



(21)申請案號：105119717

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D411/10 (2006.01)

C07D411/14 (2006.01)

C07D417/10 (2006.01)

C07D491/107(2006.01)

A61K31/536 (2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/26 日本

2015-129043

2015/10/20 日本

2015-206797

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：杉本貴裕 SUGIMOTO, TAKAHIRO (JP)；鈴木新吉 SUZUKI, SHINKICHI (JP)；坂本博輝 SAKAMOTO, HIROKI (JP)；山田昌美 YAMADA, MASAMI (JP)；中村実 NAKAMURA, MINORU (JP)；鎌田信 KAMATA, MAKOTO (JP)；下川賢一郎 SHIMOKAWA, KENICHIRO (JP)；荻野正樹 OGINO, MASAKI (JP)；木村英司 KIMURA, EIJI (JP)；村上正鷹 MURAKAMI, MASATAKA (JP)；米森仁一 YONEMORI, JINICHI (JP)；小島拓人 KOJIMA, TAKUTO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 290 頁

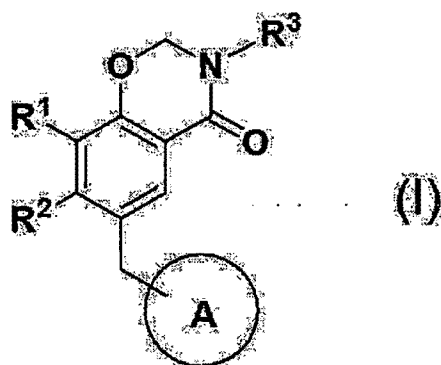
(54)名稱

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

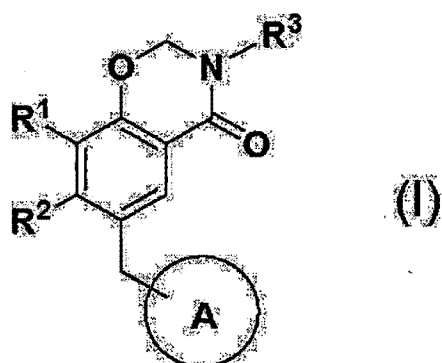
(57)摘要

本發明提供具有膽鹼性蕁毒 M1 受體正向異位性調變劑活性的化合物，其可適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之預防或治療藥物。本發明係關於式(I)表示之化合物或其鹽：



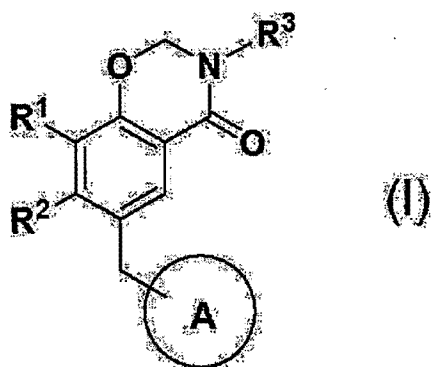
其中各符號如所附說明中定義。

The present invention provides a compound having a cholinergic muscarinic M1 receptor positive allosteric modulator activity, which may be useful as a prophylactic or therapeutic drug for Alzheimer's disease, schizophrenia, pain, sleep disorder, Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and the like. The present invention relates to a compound represented by the formula (I) or a salt thereof:



wherein each symbol is as defined in the attached description.

特徵化學式：



201710255

發明摘要

※ 申請案號：105119717

※ 申請日：105.6.23

※ IPC 分類：

C07D 41/00, 41/14, 41/16, 41/17 (2006.01)

A61K 31/36, 31/41 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

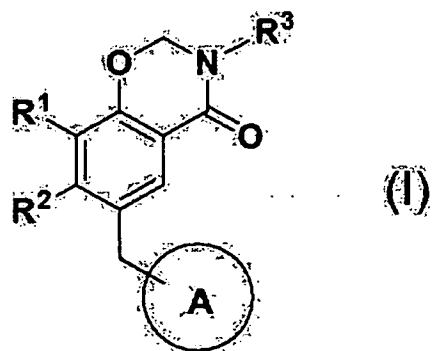
【發明名稱】(中文/英文)

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【中文】

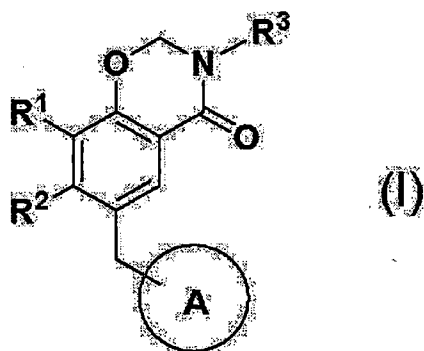
本發明提供具有膽鹼性蕁毒 M1 受體正向異位性調變劑活性的化合物，其可適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之預防或治療藥物。本發明係關於式(I)表示之化合物或其鹽：



其中各符號如所附說明中定義。

【英文】

The present invention provides a compound having a cholinergic muscarinic M1 receptor positive allosteric modulator activity, which may be useful as a prophylactic or therapeutic drug for Alzheimer's disease, schizophrenia, pain, sleep disorder, Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and the like. The present invention relates to a compound represented by the formula (I) or a salt thereof:



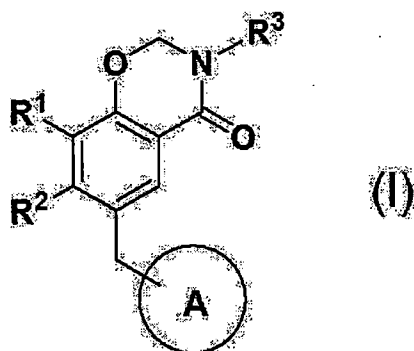
wherein each symbol is as defined in the attached description.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係有關具有膽鹼性蕈毒(cholinergic muscarinic)M1 受體正向異位性調變劑活性的雜環化合物，該雜環化合物適用作為藥物諸如預防或治療阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之藥劑。如本文所使用，正向異位性調變劑活性意指經由在不同於內生性活化因子之位點結合而加強受體功能之作用(此受體為乙醯膽鹼)。

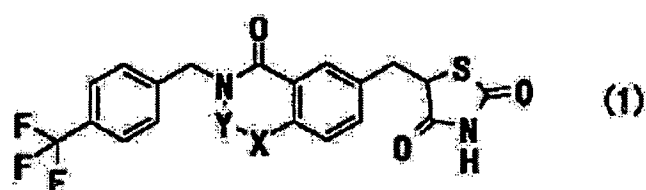
【先前技術】

【0002】 乙醯膽鹼為在中樞神經系統及神經肌肉連接(副交感神經及運動神經)誘導訊息傳遞之神經傳遞物質。在中樞神經系統中，乙醯膽鹼神經元來源之神經核係在腦幹及前腦中，且這些乙醯膽鹼神經元投射至大腦皮質、海馬迴及大腦邊緣區域。此外，大腦一些區域中諸如紋狀體的一些中間神經元利用乙醯膽鹼作為神經傳遞物質。乙醯膽鹼受體分類為配體依賴離子通道(膽鹼性菸鹼受體)及 G 蛋白偶合受體(膽鹼性蕈毒受體)。膽鹼性蕈毒受體為興奮性神經傳遞物質受體，乙醯膽鹼，之一種，係基於經蕈毒選擇性活化受體而命名。蕈毒受體進一步分類為亞

型 M1 至 M5。已知 M1 受體主要分布於大腦中，並深入涉及特別是學習、記憶、睡眠、神經性病變疼痛等。咸知膽鹼性蕁毒 M1 受體在腦生理學上的重要性，及預期加強 M1 受體功能之化合物適用作為預防或治療精神病、神經退化性疾病、記憶障礙、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之藥劑(非專利文獻 1)。

【0003】 專利文獻 1 揭露下列化合物，該化合物作為人類過氧化物酶體增植物活化受體 γ (PPAR γ) 的配體而結合該受體且活化該受體而顯示強力降血糖作用。

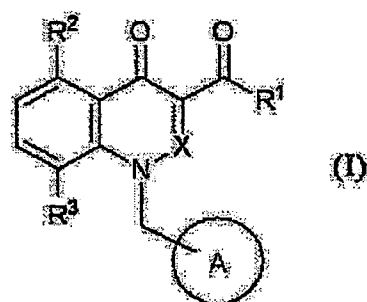
【0004】



【0005】 其中各符號如文獻中定義。

【0006】 專利文獻 2 揭露下列化合物，該化合物具有膽鹼性蕁毒 M1 受體正向異位性調變劑活性且適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙等之預防或治療藥物。

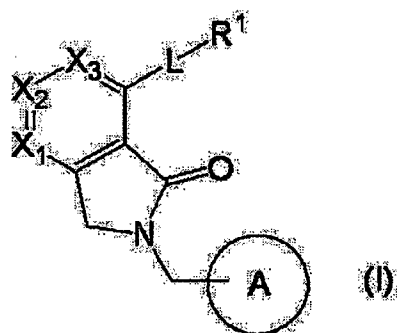
【0007】



【0008】 其中各符號如文獻中定義。

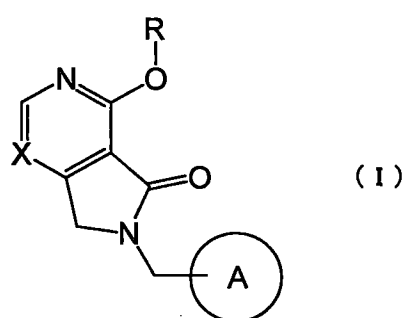
【0009】 專利文獻 3 揭露下列化合物，該化合物具有膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑活性且適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙等之預防或治療藥物。

【0010】



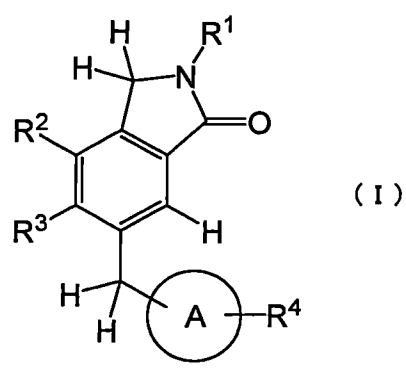
【0011】 其中各符號如文獻中定義。

【0012】 專利文獻 4 揭露下列化合物，該化合物具有膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑活性且適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之預防或治療藥物。



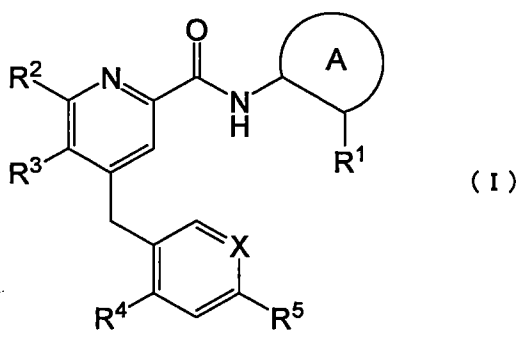
【0013】 其中各符號如文獻中定義。

專利文獻 5 揭露下列化合物，該化合物具有膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑活性且適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之預防或治療藥物。



【0014】 其中各符號如文獻中定義。

專利文獻 6 揭露下列化合物，該化合物具有膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑活性且適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之預防或治療藥物。



其中各符號如文獻中定義。

[文獻列表]

[專利文獻]

【0015】

- 專利文獻 1：JP-A-2001-131173
- 專利文獻 2：WO 2013/129622
- 專利文獻 3：WO 2014/077401
- 專利文獻 4：WO 2015/174534
- 專利文獻 5：WO 2015/163485

專利文獻 6：WO 2015/190564

[非專利文獻]

【0016】

非專利文獻 1：Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 721-733.

【發明內容】

[發明欲解決的問題]

【0017】 期望發展出一種化合物而該化合物具有膽鹼性蕈毒 M1 受體(M1 受體)正向異位性調變劑活性且適用作為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等的預防或治療劑。

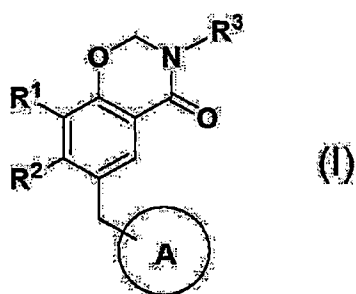
[解決問題的方法]

【0018】 本發明者等人進行深入研究企圖解決上述問題並發現下列式(I)表示之化合物具有膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑活性，而促成本發明之完成。

【0019】 據此，本發明係有關下列者。

[1] 式(I)表示之化合物或其鹽(本說明書中，有時簡稱為化合物(I))

【0020】



【0021】 其中

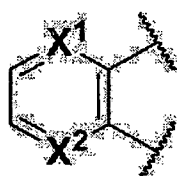
R^1 及 R^2 各獨立為氫原子或取代基，或部分結構：

【0022】



【0023】 視需要為

【0024】



【0025】 (其中 X^1 及 X^2 各獨立為 CH 或 N)，

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基或視需要經取代的環基，及

環 A 為視需要進一步經取代的環，不包括 6-[(2,4-二側氧基四氫噻唑-5-基)甲基]-3-[((4-三氟甲基)苯基)甲基]-1,3-苯并嘔咩-4-酮。

[2] [1]中說明的化合物或其鹽，其中 R^3 為(1)氫原子、(2)視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基之取代基取代的 C_{1-6} 烷基、(3)視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基、(4)視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{6-14} 芳基或(5)視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基。

[3] [1]中說明的化合物或其鹽，其中環 A 為視需要進一步

經取代的 6-員芳香環。

[4] [1]中說明的化合物或其鹽，其中環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代的 6-員芳香環

(i) 鹵素原子、

(ii) 氰基、

(iii) C₁₋₆ 烷基、

(iv) C₂₋₆ 烯基、

(v) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基取代的 C₂₋₆ 炔基、

(vi) C₁₋₆ 烷氧基及

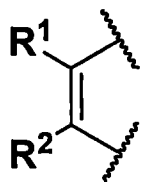
(vii) 視需要經 1 至 3 個選自鹵素原子及 C₁₋₆ 烷基的取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

[5] [1]中說明的化合物或其鹽，其中至少 R¹ 及 R² 之一為取代基。

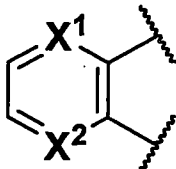
[6] [1]中說明的化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為氫原子、鹵素原子、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷氧基；或

部分結構：



為



(其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

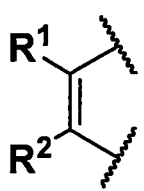
R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經取代。

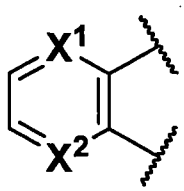
[7] [1]中說明的化合物或其鹽，其中 R^1 為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{1-6} 烷氧基；或

部分結構：



為



(其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為

(1) 氫原子、

- (2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
- (3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基、
- (4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{6-14} 芳基或
- (5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

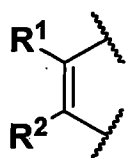
環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代

- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) 側氧基、
- (iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{1-6} 烷基、
- (v) C_{2-6} 烯基、
- (vi) 視需要經三 - C_{1-6} 烷基矽基取代的 C_{2-6} 炔基、
- (vii) C_{1-6} 烷氧基、
- (viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基及
- (ix) 視需要經選自鹵素原子及 C_{1-6} 烷基的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

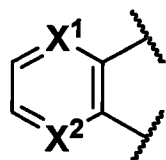
[8] [1]中說明的化合物或其鹽，其中 R^1 為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{1-6} 烷氧基；或

部分結構：



為



(其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為

- (1) 氫原子、
- (2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
- (3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基、
- (4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{6-14} 芳基或
- (5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代的 6-員芳香環

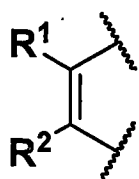
- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) C_{1-6} 烷基、
- (iv) C_{2-6} 烯基、
- (v) 視需要經三 - C_{1-6} 烷基矽基取代的 C_{2-6} 炔基、
- (vi) C_{1-6} 烷氧基及

(vii) 視需要經 1 至 3 個選自鹵素原子及 C₁₋₆ 烷基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

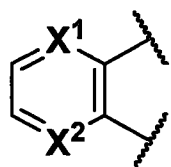
[9] [1] 中說明的化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷氧基；或

部分結構：



為



(其中 X¹ 及 X² 各為 CH)；

R³ 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基或
- (2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代

- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) C₁₋₆ 烷基、

(iv) C₁₋₆ 烷氧基及

(v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

[10] [1]中說明的化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷氧基；

R³ 為

(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基或

(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代

(i) 鹵素原子、

(ii) 氰基、

(iii) C₁₋₆ 烷基、

(iv) C₁₋₆ 烷氧基及

(v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

[11] [1]中說明的化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子或鹵素原子；

R² 為 C₁₋₆ 烷基；

R³ 為

(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基或

(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代

(i) 鹵素原子、

(ii) C₁₋₆ 烷基及

(iii) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

[12] 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡啶-4-酮，或其鹽。

[13] 8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡啶-4-酮，或其鹽。

[14] 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡啶-4-酮，或其鹽。

[15] 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-呋喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡啶-4-酮，或其鹽。

[16] 包括[1]中所述的化合物或其鹽的藥劑。

[17] [16]中所述的藥劑，其為膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑。

[18] [16]中所述的藥劑，其為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症之預防或治療藥物。

[19] [1]中所述的化合物或其鹽，其係用於預防或治療阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症。

[20] 調變哺乳動物中膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性的方法，其包括將有效量的[1]中所述的化合物或其鹽給予哺乳動物。

[21] 預防或治療哺乳動物的阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症的方法，其包括將有效量的[1]中所述的化合物或其鹽給予哺乳動物。

[22] [1]中所述的化合物或其鹽的用途，其係用於製造阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症之預防或治療劑。

[發明之功效]

【0026】 本發明化合物可具有膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑活性，可適用作為預防或治療，例如，阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等的藥劑。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0027】 以下詳細說明本說明書中所使用的各取代基的定義。除非另有說明，各取代基具有下述的定義。

本說明書中，“鹵素原子”的實例包括氟、氯、溴及

碘。

本說明書中，“C₁₋₆ 烷基”的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

本說明書中，“視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基”的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳 1 至 5 個鹵素原子的 C₁₋₆ 烷基。其具體實例包含甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基及 6,6,6-三氟己基。

本說明書中，“C₂₋₆ 烯基”的實例包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及 5-己烯基。

本說明書中，“C₂₋₆ 炔基”的實例包含乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及 4-甲基-2-戊炔基。

本說明書中，“C₃₋₁₀ 環烷基”的實例包含環丙基、環

丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基及金剛烷基。

本說明書中，“視需要經鹵化的 C_{3-10} 環烷基”的實例包含視需要具有 1 至 7 個，較佳 1 至 5 個鹵素原子的 C_{3-10} 環烷基。其具體實例包含環丙基、2,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基、環丁基、二氟環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

本說明書中，“ C_{3-10} 環烯基”的實例包含環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

本說明書中，“ C_{6-14} 芳基”的實例包含苯基，1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基及 9-蒽基。

本說明書中，“ C_{7-16} 芳烷基”的實例包含苯甲基、苯乙基、萘基甲基及苯基丙基。

【0028】 本說明書中，“ C_{1-6} 烷氧基”的實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

本說明書中，“視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基”的實例包含視需要具有 1 至 7 個，較佳 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷氧基。其具體實例包含甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基及己氧基。

本說明書中，“ C_{3-10} 環烷氧基”的實例包含環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。

基。

本說明書中，“C₁₋₆ 烷硫基”的實例包含甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基及己硫基。

本說明書中，“視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷硫基”的實例包含視需要具有 1 至 7 個，較佳 1 至 5 個鹵素原子的 C₁₋₆ 烷硫基。其具體實例包含甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基及己硫基。

本說明書中，“C₁₋₆ 烷羰基”的實例包含乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基及庚醯基。

本說明書中，“視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基-羰基”的實例包含視需要具有 1 至 7 個，較佳 1 至 5 個鹵素原子的 C₁₋₆ 烷基-羰基。其具體實例包含乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基。

本說明書中，“C₁₋₆ 烷氧基-羰基”的實例包含甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基、戊氧羰基及己氧羰基。

本說明書中，“C₆₋₁₄ 芳基-羰基”的實例包含苯甲醯基、1-萘甲醯基及 2-萘甲醯基。

本說明書中，“C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基”的實例包含苯乙醯基及苯丙醯基。

本說明書中，“5-至 14-員芳香雜環基羰基”的實例包含菸鹼鹽基、異菸鹼鹽基、噻吩甲鹽基及呋喃甲鹽基。

本說明書中，“3-至 14-員非芳香雜環基羰基”的實例包含嗎啉基羰基、哌啶基羰基及吡咯啶基羰基。

【0029】 本說明書中，“單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲鹽基”的實例包含甲基胺甲鹽基、乙基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基、二乙基胺甲鹽基及 N-乙基-N-甲基胺甲鹽基。

本說明書中，“單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲鹽基”的實例包含苯甲基胺甲鹽基及苯乙基胺甲鹽基。

本說明書中，“ C_{1-6} 烷基磺鹽基”的實例包含甲磺鹽基、乙磺鹽基、丙磺鹽基、異丙磺鹽基、丁磺鹽基、第二丁磺鹽基及第三丁磺鹽基。

本說明書中，“視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基磺鹽基”的實例包含視需要具有 1 至 7 個，較佳 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷基磺鹽基。其具體實例包含甲磺鹽基、二氟甲磺鹽基、三氟甲磺鹽基、乙磺鹽基、丙磺鹽基、異丙磺鹽基、丁磺鹽基、4,4,4-三氟丁磺鹽基、戊磺鹽基及己磺鹽基。

本說明書中，“ C_{6-14} 芳基磺鹽基”的實例包含苯磺鹽基、1-萘基磺鹽基及 2-萘基磺鹽基。

【0030】 本說明書中，“取代基”的實例包含鹵素原子、氰基、硝基、視需要經取代的烴基、視需要經取代的雜環基、鹽基、視需要經取代的胺基、視需要經取代的胺甲鹽基、視需要經取代的硫代胺甲鹽基、視需要經取代的胺磺鹽基，視需要經取代的烴基、視需要經取代的巯基

(SH)及視需要經取代的矽基。

本說明書中，“烴基”(包含“視需要經取代的烴基”中的“烴基”)的實例包含 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 芳烷基。

【0031】 本說明書中，“視需要經取代的烴基”的實例包含視需要具有選自下列取代基 A 群之取代基的烴基。

[取代基 A 群]

- (1) 鹵素原子、
- (2) 硝基、
- (3) 氰基、
- (4) 側氧基、
- (5) 烴基、
- (6) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基、
- (7) C_{6-14} 芳氧基(如，苯氧基、萘氧基)、
- (8) C_{7-16} 芳烷基氧基(如，苯甲氧基)、
- (9) 5-至 14-員芳香雜環氧基(如，吡啶基氧基)、
- (10) 3-至 14-員非芳香雜環氧基(如，嗎啉基氧基、哌啶基氧基)、
- (11) C_{1-6} 烷基-羰氧基(如，乙醯氧基、丙醯氧基)、
- (12) C_{6-14} 芳基-羰氧基(如，苯甲醯氧基、1-萘甲醯氧基、2-萘甲醯氧基)、
- (13) C_{1-6} 烷氧基-羰氧基(如，甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基)、

- (14) 單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲鹽氧基(如，甲基胺甲鹽氧基、乙基胺甲鹽氧基、二甲基胺甲鹽氧基、二乙基胺甲鹽氧基)、
- (15) C_{6-14} 芳基-胺甲鹽氧基(如，苯基胺甲鹽氧基、萘基胺甲鹽氧基)、
- (16) 5-至 14-員芳香雜環基羰氧基(如，菸鹼鹽氧基)、
- (17) 3-至 14-員非芳香雜環基羰氧基(如，嗎啉基羰氧基、哌啶基羰氧基)、
- (18) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基磺鹽氧基(如，甲基磺鹽氧基、三氟甲基磺鹽氧基)、
- (19) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺鹽氧基(如，苯基磺鹽氧基，甲苯磺鹽氧基)、
- (20) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷硫基、
- (21) 5-至 14-員芳香雜環基、
- (22) 3-至 14-員非芳香雜環基、
- (23) 甲鹽基、
- (24) 羧基、
- (25) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基-羰基、
- (26) C_{6-14} 芳基-羰基、
- (27) 5-至 14-員芳香雜環基羰基、
- (28) 3-至 14-員非芳香雜環基羰基、
- (29) C_{1-6} 烷氧基-羰基、
- (30) C_{6-14} 芳氧基-羰基(如，苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基)、
- (31) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基(如，苯甲氧基羰基，苯乙氧基羰基)

基)、

(32) 胺甲鹽基、

(33) 硫代胺甲鹽基、

(34) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲鹽基、

(35) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲鹽基(如, 苯基胺甲鹽基)、

(36) 5-至 14-員芳香雜環基胺甲鹽基(如, 吡啶基胺甲鹽基、噻吩基胺甲鹽基)、

(37) 3-至 14-員非芳香雜環基胺甲鹽基(如, 嗎啉基胺甲鹽基、哌啶基胺甲鹽基)、

(38) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺鹽基、

(39) C₆₋₁₄ 芳基磺鹽基、

(40) 5-至 14-員芳香雜環基磺鹽基(如, 吡啶基磺鹽基、噻吩基磺鹽基)、

(41) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基亞磺鹽基、

(42) C₆₋₁₄ 芳基亞磺鹽基(如, 苯基亞磺鹽基、1-萘基亞磺鹽基、2-萘基亞磺鹽基)、

(43) 5-至 14-員芳香雜環基亞磺鹽基(如, 吡啶基亞磺鹽基、噻吩基亞磺鹽基)、

(44) 胺基、

(45) 單或二-C₁₋₆ 烷胺基(如, 甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲基胺基)、

(46) 單或二-C₆₋₁₄ 芳胺基(如, 苯胺基)、

(47) 5-至 14-員芳香雜環基胺基(如, 吡啶基胺基)、

- (48) C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，苯甲基胺基)、
- (49) 甲醯胺基、
- (50) C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基)、
- (51) (C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(如，N-乙醯基-N-甲基胺基)、
- (52) C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基、萘基羰基胺基)、
- (53) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基，丁氧基羰基胺基，第三丁氧基羰基胺基)、
- (54) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基胺基(如，苯甲氧基羰基胺基)、
- (55) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基)、
- (56) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺醯基胺基(如，苯基磺醯基胺基、甲苯磺醯基胺基)、
- (57) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基、
- (58) C_{2-6} 烯基、
- (59) C_{2-6} 炔基、
- (60) C_{3-10} 環烷基、
- (61) C_{3-10} 環烯基，及
- (62) C_{6-14} 芳基。

【0032】 上述的取代基在“視需要經取代的烴基”中的數目是，例如，1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個。當取代

基的數目是 2 個或更多個時，各別的取代基可以是相同或不相同。

本說明書中，“雜環基”（包含“視需要經取代的雜環基”的“雜環基”）的實例包含(i)芳香雜環基、(ii)非芳香雜環基及(iii) 7-至 10-員橋聯雜環基，其等除碳原子之外另含有選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

【0033】 本說明書中，“芳香雜環基”(包含“5-至14-員芳香雜環基”)的實例包含5-至14-員(較佳是5-至10-員)芳香雜環基，其除碳原子之外另含有選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子做為環構成原子。

“芳香雜環基”的較佳實例包含 5-或 6-員單環芳香雜環基諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、異噻唑基、嘧啶基、異嘧啶基、吡嗪基、吡嗪基、噁二唑基、噁二唑基，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡基等；及

8-至 14-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳香雜環基諸如苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶

基、吡啶并三吡基、萘并[2,3-b]噻吩基、啡噻基、吡啶基、異吡啶基、1H-吡啶基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基、吡啶基、萘啶基、噻吩基、噻吩基、吡啶基、 β -吡啶基、啡啶基、吡啶基、啡基、啡噻基、啡基等。

【0034】 本說明書中，“非芳香雜環基”(包含“3-至 14-員非芳香雜環基”)的實例包含 3-至 14-員(較佳是 4-至 10-員)非芳香雜環基，其除碳原子之外另含有選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

較佳的“非芳香雜環基”的實例包含 3-至 8-員單環非芳香雜環基諸如氮丙啶基、環氧乙基、環硫乙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、咪唑基、咪唑啶基、噻唑基、噻唑啶基、吡唑基、吡唑啶基、噻唑基、四氫噻唑基、四氫異噻唑基、四氫噻唑基、四氫異噻唑基、哌啶基、哌基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噻喃基、四氫嘧啶基、四氫嘧基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、嗎啶基、硫代嗎啶基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、氮雜環庚三烯基、氧雜環庚基、氮雜環辛基、二氮雜環辛基等；及

9-至 14-員稠合多環(較佳是雙或三環)非芳香雜環基諸如二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并噻唑基、二氫苯并噻基、二氫苯并異噻基、二氫萘并[2,3-b]噻吩基、四氫異噻基、四氫噻基、4H-噻基、吡啶基、異吡

啉基、四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氫苯并氮雜環庚三烯基、四氫喹啉基、四氫啡啶基、六氫啡噻吡基、六氫啡吡基、四氫呋吡基、四氫蔡啶基、四氫喹啉基、四氫吡啶基、四氫呋基、四氫- β -呋基、四氫吡啶基、四氫啡基、四氫硫吡星基(tetrahydrothioxanthenyl)、八氫異喹啉基等。

【0035】 本說明書中，“7-至 10-員橋聯雜環基”的較佳實例包含醌啶基(quinuclidinyl)及 7-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

本說明書中，“含氮雜環基”的實例包含含有至少一個氮原子做為環構成原子的“雜環基”。

本說明書中，“視需要經取代的雜環基”的實例包含視需要具有選自上述取代基 A 群之取代基的雜環基。

“視需要經取代的雜環基”中的取代基的數目是，例如，1 至 3 個。當取代基的數目是 2 個或更多個時，各別的取代基可以是相同或不相同。

【0036】 在本說明書中，“醯基”的實例包含甲醯基、羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、亞磺酸基、磺基、胺磺醯基及膦醯基，各視需要具有“1 或 2 個選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-至 14-員芳香雜環基及 3-至 14-員非芳香雜環基的取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子、視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、硝基、氰基、胺基及胺甲醯基的取代基”。

“醯基”的實例也包含烴-磺醯基、雜環基磺醯基、烴-亞磺醯基及、雜環基亞磺醯基。

本文中，烴-磺醯基意指與烴基結合的磺醯基，雜環基磺醯基意指與雜環基結合的磺醯基，烴-亞磺醯基意指與烴基結合的亞磺醯基及雜環基亞磺醯基意指與雜環基結合的亞磺醯基。

“醯基”的較佳實例包含甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基-羧基、 C_{2-6} 烯基-羧基(如，巴豆醯基)、 C_{3-10} 環烷基-羧基(如，環丁烷羧基、環戊烷羧基、環己烷羧基、環庚烷羧基)、 C_{3-10} 環烯基-羧基(如，2-環己烯羧基)、 C_{6-14} 芳基-羧基、 C_{7-16} 芳烷基-羧基、5-至 14-員芳香雜環基羧基、3-至 14-員非芳香雜環基羧基、 C_{1-6} 烷氧基-羧基、 C_{6-14} 芳氧基-羧基(如，苯基氧基羧基、萘基氧基羧基)、 C_{7-16} 芳烷氧基-羧基(如，苯甲基氧基羧基、苯乙基氧基羧基)、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{2-6} 烯基-胺甲醯基(如，二烯丙基胺甲醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺甲醯基(如，環丙基胺甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(如，苯基胺甲醯基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基、5-至 14-員芳香雜環基胺甲醯基(如，吡啶基胺甲醯基)、硫代胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-硫代胺甲醯基(如，甲基硫代胺甲醯基、N-乙基-N-甲基硫代胺甲醯基)、單或二- C_{2-6} 烯基-硫代胺甲醯基(如，二烯丙基硫代胺甲醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-硫代胺甲醯基(如，環丙基硫代胺甲醯基、環己基硫代胺甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-硫代胺甲醯基(如，苯基硫代胺甲醯基)、單或

