成物

(7b)1.0－10.0當量為佳。再者，亦可將吡啶等之有機鹼作為溶劑使用。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如－78～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳可舉例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

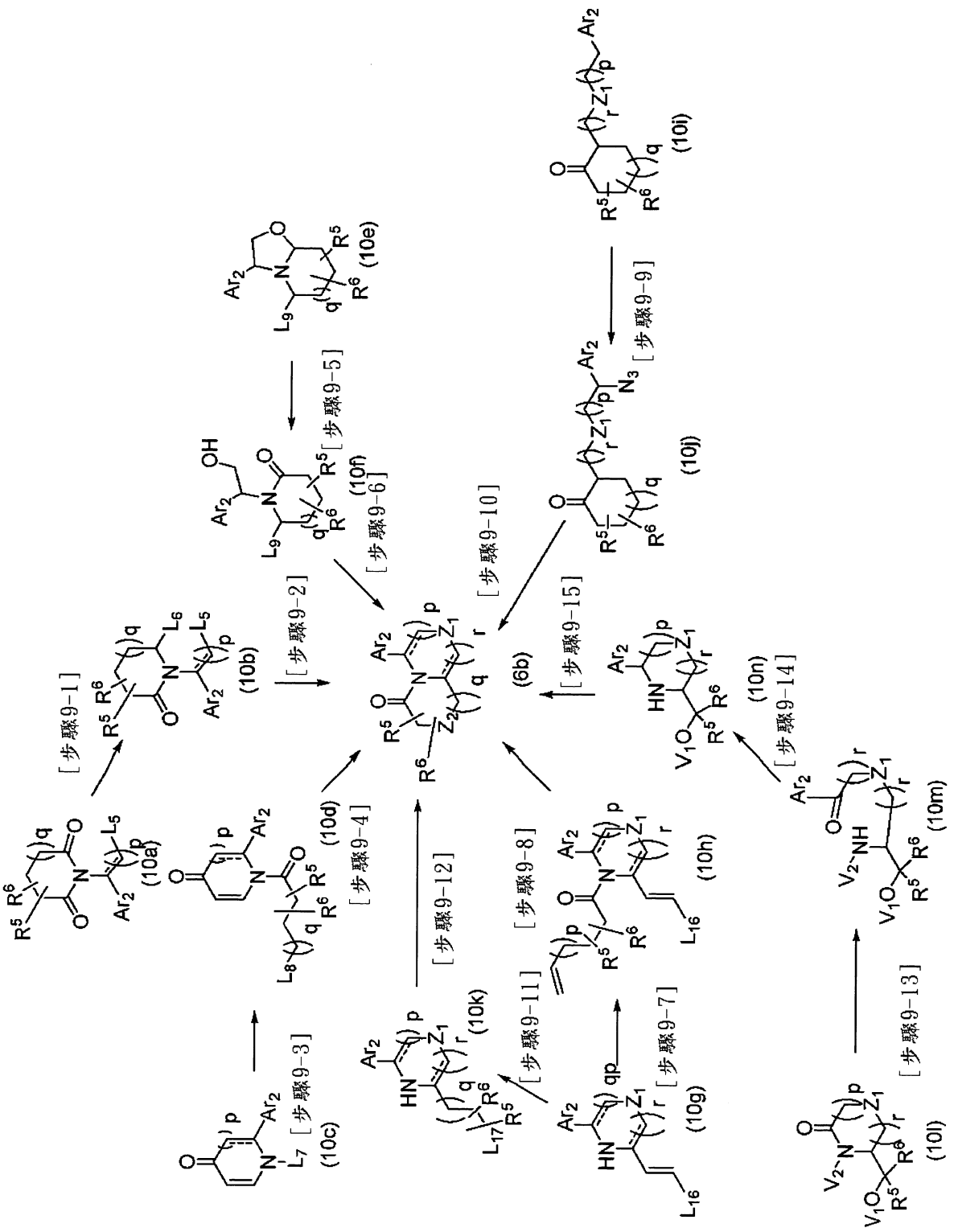
[醛醇加成物(7b)之製備]

醛醇加成物(7b)係可自例如醛化合物(5)，與相對於醛化合物(5)1.0－5.0當量之內鎓胺化合物(6b)依[步驟8－1]進行製備。亦即，[步驟8－1]之醛醇反應雖因起始原料而異，但只要是本反應的條件就無特別限定，而可使用熟習此藝者所皆知的手法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.94－100所記載)。較佳可舉例如i)使內鎓胺化合物(6b)，藉由較佳可舉例如相對於內鎓胺化合物(6b)1.0－5.0當量之鹼(較佳可舉例如鋰二異丙醯胺、丁基鋰、胺化鈉、氫化鈉、甲氧鈉、或是第三丁氧鉀等)，形成鹼金屬烯醇鹽後，再與醛化合物(5)進行反應的手法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.97—98所記載)；ii)使內鎓胺化合物(2)，藉由較佳可舉例如相對於內鎓胺化合物(6b)1.0－5.0當量之鹼(較佳可舉例如鋰二異丙醯胺、丁基鋰、胺化鈉、氫化鈉、甲氧鈉、

或是第三丁氧鉀等)，以形成鹼金屬烯醇鹽，並與鹵化矽試劑(較佳可舉例如三甲基氯矽烷或是第三丁基二甲基氯矽烷等)進行反應，且一旦形成矽基烯醇醚後，較佳在可舉例如相對於內醯胺化合物(6b)0.05－5.0當量之路易士酸存在下(較佳可舉例如四氯化鈦或是三氟化硼等)，與醛化合物(5)進行反應的手法等(例如「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.96—97所記載)。所使用的溶劑及反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但可使用不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合溶劑，較佳可例如四氫呋喃、1,4－二噁烷或二乙醚等之醚系溶劑；二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯、苯等之非極性溶劑。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如－78℃至室溫。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[內醯胺化合物(2)之製備]

【化20】



[於式中，



係表示單鍵或是雙鍵；Ar2、L1、Z1、Z2、R5、R6、p、q及r係表示與前述相同意義；L5係表示甲酯基、乙

酯基等之烷基酯基、乙醯基等之烷基酮基、苯基甲基酮基等之芳烷基酮基、苯甲醯基等之芳基酮基；L6係表示甲氧基、乙氧基等之烷氧基；L7係表示甲基胺甲酸酯基、苯甲基胺甲酸酯基或第三丁基胺甲酸酯基等之胺甲酸酯系保護基、或是表示乙醯基等之醯胺系保護基；L8係表示溴原子、碘原子等之鹵素原子；L9係表示腈基、甲酯基等之烷基酯基、乙醯基等之烷基酮基；L16係表示氫原子、甲基、乙基等之烷基、可被前述選自於取代基群A1之1至3個取代基所取代之苯基、甲酯基、乙酯基等之酯基、二甲基磷酸、二乙基磷酸等之磷酸酯基、甲基磺醯基等之烷基磺醯基、或是表示苯基磺醯基等之芳基磺醯基等；L17係表示乙醯基等之烷基酮基、苯甲醯基等之芳基酮基、甲醯基、甲酯基、乙酯基等之烷基酯基、苯基酯基等之芳基酯基；V1係表示氫原子、或是苯甲基、甲氧甲基、第三丁基二甲基矽基、第三二苯基矽基等之羥基之保護基；V2係表示氫原子、甲基胺甲酸酯、苯甲基胺甲酸酯、第三丁基胺甲酸酯基等之胺甲酸酯保護基。]

前述反應式係表示內醯胺化合物(6b)之製備法之一範例者。亦即，(i)將利用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Tetrahedron: Asymmetry，1998年，第9冊，p4361)進行製備之醯亞胺化合物(10a)作為起始原料，依[步驟9－1]轉換成烷氧內醯胺化合物(10b)後，以[步驟9－2]連續地進行增碳反應與閉環反應，而製備內醯胺化合物(6b)的方法；或是(ii)將利用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法(例如

參照Tetrahedron Letters，1986年，第27冊，p4549)進行製備的4－吡啶酮化合物(10c)作為起始原料，並依[步驟9－3]轉換成醯化物(10d)後，以[步驟9－4]進行閉環而製備內醯胺化合物(6b)的方法；或是(iii)將利用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照European Journal of Organic Chemistry，2004年，第23冊，p4823)進行製備的喔唑啶化合物(10e)作為起始原料，並依[步驟9－5]轉換成醯胺醇化合物(10f)後，以[步驟9－6]進行閉環而製備內醯胺化合物(6b)的方法；或是(iv)將利用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Tetrahedron Letters，1998年，第39冊，p5421；及Tetrahedron Letters，2004年，第45冊，p4895)進行製備之乙烯基取代環狀胺化合物(10g)作為起始原料，並依[步驟9－7]轉換成醯化物化合物(10h)後，以[步驟9－8]進行閉環而製備內醯胺化合物(6b)的方法；或是(v)將利用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Journal of the Organic Chemistry，2001年，第66冊，p886)進行製備之環烷基酮化合物(10i)作為起始原料，並依[步驟9－9]轉換成疊氮物化合物(10j)後，以[步驟9－10]進行閉環而製備內醯胺化合物(6b)的方法；或是(vi)將乙烯基取代環狀胺化合物(10g)作為起始原料，並依[步驟9－11]轉換成化合物(10k)後，以[步驟9－12]進行閉環而製備內醯胺化合物(6b)的方法；或是(vii)將使用市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法進行製備的化合物(10l)作為起始原料，並依[步驟9－13]轉換成化合物(10m)後，並依[步驟9－14]予以

氮原子之脫保護反應與分子內還原性胺基化反應而形成化合物(10n)，並以[步驟9－15]經氧原子之脫保護反應進行閉環而製備內醯胺化合物(6b)的方法所示者。

[自醯亞胺化合物(10a)轉換成烷氧內醯胺化合物(10b)之步驟]

[步驟9－1]之醯亞胺基的部分還原雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法來進行。較佳可舉例如使醯亞胺化合物(10a)，與相對於醯亞胺化合物(10a)1.0～5.0當量之氫化硼鈉，於甲醇等之醇系溶劑中(例如參照「日本化學會編新實驗化學講座(第26冊)有機合成[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.207－237)進行反應，或是使醯亞胺化合物(10a)，與相對於醯亞胺化合物(10a)1.0～5.0當量之硼烷，於四氫呋喃等之醚系溶劑中(例如參照「日本化學會編新實驗化學講座(第26冊)有機合成[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.237－248)進行反應，並於其後，在相對於醯亞胺化合物(10a)0.1－10.0當量之硫酸等之無機酸存在下，於甲醇等之醇系溶劑中進行反應，藉此可得到所希望的烷氧內醯胺化合物(10b)。或是，較佳可舉例如將醯亞胺化合物(10a)，在相對於醯亞胺化合物(10a)0.1－5.0當量之硫酸等之無機酸的存在下，與相對於醯亞胺化合物(10a)1.0～5.0當量之氫化硼鈉，於甲醇等之醇系溶劑中攪拌(例如參照Tetrahedron：Asymmetry，1998年，第9冊，p4361)，以1步驟得到所希望的烷氧內醯胺化合物(10b)。反應溫度係不會促進不想要的

副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如－78℃至100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳可舉例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自烷氧內醯胺化合物(10b)轉換成內醯胺化合物(6b)之步驟]

[步驟9－2]係可藉由將烷氧內醯胺化合物(10b)之L5與威提希試劑(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第24冊)有機合成[VII]」，丸善股份有限公司，1992年9月，p.254－262)、格林納(Grignard)試劑(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第24冊)有機合成[VI]」，丸善股份有限公司，1991年9月，p.59－72)、或是烷基鋰試劑(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第24冊)有機合成[VI]」，丸善股份有限公司，1991年9月，p.9－51)進行反應以導得烯烴衍生物後，與鹽酸等之酸進行反應，藉此獲得所希望的內醯胺化合物(6b)。較佳可舉例如使烷氧內醯胺化合物(10b)，在與相對於烷氧內醯胺化合物(10b)1.0－10.0當量之氯化鈰存在下，與相對於烷氧內醯胺化合物(10b)1.0－10.0當量三甲基矽基甲基鎂氯化物等之格林納試劑，於四氫呋喃等之醚溶劑中攪拌，且於其後，與鹽酸等之無機酸進行反應(例如參照Tetrahedron：Asymmetry，1998年，第9冊，p4361)，藉此以高產率得到所希望的內醯胺化合物(6b)。反應溫度係

不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳可舉例如－78℃至100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳可舉例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自4－吡啶酮化合物(10c)轉換成醯化物(10d)之步驟]

[步驟9－3]係由胺部位之脫保護反應與後續進行之醯胺化反應所組成。化合物(10c)之脫保護反應可使用眾多的眾所皆知的文獻所記載的脫保護反應(例如可參照T.W.Green.「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」，John Wiley & Sons.Inc.，1981年)，而可自對應的胺甲酸酯化合物(較佳可舉例如第三丁基胺甲酸酯化合物、苯甲基胺甲酸酯化合物、9－芴基甲基胺甲酸酯化合物等)得到該胺化合物之方法；或是可自對應的醯胺化合物(較佳可舉例如甲醯胺化合物、乙醯胺化合物、三氟乙醯胺化合物等)得到該胺化合物。本脫保護反應條件雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，可使用眾所皆知的手法。於較佳反應條件中，此反應係較佳可舉例在如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。醯胺化反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用許

多文獻中所記載之眾所皆知之手法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1136－1162所記載)。較佳可舉例如i)使該胺化合物於鹼性條件下，與相對於該胺化合物1.0－5.0當量之酸鹵化合物進行反應之手法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1142－1145所記載)；ii)將該胺化合物，與相對於該胺化合物1.0－5.0當量之羧酸化合物，使用相對於該胺化合物1.0－5.0當量之縮合劑來進行反應之手法等(例如「有機化學實驗的指引[4]」，化學同人，1990年9月，p.27－52所記載)。

i)之情形中，所使用的鹼雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可舉例如相對於該胺化合物1.0－100.0當量之吡啶、三乙基胺、N,N－二異丙基乙基胺、二甲基吡啶、喹啉、異喹啉等。所使用的溶劑雖只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如四氫呋喃、1,4－二噁烷等。再者，亦有將鹼作為溶劑使用之情況。或者，可使用將鹼水溶液(較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等之水溶液)作為鹼而與二氯甲烷、1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑之2層分配系。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣

用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，所使用的縮合劑雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳係可將例如1,3－二環己基碳二醯亞胺、1－乙基－3－(3'－二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺、苯幷三唑－1－基氧基三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽、二乙基氰基磷酸酯、或是雙(2－側氧基－3－噁唑啶基)膦醯氯等，以相對於所使用的羧酸1.0－2.0當量適當地使用。為了能有效率地使反應進行，較佳係可以相對於所使用的羧酸化合物1.0當量至2.0當量添加例如N－羥基琥珀醯亞胺、N－羥基苯幷三唑等。本反應以操作性、攪拌效率之觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，且所使用的溶劑雖然是依起始原料、所使用的縮合劑而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳地，可使用例如二氯甲烷、1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑或是四氫呋喃、N、N－二甲基甲醯胺等之極性溶劑。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自醯化物化合物(10d)轉換至內醯胺化合物(6b)]

[步驟9－4]係經形成自由基的環化反應。亦即，較佳可

舉例如將化合物(10d)在甲苯等之非極性溶劑中，且較佳在可舉例如相對於化合物(10d)0.1～1.0當量之2,2－偶氮(異丁腈)等之自由基起始劑之存在下，與較佳可舉例如相對於化合物(10d)1.0－2.0當量之三丁基錫等之烷基錫試劑進行反應，藉此以高產率得到所希望的內醯胺化合物(6b)。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如50～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。再者，亦可於環形成後，將酮基作為基礎，藉由熟習此藝者眾所皆知的方法(例如還原反應(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成[VIII]，丸善股份有限公司，1992年4月，p.159－266)、加成反應(例如參照日本化學會編實驗化學講座(第25冊)有機合成[VII]，丸善股份有限公司，1991年9月，p.9－72)、加成脫水反應(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.57－85)等)，以將Z1進行各種轉換。

[自噁唑啶化合物(10e)轉換成醯胺醇化合物(10f)之步驟]

[步驟9－5]係自化合物(10e)導得醯胺醇化合物(10f)之噁唑啶環之氧化斷裂反應。亦即，較佳可舉例如使化合物(10e)在水與丙酮之混合液等之含水溶劑中，與相對於化合物(10e)2.0－10.0當量之過錳酸鉀進行反應(例如參照

European Journal of Organic Chemistry，2004年，第23冊，p4823)；或者是，較佳可舉例如使化合物(10e)在二氯甲烷等之鹵素系溶劑中，與相對於化合物(10e)1.0－10.0當量之溴進行反應(例如參照Synlett，1994年，第2冊，143頁)，藉此可以高產率得到所希望的醯胺醇化合物(10f)。於本步驟中所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的氧化劑而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就並無特別限定。再者，反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自醯胺醇化合物(10f)轉換成內醯胺化合物(6b)之步驟]

[步驟9－6]係由醯胺醇化合物(10f)之L9的轉換成醇或是胺的反應以及接下來的環化反應所構成。亦即，醯胺醇化合物(10f)之L9轉換成醇的反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成反應[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.1－30)來進行。再者，醯胺醇化合物(10f)之L9的轉換成胺的反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照「日本化學會編實驗化

學講座(第20冊)有機合成反應[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.279－318)來進行。自該醇體或是該胺體進行的閉環反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Journal of Fluorine Chemistry，1997年，第2冊，第119頁或是Scientia Pharmaceutica，1996年，第64冊，第3頁等)來進行。較佳可舉例如將該醇體，在相對於該醇體0.1－10當量之對甲苯磺酸、樟腦磺酸等之有機酸、或是硫酸、鹽酸等之無機酸之存在下，於溶劑中或無溶劑加熱，藉此可以高產率得到內醯胺化合物(6b)。自該胺體進行的閉環反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Petrochemia，1990年，第30冊，第56頁或是WO2003／076386、Tetrahedron Letters，1982年，第23冊，第229頁等)來進行。較佳可舉例如將該胺體，在相對於該胺體0.1－1.0之四三苯基膦鈀、或是三三苯基膦釕等之有機金屬存在下，而在四氫呋喃、甲苯、二氯甲烷、或是二甲基甲醯胺等之溶劑中攪拌，藉此可以高產率得到內醯胺化合物(6b)。於本步驟中所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的試劑而異，且當然只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就並無特別限定。再者，反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。

非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自乙烯基取代環狀胺化合物(10g)轉換成醯體化合物(10h)之步驟]

醯體化合物(10h)係藉由將乙烯基取代環狀胺化合物(10g)作為起始原料，遵循[步驟9－7]以製備。亦即，[步驟9－7]係與前述[步驟9－3]相同的方法。

[自醯體化合物(10h)轉換成內醯胺化合物(6b)之方法]

[步驟9－8]係由環合置換(Ring closing Metathesis)反應與接下來的雙鍵修飾反應所組成。環合置換反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Comprehensive Organometallic Chemistry，1982年，第8冊，第499頁或Angewandte Chemie International Edition，2000年，第39冊，第3012頁等)來進行。雙鍵修飾反應較佳可舉例如以i)接觸氫化(例如「參照日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.251－266)、ii)氫硼化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VII]」，丸善股份有限公司，1991年9月，p.83－134)、iii)碳－碳雙鍵之氧化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[V]」，丸善股份有限公司，1991年10月，p.237－267)等來進行。

環合置換反應較佳可舉例如將該醯體化合物(10h)，在相對於該醯體化合物(10h)0.01～0.2當量之金屬觸媒下，於

溶劑中攪拌的手法。所使用的溶劑較佳係可舉例如二氯甲烷、氯仿等之鹵素系溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑等或是其等之混合溶劑。所使用的金屬觸媒雖依起始原料、溶劑而異，但較佳係可使用例如雙(三環己基膦)亞苯甲基　釕(IV)二氯化物、苯亞甲基[1,3－雙(2,4,6－三甲基苯基)－2－亞咪唑啶基]二氯(三環己基膦)釕(IV)、[1,3－雙－(2,4,6－三甲基苯基)－2－亞咪唑啶基]二氯(臨異丙氧苯基亞甲基)釕(IV)、雙(三環己基膦)－3－苯基－1H－亞茚－1－基釕(II)二氯化物等之釕系觸媒、或是2,6－二異丙基酞醯亞胺伸新苯基　聯苯　鉬(VI)(2,6-Diisopropylphenylimido-neophylidene　BIPHEN molybdenum(VI))、2,6－二異丙基酞醯亞胺伸新苯基　鉬(VI)　雙(六氟－第三丁氧化物)等之鉬系觸媒等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自環烷基酮化合物(10i)轉換成疊氮化合物(10j)之步驟]

[步驟9－9]係由i)芳香環α位置(－CH2－Ar2)之鹵化反應與ii)接下來的疊氮導入反應所構成。

i)之鹵化反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般

的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成反應[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.422－458)來進行。較佳可舉例如於溶劑中攪拌環烷基酮化合物(10i)與相對於環烷基酮化合物(10i)1.0～2.0當量之鹵化劑之手法。所使用的鹵化劑較佳可舉例如N－溴琥珀醯亞胺、溴。再者，亦可藉由添加較佳可舉例如相對於環烷基酮化合物(10i)0.01－0.5當量之苯甲醯過氧化物或2,2－偶氮(異丁腈)等之自由基起始劑，或是較佳可添加例如相對於環烷基酮化合物(10i)0.01－0.5當量之氫溴酸等之酸觸媒，以顯著地促進反應。所使用的溶劑雖可依起始原料而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如四氯化碳、苯等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之疊氮化反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第20冊)有機合成反應[II]」，丸善股份有限公司，1992年7月，p.415－420)來進行。較佳可舉例如將該鹵化物，與相對於該鹵化物1.0～5.0當量

之疊氮化劑於溶劑中攪拌。所使用的疊氮化劑較佳可舉例如鈉疊氮化物或三甲基矽基疊氮化物等。再者，較佳可舉例如亦可藉由使用相對於所使用的疊氮化劑0.1－5.0當量之氟化四丁基銨等之四級胺鹽，以顯著地促進反應。所使用的溶劑雖可依起始原料而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如四氫呋喃、二噁烷等之醚系溶劑；氯仿、二氯甲烷等之鹵素系溶劑；苯、甲苯等之非極性溶劑；丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、N－甲基吡咯啶等之極性溶劑。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自疊氮化合物(10j)轉換成內醯胺化合物(6b)之步驟]

[步驟9－10]係藉由在相對於疊氮化合物(10j)1.0－10.0當量之酸存在下，於溶劑中攪拌疊氮化合物(10j)而引起重排反應，以製備內醯胺化合物(6b)的方法。亦即，本步驟雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Journal of the Organic Chemistry，2001年，第66冊，p886)來進行。所使用的酸較佳係可舉例如三氟甲磺酸、三氟醋酸、硫酸、鹽酸等。再者，本反應雖亦可將所使用的酸作為溶劑使用，

但以操作性、攪拌效率之觀點看來以在溶劑的存在下進行為宜，且所使用的溶劑雖可依起始原料而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如氯仿、二氯甲烷等之鹵素系溶劑；苯、甲苯等之非極性溶劑等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78至50℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自乙烯基取代環狀胺化合物(10g)轉換成化合物(10k)之步驟]

化合物(10k)係可藉由將乙烯基取代環狀胺化合物(10g)作為起始原料，並予以[步驟9－11]而製備。亦即，[步驟9－11係由雙鍵之還原反應與接下來的增碳反應所組成。雙鍵之還原反應係可運用眾多的眾所皆知的文獻所記載之手法，且較佳可舉例如i)接觸氫化反應(例如參照日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.251－266)、ii)藉由金屬及金屬鹽而進行的還原((例如參照日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.165－1856)等。

i)之情形中，可舉例如在相對於化合物(10g)0.01－0.5

當量之金屬觸媒存在下，將化合物(10g)與氫源一起在溶劑中攪拌之手法。所使用的金屬觸媒雖依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可舉例如鈀－碳、銠－碳、釕－碳、氫氧化鈀、氧化鉑、雷尼鎳(Raney nickel)、威金森(Wilkinson)觸媒等。氫源雖依起始原料及所使用的金屬觸媒而異而無特別限定，但較佳可舉例如氫氣、蟻酸、蟻酸銨、環己二烯等。所使用的溶劑雖依起始原料、金屬觸媒而異而無特別限定，但較佳可舉例如甲醇、乙醇、醋酸乙酯、甲苯、THF、1,4－二噁烷、氯仿、二氯甲烷、水或是其等之混合物等。再者，為了使反應能有效率地進行，亦可適當地添加有機酸、無機酸、有機鹼。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫至150℃。於較佳反應條件，此反應較佳係可舉例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，可舉例如在相對於化合物(10g)1.0－10.0當量之金屬或是金屬鹽的存在下，於溶劑中攪拌化合物(10g)的方法。所使用的金屬或是金屬鹽雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳係例如鋰、鈉等之鹼金屬、鎂、鈣等之鹼土金屬或是其等的鹽。所使用的溶劑雖依起始原料及所使用的金屬而異而無特別限定，但較佳可舉例如氨水、甲醇、乙醇、第三丁醇、四氫呋喃、1,4－二噁烷、二

乙醚、水及其等之混合物。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78至100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

接續著雙鍵之還原的增碳反應係可運用眾多的眾所皆知的文獻所記載的手法，且較佳可舉例如i)威提希反應、ii)霍納－埃蒙斯反應、iii)彼得森反應(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.57－85所記載)等。

威提希反應係較佳可舉例如，在相對於醛化合物1.0－5.0當量之鹼的存在下，於溶劑中攪拌自化合物(10g)導得的醛化合物與相對於醛化合物1.0－3.0當量之眾所皆知的威提希試劑之手法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用硝基甲烷、乙腈、1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；氯仿、二氯甲烷等之鹵素系溶劑；水等或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之

鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；或是氫化鈉等之氫化鹼金屬等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

霍納－埃蒙斯反應係較佳可舉例如，在相對於醛化合物1.0－5.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌自化合物(10g)導得的醛化合物與相對於醛化合物1.0－3.0當量之眾所皆知的霍納－埃蒙斯試劑之手法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯

胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉(sodium amide)等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

彼得森反應係較佳可舉例如，在相對於醛化合物1.0－5.0當量之鹼的存在下，於溶劑中攪拌自化合物(10g)導得的醛化合物與相對於醛化合物1.0－3.0當量之眾所皆知的彼得森試劑之手法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且

可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[自化合物(10k)轉換成內鹽胺化合物(6b)之步驟]

內鹽胺化合物(6b)係可藉由將化合物(10k)作為起始原料，並遵循[步驟9－12]，予以分子內鹽胺化反應以製備。亦即，[步驟9－12]係與前述[步驟9－3]相同的方法。

[自化合物(10l)轉換成化合物(10m)之步驟]

[步驟9－13]係藉由將化合物(10l)，予以市售或熟習此藝者眾所皆知的方法所製備的有機金屬試劑之親核反應，而製備化合物(10m)的方法。亦即，本步驟雖依起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第25冊)有機合成[VII]」，丸善股份有限公司，1991年9月，p.9－72所記載)來進行。較佳可舉例如於溶劑中攪拌化合物(10l)與相對於化合物(10l)0.5－5.0當量之有機金屬試劑。所使用的溶劑雖依起始原料而異而並無特別限定，但以不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度之溶劑或是其混合溶劑為宜，可使用例如二乙醚、四氫呋喃等之醚系溶劑，或是鹵素系溶劑、二氯甲烷、1,2－二氯乙烷或氯仿等之鹵素系溶劑或是甲苯或二甲苯等之非極性溶劑。反應溫度雖依起始原料而異而並無特別限定，但應設為不會促進不想要的副

產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78度至50度。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如0.5小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。或者，較佳亦可將例如業已於R5與R6形成羰基之化合物(10l)作為起始原料使用。

[自化合物(10m)轉換成化合物(10n)之步驟]

[步驟9－14]係可舉例如將化合物(10m)以熟習此藝者眾所皆知的脫保護方法(例如參照T.Greene等人，「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons.Inc.，紐約，1981年)將氮原子之保護基進行脫保護後，予以分子內還原性胺基化反應(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[III]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1380－1384所記載)之2階段的步驟。或者，較佳亦可將例如業已於R5與R6形成羰基之化合物(10m)作為起始原料使用，來進行本步驟。

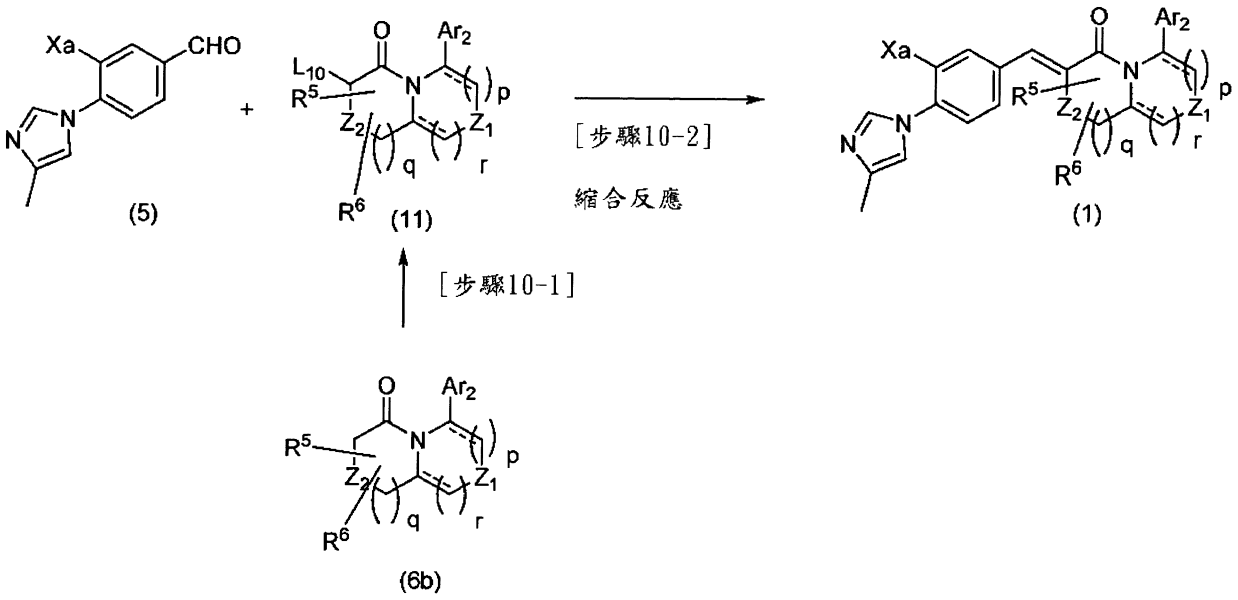
[自化合物(10n)轉換成化合物(6b)之步驟]

