



(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 I884224 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：110107548

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 03 日

(51)Int. Cl. :	C07D471/04 (2006.01)	C07D471/14 (2006.01)
	C07D487/14 (2006.01)	C07D498/14 (2006.01)
	A61K31/4985 (2006.01)	A61K31/506 (2006.01)
	A61K31/519 (2006.01)	A61P3/00 (2006.01)
	A61P9/00 (2006.01)	A61P11/00 (2006.01)
	A61P13/12 (2006.01)	A61P25/28 (2006.01)
	A61P27/02 (2006.01)	

(30)優先權：2020/03/04	日本	2020-036931
2021/01/07	日本	2021-001452

(71)申請人：日商日本煙草產業股份有限公司 (日本) JAPAN TOBACCO INC. (JP)
日本

(72)發明人：須澤孝一 SUZAWA, KOICHI (JP)；藤島悠記 FUJISHIMA, YUKI (JP)；山川真希 YAMAKAWA, MAKI (JP)；上野弘資 UENO, HIROSHI (JP)；眞部知幸 MANABE, TOMOYUKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2017020981A1

WO 2019151274A1

審查人員：藍昇軒

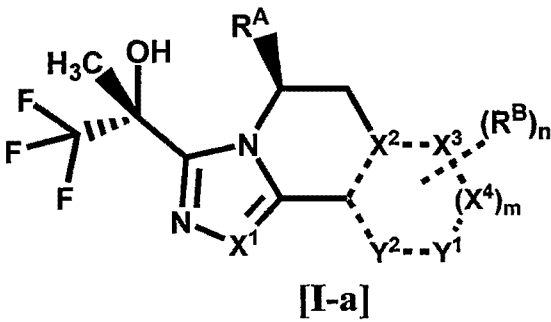
申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 164 頁

(54)名稱

縮合三環性化合物及其醫藥用途

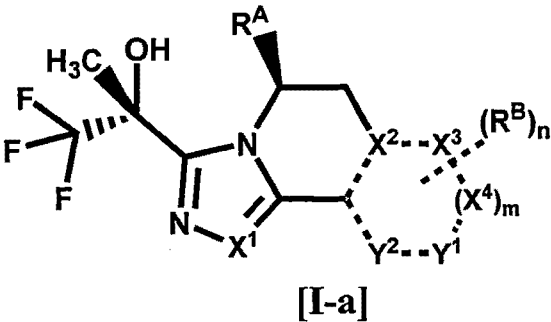
(57)摘要

本發明係提供具有 PDHK 抑制活性，用於治療或預防以下疾病之有用的化合物，該等疾病係：糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病等)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障等)、心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病。本發明係關於式[I-a]之化合物、或其製藥上可容許之鹽。



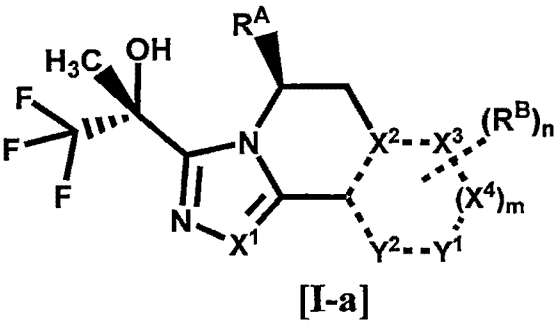
[式中之各記號與說明書記載者同義]

The present invention provides a compound which has PDHK inhibitory activity and is useful for the treatment or prevention of diabetes (type 1 diabetes, type 2 diabetes, etc.), insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperlacticemia, diabetic complications (diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, cataract, etc.), heart failure (acute heart failure, chronic heart failure), cardiomyopathy, myocardial ischemia, myocardial infarction, angina, dyslipidemia, atherosclerosis, peripheral arterial disease, intermittent claudication, chronic obstructive pulmonary disease, cerebral ischemia, stroke, mitochondrial disease, mitochondrial encephalomyopathy, cancer, pulmonary hypertension, Alzheimer's disease, vascular dementia, glaucoma, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, ischemic optic neuropathy or chronic kidney disease. The present invention relates to a compound of formula [I-a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



[Each symbol in the formula is synonymous with that described in the specification].

特徵化學式：



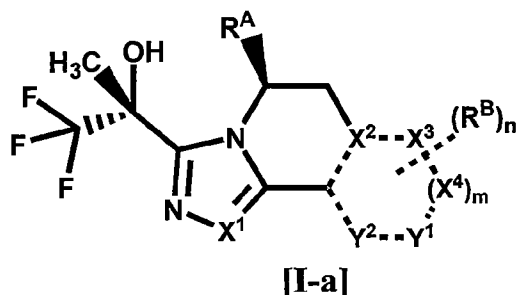
【發明摘要】

【中文發明名稱】 縮合三環性化合物及其醫藥用途

【英文發明名稱】 FUSED TRICYCLIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL
USE THEREOF

