



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I738751 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：106110433 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D311/78 (2006.01) C07D403/12 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01) A61K31/4155(2006.01)

A61K31/4245(2006.01) A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/30 日本 2016-067076

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司(日本)DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：齋藤啓志 SAITO, KEIJI (JP)；中島勝義 NAKAJIMA, KATSUYOSHI (JP)；谷口亨 TANIGUCHI, TORU (JP)；岩本理 IWAMOTO, OSAMU (JP)；澀谷智 SHIBUYA, SATOSHI (JP)；小川泰之 OGAWA, YASUYUKI (JP)；青木一真 AOKI, KAZUMASA (JP)；栗川伸也 KURIKAWA, NOBUYA (JP)；田中伸治 TANAKA, SHINJI (JP)；扇谷桃子 OGITANI, MOMOKO (JP)；來生江利子 KIOI, ERIKO (JP)；伊藤香織 ITO, KAORI (JP)；西濱夏海 NISHIHAMA, NATSUMI (JP)；三日月剛 MIKKAICHI, TSUYOSHI (JP)；齋藤航 SAITOH, WATARU (JP)

(74)代理人：黃政誠；丁國隆

(56)參考文獻：

WO 2009/000937A1

Asger B. Petersen et al., "The Chemistry of Griseofulvin", Chemical Reviews, 2014, vol.114, page 12088-12107.

L Sorrentino, F Capasso, M Di Rosa, "Anti-inflammatory properties of griseofulvin", Agents Actions. 1977 Mar;7(1):157-62. doi: 10.1007/BF01964914.

審查人員：劉祥音

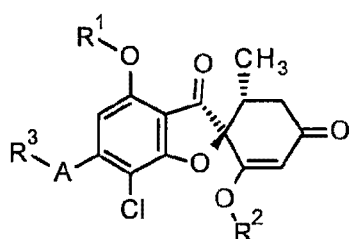
申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 85 頁

(54)名稱

灰黃黴素化合物、醫藥組成物及其用途

(57)摘要

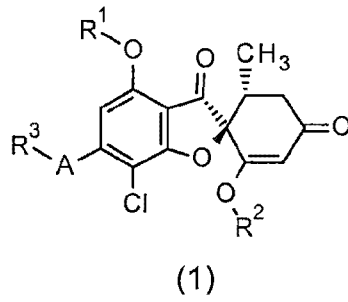
本發明之課題係提供一種具有抗炎症作用的化合物或其藥理上可容許的鹽。本發明之解決手段係通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽：



(1)

[式中之記號係被定義如下。R¹：C1-C6 烷基等；R²：C1-C6 烷基；A：氧原子等；R³：C1-C6 烷基等]。

特徵化學式：



I738751

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

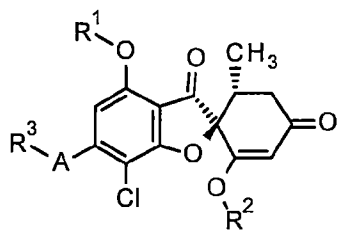
灰黃黴素化合物、醫藥組成物及其用途

GRISEOFULVIN COMPOUND, PHARMACEUTICAL
COMPOSITION AND USE THEREOF

【中文】

本發明之課題係提供一種具有抗炎症作用的化合物或其藥理上可容許的鹽。

本發明之解決手段係通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽：



(1)

[式中之記號係被定義如下。

R^1 ：C1-C6烷基等； R^2 ：C1-C6烷基；A：氧原子等； R^3 ：C1-C6烷基等]。

【英文】

無。

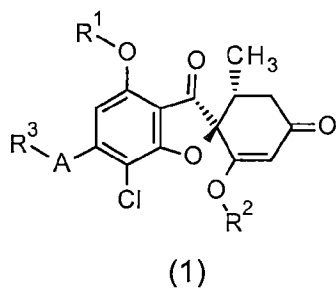
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【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)

灰黃黴素化合物、醫藥組成物及其用途

GRISEOFULVIN COMPOUND, PHARMACEUTICAL
COMPOSITION AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係關於具有抗炎症作用之具有特定化學結構的化合物或其藥理上可容許的鹽。

【先前技術】

【0002】於1939年，灰黃黴素(*griseofulvin*)係由AE Oxford等人首先自蘭科的青黴之一種的灰黃青黴(*Penicillium griseofulvum*)所單離的抗生素(非專利文獻1)。雖主要經口投予，但因係難溶解性、易吸收性之藥物，經口吸收動態為複雜的。已被使用作為抗小孢癬菌(*Microsporum*)、髮癬菌(*Trichophyton*)、表皮真菌屬(*Epidermophyton*)等之皮膚絲狀菌的抗真菌藥(非專利文獻2、3)。

【0003】灰黃黴素，於細胞內與微管蛋白(*tubulin*)結合。藉此，細胞周期於G2/M期停止，引起有絲分裂異常，而真菌、植物、哺乳類等之各式各樣的細胞增殖被抑制。與哺乳類細胞比較，以非常低的濃度誘導真菌細胞的增殖抑制，此係認為因與哺乳類的微管蛋白相比，其對真菌的微管蛋白的結合親和性較高。又，藉由與微小管結合蛋白質(MAPs)結合，亦具有抑制微小管的動態不

安定性，使微小管運動安定化的作用(非專利文獻4)。

【0004】灰黃黴素對人類癌細胞具有增殖抑制作用、細胞凋亡之誘導活性，即使對移植於胸腺缺損裸鼠的腫瘤，藉由與諾考達唑(nocodazole)併用，顯示抗腫瘤活性，因而亦被期待作為抗癌劑之效果(非專利文獻5)。

【0005】另一方面，早已知除了抗真菌作用，亦具有抗炎症作用。例如，已發現對為大鼠炎症模型的福馬林水腫或棉球肉芽腫(cotton pellet granuloma)顯示抗炎症作用(非專利文獻6)。於實際之臨床中亦已報告對為非真菌性之炎症性皮膚疾病的扁平苔癬(lichen planus)(非專利文獻7)、漿細胞口唇炎(plasma cell cheilitis)(非專利文獻8)、以及色素性紫斑性皮膚炎(pigmented purpuric dermatosis)(非專利文獻9)顯示藥效。

【0006】又，亦已報告對青斑狀血管炎(livedoid vasculitis)(非專利文獻9)、或為多發性關節炎的肩手症候群(shoulder-hand syndrome)或肩關節周圍炎(scapulo-humeral peryarthritits)等亦顯示藥效(非專利文獻6、10)。

【0007】雖已發現白血球細胞之對微小管的作用、或具有活體外對炎症之化學媒介物的組胺酸、血清素、前列腺素等的拮抗作用(非專利文獻6)，但抗炎症作用的灰黃黴素之作用機制之詳細內容則尚未清楚。

【0008】具有如此各式各樣的生理活性的灰黃黴素已進行各種取代基之變換，迄今已合成衍生物(非專利文獻11)。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0009】

[非專利文獻 1]Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Studies in the biochemistry of micro-organisms : Griseofulvin, C(17)H(17)O(6)Cl, a metabolic product of *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. *Biochem J.* 1939 Feb ; 33(2) : 240-8

[非專利文獻 2]Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs : oral treatment with griseofulvin. *Nature.* 1958 Aug 16 ; 182(4633) : 476-7.

[非專利文獻 3]Williams DI, Marten RH, Sarkany I. Oral treatment of ringworm with griseofulvin. *Lancet.* 1958 Dec 6 ; 2(7058) : 1212-3.

[非專利文獻 4]Wehland J, Herzog W, Weber K. Interaction of griseofulvin with microtubules, microtubule protein and tubulin. *J Mol Biol.* 1977 Apr 15 ; 111(3) : 329-42

[非專利文獻 5]Ho YS, Duh JS, Jeng JH, Wang YJ, Liang YC, Lin CH, Tseng CJ, Yu CF, Chen RJ, Lin JK. Griseofulvin potentiates antitumorigenesis effects of nocodazole through induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. *Int J Cancer.* 2001 Feb 1 ; 91(3) : 393-401

[非專利文獻 6]Sorrentino L, Capasso F, Di Rosa M.

Anti-inflammatory properties of griseofulvin. Agents Actions. 1977 Mar ; 7(1) : 157-62

[非專利文獻 7] Sehgal VN, Bikhchandani R, Koranne RV, Nayar M, Saxena HM. Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled study. Dermatologica. 1980 ; 161(1) : 22-7

[非專利文獻 8] Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M. Treatment of plasma cell cheilitis with griseofulvin. J Am Acad Dermatol. 1994 May ; 30(5 Pt 1) : 789-90.

[非專利文獻 9] Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, Furue M. Successful treatment of pigmented purpuric dermatosis with griseofulvin. Br J Dermatol. 1995, Jan ; 132(1) : 159-60

[非專利文獻 10] Cohen A, Goldman J, Daniels R, Kanenson W. Treatment of shoulder-hand syndrome with griseofulvin. J Am Med Assoc. 1960 Jun 4 ; 173 : 542-3

[非專利文獻 11] Petersen AB, Ronnest MH, Larsen, TO, Clausen MH. The Chemistry of Griseofulvin. Chem. Rev. 2014 Dec ; 114 : 12088-12107

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

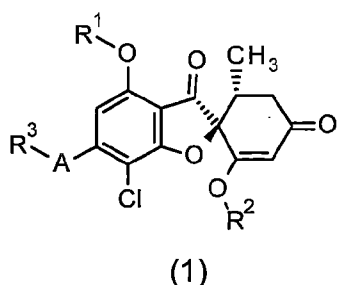
【0010】本發明係提供一種有用於作為具有抗炎症作用之具有特定化學結構的炎症性疾病之預防及治療用之有效成分的化合物、其藥理上可容許的鹽等、或其新穎

製造方法及中間體。本發明之化合物、其藥理上可容許的鹽係由各式各樣的面向具有與迄今現存的抗炎症劑不同的特性，因而被認為有用於作為新穎的醫藥品。

[解決課題之手段]

【0011】本發明者們，以有用於作為炎症性疾病之預防及治療用的有效成分的化合物、其藥理上可容許的鹽等之開發為目的而深入研究的結果，而發現本發明之化合物、其藥理上可容許的鹽等。即，本發明係如以下之說明。

【0012】[1]一種通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽，



[式中之記號係被定義如下：

R^1 ：C1-C6烷基或羥基C1-C6烷基；

R^2 ：C1-C6烷基；

A：為具有連接鍵的5員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的1-4個原子之5員芳香族雜環；或氧原子；

R^3 ：A為具有連接鍵的5員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的1-4個原子之5員芳香族雜環之情形：C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基；A為氧原子之情形：羥基C1-C6

烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基]。

[2]如[1]記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中R¹為甲基、乙基或羥基乙基。

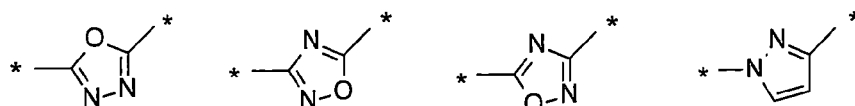
[3]如[1]或[2]記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中R²為甲基。

[4]如選自[1]-[3]中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中

A為具有連接鍵的5員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的1-4個原子之5員芳香族雜環，R³為甲基、乙基、羥基C1-C3烷基或甲氧基C1-C3烷基。

[5]如選自[1]-[4]中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中

A為選自以下之群組任一者之具有連接鍵的5員芳香族雜環，

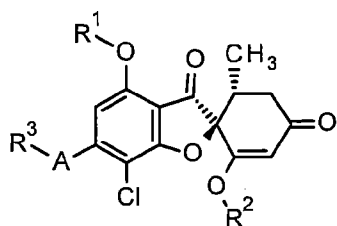


[* 表示連接鍵]。

[6]如選自[1]-[3]中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中

A為氧原子。

[7]一種通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽，



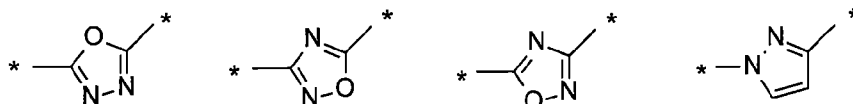
(1)

[式中之記號係被定義如下：

R^1 ：甲基、乙基或羥基乙基；

R^2 ：甲基；

A：為選自以下之群組任一者之具有連接鍵的5員芳香族雜環



[* 表示連接鍵]；

R^3 ：甲基、乙基或羥基C1-C3烷基]。

[8]一種選自以下之群組之任一者的化合物或其藥理上可容許的鹽：

(2S,5'R)-7-氯-6-(2-羥基乙氧基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-6-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(1-甲基吡啶-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-6-(1-乙基吡啶-3-基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-

二酮

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-嘧啶-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-

二酮

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-嘧啶-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-

二酮

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-嘧啶-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1S)-1-羥基乙基]-1,3,4-嘧啶-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1R)-1-羥基乙基]-1,3,4-嘧啶-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-4-乙氧基-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-嘧啶-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-4-乙氧基-6-[5-[(1S)-1-羥基乙基]-1,3,4-嘧啶-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-6-[3-(1-羥基乙基)-1,2,4-嘧啶-5-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮。

[9]一種醫藥組成物，其含有如[1]-[8]中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

[10]如[9]記載之醫藥組成物，其為用於炎症性疾病之預防及/或治療。

[11]如[10]記載之醫藥組成物，其中

炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、支氣管性氣喘、氣喘性支氣管炎、彌漫性間質性肺炎、慢性阻塞性肺病、潰瘍性大腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、急性肝炎、慢性肝炎、猛爆性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、末梢神經炎、僵直性脊椎炎、濕疹(急性·亞急性·慢性)、接觸皮膚炎、日光(紫外線)皮膚炎、放射線皮膚炎、異位性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬(vulgaris psoriasis)、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症(psoriatic erythroderma)、膿疱性乾癬、

扁平苔癬、紅斑症、酒渣(rosacea)、蕁麻疹、斑禿(alopecia areata)、天疱瘡群、紅皮症、尋常性痤瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、鞏膜炎、急性·慢性中耳炎、常年性過敏性鼻炎、花粉症、竇炎(sinusitis)、喉頭炎、食道炎、難治性口內炎、舌炎、急性·慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、貝塞特氏症(Behcet's disease)、多發性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、動脈粥狀硬化(atherosclerosis)、胰臟炎及慢性心衰竭。

[12]如[10]記載之醫藥組成物，其中

炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、支氣管性氣喘、急性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、僵直性脊椎炎、接觸皮膚炎、日光(紫外線)皮膚炎、異位性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒渣、斑禿、天疱瘡群、紅皮症、尋常性痤瘡、褥瘡、創傷、熱傷、竇炎、喉頭炎、食道炎、難治性口內炎、舌炎、急性·慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎及貝塞特氏症。

[13]如[10]記載之醫藥組成物，其中

炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、自體免疫性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、僵直性脊椎炎、異位性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症