[步驟9－15]係可舉例如由化合物(10n)之保護基V2的脫保護階段與接下來的側氧基味啉閉環階段所組成。脫保護階段係可舉例如熟習此藝者眾所皆知的脫保護方法(例如參照T.Greene等人，「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley &

Sons.Inc.，紐約，1981年)。再者，例如R5及R6為氫原子之情形，亦可將化合物(10m)製備成酯衍生物(於R5與R6形成羰基)後，使用熟習此藝者所皆知的還原反應。側氧基味啉閉環階段係與[步驟4－2]相同。

[參考例4]

【化21】



[於式中，



係表示單鍵或是雙鍵；Ar2、Z1、Z2、R5、R6、Xa、p、q及r係表示與前述相同意義；而L10則表示二乙基膦醯基等之亞膦酸酯基、三苯基鏻溴化物等之鏻鹽、三甲基矽基等之矽基、甲酯基、乙酯基等之酯基或是羧基。]

前述[參考例4]係將內醯胺化合物(6b)遵循[步驟10－1]而導入離去基L10後，予以與醛化合物(5)一起進行的[步驟10－2]之縮合反應，而製造化合物(1)的方法之一範例。

[化合物(1)之製備]

[步驟10－2]之縮合反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用眾多的文獻所記載的眾所皆知的手法，例如威提希反應、霍納－埃蒙斯反應、彼得森反應、或是克乃文納蓋爾(Knoevenagel)反應等(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.57－85所記載)為佳。

威提希反應係較佳可舉例如於溶劑中攪拌化合物(11)(於此之中，L10係鏻鹽)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)0.5－2.0當量之醛化合物(5)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)1.0－5.0當量之鹼之手法。於本反應中，係首先處理化合物(11)與鹼，使其形成鏻偶極體後，添加醛體(5)之方法，或者是在化合物(11)與醛化合物(5)之共存下添加鹼的方法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用硝基甲烷、乙腈、1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；氯仿、二氯甲烷等之鹵素系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀

等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；或是氫化鈉等之氫化鹼金屬等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

霍納－埃蒙斯反應係較佳可舉例如於溶劑中攪拌化合物(11)(於此之中，L10は亞膦酸酯基)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)0.5－2.0當量之醛化合物(5)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)1.0－5.0當量之鹼之手法。於本反應中，首先處理化合物(11)與鹼，使其形成碳陰離子後，再添加醛體(5)之方法，或是在化合物(11)與醛化合物(5)的共存下添加鹼的方法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等；或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲

氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

彼得森反應係較佳可舉例如於溶劑中攪拌化合物(11)(於此之中，L10係矽基)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)0.5－2.0當量之醛化合物(5)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)1.0－5.0當量之鹼之手法。於本反應中，係首先處理化合物(11)與鹼，使其形成碳陰離子後，在添加醛體(5)的方法，或者是在化合物(11)與醛化合物(5)的共存下添加鹼的方法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁

氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

克乃文納蓋爾反應係較佳可舉例如於溶劑中攪拌化合物(11)(於此之中，L10係酯基或是羧基)，與較佳可舉例如相對於化合物(11)0.5－2.0當量之醛化合物(5)，以及較佳可舉例如相對於化合物(11)1.0－5.0當量之鹼。於本反應中，係首先處理化合物(11)與鹼，使其形成碳陰離子後，添加醛體(5)的方法，或是在化合物(11)與醛化合物(5)之共存下添加鹼的方法。所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是能以某個程度溶解起始原料而不會阻礙反應者即無特別限定，但較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁

氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

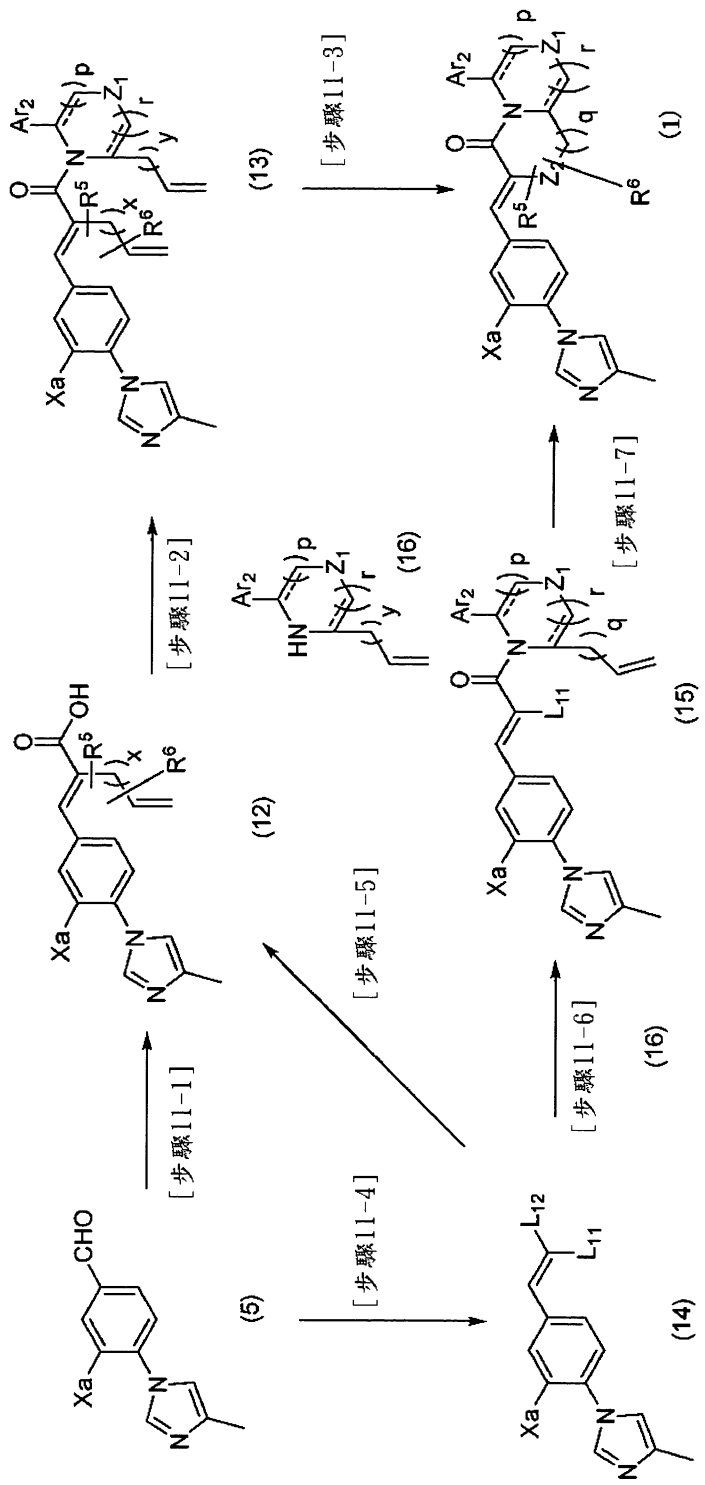
[化合物(11)之製備]

化合物(11)係可將內醯胺化合物(6b)作為起始原料，並遵循[步驟10－1]進行製備。較佳可舉例如i)威提希試劑(11)(於此之中，L10係鏻鹽)，係可藉由將內醯胺化合物(6b)以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.430－438所記載)進行鹵化後，與三苯基膦等之有機磷化合物進行反應(例如參照Organic Reaction，1965年，第14冊，第270頁)以製備。ii)霍納－埃蒙斯試劑(11)(於此之中，L10係亞膦酸酯)，係可藉由將內醯胺化合物(6b)以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.430－438所記載)進行鹵化後，以使用烷基單烷氧基膦鹽(phosphinite)之阿爾布佐夫反應(例如參照Chemical Review，1981年，第81冊，第415頁)或是使用金屬亞膦酸

鹽之貝克反應(例如參照Journal of the American Chemical Society，1945年，67冊，1180頁)等進行製備。或是亦可在鹼的存在下，自內醯胺化合物(6b)與氯磷酸酯進行製備(例如參照)Journal of Organic Chemistry，1989年，第54冊，第4750頁。iii)彼得森試劑(11)(於此之中，L10係矽基)，係可在鹼的存在下，自內醯胺化合物(6b)與三烷基矽基氯化物進行製備(例如參照Journal of Organometallic Chemistry，1983年，第248冊，第51頁)。iv)酯體或是羧酸體(11)(於此之中，L10係酯基或是羧基)，係可在鹼的存在下，自內醯胺化合物(6b)與碳酸二酯、鹵化碳酸酯、二氧化碳進行製備(例如「日本化學會編實驗化學講座(第22冊)有機合成[IV]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.14－30及p.54－71所記載)。

[參考例5]

【化22】



[於式中，

係表示單鍵或是雙鍵；Ar2、Z1、Z2、R5、R6、

p、q、Xa及r係表示與前述相同意義；x及y係表示0至2之整數；L11係表示氯、溴、碘等之鹵素原子或是三氟甲磺酸鹽基等之磺酸酯基；L12係表示甲酯基、乙酯基等之酯基或是羧酸。]

前述[參考例5]係i)將醛化合物(5)經由[步驟11－1]、或是[步驟11－4]並依[步驟11－5]而導得化合物(12)，且於[步驟11－2]予以與胺化合物(16)之縮合反應，轉換成醯胺化合物(13)後，予以[步驟11－3]之環合置換反應以及接下來的雙鍵之修飾反應，以製造化合物(1)之方法；及ii)將醛化合物(5)遵循[步驟11－4]導得化合物(14)，並以[步驟11－6]轉換成醯胺化合物(15)後，予以[步驟11－7]之赫克(Heck)反應與接下來的雙鍵之修飾反應，而製造化合物(1)的方法之一範例。

[化合物(1)之製備]

i)之情形中，化合物(1)係可將醯胺化合物(13)依[步驟11－3]進行製備。「步驟11－3」係由環合置換反應與接下來的雙鍵的修飾反應所組成。亦即，第一階段之環合置換反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Comprehensive Organometallic Chemistry，1982年，第8冊，第499頁或是Angewandte Chemie International Edition，2000年，第39冊，第3012頁等)來進行。第二階段之雙鍵修飾反應係可以例如i)接觸氫化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VIII]」，丸善股份有限公司，1992

年4月，p.251－266)、ii)氫硼化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VII]」，丸善股份有限公司，1991年9月，p.83－134)、iii)碳－碳雙鍵之氧化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[V]」，丸善股份有限公司，1991年10月，p.237－267)等來進行。

環合置換反應較佳係可舉例如，藉由將醯胺化合物(13)，在相對於醯胺化合物(13)0.01～0.2當量之金屬觸媒下，於溶劑中攪拌，以進行分子內閉環之手法。所使用的溶劑較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿等之鹵素系溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑或是苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑等或是其等之混合溶劑。所使用的金屬觸媒雖依起始原料、溶劑而異，但較佳係可使用例如雙(三環己基膦)亞苯甲基　釕(IV)二氯化物、苯亞甲基[1,3－雙(2,4,6－三甲基苯基)－2－亞咪唑啶基]二氯－(三環己基膦)釕(IV)、[1,3－雙－(2,4,6－三甲基苯基)－2－亞咪唑啶基]二氯(臨異丙氧苯基亞甲基)釕(IV)、雙(三環己基膦)－3－苯基－1H－亞茚－1－基釕(II)二氯化物等之釕系觸媒、2,6－二異丙基酞醯亞胺伸新苯基　聯苯　鉬(VI)、2,6－二異丙基酞醯亞胺伸新苯基　鉬(VI)　雙(六氟－第三丁氧化物)等之鉬系觸媒等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的

色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

雙鍵修飾反應較佳係可舉例如接觸氫化，相對於自環合置換反應所得到的閉環體，在較佳可舉例如相對於閉環體0.01至0.2當量之金屬觸媒存在中，且較佳係例如1－10氣壓之氫氣流下，進行該閉環體之還原反應。本反應以操作性、攪拌效率的觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，且所使用的溶劑較佳可舉例如乙醇、甲醇等之醇系溶劑；二氯甲烷、氯仿等之鹵素系溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；醋酸乙酯、乙腈等之極性溶劑等、或是其等之混合溶劑。所使用的金屬觸媒雖依起始原料、溶劑而異，但較佳係可使用例如白金、氧化鉑、白金黑、雷尼鎳、鈀－碳等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如室溫～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，化合物(1)係可將醯胺化合物(15)遵循[步驟11－7]進行製備。亦即，[步驟11－7]係由赫克反應與接下來的雙鍵之修飾反應所組成。亦即，第一階段之赫克反

應雖因起始原料而異，但只要是如本反應般的條件，就可以熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成反應[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.123－132)來進行。第二階段之雙鍵修飾反應，可藉由例如i)接觸氫化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VIII]」，丸善股份有限公司，1992年4月，p.251－266)、ii)氫硼化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[VII]」，丸善股份有限公司，1991年9月，p.83－134)、iii)碳－碳雙鍵之氧化(例如參照「日本化學會編實驗化學講座(第26冊)有機合成反應[V]」，丸善股份有限公司，1991年10月，p.237－267)等來進行。

赫克反應較佳可舉例如，在相對於化合物(15)0.01～0.2當量之過渡金屬觸媒存在下，於溶劑中攪拌化合物(15)之手法。所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的過渡金屬觸媒而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如乙腈、四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺等。反應溫度係應調整成足以使偶合反應完成的溫度，較佳係例如室溫～150℃。本反應係以在惰性氣體氣體環境下進行為佳，且以氮氣或是氬氣體環境下進行更佳。過渡金屬觸媒較佳係可舉例如鈀錯合物，更較佳係例如醋酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苯甲基丙

酮)二鈀(0)等之眾所皆知的鈀錯合物。再者，為了使反應有效率地進行，相對於所使用的過渡金屬觸媒，較佳亦可適當添加例如1.0－5.0當量之磷配位基(較佳係例如三苯基膦、三－o－甲苯基膦、三－第三丁基膦、2－(二－第三丁基膦)聯苯等)等。再者，於鹼的存在下可提供較佳的結果，且所使用的鹼雖只要是可在如本反應般的偶合反應中使用者即無特別限定，但較佳可舉例如相對於化合物(15)0.1－5.0當量之三乙基胺、N,N－二異丙基乙基胺、N,N－二環己基甲基胺、四丁基銨氫化物等。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。

[醯胺化合物(13)之製備]

[步驟11－2]之醯胺化反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用許多文獻中所記載之眾所皆知之手法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1136－1162所記載)。較佳係可舉例如i)將化合物(12)轉換成酸鹵化物後，使該酸鹵素化合物於鹼性條件與胺化合物(16)進行反應的手法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1142－1145所記載)、ii)使用縮合劑使化合物(12)與胺化合物(16)進行反應的手法等(例如「有機化學實驗的指引[4]」，化學同人，1990年9月，p.27－52所記載)。

i)之情形中，化合物(12)之轉換成酸鹵化物的轉換反應，較佳可舉例如在相對於化合物(12)1.0－10.0當量之鹵化劑存在下，於溶劑中攪拌化合物(12)之手法。所使用的鹵化劑雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可舉例如亞硫醯氯、五氯化磷、草醯氯等。所使用的溶劑只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿、甲苯等。再者，適當地追加相對於化合物(12)0.1－1.0當量之吡啶等之有機鹼；或是二甲基甲醯胺等亦可有效率地進行反應。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

接下來的偶合反應較佳可舉例如，在相對於該鹵化物1.0－100.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌該酸鹵化物與相對於該鹵化物1.0－5.0當量之胺化合物(16)之手法。所使用的鹼雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可舉例如吡啶、三乙基胺、N,N－二異丙基乙基胺、二甲基吡啶、喹啉、異喹啉等。所使用的溶劑只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿、甲苯、四氫呋喃、1,4－二噁烷等。再者，亦可將鹼作為溶劑使用。或者，可使用將鹼水溶液(較

佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等之水溶液)作為鹼而與二氯甲烷、1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑之2層分配系。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，較佳可舉例如，在相對於化合物(12)1.0－5.0當量之縮合劑的存在下，於溶劑中攪拌化合物(12)與相對於化合物(12)1.0－5.0當量之胺化合物(16)之手法。所使用的縮合劑雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳係例如1,3－二環己基碳二醯亞胺、1－乙基－3－(3'－二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺、苯幷三唑－1－基氧基三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽、二乙基氰基磷酸酯、或是雙(2－側氧基－3－噁唑啶基)膦醯氯等。為了能有效率地使反應進行，較佳係可將例如N－羥基琥珀醯亞胺、N－羥基苯幷三唑等，以相對於化合物(12)添加1.0當量至2.0當量。本反應以操作性、攪拌效率之觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的縮合劑而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳地，可使用例如二氯甲烷、1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑或是四氫呋喃、N、N－二甲基甲醯胺等之極性溶劑。反應溫度應為不會促進非所欲的

副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[胺化合物(16)之製備]

所使用的胺化合物(16)係可以市售或是熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照Tetrahedron Letters，1998年，第39冊，p5421)來製備。

[化合物(12)之製備]

化合物(12)係可依i)將醛化合物(5)遵循[步驟11－1]來製備；或是ii)將醛化合物(5)遵循[步驟11－4]而導得化合物(14)(此時，L12係表示酯基。)後，遵循[步驟11－5]來製備。

[自醛化合物(5)轉換成化合物(12)之步驟]

[步驟11－1]係由將醛化合物(5)導得桂皮酸酯化合物之第一階段，與接下來的將該酯基水解成羧酸基之第2階段所組成。桂皮酸酯化合物係可藉由熟習此藝者眾所皆知的方法(例如參照W.S.Wadsworth.Jr，Organic Reactions，1997年，第25冊，第73頁)，而自醛化合物(5)與各種的霍納－埃蒙斯試劑來製備。較佳可舉例如使用醛化合物(5)，與較佳係例如相對於醛化合物(5)1.0－2.0當量之該霍納－埃蒙斯試劑，與較佳係例如1.0－5.0當量之鹼，來以高產率得到桂皮酸酯化合物。該霍納－埃蒙斯試劑係可以熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。例如可藉由市售的三烷基膦醯乙酸

之烷基化(例如參照Synthetic Communication，1991年，第22冊，第2391頁)；或是使用α－鹵代醋酸衍生物的烷基單烷氧基膦鹽(phosphinite)之阿爾布佐夫反應(例如參照Chemical Review，1981年，第81冊，第415頁)或是使用金屬亞膦酸鹽之貝克反應(例如參照Journal of the American Chemical Society，1945年，第67冊，第1180頁)等來製備。所使用的溶劑較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。將該桂皮酸酯化合物作為起始物質之水解成化合物(12)的水解反應，係可使用熟習此藝者眾所皆知的脫保護手法(例

如T.W.Green.「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」，John Wiley & Sons.Inc.，1981年，p154－186所記載)。

[自化合物(14)轉換成化合物(12)之步驟]

化合物(12)係可藉由將化合物(14)作為起始原料，並遵循[步驟11－5]而將與該烯化合物偶合而製備。亦即，[步驟11－5]之偶合反應係可使用熟習此藝者眾所皆知的手法，並以赫克反應(例如參照R.F.Heck，「Org.Reactions.」，1982年，第27冊，p.345)、鈴木反應(例如參照A.Suzuki、「Chem.Rev.」，1995年，95冊，p.2457)、史提爾(Stille)偶合反應(例如參照J.K.Stille、「Angew.Chem.Int.Ed.Engl.」，1986年，25冊，p.508)等為佳。

赫克反應較佳係例如將鹵化物、三氟甲磺酸鹽化合物(14)，在較佳可舉例如相對於化合物(14)1.0～5.0當量之烯化合物，與較佳可舉例如相對於化合物(14)0.01～0.2當量之過渡金屬觸媒的存在下進行偶合反應。本反應以操作性、攪拌效率的觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的過渡金屬觸媒而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如乙腈、四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺等。反應溫度係應調整成足以使偶合反應完成的溫度，較佳係例如室溫～150℃。本反應係以在惰性氣體氣體環境下進行為佳，且以

氮氣或是氬氣體環境下進行更佳。過渡金屬觸媒較佳係可舉例如鈀錯合物，更佳地，可舉例如醋酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)等之眾所皆知的鈀錯合物。再者，為了能有效率地使反應進行，可適當添加膦配位基(較佳係例如三苯基膦、三－o－甲苯基膦、三－第三丁基膦、2－(二－第三丁基膦)聯苯等)等。再者，於鹼的存在下可提供較佳的結果，且所使用的鹼雖只要是可在如本反應般的偶合反應中使用者即無特別限定，但較佳可舉例如三乙基胺、N,N－二異丙基乙基胺、N,N－二環己基甲基胺、四丁基銨氯化物等。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。

鈴木反應較佳係例如將鹵化物、三氟甲磺酸鹽化合物(14)、與較佳可舉例如相對於化合物(14)1.0－5.0當量之硼酸化合物或是硼酸酯化合物等，在較佳可舉例如相對於化合物(14)0.01～0.5當量之過渡金屬觸媒的存在下進行偶合反應。本反應以操作性、攪拌性的觀點而言係以在溶劑的存在下進行為佳，且所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的過渡金屬觸媒而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如乙腈、四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、水等、或是其等之混合溶劑。反應溫度係應調整成足以使偶合反應完成的溫度，較佳係例如室溫～200℃。本反

應係以在惰性氣體氣體環境下進行為佳，且以氮氣或是氬氣體環境下進行更佳。過渡金屬觸媒較佳為眾所皆知的鈀錯合物，較佳更可舉例如醋酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)等之眾所皆知的鈀錯合物。再者，為了能有效率地使反應進行，可適當添加磷配位基(較佳為例如三苯基膦、三－o－甲苯基膦、三環己基膦、三－第三丁基膦等)等。又為了能有效率地使反應進行，可適當添加四級銨鹽，較佳係例如氯化四丁基銨、溴化四丁基銨等る。本反應係於鹼的存在下可得到較佳結果，且此時，所使用的鹼雖依起始原料、所使用的溶劑等而異而無特別限定，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋇、氟化鉀、氟化銫、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀等。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。

史提爾偶合反應較佳係可舉例如在較佳可舉例如相對於化合物(14)0.01～0.2當量之過渡金屬觸媒存在下，於溶劑中攪拌鹵化物或是三氟甲磺酸鹽化合物(14)，與相對於化合物(14)1.0－10.0當量之三烷基錫化合物。再者，為了能有效率地使反應進行，較佳可適當使用例如相對於化合物(14)0.1～5.0當量之鹵化銅(I)或／及氯化鋰。於本反應中所使用的溶劑較佳可舉例如甲苯、二甲苯、N,N－二甲基甲醯胺、N,N－二甲基乙醯胺、1－甲基－2－吡咯啶酮、二甲基亞碸等。反應溫度係應調整成足以使偶合反應完成的溫

度，較佳係例如室溫～100℃。所使用的過渡金屬觸媒係鈀錯合物，且較佳可舉例如醋酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)等之眾所皆知的鈀錯合物，且更佳地，可舉例如四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)等。本反應係以在惰性氣體氣體環境下進行為佳，且以氮氣或是氬氣體環境下進行更佳。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。

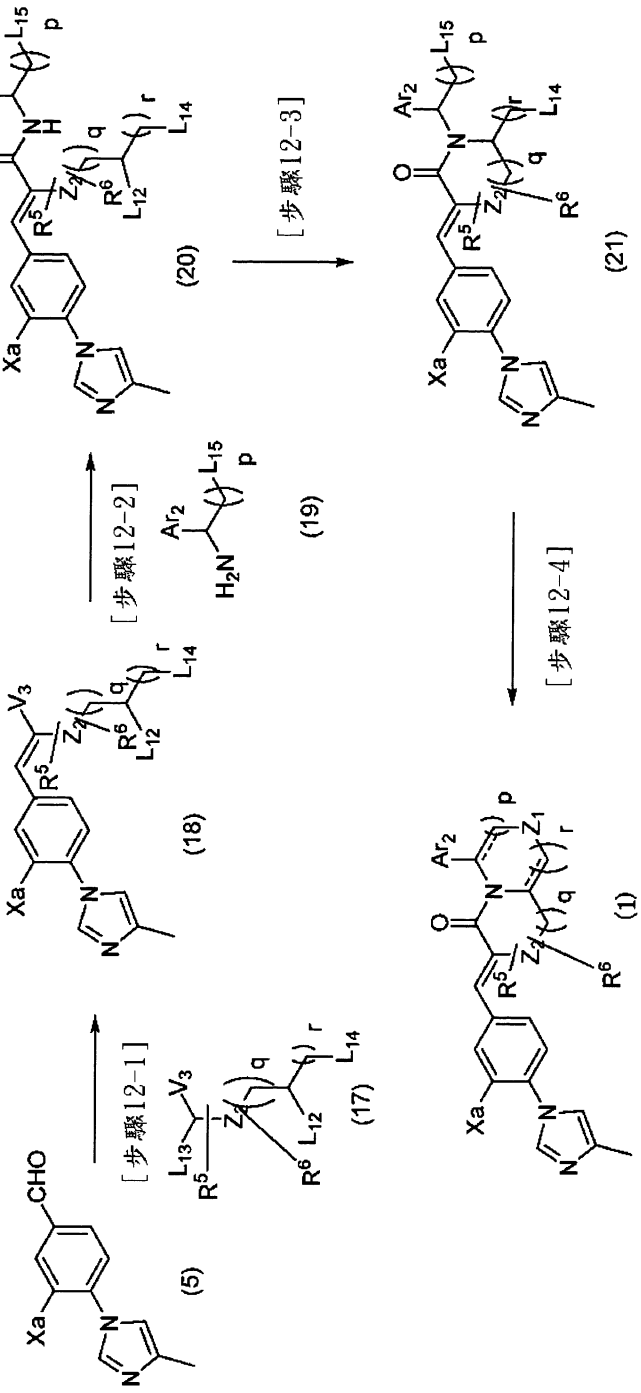
[自化合物(5)轉換成化合物(14)之步驟]

化合物(14)係藉由將化合物(5)作為起始原料，並遵循[步驟11－4]與鹵化膦醯乙酸予以霍納－埃蒙斯反應而製備(例如參照Organic Letter，2000年，第2冊，第1975頁)。

[自化合物(14)轉換成化合物(15)之步驟]

化合物(15)係可將化合物(14)作為起始原料，並遵循[步驟11－6]而製備。[步驟11－6]以及所使用的胺化合物之製備係與前述[步驟11－2]相同。

【化23】



[於式中，



係表示單鍵或是雙鍵；Ar2、Z1、Z2、R5、R6、Xa、p、q及r係表示與前述相同意義；L12係表示氯原子、

溴原子等之鹵素原子或是甲基磺醯基、甲苯磺醯基等之磺酸酯基；L13係表示二乙基膦醯基等之亞膦酸酯基；L14及L15係表示羥基、具有保護基的羥基、胺基、或者是具有保護基的胺基；V3係表示甲酯基、乙酯基等之酯基或者是羧酸基。]

前述[參考例6]係自醛化合物(5)與霍納－埃蒙斯試劑(17)遵循[步驟12－1]而導得化合物(18)，並於[步驟12－2]之醯胺化反應之後，遵循[步驟12－3]來形成內醯胺環，且最後是藉由[步驟12－4]來予以第2之環形成反應，以製造化合物(1)的方法之一範例。

[化合物(1)之製備]

化合物(1)係可遵循[步驟12－4]來製備內醯胺化合物(21)。[步驟12－4]係由化合物(21)之L14及L15的醇基或是胺基的脫保護反應與接下來的閉環反應所組成。脫保護反應係可使用眾多的眾所皆知的文獻所記載的脫保護反應(例如可參照T.W.Green.「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」，John Wiley & Sons.Inc.，1981年)。閉環反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而可使用熟習此藝者眾所皆知的手法。較佳可舉例如i)由二醇開始的環狀醚的形成法(例如參照Journal of Fluorine Chemistry，1997年，第2冊，第119頁，或是Scientia Pharmaceutica，1996年，第64冊，第3頁等)；ii)由胺基醇開始的環狀胺的形成法(參照Petrochemia，1990年，第30冊，第56頁或是WO2003

／076386、Tetrahedron Letters，1982年，第23冊，第229頁等)。又更佳可舉例如藉由將該脫保護體，在相對於該脫保護體0.1－10當量之對甲苯磺酸、樟腦磺酸等之有機酸、或是硫酸、鹽酸等之無機酸的存在下，於溶劑中或是以無溶劑來加熱，或是較佳係例如藉由將該脫保護體，在相對於該脫保護體0.1－1.0之四三苯基膦鈀、三三苯基膦釘等之有機金屬存在下加熱，而以高產率得到化合物(1)。於本步驟中所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的試劑而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷、二甲基亞碸、甲苯、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、乙醇、甲醇、水等、或是其等之混合溶劑。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[內醯胺化合物(21)之製備]

內醯胺化合物(21)係可將肉桂醯胺化合物(20)作為起始原料，遵循[步驟12－3]，而藉由伴隨著肉桂醯胺化合物(20)之L12的脫去之環化反應來製備。亦即，例如藉由以較佳可舉例如相對於化合物(20)1.0～5.0當量之鹼來處理化合物(20)，而可以高產率得到所希望的內醯胺化合物(21)。本

反應以操作性、攪拌效率的觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，所使用的溶劑雖依起始原料、所使用的鹼而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始原料溶解至某種程度者就無特別限定，但較佳可舉例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬、胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[肉桂醯胺化合物(20)之製備]

肉桂醯胺化合物(20)係遵循[步驟12－2]之醯胺化反應，而自化合物(18)，與較佳可舉例如相對於化合物(18)1.0－5.0當量之胺化合物(19)製備。該醯胺化反應雖因起始原料而異，但只要是如本反應一般的條件就無特別限定，而