【中文】

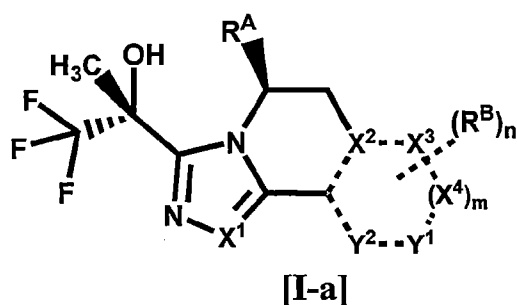
本發明係提供具有 PDHK 抑制活性，用於治療或預防以下疾病之有用的化合物，該等疾病係：糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病等)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障等)、心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病。本發明係關於式[I-a]之化合物、或其製藥上可容許之鹽。



[式中之各記號與說明書記載者同義]

【英文】

The present invention provides a compound which has PDHK inhibitory activity and is useful for the treatment or prevention of diabetes (type 1 diabetes, type 2 diabetes, etc.), insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperlacticemia, diabetic complications (diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, cataract, etc.), heart failure (acute heart failure, chronic heart failure), cardiomyopathy, myocardial ischemia, myocardial infarction, angina, dyslipidemia, atherosclerosis, peripheral arterial disease, intermittent claudication, chronic obstructive pulmonary disease, cerebral ischemia, stroke, mitochondrial disease, mitochondrial encephalomyopathy, cancer, pulmonary hypertension, Alzheimer's disease, vascular dementia, glaucoma, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, ischemic optic neuropathy or chronic kidney disease. The present invention relates to a compound of formula [I-a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



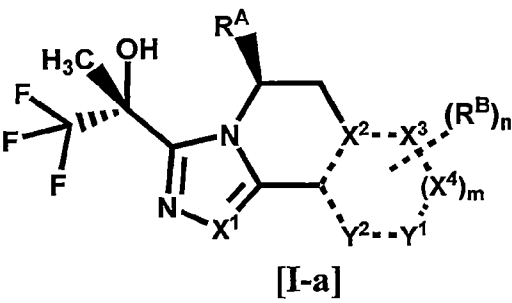
[Each symbol in the formula is synonymous with that described in the specification].

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 縮合三環性化合物及其醫藥用途

【英文發明名稱】 FUSED TRICYCLIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL
USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係關於縮合三環性化合物及其醫藥用途。更詳細而言，係關於具有丙酮酸脫氫酶激酶(以下，簡稱為 PDHK)抑制活性的縮合三環性化合物或其製藥上可容許之鹽、包含彼等之醫藥組成物、及糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病等)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障等)、心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病的治療或預防劑等。

【先前技術】

【0002】在組織內，使用能量之反應，例如，生物合成、主動輸送、肌肉收縮等，係藉由腺苷三磷酸(ATP)之水解而供給能量。ATP 係藉由如葡萄糖或游離脂肪酸之高能量代謝燃料的氧化而生成。在如肌肉之氧化組織中，ATP 之大部分，係從檸檬酸循環的乙醯基 CoA 生成。乙醯基 CoA 係經由解糖途徑的

葡萄糖氧化或游離脂肪酸之 β 氧化而生成。擔任調節從葡萄糖產生乙醯基 CoA 之指揮官角色的酵素為丙酮酸脫氫酶(以下，簡稱為 PDH)。PDH 催化從丙酮酸氧化為乙醯基 CoA 及二氧化碳，同時，菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)還原為 NADH 的反應(例如，非專利文獻 1、2)。

【0003】PDH 為局部存在於粒線體基質之 3 個酵素成分(E1、E2 及 E3)與數個次單元構成的多重酵素複合體。E1、E2 及 E3 分別進行藉由丙酮酸之脫碳酸、乙醯基 CoA 之生成及 NAD 之還原的 NADH 之生成。

於 PDH，結合 2 種具有調節角色之酵素。一個為 PDHK，其係對 PDH 顯示特異性的蛋白質激酶。其角色為將 PDH 複合體之 E1 α 次單元磷酸化而使之失活。另一個為 PDH 磷酸酶，係經由 E1 α 次單元之脫磷酸化，而將 PDH 活化的特異性蛋白質磷酸酶。活性(脫磷酸化)狀態之 PDH 的比率，係藉由激酶活性與磷酸酶活性之平衡而確定。激酶活性係由代謝基質之相對濃度來調節。例如，激酶活性藉由 NADH/NAD、乙醯基 CoA/CoA 及 ATP/腺苷二磷酸(ADP)之各比率的上升而活化，並被丙酮酸抑制(例如，非專利文獻 3)。

【0004】在哺乳類之組織中，可鑑定出 4 種 PDHK 同功酶。其中，PDHK2 係於包含參與糖代謝的肝臟、骨骼肌、脂肪組織之廣範圍組織中表現。再者，PDHK2 由於對藉由 NADH/NAD 或乙醯基 CoA/CoA 之上升的活化及藉由丙酮酸之抑制的感受性較高，暗示參與短期之糖代謝調節(例如，非專利文獻 4)。