- 、膿疱性乾癬、扁平苔癬、褥瘡、創傷、難治性口內炎
- 、舌炎及貝塞特氏症。

[14]如[1]-[8]中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其用於治療炎症性疾病。

[15]一種投予有效量的如[9]記載之醫藥組成物之方法，其用於炎症性疾病之預防及/或治療。

[16]一種TNF- α 抑制劑，其含有如[1]-[8]中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

[發明之效果]

【0013】本發明之化合物、其藥理上可容許的鹽等係有用於作為用於炎症性之疾病之預防及/或治療的有效成分。作為炎症性疾病，具體而言，可列舉類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、支氣管性氣喘、氣喘性支氣管炎、彌漫性間質性肺炎、慢性阻塞性肺病、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、急性肝炎、慢性肝炎、猛爆性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、末梢神經炎、僵直性脊椎炎、濕疹(急性·亞急性·慢性)、接觸皮膚炎、日光(紫外線)皮膚炎、放射線皮膚炎、異位性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒渣、蕁麻疹、斑禿、天疱瘡群、紅皮症、尋常性痤瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、鞏膜炎、急性·慢性中耳炎、常年性過敏性鼻炎、花粉症、竇炎、喉頭炎、食道炎、難治性口內炎及舌炎、急性

· 慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、貝塞特氏症、多發性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、動脈粥狀硬化、胰臟炎、慢性心衰竭等，

較佳可列舉類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、支氣管性氣喘、急性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、僵直性脊椎炎、接觸皮膚炎、日光(紫外線)皮膚炎、異位性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒渣、斑禿、天疱瘡群、紅皮症、尋常性痤瘡、褥瘡、創傷、熱傷、竇炎、喉頭炎、食道炎、難治性口內炎及舌炎、急性·慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、貝塞特氏症等，

更佳可列舉類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、自體免疫性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、僵直性脊椎炎、異位性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、褥瘡、創傷、難治性口內炎、舌炎、貝塞特氏症等。

又，本發明提供用以製造本發明之化合物等的新穎之有效率的製造方法及其中間體，因而具有作為醫藥之製造用的有利性質。

【圖式簡單說明】

無。

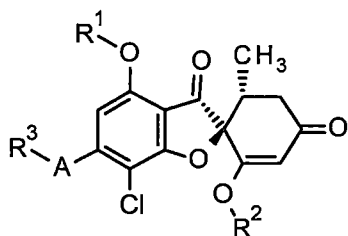
【實施方式】

[實施發明之形態]

【0014】以下詳細說明本發明。

【0015】(取代基、用語的說明等)

本發明係一種通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽。



(1)

[式中之記號係被定義如下。

R^1 : C1-C6烷基或羥基 C1-C6烷基；

R^2 : C1-C6烷基；

A : 具有連接鍵的5員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的1-4個原子之5員芳香族雜環；或氧原子；

R^3 : A為具有連接鍵的5員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的1-4個原子之5員芳香族雜環之情形：C1-C6烷基、羥基 C1-C6烷基或 C1-C6烷氧基 C1-C6烷基；A為氧原子之情形：羥基 C1-C6烷基或 C1-C6烷氧基 C1-C6烷基]。

【0016】 R^1 中的C1-C6烷基係指碳數1-6之直鏈或支鏈之烷基，較佳為甲基或乙基。

R^1 中的羥基 C1-C6烷基係指於碳數1-6之直鏈或支鏈之烷基有羥基取代的基，較佳為羥基乙基。

【0017】 R^2 中C1-C6烷基係指碳數1-6之直鏈或支鏈之烷基，較佳為甲基。

【0018】 R^3 中的C1-C6烷基係指碳數1-6之直鏈或支鏈之烷基，較佳為甲基或乙基。

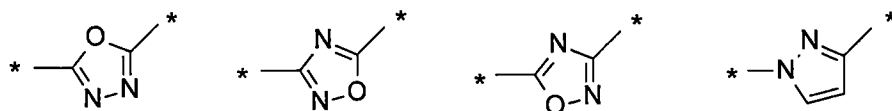
R^3 中的羥基C1-C6烷基係指於碳數1-6之直鏈或支鏈之烷基有羥基取代的基，較佳為羥基C1-C3烷基，具體而言，為羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1-羥基-1-甲基-乙基、1-羥基丙基、2-羥基丙基等。

R^3 中的C1-C6烷氧基C1-C6烷基係指於碳數1-6之直鏈或支鏈之烷基有C1-C6烷氧基取代的基，較佳為甲氧基C1-C3烷基，具體而言，為甲氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基等。

A中的5員芳香族雜環係指為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的1-4個原子之5員芳香族雜環，且具有2個結合肢。具體而言，例如，可列舉以下之5員芳香族雜環。

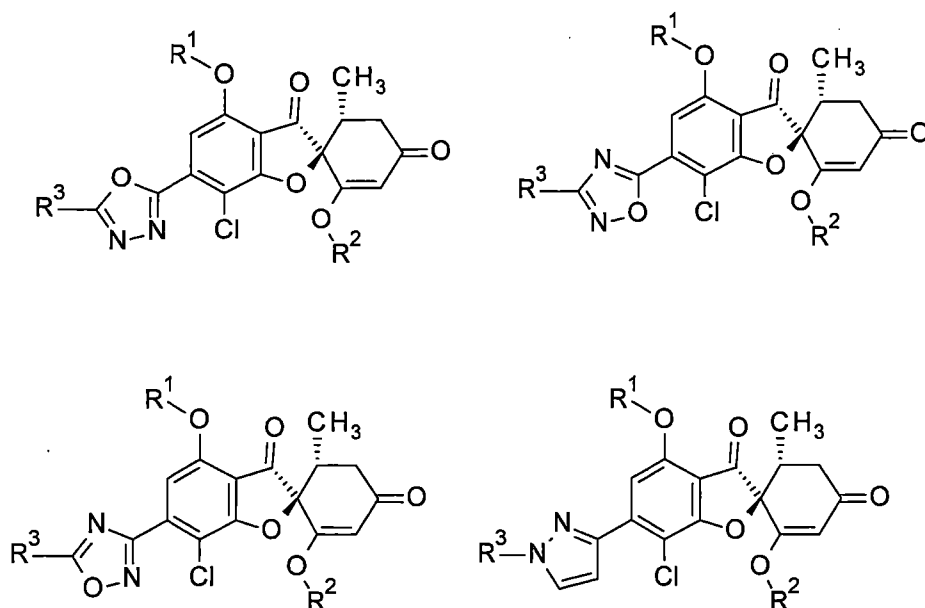
【0019】吡咯、吡啶、咪啶、1,2,3-三啶、1,2,4-三啶、四啶、呋喃、異噁啶、噁啶、1,2,4-噁二啶、1,3,4-噁二啶、1,2,5-噁二啶、噻吩、噻啶、異噻啶、1,2,4-噻二啶、1,3,4-噻二啶、1,2,5-噻二啶。

【0020】再者，較佳為呈示以下之5員環。



[* 表示連接鍵]。

其5員芳香族雜環係藉由其結合肢，形成作為通式(1)之化合物之以下的化合物。



[式中， R^1 、 R^2 及 R^3 表示與上述相同的意義]。

【0021】「其藥理上可容許的鹽」係表示可作為醫藥使用的鹽。化合物中，於具有酸性基或鹼性基的情形，藉由使與鹼或酸反應，可作成鹼性鹽或酸性鹽，故表示其鹽。

【0022】就化合物之藥理上可容許的「鹼性鹽」而言，較佳為如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽的鹼金屬鹽；如鎂鹽、鈣鹽的鹼土類金屬鹽；如N-甲基咪啉鹽、三乙基胺鹽、三丁基胺鹽、二異丙基乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N-甲基哌啶鹽、吡啶鹽、4-吡咯啉并吡啶鹽、甲基吡啶鹽的有機鹼鹽類或甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽的胺基酸鹽，較佳為鹼金屬鹽。

【0023】就化合物之藥理上可容許的「酸性鹽」而言，較佳為如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽的氫鹵酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；如甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽

的低級烷磺酸鹽；如苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽的芳基磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽等之有機酸鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽的胺基酸鹽，最佳為氫鹵酸鹽(尤其是鹽酸鹽)。

【0024】本發明之化合物或其藥理上可容許的鹽放置於大氣中或藉由再結晶，有吸收水分、吸附水、成為水合物的情形，於本發明，亦包含此種各種之水合物、溶媒合物及結晶多形之化合物。

【0025】本發明之化合物、其藥理上可容許的鹽或該等之溶媒合物依取代基的種類或組合，可有順式體、反式體等之幾何異構物、互變異構物或d體、l體等之光學異構物等之各種異構物存在，化合物未特別限定的情形亦包含該等全部之異構物、立體異構物及任一比率之此等異構物及立體異構物混合物。此等之異構物之混合物可藉由公知的分割手段加以分離。

本發明之化合物亦包含標示體，即化合物之1或2以上的原子經同位素(例如， 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 35S 等)取代的化合物。

【0026】又，於本發明，亦包含所謂的前藥。前藥係指具有藉由水解或於生理學的條件下可變化為化合物之胺基、羥基、羧基等的基的化合物，就形成此種前藥的基而言，為記載於Prog. Med.、第5卷、第2157-2161頁、1985年等的基。作為該前藥，更具體而言，於化合物，

有胺基存在的情形，可列舉其胺基經醯基化、烷基化、磷酸化的化合物(例如，其胺基經二十醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯烷基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、三級丁基化的化合物等)等，於化合物，

有羥基存在的情形，其羥基經醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化的化合物(例如，其羥基經乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化、二甲基胺基甲基羰基化的化合物等)等。又，於化合物，

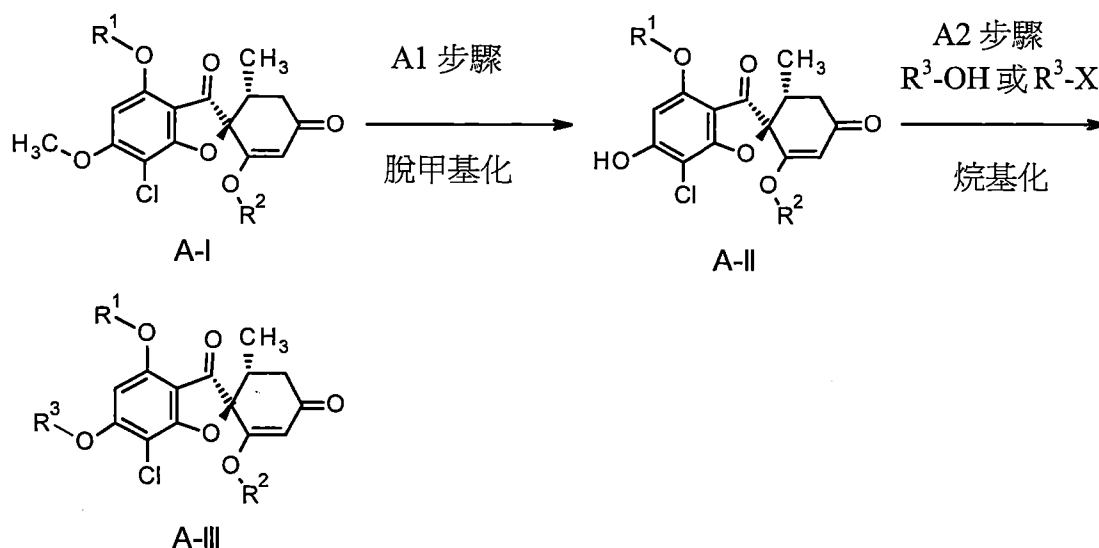
有羧基存在的情形，其羧基經酯化、醯胺化的化合物(例如，其羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、醯胺化或甲基醯胺化的化合物等)等。

【0027】(製造方法)

以下描述製造方法。惟，化合物的鹽或其水合物之結晶的製造方法並未以任何方式限定於下述之方法。

【0028】[A法]

A法為製造本發明之化合物(A-III)的方法。



[式中， R^1 、 R^2 及 R^3 表示與上述相同的意義。X表示鹵素基等之脫離基]。

【0029】(A1步驟)脫甲基的步驟

自化合物(A-I)，於鹼及冠醚存在下，使用鹵素化金屬，獲得化合物(A-II)的步驟。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、吡啶等。

就冠醚而言，可列舉18-冠-6等。

就鹵素化金屬而言，可列舉碘化鉀等。

就溶媒而言，可列舉N,N-二甲基甲醯胺等或無溶媒，反應溫度通常為60~120°C左右，反應時間通常為1~24小時左右。

【0030】(A2步驟)烷基化的步驟

(使用鹵素化烷基的情形)

自化合物(A-II)，於鹼存在下，使用對應的烷基化試藥，而獲得化合物(A-III)的步驟。

就烷基化試藥而言，可列舉烷基碘化物、烷基溴化

物等之鹵素化烷基或烷基甲苯磺酸酯、烷基甲磺酸酯等之磺酸酯。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀等。

就溶媒而言，可列舉四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等、或此等之混合物，反應溫度通常為0~100℃左右，反應時間通常為0.5~24小時左右。

【0031】(使用光延反應的情形)

自化合物(A-II)，於膦及偶氮二羧酸酯或重氮二甲醯胺存在下，使用對應的醇，而獲得化合物(A-III)的步驟。

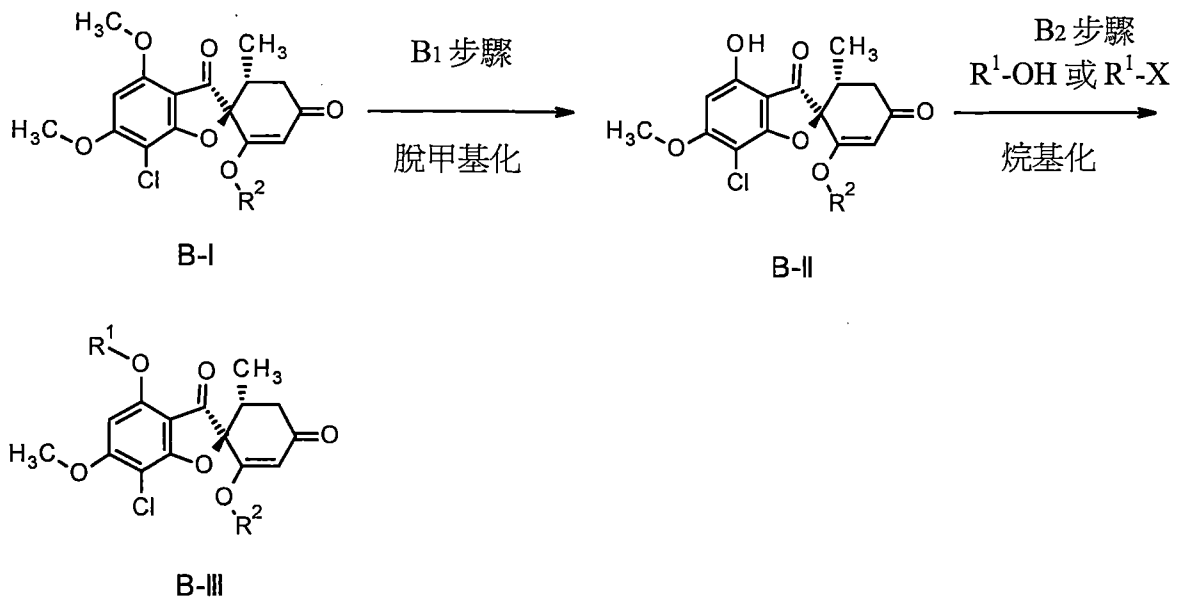
就膦而言，可列舉三苯基膦、三正丁基膦等。

就偶氮二羧酸酯或重氮二甲醯胺而言，可列舉偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二-三級丁酯、1,1'-(偶氮二羰基)二吡啶等。