二- C_{7-16} 芳烷基-硫代胺甲醯基(如，苯甲基硫代胺甲醯基、苯乙基硫代胺甲醯基)、5-至 14-員芳香雜環基硫代胺甲醯基(如，吡啶基硫代胺甲醯基)、亞磺酸基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基(如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基)、磺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{6-14} 芳基磺醯基、膦醯基及單或二- C_{1-6} 烷基膦醯基(如，二甲基膦醯基、二乙基膦醯基、二異丙基膦醯基、二丁基膦醯基)。

【0037】 本說明書中，“視需要經取代的胺基”的實例包含視需要具有“1 或 2 個選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基羰基、3-至 14-員非芳香雜環基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及 C_{6-14} 芳基磺醯基之取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺基。

視需要經取代的胺基的較佳實例包括胺基、單或二-(視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基)胺基(如，甲胺基、三氟甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丁胺基)、單或二- C_{2-6} 烯基胺基(如，二烯丙胺基)、單或二- C_{3-10} 環烷基胺基(如，環丙胺基、環己胺基)、單或二- C_{6-14} 芳基胺基(如，苯基胺基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基胺基(如，苯甲基胺基、二苯甲基胺基)、單或二-(視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基)-羰基胺基(如，乙醯基胺基、丙醯基胺基)、單或二- C_{6-14} 芳基-羰基

胺基(如，苯甲醯基胺基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-羰基胺基(如，苯甲基羰基胺基)、單或二-5-至14-員芳香雜環基羰基胺基(如，菸鹼醯胺基、異菸鹼醯胺基)、單或二-3-至14-員非芳香雜環基羰基胺基(如，哌啶基羰基胺基)、單或二- C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)、5-至14-員芳香雜環基胺基(如，吡啶基胺基)、胺甲醯基胺基、(單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基)胺基(如，甲基胺甲醯基胺基)、(單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基)胺基(如，苯甲基胺甲醯基胺基)、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基)、 C_{6-14} 芳基磺醯基胺基(如，苯基磺醯基胺基)、(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(如，N-乙醯基-N-甲基胺基)及(C_{1-6} 烷基)(C_{6-14} 芳基-羰基)胺基(如，N-苯甲醯基-N-甲基胺基)。

【0038】 本說明書中，“視需要經取代的胺甲醯基”的實例包含視需要具有“1或2個選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至14-員芳香雜環基羰基、3-至14-員非芳香雜環基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至14-員芳香雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基及單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基的取代基，而取代基各視需要具有1至3個選自取代基A群的取代基”的胺甲醯基。

視需要經取代的胺甲醯基的較佳實例包含胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{2-6} 烯基-胺甲醯基

(如，二烯丙基胺甲鹽基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺甲鹽基(如，環丙基胺甲鹽基、環己基胺甲鹽基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺甲鹽基(如，苯基胺甲鹽基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲鹽基、單或二- C_{1-6} 烷基-羰基-胺甲鹽基(如，乙鹽基胺甲鹽基、丙鹽基胺甲鹽基)、單或二- C_{6-14} 芳基-羰基-胺甲鹽基(如，苯甲鹽基胺甲鹽基)及 5-至 14-員芳香雜環基胺甲鹽基(如，吡啶基胺甲鹽基)。

【0039】 本說明書中，“視需要經取代的硫代胺甲鹽基”的實例包含視需要具有“1 或 2 個選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基羰基、3-至 14-員非芳香雜環基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基、胺甲鹽基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲鹽基及單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲鹽基的取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的硫代胺甲鹽基。

視需要經取代的硫代胺甲鹽基的較佳實例包含硫代胺甲鹽基、單或二- C_{1-6} 烷基-硫代胺甲鹽基(如，甲基硫代胺甲鹽基、乙基硫代胺甲鹽基、二甲基硫代胺甲鹽基、二乙基硫代胺甲鹽基、N-乙基-N-甲基硫代胺甲鹽基)、單或二- C_{2-6} 烯基-硫代胺甲鹽基(如，二烯丙基硫代胺甲鹽基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-硫代胺甲鹽基(如，環丙基硫代胺甲鹽基、環己基硫代胺甲鹽基)、單或二- C_{6-14} 芳基-硫代胺甲鹽基(如，苯基硫代胺甲鹽基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-硫代胺甲

醯基(如，苯甲基硫代胺甲醯基、苯乙基硫代胺甲醯基)、單或二- C_{1-6} 烷基-羰基-硫代胺甲醯基(如，乙醯基硫代胺甲醯基、丙醯基硫代胺甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-羰基-硫代胺甲醯基(如，苯甲醯基硫代胺甲醯基)及 5-至 14-員芳香雜環基硫代胺甲醯基(如，吡啶基硫代胺甲醯基)。

【0040】 本說明書中，“視需要經取代的胺磺醯基”的實例包含視需要具有“1 或 2 個選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基羰基、3-至 14-員非芳香雜環基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基及單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基的取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺磺醯基。

視需要經取代的胺磺醯基的較佳實例包含胺磺醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺磺醯基(如，甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基、二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-甲基胺磺醯基)、單或二- C_{2-6} 烯基-胺磺醯基(如，二烯丙基胺磺醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺磺醯基(如，環丙基胺磺醯基、環己基胺磺醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺磺醯基(如，苯基胺磺醯基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺磺醯基(如，苯甲基胺磺醯基、苯乙基胺磺醯基)、單或二- C_{1-6} 烷基-羰基-胺磺醯基(如，乙醯胺磺醯基、丙醯基胺磺醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-羰基-胺磺醯基(如，苯甲醯基胺磺醯基)及 5-至 14-員芳

香雜環基胺磺醯基(如，吡啶基胺磺醯基)。

【0041】 本說明書中，“視需要經取代的羥基”的實例包含視需要具有“選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基羰基、3-至 14-員非芳香雜環基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳香雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及 C_{6-14} 芳基磺醯基之取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的羥基。

視需要經取代的羥基的較佳實例包括羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基(如，烯丙氧基、2-丁烯基氧基、2-戊烯基氧基、3-己烯基氧基)、 C_{3-10} 環烷氧基(如，環己氧基)、 C_{6-14} 芳氧基(如，苯氧基、萘氧基)、 C_{7-16} 芳烷氧基(如，苯甲氧基，苯乙氧基)、 C_{1-6} 烷基-羰氧基(如，乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、三甲基乙醯氧基)、 C_{6-14} 芳基-羰氧基(例如，苯甲醯氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-羰氧基(如，苯甲基羰氧基)、5-至 14-員芳香雜環基羰氧基(如，菸鹼醯氧基)、3-至 14-員非芳香雜環基羰氧基(如，哌啶基羰氧基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰氧基(如，第三丁氧基羰氧基)、5-至 14-員芳香雜環基氧基(如，吡啶基氧基)、胺甲醯氧基、 C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯氧基(如，苯甲基胺甲醯氧基)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基)及 C_{6-14} 芳基磺醯氧基(如，苯基

磺基)。

【0042】 本說明書中，“視需要經取代的巰基(-SH)”的實例包含視需要具有“選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基及 5-至 14-員芳香雜環基的取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的巰基，及鹵化巰基。

視需要經取代的巰基的較佳實例包含巰基(-SH)、C₁₋₆ 烷基硫基、C₂₋₆ 烯硫基(如，烯丙硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、C₃₋₁₀ 環烷基硫基(如，環己硫基)、C₆₋₁₄ 芳硫基(如，苯硫基、萘硫基)、C₇₋₁₆ 芳烷基硫基(如，苯甲硫基、苯乙硫基)、C₁₋₆ 烷基-羰基硫基(如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基、三甲基乙醯硫基)、C₆₋₁₄ 芳基-羰基硫基(如，苯甲醯硫基)、5-至 14-員芳香雜環基硫基(如，吡啶基硫基)及鹵化硫基(如，五氟硫基)。

【0043】 本說明書中，“視需要經取代的矽基”的實例包含視需要具有“1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基及 C₇₋₁₆ 芳烷基的取代基，而取代基各視需要具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的矽基。

視需要經取代的矽基的較佳實例包含三-C₁₋₆ 烷基矽基(如，三甲基矽基、第三丁基(二甲基)矽基)。

【0044】 本說明書中，“烴環”的實例包含 C₆₋₁₄ 芳香烴環、C₃₋₁₀ 環烷及 C₃₋₁₀ 環烯。

本說明書中，“C₆₋₁₄ 芳香烴環”的實例包含苯及萘。

本說明書中，“C₃₋₁₀ 環烷”的實例包含環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷及環辛烷。

本說明書中，“C₃₋₁₀ 環烯”的實例包含環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯及環辛烯。

本說明書中，“雜環”的實例包含芳香雜環及非芳香雜環，各含有，除碳原子之外選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

【0045】 本說明書中，“芳香雜環”的實例包含 5-至 14-員(較佳 5-至 10-員)芳香雜環，該芳香雜環含有除碳原子之外選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。“芳香雜環”的較佳實例包含 5-或 6-員單環芳香雜環諸如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三嗪等；及

8-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)芳香雜環諸如苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、咪唑并吡嗪、咪唑并嘧啶、噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、吡唑并三嗪、蔡并[2,3-b]噻吩、啡噁噻、吡啶、異吡啶、1H-吡啶、嘌呤、異噻啉、噻啉、吡嗪、蔡啶、噻噁啉、噻唑啉、吡啶、吡啶、 β -吡啶、啡啶、吡

啖、啡咁、啡噻咁、啡嘮咁等。

【0046】 本說明書中，“非芳香雜環”的實例包含 3-至 14-員(較佳 4-至 10-員)非芳香雜環，該非芳香雜環含有，除碳原子之外選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。“非芳香雜環”的較佳實例包含 3-至 8-員單環非芳香雜環諸如氮丙啖、環氧乙烷、環硫乙烷、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、四氫噻吩、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啖、咪唑啉、咪唑啖、嘮唑啉、嘮唑啖、吡唑啉、吡唑啖、噻唑啉、四氫噻唑、四氫異噻唑、四氫嘮唑、四氫異嘮唑、哌啖、哌咁、四氫吡啖、二氫吡啖、二氫噻喃、四氫嘧啖、四氫嗒咁、二氫哌喃、四氫哌喃、四氫噻喃、嗎啉、硫代嗎啉、氮雜環庚烷、二氮雜環庚烷、氮雜環庚三烯、氮雜環辛烷、二氮雜環辛烷、氧雜環庚烷等；及

9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)非芳香雜環諸如二氫苯并呋喃、二氫苯并咪唑、二氫苯并嘮唑、二氫苯并噻唑、二氫苯并異噻唑、二氫萘并[2,3-b]噻吩、四氫異喹啉、四氫喹啉、4H-喹咁、吲哚啉、異吲哚啉、四氫噻吩并[2,3-c]吡啖、四氫苯并氮雜環庚三烯、四氫喹嘮啉、四氫啡啖、六氫啡噻咁、六氫啡嘮咁、四氫呋咁、四氫萘啖、四氫噻唑啉、四氫吡啉、四氫吡唑、四氫- β -吡啉、四氫吡啖、四氫啡咁、四氫硫吡星(tetrahydrothioxanthene)、八氫異喹啉等。

本說明書中，“含氮雜環”的實例包含含有至少一個

氮原子做為環構成原子的“雜環”。

【0047】 本說明書中，“視需要經取代的環基”之“環基”的實例包含上述“C₃₋₁₀環烷基”、“C₃₋₁₀環烯基”、“C₆₋₁₄芳基”及“雜環基”，而其取代基的實例包含上述“取代基”。

【0048】 本說明書中，“視需要進一步經取代的環”之“環”的實例包含上述“烴環”及上述“雜環”，而其取代基的實例包含上述“取代基”。

【0049】 本說明書中，“視需要進一步經取代的 6-員芳香環”之“6-員芳香環”的實例包含苯環及上述“芳香雜環”之 6-員者，而其取代基的實例包含上述“取代基”。

【0050】 說明式(I)中各符號如下。

R¹ 及 R² 各獨立為氫原子或取代基。

R¹ 或 R² 之“取代基”的實例包含鹵素原子(如，氟、氯)、C₁₋₆烷基(如，甲基)、C₂₋₆烯基(如，乙烯基)、C₁₋₆烷氧基(如，甲氧基)等。

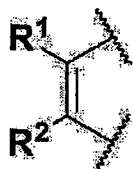
R¹ 較佳為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆烷基(如，甲基)，更佳為，氫原子或鹵素原子(如，氟、氯)。

R² 較佳為氫原子、鹵素原子(如，氯)、C₁₋₆烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆烷氧基(如，甲氧基)，更佳為，C₁₋₆烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆烷氧基(如，甲氧基)，再更佳為，C₁₋₆烷基(如，甲基、乙基)或 C₁₋₆烷氧基(如，甲氧基)，特別佳為，C₁₋₆烷基(如，甲基)。

本發明的另一個具體例中，至少 R^1 及 R^2 之一較佳為取代基(R^1 及 R^2 不同時為氫原子)。

【0051】 部分結構：

【0052】



【0053】 可以是

【0054】



【0055】 (其中 X^1 及 X^2 各獨立為 CH 或 N)。

X^1 及 X^2 各較佳為 CH。

【0056】 R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基或視需要經取代的環基。

R^3 之“視需要經取代的 C_{1-6} 烷基”的“取代基”的實例包含羥基、3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)等。

R^3 之“視需要經取代的環基”的“環基”的實例包含 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、 C_{6-14} 芳基(如，苯基)、3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)等。“取代基”的實例包含鹵素原子(如，氟)、羥基等。

【0057】 R^3 較佳為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環

戊基、環己基)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基), 更佳為, (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基), 再更佳為, (1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基)。

本發明的另一個具體例中, R^3 較佳為視需要經取代的環基。

【0058】 環 A 為視需要進一步經取代的環。

環 A 之“視需要經取代的環”的“環”的實例包含 C_{6-14} 芳香烴環(如, 苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如, 氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環(oxaazaspiro[9.9]nonane ring))、5-至 14-員芳香雜環(如, 吡啶環、吡嗪環、吡嗪并吡啶環)等。

環 A 之“視需要進一步經取代的環”的“環”視需要在可取代位置具有 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基。取代基的實例包含鹵素原子(如, 氟、氯)、氰基、側氧基、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)、視需要經取代的 C_{2-6} 炔基(如, 乙炔基)、 C_{1-6} 烷氧

基(如，甲氧基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)、視需要經取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)等。當複數個取代基存在時，各別的取代基可以是相同的或不相同的。

【0059】 環 A 較佳為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡唑環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經取代，更佳為， C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡唑環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(vi) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)、(viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)及(ix) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)，再更佳為，

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C_{1-6}

烷氧基(如, 甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、三唑基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如, 氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環): (i) 鹵素原子(如, 氟)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基)及(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如, 甲氧羰基), 或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如, 吡啶環、吡啶并吡啶環): (i) 鹵素原子(如, 氟)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如, 乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如, 氟)及 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、咪唑基、三唑基、吡嗪基), 特別佳為,

C_{6-14} 芳香烴環(如, 苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如, 哌啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如, 吡啶環), 其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代: (i) 鹵素原子(如, 氟)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如, 甲基)、(iv) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}

烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)，更特別佳為，

C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(iii) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(iv) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)，特別再更佳為，

C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

本發明的另一個具體例中，環 A 較佳為 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，哌啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶并吡啶環、吡啶并哌啶環)，其各視需要進一步經取代，更佳為，C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，哌啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶并吡啶環、吡啶并哌啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(iv) C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如，乙炔基)、(vi) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)

及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)，再更佳為，

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三唑基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)鹵素原子(如，氟)取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，哌啶環)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶并吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(iii) C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)、(iv) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如，乙炔基)、(v) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基)，特別佳為，

C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，哌啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(iv) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆

烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

本發明的另一個具體例中，環 A 較佳為視需要進一步經取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)，更佳為，視需要經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) C1-6 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C2-6 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C1-6 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C2-6 炔基(如，乙炔基)、(vi) C1-6 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C1-6 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基、噻吩基)，再更佳為，

視需要經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) C1-6 烷基(如，甲基)、(iv) C2-6 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C1-6 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C2-6 炔基(如，乙炔基)、(vi) C1-6 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C1-6 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基、噻吩基)。

本發明的另一個具體例中，環 A 較佳不是 2,4-二側氧基四氫噻啶環。

【0060】 化合物(I)的較佳具體例包含下列化合物。

[化合物 I-1]

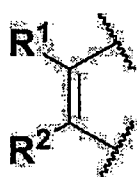
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；或

部分結構：

【0061】



【0062】 為

【0063】



【0064】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡咯啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經取代。

【0065】 [化合物 I-1A]

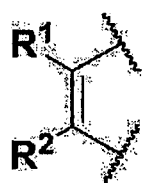
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；
或

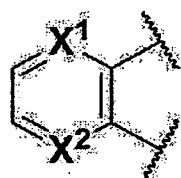
部分結構：

【0066】



【0067】 為

【0068】



【0069】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、呋喃環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進

一步經取代。

【0070】 [化合物 I-1A-1]

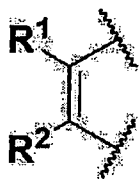
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基)；或

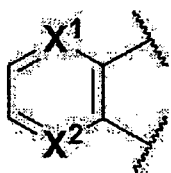
部分結構：

【0071】



【0072】 為

【0073】



【0074】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經取代。

【0075】 [化合物 I-1A-2]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)；

R³ 為視需要經取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、異丁基)、視需要經取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)、視需要經取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，哌啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經取代。

【0076】 [化合物 I-1A-3]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)；

其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基)；

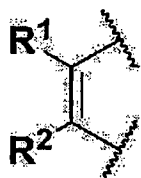
R^3 為視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡唑環、吡唑并吡啶環)，其各視需要進一步經取代。

【0077】 [化合物 I-1A-4]

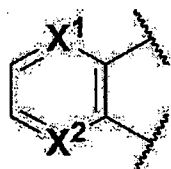
化合物(I)其中
部分結構：

【0078】



【0079】 為

【0080】



【0081】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或視需

要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及
環 A 為 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經取代。

【0082】 [化合物 I-2]

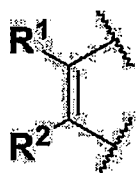
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；或

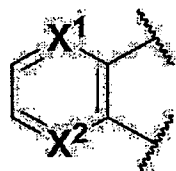
部分結構：

【0083】



【0084】 為

【0085】



【0086】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷

基(如，甲基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡咯啉環、哌啉環、嗎啉環、硫代嗎啉環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：鹵素原子(如，氟、氯)、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及視需要經取代(較佳，經 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(如，甲基)的取代基取代)的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三啶基)。

【0087】 [化合物 I-2A]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；或

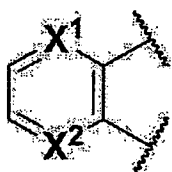
部分結構：

【0088】



【0089】 為

【0090】



【0091】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為 (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡咯啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡嗪環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(vi) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧

基)及(viii)視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0092】 [化合物 I-2B]

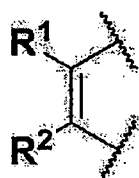
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；
或

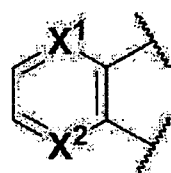
部分結構：

【0093】



【0094】 為

【0095】



【0096】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基

取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺王烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡嗪環、吡嗪并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：
 (i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(vi) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)、(viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)及(ix) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0097】 [化合物 I-2B-1]

化合物(I)其中

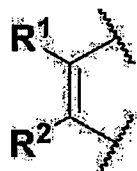
R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取

代基)；或

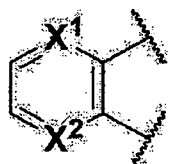
部分結構：

【0098】



【0099】 為

【0100】



【0101】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為 (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡嗪環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：
(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視

需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(vi) 視需要經三 - C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)、(viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)及(ix) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0102】 [化合物 I-2B-2]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡唑環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、

氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如, 甲基)、(iv) C₂₋₆ 烯基(如, 乙烯基)、(v) 視需要經三- C₁₋₆ 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如, 乙炔基)、(vi) C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如, 氟)及 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基、噻吩基)。

【0103】 [化合物 I-2B-3]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如, 氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基);

R² 為氫原子、鹵素原子(如, 氯)、C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如, 乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基); 其條件為 R¹ 及 R² 不同時為氫原子(至少 R¹ 及 R² 之一為取代基);

R³ 為(1) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫呋喃基)的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、異丁基)、(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如, 環戊基、環己基)、(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟)取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如, 苯基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基); 及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如, 苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如, 吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如, 吡啶環、吡啶并吡啶環、吡啶并吡啶環), 其各視需要進一步經選自下列者之 1

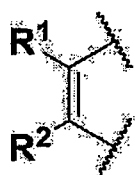
至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0104】 [化合物 I-2B-4]

化合物(I)其中

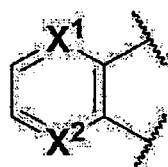
部分結構：

【0105】



【0106】 為

【0107】



【0108】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)及(viii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0109】 [化合物 I-2C]

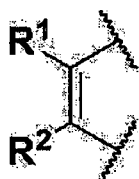
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；
或

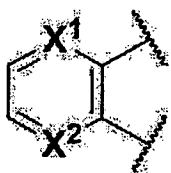
部分結構：

【0110】



【0111】 為

【0112】



【0113】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為 (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0114】 [化合物 I-2C-1]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基)；或

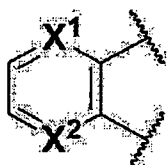
部分結構：

【0115】



【0116】 為

【0117】



【0118】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙

基)、(iv) C₂₋₆ 烯基(如, 乙烯基)、(v) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如, 乙炔基)、(vi) C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如, 氟)及 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0119】 [化合物 I-2C-2]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如, 氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基);

R² 為氫原子、鹵素原子(如, 氯)、C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如, 乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基);

R³ 為(1) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫呋喃基)的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、異丁基)、(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如, 環戊基、環己基)、(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟)取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如, 苯基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基); 及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如, 苯環、吡啶環): (i) 鹵素原子(如, 氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如, 甲基)、(iv) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如, 乙炔基)、(vi) C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基)及(vii) 視

需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0120】 [化合物 I-2C-3]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R¹ 及 R² 不同時為氫原子(至少 R¹ 及 R² 之一為取代基)；

R³ 為(1) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、異丁基)、(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)、(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(iv) C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如，乙炔基)、(vi) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)

及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0121】 [化合物 I-2C-4]

化合物(I)其中

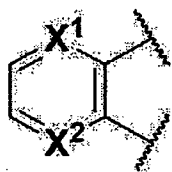
部分結構：

【0122】



【0123】 為

【0124】



【0125】 (其中 X¹ 及 X² 各為 CH)；

R³ 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、(iii) C₂₋₆

烯基(如，乙烯基)、(iv) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡唑基)。

【0126】 [化合物 I-3]

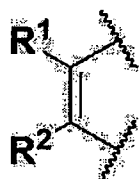
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；或

部分結構：

【0127】



【0128】 為

【0129】



【0130】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經選自 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，

氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基); 及

環 A 為(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如, 苯環): (i) 氰基、(ii) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、三唑基)、(2) 視需要進一步經選自鹵素原子(如, 氟)、氰基及側氧基之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如, 吡咯啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環), 或(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如, 吡啶環): (i) 鹵素原子(如, 氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基)及(vi) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、咪唑基、三唑基)。

【0131】 [化合物 I-3A]

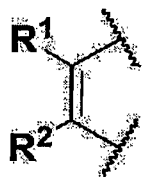
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如, 氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如, 甲基);

R^2 為氫原子、鹵素原子(如, 氯)、 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基); 或

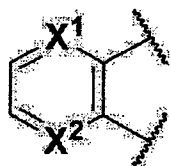
部分結構:

【0132】



【0133】 為

【0134】



【0135】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為 (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三唑基、噁吩基)、

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，吡咯啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰

基、(iii) 側氧基，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶環、吡啶并吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基)。

【0136】 [化合物 I-3B]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；
或

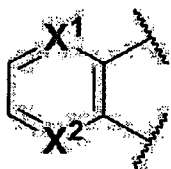
部分結構：

【0137】



【0138】 為

【0139】



【0140】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為 (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三嗪基、嗒咭基)、

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶環、吡啶并吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三唑基、吡啶基)。

【0141】 [化合物 I-3B-1]

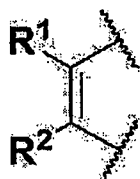
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基)；或

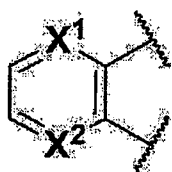
部分結構：

【0142】



【0143】 為

【0144】



【0145】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為 (1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三嗪基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶環、吡啶并吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三唑基、吡啶基)。

【0146】 [化合物 I-3B-2]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)

取代基取代的 C6-14 芳香烴環(如, 苯環): (i) 氰基、(ii) C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、三唑基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)鹵素原子(如, 氟)取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如, 哌啶環), 或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如, 吡啶環、吡啶并吡啶環): (i) 鹵素原子(如, 氯)、(ii) C₁₋₆ 烷基(如, 甲基)、(iii) C₂₋₆ 烯基(如, 乙烯基)、(iv) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如, 乙炔基)、(v) C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基)及(vi) 視需要經選自鹵素原子(如, 氟)及 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基)。

【0147】 [化合物 I-3B-3]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如, 氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基);

R² 為氫原子、鹵素原子(如, 氯)、C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如, 乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如, 甲氧基); 其條件為 R¹ 及 R² 不同時為氫原子(至少 R¹ 及 R² 之一為取代基);

R³ 為(1) 視需要經 1 至 3 個選自烴基及 3-至 14-員非芳

香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三嗪基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)鹵素原子(如，氟)取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)，或

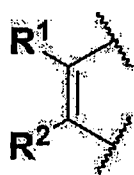
(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、噻吩環、吡啶并吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(iii) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(iv) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、噻吩基、吡啶基)。

【0148】 [化合物 I-3B-4]

化合物(I)其中

部分結構：

【0149】



【0150】 為

【0151】



【0152】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)，或(4) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)，或

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iii) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(iv) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0153】 [化合物 I-4]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為 C_{1-6} 烷基(如，甲基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；
或

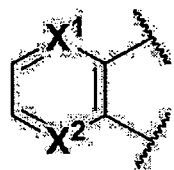
部分結構：

【0154】



【0155】 為

【0156】



【0157】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為視需要經 1 至 3 個經基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環

戊基、環己基)或視需要經 1 至 3 個經基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，呋喃環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：鹵素原子(如，氟、氯)、氰基、 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及視需要經取代(較佳地，經 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(如，甲基)之取代基取代)的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0158】 [化合物 I-4A]

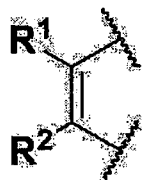
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；或

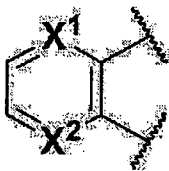
部分結構：

【0159】



【0160】 為

【0161】



【0162】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡唑環、吡唑并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：鹵素原子(如，氟、氯)、氰基、 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及視需要經取代(較佳地，經 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(如，甲基)之取代基取代)的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡唑基)。

【0163】 [化合物 I-4B]

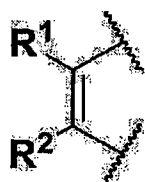
化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；或

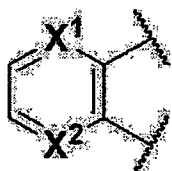
部分結構：

【0164】



【0165】 為

【0166】



【0167】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個羟基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羟基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(iv) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0168】 [化合物 I-4B-1]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯

基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

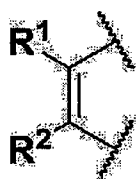
環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(iv) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0169】 [化合物 I-4B-2]

化合物(I)其中

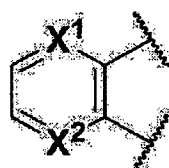
部分結構：

【0170】



【0171】 為

【0172】



【0173】 (其中 X^1 及 X^2 各為 CH)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)及(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)。

【0174】 [化合物 I-5]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；(較佳地，其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基))；

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、視需要經取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啶環、吡啶環、吡嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡嗪環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經取代。

【0175】 [化合物 I-5A]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺王烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡嗪環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：
(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(vi) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)、(viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)及(ix) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷

基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0176】 [化合物 I-5B]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或 (5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啶環、哌啶環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶環、吡啶并吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：
(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲

基、乙基)、(v) C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)、(vi) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如, 乙炔基)、(vii) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基)、(viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如, 甲氧羰基)及(ix) 視需要經選自鹵素原子(如, 氟)及 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如, 吡啶基、咪啶基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0177】 [化合物 I-5C]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如, 氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如, 甲基);

R^2 為氫原子、鹵素原子(如, 氯)、 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基);

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如, 四氫吡喃基); 及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如, 苯環、吡啶環): (i) 鹵素原子(如, 氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如, 三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如, 乙炔基)、(vi) C_{1-6}

烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0178】 [化合物 I-5D]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R¹ 及 R² 不同時為氫原子(至少 R¹ 及 R² 之一為取代基)；

R³ 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 6-員芳香環(如，苯環、吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三 - C₁₋₆ 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C₂₋₆ 炔基(如，乙炔基)、(vi) C₁₋₆

烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噻吩基)。

【0179】 [化合物 I-5E]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)；

R³ 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)或 (5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三唑基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)

取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、哌啶環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺王烷環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啉環、吡啶環、吡啶并吡啉環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基(如，乙炔基)、(vi) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基)。

【0180】 [化合物 I-5F]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為氫原子、鹵素原子(如，氯)、 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)或 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；其條件為 R^1 及 R^2 不同時為氫原子(至少 R^1 及 R^2 之一為取代基)；

R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-

至 14-員非芳香雜環基(如，四氫呋喃基)的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丁基)、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{6-14} 芳基(如，苯基)或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)：(i) 氰基、(ii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、三唑基、噻吩基)、

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環(如，氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啶環、哌嗪環、嗎啉環、硫代嗎啉環、氧雜氮雜螺壬烷環)：(i) 鹵素原子(如，氟)、(ii) 氰基、(iii) 側氧基、(iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個) 取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環、吡啶并吡啶環)：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) 氰基、(iii) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)、(iv) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)、(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基(如，三甲基矽基)取代的 C_{2-6} 炔基

(如，乙炔基)、(vi) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(vii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟)及 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基)。

【0181】 [化合物 I-5G]

化合物(I)其中

R¹ 為氫原子、鹵素原子(如，氟、氯)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)、C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)或 C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)；

R³ 為(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環(如，苯環)、3-至 14-員非芳香雜環(如，吡啶環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氟、氯)、(ii) 氰基、(iii) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)、(iv) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)及(v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0182】 [化合物 I-6]

化合物(I)其中

R¹ 為鹵素原子(如，氟)或 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R² 為 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)；

R^3 為視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基)或視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代： C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及視需要經取代(較佳地，經 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(如，甲基)之取代基取代)的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0183】 [化合物 I-6A]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子、鹵素原子(如，氯、氟)或 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^2 為 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)、(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及(iv) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0184】 [化合物 I-6B]

化合物(I)其中

R^1 為氫原子或鹵素原子(如，氯、氟)；

R^2 為 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

R^3 為(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)或(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基(如，四氫吡喃基)；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環(如，苯環)或 5-至 14-員芳香雜環(如，吡啶環)，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個(較佳 1 至 3 個)取代基取代：(i) 鹵素原子(如，氯)、(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基) 及(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代的 5-至 14-員芳香雜環基(如，吡啶基)。

【0185】 式(I)表示的化合物的較佳具體實例包含實施例 1 至 82 及 84 至 142 的化合物。其中較佳的為，

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮或其鹽；

8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮或其鹽；

3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮或其鹽；及

3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮或其鹽。

【0186】 當化合物(I)為鹽之形態時，此種鹽的實例包含與無機鹼所成之鹽、銨鹽、與有機鹼所成之鹽、與無

機酸所成之鹽、與有機酸所成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸所成之鹽等。

【0187】 與無機鹼所成之鹽的較佳實例包含鹼金屬鹽類諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽類諸如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽，等。

【0188】 與有機鹼所成之鹽的較佳實例包含與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等所成之鹽。

【0189】 與無機酸所成之鹽的較佳實例包含與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽。

【0190】 與有機酸所成之鹽的較佳實例包含與甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽。

【0191】 與鹼性胺基酸所成之鹽的較佳實例包含與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所成之鹽。