【0005】又，PDHK1 多於心肌、骨骼肌、胰 β 細胞等中表現。再者，PDHK1 由於在缺血狀態中，經由低氧誘導因子(HIF)1 之活化而誘導表現，暗示參與缺血性疾病或癌性疾病(例如，非專利文獻 5)。

【0006】就胰島素依存性(第一型)糖尿病及非胰島素依存性(第二型)糖尿病等疾病而言，脂質之氧化亢進，同時葡萄糖之利用降低。該葡萄糖利用降低成為呈現高血糖的原因之一。在如第一型及第二型糖尿病、肥胖之氧化性葡萄糖代謝降低的狀態中，由於 PDH 活性降低，暗示第一型及第二型糖尿病的葡萄糖利用降低與 PDH 活性之降低有關(例如，非專利文獻 6、7)。

又，就第一型及第二型糖尿病而言，肝臟中之糖新生亢進，此點亦成為呈現高血糖的原因之一。PDH 活性之降低使丙酮酸上升，其結果，作為肝臟中糖新生基質之乳酸的利用能力增大。由此而言，PDH 活性之降低可能與第一型及第二型糖尿病中的糖新生亢進有關(例如，非專利文獻 8、9)。

若藉由 PDHK 抑制而將 PDH 活化，葡萄糖氧化速度被認為會增加。其結果，藉由活體之葡萄糖利用亢進，又，肝臟中的糖新生被抑制，期待能改善第一型及第二型糖尿病中的高血糖(例如，非專利文獻 10、11、12)。

參與糖尿病之其他因子為胰島素分泌障礙，已知此方面與胰 β 細胞中的 PDH 活性之降低或 PDHK1、2 及 4 之誘導有關(例如，非專利文獻 13、14)。

又，已知因糖尿病而造成的持續性高血糖會引起糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變等併發症。噻胺(thiamin)或 α -硫辛酸(α -lipoic acid)作為補酵素，有助於 PDH 之活化。此等或者噻胺衍生物或 α -硫辛酸衍生物，顯示於糖尿病併發症之治療上有望具有效果。因此，期待 PDH 之活化可改善糖尿病併發症(例如，非專利文獻 15、16)。

【0007】於缺血狀態，由於氧供給受限，葡萄糖及脂肪酸兩者之氧化降低，於組織中藉由氧化之磷酸化所產生的 ATP 量減少。在缺乏足夠氧氣的狀態下，為維持 ATP 濃度，厭氣糖解會激增。其結果，引起乳酸之增加及細胞內

pH 之降低。細胞係消耗能量以維持離子之恆常性，然而異常低之 ATP 濃度及細胞之滲透性破壞的結果，會引起細胞死亡。此外，缺血狀態中活化之腺苷單磷酸活化激酶藉由磷酸化將乙醯基 CoA 羧化酶失活。由於因組織之丙二醯基 CoA 濃度降低，肉鹼棕櫚醯基轉移酶-I 活性上升，促進醯基 CoA 輸送至粒線體內，因此脂肪酸氧化變得比葡萄糖氧化有利。葡萄糖之氧化與脂肪酸之氧化相比，消耗的每 1 分子氧所產生的 ATP 量較高。因此認為於缺血狀態，若藉由將 PDH 活化，使能量代謝優先移向葡萄糖氧化，維持 ATP 濃度之能力將提高(例如，非專利文獻 17)。

又，若將 PDH 活化，由於糖分解所生成之丙酮酸被氧化，並減少乳酸的產生，因而認為可使缺血組織中質子負荷的淨減少。因此，藉由 PDHK 抑制之 PDH 活化，可期待於缺血性疾病，例如，心肌缺血中，發揮保護性之作用(例如，非專利文獻 18、19)。

【0008】藉由 PDHK 抑制而將 PDH 活化之藥劑，被認為藉由使丙酮酸代謝亢進，而使乳酸產生減少。因此，被認為在如粒線體病、粒線體腦肌症或敗血症之高乳酸血症的治療上 useful(例如，非專利文獻 20)。

【0009】癌細胞中，PDHK1 或 2 之表現上升。又，癌細胞中，藉由粒線體中之氧化性磷酸化的 ATP 產生降低，經由細胞質中之厭氣性解糖系統的 ATP 產生增加。若藉由 PDHK 抑制將 PDH 活化，則由於粒線體內之氧化性磷酸化亢進，活性氧之產生提高，可期待誘導癌細胞凋亡。因此，藉由 PDHK 抑制的 PDH 活化，被認為在癌性疾病的治療上 useful(例如，非專利文獻 21)。