可使用許多文獻中所記載之眾所皆知之手法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1136－1162所記載)。較佳可舉例如i)將化合物(18)轉換成酸鹵化物後，於鹼性條件使該酸鹵素化合物與胺化合物(19)進行反應的手法(例如「日本化學會編新實驗化學講座(第14冊)有機化合物之合成與反應[II]」，丸善股份有限公司，1978年2月，p.1142－1145所記載)；ii)使用縮合劑而使化合物(18)與胺化合物(19)進行反應的手法等(例如「有機化學實驗的指引[4]」，化學同人，1990年9月，p.27－52所記載)。

i)之情形中，化合物(18)之轉換成酸鹵化物的轉換反應，係較佳可舉例如，在相對於化合物(18)1.0－10.0當量之鹵化劑存在下，於溶劑中攪拌化合物(18)之手法。所使用的鹵化劑雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可舉例如亞硫醯氯、五氯化磷、草醯氯等。所使用的溶劑只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿、甲苯等。再者，適當追加相對於化合物(18)0.1－1.0當量之吡啶等之有機鹼；或是二甲基甲醯胺等，亦會使反應有效率地進行。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此

藝者所皆知的技術來去除。

接下來的偶合反應較佳可舉例如，於相對於該鹵化物1.0－100.0當量之鹼存在下，於溶劑中攪拌該酸鹵化物與相對於該鹵化物1.0－5.0當量之胺化合物(19)之手法。所使用的鹼雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳可舉例如吡啶、三乙基胺、N,N－二異丙基乙基胺、二甲基吡啶、喹啉、異喹啉等。所使用的溶劑只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳可舉例如二氯甲烷、氯仿、甲苯、四氫呋喃、1,4－二噁烷等。再者，亦有將鹼作為溶劑使用的情形。或者，可使用將鹼水溶液，且較佳係例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等之水溶液作為鹼而與二氯甲烷、1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑之2層分配系。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

ii)之情形中，較佳可舉例如，在相對於化合物(18)1.0－5.0當量之縮合劑的存在下，於溶劑中攪拌化合物(18)與相對於化合物(18)1.0－5.0當量之胺化合物(19)之手法。所使用的縮合劑雖可依起始原料而異而並無特別限定，但較佳係例如1,3－二環己基碳二醯亞胺、1－乙基－3－(3'－二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺、苯幷三唑－1－基氧基三(二甲

基胺基)鏻六氟磷酸鹽、二乙基氰基磷酸酯、或是雙(2－側氧基－3－噁唑啶基)膦醯氯等。為了能有效率地使反應進行，較佳係可添加1.0當量至2.0當量之例如N－羥基琥珀醯亞胺、N－羥基苯幷三唑等，以相對於化合物(18)。本反應以操作性、攪拌效率之觀點而言，係以在溶劑的存在下進行為宜，所使用的溶劑係可依起始原料、所使用的縮合劑而異，且只要是不會阻礙反應且可將起始物質溶解至某種程度者就雖無特別限定，但較佳地，可使用例如二氯甲烷、1,2－二氯乙烷等之鹵素系溶劑或是四氫呋喃、N、N－二甲基甲醯胺等之極性溶劑。反應溫度應為不會促進非所欲的副產物之形成且能足以使反應終結之溫度，較佳係例如冰冷～100℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如1~24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術或／及結晶化等熟習此藝者所皆知的技術來去除。

[胺化合物(19)之製備]

胺化合物(19)係可以市售或是熟習此藝者眾所皆知的手法來製備。於市面上未販售時，可藉由例如將對應的醛基轉換成乙烯基後，進行胺基羥基化來製備(例如參照Journal of the American Chemical Society，2001年，第123冊，第1862頁)。

[化合物(18)之製備]

[步驟12－1]係由藉由醛化合物(5)與霍納－埃蒙斯試劑(17)之縮合反應而進行的桂皮酸酯化合物之合成，與接下

來的酯基之形成羧酸的脫保護步驟所組成。亦即，霍納－埃蒙斯反應係將醛化合物(5)作為起始原料，而藉由熟習此藝者眾所皆知的方法(例如「日本化學會編實驗化學講座(第19冊)有機合成[I]」，丸善股份有限公司，1992年6月，p.57－85所記載)來製備。較佳地，在較佳係例如相對於醛化合物(5)1.0－5.0當量之鹼存在下，使醛化合物(5)與較佳可舉例如相對於醛化合物(5)1.0－5.0當量之霍納－埃蒙斯試劑(17)反應，藉此得到所希望的桂皮酸酯化合物。所使用的溶劑雖依起始原料及所使用的試劑而異而無特別限定，但較佳係例如使用1－甲基－2－吡咯啶酮、N,N－二甲基甲醯胺、二甲基亞碸等之極性溶劑；四氫呋喃、1,4－二噁烷、1,2－二甲氧乙烷等之醚系溶劑；苯、甲苯、二甲苯等之非極性溶劑；乙醇、甲醇等之醇系溶劑；水等、或是其等之混合溶劑。所使用的鹼雖可依起始原料、溶劑而異，但較佳可舉例如，氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉等之鹼金屬碳酸鹽、甲氧鈉、第三丁氧鉀等之醇之鹼金屬鹽；三乙基胺、吡啶、二氮雜雙環壬烯等之有機鹼；丁基鋰、鋰二異丁醯胺等之有機金屬；氫化鈉等之氫化鹼金屬；或是胺化鈉等之鹼金屬胺鹽等。反應溫度係不會促進不想要的副產物之形成且可足以使反應完成之溫度，較佳係例如－78～150℃。於較佳反應條件，此反應係較佳於例如在1小時至24小時內結束，且反應之進行係可以眾所皆知的色層分析法技術來監測。非所欲的副產物係可藉由慣用的色層分析法技術、萃取操作或／及結晶化等熟習此藝

者所皆知的技術來去除。將該桂皮酸酯化合物作為起始原料之形成化合物(18)的水解反應，可藉由使用熟習此藝者眾所皆知的脫保護手法 (例如T.W.Green.「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley & Sons.Inc.，1981年，p154－186所記載)而製備。較佳可舉例如對該桂皮酸酯化合物，於較佳係例如甲醇、乙醇等之醇系溶劑中，在較佳係例如相對於該桂皮酸酯化合物1.0－50.0當量之氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬氫氧化物之存在下進行反應，藉此以高產率得到化合物(18)。

[化合物(17)之製備]

化合物(17)係可以市售，或是於市面上未販售時以熟習此藝者眾所皆知的方法來製備。例如可藉由市售的三烷基膦醯乙酸之烷基化(例如參照Synthetic Communication，1991年，第22冊，第2391頁)，或是α－鹵代醋酸衍生物之使用烷基單烷氧基膦鹽(phosphinite)的阿爾布佐夫反應(例如參照Chemical Review，1981年，第81冊，第415頁)或是使用金屬亞膦酸鹽之貝克反應(例如參照Journal of the American Chemical Society，1945年，第67冊，第1180頁)等來製備。

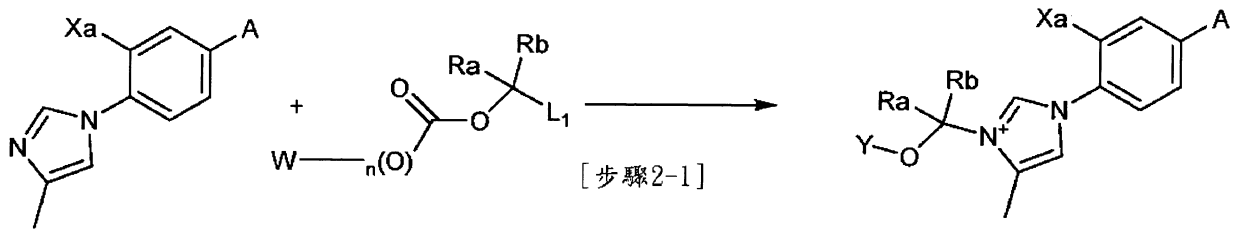
[化合物(2)之製備]

化合物(2)係可以市售或是熟習此藝者所皆知的技術(參照Tetrahedron Letters，2002年，第43冊，p.3793－3794；或是Synthetic Communications，1984年，第14冊，p.857－864。)來得到。

[一般性的製造法2]

以下針對與本發明有關的通式(I)之化合物之代表性的[一般性的製造法2]進行說明。

【化24】



(1) (4) (I)

[於式中，A、Xa、Y、Ra、Rb、L1及n係具有與前述相同的意義；W係表示可被所取代之C1－6烷基、6至14員環芳香族烴基、5至14員芳香族雜環基、6至14員環非芳香族烴基及5至14員非芳香族雜環基，且亦可具有適當的保護基。]

前述[一般性的製造法2]係遵循[步驟2－1]，而縮合化合物(1)與化合物(4)，藉此製造通式(I)之化合物的方法之一範例。

[通式(I)之化合物之製備]

通式(I)之化合物係可遵循[步驟2－1]來製備。[步驟2－1]係與前述[步驟1－1]相同。　再者，當W具有保護基時，可藉由熟習此藝者所皆知的手法(例如參照T.Greene等人，「有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons.Inc.，紐約，1999年)來進行適當的脫保護，而導得所希望的通式(I)之化

合物。可因應需要而藉由離子交換來將前述方法所得到的化合物導得具有所希望的陰離子Ma－之通式(I)之化合物。該離子交換較佳係可舉例如使用陰離子型離子交換樹脂或是以有機酸(例如醋酸、三氟醋酸、苯磺酸、甲磺酸、檸檬酸、順丁烯二酸等)或無機酸(較佳可舉例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等)來處理以進行。

[化合物(4)之製備]

化合物(4)係可以市售或是熟習此藝者所皆知的技術(參照Synthesis　1971年，第11冊，p.588－590；Synthetic Communications，1994年，第24冊，p.767－772；或是特開平5－194517。)來得到。

本發明的通式(I)之化合物或是其藥理學上所容許的鹽係具有優異的溶解度，且藉由本發明，可提供具有Aβ產生抑制作用之作為肉桂醯胺化合物之前藥，特別是阿茲海默症、唐氏症候群等之起因於Aβ的神經變性疾病之治療劑或是預防劑。

再者，本發明之化合物係使母肉桂醯胺化合物之溶解度提升，且會於酵素性、非酵素性遊離生理活性母化合物。亦即具有作為前藥之功能。

本發明之起因於Aβ的疾病之預防劑或是治療劑，係可藉由慣用的方法進行製劑化，且較佳劑型可舉例如錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、被覆錠劑、膠囊劑、糖漿劑、藥片劑、吸入劑、座劑、注射劑、軟膏劑、點眼劑、眼軟膏劑、點鼻劑、點耳劑、藥糊劑、乳液劑等。於製劑化時，可利

用一般所使用的例如賦形劑、結合劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑、或因應需要使用安定化劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH調整劑、防腐劑、抗氧化劑等，可依據一般方法調製一般作為醫藥品製劑的原料所使用的成分來進行製劑化。該等成分係可舉例如大豆油、牛脂、合成甘油等之動植物油；例如流動石蠟、鯊烯、固態石蠟等之烴類；例如辛基十二烷基苣蔻酸酯、異丙基苣蔻酸酯等之酯油；例如硬脂酸酸十六醇、二十二醇等之高級醇；矽樹脂；例如矽油；聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物等之界面活性劑；例如羥基乙基纖維素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚二乙醇、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素等之水溶性高分子；例如乙醇、異丙醇等之低級醇；例如丙三醇、丙二醇、二丙二醇、山梨糖醇等之多價醇；葡萄糖、蔗糖等之糖；例如無水矽酸、矽酸鋁鎂、矽酸鋁等之無機粉體、純化水等。賦形劑係可使用例如乳糖、玉米澱粉、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、結晶纖維素、二氧化矽等；結合劑係可使用例如聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、黃蓍膠、明膠、蟲漆、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙二醇・聚氧乙烯嵌段聚合物、葡甲胺等；崩散劑係可使用例如澱粉、瓊脂、明膠末、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠、羧基甲基纖維素鈣等；潤滑劑係可使用

例如硬脂酸鎂、滑石、聚二乙醇、二氧化矽、硬化植物油等；著色劑係可使用可容許於醫藥品添加者；矯味矯臭劑則可使用可可亞粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、冰片、肉桂粉等。]

例如口服製劑係添加作為有效成分的化合物或其鹽或是其等之水合物與賦形劑、並因應需要添加例如結合劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等之後，依據一般方法做成例如散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、被覆錠劑、膠囊劑等。於錠劑、顆粒劑的情況中，當然可因應需要進行適當的塗覆，例如糖衣。於糖漿劑或注射用製劑等之情形中，可例如添加pH製備劑、溶解劑、等張化劑等，且因應需要添加溶解補助劑、安定化劑等，並依據一般方法進行製劑化。再者，於外用劑之情形中，並不特別限定製法，而可依據一般方法製造。所使用的基本劑原料，可使用於醫藥品、準藥品、化妝品等所一般使用的各種原料，可舉例如動植物油、礦物油、酯油、蠟類、高級醇類、脂肪酸類、矽油、界面活性劑、磷脂質類、醇類、多價醇類、水溶性高分子類、黏土礦物類、純水等之原料，並可因應需要添加pH製備劑、抗氧化劑、螯合劑、防腐防黴劑、著色料、香料等。再者，可因應需要摻合具有分化誘導作用的成分，例如血流促進劑、殺菌劑、消炎劑、細胞賦活劑、維生素類、胺基酸、保濕劑、角質溶解劑等之成分。有關於本發明的治療劑、預防劑之投予量，雖依例如症狀之程度、年齡、性別、體重、投予形態、鹽之種類、疾病的具

體種類等而有不同，但一般而言，於成人的情況每1日以口服投予式(I)之化合物或是其藥理學上所容許的鹽之量，係以口服投予係約30μg至10g，且以100μg至5g為宜，更以1mg至1g為佳；以注射投予係約30μg至1g，且以100μg至500mg為宜，更以將100μg至30mg各自分1次或是數次進行投予為佳。

【實施方式】

實施發明的最佳形態

以下雖舉出實施例及試驗例而更詳細地說明本發明，但其等僅為例示性，故無論如何本發明有關的起因於Aβ的疾病之預防劑或是治療劑並不受以下的具體例所限制。熟習此藝者係不僅可對以下的實施例及試驗例亦可對本案說明書之申請專利範圍附加種種的變更，而以最大限度來實施本發明，且如此的變更係本案說明書之申請專利範圍所包含者。

於以下的實施例中係使用下述省略符號。

THF：四氫呋喃

DMF：N,N'－二甲基甲醯胺

DME：二乙醇二甲醚

IPEA：二異丙基乙基胺

EDC：1－乙基－3－(3－二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽

HOBT：1－羥基苯幷三唑

LAH：氫化鋰鋁

BOPCl：N,N－雙(2－側氧基－3－噁唑啶基)膦酸　氯化物

葛魯比斯觸媒次世代：三環己基膦[1,3－雙(2,4,6－三甲基苯基)－4，5－二氫亞咪唑－2－基][亞苯甲基]釕(IV)二氯化物

TMED：N,N,N',N'－四甲基乙二胺

TMSI：碘三甲基矽烷

t：第三

s：第二

DMSO：二甲基亞碸

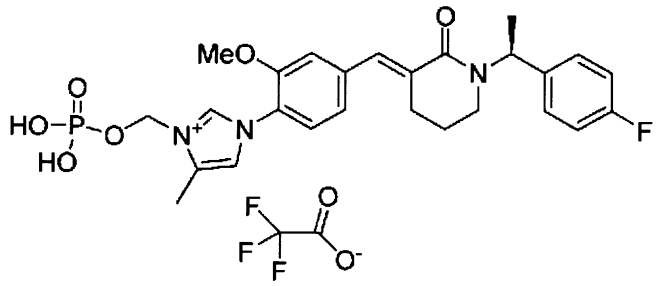
AIBN：2,2－偶氮(異丁腈)

NMP：1－甲基－2－吡咯啶酮

實施例1

3－{4－{1－{[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化25】



於氮氣氣體環境下，於氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS No.229625－50－7，185mg)、碘化鈉(214mg)及二異丙基乙基胺(21μL)之丙酮(4mL)溶液中，添加(E)－1－[(1S)－1－(4－氟苯基)乙基]－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪

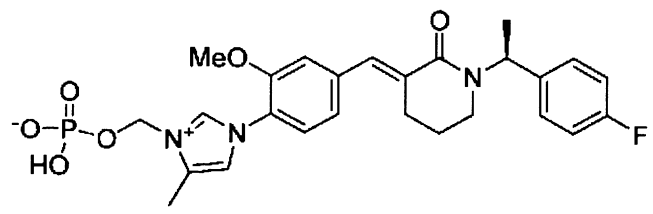
唑－1－基)亞苯甲基]哌啶－2－酮(CAS＃870843－42－8，200mg)，並將並於60℃攪拌該反應液1小時。將反應液於減壓下濃縮，並將二氯甲烷(0.2mL)與三氟醋酸(0.3mL)添加至所得到的殘渣中，並於室溫攪拌該溶液2.5小時。濃縮反應液，將所得到的殘渣之25％乙腈水溶液，予以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1％三氟醋酸－30％乙腈水溶液)，而濃縮目的餾分後，進行冷凍乾燥，而得到標題化合物247mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.58(d，J＝7.2Hz，3H)，1.63－1.90(m，2H)，2.53(s，3H)，2.80－2.90(m，2H)，2.95－3.05(m，1H)，3.35－3.42(m，1H)，3.92(s，3H)，5.94(d，J＝12.8Hz，2H)，6.08(q，J＝7.2Hz，1H)，7.10(t，J＝8.8Hz，2H)，7.22(d，J＝8.0Hz，1H)，7.32(s，1H)，7.38(dd，J＝8.8，5.2Hz，2H)，7.58(d，J＝8.0Hz，1H)，7.68(d，J＝1.6Hz，1H)，7.80(s，1H)，9.42(d，J＝1.6Hz，1H).

實施例2

磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯之合成

【化26】



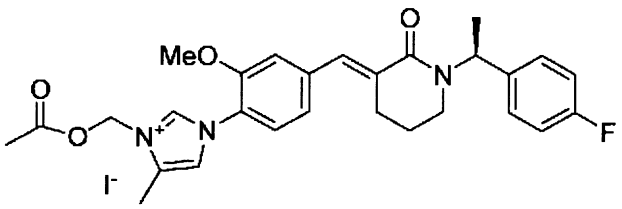
將於實施例1中所得到的3－{4－{1－{[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓三氟醋酸鹽(150mg)之水溶液(4mL)，予以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：水→35%乙腈水溶液)，在濃縮目的餾分後，進行冷凍乾燥，而得到標題化合物112mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.59(d，J＝7.2Hz，3H)，1.63－1.90(m，2H)，2.53(s，3H)，2.78－2.85(m，2H)，2.95－3.04(m，1H)，3.35－3.42(m，1H)，3.96(s，3H)，5.88(d，J＝12.8Hz，2H)，6.09(q，J＝7.2Hz，1H)，7.10(t，J＝8.8Hz，2H)，7.21(dd，J＝8.0，1.2Hz，1H)，7.31(d，J＝1.2Hz，1H)，7.38(dd，J＝8.8，5.2Hz，2H)，7.59(d，J＝8.0Hz，1H)，7.65(d，J＝1.6Hz，1H)，7.80(s，1H)，9.38(d，J＝1.6Hz，1H).

實施例3

1－乙醯氧甲基－3－{4－{1－[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－3H－咪唑－1－鎓　碘化物之合成

【化27】



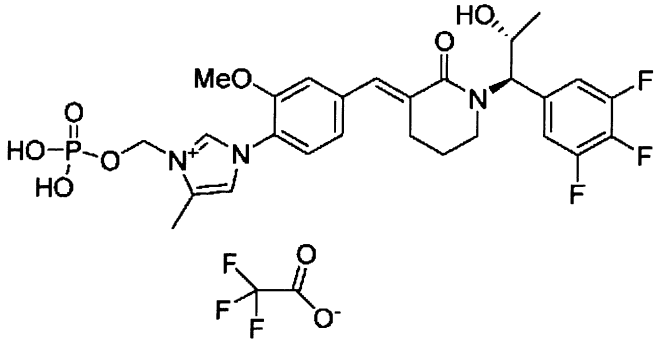
於(E)－1－[(1S)－1－(4－氟苯基)乙基]－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]哌啶－2－酮(CAS No.870843－42－8，100mg)與氯甲基乙酸酯(0.03mL)之DME(2mL)溶液中，添加碘化鈉(54mg)與IPEA(0.05mL)，並於80℃攪拌此反應液1小時。將反應液放置冷卻至室溫，過濾取得析出之固體。以二乙醚洗滌所得到的固體，並藉由風乾而得到標題化合物70mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z 492[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.59(d，J＝7.2Hz，3H)，1.63－1.80(m，2H)，2.17(s，3H)，2.52(s，3H)，2.79－2.86(m，2H)，2.94－3.03(m，1H)，3.20－3.41(m，1H)，3.96(s，3H)，6.09(q，J＝7.2Hz，1H)，6.19(s，2H)，7.10(t，J＝8.8Hz，2H)，7.22(brd，J＝8.0Hz，1H)，7.32(brs，1H)，7.38(dd，J＝8.8，5.2Hz，2H)，7.57(d，J＝8.0Hz，1H)，7.70(s，1H)，7.80(brs，1H).

實施例4

3－{4－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓 三氟醋酸鹽之合成

【化28】



1,2,3－三氟－5－((E)－丙烯基)苯之合成

於氮氣氣體環境下，於1－溴—3,4,5－三氟苯(8.5g)、反式－1－丙烯—1－基硼酸(4.1g)之二噁烷(95mL)及水(5mL)之溶液中，添加四三苯基膦鈀(0)(4.66g)與氟化銫(21.4g)，於80℃攪拌此反應液5小時。使反應液回溫至室溫後，將己烷與水添加至反應液中，並過過濾去除除析出之不溶物，而分離有機層。以水洗滌所得到的有機層，再度過濾去除不溶物，而分離有機層。將所得到的有機層以水及飽和食鹽水依序洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：己烷)純化，藉此得到標題化合物5.83g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.88(d，J＝6.0Hz，3H)，6.18(qd，J＝6.0，16.0Hz，1H)，6.24(d，J＝16.0Hz，1H)，6.85－6.96(m，2H).

(1S,2S)－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－1,2－二醇之合成

於冰冷卻之下，將1,2,3－三氟－5－((E)－丙烯基)苯(5.83g)添加至AD－Mix－α(47.5g)與甲基磺醯胺(3.22g)之第三丁醇(170mL)與水(170mL)的混合溶液中，並於5℃徹夜

攪拌此反應液。接著，添加亞硫酸鈉(51g)至反應液中，於室溫攪拌此混合物1小時。將反應液以二氯甲烷萃取3次。將併合的有機層以2當量濃度氫氧化鈉水溶液洗滌後，以二氯甲烷再萃取氫氧化鈉層。將併合的有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯＝9：1－1：1)純化殘渣，藉此得到標題化合物5.54g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.12(d，J＝6.4Hz，3H)，2.20(brs，1H)，2.79(brs，1H)，3.78(qd，J＝6.4，6.4Hz，1H)，4.34(d，J＝6.4Hz，1H)，6.96－7.05(m，2H).

(1R,2S)－1－疊氮基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－2－醇之合成

於氮氣氣體環境下，將氫氧化鈉粒(110mg)添加至(1S,2S)－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－1,2－二醇(5.54g)之碳酸二甲酯(15mL)溶液中，於70℃攪拌此反應液45分鐘。接著，將反應液之外溫升高至100℃，而將溶液中的碳酸二甲酯藉由噴氮去除。再者，添加碳酸二甲酯(5mL)至殘渣中，將碳酸二甲酯藉由噴氮去除。添加THF至殘渣中，並將不溶物以矽藻土過濾去除後，將濾液於減壓下濃縮，藉此得到碳酸酯體6.13g。

於氮氣氣體環境下，將水(0.5mL)及疊氮化鈉(1.92g)添加至所得到的碳酸酯體之DMF(20mL)溶液中，並於110℃徹夜攪拌此反應液。使反應液回溫至室溫後，添加二乙醚至反應液中，並分離有機層。將所得到的有機層以水(3次)、

飽和食鹽水依序洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯＝19：1→9：1)純化殘渣，藉此得到標題化合物5.16g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.14(d，J＝6.4Hz，3H)，1.79(brs，1H)，3.97(qd，J＝6.4，4.8Hz，1H)，4.42(d，J＝4.8Hz，1H)，6.96－7.05(m，2H).

[(1R,2S)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸第三丁基酯之合成

於氮氣氣體環境下，將三苯基膦(5.85g)添加至(1R,2S)－1－疊氮基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－2－醇(5.16g)之THF(75mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液10分鐘。其後，將水(5mL)添加至反應液中，並於60℃攪拌此混合物3.5小時。使反應液回溫至室溫後，將二第三丁基二碳酸酯(5.35g)添加至反應液中，並於室溫攪拌此反應液45分鐘。將反應液於減壓下濃縮，並以矽膠管柱層析法(甲苯：醋酸乙酯＝9：1)純化所得到的殘渣，藉此得到標題化合物5.88g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.07(d，J＝6.4Hz，3H)，1.41(s，9H)，4.10(brs，1H)，4.47(brs，1H)，5.44(brs，1H)，6.92－7.01(m，2H).

4－硝基安息香酸　(1R,2R)－2－第三丁氧羰基胺基－1－甲基－2－(3,4,5－三氟苯基)　乙酯之合成

於氮氣氣體環境下，於冰冷卻下將二異丙基偶氮二羧

酸酯(6mL)滴下至[(1R,2S)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯(5.88g)、4－硝基安息香酸(4.84g)及三苯基膦(7.59g)之THF(100mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液2小時。於減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(甲苯：醋酸乙酯＝97：3)純化所得到的殘渣。以甲苯－己烷碾磨(triturate)所得到的粉末，而得到標題化合物6.69g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.37(s，9H)，1.38(d，J＝6.4Hz，3H)，4.85(brs，1H)，5.16(d，J＝9.2Hz，1H)，5.41(qd，J＝6.4，6.0Hz，1H)，6.92－7.01(m，2H)，8.16(d，J＝8.8Hz，2H)，8.29(d，J＝8.8Hz，2H).

[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸第三丁基酯之合成

將碳酸鉀粉末(6.43g)添加至4－硝基安息香酸(1R,2R)－2－第三丁氧羰基胺基－1－甲基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙酯(7.03g)之甲醇(90mL)與THF(10mL)之混合溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。將醋酸乙酯與水添加至反應液中，並分離有機層。將所得到的有機層以飽和食鹽水(2次)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將二乙醚添加至所得到的殘渣中，並過濾去除不溶物，且濃縮濾液。以矽膠管柱層析法(甲苯：醋酸乙酯＝6：1)純化所得到的殘渣，而得到標題化合物4.49g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(d，J＝6.4Hz，3H)，1.44(s，9H)，4.01(brs，1H)，4.48(brs，1H)，5.35(brs，1H)，6.90

－7.00(m，2H).

(1R,2R)－1－胺基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－2－醇鹽酸鹽之合成

將4當量濃度鹽酸之醋酸乙酯溶液(20mL)添加至[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸第三丁基酯(4.49g)之醋酸乙酯(50mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液5小時。於減壓下濃縮反應液，藉此得到標題化合物3.5g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　206[M^+＋H].

1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－3－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]－(E)－亞甲基}哌啶－2－酮之合成

添加IPEA(4mL)、HOBT(1.11g)及EDC(1.57g)至(E)－5－氯－2－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]吉草酸　三氟醋酸鹽(CAS　No.870850－40－1，3.69g)與(1R、2R)－1－胺基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－2－醇　鹽酸鹽(1.98g)之DMF(40mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液3小時半。將醋酸乙酯與飽和小蘇打水添加至反應液中，分離有機層。以硫酸鎂乾燥有機層後，於減壓下濃縮。將所得到的固體以二異丙基醚懸浮，並過濾取得，藉此得到縮合物3.16g。於0℃下添加氫化鈉(含有40％礦物油，278mg)至前述縮合體(3.16g)之DMF(50mL)溶液中，於室溫攪拌反應液15分鐘。添加醋酸乙酯與水至反應液中，並分離有機層。以硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓

下濃縮。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷→醋酸乙酯)純化殘渣，藉此得到標題化合物2.3g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.31(d，J＝6.0Hz，3H)，1.76－1.96(m，2H)，2.31(s，3H)，2.78－2.85(m，2H)，3.23－3.30(m，1H)，3.49－3.57(m，1H)，3.86(s，3H)，4.43－4.51(m，1H)，5.24(d，J＝7.6Hz，1H)，6.93(brs，1H)，7.03(brs，1H)，7.05(t，J＝10.0Hz，2H)，7.08(brd，J＝7.2Hz，1H)，7.25(d，J＝7.2Hz，1H)，7.73(s，1H)，7.85(s，1H).

3－{4－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

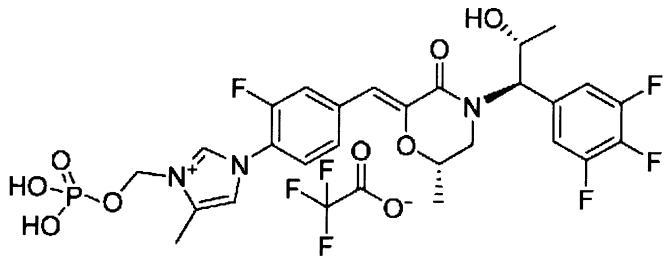
於80℃攪拌1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－3－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]－(E)－亞甲基}哌啶－2－酮(62mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，50mg)、碘化鈉(19mg)及IPEA(0.05mL)之DME(3mL)溶液3小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(1mL)至所得到的殘渣之氯仿(1mL)溶液中，並於室溫攪拌此混合物30分鐘。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物31mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　596[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.27(d，J＝6.4Hz，3H)，1.68－1.80(m，1H)，1.90－2.01(m，1H)，2.53(s，3H)，2.76－2.85(m，2H)，3.25－3.39(m，1H)，3.62－3.72(m，1H)，3.94(s，3H)，4.35－4.45(m，1H)，5.53(d，J＝7.6Hz，1H)，5.87(d，J＝9.6Hz，2H)，7.10－7.20(m，4H)，7.40(s，1H)，7.51(d，J＝8.4Hz，1H)，7.79(s，1H)，9.37(s，1H).