就溶媒而言，可列舉四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲苯等、或此等之混合物，反應溫度係通常為0~100℃左右，反應時間係通常為0.5~24小時左右。

【0032】[B法]

B法係製造化合物(B-III)(相當於A法所使用的化合物(A-I)的化合物)的方法。R¹為甲基的情形，即使不進行此等之步驟，亦可製造化合物(B-III)。



[式中， R^1 、 R^2 及 X 表示與上述相同的意義。]

【0033】(B1步驟)脫甲基的步驟

自化合物(B-I)，使用鹵素化金屬，而獲得化合物(B-II)的步驟。

就鹵素化金屬而言，可列舉碘化鎂等。

就溶媒而言，可列舉甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷等、或此等之混合物。

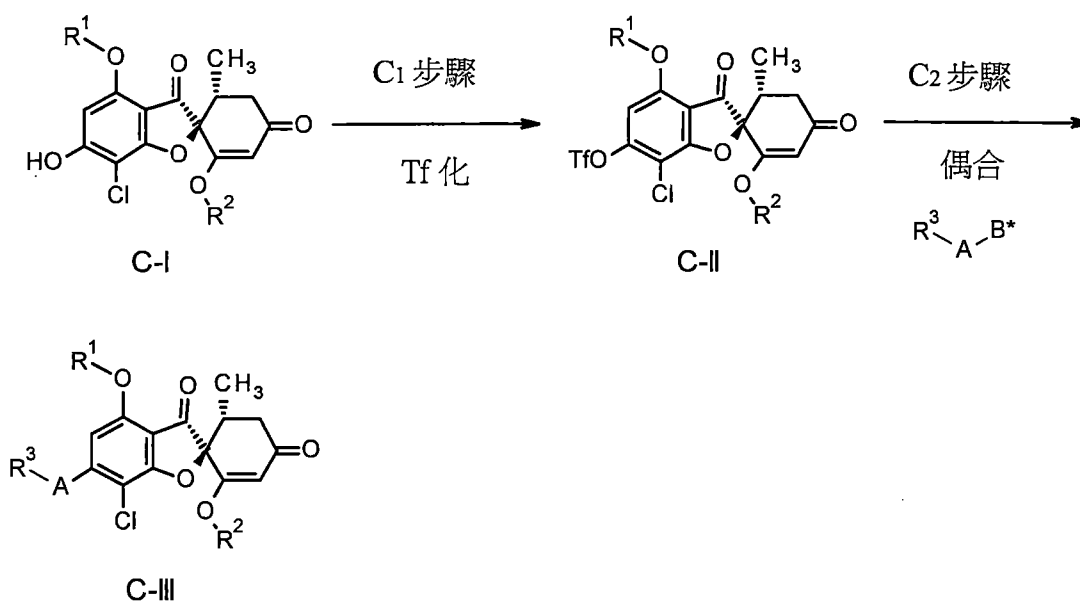
反應溫度通常為 $60 \sim 120^\circ\text{C}$ 左右，反應時間通常為 $0.5 \sim 24$ 小時左右。

【0034】(B2步驟)將苯酚烷基化的步驟

自化合物(B-II)，獲得化合物(B-III)的步驟。可藉由與(A2步驟)同樣的方法來進行。

【0035】[C法]

C法係由化合物(C-I)(相當於A法所使用的化合物(A-II)的化合物)製造本發明之化合物(C-III)的方法。



[式中，R¹、R²、R³及A表示與上述相同的意義。Tf表示三氟甲烷磺醯基，B*表示二羥硼基(-B(OH)₂)或4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基]。

【0036】(C1步驟)三氟甲烷磺化的步驟

自化合物(C-I)，於鹼存在下，使用三氟甲烷磺醯基化試藥，而獲得化合物(C-II)的步驟。

就三氟甲烷磺醯基化試藥而言，可列舉三氟甲烷磺酸酐、三氟甲烷磺酸氯化物、或N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)等。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺等。

就溶媒而言，可列舉四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、二氯甲烷等、或此等之混合物。

反應溫度係通常為-20°C ~ 室溫左右，反應時間係通常為0.5 ~ 24小時左右。

【0037】(C2步驟)使用過渡金屬觸媒而進行偶合反應的步驟

自化合物(C-II)，於鹼存在下，使用鈀觸媒及R³-A-B*

，而獲得化合物(C-III)的步驟。

就鈀觸媒而言，可列舉肆(三苯基膦)鈀、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀、參(二亞苈基丙酮)二鈀、乙酸鈀、乙醯基丙酮鈀、雙(三苯基膦)鈀二氯化物等。

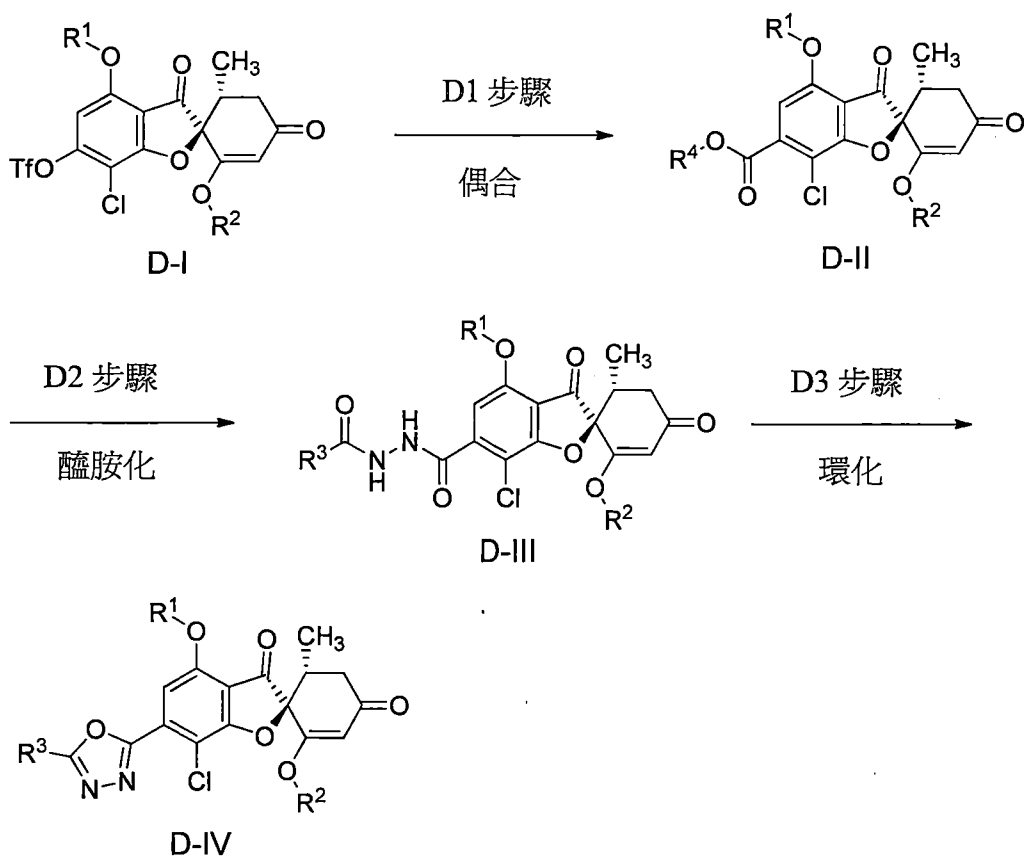
就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、1,8-二氮雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)、1,5-二氮雙環[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉、磷酸鉀、或磷酸鈉等。

就溶媒而言，可列舉甲醇、乙醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、水、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、甲苯等、或此等之混合物。

反應溫度通常為60~120°C左右，反應時間通常為0.5~12小時左右。

【0038】[D法]

D法係由化合物(D-I)(相當於C法所使用的化合物(C-II)的化合物)，製造本發明之化合物(D-IV)的方法。



[式中，R¹、R²、R³及Tf表示與上述相同的意義。R⁴表示可具有取代基的苯基]。

【0039】(D1步驟)與甲酸酯偶合的步驟

自化合物(D-I)，於鹼及鈣觸媒(膦配位子)存在下，使用甲酸酯，而獲得化合物(D-II)的步驟。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、二甲基胺基吡啶、碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、或氫氧化鈉等。

甲酸酯可列舉甲酸苯酯或甲酸(2,4,6-三氯苯基酯)等。

就鈣觸媒而言，可列舉乙酸鈣、乙醯基丙酮鈣、三氟乙酸鈣、二塩化鈣、參(二亞苳基丙酮)二鈣、或雙(三苳基膦)鈣二氯化物等。

就與鈀觸媒同時使用的膦配位子而言，可列舉4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(xantphos)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(dppf)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1-聯二萘(BINAP)、雙(二苯基膦基)甲烷(DPPM)、三苯基膦或1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(DPPE)等。

就溶媒而言，可列舉N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、四氫呋喃、乙腈等、或此等之混合物。

反應溫度通常為室溫～120℃左右，反應時間通常為1～8小時左右。

【0040】(D2步驟)與醯基肼進行醯胺化的步驟

自化合物(D-II)，於鹼存在下，使用對應的醯基肼，而獲得化合物(D-III)的步驟。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、二甲基胺基吡啶、碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、或氫氧化鈉等。就添加劑而言，N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、1-羥基苯并三唑(HOBt)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)等於使反應平順地進行上為有利的情形。

就溶媒而言，可列舉N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈等、或此等之混合物。

反應溫度通常為0～60℃左右，反應時間通常為1～12小時左右。

【0041】(D3步驟)進行環形成的步驟

自化合物(D-III)，使用脫水劑，而獲得化合物(D-IV)的步驟。

就脫水劑而言，可列舉氫氧化(甲氧基羰基胺磺醯基

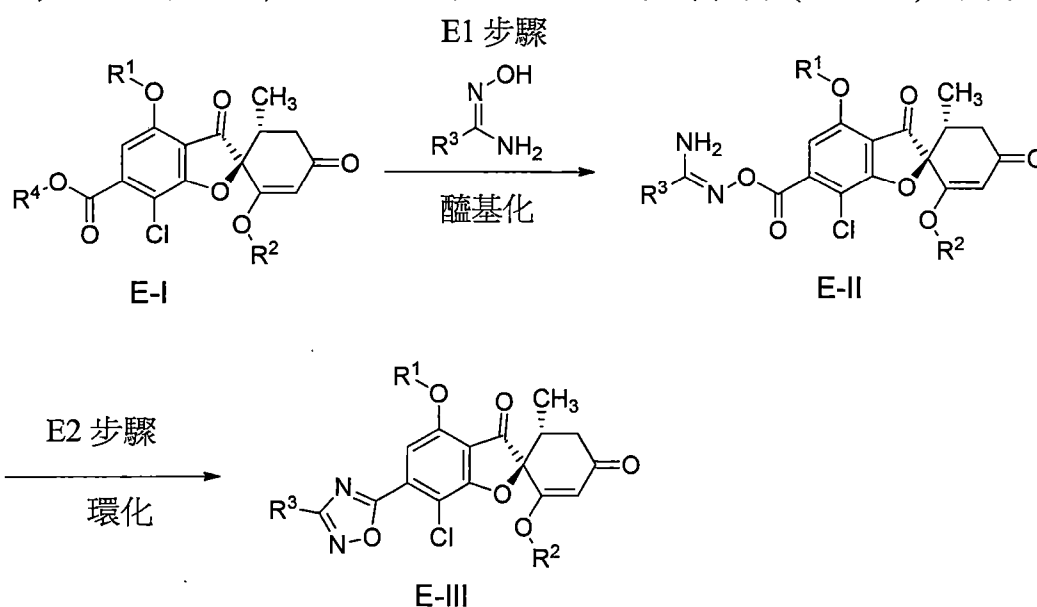
)三乙基銨分子內鹽、氯化磷醯、聚磷酸、硫酸、三苯基膦/碘、對甲苯磺酸、對甲苯磺醯氯等。

就溶媒而言，可列舉甲苯、乙腈、二氯甲烷等，或此等之混合溶媒、或無溶媒。

反應溫度通常為0~100℃左右，反應時間通常為0.5~24小時左右。

【0042】 [E法]

E法係由化合物(E-I)(相當於D法所使用的化合物(D-II)的化合物)，製造本發明之化合物(E-III)的方法。



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 表示與上述相同的意義]。

【0043】 (E1步驟)與醯胺肼進行醯基化的步驟

自化合物(E-I)，於鹼存在下，使用對應的醯胺肼，而獲得化合物(E-II)的步驟。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、二甲基胺基吡啶、碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、或氫氧化鈉等，就添加劑而言，N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、1-羥基苯并三唑(HOBT)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)等於

