



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217372 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132511

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)**

A61K31/437 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/10 日本

2010-203029

2010/12/09 日本

2010-274179

2011/07/01 日本

2011-147266

(71)申請人：鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：殿垣圭介 TONOGAKI, KEISUKE (JP)；井埜章 INO, AKIRA (JP)；兒嶋榮一 KOJIMA, EIICHI (JP)；加藤學 KATOU, MANABU (JP)；岩津理史 IWATSU, MASAFUMI (JP)；田中伸幸 TANAKA, NOBUYUKI (JP)；藤岡正彦 FUJIOKA, MASAHIKO (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 273 頁

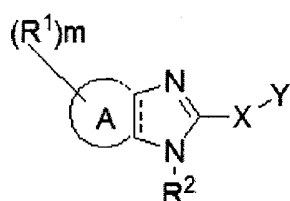
(54)名稱

具有 AMPK 活性化作用之雜環稠合咪唑衍生物

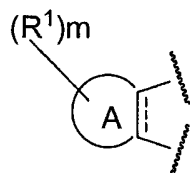
HETEROCYCLE FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE HAVING AMPK ACTIVATING ACTIVITY

(57)摘要

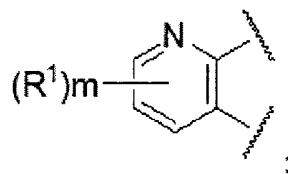
本發明提供在做為 AMPK 活化劑上之化合物，係為下式所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式如下：



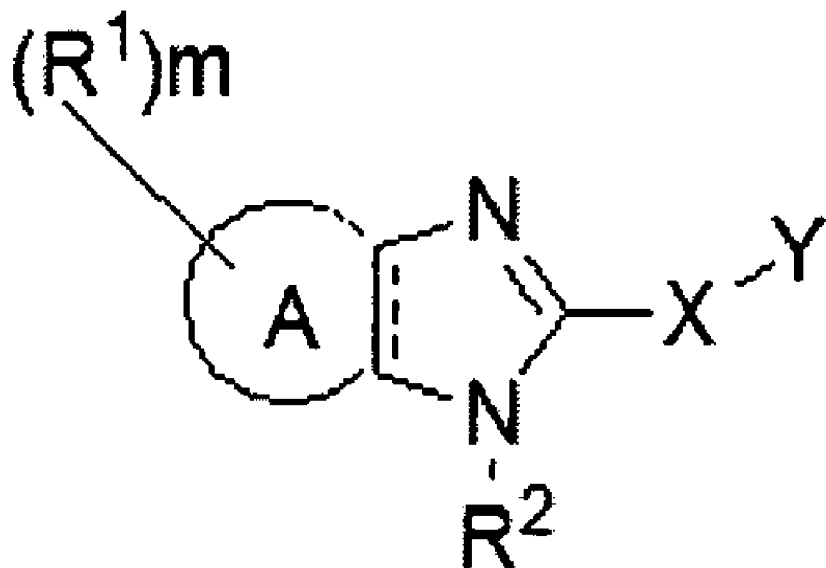
(式中，



所示之部分為：



R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基等； m 為 0~3 之整數； R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基； X 為-O-； Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基)。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217372 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132511

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)**

A61K31/437 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/10 日本

2010-203029

2010/12/09 日本

2010-274179

2011/07/01 日本

2011-147266

(71)申請人：鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：殿垣圭介 TONOGAKI, KEISUKE (JP)；井埜章 INO, AKIRA (JP)；兒嶋榮一 KOJIMA, EIICHI (JP)；加藤學 KATOU, MANABU (JP)；岩津理史 IWATSU, MASAFUMI (JP)；田中伸幸 TANAKA, NOBUYUKI (JP)；藤岡正彦 FUJIOKA, MASAHIKO (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 273 頁

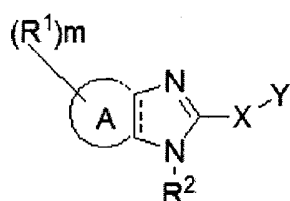
(54)名稱

具有 AMPK 活性化作用之雜環稠合咪唑衍生物

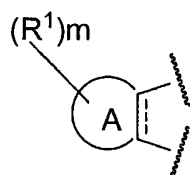
HETEROCYCLE FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE HAVING AMPK ACTIVATING ACTIVITY

(57)摘要

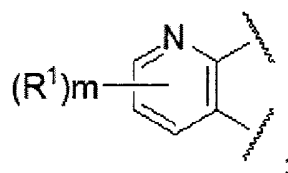
本發明提供在做為 AMPK 活化劑上之有用之化合物，係為下式所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式如下：



(式中，



所示之部分為：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有腺苷單磷酸-活化蛋白質激酶 (Adenosine monophosphate-activated protein kinase, 以下稱為 AMPK) 活化作用而在做為醫藥上有用之化合物。

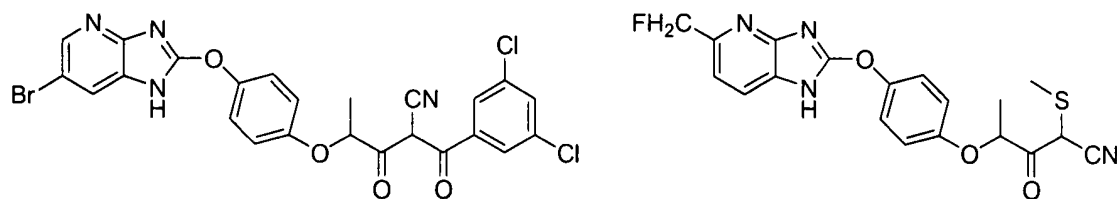
【先前技術】

AMPK 係被 AMP 活化之絲胺酸・蘇胺酸激酶，具有 3 個次單元 α 、 β 、 γ ，在各次單元中存在複數個亞型 (isoform) ($\alpha 1$ ， $\alpha 2$ ， $\beta 1$ ， $\beta 2$ ， $\gamma 1$ ， $\gamma 2$ ， $\gamma 3$)。

AMPK 係做為身體內之能量感測器，其參與肝臟中之糖新生抑制或脂肪酸合成阻害、骨骼肌中之糖攝取及脂肪酸氧化亢進等各種生理機能，且因做為糖尿病治療藥之標靶分子而受到注目。因此，期待以 AMPK 活化劑做為具有胰島素非依存性血糖降低作用及脂質改善作用之胰島素抗性改善藥而在糖尿病治療上具有有效性 (非專利文獻 1)。

在專利文獻 1~4 中，雖揭示具有 AMPK 活化作用之各種化合物，但對於如本發明化合物之雜環稠合咪唑衍生物，則無任何相關揭示。

在專利文獻 5 中，記載下述之咪唑并吡啶衍生物，其具有高活性的莖葉處理能力而可做為除草劑。



但是，在專利文獻 5 中，並未記載 AMPK 活化作用。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 國際公開第 2010/036613 號小冊子

[專利文獻 2] 國際公開第 2010/047982 號小冊子

[專利文獻 3] 國際公開第 2010/051176 號小冊子

[專利文獻 4] 國際公開第 2010/051206 號小冊子

[專利文獻 5] 日本特開平 5-339224

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Cell Metabolism Vol.9, Issue 5, 407-416, 2009

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

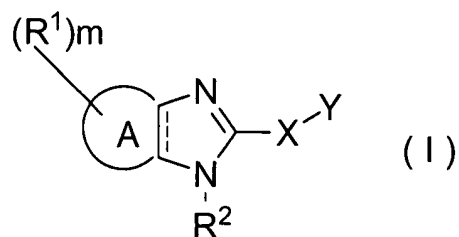
本發明之目的為提供優異的 AMPK 活化劑。

[用於解決問題之手段]

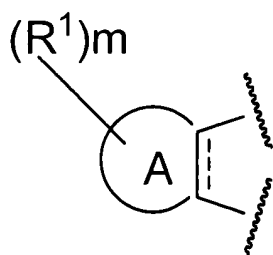
本發明者深入研究之結果，在合成具有 AMPK 活化作用之優異化合物上獲致成功。

亦即，本發明係關於下述發明。

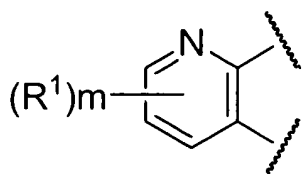
[1] 一種式 (I) 所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式 (1) 如下：



(式中，



所示之部分為：



R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或經取代

或未經取代之胺基；

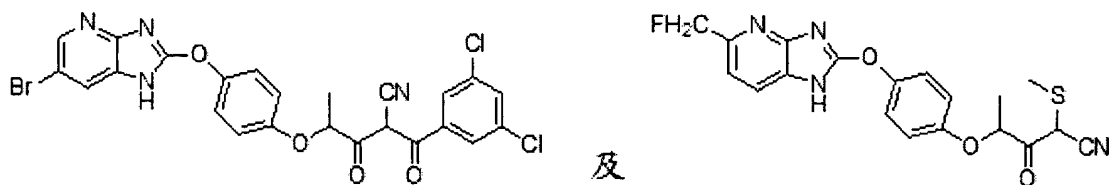
m為0~3之整數；

R²為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X為-O-；

Y為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；其中，

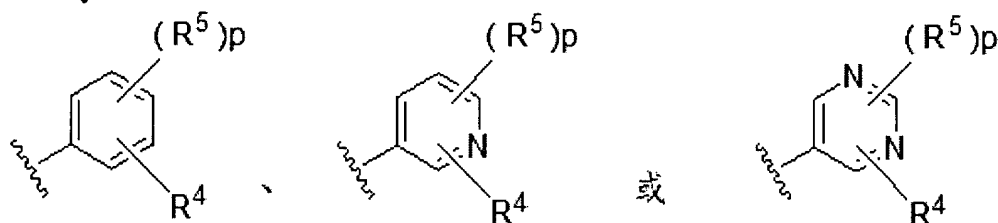
限制條件為排除以下所示之化合物：



)。

[2]上述[1]記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中

Y為



(式中，R⁴為式：-(CR⁶R⁷)_q-Z；

R⁶各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

R⁷各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q為0~4之整數；

Z為

(1)-COOH、

- (2)-COOR⁸、
- (3)-OH、
- (4)-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (5)-NR⁹-C(=O)-R¹¹、
- (6)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (7)-SO₂-NR⁹R¹⁰、
- (8)-SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸、
- (9)-SO₂-NR⁹-COOR⁸、
- (10)-SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (11)-C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (12)-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(=O)(-OH)₂、
- (14)-P(=O)H(-OH) 、
- (15)-P(=O)(-R¹¹)₂、
- (16)-P(=O)(-OR¹¹)₂、
- (17)-P(=O)(-OH)(-R¹¹)、
- (18)-P(=O)(-OH)(-OR¹¹)、
- (19)-P(=O)(-R¹¹)(-OR¹¹)、
- (20)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)₂、
- (22)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)₂、
- (23)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)、
- (24)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-C¹³R¹⁴-COOR¹¹)、
- (25)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)(-O-R⁸)、
- (26)-P(=O)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)₂、

(27)-P(=O)(-OH)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)、

(28)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)、

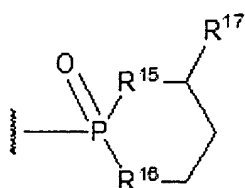
(29)-P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)₂、

(30)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)、

(31)-P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)₂、

(32)-NR⁹-C(=O)-O-R¹¹、

或 (33)



;

R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹及R¹²各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹⁵及R¹⁶各自獨立為-O-或-NH-；

R¹⁷為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經

取代之雜芳基；

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

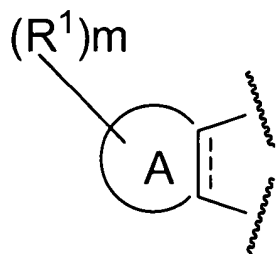
p 為 0~2 之整數)。

[3] 上述 [2] 記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 q 為 1。

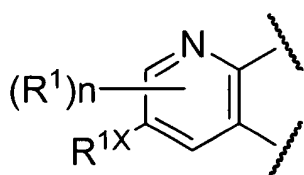
[4] 上述 [3] 記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 R^6 及 R^7 各自獨立為經取代或未經取代之烷基。

[5] 上述 [2]~[4] 之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 Z 為 $-NR^9-C(=O)-R^{11}$ 。

[6] 上述 [1]~[5] 之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中



所示之部分為

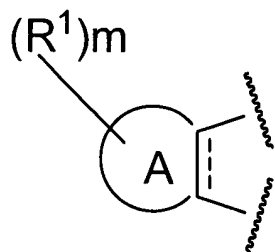


(式中， R^1 係如同在上述[1]中之意義； n 為0~2之整數； R^{1X} 為鹵素)。

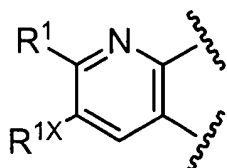
[7]上述[1]~[6]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 m 為1~3之整數，或 n 為1或2； R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基。

[8]上述[1]~[7]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 m 為1~3之整數，或 n 為1或2； R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基。

[9]上述[1]~[8]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中



所示之部分為

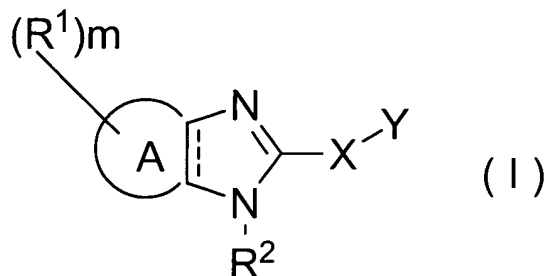


(式中， R^1 為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基； R^{1X} 為鹵素)。

[10]如上述[9]之化合物、其製藥上容許之鹽或此等

之溶劑合物，其中 R^1 為經取代或未經取代之芳基。

[11] 一種具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用之醫藥組成物，其含有式 (I) 所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式 (I) 如下：



(式中，

環 A 為芳香族雜環或非芳香族雜環；

虛線表示鍵結存在或不存在；

R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳

基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

m 為 $0 \sim 7$ 之整數；

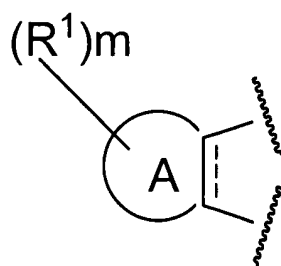
R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^3-$ 或 $-C(=O)-O-$ ；

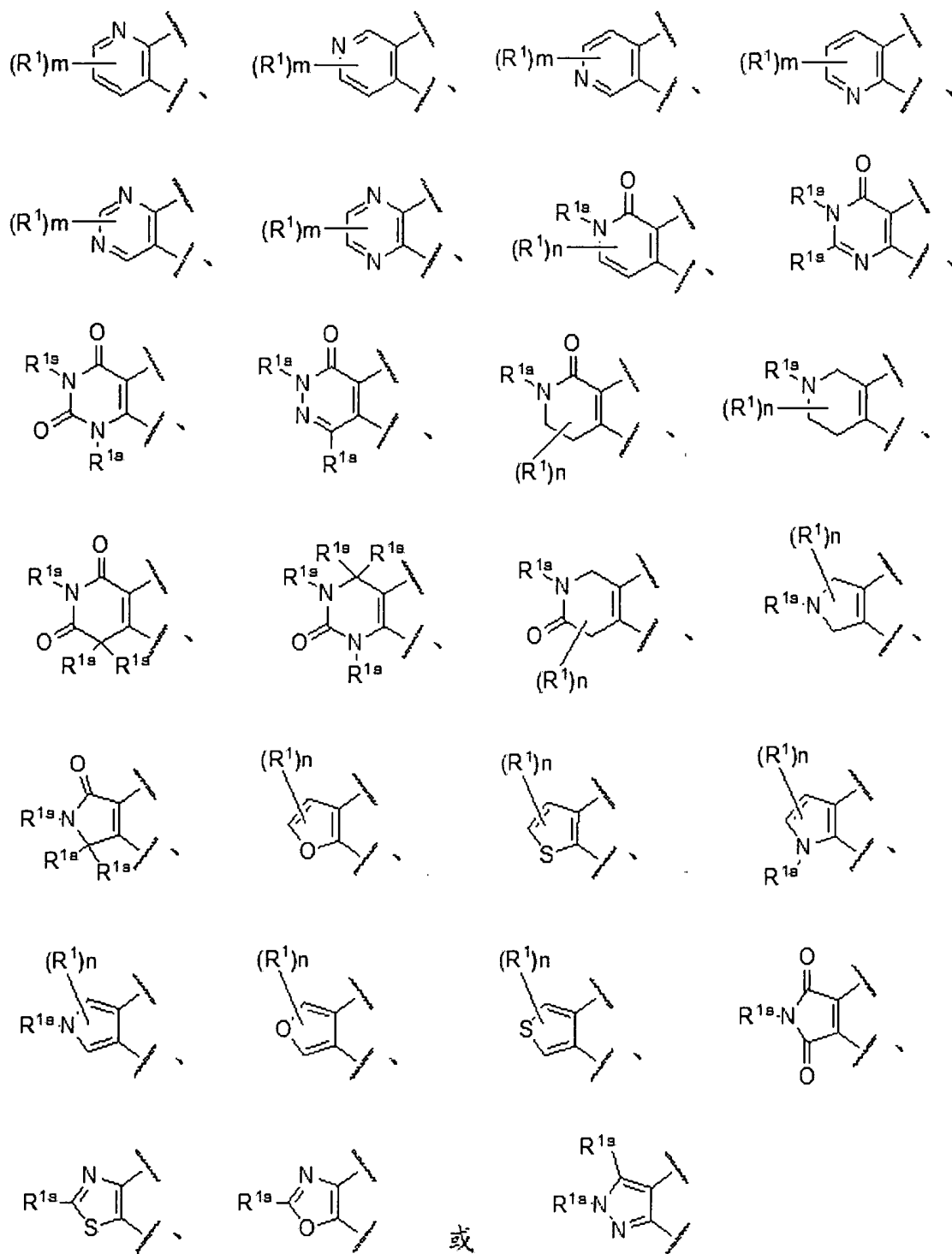
R^3 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

Y 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基)。

[12]如上述[11]記載之醫藥組成物，其中式(I)中，



所示之部分為：



(式中， R^1 係如同在上述[11]中之意義；

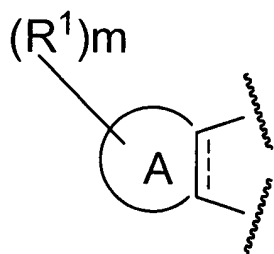
m 為0~3之整數；

R^{1a} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基

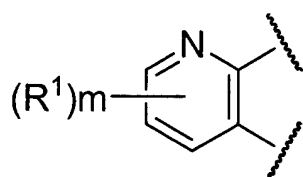
、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或經取代或未經取代之胺基；

n 為 0~6 之整數)。

[13] 如上述 [12] 記載之醫藥組成物，其中式 (I) 中，



所示之部分為：



(式中， R^1 及 m 係如同在上述[12]中之意義)。

[14]如上述[11]至[13]之任一項記載之醫藥組成物，其中 X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^3$ 。

[15]如上述[14]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-S-$ 或 $-O-$ 。

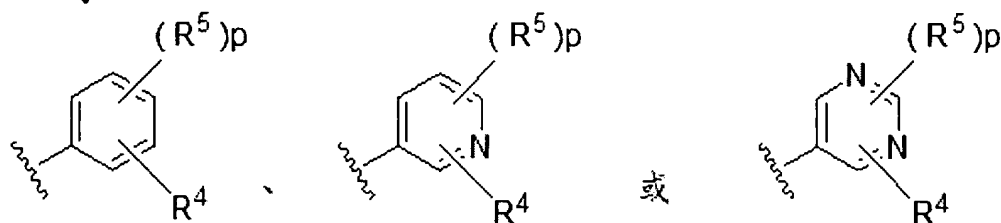
[16]如上述[15]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-O-$ 。

[17]如上述[11]至[16]之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

[18]如上述[17]記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基。

[19]如上述[17]記載之醫藥組成物，其中

Y 為：



(式中， R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之胺基；

R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為0~4之整數；

Z 為：

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

- (3)-OH、
- (4)- $\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{=O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 、
- (5)- $\text{NR}^9\text{-C(=O)-R}^{11}$ 、
- (6)- $\text{NR}^9\text{-SO}_2\text{-R}^8$ 、
- (7)- $\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 、
- (8)- $\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{-C(=O)-R}^8$ 、
- (9)- $\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{-COOR}^8$ 、
- (10)- $\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$ 、
- (11)- $\text{C(=O)-NR}^9\text{-SO}_2\text{-R}^8$ 、
- (12)- $\text{NR}^9\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$ 、
- (13)- P(=O)(-OH)_2 、
- (14)- P(=O)H(-OH) 、
- (15)- $\text{P(=O)(-R}^{11})_2$ 、
- (16)- $\text{P(=O)(-OR}^{11})_2$ 、
- (17)- $\text{P(=O)(-OH)(-R}^{11})$ 、
- (18)- $\text{P(=O)(-OH)(-OR}^{11})$ 、
- (19)- $\text{P(=O)(-R}^{11})(\text{-OR}^{11})$ 、
- (20)- $\text{P(=O)(-OH)(-O-(CR}^6\text{R}^7)_{0.4}\text{-R}^{12})$ 、
- (21)- $\text{P(=O)(-NR}^9\text{-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-COOH)}_2$ 、
- (22)- $\text{P(=O)(-NR}^9\text{-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-COOR}^{11})_2$ 、
- (23)- $\text{P(=O)(-OH)(-NR}^9\text{-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-COOH)}$ 、
- (24)- $\text{P(=O)(-OH)(-NR}^9\text{-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-COOR}^{11})$ 、
- (25)- $\text{P(=O)(-NR}^9\text{-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-COOR}^{11})(\text{-O-R}^8)$ 、
- (26)- $\text{P(=O)(-O-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-O-C(=O)-R}^{11})_2$ 、
- (27)- $\text{P(=O)(-OH)(-O-CR}^{13}\text{R}^{14}\text{-O-C(=O)-R}^{11})$ 、

(28) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S(=O)-R^{11})$ 、

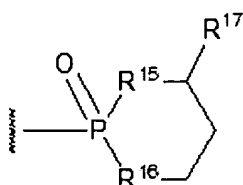
(29) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S(=O)-R^{11})_2$ 、

(30) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S-C(=O)-R^{11})$ 、

(31) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S-C(=O)-R^{11})_2$ 、

(32) $-NR^9-C(=O)-O-R^{11}$ 、或

(33)



;

R^8 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為 $-O-$ 或 $-NH-$ ；

R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

p 為 $0 \sim 2$ 之整數)。

[20] 如上述 [11] 至 [16] 之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之烷基。

[21] 如上述 [11] 至 [16] 之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之烷基，該經取代或未經取代之烷基為式： $-(CR^{18}R^{19})_r-Z$ 所示之基

(式中、 R^{18} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

R^{19} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或經取代或未經取代之胺基；

r 為 $1 \sim 4$ 之整數；

Z 為

- (1)-COOH、
- (2)-COOR⁸、
- (3)-OH、
- (4)-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (5)-NR⁹-C(=O)-R¹¹、
- (6)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (7)-SO₂-NR⁹R¹⁰、
- (8)-SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸、
- (9)-SO₂-NR⁹-COOR⁸、
- (10)-SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (11)-C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (12)-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(=O)(-OH)₂、
- (14)-P(=O)H(-OH)、
- (15)-P(=O)(-R¹¹)₂、
- (16)-P(=O)(-OR¹¹)₂、
- (17)-P(=O)(-OH)(-R¹¹)、
- (18)-P(=O)(-OH)(-OR¹¹)、
- (19)-P(=O)(-R¹¹)(-OR¹¹)、
- (20)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)₂、
- (22)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)₂、
- (23)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)、
- (24)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)、
- (25)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)(-O-R⁸)、

(26) $-P(=O)(-O-CR^{13}R^{14}-O-C(=O)-R^{11})_2$ 、

(27) $-P(=O)(-OH)(-O-CR^{13}R^{14}-O-C(=O)-R^{11})$ 、

(28) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S(=O)-R^{11})$ 、

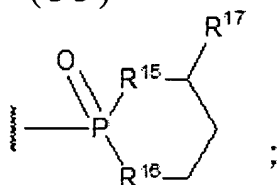
(29) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S(=O)-R^{11})_2$ 、

(30) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S-C(=O)-R^{11})$ 、

(31) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S-C(=O)-R^{11})_2$ 、

(32) $-NR^9-C(=O)-O-R^{11}$ 、或

(33)



R^6 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

R^8 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷

基；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為-O-或-NH-；

R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基)。

[22]如上述[11]至[21]之任一項記載之醫藥組成物，其中m為1~2之整數； R^1 之至少一個為鹵素。

[23]如上述[11]至[22]之任一項記載之醫藥組成物，其中m為1~2之整數； R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

[24]如上述[11]至[23]之任一項記載之醫藥組成物，其中 R^2 為氫。

[25]如上述[11]記載之醫藥組成物，其中

m為2；

R^1 之一者為鹵素，另一者為經取代或未經取代之芳基；

R^2 為氫；

X為-O-；

Y為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基

[26]一種醫藥組成物，其含有上述[1]~[10]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

[27]如上述[26]記載之醫藥組成物，其具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用。

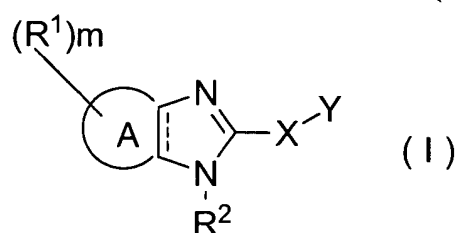
[28]如上述[11]~[27]之任一項記載之醫藥組成物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[29]一種糖尿病之預防或治療方法，其特徵為投與上述[1]~[25]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

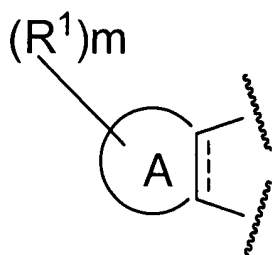
[30]如上述[1]~[25]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

再者，本發明係關於以下發明：

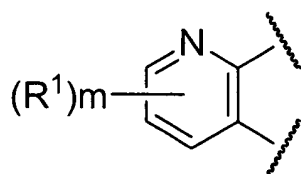
[1A]一種式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(1)如下：



(式中，



所示之部分為：



R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經

取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或經取代或未經取代之胺基；

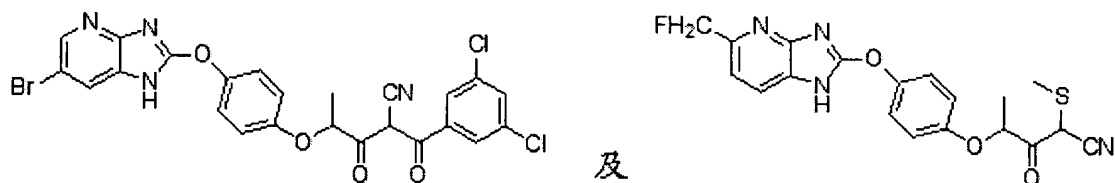
m 為 0~3 之整數；

R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為 -O-；

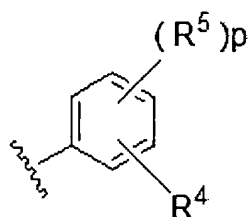
Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

限制條件為排除以下所示之化合物：



)。

[2A]上述[1]記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中



Y為：

(式中， R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 及 R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為0~4之整數；

Z為

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

(4)-C(O)-NHR⁹、

(5)-NHC(O)R¹¹、

(6)-NH₂SO₂R⁸、

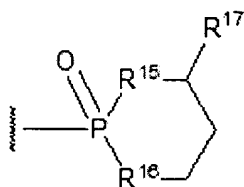
(7)-SO₂NHR⁹、

(8)-SO₂-NHC(O)R⁸、

(9)-SO₂-NHCOOR⁸、

(10)-SO₂-NHCONR⁹R¹⁰、

- (11)-C(O)-NH₂SO₂-R⁸、
- (12)-NHC(O)NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(O)(OH)₂、
- (14)-P(O)H(-OH)、
- (15)-P(O)(R¹¹)₂、
- (16)-P(O)(OR¹¹)₂、
- (17)-P(O)(OH)(R¹¹)、
- (18)-P(O)(OH)(OR¹¹)、
- (19)-P(O)(R¹¹)(OR¹¹)、
- (20)-P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
- (22)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂、
- (23)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)、
- (24)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)、
- (25)-P(O)(NR⁹-CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸)、
- (26)-P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂、
- (27)-P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)、
- (28)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)、
- (29)-P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂、
- (30)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)、
- (31)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(O)R¹¹)₂、
- (32)



、或

(33)-NHC(O)OR¹¹;

R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹及R¹²各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹⁵及R¹⁶各自獨立為-O-或-NH-；

R¹⁷為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R⁵為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺

鹽基、經取代或未經取代之胺甲鹽基或者經取代或未經取代之胺基；

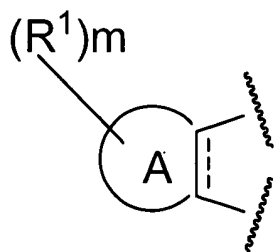
p為0~2之整數)。

[3A]如上述[2A]記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中q為1。

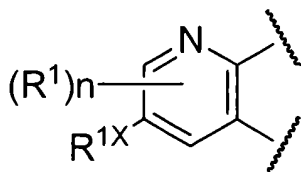
[4A]如上述[3A]記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 R^6 及 R^7 各自獨立為經取代或未經取代之烷基。

[5A]如上述[2A]~[4A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中Z為 $-NHC(O)R^{11}$ 。

[6A]如上述[1A]~[5A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中



所示之部分為：



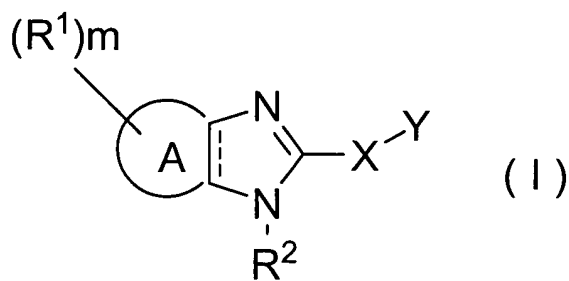
(式中， R^1 係如同在上述[1A]中之意義；n為0~2之整數； R^{1x} 為鹵素)。

[7A]如上述[1A]~[6A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中m為1~3之整數，或n為1或2； R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、

經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

[8A]如上述[1A]~[7A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中m為1~3之整數，或n為1或2；R¹之至少一個為經取代或未經取代之芳基。

[9A]一種具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用之醫藥組成物，其含有式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(I)如下：



(式中，

環A為芳香族雜環或非芳香族雜環；

虛線表示鍵結存在或不存在；

R¹為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫

基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

m 為 0~7 之整數；

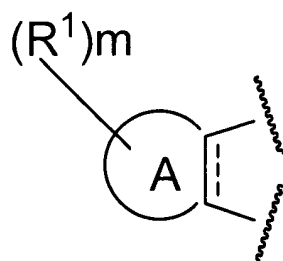
R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為單鍵、-S-、-O-、-NR³-、-C(=O)-、-R³C(=O)-、-C(=O)NR³-、-NR³-SO₂-、-SO₂-NR³-或 -C(=O)-O-；

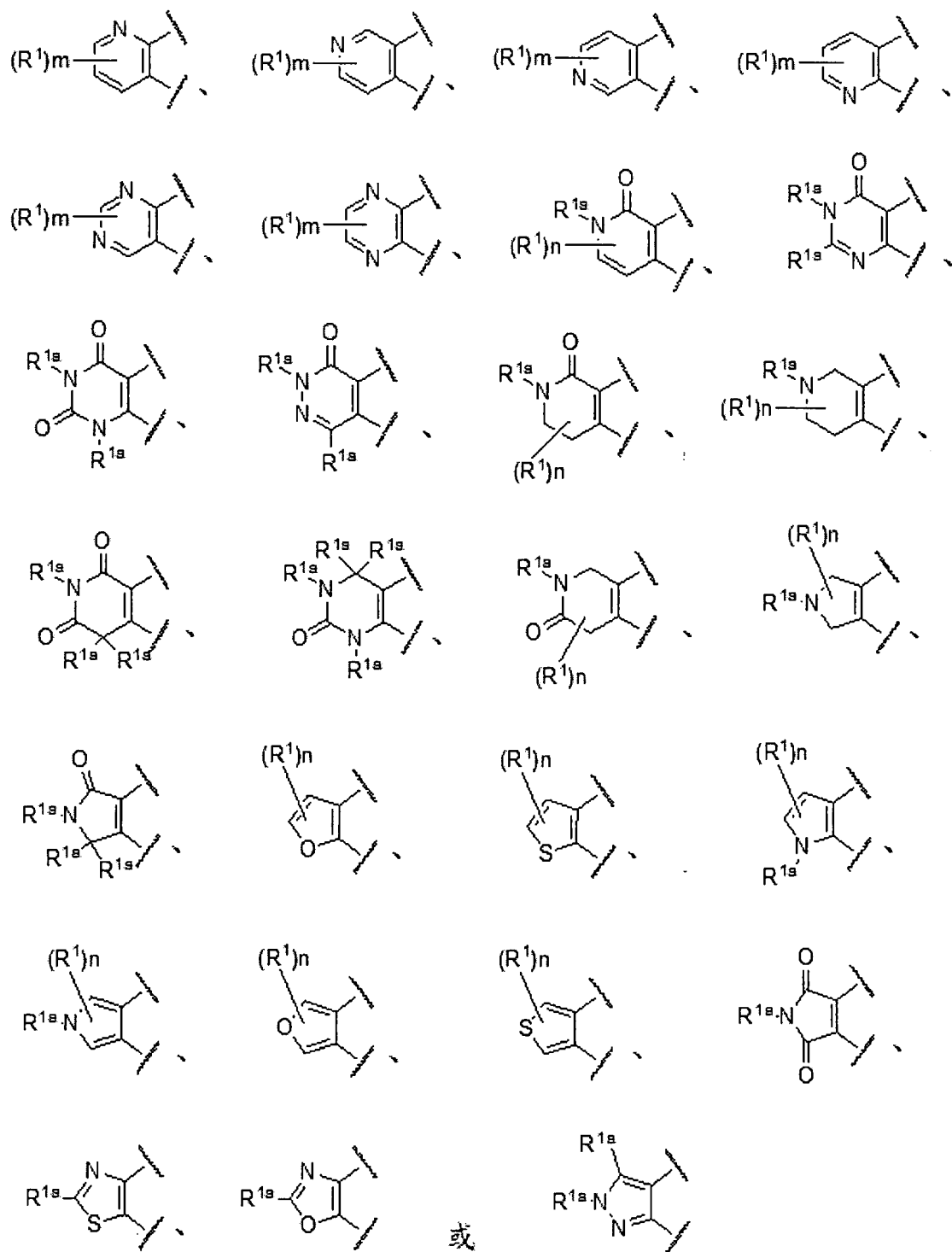
R^3 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

Y 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基)。

[10A]如上述[9A]記載之醫藥組成物，其中式(I)中，



所示之部分為：



(式中，

R^1 如同上述[9A]中之意義；

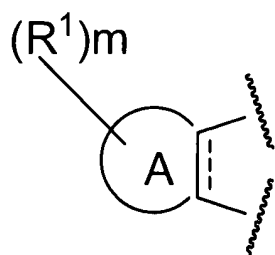
m 為0~3之整數；

R^{1a} 為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代

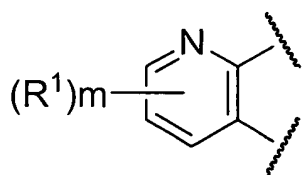
或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

n為0~6之整數)。

[11A]如上述[10A]記載之醫藥組成物，其中式(I)中



所示之部分為：



(式中， R^1 及 m 如同在上述[10A]中之意義)。

[12A]如上述[9A]~[11A]之任一項記載之醫藥組成物，其中 X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^3-$ 。

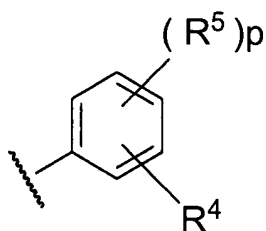
[13A]如上述[12A]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-S-$ 或 $-O-$ 。

[14A]如上述[13A]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-O-$ 。

[15A]如上述[9A]~[14A]之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

[16A]如上述[15A]記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基。

[17A]如上述[16A]記載之醫藥組成物，其中 Y 為



(式中，

R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 及 R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為 0~4 之 整 數 ；

Z 為

- (1)-COOH、
- (2)-COOR⁸、
- (3)-OH、
- (4)-C(O)NHR⁹、
- (5)-NHC(O)R¹¹、
- (6)-NH₂SO₂R⁸、
- (7)-SO₂NHR⁹、
- (8)-SO₂NHC(O)R⁸、
- (9)-SO₂NHCOOR⁸、
- (10)-SO₂NHCONR⁹R¹⁰、
- (11)-C(O)NH₂SO₂R⁸、
- (12)-NHC(O)NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(O)(OH)₂、
- (14)-P(O)H(OH)、
- (15)-P(O)(R¹¹)₂、
- (16)-P(O)(OR¹¹)₂、
- (17)-P(O)(OH)(R¹¹)、
- (18)-P(O)(OH)(OR¹¹)、
- (19)-P(O)(R¹¹)(OR¹¹)、
- (20)-P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
- (22)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂、
- (23)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、

(24)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)、

(25)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸)、

(26)-P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂、

(27)-P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)、

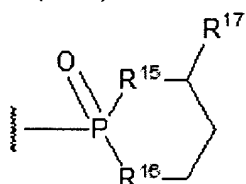
(28)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)、

(29)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂、

(30)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)、

(31)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)₂、

(32)



、或

(33)-NHC(O)OR¹¹；

R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹及R¹²各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷

基；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為-O-或-NH-；

R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

p為0~2之整數)。

[18A]如上述[9A]~[14A]之任一項記載之醫藥組成物，其中Y為經取代或未經取代之烷基。

[19A]如上述[18A]記載之醫藥組成物，其中

Y為式： $-(CR^{18}R^{19})_r-Z$

(式中， R^{18} 及 R^{19} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

r為0~4之整數；

Z如同在上述[17A]中之意義)。

[20A]如上述[9A]~[19A]之任一項記載之醫藥組成物，其中m為1~2之整數； R^1 之至少一個為鹵素。

[21A]如上述[9A]~[20A]之任一項記載之醫藥組成物，其中 m 為1~2之整數； R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基。

[22A]如上述[9A]~[21A]之任一項記載之醫藥組成物，其中 R^2 為氫。

[23A]如上述[9A]記載之醫藥組成物，其中 m 為2；

R^1 之一者為鹵素，另一者為經取代或未經取代之芳基；

R^2 為氫；

X 為-O-；

Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

[24A]一種醫藥組成物，其含有上述[1A]~[8A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

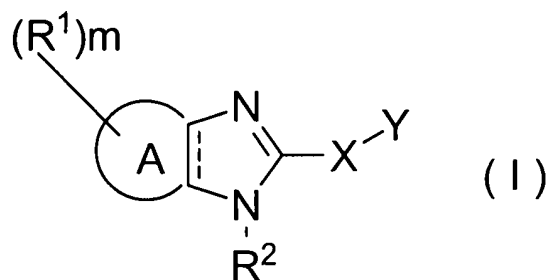
[25A]如上述[24A]記載之醫藥組成物，其具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用。

[26A]如上述[9A]~[23A]或[25A]之任一項記載之醫藥組成物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[27A]一種糖尿病之預防或治療方法，其特徵為投與上述[1A]~[23A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

[28A]如上述[1A]~[23A]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[1B]一種具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用之醫藥組成物，其含有式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(I)如下：



(式中，

環A為芳香族雜環或非芳香族雜環；

虛線表示鍵結之存在或不存在；

R¹為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基

硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

m 為 $0 \sim 7$ 之整數；

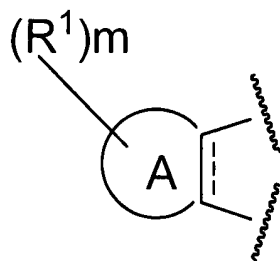
R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^3-$ 或 $-C(=O)-O-$ ；

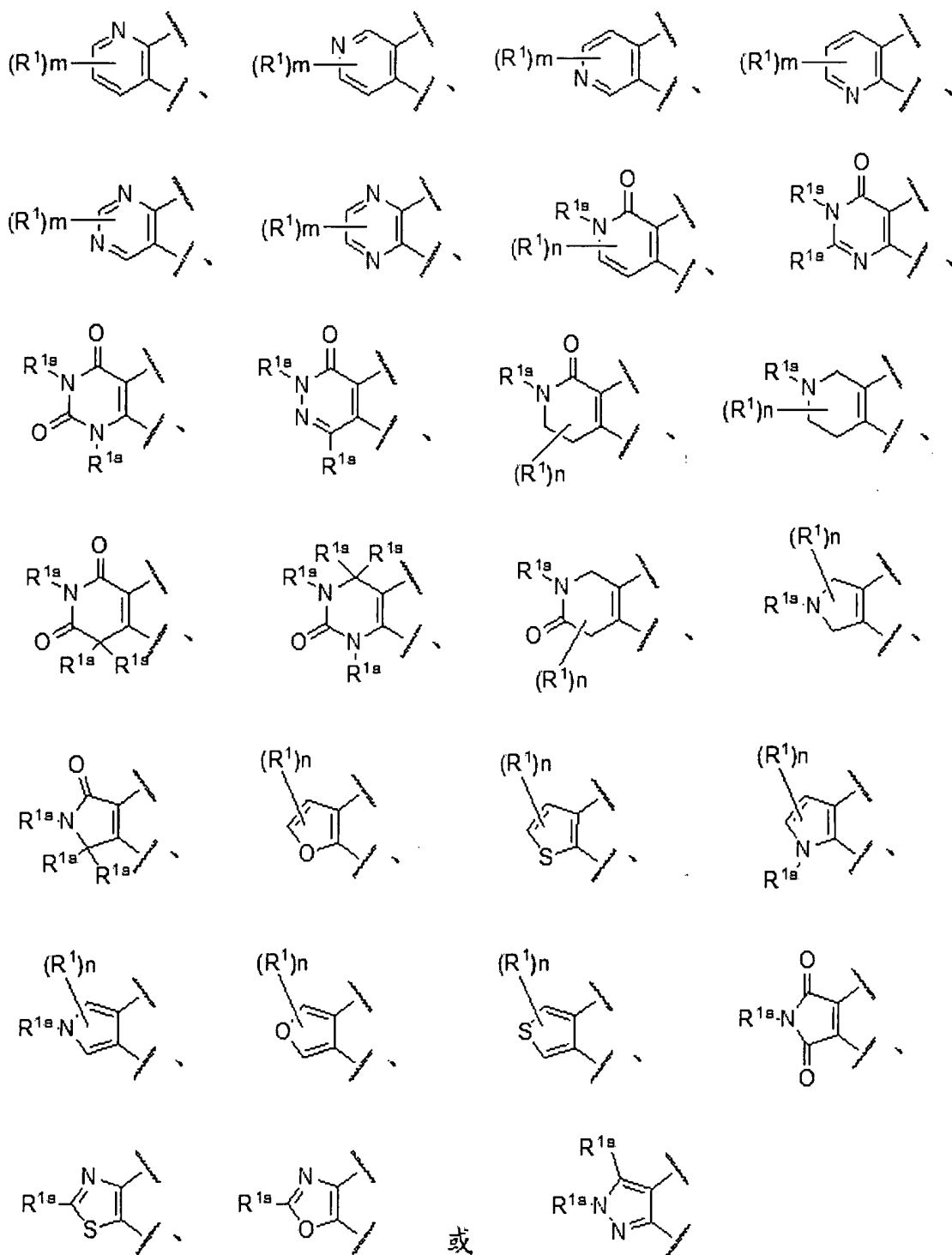
R^3 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

Y 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基)。

[2B] 上述 [1B] 記載之醫藥組成物，其中式 (I) 中，



所示之部分為：



(式中， R^1 係如同在上述[1B]中之意義；

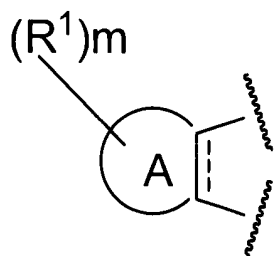
m 為 $0 \sim 3$ 之整數；

R^{1a}為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代

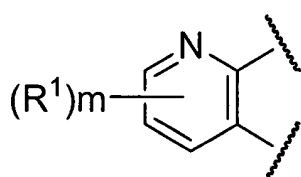
或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷基氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷基硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

n 為 0~6 之整數)。

[3B]如上述[2B]記載之醫藥組成物，其中式(I)中，



所示之部分為



(式中， R^1 及 m 如同在上述[2B]中之意義)。

[4B]如上述[1B]~[3B]之任一項記載之醫藥組成物，其中 X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^3-$ 。

[5B]如上述[4B]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-S-$ 或 $-O-$ 。

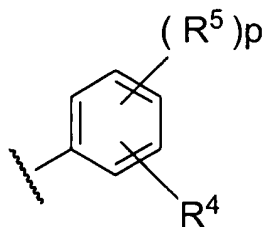
[6B]如上述[5B]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-O-$ 。

[7B]如上述[1B]~[6B]之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

[8B]如上述[7B]記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基。

[9B]如上述[8B]記載之醫藥組成物，其中

Y 為



(式中，

R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 及 R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為0~4之整數；