【0010】又，肺高血壓症係一種藉由肺動脈之細胞增殖亢進，肺動脈局部縮小，血壓變高為特徵的疾病。若將肺高血壓症中的肺動脈細胞之 PDH 活

化，則藉著粒線體內之氧化性磷酸化亢進，活性氧之產生提高，可期待誘導肺動脈細胞之凋亡。因此，藉由 PDHK 抑制的 PDH 活化，被認為在肺高血壓症，例如，肺動脈性肺高血壓症之治療上有效(例如，非專利文獻 22)。

【0011】阿茲海默症方面，係大腦中之能量產生及葡萄糖代謝降低，又，PDH 活性降低。若 PDH 活性降低，則乙醯基 CoA 之產生降低。乙醯基 CoA，係經由檸檬酸回路並藉著電子傳遞系統，而利用於 ATP 產生。又，乙醯基 CoA 為合成神經傳達物質之一，即乙醯基膽鹼的原料。因此，阿茲海默症中腦 PDH 活性的降低，被認為是藉由 ATP 產生之降低，而引起神經細胞死亡。又，於膽鹼能神經方面，研判為其傳達物質之乙醯基膽鹼的合成受到抑制，而引起記憶力降低等。在阿茲海默症中，若將腦之 PDH 活化，可期待能量產生及乙醯基膽鹼合成的亢進。因此，藉由 PDHK 抑制的 PDH 活化，被認為在阿茲海默症的治療上有效(例如，非專利文獻 23、24)。

【0012】血管性失智症大致分為大血管病型及微血管病型的疾病。大血管病型方面，係以包含缺血再灌流之腦梗塞為主要原因，由於藉由腦內之 PDH 活性降低的丙酮酸或乳酸值之增加，及能量產生之降低，誘發神經細胞死亡。又，微血管病型方面，研判以藉由腦低灌流造成白質病變為主要原因，由於慢性之糖代謝降低，引起失智功能障礙。在血管性失智症中，若將腦之 PDH 活化，則在大血管病型方面，可期待乳酸值等之降低及能量產生之增加，又在微血管病型方面，可期待糖代謝之亢進。因此，藉由 PDHK 抑制藥的 PDH 活化，被認為在血管性失智症的治療上有效(例如，非專利文獻 28、29、30)。

【0013】屬於具有 PDH 活化作用之藥劑的二氯乙酸，顯示在糖尿病、心肌缺血、心肌梗塞、心絞痛、心衰竭、高乳酸血症、腦缺血症、腦中風、周邊

動脈疾病、慢性阻塞性肺病、癌性疾病、肺高血壓症的治療上，具有期望的效果(例如，非專利文獻 10、18、20、22、25、26、27)。

具有 PDHK 抑制作用之化合物，顯示對視網膜缺血再灌流障礙具有神經保護效果(非專利文獻 31)。視網膜缺血障礙係有關青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞等疾病。

又，在呈現慢性腎臟疾病之腎障礙及腎功能降低的疾病模型動物，顯示具有 PDHK 抑制作用之化合物減輕該疾病之嚴重度(專利文獻 1)。

【0014】從此等見識，認為 PDHK 抑制劑係有利於治療或預防葡萄糖利用障礙相關疾病，例如，糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病等)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障等)。又，PDHK 抑制劑，被認為有利於治療或預防對組織之能量基質供給受限之疾病，此等疾病例如為：心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病。再者，PDHK 抑制劑被認為有利於治療或預防粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症等。

【0015】因此，PDHK 抑制劑，被認為有利於治療或預防糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病等)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障等)、心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、

心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0016】

[專利文獻 1] 國際公開第 2020/054734 號

[非專利文獻]

【0017】

[非專利文獻 1] Reed LJ, Hackert ML. 二氫硫辛醯胺醯基轉移酶中的結構-功能關係 (Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases). J Biol Chem. 1990 Jun 5;265(16):8971-4.

[非專利文獻 2] Patel MS, Roche TE. 丙酮酸脫氫酶複合物的分子生物學和生物化學(Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes). FASEB J. 1990 Nov;4(14):3224-33.

[非專利文獻 3] Sugden MC, Holness MJ. PDK 在丙酮酸脫氫酶複合物濃度上調節葡萄糖氧化之機制的最新進展 (Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs). Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 May;284(5):E855-62.

[非專利文獻 4] Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. 哺乳動物丙酮酸脫氫酶複合物之組織特異性調節存在的證據(Evidence for

existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex). *Biochem J.* 1998 Jan 1;329 (Pt 1):191-6.

[非專利文獻 5] Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1 介導之丙酮酸脫氫酶激酶的表現：細胞適應缺氧所需的代謝轉換 (HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia). *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):177-85.

[非專利文獻 6] Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, et al. 第二型糖尿病親代之胰島素抗性後代的肌肉中線粒體密度降低及 IRS-1 絲胺酸磷酸化增加 (Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents). *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3587-93.

[非專利文獻 7] Caterson ID, Fuller SJ, Randle PJ. 脂肪酸氧化抑制劑 2-十四基縮水甘油酸對飢餓和四氧嘧啶糖尿病大鼠之丙酮酸脫氫酶複合物活性的影響 (Effect of the fatty acid oxidation inhibitor 2-tetradecylglycidic acid on pyruvate dehydrogenase complex activity in starved and alloxan-diabetic rats). *Biochem J.* 1982 Oct 15;208(1):53-60.