實施例5

3－[2－氟－4－[(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基]苯基]－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化29】



3－氟－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛之合成

於室溫添加4－甲基咪唑(46.4g)及碳酸鉀(78.0g)至3,4－二氟苯甲醛(40.0g)之DMF(533mL)溶液中，並以90℃攪拌此反應液6小時。於室溫放冷反應液後，添加醋酸乙酯與水至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱

層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，再以第三丁基甲基醚使其固化，藉此得到標題化合物10.1g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.33(d，J＝0.8Hz，3H)，7.07(brs，1H)，7.57(dd，J＝7.2，7.2Hz，1H)，7.76－7.82(m，2H)，7.87(brs，1H)，10.01(d，J＝1.6Hz，1H).

[(1R,2R)－2－(第三丁基二苯基矽烷氧基)－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯之合成

於氮氣氣體環境下，分4次添加氯化第三丁基二苯基矽烷(2.0mL)至[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯(610mg)與咪唑(817mg)之DMF(3mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液3小時。添加醋酸乙酯與水至反應液中，並分離有機層。以1當量濃度鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液、及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：己烷：二乙醚　49：1→19：1)純化殘渣，而得到標題化合物684mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.95(s，9H)1.13(d，J＝6.4Hz，3H)，1.47(s，9H)，4.02(brs，1H)，4.46(brs，1H)，5.34(brs，1H)，6.69－6.80(m，2H)，7.28－7.46(m，8H)，7.55(d，J＝8.4Hz，2H).

(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺之合成

添加三氟醋酸(0.5mL)至[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯(370mg)之二氯甲烷(2mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液11小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層後，於減壓下濃縮，藉此得到標題化合物275mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.93(d，J＝6.4Hz，3H)，1.02(s，9H)，3.81(d，J＝4.8Hz，1H)，3.91(dq，J＝4.8，6.0Hz，1H)，6.88－6.97(m，2H)，7.32－7.46(m，6H)，7.57(d，J＝8.0Hz，2H)，7.55(d，J＝8.0Hz，2H).

(S)－1－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺基]丙烷－2－醇之合成

添加(S)－(－)－環氧丙烷(0.1mL)及(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺(212mg)之二乙醚(1mL)溶液至過氯酸鋰(750mg)之二乙醚(1mL)懸浮液中，在氮氣氣體環境下於室溫徹夜攪拌此反應液。添加二氯甲烷與冰水至反應液中，並分離有機層。以二氯甲烷再萃取水層，且合併有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯：庚烷　9：1→4：1)純化所得到的殘渣，而得到標題化合物172mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.83(d，J＝6.0Hz，3H)，1.06(s，9H)，1.08(m，3H)，2.20－2.50(m，3H)，3.47(brs，1H)，

3.59(brs，1H)，3.86(brs，1H)，6.78－6.95(m，2H)，7.36－7.48(m，6H)，7.67(d，J＝6.8Hz，4H).

(S)－4－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基味啉－2,3－二酮之合成

於氮氣氣體環境下，並在冰冷卻下將草醯氯(45μL)滴下至(S)－1－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺基]丙烷－2－醇(171mg)、TEA(0.17mL)及4－(N,N－二甲基胺基)吡啶(8mg)之二氯甲烷(2mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液2小時。添加冰水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以水、1當量濃度鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷：醋酸乙酯　9：1→3：1)純化殘渣，而得到標題化合物96mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.02(s，9H)，1.19(d，J＝6.0Hz，3H)，1.28(d，J＝6.4Hz，3H)，3.20(dd，J＝5.6，13.2Hz，1H)，3.68(dd，J＝2.4，13.2Hz，1H)，4.42(dq，J＝5.6，6.0Hz，1H)4.62(ddq，J＝2.4，5.6，6.4Hz，1H)，5.51(d，J＝5.6Hz，1H)，6.82－6.94(m，2H)，7.40－7.54(m，6H)，7.62(d，J＝8.0Hz，2H)，7.67(d，J＝8.0Hz，2H).

(S)－4－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－羥基－6－甲基味啉－3－酮之合成

於氮氣氣體環境下，在－20℃下將1.06莫耳　氫化三－第二丁基硼鋰之THF溶液(0.25mL)滴下至(S)－4－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基味啉－2,3－二酮(95mg)之THF(3mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液30分鐘。添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(0.03mL)、30%過氧化氫水(0.07mL)至反應液中，並於冰冷卻下攪拌此反應液1小時。添加亞硫酸氫鈉粉末(20mg)至反應液中，並於室溫攪拌此反應液30分鐘。添加飽和食鹽水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷：醋酸乙酯　1：1)純化所得到的殘渣，而得到標題化合物93mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.01(s，9H)，1.11(d，J＝6.0Hz，3H)，1.19(d，J＝6.4Hz，3H)，2.88及2.99(dd，J＝12.0，12.0Hz，1H)，3.12及3.48(dd，J＝2.4，12.0Hz，1H)，3.16及3.91(d，J＝2.8Hz，1H)，4.35－4.55(m，2H)，5.11及5.30(d，J＝3.6Hz，1H)，5.40及5.49(d，J＝6.8Hz，1H)，6.79－6.94(m，2H)，7.38－7.54(m，6H)，7.65(d，J＝8.0Hz，2H)，7.69(d，J＝8.0Hz，2H).

(Z)－(S)－2－[1－[3－氟－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基]－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基味啉－3－酮之合成

於氮氣氣體環境下，加熱回流(S)－4－[(1R,2R)－2－

第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－羥基－6－甲基味啉－3－酮(2.16g)與三苯基膦氫溴酸鹽(1.61g)之乙腈(70mL)溶液1小時。於減壓下濃縮反應液，並添加3－氟－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(869mg)與TEA(2.68mL)至所得到的殘渣之乙醇(80mL)溶液中，在氮氣氣體環境下於室溫攪拌此反應液10小時。於減壓下濃縮反應液，於室溫攪拌所得到的殘渣之三氟醋酸(30mL)及二氯甲烷(30mL)之混合溶液13小時。將反應液注入至飽和碳酸氫鈉水溶液後，以醋酸乙酯萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗滌有機層後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷：醋酸乙酯　1：1→醋酸乙酯)純化所得到的殘渣，再以庚烷－醋酸乙酯使其固化，藉此得到標題化合物1.32g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.33(d，J＝6.4Hz，3H)，1.42(d，J＝6.0Hz，3H)，2.30(s，3H)，3.19(dd，J＝12.4，9.2Hz，1H)，3.63(dd，J＝12.4，2.0Hz，1H)，4.44－4.49(m，2H)，5.36(d，J＝6.8Hz，1H)，6.80(s，1H)，6.97(s，1H)，7.09(dd，J＝8.4，6.4Hz，2H)，7.29(t，J＝8.4Hz，1H)，7.44(dd，J＝8.4，2.0Hz，1H)，7.71(dd，J＝12.8，1.2Hz，1H)，7.74(s，1H).

3－[2－氟－4－[(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基]苯基]－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－

鎓　三氟醋酸鹽之合成

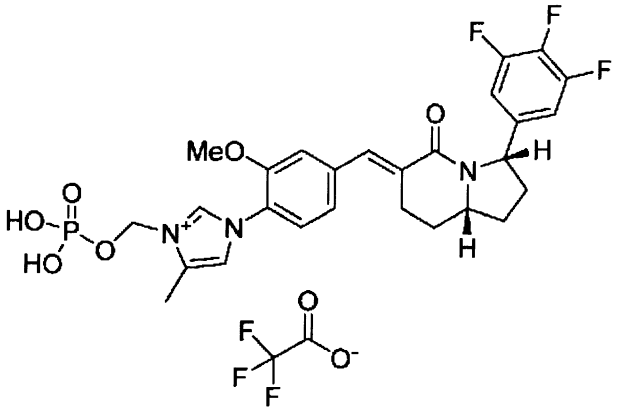
於60℃攪拌(Z)－(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－[1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基]－6－甲基味啉－3－酮(25mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，20mg)、碘化鈉(23mg)及IPEA(0.01mL)之丙酮(0.5mL)溶液2小時。將反應液放置冷卻至室溫，濾去不溶物後、於減壓下濃縮濾液。添加二氯甲烷－TFA混合溶劑(1：1；2mL)至所得到的殘渣中，並於室溫攪拌此反應液1小時。於減壓下濃縮反應液，以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸－50%乙腈水溶液)純化殘渣，藉此得到標題化合物14mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　600[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.19(d，J＝5.2Hz，3H)，1.39(d，J＝6.4Hz，3H)，2.54(s，3H)，3.20－3.30(m，1H)，3.89(brd，J＝12.0Hz，1H)，4.43－4.61(m，2H)，5.39(d，J＝8.0Hz，1H)，5.96(brd，J＝12.0Hz，2H)，6.75(s，1H)，7.22－7.34(m，2H)，7.58－7.70(m，2H)，7.77(s，1H)，7.89(d，J＝12.8Hz，1H)，9.53(s，1H).

實施例6

3－{2－甲氧基－4－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化30】



(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－羧酸　乙酯之合成

於－40℃下將3,4,5－三氟苯基鎂溴化物(0.35M　二乙醚溶液；55mL)花20分鐘滴下至(R)－5－側氧基－吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁基酯　2－乙酯(CAS.No.128811－48－3；4.1g)之四氫呋喃(100mL)溶液中，並於－40℃攪拌此反應液5小時。添加飽和氯化銨水與醋酸乙酯至此溶液中，且將反應液昇溫至室溫，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷→庚烷：醋酸乙酯　1：1)純化殘渣，而得到(R)－2－第三丁氧羰基胺基－5－側氧基－5－(3,4,5－三氟苯基)戊酸　乙酯4.8g。添加4當量濃度鹽酸之醋酸乙酯溶液(30mL)至所得到的(R)－2－第三丁氧羰基胺基－5－側氧基－5－(3,4,5－三氟苯基)戊酸　乙酯之醋酸乙酯(30mL)溶液中，並此溶液16小時。於減壓下濃縮反應液，且添加醋酸乙酯與飽和小蘇打水至殘渣中，並分離有機層。以無水硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減

壓下濃縮。添加10%鈀－碳(100mg)至殘渣之醋酸乙酯(50mL)溶液中，並在1大氣壓之氫氣氣體環境下攪拌此反應液6小時。於矽藻土上過濾反應液，並於減壓下濃縮濾液，藉此得到標題化合物2.91g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　274[M^++H].

[(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－基]甲醇之合成

於－15℃下花1小時添加LAH(483mg)至(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－羧酸　乙酯(2.91g)之THF(50mL)溶液中。於－15℃攪拌此反應液19小時。依序添加水(0.5mL)、5當量濃度氫氧化鈉水溶液(0.5mL)及水(1.5mL)至反應液中，並於室溫攪拌此混合物30分鐘。於矽藻土上過濾反應液，並於減壓下濃縮濾液，藉此得到標題化合物2.4g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　232[M^++H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51－1.63(m，1H)，1.66－1.77(m，1H)，1.89－2.00(m，1H)，2.10－2.20(m，1H)，3.43(dd，J＝10.0，5.6Hz，1H)，3.47－3.55(m，1H)，3.64(dd，J＝10.0，3.6Hz，1H)，4.23(t，J＝8.0Hz，1H)，7.02(t，J＝8.0Hz，2H).

(E)－3－[(2R,5S)－1－(3－丁烯醯基)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－基]丙烯酸　乙酯之合成

添加三乙基胺(1.95mL)與BOPCl(2.85g)至[(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－基]甲醇(2.17g)與乙烯醋酸(0.67mL)之THF(50mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液12

小時。添加甲苯：THF(1：1)混合液與1當量濃度鹽酸水至反應液中，並分離有機層。以1當量濃度之氫氧化鈉水溶液洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。

於－78℃將DMSO(1.17g)之二氯甲烷(5mL)溶液滴下至草醯氯(1.77g)之二氯甲烷(15mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液20分鐘。將前述的殘渣之二氯甲烷(10mL)溶液滴下至此反應液中，並於同溫攪拌此反應液70分攪拌。於－78℃將三乙基胺(6.5mL)滴下至此溶液中，並於－78℃攪拌此反應液1小時。添加甲苯－THF(1：1)混合液及飽和氯化銨水溶液至反應液中，使該混合物回溫至室溫，並分離有機層。以1當量濃度鹽酸水、飽和小蘇打水及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。

於0℃下添加三乙基膦醯乙酸(3.7mL)至氫化鈉(含有40％礦物油，746mg)之THF(70mL)懸浮液中，並於同溫攪拌此反應液1小時。添加前述的殘渣之THF(30mL)溶液至此反應液中，，並於室溫攪拌此反應液1小時攪拌。添加醋酸乙酯及飽和氯化銨水溶液至反應液中，並分離有機層。以無水硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓下濃縮，並以矽膠管柱層析法(庚烷→庚烷：醋酸乙酯1：1)純化殘渣，藉此得到標記化合物1.33g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　368[M^++H].

(3S,8aR)－3－(3,4,5－三氟苯基)－2,3,6,8a－四氫－1H－

吲哚啉－5－酮之合成

加熱回流(E)－3－[(2R,5S)－1－(3－丁烯醯基)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－基]丙烯酸　乙酯(1.33g)與葛魯比斯(Grubbs)觸媒次世代(153mg)之二氯甲烷(60mL)溶液2小時。將反應液放置冷卻至室溫後，添加三乙基胺(0.5mL)至該反應液中，並攪拌其混合物1小時。於減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(庚烷：醋酸乙酯1：1→醋酸乙酯)純化殘渣，藉此得到標記化合物680mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　268[M^++H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.74－1.86(m，2H)，2.10－2.18(m，1H)，2.29－2.42(m，1H)，2.95－3.00(m，2H)4.22－4.32(m，1H)，5.01(d，J＝9.2Hz，1H)，5.98－6.05(m，1H)，6.07－6.32(m，1H)，6.67－6.76(m，2H).

(3S,8aR)－3－(3,4,5－三氟苯基)六氫吲哚啉－5－酮之合成

添加氧化鉑(100mg)至(3S,8aR)－3－(3,4,5－三氟苯基)－2,3,6,8a－四氫－1H－吲哚啉－5－酮(680mg)之甲醇(20mL)溶液中，並在1大氣壓氫氣氣體環境下，於室溫攪拌此反應液2.5小時。於矽藻土上過濾反應液，並於減壓下濃縮濾液，藉此得到標題化合物684mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　270[M^++H].

(E)－(3S)－(3,4,5－三氟苯基)－6－[3－甲氧基－4－(4－

甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－(9S)－六氫吲哚啡－5－酮之合成

於0℃將碘化三甲基矽烷(0.542mL)滴下至(3S,8aR)－3－(3,4,5－三氟苯基)六氫吲哚啡－5－酮(684mg)與N,N,N',N'－四甲基乙二胺(1.34mL)之二氯甲烷(15mL)溶液中，並於0℃攪拌此反應液30分鐘。於0℃添加碘(967mg)至反應液中，並於0℃攪拌此反應液1小時。添加飽和硫代硫酸鈉水溶液與醋酸乙酯至反應液中，並使該混合物回溫至室溫後，分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。於120℃攪拌殘渣之亞膦酸三乙酯 (5mL)溶液1小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(549mg)與氫氧化鋰一水合物(319mg)至殘渣之THF(15mL)與乙醇(3mL)之溶液中，並於室溫攪拌此反應液15小時。添加醋酸乙酯及飽和食鹽水至反應液中，並分離有機層。以無水硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓下濃縮，並以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷：醋酸乙酯1：1→醋酸乙酯→醋酸乙酯：甲醇 9：1)純化殘渣，藉此得到標記化合物762mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z 468[M^+ + H]. ^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.65－1.87(m，3H)，2.06－2.14(m，1H)，2.30－2.39(m，5H)，2.69－2.80(m，1H)，3.15(brt，J＝16.8Hz，1H)，3.76－3.85(m，1H)，3.86(s、3H)，5.10(d，

J＝8.8Hz，1H)，6.79(dd，J＝8.4，6.4Hz，2H)，6.95(s，1H)，7.05(brs，1H)，7.08(brd，J＝8.0Hz，1H)，7.26(d，J＝8.0Hz，1H)，7.74(brs，1H)，7.85(s，1H).

3－{2－甲氧基－4－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

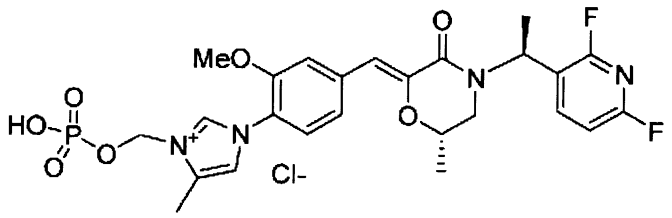
於80℃攪拌(E)－(3S)－(3,4,5－三氟苯基)－6－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－(9S)－六氫吲哚啉－5－酮(130mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，108mg)、碘化鈉(125mg)及IPEA(0.05mL)之DME(5mL)溶液2.5小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(1mL)至所得到的殘渣之氯仿(1mL)溶液中，並於室溫攪拌該混合物1小時。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物80mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　578[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.70－1.87(m，3H)，2.08－2.16(m，1H)，2.33－2.48(m，2H)，2.53(s，3H)，2.80－2.93(m，1H)，3.10－3.20(m，1H)，3.85－3.95(m，1H)，3.96(s，3H)，5.12(d，J＝8.8Hz，1H)，5.90(d，J＝12.8Hz，2H)，6.92－7.00(m，2H)，7.26(dd，J＝8.4，1.2Hz，1H)，7.33(d，J＝1.2Hz，1H)，7.59(d，J＝8.4Hz，1H)，7.66(brs，1H)，7.67(brs，1H)，9.40(d，J＝1.6Hz，1H).

實施例7

3－{4－{(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　氯化物之合成

【化31】



1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙醇之合成

於氮氣氣體環境下，在－60℃以下將二異丙基胺(134mL)滴下至正丁基鋰己烷溶液(2.62M，368mL)與四氫呋喃(800mL)之混合溶液中。於－60℃攪拌此反應液30分鐘後，在－60℃以下將2,6－二氟吡啶(100g)之四氫呋喃溶液(100mL)滴下至反應液中。於同溫攪拌此反應液1小時後，將乙醛(97.6mL)滴下至反應液中。其後，將2當量濃度鹽酸水(1000mL)滴下至，且添加醋酸乙酯(1000mL)與甲苯(1000mL)至反應液中，並分離有機層。於減壓下濃縮有機層，而得到標題化合物129g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51(d，J＝5.6Hz，3H)，2.00(s，1H)，5.13－5.16(m，1H)，6.84(dd，J＝8.0，2.1Hz，1H)，8.05(dd，J＝16.0，8.0Hz，1H).

(S)－1－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基胺基]丙烷

－2－醇　(＋)－二－p－甲苯甲醯基－D－酒石酸鹽之合成

於冰冷卻下，添加1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙醇(216g)之甲苯(300mL)溶液至亞硫醯溴(337g)之甲苯(1500mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液3小時。添加冰水與甲苯至反應液中，並分離有機層。以水(1000mL)洗滌3次有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，且以矽膠墊(silica gel pad)過濾，再添加(S)－1－胺基－2－丙醇(157g)、碳酸銫(1.28kg)及DMF(2500mL)，並於室溫徹夜攪拌此反應液。過濾反應液後，於減壓下濃縮濾液。以乙醇(1000mL)稀釋殘渣後，添加(＋)－二－p－甲苯甲醯基－D－酒石酸(152g)之乙醇(500mL)溶液至該溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。過濾析出的結晶，並以乙醇洗滌。於80℃乾燥該結晶2小時，並懸浮於乙醇(2000mL)－庚烷(1000mL)混合溶劑中後，於80℃加熱攪拌該溶液。1小時後，將反應液放置冷卻至室溫，並過濾析出的結晶，且以乙醇洗滌，再於80℃徹夜乾燥，藉此得到標題化合物155g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6)δ(ppm)：1.02(d，J＝6.0Hz，6H)，1.37(d，J＝6.8Hz，6H)，2.36(s，6H)，2.37－2.51(m，4H)，3.67－3.71(m，2H)，4.14－4.16(m，2H)，5.65(s，2H)，7.21(dd，J＝8.0，2.0Hz，2H)，7.31(d，J＝8.4Hz，4H)，7.82(d，J＝8.4，Hz，4H)，8.27(dd，J＝17.6，8.0Hz，2H).

(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基

味啉－2,3－二酮之合成

添加5當量濃度氫氧化鈉水(450mL)、水(1000mL)及50%甲苯－THF(2000mL)至(S)－1－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基胺基]丙烷－2－醇(＋)－二－p－甲苯甲醯基－D－酒石酸鹽(199g)，並分離有機層。以50%甲苯－THF(800mL)萃取3次水層。合併有機層，並於減壓下濃縮後，添加草酸二乙酯(200mL)至殘渣中，並於140－150℃加熱攪拌此反應液。3小時後，以甲苯(500mL)稀釋反應液，且於攪拌下以冰冷卻。過濾取得析出的結晶，並以甲苯及二乙醚洗滌後風乾，藉此得到標題化合物103g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(d，J＝6.8Hz，3H)，1.70(d，J＝6.8Hz，3H)，3.36(dd，J＝13.2，8.8Hz，1H)，3.52(dd，J＝13.2，2.1Hz，1H)，4.72－4.78(m，1H)，5.59(q，J＝6.8Hz，1H)，6.88(dd，J＝8.0，2.8Hz，1H)，8.01(dd，J＝16.8，8.0Hz，1H).

(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－2－羥基－6－甲基味啉－3－酮之合成

於－50℃以下將1M三－s－丁基氫硼酸鋰之THF溶液(20mL)滴下至(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基味啉－2,3－二酮(4.5g)之THF溶液中，並攪拌此反應液2小時。將5N氫氧化鈉水溶液(1.66mL)及30%過氧化氫水(6.78mL)於－10℃以下依序滴下至反應液中，並將攪拌反應液1小時。添加亞硫酸氫鈉(520mg)至反應液

中，並攪拌此反應液30分。添加飽和食鹽水及50%甲苯－THF至反應液中，並分離有機層。以50%甲苯－THF萃取水層。合併有機層並於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷：醋酸乙酯1：1→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物4.52g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.25(d，J＝6.8Hz，2.58H)，1.30(d，J＝6.8Hz，0.42H)，1.60(d，J＝6.8Hz，2.58H)，1.62(d，J＝6.8Hz，0.42H)，2.90(dd，J＝12.8，8.8Hz，0.86H)，3.09(dd，J＝12.8，8.8Hz，0.14H)，3.11(dd，J＝12.8，2.1Hz，0.86H)，3.31(dd，J＝12.8，2.1Hz，0.14H)，4.39－4.49(m，1H)，5.14(s，0.14H)，5.30(s，0.86H)，5.50(q，J＝6.8Hz，0.14H)，5.71(q，J＝6.8Hz，0.86H)，6.87(dd，J＝8.0，2.8Hz，1H)，7.96(dd，J＝16.8，8.0Hz，1H).

(Z)－(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－2－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基}－6－甲基味啉－3－酮之合成

添加三苯基鏻溴化物(6.52g)至(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－2－羥基－6－甲基味啉－3－酮(4.3g)之乙腈溶液中，並加熱回流此反應液1小時。添加三乙基胺(5.28mL)及3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(3.42g)至反應液中、並加熱回流此反應液1.5小時。於減壓下濃縮反應液，並以2N鹽酸水及醋酸乙酯稀釋殘渣後，分離水層。以2N鹽酸水洗滌有機層後，合併全水層，並以濃氫氧化鈉水溶液使其成為鹼性。以醋酸乙

酯萃取鹼性水溶液，並分離有機層。以飽和碳酸氫鈉洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷：醋酸乙酯1：1→醋酸乙酯)純化殘渣而得到標題化合物4.06g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　455[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.44(d，J＝6.4Hz，3H)，1.67(d，J＝7.2Hz，3H)，2.31(s，3H)，3.23(dd，J＝12.8，10.0Hz，1H)，3.42(dd，J＝12.8，2.8Hz，1H)，3.84(s，3H)，4.37(m，1H)，5.74(q，J＝7.2Hz，1H)，6.81(s，1H)，6.87(dd，J＝8.0，2.8Hz，1H)，6.93(dd，J＝1.2，1.2Hz，1H)，7.20(d，J＝8.0Hz，1H)，7.31(dd，J＝8.4，1.6Hz，1H)，7.50(d，J＝1.6Hz，1H)，7.77(s，1H)，8.00(m，1H).

3－{4－{(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　氯化物之合成

添加氯甲基二第三丁基磷酸酯(427mg)、碘化鈉(494mg)及二異丙基乙基胺(47.1μL)至(Z)－(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－2－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基}－6－甲基味啉－3－酮(500mg)之丙酮(10mL)溶液中，並加熱回流此反應液1小時。過濾反應液後，於減壓下濃縮濾液，並添加三氟醋酸(3mL)至殘渣中，於室溫攪拌此反應液30分鐘。於減壓下

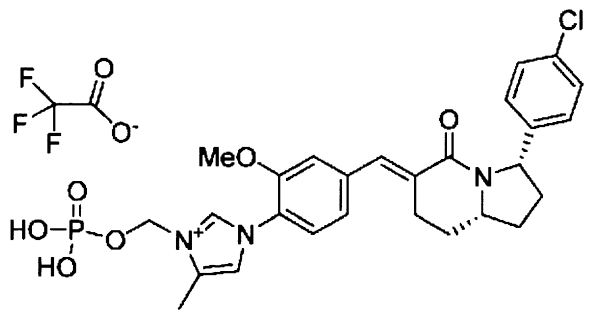
濃縮反應液後，以醋酸乙酯稀釋，並以氫氧化鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液調整至pH8－9，並分離有機層。以濃鹽酸將水層調整至酸性，且以氯仿稀釋。回收析出的油狀物後，以醋酸乙酯固化，而得到標題化合物129mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6)δ(ppm)：1.33(d，J＝6.4Hz，3H)，1.56(d，J＝7.2Hz，3H)，2.43(s，3H)，2.99(dd，J＝12.8，9.2Hz，1H)，3.53(dd，J＝12.8，1.6Hz，1H)，3.87(s，3H)，4.40－4.43(m，1H)，5.85－5.89(m，3H)，6.73(s，1H)，7.25(dd，J＝8.4，2.4Hz，1H)，7.47－7.55(m，2H)，7.73(s，1H)，7.85(s，1H)，8.27(dd，J＝17.6，8.4Hz，1H)，9.68(s，1H).

實施例8

3－{4－[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化32】



(R)－2－第三丁氧羰基胺基－5－(4－氯苯基)－5－側氧基戊酸　乙酯之合成

於－40℃將4－氯苯基鎂溴化物(1.0M　二乙醚溶液；17.1mL)花20分鐘滴下至(R)－5－側氧基吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁基酯　2－乙酯(CAS.No.128811－48－3；4.0g)之四氫呋喃(100mL)溶液中，並從－40℃至0℃攪拌此反應液1小時。於0℃添加少量的水至此溶液中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到無色油狀物之標記化合物5.6g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　392[M^+＋Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(t，J＝7.2Hz，3H)，1.42(s，9H)，2.00－2.50(m，2H)，2.95－3.20(m，2H)，4.10－4.50(m，2H)，4.10－5.20(m，2H)，7.41－7.47(m，2H)，7.86－7.92(m，2H).

(R)－5－(4－氯苯基)－3,4－二氫－2H－吡咯－2－羧酸乙酯之合成

於室溫4N　鹽酸－醋酸乙酯溶液(30mL)滴下至(R)－2－第三丁氧羰基胺基－5－(4－氯苯基)－5－側氧基戊酸乙酯(5.6g)之醋酸乙酯(30mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液2小時。於減壓下濃縮反應液，而得到黃色油狀物5.0g。將飽和小蘇打水(100mL)滴下至此粗生成物之醋酸乙酯(100mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液20分鐘。以醋酸乙酯萃取反應液。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到淡黃色油狀物之標記化合物3.5g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　525[$2M^+$＋Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.32(t，J＝7.2Hz，3H)，2.18－2.43(m，2H)，2.90－3.03(m，1H)，3.05－3.20(m，1H)，4.25(q，J＝7.2Hz，2H)，4.85－4.95(m，1H)，7.36－7.41(m，2H)，7.79－7.85(m，2H).

(2R,5S)－5－(4－氯苯基)吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁基酯　2－乙酯之合成

於－45℃花5分鐘添加氫化硼鈉(1.05g)至(R)－5－(4－氯苯基)－3,4－二氫－2H－吡咯－2－羧酸　乙酯(3.5g)之甲醇(80mL)－醋酸(20mL)溶液中。從－45℃至0℃攪拌反應液3小時。添加磷酸氫二鈉水溶液至反應液中，並於室溫攪拌此反應液20分，且於減壓下餾除有機溶劑。以醋酸乙酯萃取殘渣，並以小蘇打水洗滌有機層後，再以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到黃色油狀物3.6g。添加三乙基胺(7.49mL)與二碳酸二第三丁酯(3.76g)至所得到的油狀物之二氯甲烷(50mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。將反應液注入至冰水中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣、而得到黃色油狀物之標記化合物3.3g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　376[M^+＋Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.17 and　1.41(s，9H)，1.26－1.38(m，3H)，1.84－2.10(m，2H)，2.16－2.36(m，2H)，4.20－4.30(m，2H)，4.30－5.00(m，2H)，7.25－7.35(m，2H)，7.45－7.60(m，2H).

(2S,5R)－2－(4－氯苯基)－5－((E)－2－甲氧羰基乙烯基)吡咯啶－1－羧酸　第三丁基酯之合成

於0℃添加氫化硼鋰(813mg)至(2R,5S)－5－(4－氯苯基)吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁基酯　2－乙酯(3.3g)之四氫呋喃(50mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液12小時。反應液添加至冰水中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到黃色油狀物之醇體3.0g。於－70℃將DMSO(1.09mL)滴下至草醯氯(1.24mL)之二氯甲烷(40mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液3分鐘。接著於－60℃滴下先前的醇體(3.0g)之二氯甲烷(20mL)溶液，並於同溫攪拌此反應液15分。將三乙基胺(10.7mL)滴下至此溶液中，並從－60℃至0℃攪拌此反應液30分鐘。將反應液注入至水中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到淡黃色油狀物之醛體3.0g。於室溫添加氫化鈉(60％油狀物、0.579g)至三甲基膦醯乙酸酯(2.63g)之DMF(20mL)溶液中，並攪拌此反應液20分鐘。於室溫添加此溶液至先前的醛(3.0g)之DMF(10mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。將反應液注入至水中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到黃色油狀物之標記化合物2.8g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　388[M^+＋Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.00

－1.50(m，9H)，1.75－1.95(m，2H)，2.05－2.20(m，1H)，2.20－2.35(m，1H)，3.77(s，3H)，4.30－5.00(m，2H)，5.95－6.10(m，1H)，6.95－7.05(m，1H)，7.18(d，J＝8.4Hz，2H)，7.30(d，J＝8.4Hz，2H).