使反應平順地進行為有利的情形。

就溶媒而言，可列舉N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈等、或此等之混合物。

反應溫度通常為室溫～80℃左右，反應時間通常為1～12小時左右。

【0044】 (E2步驟)進行環形成的步驟

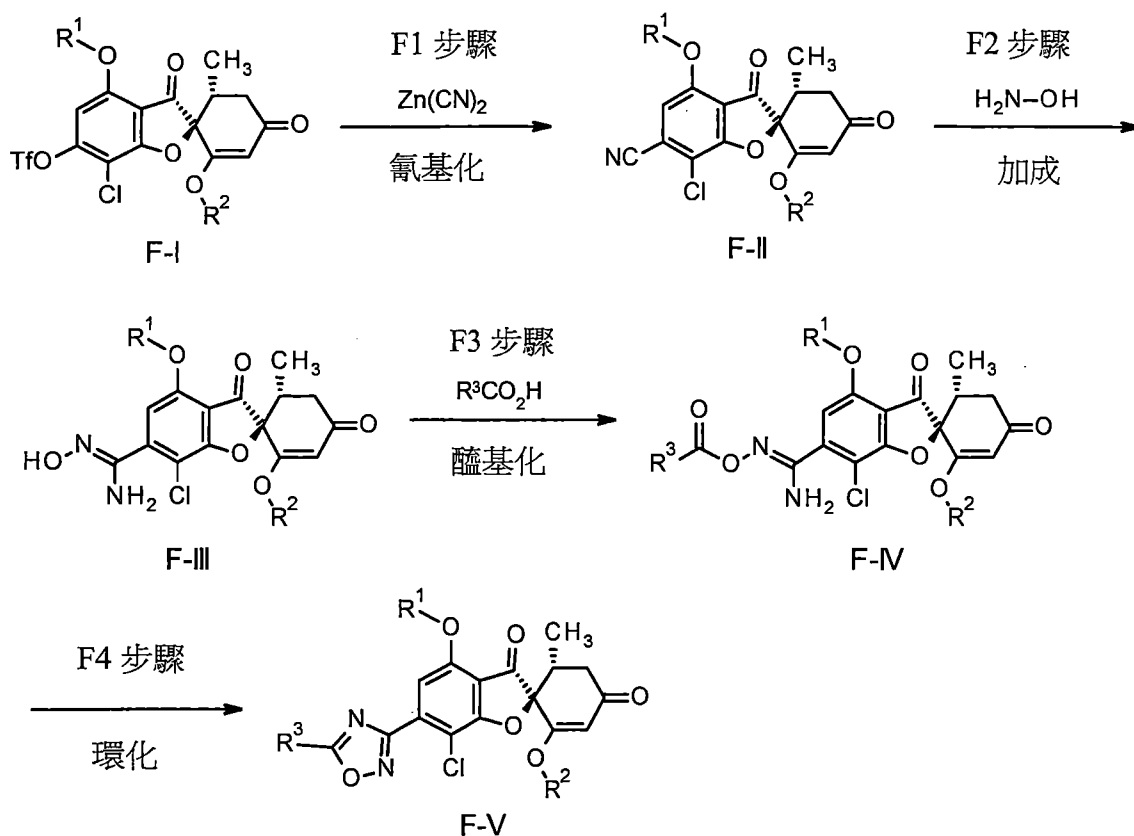
將化合物(E-II)於溶媒中，室溫或加熱下，藉由攪拌而獲得化合物(E-III)的步驟。

就溶媒而言，可列舉甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈等、或此等之混合物。

反應溫度通常為室溫～100℃左右，反應時間通常為0.5～24小時左右。

【0045】 [F法]

F法係由化合物(F-I)(相當於C法所使用的化合物(C-II)的化合物)製造本發明之化合物(F-V)的方法。



[式中，R¹、R²、R³、及Tf表示與上述相同的意義]。

【0046】 (F1步驟)使用過渡金屬觸媒進行氰基化的步驟

自化合物(F-I)，於氰化鋅及鈰觸媒存在下，膦之存在下或非存在下，獲得化合物(F-II)的步驟。

就鈰觸媒而言，可列舉參(二亞苳基丙酮)二鈰、雙[三(三級丁基)膦]鈰、賜(三苳基膦)鈰、雙(三氟乙醯氧基)鈰等。

就膦而言，可列舉三苳基膦、三(三級丁基)膦、三-*o*-甲苳甲醯基膦、二苳基膦基二茂鐵、二苳基膦基丁烷等。就溶媒而言，可列舉N-甲基-2-吡咯啉酮或N,N-二甲基甲醯胺等、或此等之混合物。

反應溫度通常為80~120℃左右，反應溫度通常為1

~ 8小時左右。

【0047】 (F2步驟)進行羥基胺的加成的步驟

自化合物 (F-II)，使用羥基胺而獲得化合物 (F-III) 的步驟。

就溶媒而言，可列舉甲醇、乙醇、二甲基亞砷、水等，或此等之混合溶媒。

反應溫度通常為室溫 ~ 100°C 左右，反應時間通常為 0.5 ~ 24 小時左右。

【0048】 (F3步驟)將肱作醯基化的步驟

自化合物 (F-III)，於縮合劑、鹼存在下，使用對應羧酸，而獲得化合物 (F-IV) 的步驟。

就縮合劑而言，可列舉 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉 (DMT-MM)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (WSC、或 EDCI) 等。

就鹼而言，可列舉三乙基胺、二異丙基乙基胺、二甲基胺基吡啶等。

就添加劑而言，N-羥基琥珀醯亞胺 (HOSu)、1-羥基苯并三唑 (HOBT)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑 (HOAt) 等於使反應平滑地進行上為有利的情形。

就溶媒而言，可列舉乙醇、四氫呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、甲苯等、或此等之混合溶媒。

反應溫度通常為室溫 ~ 60°C 左右，反應時間通常為 0.5 ~ 24 小時左右。

【0049】 (F4步驟)進行環形成的步驟

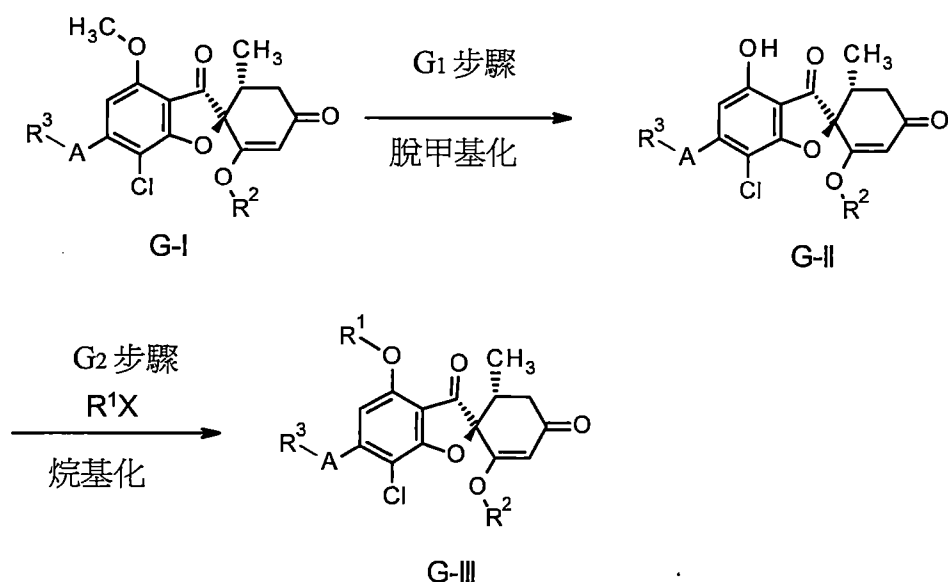
將化合物(F-IV)於溶媒中，室溫或加熱下藉由攪拌，而獲得化合物(F-V)的步驟。

就溶媒而言，可列舉甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈等、或此等之混合物。

反應溫度通常為60~120°C左右，反應時間通常為0.5~24小時左右。

【0050】 [G法]

G法為自化合物(G-I)製造本發明之化合物(G-III)的方法。



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、A及X表示與上述相同的意義]。

【0051】 (G1步驟)脫甲基化的步驟

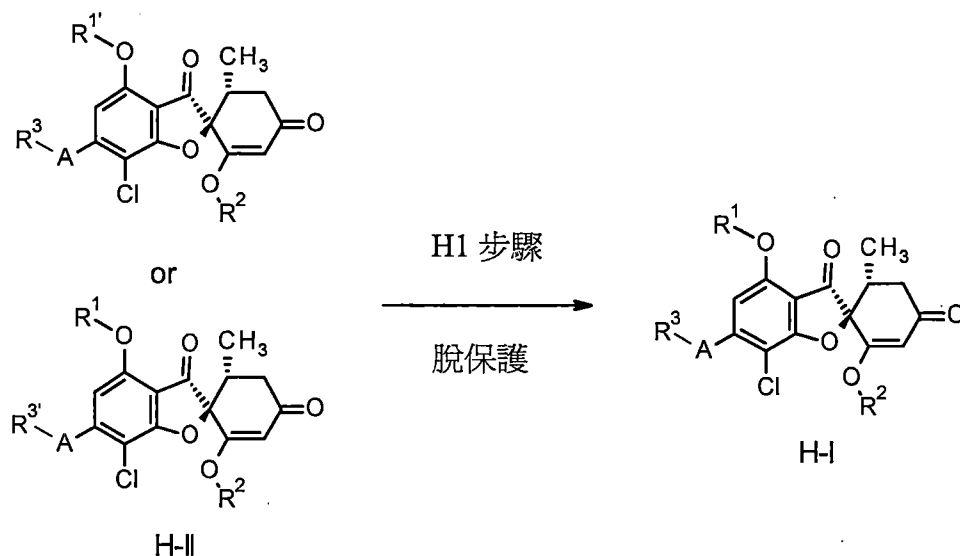
自化合物(G-I)，獲得化合物(G-II)的步驟。可藉由與(B1步驟)相同之方法來進行。

【0052】 (G2步驟)進行烷基化的步驟

自化合物(G-II)，獲得化合物(G-III)的步驟。可藉由與(A2步驟)相同的方法來進行。

【0053】 [H法]

H法係自化合物(H-II)，製造本發明之化合物(H-I)的方法。藉由將 $R^{1'}$ 或 $R^{3'}$ 中所含的保護基脫保護，而變換為 R^1 或 R^3 來進行的方法。



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及A表示與上述相同的意義。 $R^{1'}$ 及 $R^{3'}$ 表示經保護的 R^1 及 R^3 ，例如， R^1 為羥基C1-C6烷基的情形，表示經四氫吡喃基、三級丁基二甲基矽烷基等之保護基保護的羥基C1-C6烷基]。

【0054】(H1步驟)進行脫保護的步驟

(四氫吡喃基(THP)基之情形)

自包含經四氫吡喃基保護的羥基的化合物(H-I)，使用酸，而獲得化合物(H-II)的步驟。

就酸而言，可列舉鹽酸、硫酸、鹽酸-甲醇、鹽酸-1,4-二噁烷、鹽酸-乙酸乙酯、乙酸、對甲苯磺酸、或對甲苯磺酸吡啶鎂等。

就溶媒而言，可列舉甲醇、乙醇、四氫呋喃、水、或此等之混合物等。

反應溫度通常為 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ 左右，反應時間通常為0.5

~ 24小時左右。

【0055】(矽烷基之情形)

於本步驟，矽烷基係表示三甲基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基等之一般合成作為保護基使用的矽烷基。

自含經矽烷基保護的羥基的化合物(H-I)，使用脫矽烷基化試藥，而獲得化合物(H-II)的步驟。

就脫矽烷基化試藥而言，可列舉酸或溴化四丁基銨(TBAF)、氟化氫、或氟化氫吡啶等。

就酸而言，可列舉鹽酸、硫酸、鹽酸-甲醇、鹽酸-1,4-二噁烷、鹽酸-乙酸乙酯、乙酸、對甲苯磺酸、或三氟乙酸等，亦可以觸媒量使反應。

就溶媒而言，可列舉甲醇、乙醇、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、乙腈、水等、或此等之混合物。

反應溫度通常為0~60℃左右，反應時間通常為0.5~24小時左右。

【0056】上述之方法所製造的化合物，可藉由公知之方法，例如，提取、沉澱、蒸餾、層析、分別再結晶、再結晶等而加以單離、純化。

又，於化合物或製造之中間體具有不對稱碳的情形，存有光學異構物。此等之光學異構物可藉由與適當鹽作再結晶的分別再結晶(鹽分割)或管柱層析等之通常方法，將各自的異構物加以單離、純化。就自外消旋體將光學異構物分割的方法之參考文獻而言，可列舉 J.Jacques 等人之「Enantiomers, Racemates and

Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」。

【0057】 (投予形態)

投予可為利用錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投予；或利用關節內、靜脈內、肌肉內等之注射劑、栓劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等之非經口投予的任一種之形態。

【0058】 就經口投予用之固體組成物而言，

有使用錠劑、散劑、顆粒劑等，但於此種固體組成物，可將1種或2種以上之有效成分，與至少1種之惰性賦形劑混合，例如與乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羥基丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙烯基吡咯啉酮、及/或矽酸鋁酸鎂(magnesium metasilicate aluminate)等混合。其組成物可按照通常方法，含有惰性添加劑，例如如硬脂酸鎂的潤滑劑或羧基甲基澱粉鈉等的崩解劑、安定化劑、溶解輔助劑。錠劑或丸劑可依需要以糖衣或胃溶性或腸溶性物質的薄膜加以被膜。

【0059】 經口投予用之液體組成物，包含藥劑上可容許的乳劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或醃劑等，包含一般使用的惰性稀釋劑，例如含純水或乙醇。其液體組成物除了惰性稀釋劑以外，可含有可溶化劑、濕潤劑、如懸浮劑之輔助劑、甘味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

【0060】 非經口投予用之注射劑，含有無菌之水性或非水性之溶液劑、懸浮劑或乳濁劑。就水性之溶劑而言，含有例如注射用蒸餾水或生理食鹽液。就非水性之溶

劑而言，有例如丙二醇、聚乙二醇或橄欖油之類的植物油、乙醇之類的醇類、或聚山梨醇酯 80。此種組成物可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、或溶解輔助劑。此等例如藉由通過將細菌留下的過濾器的過濾、殺菌劑之摻合或照射而使無菌化。又，製造此等無菌之固體組成物，亦可於使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌之注射用溶媒來使用。

【0061】就外用劑而言，包含軟膏劑、硬膏劑、霜劑、膠狀劑、糊劑、噴霧劑、洗劑、點眼劑、眼軟膏等。一般使用的軟膏基劑、洗液基劑、水性或非水性之液劑、懸浮劑、乳劑等。例如，就軟膏或洗劑基劑而言，可列舉聚乙二醇、丙二醇、白色凡士林、白蠟、聚氧乙烯硬化蓖麻油、單硬脂酸甘油、硬脂基醇、十六基醇、聚桂醇 (lauromacrogol)、去水山梨醇半油酸酯 (sorbitan sesquioleate) 等。

【0062】吸入劑或經鼻劑等之經黏膜劑可使用固體、液體或半固體狀者，且可按照歷來公知之方法來製造。例如公知之賦形劑，再者，可適當添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑或增黏劑等。投予可使用適當吸入或吹送用的裝置。例如，使用計量投予吸入裝置等之公知的裝置或噴霧器，將化合物單獨或作為經處方的混合物之粉末，或與醫藥上可容許的載體組合，而作為溶液或懸浮液來投予。乾燥粉末吸入器等可為單次或多數次之投予用者，可使用乾燥粉末或含有粉末的膠囊。或者，可為適當推進劑，例如，氮氟烷烴、氫

氟烷烴或二氧化碳等之適合氣體之加壓氣溶膠噴霧等之形態。

【0063】(投予量)

通常經口投予之情形，1日之投予量係每單位體重為約 0.001-100mg/kg，較佳為 0.1-30mg/kg，更佳為 0.1-10mg/kg為適合的，將其以1次投予，或分成2次以上投予。靜脈內投予之情形，1日之投予量，每單位體重為約 0.0001-10mg/kg為適當的，可1日1次投予或分成複數次投予。又，作為經黏膜劑，將每體重單位約 0.001-100mg/kg以1日1次或分成複數次投予。投予量係考慮症狀、年齡、性別等而因應個別的情形而適當決定。

【0064】(併用)

於本發明，可與被認為顯示其有效性的疾病之各種治療劑或預防劑併用。該併用係可同時投予、或各別連續、或間隔所冀望的時間間隔來投予。同時投予製劑可為摻合劑，亦可經各別製劑化。