Z 為

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

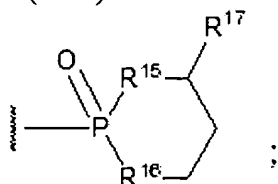
- (4)-C(O)NHR⁹、
- (5)-NHC(O)R¹¹、
- (6)-NH₂SO₂R⁸、
- (7)-SO₂NHR⁹、
- (8)-SO₂NHC(O)R⁸、
- (9)-SO₂NHCOOR⁸、
- (10)-SO₂NHCONR⁹R¹⁰、
- (11)-C(O)NH₂SO₂R⁸、
- (12)-NHC(O)NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(O)(OH)₂、
- (14)-P(O)H(OH)、
- (15)-P(O)(R¹¹)₂、
- (16)-P(O)(OR¹¹)₂、
- (17)-P(O)(OH)(R¹¹)、
- (18)-P(O)(OH)(OR¹¹)、
- (19)-P(O)(R¹¹)(OR¹¹)、
- (20)-P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
- (22)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂、
- (23)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
- (24)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)、
- (25)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸)、
- (26)-P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂、
- (27)-P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)、
- (28)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)、

(29)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂、

(30)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)、

(31)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)₂、或

(32)



R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹為經取代或未經取代之烷基；

R¹²為經取代或未經取代之芳基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹⁵及R¹⁶各自獨立為-O-或-NH-；

R¹⁷為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R⁵為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺

鹽基、經取代或未經取代之胺甲鹽基或者經取代或未經取代之胺基；

p 為 0~2 之整數)。

[10B]如上述[1B]~[6B]之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之烷基。

[11B]如上述[10B]記載之醫藥組成物，其中

Y 為式： $-(CR^{18}R^{19})_r-Z$

(式中， R^{18} 及 R^{19} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烷基磺鹽基、經取代或未經取代之胺甲鹽基或者經取代或未經取代之胺基；

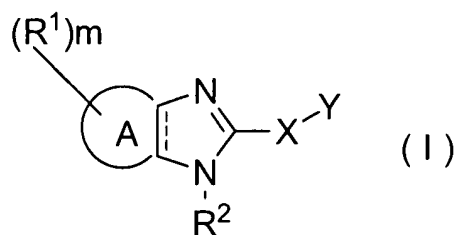
r 為 0~4 之整數。

[12B]如上述[1B]~[11B]之任一項記載之醫藥組成物，其中 m 為 1~2 之整數； R^1 之至少一者為鹵素。

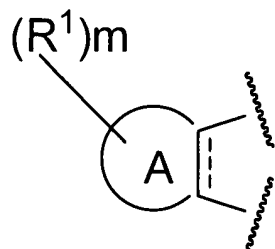
[13B]如上述[1B]~[12B]之任一項記載之醫藥組成物，其中 m 為 1~2 之整數； R^1 之至少一者為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

[14B]如上述[1B]~[13B]之任一項記載之醫藥組成物，其中 R^2 為氫。

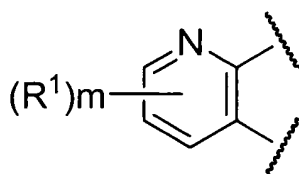
[15B]一種式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(I)如下：



(式中，



所示之部分為：



虛線表示鍵結之存在或不存在；

R^1 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基

硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

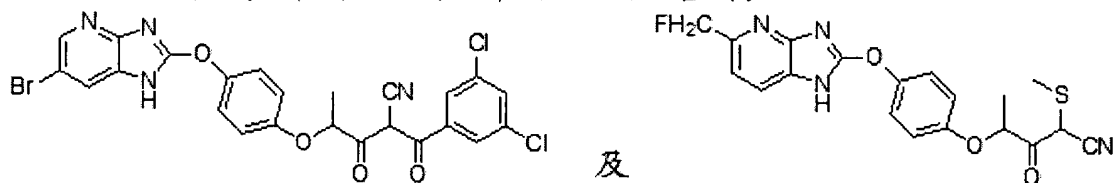
m 為 0~3 之整數；

R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為 -O-；

Y 為經取代或未經取代之芳基；

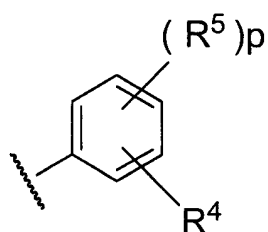
限制條件為排除以下所示之化合物：



)。

[16B] 如上述 [15B] 記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中

Y 為



(式中，

R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 及 R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之

烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為 0~4 之整數；

Z 為

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

(4)-C(O)NHR⁹、

(5)-NHC(O)R¹¹、

(6)-NHSO₂R⁸、

(7)-SO₂NHR⁹、

(8)-SO₂NHC(O)R⁸、

(9)-SO₂NHCOOR⁸、

(10)-SO₂NHCONR⁹R¹⁰、

(11)-C(O)NHSO₂R⁸、

(12)-NHC(O)NR⁹R¹⁰、

(13)-P(O)(OH)₂、

(14)-P(O)H(OH)、

(15)-P(O)(R¹¹)₂、

(16)-P(O)(OR¹¹)₂、

(17)-P(O)(OH)(R¹¹)、

(18)-P(O)(OH)(OR¹¹)、

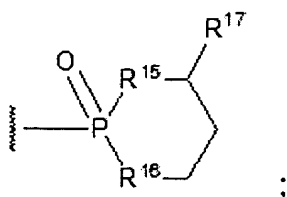
(19)-P(O)(R¹¹)(OR¹¹)、

(20)-P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、

(21)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、

(22)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂、

- (23)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
 (24)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)、
 (25)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸)、
 (26)-P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂、
 (27)-P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)、
 (28)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)、
 (29)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂、
 (30)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)、
 (31)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)₂、或
 (32)



R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹為經取代或未經取代之烷基；

R¹²為經取代或未經取代之芳基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹⁵及R¹⁶各自獨立為-O-或-NH-；

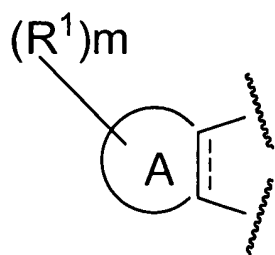
R¹⁷為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經

取代之雜芳基；

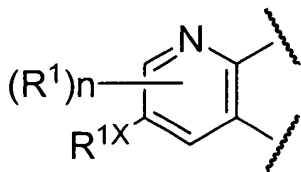
R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或經取代或未經取代之胺基；

p為0~2之整數)。

[17B]如上述[15B]或[16B]記載之化合物，其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中



所示之部分為：



(式中， R^1 如同在上述[15B]中之意義；n為0~2之整數； R^{1X} 為鹵素)。

[18B]如上述[15B]~[17B]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

[19B]一種醫藥組成物，其含有如上述[15B]~[18B]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

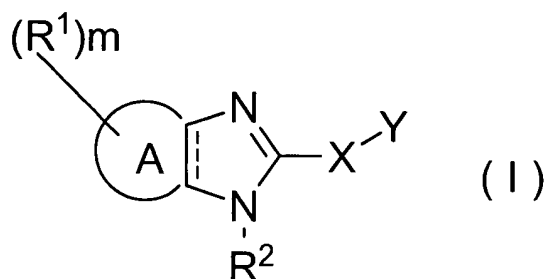
[20B]如上述[19B]記載之醫藥組成物，其具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用。

[21B]如上述[1B]~[14B]或[20B]之任一項記載之醫藥組成物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[22B]一種糖尿病之預防或治療方法，其特徵為投與如上述[1B]~[18B]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

[23B]如上述[1B]~[18B]之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[1C]一種具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用之醫藥組成物，其含有式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。該式(I)如下：



(式中、

環A為芳香族雜環或非芳香族雜環；

虛線表示鍵結之存在或不存在；

R^1 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未

經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

m 為 0~7 之整數；

R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

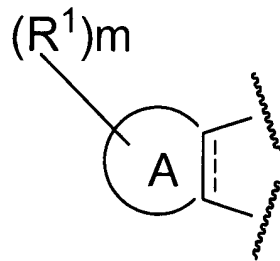
X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^3-$ 或 $-C(=O)-O-$ ；

R^3 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

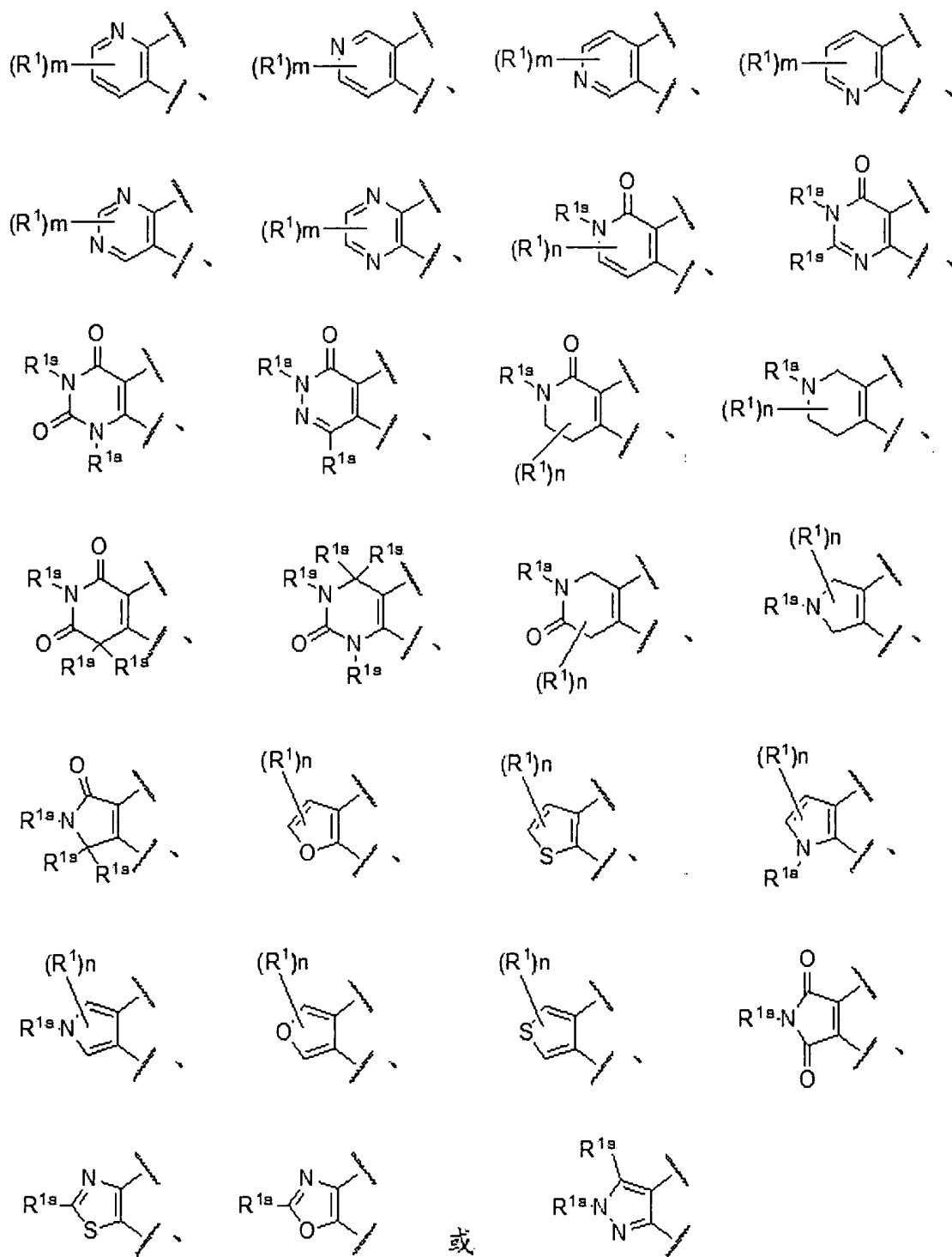
Y 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代

之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基)。

[2C]如上述[1C]記載之醫藥組成物，其中式(I)中，



所示之部分為：



(式中，

R^1 如同在上述[1C]中之意義；

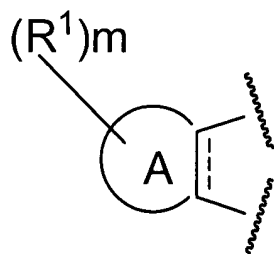
m 為0~3之整數；

R^{1a} 為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代

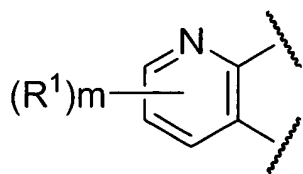
或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

n為0~6之整數)。

[3C]如上述[2C]記載之醫藥組成物，其中式(I)中，



所示之部分為：



(式中， R^1 及 m 如同在上述[2C]中之意義)。

[4C]如上述[1C]~[3C]之任一項記載之醫藥組成物，其中 X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^3-$ 。

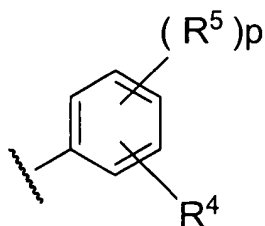
[5C]如上述[4C]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-S-$ 或 $-O-$ 。

[6C]如上述[5C]記載之醫藥組成物，其中 X 為 $-O-$ 。

[7C]如上述[1C]~[6C]之任一項記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

[8C]如上述[7C]記載之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基。

[9C]如上述[8C]記載之醫藥組成物，其中 Y 為



(式中， R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 及 R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為0~4之整數；

Z 為

(1)-COOH、

- (2)-COOR⁸、
- (3)-OH、
- (4)-C(O)NHR⁹、
- (5)-NHC(O)R¹¹、
- (6)-NH₂SO₂R⁸、
- (7)-SO₂NHR⁹、
- (8)-SO₂NHC(O)R⁸、
- (9)-SO₂NHCOOR⁸、
- (10)-SO₂NHCONR⁹R¹⁰、
- (11)-C(O)NH₂SO₂R⁸、
- (12)-NHC(O)NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(O)(OH)₂、
- (14)-P(O)H(OH)、
- (15)-P(O)(R¹¹)₂、
- (16)-P(O)(OR¹¹)₂、
- (17)-P(O)(OH)(R¹¹)、
- (18)-P(O)(OH)(OR¹¹)、
- (19)-P(O)(R¹¹)(OR¹¹)、
- (20)-P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
- (22)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂、
- (23)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、
- (24)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)、
- (25)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸)、
- (26)-P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂、

(27)-P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)、

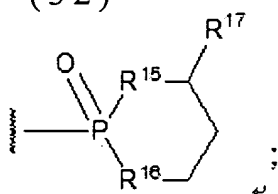
(28)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)、

(29)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂、

(30)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)、

(31)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)₂、或

(32)



R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹為經取代或未經取代之烷基；

R¹²為經取代或未經取代之芳基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或經取代或未經取代之烷基；

R¹⁵及R¹⁶各自獨立為-O-或-NH-；

R¹⁷為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R⁵為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代

或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

p為0~2之整數)。

[10C]如上述[1C]~[6C]之任一項記載之醫藥組成物，其中Y為經取代或未經取代之烷基。

[11C]如上述[10C]記載之醫藥組成物，其中Y為

式： $-(CR^{18}R^{19})_r-Z$

(式中、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

r為0~4之整數；

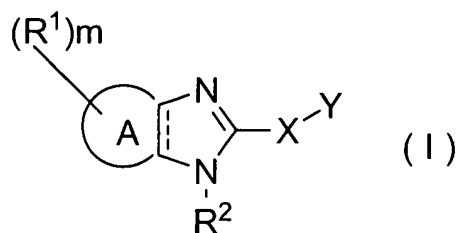
Z如同在上述[9C]中之意義)。

[12C]如上述[1C]~[11C]之任一項記載之醫藥組成物，其中m為1~2之整數； R^1 之至少一個為鹵素。

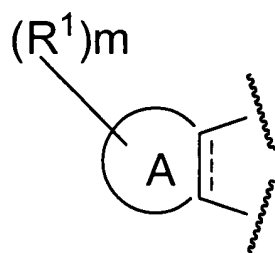
[13C]如上述[1C]~[12C]之任一項記載之醫藥組成物，其中m為1~2之整數； R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

[14C]如上述[1C]~[13C]之任一項記載之醫藥組成物，其中 R^2 為氫。

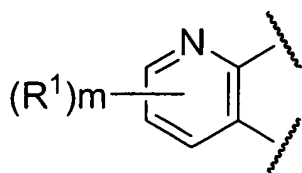
[15C]一種式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(I)如下：



(式中，



所示之部分為：



虛線表示鍵結之存在或不存在；

R¹為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之

雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

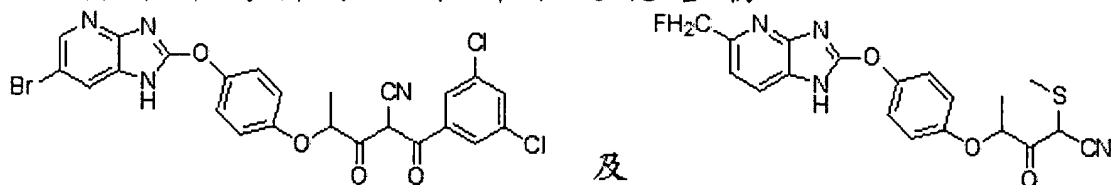
m 為 0~3 之整數；

R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為 -O-；

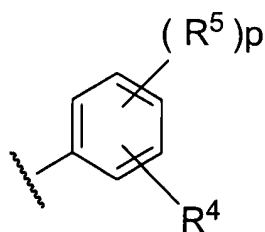
Y 為經取代或未經取代之芳基；

限制條件為排除以下所示之化合物：



)。

[16C]如上述[15C]記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中Y為



(式中，

R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 及 R^7 各自獨立、氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之胺基；

q 為 0~4 之整數；

Z 為

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

(4)-C(O)NHR⁹、

(5)-NHC(O)R¹¹、

(6)-NH₂SO₂R⁸、

(7)-SO₂NHR⁹、

(8)-SO₂NHC(O)R⁸、

(9)-SO₂NHCOOR⁸、

(10)-SO₂NHCONR⁹R¹⁰、

(11)-C(O)NH₂SO₂R⁸、

(12)-NHC(O)NR⁹R¹⁰、

(13)-P(O)(OH)₂、

(14)-P(O)H(OH)、

(15)-P(O)(R¹¹)₂、

(16)-P(O)(OR¹¹)₂、

(17)-P(O)(OH)(R¹¹)、

(18)-P(O)(OH)(OR¹¹)、

(19)-P(O)(R¹¹)(OR¹¹)、

(20)-P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、

(21)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、

(22)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂、

(23)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂、

(24)-P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)、

(25)-P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸)、

(26)-P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂、

(27)-P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)、

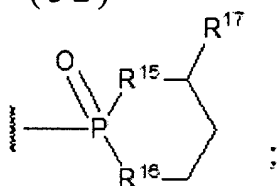
(28)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)、

(29)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂、

(30)-P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)、

(31)-P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)₂、或

(32)



R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹為經取代或未經取代之烷基；

R¹²為經取代或未經取代之芳基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹⁵及R¹⁶各自獨立為-O-或-NH-；

R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

p 為 0~2 之整數)。

[17C] 一種醫藥組成物，其含有上述 [15C] 或 [16C] 記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

[18C] 如上述 [17C] 記載之醫藥組成物，其具有腺苷單磷酸活化蛋白質激酶活化作用。

[19C] 如上述 [1C]~[14C] 或 [18C] 之任一項記載之醫藥組成物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[20C] 一種糖尿病之預防或治療方法，其特徵為投與上述 [1C]~[16C] 之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。

[21C] 如上述 [1C]~[16C] 之任一項記載之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

[發明之效果]

本發明化合物，由於具有 AMPK 活化作用，所以包含本發明化合物之醫藥組成物在做為醫藥品，尤其是第 2

型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖、高膽固醇血症及/或高血壓之治療及/或預防用醫藥上非常有用。此外，本發明化合物係具備醫藥適用性之化合物。在本文中，就醫藥適用性而言，包含代謝安定性佳、藥物代謝酵素之誘導少、對於代謝其他藥劑之藥物代謝酵素之阻害小、為經口吸收性高之化合物、廓清率(clearance)小、為了表現藥效半衰期十分長、酵素活性強、最大活化率高、蛋白質結合率低、向標的組織之移行性高、溶解性高或安全性高等點。

【實施方式】

[用於實施發明之形態]

以下說明在本說明書所使用之各用語。又，在本說明書中，各用語於單獨使用之情況、或與其他用語一起使用之情況，皆具有相同之意義。

所謂「鹵素」，可列舉氟、氯、溴及碘。

所謂「烷基」，意指碳數1~10個之直鏈狀或分枝狀之烷基，可列舉如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。以碳數1~6或1~4個之烷基為較佳，可列舉如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基。

所謂「烯基」，意指在上述「烷基」中具有1個或以上之雙鍵之碳數2~8個之直鏈狀或分枝狀之烯基，可列

舉如：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、3-甲基-2-丁烯基等。

所謂「炔基」，意指在上述「烷基」中具有1個或以上之參鍵之碳數2~8個之直鏈狀或分枝狀之炔基，可列舉如：乙炔基、丙炔基、丁炔基等。再者，其可具有雙鍵。

所謂「環烷基」，意指碳數3~15之環狀飽和烴基，可列舉如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、橋環式烴基、螺環烴基等。較佳者，可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、橋環式烴基。

所謂「橋環式烴基」，包含從2個以上環共有2個或2個以上原子之碳數5~8之脂肪族環除去1個氫所形成之基。具體而言，可列舉雙環[2.1.0]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及雙環[3.2.1]辛基、三環[2.2.1.0]庚基等。

所謂「螺環烴基」，包含從2個烴基共有1個碳原子所構成之環除去1個氫所形成之基。具體而言，可列舉螺環[3.4]辛基等。

所謂「環烯基」，意指碳數3~10之環狀不飽和脂肪族烴基，可列舉如：環丙烯基(例如，1-環丙烯基)、環丁烯基(例如，1-環丁烯基)、環戊烯基(例如，1-環戊烯-1-基、2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基)、環己烯基(例如，1-環己烯-1-基、2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基)、環庚烯基(例如，1-環庚烯基)、環辛烯基(例如，1-環辛烯基)等。較佳者為環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯

基。在環烯基中亦包含環中具有不飽和鍵結之橋環式烴基及螺環烴基。

所謂「芳基」意指單環芳香族烴基(例如：苯基)及多環芳香族烴基(例如：1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、9-菲基等)。較佳者，可列舉苯基或萘基(1-萘基、2-萘基)。

所謂「雜芳基」，意指單環芳香族雜環式基及稠合芳香族雜環式基。

所謂「單環芳香族雜環式基」意指衍生自環內具有1個以上任意地選自氧原子、硫原子及氮原子之相同或相異雜原子之5~8員芳香環，且在可取代之任意位置可具有鍵結鍵之基。

所謂「稠合芳香族雜環式基」意指環內具有1個以上任意地選自氧原子、硫原子及氮原子之相同或相異雜原子之5~8員芳香環與1~4個之5~8員芳香族碳環或其他5~8員芳香族雜環稠合，且在可取代之任意位置可具有鍵結鍵之基。

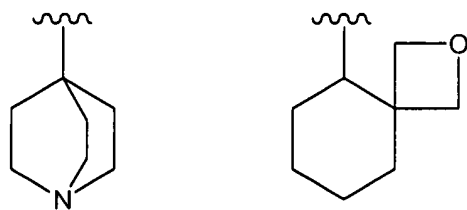
就「雜芳基」而言，可列舉如：呋喃基(例如：2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如：2-噻吩基、3-噻吩基)、吡咯基(例如：1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如：1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如：1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、三唑基(例如：1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基)、四唑基(例如：1-四唑基、2-四唑基、5-四唑基)、噁唑基(例如：2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、異噁唑基(例如：3-異噁

唑基、4-異噯唑基、5-異噯唑基)、噻唑基(例如：2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噻二唑基、異噻唑基(例如：3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)、吡啶基(例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嗒吡基(例如：3-嗒吡基、4-嗒吡基)、嘧啶基(例如：2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、呋喃甲基(例如：3-呋喃甲基)、吡呋基(例如：2-吡呋基)、噯二唑基(例如：1,3,4-噯二唑-2-基)、苯并呋喃基(例如：2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、苯并噻吩基(例如：2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、苯并咪唑基(例如：1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基)、二苯并呋喃基、苯并噯唑基、苯并噻唑基、喹啉基(quinoxaliny)(例如：2-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基)、吡啉基(cinnoliny)(例如：3-吡啉基、4-吡啉基、5-吡啉基、6-吡啉基、7-吡啉基、8-吡啉基)、喹啉基(例如：2-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、喹唑基(例如：2-喹唑基、3-喹唑基、4-喹唑基、5-喹唑基、6-喹唑基、7-喹唑基、8-喹唑基)、呋呋基(phthalaziny)(例如：1-呋呋基、5-呋呋基、6-呋呋基)、異喹啉基(例如：1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基)、嘌呤基、喋啶基(pteridiny)(例如：2-喋啶基、4-喋啶基、6-喋啶基、

7-喋啶基)、呋唑基、啡啶基(phenanthridinyl)、吡啶基(例如：1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、9-吡啶基)、吡唑基(例如：1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、6-吡唑基、7-吡唑基)、異吡唑基、啡嗪基(phenaziny)(例如：1-啡嗪基、2-啡嗪基)或啡噻嗪基(phenothiaziny)(例如：1-啡噻嗪基、2-啡噻嗪基、3-啡噻嗪基、4-啡噻嗪基)等。

所謂「雜環基」意指環內具有至少一個氮原子、氧原子、或硫原子之環，或者，環烷(以5~6員為較佳)、苯環及/或環內具有至少一個氮原子、氧原子、或硫原子之環稠合於此等環而成之環且在可取代之任意位置可具有結合鍵之非芳香族雜環式基。又，「非芳香族雜環式基」，只要為非芳香族，可為飽和，也可為不飽和。以5~8員環為較佳。例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、1-咪唑啶基、2-咪唑啶基、4-咪唑啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、1-吡唑啶基、3-吡唑啶基、4-吡唑啶基、N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、2-咪唑基、3-咪唑基、N-咪唑基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,3-二氫-2H-異吡唑-5-基等。

再者，「雜環基」亦包含如下述之架橋之基、或形成螺環之基。



所謂「鹼基」意指甲鹼基、經取代或未經取代之烷基羰基、經取代或未經取代之烯基羰基、經取代或未經取代之環烷基羰基、經取代或未經取代之環烯基羰基、經取代或未經取代之芳基羰基、經取代或未經取代之雜芳基羰基、經取代或未經取代之雜環基羰基。「烷基羰基」、「烯基羰基」、「環烷基羰基」、「環烯基羰基」、「芳基羰基」、「雜芳基羰基」、「雜環基羰基」之「烷基」部分、「烯基」部分、「環烷基」部分、「環烯基」部分、「芳基」部分、「雜芳基」部分、「雜環基」部分分別意指上述「烷基」、「烯基」、「環烷基」、「環烯基」、「芳基」、「雜芳基」、「雜環基」。

「烷氧基」、「烷硫基」、「烷基磺鹼基」及「烷氧基羰基」之烷基部分意指上述「烷基」。

「芳氧基」、「芳硫基」及「芳基磺鹼基」之芳基部分意指上述「芳基」。

「雜芳基氧基」、「雜芳基硫基」及「雜芳基磺鹼基」之雜芳基部分意指上述「雜芳基」。

「環烷基氧基」、「環烷基硫基」及「環烷基磺鹼基」之環烷基部分意指上述「環烷基」。

「環烯基氧基」、「環烯基硫基」及「環烯基磺鹼基」之環烯基部分意指上述「環烯基」。

「雜環基氧基」、「雜環基硫基」及「雜環基磺醯基」之雜環基部分意指上述「雜環基」。

所謂「芳香族雜環」意指環內除了具有碳原子以外，具有1個以上任意地選自例如，氮原子、硫原子及氧原子之雜原子之芳香族環。該環包含單環或稠合環。

就「芳香族雜環」之例子而言，可列舉在從上述「雜芳基」中所定義之基衍生之環，以6員環為特佳，可列舉如：吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪等。

所謂「非芳香族雜環」意指環內除了具有碳原子以外，具有1個以上任意地選自，例如，氮原子、硫原子及氧原子之雜原子之非芳香族環。該環意指可具有飽和或部分不飽和鍵結，可與芳基或芳香族雜環稠合之5至10員環。

就「經取代烷基」、「經取代烯基」、「經取代炔基」、「經取代芳基」、「經取代雜芳基」、「經取代環烷基」、「經取代環烯基」、「經取代雜環基」、「經取代烷氧基」、「經取代芳氧基」、「經取代雜芳基氧基」、「經取代環烷基氧基」、「經取代環烯基氧基」、「經取代雜環基氧基」、「經取代烷硫基」、「經取代芳硫基」、「經取代雜芳基硫基」、「經取代環烷基硫基」、「經取代環烯基硫基」、「經取代雜環基硫基」、「經取代烷基磺醯基」、「經取代芳基磺醯基」、「經取代雜芳基磺醯基」、「經取代環烷基磺醯基」、「經取代環烯基磺醯基」、「經取代雜環基磺醯基」、「經取代醯基」、「經取代胺甲醯基」、「經取代胺

磺醯基」、「經取代胺基」或「經取代烷氧基羰基」中之取代基而言，可選自例如下列基所組成之群之基：

鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、

經取代或未經取代之烷基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、經取代或未經取代之胺基(取代基為烷基、烷基磺醯基、醯基、烷氧基羰基)、經取代或未經取代之胺甲醯基(取代基為羥基烷基、烷氧基烷基、烷氧基)、經取代或未經取代之烷基胺甲醯基(取代基為羥基、烷基胺基。)、烷氧基胺甲醯基、經取代或未經取代之醯基胺基(取代基為羥基、氰基、烷氧基、經取代或未經取代之胺基(取代基為烷基))、烷氧基、烷基磺醯胺基、烷氧基羰基胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基；例如：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、 CF_3)、

經取代或未經取代之烯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基；例如：乙烯基)、

經取代或未經取代之炔基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基；例如：乙炔基)、

經取代或未經取代之芳基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、經取代或未經取代之烷基(取代基為羥基、烷氧基)、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、烷氧基、芳氧基、芳基烷基、胺甲醯基、醯基胺基、烷基磺醯胺基、胺基；例如：苯基、萘基)、

經取代或未經取代之環烷基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、經取代或未經取代之烷基(取代基為：鹵素、羥基、烷氧基、醯基胺基、烷基胺基、烷基羰氧基)、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、胺甲醯氧基烷基、醯基胺基、胺甲醯基、烷基磺醯胺基；例如：環丙基、環丁基)、

經取代或未經取代之環烯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、胺基、醯基胺基；例如：環丙烯基)、

經取代或未經取代之雜芳基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、經取代或未經取代之烷基(取代基為羧基)、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、烷氧基)、

經取代或未經取代之雜環基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、經取代或未經取代之烷基(取代基為羥基)、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、醯基、烷基胺基、烷氧基、醯基胺基)、

經取代或未經取代之烷氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、烷氧基、烷氧基羰基、醯基胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基胺基(取代基為烷基)、醯基；例如：甲氧基、乙氧基)、

經取代或未經取代之芳氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、

雜芳基、雜環基；例如：苯氧基）、

經取代或未經取代之環烷基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烯基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜芳基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜環基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之芳基烷基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基；例如：苄基)、

經取代或未經取代之芳基烷氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基；例如：苄氧基)、

經取代或未經取代之環烷基烷氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之矽烷氧基、

經取代或未經取代之胺基(例如：經取代或未經取代之烷基胺基(取代基為：烷氧基、雜環基、環烷基、羥基

；例如：甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基)、經取代或未經取代之醯基胺基(取代基為：羧基；例如：乙醯基胺基、苄醯基胺基)、芳基胺基、芳基烷基胺基(例如：苄胺基、三苯甲基胺基)、羥基胺基、烷氧基羰基胺基、烷基磺醯胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基胺基(取代基為苄基)、雜環基羰基胺基、芳基磺醯胺基、雜芳基磺醯胺基、經取代或未經取代之胺磺醯胺基(取代基為烷基))、

● 經取代或未經取代之胺甲醯基(取代基為：羥基、氰基、經取代或未經取代之烷基(取代基為羥基、烷氧基、烷基胺基、二甲基胺基)、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、雜環基烷基、 C_2H_4OH 、烷氧基；例如：烷基胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、苯基乙基胺甲醯基、二甲基胺基乙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、羥基乙基胺甲醯基)、烷基磺醯基胺甲醯基、雜芳基烷基胺甲醯基、經取代或未經取代之烷氧基胺甲醯基)、

● 經取代或未經取代之胺甲醯氧基(取代基為：鹵素、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基；例如：烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、雜環基羰基、甲醯基、乙醯基)；

經取代或未經取代之烷基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯

基、雜芳基、雜環基；例如：甲烷磺醯基、乙烷磺醯基）、

經取代或未經取代之芳基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烷基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烯基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜芳基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜環基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之胺磺醯基(取代基為：鹵素、經取代或未經取代之烷基(取代基為羥基)、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、醯基、 C_2H_4OH)、

經取代或未經取代之烷氧羰基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基；例如：甲氧羰基、乙氧羰基、三級丁氧羰基)、

經取代或未經取代之芳氧羰基(取代基為：鹵素、

羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烷基氧基羰基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烯基氧基羰基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜芳基氧基羰基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜環基氧基羰基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之烷氧基芳基(取代基為鹼基胺基)、

烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、

亞硝基、

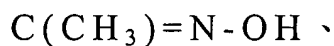
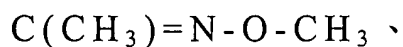
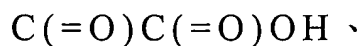
烯氧基(例如：乙烯氧基、烯丙氧基)、

醯胺基、

異氰基、異氰酸基、氰硫基(thiocyanato, NCS-)、異硫氰基(isothiocyanato, SCN-)、巰基、

烷硫基(例如：甲硫基)、

$P(=O)(OH)_2$ 、



甲醯氧基、鹵甲醯基、草醯基、硫代甲醯基、硫代羧基、二硫代羧基、硫代胺甲醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺基、胼基、脲基、甲脞基、胍基、酞醯亞胺基、側氧基等。可被1~4個此等取代基取代。

就「經取代胺甲醯基」、「經取代胺磺醯基」或「經取代胺基」之取代基而言，較佳者可列舉如：

經取代或未經取代之烷基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之烯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之芳基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜芳基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烷基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜環基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之芳基烷基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之烷氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之芳氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烷基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烯基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜芳基氧基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜環基氧基(取代基為：鹵素、

羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之烷氧基羰基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

芳氧基羰基、環烷基氧基羰基、環烯基氧基羰基、雜芳基氧基羰基、雜環基氧基羰基、

經取代或未經取代之胺磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之烷基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之芳基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜芳基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烷基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之環烯基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之雜環基磺醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

經取代或未經取代之胺甲醯基(取代基為：鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基)、

鹵素、羥基、羧基、硝基、氰基、烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、環烯基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、胺基等。

「烷基胺基」、「芳基烷基胺基」、「烷氧基羰基胺基」、「烷基磺醯胺基」、「烷基胺甲醯基」、「烷基磺醯基胺甲醯基」、「雜芳基烷基胺甲醯基」、「烷氧基胺甲醯基」、「烷基羰基」、「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「烷氧基亞胺基」、「胺甲醯氧基烷基」、「烷氧基芳基」、「烷基羰氧基」及「烷基亞磺醯基」之烷基部分意指上述「烷基」。

「烯氧基」之烯基部分意指上述「烯基」。

「芳基烷基」、「芳基烷氧基」、「芳基胺基」、「芳基烷基胺基」、「芳基磺醯胺基」、「芳基羰基」、「芳氧基羰基」、「烷氧基芳基」及「芳基亞磺醯基」之芳基部分意指上述「芳基」。

「雜芳基磺醯胺基」、「雜芳基烷基胺甲醯基」、

「雜芳基羰基」、「雜芳基氧基羰基」及「雜芳基亞磺醯基」之雜芳基部分意指上述「雜芳基」。

「環烷基亞磺醯基」及「環烷基氧基羰基」之環烷基部意指上述「環烷基」。

「環烯基氧基羰基」之環烯基部分意指上述「環烯基」。

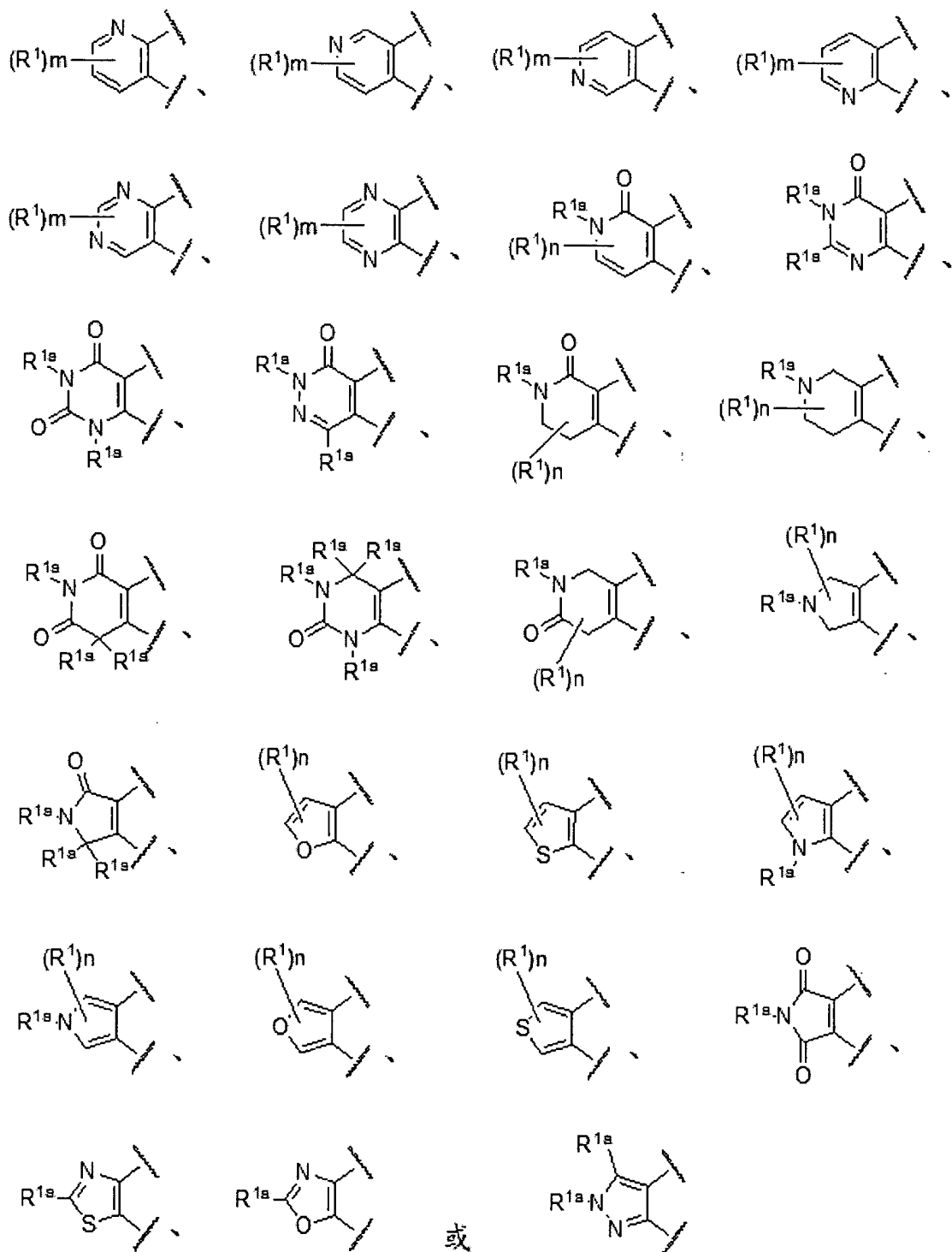
「雜環基羰基胺基」、「雜環基烷基」、「雜環基羰基」、「雜環基氧基羰基」及「雜環基亞磺醯基」之雜環基部分意指上述「雜環基」。

本發明化合物中，以下述態樣之化合物為較佳。

就環A而言，可列舉稠合於隣接之5員環之芳香族雜環或非芳香族雜環。

就式(I)中之環A而言，可列舉稠合於隣接之5員環之芳香族雜環或非芳香族雜環。環A，雖然不僅包含單環而且包含稠合環(2~3個稠合環)，不過以單環為特佳。環A在可取代之任意位置可被1~7個 R^1 取代。

就環A之較佳態樣而言，可列舉如以下之環。再者，環A在可取代之任意位置可被1~3個 R^1 取代。



(式中， R^{1a} 與上述意義相同)。

R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基

、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或經取代或未經取代之胺基。

m 為 0~7 之整數。以 0~3 之整數為較佳。以 m 為 1~2 之整數，且 R^1 之至少一個為鹵素之情況，或 m 為 1~2 之整數，且 R^1 之至少一個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基之情況為特佳。又，以 m 為 2，且一個 R^1 為鹵素，另一個 R^1 為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基為較佳。

R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基，以氫為較佳

。

X為單鍵、-S-、-O-、-NR³-、-C(=O)-、-NR³C(=O)-、-C(=O)NR³-、-NR³-SO₂-、-SO₂-NR³-或-C(=O)-O-，以單鍵、-S-或-O-為較佳。以-O-為更佳。

R³為氫或者經取代或未經取代之烷基，以氫為較佳。

Y為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

以經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基為較佳。

以經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基為更佳。

R^{1a}各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代

或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基。

n 為 0~6 之整數。以 0~2 之整數為較佳。

R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ 。

R^6 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基。

R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基。

就 R^6 而言，以各自獨立為經取代或未經取代之烷基為較佳。

就 R^7 而言，以各自獨立為經取代或未經取代之烷基為較佳。

q 為 0~4 之整數。以 0 或 1 為較佳，以 1 為更佳。

Z 為：

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

(4)-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

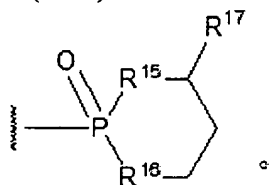
- (5)-NR⁹-C(=O)-R¹¹、
- (6)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (7)-SO₂-NR⁹R¹⁰、
- (8)-SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸、
- (9)-SO₂-NR⁹-COOR⁸、
- (10)-SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (11)-C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (12)-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(=O)(-OH)₂、
- (14)-P(=O)H(-OH)、
- (15)-P(=O)(-R¹¹)₂、
- (16)-P(=O)(-OR¹¹)₂、
- (17)-P(=O)(-OH)(-R¹¹)、
- (18)-P(=O)(-OH)(-OR¹¹)、
- (19)-P(=O)(-R¹¹)(-OR¹¹)、
- (20)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)₂、
- (22)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)₂、
- (23)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)、
- (24)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)、
- (25)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)(-O-R⁸)、
- (26)-P(=O)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)₂、
- (27)-P(=O)(-OH)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)、
- (28)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)、
- (29)-P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)₂、

(30) -P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)、

(31) -P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)₂、

(32) -NR⁹-C(=O)-O-R¹¹、或

(33)



以下列者為較佳：

(1) -COOH、

(3) -OH、

(4) -C(=O)-NR⁹R¹⁰、或、

(5) -NR⁹-C(=O)-R¹¹。

R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基。

以氫為較佳。

R¹¹為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

以經取代或未經取代之烷基為較佳。

R¹²為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代

之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基。

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基。

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為 -O- 或 -NH-。

R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基。

以經取代或未經取代之烷基為較佳。

p 為 0~2 之整數。

R^{18} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基。

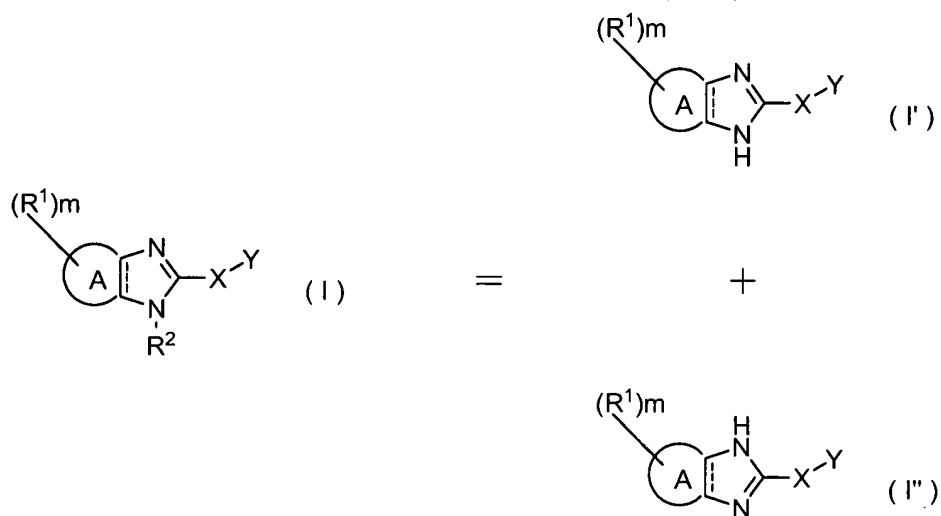
R^{19} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取

代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基。

r 為 1~4 之整數。以 1 為較佳。

R^{1X} 為鹵素。

本發明化合物之中，在 R^2 為氫之情況，式 (I) 所示之化合物為式 (I') 所示之化合物或式 (I'') 所示之化合物。



本發明之式 (I) 化合物之 1 個以上之氫、碳或其他原子可被氫、碳或其他原子之同位素置換。

例如，式 (I) 化合物包含式 (I) 化合物之全部放射性標識體。式 (I) 化合物之此等「放射性標識化」、「放射性標識體」等分別包含於本發明中，且在代謝藥物動態研究以及結合分析方面之研究及/或做為診斷工具上有用。就可納入本發明之式 (I) 化合物中之同位素之例子而言，包含分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl 之氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、及氯。本發明之放射性標識化合物可用本技術領域中周知之方法調製。例如，式 (I) 之氫標識化合物，可藉由例如使用氫之觸媒性脫鹵素化反應，將氫導入式 (I) 之特定

化合物中而調製。該方法可包含於適當觸媒如 Pd/C 之存在下、鹼之存在或非存在下，使式 (I) 化合物經鹵素適當地取代之前驅體與氬氣體反應。用於調製其他氬標識化合物之適當方法，可參照文書 *Isotopes in the Physical and Biochemical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987 年)。 ^{14}C -標識化合物可藉由使用具有 ^{14}C 碳之原料而調製。