【0192】 與酸性胺基酸所成之鹽的較佳實例包含與天門冬胺酸、麩胺酸等所成之鹽。

【0193】 這些鹽類中，藥學上可接受之鹽為較佳。當化合物具有鹼性官能基時，藥學上可接受之鹽的較佳實例包含與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽，及與有機酸諸如乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽。此外，當化合物具有酸性官能基時，

其實例包含無機鹽類諸如鹼金屬鹽類(如，鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽類(如，鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等)等，銨鹽等。

【0194】 化合物(I)可以是晶體，且化合物(I)中包含單晶體及晶體混合物兩者。

化合物(I)可以是藥學上可接受之共晶體或共晶體鹽。此處，共晶體或共晶體鹽意指由兩種或更多種特別物質構成之晶體物質，而該等特別物質在室溫為固體，各具有不同物理性質(如，結構、熔點、溶解熱、吸濕性、溶解性、穩定性等)。共晶體或共晶體鹽可經由本來已知之共結晶方法製造。

化合物(I)於其範疇內包含溶劑合物(如，水合物)及非溶劑合物。化合物(I)可以是經同位素(如， ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I)標記或取代之化合物。可使用同位素標記或經同位素取代之化合物，例如，作為使用於正子斷層掃描(PET)之示蹤劑(PET 示蹤劑)，並適用於醫療診斷之領域等。

【0195】 當本發明化合物(I)具有不對稱中心時，可能存在異構物諸如鏡像異構物、非鏡像異構物等。這種異構物及其混合物均包含於本發明之範疇內。由於構形或互變異構性而形成異構物時，該等異構物及其混合物均包含於本發明化合物(I)內。

【0196】 說明本發明化合物之製造方法如下。

【0197】 下述製造方法中各步驟所使用的原料及試劑，以及所得化合物各可以是鹽的形態。這種鹽的實例包含類似於本發明化合物之鹽者。

【0198】 當各步驟中所得化合物為游離形態時，其可根據本來已知的方法轉化為所期望的鹽。當各步驟中所得化合物為鹽時，其可根據本來已知的方法轉化為游離形態或所期望的其他的鹽類型。

【0199】 可將各步驟中所得化合物作為反應混合物或粗產物而直接使用於下一步反應。或者，各步驟中所得化合物可根據本來已知的方法，例如，分離方法諸如濃縮、結晶、再結晶、蒸餾、溶劑萃取、分餾、管柱層析等而從反應混合物單離及純化。

【0200】 當各步驟使用之原料化合物或試劑可購自市售時，亦可直接使用該市售產品。

【0201】 各步驟反應中，雖然反應時間取決於所使用的試劑及溶劑種類而變化，但除非特別指明，通常為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 10 分鐘至 8 小時。

【0202】 各步驟反應中，雖然反應溫度取決於所使用的試劑及溶劑種類而變化，但除非特別指明，通常為 -78°C 至 300°C ，較佳為 -78°C 至 150°C 。

【0203】 各步驟反應中，雖然壓力取決於所使用的試劑及溶劑種類而變化，但除非特別指明，通常為 1 大氣壓至 20 大氣壓，較佳為 1 大氣壓至 3 大氣壓。

【0204】 各步驟反應中，可使用諸如 Biotage 製造的起始器等微波合成器。雖然反應溫度取決於所使用的試劑及溶劑種類而變化，但除非特別指明，通常為室溫至 300°C ，較佳為 50°C 至 250°C 。雖然反應時間取決於所使用的

試劑及溶劑種類而變化，但除非特別指明，通常為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 1 分鐘至 8 小時。

【0205】 各步驟反應中，除非特別指明，相對於基質，試劑使用量為 0.5 當量至 20 當量，較佳為 0.8 當量至 5 當量。當使用試劑作為催化劑時，相對於基質，試劑使用量為 0.001 當量至 1 當量，較佳為 0.01 當量至 0.2 當量。當使用試劑作為反應溶劑時，以溶劑量使用試劑。

【0206】 各步驟反應中，除非特別指明，反應係在無溶劑、或將原料化合物溶解或懸浮在適當溶劑中而進行。溶劑的實例包含實施例中說明的溶劑，以及下列溶劑。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇等；

醚類：二乙醚、二苯基醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等；

芳香烴類：氯苯、甲苯、二甲苯等；

飽和烴類：環己烷、己烷、庚烷等；

醯胺類：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮等；

鹵化烴類：二氯甲烷、四氯化碳等；

腈類：乙腈等；

亞砷類：二甲基亞砷等；

芳香有機鹼類：吡啶等；

酸酐類：乙酸酐等；

有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸等；

無機酸類：鹽酸、硫酸等；

酯類：乙酸乙酯等；

酮類：丙酮、甲基乙基酮等；

水。

可將上述溶劑 2 種或更多種以適當比例混合而使用。

【0207】 在各步驟反應中使用鹼時，其實例包含實施例中所說明者及下列的鹼。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈉、碳酸銨、氫氧化鋰、乙酸鉀等；

有機鹼類：三乙胺、二乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、咪唑、哌啶、2,2,6,6-四甲基哌啶等；

金屬烷氧化物類：乙氧化鈉、第三丁氧化鉀等；

鹼金屬氫化物類：氫化鈉等；

金屬胺類：胺化鈉、二異丙胺鋰、六甲基二矽疊氮化鋰等；

有機鋰類：正丁基鋰等。

【0208】 在各步驟反應中使用酸性或鹼性催化劑時，其實例包含實施例中所說明者及下列的酸性或鹼性催化劑。

無機酸類：鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等；

有機酸類：乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等；

路易斯酸：三氟化硼二乙醚複合物、碘化鋅、無水氯化鋁、無水氯化鋅、無水氯化鐵等。

【0209】 除非特別指明，根據本來已知的方法進行各步驟的反應，例如，Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.)；Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.)；Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo)；Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha)；ORGANIC SYNTHESSES Collective Volumes I-VII (John Wiley & Sons Inc.)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY)；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 - Vol.14 (Elsevier Japan)；Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin)；Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 等中所說明的方法，或實施例中所說明的方法。

【0210】 各步驟中，根據本來已知的方法進行官能基的保護或去保護，例如，Wiley-Interscience, 2007, “Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts)；Thieme, 2004, “Protecting Groups 3rd Ed.” (P. J. Kocienski)等中所說明的方法，或實施例中所說明的方法。

醇等之羥基以及酚系羥基的保護基的實例包含醚型保

護基諸如甲氧基甲基醚、苯甲基醚、第三丁基二甲基矽基醚、四氫吡喃基醚等；羧酸酯型保護基諸如乙酸酯、苯甲酸酯等；磺酸酯型保護基諸如甲烴磺酸酯等；碳酸酯型保護基諸如碳酸第三丁基酯等；及其類似物。

醛之羰基的保護基的實例包含縮醛型保護基諸如二甲基縮醛等；環狀縮醛型保護基諸如 1,3-二噁烷等；及其類似物。

酮之羰基的保護基的實例包含縮酮型保護基諸如二甲基縮酮等；環狀縮酮型保護基諸如 1,3-二噁烷等；肟型保護基諸如 O-甲基肟等；脞型保護基諸如 N,N-二甲基脞等；及其類似物。

羧基之保護基的實例包含酯型保護基諸如甲基酯等；醯胺型保護基諸如 N,N-二甲基醯胺等；及其類似物。

硫醇之保護基的實例包含醚型保護基諸如苯甲基硫醚等；酯型保護基諸如硫代乙酸酯、硫代碳酸酯、硫代胺甲酸酯等；及其類似物。

胺基及芳香雜環諸如咪唑、吡咯、吡啶等之保護基的實例包含胺甲酸酯型保護基諸如胺甲酸苯甲基酯、胺甲酸第三丁基酯等；醯胺型保護基諸如乙醯胺等；烷基胺型保護基諸如 N-三苯基甲胺等；磺醯胺型保護基諸如甲烴磺醯胺等；及其類似物。

可經由本來已知的方法去除保護基，例如，使用酸、鹼、紫外線、聯胺、苯基聯胺、N-甲基二硫代胺甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈣、三烷基矽基鹵化物(如，三甲基矽

基碘、三甲基矽基溴)的方法、還原方法等。

【0211】 在各步驟中進行還原反應時，使用之還原劑的實例包含金屬氫化物諸如氫化鋰鋁、三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)、硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化四甲基銨等；硼烷諸如硼烷四氫呋喃複合物等；雷尼氏鎳；雷尼氏鈷；氫；甲酸、三乙基矽烷等。當還原碳-碳雙鍵或參鍵時，可使用採用催化劑諸如鈀-碳、林德拉(Lindlar)催化劑等的方法。

【0212】 在各步驟中進行氧化反應時，所使用氧化劑的實例包含過氧化物類諸如間氯過苯甲酸(MCPBA)、過氧化氫、第三丁基氫過氧化物等；過氯酸鹽類諸如過氯酸四丁基銨等；氯酸鹽類諸如氯酸鈉等；亞氯酸鹽類諸如亞氯酸鈉等；過碘酸類諸如過碘酸鈉等；超價碘試劑諸如亞碘醯苯等；含有錳的試劑諸如二氧化錳、過錳酸鉀等；鉛諸如四乙酸鉛等；含有鉻的試劑諸如氯鉻酸吡啶鹽(PCC)、重鉻酸吡啶鹽(PDC)、瓊森試劑(Jones reagent)等；鹵素化合物諸如 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)等；氧；臭氧；三氧化硫-吡啶複合物；四氧化鐵；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯并醌(DDQ)等。

【0213】 在各步驟中進行自由基環化反應時，所使用自由基起始劑的實例包含偶氮化合物諸如偶氮雙異丁腈(AIBN)等；水可溶自由基起始劑諸如 4,4'-偶氮雙-4-氰基戊酸(ACPA)等；於空氣或氧存在下的三乙基硼；苯甲醯基過氧化物等。所使用自由基試劑的實例包含三丁基錫烷、參

(三甲基矽基)矽烷、1,1,2,2-四苯基二矽烷、二苯基矽烷、碘化鈔等。

【0214】 在各步驟中進行 Wittig 反應時，所使用 Wittig 試劑的實例包含亞烷基磷烷類等。可根據本來已知的方法製備亞烷基磷烷類，例如，使磷鎢鹽與強鹼反應。

【0215】 在各步驟中進行 Horner-Emmons 反應時，所使用試劑的實例包含膦鹽基乙酸酯諸如三甲基膦鹽基乙酸酯(methyl dimethylphosphonoacetate)、三乙基膦鹽基乙酸酯(ethyl diethylphosphonoacetate)等；及鹼類諸如鹼金屬氫化物、有機鋰等。

【0216】 在各步驟中進行 Friedel-Crafts 反應時，使用路易士酸與鹽基氯的組合物或路易士酸與烷化劑(如，烷基鹵化物、醇、烯烴等)的組合物作為試劑。或者，亦可使用有機酸及無機酸替代路易士酸，以及亦可使用酸酐諸如乙酸酐等替代鹽基氯。

【0217】 在各步驟中進行芳香親核性取代反應時，使用親核性劑(如，胺、咪唑等)及鹼(如，有機鹼等)作為試劑。

【0218】 在各步驟中進行經由碳陰離子之親核性加成反應、經由碳陰離子之親核性 1,4-加成反應(Michael 加成反應)或經由碳陰離子之親核性取代反應時，使用於產生碳陰離子之鹼的實例包含有機鋰類、金屬烷氧化物、無機鹼類、有機鹼類等。

【0219】 在各步驟中進行 Grignard 反應時，所使用

之 Grignard 試劑的實例包含芳基鎂鹵化物諸如苯基鎂溴化物等；及烷基鎂鹵化物諸如甲基鎂溴化物等。可根據本來已知的方法製備 Grignard 試劑，例如，使烷基鹵化物或芳基鹵化物與金屬鎂在作為溶劑之醚或四氫呋喃中反應。

【0220】 在各步驟中進行 Knoevenagel 縮合反應時，使用具有有兩個吸電子基團之活性亞甲基的化合物(如，丙二酸、丙二酸二乙酯、丙二腈等)及鹼(如，有機鹼、金屬烷氧化物、無機鹼)作為試劑。

【0221】 在各步驟中進行 Vilsmeier-Haack 反應時，使用磷醯氯及醯胺衍生物(例如，N,N-二甲基甲醯胺等)作為試劑。

【0222】 在各步驟中進行醇、烷基鹵化物或磺酸酯的疊氮化反應時，所使用疊氮化劑的實例包含二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)、三甲基矽基疊氮化物、疊氮化鈉等。例如，醇之疊氮化反應，採用使用二苯基磷醯基疊氮化物及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的方法、使用三甲基矽基疊氮化物及路易士酸的方法等。

【0223】 在各步驟中進行還原胺化反應時，所使用還原劑的實例包含三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫、甲酸等。基質為胺化合物時，所使用羰化合物的實例包含聚甲醛、醛類諸如乙醛等，及酮類諸如環己酮等。基質為羰化合物時，所使用胺化合物的實例包含氨、一級胺諸如甲胺等；二級胺諸如二甲胺等，等。

【0224】 在各步驟中進行 Mitsunobu 反應時，使用偶

氮二羧酸酯(如，偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)等)及三苯基膦作為試劑。

【0225】 各步驟中進行酯化反應、醯胺化反應或脲化反應時，所使用試劑的實例包含醯基鹵化物類諸如醯基氯、醯基溴等；活性羧酸類諸如酸酐、活性酯、硫酸酯等。羧酸活化劑的實例包含碳二亞胺系縮合劑諸如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSCD)等；三吡系縮合劑諸如 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎啉鎘氯化物 n-水合物(DMT-MM)等；碳酸酯系縮合劑諸如 1,1-羰基二咪唑(CDI)等；二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)；苯并三唑-1-基氧基-參二甲基胺基磷鎢鹽(BOP 試劑)；2-氯-1-甲基-吡啶鎢鹽碘化物(Mukaiyama 試劑)；亞硫醯氯；草醯氯；鹵甲酸低碳數烷基酯諸如氯甲酸乙酯等；O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽(HATU)；硫酸；或彼等之組合等。使用碳二亞胺系縮合劑時，可進一步將添加劑諸如 1-羥基苯并三唑(HOBT)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、二甲基胺基吡啶(DMAP)等加至反應系中。

【0226】 在各步驟中進行偶合反應時，所使用金屬催化劑的實例包含鈰化合物諸如乙酸鈰(II)、肆(三苯基膦)鈰(0)、二氯雙(三苯基膦)鈰(II)、二氯雙(三乙基膦)鈰(II)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈰(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈰(II)、雙(三-(第三丁基膦))鈰(0)等；鎳化合物諸如四(三苯基膦)鎳(0)等；銻化合物諸如三(三苯基膦)氯化銻(III)等；鈷化合物；銅化合物諸如氧化銅、碘化亞銅(I)等；鉑

化合物等。此外，可將鹼加到反應系中，及該鹼之實例包含無機鹼類等。

【0227】 在各步驟中進行硫代羰基化時，一般使用五硫化二磷作為硫代羰基化劑。或者，亦可使用具有1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷(dithiadiphosphetane)-2,4-二硫化物結構(如，2,4-雙(4-甲氧基苯基-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson試劑)等)的試劑替代五硫化二磷。

【0228】 在各步驟中進行 Wohl-Ziegler 反應時，所使用鹵化劑的實例包含 N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、溴、硫醯氯等。此外，可使反應系統接受熱、光、自由基起始劑諸如苯甲醯過氧化物、偶氮雙異丁腈等而加速反應。

【0229】 在各步驟中進行羥基的鹵化時，所使用鹵化劑的實例包含氫鹵酸及無機酸的酸鹵化物，具體地，氯化使用氫氯酸、亞硫醯氯、氧氯化磷等，溴化使用 48% 氫溴酸等。此外，可採用經由使醇與三苯基磷及四氯化碳或四溴化碳等反應而製造烷基鹵化物的方法。或者，可採用經由包括將醇轉化為相應的磺酸酯，然後使磺酸酯與溴化鋰、氯化鋰或碘化鈉反應的 2 個步驟而製造烷基鹵化物的方法。

【0230】 在各步驟中進行 Arbuzov 反應時，所使用試劑的實例包含烷基鹵化物諸如溴乙酸乙酯等；以及亞磷酸酯諸如亞磷酸三乙酯、亞磷酸三(異丙酯)等。

【0231】 在各步驟中進行磺酸酯化反應時，所使用磺酸化劑的實例包含甲烷磺醯氯、對甲苯磺醯氯、甲烷磺酸酐、對甲苯磺酸酐、N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)等。

【0232】 在各步驟中進行水解反應時，使用酸或鹼作為試劑。進行第三丁基酯的酸水解時，可添加甲酸、三乙基矽烷等而還原性地捕捉副產物的第三丁基陽離子。

【0233】 在各步驟中進行脫水反應時，所使用脫水劑的實例包含硫酸、五氧化二磷、氧氯化磷、N,N'-二環己基碳二亞胺、氧化鋁、多磷酸等。

【0234】 在各步驟中進行水楊酸醯胺的嘓吡酮環(oxazinone ring)形成反應時，所使用試劑的實例包含甲醛、聚甲醛、1,3,5-三氧雜環己烷、二溴甲烷、二碘甲烷、氯碘甲烷等。所使用酸的實例包含甲酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸等，及所使用鹼的實例包含碳酸鈉等。

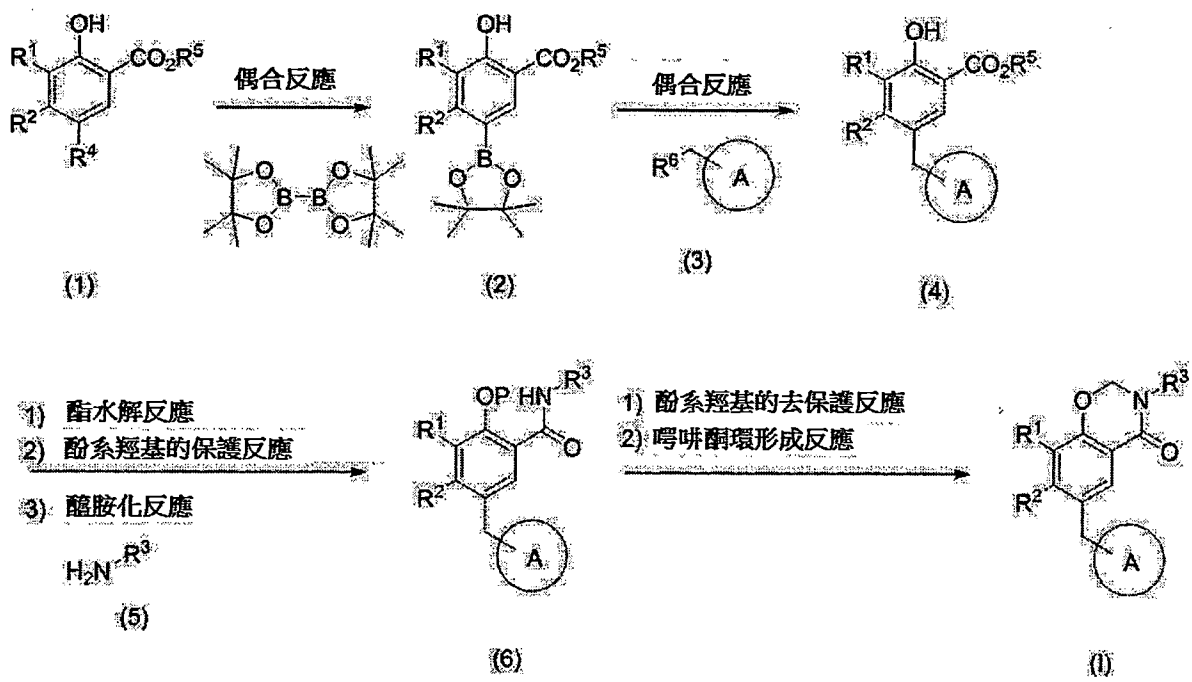
【0235】 在各步驟中進行酯-醯胺交換反應時，所使用鹼的實例包含三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、碳酸氫鈉等。

【0236】 在各步驟中進行鹵化反應時，所使用鹵化劑的實例包含氯化用的 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、硫醯氯等，及溴化用的 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、溴等。

【0237】 可經由下列圖示中所示的方法或與其類似的方法或實施例中說明的方法而製造化合物(I)。

可經由下列方法從化合物(1)製造化合物(I)。

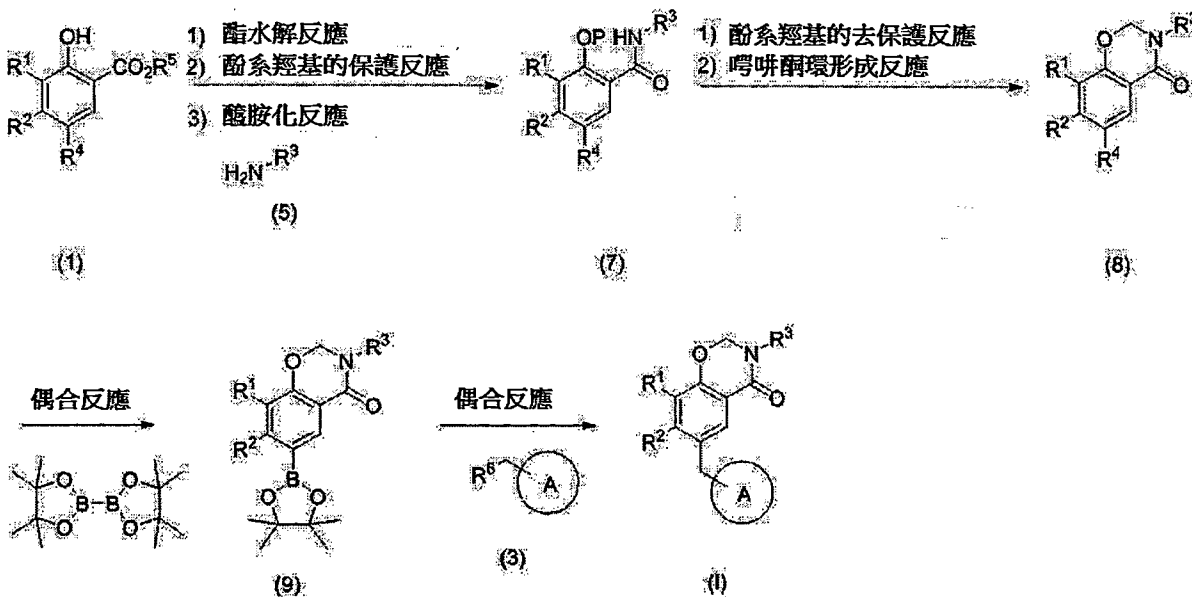
【 0238 】



【 0239 】 其中 R^4 及 R^6 為鹵素原子， R^5 為低碳數烷基，P 為保護基諸如苯甲醯基等，及環 A 及 R^1 至 R^3 如上文所定義。

【 0240 】 亦可經由下列方法從化合物 (1) 製造化合物 (I)。

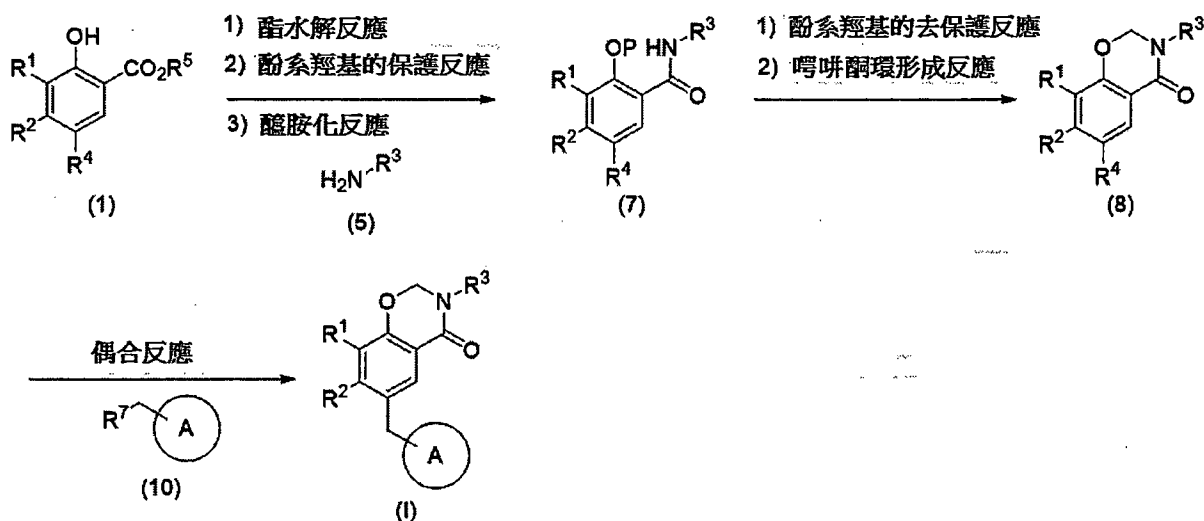
【 0241 】



【0242】 其中環 A、 R^1 至 R^6 及 P 如上文所定義。

【0243】 亦可經由下列方法從化合物(1)製造化合物(I)。

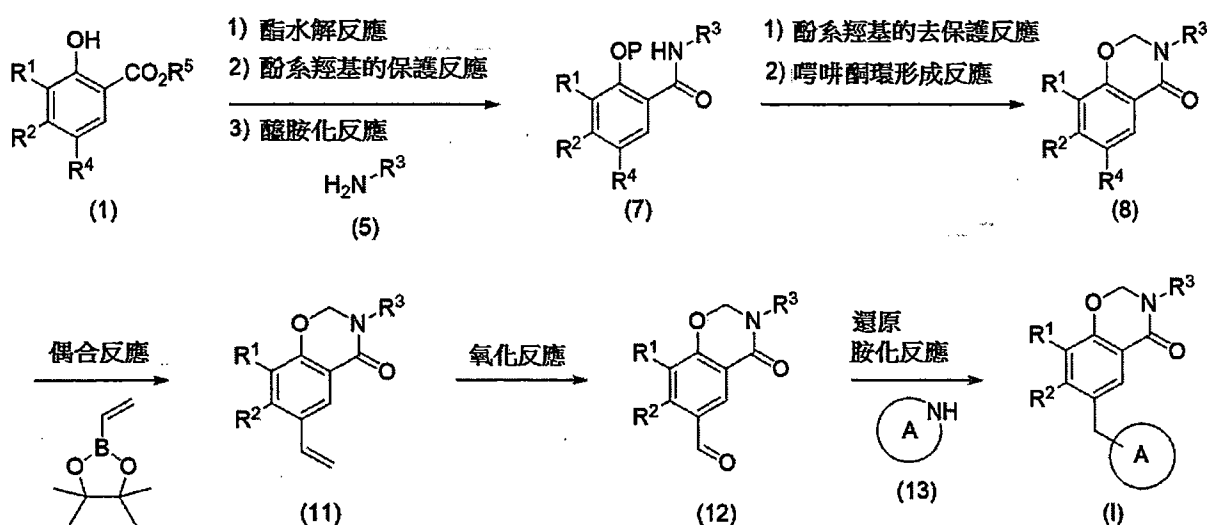
【0244】



【0245】 其中 R^7 為鹵化鋅，及環 A、 R^1 至 R^5 及 P 如上文所定義。

【0246】 亦可經由下列方法從化合物(1)製造化合物(I)。

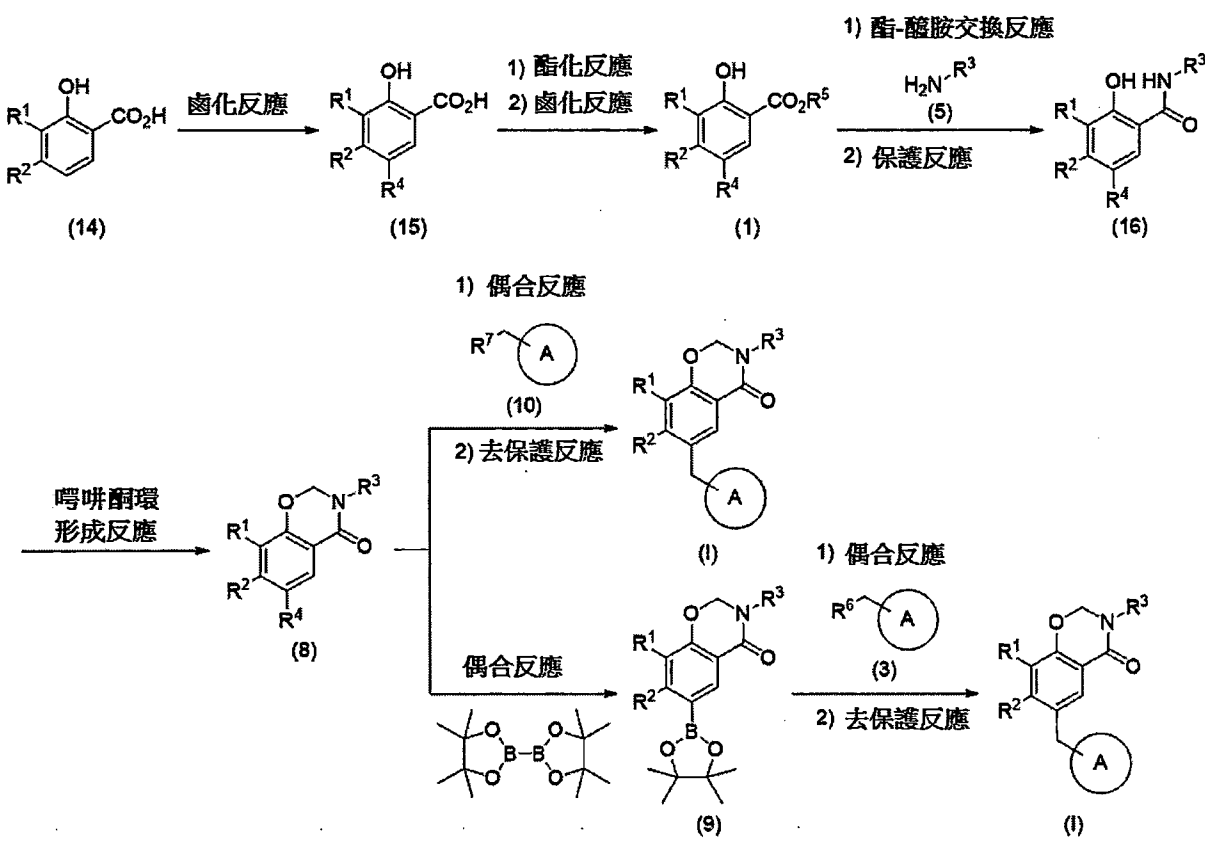
【0247】



【0248】 其中環 A、 R^1 至 R^5 及 P 如上文所定義。

【0249】 製造化合物(I)時，上述圖示中酚系羟基的保護及去保護步驟可能不需要。

【0250】 亦可經由下列方法從化合物(14)製造化合物(I)。



【0251】 其中環 A 及 R¹ 至 R⁷ 如上文所定義。

【0252】 從化合物(15)至(1)的反應圖示中，上述圖示中鹵化反應的步驟可能不需要。

【0253】 製造化合物(I)時，上述圖示中的保護反應及/或去保護反應的步驟可能不需要。

【0254】 製造化合物(I)時，亦可從上述圖示中製造具有在 R¹ 及 R² 間形成之苯環、吡啶環及吡嗪環的化合物。

【0255】 需要時，在上述任何反應圖示中，亦可使用一般有機反應，諸如鹵化反應、醯化反應、磺醯化反應、

烷化反應、水解反應、胺化反應、醯胺化反應、酯化反應、醚化反應、氧化反應、還原反應、保護反應、去保護反應、偶合反應、加成反應、消去反應、取代反應等，單獨或其複數個組合而轉化化合物(1)至(16)之反應圖示中的環 A 及 R^1 至 R^7 。

【0256】 當化合物(I)具有光學異構物、立體異構物、位置異構物或轉動異構物時，化合物(I)亦包含這些異構物，可根據本來已知的合成及分離方法而得到這些異構物之單一產物。例如，當化合物(I)含有光學異構物時，化合物(I)亦包含從這個化合物解析出的光學異構物。