(E)－3－[(2R,5S)－1－(3－丁烯醯基)－5－(4－氯苯基)吡咯啶－2－基]丙烯酸　甲酯之合成

於室溫將4N　鹽酸－醋酸乙酯溶液(19.4mL)滴下至(2S,5R)－2－(4－氯苯基)－5－((E)－2－甲氧羰基乙烯基)吡咯啶－1－羧酸　第三丁基酯(2.8g)之醋酸乙酯(5mL)溶液中，並於50℃攪拌此反應液30分鐘。於減壓下濃縮反應液，而得到黃色固體2.5g。於0℃將氰基膦酸二乙酯(1.97mL)滴下至所得到的黃色固體(2.5g)、乙烯醋酸(1.1mL)及三乙基胺(3.63mL)之DMF(40mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液2小時。反應液注入至冰水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N鹽酸水溶液、飽和小蘇打水、飽和食鹽水依序洗滌萃取液後，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到黃色油狀物之標記化合物2.2g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　334[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.30－3.20(m，6H)，3.76　and　3.79(s，3H)，4.60－5.20(m，4H)，5.70－6.20(m，2H)，6.90－7.40(m，5H).

(3S,8aR)－3－(4－氯苯基)－2,3,6,8a－四氫－1H－吲哚啉－3－酮之合成

添加葛魯比斯觸媒次世代(559mg)至(E)－3－[(2R,5S)

－1－(3－丁烯醯基)－5－(4－氯苯基)吡咯啶－2－基]丙烯酸　甲酯(2.2g)之二氯甲烷(100mL)溶液中，並於氮氣氣體環境下加熱回流此反應液5小時。使反應液回溫至室溫，並添加三乙基胺(4mL)至反應液中，且攪拌此反應液20分鐘。於減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到褐色油狀物之標記化合物1.3g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　248[M^++H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.70－1.90(m，2H)，2.05－2.15(m，1H)，2.25－2.45(m，1H)，2.90－3.05(m，2H)，4.20－4.35(m，1H)，5.10(d，J＝8.8Hz，1H)，5.98－6.04(m，1H)，6.06－6.12(m，1H)，7.00－7.08(m，2H)，7.20－7.28(m，2H).

(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)六氫吲哚啉－5－酮之合成

添加氧化鉑(151mg)至(3S,8aR)－3－(4－氯苯基)－2,3,6,8a－四氫－1H－吲哚啉－3－酮(1.3g)之甲醇(50mL)溶液中，並在氫氣氣體環境下，於室溫攪拌此反應液5小時。自反應液過濾去除氧化鉑，並於減壓下濃縮濾液。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到淡褐色固體之標記化合物1.0g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　250[M^++H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.50－1.90(m，4H)，1.90－2.10(m，2H)，2.15－2.50(m，4H)，3.52－3.65(m，1H)，5.08(d，J＝8.8Hz，1H)，7.06(d，J＝8.4Hz，2H)，7.25(d，J＝8.4Hz，2H).

[(3S,8aR)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基八氫吲哚啉－6－

基]膦酸　二乙酯之合成

於0℃將碘化三甲基矽烷(0.763mL)滴下至(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)六氫吲哚啉－5－酮(1.0g)與N,N,N',N'－四甲基乙二胺(2.05mL)之二氯甲烷(40mL)溶液中，並於0℃攪拌此反應液30分鐘。於0℃添加碘(1.36g)至反應液中，並於同溫攪拌此反應液40分鐘。將反應液添加冰－硫代硫酸鈉水溶液中，並以醋酸乙酯萃取。以1N鹽酸與飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到碘體。

於130℃攪拌所得到的碘體之亞膦酸三乙酯(20mL)溶液2小時。使反應液回溫至室溫，並於減壓下濃縮，而得到標記化合物2.5g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　386[M^+＋H].

(E)－(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－6－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]六氫吲哚啉－5－酮之合成

添加氫氧化鋰(355mg)至3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(875mg)與[(3S,8aR)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基八氫吲哚啉－6－基]膦酸　二乙酯(2.5g)之四氫呋喃(8mL)－乙醇(30mL)混合溶液中，並在避光之下，於室溫攪拌此反應液5小時。將反應液注入至冰水中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌萃取液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到無色固體之標記化合物

1.43g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　448[M^+ + H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.66－1.88(m，3H)，2.02－2.12(m，1H)，2.26－2.40(m，2H)，2.30(s，3H)，2.68－2.82(m，1H)，3.10－3.20(m，1H)，3.76－3.90(m，1H)，3.85(s，3H)，5.20(d，J＝8.8Hz，1H)，6.94(s，1H)，7.02－7.16(m，2H)，7.12(d，J＝8.4Hz，2H)，7.20－7.34(m，1H)，7.28(d，J＝8.4Hz，2H)，7.72(d，J＝1.6Hz，1H)，7.76(d，J＝2.0Hz，1H).

3－{4－[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

於氮氣氣體環境下，添加(E)－(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－6－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]六氫吲哚啉－5－酮(50mg)至氯甲基二第三丁基磷酸酯(43.5mg)、碘化鈉(50.4mg)及N,N－二異丙基乙基胺(4.88μL)之丙酮(4mL)溶液中，並於60℃攪拌此反應液1小時。以水冷卻反應液後，過濾去除反應液中之不溶物，並於減壓下濃縮濾液。添加三氟醋酸(0.5mL)至殘渣之二氯甲烷(2mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到無色固體之標記化合物32mg。此物之物性值係如以下一般。

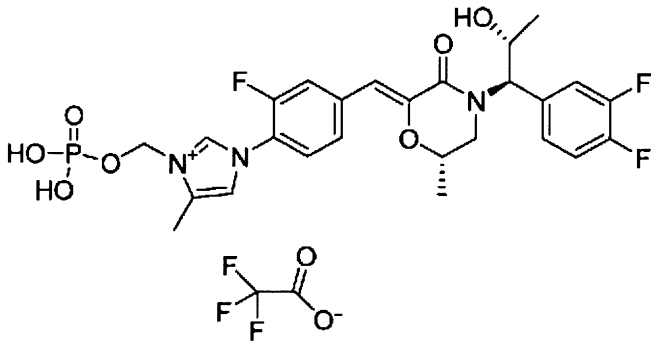
ESI－MS；m／z　558[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.70－1.90(m，3H)，2.05－2.15(m，1H)，2.30－2.50(m，2H)，

2.53(s，3H)，2.80－2.95(m，1H)，3.05－3.20(m，1H)，3.85－4.00(m，1H)，3.95(s，3H)，5.18(d，J＝9.2Hz，1H)，5.96(d，J＝12.4Hz，2H)，7.18(d，J＝8.4Hz，2H)，7.25(d，J＝8.4Hz，1H)，7.31(d，J＝8.4Hz，2H)，7.32(s，1H)，7.59(d，J＝8.4Hz，1H)，7.62(s，1H)，7.69(s，1H)，9.45(s，1H).

實施例9

3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－氟苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓三氟醋酸鹽之合成

【化33】



(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－2－{1－[3－氟－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]－(Z)－亞甲基}－6－甲基味啉－3－酮之合成

藉由與實施例4相同的方法，以1－溴－3,4－二氟苯作為起始原料，而得到標題化合物1.15g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.31(d，J＝6.4Hz，3H)，1.41(d，

J＝6.8Hz，3H)，2.20(d，J＝6.4Hz，1H)，2.30(s，3H)，3.15(dd，J＝12.8，9.6Hz，1H)，3.57(dd，J＝12.8，2.4Hz，1H)，4.42－4.48(m，2H)，5.38(d，J＝7.6Hz，1H)，6.80(s，1H)，6.97(s，1H)，7.12－7.18(m，2H)，7.26－7.31(m，2H)，7.44(dd，J＝8.4，2.0Hz，1H)，7.71(dd，J＝12.8，1.6Hz，1H)，7.73(s，1H).

3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－氟苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓三氟醋酸鹽之合成

於80℃攪拌(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－2－{1－[3－氟－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]－(Z)－亞甲基}－6－甲基味啉－3－酮(100mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS No.229625－50－7，82mg)、碘化鈉(95mg)及IPEA(0.04mL)之DME(5mL)溶液2小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(1mL)至所得到的殘渣之氯仿(1mL)溶液中，並於室溫攪拌該混合物1小時。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物90mg。此物之物性值係如以下一般。

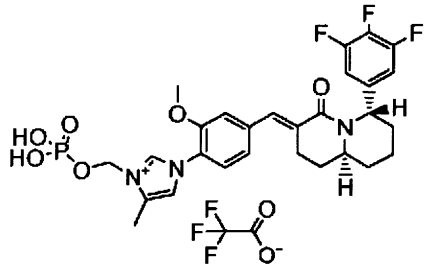
ESI－MS；m／z　582[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.25(d，J＝6.0Hz，3H)，1.41(d，J＝6.8Hz，3H)，2.54(s，3H)，3.18(dd，J＝13.2，9.6Hz，1H)，3.82(dd，J＝13.2，

2.4Hz，1H)，4.40－4.48(m，1H)，4.51－4.61(m，1H)，5.53(d，J＝7.6Hz，1H)，5.93(brd，J＝12.4Hz，2H)，6.74(brs，1H)，7.16－7.24(m，2H)，7.30－7.38(m，1H)，7.52－7.64(m，3H)，7.83(d，J＝13.2Hz，1H)，9.53(s，1H).

實施例10

3－{2－甲氧基－4－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫喹啉－(3E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化34】



1－(4－溴丁醯基)－2－(3,4,5－三氟苯基)－2,3－二氫－1H－吡啶－4－酮之合成

基於Tetrahedron　Letters，1986年，第27冊，第4549－4552頁記載之方法，而自4－甲氧吡啶(1.52mL)與3,4,5－三氟苯基鎂溴化物(0.3M，THF溶液，50mL)及4－溴丁醯氯(1.74mL)得到標題化合物1.02g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.24－2.31(m，2H)，2.77－2.88(m，3H)，3.06－3.18(m，1H)，3.51－3.55(m，2H)，5.48(brd，J＝8.0Hz，1H)，5.98(brs，1H)，6.82－6.90(m，

2H)，7.72(brs，1H).

(4S＊,9aR＊)－4－(3,4,5－三氟苯基)六氫喹啉－2,6－二酮之合成

基於Journal of Organic Chemistry，1993年，第58冊，第4198－4199頁所記載之方法，自1－(4－溴丁醯基)－2－(3,4,5－三氟苯基)－2,3－二氫－1H－吡啶－4－酮(1.15g)與氫化三丁基錫(973μL)及AIBN(201mg)得到標題化合物331mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.61－1.69(m，1H)，1.72－1.82(m，1H)，1.87－1.97(m，1H)，1.99－2.07(m，1H)，2.23－2.31(m，1H)，2.39(ddd，J＝14.8，3.2，1.6Hz，1H)，2.47－2.57(m，2H)，2.81(ddd，J＝15.2，7.2，0.8Hz，1H)、2.92(ddd，J＝15.2，2.4，1.6Hz，1H)，3.52－3.59(m，1H)，6.45(brd，J＝7.2Hz，1H)，6.88－6.92(m，2H).

(6S＊,9aR＊)－8－羥基－6－(3,4,5－三氟苯基)八氫喹啉－4－酮之合成

將(6S＊,9aR＊)－4－(3,4,5－三氟苯基)六氫喹啉－2,6－二酮(331mg)之甲醇(10mL)溶液冷卻至0℃，並將氫化硼鈉(64.1mg)添加至該反應液中，且將此反應液攪拌一小時。添加水及醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到粗醇體340mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.57－1.64(m，1H)，1.70－

2.00(m，3H)，2.00－2.12(m，1H)，2.20－2.60(m，5H)，3.28－3.35(m，1／2H)，3.81－3.89(m，1H)，4.23－4.26(m，1／2H)，5.91(brd，J＝6.4Hz，1／2H)、6.15(brd，J＝4.8Hz，1／2H)，6.80－6.94(m，2H).

(6S＊,9aS＊)－6－(3,4,5－三氟苯基)八氫喹啉－4－酮之合成

將(6S＊,9aR＊)－8－羥基－6－(3,4,5－三氟苯基)八氫喹啉－4－酮(161mg)之二氯甲烷(5mL)溶液冷卻至0℃，並將三乙基胺(450μL)及甲基磺醯氯(125μL)添加至該反應液中，且於室溫攪拌反應液4小時半。添加水及醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到粗甲基磺醯體203mg。添加氫化硼鈉(204mg)至所得到的粗甲基磺醯體203mg之NMP(5.0mL)溶液中，使反應液昇溫至100℃，並攪拌2小時半。使反應液回溫至室溫後，將水及醋酸乙酯添加至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，藉此得到標題化合物79mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.38－2.00(m，6H)，2.10－2.22(m，1H)，2.25－2.34(m，1H)，2.42－2.62(m，2H)，2.74－2.80(m，1H)，3.19－3.30(m，2H)，6.00－6.05(brs，1H)，6.79－6.83(m，2H).

(E)－(6S＊,9aS＊)－6－(3,4,5－三氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]八氫喹啉－4－酮之合成

於0℃之下添加LDA(1.5M　THF溶液，372μL)至(6S＊,9aR＊)－6－(3,4,5－三氟苯基)八氫喹啉－4－酮(79mg)之THF(2.0mL)溶液中。於0℃攪拌此反應液1小時後，添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(66.4mg)之THF(1mL)溶液至該反應液中。於0℃再攪拌此反應液30分鐘，且添加水、醋酸乙酯至反應液中並分離有機層。以硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓下濃縮，藉此得到粗醛醇加成物88mg。將粗醛醇加成物(88mg)之二氯甲烷(3.0mL)溶液冷卻至0℃，且將三乙基胺(147μL)及甲基磺醯氯(40.9μL)添加至該反應液中，並於室溫攪拌此反應液2小時半。添加甲氧鈉(28％，甲醇溶液，102μL)及乙醇(1.0mL)至反應液中，於室溫攪拌反應液40分鐘。添加水及醋酸乙酯至該反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系→醋酸乙酯－甲醇系)純化殘渣，藉此得到粗醛醇加成物與標題化合物之混合物72mg。再度於二氯甲烷(3.0mL)中溶解所得到的混合物72mg，並將反應液冷卻至0℃，且將三乙基胺(147μL)及甲基磺醯氯(61.3μL)添加至該反應液中，並於室溫攪拌此反應液4小時15分。添加甲氧鈉(28％、甲醇溶液、102μL)及乙醇(1.0mL)至反應液中，並於室溫攪拌反應液2

小時15分。添加水及醋酸乙酯至該反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系→醋酸乙酯－甲醇系)純化殘渣，藉此得到標題化合物54.0mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51－1.80(m，5H)，1.88－2.06(m，2H)，2.26－2.34(m，1H)，2.33(s，3H)，2.69－2.76(m，1H)，2.86－2.96(m，1H)，3.40－3.46(m，1H)，3.88(s，3H)，6.12－6.16(brs，1H)，6.86－6.91(m，2H)，6.96(brs，1H)，7.03－7.05(m，2H)，7.26－7.30(m，1H)，7.78－7.84(brs，1H)，7.83(s，1H).

(E)－(6S,9aS)－6－(3,4,5－三氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]八氫喹啉－4－酮及(E)－(6R,9aR)－6－(3,4,5－三氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]八氫喹啉－4－酮之合成

將於前述所得到的外消旋體之(E)－(6S＊,9aS＊)－6－(3,4,5－三氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]八氫喹啉－4－酮(54mg)以Daicel製CHIRALPAK™ AD－H(2cm×25cm：移動相；己烷：乙醇＝50：50)分離取得，而得到滯留時間6.6分鐘之標題光學活性體(18.6mg；＞99%ee)及滯留時間7.8分鐘之標題光學活性體(21.0mg；＞95%ee)を得た。

滯留時間6.6分鐘之標題光學活性體之物性值係如以

下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51－1.80(m，5H)，1.88－2.06(m，2H)，2.26－2.34(m，1H)，2.33(s，3H)，2.69－2.76(m，1H)，2.86－2.96(m，1H)，3.40－3.46(m，1H)，3.88(s，3H)，6.12－6.16(brs，1H)，6.86－6.91(m，2H)，6.96(brs，1H)，7.03－7.05(m，2H)，7.26－7.30(m，1H)，7.78－7.84(brs，1H)，7.83(s，1H).

滯留時間7.8分鐘之標題光學活性體之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51－1.80(m，5H)，1.88－2.06(m，2H)，2.26－2.34(m，1H)，2.33(s，3H)，2.69－2.76(m，1H)，2.86－2.96(m，1H)，3.40－3.46(m，1H)，3.88(s，3H)，6.12－6.16(brs，1H)，6.86－6.91(m，2H)，6.96(brs，1H)，7.03－7.05(m，2H)，7.26－7.30(m，1H)，7.78－7.84(brs，1H)，7.83(s，1H).

3－{2－甲氧基－4－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)－亞六氫喹咿－(3E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

藉由與實施例1相同的方法，由(E)－(6S,9aS)－6－(3,4,5－三氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]八氫喹咿－4－酮(130mg)得到無色固體之標題化合物28mg。此物之物性值係如以下一般。

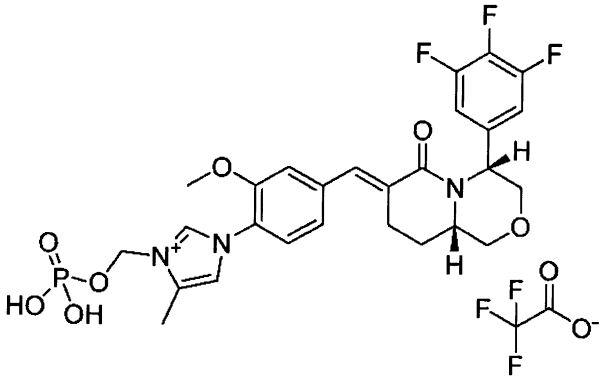
ESI－MS；m／z　592[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.56－1.78(m，3H)，1.88－1.98(m，1H)，2.02－2.12(m，1H)，

2.38－2.45(m，1H)，2.53(s，3H)，2.74－2.83(m，1H)，2.90－2.98(m，1H)，3.50－3.57(m，2H)，3.66－3.68(m，1H)，3.97(s，3H)，5.93(d，J＝12.3Hz，2H)，6.01(brs，1H)，7.01－7.05(m，2H)，7.21(d，J＝8.4Hz，1H)，7.31(s，1H)，7.60(d，J＝8.4Hz，1H)，7.68(s，1H)，7.75(s，1H)，9.42(s，1H).

實施例11

3－{2－甲氧基－4－[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁呯－(7E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化35】



(S)－5－苯甲氧甲基味啉－3－酮之合成

於冰冷卻下，添加溴乙醯氯(5.06mL)至(R)－(＋)－2－胺基－3－苯甲氧－1－丙醇(10g)之甲苯(100mL)及2當量濃度氫氧化鈉水溶液(100mL)之混合溶液中。於0℃攪拌此反應液30分鐘後，再於60℃攪拌1小時。使反應液回溫至室溫後，添加甲苯－THF(1：1)混合液，並分離有機層。以無水硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓下濃縮。以矽膠管

柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標題化合物1.36g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：3.42(t，J＝9.2Hz，1H)，3.54(dd，J＝9.2，5.2Hz，1H)，3.62(dd，J＝12.0，6.0Hz，1H)，3.75(m，1H)，3.86(dd，J＝12.0，4.0Hz，1H)，4.12(d，J＝16.8Hz，1H)，4.18(d，J＝16.8Hz，1H)，4.53(s，2H)，6.29(bs，1H)，7.28－7.40(m，5H).

(S)－3－苯甲氧甲基－5－側氧基味啉－4－羧酸　第三丁基酯之合成

添加三乙基胺(1.72mL)及4－二甲基胺基吡啶(189mg)及二第三丁基二碳酸酯(2.02g)至(S)－5－苯甲氧甲基味啉－3－酮(1.36g)之乙腈(25mL)溶液中。於室溫攪拌此反應液2小時攪拌後，添加飽和食鹽水與醋酸乙酯至該反應液中，並分離有機層。以無水硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，且於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標題化合物1.65g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.50(s，9H)，3.57(dd，J＝8.8，4.8Hz，1H)，3.68－3.75(m，2H)，4.08－4.28(m，4H)，4.53(d，J＝12.0Hz，1H)，4.58(d，J＝12.0Hz，1H)，7.25－7.36(m，5H).

{(S)－1－苯甲氧甲基－2－[2－側氧基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙氧]乙基}胺甲酸　第三丁基酯之合成

於40℃花費10分鐘將1－溴－3,4,5－三氟苯(446μL)滴

下至鎂(249mg)之二乙醚(5mL)懸浮液中，並於40℃攪拌此反應液1小時。於－40℃花費10分鐘將此溶液)滴下至(S)－3－苯甲氧甲基－5－側氧基味啉－4－羧酸　第三丁基酯(1.1g)之四氫呋喃(30mL)溶液中，並於－40℃攪拌此反應液1小時。於－40℃添加少量飽和氯化銨水溶液至此溶液中，並使反應液回溫至室溫。添加醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標題化合物952mg。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(s，9H)，3.54(dd，J＝9.2，6.0Hz，1H)，3.61－3.71(m，3H)，3.96(m，1H)，4.51(s，2H)，4.61(s，2H)，5.02(m，1H)，7.21－7.35(m，5H)，7.50－7.62(m，2H).

[(3S,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]甲醇之合成

於室溫添加4當量濃度鹽酸－醋酸乙酯溶液(30mL)至{(S)－1－苯甲氧甲基－2－[2－側氧基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙氧]乙基}胺甲酸　第三丁基酯(3.55g)之醋酸乙酯(30mL)溶液中。於室溫攪拌此反應液1小時攪拌後，於減壓下濃縮。添加10%鈀－碳(50%含水品，167mg)至所得到的殘渣之甲醇(50mL)溶液中，並於氫氣氣體環境下，於室溫攪拌此反應液18小時。過濾去除反應液中之鈀碳，並於減壓下濃縮濾液。添加飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯至所得到的殘渣中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到

的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標題化合物1.52g。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：3.13－3.22(m，2H)，3.34(dd，J＝10.8，10.4Hz，1H)，3.53(dd，J＝10.8，6.4Hz，1H)，3.67(dd，J＝10.8，4.0Hz，1H)，3.77(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.85(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.96(dd，J＝10.4，3.2Hz，1H)，7.02－7.25(m，2H).

1－[(3S,5R)－3－羥基甲基－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－4－基]－(3－丁烯－1－酮)之合成

於室溫依序添加乙烯醋酸(0.784mL)與BOPCl(2.35g)與三乙基胺(1.71mL)至[(3S,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]甲醇(1.52g)之THF(50mL)溶液中。於室溫攪拌此反應液2小時後，添加1當量濃度鹽酸水溶液與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以1當量濃度氫氧化鈉水溶液與飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標題化合物1.66g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　316[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：3.30(m，3H)，3.46(m，1H)，3.65(dd，J＝12.0，4.0Hz，1H)，3.76(dd，J＝12.8，4.0Hz，1H)，3.80(m，1H)，3.99(d，J＝12.0Hz，1H)，4.48(d，J＝12.8Hz，1H)，5.15－5.29(m，2H)，5.64(m，1H)，6.01(m，1H)，7.25－7.30(m，2H).

(E)－3－[(3S,5R)－4－(3－丁烯醯基)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]丙烯酸甲酯之合成

於－78℃將草醯氯(0.664mL)滴下至二甲基亞碸(0.576mL)之二氯甲烷(40mL)溶液中，並於同溫攪拌反應液20分鐘。於－78℃，將1－[(3S,5R)－3－羥基甲基－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－4－基]－(3－丁烯－1－酮)(1.6g)之二氯甲烷(10mL)溶液滴下至此反應液中，並於同溫攪拌反應液30分鐘。將三乙基胺(3.54mL)滴下至此反應液中，並於－78℃攪拌反應液30分鐘。添加飽和氯化銨水溶液至反應液中後昇溫至室溫，且添加醋酸乙酯並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，藉此得到粗醛體。於0℃添加氫化鈉(含有40%礦物油，0.304g)至三甲基膦醯乙酸酯(1.46mL)之THF(35mL)與DMF(8mL)混合溶液中，並於室溫攪拌反應液30分鐘。於0℃添加前述所得到的粗醛體之THF(5mL)溶液至此反應液中，並於室溫攪拌此反應液30分鐘。添加飽和氯化銨水溶液與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以無水硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標題化合物1.24g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　370[M^+＋H].

(4R,9aS)－4－(3,4,5－三氟苯基)－3,4,7,9a－四氫－1H－吡啶并[2,1－c][1,4]噁呯－6－酮之合成

添加葛魯比斯觸媒次世代(285mg)至(E)－3－[(3S,5R)

－4－(3－丁烯醯基)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]丙烯酸甲酯(1.24g)之二氯甲烷(100mL)溶液中，並於氮氣氣體環境下，加熱回流此反應液1.5小時。使反應液回溫至室溫，並添加三乙基胺(3mL)至反應液中，且攪拌此反應液10分鐘。於減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，而得到標記化合物250mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　284[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.91－3.11(m，2H)，3.62－3.69(m，2H)，4.06(dd，J＝11.2，4.0Hz，1H)，4.22(dd，J＝12.0，3.2Hz，1H)，4.50－4.60(m，1H)，4.76－4.80(m，1H)，5.57－5.61(m，1H)，5.93－6.01(m，1H)，6.83－6.95(m，2H).

(4R,9aS)－4－(3,4,5－三氟苯基)六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁呻－6－酮之合成

添加氧化鉑(20.1mg)至(4R,9aS)－4－(3,4,5－三氟苯基)－3,4,7,9a－四氫－1H－吡啶并[2,1－c][1,4]噁呻－6－酮(250mg)之甲醇(6mL)溶液中，並於氫氣氣體環境下，在室溫攪拌此反應液2小時。於矽藻土上過濾反應液，並於減壓下濃縮濾液，而得到標題化合物252mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　286[M^+＋H].

[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)八氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁呻－7－基]膦酸二乙酯之合成

在氮氣氣體環境下，於0℃添加碘化三甲基矽烷

(0.188mL)至(4R,9aS)－4－(3,4,5－三氟苯基)六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁吡－6－酮(252mg)與N,N,N',N'－四甲基乙二胺(0.466mL)之二氯甲烷(6mL)溶液中，於冰冷卻下攪拌此反應液30分鐘。在冰冷卻下，添加碘(336mg)至此反應液中，並於冰冷卻下攪拌此反應液1小時。添加醋酸乙酯與硫代硫酸鈉飽和水溶液至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，藉此得到粗碘體。添加亞膦酸三乙酯(3mL)至所得到的粗碘體中，並於120℃攪拌混合物2小時。將反應液放置冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應液，藉此得到標題化合物372mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　422[M^++H].

(E)－(4R,9aS)－7－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－4－(3,4,5－三氟苯基)六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁吡－6－酮之合成

於室溫添加氫氧化鋰一水合物(63.4mg)至[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)八氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁吡－7－基]膦酸二乙酯(372mg)與3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(229mg)之四氫呋喃(6mL)與乙醇(2mL)之混合溶液中，並於室溫攪拌此反應液2小時。添加醋酸乙酯與水至該反應液中並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌有機層。以硫酸鎂乾燥所得到的有機層後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，藉此得到標

題化合物163.2mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　484[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.60－1.75(m，1H)，1.96－2.02(m，1H)，2.30(s，3H)，2.72－2.83(m，1H)，3.12－3.20(m，1H)，3.62(t，J＝11.6Hz，1H)，3.86(s，3H)，3.86(dd，J＝4.8，12.4Hz，1H)，3.96(dd，J＝4.0，11.6Hz，1H)，4.10－4.17(m，1H)，4.32(dd，J＝3.6，12.4Hz，1H)，5.02(dd，J＝3.6，4.8Hz，1H)，6.93－6.94(m，1H)，6.96－7.05(m，4H)，7.26－7.29(m，1H)，7.73(d，J＝1.6Hz，1H)，7.76(d，J＝2.4Hz，1H).

3－{2－甲氧基－4－[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁呯－(7E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

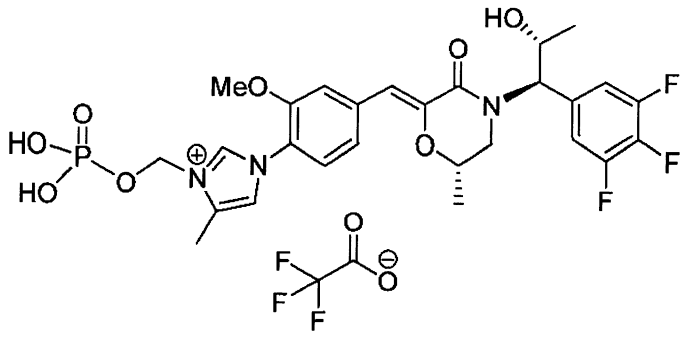
添加氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，20.1mg)、碘化鈉(23.2mg)及IPEA(8.86μL)至(E)－(4R,9aS)－7－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－4－(3,4,5－三氟苯基)六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁呯－6－酮(25mg)之DME(1mL)溶液中，並於80℃攪拌2小時。將反應液放置冷卻至室溫，於減壓下濃縮。添加TFA(0.5mL)至所得到的殘渣之氯仿(0.5mL)溶液中，並於室溫攪拌該混合物2小時。於減壓下濃縮反應液，以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物(10.5)mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　594[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.63－1.73(m，1H)，2.00－2.03(m，1H)，2.53(s，3H)，2.82－2.90(m，1H)，3.09－3.14(m，1H)，3.62－3.68(m，1H)，3.89(dd，J＝12.4，4.0Hz，1H)，3.95(s，3H)，3.9－3.98(m，1H)，4.26－4.32(m，1H)，4.40(dd，J＝3.6，12.0Hz，1H)，5.04(s，1H)，5.94(d，J＝12.4Hz，2H)，7.10－7.15(m，2H)，7.22(d，J＝7.6Hz，1H)，7.31(s，1H)，7.59(d，J＝8.4Hz，1H)，7.66(brs，1H)，7.68(s，1H)，9.43(s，1H).