本發明化合物之製藥上容許之鹽包含下述鹽。

就鹼性鹽而言，包含例如，鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鋁鹽等鹼土類金屬鹽；鋇鹽、鎂鹽、鋅鹽、過渡金屬鹽等金屬鹽；銨鹽；三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普魯卡因 (procaine) 鹽、葡甲胺 (meglumine) 鹽、二乙醇胺鹽或仲乙二胺鹽等脂肪族胺鹽；N,N-二苄基仲乙二胺、苄乙苄胺 (benethamine) 鹽等芳烷基胺鹽；吡啶鹽、甲基吡啶鹽、喹啉鹽、異喹啉鹽等雜環芳香族胺鹽；四甲基銨鹽、四乙基銨鹽、苄基三甲基銨鹽、苄基三乙基銨鹽、苄基三丁基銨鹽、甲基三辛基銨鹽、四丁基銨鹽等 4 級銨鹽；精胺酸鹽、離胺酸鹽等鹼性胺基酸鹽等。

就酸性鹽而言，包含例如，鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、過氯酸鹽等無機酸鹽；乙酸鹽、丙酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽等有機酸鹽；甲磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽等磺酸鹽；天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等酸性胺基酸鹽等。

。所謂溶劑合物意指本發明化合物或其製藥上容許之鹽之溶劑合物，可列舉如，醇(例如：乙醇)合物、水合物等。就水合物而言，可列舉1水合物、2水合物等。

本發明之式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物亦有形成前藥之情況，本發明亦包含此等各種前藥。前藥為具有可化學分解或代謝分解之基團之本發明化合物衍生物，且為藉由加溶劑分解或在生理條件下，於活體內可轉變成具藥學活性之本發明化合物的化合物。前藥包含：在身體內於生理條件下被酵素氧化、還原、水解等而變換成式(I)所示化合物之化合物、藉由胃酸等水解而變換成式(I)所示化合物之化合物等。選擇適當前藥衍生物之方法及製造方法被記載於，例如 Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 中。前藥有時本身具有活性。

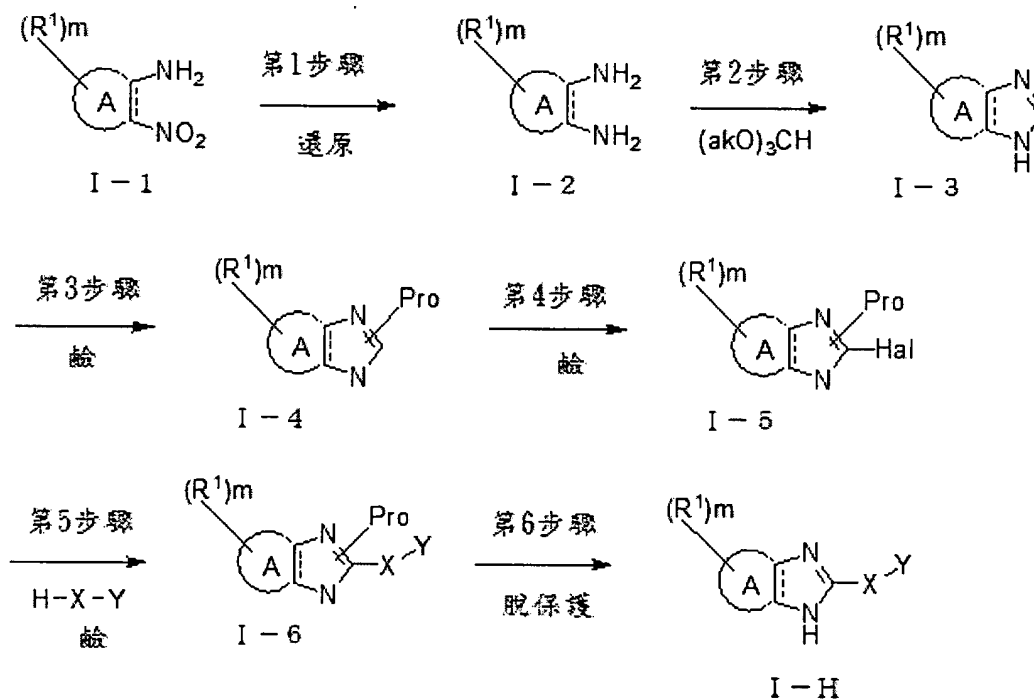
式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物具有羥基之情況，可例示如：藉由使具有羥基之化合物與適當的醯基鹵化物、適當的酸酐、適當的磺醯氯、適當的磺酸酐及混合酸酐反應或者藉由使用縮合劑使之反應而製造之如醯氧基衍生物或磺醯氧基衍生物之前藥。可列舉如： $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{t-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 CH_2FSO_3- 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ 。

用語「活化」意指本發明化合物活化AMPK之作用。

用語「製藥上容許」意指於預防上或治療上無害。

以下例示本發明化合物之一般製造法。又，萃取、精製等，只要進行通常的有機化學實驗中所進行之處理即可。

式(I-H)所示之化合物可如下述合成。



(式中，各記號與前述為相同意義；式(I-1)所示之化合物，可使用公知之化合物，亦可使用藉由通用方法從公知之化合物衍生而得之化合物；「ak」意指碳數1~3之烷基；「Hal」意指鹵素；Pro意指保護基，就Pro而言，可列舉苄基、苄醯基、SEM(三甲基矽烷基乙氧基甲基)等)。

第1步驟

為還原式(I-1)所示之化合物，製造式(I-2)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可列舉N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、芳香族烴類(例如：甲苯、苯、二甲苯等)、飽和烴類(例如：環己烷、己烷等)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、酯類(例如：乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮等)、腈類(例如：乙腈等)、醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)、水及此等之混合溶劑等。

以使用鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、酯類(例如：乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、腈類(例如：乙腈等)、醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)或水為較佳。

關於反應，可於Fe、Pd/C、Sn等存在下，於室溫~100℃反應0.5~12小時。

可使用酸，也可不使用酸。就酸而言，以鹽酸、氯化銨等為較佳。

本步驟，可使用氫化反應之已知反應條件來進行。例如，可於Pd/C存在下進行還原反應。

再者，可使用已知做為硝基之還原方法之有機化學反應來進行本步驟。

本步驟，可在適當保護A環上之取代基下進行。

第2步驟

為使式(I-2)所示之化合物與式： $(akO)_3CH$ 所示之化合物反應，製造式(I-3)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)或醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)等為較佳。

可使用酸，也可不使用酸。就酸而言，以鹽酸、 NH_3SO_3 等為較佳。

可於室溫 $\sim 150^\circ\text{C}$ 反應0.5~12小時反應。

就式： $(\text{akO})_3\text{CH}$ 所示之化合物而言，可列舉如 $(\text{MeO})_3\text{CH}$ 、 $(\text{EtO})_3\text{CH}$ 等。

第3步驟

為從式(I-3)所示之化合物製造式(I-4)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以N,N-二甲基甲醯胺、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)或腈類(例如：乙腈等)等為較佳。

就鹼而言，可列舉如：金屬氫化物(例如：氫化鈉等)、金屬氫氧化物(例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鋇等)、金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾等)、金屬醇鹽(例如：甲醇鈉、乙醇鈉、三級丁醇鉀等)、碳酸氫鈉、金屬鈉、金屬胺化物、有機胺(例如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、DBU、2,6-二甲基吡啶等)、吡啶、烷基鋰(正丁基鋰($n\text{-BuLi}$)、二級丁基鋰(sec-BuLi)、三級丁基鋰(tert-BuLi))等。

以使用金屬鈉、有機胺(例如：三乙基胺、二異丙基

乙基胺、DBU、2,6-二甲基吡啶等)或吡啶等為較佳。

可於 0~100℃ 反應 0.5~12 小時即可。

第 4 步驟

為將式 (I-4) 所示之化合物鹵化，製造式 (I-5) 所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟 1 記載之溶劑。以 N-二甲基甲醯胺、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)或腈類(例如：乙腈等)等為較佳。以使用醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)為更佳。

就鹼而言，可使用第 3 步驟記載之鹼。以例如金屬氫化物(例如：氫化鈉等)或金屬胺化物、烷基鋰(n-BuLi、sec-BuLi、tert-BuLi)等為較佳。

可於 -78~50℃ 反應 0.5~24 小時反應。

就鹵化劑而言，可使用 I₂、Br₂、NIS(N-碘琥珀醯亞胺)、NBS(N-溴琥珀醯亞胺)或 NCS(N-氯琥珀醯亞胺)。

式 (I-6) 所示之化合物之中、X 為 -S-、-O- 或 -NR³- 之化合物可如下述合成。

第 5 步驟

為使式 (I-5) 所示之化合物與式：H-X-Y 所示之化合物反應，製造式 (I-6) 所示之化合物之步驟。

在 X 為 -O- 之情況，式：H-O-Y 所示之化合物例如為酚、甲醇、乙醇等。

在 X 為 -S- 之情況，式：H-S-Y 所示之化合物例如為硫

代酚、甲硫醇、乙硫醇等。

在X為 $-\text{NR}^3-$ 之情況，式： $\text{H}-\text{NR}^3-\text{Y}$ 所示之化合物例如為苯胺、甲胺、乙胺等。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)或腈類(例如：乙腈等)等為較佳。

就鹼而言，可使用第3步驟記載之鹼。以例如金屬氫化物(例如：氫化鈉等)、金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等)、金屬胺化物、有機胺(例如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、DBU、2,6-二甲基吡啶等)、吡啶或烷基鋰($n\text{-BuLi}$ 、 sec-BuLi 、 tert-BuLi)等為較佳。

以使用金屬氫化物(例如：氫化鈉等)或金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等)為更佳。

可於 $0\sim 100^\circ\text{C}$ 反應 $0.5\sim 12$ 小時。

(Hal為溴或碘之情況)

可使用已知之烏曼(Ulmann)反應之反應條件來進行。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)或腈類(例如：乙腈等)等為較佳。

就鹼而言，可使用第3步驟記載之鹼。以例如金屬氫化物(例如：氫化鈉等)、金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等)、金屬胺化物、有機胺(例如：三乙基

胺、二異丙基乙基胺、DBU、2,6-二甲基吡啶等)、吡啶或烷基鋰(*n*-BuLi、*sec*-BuLi、*tert*-BuLi)等為較佳。

以使用金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍等)為更佳。

就觸媒而言，可使用碘化銅。

可於室溫~100℃反應0.5~12小時。

第6步驟

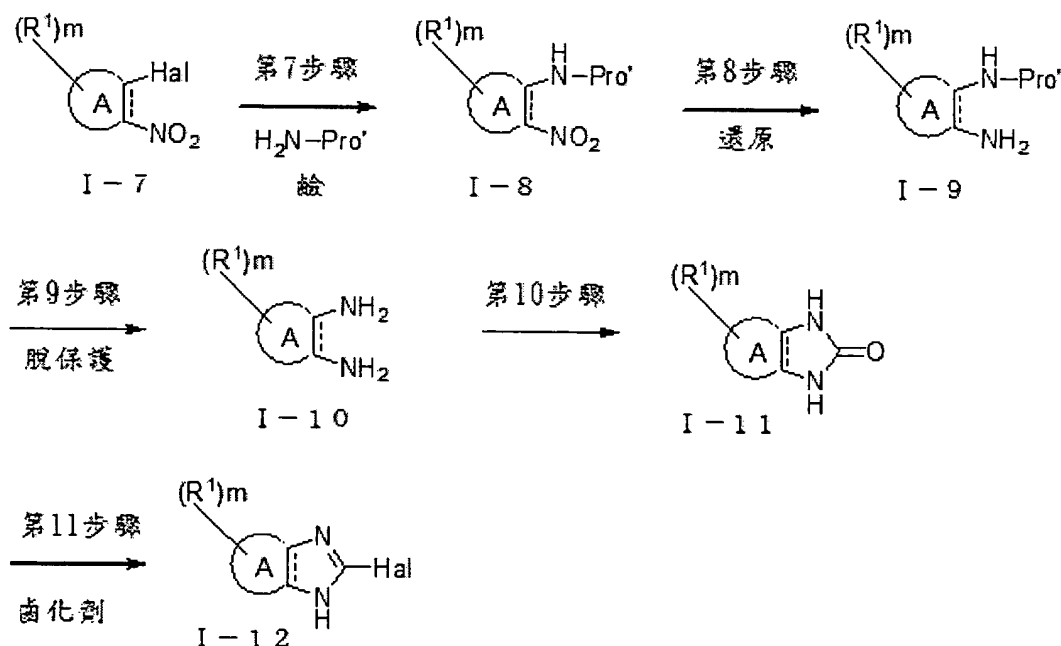
為將式(I-6)所示之化合物脫保護，製造式(I-H)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以N-二甲基甲醯胺、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、酯類(例如：乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、腈類(例如：乙腈等)或醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)等為較佳。

反應，可於鹽酸、TFA(三氟乙酸)或TBAF(四丁基銨氟化物)等存在下，於0~100℃進行0.5~24小時。

式(I)所示之化合物之中， R^2 為經取代或未經取代之烷基之化合物可藉由，例如，使用氫化鈉與烷基鹵化物之烷化反應，從式(I-H)所示之化合物合成。

式(I-12)所示之化合物可如下述合成。



(式中，各記號與前述為相同意義；式(I-7)所示之化合物，可使用公知之化合物，也可使用藉由通用方法從公知之化合物衍生而得之化合物；「Hal」意指鹵素；Pro'意指保護基；就Pro'而言，可列舉苄基等)。

第7步驟

為使式(I-7)所示之化合物與式： H_2N-Pro' 所示之化合物反應，製造式(I-8)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以N,N-二甲基甲醯胺、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)或醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)等為較佳。

就鹼而言，可使用第3步驟記載之鹼。以例如金屬氫化物(例如：氫化鈉等)、金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等)或有機胺(例如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、DBU、2,6-二甲基吡啶等)等為較佳。

可於室溫至所使用溶劑回流之溫度反應0.5~24小時

。就式：H₂N-Pro'所示之化合物而言，可列舉如苜胺等。

第8步驟

為將式(I-8)所示之化合物還原，製造式(I-9)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)或此等之混合溶劑等為較佳。

溶劑之使用量無特殊限定，只要能形成可進行反應之溶液，可使用任意量。可在如此調製之溶液中加入不均勻觸媒，於氫氣存在下進行接觸還原。

關於不均勻觸媒，可使用例如氫氧化鈀、鈀/碳觸媒、氧化鈀、鈀/碳觸媒等。

可於室溫~100℃反應0.5~24小時反應。

第9步驟

為將式(I-9)所示之化合物脫保護，製造式(I-10)所示之化合物之步驟。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、醇類(例如：甲醇、乙醇、三級丁醇等)或此等之混合溶劑等為較佳。

溶劑之使用量無特殊限定，只要能形成可進行反應之溶液，可使用任意量。可在如此調製之溶液中加入不

均勻的觸媒，於氫氣存在下進行接觸還原。

關於不均勻觸媒，可使用例如氫氧化鈀、鈀/碳觸媒、氧化鈀、鈀/碳觸媒等。

可於室溫 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ 反應0.5~24小時。

第10步驟

為使式(I-10)所示之化合物與羰基二咪唑(CDI)反應，製造式(I-11)所示之化合物之步驟。

該反應，可使用光氣、三光氣等取代羰基二咪唑(CDI)。

就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以N,N-二甲基甲醯胺、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)或腈類(例如：乙腈等)等為較佳。

於 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 反應0.5~12小時

第11步驟

為使式(I-11)所示之化合物與鹵化劑反應，製造式(I-12)所示之化合物之步驟。

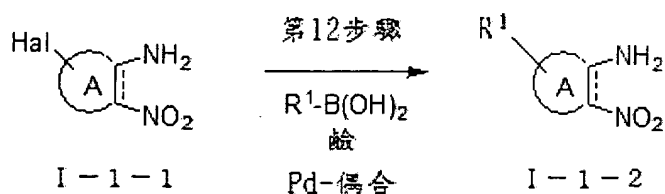
就反應溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。

就鹵化劑而言，可列舉氧氯化磷、五氯化磷、草醯氯、亞硫醯氯(thionyl chloride)、硫醯氯(sulfuryl chloride)或二氯三苯基磷烷等。以氧氯化磷、五氯化磷、草醯氯或亞硫醯氯為特佳。

可於 $0^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ 反應0.5~24小時反應。

環A之取代基 R^1 可如下述導入。取代基 R^1 之導入，可

在上述第1~第11步驟之任一步驟中進行。



(式中，各記號與前述為相同意義；關於式(I-1-1)所示之化合物，可使用公知之化合物，亦可使用藉由通用之方法從公知之化合物衍生而得之化合物；「Hal」意指鹵素)。

第12步驟

為使式(I-1-1)所示之化合物與式： $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$ 所示之化合物於鈀觸媒存在下反應，製造式(I-1-2)所示之化合物之步驟。再者，關於式： $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$ 所示之化合物，可使用硼酸酯。

就溶劑而言，可使用步驟1記載之溶劑。以使用N-二甲基甲醯胺、芳香族烴類(例如：甲苯、苯、二甲苯等)或醚類(例如：四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)為較佳。

就鹼而言，可使用第3步驟記載之鹼。以使用金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等)或有機胺(例如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、DBU、2,6-二甲基吡啶等)為較佳。

關於反應，可於鈀觸媒(例如： $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 PdCl_2 、 Pd(OAc)_2 、 Pd(dba)_2 等)及膦配位子(例如： PPh_3 、BINAP等)存在下，於所用溶劑回流之溫度下反應0.5~12小時。

使用微波進行反應之時，可於80~200℃反應5分鐘~1

小時。

就式 $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$ 所示之化合物而言，可列舉如苯基硼酸等。

本發明化合物之各種取代基，可參考下列文獻而導入：(1)Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry；(2)Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3)RODD's CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等。

本發明化合物具有優異的AMPK活化作用。因此，可用於治療或預防AMPK參與之疾病，尤其是第2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖、高膽固醇血症及/或高血壓等疾病。尤其在第2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖之治療或預防上有用。

可用於本發明之化合物可經口或非經口投與。在經口投與之情況，在本發明中可使用之化合物，可以通常之製劑，例如，錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑等固形劑；水劑；油性懸浮劑；或者糖漿劑或酏劑等液劑之任一種劑型來使用。在非經口投與之情況，在本發明中所使用之化合物，可以水性或油性懸浮注射劑、點鼻液來使用。其調製之時，可任意地使用習用之賦形劑、結合劑、潤滑劑、水性溶劑、油性溶劑、乳化劑、懸浮劑、保存劑、安定劑等。以口服劑之形式來使用為較佳。

可用於本發明之化合物之製劑，可藉由將治療有效量之可用於本發明之化合物與製藥上容許之載劑或稀釋

劑組合在一起(例如：混合)而製造。可用於本發明之化合物之製劑，可藉由使用周知且容易取得之成分以已知之方法製造。

可用於本發明之化合物之投與量雖然隨著投與方法，患者之年齡、體重、狀態及疾患之種類而異，不過通常在經口投與之情況，成人每日需要約0.05mg~3000mg，以約0.1mg~1000mg為較佳，可分次投與。又，在非經口投與之情況，成人每日投與約0.01mg~1000mg，以約0.05mg~500mg為較佳。又，在投與時可與其他治療劑併用。

本發明化合物，可與下述以增強該化合物之作用或減低該化合物之投與量等為目的之藥劑組合使用：胰島素分泌促進藥(例如，磺醯脲(SU)藥)、速效型胰島素分泌促進藥(例如，苯基苯胺衍生物藥)、葡萄糖吸收阻害藥(例如， α 葡糖苷酶(α -glucosidase)阻害藥(α GI藥))、胰島素抗性改善藥(例如，雙胍(biquanide)系藥劑(BG藥)、噻唑啉系衍生物(TZD藥))、胰島素製劑、肽基肽酶IV(peptidyl peptidase IV)(DPP-IV)阻害藥、GLP-1受體拮抗劑、第1型鈉依存性葡萄糖輸送體(SGLT1)阻害藥、第2型鈉依存性葡萄糖輸送體(SGLT2)阻害藥等(以下，簡稱為併用藥劑)。此時，本發明化合物與併用藥劑之投與時期沒有限定，對於投與此等化合物之對象，可同時投與，也可相差幾小時投與。再者，本發明化合物及併用藥劑，可以2種各含活性成分之製劑投與，也可以包含二者之活性成分之單一製劑投與。

併用藥劑之投與量，可以臨床上所用之用量為基準而適當的選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之配合比，可隨著投與對象、投與途徑、對象疾病、症狀、組合等而適當的選擇。例如，投與對象為人類之情況，相對於本發明化合物1重量份，可使用0.01~100重量份之併用藥劑。

以下展示實施例，其進一步地詳細說明本發明，此等非用於限定本發明。

● 展示本發明化合物及其中間體之NMR光譜數據。在各實施例中所得之NMR分析係於300MHz或400MHz進行，使用CDCl₃或二甲基亞砜(d6-DMSO)進行測定。

LC/MS於以下之條件測定。

(方法A)

管柱：ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7μm，i.d. 2.1×50mm) (Waters)

流速：0.8mL/分鐘

● UV檢測波長：254nm

移動相：[A]係含0.1%甲酸之水溶液，[B]係含0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：進行10%-100%溶劑[B]之線性梯度溶析3.5分鐘，維持100%溶劑[B]0.5分鐘。

(方法B)

管柱：Shim-Pack XR-ODS (2.2μm，i.d.50×3.0mm) (Shimadzu)

流速：1.6mL/分鐘

UV檢測波長：254nm

移動相：[A]係含0.1%甲酸之水溶液，[B]係含0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：進行10%-100%溶劑[B]之線性梯度溶析3分鐘，維持100%溶劑[B]1分鐘。

又，實施例中之各用語之意義如下。

SEMCl：三甲矽烷基乙氧基甲基氯

THF：四氫呋喃

LiHMDS：雙(三甲矽烷基)胺化鋰

PdCl₂(PPh₃)₂：二氯雙三苯基膦鈀

Pd₂(dba)₃：參(二亞苄基丙酮)二鈀

RuPhos：2-二環己基磷-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯

DMF：二甲基甲醯胺

TBAF：氟化四丁基銨

TBS：三級丁基二甲基矽烷基

TFA：三氟乙酸

NaHMDS：雙(三甲矽烷基)胺化鈉

DPPA：胺基磷酸二苯酯

DIPEA：二異丙基乙基胺

TMSCH₂CH₂OH：2-三甲基矽烷基乙醇

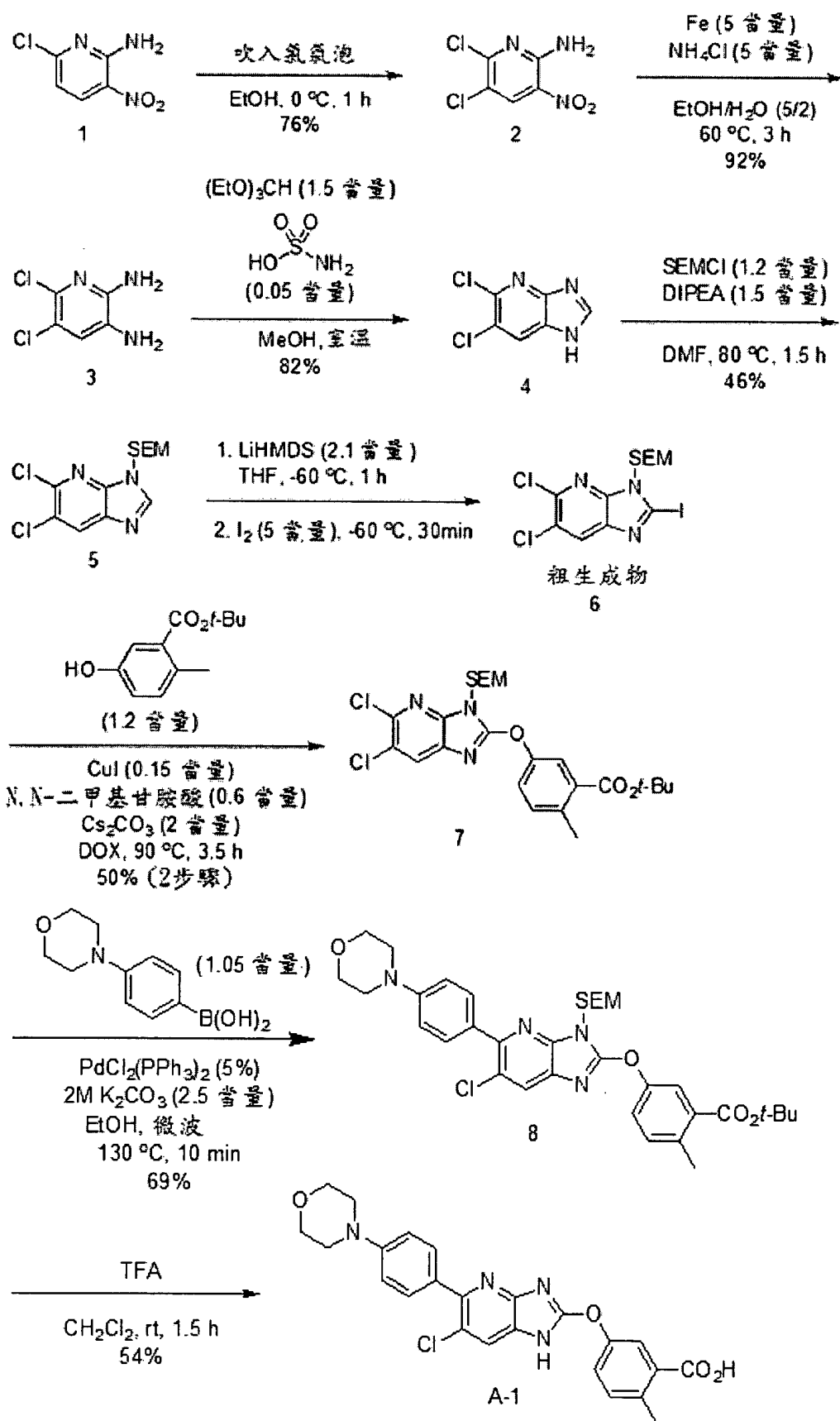
DCM：二氯甲烷

ACCl：乙醯氯

DOX：1,4-二噁烷

CDI：羰基二咪唑

[實施例1]



在攪拌 6-氯 3-硝基吡啶-2-胺 1 (20g, 115 mmol) 之無

水乙醇(970 ml)懸浮液下，於0℃經1小時吹入氯氣。之後，在攪拌反應液下，於室溫經1小時吹入氯氣後，於0℃攪拌30分鐘。藉由濾取反應懸浮液，並用二異丙基醚洗淨，得到固體。將所得到之濾液之溶劑於減壓下餾去，濾取析出的固體，之後，藉由用二異丙基醚洗淨，然後得到固體。藉由將上述2個濾取的固體合併，得到呈黃色固體之化合物2(18.1 g, 76%)。

化合物2； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.33 (brs, 2H), 8.59 (s, 1H)。

在化合物2(36.2g, 174 mmol)之乙醇 (775 ml)、水 (310 ml)溶液中加入鐵(48.6g, 870 mmol)及氯化銨(46.5g, 870 mmol)，並於60℃攪拌3小時。反應懸浮液經矽藻土過濾，用乙醇洗淨，並於減壓下餾去濾液之乙醇。加入乙酸乙酯並萃取後，將有機層用水、飽和食鹽水洗淨，並用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑後，在殘餘物中加入己烷，濾取，並用己烷洗淨，得到呈茶色固體之化合物3 (28.46g, 92%)。

化合物3； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.10 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 6.82 (s, 1H)。

在化合物3(28.1 g, 158 mmol)之甲醇(840 ml)溶液中依次加入胺基磺酸(765 mg, 7.88 mmol)、原甲酸三乙酯(39.3 ml, 236 mmol)，於室溫攪拌7.5小時。過濾反應懸浮液，用甲醇洗淨，於減壓下餾去濾液之溶劑。藉由在殘餘物中加入己烷，濾取，用己烷洗淨，得到呈灰色固體之化合物4 (24.3 g, 82%)。

化合物 4； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)。

在化合物 4(15g, 80 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺 (150 ml)溶液中依次加入二異丙基乙基胺 (20.9 ml, 120 mmol)、 SEMCl (17.0 ml, 96 mmol)，於 80°C 攪拌 2 小時。在反應溶液中加入水及乙酸乙酯並萃取後、將有機層用水、飽和食鹽水洗淨並用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑，藉由用矽膠管柱層析法精製殘餘物，得到化合物 5(11.6 g, 46%)。

化合物 5； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.00 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 5.71 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。

在化合物 5(6.5 g, 20.4 mmol)之無水 THF (65 ml)溶液中，於氮氣流下，於 -60°C 經 20 分鐘滴入 LiHMDS 之 THF 溶液 (1 M, 42.8 ml, 42.8 mmol)。之後，於 -60°C 攪拌 30 分鐘後，加入碘 (25.9g, 102 mmol)，並於 -60°C 攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用 10% 硫代硫酸鈉水溶液、水、及飽和食鹽水洗淨並用硫酸鎂乾燥。藉由於減壓下餾去溶劑，得到化合物 6，其為呈茶色固體之粗生成物。

化合物 6； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.00 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 5.61 (s, 2H), 8.57 (s, 1H)。

於上述所得到之化合物 6 之粗生成物之 1, 4-二噁烷 (90 ml) 溶液中依序加入 5-羥基-2-甲基苯酸三級丁酯

(4.67 g, 22.4 mmol)、碘化酮(I) (582 mg, 3.1 mmol)、2-二甲基胺基乙酸(1.26 g, 12.2 mmol)、碳酸銨(13.3 g, 40.8 mmol)，並於90 °C攪拌3.5小時。在反應懸浮液中加入水及乙酸乙酯並萃取後、將有機層用水、飽和食鹽水洗淨、用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑、藉由矽膠管柱層析法精製殘餘物，得到呈白色固體之化合物7(5.33 g, 50%, 2步驟)。

化合物7；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 3.79 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H)。

在化合物7(300 mg, 0.57 mmol)之乙醇(3 ml)溶液中，加入4-咪啉基苯硼酸(130 mg, 0.63 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (20.1 mg, 0.029 mmol)、碳酸鉀水溶液 (2 M, 0.72 ml, 1.43 mmol)，微波照射下，於130°C攪拌10分鐘。在反應懸浮液中加入水及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑，用矽膠管柱層析法精製殘餘物，得到呈黃色固體之化合物8(258 mg, 69%)。

化合物8；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 1.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.81-3.88 (m, 6H), 5.69 (s, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz,

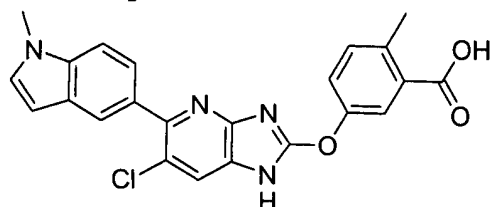
1H), 8.13 (s, 1H)。

在化合物 8(250 mg, 0.38 mmol)之二氯甲烷 (1.3 ml) 溶液中，加入三氟乙酸(1.3 ml)，並於室溫攪拌 1.5 小時。於減壓下餾去溶劑後，藉由在殘餘物中加入 2N 氫氧化鈉水溶液而調成 pH10。將水層用乙酸乙酯洗淨後，藉由在水層中加入 2N 鹽酸調成 pH 4，濾取析出的固體，用水、乙酸乙酯依次洗淨，得到呈白色固體之化合物 A-1(97 mg, 54 %)。

化合物 A-1; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 13.2 (brs, 2H)。

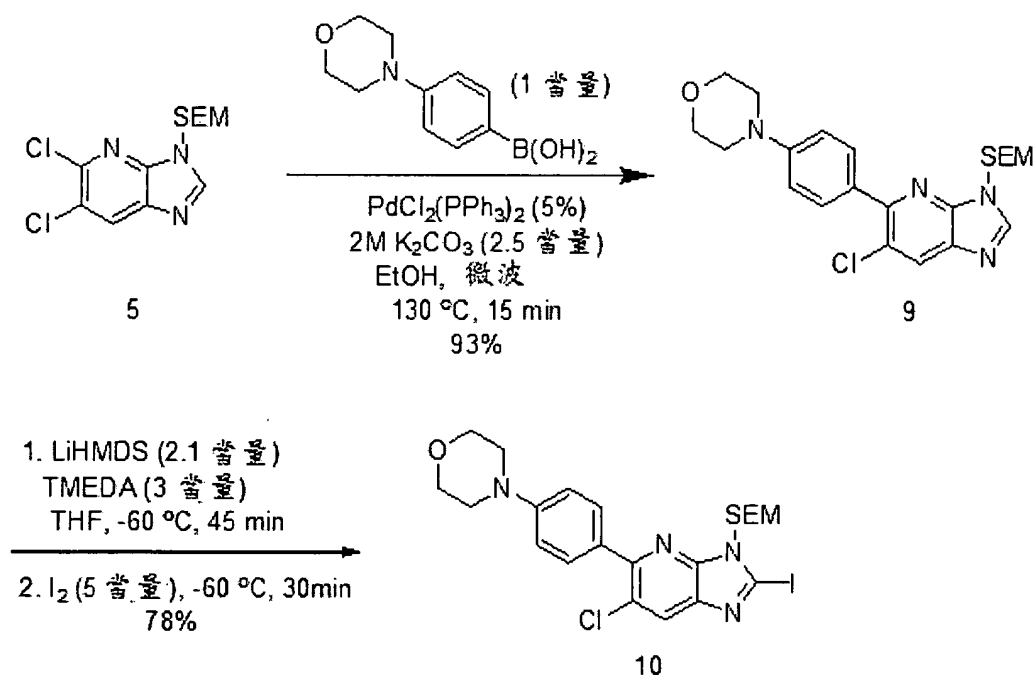
同樣地合成以下所示之化合物。

[實施例 2]



化合物 A-2; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.96 (s, 1H).

[實施例 3]



在化合物 5 (4.23 g, 13.29 mmol) 之乙醇 (43 ml) 溶液中，加入 4-咪啉基苯硼酸 (2.75 g, 13.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (467 mg, 0.67 mmol)、碳酸鉀水溶液 (2 M, 16.6 ml, 33.23 mmol)，微波照射下，於 130°C 攪拌 15 分鐘。在反應懸浮液中加入水及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑，將殘餘物用矽膠管柱層析法精製，得到呈黃色固體之化合物 9 (5.51 g, 93%)。

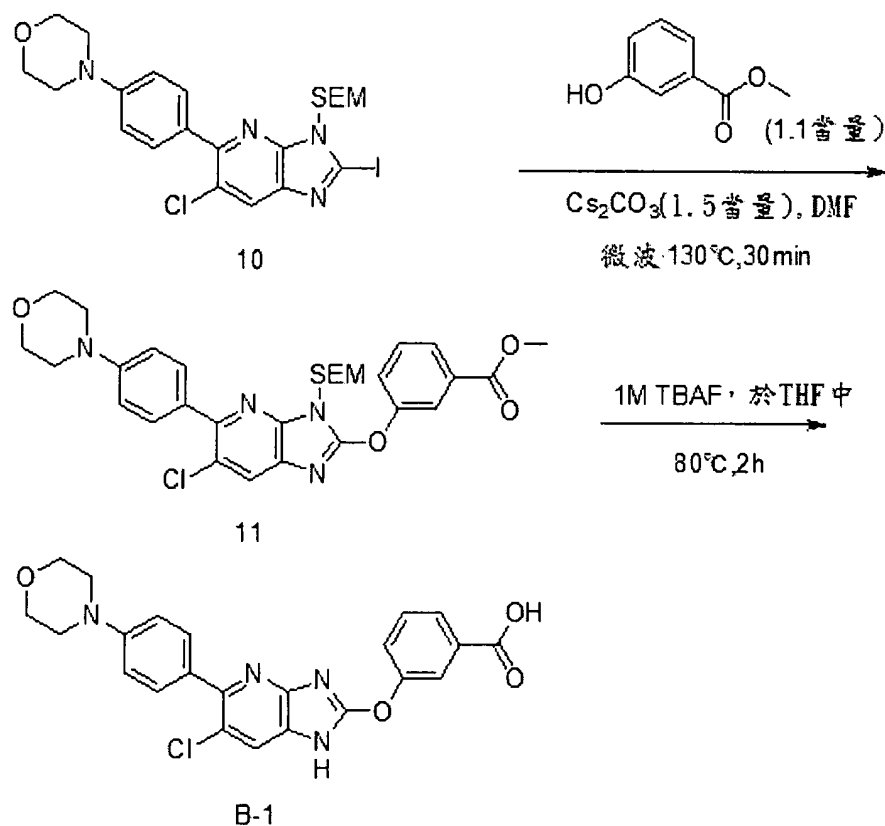
化合物 9； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.00 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 5.75 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

在化合物 9 (4.7 g, 10.56 mmol) 之無水 THF (47 ml) 溶液中，加入 TMEDA (4.8 ml, 31.70 mmol)，在氮氣流下，於 -60°C 經 15 分鐘滴入 LiHMDS 之 THF 溶液 (1 M, 22.2

ml, 22.2 mmol)。其後於 -60°C 攪拌 45 分鐘後，加入碘 (13.4 g, 52.8 mmol)，於 -60°C 攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用 10% 硫代硫酸鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨並用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑，將殘餘物用矽膠管柱層析法精製。於減壓下餾去溶劑，在殘餘物中加入己烷，濾取，用己烷洗淨，藉此得到呈黃色固體之化合物 10 (4.69 g, 78%)。

化合物 10； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.00 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 5.68 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.40 (s, 1H)。

[實施例 4]



在化合物 10 (25.0 mg, 0.044 mmol) 之無水 DMF (0.5 ml) 溶液中，加入碳酸銫 (21.4 mg, 0.066 mmol)、3-羥基苯酸甲酯 (7.33 mg, 0.048 mmol)，微波照射下，於 130℃ 攪拌 30 分鐘。在反應懸浮液中加入水及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用水、飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥。藉由於減壓下餾去溶劑，得到呈無色油之化合物 11。在未精製下，進行接下來之反應。

在上述化合物 11 中，加入 1M TBAF 溶於 THF 之溶液 (0.439 ml, 0.439 mmol)，於氮氣流下，於 80℃ 攪拌 2 小時。在反應液中加入飽和 KHSO₄ 水溶液及乙酸乙酯並萃取後，用水及飽和食鹽水洗淨有機層並經硫酸鈉乾燥。於減壓下餾去溶劑，藉由用逆相分取液體層析 (含有 10mM 碳酸銨之水溶液 / 乙腈；梯度 15-35%，10 分鐘) 精製

殘餘物，而得到呈白色固體之化合物 B-1 (3.3 mg, 0.007 mmol, 17%)。

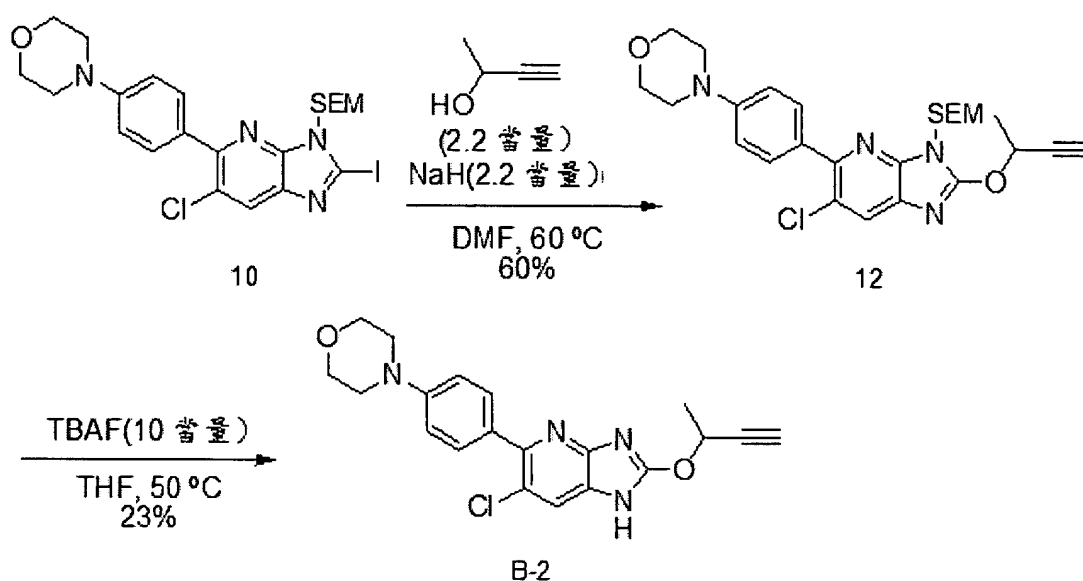
化合物 B-1；

MS (ESI) $m/z = 450.9$ ($M+H$)⁺.

LC/MS 滯留時間 = 1.74 分鐘。

方法 B

[實施例 5]



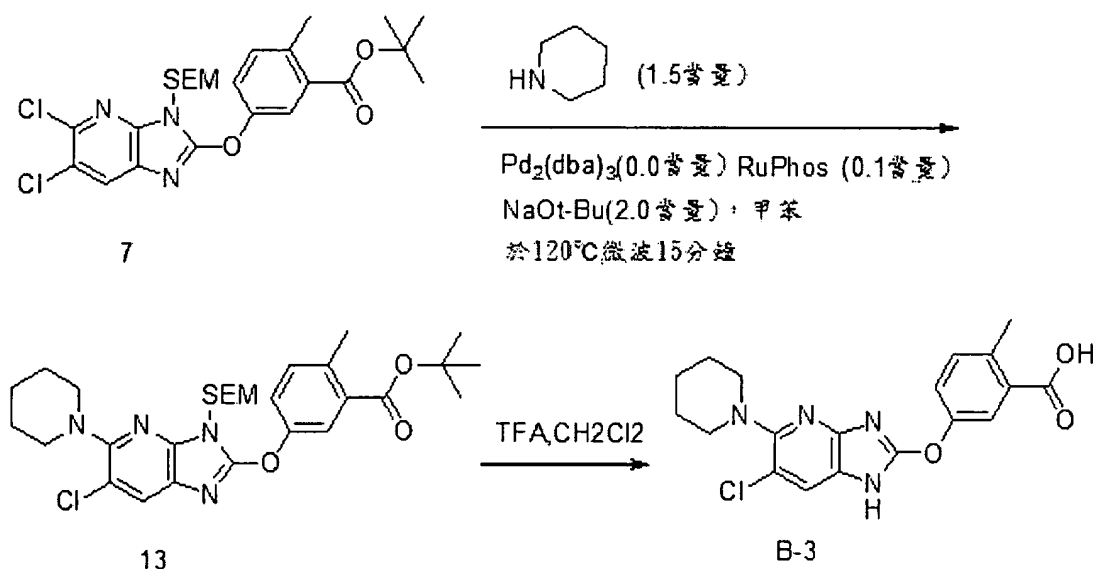
在氫化鈉 (60wt%, 15.4 mg, 0.39 mmol) 之 N, N-二甲基甲醯胺 (150 ml) 懸浮液中，於氮氣流下，於 0 °C 加入 3-丁炔-2-醇 (30 μL, 0.39 mmol)，於室溫攪拌 5 分鐘。之後於室溫加入化合物 10 (100 mg, 0.18 mmol)，並於室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用飽和食鹽水洗淨並用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑，用矽膠管柱層析法精製殘餘物，得到呈黃色油狀物之化合物 12 (54 mg, 60%)。

於室溫，在化合物 12 (52 mg, 0.10 mmol) 中加入氟化四丁基銨之 THF 溶液 (1M, 1 ml, 1.0 mmol)，於 50 °C 攪拌

6小時攪拌。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液及氯仿並萃取後，用硫酸鎂乾燥有機層。於減壓下餾去溶劑，用矽膠管柱層析法精製殘餘物，得到呈黃色固體之化合物 B-2 (9 mg, 23%)。

化合物 B-2； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (m, 4H), 5.78 (qd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 12.8 (s, 1H)。

[實施例 6]



在化合物 7 (15.0 mg, 0.029 mmol) 之無水甲苯 (0.5 ml) 溶液中，加入哌啶 (0.0042 ml, 0.043 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.3 mg, 0.0014 mmol), RuPhOs (1.3 mg, 0.0028 mmol), NaOtBu (5.5 mg, 0.057 mmol)，微波照射下，於120°C攪拌15分鐘。在反應懸浮液中加入水及乙酸乙酯並萃取後，將有機層用水、飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥。藉由於減壓下餾去溶劑，得到呈無色油之化合物 13

。在未精製下進行接下來之反應。

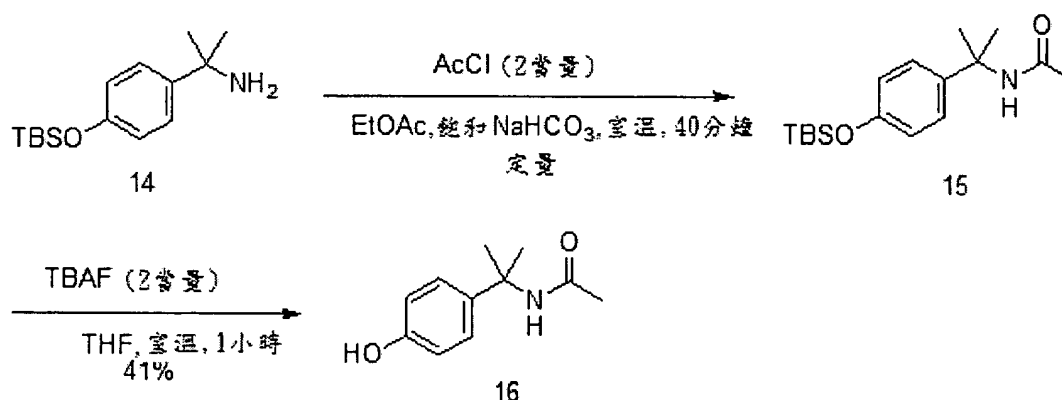
在上述化合物 13 之二氯甲烷 (0.500 ml) 溶液中，加入 TFA (0.500 ml, 6.49 mmol)，於氮氣流下，於室溫攪拌 1 小時。將反應液於減壓下濃縮，藉由用逆相分取液體層析 (含 10 mM 碳酸銨之水溶液 / 乙腈；梯度 20-40%，10 分鐘) 精製殘餘物，得到呈白色固體之化合物 B-3 (2.0 mg, 0.005 mmol, 18%)；

MS (ESI) $m/z = 386.9$ ($M+H$)⁺.