【0257】 可根據本來已知的方法製造光學異構物。具體而言，使用光學活性之合成中間物，或根據常用方法使最終消旋產物進行光學解析而得到光學異構物。

【0258】 例如，光學解析方法可為本來已知的方法，諸如分步再結晶方法、手性管柱方法、非鏡像異構物方法等。

1) 分步再結晶方法

一種方法其係消旋物與光學活性化合物(如，(+)-苦杏仁酸、(-)-苦杏仁酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、(-)-1-苯乙胺、辛可寧、(-)-辛可尼汀、馬錢子鹼等)形成鹽，經分步再結晶方法分離，如需要，經中和步驟而得到游離之光學異構物。

【0259】 2) 手性管柱方法

一種方法其係將消旋物或其鹽施於用來分離光學異構

物的管柱(手性管柱)而使其分離。在液相層析之情況，例如，將光學異構物混合物施於手性管柱諸如 ENANTIO-OVM(Tosoh Corporation 製造)、CHIRAL 系列(Daicel Corporation 製造)等，並用水、各種緩衝液(如，磷酸鹽緩衝液等)及有機溶劑(如，乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺等)，單獨或以其混合溶液展開而分離光學異構物。

【0260】 3) 非鏡像異構物方法

一種方法其係使消旋物混合物與光學活性試劑進行化學反應而製備成非鏡像異構混合物，經由一般分離方式(如，分步再結晶方法、層析方法等)等而製成單一物質，並使進行化學處理諸如水解等而除去光學活性試劑部分，由此得到光學異構物。例如，當化合物(I)在分子內含有羥基，或一級或二級胺基時，使該化合物及光學活性有機酸(如，MTPA[α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸]、(-)-孟氧基乙酸等)等進行縮合反應而分別得到酯化合物或醯胺化合物的非鏡像異構物。當化合物(I)具有羧酸基團時，使該化合物與光學活性胺或光學活性醇試劑進行縮合反應而分別得到醯胺化合物或酯化合物之非鏡像異構物。經由酸水解或鹼水解反應而將分離的非鏡像異構物轉化成原來化合物之光學異構物。

【0261】 當所得化合物(I)為游離化合物時，可根據本來已知的方法或其類似方法將該化合物轉化成目標的鹽。反之，當所得化合物(I)為鹽形式時，可根據本來已知

的方法或其類似方法將該鹽轉化成游離形式或其他目標的鹽。

【0262】 化合物(I)可為前藥，化合物(I)的前藥意指在體內的生理條件下與酵素、胃酸等反應而轉化成化合物(I)的化合物，亦即進行酵素氧化、還原、水解等而轉化成化合物(I)的化合物及進行經由胃酸等之水解等而轉化成化合物(I)的化合物。

【0263】 化合物(I)之前藥的實例包含使化合物(I)中的胺基進行醯化、烷化或磷酸化而得到的化合物(如，使化合物(I)中之胺基進行二十醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化或第三丁基化等而得到的化合物)；使化合物(I)中的羥基進行醯化、烷化、磷酸化或硼酸化而得到的化合物(如，使化合物(I)中之羥基進行乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化或二甲基胺基甲基羰基化等而得到的化合物)；使化合物(I)中的羧基進行酯化或醯胺化而得到的化合物(如，使化合物(I)中的羧基進行乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己氧基羰基乙基酯化或甲基醯胺化等而得到之化合物)等。可根據本來已知的方法而從化合物(I)製造這些化合物中的任一種。

化合物(I)之前藥亦可為在如“ IYAKUHIIN no KAIHATSU(Development of Pharmaceuticals) ”, Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198 (HIROKAWA SHOTEN)中說明之生理條件下轉化成化合物(I)的化合物。

【0264】 化合物(I)可適用於哺乳動物(如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、綿羊、猴、人類等)作為預防或治療例如下列疾病之藥劑：

(1) 精神疾病[如，憂鬱症、重度憂鬱症、躁鬱症、輕鬱症、情緒失常(季節性情緒失常等)、復發性憂鬱症、產後憂鬱症、壓力疾患、憂鬱症狀、躁狂、廣泛性焦慮症、焦慮症候群、恐慌症、恐懼症、社交恐懼症、社交焦慮症、強迫症、創傷後壓力症候群、創傷後壓力症、妥瑞氏症候群、自閉症、泛自閉症障礙、X 染色體易裂症候群、雷特氏症候群、失調症、雙極性障礙、神經官能症、精神分裂症(如，正性症狀、負性症狀及認知功能障礙)、與精神分裂症有關之認知功能障礙、慢性疲勞症候群、焦慮性神經官能症、強迫性神經官能症、癲癇症、焦慮症狀、焦慮心智狀態、情緒性異常、循環精神病、神經性過度興奮、暈厥、上癮、性欲低下、注意力不足過動症(ADHD)、重度精神病性憂鬱症、難治性重度憂鬱症、難治型憂鬱症]，

(2) 神經退化性疾病[如，阿滋海默症、阿滋海默型老年痴呆症、帕金森氏症、帕金森氏症失智症、亨丁頓氏症、多次腦梗塞性失智症、額顳葉失智症、帕金森氏症型額顳葉失智症、進行性核上眼神經麻痺症、Pick 氏症候群、

Niemann-Pick 氏症候群、皮質基底核退化症、唐氏症、血管型失智症、腦炎後型帕金森氏綜合症、路易體失智症、HIV 失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、運動神經新生症(MND)、Creutzfeldt-Jakob 氏症或普利昂症、腦性癱瘓、多發性硬化症]，

(3) 年齡相關性認知記憶障礙[如，年齡相關性記憶障礙、老年痴呆症]，

(4) 睡眠障礙[如，內因性睡眠障礙(如，心理生理性失眠症等)、外因性睡眠障礙、晝夜節律失調(如，時區變換症候群(時差)、輪班工作睡眠障礙、不規律的睡眠-醒覺模式、延遲型睡眠週期症候群、提前型睡眠週期症候群、非 24 小時睡眠清醒週期疾病等)、異常睡眠症、與內科有關聯之睡眠障礙或精神障礙(如，慢性阻塞性肺部疾病、阿滋海默症、帕金森氏症、腦血管失智症、精神分裂症、憂鬱症、焦慮性神經官能症)、壓力失眠症、失眠症、失眠症患者神經官能症、睡眠呼吸中止症候群]，

(5) 麻醉、創傷後遺症或神經退化性疾病等造成之呼吸抑制，

(6) 創傷性腦損傷、腦中風、神經官能性厭食症、飲食障礙症、神經性厭食症、食慾過度、其他飲食障礙症、酒精依賴、酗酒、酒後失憶症、酒精妄想症、嗜酒、酒精戒斷症候群、酒中毒性精神病、酒精中毒、酒精性嫉妒症、酒中毒性躁狂、酒精依賴精神障礙、酒精中毒性精神病、嗜藥癖、藥物恐懼症、藥物癖、藥物戒斷症候群、偏頭痛、

壓力性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病神經病變、肥胖症、糖尿病、肌肉痙攣、梅尼爾氏症、自律神經失調、禿髮症、青光眼、高血壓、心臟病、心搏過速、充血性心臟衰竭、過度換氣症候群、氣管性氣喘、呼吸暫停、嬰兒猝死症候群、發炎性疾病、過敏性疾病、陽痿、更年期障礙、不孕、癌症、感染 HIV 造成之後天免疫缺乏症候群、壓力造成之後天免疫缺乏症候群、腦脊髓膜炎、肢端肥大症、失禁、新陳代謝症候群、骨鬆症、消化性潰瘍、大腸躁鬱症、發炎性腸道疾病、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、壓力性腸胃疾病、壓力性嘔吐、腹瀉、便秘、手術後腸阻塞等，及

(7) 疼痛。

膽鹼性蕁毒 M1 受體正向異位性調變劑可能特別佳適用於預防或治療阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等。

【0265】 因為化合物(I)可具有高膽鹼性蕁毒 M1 受體正向異位性調變劑活性，預期可提供對上述疾病之優異預防或治療效應。

【0266】 化合物(I)可顯示在水中、日本藥典沖提試驗第 2 溶液中或日本藥典崩解試驗第 2 溶液中之優異溶解度，可顯示優異體內動力學(如，血漿藥物半衰期、腦內移動、代謝穩定性、CYP 抑制)，可顯示低毒性(如，就急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、藥物交互作用、致癌性、光毒性等方面而論作為更優異的藥劑)，及亦可具有作為藥品的優異性質諸如少數的副作用。

因此，可安全地將化合物(I)口服或腸外給藥哺乳動物(如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、綿羊、猴、人類等)。

“腸外”的實例包含靜脈、肌肉內、皮下、器官內、鼻腔、皮內、滴注、大腦內、直腸內、陰道、腹膜內及腫瘤內給藥、腫瘤附近給藥等及直接病灶給藥。

【0267】 含有化合物(I)之製劑可為任何固體製劑諸如粉劑、顆粒劑、錠劑、膠囊、可崩解口腔膜劑等，或液體藥劑諸如糖漿、乳狀液、注射劑等。

【0268】 可根據製劑形式經由常用方法諸如摻合、揉捏、製粒、壓錠、塗布、滅菌處理、乳化等而製造本發明藥劑。至於製劑之製造，例如，可參考日本藥典製劑總則之各項目。此外，可將本發明藥物製成含有活性成分及生物可降解聚合物化合物之緩釋製劑的形式。可根據 JP-A-H9-263545 中說明的方法製備該緩釋製劑。

【0269】 本發明製劑中，化合物(I)含量取決於製劑形式而變化，但相對於整個製劑，化合物(I)含量一般為 0.01 至 100 重量%，較佳為 0.1 至 50 重量%，更佳為 0.5 至 20 重量%。

【0270】 使用化合物(I)作為上述藥品時，可單獨使用或與藥理上可接受之適當載體摻合使用，例如，賦形劑(如，澱粉、乳糖、蔗糖、碳酸鈣、磷酸鈣等)、黏合劑(如，澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素、海藻酸、明膠、聚乙烯吡咯啉酮等)、潤滑劑(如，硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等)、崩解劑(如，羧

甲基纖維素鈣、滑石等)、稀釋劑(如，注射用水、生理食鹽水等)，以及視需要之添加物(如，安定劑、防腐劑、著色劑、香料、助溶劑、乳化劑、緩衝劑、等張劑等)等，經由常用方法，加工做成固體藥劑劑型諸如粉劑、微粒劑、顆粒劑、錠劑、膠囊等或液體劑型諸如注射劑等，並安全地由口服或腸外給藥。當化合物(I)經製成局部給藥製劑之形式時，亦可直接從關節疾病之患部給藥。在此情況下，注射劑為較佳。該化合物亦可以腸外藥劑形式給藥而用於局部給藥(如，肌肉內注射、皮下注射、器官注射、關節鄰近注射等，固體製劑諸如植入劑、顆粒劑、粉劑等，液體諸如懸浮液等，軟膏等)等。

【0271】 於調配注射劑，例如，將化合物(I)與分散劑(如，表面活性劑諸如 Tween 80、HCO-60 等，多醣類諸如羧甲基纖維素、海藻酸鈉、玻尿酸等，聚山梨醇酯等)、防腐劑(如，對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯等)、等張劑(如，氯化鈉、甘露醇、山梨醇、葡萄糖等)、緩衝劑(如，碳酸鈣等)、pH 調節劑(如，磷酸鈉、磷酸鉀等)等調配成水性懸浮液而得到實用之注射製劑。此外，可使化合物與植物油諸如芝麻油、玉米油等或其混合物與磷脂諸如卵磷脂等，或中鏈三酸甘油酯(如，miglyol 812 等)一起分散而得到油性懸浮液而調配出實際上使用的注射劑。

【0272】 化合物(I)的劑量取決於給藥對象、給藥途徑及症狀而變化且沒有特別限制。例如，用於阿滋海默症成人患者口服給藥(成人體重 40 至 80 kg，例如，60 kg)，

化合物(I)的劑量為，例如，0.001 至 1000 mg/kg 體重/天，較佳為 0.01 至 100 mg/kg 體重/天，更佳為 0.1 至 10 mg/kg 體重/天。此劑量每天可分 1 至 3 次給藥。

【0273】 含有本發明化合物的藥物可能能夠單獨使用本發明化合物或是使用根據本來已知的方法(如，日本藥典中所說明的方法等)作為藥物製劑的製造方法而將本發明化合物混合藥學上可接受之載體的醫藥組成物。可能能夠將含有本發明化合物的藥物以，例如，下列之劑型而安全地給藥：錠劑(包含糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口腔崩散錠、口腔錠等)、丸劑、粉劑、顆粒劑、膠囊(包含軟膠囊、微膠囊)、口含錠、糖漿、液體、乳狀液、懸浮液、釋控製劑(如，立即釋放製劑、緩釋製劑、緩釋微膠囊)、噴霧劑、膜劑(如，口腔崩解膜劑、口腔黏膜貼片)、注射劑(如，皮下注射、靜脈注射、肌肉內注射、腹膜內注射)、點滴、經皮吸收型製劑、軟膏、乳液、吸附製劑、栓劑(如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小粒劑、鼻製劑、肺製劑(吸入劑)、滴眼劑等，口服或腸外(如，靜脈、肌肉內、皮下、器官內、鼻腔、皮內、滴注、大腦內、直腸內、陰道、腹膜內及病灶給藥)。

【0274】 可使用常作為製劑材料(起始材料)之各種有機或無機載體作為上述“藥學上可接受之載體”。例如，固體製劑使用賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑等，而液體製劑使用溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑等。如需要，亦可使用製劑添加物諸如防腐劑、抗

氧化劑、著色劑、甜味劑等。

【0275】 賦形劑的實例包含乳糖、蔗糖、右旋甘露醇、澱粉、玉米粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

【0276】 潤滑劑的實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、矽溶膠等。

【0277】 黏合劑的實例包含結晶纖維素、白糖、右旋甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

【0278】 崩解劑的實例包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素等。

【0279】 溶劑的實例包含注射用水、酒精、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

【0280】 助溶劑的實例包含聚乙二醇、丙二醇、右旋甘露醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

【0281】 懸浮劑的實例包含表面活性劑諸如硬脂三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、苯扎氯銨、氯化苯銨松寧、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等；等。

【0282】 等張劑的實例包含葡萄糖、右旋山梨醇、氯化鈉、甘油、右旋甘露醇等。

【0283】 緩衝劑的實例包含緩衝溶液諸如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

【0284】 舒緩劑的實例包含苯甲醇等。

【0285】 防腐劑的實例包含對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等。

【0286】 抗氧化劑的實例包含亞硫酸鹽、抗壞血酸、 α -生育酚等。

【0287】 雖然醫藥組成物根據劑型、給藥方法、載體等而不同，但可根據常用方法一般以製劑總量之 0.01 至 100%(w/w)，較佳為 0.1 至 95%(w/w)的比例添加本發明化合物而製備該醫藥組成物。

【0288】 本發明化合物可與其他活性成分(下文中簡稱為合併用藥)組合而使用。

【0289】 合併用藥的實例包含下列者。

苯并二氮平(benzodiazepine)(氯二氮平(chlordiazepoxide)、二氮平(diazepam)、安定羧酸鉀鹽(potassium clorazepate)、樂耐平 lorazepam)、氯硝西洋(clonazepam)、阿普唑侖(alprazolam)等)、L-型鈣通道抑制劑(普瑞巴林(pregabalin)等)、三環或四環抗鬱劑(丙咪嗪(imipramine)鹽酸鹽、阿密替林(amitriptyline)鹽酸鹽、脫甲丙咪嗪(desipramine)鹽酸鹽、氯米帕明(clomipramine)鹽酸鹽等)、選擇性血清素再吸收抑制劑(氟伏沙明(flvoxamine)馬來酸鹽、氟西汀(fluxetine)鹽酸鹽、西酞普蘭(citalopram)溴酸鹽、舍曲林(sertraline)鹽酸鹽、帕羅西汀(paroxetine)鹽酸鹽、右旋西酞

普蘭(escitalopram)草酸鹽等)、血清素-正腎上腺再吸收抑制劑(文拉法辛(venlafaxine)鹽酸鹽、度洛西汀(duloxetine)鹽酸鹽、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)鹽酸鹽等)、正腎上腺素再吸收抑制劑(瑞波西汀(reboxetine)甲磺酸鹽等)、正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(安非他酮(bupropion)鹽酸鹽等)、米氮平(mirtazapine)、曲唑酮(trazodone)鹽酸鹽、奈法唑酮(nefazodone)鹽酸鹽、安非他酮(bupropion)鹽酸鹽、司普替林(setiptiline)馬來酸鹽、5-HT_{1A} 致效劑(丁螺環酮(buspirone)鹽酸鹽、坦度螺酮(tandospirone)檸檬酸鹽、奧莫佐坦(osemozotan)鹽酸鹽等)、5-HT₃ 拮抗劑(氰美馬嗪(cyamemazine)等)、非心臟選擇性 β 阻斷劑(普萘洛爾(propranolol)鹽酸鹽、氧烯洛爾(oxprenolol)鹽酸鹽等)、組織胺 H₁ 拮抗劑(羥嗪(hydroxyzine)鹽酸鹽等)、精神分裂症治療藥物(氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、舒必利(sulpiride)、氯氮平(clozapine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)鹽酸鹽、氟奮乃靜(fluphenazine)鹽酸鹽、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)富馬酸鹽、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)等)、CRF 拮抗劑、其他抗焦慮藥物(美普魯巴胺(meprobamate)等)、速激肽拮抗劑(阿瑞吡坦(aprepitant)、沙瑞度坦(saregutant)等)、作用於代謝性麩胺酸受體的藥劑、CCK 拮抗劑、 β 3 腎上腺素拮抗劑(阿米貝隆(amibegron)鹽酸鹽等)、GAT-1 抑制劑(加賓(tiagabine)鹽酸鹽等)、N-型鈣通道抑制劑、碳酸酐酶 II 抑制劑、NMDA 甘氨酸部分致效劑、NMDA 拮抗劑(美金剛

(memantine)等)、外周苯并二氮平受體致效劑、血管增壓拮抗劑、血管增壓 V1b 拮抗劑、血管增壓 V1a 拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、鴉片拮抗劑、鴉片致效劑、尿苷、菸鹼酸受體拮抗劑、甲狀腺素(T3、T4)、TSH、TRH、MAO 抑制劑(苯乙肼(phenelzine)硫酸鹽、反苯環丙胺(tranylcypromine)硫酸鹽、嗎氯貝胺(moclobemide)等)、5-HT_{2A} 拮抗劑、5-HT_{2A} 反向致效劑、COMT 抑制劑(恩他卡朋(entacapone)等)、雙極性障礙治療藥物(碳酸鋰、丙戊酸鈉、拉莫三嗪(lamotrigine)、利魯唑(riluzole)、非氨酯(felbamate)等)、大麻素 CB1 拮抗劑(利莫那班(rimonabant)等)、FAAH 抑制劑、鈉通道抑制劑、抗-ADHD 藥物(哌醋甲酯(methylphenidate)鹽酸鹽、甲基安非他命(methamphetamine)鹽酸鹽等)、酒精依賴治療藥物、自閉症治療藥物、慢性疲勞症候群治療藥物、痙攣治療藥物、纖維肌痛症候群治療藥物、頭痛治療藥物、失眠症治療藥物(依替唑崙(etizolam)、佐匹克隆(zopiclone)、三唑崙(triazolam)、唑吡坦(zolpidem)、雷美爾通(ramelteon)、茚地普隆(indiplon)等)、戒煙治療藥物、重症肌無力症治療藥物、大腦梗塞治療藥物、躁狂治療藥物、嗜睡症治療藥物、疼痛治療藥物、輕鬱症治療藥物、自律神經失調治療藥物、男性及女性性功能障礙治療藥物、偏頭痛治療藥物、病理性賭博治療藥物、不寧腿症候群治療藥物、藥物成癮治療藥物、酒精相關症候群治療藥物、大腸躁鬱症治療藥物、阿滋海默症治療藥物(多奈哌齊(donepezil)、卡巴拉汀(galanthamine)、美金剛(memantine)、

里斯的明(rivastigmine)等)、帕金森氏症治療藥物(左旋多巴(Levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、苧絲肼(benserazide)、司立吉林(Selegiline)、雷沙吉蘭(rasagiline)、唑尼沙胺(zonisamide)、恩他卡朋(entacapone)、阿曼他丁(amantadine)、他利克索(talipexole)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)、阿樸嗎啡(apomorphine)、卡麥角林(cabergoline)、培高利特(pergolide)、溴隱亭(bromocriptine)、伊曲茶鹼(istradefylline)、崙和費定(trihexyphenidyl)、比哌立登(biperiden)、吡咯庚汀(piroheptine)、普魯芬胺(profenamine)、異丙嗪(promethazine)、屈昔多巴(droxidopa)、這些藥物之組合等)、帕金森氏症失智症治療藥物(里斯的明(rivastigmine))、路易體失智症治療藥物(多奈哌齊(donepezil))、ALS 治療藥物(利魯唑(riluzole)、神經營養因子等)、脂肪代謝異常治療藥物諸如降膽固醇藥物(他汀系列(普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀(atrovastatin)、哌伐他汀(simvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)等)、貝特(氯貝丁酯(clofibrate)等)、角鯊烯合成酶抑制劑)、異常行為治療藥物或老年癡呆症引起之漂泊狂壓制劑(鎮靜劑、抗焦慮藥物等)、細胞凋亡抑制劑、減肥藥物、糖尿病治療藥物、高血壓治療藥物、低血壓治療藥物、風濕症(DMARD)治療藥物、抗癌劑、副甲狀腺(PTH)治療藥物、鈣受體拮抗劑、性激素或其衍生物(黃體素、雌二醇、雌二醇苯甲酸酯等)、神經分化促進劑、神經再生促

進劑、非類固醇類消炎藥物(美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、阿司匹林(aspirin)等)、固醇類(地塞米松(dexamethasone)、乙酸可體松(cortisone acetate)等)、抗細胞激素藥物(TNF 抑制劑、MAP 激酶抑制劑等)、抗體藥物、核酸或核酸衍生物、核酸適合體藥物等。

【0290】 組合本發明化合物及合併用藥可達到優異效果諸如

- (1) 與單一給藥本發明化合物或合併用藥比較，可能能夠降低劑量，
- (2) 可能能夠根據患者狀況(中度症狀、重度症狀等)而選擇與本發明化合物組合之藥物，
- (3) 可能能夠經由選擇具有與本發明化合物不同作用與機制之合併用藥而設定較長治療期間，
- (4) 可能能夠經由選擇具有與本發明化合物不同作用與機制之合併用藥而設計持續治療效果，
- (5) 可能能夠經由組合使用本發明化合物及合併用藥而提供加乘效果，等。

【0291】 下文中組合使用之本發明化合物及合併用藥稱為“本發明組合藥劑”。

【0292】 使用本發明組合藥劑時，本發明化合物及合併用藥的給藥時間沒有限制，本發明化合物或其醫藥組成物及合併用藥或其醫藥組成物可同時給予給藥對象，或

可在不同時間給予。可根據臨床使用劑量而決定合併用藥劑量，及可取決於給藥對象、給藥途徑、疾病、組合等而適當地選擇合併用藥劑量。

【0293】 本發明組合藥劑之給藥模式沒有特別限制，只要本發明化合物及合併用藥可組合給藥即可。這種給藥模式的實例包含下列方法：

(1) 投予經由同時處理本發明化合物及合併用藥而得到之單一製劑，(2) 經相同給藥途徑，同時給藥經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑，(3) 經相同給藥途徑，以交錯方式投予經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑，(4) 經不同給藥途徑，同時投予經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑，(5) 經不同給藥途徑，以交錯方式(如，以本發明化合物然後合併用藥之順序給藥，或以相反之順序給藥)投予經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑等。

【0294】 本發明組合藥劑展現低毒性。例如，可根據已知方法組合本發明化合物或(及)上述合併用藥與藥理上可接受的鹽而製備醫藥組成物諸如錠劑(包含糖衣錠及膜衣錠)、粉劑、顆粒劑、膠囊(包含軟膠囊)、液體、注射劑、栓劑、釋控藥劑等。可安全地經由口服或非口服(如，局部、直腸內、靜脈給藥等)而給予這些組成物。可由靜脈、肌肉內、皮下給予注射劑，或經由器官內給藥或直接病灶給藥。

【0295】 適用於製造本發明組合藥劑之藥理上可接

受之載體的實例，可提及的為習慣上作為製劑材料的各種有機或無機載體物質。於固體製劑，例如，可使用賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。於液體製劑，例如，可使用溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑等。如需要，可適當地使用常用的防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑等。

【0296】 賦形劑的實例包含乳糖、蔗糖、右旋甘露醇、澱粉、玉米粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

【0297】 潤滑劑的實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、矽溶膠等。

【0298】 黏合劑的實例包含結晶纖維素、白糖、右旋甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

【0299】 崩解劑的實例包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素等。

【0300】 溶劑的實例包含注射用水、酒精、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

【0301】 助溶劑的實例包含聚乙二醇、丙二醇、右旋甘露醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

【0302】 懸浮劑的實例包含表面活性劑諸如硬脂三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、苯扎氯銨、氯化苯銨松寧、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚

合物諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等；等。

【0303】 等張劑的實例包含葡萄糖、右旋山梨醇、氯化鈉、甘油、右旋甘露醇等。

【0304】 緩衝劑的實例包含緩衝溶液諸如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

【0305】 舒緩劑的實例包含苯甲醇等。

【0306】 防腐劑的實例包含對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等。

【0307】 抗氧化劑的實例包含亞硫酸鹽、抗壞血酸、 α -生育酚等。

【0308】 可能能夠取決於給藥對象、給藥途徑、疾病等而適當地選擇本發明組合藥劑中本發明化合物對合併用藥之混合比例。

【0309】 例如，本發明組合藥劑中之本發明化合物含量取決於製劑劑型而不同，基於全部製劑，通常為約 0.01 至約 100 wt%，較佳為約 0.1 至約 50 wt%，更佳為約 0.5 至約 20 wt%。

【0310】 本發明組合藥劑中之合併用藥含量取決於製劑劑型而不同，基於全部製劑，通常為約 0.01 至約 100 wt%，較佳為約 0.1 至約 50 wt%，更佳為約 0.5 至約 20 wt%。

【0311】 本發明組合藥劑中之添加物諸如載體等的含量取決於製劑劑型而不同，基於全部製劑，通常為約 1

至約 99.99 wt%，較佳為約 10 至約 90 wt%。

【0312】 當本發明化合物與合併用藥係分別調配至製劑中時，其含量與上述相同。

[實施例]

【0313】 將參照下列實施例、實驗例及調配例而詳細地說明本發明，但這些不應當解釋為限制，且在本發明之範疇內本發明可加以變化。

下列實施例中，“室溫”一般意指約 10°C 至約 35°C。除非另有說明，混合溶劑標示的比例為體積混合比。除非另有說明，%意指 wt%。

矽膠管柱層析中，NH 意指使用胺基丙基矽烷鍵合矽膠。HPLC (高效液相層析)中，C18 意指使用十八烷基鍵結矽膠。除非另有說明，沖提溶劑的比例為體積混合比。

除非另有說明，實施例中“氧化鐵(固定觸媒 I)”意指固定於高耐溶劑性聚合物之氧化鐵(VIII)(約 7%含量)，可購自 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.。此外，“氫化鈉”意指 60%油分散液(礦物質混合物)。

下列實施例中，使用以下簡稱。

mp：熔點

MS：質譜

M：莫耳濃度

N：標準濃度

CDCl₃：氘氯仿

DMSO：二甲基亞砜

DMSO-d₆：氘二甲基亞砜

¹H NMR：質子核磁共振光譜

LC/MS：液相層析質譜儀

ESI：電噴灑離子化

APCI：大氣壓化學離子化

DME：1,2-二甲氧乙烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

THF：四氫呋喃

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽

HOBt：1-羥基苯并三唑

WSC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺

用傅氏轉換型 NMR 測量 ¹H NMR。於分析，使用 ACD/SpecManager(商標名)等。未描述羥基、胺基等非常微弱的質子波峰。

用 LC/MS 測量 MS。於離子化，則使用 ESI 方法或 APCI 方法。數據表明實際測量的值(實測值)。一般，觀察分子離子峰([M+H]⁺、[M-H]⁻等)。在化合物具有第三丁氧羰基之情況，消除第三丁氧羰基或第三丁基後，可觀察到片段離子之波峰。在化合物具有羥基之情況，消除 H₂O 後可觀察到片段離子之波峰。在鹽之情況，一般可觀察到游離形式之分子離子峰或片段離子峰。

使用有 Copper K-alpha 輻射的 Rigaku Ultima IV (Rigaku,

Tokyo, Japan)產生 X-射線粉末繞射圖譜。

下列實施例中，除非另有說明，所有反應在室溫下進行。

【0314】 實施例 1

8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮
別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲醛

於 2-氟-3-甲基苯酚(14.9 g)、三乙胺(99 mL)及 1,2-二氯乙烷(150 mL)的混合物中添加氯化鎂(56.2 g)，並將混合物在 40℃ 攪拌 1 小時。於此反應混合物中添加聚甲醛(35.4 g)，並將混合物在 70℃ 攪拌 4 小時。在冰冷卻下，將反應混合物倒入 1N 鹽酸中(450 mL)，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(9.47 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 7.25 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 9.85 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.99 (1H, brs).

【0315】 B) 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯

於冰冷卻下，在亞氯酸鈉(22.2 g)的水溶液(50.0 mL)中添加 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲醛(9.47 g)、磷酸二氫鈉

(33.2 g)及 2-甲基-2-丁烯(32.5 mL)在第三丁醇(200 mL)-水(100 mL)中的混合物，並將混合物在同溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加 2N 鹽酸，將混合物調至 pH 2 至 3。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑而得到粗產物(10.5 g)。於室溫下，在所得粗產物(10.5 g)的甲醇(50.0 mL)溶液中添加硫酸(5.00 mL)，並將混合物於 60°C 攪拌 24 小時。在減壓下蒸發溶劑，將水及乙酸乙酯加入殘留物中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(6.40 g)。

MS: $[M+H]^+$ 185.0

【0316】 C) 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯

於室溫下，在 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(6.40 g)的乙酸(120 mL)溶液中添加溴(1.87 mL)，並將混合物於同溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加 10%硫代硫酸鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑而得到標題化合物與起始材料以約 2:1 比的混合物(7.99 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.98 (3H, s), 7.82 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.67 (1H, s).

【0317】 D) 3-氟-2-羥基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯

於室溫及氬氛圍下，將二氯雙(三苯基膦)鈾(II)(1.07 g)添加到 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯與 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯的 2 : 1 混合物(7.99 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(11.6 g)、乙酸鉀(8.94 g)及甲苯(160 mL)的混合物中，並將混合物於 100°C 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈾(II) (1.07 g)，並將混合物於 100°C 攪拌 3 天。於反應混合物中再添加二氯雙(三苯基膦)鈾(II)(1.07 g)，並將混合物於 100°C 攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，經由過濾而收集沉澱物。用乙酸乙酯萃取濾液，用水及飽和鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(2.20 g)。另外，從管柱層析的第二分液得到標題化合物(4.03 g)。

MS: $[M+H]^+$ 311.1

【0318】 E) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯

於氬氛圍下，將四(三苯基膦)鈾(0)(0.40 g)加到 3-氟-2-羥基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.13 g)、1-(4-(氯甲基)苯基)-1H-吡啶(1.32 g)、碳酸鈉(1.46 g)、DME(30.0 mL)及水(10.0 mL)的混合物中，並將混合物於 80°C 攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱

層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.33 g)。

MS: $[M+H]^+$ 341.1

【0319】 F) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸

將 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.54 g)、8N 氫氧化鈉水溶液(15 mL)、THF(15 mL)及甲醇(15 mL)的混合物在 70°C 攪拌過夜。於冰浴中在反應混合物中添加 6N 鹽酸並將 pH 調節至 4。經由過濾而收集所得沉澱物，並乾燥而得到標題化合物(1.44 g)。

MS: $[M+H]^+$ 327.1

【0320】 G) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺

於 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸(0.16 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇(0.06 g)、WSC 鹽酸鹽(0.11 g)、HOBt 一水合物(0.08 g)及 DMF(3 mL)的混合物中添加三乙胺(0.07 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮而得到標題化合物(0.20 g)。不需進一步的純化而將此產物使用於下一個步驟。

MS: $[M+H]^+$ 426.4

【0321】 H) 8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-

苯并嘔啡-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺(0.20 g)及甲酸(2 mL)的混合物中添加甲醛(37%水溶液)(2 mL)，並將混合物在 60°C 攪拌過夜，並再在 90°C 攪拌 7 小時。於 0°C 用飽和氫氧化鈉水溶液中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.90 (1H, m), 1.95-2.14 (2H, m), 2.18 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.41-3.52 (1H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 3.90-4.22 (6H, m), 5.30 (2H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.38-6.50 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.50-7.63 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0322】 實施例 2

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮

A) 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯

於室溫，在 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(13.4 g)與 DMF(130 mL)的混合物中添加 N-氯琥珀醯亞胺(7.27 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於室溫在反應混合物中添加乙

酸乙酯及 10% 硫代硫酸鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。收集殘留物，用二異丙醚洗滌，並乾燥而得到標題化合物(9.95 g)。

MS: $[M-H]^-$ 276.9

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.57 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.96 (1H, s), 11.27 (1H, s).