[非專利文獻 8] Boden G, Chen X, Stein TP. 中度和重度高血糖之第二型糖尿病患者的葡萄糖新生 (Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Jan;280(1):E23-30.

[非專利文獻 9] Shangraw RE, Fisher DM. 肝硬化患者中二氯乙酸鹽的藥物動力學及藥效學 (Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis). *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Oct;66(4):380-90.

[非專利文獻 10] Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. 二氯乙酸鹽對糖尿病及高脂蛋白血症患者的代謝影響 (Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia). *N Engl J Med*. 1978 Mar 9;298(10):526-30.

[非專利文獻 11] Mayers RM, Leighton B, Kilgour E. PDH 激酶抑制劑：一種 II 型糖尿病的新穎療法? (PDH kinase inhibitors: a novel therapy for Type II diabetes?). *Biochem Soc Trans*. 2005 Apr;33(Pt 2):367-70.

[非專利文獻 12] Jeoung NH, Rahimi Y, Wu P, Lee WN, Harris RA. 禁食誘導 PDHK2 / PDHK4-雙基因剔除小鼠的酮酸中毒症及體溫過低(Fasting induces ketoacidosis and hypothermia in PDHK2/PDHK4-double-knockout mice.) *Biochem J*. 2012 May 1;443(3):829-39.

[非專利文獻 13] Zhou YP, Berggren PO, Grill V. 脂肪酸引起之丙酮酸脫氫酶活性降低是肥胖糖尿病 db / db 小鼠 β 細胞功能異常的重要決定因素 (A fatty acid-induced decrease in pyruvate dehydrogenase activity is an important determinant of beta-cell dysfunction in the obese diabetic db/db mouse). *Diabetes*. 1996 May;45(5):580-6.

[非專利文獻 14] Xu J, Han J, Epstein PN, Liu YQ. 胰小島中高脂肪酸及葡萄糖對 PDK mRNA 的調節 (Regulation of PDK mRNA by high fatty acid and glucose in pancreatic islets). *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jun 9;344(3):827-33.

[非專利文獻 15] 苯磷硫胺(Benfotiamine). Monograph. *Altern Med Rev*. 2006 Sep;11(3):238-42.

[非專利文獻 16] Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. α 硫辛酸及糖尿病性神經病變(Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy). Rev Diabet Stud. 2009 Winter;6(4):230-6.

[非專利文獻 17] Ussher JR, Lopaschuk GD. 丙二醯基 CoA 軸作為治療缺血性心臟病的潛在標靶 (The malonyl CoA axis as a potential target for treating ischaemic heart disease). Cardiovasc Res. 2008 Jul 15;79(2):259-68.

[非專利文獻 18] Wargovich TJ, MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL, StacpoolePW, Pepine CJ. 二氯乙酸鹽對冠狀動脈疾病之心肌代謝及血液動力學影響 (Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease). Am J Cardiol. 1988 Jan 1;61(1):65-70.

[非專利文獻 19] Taniguchi M, Wilson C, Hunter CA, Pehowich DJ, Clanachan AS, Lopaschuk GD. 二氯乙酸鹽改善局部缺血後之心臟效率，而與線粒體質子洩漏的改變無關 (Dichloroacetate improves cardiac efficiency after ischemia independent of changes in mitochondrial proton leak). Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Apr;280(4):H1762-9.

[非專利文獻 20] Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. 二氯乙酸鹽作為降低乳酸之藥物的功效 (Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug). J Clin Pharmacol. 2003 Jul;43(7):683-91.

[非專利文獻 21] Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, et al. 線粒體-K⁺通道軸在癌症中受到壓制，其正常化促進細胞凋亡並抑制癌症生長 (A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth). Cancer Cell.2007 Jan;11(1):37-51.

[非專利文獻 22] McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, Dyck JR, Haromy A, Hashimoto K, et al. 二氯乙酸鹽藉由誘導肺動脈平滑肌細胞凋亡而預防及逆轉肺動脈高壓 (Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis). *Circ Res*. 2004 Oct 15;95(8):830-40.

[非專利文獻 23] Saxena U. 阿茲海默症中之生物能量系統崩潰：新療法的目標 (Bioenergetics breakdown in Alzheimer's disease: targets for new therapies). *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3(2):133-9.

[非專利文獻 24] Stacpoole PW. 丙酮酸脫氫酶複合物作為年齡相關疾病的治療標靶 (The pyruvate dehydrogenase complex as a therapeutic target for age-related diseases). *Aging Cell*. 2012 Jun;11(3):371-7.

[非專利文獻 25] Marangos PJ, Turkel CC, Dziewanowska ZE, Fox AW. 二氯乙酸鹽及腦缺血治療劑 (Dichloroacetate and cerebral ischaemia therapeutics). *Expert Opin Investig Drugs*. 1999 Apr;8(4):373-82.