LC/MS 滯留時間 = 2.04 分鐘.

方法 B

[實施例 7]



化合物 14 係記載於 J. Med. Chem. 1996, 39, 2795-2811 之化合物 52。

於化合物 14 (9 g, 33.9 mmol) 之乙酸乙酯 (180 ml) 溶液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (180 ml)，在激烈攪拌下，滴入乙醯氯 (4.84 ml, 67.8 mmol)，於室溫攪拌 40 分鐘。

將反應液分液後，藉由用硫酸鎂乾燥，並於減壓下餾去溶劑，得到呈淡黃色油之化合物 15 (11.7 g, 定量)。

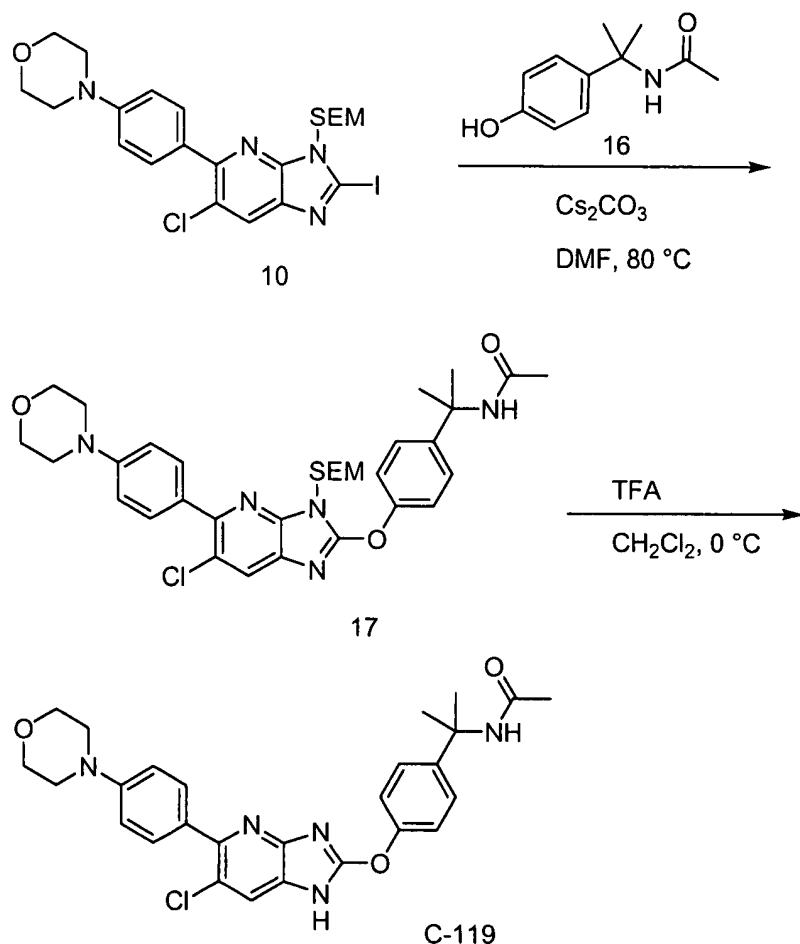
化合物 15；¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.19 (6H, s), 0.98

(9H, s), 1.69 (6H, s), 1.95 (3H, s), 5.62 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 7.25 (3H, d, $J = 5.58$ Hz).

於化合物 15 (9.26 g, 30.1 mmol) 之 THF (90 ml) 溶液中加入氟化四丁基銨 (15.75 g, 60.2 mmol)，於室溫攪拌 1 小時。在反應液中加入 1M HCl 及乙酸乙酯並萃取，將水層用 200ml 之乙酸乙酯萃取 1 次，再用 100ml 萃取 2 次。將有機層用硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑。藉由在得到之固體中加入己烷，濾取，用己烷洗淨，得到呈白色固體之化合物 16 (3.92 g, 41%)。

化合物 16； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (6H, s), 1.79 (3H, s), 6.65 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 9.13 (1H, s).

[實施例 8]



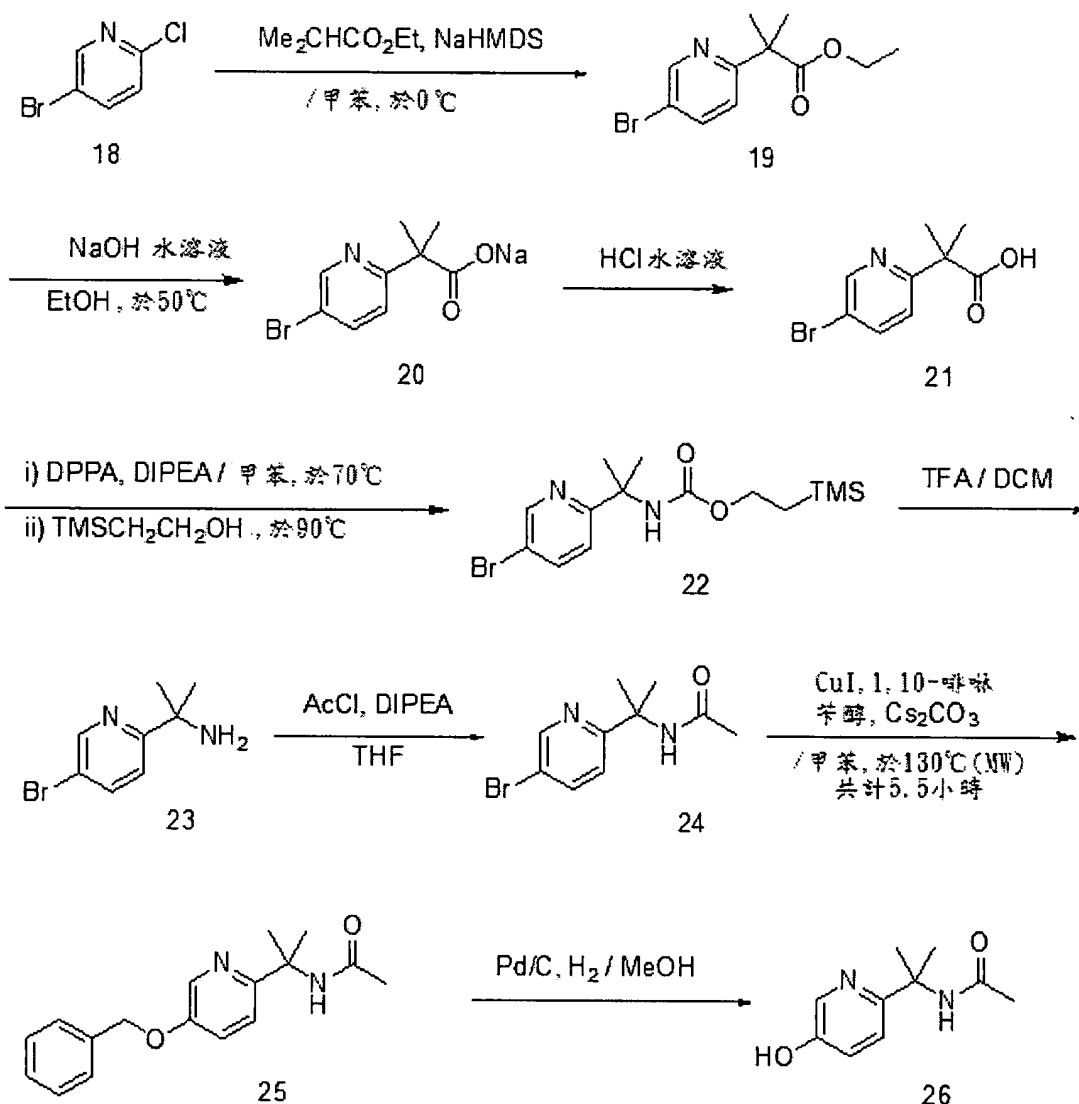
在化合物 10 (1g, 1.75 mmol) 之 N, N-二甲基甲醯胺 (100ml) 溶液中加入碳酸鉀 (0.856g, 2.63mmol) 及化合物 16 (0.406g, 2.10mmol), 於室溫攪拌 1 小時。在反應液中加入水、乙酸乙酯, 進行分液、萃取。將有機層用無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。藉由將殘餘物用矽膠管柱層析法精製, 得到化合物 17 (1.10g, 99%)。

化合物 17; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : -0.09 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.64 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

在化合物 17(1g, 1.75 mmol)之二氯甲烷(5ml)溶液中加入三氟乙酸(5ml, 54.9mmol), 於室溫攪拌1小時。將反應液加至飽和碳酸氫鈉水溶液中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用無水硫酸鎂乾燥後, 減壓濃縮。藉由將殘餘物用乙酸乙酯/己烷洗淨, 得到化合物 C-119(0.78g, 89%)。

化合物 C-119; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).

[實施例 9]



在異丁酸乙酯 (3.86ml, 28.6mmol) 之甲苯 (50 ml) 溶液中，於冰冷下滴入 1.9M NaHMDS 甲苯溶液 (27.3ml, 52.0 mmol) 並攪拌 15 分鐘後，以粉末態加入化合物 18 (5g, 26.0mmol)，並於 0°C 再攪拌 5 小時。用飽和氯化銨水溶液停止反應後，用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨並用硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑後，藉由將殘餘物用矽膠管柱層析法 (己烷/EtOAc = 10:1) 精製 2 次，得到呈黃色油之化合物 19 (6.18 g, 87%)。

化合物 19； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 4.14 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J =$

8.11 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.11, 2.03$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

在化合物 19 (2.09 g, 7.68 mmol) 之乙醇 (20 ml) 溶液中加入 2N NaOH 水溶液 (4.22 ml, 8.45 mmol)，並於 50°C 攪拌 3 小時。於減壓下餾去溶劑，在殘餘物中加入氯仿 20 ml 使之懸浮並濾取，得到呈白色固體之化合物 20 (1.81 g, 89%)。

將所得到之 Na 鹽 20 (1.81 g, 6.80 mmol) 溶於 15 ml 蒸餾水後，於冰冷下滴入 2N HCl 水溶液 (3.4 ml, 6.80 mmol) 並於室溫攪拌 10 分鐘。藉由濾取生成之固體，用冰水洗淨 3 次得到化合物 21 (1.5 g, 90%)。

化合物 21; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (s, 6H), 7.37 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.62, 2.53$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H).

在化合物 21 (1.49 g, 6.10 mmol) 之甲苯 (15 ml) 溶液中，於室溫依次加入 DPPA (1.44 ml, 6.71 mmol)、DIPEA (2.35 ml, 13.43 mmol) 並攪拌 20 分鐘後，升溫至 70°C，然後攪拌 1.5 小時。於室溫放冷後加入 2-三甲基矽烷基乙醇 (8.75 ml, 61 mmol) 並於 110°C 攪拌 10 小時。於室溫放冷後，加入 20 ml 蒸餾水，用乙酸乙酯萃取並用飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。將濃縮殘餘物用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 1:4) 精製，得到呈無色油之化合物 22 (1.44 g, 66%)。

化合物 22; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 4.10 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H),

6.02 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.62$, 2.53 Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H).

在化合物 22(600 mg, 1.67 mmol)之 DCM(3ml)溶液中加入 TFA(3 ml, 38.9 mmol)並於室溫攪拌 1 小時。藉由甲苯共沸餾去 TFA 後，將殘餘物用蒸餾水稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液中和。將其用氯仿萃取 3 次後，經硫酸鈉乾燥，於減壓下餾去溶劑。將該濃縮殘餘物溶解於 THF(3ml)，於冰冷下依次加入 DIPEA(0.437ml, 2.51mmol)、AcCl(0.125ml, 1.75mmol)並於 0℃ 攪拌 1 小時。在反應液中加入蒸餾水及乙酸乙酯並萃取，用飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 10:1)精製濃縮殘餘物，得到呈白色固體之化合物 24(385mg, 90%)。

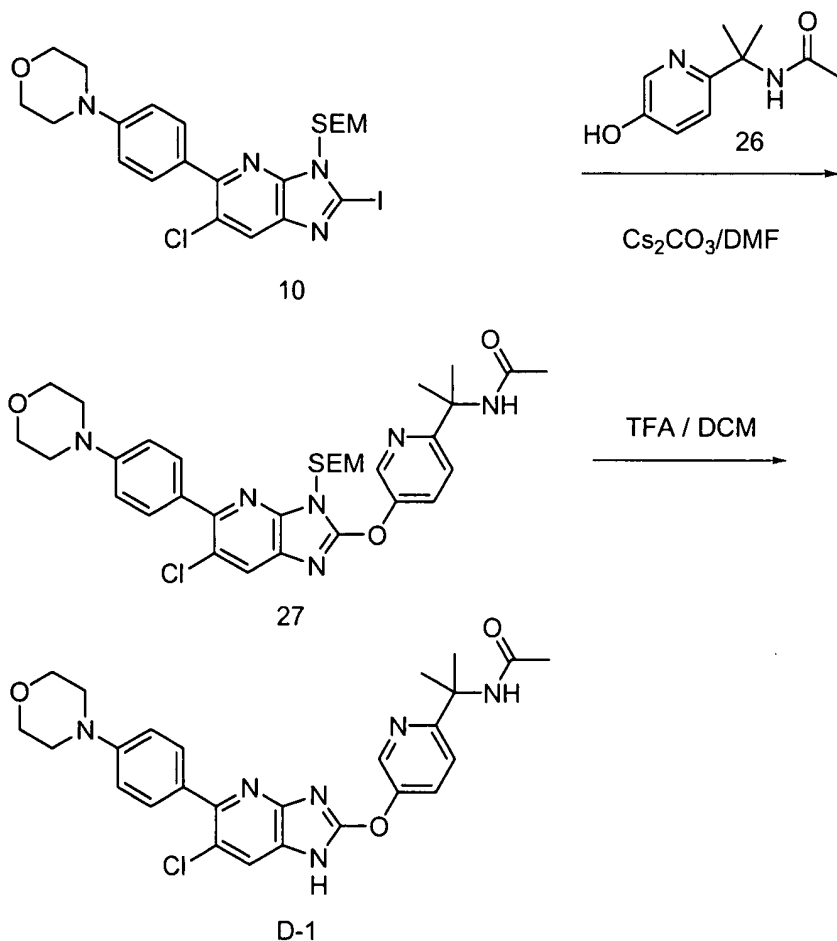
化合物 24; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.62$, 2.53 Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

在化合物 24(340 mg, 1.32mmol)之甲苯(3ml)溶液中加入碘化酮(I)(25.2mg, 0.13mmol)、碳酸銨(646mg, 1.98mmol)、苕醇(1.38ml, 13.22mmol)、1,10-啡啉(48mg, 0.26mmol)，在微波照射下於 130℃ 攪拌 5.5 小時。於反應液中加入蒸餾水，用乙酸乙酯萃取水層，用飽和食鹽水洗淨，並經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。將濃縮殘餘物用矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯 = 1:4，繼而氯仿：甲醇 = 10:1)精製，得到化合物 25，其係以與約 10% 化合物 24 之混合物(376mg, 100%)之形式呈現。

化合物 25; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.51 (m, 8H), 8.25 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

在化合物 25 (376 mg, 1.32 mmol) 之甲醇 (4 ml) 溶液中加入 10% Pd/C (50% 濕重) (281 mg, 0.132 mmol), 在氫雰圍氣下, 於室溫攪拌 2 小時。經矽藻土過濾後, 於減壓下餾去溶劑, 得到粗結晶 26。在未進一步精製下使用於接下來之反應。

[實施例 10]



在化合物 10 (100 mg, 0.175 mmol) 之 DMF (1 ml) 溶液中加入化合物 26 (45 mg, 0.210 mmol (以 90 重量 % 來試算))、碳酸鉍 (74.2 mg, 0.228 mmol), 並於 80°C 攪拌 2 小時。於反

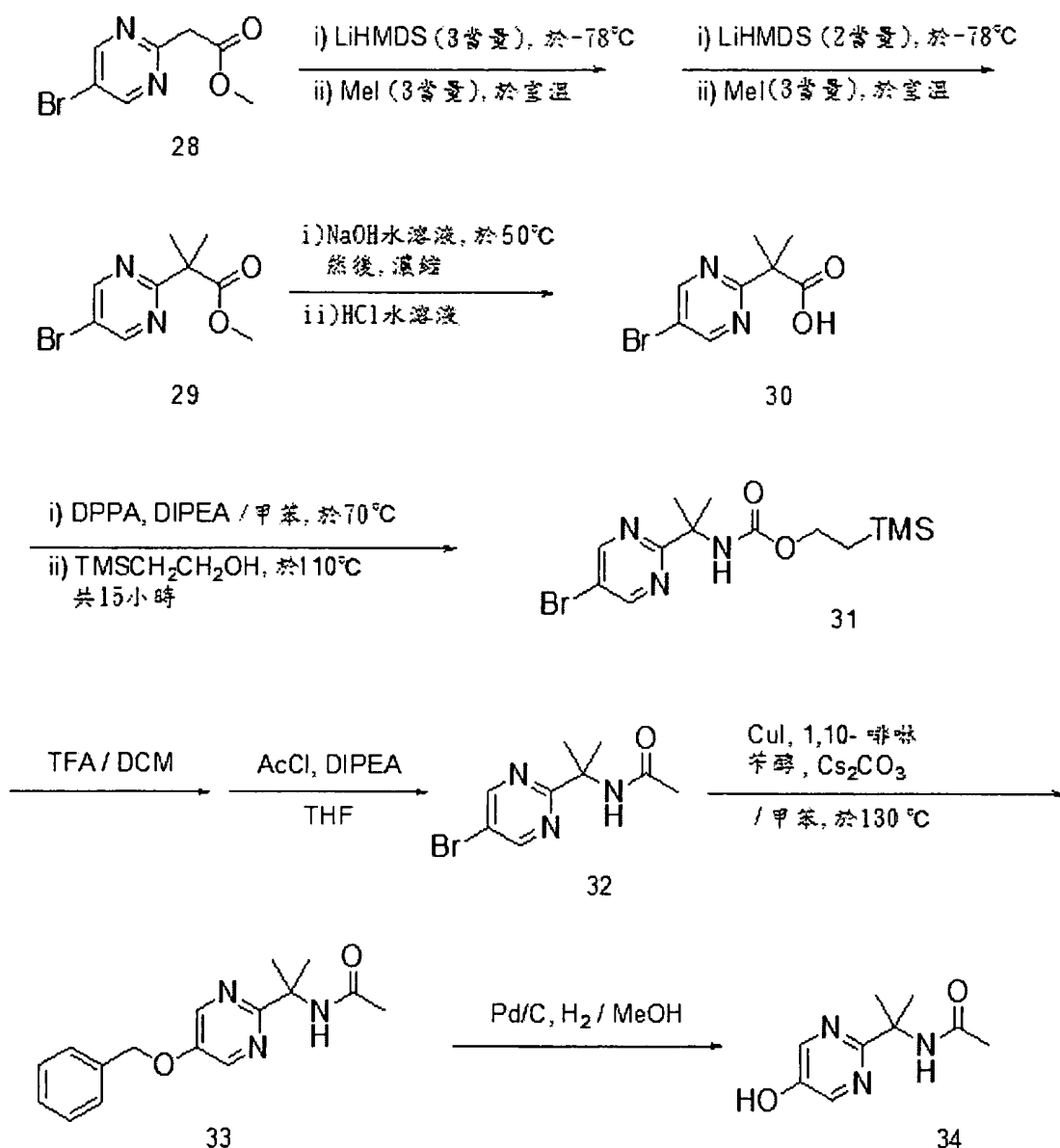
應液中加入蒸餾水，用乙酸乙酯萃取，經蒸餾水洗淨3次，飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨1次，經硫酸鈉乾燥後，溶劑在於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 10:1)精製濃縮殘餘物，得到呈無色無定形物之化合物 27(112mg, 100%)。

化合物 27; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.03 (s, 9H), 0.99 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 5.67 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.63 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H).

在化合物 27(110mg, 0.173mmol)之 DCM(0.5ml)溶液中加入 TFA(0.5ml, 6.49mmol)並於室溫攪拌3小時後，加入甲醇(0.5ml)並進一步攪拌1小時。藉由與甲苯共沸餾去 TFA後，用 2N NaOH 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取2次，經飽和食鹽水洗淨並經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。藉由用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 10:1)精製濃縮殘餘物，並用氯仿/己烷進行結晶化得到呈白色固體之化合物 D-1(53mg, 61%)。

化合物 D-1; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.62, 3.04$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H), 13.35 (s, 1H).

[實施例 11]



化合物 28 為記載於 Tetrahedron 65 (2009) 757-764 之化合物 23a。

在化合物 28 (3.7g, 16.0mmol) 之 THF (40ml) 溶液中於 -60°C 滴入 1M LiHMDS THF 溶液 (48ml, 48.0mmol) 並攪拌 30 分鐘後，加入 MeI (3.0ml, 48.0mmol)，一面升溫至室溫一面攪拌 2 小時。再次冷卻至 -60°C 後滴入 1M LiHMDS 之 THF 溶液 (32ml, 32.0mmol) 並攪拌 30 分鐘後，加入

MeI(3.0ml, 48.0mmol)，一面升溫至室溫一面攪拌2小時，冷卻至0℃並用飽和氯化銨水溶液中止反應後，用乙酸乙酯萃取並用飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥，於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=5:1)精製濃縮殘餘物，得到呈黃色油之化合物29(3.85g, 93%)。

化合物29; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 8.73 (s, 2H).

在化合物29(3.8g, 14.67mmol)之MeOH(40ml)溶液中加入2N NaOH水溶液(8.07ml, 16.13mmol)，並於50℃攪拌。3小時後，追加2N NaOH水溶液(1.5ml, 3.0mmol)並於50℃再次攪拌3小時攪拌。於減壓下餾去溶劑使之乾固，將其溶於20 ml之蒸餾水中，於冰冷下用2N HCl水溶液調整至pH =5，濾取生成之固體，經水洗3次，得到呈白色固體之化合物30(3.35g, 93%)。

化合物30; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.51 (s, 6H), 8.97 (s, 2H), 12.45 (s, 1H).

在化合物30(2g, 8.16mmol)之甲苯(20ml)懸浮液中加入DIPEA(3.14ml, 17.95mmol)、DPPA(1.93ml, 8.98mmol)並於室溫攪拌50分鐘後，升溫至70℃並進一步攪拌90分鐘。一旦放冷至室溫後，加入2-三甲基矽烷基乙醇(11.7ml, 82mmol)，升溫至110℃並攪拌40小時。於減壓下餾去溶劑並用矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=5:1×2)精製濃縮殘餘物，得到呈無色油之化合物31(1.95g, 66%)。

化合物 31; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 8.62$ Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 4.11 (t, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 8.75 (s, 2H).

在化合物 31(800 mg, 2.22 mmol)之 DCM (4ml)溶液中加入 TFA(4 ml, 51.9 mmol)並於室溫攪拌 1 小時。藉由與甲苯共沸餾去 TFA 後，用蒸餾水稀釋殘餘物並用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。將其用氯仿萃取 3 次後，經硫酸鈉乾燥並於減壓下餾去溶劑。將該濃縮殘餘物溶於 THF(4ml)，於冰冷下依次加入 DIPEA(0.437ml, 2.51mmol)、AcCl(0.125ml, 1.75mmol)並於 0°C 攪拌 1 小時。在反應液中加入蒸餾水及乙酸乙酯並萃取，經飽和食鹽水洗淨及經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 10:1)精製濃縮殘餘物，得到呈白色固體之化合物 32(488mg, 85%)。

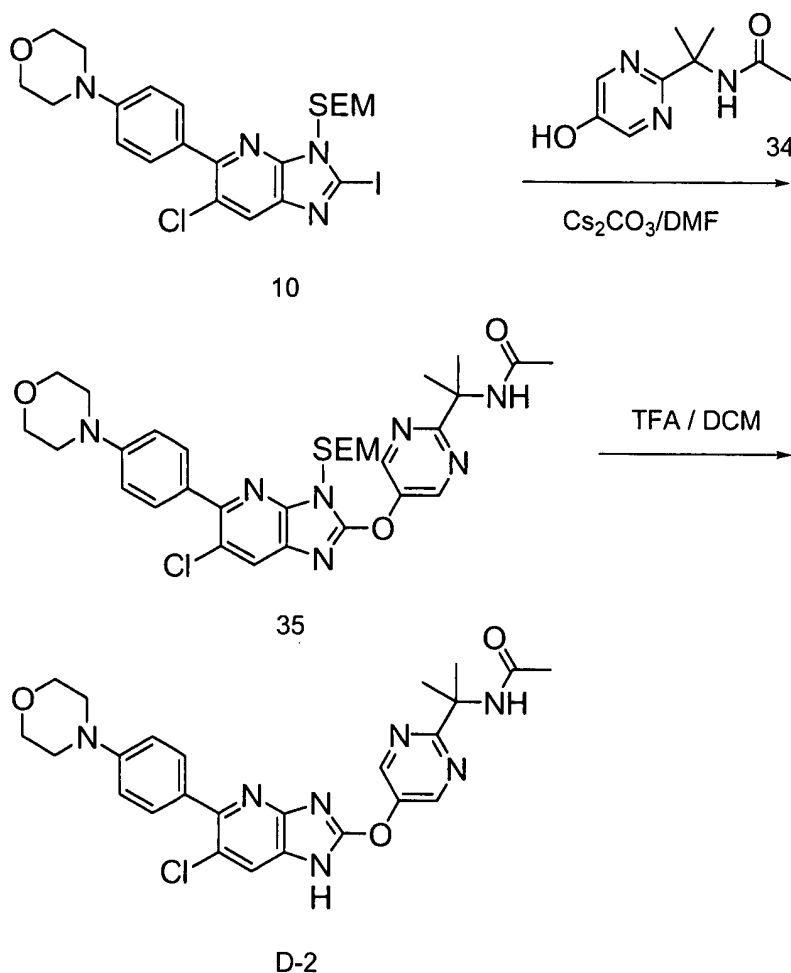
化合物 32; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 8.75 (s, 2H).

在化合物 32(450 mg, 1.74mmol)之甲苯(7.5ml)溶液中加入碘化酮(I)(33.2mg, 0.17mmol)、碳酸鉍(852mg, 2.62mmol)、苜醇(0.90ml, 8.72mmol)、1,10-啡啉(63mg, 0.35mmol)，微波照射下於 130°C 攪拌 2.5 小時。於反應液中加入蒸餾水，用乙酸乙酯萃取水層，經飽和食鹽水洗淨及經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1:10，繼而氯仿：甲醇=10:1)精製濃縮殘餘物，得到化合物 33，其以與約 10% 化合物 32 之混合物(448mg, 81%)之形式呈現。

化合物 33; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 5H), 8.43 (s, 2H).

在化合物 33(440 mg, 1.54mmol)之甲醇(5ml)溶液中加入 10% Pd/C(50% 濕重)(328 mg, 0.154mmol)並於氫雰圍氣下，於室溫攪拌 3 小時。經過矽藻土過濾後，於減壓下餾去溶劑，得到粗結晶 34。在未進一步精製下使用於接下來之反應。

[實施例 12]



在化合物 10(100mg, 0.175mmol)之 DMF(1ml)溶液中加入化合物 34(51mg, 0.210mmol (以呈 80 重量%來試算))、碳酸鉍(74.2mg, 0.228mmol)，微波照射下於 130°C 攪拌 30 分鐘。追加化合物 34(51mg, 0.210mmol (以呈 80 重量%

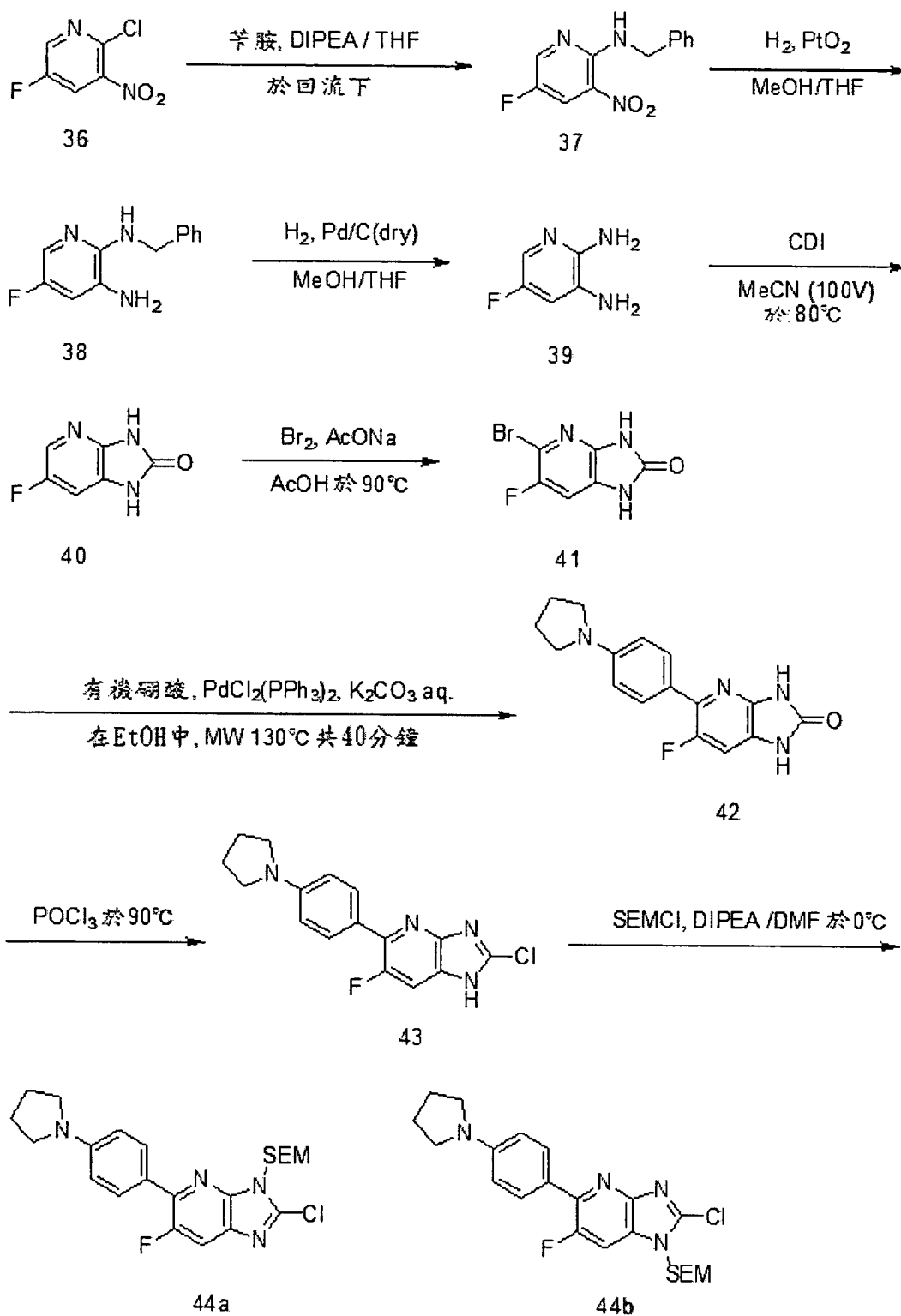
來試算))，微波照射下於130℃進一步攪拌20分鐘。於反應液中加入蒸餾水，用乙酸乙酯萃取，經蒸餾水洗淨3次，飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨1次，經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 10:1)精製濃縮殘餘物，得到呈黃色無定形物之化合物35(75mg, 67%)。

化合物35; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.03 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 8.36$ Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 3.79 (t, $J = 8.36$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 5.68 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.94 (s, 2H).

在化合物35(70mg, 0.110mmol)之DCM(0.5ml)溶液中加入TFA(0.5ml, 6.49mmol)，於室溫攪拌1小時後加入甲醇(0.5ml)並進一步攪拌1小時。藉由與甲苯共沸餾去TFA後，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，用氯仿萃取3次，經飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。藉由用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 10:1)精製濃縮殘餘物，並用氯仿/己烷進行結晶化，得到呈白色固體之化合物D-2(39mg, 70%)。

化合物D-2; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 13.42 (s, 1H).

[實施例13]



在 2-氯-5-氟-3-硝基吡啶 36 (1.378g, 7.81mmol) 之 THF (10ml) 溶液中依次加入 DIPEA (4.09ml, 23.42mmol)、苄胺 (1.71ml, 15.61mmol)，於加熱回流下攪拌 7 小時。放冷至室溫後，加入 20ml 之蒸餾水，用 20ml 之乙酸乙酯萃

取3次，經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。用矽膠管柱層析法(己烷/EtOAc = 10:1)精製濃縮殘餘物，得到化合物37，其以與苺胺之混合物之形式呈現。

將精製後之濃縮殘餘物溶於甲醇(10ml)與THF(10ml)之混合溶劑，加入氧化鉑(177mg, 0.781mmol)，於氬雰圍氣下攪拌1小時。將反應液經矽藻土過濾並於減壓下餾去溶劑後，用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3:1)精製，得到呈褐色固體之化合物38(1.52g, 90%)。

化合物37; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.78 (d, J = 6.08 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.41 (dd, J = 8.36, 2.79 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.79 Hz, 1H), 8.90 (t, J = 6.08 Hz, 1H).

化合物38; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.51 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.02 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.65, 2.53 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 6H).

在化合物38(1.46g, 6.72mmol)之MeOH(10ml)與THF(10ml)之混合溶液中加入5% Pd/C(715mg, 0.336mmol)，於氬雰圍氣下攪拌2小時。放冷至室溫後，加入2-三甲基矽烷基乙醇(8.75ml, 61mmol)並於110°C攪拌10小時。將反應液經矽藻土過濾並於減壓下餾去溶劑後，用氯仿懸浮並濾取，得到呈白色固體之化合物39(800mg, 94%)。

化合物39; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.04 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.57 (dd, J = 10.65, 2.53 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

在化合物39(795 mg, 6.25 mmol)之MeCN(70ml)溶液中加入CDI(1.52 g, 9.38 mmol)，於80°C攪拌6小時。放冷

至室溫並於減壓下餾去溶劑後，藉由加入50ml之氯仿，攪拌30分鐘，並濾取固體，得到呈白色固體之化合物40(738mg, 77%)。

化合物40; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.24 (dd, $J = 8.62$, 2.53 Hz, 1.0H), 7.84 (t, $J = 2.28$ Hz, 1.0H), 11.04 (br s, 1.0H), 11.40 (br s, 1.0H).

在化合物40(730 mg, 4.77mmol)之乙酸(20ml)溶液中加入乙酸鈉(782mg, 9.54mmol)、溴(990mg, 6.20mmol)，於90℃攪拌1小時。放冷至室溫後，加入20ml之蒸餾水，並攪拌1小時後，濾取生成之固體，得到呈褐色固體之化合物41(810mg, 73%)。

化合物41; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.43 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 11.23 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

在化合物41(400 mg, 1.72mmol)之乙醇(3ml)溶液中加入1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡咯啉(565mg, 2.07mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (85mg, 0.121mmol)，2M K_2CO_3 水溶液(2.15ml, 4.31mmol)，微波照射下於130℃攪拌30分鐘。將反應液用乙酸乙酯(300ml)稀釋後，於40℃攪拌1小時，經矽藻土過濾不溶物，經飽和食鹽水洗淨並經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。藉由將濃縮殘餘物在乙酸乙酯(10ml)與氯仿(10ml)之混合溶劑中攪拌30分鐘後，進行濾取得到呈褐色固體之化合物42(225mg, 44%)。

化合物42: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.97 (t, $J = 6.34$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 6.34$ Hz, 4H), 6.61 (d, $J = 9.12$ Hz,

2H), 7.24 (d, $J = 11.66$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.60$ Hz, 2H), 10.94 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

將化合物 42(130mg, 0.436mmol)之氧氯化磷(2.5ml, 26.9mmol)懸浮液於100℃攪拌3小時。放冷至室溫後，加入氯化四甲基銨(47.8mg, 0.436mmol)、氧氯化磷(1ml, 10.76mmol)，於100℃攪拌7小時。冰冷下，用甲醇中止反應後，用蒸餾水稀釋，用2N NaOH水溶液中中和並用氯仿萃取3次。將有機層經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑，將濃縮殘餘物用矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=2:1)精製，得到呈茶色固體之化合物 43(42mg, 30%)。

化合物 43； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.96-2.01 (m, 4H), 3.28-3.33 (m, 4H), 6.65 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 7.96 (br s, 1H), 13.96 (s, 1H).

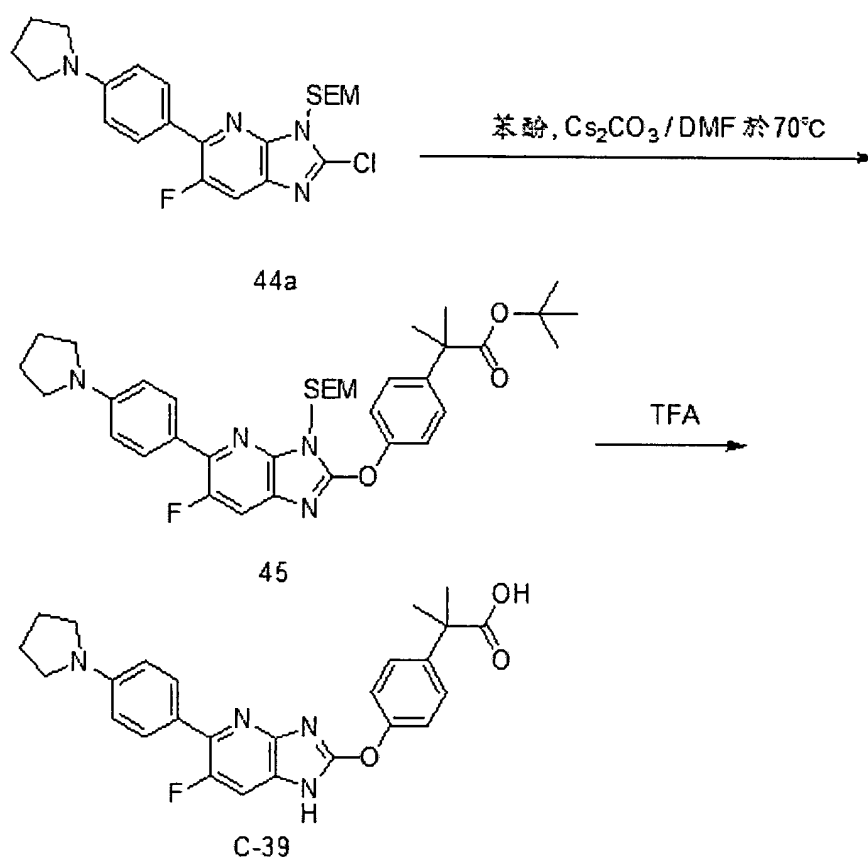
在化合物 43(40mg, 0.126mmol)之DMF(0.4ml)溶液中於冰冷下加入DIPEA(28.7 μ l, 0.164mmol)、SEMCl(24 μ l, 0.133mmol)，於0℃攪拌40分鐘。用1ml之蒸餾水稀釋後，用乙酸乙酯萃取並用飽和食鹽水洗淨後，經硫酸鈉乾燥並於減壓下餾去溶劑。將濃縮殘餘物用矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=5:1至2:1)精製，得到分別呈黃色油、黃色固體之化合物 44a(31.2mg, 55%)及 44b(9.2mg, 16%)。

化合物 44a； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : -0.12 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.86$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 6.59$ Hz, 4H), 3.27-3.33 (m, 4H), 3.68 (t, $J = 7.86$ Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 9.12, 1.52$ Hz,

2H), 8.08 (d, $J = 12.17$ Hz, 1H).

化合物 44b; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : -0.07 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 6.59$ Hz, 4H), 3.29-3.33 (m, 4H), 3.60 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.66 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 11.15$ Hz, 1H).

[實施例 14]



在化合物 44a(30mg, 0.067mmol)之 DMF(600 μ l)溶液中，將碳酸鉀(33mg, 0.101mmol)、2-(4-羥基苯基)-2-甲基丙酸三級丁酯(21mg, 0.087mmol)於 70°C 攪拌 1 小時。用 1ml 之蒸餾水稀釋後，用乙酸乙酯萃取並用飽和食鹽水洗淨後，經硫酸鈉乾燥並於減壓下餾去溶劑。將濃縮殘餘物用矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=5:1)精製，得到

呈白色固體之化合物 45(36mg, 82%)。

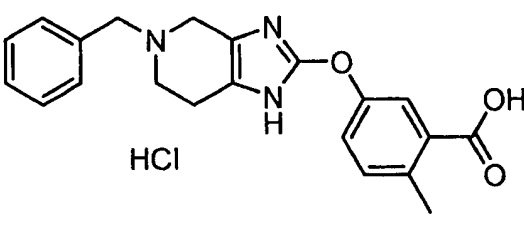
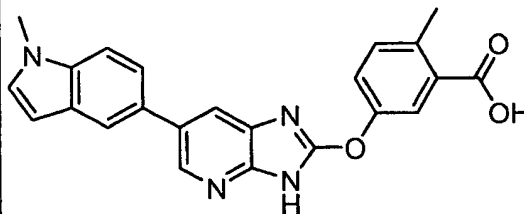
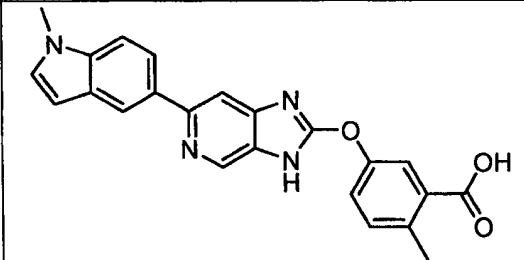
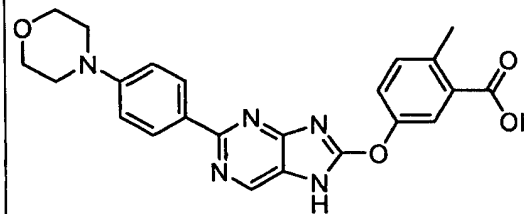
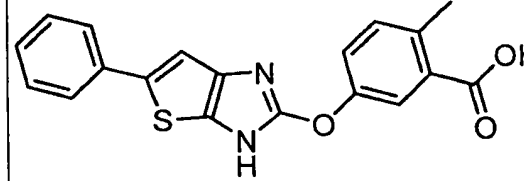
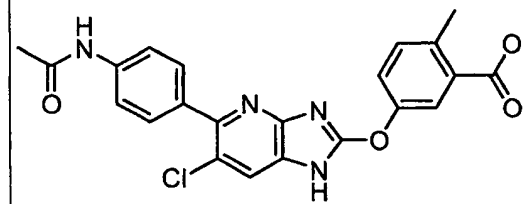
化合物 45; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : -0.10 (s, 9H), 0.93 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.49 (s, 6H), 1.99 (t, $J = 6.34$ Hz, 4H), 3.28-3.33 (m, 4H), 3.76 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.79-7.86 (m, 3H).