【0323】 B) 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-4-甲基苯甲醯胺

於室溫，在 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.0 g)、THF(15 mL)及甲醇(5 mL)的混合物中添加 1N 氫氧化鈉水溶液(7.87 mL)，並將混合物在同溫攪拌 1 小時，並於 60 °C 攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分離水層，添加 1N 鹽酸而將 pH 調到 2 至 3，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。於室溫，在殘留物與 DMA(20 mL)的混合物中添加苯甲醯氯(0.42 mL)，並將混合物在同溫攪拌 1 小時。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。於 0 °C，在殘留物、(1S,2S)-2-胺基環己醇(0.41 g)、HOBt 一水合物(0.55 g)、三乙胺(0.50 mL)及 DMA(20 mL)的混合物中添加 WSC 鹽酸鹽(0.69 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃

縮。

於室溫，在殘留物、THF(15 mL)及甲醇(5 mL)的混合物中添加 1N 氫氧化鈉水溶液(7.16 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於反應混合物中添加乙酸乙酯、水及 1N 鹽酸而將 pH 調到 2 至 3，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.23 g)。

MS: $[M+H]^+$ 362.1, 364.0

【0324】 C) 6-溴-8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於室溫，在 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-4-甲基苯甲醯胺(0.23 g)、聚甲醛(0.05 g)及甲苯(5 mL)的混合物中添加 D(+)-10-樟腦磺酸(0.02 g)，並將混合物在 110°C 攪拌 2 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.08 g)。

MS: $[M+H]^+$ 374.1, 376.0

【0325】 D) 8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮

於室溫及氬氛圍下，在 6-溴-8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(0.08 g)、雙(三

-(第三丁基膦))鈹(0)(0.01 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(0.85 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。

於室溫及氬氛圍下，在殘留物、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(II)(2M THF 溶液)(0.27 mL)，並將混合物在 60°C 攪拌 3 小時，再在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.48 (3H, m), 1.56-1.63 (1H, m), 1.81 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 1.87-1.96 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.52-3.64 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.17 (1H, ddd, $J = 12.2, 10.4, 4.0$ Hz), 5.23-5.33 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0326】 實施例 3

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-((6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-3(4H)-基)-蘇型-戊五醇單鹽酸鹽(光學異構物)

A) 4-溴-1-羥基-N-(反-4-羥基四氫-2H-嘔喃-3-基)-2-萘甲醯

胺

於 4-溴-1-羥基-2-萘甲酸(1.2 g)、反-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇鹽酸鹽(0.76 g)、WSC 鹽酸鹽(0.95 g)、HOBt 一水合物(0.69 g)及 DMF(10 mL)的混合物中添加三乙胺(0.75 mL)，並將混合物在室溫攪拌 5 天。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.90 g)。

MS: $[M-H]^-$ 363.9, 365.9

【0327】 B) 6-溴-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮

於 4-溴-1-羥基-N-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2-萘甲醯胺(0.90 g)及甲酸(2 mL)的混合物中添加甲醛(37%水溶液)(2 mL)，並將混合物在 80°C 攪拌過夜。於 0°C 用飽和氫氧化鈉水溶液中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.12 g)。

MS: $[M+H]^+$ 378.1, 380.1

【0328】 C) 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮

於 6-溴-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮(0.12 g)、雙(三-(第三丁基膦))鉀(0)(0.01 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲

基氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(1.27 mL)，在氬氛圍下，將混合物於 90°C 攪拌 4 小時。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶劑萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.10 g)。

MS: $[M+H]^+$ 425.1

【0329】 D) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-3(4H)-基)-蘇型-戊五醇

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.09 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.01 g)及 THF(2 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(2M THF 溶液)(0.21 mL)，在氬氛圍下，將混合物於 80°C 攪拌過夜。再者，添加甲基氯化鋅(2M THF 溶液)(0.11 mL)並將混合物在 80°C 攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶劑萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.07 g)。

MS: $[M+H]^+$ 405.2

【0330】 E) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-3(4H)-基)-蘇型-戊五醇單鹽酸鹽(光學異構物)

經由 HPLC1(Chiral PAK AD, 50 mm ID×500 mm L, 移動相: 乙醇)光學解析 5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-3(4H)-基)-蘇型-戊五醇(0.044 g)而得到有較長滯留時間的產物(0.026 g)。於所得粗產物(0.022 g)、乙酸乙酯(1 mL)及乙醇(0.2 mL)的混合物中添加 4N 氯化氫(乙酸乙酯溶液)(0.01 mL), 將混合物攪拌 10 分鐘。經由過濾而收集所得固體, 用乙酸乙酯洗滌, 並於減壓下乾燥而得到標題化合物(0.017 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (1H, d, J = 12.9 Hz), 1.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.62 (3H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.73-4.07 (5H, m), 4.57 (2H, s), 5.49-5.62 (2H, m), 7.56-7.76 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.74 (1H, s). 未觀察到 1 個質子的波峰。

【0331】 實施例 4

1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-3(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

A) 4-溴-1-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2-蔡甲醯胺

於 4-溴-1-羥基-2-蔡甲酸(3.0 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇(1.38 g)、WSC 鹽酸鹽(2.58 g)、HOBt 一水合物(1.89 g) 及 DMF(10 mL)的混合物中添加三乙胺(2.19 mL), 並將混合物在室溫攪拌 5 天。於反應混合物中添加水, 並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層, 經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙

酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.47 g)。

MS: $[M+H]^+$ 366.1, 368.1

【0332】 B) 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-4(3H)-酮

於 4-溴-1-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2-蔡甲醯胺(1.0 g)及甲酸(4 mL)的混合物中添加甲醛(37%水溶液)(4 mL)，並將混合物在 80℃ 攪拌過夜。於 0℃ 用飽和氫氧化鈉水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.25 g)。

MS: $[M+H]^+$ 378.1, 380.1

【0333】 C) 1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-3(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

於 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-4(3H)-酮(0.25 g)、雙(三-(第三丁基膦))鈾(0)(0.02 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲基氯化鋅(0.5M THF 溶液)(2.67 mL)，在氬氛圍下，將混合物於 90℃ 攪拌 4 小時。於室溫在反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇結晶而得到標題化合物(0.10 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.88 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.52 (1H, td, $J = 11.6, 2.4$ Hz), 3.69-3.80 (1H, m), 3.97-4.11 (3H, m), 4.12-4.26 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.41-5.53 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz), 7.57 (2H, td, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.79-7.85 (1H, m), 8.20-8.27 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0334】 實施例 5

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮

A) 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸

於 140°C ，氮氛圍下，將 2,3-二氟-4-甲基苯甲酸(5.2 g)、氫氧化鈉(4.83 g)及 DMSO(60 mL)的混合物攪拌 6 小時。將反應混合物部分濃縮，用水稀釋，並於 0°C 加到 2N 鹽酸(150 mL)中。經由過濾而收集所得沉澱物而得到標題化合物(5.14 g)。

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 169.1

【0335】 B) 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸

於 3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸(5.14 g)及乙酸(70 mL)的混合物中逐滴添加溴(1.55 mL)，並將混合物在室溫攪拌 4 小時。將反應混合物倒入水中，經由過濾而收集所得沉澱物，並於減壓下乾燥而得到標題化合物(6.34 g)。

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 247.0, 249.1

【0336】 C) 5-溴-3-氟-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺

於 0°C，在 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸(1 g)的 THF (20 mL)懸浮液中逐滴添加草醯氯(0.53 mL)及 THF(4 mL)的混合物。於反應混合物中添加 1 滴 DMF，並將混合物在 16 °C 攪拌 1.5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並將所的酸性氯化物殘留物溶於 THF(20 mL)中。於 0°C，在(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(0.55 g)、三乙胺(2.80 mL)、THF(20 mL)及水(20 mL)的混合物中逐滴添加上述醯基氯及 THF 的混合物，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。於減壓下濃縮有機層。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.59 g)。

MS: $[M+H]^+$ 332.0, 334.1

【0337】 D) 6-溴-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於 50°C，氮氛圍下，將 5-溴-3-氟-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺(0.41 g)、甲醛(37%水溶液)(1.5 g)及甲酸(2.5 g)攪拌過夜。將反應混合物加入冰中並用碳酸氫鈉飽和溶液中和，用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.28 g)。

MS: $[M+H]^+$ 344.0, 346.0

【0338】 E) 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并

[e][1,3] 嘔咩-4(3H)-酮

於室溫，在 6-溴-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(1.45 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(1.39 g)、乙酸鈮(II)(0.05 g)及 DMF(10 mL)的混合物中添加乙酸鉀(0.83 g)並在氬氛圍下將混合物於 80℃ 攪拌過夜。用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.73 g)。

MS: $[M+H]^+$ 392.2

【0339】 F) 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於氬氛圍下，在 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.07 g)、碳酸鈉(0.04 g)、1-(4-(溴甲基)苯基)-1H-吡啶(0.04 g)、DME(1 mL)及水(0.33 mL)的混合物中添加四(三苯基膦)鈮(0)(0.01 g)並將混合物在 85℃ 攪拌 1 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷結晶而得到標題化合物(0.06 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.95 (4H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.18 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz),

4.01 (2H, s), 4.23 (1H, s), 4.36 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.20-5.29 (2H, m), 6.43-6.47 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.58 (2H, s), 7.60-7.63 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0340】 實施例 6

1,5-脫水-2-(8-氯-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇
A) 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺

於 0°C，在 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸(4.48 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇(1.98 g)、HOBt 一水合物(2.84 g)、三乙胺(2.59 mL)及 DMA(90 mL)的混合物中添加 WSC 鹽酸鹽(3.56 g)，並將混合物在 50°C 攪拌 1 小時，及在 60°C 攪拌過夜。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)粗略純化殘留物而得到標題化合物與副產物(去氯形式)的混合物(0.64 g)。

MS: $[M-H]^+$ 361.9, 363.9

【0341】 B) 6-溴-8-氯-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於室溫，在 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺(與去氯形式的混合物)(0.64 g)、聚甲醛(0.26 g)及甲苯(15 mL)的混合物中添加

D(+)-10-樟腦磺酸(0.04 g)，並將混合物在 110℃ 攪拌過夜。用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。於室溫，在殘留物、THF(10 mL)及甲醇(5 mL)的混合物中添加 1N 氫氧化鈉水溶液(1.76 mL)，並將混合物在同溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，並添加 1N 鹽酸而將 pH 調到 2 至 3，用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)粗略純化殘留物而得到標題化合物與副產物(去氯形式)的混合物(1.0 g)。

MS: $[M+H]^+$ 376.0, 378.1

【0342】 C) 1,5-脫水-2-(8-氯-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

於室溫及氬氛圍下，在 6-溴-8-氯-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(與去氯形式的混合物)(0.66 g)、雙(三-(第三丁基膦))鈀(0)(0.09 g)及 THF(7 mL)的混合物中添加((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(7.01 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，並濾除不溶物質。用乙酸乙酯萃取濾液，用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。

於室溫及氬氛圍下，在殘留物、1,1'-雙(二苯基膦基)

二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.14 g)及 THF(7 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(5.26 mL)，並將混合物在 80℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液，並濾除不溶物質。用乙酸乙酯萃取濾液，用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷/甲醇)及 HPLC(L-管柱 2，移動相：水/乙腈(含 0.1%三氟乙酸))純化殘留物而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.82 (1H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.48 (1H, td, $J = 11.7, 2.4$ Hz), 3.62-3.73 (1H, m), 3.92-4.17 (6H, m), 5.28-5.36 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0343】 實施例 7

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇單鹽酸鹽(光學異構物)

A) 5-溴-2-羥基-N-(反-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-3,4-二甲基苯甲醯胺

於 5-溴-2-羥基-3,4-二甲基苯甲酸(1.5 g)、反-3-胺基四氫-2H-嘔咩-4-醇(0.79 g)、WSC 鹽酸鹽(1.41 g)、HOBt 一水合物(0.94 g)及 DMF(10 mL)的混合物中添加三乙胺(1.28 mL)，並將混合物在室溫攪拌 2 天。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，

經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.26 g)。

MS: $[M+H]^+$ 344.0, 346.0

【0344】 B) 6-溴-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於 5-溴-2-羥基-N-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-3,4-二甲基苯甲醯胺(0.99 g)、聚甲醛(0.43 g)及甲苯(20 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.16 g)，並將混合物在 50℃ 攪拌過夜。於 0℃，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由過濾而收集所得殘留物，用己烷洗滌而得到標題化合物(0.42 g)。

MS: $[M+H]^+$ 356.1, 358.2

【0345】 C) 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於 6-溴-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.38 g)、雙(三-(第三丁基磷))鈹(0)(0.03 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲基氯化鋅(0.5M THF 溶液)(4.27 mL)，在氬氛圍下，將混合物於 80℃ 攪拌 3 小時。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物

(0.37 g)。

MS: $[M+H]^+$ 403.2

【0346】 D) 3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.20 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈦(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)及 THF(2 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(2M THF 溶液)(0.75 mL)，並在氬氛圍下，將混合物於 80°C 攪拌過夜。於室溫，在反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯與 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.11 g)。

MS: $[M+H]^+$ 383.2

【0347】 E) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇鹽酸鹽(光學異構物)

經由 HPLC1(Chiral PAK AD, 50 mm ID×500 mm L, 移動相：乙醇/己烷=80/20)光學解析 3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.10 g)而得到有較長滯留時間的產物(0.05 g)。於所得粗產物及乙酸乙酯(1 mL)的混合物中添加 4N 氯化氫(乙酸乙酯溶液)(0.03 mL)，將混合物攪拌 10

分鐘。經由過濾而收集所得固體，用乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥而得到標題化合物(0.04 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.63 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.27-3.39 (1H, m), 3.45 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 11.0, 4.2$ Hz), 3.76-3.99 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.22-5.39 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07-8.15 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J = 1.9$ Hz). 未觀察到一個質子的波峰。

【0348】 實施例 8

6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

A) 5-溴-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-3,4-二甲基苯甲醯胺

將 5-溴-2-羥基-3,4-二甲基苯甲酸(0.52 g)、(1S,2S)-2-氨基環戊醇鹽酸鹽(0.32 g)、HATU(0.97 g)、三乙胺(1.48 mL)及 DMF(6 mL)的混合物在室溫攪拌過夜，及在 80°C 攪拌 5 小時。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.18 g)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.0, 330.0

【0349】 B) 6-溴-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於 50°C 及氬氛圍下，將 5-溴-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基

環戊基)-3,4-二甲基苯甲醯胺(0.18 g)、聚甲醛(0.08 g)、對
 甲苯磺酸一水合物(0.05 g)及甲苯(3 mL)的混合物攪拌 2 小
 時。於減壓下蒸發反應溶劑，並經由矽膠管柱層析(乙酸乙
 酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.06 g)。

MS: $[M+H]^+$ 340.0, 342.0

【0350】 C) 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥
 基環戊基)-7,8-二甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 6-溴-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-2H-苯并
 [e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.06 g)、雙(三-(第三丁基膦))鈰(0)
 (0.01 g)及 THF(2 mL)的混合物中添加((6-氯吡啶-3-基)甲
 基)氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(0.84 mL)，在氬氛圍下，將
 混合物於室溫攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用
 水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經
 由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題
 化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.52 (1H, m), 1.53-1.73
 (3H, m), 1.74-1.94 (2H, m), 2.13 (6H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.11 (3H,
 brs), 4.34 (1H, q, $J = 8.7$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 5.3$ Hz),
 5.15-5.32 (2H, m), 7.33-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.3$,
 2.5 Hz), 8.25 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0351】 實施例 9

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡
 啶-3-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

A) 3-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶鹽酸鹽

將(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)甲醇(1.21 g)及亞硫醯氯(3 mL)的混合物在 60°C 攪拌 10 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋。經由過濾而收集所得沉澱物，用乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥而得到標題化合物(1.43 g)。

MS: $[M+H]^+$ 206.9

【0352】 B) 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於 90°C 及氬氛圍下，將 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(1.0 g)、2M 碳酸鈉水溶液(3.83 mL)、3-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑鹽酸鹽(0.85 g)、四(三苯基磷)鈮(0)(0.30 g)及 DME(10 mL)的混合物攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及二異丙醚固化而得到標題化合物(0.71 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.53 (1H, m), 1.54-1.73 (3H, m), 1.74-1.94 (2H, m), 2.18 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.96-4.14 (3H, m), 4.35 (1H, q, $J = 8.7$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.25-5.42 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.62-7.76 (3H, m).

【0353】 實施例 10

1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔吩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

A) 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-3,4-二甲基苯甲醯胺

於 5-溴-2-羥基-3,4-二甲基苯甲酸(2.50 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇(1.20 g)、三乙胺(2.84 mL)及 DMF(10 mL)的混合物中添加 HATU(5.82 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.80 g)。

MS: $[M+H]^+$ 344.1, 345.9

【0354】 B) 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-3,4-二甲基苯甲醯胺(1.80 g)、聚甲醛(0.47 g)及甲苯(20 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.20 g)，並將混合物在 50°C 攪拌過夜。於 0°C，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由過濾而收集殘留物，用己烷洗滌而得到標題化合物(1.52 g)。

MS: $[M+H]^+$ 356.1, 358.1

【0355】 C) 1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔吩-3-(4H)-基)-2,4-二去

氧-L-蘇型-戊五醇

於 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘧啶-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.40 g)、雙(三-(第三丁基磷))鈾(0)(0.029 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲基氯化鋅(0.5M THF 溶液)(4.49 mL)，並在氬氛圍下，將混合物於 80°C 攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇結晶而得到標題化合物(0.13 g)。此外，得到第二結晶的標題化合物(0.08 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.83 (1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.48 (1H, td, $J = 11.7, 2.4$ Hz), 3.58-3.76 (2H, m), 3.93-4.05 (5H, m), 4.06-4.23 (1H, m), 5.18-5.28 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0356】 實施例 11

3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.05 g)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵二氯化鈾(II)二氯甲烷複合物(0.005 g)及 THF(2 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(2M THF 溶液)(0.18 mL)，並在氬氛圍下將混合物於 80°C 攪拌過夜。

於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.53 (1H, m), 1.55-1.71 (3H, m), 1.73-1.95 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.01-4.14 (1H, m), 4.34 (1H, q, $J = 8.7$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.14-5.29 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz), 7.43 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0357】 實施例 12

4-((8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-1,3-苯并嘔咩-6-基)甲基)苯甲腈

於氬氛圍下，在 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3] 嘔咩-4(3H)-酮(0.18 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.47 mL)、4-(溴甲基)苯甲腈(0.10 g)及 DME(4 mL)的混合物中添加 1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)並將混合物在 80°C 攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯、二異丙醚及己烷固化而得到標題化合物(0.09 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.73 (4H, m), 1.74-1.94

(2H, m), 2.14 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.99-4.17 (3H, m), 4.27-4.44 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.26-5.43 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0358】 實施例 13

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於氬氛圍下，在 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.10 g)、碳酸鈉(0.05 g)、5-(溴甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶(0.06 g)、DME(1 mL)及水(0.33 mL)的混合物中添加四(三苯基膦)鈰(0)(0.01 g)並將混合物在 85°C 攪拌 1 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷結晶而得到標題化合物(0.07 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.95 (4H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.20 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.00 (2H, s), 4.15-4.27 (1H, m), 4.31-4.44 (1H, m), 5.18-5.29 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0359】 實施例 14

3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

A) 5-溴-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺

於 0℃，在 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸(3.06 g)的 THF(30 mL)懸浮液中逐滴添加草醯氯(1.74 mL)。於反應混合物中添加 1 滴 DMF，並將混合物在 16℃ 攪拌 1.5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將 THF(15 mL)加至殘留物中。於 0℃，在(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1.82 g)、三乙胺(9.23 mL)、THF(15 mL)及甲醇(10 mL)的混合物中逐滴添加上述殘留物及 THF 的混合物，並將混合物在室溫攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物 2 次而得到標題化合物(2.38 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.57 (2H, m), 1.60-1.76 (2H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.93-4.12 (2H, m), 4.82 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.91 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 12.75 (1H, s).

【0360】 B) 6-溴-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於回流下，將 5-溴-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺(1.56 g)、聚甲醛(0.75 g)、對甲苯磺酸一水合物(0.47 g)及甲苯(20 mL)的混合物加熱 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.27 g)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.0, 328.0

【0361】 C) 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3] 嘔咩-4(3H)-酮

於 100°C，氬氛圍下，將 6-溴-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.10 g)、乙酸鉀(0.09 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.09 g)、二氯雙(三苯基膦)鈾(II)(0.01 g)及甲苯(3 mL)的混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.11 g)。

MS: $[M+H]^+$ 374.2

【0362】 D) 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 90°C，氬氛圍下，將 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.08 g)、碳酸鈉(0.05 g)、5-(溴甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶(0.07 g)、四(三苯基膦)鈾(0)(0.03 g)、DME(3 mL)及水(1 mL)的混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷固化而得到標題化合物(0.06 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.52 (1H, m), 1.56-1.71 (3H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.98-4.10 (3H, m),

4.34 (1H, q, $J = 8.5$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.19-5.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0363】 實施例 15

8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

A) 2-氟-3-甲氧基酚

於(2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸(3.40 g)及 THF(30 mL)的混合物中逐滴添加過氧化氫(30%水溶液, 10.0 mL), 並於回流下, 將混合物加熱 1 小時。分別地, 於(2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸(27.0 g)及 THF(270 mL)的混合物中逐滴添加過氧化氫(30%水溶液, 90.0 mL), 並於回流下, 將混合物加熱 1 小時。將兩批次冷卻至室溫並合併, 添加飽和亞硫酸鈉水溶液(100 mL), 並用乙酸乙酯萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層, 於減壓下濃縮並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(24.8 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (3H, s), 5.23 (1H, brs), 6.53 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.62 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (1H, td, $J = 8.4, 2.0$ Hz).

【0364】 B) 3-氟-2-羥基-4-甲氧基苯甲醛

於 2-氟-3-甲氧基酚(22.0 g)、三乙胺(93.9 g)及 1,2-二氯乙烷(250 mL)的混合物中添加氯化鎂(71.7 g)並將混合物

在 40℃ 攪拌 1 小時。於反應混合物中添加聚甲醛(46.5 g)並將混合物在 40℃ 攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加 1N 鹽酸(500 mL)並用二氯甲烷萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，於減壓下濃縮並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(26.0 g)。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 6.64 (1H, dd, J = 8.8, 6.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 9.77 (1H, d, J = 2.0 Hz). 未觀察到一個質子的波峰。

【0365】 C) 3-氟-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸

於 3-氟-2-羥基-4-甲氧基苯甲醛(10.0 g)、磷酸二氫鈉(22.9 g)、DMSO(100 mL)及水(25 mL)的混合物中添加亞氯酸鈉(14.5 g)及水(30 mL)的混合物，並將混合物在 20℃ 攪拌 16 小時。於減壓下蒸發 DMSO，用水(100 mL)稀釋殘留物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮而得到標題化合物(7.42 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (3H, s), 6.75 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.2, 2.0 Hz). 未觀察到 2 個質子的波峰。

【0366】 D) 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸

於 3-氟-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸(7.30 g)及 DMF(70 mL)的混合物中添加 N-溴琥珀醯亞胺(7.00 g)並將混合物在 25℃ 攪拌 2 小時。於減壓下蒸發 DMF，並用乙酸乙酯稀釋殘留物，用水及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮而得到標題化合物(8.86 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.00 (3H, s), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz). 未觀察到 2 個質子的波峰。

【0367】 E) 5-溴-3-氟-2-羥基-N-(反-2-羥基環戊基)-4-甲氧基苯甲醯胺

將 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸 (2.90 g)、反-2-胺基環戊醇鹽酸鹽 (2.26 g)、WSC 鹽酸鹽 (3.17 g)、HOBt (2.23 g)、三乙胺 (4.44 g) 及二氯甲烷 (100 mL) 的混合物於 29°C 攪拌 16 小時。用二氯甲烷 (100 mL) 稀釋反應混合物並用鹽水 (200 mL) 洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，於減壓下濃縮並經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物而得到標題化合物 (1.90 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.93 (4H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 3.66 (1H, brs), 3.95-4.18 (5H, m), 6.40 (1H, brs), 7.37 (1H, s), 12.25 (1H, brs).

【0368】 F) 6-溴-8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於 50°C，將 5-溴-3-氟-2-羥基-N-(反-2-羥基環戊基)-4-甲氧基苯甲醯胺 (1.00 g)、甲醛 (37% 水溶液，10 mL) 及甲酸 (10 mL) 的混合物攪拌 16 小時。這個反應是在兩個批次平行進行。冷卻至室溫後，將兩批次的反應混合物倒入碳酸氫鈉飽和溶液 (400 mL) 中，用乙酸乙酯萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，於減壓下濃縮並經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物而得到標題化合物 (0.95 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.95 (4H, m), 2.00-2.17

(2H, m), 3.19 (1H, brs), 4.09 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.14-4.25 (1H, m), 4.41 (1H, q, $J = 8.4$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.92 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

【0369】 G) 8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於 80°C ，氮氛圍下，將 6-溴-8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮 (0.75 g)、雙聯頻那醇硼酸酯 (0.58 g)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物 (0.17 g)、乙酸鉀 (0.59 g) 及 1,4-二氧雜環己烷 (10 mL) 的混合物攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，於減壓下濃縮濾液。用乙酸乙酯稀釋殘留物，並用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物 (0.27 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (12H, s), 1.70-1.92 (4H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 3.31 (1H, brs), 4.01 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.20 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.34 (1H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.17-5.32 (2H, m), 8.09 (1H, s).

【0370】 H) 8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮

於 8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔

吡-4(3H)-酮(0.15 g)、DME (9 mL)及水(3 mL)的混合物中添加碳酸鈉(0.39 g)、5-(溴甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶(0.18 g)及四(三苯基磷)鈰(0)(0.02 g)，並立即於預先加熱的油浴中將混合物加熱至 85℃ 且於同溫的氮氛圍下攪拌 15 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫並添加乙酸乙酯及鹽水。分離有機層，再用乙酸乙酯萃取水層，混合的有機層經無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。經由 HPLC(C18，移動相：水/乙腈(含 0.1% 碳酸氫銨))及超臨界流體層析(管柱：CHIRALCEL OJ-3 (商標名)，4.6 mm ID×50 mm L，移動相：乙醇/二氧化碳 = 5%至 40%)純化殘留物。在減壓下蒸發溶劑，將乙腈(5 mL)及水(30 mL)加到殘留物中，將混合物冷凍乾燥而得到標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.70 (4H, m), 1.72-1.92 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.02-4.10 (1H, m), 4.35 (1H, q, $J = 8.4$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.30-5.42 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.72-7.82 (2H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0371】 實施例 16

6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡-4-酮

於 6-溴-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮(0.50 g)、雙(三-(第三丁基磷))鈰(0)(0.04 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲基氯化鋅(0.5M THF 溶液)(4.36 mL)，並於 80℃，氮氛圍下，

將混合物攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯結晶而得到標題化合物(0.31 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.87 (4H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.17 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.88 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.95 (2H, s), 4.15-4.29 (1H, m), 4.30-4.49 (1H, m), 5.24 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0372】 實施例 17

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-(4-甲氧基苯甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇(光學異構物)

A) 3-(反-4-羥基四氫-2H-嘔喃-3-基)-6-(4-甲氧基苯甲基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於 6-溴-3-(反-4-羥基四氫-2H-嘔喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.16 g)、雙(三-(第三丁基磷))鈹(0)(0.01 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加 4-甲氧基苯甲基氯化鋅(0.5M THF 溶液)(1.80 mL)，並於 80°C ，氬氛圍下，將混合物攪拌 3 小時。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯結晶而

得到標題化合物(0.13 g)。

MS: $[M+H]^+$ 398.2

【0373】 B) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-(4-甲氧基苯甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并噁吡-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇(光學異構物)

經由 HPLC1(Chiral PAK IA, 50 mm ID×500 mm L, 移動相: 乙醇/己烷=50/50)光學解析 3-(反-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-6-(4-甲氧基苯甲基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁吡-4(3H)-酮(0.12 g), 並用乙酸乙酯固化有較長滯留時間的產物而得到標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.83 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.15 (6H, d, $J = 1.1$ Hz), 2.16-2.21 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.93 (2H, s), 3.95-4.05 (3H, m), 4.13 (1H, td, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 5.15-5.29 (2H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.60 (1H, s).