[非專利文獻 26] Calvert LD, Shelley R, Singh SJ, Greenhaff PL, Bankart J, Morgan MD, et al. 慢性阻塞性肺病於極量踏車運動期間，二氯乙酸鹽提高效能並減少血液中乳酸 (Dichloroacetate enhances performance and reduces blood lactate during maximal cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease). *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1090-4.

[非專利文獻 27] Flavin DF. 用二氯乙酸鹽逆轉非霍奇金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate). *J Oncol*. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Oncology* Volume 2010, Article ID 414726, 4 pages
doi:10.1155/2010/414726.

[非專利文獻 28] Froelich L, Goetz ME, Weinmueller M, Youdim MB, Barth N, Dirr A, Gsell W, Jellinger K, Beckmann H, Riederer P. (r)- 硫辛酸，而非(s)- α 硫辛酸，對於血管性癡呆，刺激不足的腦丙酮酸脫氫酶複合物，但對於阿茲海默氏癡呆則否 ((r)-, but not (s)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase complex in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia). J Neural Transm (Vienna). 2004 Mar;111(3):295-310

[非專利文獻 29] Parnetti L, Reboldi GP, Gallai V. 阿茲海默症及血管性癡呆中之腦脊液丙酮酸濃度 (Cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease and vascular dementia). Neurology. 2000 Feb 8;54(3):735-7.

[非專利文獻 30] Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Marti-Climent J, Olier J, Masdeu JC. 癡呆性血管性白質病之腦葡萄糖代謝：與阿茲海默症之差異 (Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease). Stroke. 2010 Dec;41(12):2889-93.

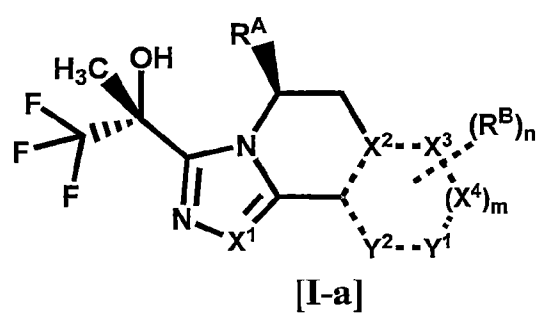
[非專利文獻 31] Sato K, Mochida S, Tomimoto D, Konuma T, Kiyota N, Tsuda S, Shiga Y, Omodaka K, Nakazawa T. 丙酮酸脫氫酶激酶抑制劑預防缺血/再灌注損傷後視網膜細胞之死亡，並改善大鼠視網膜的能量代謝 (A pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor prevents retinal cell death and improves energy metabolism in rat retinas after ischemia/reperfusion injury). Experimental eye research 2020 Apr; 193: 107997.

【發明內容】

【0018】本發明如下列所述。

[1]一種式[I-a]之化合物、或其製藥上可容許之鹽：

【0019】



【0020】 [式中，

虛線之鍵結為單鍵或雙鍵；

X¹、X²、X³及X⁴各自獨立地為C或N，Y¹及Y²各自獨立地為C、N或O(其中，作為X²、X³、X⁴、Y¹或Y²之N及O的總數為0至3)；

R^A為C₁₋₄烷基；

R^B為

- (1)鹵素，
- (2)氰基，
- (3)羥基，
- (4)側氧基，
- (5)-COR¹{其中，R¹為
 - (A)氫、
 - (B)-OH、
 - (C)-NR²R³(其中，R²及R³各自獨立地為氫或C₁₋₄烷基)、或
 - (D)具有1個氮原子之4至6員飽和雜環基(其中，該飽和雜環基可經1或2個鹵素取代)}，

(6)C₁₋₈烷基{其中，該 C₁₋₈烷基可獨立地經選自(A)至(E)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(E)如下：

- (A)鹵素、
- (B)經基、
- (C)可經鹵素取代之苯基、
- (D)可經鹵 C₁₋₄烷基取代之吡啶基，及
- (E)-OR⁴(其中，R⁴為
 - (a)C₁₋₄烷基、
 - (b)可經鹵素取代之苯基、或
 - (c)可經 C₁₋₄烷氧基取代之苄基)}，

(7)C₁₋₈烷氧基{其中，該 C₁₋₈烷氧基可獨立地經選自(A)至(I)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(I)如下：

- (A)鹵素、
- (B)氰基、
- (C)經基、
- (D)可經 1 至 3 個鹵素取代之 C₁₋₄烷氧基、
- (E)C₁₋₄烷基磺醯基、
- (F)可經選自氰基及氰基 C₁₋₄烷基所構成之群組中之 1 個取代基取代的 C₃₋₆環烷基、
- (G)可經氰基取代之苯基、
- (H)-COCy¹(其中，Cy¹為具有 1 個氮原子的 4 至 6 員飽和雜環基，該飽和雜環基可經 1 或 2 個鹵素取代)、及