在化合物 45(34mg, 0.053mmol)之 DCM (600 μ l)溶液中加入 TFA(600 μ l, 7.79mmol)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾去溶劑後，用蒸餾水(1ml)稀釋，用 2N NaOH 水溶液調整至 pH=5 後，用乙酸乙酯萃取 3 次。將有機層用飽和食鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑。在濃縮殘餘物中加入 15ml 乙酸乙酯，濾取生成之固體殘餘物，得到呈黃色固體之化合物 C-39(18mg, 74%)。

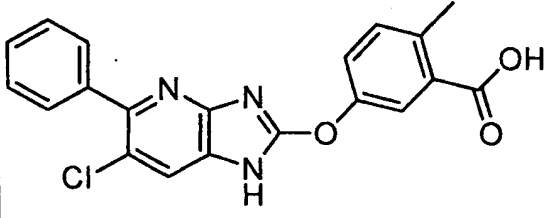
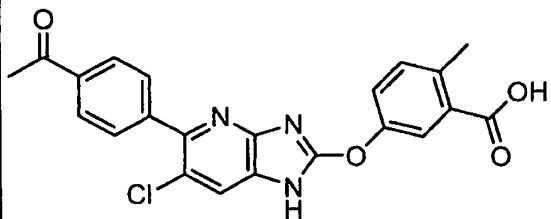
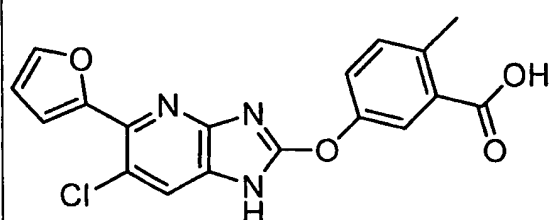
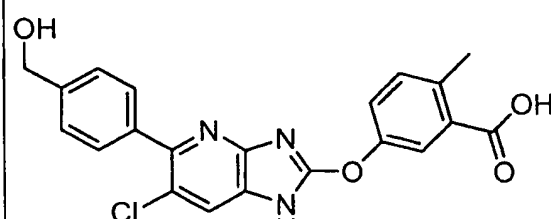
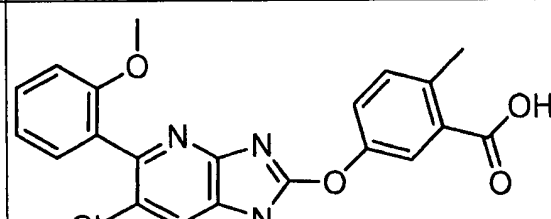
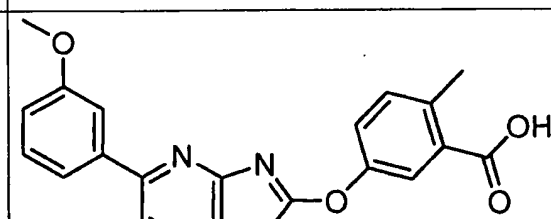
化合物 C-39; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.98 (t, $J = 4.39$ Hz, 4H), 3.29 (t, $J = 4.39$ Hz, 4H), 6.63 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 12.17$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 12.43 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

亦同樣地合成以下所示之化合物。對於各化合物展示 NMR 或 LC/MS 之測定結果。

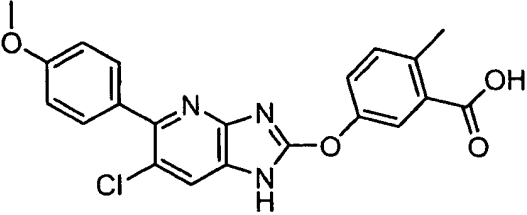
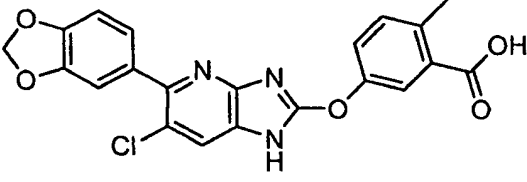
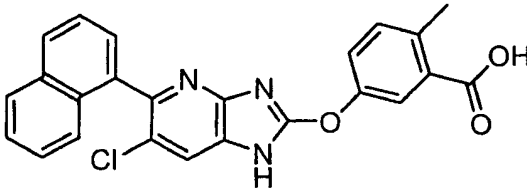
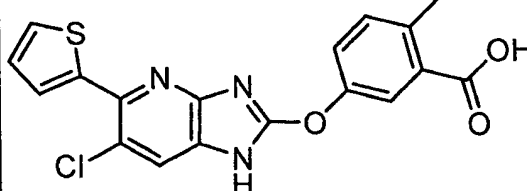
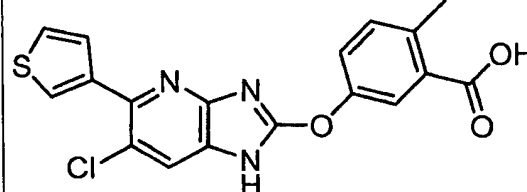
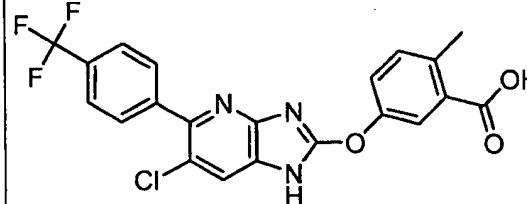
[表 1]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-4	 HCl	(DMSO- d_6) δ : 2.49 (s, 3H), 2.78–2.82 (m, 1H), 2.94–2.98 (m, 1H), 3.34–3.36 (m, 1H), 3.63–3.66 (m, 1H), 3.91–3.95 (m, 1H), 4.06–4.09 (m, 1H), 4.41–4.50 (m, 3H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.47–7.48 (m, 3H), 7.59–7.60 (m, 1H), 7.64–7.66 (m, 2H), 11.26 (s, 1H).			
B-5		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36–7.56 (m, 5H), 7.49–7.51 (m, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.75 (brs, 1H), 13.10 (brs, 1H).			
B-6		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.81–7.86 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.99 (brs, 2H).			
B-7		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 13.21 (brs, 2H).			
B-8		(DMSO- d_6) δ : 2.52 (s, 3H), 7.26 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.37–7.41 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 12.72 (s, 1H), 13.06 (br s, 1H).			
B-9			1.56	436.9	B

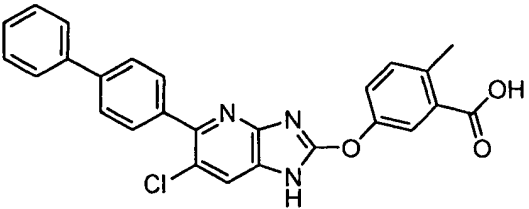
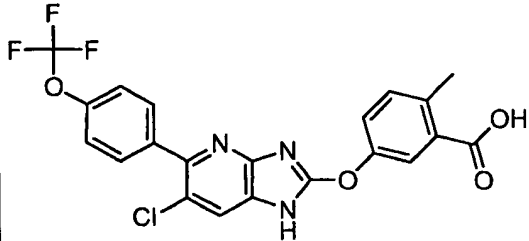
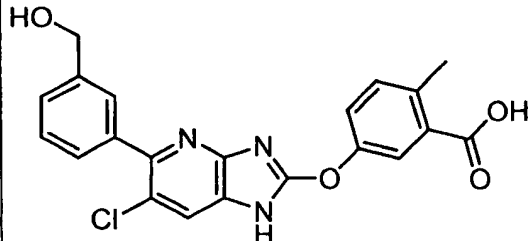
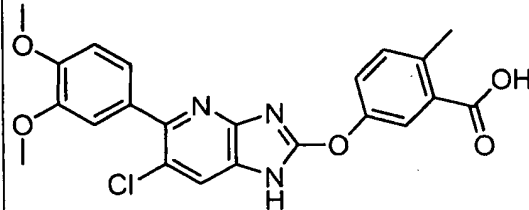
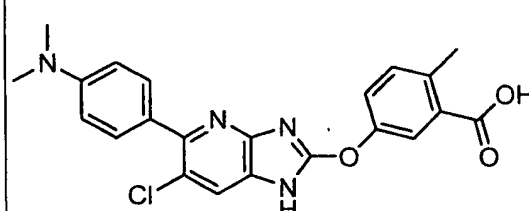
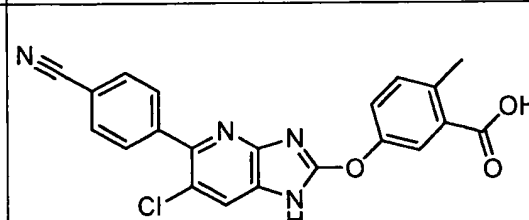
[表 2]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-10		1.98	380.18	A
B-11		1.85	422.21	A
B-12		1.8	370.17	A
B-13		1.56	410.21	A
B-14		1.88	410.2	A
B-15		1.98	410.2	A

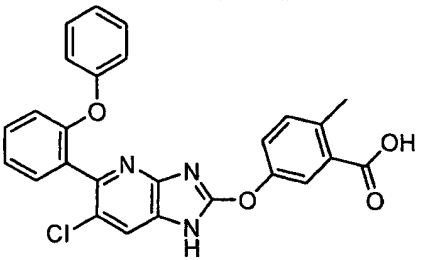
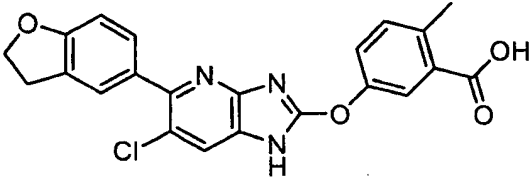
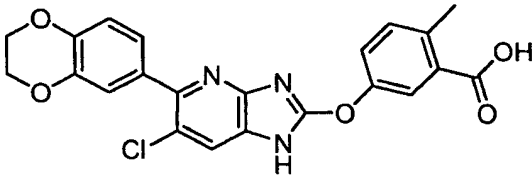
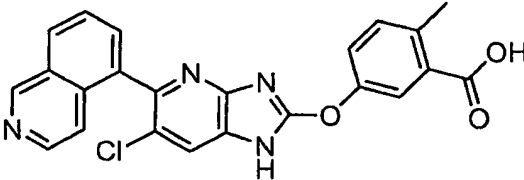
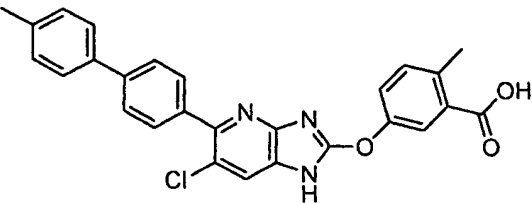
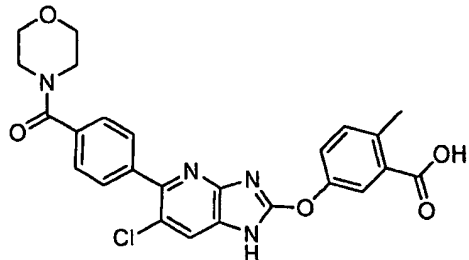
[表 3]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量(M+H)	方法
B-16		1.97	410.2	A
B-17		1.91	424.18	A
B-18		2.16	430.21	A
B-19		2.06	386.15	A
B-20		1.97	386.15	A
B-21		2.28	448.17	A

[表 4]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-22		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.49–7.57 (m, 3H), 7.74–7.80 (m, 6H), 7.85 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 13.13 (bs, 1H)	2.45	456.21	A
B-23			2.36	464.18	A
B-24			1.6	410.21	A
B-25			1.82	440.22	A
B-26			1.74	423.23	A
B-27			1.92	405.2	A

[表 5]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-28		2.27	472.22	A
B-29		1.96	422.19	A
B-30		1.92	438.2	A
B-31		1.27	431.2	A
B-32		2.6	470.23	A
B-33		1.59	493.24	A

[表 6]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-34		2.59	440.15	A
B-35		1.54	423.24	A
B-36		2.14	384.21	A
B-37		1.98	451.23	A
B-38		1.61	396.2	A
B-39		1.56	420.2	A

[表 7]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-40		1.66	396.19	A
B-41		1.95	528.23	A
B-42		1.21	536.26	A
B-43		1.85	419.19	A
B-44		1.92	422.18	A
B-45		2.43	472.19	A

[表 8]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-46		1.91	419.18	A
B-47		2.43	486.2	A
B-48		2.42	456.19	A
B-49		2.24	456.2	A
B-50		1.59	463.25	A
B-51		1.84	484.21	A

[表 9]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-52		1.55	459.14	A
B-53		1.61	451.2	A
B-54		2.29	430.19	A
B-55		2.41	486.2	A
B-56		2.26	486.21	A
B-57		2.17	583.27	A

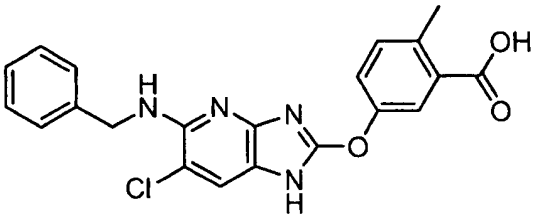
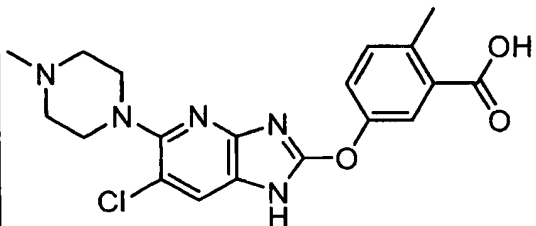
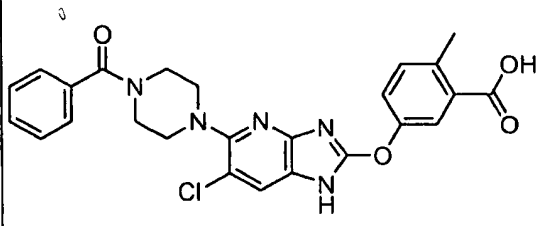
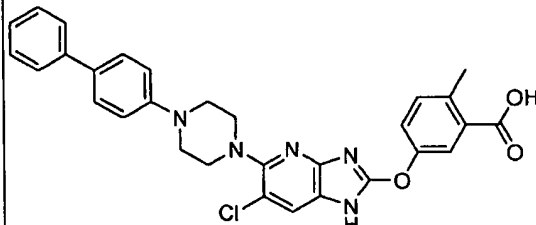
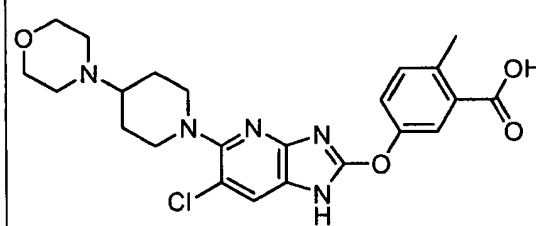
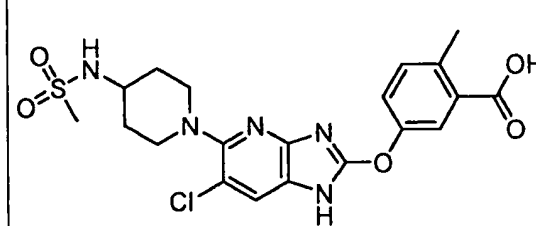
[表 10]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-58		1.56	503.15	A
B-59		1.93	426.25	A
B-60		1.61	420.19	A
B-61		2.26	477.19	A
B-62		1.31	478.26	A
B-63		1.35	466.21	A

[表 11]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-64		(DMSO- d_6) δ : 2.54 (s, 3H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 13.08 (brs, 1H), 13.31 (brs, 1H).			
B-65			2.17	464.19	A
B-66			2.06	395.15	A
B-67			2.67	477.2	A
B-68			2.09	493.21	A
B-69			2.33	401.2	A

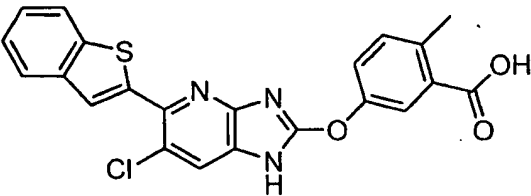
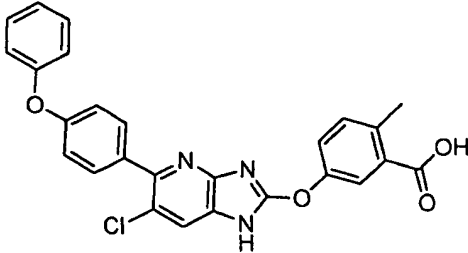
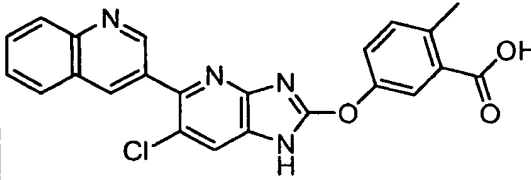
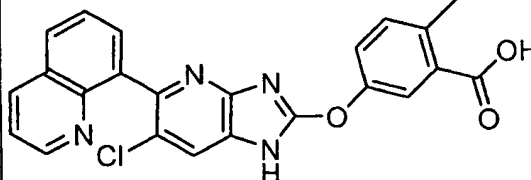
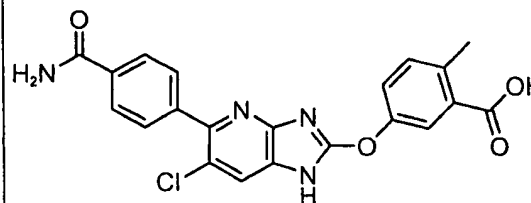
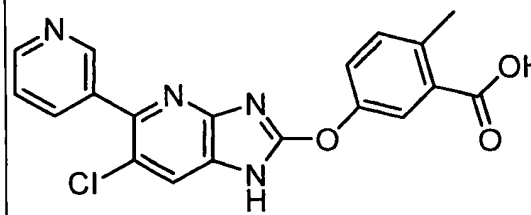
[表 12]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-70		2.07	409.16	A
B-71		1.03	402.21	A
B-72		1.88	492.16	A
B-73		2.71	540.23	A
B-74		1.11	472.22	A
B-75		1.55	480.14	A

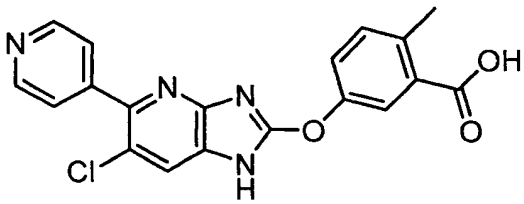
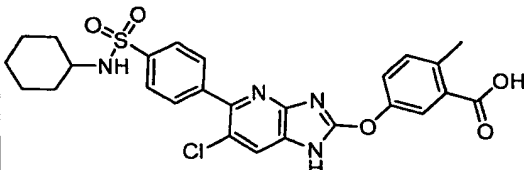
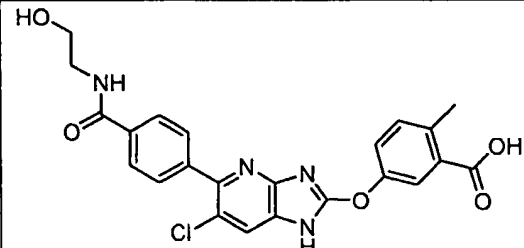
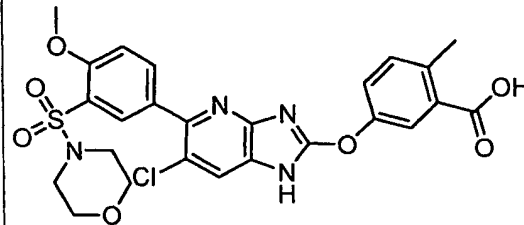
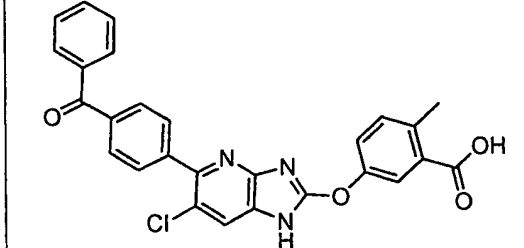
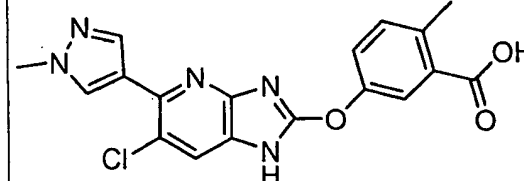
[表 13]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-76			2.26	491.19	A
B-77			2.69	495.13	A
B-78			2.54	463.19	A
B-79			1.27	465.18	A
B-80			1.42	444.18	A
B-81		(DMSO- d_6) δ : 2.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 13.04 (brs, 2H).			

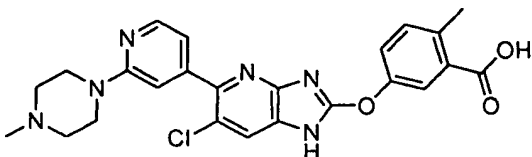
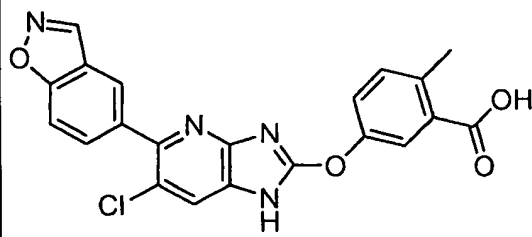
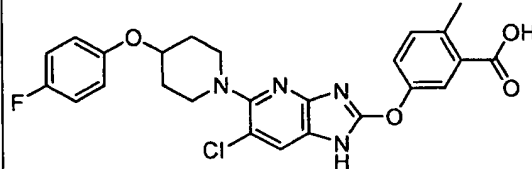
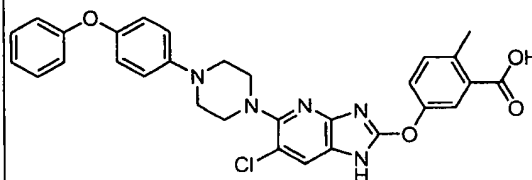
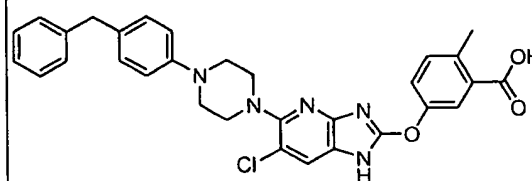
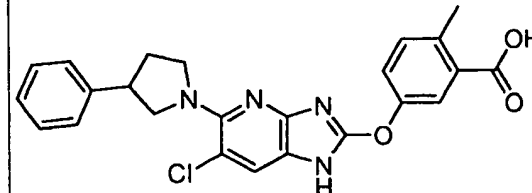
[表 14]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-82		2.42	436.16	A
B-83		2.45	472.22	A
B-84		1.68	431.2	A
B-85		1.51	431.2	A
B-86		1.42	423.19	A
B-87		1.18	381.18	A

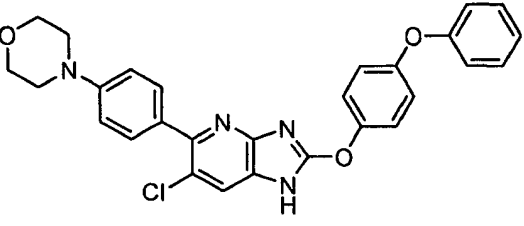
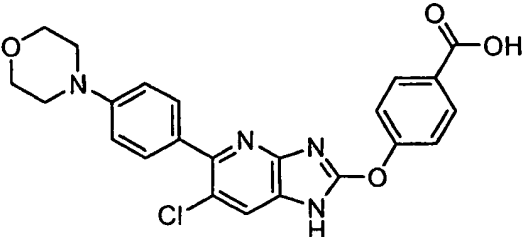
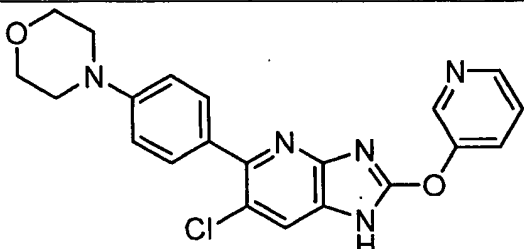
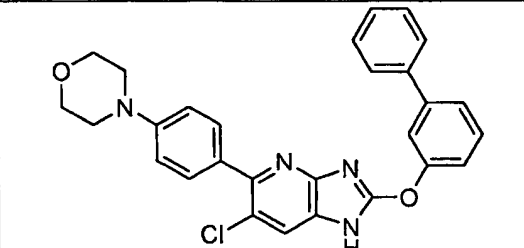
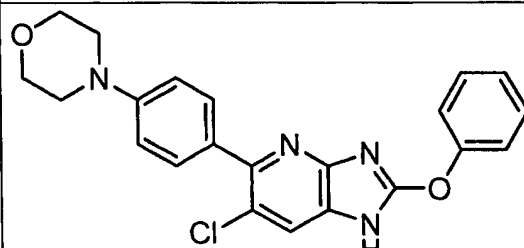
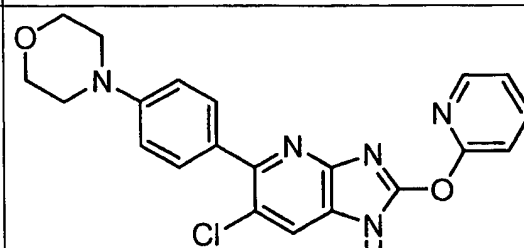
[表 15]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-88		1.11	382.19	A
B-89		2.22	541.23	A
B-90		1.39	467.18	A
B-91		1.78	559.19	A
B-92		2.27	484.17	A
B-93		1.49	384.17	A

[表 16]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-94		1.19	479.24	A
B-95		1.67	421.18	A
B-96		2.45	497.17	A
B-97		2.59	556.22	A
B-98		2.64	554.22	A
B-99		2.45	449.18	A

[表 17]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量(M+H)	方法
B-100		2.49	499.18	A
B-101		1.7	451.17	A
B-102		1.52	408.18	A
B-103		2.5	483.2	A
B-104		1.99	407.21	A
B-105		1.82	408.18	A

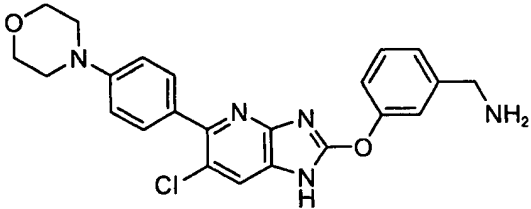
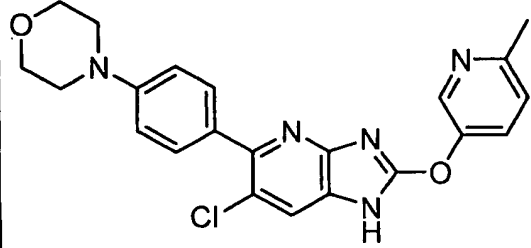
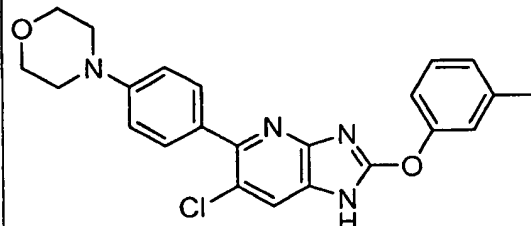
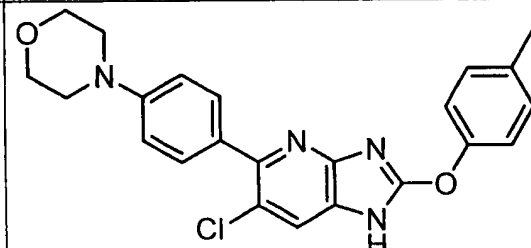
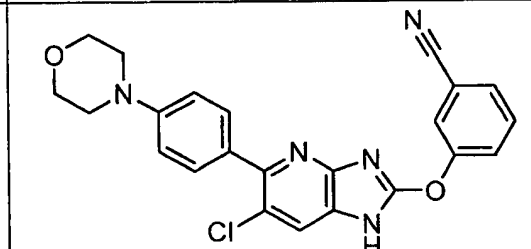
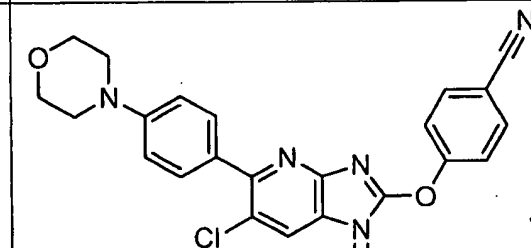
[表 18]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-106			1.8	504.26	A
B-107		(DMSO-d ₆) δ : 1.51 (s, 6H), 3.19 (t, J=4.0 Hz, 4H), 3.76 (t, J=4.0 Hz, 4H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H).	1.95	493.21	A
B-108			1.79	465.2	A
B-109			1.81	477.19	A
B-110			1.66	481.18	A
B-111			2.16	552.25	A

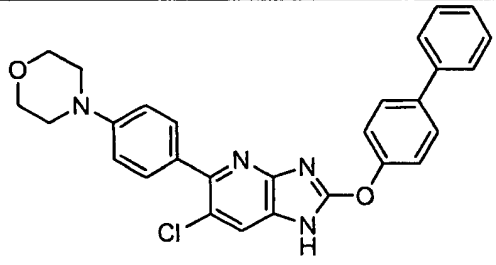
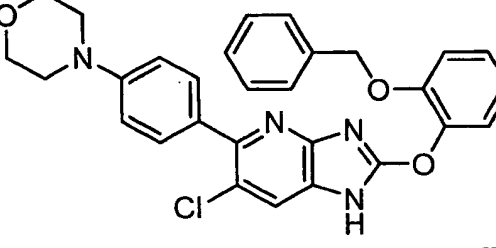
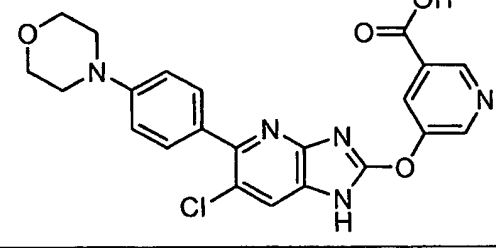
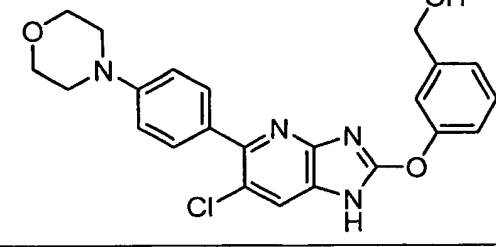
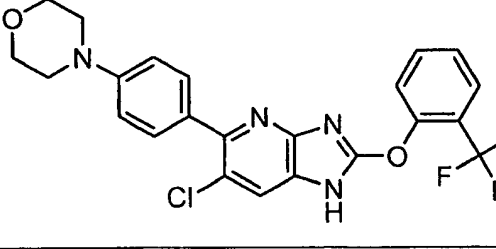
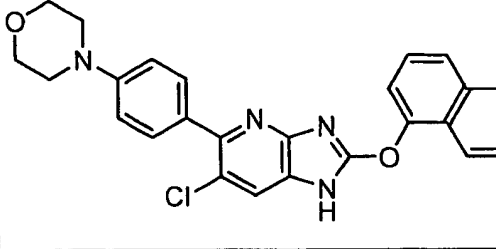
[表 19]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-112		2.24	463.15	A
B-113		1.73	500.19	A
B-114		2.11	552.24	A
B-115		2.26	566.26	A
B-116		1.44	408.2	A
B-117		1.19	436.22	A

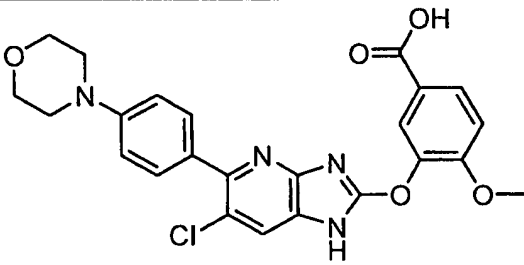
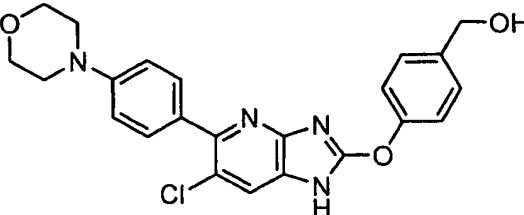
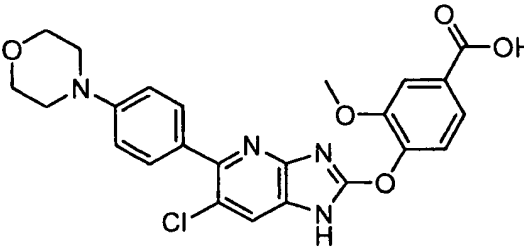
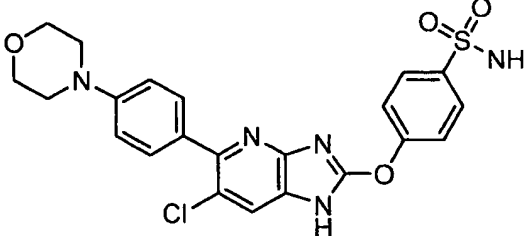
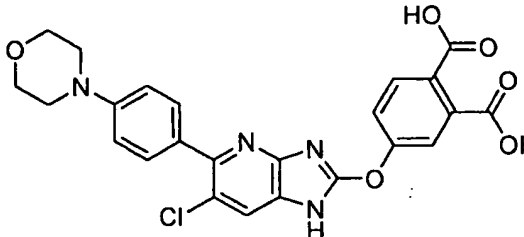
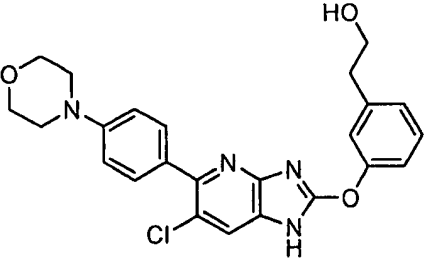
[表 20]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-118		1.21	436.22	A
B-119		1.48	422.22	A
B-120		2.15	421.21	A
B-121		2.16	421.22	A
B-122		1.95	432.19	A
B-123		1.95	432.19	A

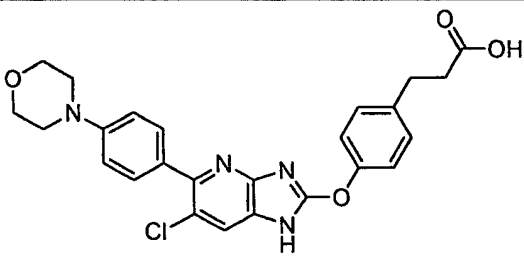
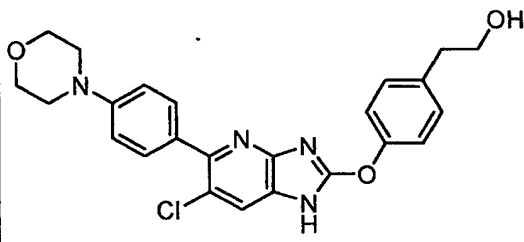
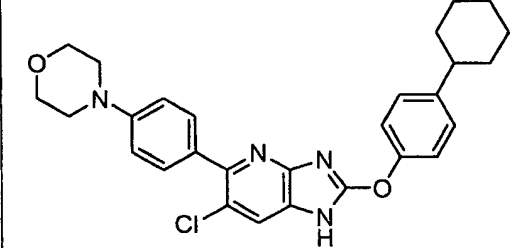
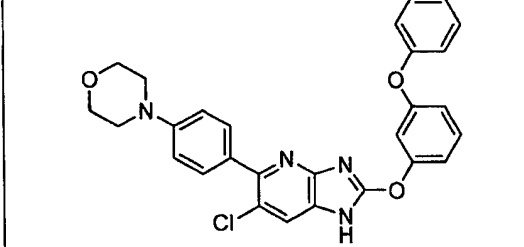
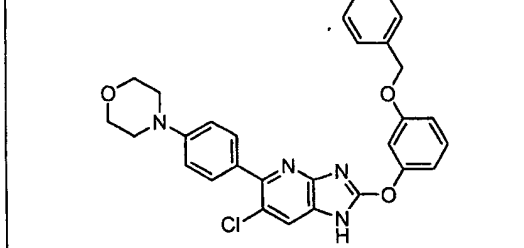
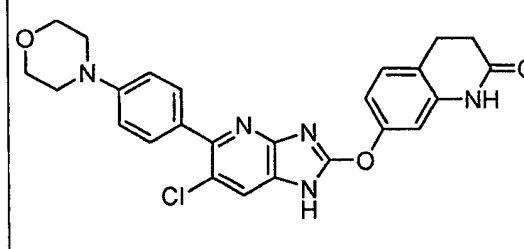
[表 21]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-124		2.5	483.21	A
B-125		2.31	513.24	A
B-126		1.49	452.17	A
B-127		1.65	437.18	A
B-128		2.22	475.15	A
B-129		2.28	457.17	A

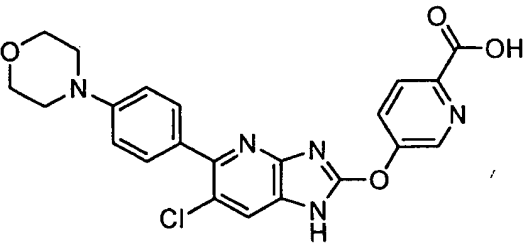
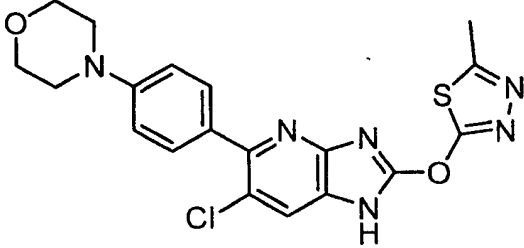
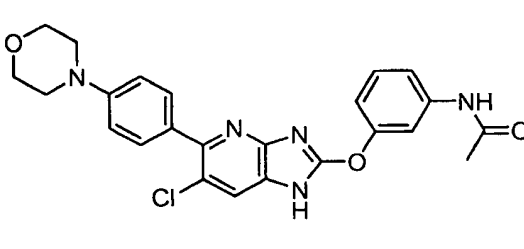
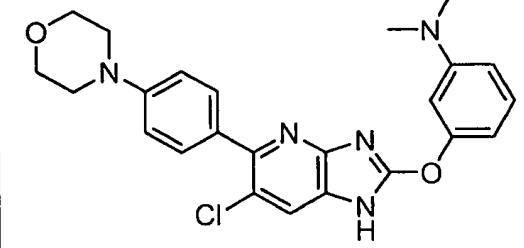
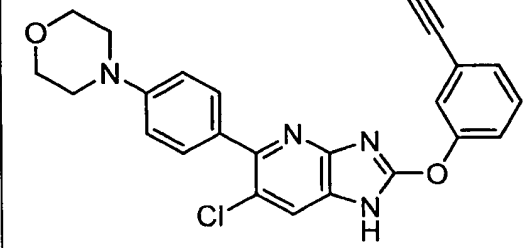
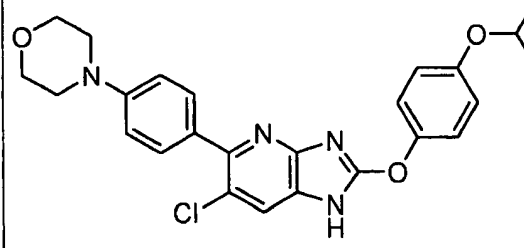
[表 22]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-130		1.67	481.15	A
B-131		1.61	437.2	A
B-132		1.7	481.15	A
B-133		1.62	486.12	A
B-134		1.54	495.13	A
B-135		1.71	451.2	A

[表 23]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-136		1.78	479.17	A
B-137		1.69	451.2	A
B-138		2.89	489.25	A
B-139		2.51	461.21	A
B-140		2.51	513.21	A
B-141		1.69	476.18	A

[表 24]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-142		1.5	452.15	A
B-143		1.63	429.13	A
B-144		1.67	464.18	A
B-145		2.04	450.22	A
B-146		2.15	431.18	A
B-147		2.3	465.21	A

[表 25]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	Mass (M+H)	方法
B-148			2.7	463.22	A
B-149		(DMSO-d6) δ : 2.53 (s, 3H), 7.35–7.50 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.67–7.77 (m, 7H), 12.76 (s, 1H), 13.07 (br s, 1H).			
B-150		(DMSO-d6) δ : 2.51 (s, 3H), 7.32–7.47 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.64–7.69 (m, 3H), 12.83 (br s, 1H).			
B-151		(DMSO-d6) δ : 3.58 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.11 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.11 Hz, 2H).			
B-152		(DMSO-d6) δ : 4.02 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.72–8.02 (m, 7H), 12.80–13.21 (m, 2H).			
B-153		(DMSO-d6) δ : 1.89–2.04 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.19–3.44 (m, 4H), 6.58–6.63 (m, 2H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.50–7.56 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 13.09 (s, 1H)			

[表 26]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-154		(DMSO- d_6) δ : 2.45 (s, 3H), 3.23 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 8.48 (br s, 3H), 14.20 (br s, 1H)			
B-155			1.69	465.2	A
B-156			2.34	483.2	A
B-157			1.59	476.19	A
B-158			1.98	534.17	A
B-159			1.69	533.27	A

[表 27]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H) ⁺	方法
B-160		1.71	465.2	A
B-161		1.95	532.23	A
B-162		1.33	493.19	A
B-163		2.33	435.2	A
B-164		2.19	466.17	A
B-165		2.48	513.22	A

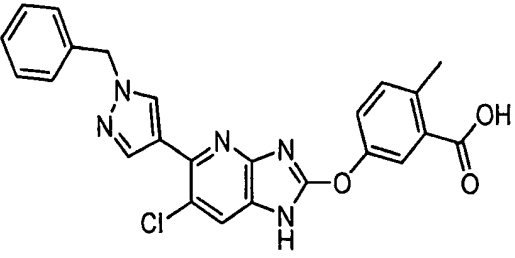
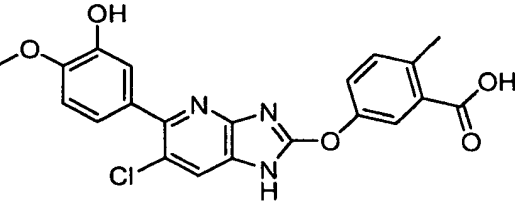
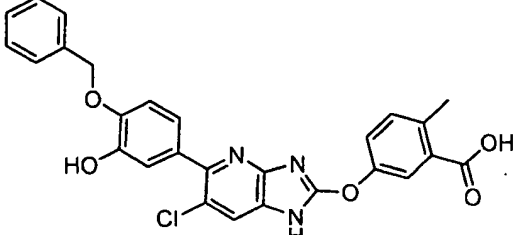
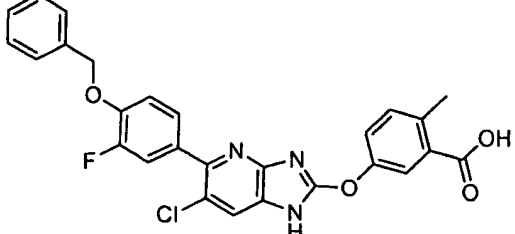
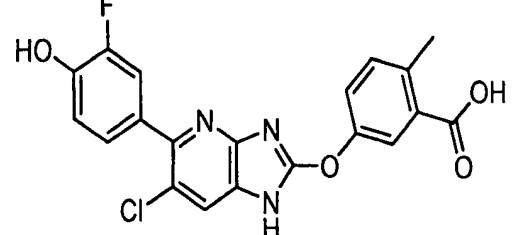
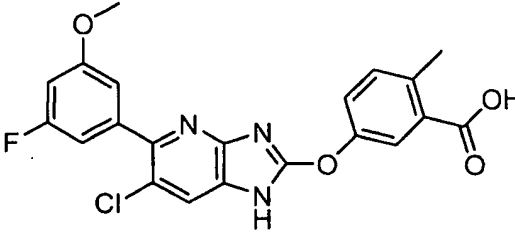
[表 28]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-166		2.34	457.17	A
B-167		2.35	435.21	A
B-168		1.58	465.17	A
B-169		2.35	498.21	A
B-170		2.36	498.21	A
B-171		1.63	476.18	A

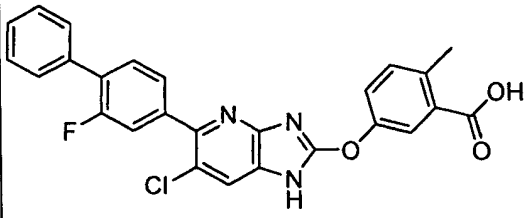
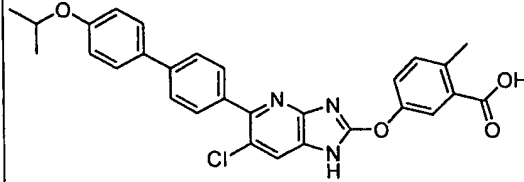
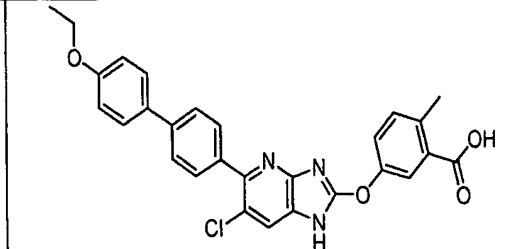
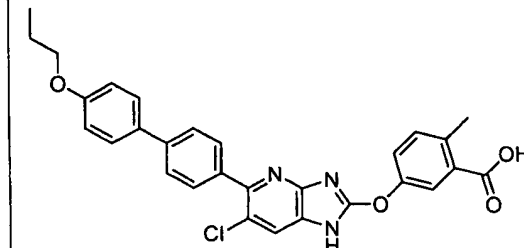
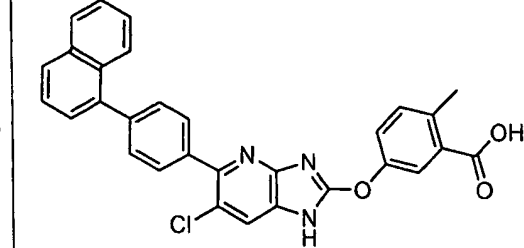
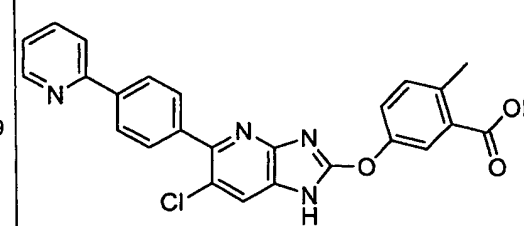
[表 29]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
B-172			1.51	436.19	A
B-173		(DMSO-d ₆) δ : 2.27 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 5.89 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H), 13.21 (br s, 1H).			
B-174		(DMSO-d ₆) δ : 2.37 (s, 3.0H), 3.21 (t, J = 4.56 Hz, 4.0H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4.0H), 7.04 (d, J = 9.12 Hz, 2.0H), 7.36 (d, J = 8.11 Hz, 2.0H), 7.54 (d, J = 8.11 Hz, 2.0H), 7.60 (d, J = 9.12 Hz, 2.0H), 8.35 (s, 1.0H), 14.28 (s, 1.0H).			
B-175			1.98	398.12	A
B-176			1.27	506.26	A
B-177			1.54	409.18	A

[表 30]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-178		1.9	460.18	A
B-179		1.59	426.17	A
B-180		2.06	502.17	A
B-181		2.39	504.17	A
B-182		1.62	414.12	A
B-183		2.03	428.14	A

[表 31]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
B-184		2.44	474.16	A
B-185		2.6	514.21	A
B-186		2.49	500.19	A
B-187		2.68	514.22	A
B-188		2.67	506.19	A
B-189		1.66	457.17	A

[表 32]

化合物編號	構造式	NMR (δ)
C-1		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.53–7.77 (m, 4H), 7.95– 8.13 (m, 3H), 13.39 (s, 1H).
C-2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 5.31 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 7.95–8.05 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).
C-3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.20 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.68–7.79 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).
C-4		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 6.91 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.60, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.60, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.6 (s, 1H).
C-5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.57 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.48–7.59 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).
C-6		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.69 (d, J =8.0Hz, 3H), 1.02 (d, J =8.0Hz, 3H), 2.20–2.26 (m, 1H), 3.16–3.20 (m, 4H), 3.75–3.77 (m, 4H), 4.05– 4.11 (m, 1H), 7.02(d, J =8.6Hz, 2H), 7.38 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.42 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)

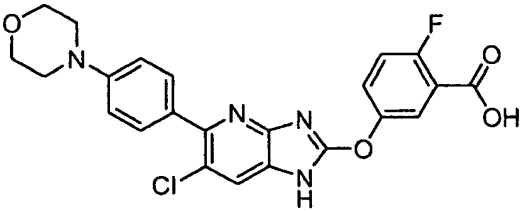
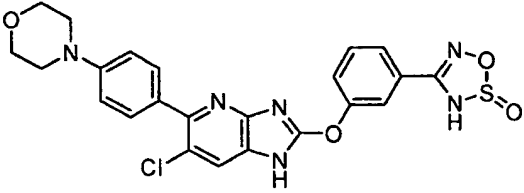
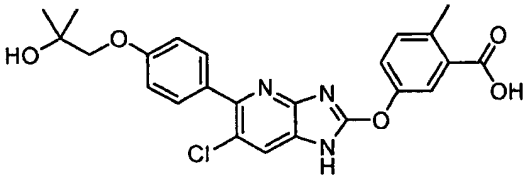
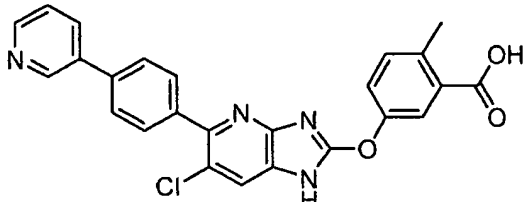
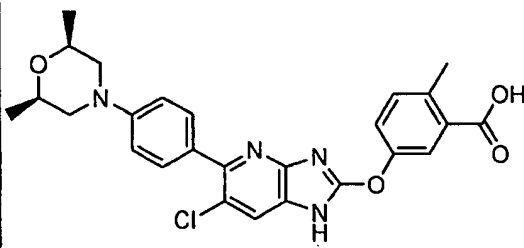
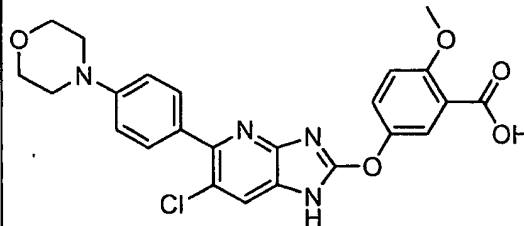
[表 33]

化合物編號	構造式	NMR(δ)
C-7		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H).
C-8		(DMSO- d_6) δ : 1.84 (tt, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 6.44–6.48 (m, 2H), 7.41–7.52 (m, 4H), 7.80–7.92 (m, 2H).
C-9		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.46 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.31 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.31 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.18–7.25 (m, 2H), 7.53–7.60 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).
C-10		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.37 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.36–7.48 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 13.23 (s, 1H).
C-11		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.96–2.00 (m, 4H), 3.27–3.21 (m, 4H), 6.60 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.84 (s, 1H).
C-12		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.39 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.30–7.48 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

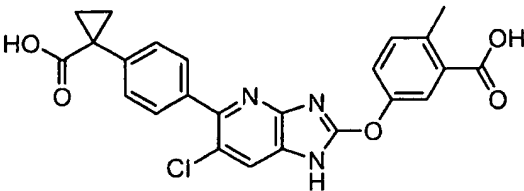
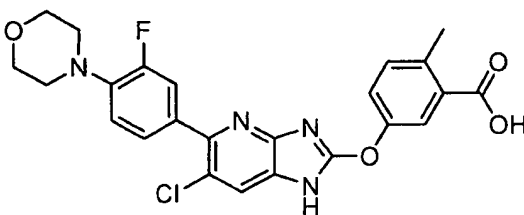
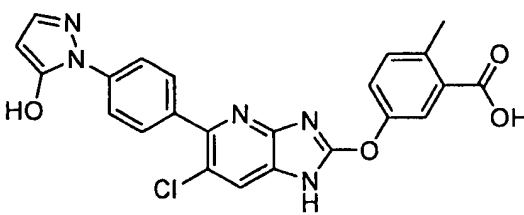
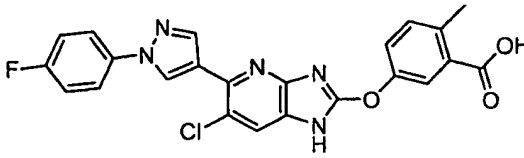
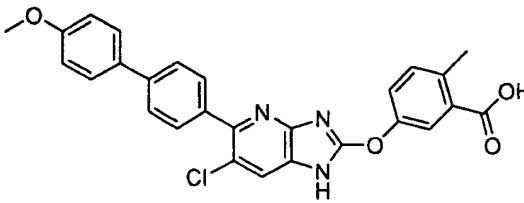
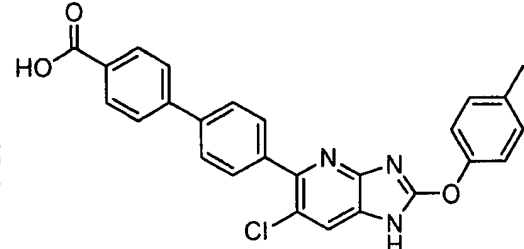
[表 34]

化合物編號	構造式	NMR (δ)
C-13		(DMSO- d_6) δ : 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78–7.81 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.11 Hz, 2H).
C-14		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 6.71 (m, 1H), 6.79–6.84 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).
C-15		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).
C-16		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.55 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.00 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.39–7.55 (m, 4H), 7.80 (d, J = 3.04 Hz, 1H).
C-17		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.07 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).
C-18		(DMSO- d_6) δ : 2.54 (s, 3H), 4.06–4.13 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

[表 35]

化合物編號	構造式	NMR (δ)
C-19		(DMSO-d ₆) δ : 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.44–7.46 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65–7.66 (m, 1H), 7.91 (s, 1H).
C-20		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.69–7.83 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).
C-21		(DMSO-d ₆) δ : 1.23 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).
C-22		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s, 3H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54–7.59 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.84–7.88 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.21–8.23 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).
C-23		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.29–2.34 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.67–3.70 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).
C-24		(DMSO-d ₆) δ : 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56–7.58 (m, 3H), 7.67–7.68 (m, 1H), 7.93–7.94 (m, 1H).