【0374】 實施例 18

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮

於 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]噁吡-4(3H)-酮(0.40 g)、5-(氟甲基)-2-甲氧基吡啶(0.17 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.04 g)及 DME(10 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(1.02

mL)，並於 80℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇結晶而得到標題化合物(0.07 g)。此外，得到第二結晶的標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.94 (4H, m), 1.97-2.14 (2H, m), 2.19 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.88 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.14-4.26 (1H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 5.15-5.31 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0375】 實施例 19

1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-7-甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

A) 5-溴-3-氟-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺

於 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸(1.50 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇(0.71 g)、WSC 鹽酸鹽(1.39 g)、HOBt 一水合物(1.02 g)及 DMF(10 mL)的混合物中添加三乙胺(1.26 mL)，並將混合物在室溫攪拌 2 天。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯洗滌混合物。分離水層，添加 1N 鹽酸而酸化混合物(pH 5)，並用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物而得到標題

化合物(0.43 g)。

MS: $[M+H]^+$ 348.0, 350.0

【0376】 B) 6-溴-8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於 5-溴-3-氟-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺(0.43 g)、聚甲醛(0.11 g)及甲苯(5 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.07 g)，並將混合物於 50°C 攪拌過夜，然後於 100°C 攪拌過夜。於 0°C，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮而得到標題化合物(0.30 g)。

MS: $[M+H]^+$ 360.1, 362.2

【0377】 C) 1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-7-甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

於 6-溴-8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.30 g)、雙(三-(第三丁基膦))鈹(0)(0.02 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲基氯化鋅(0.5M THF 溶液)(3.33 mL)，並於 80°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯結晶而得到標題化合物(0.06 g)。此外，得到第二結晶的標題

化合物(0.08 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.61 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.17 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.39-3.50 (1H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.78-3.97 (3H, m), 4.05 (2H, s), 5.09 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.32-5.45 (2H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0378】 實施例 20

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於四甲基錫(IV)(0.26 mL)、四(三苯基膦)鈀(0)(0.07 g)及 DMF(2 mL)的混合物中添加 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(0.08 g)，並使混合物於 150°C 進行微波照射 40 分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷固化而得到標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.55 (1H, m), 1.58-1.71 (3H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.18 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.01-4.11 (1H, m), 4.34 (1H, q, $J = 8.7$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.27-5.40 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33-7.43 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0379】 實施例 21

6-((4,4-二氟吡啶-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-

2,3-二氫-4H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-4-酮

A) 4-溴-1-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2-蔡甲醯胺

於 0℃，在 4-溴-1-羥基-2-蔡甲酸(5.00 g)、(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(2.71 g)、HATU(9.25 g)及 DMF(30 mL)的混合物中添加三乙胺(7.83 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶劑萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.69 g)。

MS: [M-H]⁻ 347.9, 349.9

【0380】 B) 6-溴-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-4(3H)-酮

於 4-溴-1-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2-蔡甲醯胺(1.69 g)及甲酸(12 mL)的混合物中添加甲醛(37%水溶液)(6 mL)，並將混合物在 80℃攪拌過夜。於 0℃用飽和氫氧化鈉水溶液中和反應混合物，並用乙酸乙酯及 THF 的混合溶液萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.50 g)。

MS: [M+H]⁺ 362.0, 364.0

【0381】 C) 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-乙烯基-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-4(3H)-酮

於 6-溴-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘮咩-4(3H)-酮(1.13 g)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧

雜硼雜環戊烷(0.63 g)、2M 碳酸鈉水溶液(3.12 mL)、DME(10 mL)及水(1 mL)的混合物中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.13 g)，並將混合物在 80℃ 攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.93 g)。

MS: $[M+H]^+$ 310.1

【0382】 D) 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-側氧基-3,4-二氫-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔啡-6-甲醛

於 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-乙烯基-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.93 g)、氧化鐵(固定觸媒 I)(0.16 g)、乙腈(5 mL)、丙酮(5 mL)及水(5 mL)的混合物中添加過碘酸鈉(2.57 g)並將混合物在室溫攪拌過夜。濾除不溶物質，將濾液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑而得到標題化合物(0.75 g)。

MS: $[M+H]^+$ 312.1

【0383】 E) 6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮

將 3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-側氧基-3,4-二氫-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔啡-6-甲醛(0.10 g)、4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(0.06 g)、三乙胺(0.05 mL)、THF(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)的混合物於室溫攪拌 5 分鐘。於反應混合物中添加三乙醯氧

基硼氫化鈉(0.10 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。再將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.10 g)加到反應混合物中，並將混合物在室溫攪拌 1 小時。於室溫，在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷固化而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-2.18 (11H, m), 2.61 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.89 (2H, s), 4.18-4.52 (2H, m), 5.39 (2H, s), 7.52-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0384】 實施例 22

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(0.12 g)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.09 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈦(II)二氯甲烷複合物(0.01 g)及 DME(10 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.31 mL)，並於 80°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.02 g)。此外，得到第二結晶的標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63-1.93 (4H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.18 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.23 (1H, dt, $J = 6.6, 3.2$ Hz), 4.31-4.47 (1H, m), 5.24 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.34-7.48 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0385】 實施例 23

3-[(3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基]-7,8-二甲基-6-[4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基]-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并噁吡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-7,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]噁吡-4(3H)-酮

於 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁吡-4(3H)-酮(1.10 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(1.18 g)、乙酸鉀(0.61 g)及甲苯(10 mL)的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈹(II)(0.11 g)，並於 90°C ，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物 (0.58 g)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.2

【0386】 B) 3-[(3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基]-7,8-二甲基-6-[4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基]-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔吡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮 (0.19 g)、1-(4-(溴甲基)苯基)-1H-吡啶 (0.13 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)及 DME(3 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.46 mL)，並於 80℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯結晶而得到標題化合物(0.08 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.85 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 2.14-2.15 (3H, m), 2.16 (3H, s), 3.48 (1H, td, $J = 11.7, 2.3$ Hz), 3.62-3.75 (1H, m), 3.92-4.06 (5H, m), 4.07-4.24 (1H, m), 5.24 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.41-6.47 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0387】 實施例 24-1

8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡-4-酮

A) 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸

於室溫，在 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(10 g)及 THF(200 mL)的混合物中添加 4M 氫氧化鋰水溶液(18.8 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於 0℃ 在反應混合物中添加 2M 鹽酸(39.4 mL)。於室溫將混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮而得到標題化合物(9.50 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

MS: [M-H]⁻ 262.9, 264.8

【0388】 B) 2-(苯甲醯氧基)-5-溴-3-氯-4-甲基苯甲酸

於 0℃ 在 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸(9.5 g)及 DMA(200 mL)的混合物中添加苯甲醯氯(5.39 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於室溫，在反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮而得到標題化合物(13.2 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

MS: [M-H]⁻ 366.9, 368.9

【0389】 C) 4-溴-2-氯-6-(((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺甲醯基)-3-甲基苯基苯甲酸酯

於 0℃ 在 2-(苯甲醯氧基)-5-溴-3-氯-4-甲基苯甲酸(13.2 g)、(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(4.93 g)、三乙胺(16.5 mL)及 DMF(250 mL)的混合物中添加 HATU(15.0 g)，並將混合物在室溫攪拌 4 小時。於 0℃ 在反應混合物中添加乙酸乙

酯及水。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(3.36 g)。

MS: $[M+H]^+$ 452.0, 454.0

【0390】 D) 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺

於室溫，在 4-溴-2-氯-6-(((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺甲醯基)-3-甲基苯基苯甲酸酯(3.36 g)、THF(60 mL)及甲醇(12 mL)的混合物中添加 4M 氫氧化鋰水溶液(2.04 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於室溫，在反應混合物中添加 4M 氫氧化鋰水溶液(0.93 mL)，並將混合物於同溫攪拌 5 小時。於室溫，在反應混合物中添加 4M 氫氧化鋰水溶液(0.19 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於反應混合物添加 2N 鹽酸而將 pH 調到 2 至 3，並添加乙酸乙酯及水。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮而得到標題化合物(2.59 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

MS: $[M+H]^+$ 348.0, 350.0

【0391】 E) 6-溴-8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘮啉-4(3H)-酮

於室溫，在 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺(2.59 g)、聚甲醛(0.67 g)及甲苯(50 mL)

的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.42 g)，並將混合物在 100℃ 攪拌 2 小時。於室溫，在反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物 (0.61 g)。

MS: $[M+H]^+$ 360.0, 362.0

【0392】 F) 8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於室溫及氬氛圍下，在 6-溴-8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.61 g)、雙(三-(第三丁基膦))鈰(0)(0.09 g)及 THF(6 mL)的混合物中添加(6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(6.77 mL)，並於氬氛圍下，將混合物在同溫攪拌 2 小時。於室溫，在反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物 (0.50 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.93 (4H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.92 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.00 (2H, s), 4.17-4.28 (1H, m), 4.32-4.43 (1H, m), 5.22-5.33 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0393】 實施例 24-2

8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

A) 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸

於室溫，在 2-羥基-4-甲基苯甲酸(100 g)及乙酸(1100 mL)的混合物中逐滴添加溴(34 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於此添加水(800 mL)，並將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。經由過濾而收集沉澱物並用水洗滌而得到標題化合物(126 g)。

MS: $[M-H]^-$ 228.9, 230.9.

【0394】 B) 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯

於室溫，在 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸(126 g)及甲醇(1000 mL)的混合物中添加硫酸(15 mL)。將混合物於 55°C 攪拌過夜並回流 10 小時。於此添加硫酸(15 mL)。依序將混合物於 55°C 攪拌過夜，回流 10 小時，於 55°C 攪拌過夜，並回流 10 小時。於此添加硫酸(15 mL)，並將混合物在 55°C 攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫後，於減壓下蒸發而去除甲醇。將殘留物懸浮在水(600 mL)中，並將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。經由過濾收集沉澱物而得到標題化合物(129 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.33 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.87 (1H, s), 10.39 (1H, s).

【0395】 C) 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯

於室溫，在 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(129 g)及 DMF(1000 mL)的混合物中添加 N-氯琥珀醯亞胺(74 g)，並將混

合物在室溫攪拌過夜。於此添加 N-氯琥珀醯亞胺(7.1 g)，並將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。使混合物冷卻至 0℃ 後，添加水(800 mL)，並將混合物在室溫攪拌 1 小時。經由過濾而收集沉澱物並用水洗滌而得到標題化合物(131 g)。

MS: $[M-H]^-$ 276.8, 278.8.

【0396】 D) 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺

於 100℃，將 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(50 g)、(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(49 g)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(81 mL)及 DMA(350 mL)的混合物攪拌 15 小時。於 0℃ 將 20%量的反應混合物倒入 0.1N 鹽酸(1000 mL)中。將所得混合物於室溫攪拌 3 小時。過濾沉澱物，用水洗滌，並乾燥而得到粗產物(12 g)。於 0℃ 將 50%量的反應混合物倒入 0.1N 鹽酸(1000 mL)及 6N 鹽酸(10 mL)中。將所得混合物於室溫攪拌 3 小時。過濾沉澱物，用水洗滌，並乾燥而得到粗產物(37 g)。於 0℃ 將 30%量的反應混合物倒入 0.3N 鹽酸(300 mL)及 6N 鹽酸(5.0 mL)中。將所得混合物於室溫攪拌 3 小時。過濾沉澱物，用水洗滌，並乾燥而得到粗產物(24 g)。將合併的粗產物溶於乙酸乙酯及 THF。用 100:1 的水:1N 鹽酸洗滌混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並過濾。於減壓下濃縮濾液，並用乙酸乙酯及己烷結晶而得到標題化合物(53 g)。於減壓下濃縮母液，經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，並用乙酸乙酯及己烷結晶而得到標題化合物(1.5 g)。

MS: $[M+H]^+$ 347.9, 349.9.

【0397】 E) 5-溴-N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環戊基)-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲醯胺

於室溫，在 5-溴-3-氯-2-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺 (53 g)、第三丁基二甲基氯化矽 (34 g) 及 DMF (530 mL) 的混合物中添加咪唑 (21 g)，並將混合物在室溫攪拌 3 小時。用水 (300 mL) 淬冷混合物並用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋。分離有機層。用 1N 鹽酸將水層酸化至 pH=3。用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取混合物。用 0.001N 鹽酸 (200 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌合併的有機萃取液，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物而得到標題化合物 (41 g)。合併含有含雜質產物的分液並於減壓下濃縮。於室溫，在殘留物及甲醇 (300 mL) 的混合物中添加碳酸鉀 (15 g)，並將混合物於室溫攪拌 2.5 小時。於減壓下蒸發而去除甲醇，於此添加乙酸乙酯 (150 mL) 及水 (150 mL)。用 2N 鹽酸將水層 pH 調到 2 至 3，並用乙酸乙酯萃取混合物 (150 mL × 2)。用鹽水 (50 mL) 洗滌萃取液，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物而得到標題化合物 (28 g)。

MS: $[M+H]^+$ 462.1, 464.1.

【0398】 F) 6-溴-3-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環戊基)-8-氯-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於室溫，在 5-溴-N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環戊基)-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲醯胺(68 g)、氯碘甲烷(22 mL)及 THF(1000 mL)的混合物中添加碳酸銨(145 g)。將混合物於 60°C 攪拌過夜並回流 4 小時。於此添加氯碘甲烷(11 mL)。將混合物回流 5 小時。於其中添加碳酸銨(49 g)，並將混合物在 60°C 攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫後，添加水(500 mL)。分離有機層，用乙酸乙酯(300 mL)萃取水層。合併有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)及矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(29 g)。

MS: $[M+H]^+$ 474.0, 476.0.

【0399】 G) 3-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環戊基)-8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於 0°C，在 6-溴-3-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環戊基)-8-氯-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(29 g)、雙(三-(第三丁基磷))鈾(0)(1.9 g)及 THF(300 mL)的混合物中逐滴添加 0.5M((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化鋅(II)的 THF(200 mL)溶液，並於室溫，氬氛圍下，將混合物攪拌 2 小時。用碳酸氫鈉水溶液(500 mL)淬冷混合物，通過矽藻土墊過濾去除不溶物質。分離濾液的可機層，並用乙酸乙酯(300 mL)萃取水層。合併有機萃取液，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由 NH

矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)及矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(20 g)。

MS: $[M+H]^+$ 521.2.

【0400】 H) 8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於 0℃，在 3-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環戊基)-8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(19 g)及 THF(200 mL)的混合物中添加 1.0M 四丁基氟化銨的 THF(41 mL)溶液，並將混合物於 0℃ 攪拌 2.5 小時。於此添加 1.0M 四丁基氟化銨的 THF(4 mL)溶液，並將混合物在 0℃ 攪拌 30 分鐘。用碳酸氫鈉水溶液(300 mL)淬冷混合物並用乙酸乙酯萃取(300 mL × 2)。分離有機層，並用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由過濾而收集沉澱物並用二異丙醚/乙酸乙酯=3/1 溶液洗滌而得到粗產物(13 g)。於減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到粗產物(1.6 g)。於 60℃ 將粗產物(13 g)在乙酸乙酯(78 mL)中的混合物攪拌 30 分鐘。於 60℃，在此逐滴添加庚烷(78 mL)。於 60℃ 將混合物攪拌 1 小時並使冷卻至室溫 2 小時。經由過濾而收集沉澱物並用庚烷/乙酸乙酯=2/1 溶液洗滌而得到標題化合物(11 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.55 (1H, m), 1.55-1.72 (3H, m), 1.74-1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 4.01-4.15 (3H, m),

4.28-4.40 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.32-5.42 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 8.2, 0.6$ Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

所得結晶的特徵為在 X-射線粉末繞射圖譜中在 2θ 為 $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 度具有特定峰。

【0401】 實施例 25

8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於室溫，氬氛圍下，在 8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.45 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.09 g)及 THF(1 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(II)(2M THF 溶液)(1.11 mL)，並將混合物在 60°C 攪拌過夜。於 60°C ，在反應混合物中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.09 g)及甲基氯化鋅(II)(2M THF 溶液)(1.11 mL)，並將混合物在同溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液，分離有機層，用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷-甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷固化而得到標題化合物(0.14 g)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.93 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz),

3.97 (2H, s), 4.17-4.27 (1H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 5.22-5.30 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0402】 實施例 26

3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮單鹽酸鹽

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.54 (1H, m), 1.56-1.72 (3H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.69 (3H, s), 4.02-4.12 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.35 (1H, q, $J = 8.6$ Hz), 5.22-5.31 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 1.7$ Hz). 未觀察到 2 個質子的波峰。

【0403】 實施例 27

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮

A) 2-(苯甲醯氧基)-5-溴-3-氟-4-甲基苯甲酸

於室溫，在 5-溴-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸(3.30 g)及 DMA(60 mL)的混合物中添加苯甲醯氯(1.83 mL)，並將混合物在同溫攪拌 1 小時。於室溫，在反應混合物中添加苯甲醯氯(0.92 mL)，並將混合物在同溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分離有機層，用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮而得到標題化合物(4.68 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

MS: $[M-H]^-$ 350.9, 352.9

【0404】 B) 4-溴-2-氟-6-(((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-3-甲基苯基苯甲酸酯

於 0℃，在 2-(苯甲醯氧基)-5-溴-3-氟-4-甲基苯甲酸 (4.68 g)、(1S,2S)-2-胺基環己醇 (1.53 g)、三乙胺 (2.03 mL) 及 DMF (50 mL) 的混合物中添加 HATU (5.54 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於 0℃，在反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物而得到標題化合物 (2.10 g)。

MS: $[M+H]^+$ 450.1, 452.1

【0405】 C) 6-溴-8-氟-3-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於室溫，在 4-溴-2-氟-6-(((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-3-甲基苯基苯甲酸酯 (2.10 g)、THF (40 mL) 及甲醇 (5 mL) 的混合物中添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (1.17 mL)，並將混合物在同溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加 2N 鹽酸而將 pH 調到 2 至 3，並添加乙酸乙酯及水。分離有機層，用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。

於室溫，在所得殘留物、聚甲醛 (0.42 g) 及甲苯 (40 mL) 的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物 (0.27 g)，並將混合物在 100℃ 攪拌 3 小時然後在室溫攪拌 60 小時。在反應混合

物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.70 g)。

MS: $[M-H]^-$ 356.0, 358.0

【0406】 D) 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於室溫，氬氛圍下，在 6-溴-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(0.70 g)、雙(三-(第三丁基磷))鈹(0)(0.10 g)及 THF(7 mL)的混合物中添加((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(7.82 mL)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分離有機層，用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物 (0.45 g)。

MS: $[M+H]^+$ 405.2

【0407】 E) 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮

於室溫，氬氛圍下，在 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(0.20 g)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.04 g)及 THF(2 mL)的混合物中添加甲基

氯化鋅(II)(2M THF 溶液)(0.49 mL)，並將混合物在 60℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液，分離有機層。用乙酸乙酯萃取水層並用水及鹽水洗滌合併的有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯及己烷固化而得到標題化合物(0.13 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.46 (3H, m), 1.50-1.66 (1H, m), 1.81 (2H, d, $J = 10.6$ Hz), 1.86-1.99 (2H, m), 2.12-2.21 (4H, m), 2.51 (3H, s), 3.51-3.65 (1H, m), 3.90-3.97 (2H, m), 4.12-4.25 (1H, m), 5.21-5.30 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0408】 實施例 28

3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 單鹽酸鹽(光學異構物)

A) 6-溴-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸(6.3 g)、反-2-胺基環己醇鹽酸鹽(4.55 g)、WSC 鹽酸鹽(6.27 g)、HOBt 一水合物(4.18 g)及 DMF(50 mL)的混合物中添加三乙胺(4.18 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。於回流下，將所得殘留物、聚甲醛(4.09 g)、對甲苯磺酸一水合物(2.59 g)及甲苯(100 mL)的混合物加熱

2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(2.03 g)。

MS: $[M+H]^+$ 339.9, 341.9

【0409】 B) 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於 0°C，氬氛圍下，在 6-溴-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(0.30 g)及 THF(10 mL)的混合物中添加((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化鋅(II)(0.5M THF 溶液)(4.41 mL)及雙(三-(第三丁基膦))鈹(0)(0.05 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加飽和碳酸鈉水溶液，並將混合物攪拌 1 小時。通過矽藻土濾除不溶物質。用乙酸乙酯萃取濾液，用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.18 g)。

MS: $[M+H]^+$ 387.0

【0410】 C) 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於室溫，氬氛圍下，在 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(0.16 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)及 THF(2 mL)的混合物中添加甲基氯化鋅(II)(2M THF 溶液)(0.62 mL)，並將混合物在 80°C 攪拌過夜。於室溫，將水加入反應混合物中，並用乙酸乙酯及 THF 的混合

溶劑萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯結晶而得到標題化合物(0.11 g)。

MS: $[M+H]^+$ 367.2

【0411】 D) 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮 單鹽酸鹽(光學異構物)

經由 HPLC1(Chiral PAK IC, 50 mm ID×500 mm L, 移動相：乙醇)光學解析 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-苯并[e][1,3]噁吡-4(3H)-酮(0.11 g)而得到有較長滯留時間的產物(0.05 g)。於所得光學活性形式及乙酸乙酯(1 mL)的混合物中添加 4N 氯化氫(乙酸乙酯溶液)(0.036 mL)，將混合物攪拌 10 分鐘。經由過濾而收集所得固體，用乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥而得到標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.28 (3H, m), 1.54-1.73 (4H, m), 1.91 (1H, s), 2.25 (3H, s), 2.38-2.46 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.49-3.57 (1H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.12 (2H, s), 5.10-5.38 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.60 (1H, s). 未觀察到 1 個質子的波峰。

【0412】 實施例 29

3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)-7,8-二甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.20 g)、5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(0.08 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)及 DME(10 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.50 mL)，並於 80°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.11 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.85 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.48 (1H, td, $J = 11.7, 2.4$ Hz), 3.61-3.74 (1H, m), 3.86-3.91 (5H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 4.06-4.23 (1H, m), 5.14-5.29 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0413】 實施例 50

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

經由與實施例 6 或實施例 103 相似的方法而得到標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.83 (1H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.42-3.52 (1H, m), 3.59-3.75 (1H, m), 3.88-4.25 (6H, m), 5.22 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.40-6.48 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0414】 實施例 89

8-氟-6-((2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘒啉-4-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘒啉-4-酮(0.05 g)、(2-氟吡啶-4-基)硼酸(0.03 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.13 mL)及 DME(3 mL)-水(0.3 mL)的混合物中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(0.01 g)，並使混合物於 110°C 進行微波照射 50 分鐘。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH_4Si 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.01 g)。進一步濃縮濾液並用乙酸乙酯-二異丙醚固化而得到第二結晶的標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.34-1.53 (1H, m), 1.58-1.69 (3H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.21 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.00-4.10 (1H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 4.25-4.44 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.35 (2H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.69-7.75 (1H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 8.02 (1H, dt, $J = 5.1, 1.9$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 8.0, 0.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.3$

Hz), 8.62 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0415】 實施例 90

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (0.05 g)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (0.04 g)、2M 碳酸鈉水溶液 (0.13 mL) 及 DME (3 mL)-水 (0.3 mL) 的混合物中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈾(II) (0.004 g)，並使混合物於 110°C 進行微波照射 50 分鐘。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物 (0.04 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.52 (1H, m), 1.63 (3H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.75-1.94 (2H, m), 2.21 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.54 (3H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.27-4.42 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.35 (2H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0416】 實施例 91

6-((6-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(0.05 g)、1-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.04 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.01 g)及 DME(3 mL)-水(0.3 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.13 mL), 並使混合物於 110°C 進行微波照射 50 分鐘。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物, 並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43-1.53 (1H, m), 1.56-1.72 (3H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.20 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.01-4.11 (3H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.27-4.41 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.28-5.42 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.80-7.87 (1H, m); 8.42 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0417】 實施例 92

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.04 g)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.03 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.1 mL)及 DME(3 mL)-水(0.3 mL)的混合物中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)

二氯鈹(II)(0.003 g)，並使混合物於 110℃ 進行微波照射 50 分鐘。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15-1.32 (3H, m), 1.54-1.72 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.19 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.47-3.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.92-3.99 (1H, m), 4.05 (2H, s), 4.76 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.22-5.48 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0418】 實施例 93

6-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 90℃，氬氛圍下，將 6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(0.05 g)、1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.04 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.01 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.13 mL)及 DME(3 mL)-水(0.3 mL)的混合物攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (1H, dd, $J = 12.7, 7.1$ Hz), 1.54-1.72 (3H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.21 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.40 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93-4.19 (3H, m), 4.34 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.25-5.42 (2H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.37 (1H, s).

【0419】 實施例 94

3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (光學異構物：較短滯留時間)

A) 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於 6-溴-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮 (6.6 g)、雙聯頻那醇硼酸酯 (9.85 g)、乙酸鉀 (5.71 g) 及甲苯 (150 mL) 的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈹(II) (2.72 g)，並於 110°C ，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。濾除反應混合物中的不溶物質，並於減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物 (6.30 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31-1.34 (12H, m), 1.34-1.61 (3H, m), 1.72-1.94 (3H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.47-3.62 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.75 (1H, s), 8.38 (1H, s), 未觀察到 1H。

【0420】 B) 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-

酮

於 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.10 g)、5-(溴甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶(0.08 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.01 g)在 DME(2 mL)-水(0.2 mL)中的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.26 mL)，並於 90℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯-二異丙醚再結晶而得到標題化合物(0.07 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.46 (3H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.50-3.71 (1H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.09-4.28 (1H, m), 5.14-5.22 (2H, m), 6.40-6.48 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.52 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 未觀察到 1H。

【0421】 C) 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮(光學異構物：較短滯留時間)

經由 HPLC(Chiral PAK IA, 50 mm ID×500 mm L, 移動相：乙醇)光學解析 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-

酮(0.06 g)並用乙醇固化較短滯留時間的產物而得到標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, brs), 1.55-1.72 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.40-3.60 (1H, m), 3.80-3.98 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.72 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.13-5.36 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.58 (1H, dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz).

【0422】 實施例 95

3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(光學異構物：較長滯留時間)

經由 HPLC(Chiral PAK IA, 50 mm ID×500 mm L, 移動相：乙醇)光學解析 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(0.06 g)並用乙醇固化較長滯留時間的產物而得到標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, brs), 1.62 (4H, brs), 1.84-1.99 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.44-3.63 (1H, m), 3.79-3.99 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.72 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.10-5.35 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.9$ Hz),

8.58 (1H, dd, $J = 2.6, 0.6$ Hz).

【0423】 實施例 96

8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(光學異構物：較短滯留時間)

A) 5-溴-3-氯-2-羥基-N-(反-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺

於回流下，將 5-溴-3-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(2.90 g)、反-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(2.84 g)及三乙胺(4.20 g)在甲醇/二氯甲烷中的混合物加熱 3 天。濃縮反應混合物，並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化而得到標題化合物(1.70 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.95 (4H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.55 (1H, brs), 4.02-4.12 (2H, m), 6.45 (1H, brs), 7.51 (1H, s). 未觀察到 1H。

【0424】 B) 6-溴-8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮

於 50°C，將 5-溴-3-氯-2-羥基-N-(反-2-羥基環戊基)-4-甲基苯甲醯胺(1.70 g)、甲醛(37%水溶液)(10 mL)及甲酸(10 mL)的混合物攪拌 2 天。使反應混合物冷卻至室溫。添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯而分配。用乙酸乙酯萃取水層 3 次，經無水硫酸鈉乾燥有機層，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(0.78 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.90 (4H, m), 2.00-2.13

(2H, m), 2.55 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 5.26 (2H, s), 8.03 (1H, s). 未觀察到與水信號及 1H 重合的 1.62-1.95 ppm 的質子。

【0425】 C) 8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於 80℃，氮氛圍下，將 6-溴-8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮(0.78 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.66 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.18 g)、乙酸鉀(0.85 g)及無水二氧雜環己烷(10 mL)的混合物攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土濾除不溶物質，用乙酸乙酯洗滌。在水與乙酸乙酯之間分配濾液，並用乙酸乙酯萃取水層 3 次。經無水硫酸鈉乾燥有機層，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(0.64 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 1.60-1.90 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.52 (1H, brs), 4.15-4.25 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 8.29 (1H, s). 1.60-1.90 ppm 的質子與水信號重合。

【0426】 D) 8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮

於 8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并
 噁吡-4-酮(0.15 g)及碳酸鈉(0.39 g)在 DME(9 mL)-水(3 mL)
 中的混合物中添加 5-(溴甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶(0.11
 g)及四(三苯基膦)鈀(0)(0.02 g)，並於 85℃，氮氛圍下，將
 混合物攪拌 0.5 小時。於另一批次，在 8-氯-3-(反-2-羥基
 環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷
 -2-基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮(0.30 g)及碳酸鈉
 (0.78 g)在 DME(18 mL)-水(6 mL)中的混合物中添加 5-(溴甲
 基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶(0.21 g)及四(三苯基膦)鈀
 (0)(0.04 g)，並於 85℃，氮氛圍下，將混合物攪拌 0.5 小時。
 冷卻至室溫後，用乙酸乙酯萃取含有兩批次的反應混合物
 3 次。合併萃取液，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。
 經由製備型 HPLC 純化殘留物並冷凍乾燥而得到標題化合
 物(0.05 g)。

MS: $[M+H]^+$ 438.9

【0427】 E) 8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-
 ((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并
 噁吡-4-酮 (光學異構物：較短滯留時間)

經由 HPLC(Chiral PAK IA, 50 mm ID×500 mm L, 移動
 相：乙醇)光學解析 8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基
 -6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯
 并噁吡-4-酮(0.05 g)，並用乙醇固化較短滯留時間的產物而
 得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.53 (1H, m), 1.55-1.72

(3H, m), 1.76-1.94 (2H, m), 2.34 (3H, s), 4.00-4.11 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.28-4.43 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.38 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.6, 1.7$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.58 (1H, dd, $J = 2.6, 0.6$ Hz).

【0428】 實施例 97

8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (光學異構物：較長滯留時間)

經由 HPLC(Chiral PAK IA, 50 mm ID×500 mm L, 移動相：乙醇)光學解析 8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮(0.05 g), 並用乙醇固化較長滯留時間的產物而得到標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.53 (1H, m), 1.56-1.72 (3H, m), 1.76-1.96 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.99-4.10 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.25-4.46 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.38 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.58 (1H, dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz).

【0429】 實施例 98

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡

唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并噁吡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 5-(氯甲基)-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶鹽酸鹽

於冰冷卻下，在(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇(4.42 g)及 THF(80 mL)的混合物中添加亞硫醯氯(4.50 g)，並將混合物攪拌 1 小時。於室溫，在反應混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)-飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)。用乙酸乙酯萃取水層 2 次，用水及飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。於室溫，在殘留物及乙酸乙酯(80 mL)的混合物中添加 4M 氯化氫/乙酸乙酯溶液(6.31 mL)，並將混合物在同溫攪拌 3 小時。回收固體，用乙酸乙酯洗滌並乾燥而得到標題化合物(2.87 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.88 (2H, s), 5.83 (1H, brs), 6.59 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.63 (1H, dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz).

【0430】 B) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并噁吡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3] 噁吡-4(3H)-酮(0.06 g)、5-(氯甲基)-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶鹽酸鹽(0.04 g)及 2M 碳酸鈉水溶液(0.16 mL)在 DME(3 mL)-水(0.3 mL)中的混合物中添加 1,1'-雙(二苯基膦

基)二茂鐵氯化鈣(II)(0.01 g)，並於 90℃，氮氛圍下，將混合物攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.61 (1H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.32-3.51 (2H, m), 3.64-4.00 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.05 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.23-5.40 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 7.49 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.6, 0.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 2.6, 0.6 Hz).

【0431】 實施例 99

8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮

於 8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮(0.04 g)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.03 g)及 2M 碳酸鈉水溶液(0.09 mL)在 DME(3 mL)-水(0.3 mL)中的混合物中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(0.01 g)，並使混合物於 110℃ 進行微波照射 50 分鐘。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.71 (4H, m), 1.72-1.97

(2H, m), 2.33 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98-4.08 (1H, m), 4.10 (2H, s), 4.27-4.44 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.37 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

【0432】 實施例 100

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔啉-3-基)-7,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.06 g)、3-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶(0.03 g)及 2M 碳酸鈉水溶液(0.16 mL)在 DME(3 mL)-水(0.3 mL)中的混合物中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈹(II)(0.01 g)，並使混合物於 110°C 進行微波照射 50 分鐘。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.60 (1H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.33-3.54 (2H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.86 (6H, s), 4.00 (2H, s), 5.06 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.20-5.40 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.63-7.73 (3H, m).

【0433】 實施例 101

8-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮

A) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基苯甲醯胺

於 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸(0.50 g)、1-胺基-2-甲基丙-2-醇(0.14 g)、WSC 鹽酸鹽(0.35 g)、HOBt 一水合物(0.26 g)及 DMF(10 mL)的混合物中添加三乙胺(0.17 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯-異丙醇(4 : 1)萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.69 g)。不需進一步的純化而將此產物使用於下一個步驟。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 2.17 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.43 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.94 (2H, s), 6.43-6.51 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.34-7.45 (2H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.67-7.76 (2H, m), 7.78-7.89 (2H, m).

【0434】 B) 8-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮

在密封試管中，於室溫，在 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基苯甲醯胺(0.61 g)、三(亞甲基氧)(trioxymethylene)(0.69 g)及 DME(5 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.29 g)，並將混合物在 100°C 攪拌過夜。於冰冷卻下，用碳酸氫鈉飽和水

溶液中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.13 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (6H, s), 2.19 (3H, d, J = 2.5 Hz), 3.44 (2H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (1H, s), 5.41 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.70-7.72 (1H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0435】 實施例 102

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於 6-溴-8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮 (0.51 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.54 g)、乙酸鉀(0.28 g)及甲苯(10 mL)的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(0.05 g)，並於 90°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。於室溫，將水加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.34

g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (12H, s), 1.41-1.59 (1H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.44 (3H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.33-3.50 (2H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 10.9, 4.4$ Hz), 3.80-4.05 (3H, m), 5.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.29-5.53 (2H, m), 7.91 (1H, s).

【0436】 B) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮 (0.10 g)、5-(氯甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶鹽酸鹽(0.07 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.25 mL)及 DME(3 mL)的混合物中添加四(三苯基膦)鈾(0)(0.01 g)，並於 90℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.60 (1H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.21 (3H, brs), 3.32-3.38 (1H, m), 3.45 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz), 3.76-4.01 (3H, m), 4.09 (2H, s), 5.09 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 5.32-5.47 (2H, m), 6.56 (1H, brs), 7.44 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34 (1H, brs), 8.55-8.63 (1H, m).