【0065】(製劑例1) 散劑

藉由將本發明之鹽或其水合物 5g、乳糖 895g及玉米澱粉 100g以摻合機加以混合，可獲得散劑。

(製劑例2) 顆粒劑

將本發明之鹽或其水合物 5g、乳糖 865g及低取代度羥基丙基纖維素 100g混合後，添加 10%羥基丙基纖維素水溶液 300g加以混練。將其使用押出造粒機來造粒，乾燥而獲得顆粒劑。

(製劑例3) 錠劑

將本發明之鹽或其水合物 5g、乳糖 90g、玉米澱粉 34g、結晶纖維素 20g 及硬脂酸鎂 1g 以摻合機加以混合後，藉由以錠劑機打錠而獲得錠劑。

【0066】本發明之化合物或其藥理上可容許的鹽的藥理活性係藉由以下之試驗來確認。

(試驗例) TNF- α 抑制率之測定

將懸浮於 0.5%(w/v) 之甲基纖維素的被驗物質以 100mg/kg 經口投予至小鼠，1 小時後，將脂多醣 (LPS, Sigma-Aldrich, L2630(商品名)) 0.4mg/kg 作腹腔內投予而引起炎症。投予 LPS 1 小時後，以異氟烷麻醉下自大靜脈採血，採取至置入血清分離劑的試管中。於室溫靜置 20-30 分鐘後，以 12,000rpm 於 4 度離心 5 分鐘，並採取血清。之後，使用小鼠 TNF- α ELISA 套組 (Invitrogen, KMC3011C(商品名)) 或小鼠 TNF- α 免疫試驗套組 (PerkinElmer, AL505(商品名))，按照本套組的說明書 (protocol)，測定血清中之 TNF α 的量。血清係以套組附屬的稀釋液作 10 倍稀釋來使用。

【0067】關於被驗物質之 TNF- α 抑制率(%)，自以下之數式而算出。

TNF- α 抑制率 (%) = [(對照組之 TNF- α 量) - (被驗物質投予組的 TNF- α 量)] \times 100 / (對照數的 TNF- α 量)

[表 1]

實施例編號	TNF α 抑制率 (%)
灰黃黴素	19
1	62
2	71
3	65
4	73
5	70
6	55
7	65
8	38
9	65
10	58
11	61
12	61
13	82
14	24
15	55
16	62

【0068】 [實施例]

以下，列舉實施例及試驗例，而進一步詳細說明本發明，但本發明之範圍並未受限於此等例。

於以下之實施例，核磁共振(以下， $^1\text{H NMR}$)光譜係將四甲基矽烷作為標準物質，將化學位移值以 δ 值(ppm)記載。分裂圖案係將單峰(singlet)以s表示，將雙重峰(doublet)以d表示，將三重峰(triplet)以t表示，將四重峰(quint)以q表示，將多重峰(multiplet)以m表示，將寬峰(broad)以br表示。

【0069】 (實施例 1)

(2S,5'R)-7-氯-6-(2-羥基乙氧基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0070】 (1a)

(2S,5'R)-7-氯-6-羥基-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯

并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-hydroxy-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0071】將(+)-灰黃黴素(CAS編號：126-07-8、製品編號：G0384(東京化成工業))(50g)、碘化鉀(23.5g)、18-冠6-醚(41.2g)溶解於吡啶(500mL)，以120℃攪拌9小時，於室溫放置整夜。

將反應混合物濃縮，添加4%碳酸氫鈉水並以乙酸乙酯洗淨2次。水層以1mol/l鹽酸加以中和而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶出溶媒：二氯甲烷/乙醇=99/1(V/V)]純化，獲得19.4g之粗生成物。

添加乙酸乙酯使固體化後進行濾取，獲得呈白色固體之標題化合物15.2g(產率：32%)。

【0072】(1b)

(2S,5'R)-7-氯-6-(2-羥基乙氧基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-(2-hydroxyethoxy)-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0073】將實施例1(1a)之(2S,5'R)-7-氯-6-羥基-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(0.1g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3mL)，添加2-溴乙醇(0.0738g)、碳酸鉀(0.102g)，並於100℃攪拌6小時。

將反應混合物注入水中，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下，餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：乙酸乙酯]純化，獲得呈薄黃色固體之標題化合物 38mg(產率：34%)。

【0074】(實施例 2)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-6-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-6-(2-methoxyethoxy)-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0075】將實施例 1(1a)之(2S,5'R)-7-氯-6-羥基-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(30mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1mL)，添加2-溴乙基甲基醚(136mg)、碳酸鉀(135mg)，以80℃攪拌6小時。

將反應混合物注入水中，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下將溶媒餾除而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：乙酸乙酯]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 20mg(產率：57%)。

【0076】(實施例 3)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(1-甲基吡啶-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0077】(3a)

[(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧

基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯

[(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-yl]

trifluoromethanesulfonate

【0078】將實施例 1(1a)之(2S,5'R)-7-氯-6-羥基-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(20g)溶解於二氯甲烷(300mL)，添加N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(25.3g)、三乙基胺(20.6mL)並於室溫放置整夜。

將反應液以二氯甲烷稀釋並將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 8/2-3/7(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 23.5g(產率：85%)。

【0079】(3b)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(1-甲基吡啶-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(1-methylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0080】使實施例 3(3a)之[(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯(76mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.6mL)，於室溫添加1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.0403g)、碳酸鉀(0.0669g)、[1,1'-

雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯化物二氯甲烷加成物(0.0131g)，並於80°C攪拌3小時。

將反應溫度回到室溫後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並過濾不溶物。將濾液注入水中，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物27mg(產率：42%)。

【0081】(實施例4)

(2S,5'R)-7-氯-6-(1-乙基吡啶-3-基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(1-methylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0082】將實施例3(3a)之[(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯(0.5g)溶解於甲苯(10mL)，添加1-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.283g)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈣(II)(0.167g)、飽和碳酸氫鈉水(5mL)並於90°C攪拌2小時。

將反應混合物注入水中，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1(V/V)]純化，獲

得呈白色固體之標題化合物 266mg(產率：60%)。

【0083】 (實施例 5)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0084】 (5a)

(2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯

(2,4,6-trichlorophenyl)(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

【0085】 將實施例 3(3a)之[(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯(20g)溶解於甲苯(200mL)，添加乙酸鈣(II)(0.477g)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(2.46g)、N,N-二異丙基乙基胺(14.8mL)並加熱至 80°C。每 30 分鐘添加 3 次甲酸 2,4,6-三氯苯酯(12.5g)。

於 80°C 攪拌 30 分鐘後，將反應混合物注入水中，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 7/3-3/7(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 19.5g(產率：84%)。

【0086】 (5b)

(2S,5'R)-N'-乙醯基-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基

-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼

(2S,5'R)-N'-acetyl-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

【0087】將實施例 5(5a) 之 (2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯 (35g) 溶解於二氯甲烷 (400mL)，添加 3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (8.72g)、乙醯肼 (純度：90%、7.12g)、4-二甲基胺基吡啶 (0.783g)、三乙基胺 (26.8mL) 並於室溫放置整夜。

反應液以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/9(V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 23.4g (產率：86%)。

【0088】(5c)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0089】將實施例 5(5b) 之 (2S,5'R)-N'-乙醯基-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼 (0.25g)，溶解於甲苯 (5mL) 及無水 1,4-二噁烷 (5mL)，添加 (甲氧基羰基胺磺醯基) 三乙基氫氧化銨分子內鹽 (0.169g)，並於 60°C 攪拌 1 小時。

將水加至反應混合物，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 49mg(產率：20%)。

【0090】(實施例 6)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0091】(6a)

[(Z)-1-胺基亞乙基胺基](2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯

[(Z)-1-aminoethylideneamino](2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

【0092】將實施例 5(5a)之(2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(3g)溶解於二氯甲烷(50mL)，添加N'-羥基乙烷亞胺醯胺(0.488g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.748g)、4-二甲基胺基吡啶(0.0671g)、三乙基胺(2.28mL)，並於室溫放置整夜。

將反應液以乙酸乙酯稀釋並將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙

酯 = 80/20-0/100(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 2.32g(產率：定量的)。

【0093】 (6b)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0094】將實施例 6(6a)之[(Z)-1-胺基亞乙基胺基](2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.95g)溶解於甲苯(20mL)，於110°C攪拌6小時。將濃縮反應液所獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 8/2-3/7(V/V)]純化，藉由正己烷及乙酸乙酯研製，獲得呈白色固體之標題化合物 756mg(產率：83%)。

【0095】 (實施例 7)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0096】 (7a)

(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲腈

(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbonitrile

【0097】將實施例 3(3a)之 [(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯 (1g) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (10mL)，並添加肆(三苯基膦)鈾(0)(0.245g)、氰化鋅 (0.499g)，於 90°C 攪拌 5 小時。

將反應混合物注入水中，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 8/2-3/7(V/V)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 540mg(產率：73%)。

【0098】(7b)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0099】將實施例 7(7a)之 (2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲腈 (0.54g) 溶解於乙醇 (10mL)，添加 50% 羥基胺溶液 (0.19mL) 並於 90°C 攪拌 6 小時。

濃縮反應液並以甲苯共沸 2 次。將殘渣溶解於二氯甲烷 (20mL)，並添加乙酸 (0.0891mL)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (0.299g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (0.0424g)、三乙基胺 (0.652mL)，於室溫

攪拌 5 小時。

將反應液以二氯甲烷稀釋並將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]作粗純化。使獲得的粗生成物懸浮於甲苯(5mL)並於 100°C 攪拌 7 小時。

於反應混合物中添加水，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 7/3-2/8(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 34mg(產率：5.4%、3 步驟)。

【0100】(實施例 8)

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0101】(8a)

(2S,5'R)-7-氯-N'-(2-羥基-2-甲基-丙醯基)-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼

(2S,5'R)-7-chloro-N'-(2-hydroxy-2-methyl-propanoyl)-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

【0102】將實施例 5(5a) 之 (2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.5g)溶解於二氯甲烷

(10mL)，添加 2-羥基-2-甲基丙醯肼 (0.162g)、3H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-醇 (0.125g)、4-二甲基氨基吡啶 (0.0224g)、三乙基胺 (0.639mL)，並於室溫放置整夜。

將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/9(V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 415mg (產率：97%)。

【0103】 (8b)

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0104】 將實施例 8(8a) 之 (2S,5'R)-7-氯-N'-(2-羥基-2-甲基-丙醯基)-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼 (0.415g) 溶解於二氯甲烷 (5mL)，添加三乙基胺 (0.62mL)、對甲苯磺醯氯 (0.254g) 並於室溫攪拌 2 小時。

將反應混合物注入水中，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/9(V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 141mg (產率：35%)。

【0105】 (實施例 9)

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1S)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二唑

-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0106】 (9a)

(2S)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯肼

(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanehydrazide

【0107】 將 (2S)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙酸甲酯 (CAS 登錄號：153829-63-1, J. Org. Chem. 1991, 56, 1088-1093.)(2.2g) 溶解於乙醇 (8mL)，添加肼一水合物 (1.8g) 並於室溫放置整夜。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/9(V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 1.6g (產率：73%)。

【0108】 (9b)

(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-N'-[(2S)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯基]螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼

(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro [benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

【0109】 將實施例 5(5a) 之 (2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯 (0.5g)，溶解於二氯甲烷 (10mL)，添加實施例 9(9a) 之 (2S)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯肼 (0.258g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (0.125g)、4-二甲基胺基吡啶 (0.0112g)、N,N-二異丙基乙基胺

(0.478 mL)並於室溫放置整夜。

將反應混合物注入水中，以 1 mol/l 鹽酸中和並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：正己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1-0/1 (V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 490 mg (產率：定量的)。

【0110】 (9c)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[5-[(1S)-1-四氫吡喃-2-基氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-[(1S)-1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl] spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0111】 將實施例 9(9b)之 (2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-N'-[(2S)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯基]螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼 (0.49 g) 溶解於二氯甲烷 (5 mL)，添加三乙基胺 (0.637 mL)、對甲苯磺醯氯 (0.209 g) 並於室溫攪拌 3 小時。

將反應混合物注入水中，並以 1 mol/l 鹽酸中和，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：正己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1-0/1 (V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 452 mg (產率：95%)。

【0112】 (9d)

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1S)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-[5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0113】 將實施例 9(9c)之(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[5-[(1S)-1-四氫吡喃-2-基氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(0.452g)溶解於乙醇(4mL)，添加水(1mL)、對甲苯磺酸一水合物(0.0828g)，並於50℃攪拌1小時。

將反應混合物注入水中，添加1mol/l鹽酸，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯=0/1-1/19(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物119mg(產率：31%)。

【0114】 (實施例 10)

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1R)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0115】 (10a)

(2R)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯肼

(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanehydrazide

【0116】將 (2R)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙酸甲酯 (CAS 登錄號：124508-74-3, Tetrahedron, 2012, 68, 2068-2073.)(1.6g)溶解於乙醇(8mL)，添加胍一水合物(1.2mL)並於90°C攪拌4小時。

於室溫放置整夜後，於90°C攪拌10小時。再整夜於室溫放置後於90°C攪拌10小時。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/1-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物1g(產率：62%)。

【0117】(10b)

(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-N'-[(2R)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯基]螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡胍

(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

【0118】將實施例5(5a)之(2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.5g)溶解於二氯甲烷(10mL)，添加實施例10(10a)之(2R)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯胍(0.19g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.124g)、4-二甲基氨基吡啶(0.0112g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.478mL)並於室溫放置整夜。

將反應混合物注入水中，以1mol/l鹽酸中和，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水

洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 460mg(產率：94%)。

【0119】 (10c)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[5-[(1R)-1-四氫吡喃-2-基氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-[(1R)-1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0120】 將實施例 10(10b)之(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-N'-[(2R)-2-四氫吡喃-2-基氧基丙醯基]螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼(0.46g)溶解於二氯甲烷(5mL)，添加三乙基胺(0.598mL)、對甲苯磺醯氯(0.196g)，並於室溫攪拌2小時。

將反應混合物注入水中，以1mol/l鹽酸中和，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 315mg(產率：71%)。

【0121】 (10d)

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1R)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-

烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-[5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0122】將實施例 10(10c)之(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[5-[(1R)-1-四氫吡喃-2-基氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(0.315g)溶解於乙醇(4mL)，添加水(1mL)、對甲苯磺酸一水合物(0.0577g)，並於 50°C 攪拌 1 小時。

將反應混合物注入水中，添加 1mol/l 鹽酸，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/19(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 112mg(產率：42%)。

【0123】(實施例 11)

(2S,5'R)-7-氯-4-乙氧基-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0124】(11a)

(2S,5'R)-7-氯-4-羥基-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-hydroxy-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[

benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0125】於添加切削狀鎂(0.41g)於二乙基醚(60mL)中每20分鐘添加三次碘(3.9g)。於室溫攪拌1小時後，添加實施例8(8b)之(2S,5'R)-7-氯-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(6.3g)、甲苯(150mL)並於90°C攪拌7小時。