[表 36]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.19–1.23 (m, 2H), 1.47–1.50 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 7.40–7.42 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.52 (dd, $J=4.0, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H),			
C-26		(DMSO- d_6) δ : 2.55 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 4.4, 4.4\text{ Hz}$, 4H), 3.77 (dd, $J = 4.4, 4.4\text{ Hz}$, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.41–7.48 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 8.1, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H).			
C-27		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 5.57 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.86 (m, 3H), 8.01 (s, 1H).			
C-28			2.09	464.15	A
C-29			2.33	486.18	A
C-30		(DMSO- d_6) δ : 2.35 (s, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H).			

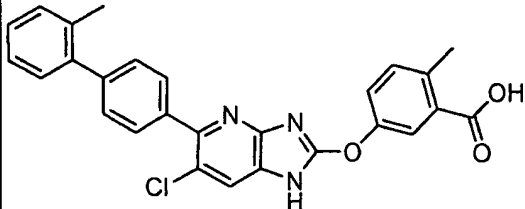
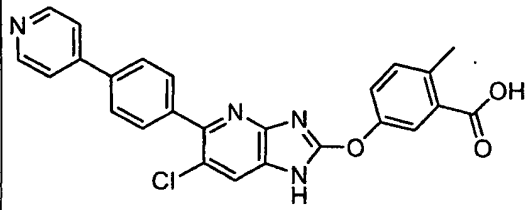
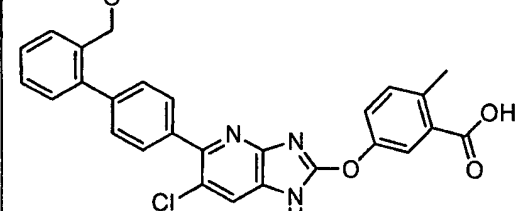
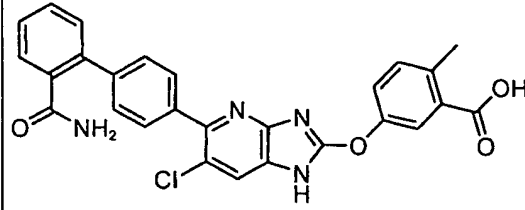
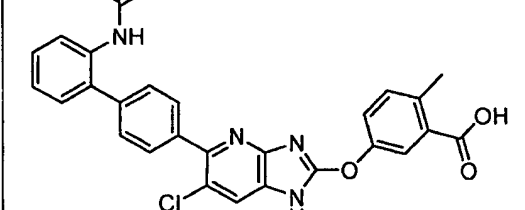
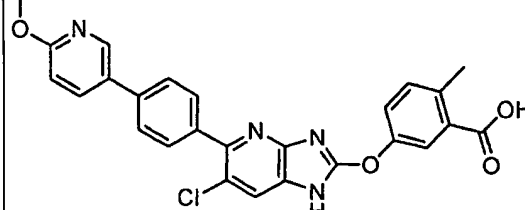
[表 37]

化合物編號	構造式	NMR (δ)
C-31		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.19–3.21 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.03 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)
C-32		(DMSO- d_6) δ : 3.20 (dd, $J=5.2, 4.4\text{Hz}$, 4H), 3.77 (dd, $J=5.2, 4.4\text{Hz}$, 4H), 7.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.66–7.69 (m, 2H), 7.89 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H).
C-33		(DMSO- d_6) δ : 1.01 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 2.05 (septt, $J=6.6, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.81 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H).
C-34		(DMSO- d_6) δ : 1.42–1.65 (m, 10H), 2.55 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H).
C-35		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.49 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.18 (t, $J=4.82\text{Hz}$, 4H), 3.76 (t, $J=4.82\text{Hz}$, 4H), 7.00 (d, $J=9.12\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.62, 2.03\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=9.12\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=2.03\text{Hz}$, 1H).
C-36		(DMSO- d_6) δ : 1.89–2.04 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.49–3.51 (m, 2H), 3.67–3.76 (m, 3H), 6.67 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.82 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H).

[表 38]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.79–0.81 (m, 2H), 0.87–0.90 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.37–7.42 (m, 3H), 7.50–7.57 (m, 3H), 7.81 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H)			
C-38		(DMSO- d_6) δ : 1.85 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 11.0, 2.3\text{ Hz}$, 2H), 3.48 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 2H), 4.45 (brs, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.55 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H).			
C-39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.98 (t, $J = 4.39\text{ Hz}$, 4H), 3.29 (t, $J = 4.39\text{ Hz}$, 4H), 6.63 (d, $J = 9.12\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8.62\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 8.62\text{ Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 12.17\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 9.12\text{ Hz}$, 2H), 12.43 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).			
C-40			2.52	490.05	A
C-41			2.41	474.08	A
C-42			2.02	486.10	A

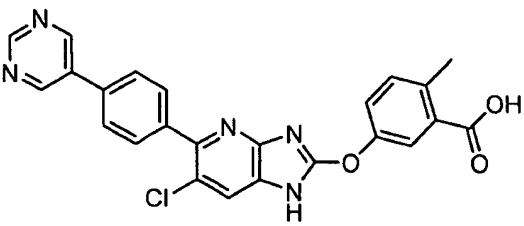
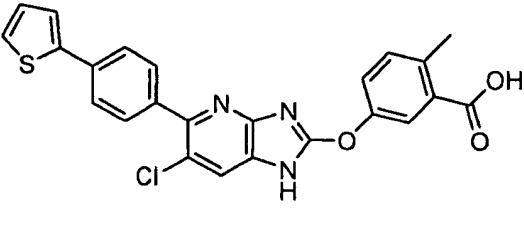
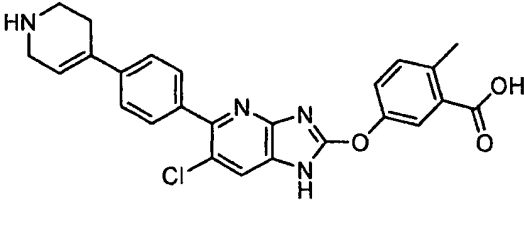
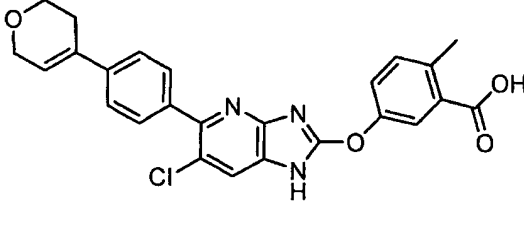
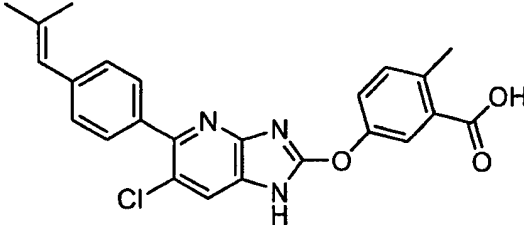
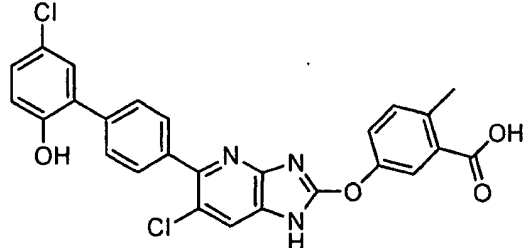
[表 39]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量(M+H)	方法
C-43		2.55	470.11	A
C-44		1.37	457.09	A
C-45		2.38	500.12	A
C-46		1.75	499.10	A
C-47		1.89	513.12	A
C-48		2.2	487.10	A

[表 40]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
C-49		2.01	472.09	A
C-50		2.03	549.08	A
C-51		2.02	471.10	A
C-52		2.22	481.09	A
C-53		2	500.08	A
C-54		1.97	463.05	A

[表 41]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量(M+H)	方法
C-55		1.7	458.08	A
C-56		2.38	462.05	A
C-57		1.35	461.12	A
C-58		2.03	462.10	A
C-59		2.47	434.11	A
C-60		2.27	506.05	A

[表 42]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-61			2.25	420.09	A
C-62			1.64	506.12	A
C-63		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.48 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 7.43 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.54–7.60 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)			
C-64		(DMSO- d_6) δ : 1.98 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 4H), 3.29 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).			
C-65		(DMSO- d_6) δ : 1.52 (s, 6H), 1.57–1.63 (m, 6H), 3.22–3.25 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H).			
C-66		(DMSO- d_6) δ : 1.57–1.63 (m, 6H), 3.22–3.25 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53–7.57 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			

[表 43]

化合物編號	構造式	NMR (δ)
C-67		(DMSO-d ₆) δ : 0.30–0.34 (m, 2H), 0.39–0.44 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.94–4.05 (m, 2H), 4.90–4.92 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).
C-68		(DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36–7.39 (m, 1H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.92 (s, 1H).
C-69		(DMSO-d ₆) δ : 1.35 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H).
C-70		(DMSO-d ₆) δ : 1.20 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54–7.58 (m, 3H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).
C-71		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.32 (s, 9H), 3.18–3.20 (m, 4H), 3.75–3.77 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H).
C-72		(DMSO-d ₆) δ : 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.33 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.62 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 5.66–5.68 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

[表 44]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-73		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 3.18–3.20 (m, 4H), 3.72– 3.78 (m, 5H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.36–7.41 (m, 4H), 7.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.92 (s, 1H)			
C-74		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 1.96–1.99 (m, 4H), 3.26– 3.30 (m, 4H), 3.75 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.35–7.42 (m, 4H), 7.53 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.88 (s, 1H)			
C-75			2.18	487.11	A
C-76			2.68	460.14	A
C-77		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.61–1.75 (m, 4H), 1.78– 1.88 (m, 2H), 2.53–2.58 (m, 2H), 3.17–3.20 (m, 4H), 3.75–3.77 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H)			
C-78		(DMSO- d_6) δ : 1.68–1.77 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.81– 2.87 (m, 1H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.95–3.99 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.1, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H).			

[表 45]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量(M+H)	方法
C-79		2.44	499.12	A
C-80		1.37	492.16	A
C-81		1.97	435.09	A
C-82		2.23	499.11	A
C-83		1.31	478.16	A
C-84		1.7	513.07	A

[表 46]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-85			1.65	493.15	A
C-86		(DMSO-d ₆) δ : 1.42–1.51 (m, 2H), 1.79–1.83 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.85–2.91 (m, 1H), 3.73–3.78 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 3H), 7.81–7.85 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H).			
C-87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.06–2.13 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.41–4.52 (m, 2H), 3.90 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)			
C-88		(DMSO-d ₆) δ : 1.85–1.91 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 2H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H).			
C-89		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.26 (t, J=8.6Hz, 3H), 2.81 (q, J=8.6Hz, 2H), 3.18–3.20 (m, 4H), 3.75–3.77 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.86 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.94 (s, 1H)			
C-90		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.18–3.21 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)			

[表 47]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
C-91			1.68	506.12	A
C-92		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (s, 3H), 3.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25–7.34 (m, 2H), 7.39–7.42 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).			
C-93		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17–1.20 (m, 2H), 1.47–1.49 (m, 2H), 3.17–3.20 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.02 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.34 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.43 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.93 (s, 1H)			
C-94		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17–1.19 (m, 2H), 1.46–1.50 (m, 2H), 1.97–2.00 (m, 4H), 3.27–3.29 (m, 4H), 6.60 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.33 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.42 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.53 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.88 (s, 1H)			
C-95		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 7.42–7.48 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).			
C-96		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 13.13 (br s, 1H), 13.54 (br s, 1H).			

[表 48]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52 (s, 6H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H), 12.45 (br s, 1H), 13.51 (br s, 1H).			
C-98		(DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H).			
C-99		(DMSO- d_6) δ : 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.91 (s, 1H).			
C-100		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.18-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.88 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (d, J=4.0Hz, 1H)			
C-101			2.08	520.19	A
C-102			1.84	547.23	A

[表 49]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-103			1.82	533.21	A
C-104		(DMSO-d ₆) δ : 2.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).			
C-105		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.19-3.21 (m, 4H), 3.76-3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=4.0,8.6Hz, 1H), 8.97 (d, J=4.0Hz, 1H)			
C-106		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.69 (s, 3H), 3.19-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 13.51 (s, 1H)			
C-107			1.66	536.18	A
C-108			1.43	563.21	A

[表 50]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-109			1.76	522.17	A
C-110		(DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53–7.56 (d, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).			
C-111		(DMSO-d ₆) δ : 1.23–1.26 (m, 2H), 1.43–1.47 (m, 2H), 1.60–1.65 (m, 1H), 1.75–1.81 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.46–3.58 (m, 4H), 3.86–3.89 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51–7.54 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
C-112		(DMSO-d ₆) δ : 2.55 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.92–2.98 (m, 2H), 3.32–3.38 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.80–7.93 (m, 2H).			
C-113		(DMSO-d ₆) δ : 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.55 (s, 3H), 3.42 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 6.70–6.95 (brs, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).			
C-114			2.31	465.22	A

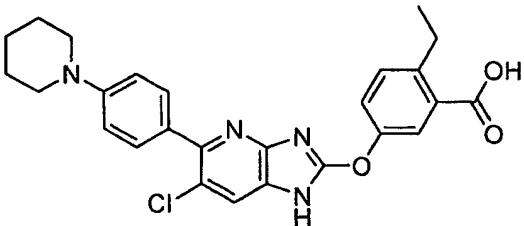
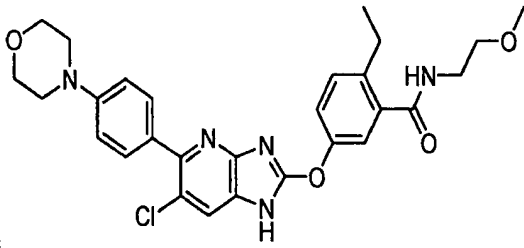
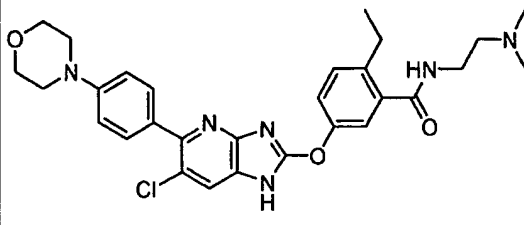
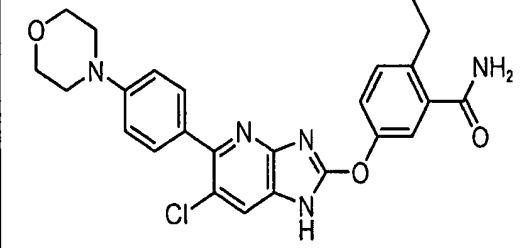
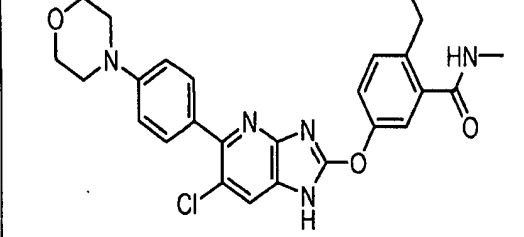
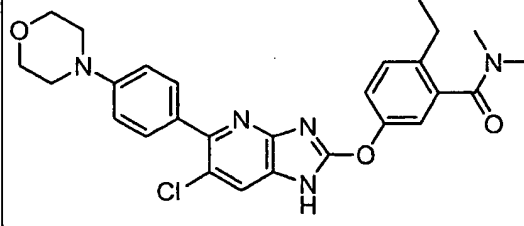
[表 51]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-115			1.8	533.23	A
C-116			1.63	517.13	A
C-117		(CDCl ₃) δ : 1.30–1.38 (6H, m), 3.07 (4H, t, J = 4.56 Hz), 3.79 (4H, t, J = 4.82 Hz), 4.11–4.24 (4H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.62 Hz), 7.50–7.54 (2H, m), 7.69–7.75 (4H, m), 7.85 (1H, s).			
C-118		(DMSO-d ₆) δ : 3.18 (4H, t, J = 4.82 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.56 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.12 Hz), 7.36–7.38 (2H, m), 7.55–7.57 (4H, m), 7.89 (1H, s).			
C-119		(DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).			
C-120		(DMSO-d ₆) δ : 1.52 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33–7.39 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).			

[表 52]

化合物編號	構造式	NMR (δ)	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-121		(DMSO-d ₆) δ : 1.51 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).			
C-122			1.77	490.24	A
C-123		(DMSO-d ₆) δ : 0.78–0.84 (m, 2H), 0.86–0.91 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.35–7.41 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).			
C-124		(DMSO-d ₆) δ : 1.83–1.94 (m, 1H), 1.96–2.03 (m, 1H), 2.28–2.35 (m, 1H), 2.43–2.55 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.88–2.93 (m, 1H), 6.00–6.05 (m, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.30–7.35 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).			
C-125			1.61	464.18	A
C-126			1.69	478.19	A

[表 53]

化合物編號	構造式	滯留時間	質量 (M+H)	方法
C-127		1.68	477.22	A
C-128		1.85	536.26	A
C-129		1.48	549.28	A
C-130		1.72	478.21	A
C-131		1.79	492.21	A
C-132		1.89	506.24	A

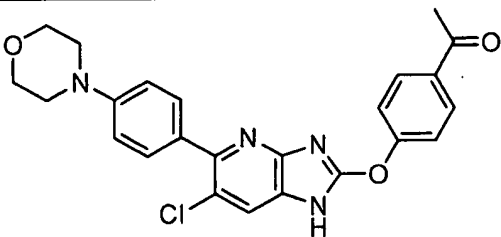
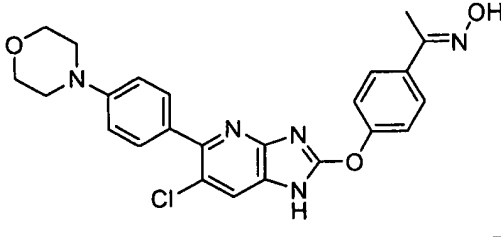
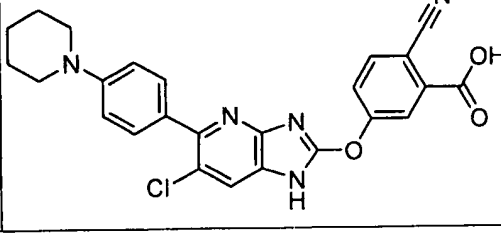
[表 54]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
C-133			1.65	522.22	A
C-134		(DMSO-d ₆) δ : 1.51 (s, 6H), 1.94–1.99 (m, 4H), 3.41–3.47 (m, 4H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H).			
C-135		(DMSO-d ₆) δ : 1.51 (s, 6H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H).			
C-136		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.52 (s, 6H), 7.40–7.47 (m, 7H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H).			
C-137			1.75	504.27	A
C-138			1.74	518.21	A

[表 55]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
C-139			1.61	536.23	A
C-140			2.24	530.27	A
C-141		(DMSO-d ₆) δ : 1.23 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H).			
C-142		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.50 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.23-3.26 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.96 (s, 1H)			
C-143		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.47 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.22-3.27 (m, 4H), 6.89 (bs, 2H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.47 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.94 (s, 1H)			
C-144		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.21 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 4H), 3.75-3.79 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)			

[表 56]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)
C-145		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.61 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)
C-146		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.19 (s, 3H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.75 (s, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H)
C-147		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57-1.64 (m, 6H), 3.22-3.24 (m, 4H), 6.98 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.81 (dd, $J=4.0, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 11.4 (bs, 1H)

[表 57]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)
D-3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 2H), 3.31-3.33 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H).
D-4		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93-0.96 (m, 2H), 0.98- 1.02 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 4.14 (s, 2H), 6.45 (brs, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H).
D-5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H).
D-6		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46(s, 6H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H)
D-7		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52 (s, 6H), 3.19 (t, $J =$ 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, $J =$ 4.82 Hz, 4H), 6.93-7.05 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.62,$ 3.04 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H), 13.26 (s, 1H).

[表 58]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)
D-8		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.62(s, 6H), 1.83 (s, 3H), 3.18–3.21 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.18 (dd, $J=4.0, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.40 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)
D-9		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.29 (s, 6H), 3.19 (t, $J=4.56\text{ Hz}$, 4H), 3.58 (d, $J=5.07\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J=4.56\text{ Hz}$, 4H), 4.69 (t, $J=5.07\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.62\text{ Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.62\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.62\text{ Hz}$, 2H), 7.85 (dd, $J=8.62, 3.04\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.62 (d, $J=3.04\text{ Hz}$, 1H), 13.26 (s, 1H).
D-10		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.18–3.20 (m, 4H), 3.75–3.77 (m, 4H), 4.94 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)
D-11		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50(s, 6H), 3.18–3.20 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.47 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.84 (s, 1H)
D-12		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47(s, 6H), 3.18–3.21 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 6.88 (bs, 2H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.47 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H)

[表 59]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-13		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30 (s, 6H), 3.18–3.20 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.75–3.78 (m, 4H), 6.88 (bs, 2H), 4.78 (bs, 1H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.18–7.20 (m, 1H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.43 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.92 (s, 1H)			
D-14		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 3H), 1.61–1.66 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 3.23 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 6.99 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.10 (br s, 1H).	1.55	504.2	B
D-15		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 6.35 (t, $J=6.08\text{Hz}$, 3H), 6.52 (d, $J=9.12\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.52–7.54 (m, 3H), 7.73–7.79 (m, 3H), 8.01 (s, 0.5H), 8.10 (d, $J=3.55\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 13.40 (brs, 0.5H).	1.62	514.45	B
D-16		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.75 (q, $J=5.24\text{Hz}$, 2H), 4.05 (t, $J=5.07\text{Hz}$, 2H), 4.88 (t, $J=5.58\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=9.12\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.2 (brs, 1H).	1.59	481.15	B
D-17		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (t, $J=6.84\text{Hz}$, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.30–7.31 (m, 4H), 7.40 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J=8.11\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.20 (brs, 1H).	1.62	465.2	B

[表 60]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-18		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50 (s, 6H), 3.17–3.19 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.45 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 13.3 (s, 1H)			
D-19		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.24 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).	1.52	451.25	B
D-20		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46 (s, 6H), 3.16–3.19 (m, 4H), 3.73–3.79 (m, 4H), 6.94–7.04 (m, 4H), 7.28–7.35 (m, 3H), 7.44 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 13.23 (s, 1H)			
D-21		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 6.79 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).	1.76	464.5	B
D-22		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78–0.81 (m, 2H), 0.86–0.89 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.72 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).			

[表 61]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-23		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22–1.29 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	2.17	491.25	B
D-24		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78–0.81 (m, 2H), 0.87–0.90 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 3.59 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H).			
D-25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.64 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.7 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.15 (br s, 1H).	1.59	464.4	B
D-27		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.08 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H).			

[表 62]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-28			1.38	481.3	B
D-29			1.38	481.15	B
D-30		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.90–3.07 (m, 3H), 4.23– 4.61 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 13.24 (br s, 1H).	1.61	528.2	B
D-31		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.19 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 4.8, 4.6 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.44 (s, 2H).			
D-32			1.5	450.27	A

[表 63]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-33		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.26 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 3.19 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.29–3.36 (m, 4H), 3.75– 3.79 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.69 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H)			
D-34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13–1.18 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 4H), 3.76 (dd, $J = 4.8,$ 4.8 Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).			
D-35		($^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60 (s, 6H), 3.19 (dd, $J =$ 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J $= 5.2, 4.4$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, J $= 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J =$ 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H)			
D-36		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.61	504.25	B
D-37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.87	465.2	B

[表 64]

化合物編號	構造式	NMR(δ)	滯留時間	質量(M+H)	方法
D-38		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.68	479.2	B
D-39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 13.25 (br s, 1H).	2.04	513.2	B
D-40		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27 (s, 6H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).	1.85	493.4	B
D-41		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35(s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 3.17-3.19 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H)			
D-42		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78-0.90 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 5.58$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 5.58$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.11$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.11$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 9.12, 3.04$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H), 13.39 (s, 1H).			

[表 65]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.29 (s, 1H).	1.73	478.2	B
D-44		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.22-0.25 (m, 2H), 0.47- 0.51 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.84	490.3	B
D-45		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.77 (t, J=4.0Hz, 2H), 3.32 (dd, J=4.0,4.0Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.99 (t, J=4.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)			
D-46		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.33-3.53 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.93-7.95 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.51 (t, J = 8.11 Hz, 1H).	1.39	508.2	B
D-47		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.86 (q, J = 6.25 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 13.94, 8.36 Hz, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).	1.51	544.35	B

[表 66]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-48		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.45 (bs, 2H), 7.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H)			
D-49		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.88–1.96 (m, 1H), 2.02– 2.11 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).	1.71	506.2	B
D-50		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.62 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-51		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.93– 3.99 (m, 1H), 5.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-52		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.55 (s, 6H), 3.20 (brs, 4H), 3.75 (brs, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53–7.58 (m, 5H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).			

[表 67]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-53		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.30 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	2.14	492.25	B
D-54		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.56 (s, 6H), 3.20 (t, $J =$ 4.56 Hz, 4H), 3.76 (t, $J =$ 4.58 Hz, 4H), 6.94–7.05 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 13.43 (s, 1H).			
D-55		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52 (s, 6H), 3.12–3.21 (m, 6H), 3.36–3.41 (m, 2H), 3.75–3.78 (m, 4H), 4.61 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J=4.0$ Hz, 8.6Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.63 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)			
D-56		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.64 (s, 6H), 3.19 (dd, $J =$ 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 5.2, 4.4$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-57		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 6.88–6.99 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.33 (d, J $= 6.59$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J =$ 8.62 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J =$ 14.19, 8.62 Hz, 4H), 7.86 (dd, $J = 8.62, 3.04$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 13.46 (s, 1H).			

[表 68]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-58		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.80–1.85 (m, 4H), 1.98–2.02 (m, 1H), 2.19–2.28 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).			
D-59		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.18–1.21 (m, 2H), 1.33–1.36 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).			
D-60		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).	1.82	463.1	B
D-61		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.75–4.81 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.63	465.2	B
D-62		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.13–3.17 (m, 2H), 3.56–3.60 (m, 2H), 4.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.42	480.25	B

[表 69]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-63		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.89 (s, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.53 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.21-7.62 (m, 8H), 7.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).	2.12	505.2	B
D-64		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 1.74 (dd, J = 18.8, 9.1 Hz, 1H), 2.57-2.67 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H).			
D-65			2.19	548.42	A
D-66			1.71	551.39	A
D-67		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15-1.19 (m, 2H), 1.21- 1.27 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 7.20 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)			

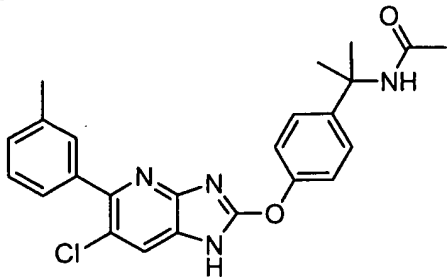
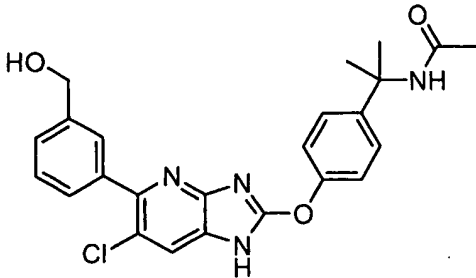
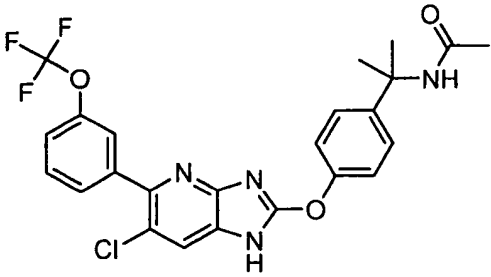
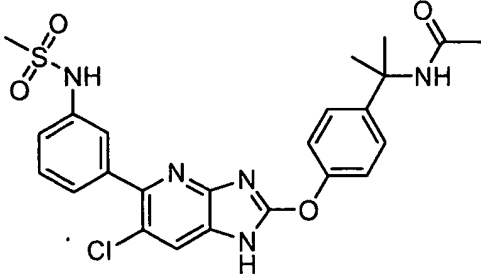
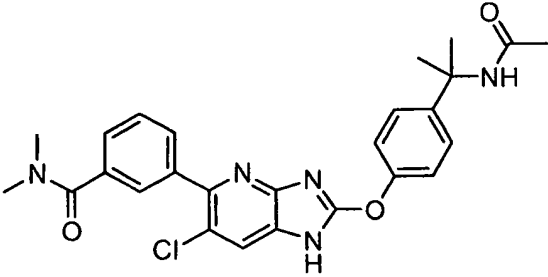
[表 70]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-68		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.60 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.23 (br s, 1H).	1.96	486.1	B
D-69		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.25-1.31 (m, 4H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)			
D-70		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 2H), 3.85 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.85 (dd, J=3.0Hz, 8.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J=3.0Hz, 1H)			
D-71		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-0.83 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 3.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
D-72		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78-0.91 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 3.58 (t, J = 5.58 Hz, 4H), 4.71 (q, J = 5.58 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8.62 Hz, 3H), 7.85 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.30 (s, 1H).			

[表 71]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-73		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).			
D-74		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.82-0.88 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.72	532.45	B
D-75			2.1	455.25	A
D-76			1.93	439.3	A
D-77			1.86	451.33	A

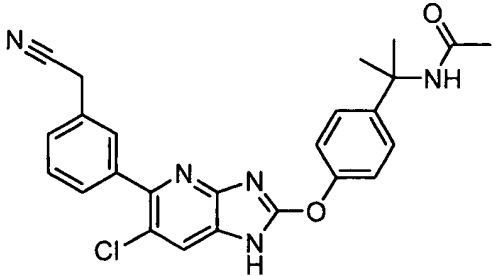
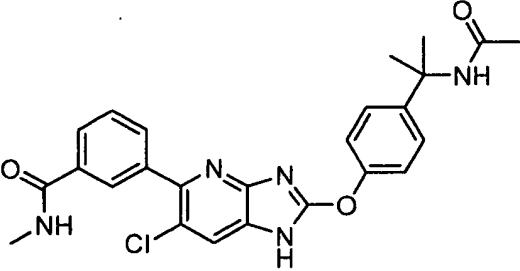
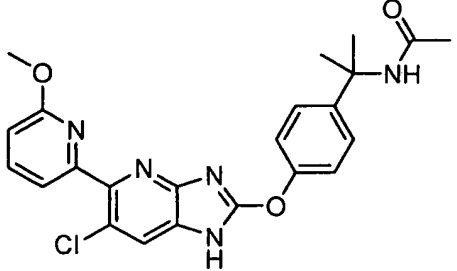
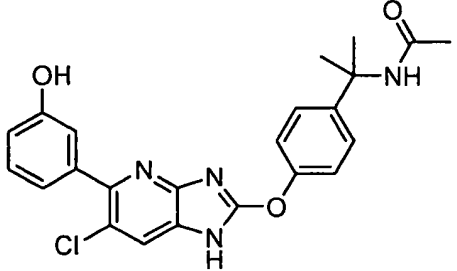
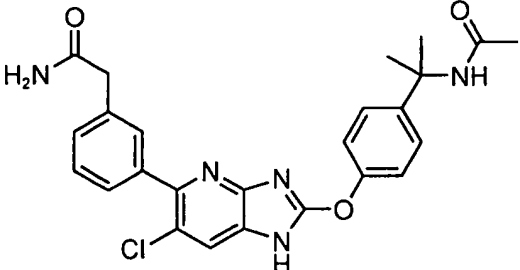
[表 72]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-78		2	435.34	A
D-79		1.52	451.29	A
D-80		2.22	505.29	A
D-81		1.58	514.29	A
D-82		1.55	492.33	A

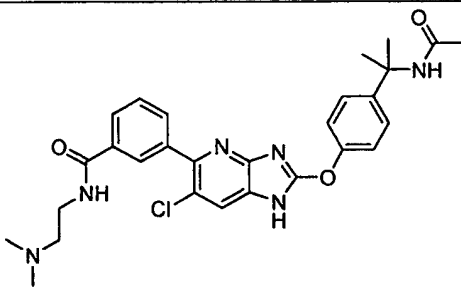
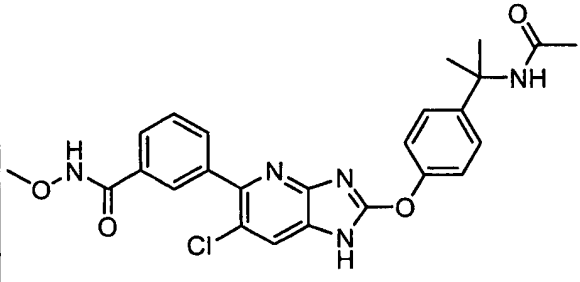
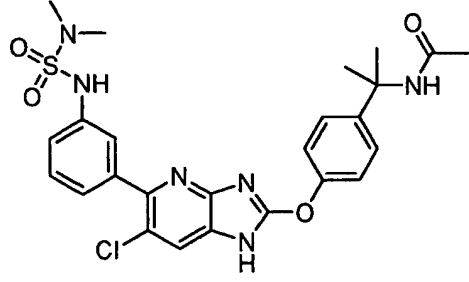
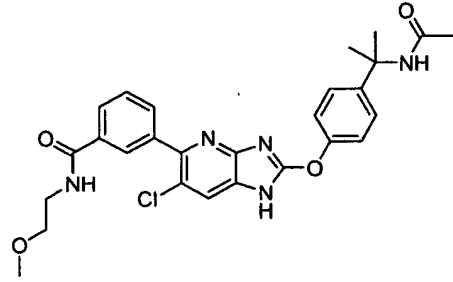
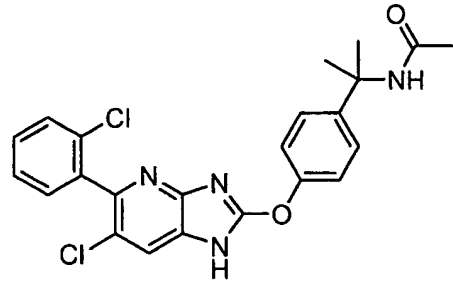
[表 73]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-83		1.81	479.3	A
D-84		1.83	465.33	A
D-85		1.8	446.29	A
D-86		1.66	479.33	A
D-87		1.52	534.38	A

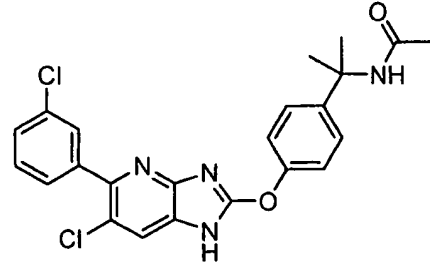
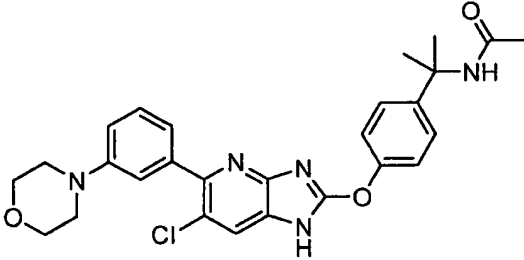
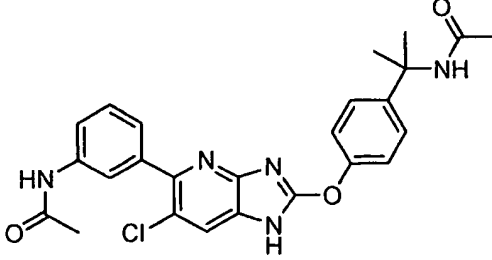
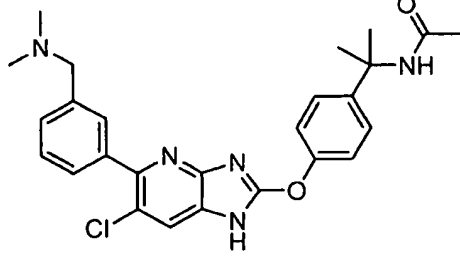
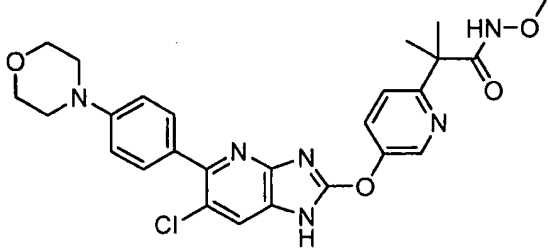
[表 74]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-88		1.75	460.33	A
D-89		1.46	478.33	A
D-90		1.74	452.3	A
D-91		1.56	437.29	A
D-92		1.42	478.33	A

[表 75]

化合物 編號	構造式	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-93		1.23	535.39	A
D-94		1.45	494.31	A
D-95		1.72	543.34	A
D-96		1.52	522.35	A
D-97		1.91	455.25	A

[表 76]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-98			2.09	455.25	A
D-99			1.74	506.37	A
D-100			1.51	478.33	A
D-101			1.23	478.36	A
D-102		$^1\text{H-NMR (DMSO-}d_6\text{) } \delta$: 1.51 (s, 6H), 3.18–3.21 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.75–3.78 (m, 4H), 7.–2 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (dd, J=3.0Hz, 8.6Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.0Hz, 1H)			

[表 77]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-103		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.66-0.68 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.66 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			
D-104		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.68 (q, J = 5.07 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.58 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 10.65, 5.32 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.2 (brs, 1H).	1.68	493.15	B
D-105		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.24 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).	1.19	478.3	B
D-106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H).	1.96	477.25	B
D-107		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.70-1.76 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.57-7.63 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			

[表 78]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-108		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (brs, 2H), 2.61–2.64 (m, 2H), 3.08 (brs, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			
D-109		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.82–1.91 (m, 5H), 3.20–3.22 (m, 2H), 4.02–4.06 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91–7.95 (m, 2H), 8.11 (s, 1H).			
D-110		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.76 (d, J = 5.07 Hz, 2H), 4.75–4.77 (m, 4H), 5.20 (t, J = 10.00 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 13.25 (brs, 1H).	1.5	507.25	B
D-111		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 4.29–4.36 (m, 1H), 4.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.98 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.75	477.25	B
D-112		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 7.03 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.62, 4.31 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).	2	461.3	B

[表 79]

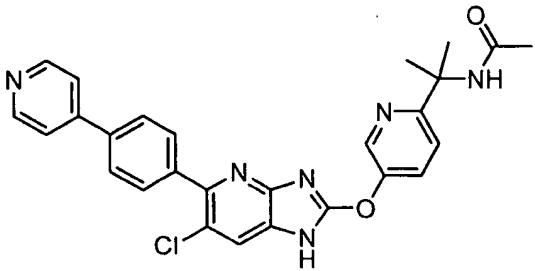
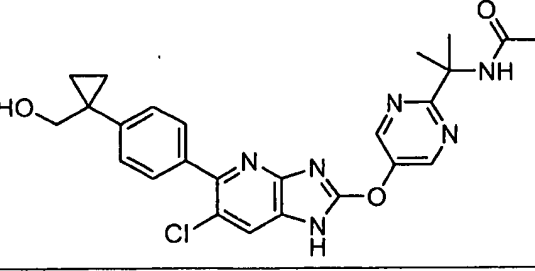
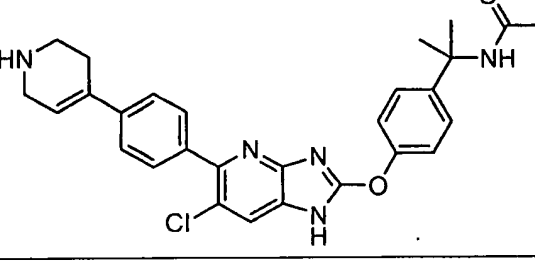
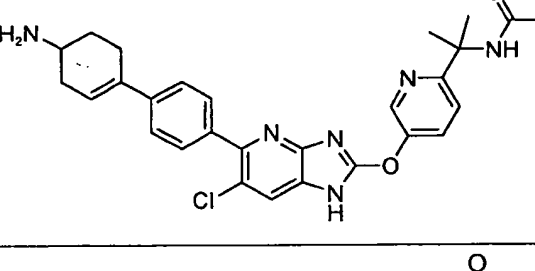
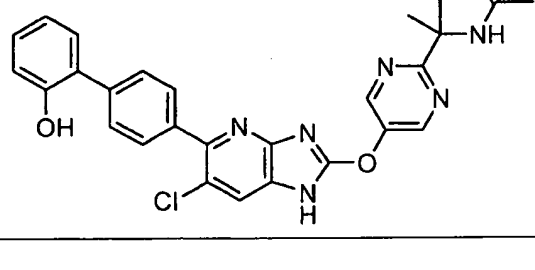
化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-113		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46–1.48 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.80–1.84 (m, 8H), 2.86–2.89 (m, 2H), 3.74–3.77 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).			
D-114		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.18 (br s, 1H).	1.85	509.2	B
D-115		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.59 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.32–5.38 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.11 (br s, 1H).	1.8	493.2	B
D-116		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29–7.51 (m, 7H), 7.67 (d, J = 8.7, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.84 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 13.21 (brs, 1H).			
D-117		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.53–2.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 7.51–7.55 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H).			