實施例12

3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化36】



1,2,3－三氟－5－((E)－丙烯基)苯之合成

將四三苯基膦鈀(0)(4.66g)與氟化銫(21.4g)添加至於氮氣氣體環境下，1－溴—3,4,5－三氟苯(8.5g)及反式－1－丙烯—1－基硼酸(4.1g)之二噁烷(95mL)與水(5mL)之混合溶液中，並於80℃攪拌此反應液5小時。使反應液回溫至室溫

後，添加己烷與水，過濾去除不溶物。分離濾液之有機層，並以水洗滌所得到的有機層後，再度過濾去除不溶物。以水及飽和食鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷)純化殘渣，藉此得到標題化合物5.83g。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.88(d，J＝6.0Hz，3H)，6.18(qd，J＝6.0，16.0Hz，1H)，6.24(d，J＝16.0Hz，1H)，6.85－6.96(m，2H).

(1S,2S)－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－1,2－二醇之合成

添加1,2,3－三氟－5－((E)－丙烯基)苯(5.83g)至冰冷的AD－Mix－α(47.5g)與甲基磺醯胺(3.22g)之第三丁醇(170mL)與水(170mL)混合溶液，並於5℃徹夜攪拌此反應液。接著，添加亞硫酸鈉(51g)至反應液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。以二氯甲烷萃取反應液3次。將併合的有機層以2當量濃度氫氧化鈉水溶液洗滌後，以二氯甲烷再萃取氫氧化鈉層。合併有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯＝9：1－1：1)純化所得到的粗生成物，藉此得到標題化合物5.54g。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.12(d，J＝6.4Hz，3H)，2.20(brs，1H)，2.79(brs，1H)，3.78(qd，J＝6.4，6.4Hz，1H)，4.34(d，J＝6.4Hz，1H)，6.96－7.05(m，2H).

(1R,2S)－1－疊氮基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－2－醇之合成

於氮氣氣體環境下，添加氫氧化鈉粒(110mg)至(1S,2S)

－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－1,2－二醇(5.54g)之碳酸二甲酯(15mL)溶液中，並於70℃攪拌此反應液45分鐘。接著，在100℃下，藉由噴氮自反應液去除碳酸二甲酯。再者，添加碳酸二甲酯(5mL)至殘渣中後，藉由噴氮自反應液去除碳酸二甲酯。添加THF至殘渣中，於矽藻土上過濾去除該混合物中的不溶物，並於減壓下濃縮濾液，藉此得到碳酸酯體6.13g。

於氮氣氣體環境下，添加水(0.5mL)及疊氮化鈉(1.92g)至所得到的碳酸酯體之DMF(20mL)溶液中，並於110℃徹夜攪拌此反應液。使反應液回溫至室溫，並添加二乙醚至該反應液中，且分離有機層。以水(3次)及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯＝19：1－9：1)純化殘渣，藉此得到標題化合物5.16g。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.14(d，J＝6.4Hz，3H)，1.79(brs，1H)，3.97(qd，J＝6.4，4.8Hz，1H)，4.42(d，J＝4.8Hz，1H)，6.96－7.05(m，2H).

[(1R,2S)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸第三丁基酯之合成

於氮氣氣體環境下，添加三苯基膦(5.85g)至(1R,2S)－1－疊氮基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙烷－2－醇(5.16g)之THF(75mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液10分鐘。添加水(5mL)至反應液中，並於60℃攪拌此反應液3.5小時。使反應液回溫至室溫後，添加二第三丁基二碳酸酯(5.35g)至

反應液中，並於室溫攪拌此反應液45分鐘。於減壓下濃縮反應液，並以矽膠管柱層析法(甲苯：醋酸乙酯＝9：1)純化所得到的殘渣，藉此得到標題化合物5.88g。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.07(d，J＝6.4Hz，3H)，1.41(s，9H)，4.10(brs，1H)，4.47(brs，1H)，5.44(brs，1H)，6.92－7.01(m，2H).

4－硝基安息香酸　(1R,2R)－2－第三丁氧羰基胺基－1－甲基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙酯之合成

於氮氣氣體環境下，並在冰冷卻下，將二異丙基偶氮二羧酸酯(6mL)滴下至[(1R,2S)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯(5.88g)、4－硝基安息香酸(4.84g)及三苯基膦(7.59g)之THF(100mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液2小時。於減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(甲苯：醋酸乙酯＝97：3)純化殘渣，並碾磨所得到的粉末以甲苯－己烷，藉此得到標題化合物6.69g。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.37(s，9H)，1.38(d，J＝6.4Hz，3H)，4.85(brs，1H)，5.16(d，J＝9.2Hz，1H)，5.41(qd，J＝6.4，6.0Hz，1H)，6.92－7.01(m，2H)，8.16(d，J＝8.8Hz，2H)，8.29(d，J＝8.8Hz，2H).

[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸第三丁基酯之合成

添加碳酸鉀粉末(6.43g)至4－硝基安息香酸　(1R,2R)－2－第三丁氧羰基胺基－1－甲基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙酯(7.03g)之甲醇(90mL)與THF(10mL)之混合溶液中，並

於室溫攪拌此反應液1小時攪拌。添加醋酸乙酯與水至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水(2次)洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。添加二乙醚至所得到的殘渣中，並過濾去除不溶物，且濃縮濾液。以矽膠管柱層析法(甲苯：醋酸乙酯＝6：1)純化殘渣，藉此得到標題化合物4.49g。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(d，J＝6.4Hz，3H)，1.44(s，9H)，4.01(brs，1H)，4.48(brs，1H)，5.35(brs，1H)，6.90－7.00(m，2H).

[(1R,2R)－2－(第三丁基二苯基矽烷氧基)－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯之合成

於氮氣氣體環境下，分4次添加氯化第三丁基二苯基矽烷(2.0mL)至[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯(610mg)與咪唑(817mg)之DMF(3mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液3小時。添加醋酸乙酯及水至反應液中，並分離有機層。以1當量濃度鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：二乙醚＝49：1～19：1)純化殘渣，藉此得到標題化合物684mg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.95(s，9H)1.13(d，J＝6.4Hz，3H)，1.47(s，9H)，4.02(brs，1H)，4.46(brs，1H)，5.34(brs，1H)，6.69－6.80(m，2H)，7.28－7.46(m，8H)，7.55(d，J＝8.4Hz，2H).

(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺之合成

添加三氟醋酸(0.5mL)至[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]胺甲酸　第三丁基酯(370mg)之二氯甲烷(2mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液11小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層後，於減壓下濃縮，藉此得到標題化合物275mg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.93(d，J＝6.4Hz，3H)，1.02(s，9H)，3.81(d，J＝4.8Hz，1H)，3.91(dq，J＝4.8，6.0Hz，1H)，6.88－6.97(m，2H)，7.32－7.46(m，6H)，7.57(d，J＝8.0Hz，2H)，7.55(d，J＝8.0Hz，2H).

(S)－1－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺基]丙烷－2－醇之合成

添加(S)－(－)－環氧丙烷(0.1mL)及(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺(212mg)之二乙醚(1mL)溶液至過氯酸鋰(750mg)之二乙醚(1mL)懸浮液中，並在氮氣氣體環境下，於室溫徹夜攪拌此反應液。添加二氯甲烷與冰水至反應液中並攪拌後，分離有機層。以二氯甲烷再萃取水層，且合併有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷：醋酸乙酯＝9：1～4：1)純化所得到的殘渣，藉此得到標題化合物172mg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.83(d，J＝6.0Hz，3H)，1.06(s，9H)，1.08(m，3H)，2.20－2.50(m，3H)，3.47(brs，1H)，3.59(brs，1H)，3.86(brs，1H)，6.78－6.95(m，2H)，7.36－7.48(m，6H)，7.67(d，J＝6.8Hz，4H).

(S)－4－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基味啉－2,3－二酮之合成

在氮氣氣體環境下，於冰冷卻下將草醯氯(45μL)滴下至(S)－1－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基胺基]丙烷－2－醇(171mg)、TEA(0.17mL)及4－(N,N－二甲基胺基)吡啶(8mg)之二氯甲烷(2mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液2小時。添加冰水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以水、1當量濃度鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷：醋酸乙酯＝9：1～3：1)純化殘渣，藉此得到標題化合物96mg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.02(s，9H)，1.19(d，J＝6.0Hz，3H)，1.28(d，J＝6.4Hz，3H)，3.20(dd，J＝5.6，13.2Hz，1H)，3.68(dd，J＝2.4，13.2Hz，1H)，4.42(dq，J＝5.6，6.0Hz，1H)4.62(ddq，J＝2.4，5.6，6.4Hz，1H)，5.51(d，J＝5.6Hz，1H)，6.82－6.94(m，2H)，7.40－7.54(m，6H)，7.62(d，J＝8.0Hz，2H)，7.67(d，J＝8.0Hz，2H).

(S)－4－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－羥基－6－甲基味啉－3－酮

之合成

於氮氣氣體環境、－20℃下，將1.06莫耳　氫化三—第二丁基硼鋰之THF溶液(0.25mL)滴下至(S)－4－[(1R,2R)－2－第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基味啉－2,3－二酮(95mg)之THF(3mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液30分鐘。依序添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(0.03mL)及30%過氧化氫水(0.07mL)至反應液中，並於冰冷卻下，攪拌此反應液1小時。添加亞硫酸氫鈉粉末(20mg)至該反應液中，並於室溫攪拌此反應液30分鐘。添加飽和食鹽水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(庚烷：醋酸乙酯＝1：1)純化殘渣，而得到標題化合物93mg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.01(s，9H)，1.11(d，J＝6.0Hz，3H)，1.19(d，J＝6.4Hz，3H)，2.88及2.99(t，J＝12.0Hz，1H)，3.12及3.48(dd，J＝2.4，12.0Hz，1H)，3.16及3.91(d，J＝2.8Hz，1H)，4.35－4.55(m，2H)，5.11及5.30(d，J＝3.6Hz，1H)，5.40及5.49(d，J＝6.8Hz，1H)，6.79－6.94(m，2H)，7.38－7.54(m，6H)，7.65(d，J＝8.0Hz，2H)，7.69(d，J＝8.0Hz，2H).

(Z)－(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－[1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基]－6－甲基味啉－3－酮之合成

於氮氣氣體環境下，加熱回流(S)－4－[(1R,2R)－2－

第三丁基二苯基矽烷氧基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－羥基－6－甲基－味啉－3－酮(92mg)及三苯基膦氫溴酸鹽(68mg)之乙腈(4mL)溶液1小時。於減壓下自反應液餾除溶劑，並添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(40mg)及TEA(0.12mL)至所得到的殘渣之乙醇(4mL)溶液中，且在氮氣氣體環境下，於室溫徹夜攪拌此反應液。於減壓下濃縮反應液，並添加三氟醋酸(1mL)至所得到的殘渣中，且於室溫攪拌此反應液2小時。將反應液注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中後，以醋酸乙酯萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗滌有機層，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷：醋酸乙酯＝1：1～0：1)純化殘渣，而得到標題化合物61.9mg。

ESI－MS；m／z　502[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.33(d，J＝6.0Hz，3H)，1.42(d，J＝6.0Hz，3H)，2.34(s，3H)，3.20(dd，J＝9.6，12.8Hz，1H)，3.61(dd，J＝2.4，12.8Hz，1H)，3.85(s，3H)，4.42－4.52(m，2H)，5.35(d，J＝6.8Hz，1H)，6.85(s，1H)，6.95(s，1H)，7.06－7.15(m，2H)，7.22(d，J＝8.0Hz，1H)，7.33(dd，J＝1.6，8.0Hz，1H)，7.53(d，J＝1.6Hz，1H)，7.86(s，1H).

3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

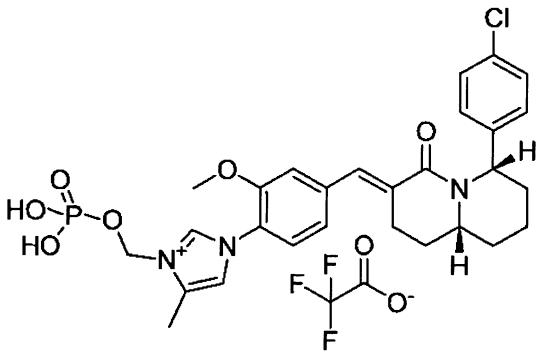
於氮氣氣體環境下，添加(Z)－(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－[1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基]－6－甲基味啉－3－酮(25mg)至氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS No.229625－50－7，20mg)、碘化鈉(23mg)及二異丙基胺(5μL)之丙酮(1.5mL)溶液中，並於60℃攪拌此反應液1小時40分鐘。於減壓下濃縮反應液，並添加三氟醋酸(0.3mL)至所得到的殘渣中，且於室溫攪拌此反應液15分鐘。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物19.7mg。

ESI－MS；m／z　612[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.20(d，J＝6.0Hz，3H)，1.41(d，J＝6.0Hz，3H)，2.52(s，3H)，3.25(dd，J＝5.6，12.8Hz，1H)，3.87(dd，J＝2.8，12.8Hz，1H)，3.93(s，3H)，4.45－4.60(m，2H)，5.40(d，J＝8.0Hz，1H)，5.90(s，1H)，5.93(s，1H)，6.76(s，1H)，7.25－7.35(m，2H)，7.45(dd，J＝1.2，8.0Hz，1H)，7.49(d，J＝8.0Hz，1H)，7.64(d，J＝2.0Hz，1H)，7.74(d，J＝1.2Hz，1H)，9.38(d，J＝2.0Hz，1H).

實施例13

3－{4－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基亞六氫喹啉－(3E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化37】



(2R,6S)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－羧酸　甲酯之合成

在氮氣氣體環境下，於－78℃花費20分鐘添加4－氯苯基鎂溴化物(1.0M二乙醚溶液，42mL)至(R)－6－側氧基哌啶－1,2－二羧酸　1－第三丁基酯(CAS＃183890－36－0、9.00g)之THF(120mL)溶液中。於－78℃至－40℃攪拌反應液1.5小時，其後於－40℃以飽和氯化銨水溶液驟冷(quench)。添加水至反應液中，並以醋酸乙酯萃取。以硫酸鎂乾燥所得到的萃取液後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，藉此得到(R)－2－第三丁氧羰基胺基－6－(4－氯苯基)－6－側氧基己烷酸　甲酯(9.53g)。於室溫添加4當量濃度氯化氫－醋酸乙酯溶液(90mL)至(R)－2－第三丁氧羰基胺基－6－(4－氯苯基)－6－側氧基己烷酸　甲酯(9.53g)之醋酸乙酯(90mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液12小時。於減壓下濃縮反應液，並添加飽和碳酸氫鈉水溶液至殘渣中而使其成為鹼性後，添加氯仿，並於室溫攪拌此反應液2小時。分離有機層，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。於0℃依序添加氰基氫化硼鈉(3.29g)及醋酸(4.27mL)至殘渣之甲醇(150mL)溶液

中，並於0℃攪拌此反應液1小時再於室溫攪拌此反應液1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應液中，並以氯仿萃取。以硫酸鎂乾燥所得到的萃取液後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，再以庚烷－二異丙基醚系使其固化，而藉此得到標題化合物2.47g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　254[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.38－1.60(m，3H)，1.72－1.78(m，1H)，1.96－2.03(m，1H)，2.05－2.12(m，1H)，2.17(brs，1H)，3.49(dd，J＝10.8，2.8Hz，1H)，3.63(dd，J＝11.2，2.8Hz，1H)，3.73(s，3H)，7.25－7.34(m，4H).

[(2R,6S)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－基]甲醇之合成

在氮氣氣體環境下，於－20℃下，添加(2R,6S)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－羧酸　甲酯(2.47g)至氫化鋰鋁(508mg)之THF(50mL)懸浮液中，並於－20℃攪拌反應液1小時。於－20℃依序添加水(0.51mL)、5當量濃度氫氧化鈉水溶液(0.51mL)及水(1.53mL)至反應液中，並於室溫攪拌此反應液15分鐘。添加醋酸乙酯至反應液中後，於矽藻土上過濾此反應液，並於減壓下濃縮濾液。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，藉此得到標題化合物1.90g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　226[M^+＋H].

(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－3,6,7,8,9,9a－六氫喹啉－4－

酮之合成

於0℃依序添加三乙基胺(2.20mL)、乙烯醋酸(1.16mL)及BOPCl(3.47g)至[(2R,6S)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－基]甲醇(2.36g)之THF溶液中，並於室溫攪拌此反應液5小時。添加醋酸乙酯及甲苯至反應液中，並分離有機層。以0.5當量濃度鹽酸、0.5當量濃度氫氧化鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，藉此得到1－[(2S,6R)－2－(4－氯苯基)－6－(羥基甲基)哌啶－1－基]－(3－丁烯－1－酮)。在氮氣氣體環境下，於－78℃花費5分鐘添加DMSO(1.04mL)至草醯氯(1.20mL)之二氯甲烷(70mL)溶液中，並於－78℃攪拌10分鐘。於－78℃花費20分鐘添加1－[(2S,6R)－2－(4－氯苯基)－6－(羥基甲基)哌啶－1－基]－(3－丁烯－1－酮)之二氯甲烷(10mL)溶液至反應液中，並於－78℃攪拌此反應液20分鐘。於－78℃花費10分鐘添加三乙基胺(7.64mL)至反應液中，其後於－75℃～－50℃攪拌反應液1小時。添加反應液至水中，並以醋酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗滌所得到的萃取液，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。於0℃添加三甲基　膦醯乙酸酯(2.73mL)至60％氫化鈉(413mg)之THF(50mL)－DMF(10mL)混合溶劑中，並於室溫攪拌此反應液30分鐘。於0℃添加於以上所得到的殘渣(2.41g)之THF(10mL)溶液至反應液中，並於室溫攪拌此反應液30分鐘。添加反應液至經冷卻的氯化銨水溶液中，並以醋酸乙酯萃取。以硫酸鎂乾燥所得到的萃取液

後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，藉此得到3－[(2R,6S)－1－(3－丁烯醯基)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－基]丙烯酸　甲酯之低極性幾何異構物0.65g以及高極性幾何異構物1.10g。在氮氣氣體環境下，加熱回流3－[(2R,6S)－1－(3－丁烯醯基)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－基]丙烯酸　甲酯之低極性幾何異構物(0.65g)與葛魯比斯觸媒次世代(158mg)之二氯甲烷(60mL)溶液3小時。將反應液放置冷卻至室溫後，添加三乙基胺(0.26mL)至反應液中，並於室溫攪拌此反應液10分鐘，且於減壓下濃縮。相同地，在氮氣氣體環境下，加熱回流3－[(2R,6S)－1－(3－丁烯醯基)－6－(4－氯苯基)哌啶－2－基]丙烯酸　甲酯之高極性幾何異構物(1.10g)與葛魯比斯觸媒次世代(268mg)之二氯甲烷(100mL)溶液3小時。將反應液放置冷卻至室溫後，添加三乙基胺(0.44mL)至反應液中，並於室溫攪拌此反應液10分鐘，且於減壓下濃縮。合併從兩幾何異構物所得到的殘渣，並以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化，藉此得到標題化合物1.09g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　262[M^+＋H].

(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)八氫喹啉－4－酮之合成

添加氧化鉑(95mg)至(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－3,6,7,8,9,9a－六氫喹啉－4－酮(1.09g)之甲醇(50mL)溶液中，並在氫氣氣體環境下於室溫攪拌此反應液1小時。於矽藻土上過濾反應液，並於減壓下濃縮濾液。以矽膠管柱層

析法(洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，藉此得到標題化合物877mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　264[M^+＋H].

(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－3－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]－(E)－亞甲基}八氫喹啉－4－酮之合成

在氮氣氣體環境下，於0℃添加碘化三甲基矽烷(0.74mL)至(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)八氫喹啉－4－酮(877mg)與N,N,N',N'－四甲基乙二胺(1.76mL)之二氯甲烷(25mL)溶液中，並於0℃攪拌反應液30分鐘。於0℃添加碘(1.26g)至反應液中，並於0℃攪拌反應液1小時。添加硫代硫酸鈉水溶液與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，藉此得到(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－3－碘八氫喹啉－4－酮。於120℃(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－3－碘八氫喹啉－4－酮與亞膦酸三乙酯(10mL)之混合物攪拌2小時。將反應液放置冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應液，藉此得到[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基八氫喹啉－3－基]磷酸　二乙酯。於室溫添加氫氧化鋰一水合物(422mg)至[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基八氫喹啉－3－基]磷酸　二乙酯與3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(869mg)之四氫呋喃(21mL)與乙醇(7mL)之混合溶液中，並於室溫攪拌反應液2小時。添加醋酸乙酯與飽和小蘇打水至反應液中，並分離有機層。以

飽和食鹽水洗滌所得到的有機層，並以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH；洗提溶劑：庚烷－醋酸乙酯系)純化殘渣，接著再以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：依序為庚烷－醋酸乙酯系以及醋酸乙酯－甲醇系)純化殘渣，藉此得到標題化合物1.07g。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　462[M^++H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.33－1.80(m，5H)，2.00－2.09(m，1H)，2.11－2.30(m，2H)，2.31(s，3H)，2.66－2.78(m，1H)，3.07－3.17(m，1H)，3.76－3.87(m，1H)，3.86(s，3H)，5.51(brs，1H)，6.92－6.95(m，1H)，7.02－7.07(m，2H)，7.20(brd，J＝8.4Hz，2H)，7.24－7.32(m，3H)，7.72(d，J＝1.6Hz，1H)，7.81(brd，J＝2.8Hz，1H).

3－{4－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基亞六氫喹咁－(3E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

於60℃攪拌(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－3－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]－(E)－亞甲基}八氫喹咁－4－酮(100mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，84mg)、碘化鈉(97mg)及IPEA(0.01mL)之丙酮(2mL)溶液1小時。將反應液放置冷卻至室溫，濾去不溶物後，於減壓下濃縮濾液。添加二氯甲烷－TFA混合溶劑(1：1；2mL)至所得到的殘渣中，並於室溫攪拌此反應液1小時。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系

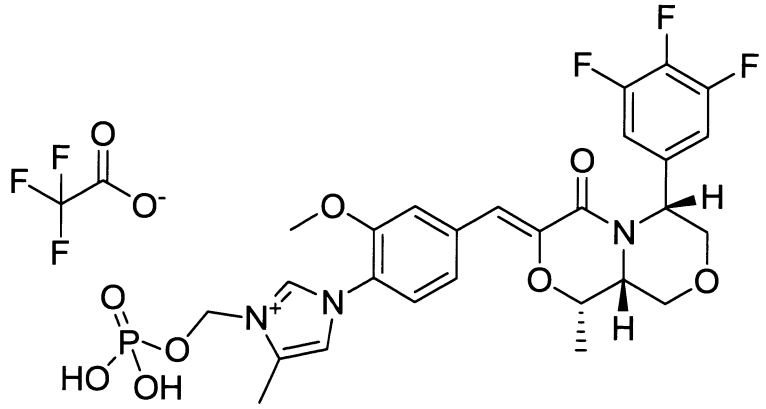
C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物60mg。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　572[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.27－1.38(m，1H)，1.49－1.84(m，4H)，2.05－2.13(m，1H)，2.18－2.40(m，2H)，2.53(s，3H)，2.77－2.89(m，1H)，3.05－3.13(m，1H)，3.87－3.95(m，1H)，3.96(s，3H)，5.42－5.46(m，1H)，5.92(d，J＝12.8Hz，2H)，7.21－7.25(m，1H)，7.25－7.29(m，2H)，7.30－7.35(m，3H)，7.60(d，J＝8.0Hz，1H)，7.66－7.70(m，2H)，9.41(d，J＝1.6Hz，1H).

實施例14

3－{2－甲氧基－4－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1.4]噁咁－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化38】



(R)－5－((R)－1－苯甲氧乙基)味啉－3－酮之合成

添加50%氫氧化鈉水溶液(400mL)與硫酸氫四丁基

銨(24.1g)至((1R,2R)－2－苯甲氧－1－羥基甲基丙基)胺甲酸第三丁酯(83.1g，CAS＃133565－43－2)之甲苯(400mL)溶液中。於冰冷卻下，將第三丁基溴醋酸酯(125mL)滴下，並於同溫攪拌3小時。添加水(500mL)與甲苯(500mL)至此反應液中，並分離有機層，且以鹽水(brine)洗滌。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑，而得到包含有((2R,3R)－3－苯甲氧－2－第三丁氧羰基胺基丁氧)醋酸第三丁酯之粗體(122.5g)。添加二氯甲烷(315mL)與三氟醋酸(315mL)至所得到的粗體(118g)中，並於室溫攪拌2小時。於減壓下餾除溶劑並添加甲醇(350mL)。於冰冷卻下，將亞硫醯氯(96.9mL)滴下，並於室溫攪拌1小時。於減壓下餾除溶劑，並添加甲醇(315mL)至殘渣中，再於冰冷卻下，將甲氧鈉(165mL，28％甲醇溶液)滴下至該溶液中。於減壓下餾除溶劑，且添加醋酸乙酯與水至殘渣中，並分離有機層。以1當量濃度鹽酸與鹽水依序洗滌所得到的有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化，而得到標題化合物(61.57g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　236[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.21(d，J＝5.6Hz，3H)，3.44－3.52(m，3H)，3.90－4.95(m，1H)，4.04－4.21(m，2H)，4.40(d，J＝11.2Hz，1H)，4.66(d，J＝11.2Hz，1H)，6.51(brs，1H)，7.28－7.38(m，5H).

(R)－3－((R)－1－苯甲氧乙基)－5－側氧基味啉－4－羧酸第三丁酯之合成

依序添加二－第三丁基二碳酸酯(74.4g)、三乙基胺(72.6mL)及4－二甲基胺基吡啶(1.6g)至(R)－5－((R)－1－苯甲氧乙基)味啉－3－酮(61.6g)之乙腈(600mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液4小時。添加咪唑(8.92g)至該反應液中，並於室溫攪拌30分鐘。於減壓下餾除溶劑，並稀釋於醋酸乙酯中。將醋酸乙酯溶液已經冷卻的0.1當量濃度鹽酸洗滌3次，接著再以鹽水洗滌。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。以己烷洗滌生成的固體，而得到標題化合物(69.97g)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.27(d，J＝6.0Hz，3H)，1.46(s，9H)，3.74(dd，J＝12.4，3.2Hz，1H)，3.77－3.84(m，1H)，4.09－4.22(m，4H)，4.49(d，J＝12.0Hz，1H)，4.60(d，J＝12.0Hz，1H)，7.25－7.34(m，5H).

((2R,3R)－3－苯甲氧－2－第三丁氧羰基胺基丁氧)醋酸之合成

添加2當量濃度氫氧化鈉水溶液(250mL)至(R)－3－((R)－1－苯甲氧乙基)－5－側氧基味啉－4－羧酸第三丁酯(40g)之甲醇(250mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液3小時。於減壓下餾除甲醇，並添加醚至殘渣中，且分離水層。乙醚洗滌水層，並以5%檸檬酸水溶液將pH值調整成在4附近。以醋酸乙酯萃取2次此水層，並以水洗滌分離取得之有機層2次。將所得到的有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(42.1g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　376[M^+＋Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.24(d，J＝6.4Hz，3H)，1.44(s，9H)，3.54－3.63(m，2H)，3.77－3.80(brm，2H)，4.04(s，1H)，4.04(s，1H)，4.38(d，J＝11.6Hz，1H)，4.61(d，J＝11.2Hz，1H)，4.98(brd，J＝3.6Hz，1H)，7.25－7.36(m，5H).

{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[(甲氧甲基胺甲醯基)甲氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯之合成

依序添加N,N－二異丙基乙基胺(41mL)、N,O－二甲基羥基胺鹽酸鹽(17.4g)、EDC(34.3g)及HOBT(24.1g)至((2R,3R)－3－苯甲氧－2－第三丁氧羰基胺基丁氧)醋酸(42.1g)之DMF(400mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液16小時。於減壓下餾除溶劑，且添加醋酸乙酯與水至殘渣中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥，且於減壓下餾除溶劑。將殘渣通過二氧化矽墊(矽膠500cc)後，於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(46.0g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　419[M＋＋Na].1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.23(d，J＝6.4Hz，3H)，1.43(s，9H)，3.17(s，3H)，3.58(dd，J＝9.6，5.6Hz，1H)，3.63－3.64(m，1H)，3.66(s，3H)，3.78－3.84(m，1H)，3.90－3.98(m，1H)，4.24(s，2H)，4.48(d，J＝11.2Hz，1H)，4.61(d，J＝11.2Hz，1H)，5.02(d，J＝8.4Hz，1H)，7.25－7.33(m，5H).

{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[2－側氧基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯之合成

邊加熱邊添加1－溴－3,4,5－三氟苯基(7.47mL)至3,4,5－三氟苯基鎂溴化物之製備：在氮氣氣體環境下、鎂(1.59g)與碘(一片)之二乙醚(65mL)懸浮液中。停止回流後，於室溫攪拌此反應液1小時。

在氮氣氣體環境下、將{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[(甲氧甲基胺甲醯基)甲氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯(10g)之四氫呋喃(200mL)溶液冷卻至－50℃，並將先前製備的3,4,5－三氟苯基鎂溴化物滴下至該溶液中。將此反應液花費4小時自－40℃昇溫至0℃，且添加飽和氯化銨水溶液。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，將殘渣通過二氧化矽墊(載體：矽膠，300cc；洗提溶劑：醋酸乙酯，1.5L)。於減壓下餾除溶劑，而得到包含有標題化合物粗體(13.89g)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23(d，J＝6.4Hz，3H)，1.43(s，9H)，3.55－3.62(m，2H)，3.79－3.86(m，2H)，4.39(d，J＝11.2Hz，1H)，4.58－4.63(m，3H)，4.89(brd，J＝9.6Hz，1H)，7.24－7.34(m，5H)，7.57(dd，J＝7.6，6.4Hz，2H).