【0437】 實施例 103

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺

於 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸 (3.2 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇 (1.79 g)、WSC 鹽酸鹽 (2.92 g)、HOBt 一水合物 (2.12 g) 及 DMF (35 mL) 的混合物中添加三乙胺 (1.68 g)，並將混合物於室溫攪拌 7 天。於室溫，在反應混合物中添加 1N 鹽酸而將 pH 調到 4，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物。回收 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸 (1.18 g)，而得到標題化合物 (2.57 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

MS: $[M+H]^+$ 329.9

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.57 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.01-3.17 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.63-3.88 (4H, m), 5.04 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.92 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 12.52 (1H, brs).

【0438】 B) 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於室溫，在 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺 (2.57 g)、聚甲醛 (0.70 g) 及甲苯 (20

mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.30 g)，並將混合物在 60℃ 攪拌過夜。於 0℃，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.87 g)。

MS: $[M+H]^+$ 341.9, 343.9

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.61 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.31-3.39 (1H, m), 3.45 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz), 3.77-4.08 (3H, m), 5.09 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.21-5.41 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.87 (1H, s).

【0439】 C) 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於室溫，在 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(0.87 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.97 g)、乙酸鉀(0.50 g)及甲苯(10 mL)的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(0.09 g)，並於 90℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。於室溫，在反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.82 g)。

MS: $[M+H]^+$ 390.1

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (12H, s), 1.40-1.67 (1H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.48 (3H, brs), 3.33-3.52 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz), 3.76-3.90 (2H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.21-5.43 (2H, m), 6.87 (1H, s), 8.10 (1H, s).

【0440】 D) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.10 g)、5-(氯甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶鹽酸鹽(0.07 g)、四(三苯基磷)鈰(0)(0.01 g)及 DME(3 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.26 mL)，並於 80°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並經無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.07 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.63 (1H, m), 1.83-2.00 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.31-3.50 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 10.9, 4.4$ Hz), 3.77-4.02 (3H, m), 4.04 (2H, s), 5.05 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.21-5.40 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 2.6, 1.7$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.55-8.61 (1H, m).

【0441】 實施例 104-1

3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-呷喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并呷啉-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并呷啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-呷喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]呷啉-4(3H)-酮(0.10 g)、3-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶(0.06 g)、四(三苯基膦)鈀(0)(15 mg)及 DME(3 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.26 mL)，並於 80 °C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯結晶而得到標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.64 (1H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.31-3.50 (2H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87-4.01 (4H, m), 5.06 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.18-5.39 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.65-7.73 (3H, m).

【0442】 實施例 104-2

3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-呷喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并呷啉-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺

於室溫，在已攪拌的 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸 (50 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇 (28 g)、WSC 鹽酸鹽 (45 g)、HOBt (33 g) 及 DMF (500 mL) 的混合物中添加三乙胺 (37 mL)，並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。然後將反應混合物加熱至 60°C 經 2 小時。用冰水淬冷反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下蒸發，用正戊烷及二乙醚洗滌而得到標題化合物 (50 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

MS: $[M+H]^+$ 329.9, 331.9.

【0443】 B) 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於室溫，在已攪拌的 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-甲基苯甲醯胺 (50 g)、聚甲醛 (14 g) 及甲苯 (500 mL) 的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物 (5.8 g)，將反應混合物加熱至 60°C 經 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，於 0°C 用碳酸氫鈉飽和水溶液中和，然後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並於減壓下蒸發。經由 NH 矽膠管柱層析(乙

酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(17 g)。

MS: $[M+H]^+$ 342.1.

【0444】 C) 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮

於室溫，在已攪拌並脫氣的 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(17 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(19 g)、乙酸鉀(9.8 g)及甲苯(200 mL)的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈰(II)(1.7 g)，並於氬氛圍下，將反應混合物加熱至 90℃ 經 16 小時。用水淬冷反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並於減壓下蒸發。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(12 g)。

MS: $[M+H]^+$ 390.3.

【0445】 D) 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮

別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在已攪拌並脫氣的 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-4(3H)-酮(10 g)、3-(4-(氯甲

基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶(6.4 g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(1.0 g)及 DME(125 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(27 mL)，並於氬氛圍下，將反應混合物加熱至 80°C 經 16 小時。用水淬冷反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並於減壓下蒸發。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物並用 10% 甲醇/乙酸乙酯洗滌。以 5.0 g 規模進行相同反應而得到總數 8.6 g 的殘留物。進一步用在 10% 甲醇/乙酸乙酯(80 mL)中的 NH 矽膠(80 g)處理殘留物。於室溫將所得漿體攪拌 1 小時並過濾。乾燥濾液。重複 3 次使用 NH 矽膠的相同步驟而得到粗產物(8.4 g)。於 60°C 將粗產物(8.1 g)及乙醇(162 mL)的混合物攪拌 1 小時。經由熱過濾而去除不溶物質並用少量乙醇洗滌。於攪拌下將濾液加熱至 60°C，並逐滴添加庚烷(300 mL)。於 60°C 將混合物攪拌 1 小時並使冷卻至室溫過夜。經由過濾而收集沉澱物並用庚烷/乙醇=2/1 溶液洗滌而得到標題化合物(7.0 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.58 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.26-3.38 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 10.8, 4.4 Hz), 3.75-4.03 (8H, m), 5.06 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.89 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, s), 7.66-7.73 (3H, m).

所得晶體的特徵為在 X-射線粉末繞射圖譜中在 2θ 為 10.2°

$\pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 度具有特定峰。

【0446】 實施例 105

8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(6-甲基嗒吡啶-4-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡啶-4-酮鹽酸鹽

A) 5-碘基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮

於冰冷卻下，在 5-碘基嗒吡啶-3(2H)-酮 (14.0 g) 及 DMF (150 mL) 的混合物中逐滴添加二異丙基乙胺 (16.3 g) 及 (2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基氯化物 (21.0 g)，並將混合物在 15°C 攪拌 16 小時。在減壓下蒸發溶劑，並用乙酸乙酯稀釋殘留物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物而得到標題化合物 (17.9 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (9H, s), 0.96 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.41 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0447】 B) 4-(6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡啶-4-基)苯甲酸甲酯

於 90°C ，氮氛圍下，將 5-碘基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (17.9 g)、4-甲氧基羰基苯基硼酸 (11.0 g)、四(三苯基磷)鈾 (0) (2.94 g) 及碳酸鈉 (10.8 g) 在 DME (150 mL)-水 (15 mL) 中的混合物攪拌 16 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並用乙酸乙酯稀釋殘留物。用水及飽和鹽水洗滌混合物，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。

經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物，回收 5-碘基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基) 嗒 咩 -3(2H)-酮(6.00 g)而得到標題化合物(11.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (9H, s), 0.99 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.96 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0448】 C) 4-(6-側氧基-1,6-二氫 嗒 咩 -4-基)苯甲酸甲酯

於 4-(6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫 嗒 咩 -4-基)苯甲酸甲酯(13.8 g)及甲醇(300 mL)的混合物中添加鹽酸(40 mL)，並於回流下，將混合物加熱 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫。經由過濾而收集所得沉澱物。用甲醇洗滌固體並於減壓下乾燥而得到標題化合物(6.77 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 13.20 (1H, brs).

【0449】 D) 4-(6-溴 嗒 咩 -4-基)苯甲酸甲酯

於 80°C ，氮氛圍下，將 4-(6-側氧基-1,6-二氫 嗒 咩 -4-基)苯甲酸甲酯(6.77 g)及磷醯溴(25.3 g)的混合物攪拌 16 小時。冷卻前，將混合物倒入水中，在冰冷卻下將混合物攪拌 2 小時。用碳酸氫鈉飽和水溶液中和水層，並用二氯甲烷萃取 5 次。用飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，

並在減壓下蒸發溶劑而得到標題化合物(7.80 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.90 (3H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.73 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0450】 E) 4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲酸甲酯

於 0°C ，氮氛圍下，在 4-(6-溴嗒吡-4-基)苯甲酸甲酯 (6.80 g)、乙醯丙酮鐵(III)(0.82 g)及 THF(200 mL)的混合物中添加 3M 溴化甲基鎂/二乙醚溶液(11.6 mL)，並將混合物在 20°C 攪拌 16 小時。於 0°C 在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液並過濾混合物。用乙酸乙酯萃取濾液的水層 5 次，並用飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。再用二氯乙烷萃取水層 3 次，並用飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化合併的殘留物而得到標題化合物(3.66 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.81 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.32 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0451】 F) 4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲酸

於 20°C ，將 4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲酸甲酯(4.37 g)及氫氧化鋰一水合物(3.22 g)在 THF(50 mL)-水(10 mL)中的混合物攪拌 16 小時。於減壓下幾乎蒸發溶劑，並用水稀釋殘留物並用乙酸乙酯萃取 3 次。過濾水層，並用飽和檸檬酸水溶液將濾液調到 pH=5。經由過濾而收集沉澱物，用水

洗滌並冷凍乾燥而得到標題化合物(4.10 g)。不需進一步的純化而將得到的產物使用於下一個步驟。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.69 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.50 (1H, d, J = 2.0 Hz). 未觀察到 1H。

【0452】 G) (4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)甲醇

於 0°C，氮氛圍下，在 4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲酸(3.10 g)及 THF(120 mL)的混合物中添加三乙胺(2.20 g)及氯甲酸異丁酯(2.18 g)，將混合物攪拌 1 小時。於此反應混合物中添加氫硼化鈉(1.65 g)及水(4 mL)的混合物，並將混合物在同溫攪拌 2 小時。於反應混合物中飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取混合物 4 次。用飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(0.92 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (1H, brs), 2.78 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.27 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0453】 H) 5-(4-(溴甲基)苯基)-3-甲基嗒吡

於 0°C，在(4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)甲醇(0.46 g)及二氯甲烷(25 mL)的混合物中逐滴添加三溴化磷(0.61 g)，並將混合物在 20°C 攪拌 16 小時。經由過濾而收集所得沉澱物，用二氯甲烷洗滌。於減壓下乾燥分離的固體而得到標題化合物(0.92 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.80 (3H, s), 4.81 (2H, s),

7.71 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.56 (1H, s), 9.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0454】 I) 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡-4-酮

於室溫，在 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮(0.09 g)、5-(4-(溴甲基)苯基)-3-甲基嗒吡(0.07 g)、四(三苯基膦)鈰(0)(0.01 g)及 DME(3 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.23 mL)，並於 80°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷至甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.02 g)。

MS: $[M+H]^+$ 448.1

【0455】 J) 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡-4-酮鹽酸鹽

於 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吡-4-酮(0.02 g)及乙酸乙酯(3 mL)的混合物中添加 4M 鹽酸/乙酸乙酯溶液(0.02 mL)，並將混合物在室溫攪拌 10 分鐘。經由過濾而收集沉澱物，於減壓下乾燥而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.51 (1H, m), 1.55-1.73

(3H, m), 1.75-1.94 (3H, m), 2.15-2.24 (3H, m), 2.75 (3H, s), 4.09-4.17 (2H, m), 4.27-4.45 (1H, m), 5.32-5.39 (2H, m), 7.23-7.53 (3H, m), 7.96 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.31 (1H, brs), 9.64 (1H, s), 未觀察到 2H。

【0456】 實施例 106

1,5-脫水-2-(8-氯-7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

A) 8-氯-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於室溫，在 6-溴-8-氯-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔咩-3-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.49 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.49 g)、乙酸鉀(0.25 g)及甲苯(10 mL)的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈹(II)(0.05 g)，並於 100°C，氬氛圍下，將混合物攪拌 1 天。通過矽藻土過濾反應混合物，於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加到濾液中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.40 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (12H, s), 1.44-1.64 (1H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.33-3.53 (2H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 10.9, 4.2$ Hz), 3.78-3.87 (1H, m), 3.92-4.11 (2H, m), 5.10 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.37-5.51 (2H, m), 8.07 (1H, s).

【0457】 B) 1,5-脫水-2-(8-氯-7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

於室溫，氬氛圍下，在 8-氯-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔啉-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.15 g)、5-(氯甲基)-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶鹽酸鹽(0.10 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.35 mL)及 DME(3 mL)的混合物中添加四(三苯基磷)鈰(0)(0.02 g)，並將混合物在 90℃ 攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.07 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.65 (1H, m), 1.83-2.00 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.32-3.38 (1H, m), 3.39-3.54 (1H, m), 3.64-4.02 (4H, m), 4.14 (2H, s), 5.10 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.30-5.54 (2H, m, $J = 10.6$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0458】 實施例 107

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯

於冰冷卻下，在 4-溴-2-羥基苯甲酸(5.0 g)在甲苯(80

mL)-甲醇(20 mL)中的混合物中逐滴添加 0.6 M(重氮甲基)三甲基矽烷 (38 mL)。於同溫將反應混合物攪拌 2 小時。用乙酸(0.35 mL)酸化反應混合物，並於減壓下濃縮，經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(4.83 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (3 H, s), 7.02 (1 H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 10.82 (1 H, s).

【0459】 B) 2-羥基-4-乙烯基苯甲酸甲酯

於 90°C ，氬氛圍下，將 4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯(3.0 g)、三丁基乙烯基錫(6.18 g)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(0.46 g)、氯化鋰(4.07 g)及 DMF(50 mL)的混合物攪拌 2 小時。於反應混合物中添加氟化鉀水溶液，並通過矽藻土濾除沉澱的不溶物質。用乙酸乙酯稀釋濾液，並用水及飽和鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物。不需進一步的純化而將此產物使用於下一個步驟。

【0460】 C) 4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯

於 2-羥基-4-乙烯基苯甲酸甲酯(2.31 g)及乙醇(25.0 mL)的混合物中添加 10%鈀碳(1.38 g)，並於室溫，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。濾除不溶物質，於減壓下濃縮濾液，並經由 NH 矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而得到標題化合物(1.43 g)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.1

【0461】 D) 5-溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯

於冰冷卻下，在 4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯(1.43 g)及乙酸(15.0 mL)的混合物中添加溴(1.40 g)，並於室溫，氬氛圍下，將混合物攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水，經由過濾而收集所得產物，並於減壓下乾燥所得固體而得到與 3,5-二溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯成 2:1 混合物的標題化合物(2.21 g)。不需進一步的純化而將此產物使用於下一個步驟。

【0462】 E) 4-乙基-2-羥基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯

於 100°C，氬氛圍下，將 5-溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯與 3,5-二溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯的混合物(1.00 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(1.47 g)、乙酸鉀(1.14 g)、二氯雙(三苯基膦)鈣(II)(0.14 g)及甲苯(20.0 mL)的混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.82 g)。不需進一步的純化而將此產物使用於下一個步驟。

MS: $[M+H]^+$ 307.2

【0463】 F) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯

於室溫，氬氛圍下，在 4-乙基-2-羥基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.54 g)、1-(4-(氯甲基)苯基)-1H-吡啶(0.41 g)、2M 碳酸鈉水溶液

(1.76 mL)及 DME(20 mL)的混合物中添加四(三苯基磷)鈾(0)(0.10 g)，並將混合物在 90℃ 攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.45 g)。
MS: $[M+H]^+$ 337.0

【0464】 G) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-4-乙基-2-羥基苯甲酸

於 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯(0.45 g)在甲醇(3 mL)-THF(3 mL)中的混合物中添加 8M 氫氧化鈉水溶液(1.67 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於冰冷卻下，在反應混合物中添加 6M 鹽酸(pH 4)，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下蒸發溶劑而得到標題化合物(0.42 g)。

MS: $[M+H]^+$ 323.0

【0465】 H) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-4-乙基-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)苯甲醯胺

於 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-4-乙基-2-羥基苯甲酸(0.42 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.17 g)、WSC 鹽酸鹽(0.33 g)、HOBt 一水合物(0.33 g)及 DMSO(5 mL)的混合物中添加三乙胺(0.19 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標

題化合物(0.44 g)。

MS: $[M+H]^+$ 422.1

【0466】 I) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-4-乙基-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)苯甲醯胺(0.10 g)、聚甲醛(0.02 g)及 DME(10 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.01 g)，並將混合物在 60°C 攪拌過周末。於冰冷卻下，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.35-1.62 (1H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 2.61 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.32-3.39 (1H, m), 3.39-3.52 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.76-3.99 (3H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 5.05 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.20-5.40 (2H, m), 6.49-6.54 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.72-7.82 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0467】 實施例 108

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇

型-戊五醇

於室溫，氬氛圍下，在 8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.10 g)、3-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶鹽酸鹽(0.07 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.25 mL)及 DME(3 mL)的混合物中添加四(三苯基磷)鈰(0) (0.01 g)，並將混合物在 90°C 攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.58 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.18 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz), 3.76-3.85 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87-3.98 (2H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.27-5.48 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.64-7.75 (3H, m).

【0468】 實施例 109

1,5-脫水-2-(8-氯-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

於室溫，氬氛圍下，在 8-氯-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮(0.08 g)、5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(0.04 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.19 mL)及

DME(3 mL)的混合物中添加四(三苯基磷)鈰(0)(0.01 g)，並將混合物在 90°C 攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並在減壓下蒸發溶劑。經由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.63 (1H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.32-3.39 (1H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.85-3.96 (2H, m), 3.99 (2H, s), 5.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.29-5.51 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.51 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0469】 實施例 110

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇(0.15 g)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(0.09 g)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵氯化鈰(II)(0.01 g)及 DME(3 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.37 mL)，並於 80°C，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.05 g)。此外，得

到第二結晶的標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.60 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.32-3.39 (1H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J = 10.8, 4.3 Hz), 3.76-4.00 (3H, m), 4.02 (2H, s), 5.05 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.20-5.37 (2H, m), 5.41 (1H, dd, J = 10.8, 1.7 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 17.4, 1.7 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 17.6, 10.8 Hz), 7.35-7.52 (3H, m), 8.38 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【0470】 實施例 111

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-((三甲基矽基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇(0.15 g)、乙炔基三甲基矽烷(0.05 g)、碘化銅(0.01 g)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.02 g)及 THF(3 mL)的混合物中添加三乙胺(0.38 g)，並將混合物在同溫攪拌過周末。於減壓下濃縮反應混合物，並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.09 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.22-0.29 (9H, m), 1.59-1.84 (2H, m), 2.06-2.12 (4H, m), 2.15 (4H, s), 3.48 (1H, td, J = 11.7, 2.4 Hz), 3.62-3.75 (1H, m), 3.93-4.05 (5H, m), 5.19-5.29 (2H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 1.3

Hz).

【0471】 實施例 112

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-((三甲基矽基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇(0.08 g)、甲醇(3.0 mL)及 THF(3.0 mL)的混合物中添加碳酸鉀(0.07 g)，並將混合物在同溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。經無水硫酸鎂乾燥有機層，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.61 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m); 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s); 3.31-3.39 (1H, m), 3.45 (1H, s), 3.65-3.74 (1H, m, $J = 4.3$ Hz), 3.76-4.01 (3H, m), 4.06 (2H, s), 4.26 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.19-5.45 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.37-8.44 (1H, m).

【0472】 實施例 113

1,5-脫水-2,3-二去氧-3-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-4-甲基苯甲醯胺

於 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-4-甲基苯甲酸 (0.50 g)、(3R,4S)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇鹽酸鹽 (0.25 g)、WSC 鹽酸鹽 (0.35 g)、HOBt 一水合物 (0.26 g) 及 DMF (3 mL) 的混合物中添加三乙胺 (0.43 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯-異丙醇 (4 : 1) 萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物 (0.29 g)。

MS: $[M+H]^+$ 426.1

【0473】 B) 1,5-脫水-2,3-二去氧-3-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在密封試管中，於 5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-3-氟-2-羥基-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-4-甲基苯甲醯胺 (0.15 g)、三(亞甲基氧) (0.10 g) 及 DME (5 mL) 的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物 (0.04 g)，並將混合物在 90°C 攪拌過夜。於冰冷卻下，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物 (0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57-1.74 (1H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.19 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.92-3.08 (1H, m), 3.32-3.37

(1H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.77-3.92 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.28-5.49 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 2.5, 1.9$ Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.73-7.81 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0474】 實施例 114

1,5-脫水-2,3-二去氧-3-(7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 5-溴-2-羥基-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-4-甲基苯甲醯胺

於 5-溴-2-羥基-4-甲基苯甲酸(0.40 g)、(3R,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇鹽酸鹽(0.28 g)、WSC 鹽酸鹽(0.40 g)、HOBt 一水合物(0.29 g)及 DMF(3 mL)的混合物中添加三乙胺(0.35 g)，並將混合物在室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.27 g)。

MS: $[M+H]^+$ 329.9, 331.9

【0475】 B) 6-溴-3-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮

於室溫，在密封試管中，於 5-溴-2-羥基-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-4-甲基苯甲醯胺(0.27 g)、三(亞甲基氧)(0.07 g)及 DME(3 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一

水合物(0.03 g)，並將混合物在 90℃ 攪拌過夜。於冰冷卻下，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.20 g)。

MS: $[M+H]^+$ 342.0, 344.0

【0476】 C) 3-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮

於室溫，在 6-溴-3-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-7-甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔吡-4(3H)-酮(0.20 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.22 g)、乙酸鉀(0.11 g)及甲苯(10 mL)的混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(0.02 g)，並於 90℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。於室溫，在反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.22 g)。

MS: $[M+H]^+$ 390.1

【0477】 D) 1,5-脫水-2,3-二去氧-3-(7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔吡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 3-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-

苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.11 g)、1-(4-(氯甲基)苯基)-1H-吡啶 (0.06 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.27 mL)及 DME(3 mL)的混合物中添加四(三苯基膦)鈀(0)(0.02 g)，並於 90℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物並用乙酸乙酯固化而得到標題化合物(0.06 g)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51-1.70 (1H, m), 1.75-2.06 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.00 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.32-3.40 (1H, m), 3.66 (1H, tt, J = 10.1, 5.0 Hz), 3.78-3.90 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.04-4.23 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.18-5.42 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.90 (1H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.70-7.72 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 1.9 Hz).

【0478】 實施例 115

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔喃-3-基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.11 g)、5-(氯甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.05 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.27 mL)及 DME(2.73 mL)的混合物中添加四(三苯基膦)鈀(0)(0.02 g)，並於 90℃，氬氛圍下，將混合物攪拌過夜。經無水硫酸鈉乾燥反應混合物，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化

殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.06 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.61 (1H, m), 1.92 (1H, dd, J = 14.6, 2.7 Hz), 2.19 (3H, d, J = 2.5 Hz), 3.32-3.50 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J = 10.8, 4.3 Hz), 3.76-3.99 (3H, m), 4.06 (2H, s), 5.09 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.40 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.32 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.58 (1H, d, J = 7.2 Hz).

【0479】 實施例 116

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((2-甲基-2H-吡啶-5-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7,8-二甲基-2H-苯并[e][1,3]嘔啉-4(3H)-酮(0.56 g)、雙聯頻那醇硼酸酯(0.60 g)、乙酸鉀(0.46 g)及甲苯(11 mL)的混合物中添加反-二氯雙(三苯基膦)鈰(II)(0.06 g)，並於 110℃，氬氛圍下，將混合物攪拌 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，並用乙酸乙酯稀釋混合物，用水及飽和鹽水洗滌，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.45 g)。

MS: $[M+H]^+$ 404.2

【0480】 B) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((2-甲基-2H-吡啶-5-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并吡啶-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

於 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-1,3-苯并吡啶-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇 (0.10 g)、5-(氯甲基)-2-甲基-2H-吡啶 (0.05 g)、2M 碳酸鈉水溶液 (0.24 mL) 及 DME (2.36 mL) 的混合物中添加四(三苯基膦)鈾(0) (0.01 g)，並於 90°C，氮氛圍下，將混合物攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，用乙酸乙酯稀釋混合物，用水及飽和鹽水洗滌，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物並用乙醇再結晶而得到標題化合物 (0.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.58 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.34 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.40-3.51 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 11.0, 4.7$ Hz), 3.77-3.99 (3H, m), 4.01-4.07 (2H, m), 4.12 (3H, s), 5.02-5.08 (1H, m), 5.22-5.28 (1H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 8.17-8.23 (1H, m).

【0481】 實施例 117

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((2-甲基-2H-吡啶-6-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并吡啶-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊

五 醇

於 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇(0.08 g)、6-(氯甲基)-2-甲基-2H-吡啶(0.04 g)、2M 碳酸鈉水溶液(0.19 mL)及 DME(1.93 mL)的混合物中添加四(三苯基膦)鈦(0)(0.01 g)，並於 90℃，氮氛圍下，將混合物攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，用水及飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物並用乙醇固化而得到標題化合物(0.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.59 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.32-3.53 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 3.76-3.97 (3H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 4.11 (3H, s), 5.05 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.22-5.29 (1H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.55-7.62 (1H, m), 8.24 (1H, s).

【0482】 實施例 118

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙基-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇

A) 5-溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸

於 70℃，將 5-溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸甲酯(4.39 g)、4M 氫氧化鈉水溶液(33.9 mL)、THF(33.9 mL)及甲醇(33.9 mL)的混合物攪拌 1 小時。冷卻後，在減壓下蒸發溶劑，於殘

留物中添加 6M 鹽酸，並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和鹽水洗滌萃取液，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑而得到標題化合物(3.91 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, s), 7.87 (1H, s).

【0483】 B) 5-溴-4-乙基-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)苯甲醯胺

於 5-溴-4-乙基-2-羥基苯甲酸(3.91 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇(1.96 g)、HOBt 一水合物(2.93 g)、三乙胺(3.34 ml)及 DMF(53.2 ml)的混合物中添加 WSC 鹽酸鹽(3.67 g)，並將混合物在室溫攪拌 15 小時。添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌萃取液，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(2.07 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40-1.58 (1H, m), 1.63-1.96 (1H, m), 2.64 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.04-3.18 (1H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.58-3.87 (4H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.89 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 12.52 (1H, s).

【0484】 C) 6-溴-7-乙基-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-4(3H)-酮

於室溫，將 5-溴-4-乙基-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)苯甲醯胺(2.07 g)、1,3,5-三氧雜環己烷(1.63 g)、對甲苯磺酸一水合物(0.69 g)及 DME(30.1 mL)的混合物

加入密封試管中，並於 90℃ 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.46 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.39-1.60 (1H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 2.71 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.34-3.52 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 3.75-4.04 (3H, m), 5.08 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, s), 7.87 (1H, s).

【0485】 D) 7-乙基-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於 90℃，氮氛圍下，將 6-溴-7-乙基-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮 (0.35 g)、雙聯頻那醇硼酸酯 (0.37 g)、二氯雙(三苯基磷)鈰(II) (0.03 g)、乙酸鉀 (0.19 g) 及甲苯 (9.8 mL) 的混合物加熱 15 小時。冷卻反應混合物，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌萃取液，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物 (0.33 g)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.2

【0486】 E) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙基-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-

基)-L-蘇型-戊五醇

於 90℃，氮氛圍下，將 7-乙基-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.33 g)、5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(0.19 g)、四(三苯基膦)鈰(0)(0.05 g)、碳酸鈉(2M 水溶液，0.82 mL)及 DME(8.2 mL)的混合物加熱 15 小時。冷卻反應混合物，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌萃取液，經無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)及 NH 矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.16 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.36-1.61 (1H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 2.62 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.30-3.51 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 3.75-4.03 (8H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.28(1H, d, J = 8.7Hz), 5.32(1H, d, J = 8.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.48 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0487】 實施例 119

1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-乙基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇

於室溫，在 6-溴-7-乙基-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮(0.35 g)、雙(三-(第三丁基膦))鈰(0)(0.03 g)及 THF(6.55 mL)的混合物中添加(6-氯-3-吡啶基)甲基氯化鋅的 0.5M THF 溶液(2.75 mL)，並

於 80°C，氮氛圍下，將混合物攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將水加至反應混合物中，並通過矽藻土而過濾混合物，用乙酸乙酯萃取濾液。用飽和鹽水洗滌萃取液，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.24 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40-1.58 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.32-3.50 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J = 11.0, 4.3 Hz), 3.76-4.08 (5H, m), 5.05 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.90 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0488】 實施例 120

7-乙基-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘓喃-3-基)-6-((6-乙基嘓啶-3-基)甲基)-2H-苯并[e][1,3]嘓咩-4(3H)-酮

於室溫，在 1,5-脫水-2-(6-((6-氯嘓啶-3-基)甲基)-7-乙基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘓咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇(0.23 g)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(0.13 g)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵氯化鈹(II)(0.02 g)及 DME(5.71 mL)的混合物中添加 2M 碳酸鈉水溶液(0.57 mL)，並於 80°C，氮氛圍下，將混合物攪拌 15 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌萃取液，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己

烷)純化殘留物並用乙酸乙酯-己烷再結晶而得到標題化合物(0.12 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38-1.59 (1H, m), 1.78-1.96 (1H, m), 2.61 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.26-3.50 (2H, m), 3.61-4.10 (6H, m), 5.05 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 1.6, 10.9$ Hz), 6.17 (1H, dd, $J = 17.5, 1.6$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.40-7.55 (3H, m), 8.39 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

【0489】 實施例 121

1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙烯基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇
A) 5-溴-2-羥基-4-乙烯基苯甲酸

於室溫，在 4-乙烯基-2-羥基苯甲酸(1.0 g)及乙酸(5 mL)的混合物中添加溴(0.97 g)，將混合物攪拌過夜。於反應混合物中添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。用己烷-二異丙醚洗滌而得到標題化合物(0.69 g)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.8, 242.8

【0490】 B) 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-4-乙烯基苯甲醯胺

於 5-溴-2-羥基-4-乙烯基苯甲酸(0.69 g)、(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.37 g)、WSC 鹽酸鹽(0.65 g)、HOBt

一水合物(0.48 g)及 DMF(8 mL)的混合物中添加三乙胺(0.58 g)，並將混合物在室溫攪拌過夜。於反應混合物中添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.12 g)。

MS: $[M+H]^+$ 341.9, 343.9

【0491】 C) 6-溴-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-7-乙烯基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

於室溫，在密封試管中，於 5-溴-2-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-4-乙烯基苯甲醯胺(0.11 g)、三(亞甲基氧)(0.09 g)及 DME(3 mL)的混合物中添加對甲苯磺酸一水合物(0.04 g)，並將混合物在 90℃ 攪拌過夜。於冰冷卻下，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.06 g)。

MS: $[M+H]^+$ 354.1, 356.2

【0492】 D) 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-7-乙烯基-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-4(3H)-酮

用如實施例 103，C)中的相同方式合成標題化合物。

MS: $[M+H]^+$ 402.1

【0493】 E) 1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙烯基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-

基)-L-蘇型-戊五醇

用如實施例 103，D)中的相同方式合成標題化合物。

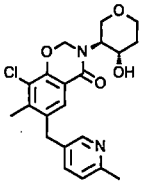
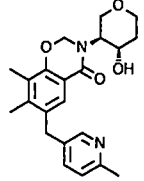
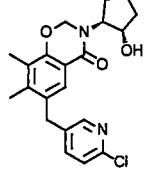
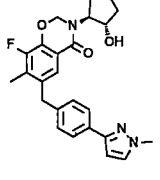
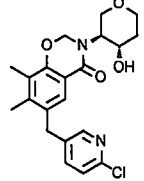
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.60 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 3.33 (1H, brs), 3.43 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.62-3.73 (1H, m), 3.76-4.00 (5H, m), 5.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.20-5.40 (3H, m), 5.66 (1H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 2.5, 1.9$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.67-7.75 (4H, m), 8.41 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0494】 經由上述實施例中所示的方法製造表 1 中實施例 1 至 29、50、89 至 121 的化合物，及經由上述製造方法及實施例中所示的方法或與其類似的方法而製造表 1 中實施例 30 至 49、51 至 82、84 至 88 及 122 至 142 的化合物。表 1 顯示實施例的化合物。在表中，MS 意指測量值。