[表 80]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-118		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.75–4.81 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.63	465.2	B
D-119		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.75–4.81 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.62	465.2	B
D-120		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00–1.02 (m, 2H), 1.14– 1.16 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.30–7.32 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.73	477.15	B
D-121		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55–7.58 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.72	479.25	B
D-122		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H), 13.26 (br s, 1H).	1.59	495.1	B

化合物編號	構造式	NMR(δ)	滯留時間	質量(M+H)	方法
D-123		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).	1.23	504.3	B
D-124		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.91 (t, J = 10.65 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 3.04, 1.52 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.71 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.66 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 10.14 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.19	520.35 (M+)	B
D-125		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.61 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			
D-126		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.50 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).	1.94	474.25	B
D-127		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.42 (d, J = 2.03 Hz, 6H), 2.30-2.36 (brs, 2H), 3.87 (t, J = 5.32 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 2.53 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 47.65 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.62, 2.54 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.11 Hz, 2), 7.91 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 12.60 (s, 1H).			

[表 82]

化合物 編號	構造式	NMR (δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-128		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79–7.87 (m, 5H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H).	1.15	499.25	B
D-129		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78–0.91 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 13.53 (s, 1H).			
D-130		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.74 (br s, 2H), 3.37 (br s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).	1.21	502.5	B
D-131		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.75–1.77 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.09–2.12 (m, 1H), 2.26–2.29 (m, 1H), 2.55–2.58 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 7.44–7.48 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77–7.79 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).	1.19	517.35	B
D-132		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.61 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 6.91 (dd, J = 7.60, 7.60 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.60, 8.11 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.63–7.72 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 9.61 (s, 1H), 13.59 (s, 1H).			

[表 83]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-133		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 3.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.257-4.264 (m, 2H), 4.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.98 (s, 2H).			
D-134		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.82 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.40- 2.50 (br s, 2H), 3.92 (t, $J =$ 5.32 Hz, 2H), 4.33 (d, $J =$ 2.53 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.51 (d, $J =$ 8.11 Hz, 2H), 7.72 (d, $J =$ 8.11 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.72 (s, 2H).			
D-135		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.54 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.91 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 13.28 (br s, 1H).	1.27	516.9	B
D-136		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 5H), 8.11 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).	1.29	498.2	B
D-137		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.51 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=2.5, 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H),	1.62	528.25	B

[表 84]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-138		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69–7.73 (m, 3H), 7.90 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.5Hz, 1H)	1.46	529.25	B
D-139		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.66 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.257–4.264 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.55–7.66 (m, 5H), 7.93 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
D-140			1.47	547.25	B
D-141		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.58 (s, 6H), 2.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.257–4.263 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
D-142		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.61 (s, 6H), 2.50–2.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.85 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.26 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.90 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)			

[表 85]

化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-143			1.78	520.45	B
D-144		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (qd, J = 6.6, 5.1 Hz, 1H), 4.257-4.263 (m, 2H), 5.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.55-7.66 (m, 5H), 7.94 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
D-145			1.78	544.3	B
D-146			1.8	558.2	B
D-147		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.05-2.09 (m, 3H), 2.61 (s, 1H), 3.60- 3.69 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).	1.6	545.25	B

[表 86]

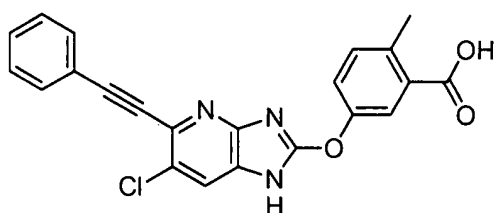
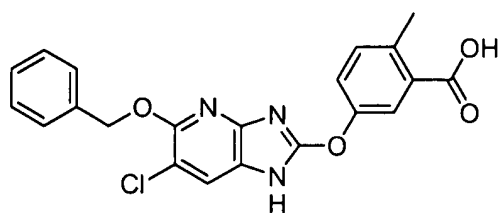
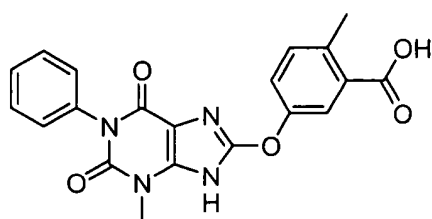
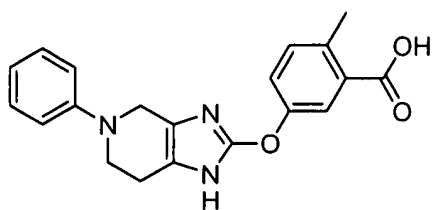
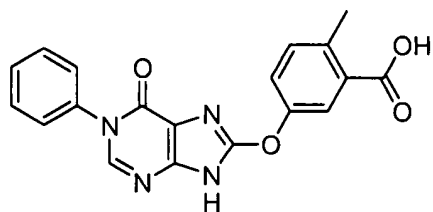
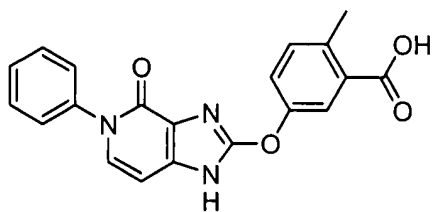
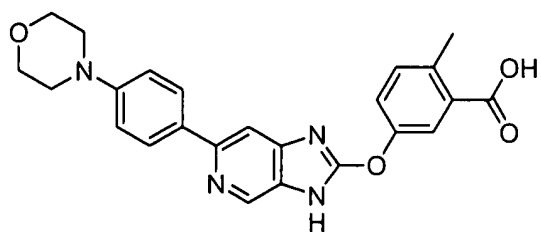
化合物編號	構造式	NMR(δ)	滯留時間	質量(M+H)	方法
D-148		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.63–1.65 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.92–1.94 (m, 1H), 2.06–2.11 (m, 1H), 2.53–2.55 (m, 3H), 3.86 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83–7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 13.32 (br s, 1H).	1.63	559.25	B
D-149		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95–1.04 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.28–7.43 (m, 6H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.19 (s, 1H).			
D-150			1.16	506.95	B
D-151		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.77	493.1	B
D-152		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99–1.03 (m, 2H), 1.13–1.17 (m, 2H), 1.58 (s, 8H), 1.86 (s, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 13.36 (br s, 1H).	1.55	478.2	B

[表 87]

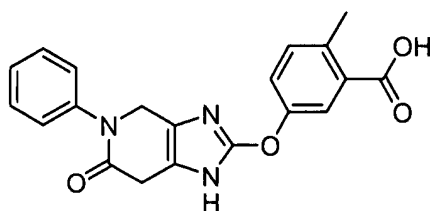
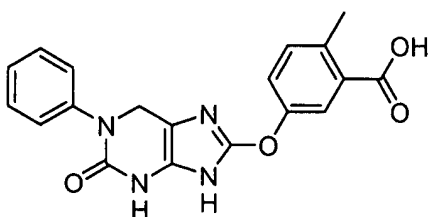
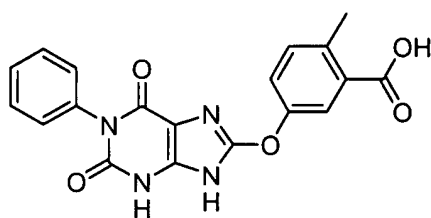
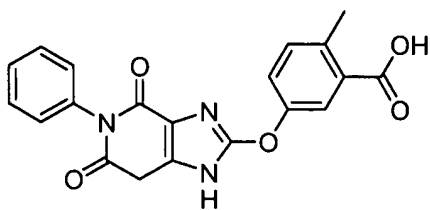
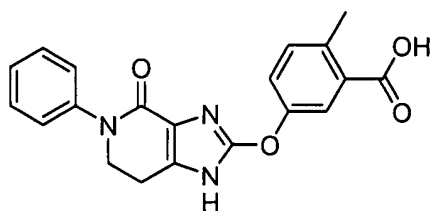
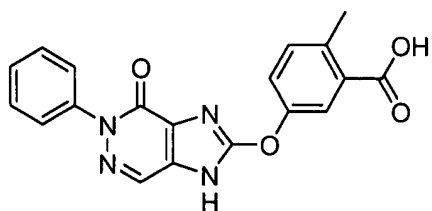
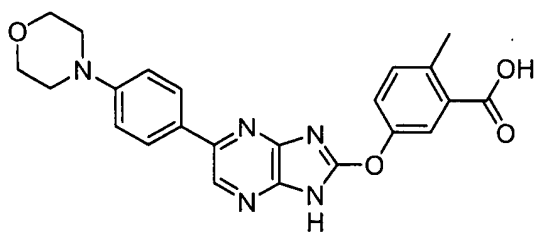
化合物 編號	構造式	NMR(δ)	滯留 時間	質量 (M+H)	方法
D-153		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.42–1.53 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.78–1.88 (m, 8H), 2.88 (t, J = 11.15 Hz, 2H), 3.71–3.80 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 2.28 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.28 Hz, 1H).			
D-154		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.75 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.38 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.52–7.54 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 11.15, 5.58 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.0 (brs, 1H).	1.59	502.35	B
D-155			1.14	503.35	B

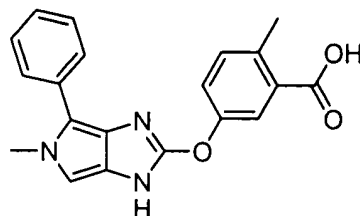
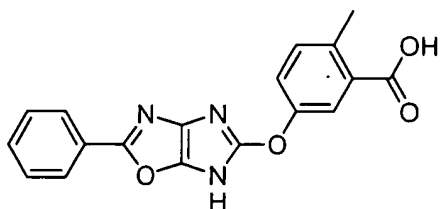
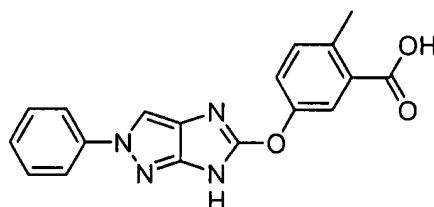
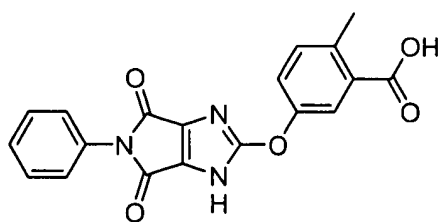
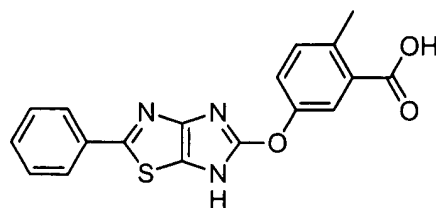
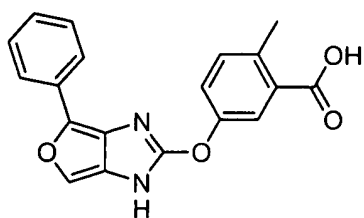
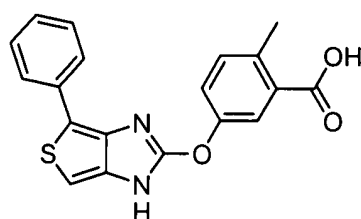
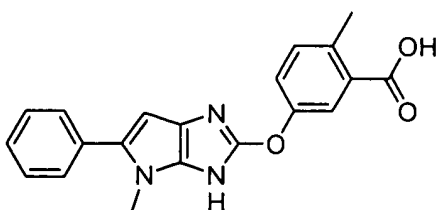
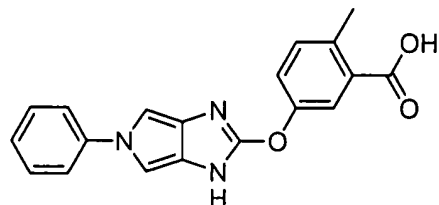
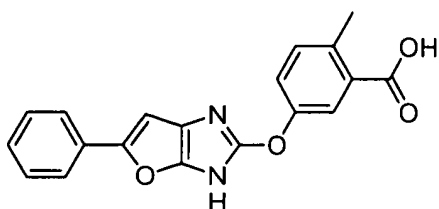
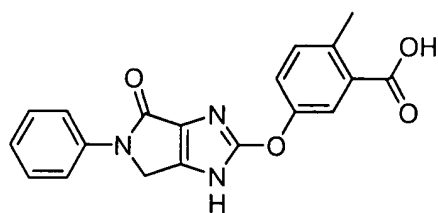
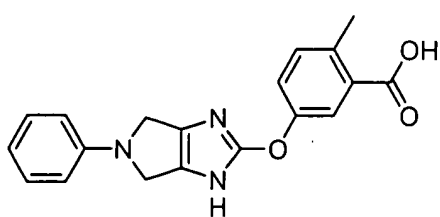
與上述實施例同樣地，亦可合成，例如以下之化合物作為本發明化合物。

201217372

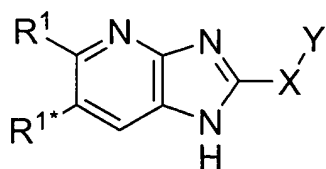


201217372



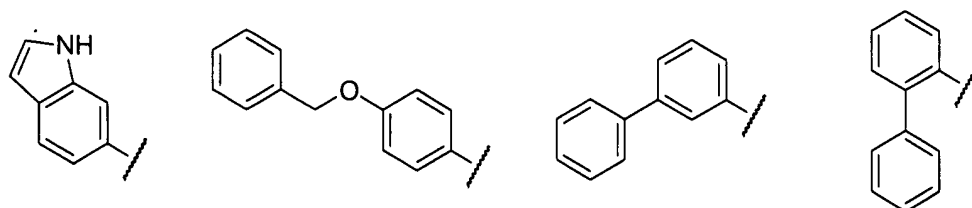
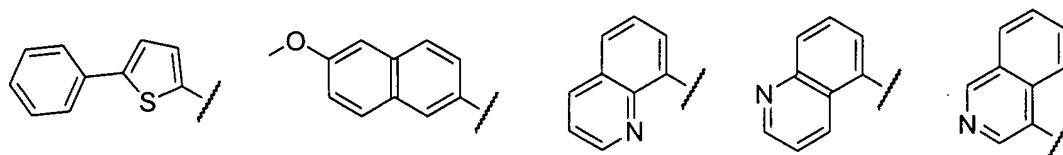
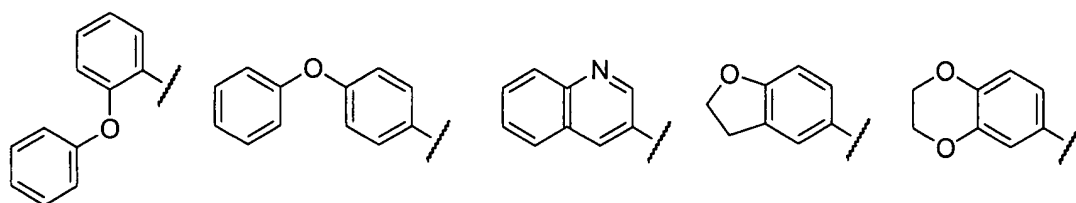
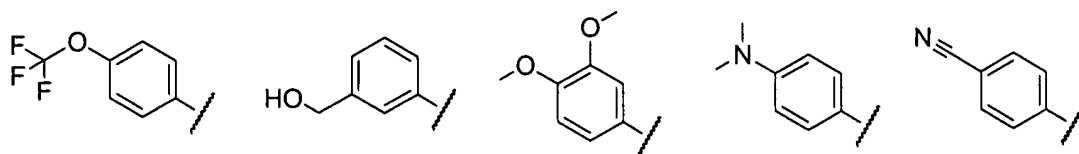
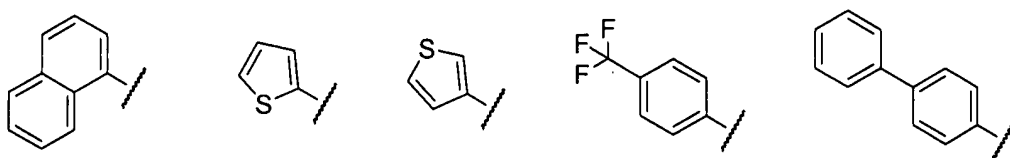
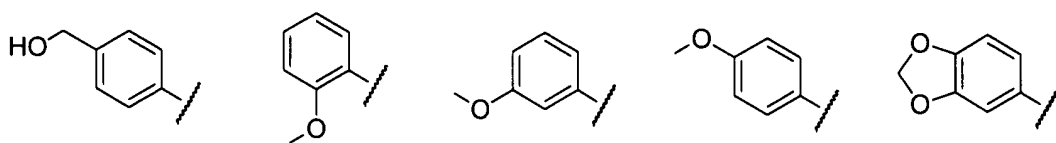
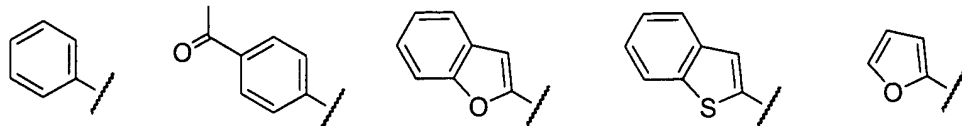


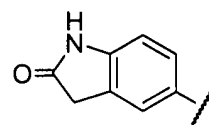
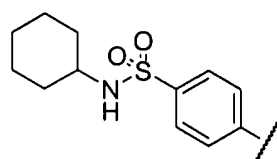
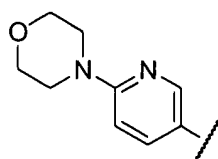
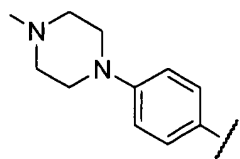
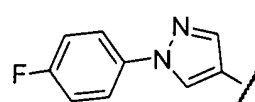
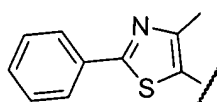
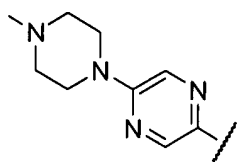
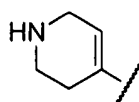
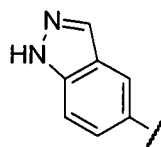
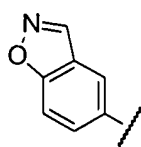
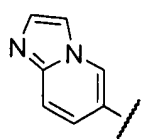
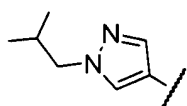
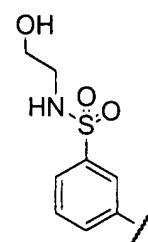
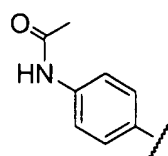
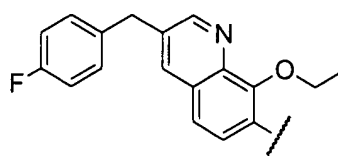
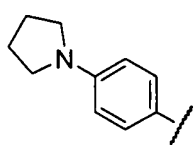
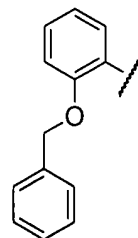
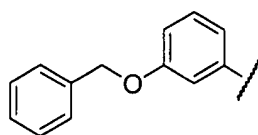
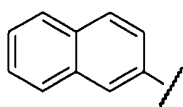
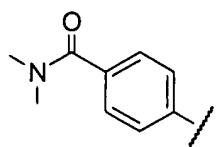
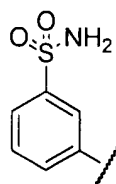
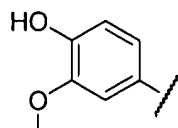
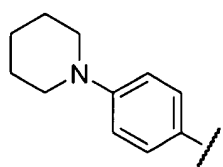
再者，亦可合成以下之化合物作為本發明化合物。

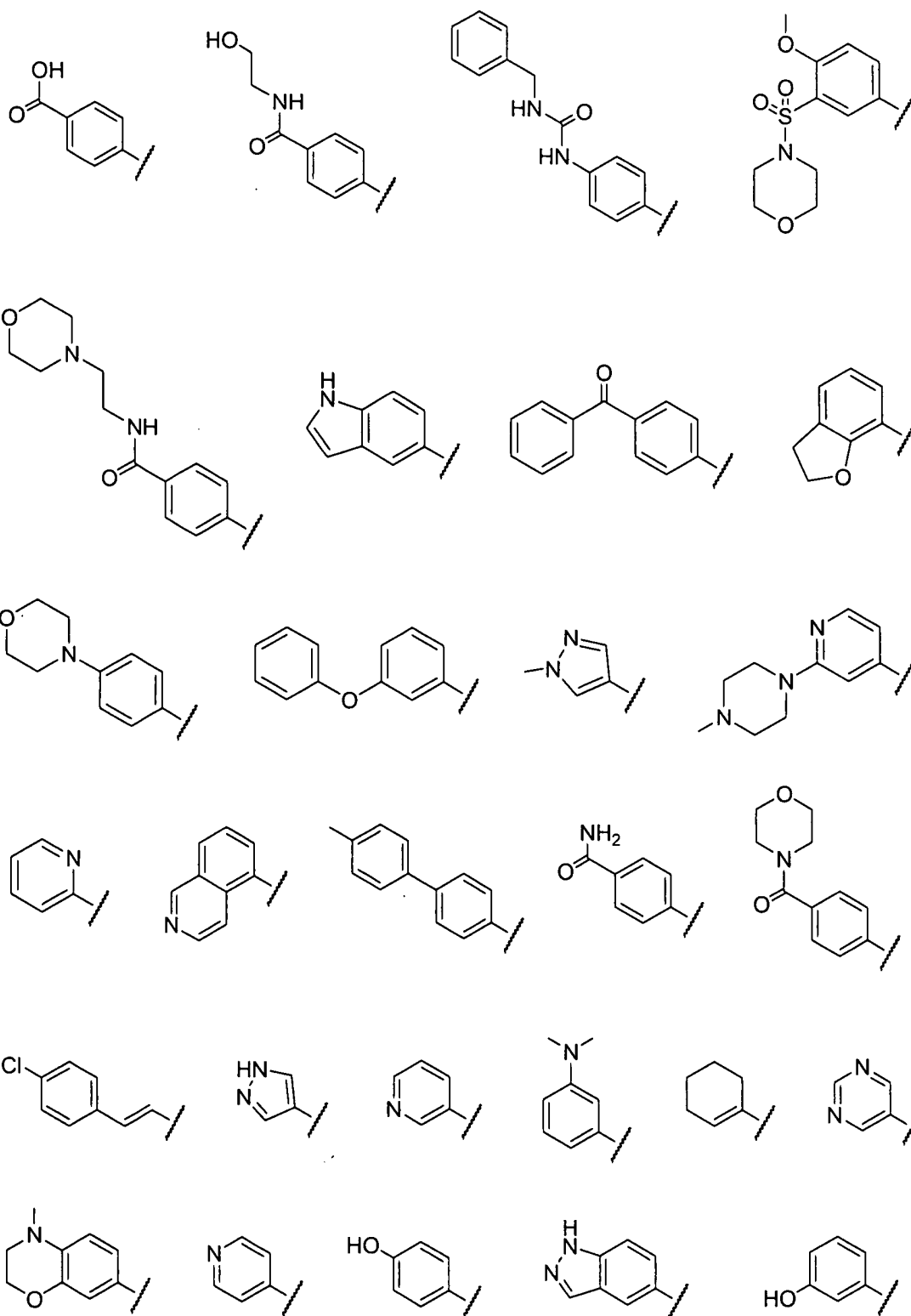


其中，就 X 而言，可列舉如 -O- 或 -S-。

其中，就 R¹ 而言，可列舉以下之取代基。

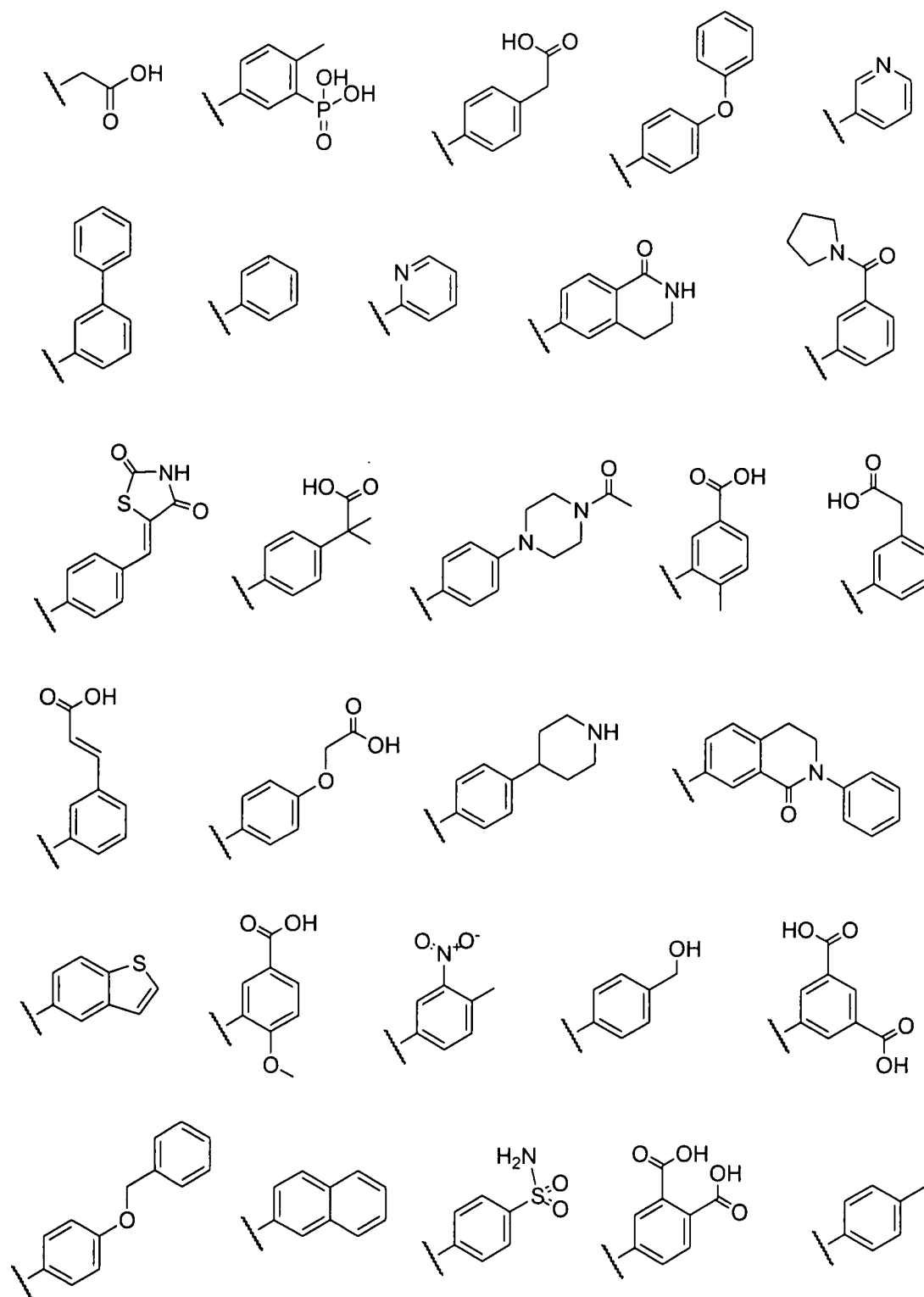


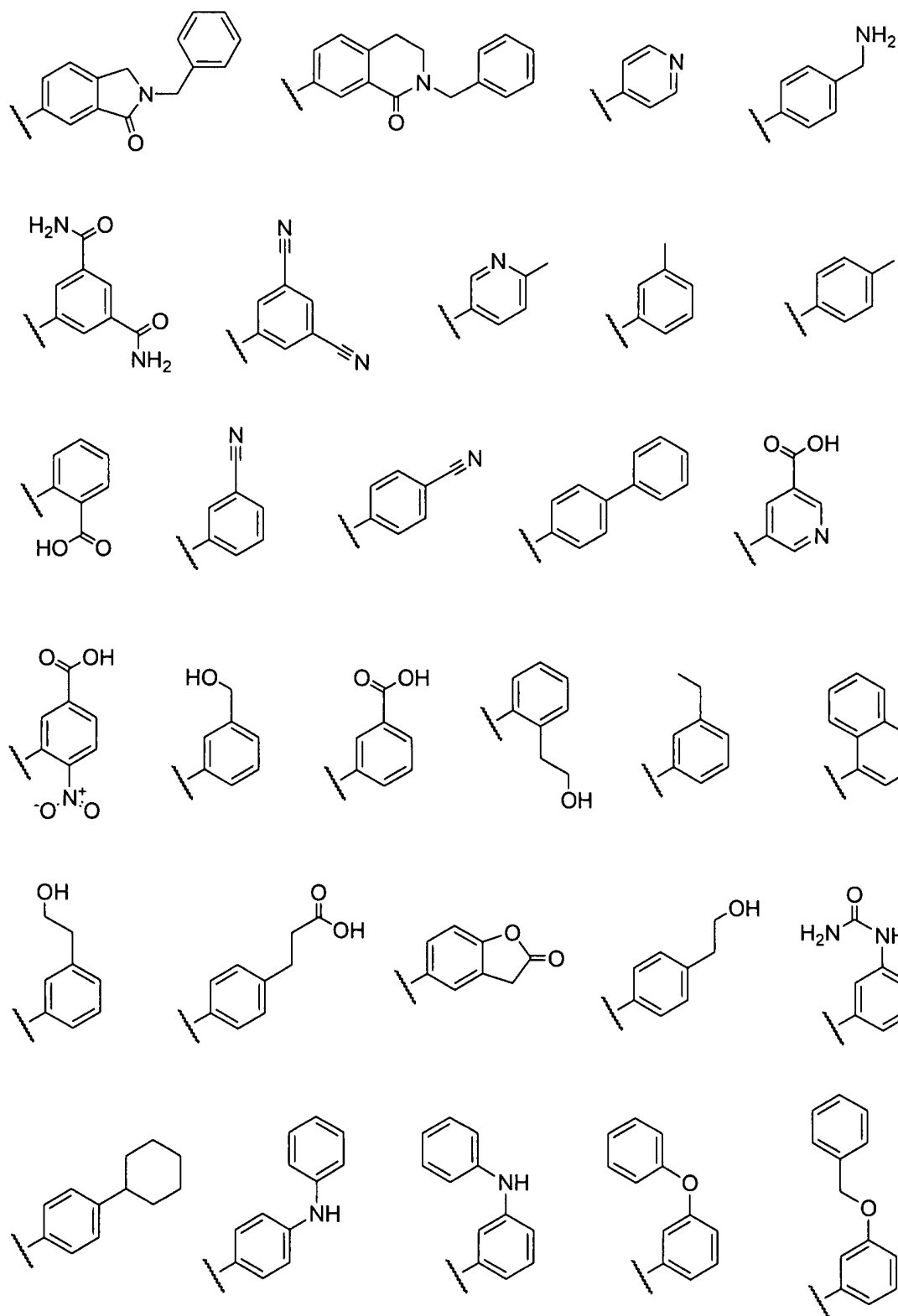


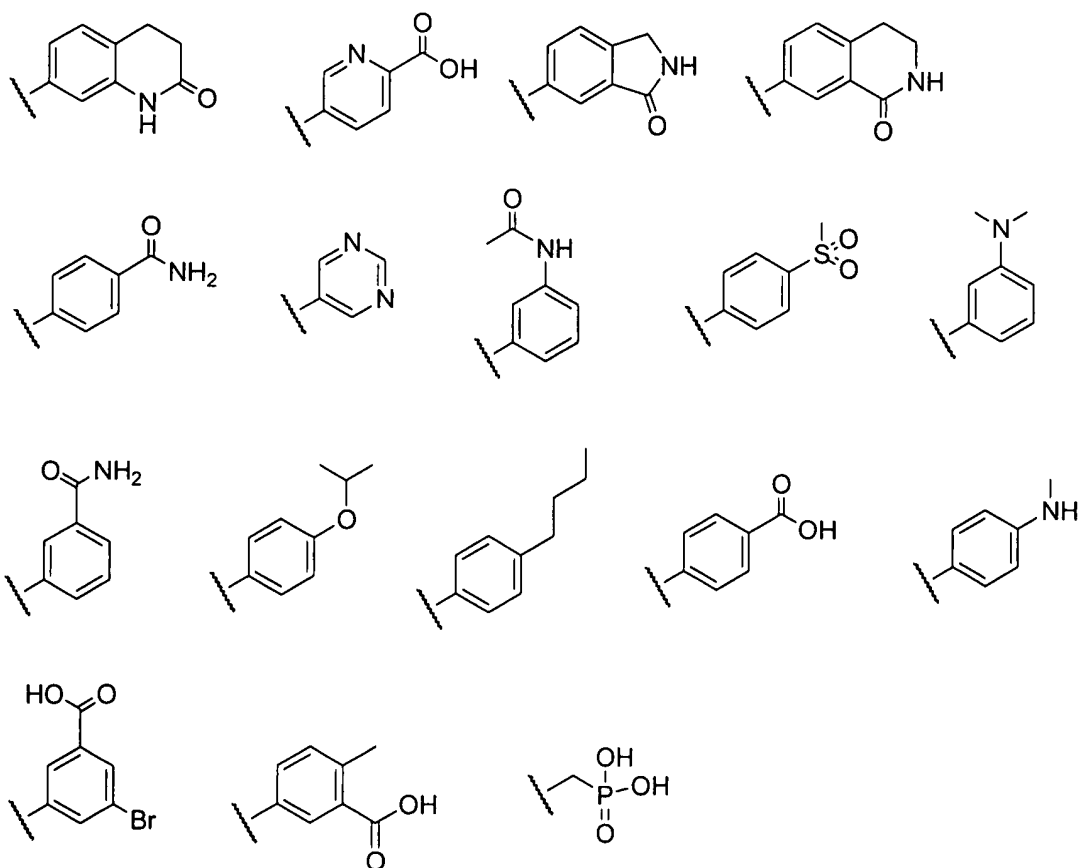


其中，就 R^{1*} 而言，可列舉 F、Cl。

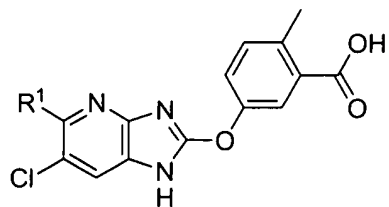
其中，就 Y 而言，可列舉以下之取代基。



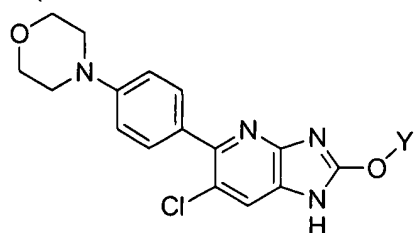




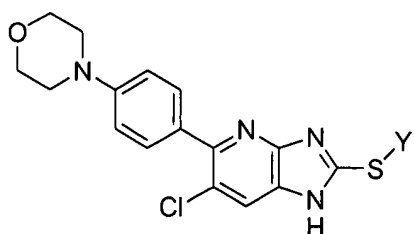
尤其，以下之化合物為較佳。



(式中，就 R^1 而言，可列舉例示於上文之取代基)、



(式中，就 Y 而言，可列舉例示於上文中之取代基)



(式中，就 Y 而言，可列舉例示於上文中之取代基)

。

AMP 活化蛋白質激酶 (AMPK) 活化劑之評價法 (試驗例 1)

在由 50 mM HEPES-NaOH 緩衝液 (pH 7.0)、100 mM NaCl、10 mM 氯化鎂、0.1 % 牛血清白蛋白、0.2 mM 正鈮(V)酸鈉、1 mM 乙二醇雙(2-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、5 mM β -甘油磷酸酯二鈉、2 mM 二硫蘇糖醇所構成之緩衝液中加入藉由 2 小時反應可賦與約 10 % 之轉換率之量之人類 AMPK α 1 β 1 γ 1 酵素 (Carna Bioscience 公司製)，並以使 DMSO 濃度成為 1 % 之方式加入溶於 DMSO 之化合物，並靜置 10 分鐘。

在該液中加入等量之基質溶液(全量為 10 μ l)，該基質溶液係由 50 mM HEPES-NaOH 緩衝液 (pH 7.0)、100 mM NaCl、10 mM 氯化鎂、0.1 % 牛血清白蛋白、0.2 mM 正鈮(V)酸鈉、1 mM 乙二醇雙(2-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、5 mM β -甘油磷酸酯二鈉、2 mM 二硫蘇糖醇、0.4 mM ATP、3 μ M FL-胜肽 7 (Caliper Life Science 公司製)所構成。於 25 $^{\circ}$ C 使之反應 2 小時後，加入 10 μ l 之 20 mM EDTA 以使反應停止。

為了檢測經磷酸化之螢光基質，將反應液供應至利用電荷差所造成之移動度差異進行螢光檢測之測定器，即 Caliper Science 公司製之 LabChip EZ Reader II 中。裝置之設定條件：將壓力設定為 -1.5 PSI，將上游電壓設定為 -2250 V，將下游電壓設定為 -400 V，將後樣品緩衝液

運送時間設定為40秒，將最終延遲(final delay)設定為120秒，將尖峰順序設定為產物優先(Product First)。

從所得到之基質與生成物之尖峰高度算出轉換率，以不含化合物時之轉換率作為對照組，將於化合物之各濃度相對於對照組之活性上升率作圖，作成濃度依存性曲線。以相對於對照組(100 %)展現150%之化合物濃度作為EC150值，以在測定範圍內最大的活性上升率作為E_{max}。

將試驗例1之結果示於下文。

化合物 A-1：EC150=4.5nM，E_{max}=383%

化合物 A-2：EC150=7nM，E_{max}=408%

化合物 B-2：EC150=3.6nM，E_{max}=399%

化合物 B-3：EC150=23nM，E_{max}=313%

化合物 B-5：EC150=4700nM，E_{max}=176%

化合物 B-7：EC150=5100nM，E_{max}=246%

化合物 B-10：EC150=280nM，E_{max}=290%

化合物 B-13：EC150=76nM，E_{max}=311%

化合物 B-22：EC150=13nM，E_{max}=339%

化合物 B-32：EC150=70nM，E_{max}=301%

化合物 B-40：EC150=110 nM，E_{max}=297%

化合物 B-63：EC150=100nM，E_{max}=321%

化合物 B-81：EC150=25nM，E_{max}=283%

化合物 B-101：EC150=120nM，E_{max}=269%

化合物 B-104：EC150=190nM，E_{max}=267%

化合物 B-107：EC150=250nM，E_{max}=249%

化合物 B-108 : $EC_{150}=27\text{nM}$, $E_{\text{max}}=340\%$

化合物 B-109 : $EC_{150}=140\text{nM}$, $E_{\text{max}}=315\%$

化合物 B-110 : $EC_{150}=160\text{nM}$, $E_{\text{max}}=288\%$

化合物 B-113 : $EC_{150}=13\text{nM}$, $E_{\text{max}}=316\%$

化合物 B-117 : $EC_{150}=370\text{nM}$, $E_{\text{max}}=243\%$

化合物 B-119 : $EC_{150}=220\text{nM}$, $E_{\text{max}}=265\%$

化合物 B-121 : $EC_{150}=97\text{nM}$, $E_{\text{max}}=278\%$

化合物 B-126 : $EC_{150}=180\text{nM}$, $E_{\text{max}}=262\%$

化合物 B-131 : $EC_{150}=44\text{nM}$, $E_{\text{max}}=298\%$

化合物 B-133 : $EC_{150}=360\text{nM}$, $E_{\text{max}}=234\%$

化合物 B-136 : $EC_{150}=27\text{nM}$, $E_{\text{max}}=333\%$

化合物 B-137 : $EC_{150}=25\text{nM}$, $E_{\text{max}}=301\%$

化合物 B-141 : $EC_{150}=61\text{nM}$, $E_{\text{max}}=319\%$

化合物 C-1 : $EC_{150}=66\text{nM}$, $E_{\text{max}}=295\%$

化合物 C-4 : $EC_{150}=0.42\text{nM}$, $E_{\text{max}}=355\%$

化合物 C-9 : $EC_{150}=33\text{nM}$, $E_{\text{max}}=322\%$

化合物 C-11 : $EC_{150}=7.4\text{nM}$, $E_{\text{max}}=356\%$

化合物 C-12 : $EC_{150}=140\text{nM}$, $E_{\text{max}}=256\%$

化合物 C-21 : $EC_{150}=36\text{nM}$, $E_{\text{max}}=338\%$

化合物 C-24 : $EC_{150}=17\text{nM}$, $E_{\text{max}}=237\%$

化合物 C-29 : $EC_{150}=8.3\text{nM}$, $E_{\text{max}}=349\%$

化合物 C-32 : $EC_{150}=68\text{nM}$, $E_{\text{max}}=253\%$

化合物 C-33 : $EC_{150}=52\text{nM}$, $E_{\text{max}}=329\%$

化合物 C-37 : $EC_{150}=1.3\text{nM}$, $E_{\text{max}}=349\%$

化合物 C-39 : $EC_{150}=35\text{nM}$, $E_{\text{max}}=279\%$

化合物 C-63 : $EC_{150}=16\text{nM}$, $E_{\text{max}}=331\%$
化合物 C-70 : $EC_{150}=4.2\text{nM}$, $E_{\text{max}}=335\%$
化合物 C-88 : $EC_{150}=120\text{nM}$, $E_{\text{max}}=298\%$
化合物 C-89 : $EC_{150}=470\text{nM}$, $E_{\text{max}}=242\%$
化合物 C-94 : $EC_{150}=12\text{nM}$, $E_{\text{max}}=352\%$
化合物 C-95 : $EC_{150}=17\text{nM}$, $E_{\text{max}}=309\%$
化合物 C-96 : $EC_{150}=99\text{nM}$, $E_{\text{max}}=326\%$
化合物 C-98 : $EC_{150}=1700\text{nM}$, $E_{\text{max}}=165\%$
化合物 C-99 : $EC_{150}=170\text{nM}$, $E_{\text{max}}=205\%$
化合物 C-100 : $EC_{150}=590\text{nM}$, $E_{\text{max}}=212\%$
化合物 C-106 : $EC_{150}=690\text{nM}$, $E_{\text{max}}=278\%$
化合物 C-107 : $EC_{150}=300\text{nM}$, $E_{\text{max}}=232\%$
化合物 C-118 : $EC_{150}=2.1\text{nM}$, $E_{\text{max}}=334\%$
化合物 C-119 : $EC_{150}=130\text{nM}$, $E_{\text{max}}=237\%$
化合物 D-1 : $EC_{150}=430\text{nM}$, $E_{\text{max}}=182\%$
化合物 D-2 : $EC_{150}=220\text{nM}$, $E_{\text{max}}=255\%$
化合物 D-3 : $EC_{150}=220\text{nM}$, $E_{\text{max}}=192\%$
化合物 D-4 : $EC_{150}=70\text{nM}$, $E_{\text{max}}=207\%$
化合物 D-7 : $EC_{150}=1600\text{nM}$, $E_{\text{max}}=285\%$
化合物 D-8 : $EC_{150}=39\text{nM}$, $E_{\text{max}}=244\%$
化合物 D-9 : $EC_{150}=380\text{nM}$, $E_{\text{max}}=186\%$
化合物 D-12 : $EC_{150}=69\text{nM}$, $E_{\text{max}}=226\%$
化合物 D-16 : $EC_{150}=8.5\text{nM}$, $E_{\text{max}}=280\%$
化合物 D-17 : $EC_{150}=11\text{nM}$, $E_{\text{max}}=282\%$
化合物 D-18 : $EC_{150}=21\text{nM}$, $E_{\text{max}}=325\%$

化合物 D-21 : $EC_{150}=41\text{nM}$, $E_{\text{max}}=351\%$
化合物 D-24 : $EC_{150}=140\text{nM}$, $E_{\text{max}}=198\%$
化合物 D-25 : $EC_{150}=31\text{nM}$, $E_{\text{max}}=225\%$
化合物 D-26 : $EC_{150}=82\text{nM}$, $E_{\text{max}}=282\%$
化合物 D-31 : $EC_{150}=19\text{nM}$, $E_{\text{max}}=314\%$
化合物 D-33 : $EC_{150}=52\text{nM}$, $E_{\text{max}}=220\%$
化合物 D-39 : $EC_{150}=0.6\text{nM}$, $E_{\text{max}}=310\%$
化合物 D-41 : $EC_{150}=8300\text{nM}$, $E_{\text{max}}=159\%$
化合物 D-42 : $EC_{150}=260\text{nM}$, $E_{\text{max}}=187\%$
化合物 D-43 : $EC_{150}=8.4\text{nM}$, $E_{\text{max}}=270\%$
化合物 D-49 : $EC_{150}=3.5\text{nM}$, $E_{\text{max}}=263\%$
化合物 D-50 : $EC_{150}=11\text{nM}$, $E_{\text{max}}=225\%$
化合物 D-52 : $EC_{150}=2800\text{nM}$, $E_{\text{max}}=169\%$
化合物 D-54 : $EC_{150}=110\text{nM}$, $E_{\text{max}}=252\%$
化合物 D-55 : $EC_{150}=2700\text{nM}$, $E_{\text{max}}=177\%$
化合物 D-56 : $EC_{150}=68\text{nM}$, $E_{\text{max}}=211\%$
化合物 D-58 : $EC_{150}=66\text{nM}$, $E_{\text{max}}=224\%$
化合物 D-62 : $EC_{150}=80\text{nM}$, $E_{\text{max}}=267\%$
化合物 D-65 : $EC_{150}=42\text{nM}$, $E_{\text{max}}=252\%$
化合物 D-70 : $EC_{150}=180\text{nM}$, $E_{\text{max}}=214\%$
化合物 D-71 : $EC_{150}=860\text{nM}$, $E_{\text{max}}=174\%$
化合物 D-72 : $EC_{150}=220\text{nM}$, $E_{\text{max}}=192\%$
化合物 D-73 : $EC_{150}=17\text{nM}$, $E_{\text{max}}=254\%$
化合物 D-102 : $EC_{150}=4300\text{nM}$, $E_{\text{max}}=172\%$
化合物 D-103 : $EC_{150}=110\text{nM}$, $E_{\text{max}}=238\%$