(I)具有獨立地選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 或 2 個雜原子的 4 至 6 員飽和雜環基(其中，該飽和雜環基可獨立地經選自(a)至(e)所構成之群組中的 1 至 4 個取代基取代，該(a)至(e)如下：

- (a)C₁₋₄ 烷基、
- (b)側氧基、
- (c)C₁₋₄ 烷基羰基、
- (d)可經鹵素取代之苄醯基、及
- (e)C₁₋₄ 烷基磺醯基、

該飽和雜環基經 2 個 C₁₋₄ 烷基取代時，2 個 C₁₋₄ 烷基可互相鍵結，且與彼等所鍵結之原子共同形成交聯環}}，

(8)-Cy²{其中，Cy² 為

(A)C₃₋₆ 環烷基(其中，該 C₃₋₆ 環烷基可獨立地經選自(a)至(d)所構成之群組中的 1 或 2 個取代基取代，該(a)至(d)如下：

- (a)鹵素、
- (b)C₁₋₄ 烷基、
- (c)鹵 C₁₋₄ 烷基、及
- (d)可經鹵素取代之苯基)、

(B)可獨立地經選自鹵素、鹵 C₁₋₄ 烷基、及 C₁₋₄ 烷氧基所構成之群組中的 1 或 2 個取代基取代之苯基、或

(C)具有 1 個氮原子或氧原子的 4 至 6 員飽和雜環基(其中，該飽和雜環基可經選自(a)可經鹵素取代之苯基及(b)C₁₋₄ 烷基羰基所構成之群組中的 1 個取代基取代))，或

(9)-OCy³{其中，Cy³為

(A)具有 1 個氮原子或氧原子的 4 至 6 員飽和雜環基(其中，該飽和雜環基可經選自 (a)可經鹵素取代之苄醯基及(b)C₁₋₄烷基羰基所構成之群組中的 1 個取代基取代)、或

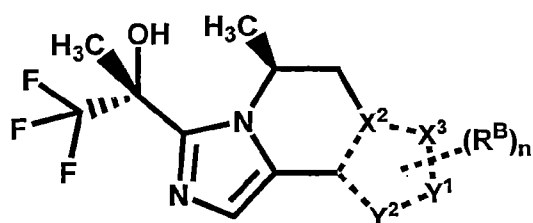
(B)具有 1 或 2 個氮原子的 6 員雜芳基(其中，該雜芳基可獨立地經選自 氰基、鹵 C₁₋₄烷基、及 C₃₋₆環烷基所構成之群組中的 1 或 2 個取代基取代)}；

m 為 0 或 1；

n 為 0、1 或 2，n 為 2 時，各 R^B可相同或相異。]

【0021】 [2]如[1]記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式[I-b]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式[I-b]如下：

【0022】

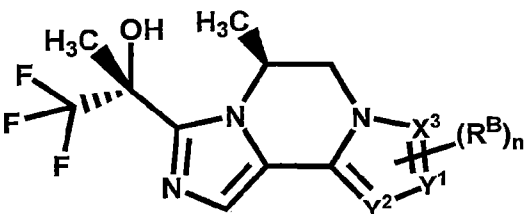


[I-b]

【0023】 (式中，各記號與[1]同義。)

【0024】 [3]如[1]或[2]記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式[I-c]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式[I-c]如下：

【0025】



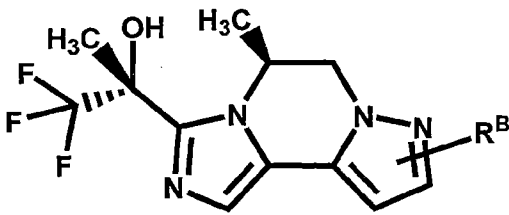
[I-c]

【0026】(式中，各記號與[1]同義。)

【0027】[4]如[1]至[3]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 n 為 1。

【0028】[5]如[1]至[4]中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式[I-d]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式[I-d]如下：

【0029】

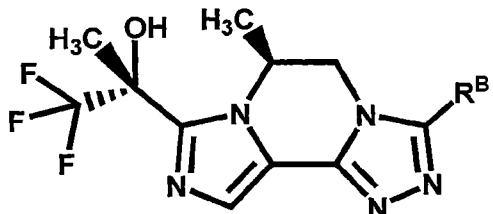


[I-d]

【0030】(式中，記號與[1]同義。)

【0031】[6]如[1]至[4]中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式[I-e]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式[I-e]如下：

【0032】



[I-e]

【0033】(式中，記號與[1]同義。)

【0034】 [7]如[1]至[6]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^B 為

(1) C_{1-8} 烷基 {其中，該 C_{1-8} 烷基可獨立地經選自(A)至(E)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(E)如下：