於反應混合物中添加水並以1mol/l鹽酸中和後，以飽和碳酸氫鈉水作成弱鹼性，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以1mol/l鹽酸及飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物2.7g(產率：44%)。

【0126】(11b)

(2S,5'R)-7-氯-4-乙氧基-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-ethoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0127】將實施例11(11a)之(2S,5'R)-7-氯-4-羥基-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(0.3g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4mL)，添加碳酸鉀(0.191g)、碘乙烷(0.0827mL)，並於80°C攪拌2小時。

將反應混合物注入水中，以 1mol/l 鹽酸中和，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 6/4-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 42mg(產率：13%)。

【0128】(實施例 12)

(2S,5'R)-7-氯-4-乙氧基-6-[5-[(1S)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3'-甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-ethoxy-6-[5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0129】於添加切削狀鎂(0.073g)的二乙基醚(20mL)中少量添加碘(0.70g)並於室溫攪拌10分鐘。再者，每20分鐘添加碘(0.70g)並添加3次。於室溫攪拌30分鐘後，添加甲苯(50mL)、實施例9(9c)之(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[5-[(1S)-1-四氫吡喃-2-基氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(1.3g)，並於80℃攪拌8小時。

於反應混合物中添加水，並以 1mol/l 鹽酸中和，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。

將於減壓下將溶媒餾除而獲得的殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)，添加碳酸鉀(1.36g)、碘乙烷

(0.485 mL)，並於 80°C 攪拌 1 小時。將反應混合物注入水中並以 1 mol/l 鹽酸中和，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 7/3-2/8(V/V)]純化，將獲得的固體，藉由正己烷及乙酸乙酯研製，獲得呈白色固體之標題化合物 122 mg(產率：13%)。

【0130】(實施例 13)

(2S,5'R)-7-氯-6-[3-(1-羥基乙基)-1,2,4-嘔二唑-5-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0131】(13a)

2-四氫吡喃-2-基氧基丙腈

2-tetrahydropyran-2-yloxypropanenitrile

【0132】使 2-羥基丙腈 (5.0 g) 溶解於二氯甲烷 (150 mL)，添加 3,4-二氫-2H-吡喃 (7.7 g)、對甲苯磺酸一水合物 (1.3 g) 並於室溫攪拌 14 小時。於反應液中添加三乙基胺後，減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 97/3-7/3(V/V)]純化，各自獲得呈淡黃色固體之標題化合物作為 2 種類之非鏡像異構物 5.7 g(產率：52%)、2.5 g(產率：23%)。

【0133】(13b)

N'-羥基-2-四氫吡喃-2-基氧基-丙脒

N'-hydroxy-2-tetrahydropyran-2-lyoxy-propanamidine

【0134】使實施例 13(13a) 所獲得之一者的非鏡像異

構物的 2-四氫吡喃-2-基氧基丙腈 (5.6g) 溶解於乙醇 (36mL)，添加 50% 羥基胺溶液 (4.3mL)，加熱至 80°C 並攪拌 5 小時。回到室溫後，減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：正己烷 / 乙酸乙酯 = 10/1-1/0 (V/V)] 純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 5.0g (產率：74%)。

【0135】 (13c)

[(Z)-(1-胺基-2-四氫吡喃-2-基氧基-亞丙基)胺基](2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯

[(Z)-(1-amino-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propylidene)amino](2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

【0136】 將實施例 5(5a) 之 (2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯 (0.5g) 溶解於二氯甲烷 (10mL)，添加實施例 13(13b) 之 N'-羥基-2-四氫吡喃-2-基氧基-丙腈 (0.207g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (0.125g)、4-二甲基胺基吡啶 (0.0112g)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.478mL) 並於室溫攪拌 5 小時。

將反應混合物注入水中，以 1mol/l 鹽酸中和，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析 [溶出溶媒：正己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1-0/1 (V/V)] 純化，獲得呈白色固體之標題化合物

410mg(產率：83%)。

【0137】 (13d)

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[3-(1-四氫吡喃-2-基氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-[3-(1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0138】 將實施例 13(13c)之[(Z)-(1-胺基-2-四氫吡喃-2-基氧基-亞丙基)胺基](2S,5'R)-7-氯-1',4-二甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.41g)溶解於甲苯(5mL)，於110℃攪拌7小時。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯=1/1-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物375mg(產率：95%)。

【0139】 (13e)

(2S,5'R)-7-氯-6-[3-(1-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-[3-(1-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0140】 將實施例 13(13d)之(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-[3-(1-四氫吡喃-2-基氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(0.375g)溶解於乙醇(4mL)，添加對甲苯磺酸一水合物(0.0687g)、水(1mL)並於室溫攪拌8小時。

將反應混合物注入水中，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物195mg(產率：62%)。

【0141】(實施例14)

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0142】(14a)

(2S,5'R)-7-氯-4-羥基-3',6-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-hydroxy-3',6-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0143】將切削狀鎂(1.03g)添加至二乙基醚(50mL)並歷經1小時少量添加碘(8.63g)。於室溫攪拌30分鐘後添加甲苯(100mL)、(+)-灰黃黴素(10g)，並以80℃攪拌3小時。

將水添加至反應混合物中，並以1mol/l鹽酸中和，將反應混合物以乙酸乙酯提取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物7.8g(

產率：81%)。

【0144】 (14b)

(2S,5'R)-7-氯-3',6-二甲氧基-5'-甲基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3',6-dimethoxy-5'-methyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0145】 將實施例 14(14a)之(2S,5'R)-7-氯-4-羥基-3',6-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(5.1g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60mL)，2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(3.8g)、碳酸鉀(6.2g)並於80°C攪拌7小時。

將反應混合物注入水，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯=8/2-3/7(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物6.9g(產率：98%)。

【0146】 (14c)

(2S,5'R)-7-氯-6-羥基-3'-甲氧基-5'-甲基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-6-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0147】將實施例 14(14b)之 (2S,5'R)-7-氯-3',6-二甲氧基-5'-甲基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(6.9g)，溶解於吡啶(70mL)，添加 18-冠 6-醚(4.3g)、碘化鉀(2.5g)，並於 120°C 攪拌 8 小時。

濃縮反應液，將反應混合物注入水中，並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 3.8g(產率：57%)。

【0148】(14d)

[(2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯

[(2S,5'R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-yl] trifluoromethanesulfonate

【0149】將實施例 14(14c)之 (2S,5'R)-7-氯-6-羥基-3'-甲氧基-5'-甲基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(3.8g)溶解於二氯甲烷(40mL)，添加三乙基胺(2.9mL)、N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(3.6g)並於室溫放置整夜。

將反應液以二氯甲烷稀釋，有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯

= 8/2-4/6(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 3.2g(產率：65%)。

【0150】 (14e)

(2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯

(2,4,6-trichlorophenyl)(2S,5'R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy) spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

【0151】將實施例 14(14d)之[(2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-基]三氟甲烷磺酸酯(1g)溶解於甲苯(200mL)，添加乙酸鈣(II)(0.0192g)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(0.0989g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.596mL)並加熱至 80°C。

歷經 10 分鐘分三次添加甲酸 2,4,6-三氯苯酯(0.501g)。於 80°C 攪拌 30 分鐘後回到室溫，將反應混合物注入水中，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 8/2-4/6(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 850mg(產率：75%)。

【0152】 (14f)

(2S,5'R)-N'-乙醯基-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃

-2,6'-環己烯]-6-卡肼

(2S,5'R)-N'-acetyl-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

【0153】將實施例 14(14e)之(2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.4g)溶解於二氯甲烷(20mL)，添加乙醯肼(純度：90%，0.0673g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.0824g)、4-二甲基胺基吡啶(0.0148g)、三乙基胺(0.254mL)，並於室溫放置整夜。

將反應混合物注入水中，以1mol/l鹽酸中和，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯=0/10-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物280mg(產率：86%)。

【0154】(14g)

(2S,5'R)-7-氯-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0155】將實施例 14(14f)之(2S,5'R)-N'-乙醯基-7-氯

-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-卡肼(0.28g)溶解於二氯甲烷(5mL)，添加對甲苯磺醯氯(0.149g)、三乙基胺(0.364mL)並於室溫攪拌3小時。

將反應混合物注入水中，並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物202mg(產率：75%)。

【0156】 (14h)

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0157】 將實施例 14(14g)之(2S,5'R)-7-氯-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(0.202g)溶解於乙醇(2mL)，添加對甲苯磺酸一水合物(0.037g)、水(5mL)，並於50°C攪拌2小時。

將反應混合物注入水中，並以乙酸乙酯提取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯 = 0/10-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固

體之標題化合物 39mg(產率：23%)。

【0158】(實施例 15)

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-嘔二唑-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0159】(15a)

[(Z)-1-胺基亞乙基胺基](2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯

[(Z)-1-aminoethylideneamino](2S,5'R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

【0160】將實施例 14(14e)之(2,4,6-三氯苯基)(2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.45g)溶解於二氯甲烷(10mL)，添加N'-羥基乙烷亞胺醯胺(0.0758g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.0928g)、4-二甲基胺基吡啶(0.00833g)、三乙基胺(0.285mL)，並於室溫放置整夜。

將反應混合物注入水中，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯=0/10-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 345mg(產率：94%)。

【0161】 (15b)

(2S,5'R)-7-氯-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-3'-methoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0162】將實施例 15(15a)之[(Z)-1-胺基亞乙基胺基](2S,5'R)-7-氯-1'-甲氧基-5'-甲基-3,3'-二側氧基-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,6'-環己烯]-6-甲酸酯(0.345g)懸浮於甲苯(5mL)，並於 100°C 攪拌 5 小時。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/1-0/1(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物 283mg(產率：85%)。

【0163】 (15c)

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0164】將實施例 15(15b)之(2S,5'R)-7-氯-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(0.283g)溶解於乙醇(2mL)，添加對甲苯磺酸一水合物

(0.0518g)、水(5mL)，並於50°C攪拌3小時。

將反應混合物注入水中，並將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：甲醇/乙酸乙酯=0/10-1/9(V/V)]純化，獲得呈白色固體之標題化合物128mg(產率：54%)。

【0165】(實施例16)

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

【0166】(16a)

(2S,5'R)-7-氯-4-羥基-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0167】將實施例7(7b)之(2S,5'R)-7-氯-3',4'-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(2.3g)溶解於甲苯(20mL)、醚(40mL)之混合溶媒，添加碘化鎂(1.52g)，並於80°C攪拌5小時。

於反應混合物中添加水並以4N鹽酸中和後，將反應混合物以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣

，以矽膠管柱層析[溶出溶媒：石油醚/乙酸乙酯 = 1/1(V/V)]純化，獲得呈黃色固體之標題化合物 1.7g(產率：64%)。

【0168】 (16b)

(2S,5'R)-7-氯-4-(2-羥基乙氧基)-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮

(2S,5'R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

【0169】將氯化鈣(0.45mg)溶解於水(2mL)，並添加溴化四丁基銨(10.3mg)、碳酸鉀(4.42mg)。於60℃攪拌15分鐘攪拌後，添加實施例16(16a)之(2S,5'R)-7-氯-4-羥基-3'-甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮(50mg)、環氧乙烷(28.1mg)，並於60℃攪拌12小時。

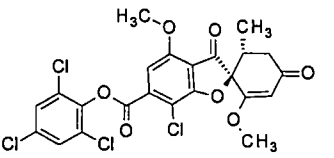
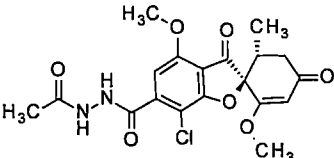
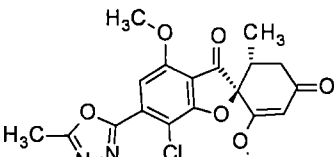
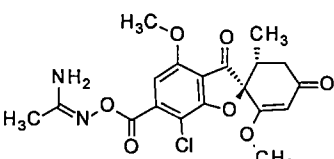
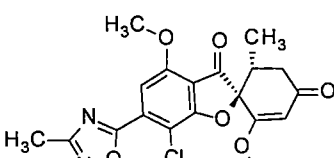
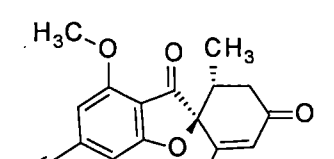
將反應混合物注入水中，並將反應混合物以二氯甲烷提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶媒而獲得的殘渣，薄層層析[展開溶媒：乙酸乙酯]純化，獲得呈黃色固體之標題化合物 16mg(產率：29%)。

【0170】以下，整理實施例記載之化合物之結構式及其物理化學資料。

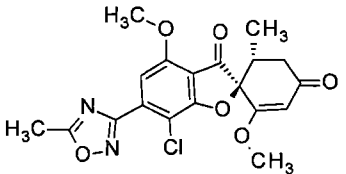
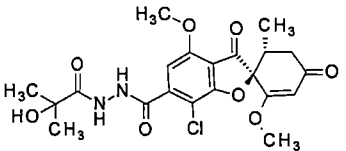
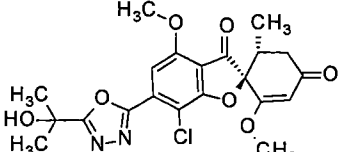
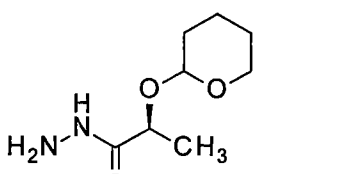
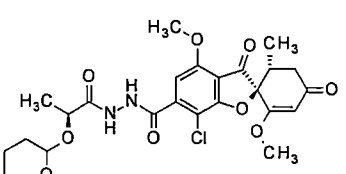
[表 2]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
1(1a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) : \delta(\text{ppm}) = 12.04(1\text{H}, \text{brs}), 6.28(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 3.81(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 2.83-2.73(1\text{H}, \text{m}), 2.68(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.34(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.9\text{Hz}), 0.81(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
1(1b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 6.15(1\text{H}, \text{s}), 5.55(1\text{H}, \text{s}), 4.28(2\text{H}, \text{t}, J=4.8\text{Hz}), 4.10-4.04(2\text{H}, \text{m}), 3.97(3\text{H}, \text{s}), 3.62(3\text{H}, \text{s}), 3.04(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.89-2.80(1\text{H}, \text{m}), 2.44(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.9\text{Hz}), 2.10(1\text{H}, \text{t}, J=6.4\text{Hz}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}). \text{MS(ESI)} m/z : 383 (\text{M} + \text{H})^+$
2		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 6.19(1\text{H}, \text{s}), 5.54(1\text{H}, \text{s}), 4.31(2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 3.95(3\text{H}, \text{s}), 3.85(2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 3.61(3\text{H}, \text{s}), 3.50(3\text{H}, \text{s}), 3.04(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.7\text{Hz}), 2.89-2.79(1\text{H}, \text{m}), 2.43(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 0.96(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}). \text{MS(ESI)} m/z : 397 (\text{M} + \text{H})^+$
3(3a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 6.54(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 3.99(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 2.97(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.93-2.81(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 4.4\text{Hz}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
3(3b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 7.12(1\text{H}, \text{s}), 7.01(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.02(3\text{H}, \text{s}), 4.02(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 3.05(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.3\text{Hz}), 2.95-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.46(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.3\text{Hz}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.7\text{Hz}). \text{MS(ESI)} m/z : 403 (\text{M} + \text{H})^+$
4		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.53(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 7.14(1\text{H}, \text{s}), 7.01(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.29(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.03(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.05(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.3\text{Hz}), 2.94-2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.47(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.9\text{Hz}), 1.58(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}). \text{MS(ESI)} m/z : 417 (\text{M} + \text{H})^+$