(R)－1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙醇之合成

添加4當量濃度鹽酸／醋酸乙酯溶液(63mL)至{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[2－側氧基－2－(3,4,5－三氟苯基)乙氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯(13.9g，純度：約84.9%)之醋酸乙酯(20mL)中，並於室溫攪拌此反應液5小時。於減壓下餾

除溶劑，添加甲醇(100mL)與10%鈀－碳(1g，50%含水品)至殘渣中，並在氫氣氣體環境下攪拌此反應液10小時。於矽藻土上過濾掉觸媒，並添加甲醇(100mL)與20%氫氧化鈀－碳(1g)至濾液中，並在氫氣氣體環境下攪拌此反應液8小時。於矽藻土上過濾掉觸媒，並於減壓下餾除溶劑。將殘渣通過二氧化矽墊(載體：矽膠，500cc，洗提溶劑：5%三乙基胺／醋酸乙酯，6L)，並於減壓下餾除溶劑。以醋酸乙酯稀釋殘渣，並以鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(3.97g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　262[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1，22(d，J＝6.8Hz，3H)，1.93(brs，1H)，2.88(ddd，J＝10.0，6.8，3.6Hz，1H)，3.14(dd，J＝11.2，10.0Hz，1H)，3.31(dd，J＝10.4，10.4Hz，1H)，3.64(ddd，J＝12.4，6.0，6.0Hz，1H)，3.76(dd，J＝11.2，3.2Hz，1H)，3.83(dd，J＝11.2，3.2Hz，1H)，3.91(dd，J＝10.0，3.2Hz，1H)，7.05(dd，J＝8.0，6.4Hz，2H).

(S)－1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙醇之合成

在氮氣氣體環境下，於冰冷卻下，將偶氮二甲酸二異丙酯(3.39mL)滴下至包含有(R)－1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙醇(2.25g)、三苯基膦(4.51g)及4－硝基安息香酸(2.88g)的四氫呋喃(50mL)溶液中。於同溫攪拌此反應液30分鐘，並於室溫攪拌2小時。添加水與醋酸

乙酯至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯8／2→1／1)粗純化殘渣，而得到4－硝基安息香酸(S)－1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙酯之粗體(3.6g)。添加甲氧鈉(4.39mL，28%甲醇溶液)至所得到的粗體(3.53g)之甲醇(300mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。於減壓下餾除溶劑，並添加醋酸乙酯與水，且分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯9／1→1／1)純化殘渣，而得到標題化合物(1.19g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　262[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(d，J＝6.8Hz，3H)，2.29(brs，1H)，3.03(ddd，J＝10.4，3.6，3.6Hz，1H)，3.14(dd，J＝11.2，10.4Hz，1H)，3.42(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，3.73－3.79(m，2H)，3.79－4.00(m，2H)，7.05(dd，J＝8.0，7.2Hz，2H).

(1S,6R,9aR)－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－3,4－二酮之合成

於冰冷卻下將草醯氯(1.18mL)滴下至(S)－1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙醇(1.18g)與吡啶(5mL)之二氯甲烷(20mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液30分鐘，且於室溫攪拌1小時。添加水至反應液中，並分離有機層，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(912mg)。此物之

物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　316[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.54(d，J＝7.2Hz，3H)，3.50(dd，J＝11.6，11.6Hz，1H)，3.68(dd，J＝12.4，8.0Hz，1H)，4.06(dd，J＝11.6，4.4Hz，1H)，4.18(dd，J＝12.4，4.8Hz，1H)，4.49(ddd，J＝12.0，4.4，4.0Hz，1H)，4.64－4.70(m，1H)，4.78(dd，J＝8.4，5.2Hz，1H)，7.01(dd，J＝8.0，6.4Hz，2H).

(Z)－(1S,6R,9aR)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－4－酮之合成

於－30℃冷卻包含有(1S,6R,9aR)－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－3,4－二酮(912mg)的四氫呋喃(25mL)溶液，並將L－Selectride(4.0mL，1.02M四氫呋喃溶液)滴下至該溶液中，且於－20℃～－30℃攪拌2小時。添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(606μL)至反應液中，並於－20℃～0℃攪拌20分鐘，接著添加過氧化氫水(294μL，35％水溶液)，且於0℃攪拌20分鐘。添加亞硫酸氫鈉(316mg)，且於室溫攪拌20分後，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。添加乙腈(25mL)與三苯基鏻溴化物(1.06g)至殘渣中，並加熱回流2小時。使其回溫至室溫，並添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(723mg)與三乙基胺(841μL)，於室溫攪拌12小時。於減壓下餾除溶劑，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有

機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，且於減壓下餾除溶劑，以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH，洗提溶劑：己烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)粗純化殘渣，再以醚／醋酸乙酯／庚烷(4／1／20)之混合溶劑使其結晶化，而得到標題化合物(714mg)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H － NMR($CDCl_3$)δ(ppm) ： ^{1}H － NMR($CDCl_3$)δ(ppm) ： 1.49(d，J＝6.4Hz，3H)，2.29(s，3H)，3.50(dd，J＝11.6，11.6Hz，1H)，3.68(dd，J＝12.4，8.0Hz，1H)，3.84(s，3H)，4.03(dd，J＝11.2，4.0Hz，1H)，4.19(dd，J＝12.0，4.8Hz，1H)，4.41(ddd，J＝11.6，3.6，3.6Hz，1H)，4.54(dq，J＝13.2，3.2Hz，1H)，4.79(dd，J＝8.0，4.8Hz，1H)，6.83(s，1H)，6.92(s，1H)，7.03(dd，J＝8.0，6.4Hz，2H)，7.20(d，J＝8.8Hz，1H)，7.35(s，1H)，7.36(d，J＝6，8Hz，1H)，7.72(s，1H).

3－{2－甲氧基－4－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1.4]噁咁－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

使(Z)－(1S,6R,9aR)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－4－酮(95mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，73.7mg)、碘化鈉(85.4mg)及IPEA(8.2μL)之丙酮(3mL)溶液加熱回流3小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃

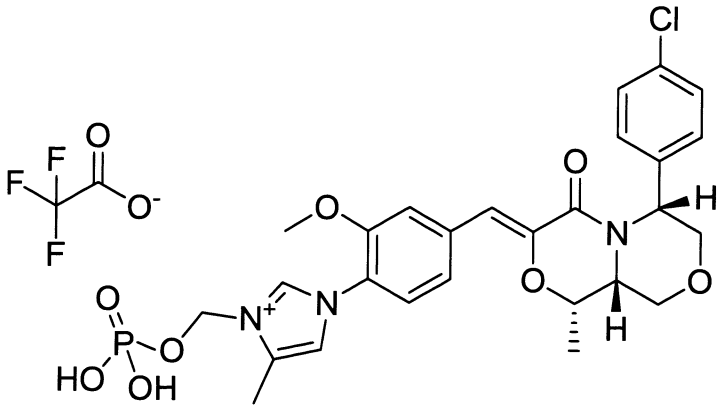
縮。所得到的殘渣之氯仿(2mL)溶液中，添加TFA(2mL)，並於室溫攪拌該混合物2小時。於減壓下濃縮反應液，且以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物(53mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　610[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.50(d，J＝6.8Hz，3H)，2.52(d，J＝0.8Hz，3H)，3.56(dd，J＝11.6，8.0Hz，1H)，3.69(dd，J＝12.0，8.4Hz，1H)，3.93(s，3H)，4.06(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4.20(dd，J＝12.4，4.8Hz，1H)，4.45－4.50(m，1H)，4.66－4.72(m，1H)，4.80(dd、J＝8.0，5.2Hz，1H)，5.94(d，J＝12.8Hz，2H)，6.76(s，1H)，7.17(dd，J＝8.8，6.4Hz，2H)，7.50(d，J＝8.4Hz，1H)，7.53(d，J＝8.4Hz，1H)，7.64(s，1H)，7.67(s，1H)，9.41(s，1H).

實施例15

3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化39】



{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[2－(4－氯苯基)－2－側氧基乙氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯之合成

於－40℃冷卻{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[(甲氧甲基胺甲醯基)甲氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯(2.42g)之四氫呋喃(50mL)溶液，並將4－氯苯基鎂溴化物(18.3mL，1M四氫呋喃溶液)滴下至該溶液中。於－40℃攪拌此反應液1小時，其後緩緩地使其昇溫至0度，並添加飽和氯化銨水溶液。以醋酸乙酯萃取，且以鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯9／1→1／1)純化殘渣，而得到標題化合物(2.61g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　470[M^++Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23(d，J＝6.4Hz，3H)，1.43(s，9H)，3.55－3.65(m，2H)，3.79－3.86(m，2H)，4.39(d，J＝11.2Hz，1H)，4.58－4.64(m，3H)，4.92(brd，J＝9.2Hz，1H)，7.25－7.32(m，5H)，7.41(d，J＝8.4Hz，2H)，7.84(d，J＝8.4z，2H).

(3R,5R)－3－((R)－1－苯甲氧乙基)－5－(4－氯苯基)味啉之合成

於室溫攪拌{(1R,2R)－2－苯甲氧－1－[2－(4－氯苯基)－2－側氧基乙氧甲基]丙基}胺甲酸第三丁酯(2.61g)之4當量濃度鹽酸／醋酸乙酯溶液(40mL)1小時。於減壓下餾除溶劑，並添加甲醇(30mL)。於冰冷卻下，添加氰基氫硼化鈉(733mg)至該溶液中，並於室溫徹夜攪拌此反應液。於減壓下餾除溶劑，並稀釋於醋酸乙酯中，且以飽和小蘇打水、鹽水依序洗滌，且將有機層以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯95／5→3／2)純化殘渣，而得到標題化合物(1.435g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　332[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1，20(d，J＝6.4Hz，3H)，2.97(ddd，J＝10.4，8.4，3.2Hz，1H)，3.18(dd，J＝10.4，10.4Hz，1H)，3.24(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，3.37－3.44(m，1H)，3.74(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.85(ddd，J＝16.0，10.4，3.2Hz，1H)，4.42(d，J＝11.2Hz，1H)，4.64(d，J＝11.2Hz，1H)，7.26－7.31(m，9H).

(R)－1－[(3R,5R)－5－(4－氯苯基)味啉－3－基]乙醇之合成

添加碘三甲基矽烷(3.07mL)至(3R,5R)－3－((R)－1－苯甲氧乙基)－5－(4－氯苯基)味啉(1.44g)之二氯甲烷(20mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液10小時。追加碘三甲基矽烷(3.07mL)至該反應液中，並於室溫攪拌4日。再追加碘三甲基矽烷(3.07mL)並攪拌1日。又，追加碘三甲基矽烷(3.07mL)，且於室溫攪拌10小時，並添加5當量濃度氫氧

化鈉水溶液，且分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化，而得到標題化合物(903mg)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.21(d，J＝6.0Hz，3H)，2.90(ddd，J＝10.0，5.6，2.4Hz，1H)，3.22(dd，J＝10.4，10.4Hz，1H)，3.36(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，3.60－3.67(m，1H)，3.77(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.86(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.96(dd，J＝10.4z，3.2Hz，1H)，7.26－7.36(m，4H).

4－硝基安息香酸(S)－1－[(3R,5R)－5－(4－氯苯基)味啉－3－基]乙酯之合成

在氮氣氣體環境下，於冰冷卻下將偶氮二甲酸二異丙酯(1.36mL)滴下至(R)－1－[(3R,5R)－5－(4－氯苯基)味啉－3－基]乙醇(903mg)、三苯基膦(1.81g)及4－硝基安息香酸(1.16g)を含む四氫呋喃(20mL)溶液中。於同溫攪拌此反應液30分鐘，且於室溫攪拌2小時。添加水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯9／1→8／2→7／3)純化殘渣，而得到標題化合物(1.46g)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.44(d，J＝6.4Hz，3H)，3.21(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，3.32(ddd，J＝10.0，4.8，2.4Hz，1H)，3.40(dd，J＝10.4，10.4Hz，1H)，3.78(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.97－4.02(m，2H)，5.18－5.24(m，1H)，7.28(d，J＝8.4Hz，2H)，7.33(d，J＝8.4Hz，2H)，8.19(d，J＝8.8Hz，

2H)，8.30(d，J＝8.8Hz，2H).

(S)－1－[(3R,5R)－5－(4－氯苯基)味啉－3－基]乙醇之合成

添加甲氧鈉(1.9mL，28％甲醇溶液)至4－硝基安息香酸(S)－1－[(3R,5R)－5－(4－氯苯基)味啉－3－基]乙酯(1.46g)之甲醇(40mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。於減壓下餾除溶劑，且添加醋酸乙酯與水至殘渣中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯9／1→1／3)純化殘渣，而得到標題化合物(833mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　242[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1。22(d，J＝6.8Hz，3H)，2.49(brs，1H)，3.03(ddd，J＝10.0，3.2，3.2Hz，1H)，3.20(dd，J＝10.4，10.4Hz，1H)，3.46(dd，J＝3.2，3.2Hz，1H)，3.74－3.79(m，2H)，3.96(dd，J＝11.2，3.2Hz，1H)，4.03(dd，J＝10.0，3.2Hz，1H)，7.28－7.35(m，4H).

(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－3,4－二酮之合成

於冰冷卻下將草醯氯(833μL)滴下至(S)－1－[(3R,5R)－5－(4－氯苯基)味啉－3－基]乙醇(833mg)與吡啶(4mL)之二氯甲烷(15mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液30分鐘，且於室溫攪拌1小時。添加水至反應液中，並分離有機層，且以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。以矽膠

管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(686mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　296[M^+ + H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51(d，J＝6.4Hz，3H)，3.52(dd，J＝12.0，12.0Hz，1H)，3.78(dd，J＝12.4，8.0Hz，1H)，4.02(dd，J＝11.6，4.4Hz，1H)，4.18(dd，J＝12.4，4.8Hz，1H)，4.51(ddd，J＝11.2，4.0，4.0Hz，1H)，4.61－4.67(m，1H)，4.89(dd，J＝8.0，4.8Hz，1H)，7.32(s，4H).

(Z)－(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－3－{1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基}－1－甲基四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－4－酮之合成

於－30℃冷卻包含有(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－3,4－二酮(685mg)的四氫呋喃(20mL)溶液，並將L－Selectride(3.01mL，1.02M四氫呋喃溶液)滴下至該溶液中，且於－20℃～－30℃攪拌2小時。添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(460μL)至反應液中，並於－20℃～0℃攪拌20分，接著添加過氧化氫水(221μL，35％水溶液)，於0℃攪拌20分鐘。添加亞硫酸氫鈉(237mg)，於室溫攪拌20分鐘後，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。添加乙腈(19.4mL)與三苯基鏻溴化物(796mg)至殘渣中，加熱回流2小時。使其回溫至室溫，並添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(543mg)與三乙基胺(633μL)，且於室溫攪拌此反應

液12小時。於減壓下餾除溶劑，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH、洗提溶劑：己烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(640mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　480[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.48(d，J＝6.4Hz，3H)，2.29(s，3H)，3.51(dd，J＝11.2，11.2Hz，1H)，3.74(dd，J＝12.0，8.0Hz，1H)，3.83(s，3H)，3.99(dd，J＝11.2，4.0Hz，1H)，4.18(dd，J＝12.4，4.8Hz，1H)，4.41(ddd，J＝11.6，4.0，4.0Hz，1H)，4.50－4.56(m，1H)，4，86(dd，J＝8.0，4.4Hz，1H)，7.82(s，1H)，6.91(s，1H)，7.18(d，J＝8.8Hz，1H)，7.32－7.35(m，6H)，7.69(s，1H).

3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

使(Z)－(1S,6R,9aR)－6－[4－氯苯基]－3－[1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基]亞甲基]－1－甲基四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－4－酮(93mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，72.1mg)、碘化鈉(83.6mg)及IPEA(8.0μL)之丙酮(3mL)溶液加熱回流3小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(2mL)至所得到的殘渣之氯仿(2mL)溶液

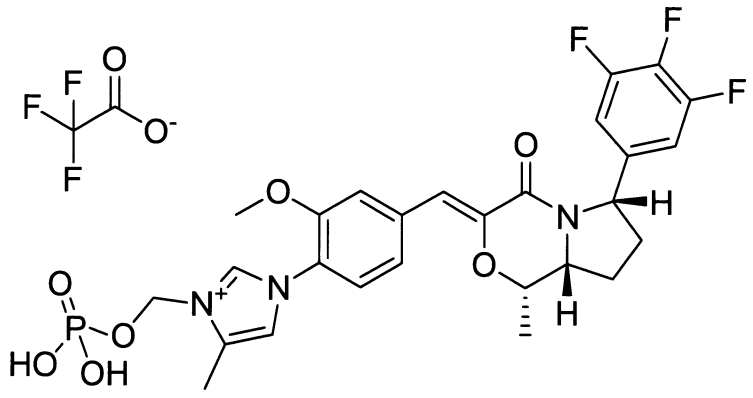
中，並於室溫攪拌該混合物2小時。於減壓下濃縮反應液，且以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物(53mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　590[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(d，J＝6.8Hz，3H)，2.52(s，3H)，3.56－2.62(m，1H)，3.73(dd，J＝12.0，8.0Hz，1H)，3.92(s，3H)，4.04(dd，J＝11.2，4.0Hz，1H)，4.19(dd，J＝12.4，4.8Hz，1H)，4.49(ddd，J＝11.2，4.0，4.0Hz，1H)，4.66－4.70(m，1H)，4.85(dd，J＝8.0，5.2Hz，1H)，5.98(d，J＝12.4Hz，2H)，6.72(s，1H)，7.34(d，J＝8.8Hz，2H)，7.38(d，J＝8.8Hz，2H)，7.48(d，J＝8.4Hz，1H)，7.52(d，J＝8.4Hz，1H)，7.63(s，1H)，7.68(s，1H)，9.43(d，J＝1.2Hz，1H).

實施例16

3－{2－甲氧基－4－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁啡－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化40】



(R)－5－側氧基吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁酯　2－乙酯之合成

添加4－二甲基胺基吡啶(1.55g)至包含有D－焦麩胺酸乙酯(20g)、三乙基胺(35.2mL)與二第三丁基二碳酸酯(30.5g)的四氫呋喃(200mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液5小時。添加咪唑(1.3g)至反應液中，並於室溫攪拌30分鐘。於減壓下餾除溶劑。以醋酸乙酯稀釋殘渣，並以0.2當量濃度鹽酸洗滌3次，接著以鹽水洗滌。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(31.08g)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.30(t，J＝7.2Hz，3H)，1.49(s，9H)，1.99－2.06(m，1H)，2.26－2.37(m，1H)，2.44－2.52(m，1H)，2.58－2.68(m，1H)，4.23(q，J＝7.2Hz，2H)，4.59(dd，J＝9.6，3・2Hz，1H).

(R)－2－第三丁氧羰基胺基－5－側氧基－5－(3,4,5－三氟苯基)吉草酸　乙酯之合成

3,4,5－三氟苯基鎂溴化物之製備：在氮氣氣體環境下，添加1－溴－3,4,5－三氟苯基(2mL)至鎂(1.7g)與碘(一片)之二乙醚(60mL)懸浮液中並加熱。再將1－溴－3,4,5－三氟苯基(5.6mL)滴下至該反應液中。回流停止後，於室溫攪拌反應液1小時。

在氮氣氣體環境下，於－40℃將預先製備的3,4,5－三氟苯基鎂溴化物滴下(R)－5－側氧基吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁酯　2－乙酯(15g)之四氫呋喃(200mL)溶液中。於

同溫攪拌此反應液1小時後，添加飽和氯化銨水，並以醋酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且將殘渣通過二氧化矽墊(載體：Chromatorex400cc，洗提溶劑：醋酸乙酯)並濃縮洗提液，藉此得到標題化合物(22.34g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　412[M^+＋Na].

(R)－5－(3,4,5－三氟苯基)－3,4－二氫－2H－吡咯－2－羧酸乙酯之合成

添加4當量濃度鹽酸／醋酸乙酯(163mL)至(R)－2－第三丁氧羰基胺基－5－側氧基－5－(3,4,5－三氟苯基)吉草酸　乙酯(22.2g)之醋酸乙酯(30mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液3小時。於減壓下餾除溶劑，並添加醋酸乙酯與小蘇打水至殘渣中，且分離有機層。以鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(12.4g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　272[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.32(t，J＝7.2Hz，3H)，2.24－2.31(m，1H)，2.33－2.43(m，1H)，2.86－2.95(m，1H)，3.03－3.12(m，1H)，4.23(q，J＝7.2Hz，2H)，4.87－4.92(m，1H)，7.51(dd，J＝8.4，6.4Hz，2H).

(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－羧酸　乙酯之合成

添加10%鈀碳(1.2g，50%含水品)至(R)－5－(3,4,5－三氟苯

基)－3,4－二氫－2H－吡咯－2－羧酸　乙酯(12.4g)之乙醇(170mL)溶液中，並在氫氣氣體環境下，於室溫攪拌此反應液16小時。於矽藻土上過濾觸媒且濃縮濾液，而得到標題化合物(11.98g)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.31(t，J＝7.2Hz，3H)，1.61－1.69(m，1H)，2.05－2.21(m，3H)，3.93(dd，J＝8.0，5.6Hz，1H)，4.19(dd，J＝7.2，7.2Hz，1H)，4.22(q，J＝7.2Hz，2H)，7.11(dd，J＝8.4，6.4Hz，2H).

(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁酯　2－乙酯之合成

於室溫攪拌包含有(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－羧酸乙酯(11.98g)、三乙基胺(10.5mL)與二第三丁基二碳酸酯(13.4g)的二甲基甲醯胺(120mL)溶液5小時。添加咪唑(1.79g)至反應混合物中，並於室溫攪拌20分鐘。添加水與醋酸乙酯至該反應混合物中，並分離有機層，且以0.2當量濃度鹽酸(2次)、鹽水依序洗滌，並將有機層以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且將殘渣通過二氧化矽墊並濃縮濾液，藉此得到標題化合物(16.4g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　396[M^+＋Na].

(S)－2－((R)－羥基甲基)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－1－羧酸　第三丁酯之合成

於冰冷卻下添加氫硼化鈉(554mg)至(2R,5S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－1,2－二羧酸　1－第三丁酯　2－乙酯(6g)之四氫呋喃(80mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應

液30分鐘，且於室溫攪拌13小時。添加水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化，而得到標題化合物(4.65g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　354[M^+＋Na].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(s，9H)，1.78－1.83(m，1H)，2.01－2.06(m，2H)，2.24－2.30(m，1H)，3.71－3.83(m，2H)，4.08－4.14(m，1H)，4.46(brs，1H)，4.75(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，6.88(dd，J＝8.0，6.4Hz，2H).

(S)－2－((R)－1－羥基乙基)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－1－羧酸　第三丁酯之合成

於－78℃冷卻含有二甲基亞碸(1.68mL)的四氫呋喃(90mL)溶液，並將草醯氯(1.88mL)滴下至該溶液中。於同溫攪拌此反應液5分後，滴下(S)－2－((R)－羥基甲基)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－1－羧酸　第三丁酯(4.65g)之四氫呋喃(10mL)溶液。於同溫攪拌此反應液40分後，添加三乙基胺(8.7mL)，並於－78℃至室溫攪拌1小時。添加氯化銨水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，添加四氫呋喃(100mL)至殘渣中並於－78℃冷卻。將甲基鎂溴化物(17.3mL，0.97M四氫呋喃溶液)滴下至該反應液中，並於同溫攪拌1小時。添加氯化銨水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，且以硫酸鎂乾燥，並

於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(3.71g)。其等之物性值係各如以下一般。

ESI－MS；m／z　368[M^+＋Na].

(R)－1－[(S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－基]乙醇之合成

添加4當量濃度鹽酸／醋酸乙酯(26.8mL)至(S)－2－((R)－1－羥基乙基)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－1－羧酸　第三丁酯(3.71g)之醋酸乙酯(20mL)溶液中，並於室溫攪拌2小時。於減壓下餾除溶劑，添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液與二氯甲烷，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，且於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(2.6g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　246[M^+＋H].

(1S，4R，6S)－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁啡－3,4－二酮之合成

於120℃攪拌(R)－1－[(S)－5－(3,4,5－三氟苯基)吡咯啶－2－基]乙醇(2.6g)之草酸二乙酯(14.3mL)溶液4小時。使反應液回溫至室溫，並於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(860mg)。此物之物性值係如以下一般。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.54(d，J＝6.8Hz，3H)，1.84－1.95(m，1H)，2.15－2.23(m，2H)，2.43－2.54(m，1H)，4.39－4.44(m，1H)，4.87－4.93(m，1H)，5.08(d，J＝9.2Hz，

1H)，6.92－7.00(m，2H).

(Z)－(1S,6S,8aR)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－1－甲基當量濃度－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁吩－4－酮之合成

於冰冷卻下將L－Selectride(3.78mL，1.02M四氫呋喃溶液)滴下至包含有(1S,4R,6S)－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁吩－3,4－二酮(860mg)的四氫呋喃(25mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液1小時。添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(570μL)至反應液中，並於0℃攪拌20分，接著添加過氧化氫水(279μL，35%水溶液)，並於0℃攪拌20分鐘。添加亞硫酸氫鈉(298mg)，於室溫攪拌20分後，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。添加乙腈(25mL)與三苯基鏻溴化物(1g)至殘渣中，並將此反應液加熱回流1小時。使反應液回溫至室溫，且添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(683mg)與三乙基胺(796μL)，並於室溫攪拌此反應液10小時。添加醋酸乙酯與鹽水至反應液中，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，且於減壓下餾除溶劑，並以矽膠管柱層析法(2次、載體：Chromatorex NH，洗提溶劑：庚烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯及載體：Chromatorex，洗提溶劑：庚烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯→醋酸乙酯／甲醇)純化殘渣，而得到標題化合物(700mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　484[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：

1.48(d，J＝6.8Hz，3H)，1.77－1.88(m，1H)，2.00－2.05(m，1H)，2.11－2.17(m，1H)，2.29(s，3H)，2.35－2.46(m，1H)，3.84(s，3H)，4.24(ddd，J＝9.2，4.8，4.8Hz，1H)，4.78－4.84(m，1H)，5.06(d，J＝9.6Hz，1H)，6.81(s，1H)，6.92(dd，J＝1.2，1.2Hz，1H)，6.94(dd，J＝8.4，6.0Hz，2H)，7.19(d，J＝8.0Hz，1H)，7.38(s，1H)，7.40(dd,J＝8.0，1.6Hz，1H)，7.70(d，J＝1.2Hz，1H).

3－{2－甲氧基－4－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁啡－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

使(Z)－(1S,6S,8aR)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－1－甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁啡－4－酮(100mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，77.5mg)、碘化鈉(89.8mg)及IPEA(8.6μL)之丙酮(3mL)溶液加熱回流3小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(2mL)至所得到的殘渣之氯仿(2mL)溶液中，並於室溫攪拌該混合物2小時。於減壓下濃縮反應液，且以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物(65mg)。此物之物性值係如以下一般。

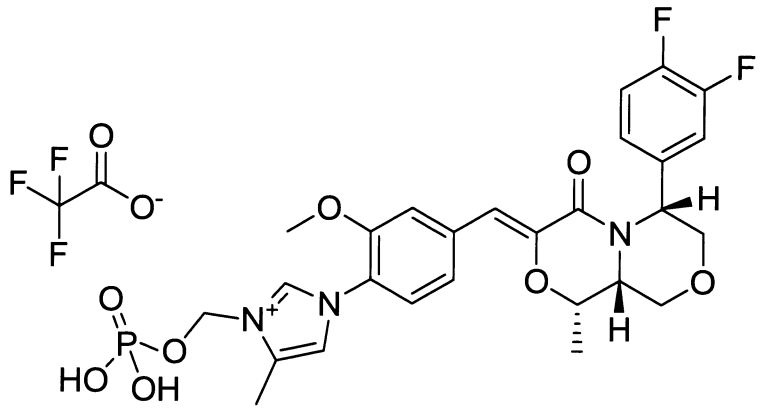
ESI－MS；m／z　594[M^+].^{1}H－NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(d，J＝6.8Hz，3H)，1.88－2.04(m，2H)，2.14－2.20(m，1H)，

2.42－2.52(m，1H)，2.53(s，3H)，3.94(s，3H)，4.32(ddd，J＝11.6，5.2，4.0Hz，1H)，4.91－4.97(m，1H)，5.10(d，J＝11.2Hz，1H)，5.98(d，J＝12.4Hz，2H)，6.76(s，1H)，7.11(dd，J＝8.4，6.8Hz，2H)，7.50(d，J＝8.4Hz，1H)，7.56(d，J＝8.8Hz，1H)，7.68(s，1H)，7.69(s，1H)，9.44(d，J＝1.2Hz，1H).

實施例17

3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化41】



{(S)－2－苯甲氧甲基－1－[2－(3,4－二氟苯基)－2－側氧基乙氧甲基]乙基}胺甲酸　第三丁酯之合成

3,4－二氟苯基鎂溴化物之製備：在氮氣氣體環境下，將1－溴－3,4－二氟苯(1.46mL)滴下至包含有鎂(1.47g)與碘(一片)之四氫呋喃(60mL)的懸浮液中，並加溫此反應液。當反應一開始，則將1－溴－3,4－二氟苯(10.2mL)滴下至反應液中，再於室溫攪拌1小時。

在氮氣氣體環境下，於－40℃冷卻(S)－3－苯甲氧甲基－5－側氧基味啉－4－羧酸　第三丁酯(16.2g)之四氫呋喃(100mL)溶液，將預先調整之3,4－二氟苯基鎂溴化物滴下至該溶液中。於同溫攪拌反應液30分鐘後，添加飽和氯化銨水，並以醋酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑，而得到標題化合物(22.2g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　458[M^+＋Na].