化合物 D-107 : $EC_{50}=26\text{nM}$, $E_{\text{max}}=249\%$

化合物 D-108 : $EC_{50}=3.3\text{nM}$, $E_{\text{max}}=301\%$

化合物 D-109 : $EC_{50}=18\text{nM}$, $E_{\text{max}}=270\%$

化合物 D-110 : $EC_{50}=270\text{nM}$, $E_{\text{max}}=220\%$

化合物 D-111 : $EC_{50}=150\text{nM}$, $E_{\text{max}}=238\%$

人類 AMPK $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ 之調整法

將人類 AMPK $\beta 2$ (NM_005399.3) 及人類 AMPK $\alpha 2$ (NM_006252.3) 之全長 cDNA 插入 pETDuet-1 載體之 MCS1、MCS2 中，以製作人類 AMPK $\beta 2$ 及人類 AMPK $\alpha 2$ (於 5' 末端附加 6xHis 標籤)。與將人類 AMPK $\gamma 1$ (NM_002733.3) 全長 cDNA 插入 pET28b(+) 而得之表現質體組合並一起導入 BL21 CodonPlus (DE3)-RIL 中，得到表現菌株。將表現菌株在 TB 培養基中培養後，以 0.5mM IPTG 誘導，於 25℃ 培養 3 小時後，收集菌株。超音波破碎後，回收上清液並供給至 Histrap 管柱 (GE)、RESOUCE Q 6ml 管柱 (GE) 中，從 1.8L 培養液調製包含 3 種次單元之精製試料 12.5mg。

為了賦與 AMPK 活性而使用之人類 CaMKK2 之調製法

將人類 CAMKK β 全長 cDNA (NM_172226.1) 插入 pGEX-6P-3 中所得之表現載體導入 BL21 Star(DE3) 中。將表現菌株在 TB 培養基中培養後，以 0.5mM IPTG 誘導，於 25℃ 培養 3 小時後，收集菌株。超音波破碎後，回收上清液，供給至 GSTrapFF 管柱 (GE)，從 720ml 培養液調製 14mg 之 GST 融合 CAMKK β 。

AMP 活化蛋白質激酶 (AMPK) 活化劑之評價法

(試驗例 2)

在大腸菌中所調製之人類 AMPK α 2 β 2 γ 1 由於在未磷酸化下未顯示活性，所以進行磷酸化處理作為前處理。

將於 2 小時反應可賦與約 10 % 轉換率之量之人類 AMPK α 2 β 2 γ 1 及於 1 小時可賦與 AMPK 充分活性之量之 CaMKK2 在緩衝液中混合，該緩衝液係由 50 mM HEPES-NaOH 緩衝液 (pH 7.0)、100 mM NaCl、5 mM 氯化鎂、0.1 % 牛血清白蛋白、0.2 mM 正鈮(V)酸鈉、1 mM 乙二醇雙(2-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、5 mM β -甘油磷酸酯二鈉、1 mM 二硫蘇糖醇與 0.2 mM ATP 所構成，然後於 25℃ 靜置 1~1.5 小時，充分地進行 AMPK 之磷酸化。

接著在已進行磷酸化處理之酵素液中，以使 DMSO 濃度成為 1% 之方式加入溶於 DMSO 中之化合物，並靜置 10 分鐘。

在該液中加入等量之基質溶液(全量為 10 μ l)，該基質溶液係由 50 mM HEPES-NaOH 緩衝液 (pH 7.0)、100 mM NaCl、10 mM 氯化鎂、0.1 % 牛血清白蛋白、0.2 mM 正鈮(V)酸鈉、1 mM 乙二醇雙(2-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、5 mM β -甘油磷酸酯二鈉、2 mM 二硫蘇糖醇、0.4 mM ATP、3 μ M FL-胜肽 7(Caliper Life Science 公司製)所構成。於 25℃ 使之反應 2 小時後，加入 10 μ l 之 20 mM EDTA 以使反應停止。

為了檢測經磷酸化之螢光基質，將反應液供給至利用電荷差所造成之移動度差異進行螢光檢測之測定器，

即 Caliper Science 公司製之 LabChip EZ Reader II 中。裝置之設定條件：將壓力設定為 -1.5 PSI，將上游電壓設定為 -2250 V，將下游電壓設定為 -400 V，將後樣品緩衝液運送時間設定為 40 秒，將最終延遲 (final delay) 設定為 120 秒，將尖峰順序設定為產物優先 (Product First)。

從所得到之基質與生成物之尖峰高度算出轉換率，以不含化合物時之轉換率作為對照組，將於化合物之各濃度相對於對照組之活性上升率作圖，作成濃度依存性曲線。以相對於對照組 (100 %) 展現 150% 之化合物濃度作為 EC150 值，以在測定範圍內最大的活性上升率作為 Emax。

將試驗例 2 之結果示於下文中。

化合物 A-1：EC150=130nM，Emax=394%

化合物 A-2：EC150=74nM，Emax=406%

化合物 B-101：EC150=1300nM，Emax=212%

化合物 B-108：EC150=410nM，Emax=341%

化合物 B-119：EC150=240nM，Emax=242%

化合物 C-4：EC150=4.3nM，Emax=292%

化合物 C-12：EC150=130nM，Emax=293%

化合物 C-94：EC150=59nM，Emax=325%

化合物 C-106：EC150=580nM，Emax=290%

化合物 D-49：EC150=54nM，Emax=420%

從以上之試驗例可以明白，本發明化合物對於 AMPK α 1 三聚物、AMPK α 2 三聚物之任一者具有優異的活化作用。

在作為醫藥上之有用性方面，可藉由以下之試驗等來調查。

CYP3A4 螢光 MBI 試驗

CYP3A4 螢光 MBI 試驗係調查化合物之 CYP3A4 阻害作用因代謝反應而增強之試驗，該試驗在酵素上使用大腸菌表現之 CYP3A4，且係以「藉由 CYP3A4 酵素使 7-苄氧基三氟甲基香豆素 (7-BFC) 脫苄基化，生成放出螢光之代謝物 7-羥基三氟甲基香豆素 (HFC) 之反應」作為指標來進行。

反應條件如下：基質， $5.6\mu\text{mol/L}$ 7-BFC；預反應時間，0 或 30 分鐘；反應時間，15 分鐘；反應溫度， 25°C (室溫)；CYP3A4 含量 (大腸菌表現酵素)，預反應時 62.5 pmol/ml ，反應時 6.25 pmol/ml (10 倍稀釋時)；受檢藥物濃度， 0.625 、 1.25 、 2.5 、 5 、 10 、 $20\mu\text{mol/L}$ (6 點)。

在 96 孔盤中，於作為預反應液之 K-PI 緩衝液 (PH7.4) 中，按照上述之預反應之組成加入酵素、受檢藥物溶液，將其一部分以用基質及 K-PI 緩衝液稀釋成 1/10 之方式移至另一 96 孔盤中，加入為輔酵素之 NADPH 開始進行作為指標之反應 (無預反應)，經規定小時之反應後，藉由加入乙腈 / 0.5mol/L Tris (參羥基胺基甲烷) = 4/1 使反應停止。又，在殘餘之預反應液中亦加入 NADPH 開始進行預反應 (有預反應)，經規定小時之反應後，將其一部分以用基質及 K-PI 緩衝液稀釋成 1/10 之方式移至另一 96 孔盤中，開始進行作為指標之反應。經規定小時之反應後，藉由加入乙腈 / 0.5mol/L Tris (參羥基胺基甲烷) = 4/1 使反

應停止。將各個已進行指標反應之盤用螢光盤讀數器測定代謝物即 7-HFC 之螢光值。(Ex = 420nm, Em = 535nm)。

以在反應系統中只添加溶解藥物之溶劑即 DMSO 者做為對照組(100%)，算出加入受檢藥物溶液者於各濃度之殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，藉由利用回歸模型(logistic model)之反推算出 IC₅₀。IC₅₀ 值之差為 5 μM 以上時為 (+)，3 μM 以下時為 (-)。

CYP 阻害試驗

使用市售之匯集人類肝微粒(microsome)，以人類主要 CYP5 分子種類(CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)之典型基質代謝反應，即 7-乙氧基試鹵靈(7-ethoxyresorufin)之 O-脫乙基化(CYP1A2)，甲苯磺丁脲(tolbutamide)之甲基-羥基化(CYP2C9)，美芬妥因(mephenytoin)之 4'-羥基化(CYP2C19)，右美沙芬(dextromethorphan)之 O-脫甲基化(CYP2D6)，特芬那定(terphenadine)之羥基化(CYP3A4)，做為指標，評價各個之代謝物生成量被受檢化合物阻害之程度。

反應條件如下述：基質，0.5 μmol/L 乙氧基試鹵靈(CYP1A2)，100 μmol/L 甲苯磺丁脲(CYP2C9)，50 μmol/L S-美芬妥因(CYP2C19)，5 μmol/L 右美沙芬(CYP2D6)，1 μmol/L 特芬那定(CYP3A4)；反應小時，15 分鐘；反應溫度，37℃；酵素，匯集人類肝微粒 0.2mg 蛋白質/mL；受檢藥物濃度，1、5、10、20 μmol/L(4 點)。

在 96 孔盤中，於做為反應溶液之 50mM Hepes 緩衝

液中，將5種基質之各個、人類肝微粒體、受檢藥物以上述組成加入，加入為輔酵素之NADPH，開始進行為指標之代謝反應，於37℃反應15分鐘後，藉由加入甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液使反應停止。於3000rpm進行15分鐘之離心操作後，用螢光多層級計數器定量離心上清液中之試鹵靈(CYP1A2代謝物)，用LC/MS/MS定量甲苯磺丁脲氫氧化體(CYP2C9代謝物)，美芬妥因4'氫氧化體(CYP2C19代謝物)，右美沙芬(CYP2D6代謝物)，特芬那定醇體(CYP3A4代謝物)。

以在反應系統中只添加溶解藥物之溶劑即DMSO者做為對照組(100%)，算出加入受檢藥物溶液者於各濃度之殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，藉由利用回歸模型(logistic model)之反推算出IC₅₀。

FAT試驗

將凍結保存之20 μL鼠傷寒桿菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)接種在10 ml液體營養培養基(2.5% Oxoid nutrient broth No.2)中並於37℃進行振盪前培養10小時。就TA98株而言，將9ml菌液離心(2000×g，10分鐘)並除去培養液，將該菌懸浮在9ml之Micro F緩衝液(K₂HPO₄：3.5 g/L、KH₂PO₄：1 g/L，(NH₄)₂SO₄：1g/L、檸檬酸三鈉二水合物：0.25 g/L、MgSO₄·7H₂O：0.1g/L)中，然後懸浮於110 mL之暴露培養基(含有生物素：8 μg/mL，組胺酸：0.2 μg/mL，葡萄糖：8 mg/mL之Micro F緩衝液)中，就TA100株而言，對於3.16mL菌液添加120mL之暴露(Exposure)培養基

120mL，藉此調製成試驗菌液。將下述溶液：受驗物質之DMSO溶液(從最高用量50mg/mL以2倍公比進行8階段稀釋)、做為陰性對照之DMSO、做為陽性對照之溶液[即在非代謝活化條件下，對於TA98株而言：50 µg/mL之4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液，對於TA100株而言：0.25 µg/mL之2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯醯胺DMSO溶液；在代謝活化條件下，對於TA98株而言：40 µg/mL之2-胺基蒽DMSO溶液，對於TA100株而言：20 µg/mL之2-胺基蒽DMSO溶液]，分別以12 µL之量與試驗菌液588 µL(於代謝活化條件下，498 µL之試驗菌液與90 µL之S9 mix之混合液)混和，並於37°C振盪培養90分鐘。將已暴露於受驗物質之菌液460 µL混入2300 µL之指示劑(indicator)培養基(含有生物素：8 µg/mL，組胺酸：0.2 µg/mL，葡萄糖：8 mg/mL，溴甲酚紫：37.5 µg/mL之Micro F緩衝液)中並以每孔用量 50 µL之方式分注於48孔微量盤中，於37°C 靜置培養3日。含有經由胺基酸(組胺酸)合成酵素基因之突變而獲得增殖能力之菌之孔，由於會因pH變化從紫色變色成黃色，所以計算每1用量下48個孔中變色為黃色之菌增殖孔之數目，並與陰性對照群比較進行評價。

溶解性試驗

化合物之溶解度係於添加1%DMSO之條件下決定。用DMSO調製10mM化合物溶液，將6 µL之化合物溶液添加至594 µL之pH 6.8 人工腸液(於250 mL之0.2 mol/L磷酸二氫鉀試液中加入118 mL之0.2 mol/L NaOH 試液

及水，使其成為 1000 mL)中。於 25℃ 靜置 16 小時後，吸引過濾混合液。將濾液用甲醇/水 = 1/1 進行 2 倍稀釋，藉由絕對檢量線法並使用 HPLC 或 LC/MS/MS 測定濾液中濃度。

代謝安定性試驗

使用市售之匯集人類肝微粒體，使對象化合物反應一定時間，藉由反應樣品與未反應樣品之比較算出殘存率，以評價在肝中被代謝之程度。

在含人類肝微粒體 (0.5mg 蛋白質/mL) 之 0.2 mL 緩衝液 (50mmol/L tris-HCl(pH7.4)、150mmol/L 氯化鉀、10mmol/L 氯化鎂) 中，於 1mmol/L NADPH 存在下，於 37℃，反應 0 分鐘或 30 分鐘反應 (氧化反應)。反應後，在 100μL 之甲醇/乙腈 = 1/1 (V/V) 溶液中加入 50 μL 反應液，混合，於 3000rpm 離心 15 分鐘。用 LC/MS/MS 定量該離心上清液中之試驗化合物，以 0 分鐘反應時之化合物量當做 100%，計算反應後之試驗化合物之殘存量。再者，水解反應，於 NADPH 不存在下進行反應，葡萄糖醛酸結合反應 (conjugation) 則係於存在 NADPH 並存在 5mM UDP-葡萄糖醛酸下進行反應，之後實施相同操作。

hERG 試驗

以心電圖 QT 間隔延長之危險性評價為目的，使用可使人類 ether-a-go-go 相關基因 (hERG) 通道表現之 HEK293 細胞，檢討對於心室再極化過程中扮演重要角色之延遲整流 K^+ 電流 (I_{Kr}) 之作用。

使用全自動膜片鉗系統 (PatchXpress 7000A, Axon

Instruments Inc.)，藉由全細胞膜片鉗法，將細胞保持於-80 mV之膜電位後，進行+40mV之去極化刺激2秒鐘，然後記錄賦予-50 mV之再極化2秒鐘時所誘發之 I_{Kr} 。產生之電流安定後，將溶解有目的濃度之受檢物質之細胞外液 (NaCl: 135 mmol/L, KCl: 5.4 mmol/L, NaH_2PO_4 : 0.3 mmol/L, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 1.8 mmol/L, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 1 mmol/L, 葡萄糖: 10 mmol/L, HEPES(4-(2-羥基乙基)-1-哌咩乙磺酸): 10 mmol/L, pH = 7.4)於室溫條件下，用於細胞10分鐘。使用解析軟體 (DataXpress ver. 1, Molecular Devices Corporation)，從所得到之 I_{Kr} ，計測以於保持膜電位之電流值為基準下最大拖尾電流之絕對值。然後，算出對於受檢物質使用前之最大拖尾電流之阻害率，與載劑使用群 (0.1 % 二甲基亞砷溶液)比較，以評價對於受檢物質之 I_{Kr} 之影響。

粉末溶解度試驗

在適當的容器中裝入適量檢體，加入JP-1液(將水加至氯化鈉 2.0g、鹽酸 7.0mL中成為1000mL)、JP-2液(將500mL之水加至500mL之磷酸鹽緩衝液(pH6.8)中)、20mmol/L TCA(牛磺膽酸鈉)/JP-2液(在1.08g TCA中加入水成為100mL)各 200 μ L。試驗液於添加後溶解之情況，追加適量原來粉末。密閉並於37℃振搖1小時。過濾，在100 μ L之各濾液中加入100 μ L之甲醇並進行2倍稀釋。稀釋倍率，需要時可以變更。確認是否有氣泡及析出物，密閉並振搖。藉由絕對檢量線法並使用HPLC來進行定量。

BA 試驗

經口吸收性之檢討實驗材料及方法

(1)使用動物：使用小鼠或大鼠。

(2)飼育條件：使小鼠及大鼠自由攝取固形飼料及滅菌水道水。

(3)投與量，分群之設定：以規定之投與量經口投與、靜脈內投與。如下述設定各群。(每種化合物之投與量有變更)

● 經口投與 1~30mg/kg(n=2~3)

靜脈內投與 0.5~10mg/kg (n =2~3)

(4)投與液之調製：經口投與係以溶液或懸浮液之形式投與。靜脈內投與係以可溶形式投與。

(5)投與方法：經口投與係藉由經口探空針(sonde)強制地投與至胃內。靜脈內投與係藉由附有注射針之注射器從尾靜脈投與。

● (6)評價項目：經時地採血，使用LC/MS/MS測定血漿中藥物濃度。

(7)統計解析：關於血漿中濃度推移，使用非線形最小二乘法程式WinNonlin(註冊商標)算出血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)，從經口投與群及靜脈內投與群之AUC算出生物利用率(BA)。

波動艾姆斯測試法(Fluctuation Ames Test)

將凍結保存之鼠傷寒桿菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) 20 μ L接種在10 mL液體營養培養基(2.5% Oxoid nutrient broth No.2)中並於37℃進行振盪前

培養 10 小時。就 TA98 株而言，將 9mL 菌液離心 ($2000\times g$ ，10 分鐘) 並除去培養液，將該菌懸浮在 9mL 之 Micro F 緩衝液 (K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L， $(NH_4)_2SO_4$: 1g/L、檸檬酸三鈉二水合物 : 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1g/L) 中，然後懸浮於 110 mL 之暴露 (Exposure) 培養基 (含有生物素 : 8 $\mu g/mL$ ，組胺酸 : 0.2 $\mu g/mL$ ，葡萄糖 : 8 mg/mL 之 Micro F 緩衝液) 中；就 TA100 株而言，對於 3.16mL 菌液添加 120mL 之暴露培養基 120mL，藉此調製成試驗菌液。將下述溶液：本發明化合物之 DMSO 溶液 (從最高用量 50mg/mL 以 2~3 倍公比進行數階段稀釋)、做為陰性對照之 DMSO、做為陽性對照之溶液 [即在非代謝活化條件下，對於 TA98 株而言：50 $\mu g/mL$ 之 4-硝基喹啉-1-氧化物 DMSO 溶液，對於 TA100 株而言：0.25 $\mu g/mL$ 之 2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基) 丙烯醯胺 DMSO 溶液；在代謝活化條件下，對於 TA98 株而言：40 $\mu g/mL$ 之 2-胺基蒽 DMSO 溶液，對於 TA100 株而言：20 $\mu g/mL$ 之 2-胺基蒽 DMSO 溶液]，分別以 12 μL 之量與試驗菌液 588 μL (於代謝活化條件下，498 μL 之試驗菌液與 90 μL 之 S9 mix 之混合液) 混和，並於 37°C 振盪培養 90 分鐘。將已暴露於受驗物質之菌液 460 μL 混入 2300 μL 之指示劑 (indicator) 培養基 (含有生物素 : 8 $\mu g/mL$ ，組胺酸 : 0.2 $\mu g/mL$ ，葡萄糖 : 8 mg/mL，溴甲酚紫 : 37.5 $\mu g/mL$ 之 Micro F 緩衝液) 中並以每孔用量 50 μL 之方式分注於 48 孔微量盤中，於 37°C 靜置培養 3 日。含有經由胺基酸 (組胺酸) 合成酵素基因之突變而獲得增殖能力之菌之孔，由於會

因 pH 變化從紫色變色成黃色，所以計算每 1 用量下 48 個孔中變色為黃色之菌增殖孔之數目，並與陰性對照群比較進行評價。變異原性為陰性者以 (-) 表示，變異原性為陽性者以 (+) 表示。

(製劑例 1)

硬質明膠膠囊係使用下述成分來製造：

	用量 (mg/膠囊)
活性成分	250
澱粉(乾燥)	200
硬脂酸鎂	10
合計	460 mg

(製劑例 2)

錠劑係使用下述成分來製造：

	用量 (mg/膠囊)
活性成分	250
纖維素(微結晶)	400
二氧化矽(發煙)	10
硬脂酸	5
合計	665 mg

將成分混合，壓縮，製成各重 665mg 之錠劑。

(製劑例 3)

製造含有以下成分之氣溶膠溶液：

重量

活 性 成 分	0.25
乙 醇	25.75
推 進 劑 22(氯 二 氟 甲 烷)	74.00
合 計	100.00

將活性成分與乙醇混合，將該混合物加至推進劑22之一部分中，冷卻至-30℃，然後移至充填裝置中。接著將必要量供給至不銹鋼容器中，並用殘餘之推進劑稀釋。將發泡單元安裝於容器中。

(製劑例4)

將含60mg活性成分之錠劑如下述製造：

活 性 成 分	60 mg
澱 粉	45 mg
微 結 晶 性 纖 維 素	35 mg
聚 乙 烯 基 吡 咯 啉 酮 (10%水 溶 液)	4 mg
羧 甲 基 澱 粉 鈉	4.5 mg
硬 脂 酸 鎂	0.5 mg
滑 石	1 mg
合 計	150 mg

將活性成分、澱粉及纖維素在具45號網孔之美國篩上充分地混合。將含聚乙烷基吡咯啉酮之水溶液與所得之粉末，接著使混合物通過具14號網孔之美國篩。將如此得到之顆粒於50℃乾燥並通過具18號網孔之美國篩。將預先通過具60號網孔之美國篩之羧基甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石加至該等顆粒中，並混合後，用打錠機壓縮得到各重150mg之錠劑。

(製劑例 5)

含 80mg 活性成分之膠囊劑如下述製造：

活性成分	80 mg
澱粉	59 mg
微結晶性纖維素	59 mg
硬脂酸鎂	<u>2 mg</u>
合計	200 mg

將活性成分、澱粉、纖維素及硬脂酸鎂混合，通過具 45 號網孔之美國篩並在各硬質明膠膠囊中充填 200mg

。

(製劑例 6)

將含 225mg 活性成分之栓劑如下述製造：

活性成分	225 mg
飽和脂肪酸甘油酯	<u>2000 mg</u>
合計	2225 mg

令活性成分通過具 60 號網孔之美國篩，並懸浮於預先經所需最小限度加熱而熔融之飽和脂肪酸甘油酯中。接著將該混合物置入表觀 2g 之模型中進行冷卻。

(製劑例 7)

將含 50mg 活性成分之懸浮劑如下述製造：

活性成分	50 mg
羧甲基纖維素鈉	50 mg
糖漿	1.25 mL
苯甲酸溶液	0.10 mL
香料	適量

色素	適量
加入精製水合計	5 mL

令活性成分通過具45號網孔之美國篩，與羧甲基纖維素鈉及糖漿混合，製成潤滑的糊劑。將苯甲酸溶液及香料用一部分水稀釋並加入、攪拌。接著加入充分量之水，以調成所需的體積。

(製劑例8)

靜脈用製劑如下述製造：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸甘油酯	1000 mL

上述成分之溶液通常以每1分鐘1mL之速度經由靜脈內投與至患者。

[產業上之可利用性]

從以上之試驗例可以明白，根據本發明之化合物展示AMPK活化作用。因此，根據本發明之化合物，在作為2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖、高膽固醇血症及高血壓治療藥上非常有用。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1118106(7)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：160132511

※申請日：100. 9. 9

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

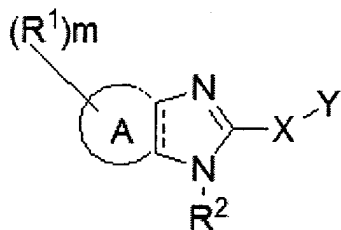
一、發明名稱：(中文/英文)

具有 AMPK 活性化作用之雜環稠合咪唑衍生物

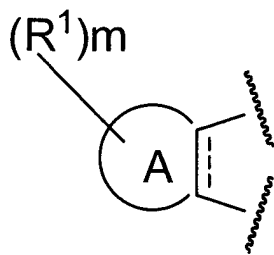
HETEROCYCLE FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE HAVING AMPK
ACTIVATING ACTIVITY

二、中文發明摘要：

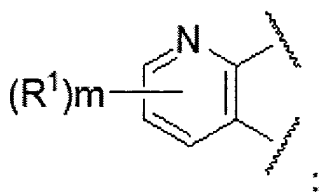
本發明提供在做為 AMPK 活化劑上有用之化合物，係為下式所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式如下：



(式中，



所示之部分為：



R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基等；

m 為 0~3 之整數；

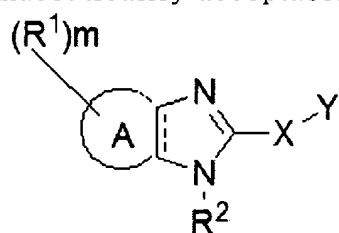
R^2 為 氫 或者 經 取 代 或 未 經 取 代 之 烷 基 ；

X 為 -O- ；

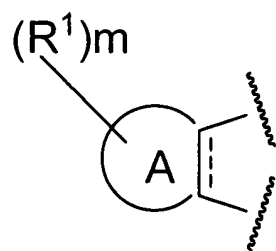
Y 為 經 取 代 或 未 經 取 代 之 芳 基 或 者 經 取 代 或 未 經 取 代 之 雜 芳 基) 。

三、英文發明摘要：

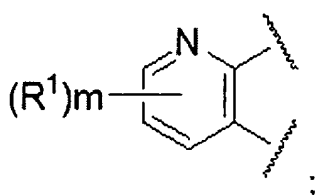
The present invention provides a compound useful as AMPK activating agent. Namely, the present invention provides a compound of the following formula, its pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof.



(wherein,



is:



R^1 each is independently halogen, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, etc.;

m is an integer of 0~3;

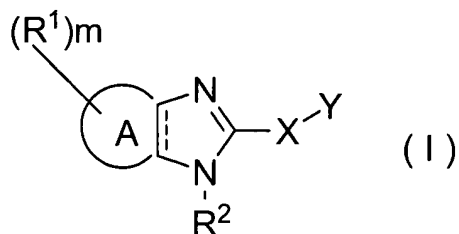
R^2 is hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

X is -O-;

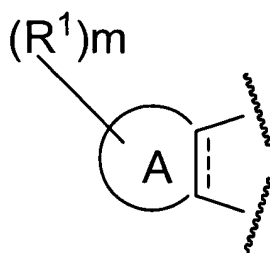
Y is substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl).

七、申請專利範圍：

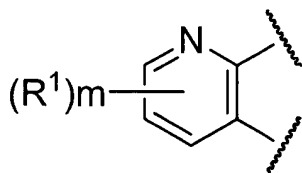
1. 一種式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(1)如下：



(式中，



所示之部分為：



R^1 各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代

或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或經取代或未經取代之胺基；

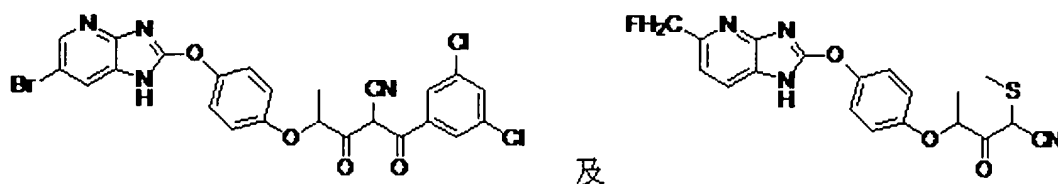
m 為 0~3 之整數；

R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為 -O-；

Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；其中，

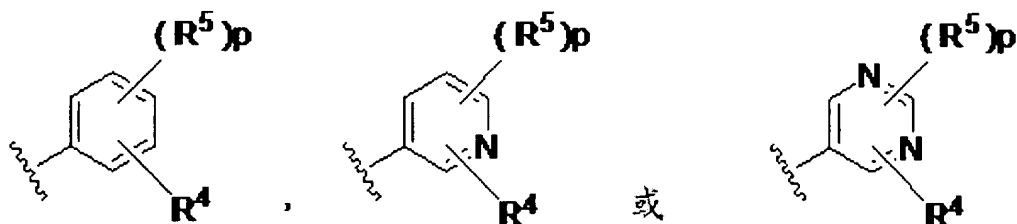
限制條件為排除以下所示之化合物：



)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中

Y 為



(式中， R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為0~4之整數；

Z 為

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

(4)-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

(5)-NR⁹-C(=O)-R¹¹、

(6)-NR⁹-SO₂-R⁸、

(7)-SO₂-NR⁹R¹⁰、

(8)-SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸、

(9)-SO₂-NR⁹-COOR⁸、

(10)-SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

(11)-C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸、

(12)-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

(13)-P(=O)(-OH)₂、

(14)-P(=O)H(-OH) 、

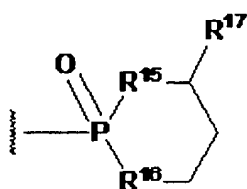
(15)-P(=O)(-R¹¹)₂、

(16)-P(=O)(-OR¹¹)₂、

(17)-P(=O)(-OH)(-R¹¹)、

(18)-P(=O)(-OH)(-OR¹¹)、

- (19) $-P(=O)(-R^{11})(-OR^{11})$ 、
 (20) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{0.4}-R^{12})$ 、
 (21) $-P(=O)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOH)_2$ 、
 (22) $-P(=O)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOR^{11})_2$ 、
 (23) $-P(=O)(-OH)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOH)$ 、
 (24) $-P(=O)(-OH)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOR^{11})$ 、
 (25) $-P(=O)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOR^{11})(-O-R^8)$ 、
 (26) $-P(=O)(-O-CR^{13}R^{14}-O-C(=O)-R^{11})_2$ 、
 (27) $-P(=O)(-OH)(-O-CR^{13}R^{14}-O-C(=O)-R^{11})$ 、
 (28) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1.4}-S(=O)-R^{11})$ 、
 (29) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1.4}-S(=O)-R^{11})_2$ 、
 (30) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1.4}-S-C(=O)-R^{11})$ 、
 (31) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1.4}-S-C(=O)-R^{11})_2$ 、
 (32) $-NR^9-C(=O)-O-R^{11}$ 、或
 (33)



R^8 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經

取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為-O-或-NH-；

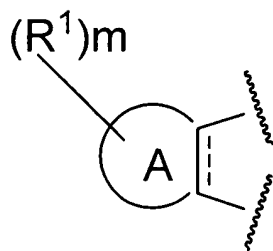
R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

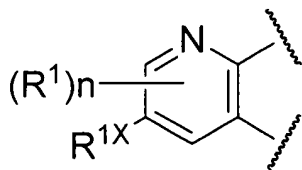
p為0~2之整數)。

- 3.如申請專利範圍第2項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中q為1。
- 4.如申請專利範圍第3項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 R^6 及 R^7 各自獨立為經取代或未經取代之烷基。
- 5.如申請專利範圍第2至4項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中Z為 $-NR^9-C(=O)-R^{11}$ 。
- 6.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物、其製藥

上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中

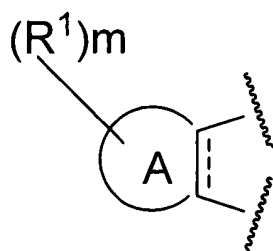


所示之部分為：

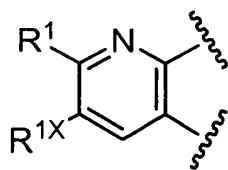


(式中， R^1 係如同在申請專利範圍第1項中之意義； n 為0~2之整數； R^{1X} 為鹵素)。

- 7.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 m 為1~3之整數，或 n 為1或2； R^1 之至少1個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基。
- 8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中 m 為1~3之整數，或 n 為1或2； R^1 之至少1個為經取代或未經取代之芳基。
- 9.如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中

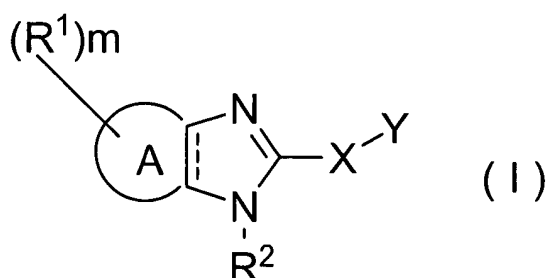


所示之部分為：



(式中，R¹為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；R¹ˣ為鹵素)。

10. 如申請專利範圍第9項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其中R¹為經取代或未經取代之芳基。
11. 一種具有腺苷磷酸活化蛋白質激酶活化作用之醫藥組成物，其含有式(I)所示之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，該式(1)如下：



(式中，

環A為芳香族雜環或非芳香族雜環；

虛線表示鍵結存在或不存在；

R¹各自獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未

經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或者經取代或未經取代之胺基；

m 為 0~7 之整數；

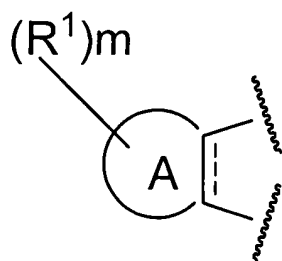
R^2 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^3-$ 或 $-C(=O)-O-$ ；

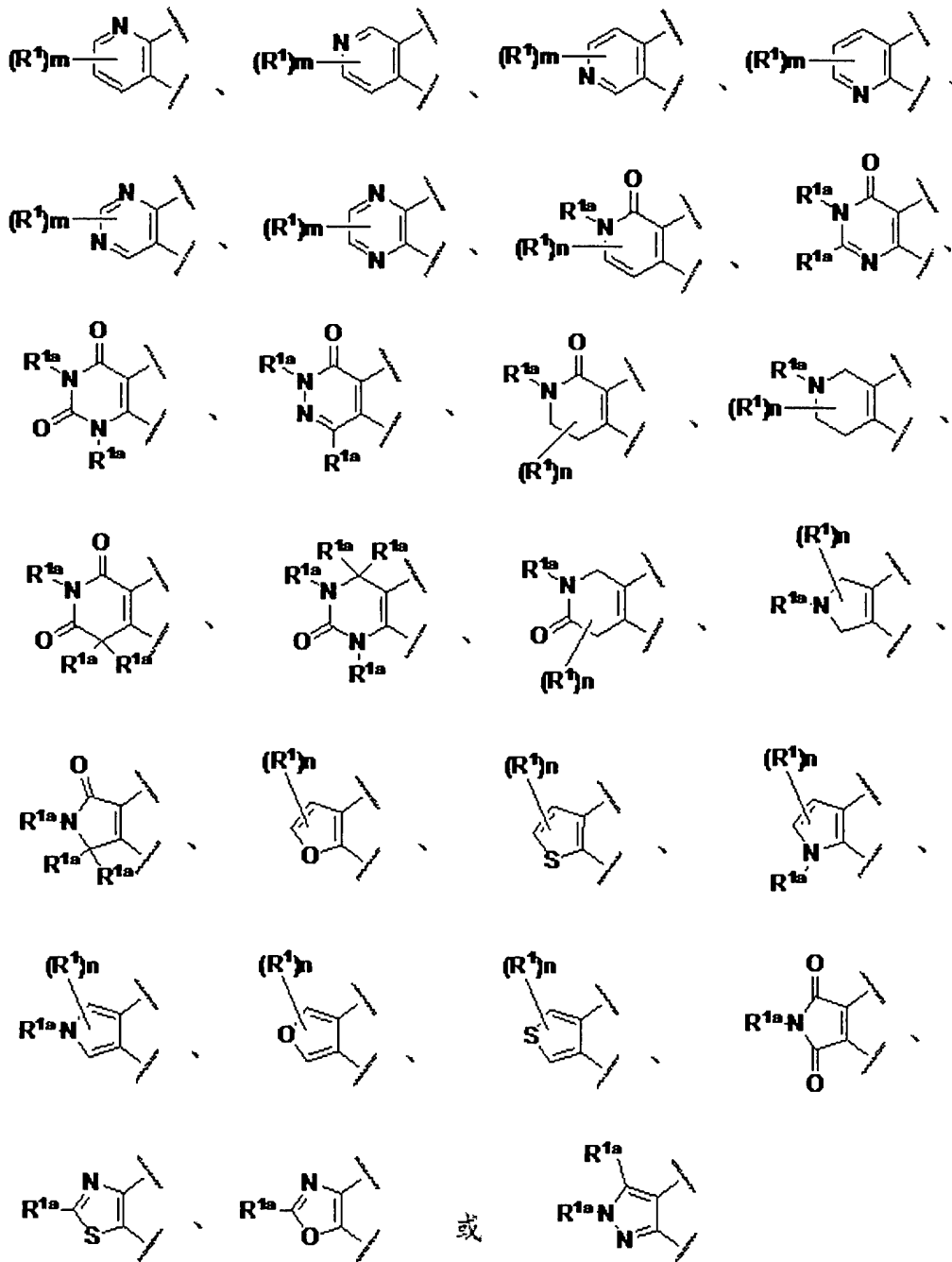
R^3 為氫或者經取代或未經取代之烷基；

Y 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基)。

12. 如申請專利範圍第11項之醫藥組成物，其中式(I)中，



所示之部分為：



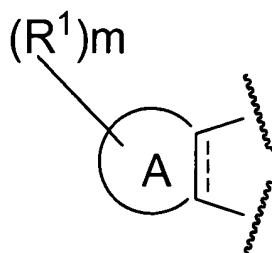
(式中， R^1 係如同在申請專利範圍第11項中之意義；

m 為 0~3 之整數；

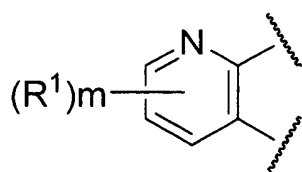
R^{1a} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基、經取代或未經取代之雜芳基氧基、經取代或未經取代之環烷基氧基、經取代或未經取代之環烯基氧基、經取代或未經取代之雜環基氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳硫基、經取代或未經取代之雜芳基硫基、經取代或未經取代之環烷基硫基、經取代或未經取代之環烯基硫基、經取代或未經取代之雜環基硫基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之芳基磺醯基、經取代或未經取代之雜芳基磺醯基、經取代或未經取代之環烷基磺醯基、經取代或未經取代之環烯基磺醯基、經取代或未經取代之雜環基磺醯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基或經取代或未經取代之胺基；

n 為 0~6 之整數)。

13. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其中式 (I) 中，



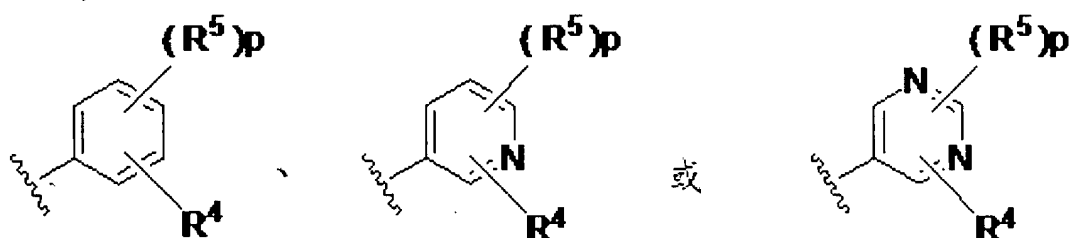
所示之部分為：



(式中， R^1 及 m 係如同在申請專利範圍第12項中之意義)。

- 14.如申請專利範圍第11至13項中任一項之醫藥組成物，其中 X 為單鍵、 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^3-$ 。
- 15.如申請專利範圍第14項之醫藥組成物，其中 X 為 $-S-$ 或 $-O-$ 。
- 16.如申請專利範圍第15項之醫藥組成物，其中 X 為 $-O-$ 。
- 17.如申請專利範圍第11至16項中任一項之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。
- 18.如申請專利範圍第17項之醫藥組成物，其中 Y 為經取代或未經取代之芳基。
- 19.如申請專利範圍第17項之醫藥組成物，其中

Y 為：



(式中， R^4 為式： $-(CR^6R^7)_q-Z$ ；

R^6 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之胺基；

R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

q 為 0~4 之 整 數 ；

Z 為 ：

- (1)-COOH、
- (2)-COOR⁸、
- (3)-OH、
- (4)-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (5)-NR⁹-C(=O)-R¹¹、
- (6)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (7)-SO₂-NR⁹R¹⁰、
- (8)-SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸、
- (9)-SO₂-NR⁹-COOR⁸、
- (10)-SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (11)-C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸、
- (12)-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、
- (13)-P(=O)(-OH)₂、
- (14)-P(=O)H(-OH)、
- (15)-P(=O)(-R¹¹)₂、
- (16)-P(=O)(-OR¹¹)₂、
- (17)-P(=O)(-OH)(-R¹¹)、
- (18)-P(=O)(-OH)(-OR¹¹)、
- (19)-P(=O)(-R¹¹)(-OR¹¹)、
- (20)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、
- (21)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)₂、
- (22)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)₂、
- (23)-P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)、

(24) -P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)、

(25) -P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)(-O-R⁸)、

(26) -P(=O)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)₂、

(27) -P(=O)(-OH)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)、

(28) -P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)、

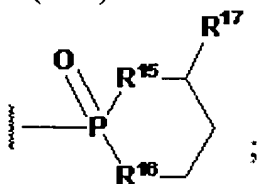
(29) -P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)₂、

(30) -P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)、

(31) -P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)₂、

(32) -NR⁹-C(=O)-O-R¹¹、或

(33)



R⁸為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基；

R⁹及R¹⁰各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R¹¹及R¹²各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R¹³及R¹⁴各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為-O-或-NH-；

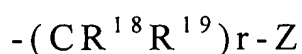
R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^5 為鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

p為0~2之整數)。

20.如申請專利範圍第11至16項中任一項之醫藥組成物，其中Y為經取代或未經取代之烷基。

21.如申請專利範圍第11至16項中任一項之醫藥組成物，其中Y為經取代或未經取代之烷基，該經取代或未經取代之烷基為下式所示之基：



(式中、 R^{18} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

R^{19} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或

未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

r 為 1~4 之整數；

Z 為：

(1)-COOH、

(2)-COOR⁸、

(3)-OH、

(4)-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

(5)-NR⁹-C(=O)-R¹¹、

(6)-NR⁹-SO₂-R⁸、

(7)-SO₂-NR⁹R¹⁰、

(8)-SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸、

(9)-SO₂-NR⁹-COOR⁸、

(10)-SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

(11)-C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸、

(12)-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰、

(13)-P(=O)(-OH)₂、

(14)-P(=O)H(-OH) 、

(15)-P(=O)(-R¹¹)₂、

(16)-P(=O)(-OR¹¹)₂、

(17)-P(=O)(-OH)(-R¹¹)、

(18)-P(=O)(-OH)(-OR¹¹)、

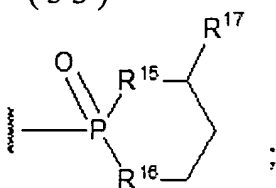
(19)-P(=O)(-R¹¹)(-OR¹¹)、

(20)-P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²)、

(21)-P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)₂、

- (22) $-P(=O)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOR^{11})_2$ 、
 (23) $-P(=O)(-OH)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOH)$ 、
 (24) $-P(=O)(-OH)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOR^{11})$ 、
 (25) $-P(=O)(-NR^9-CR^{13}R^{14}-COOR^{11})(-O-R^8)$ 、
 (26) $-P(=O)(-O-CR^{13}R^{14}-O-C(=O)-R^{11})_2$ 、
 (27) $-P(=O)(-OH)(-O-CR^{13}R^{14}-O-C(=O)-R^{11})$ 、
 (28) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S(=O)-R^{11})$ 、
 (29) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S(=O)-R^{11})_2$ 、
 (30) $-P(=O)(-OH)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S-C(=O)-R^{11})$ 、
 (31) $-P(=O)(-O-(CR^6R^7)_{1-4}-S-C(=O)-R^{11})_2$ 、
 (32) $-NR^9-C(=O)-O-R^{11}$ 、或

(33)



R^6 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

R^7 各自獨立為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之胺基；

R^8 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或者經取代或未經取代之雜環基；

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立為氫或者經取代或未經取代之烷基；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為-O-或-NH-；

R^{17} 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基)。

22.如申請專利範圍第11至21項中任一項之醫藥組成物，其中m為1~2之整數， R^1 之至少1個為鹵素。

23.如申請專利範圍第11至22項中任一項之醫藥組成物，其中m為1~2之整數； R^1 之至少1個為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基或經取代或未經取代之雜環基。

24.如申請專利範圍第11至23項中任一項之醫藥組成物，其中 R^2 為氫。

25.如申請專利範圍第11項之醫藥組成物，其中m為2；

R^1 之一為鹵素，另一為經取代或未經取代之芳基；

R^2 為氫；

X為-O-；

Y為經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基。

26. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。
27. 如申請專利範圍第26項之醫藥組成物，其具有腺苷磷酸活化蛋白質激酶活化作用。
28. 如申請專利範圍第11至27項中任一項之醫藥組成物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。
29. 一種糖尿病之預防或治療方法，其特徵為投與如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物。
30. 如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物、其製藥上容許之鹽或此等之溶劑合物，其係用於糖尿病之治療及/或預防。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