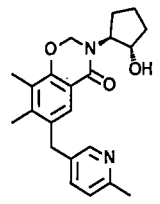
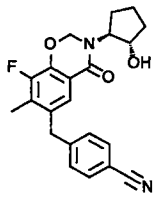
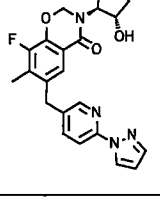
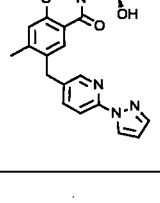
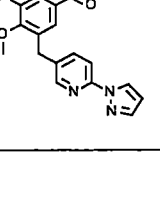
【0495】 [表 1-1]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
1	8-氟-3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-呷喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并呷啉-4-酮 別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并呷啉-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			438.1
2	8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并呷啉-4-酮			401.1
3	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]呷啉-3(4H)-基)-蘇型-戊五醇 (光學異構物)		HCl	405.1
4	1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]呷啉-3(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇			425.1
5	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并呷啉-4-酮			422.2

【0496】 [表 1-2]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
6	1,5-脫水-2-(8-氯-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇			403.1
7	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇(光學異構物)		HCl	383.2
8	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			387.1
9	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			436.2
10	1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇			403.1

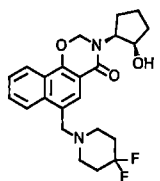
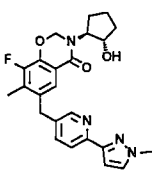
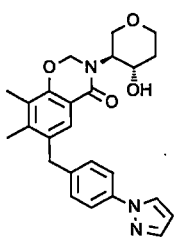
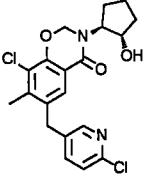
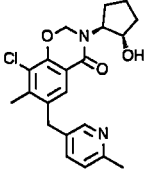
【0497】 [表 1-3]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
11	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			367.2
12	4-((8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-1,3-苯并嘔咩-6-基)甲基)苯甲腈			381.1
13	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			423.0
14	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			405.0
15	8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			439.1

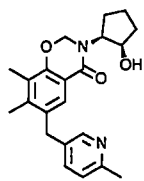
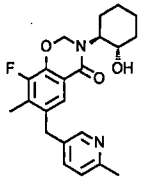
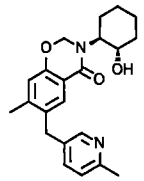
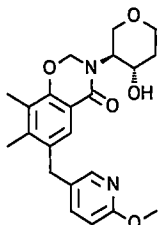
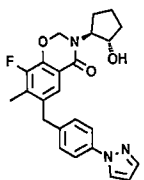
【0498】 [表 1-4]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
16	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8- 氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)- 7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯 并嘔咩-4-酮			391.1
17	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6- (4-甲氧基苯甲基)-7,8-二甲 基-4-側氧基-2H-1,3-苯并 嘔咩-3-(4H)-基)-蘇型-戊五 醇(光學異構物)			398.2
18	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊 基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-7-甲基-2,3-二氫-4H- 1,3-苯并嘔咩-4-酮			387.1
19	1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3- 基)甲基)-8-氟-7-甲基-4-側 氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3- (4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型- 戊五醇			407.0
20	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊 基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶 -3-基)甲基)-2,3-二氫-4H- 1,3-苯并嘔咩-4-酮			371.2

【0499】 [表 1-5]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
21	6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			417.1
22	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			437.1
23	3-[(3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基]-7,8-二甲基-6-[4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基]-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			434.1
24	8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			407.0
25	8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			387.1

【0500】 [表 1-6]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
26	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮		HCl	367.1
27	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮			385.1
28	3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮 (光學異構物)		HCl	367.2
29	3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-呋喃-3-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮 別名：1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并噁吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			399.2
30	8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮			422.1

【0501】 [表 1-7]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
31	1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并噁吡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-蘇型-戊五醇			403.1
32	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并噁吡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			387.2
33	3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮			367.2
34	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮			373.0
35	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吡-4-酮			404.1

【0502】 [表 1-8]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
36	3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			419.2
37	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			449.1
38	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-3(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇		HCl	419.1
39	8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-6-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			439.1
40	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮		HCl	389.1

【0503】 [表 1-9]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
41	3-(反-2-羥基環己基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			469.2
42	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(4-側氧基-6-((6-乙烯基吡啶-3-基)甲基)-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-3(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			417.1
43	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			408.9
44	4-((3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7,8-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-1,3-苯并嘔啡-6-基)甲基)苯甲腈			377.2
45	8-氯-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮		HCl	453.1

【0504】 [表 1-10]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
46	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-3(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			421.1
47	6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			371.1
48	8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-6-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			439.1
49	3-(反-2-羥基環己基)-7,8-二甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			447.2
50	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			420.1

【0505】 [表 1-11]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
51	8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮			439.1
52	3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮			418.2
53	3-(反-2-羥基環己基)-7,8-二甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮			432.2
54	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮			405.1
55	8-氟-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔吩-4-酮 (光學異構物)			439.1

【0506】 [表 1-12]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
56	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-2-羥基環己基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			423.1
57	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-(硫代嗎啶-4-基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			399.1
58	6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			389.1
59	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-(4-甲氧基苯基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇			398.2
60	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-((1-氧化硫代嗎啶-4-基)甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			415.1

【0507】 [表 1-13]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
61	7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁唑-4-酮			419.2
62	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁唑-4-酮			387.1
63	3-(反-2-羥基環己基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁唑-4-酮			419.2
64	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁唑-4-酮		HCl	353.1
65	3-(反-2-羥基環己基)-8-甲基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁唑-4-酮			418.2

【0508】 [表 1-14]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
66	3-(反-2-羥基環己基)-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘓吩-4-酮			418.1
67	4-((3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-1,3-苯并嘓吩-6-基)甲基)苯甲腈			363.2
68	6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘓吩-4-酮		HCl	389.2
69	6-((3,3-二氟吡咯啉-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘓吩-4-酮			403.2
70	1-((3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-側氧基-3,4-二氫-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘓吩-6-基)甲基)哌啶-4-甲腈			406.2

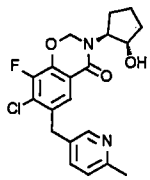
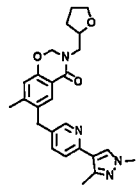
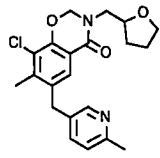
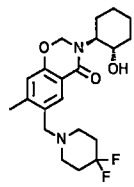
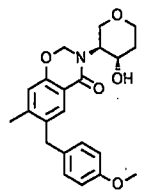
【0509】 [表 1-15]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
71	7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮			420.2
72	6-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]噁吩-4-酮			417.1
73	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-(4-甲氧基苯甲基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮			368.1
74	8-氟-7-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁吩-4-酮		HCl	453.1
75	1-((3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-側氧基-3,4-二氫-2H-萘并[2,1-e][1,3]噁吩-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲腈(非鏡像異構物)			392.2

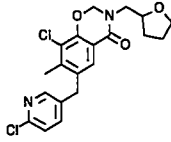
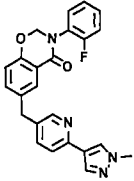
【0510】 [表 1-16]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
76	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			408.9
77	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-(嗎啉-4-基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			383.2
78	8-氟-7-甲基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			422.1
79	6-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			399.2
80	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			325.1

【0511】 [表 1-17]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
81	7-氯-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁啉-4-酮			391.1
82	6-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁啉-4-酮			433.1
84	8-氯-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁啉-4-酮			387.1
85	6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噁啉-4-酮		HCl	395.3
86	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并噁啉-3-(4H)-基)-蘇型-戊五醇			384.1

【0512】 [表 1-18]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
87	8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噻吩-4-酮		HCl	407.0
88	3-(2-氟苯基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并噻吩-4-酮			415.2

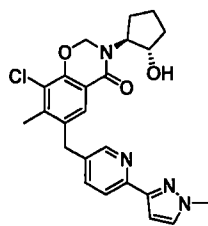
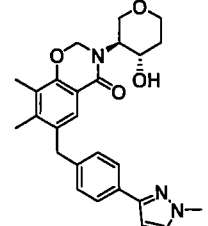
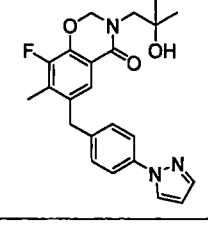
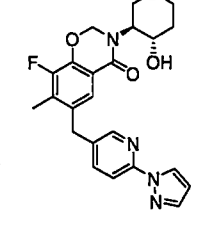
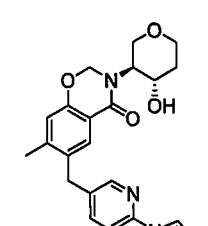
【0513】 [表 1-19]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
89	8-氟-6-((2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮			452.1
90	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮			448.2
91	6-((6-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮			451.2
92	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮			451.2
93	6-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮			451.1

【0514】 [表 1-20]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
94	3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (光學異構物：較短滯留時間)			419.2
95	3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (光學異構物：較長滯留時間)			419.2
96	8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (光學異構物：較短滯留時間)			439.2
97	8-氯-3-(反-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮 (光學異構物：較長滯留時間)			439.2
98	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			435.2

【0515】 [表 1-21]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
99	8-氯-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			453.2
100	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			448.2
101	8-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			410.2
102	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			439.2
103	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-4-側氧基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			421.2

【0516】 [表 1-22]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
104	3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H- 嘓喃-3-基)-7-甲基-6-(4-(1- 甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲基)- 2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘓啡 -4-酮 別名：1,5-脫水-2,4-二去氧 -2-(7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H- 吡唑-3-基)苯甲基)-4-側氧基 -2H-1,3-苯并嘓啡-3-(4H)-基) -L-蘇型-戊五醇			434.2
105	8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊 基)-7-甲基-6-(4-(6-甲基嘓啡 -4-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H- 1,3-苯并嘓啡-4-酮		HCl	448.2
106	1,5-脫水-2-(8-氯-7-甲基-4- 側氧基-6-((6-(1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯 并嘓啡-3-(4H)-基)-2,4-二去 氧-L-蘇型-戊五醇			455.2
107	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙 基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡唑 -1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并 嘓啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊 五醇			434.2
108	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟 -7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡 唑-3-基)苯甲基)-4-側氧基 -2H-1,3-苯并嘓啡-3-(4H)-基) -L-蘇型-戊五醇			452.2

【0517】 [表 1-23]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
109	1,5-脫水-2-(8-氯-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇			419.1
110	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-乙烯基吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			395.2
111	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-((6-((三甲基矽基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			464.6
112	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-7,8-二甲基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			392.5
113	1,5-脫水-2,3-二去氧-3-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			438.1

【0518】 [表 1-24]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
114	1,5-脫水-2,3-二去氧-3-(7-甲基-4-側氧基-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘓吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			420.2
115	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(8-氟-7-甲基-4-側氧基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)-2H-1,3-苯并嘓吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			412.2
116	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((2-甲基-2H-吡啶-5-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘓吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			422.1
117	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((2-甲基-2H-吡啶-6-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘓吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			422.4
118	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-乙基-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘓吩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			399.2

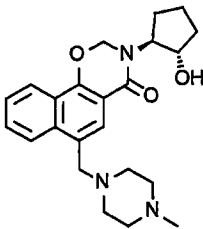
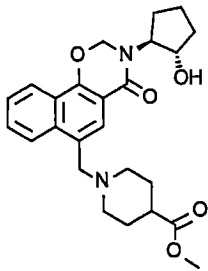
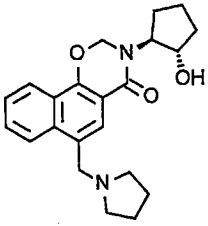
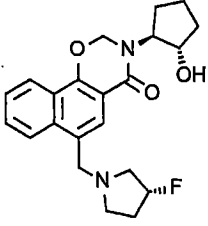
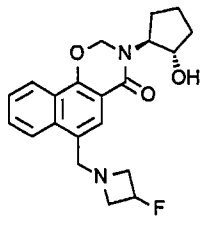
【0519】 [表 1-25]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
119	1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-乙基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇			403.1
120	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-7-乙基-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			395.2
121	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(4-側氧基-6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-7-乙基-2H-1,3-苯并嘔咩-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			432.2

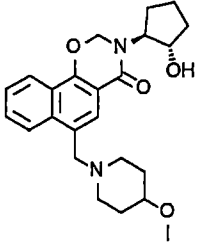
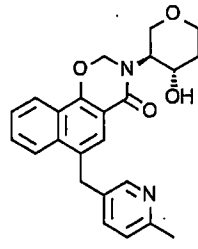
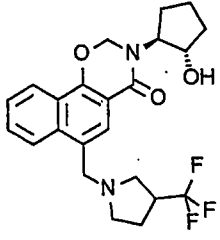
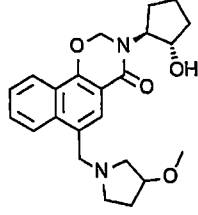
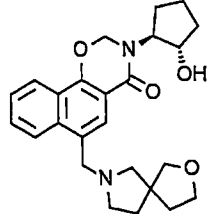
【0520】 [表 1-26]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
122	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			373.1
123	6-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-7-甲基-3-(四氫呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			363.2
124	8-氟-3-(2-羥基環戊基)-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮			408.1
125	1,5-脫水-2-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-3(4H)-基)-2,4-二去氧-L-蘇型-戊五醇			425.1
126	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-(哌啶-1-基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			381.2

【0521】 [表 1-27]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
127	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-2,3-二氫-4H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			396.2
128	1-((3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-4-側氧基-3,4-二氫-2H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-6-基)甲基)哌啶-4-羧酸甲酯			439.2
129	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6-(吡咯啉-1-基甲基)-2,3-二氫-4H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			367.4
130	6-(((3R)-3-氟吡咯啉-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			385.1
131	6-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-蔡并[2,1-e][1,3]嘔咩-4-酮			371.1

【0522】 [表 1-28]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
132	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6- ((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)- 2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e] [1,3]嘔啡-4-酮			411.2
133	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(6- ((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4- 側氧基-2H-萘并[2,1-e][1,3] 嘔啡-3(4H)-基)-L-蘇型-戊五 醇		HCl	405.1
134	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6- ((3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基) 甲基)-2,3-二氫-4H-萘并 [2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			435.1
135	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6- ((3-甲氧基吡咯啶-1-基)甲 基)-2,3-二氫-4H-萘并[2,1-e] [1,3]嘔啡-4-酮			397.2
136	3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-6- (2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬-7- 基甲基)-2,3-二氫-4H-萘并 [2,1-e][1,3]嘔啡-4-酮			423.2

【0523】 [表 1-29]

實施例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
137	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			383.2
138	7-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			411.0
139	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-側氧基-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			369.2
140	6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環己基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啡-4-酮			387.1
141	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7-甲基-4-側氧基-6-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			421.2
142	1,5-脫水-2,4-二去氧-2-(7,8-二甲基-4-側氧基-6-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-2H-1,3-苯并嘔啡-3-(4H)-基)-L-蘇型-戊五醇			435.2

【0524】 調配例 1

(1) 實施例 1 中得到的化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) 玉米澱粉	35.0 g
(4) 明膠	3.0 g
(5) 硬脂酸鎂	2.0 g

在同時使用 10 wt%明膠水溶液(30 mL)(明膠 3.0 g)之下將通過 1 mm 篩孔的實施例 1 中得到的化合物(10.0 g)、乳糖(60.0 g)及玉米澱粉(35.0 g)的混合物製粒並於 40°C 將顆粒乾燥且再過篩。將所得顆粒與硬脂酸鎂(2.0 g)混合並壓縮混合物。所得芯片用蔗糖、二氧化鈦、滑石及阿拉伯膠的水性懸浮液進行糖衣塗布。將包衣錠上蜂蠟打光而得到 1000 片包衣錠。

【0525】 調配例 2

(1) 實施例 1 中得到的化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) 玉米澱粉	50.0 g
(4) 可溶澱粉	7.0 g
(5) 硬脂酸鎂	3.0 g

使用可溶澱粉水溶液(70 mL)(可溶澱粉 7.0 g)將實施例 1 中得到的化合物(10.0 g)及硬脂酸鎂(3.0 g)製粒，將所得顆粒乾燥，並與乳糖(70.0 g)及玉米澱粉(50.0 g)混合。壓縮混合物而得到 1000 片錠片。

【0526】 實驗例 1

測量 M1 受體正向異位性調變劑(MIPAM)活性

在 EC20 濃度(最終濃度 0.8 至 1.0 nM)之乙醯膽鹼存在下，受試化合物之活性測定為 PAM 活性，EC20 濃度提供相當於約最大活性之 20%的作用。方法如下。將穩定表現人類 M1 受體(hCHRM1)的 CHO-K1 細胞以 5,000 細胞/孔鋪於 384-孔黑色透明底的盤上(BD Falcon)，並在 37°C、5% CO₂ 的培養箱中培養 1 天。去除細胞盤中的培養基，並以 30 μ L/孔添加染料溶液(經由將最終濃度為 1x 濃度的 Recording 培養基(DOJINDO LABORATORIES)、最終濃度為 2.5 μ g/mL 的 Fluo-4 AM(DOJINDO LABORATORIES)、最終濃度為 0.08%的 Pluronic F127(DOJINDO LABORATORIES)及最終濃度為 1.25 mM 的丙磺舒(DOJINDO LABORATORIES)加到檢測緩衝液(HBSS (Invitrogen)、20mM HEPES (Invitrogen)、0.1% BSA(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))中而製備)。將細胞留置在 37°C、5% CO₂ 培養箱中 30 分鐘，並再留置在室溫 30 分鐘。以 10 μ L/孔添加含有 3.2 至 4.0 nM 乙醯膽鹼且經檢測緩衝液稀釋而製備的受試化合物，每秒經 FLIPRtetra (Molecular Devices)測量 1 分鐘而測定螢光。以添加乙醯膽鹼(最終濃度 1 μ M)的螢光改變量為 100%及添加 DMSO 取代受試化合物的螢光改變量為 0%的定義，計算受試化合物的活性(%), 並計算受試化合物之濃度依賴曲線的轉折點作為 IP 值。表 2 顯示其結果。

【0527】 [表 2-1]

實施例編號	IP 值 (nM)	於 10 μ M 的活性 (%)
1	1.8	96
2	2.5	106
3	2.5	103
4	3.2	109
5	8.5	104
6	7.0	102
7	7.9	108
8	9.6	105
9	4.6	98
10	9.1	109
11	8.5	95
12	15	89
13	6.0	88
14	15	106
15	19	92
16	20	102
17	27	112
18	37	107
19	45	105
20	24	85
21	16	95
22	0.69	105
23	2.0	114
24	3.1	94
25	4.2	101
26	5.4	119
27	6.0	105
28	20	108
29	14	106

【0528】 [表 2-2]

實施例編號	IP 值 (nM)	於 10 μ M 的活性 (%)
30	8.6	102
31	17	99
32	37	108
33	39	104
34	53	96
35	5.8	109
36	12	108
37	1.2	109
38	1.5	99
39	1.5	88
40	1.6	98
41	1.8	104
42	2.0	124
43	2.4	93
44	3.9	99
45	4.8	92
46	4.9	109
47	5.3	110
48	7.4	106
49	8.0	108
50	8.6	120
51	9.7	101
52	11	101
53	11	96
54	11	116
55	14	98
56	16	109
57	16	106
58	16	94

【0529】 [表 2-3]

實施例編號	IP 值 (nM)	於 10 μ M 的活性 (%)
59	21	99
60	22	105
61	23	92
62	27	91
63	32	99
64	34	99
65	35	99
66	44	93
67	46	98
68	48	90
69	51	93
70	52	104
71	53	105
72	57	100
73	59	97
74	59	104
75	60	102
76	63	93
77	63	104
78	75	104
79	78	97
80	81	97
81	86	110
82	90	93
84	96	93
85	110	104
86	100	99
87	160	93
88	230	115

【0530】 [表 2-4]

實施例編號	IP 值 (nM)	於 10 μ M 的活性 (%)
125	3.8	89
133	3.6	91
137	14	104

【0531】 實驗例 2

測量 M1 受體正向異位性調變劑(MIPAM)活性

在 EC20 濃度(最終濃度 0.8 至 1.0 nM)之乙醯膽鹼存在下，測定受試化合物之活性為 PAM 活性，EC20 濃度提供相當於約最大活性之 20%的作用。方法如下。將穩定表現人類 M1 受體(hCHRM1)的 CHO-K1 細胞以 5,000 細胞/孔鋪於 384-孔黑色透明底的盤上(BD Falcon)，並在 37℃、5% CO₂ 的培養箱中培養 1 天。去除細胞盤中的培養基，並以 30 μ L/孔添加染料溶液(經由將最終濃度為 1x 濃度的 Recording 培養基(DOJINDO LABORATORIES)、最終濃度為 2.5 μ g/mL 的 Fluo-4 AM(DOJINDO LABORATORIES)、最終濃度為 0.08%的 Pluronic F127(DOJINDO LABORATORIES)及最終濃度為 1.25 mM 的丙磺舒(DOJINDO LABORATORIES)加到檢測緩衝液(HBSS (Invitrogen)、20 mM HEPES (Invitrogen)、0.1% BSA(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))中而製備)。將細胞留置在 37℃、5% CO₂ 培養箱中 30 分鐘，並再留置在室溫 30 分鐘。以 10 μ L/孔添加含有 3.2 至 4.0 nM 乙醯膽鹼且經由檢測緩衝液稀釋而製備的受試化合物，每秒經 FDSS/ μ cell (Hamamatsu Photonics K.K.)測量 1 分鐘而測定

螢光。以添加乙醯膽鹼(最終濃度 1 μ M)的螢光改變量為 100%及添加 DMSO 取代受試化合物的螢光改變量為 0%的定義，計算受試化合物的活性(%)，並計算受試化合物之濃度依賴曲線的轉折點作為 IP 值。表 3 顯示其結果。

【0532】 [表 3-1]

實施例編號	IP 值(nM)	於 10 μ M 的活性(%)
89	12	102
90	4.0	102
91	4.0	105
92	3.4	101
93	4.6	103
95	13	102
97	6.8	99
98	4.9	103
99	2.9	97
100	4.4	99
101	61	91
102	8.7	98
103	15	103
104	4.5	99
105	5.6	98
106	6.9	113
107	5.5	99
108	5.3	99
109	5.7	97
110	4.8	99
111	68	96
112	9.1	99

【0533】 [表 3-2]

實施例編號	IP 值 (nM)	於 10 μ M 的活性 (%)
116	7.0	96
118	47	116
140	10	101
142	38	99

【0534】 實驗例 3

測量肌醇-1-磷酸酯(IP1)

使用的動物為雄性 Long-Evans 大鼠。於至少馴化 1 星期後使用。將受試化合物懸浮於 0.5%(w/v)甲基纖維素水溶液中，並將懸浮液口服給藥大鼠。經過一段指定時間後，將溶於鹽水的氯化鋰皮下給藥大鼠。經過一段指定時間後，分離大鼠之雙側海馬迴，測量其濕重。用 HEPES (註冊商標)緩衝液均勻化分離的海馬迴，隨後離心。經由 IP-One HTRF 檢測試劑盒(Cisbio Bioassays)及 BCA 蛋白質檢測試劑盒(Thermo Scientific)分別測量上清液中的 IP1 及蛋白質濃度。以 IP1 濃度對蛋白質濃度之比表示 IP1 產量。以載劑給藥組為 100%的相對值顯示 IP1 產量的增加率。表 4 顯示其結果。

【0535】 [表 4]

受試化合物	於 10 mg/kg 的增加率(%)
實施例 13	102
實施例 24	26
實施例 28	36
實施例 104	86

【0536】 實驗例 4

新穎物體認知測驗

新穎物體認知測驗由稱為獲得及保持試驗的兩個試驗所組成。此測驗使用莨菪鹼-誘發的記憶缺陷模型，使用的動物為雄性 Long-Evans 大鼠。測驗前一天，讓大鼠在測試盒(40×40×50 cm)周圍自由活動 10 分鐘以馴化。測驗當天，於測試前讓大鼠在測試室內馴化 1 小時。於獲得試驗前一段指定時間以單一劑量將受試化合物口服給藥大鼠。於獲得試驗前 30 分鐘將莨菪鹼(0.1 mg/kg)皮下給藥大鼠而用於誘發學習及記憶缺陷。於獲得試驗，將兩相同物體(A1，A2)放置於測試盒中。將大鼠放入測試盒中 3 分鐘，測量探索各物體的持續時間。獲得試驗後 4 小時進行保留試驗。於保留試驗，將 1 個獲得試驗中使用的熟悉物體(A3)及 1 個與 A3 具有不同形態的新穎物體(B)放置於測試盒中。安置好物體後，將大鼠引入測試盒中並進行 3 分鐘的保持試驗。測量獲得試驗中及保持試驗中探索各物體的持續時間，並計算新穎物體的探索率。以(探索新穎物體的持

續時間)/ [(探索新穎物體的持續時間)+(探索熟悉物體的持續時間)] $\times 100(\%)$ 的平均值 $\pm$ 標準誤差表示新穎物體的探索率。結果示於以下。

新穎物體的探索率($\%$)

對照組： $62.3 \pm 2.6\%$

溶劑 - 莨菪鹼組： $46.9 \pm 4.2\%$

實施例 No.13 (1 mg/kg)-莨菪鹼組： $60.2 \pm 3.0\%$

對照組： $66.5 \pm 1.4\%$

溶劑 - 莨菪鹼組： $55.6 \pm 1.6\%$

實施例 No.24 (3 mg/kg)-莨菪鹼組： $63.5 \pm 2.4\%$

對照組： $62.4 \pm 3.2\%$

溶劑 - 莨菪鹼組： $48.4 \pm 2.0\%$

實施例 No.28 (10 mg/kg)-莨菪鹼組： $56.0 \pm 2.2\%$

對照組： $63.6 \pm 2.2\%$

溶劑 - 莨菪鹼組： $53.6 \pm 0.9\%$

實施例 No.104 (3 mg/kg)-莨菪鹼組： $61.6 \pm 2.2\%$

工業應用性

【0537】 本發明化合物可適用作為膽鹼性蕁毒 M1 受體正向異位性調變劑，或作為藥劑諸如阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症等之預防或治療劑。

本申請案係以在日本提交之專利申請案 No. 2015-

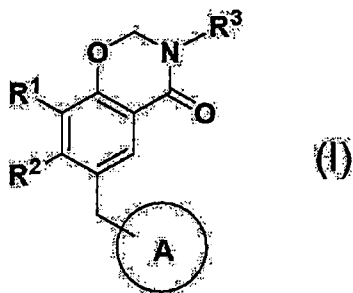
129043 及 2015-206797 為基礎，將其全部內容包含於本文中。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種下式表示的化合物或其鹽，

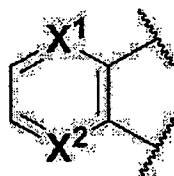


其中

R^1 及 R^2 各獨立為氫原子或取代基，或部分結構：



視需要為



其中 X^1 及 X^2 各獨立為 CH 或 N，

R^3 為氫原子、視需要經取代的 C_{1-6} 烷基或視需要經取代的環基，及

環 A 為視需要進一步經取代的環，惟不包括 6-[(2,4-二側氧基四氫噻唑-5-基)甲基]-3-[[[(4-三氟甲基)苯基)甲基]-1,3-苯并噁吩-4-酮。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R^3 為(1) 氫原子、(2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至

14-員非芳香雜環基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基、(3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基、(4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{6-14} 芳基或(5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中該環 A 為視需要進一步經取代的 6-員芳香環。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代的 6-員芳香環

(i) 鹵素原子、

(ii) 氰基、

(iii) C_{1-6} 烷基、

(iv) C_{2-6} 烯基、

(v) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基取代的 C_{2-6} 炔基、

(vi) C_{1-6} 烷氧基及

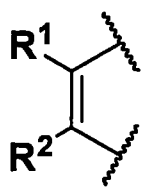
(vii) 視需要經選自鹵素原子及 C_{1-6} 烷基的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R^1 及 R^2 中至少一個為取代基。

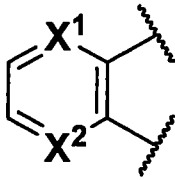
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R^1 為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{1-6} 烷氧基；或

部分結構：



為



其中 X¹ 及 X² 各為 CH；

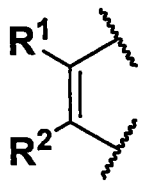
R³ 為氫原子、視需要經取代的 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代的 C₃₋₁₀ 環烷基、視需要經取代的 C₆₋₁₄ 芳基或視需要經取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經取代。

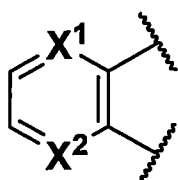
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為氫原子、鹵素原子、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷氧基；或

部分結構：



為



其中 X^1 及 X^2 各為 CH；

R^3 為

- (1) 氫原子、
- (2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
- (3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基、
- (4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{6-14} 芳基或
- (5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) 側氧基、
- (iv) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{1-6} 烷基、
- (v) C_{2-6} 烯基、
- (vi) 視需要經三- C_{1-6} 烷基矽基取代的 C_{2-6} 炔基、
- (vii) C_{1-6} 烷氧基、
- (viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基及
- (ix) 視需要經選自鹵素原子及 C_{1-6} 烷基的 1 至 3 個取代

基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

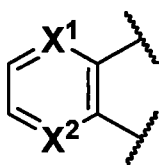
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R^1 為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{1-6} 烷氧基；或

部分結構：



為



其中 X^1 及 X^2 各為 CH；

R^3 為

- (1) 氫原子、
- (2) 視需要經 1 至 3 個選自羥基及 3-至 14-員非芳香雜環基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
- (3) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基、
- (4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_{6-14} 芳基或
- (5) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

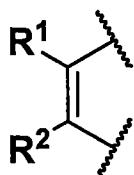
環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代的 6-員芳香環

- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) C₁₋₆ 烷基、
- (iv) C₂₋₆ 烯基、
- (v) 視需要經三-C₁₋₆ 烷基矽基取代的 C₂₋₆ 炔基、
- (vi) C₁₋₆ 烷氧基及
- (vii) 視需要經選自鹵素原子及 C₁₋₆ 烷基的 1 至 3 個取代基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

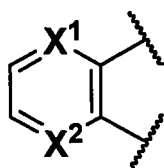
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷氧基；或

部分結構：



為



其中 X¹ 及 X² 各為 CH；

R³ 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基或
- (2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) C₁₋₆ 烷基、
- (iv) C₁₋₆ 烷氧基及
- (v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷氧基：

R³ 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基或
- (2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C₆₋₁₄ 芳香烴環、3-至 14-員非芳香雜環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

- (i) 鹵素原子、
- (ii) 氰基、
- (iii) C₁₋₆ 烷基、
- (iv) C₁₋₆ 烷氧基及
- (v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 5-至 14-員芳香

雜環基。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R^1 為氫原子或鹵素原子；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 為

(1) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 C_{3-10} 環烷基或

(2) 視需要經 1 至 3 個羥基取代的 3-至 14-員非芳香雜環基；及

環 A 為 C_{6-14} 芳香烴環或 5-至 14-員芳香雜環，其各視需要進一步經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(i) 鹵素原子、

(ii) C_{1-6} 烷基及

(iii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的 5-至 14-員芳香雜環基。

12. 一種化合物，其係 8-氟-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-6-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮或其鹽。

13. 一種化合物，其係 8-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-甲基-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮或其鹽。

14. 一種化合物，其係 3-(反-2-羥基環己基)-7-甲基-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔啉-4-酮或其鹽。

15. 一種化合物，其係 3-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-嘔喃-3-

基)-7-甲基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲基)-2,3-二氫-4H-1,3-苯并嘔咩-4-酮或其鹽。

16. 一種藥劑，係包含申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之藥劑，其為膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性調變劑。
18. 如申請專利範圍第 16 項所述之藥劑，其為阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症、路易體失智症之預防或治療藥物。
19. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其係使用於預防或治療阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症或路易體失智症等。
20. 一種調變哺乳動物的膽鹼性蕈毒 M1 受體正向異位性的方法，其包括將有效量的申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽給藥哺乳動物。
21. 一種預防或治療哺乳動物之阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症或路易體失智症的方法，其包括將有效量的申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽給藥哺乳動物。
22. 一種申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽的用途，其係用於製造阿滋海默症、精神分裂症、疼痛、睡眠障礙、帕金森氏症失智症或路易體失智症之預防或治療劑。