(3R,5S)－3－(3,4－二氟苯基)－5－羥基甲基味啉－4－羧酸9H－芴－9－基甲酯之合成

添加4當量濃度鹽酸／醋酸乙酯溶液(100mL)至{(S)－2－苯甲氧甲基－1－[2－(3,4－二氟苯基)－2－側氧基乙氧甲基]乙基}胺甲酸　第三丁酯(26.8g)之醋酸乙酯(50mL)溶液中，並於室溫攪拌2.5小時。於減壓下餾除溶劑，並進行2次甲苯共沸。添加醚／庚烷混合溶液(1／1，300mL)至殘渣中，並將不溶物以刮勺刺激，使其固化。將上清液進行傾析(decantation)，並減壓乾燥殘渣。添加10％鈀碳(9.1g，50％含水品)至殘渣之甲醇(200mL)溶液中，且在氫氣氣體環境下攪拌此反應液18小時。過濾去除觸媒，並於減壓下餾除溶劑。添加醋酸乙酯與飽和小蘇打水至殘渣中，並分離有機層且以鹽水洗滌。將所得到的有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。添加四氫呋喃(120mL)與飽和小蘇打水(120mL)至殘渣中，並於冰冷卻下添加9－9-芴甲基氯甲酸酯(16.6g)，且將此反應液使回溫至室溫而

攪拌14小時。添加醋酸乙酯與水至反應液中，分離有機層，並以鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以醋酸乙酯(50mL)稀釋殘渣，並添加庚烷(5mL)，於4℃靜置4日。過濾取得所析出的固體，藉此得到標題化合物(7.19g)。以矽膠管柱層析法(己烷／醋酸乙酯4／1→1／1)純化濾液，再以醋酸乙酯固化並過濾取得，藉此得到標題化合物(3.69g)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　452[M^+＋H].

(3R,5R)－3－(3,4－二氟苯基)－5－(1－羥基乙基)味啉4－羧酸　9H－芴－9－基甲酯之合成

在氮氣氣體環境下，於－78℃冷卻包含有二甲基亞碸(530μL)的四氫呋喃(35mL)溶液。將草醯氯(608μL)滴下至反應液中，並於同溫攪拌5分鐘。將包含有(3R,5S)－3－(3,4－二氟苯基)－5－羥基甲基味啉－4－羧酸　9H－芴－9－基甲酯(2.5g)的四氫呋喃(25mL)溶液滴下至反應液中，並於同溫攪拌此反應液30分。添加三乙基胺(3.7mL)至反應液中，並於同溫攪拌30分且於室溫攪拌1小時。添加飽和氯化銨水至反應液中，且以醋酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。以四氫呋喃(15mL)稀釋所得到的殘渣，並於－78℃冷卻。將甲基鎂溴化物(8.33mL，0.97M四氫呋喃溶液)滴下至該反應液中，且於同溫攪拌1小時。添加飽和氯化銨水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，且以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯　95／

5→1／1)純化殘渣，而得到標題化合物(950mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　488[M^+＋Na].

1－[(3R,5R)－5－(3,4－二氟苯基)味啉－3－基]乙醇之合成

添加二乙基胺(4mL)至(3R,5R)－3－(3,4－二氟苯基)－5－(1－羥基乙基)味啉4－羧酸　9H－芴－9－基甲酯(950mg)之乙腈(16mL)溶液中，並於室溫攪拌此反應液1小時。添加甲苯(20mL)至反應液中，並於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯　4／1→1／1)純化殘渣，而得到標題化合物(424mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　244[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(d，J＝6.4Hz，3H)，3.00－3.48(m，3H)，3.73－3.80(m，2H)，3.90－4.03(m，2H)，7.08－7.12(m，2H)，7.24－7.29(m，1H).

(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－3,4－二酮之合成

於冰冷卻下將草醯氯(417μL)滴下至1－[(3R,5R)－5－(3,4－二氟苯基)味啉－3－基]乙醇(424mg)與吡啶(2mL)之二氯甲烷(8mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液30分。添加水至反應液中，並分離有機層，且以硫酸鎂使其乾燥，並於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯9／1→1／4)純化殘渣，而得到標題化合物(353mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　298[M＋＋H].1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.52(d，J＝6.4Hz，3H)，3.51(dd，J＝11.6，11.6Hz，1H)，3.74(dd，J＝10.8，8.4Hz，1H)，4.05(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4，18(dd，J＝12.4，4.0Hz，1H)，4.54(ddd，J＝11.6，4.0，4.0Hz，1H)，4.66(dq，J＝13.2，3.2Hz，1H)，4.86(dd，J＝7.2，5.6Hz，1H)，7.13－7.23(m，3H).

(Z)－(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)亞苯甲基]－1－甲基四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－4－酮之合成

於－30℃冷卻包含有(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－3,4－二酮(353mg)之四氫呋喃(10mL)溶液，並將L－Selectride(1.55mL，1.06M四氫呋喃溶液)滴下至該溶液中，並於－20℃～－30℃攪拌2小時。添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(235μL)至反應液中，並於－20℃～0℃攪拌20分鐘，接著添加過氧化氫水(114μL，35％水溶液)，且於0℃攪拌20分鐘。添加亞硫酸氫鈉(122mg)，且於室溫攪拌20分鐘後，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。添加乙腈(10mL)與三苯基鏻溴化物(410mg)至殘渣中，並加熱回流2小時。使反應液回溫至室溫，並添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(280mg)與三乙基胺(326μL)，且於室溫攪拌此反應液12小時。於減壓下餾除溶劑，添加醋酸乙酯與

鹽水至殘渣中，並分離有機層。於減壓下餾除溶劑，並以矽膠管柱層析法(載體：Chromatorex NH、洗提溶劑：己烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(270mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　482[M^+＋H].^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.48(d，J＝6.4Hz，3H)，2.29(s，3H)，3.51(dd，J＝11.2，11.2Hz，1H)，3.73(dd，J＝12.4，8.4z，1H)，3.83(s，3H)，4.00(dd，J＝11.6，4.0Hz，1H)，4.19(dd，J＝12.0，4.8Hz，1H)，4.41(ddd，J＝11.6，3.6，3.6Hz，1H)，4.53(dq，J＝13.2，2.8Hz，1H)，4.85(dd，J＝8.4，4.4Hz，1H)，6.82(s，1H)，6.91(s，1H)，7.10－7.23(m，4H)，7.33－7.36(m，2H)，7.69(d，J＝1.6Hz，1H).

3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

使(Z)－(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－3－[3－甲氧基－4－(4－甲基咪唑－1－基)亞苯甲基]－1－甲基四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－4－酮(30mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，23.3mg)、碘化鈉(26.9mg)及IPEA(2.6μL)之丙酮(1mL)溶液加熱回流3小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(2mL)至所得到的殘渣之氯仿(2mL)溶液中，並於室溫攪拌該混合物2小時。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱

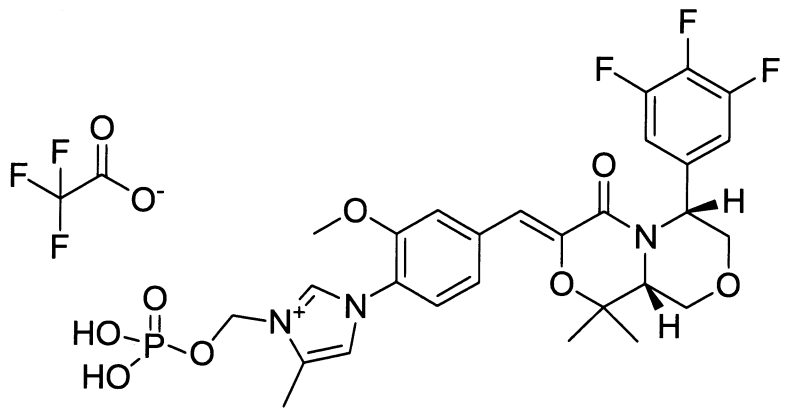
層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物(11mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　592[M＋].1H－NMR(CD3OD)δ(ppm)：1.49(d，J＝6.4Hz，3H)，2.52(s，3H)，3.58(dd，J＝11.2Hz，1H)，3.74(dd，J＝12.4，8.0Hz，1H)，3.93(s，3H)，4.05(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4.21(dd，J＝12.0，4.8Hz，1H)，4.50(ddd，J＝11.6，4.0，4.0Hz，1H)，4.69(dd，J＝6.8，3.2Hz，1H)，4.83－4.88(m，1H)，5.96(d，J＝12.4Hz，2H)，6.75(s，1H)，7.21－7.33(m，3H)，7.49(d，J＝8.4Hz，1H)，7.53(d，J＝8.4Hz，1H)，7.64(s，1H)，7.67(s，1H)，9.42(s，1H).

實施例18

3－{4－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

【化42】



(3R,5R)－3－((R)－1－羥基乙基)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－4－羧酸　苯甲基酯之合成

添加飽和小蘇打水(20mL)與氯蟻酸苯甲基(1.31mL)至(R)－1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙醇(2g)之四氫呋喃(20mL)溶液中。於室溫攪拌反應液16小時後，追加氯蟻酸苯甲基(1.33mL)，再攪拌20小時。添加水與醋酸乙酯，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥，且於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(880mg)。此物之物性值係如以下一般。

1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.14(d，J＝7.2Hz，3H)，3.58－3，64(m，1H)，3.68(dd，J＝12.4，4.0Hz，1H)，3.82(dd，J＝12.4，4.0Hz，1H)，3.85(dd，J＝8.0，4.0Hz，1H)，3.92(d，J＝12.0Hz，1H，4.39(d，J＝12.8Hz，1H)，5.17(brm，1H)，5.20(d，J＝12.4Hz，1H)，5.27(d，J＝12.4Hz，1H)，7.28－7.38(m，7H).

(3R,5R)－3－乙醯基－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－4－羧酸　苯甲基酯之合成

於－78℃冷卻二甲基亞碸(0.22mL)之四氫呋喃溶液(15mL)，並將草醯氯(246μL)滴下至該溶液中。於同溫攪拌此反應液5分，並滴下(3R,5R)－3－((R)－1－羥基乙基)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－4－羧酸　苯甲基酯(880mg)之四氫呋喃(5mL)溶液。於同溫攪拌此反應液1小時，並添加三乙基胺(1.54mL)。使反應液回溫至室溫，且攪拌1小時。

添加氯化銨水與醋酸乙酯至反應液中，並分離有機層，且以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾除溶劑，並以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化，而得到標題化合物(800mg)。此物之物性值係如以下一般。

1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.63(s，3H)，3.62(dd，J＝11.6，4.4Hz，1H)，3.85(dd，J＝12.4，4.4Hz，1H)，4.19(d，J＝12.0Hz，1H)，4.42(brm，1H)，4.65(d，J＝12.0Hz，1H)，5.09(brs，1H)，5.21(d，J＝11.6Hz，1H)，5.29(d，J＝11.6Hz，1H)，7.24－7.38(m，7H).

1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙酮之合成

於氮氣氣體環境下攪拌(3R,5R)－3－乙醯基－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－4－羧酸　苯甲基酯(800mg)與10％鈀－碳(50％含水品，79.2mg)之乙醇(15mL)的懸浮液15分鐘。於矽藻土上濾別觸媒，並濃縮濾液，而得到標題化合物(529mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　260[M＋＋H].

2－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]丙烷－2－醇之合成

在氮氣氣體環境下，於0℃將甲基鎂溴化物(0.97M四氫呋喃溶液，4.63mL)滴下至1－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]乙酮(529mg)之四氫呋喃(25mL)溶液中。於同溫攪拌此反應液1小時後，添加氯化銨水與醋酸乙酯，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。

於減壓下餾除溶劑，並以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(330mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　276[M＋＋H].1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.25(s，6H)，2.00(s，1H)，2.17(brs，1H)，2.91(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.11(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，3.35(dd，J＝10.8，10.8Hz，1H)，3.73(dd，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.90－3.97(m，2H)，7.06(dd，J＝8.4，6.4Hz，2H).

(6R,9aR)－1,1－二甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁啡并[3,4－c][1,4]噁啡－3,4－二酮之合成

於冰冷卻下將草醯氯(205μL)滴下至2－[(3R,5R)－5－(3,4,5－三氟苯基)味啉－3－基]丙烷－2－醇(330mg)與吡啶(2mL)之氯仿(10mL)溶液中。於同溫攪拌此反應液1小時，在於室溫攪拌2小時。添加水至反應液中，並分離有機層。以鹽水洗滌有機層，且以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。以矽膠管柱層析法(庚烷／醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(260mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　330[M＋＋H].1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.50(s，3H)，1.55(s，3H)，3.52(dd、J＝11.6，11.6Hz，1H)，3.72(dd，J＝12.0，7.6Hz，1H)，4.07(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4.18(dd，J＝12.4，4.8Hz，1H)，4.24(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4.84(dd，J＝8.0，4.8Hz，

1H)，7.03(dd，J＝8.0，6.4Hz，2H).

(6R,9aR)－3－[1－[3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯基－(Z)－亞甲基]－1,1－二甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－4－酮之合成

於冰冷卻下，將L－Selectride(1.14mL，1.02M四氫呋喃溶液)滴下至包含有(6R,9aR)－1,1－二甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁吡并[3,4－c][1,4]噁吡－3,4－二酮(260mg)之四氫呋喃(10mL)溶液中，並於同溫攪拌此反應液1小時。添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液(173μL)至反應液中，並於同溫攪拌20分鐘，接著添加過氧化氫水(305μL，35％水溶液)，且於同溫攪拌20分鐘。添加亞硫酸氫鈉(328mg)，且於室溫攪拌20分鐘後，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾除溶劑。將乙腈(10mL)與三苯基鏻溴化物(302mg)添加至殘渣中，並加熱回流1小時。使反應液回溫至室溫，添加3－甲氧基－4－(4－甲基－1H－咪唑－1－基)苯甲醛(206mg)與三乙基胺(240μL)，並於室溫攪拌此反應液20小時。於減壓下餾除溶劑，添加醋酸乙酯與鹽水，並分離有機層。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，且於減壓下餾除溶劑，並以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：庚烷／醋酸乙酯→醋酸乙酯)純化殘渣，而得到標題化合物(210mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　514[M＋＋H].1H－NMR(CDCl3)δ(ppm)：1.49(s，3H)，1.52(s，3H)，2.29(d，

J＝1.2Hz，3H)，3.50(dd，J＝7.2，7.2Hz，1H)，3.71(dd，J＝12.4，7.6Hz，1H)，3.85(s，3H)，4.05(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4.15(dd，J＝12.0，4.4Hz，1H)，4.20(dd，J＝12.4，4.4Hz，1H)，4.85(dd，J＝7.6，4.8Hz，1H)，6.81(s，1H)，6.93(dd，J＝0.8，0.8Hz，1H)，7.04(dd，J＝8.0，6.4Hz，2H)，7.21(d，J＝8.4Hz，1H)，7.30(dd，J＝8.4，6.4Hz，1H)，7.48(d，J＝1.6Hz，1H)，7.71(d，J＝1.2Hz，1H).

3－{4－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁啡并[3,4－c][1,4]噁啡－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽之合成

使(6R,9aR)－3－[1－[3－甲氧基－4－(4－甲基咪唑－1－基)苯基－(Z)－亞甲基]－1,1－二甲基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫[1,4]噁啡并[3,4－c][1,4]噁啡－4－酮(60mg)、氯甲基二第三丁基磷酸酯(CAS　No.229625－50－7，46.5mg)、碘化鈉(53.9mg)及IPEA(5.2μL)之丙酮(2mL)溶液加熱回流3小時。將反應液放置冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加TFA(2mL)至所得到的殘渣之氯仿(2mL)溶液中，並於室溫攪拌該混合物2小時。於減壓下濃縮反應液，並以逆相系C18矽膠管柱層析法(洗提溶劑：含有0.1%三氟醋酸　水－乙腈系)純化殘渣，藉此得到標題化合物(15mg)。此物之物性值係如以下一般。

ESI－MS；m／z　624[M＋].1H－NMR(CD3OD)δ(ppm)：1.53(s，3H)，1.55(s，3H)，2.53(s，3H)，3.57－3.64(m，

1H)，3.71(dd，J＝12.0，8.0Hz，1H)，3.94(s，3H)，4.09(dd，J＝11.6，4.8Hz，1H)，4.20(dd，J＝12.0，4.8Hz，1H)，4.27(dd，J＝11.2，4.4Hz，1H)，4.84(dd，J＝11.6，4.8Hz，1H)，6.02(d，J＝12.8Hz，2H)，6.74(s，1H)，7.17(dd，J＝8.8，6.4Hz，2H)，7.46－7.52(m，2H)，7.70(s，1H)，7.74(s，1H)，9.46(s，1H).

本發明人為了展現本發明的通式(I)之化合物之有用性，而進行了以下的試驗。

試驗例1

溶解度試驗

對經精密秤取的數mg被檢測化合物添加下述試驗液0.1至1.3mL，並以數十秒至數分鐘的攪拌操作使其分散、溶解。其後，以遠心分離或是以膜過濾操作分離取得上清液，並將藉由HPLC－UV法進行定量之上清液中的樣品濃度調整成相對於各試驗液外觀的溶解度。

pH 5：　稀釋Mcllvaine緩衝溶液　(KANTO　Chemical Co.　Inc.)

pH 7：　GIBCOTM　(杜比克磷酸鹽緩衝食鹽水(Dulbecco's　phosphate－buffered　saline)，Invitrogen Corporation)

將所得到的結果示於表1、表2及表3。

【表1】

被檢測化合物	於pH5之溶解度(mg/mL)	於pH7之溶解度(mg/mL)
實施例2	>10	>10
實施例3	1.24	1.12
實施例4	>10	>10
實施例5	0.32	0.46
實施例7	>10	>10
實施例8	0.96	1.69
實施例9	3.45	4.72

【表2】

被檢測化合物	於pH5之溶解度(mg/mL)	於pH7之溶解度(mg/mL)
實施例6	9.14	8.89
實施例10	9.59	9.76
實施例11	7.68	8.11
實施例12	3.44	1.83
實施例13	9.33	9.15

【表3】

被檢測化合物	於pH5之溶解度(mg/mL)	於pH7之溶解度(mg/mL)
實施例14	>10	>10
實施例15	>10	>10
實施例16	1.15	1.12
實施例17	>10	7.55
實施例18	>10	>10

如同可從表1、表2及表3之結果所了解到的一般，本發明之化合物係對水的溶解度極高者。

試驗例2

活體外(in vitro)轉換實驗

製備人類胎盤鹼性磷酸酶之水溶液(5000 Units／L)，並將此溶液進行前置培養5分鐘。添加被檢測化合物至此溶液中，以於最終成為 0.1 mg／mL。培養反應液10分鐘後，添加等量的冰冷乙腈至此溶液中，並攪拌此反應液，且使反應停止。其後，進行反應液的離心操作，並以HPLC分析所得到的上清液。其結果係確認到被檢測化合物於活體外係轉換成活性成分。

試驗例3

活體內(in vivo)轉換實驗

對大鼠口服投予被檢測化合物之水溶液，並調查截至投予後24小時之血漿中濃度推移。採血係經時地進行，使

用經肝素(heparin)處理過的針筒自頸靜脈採取約0.2mL之血液。其後，以離心分離自所採取的血液中分離取得血漿，並以HPLC－MS法分析所得到的血漿。其結果係確認到被檢測化合物於活體內係轉換成活性成分。

產業上之可利用性

本發明之通式(I)之化合物係具有降低Aβ40及Aβ42產生之作用，因此於作為特別是阿茲海默症、唐氏症候群等之起因於Aβ的神經變性疾病之預防劑或是治療劑的肉桂醯胺化合物之前藥係十分有用。

【圖式簡單說明】

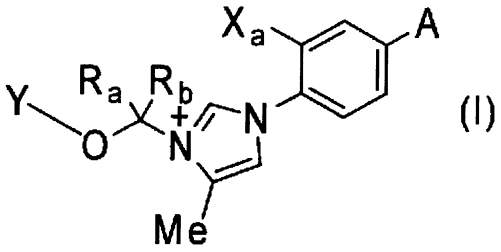
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係可提供以式(I)所表示的肉桂醯胺化合物最合適的前藥：



(I)

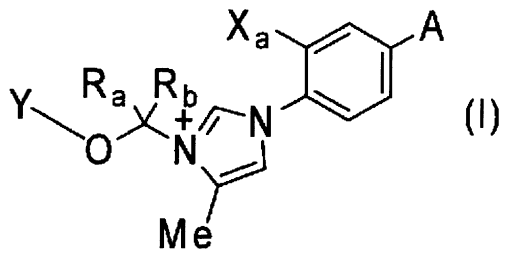
[於式中，R_a及R_b表示C1－6烷基等；X_a係表示甲氧基或是氟原子；Y係表示膦醯基等；A係表示環狀內醯胺衍生物]。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種以式(I)所表示的化合物或藥理學上所容許的鹽：

【化1】



(I)

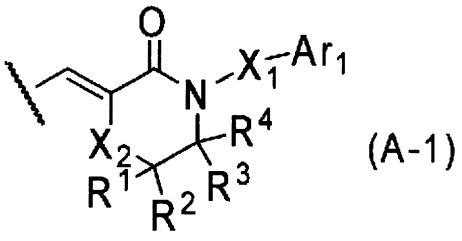
[於式中，R_a及R_b相同或相異地表示氫原子或C1－6烷基；

X_a表示甲氧基或氟原子；

Y表示－CO－$(O)_n$－R_c・M_a^-(於式中，R_c表示可被選自於取代基群A1之相同或相異的1至5之取代基所取代之C1－6烷基、6至14員芳香烴環基、5至14員芳香族雜環基、6至14員非芳香烴環基或是5至14員非芳香族雜環基；n表示0或1；M_a^-係表示陰離子)、－P(＝O)$(OR_d)_2$・M_a^-(於式中，R_d表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之C1－6烷基；M_a^-具有前述之意義)、－P(＝O)$(OH)_2$・M_a^-(於式中，M_a^-具有前述的意義)、－P(＝O)(－O^-)(OH)或是－P(＝O)(－O^-)(－$O^-M_b^+$)(於式中，M_b^+表示陽離子)；

A表示式(A－1)

【化2】



(A-1)

[於式中，

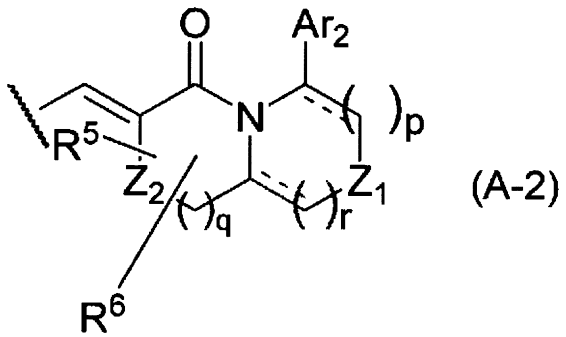
(a)R^1、R^2、R^3及R^4相同或相異地表示氫原子或是C1－6烷基；X_1表示C1－6伸烷基(該C1－6伸烷基可被1至3個羥基或是C1－6烷基(該C1－6烷基可被1至3個羥基所取代)所取代)；X_2表示氧原子或是伸甲基(該伸甲基可被1或2之C1－6烷基所取代)；

Ar_1表示－X_{1-a}－Ar_{1-a}(於式中，Ar_{1-a}表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基；X_{1-a}表示單鍵或氧原子)；或

(b)R^1、R^2、R^3、R^4及X_2係具有前述之意義，而Ar_1－X_1－表示苯環(該苯環可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代)縮合之C3－8環烷基(該C3－8環烷基之1個伸甲基可被氧原子所取代)]，

或是式(A－2)

【化3】



(A-2)

[於式中，

表示單鍵或是雙鍵；Ar_2表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或是5至14員芳香族雜環基；R^5及R^6表示相同或相異地表示選自於取代基群A2之基團；Z_1及Z_2表示相同或相異地表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1或2之取代基所取代之伸甲基或伸乙烯基、氧原子或者可被C1－6烷基或C1－6醯基所取代的亞胺基；p、q及r相同或相異地表示0至2之整數]]；

取代基群A1：(1)羥基、(2)氰基、(3)C3－8環烷氧基、(4)C1－6烷氧基(該C1－6烷氧基可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(5)可被1或2之C1－6烷基(該C1－6烷基可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基、(6)可被1或2之C1－6烷基(該C1－6烷基可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺甲醯基、(7)羧基、(8)吡啶基及(9)糖殘基；

取代基群A2：(1)鹵素原子、(2)羥基、(3)氰基、(4)C3－8環烷基、(5)C3－8環烷氧基、(6)C1－6烷基(該C1－6烷基可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基、C1－6烷氧基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(7)C1－6烷氧基(該C1－6烷氧基可被選自於由鹵素原子、羥基、氰基、C3－8環烷基及C3－8環烷氧基所構成的群之1至3個取代基所取代)、(8)可被1

或2之C1－6烷基(該C1－6烷基可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺基及(9)可被1或2之C1－6烷基(該C1－6烷基可被1至3個鹵素原子所取代)所取代之胺甲醯基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_a表示甲氧基。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_a表示氟原子。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Y表示$-P(=O)(OH)_2 \cdot M_a^-$(於式中，M_a^-表示陰離子)、$-P(=O)(-O^-)(OH)$或是$-P(=O)(-O^-)(-O^-M_b^+)$(於式中，M_b^+表示陽離子)。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_1表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之6至14員芳香烴環基或者5至14員芳香族雜環基。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_1表示可被選自於取代基群A2之相同或相異的1至3個取代基所取代之苯基或者吡啶基。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_1表示苯基或吡啶基，或表示被1至3個鹵素原子所取代之苯基或者吡啶基。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_1表示$=CH-CH(OH)-R^7$(於式中，R^7表示C1－6烷基)。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_2表示伸甲基。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中X_2表示氧原子。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1及Z_2相同或相異地表示可被1或2個C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代之伸甲基或者氧原子；R^5及R^6相同或相異地表示C1－6烷基、鹵素原子或氫原子。

12. 如申請專利範圍第11項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1及Z_2相同或相異地表示伸甲基(該伸甲基係可被1或2之C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；p、q及r係表示1。

13. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中Z_1及Z_2相同或相異地表示伸甲基(該伸甲基可被1或2之C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；p及q表示1；且r表示0。

14. 如申請專利範圍第11項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1表示伸甲基(該伸甲基可被1或2之C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；Z_2表示氧原子；p、q及r表示1。

15. 如申請專利範圍第11項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Z_1表示氧原子；Z_2表示伸甲基(該伸甲基可被1或2之C1－6烷基、鹵素原子或羥基所取代)；p、q及r表示1。

16. 如申請專利範圍第11項之化合物或藥理學上所容許的

鹽，其中Z_1、Z_2表示氧原子；且p、q及r表示1。

17. 如申請專利範圍第11項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_2表示被1至3個鹵素原子所取代之苯基。

18. 如申請專利範圍第11項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中Ar_2表示被2或3個鹵素原子所取代之苯基。

19. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，其中R^5及R^6相同或相異地表示1或2個C1－6烷基、鹵素原子或氫原子。

20. 如申請專利範圍第1項之化合物或藥理學上所容許的鹽，係選自於下列之群：

1)3－{4－{1－{[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

2)1－乙醯氧甲基－3－{4－{1－[(S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－3H－咪唑－1－鎓　碘化物、

3)3－{4－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－(3E)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

4)3－[2－氟－4－[(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基]苯基]－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

5)3－{2－甲氧基－4－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

6)3－{4－{(S)－4－[(S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　氯化物、

7)3－{4－{[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啉－(6E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

8)3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－氟苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

9)3－{2－甲氧基－4－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫喹啉－(3E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

10)3－{2－甲氧基－4－[(4R,9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁啉－(7E)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

11)3－{4－{(S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－

三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－(2Z)－基甲基}－2－甲氧苯基]－5－甲基－1－(膦醯氧甲基)－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

12)3－{4－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基亞六氫喹咁－(3E)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

13)3－{2－甲氧基－4－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1.4]噁咁－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

14)3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

15)3－{2－甲氧基－4－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)－亞四氫吡咯并[2,1－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、

16)3－{4－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽、及

17)3－{4－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫[1,4]噁咁并[3,4－c][1,4]噁咁

－(3Z)－基甲基]－2－甲氧苯基}－5－甲基－1－膦醯氧甲基－3H－咪唑－1－鎓　三氟醋酸鹽。

21. 如申請專利範圍第1項之化合物，係選自於下列之群：

1)磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1S)－1－(4－氟苯基)乙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

2)磷酸氫1－{4－[(E)－{1－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－2－側氧基亞哌啶－3－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

3)磷酸氫1－{2－氟－4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

4)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(3S,8aS)－5－側氧基－3－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吲哚啉－6(5H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

5)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1S)－1－(2,6－二氟吡啶－3－基)乙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

6)磷酸氫1－(4－{(E)－[(3S,8aS)－3－(4－氯苯基)－5－側氧基亞六氫吲哚啉－6(5H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

7)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－1－(3,4－二氟苯基)－2－羥基丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－氟苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

8)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(6S,9aS)－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)六氫－2H－亞喹啉－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

9)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(E)－[(4R、9aS)－6－側氧基－4－(3,4,5－三氟苯基)亞六氫吡啶并[2,1－c][1,4]噁啉－7(6H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

10)磷酸氫1－{4－[(Z)－{(6S)－4－[(1R,2R)－2－羥基－1－(3,4,5－三氟苯基)丙基]－6－甲基－3－側氧基亞味啉－2－基}甲基]－2－甲氧苯基}－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

11)磷酸氫1－(4－{(E)－[(6S,9aR)－6－(4－氯苯基)－4－側氧基六氫－2H－亞喹啉－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

12)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞[1,4]噁啉并[3,4－c][1,4]噁啉－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

13)磷酸氫1－(4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－6－(4－氯苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫－1H－[1,4]噁啉并[3,4－

c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

14)磷酸氫1－(2－甲氧基－4－{(Z)－[(1S,6S,8aR)－1－甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)四氫－1H－亞吡咯并[2,1－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、

15)磷酸氫1－(4－{(Z)－[(1S,6R,9aR)－6－(3,4－二氟苯基)－1－甲基－4－側氧基亞四氫－1H－[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯、及

16)磷酸氫　1－(4－{(Z)－[(6R,9aR)－1,1－二甲基－4－側氧基－6－(3,4,5－三氟苯基)亞四氫－1H－[1,4]噁吩并[3,4－c][1,4]噁吩－3(4H)－基]甲基}－2－甲氧苯基)－4－甲基－1H－咪唑－3－基甲酯。

22. 一種藥劑，係以如申請專利範圍第1至21項中任一項之化合物或是其藥理學上所容許的鹽作為有效成分者。

23. 如申請專利範圍第22項之藥劑，係起因於類澱粉β之疾病的預防劑或治療劑。

24. 如申請專利範圍第23項之藥劑，其中前述類澱粉β之疾病係阿茲海默症、老年癡呆症、唐氏症候群或類澱粉變性症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(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：