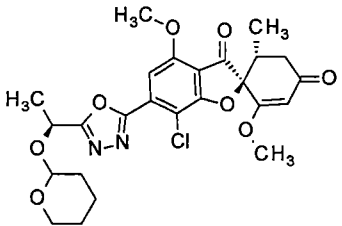
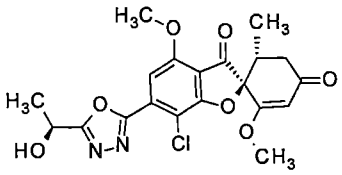
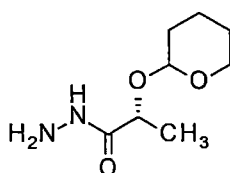
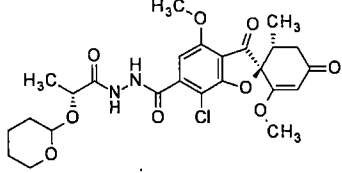
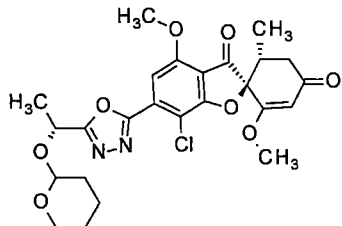
[表 3]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
5(5a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=7.48(2\text{H}, \text{s}), 7.23(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.95-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 4.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
5(5b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=9.00(1\text{H}, \text{brd}, J=5.4\text{Hz}), 8.59(1\text{H}, \text{brd}, J=5.4\text{Hz}), 6.88(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 2.99(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.92-2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 2.17(3\text{H}, \text{s}), 0.96(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
5(5c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=7.23(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.05-2.97(1\text{H}, \text{m}), 2.95-2.86(1\text{H}, \text{m}), 2.71(3\text{H}, \text{s}), 2.53-2.45(1\text{H}, \text{m}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}). \text{MS}(\text{ESI}) m/z : 405 (\text{M} + \text{H})^+.$
6(6a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 6.96(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 5.03(2\text{H}, \text{brs}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.93-2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 2.08(3\text{H}, \text{s}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
6(6b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.24(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.96-2.86(1\text{H}, \text{m}), 2.56(3\text{H}, \text{s}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}). \text{MS}(\text{ESI}) m/z : 405 (\text{M} + \text{H})^+.$
7(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 6.82(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 2.96(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.92-2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 3.9\text{Hz}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$

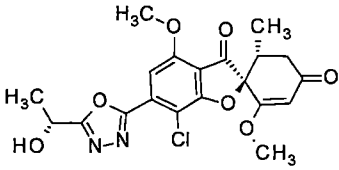
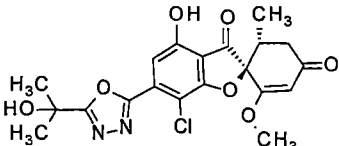
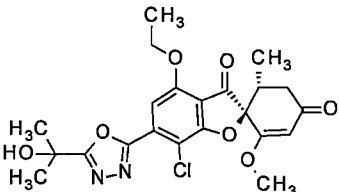
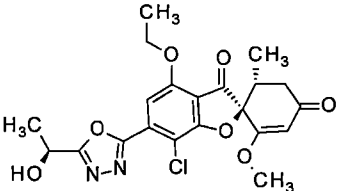
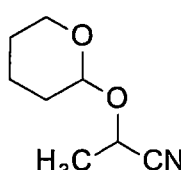
[表 4]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
7(b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.12(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.02(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.02(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.95-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.73(3\text{H}, \text{s}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}).$ $\text{MS}(\text{ESI}) m/z : 405 (\text{M} + \text{H})^+$
8(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 9.39(1\text{H}, \text{brs}), 8.83(1\text{H}, \text{brs}), 6.91(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.93-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.47(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 2.43(1\text{H}, \text{brs}), 1.57(6\text{H}, \text{s}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
8(b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.25(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.01(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.97-2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.52(1\text{H}, \text{m}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 4.4\text{Hz}), 1.81(6\text{H}, \text{s}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ $\text{MS}(\text{ESI}) m/z : 449 (\text{M} + \text{H})^+$
9(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.89(0.3\text{H}, \text{brs}), 7.60(0.7\text{H}, \text{brs}), 4.65-4.60(1\text{H}, \text{m}), 4.35-4.28(1\text{H}, \text{m}), 3.92-3.81(3\text{H}, \text{m}), 3.55-3.46(1\text{H}, \text{m}), 1.90-1.72(2\text{H}, \text{m}), 1.65-1.52(4\text{H}, \text{m}), 1.48(2.1\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 1.41(0.9\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
9(b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 9.71(0.2\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 9.18(0.8\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 8.94(0.2\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 8.90(0.8\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 6.93(0.2\text{H}, \text{s}), 6.92(0.8\text{H}, \text{s}), 5.58(0.2\text{H}, \text{s}), 5.57(0.8\text{H}, \text{s}), 4.81-4.76(0.8\text{H}, \text{m}), 4.72-4.68(0.2\text{H}, \text{m}), 4.50-4.41(1\text{H}, \text{m}), 3.99(3\text{H}, \text{s}), 3.97-3.90(1\text{H}, \text{m}), 3.68-4.54(4\text{H}, \text{m}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.2, 13.2\text{Hz}), 2.93-2.84(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.2, 4.4\text{Hz}), 1.96-1.46(9\text{H}, \text{m}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$

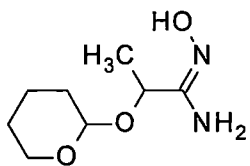
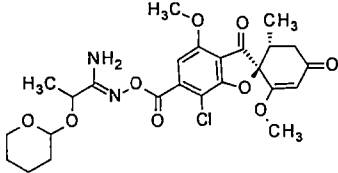
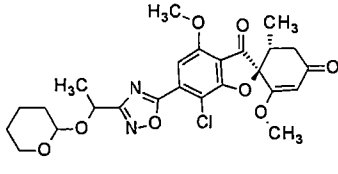
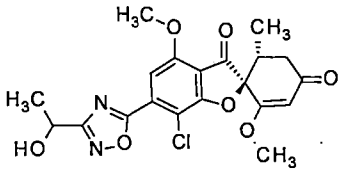
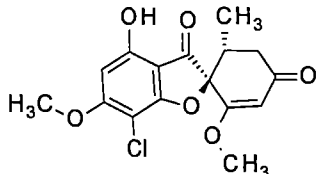
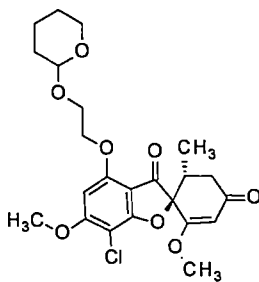
[表 5]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
9(c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.26(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 5.26(0.8\text{H}, \text{q}, J=6.4\text{Hz}), 5.17(0.2\text{H}, \text{q}, J=6.4\text{Hz}), 4.93-4.89(0.2\text{H}, \text{m}), 4.85-4.80(0.8\text{H}, \text{m}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 3.97-3.90(0.8\text{H}, \text{m}), 3.88-3.81(0.2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.63-3.57(0.8\text{H}, \text{m}), 3.50-3.42(0.2\text{H}, \text{m}), 3.01(1\text{H}, \text{dd}, J=16.2, 13.2\text{Hz}), 2.95-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.2, 4.4\text{Hz}), 1.92-1.80(1\text{H}, \text{m}), 1.78-1.69(5\text{H}, \text{m}), 1.68-1.50(3\text{H}, \text{m}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
9(d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.24(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 5.26(1\text{H}, \text{quintet } J=6.4\text{Hz}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.01(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.7\text{Hz}), 2.95-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.55(1\text{H}, \text{brs}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.78(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}). \text{MS(ESI) } m/z : 435 (\text{M} + \text{H})^+$
10(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.89(0.3\text{H}, \text{brs}), 7.60(0.7\text{H}, \text{brs}), 4.67-4.60(1\text{H}, \text{m}), 4.36-4.27(1\text{H}, \text{m}), 3.96-3.78(3\text{H}, \text{m}), 3.57-3.46(1\text{H}, \text{m}), 1.91-1.72 (2\text{H}, \text{m}), 1.65-1.52(4\text{H}, \text{m}), 1.48(2.1\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 1.42(0.9\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
10(b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 9.72(0.3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 9.19(0.7\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 9.00(0.3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 8.96(0.7\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 6.93(0.3\text{H}, \text{s}), 6.92(0.7\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.83-4.76(0.7\text{H}, \text{m}), 4.74-4.67(0.3\text{H}, \text{m}), 4.52-4.40(1\text{H}, \text{m}), 4.07-3.88(4\text{H}, \text{m}), 3.71-3.53(4\text{H}, \text{m}), 3.06-2.82(2\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.98-1.45 (9\text{H}, \text{m}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
10(c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.27(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 5.30(0.7\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 5.16(0.3\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 4.93-4.89(0.3\text{H}, \text{m}), 4.85-4.80(0.7\text{H}, \text{m}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 3.97-3.90(0.7\text{H}, \text{m}), 3.89-3.81(0.3\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.63-3.56(0.7\text{H}, \text{m}), 3.50-3.41(0.3\text{H}, \text{m}), 3.05-2.85(2\text{H}, \text{m}), 2.53-2.45(1\text{H}, \text{m}), 1.93-1.46(9\text{H}, \text{m}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$

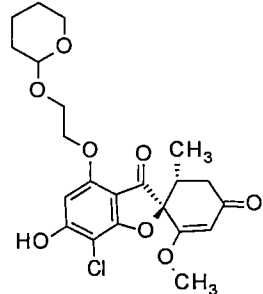
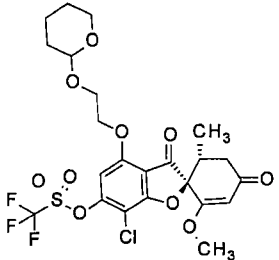
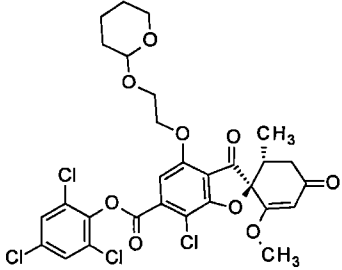
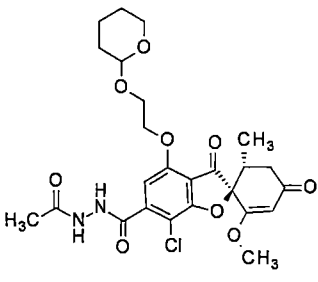
[表 6]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
10(d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.24(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 5.26(1\text{H}, \text{quintet } J=6.8\text{Hz}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.01(1\text{H}, \text{dd}, J=16.2, 13.2\text{Hz}), 2.95-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.56(1\text{H}, \text{brs}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.78(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 435 (\text{M} + \text{H})^+$
11(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.28 (1\text{H}, \text{s}), 5.61(1\text{H}, \text{s}), 4.04(1\text{H}, \text{s}), 3.68(3\text{H}, \text{s}), 3.05-2.87(2\text{H}, \text{m}), 2.59-2.52(1\text{H}, \text{m}), 1.80(6\text{H}, \text{s}), 1.02(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
11(b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.22(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.31-4.23(2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.02(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.7\text{Hz}), 2.95-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.56-2.42(2\text{H}, \text{m}), 1.81 (6\text{H}, \text{s}), 1.54(3\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 463 (\text{M} + \text{H})^+$
12		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 7.22(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 5.31-5.21(1\text{H}, \text{m}), 4.32-4.22(2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.03(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.96-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.52-2.44(2\text{H}, \text{m}), 1.78(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 1.54(3\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 449 (\text{M} + \text{H})^+$
13(13a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=4.93-4.86(1\text{H}, \text{m}), 4.65(1\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 3.82-3.72(1\text{H}, \text{m}), 3.60-3.52(1\text{H}, \text{m}), 1.90-1.71(2\text{H}, \text{m}), 1.69-1.49(7\text{H}, \text{m}).$ $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=4.81-4.77(1\text{H}, \text{m}), 4.39(1\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 3.97(1\text{H}, \text{td}, J=11.7, 2.9\text{Hz}), 3.67-3.60(1\text{H}, \text{m}), 1.90-1.52(9\text{H}, \text{m}).$

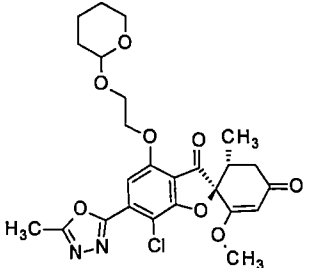
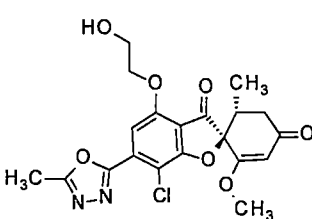
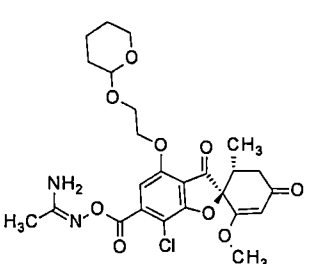
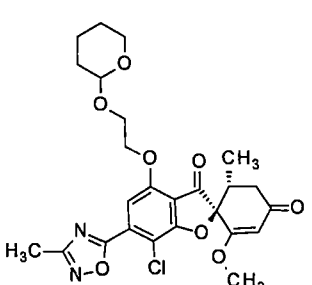
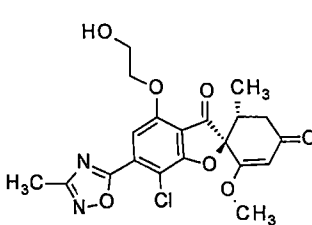
[表 7]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
13(13b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=7.70(1\text{H}, \text{brs}), 4.70(2\text{H}, \text{brs}), 4.63-4.58(1\text{H}, \text{m}), 4.36(1\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 3.93-3.83(1\text{H}, \text{m}), 3.56-3.48(1\text{H}, \text{m}), 1.90-1.78(1\text{H}, \text{m}), 1.75-1.66(1\text{H}, \text{m}), 1.63-1.49(4\text{H}, \text{m}), 1.44(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
13(13c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=6.97(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 5.21(2\text{H}, \text{brs}), 4.78-4.61(2\text{H}, \text{m}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.94-3.85(1\text{H}, \text{m}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 3.59-3.51(1\text{H}, \text{m}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.7\text{Hz}), 2.93-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.90-1.79(1\text{H}, \text{m}), 1.78-1.69(1\text{H}, \text{m}), 1.63-1.49(7\text{H}, \text{m}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
13(13d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=7.27(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 5.23(1\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 4.79-4.70(1\text{H}, \text{m}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.99-3.92(1\text{H}, \text{m}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 3.62-3.56(1\text{H}, \text{m}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.7\text{Hz}), 2.95-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.94-1.83(1\text{H}, \text{m}), 1.78-1.50(8\text{H}, \text{m}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
13(13e)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=7.25(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 5.17(1\text{H}, \text{quintet}, J=6.8\text{Hz}), 4.06(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.96-2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 2.48-2.43(1\text{H}, \text{m}), 1.73(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 435 (M + H)^+$.
14(14a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})=7.76(1\text{H}, \text{brs}), 6.19(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 3.98(3\text{H}, \text{s}), 3.66(3\text{H}, \text{s}), 3.00-2.82(2\text{H}, \text{m}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
14(14b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm})= 6.26(1\text{H}, \text{s}), 5.54(1\text{H}, \text{s}), 4.75-4.69(1\text{H}, \text{m}), 4.40-4.29(2\text{H}, \text{m}), 4.15-4.08(1\text{H}, \text{m}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.96-3.85(2\text{H}, \text{m}), 3.62(3\text{H}, \text{s}), 3.57-3.50(1\text{H}, \text{m}), 3.03(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.89-2.79(1\text{H}, \text{m}), 2.46-2.39(1\text{H}, \text{m}), 1.88-1.68(2\text{H}, \text{m}), 1.62-1.45(4\text{H}, \text{m}), 0.96(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$

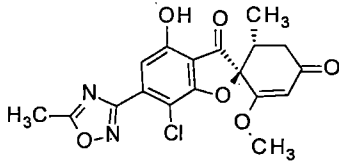
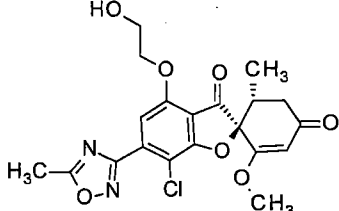
[表 8]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
14(14c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 6.30(1\text{H}, \text{s}), 5.54(1\text{H}, \text{s}), 4.78-4.71(1\text{H}, \text{m}), 4.30-4.21(2\text{H}, \text{m}), 4.12-4.04(1\text{H}, \text{m}), 3.95-3.84(2\text{H}, \text{m}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 3.57-3.50(1\text{H}, \text{m}), 3.04(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.88-2.77(1\text{H}, \text{m}), 2.46-2.39(1\text{H}, \text{m}), 1.85-1.47(6\text{H}, \text{m}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
14(14d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 6.67(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.75-4.70(1\text{H}, \text{m}), 4.37-4.28(2\text{H}, \text{m}), 4.15-4.07(1\text{H}, \text{m}), 3.93-3.84(2\text{H}, \text{m}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.57-3.51(1\text{H}, \text{m}), 3.01-2.93(1\text{H}, \text{m}), 2.92-2.81(1\text{H}, \text{m}), 2.52-2.44(1\text{H}, \text{m}), 1.84-1.68(2\text{H}, \text{m}), 1.65-1.46(4\text{H}, \text{m}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
14(14e)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.47(2\text{H}, \text{s}), 7.32(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.76-4.72(1\text{H}, \text{m}), 4.44-4.36(2\text{H}, \text{m}), 4.17-4.07(1\text{H}, \text{m}), 3.96-3.84(2\text{H}, \text{m}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.57-3.49(1\text{H}, \text{m}), 3.04-2.96(1\text{H}, \text{m}), 2.95-2.86(1\text{H}, \text{m}), 2.52-2.44(1\text{H}, \text{m}), 1.83-1.67(2\text{H}, \text{m}), 1.64-1.44(4\text{H}, \text{m}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
14(14f)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 8.97-8.86(1\text{H}, \text{m}), 8.45-8.32(1\text{H}, \text{m}), 6.96(1\text{H}, \text{s}), 5.56(1\text{H}, \text{s}), 4.77-4.70(1\text{H}, \text{m}), 4.40-4.29(2\text{H}, \text{m}), 4.14-4.05(1\text{H}, \text{m}), 3.94-3.84(2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.57-3.50(1\text{H}, \text{m}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.6\text{Hz}), 2.93-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.47(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 3.9\text{Hz}), 2.16(3\text{H}, \text{s}), 1.87-1.67(2\text{H}, \text{m}), 1.64-1.46(4\text{H}, \text{m}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$

[表 9]

實施例 編號	結構式	物理化學的資料
14(14g)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.29(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.78\text{-}4.72(1\text{H}, \text{m}), 4.43\text{-}4.33(2\text{H}, \text{m}), 4.16\text{-}4.08(1\text{H}, \text{m}), 3.96\text{-}3.85(2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.58\text{-}3.51(1\text{H}, \text{m}), 3.01(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.95\text{-}2.85(1\text{H}, \text{m}), 2.70(3\text{H}, \text{s}), 2.52\text{-}2.44(1\text{H}, \text{m}), 1.85\text{-}1.68(2\text{H}, \text{m}), 1.64\text{-}1.47(4\text{H}, \text{m}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
14(14h)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.25(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.33\text{-}4.23(2\text{H}, \text{m}), 4.10\text{-}3.96(2\text{H}, \text{m}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.04\text{-}2.85(2\text{H}, \text{m}), 2.71(3\text{H}, \text{s}), 2.60\text{-}2.46(2\text{H}, \text{m}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 435(\text{M} + \text{H})^+$
15(15a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.04(1\text{H}, \text{s}), 5.56(1\text{H}, \text{s}), 4.78\text{-}4.72(1\text{H}, \text{m}), 4.40\text{-}4.29(2\text{H}, \text{m}), 4.14\text{-}4.06(1\text{H}, \text{m}), 3.93\text{-}3.84(2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.57\text{-}3.50(1\text{H}, \text{m}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.93\text{-}2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.47(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 3.2\text{Hz}), 2.08(3\text{H}, \text{s}), 1.85\text{-}1.67(2\text{H}, \text{m}), 1.64\text{-}1.47(4\text{H}, \text{m}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
15(15b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.33(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.78\text{-}4.72(1\text{H}, \text{m}), 4.45\text{-}4.34(2\text{H}, \text{m}), 4.16\text{-}4.08(1\text{H}, \text{m}), 3.96\text{-}3.83(2\text{H}, \text{m}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.58\text{-}3.51(1\text{H}, \text{m}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.95\text{-}2.86(1\text{H}, \text{m}), 2.54(3\text{H}, \text{s}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 3.2\text{Hz}), 1.85\text{-}1.68(2\text{H}, \text{m}), 1.64\text{-}1.47(4\text{H}, \text{m}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
15(15c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.25(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.33\text{-}4.25(2\text{H}, \text{m}), 4.09\text{-}3.98(2\text{H}, \text{m}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 2.99(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.96\text{-}2.87(1\text{H}, \text{m}), 2.55(3\text{H}, \text{s}), 2.54(1\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 3.9\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 435(\text{M} + \text{H})^+$

[表 10]

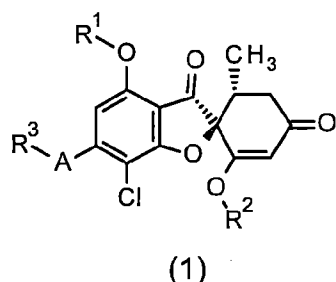
實施例 編號	結構式	物理化學的資料
16(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.72(1\text{H}, \text{brs}), 7.16(1\text{H}, \text{s}), 5.60(1\text{H}, \text{s}), 3.68(3\text{H}, \text{s}), 3.10\text{-}2.85(2\text{H}, \text{m}), 2.72(3\text{H}, \text{s}), 2.59\text{-}2.43(1\text{H}, \text{m}), 1.01(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$
16(b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta(\text{ppm}) = 7.15(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.38\text{-}4.23(2\text{H}, \text{m}), 4.15\text{-}3.95(2\text{H}, \text{m}), 3.66(3\text{H}, \text{s}), 3.08\text{-}2.85(2\text{H}, \text{m}), 2.74(3\text{H}, \text{s}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 3.9\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z : 435 (M + H)^+$

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽，



[式中之記號係被定義如下：

R^1 ：C1-C6 烷基或羥基 C1-C6 烷基；

R^2 ：C1-C6 烷基；

A：為具有連接鍵的 5 員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的 1-4 個原子之 5 員芳香族雜環；或氧原子；

R^3 ：A 為具有連接鍵的 5 員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的 1-4 個原子的 5 員芳香族雜環之情形：C1-C6 烷基、羥基 C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基；

A 為氧原子之情形：羥基 C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基]。

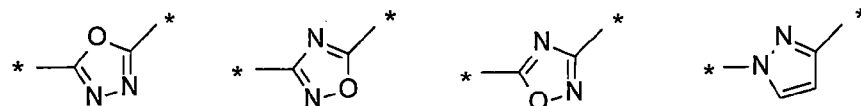
2. 如請求項 1 之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中 R^1 為甲基、乙基或羥基乙基。

3. 如請求項 1 之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中 R^2 為甲基。

4. 如請求項 1 之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中 A 為具有連接鍵的 5 員芳香族雜環，且為含有選自包含氮原子、氧原子及硫原子的群組的 1-4 個原子之 5 員芳

香族雜環， R^3 為甲基、乙基、羥基 C1-C3 烷基或甲氧基 C1-C3 烷基。

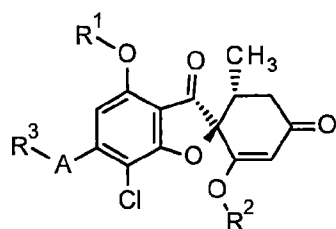
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中 A 為選自以下之群組任一者之具有連接鍵的 5 員芳香族雜環，



[* 表示連接鍵]。

6. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中 A 為氧原子。

7. 一種通式(1)之化合物或其藥理上可容許的鹽，



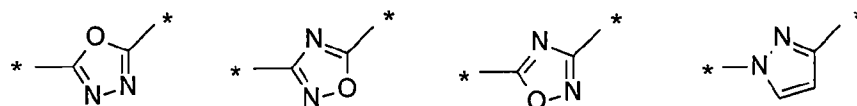
(1)

[式中之記號係被定義如下：

R^1 ：甲基、乙基或羥基乙基；

R^2 ：甲基；

A：為選自以下之群組任一者之具有連接鍵的 5 員芳香族雜環



[* 表示連接鍵]；

R^3 ：甲基、乙基或羥基 C1-C3 烷基]。

8. 一種選自以下之群組之任一者的化合物或其藥理上可

容許的鹽，

(2S,5'R)-7-氯-6-(2-羥基乙氧基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-6-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(1-甲基吡啶-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-6-(1-乙基吡啶-3-基)-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二啶-2-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二啶-5-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-3',4-二甲氧基-5'-甲基-6-(5-甲基-1,2,4-噁二啶-3-基)螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二啶-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1S)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二啶-2-基]-3',4-二甲氧基-5'-甲基-螺[苯并呋喃-2,4'-環己-2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯-6-[5-[(1R)-1-羥基乙基]-1,3,4-噁二

啞 -2-基]-3',4-二甲氧基 -5'-甲基 -螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯 -4-乙氧基 -6-[5-(1-羥基 -1-甲基 -乙基)-1,3,4-噁二啞 -2-基]-3'-甲氧基 -5'-甲基 -螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯 -4-乙氧基 -6-[5-[(1S)-1-羥基 乙基]-1,3,4-噁二啞 -2-基]-3'-甲氧基 -5'-甲基 -螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯 -6-[3-(1-羥基 乙基)-1,2,4-噁二啞 -5-基]-3',4-二甲氧基 -5'-甲基 -螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯 -4-(2-羥基 乙氧基)-3'-甲氧基 -5'-甲基 -6-(5-甲基 -1,3,4-噁二啞 -2-基)螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯 -4-(2-羥基 乙氧基)-3'-甲氧基 -5'-甲基 -6-(3-甲基 -1,2,4-噁二啞 -5-基)螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮、

(2S,5'R)-7-氯 -4-(2-羥基 乙氧基)-3'-甲氧基 -5'-甲基 -6-(5-甲基 -1,2,4-噁二啞 -3-基)螺 [苯并呋喃 -2,4'-環己 -2-烯]-1',3-二酮。

9.如請求項 1 至 4、7 及 8 中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其用於治療炎症性疾病。

10.一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

11.如請求項 10 之醫藥組成物，其為用於炎症性疾病之

預防及/或治療。

12.如請求項 11 之醫藥組成物，其中炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、支氣管性氣喘、氣喘性支氣管炎、彌漫性間質性肺炎、慢性阻塞性肺病、潰瘍性大腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、急性肝炎、慢性肝炎、原發性硬化性膽管炎、肝硬化、末梢神經炎、僵直性脊椎炎、急性·亞急性·慢性濕疹、接觸皮膚炎、放射線皮膚炎、異位性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬(vulgaris psoriasis)、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症(psoriatic erythroderma)、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒渣(rosacea)、蕁麻疹、斑禿(alopecia areata)、天庖瘡群、紅皮症、尋常性痤瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、鞏膜炎、急性·慢性中耳炎、常年性過敏性鼻炎、花粉症、竇炎(sinusitis)、喉頭炎、食道炎、難治性口內炎、及舌炎、急性·慢性唾液腺炎、口唇炎、貝塞特氏症(Behcet's disease)、多發性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、動脈粥狀硬化、胰臟炎及慢性心衰竭。

13.如請求項 11 之醫藥組成物，其中炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：猛爆性肝炎、自體免疫性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、日光皮膚炎或紫外線皮膚炎、及口角炎。

14.如請求項 11 之醫藥組成物，其中炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：類風溼性關節炎、全身性

紅斑性狼瘡、支氣管性氣喘、急性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、僵直性脊椎炎、接觸皮膚炎、日光皮膚炎或紫外線皮膚炎、異位性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒渣、斑禿、天疱瘡群、紅皮症、尋常性痤瘡、褥瘡、創傷、熱傷、竇炎、喉頭炎、食道炎、難治性口內炎、舌炎、急性·慢性唾液腺炎、口唇炎及貝塞特氏症。

15.如請求項 11 之醫藥組成物，其中炎症性疾病為選自包含下列的群組之任一者：類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、自體免疫性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、僵直性脊椎炎、異位性皮膚炎、尋常性乾癬、關節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、褥瘡、創傷、難治性口內炎、舌炎及貝塞特氏症。

16.一種如請求項 10 之醫藥組成物之用途，其係製造用於炎症性疾病之預防及/或治療的醫藥。

17.一種 TNF- α 抑制劑，其含有如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。