(A) 鹵素、

(B) 羥基、

(C) 可經鹵素取代之苯基、

(D) 可經鹵 C_{1-4} 烷基取代之吡啶基、及

(E) $-OR^4$ (其中， R^4 為

(a) C_{1-4} 烷基、

(b) 可經鹵素取代之苯基、或

(c) 可經 C_{1-4} 烷氧基取代之苄基) }，或

(2) C_{1-8} 烷氧基 {其中，該 C_{1-8} 烷氧基可獨立地經選自(A)至(I)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(I)如下：

(A) 鹵素、

(B) 氰基、

(C) 羥基、

(D) 可經 1 至 3 個鹵素取代之 C_{1-4} 烷氧基、

(E) C_{1-4} 烷基磺醯基、

(F) 可經選自氰基及氰基 C_{1-4} 烷基所構成之群組中的 1 個取代基取代之 C_{3-6} 環烷基、

(G) 可經氰基取代之苯基、

(H)-COCy¹(其中，Cy¹為具有1個氮原子的4至6員飽和雜環基，該飽和雜環基可經1或2個鹵素取代)、及

(I)具有獨立地選自氮原子、氧原子及硫原子之1或2個雜原子的4至6員飽和雜環基(其中，該飽和雜環基可經選自(a)至(e)所構成之群組中的1至4個取代基取代，該(a)至(e)如下：

(a)C₁₋₄烷基、

(b)側氧基、

(c)C₁₋₄烷基羰基、

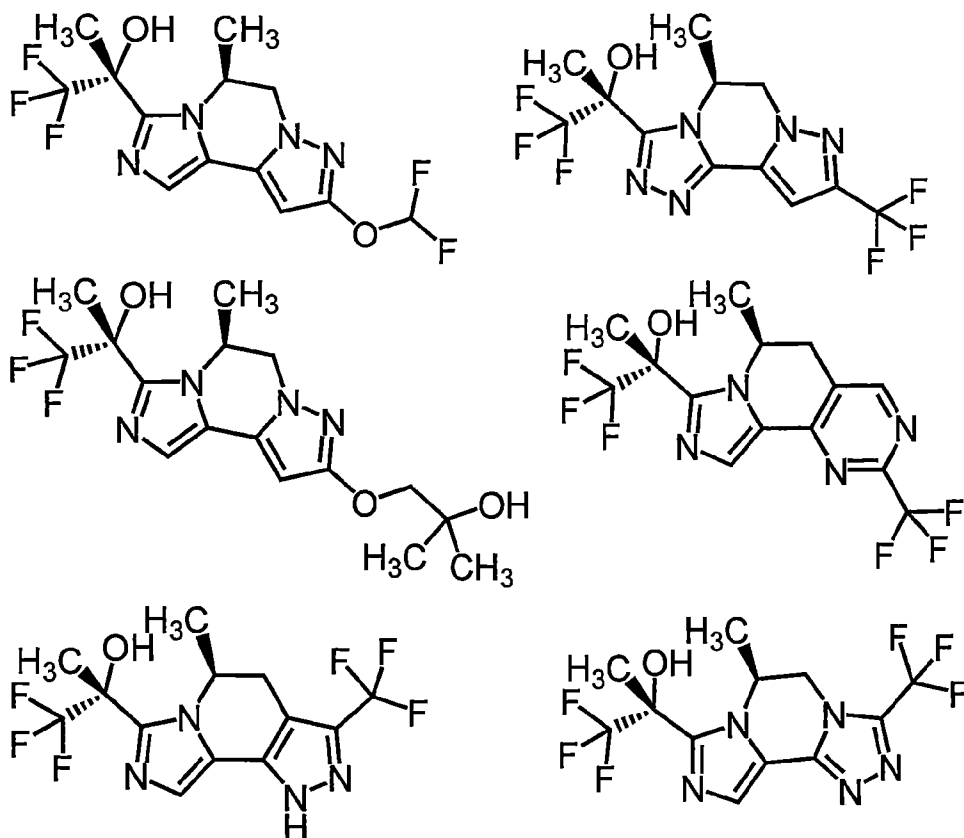
(d)可經鹵素取代之苄醯基、及

(e)C₁₋₄烷基磺醯基，

當該飽和雜環基經2個C₁₋₄烷基取代時，2個C₁₋₄烷基可互相鍵結，與彼等所鍵結之原子共同形成交聯環。)

【0035】 [8]一種選自下述式：

【0036】



【0037】之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【0038】[9]一種醫藥組成物，其包含如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽、及製藥上可容許的載劑。

【0039】[10]一種 PDHK 抑制劑，其包含如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【0040】[11]一種 PDHK2 抑制劑，其包含如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【0041】[12]一種糖尿病、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、

視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病之治療或預防劑，其包含如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【0042】 [13]如[12]記載之治療或預防劑，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【0043】 [14]如[12]記載之治療或預防劑，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【0044】 [15]如[12]記載之治療或預防劑，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【0045】 [16]如[12]記載之治療或預防劑，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。

【0046】 [17]一種抑制 PDHK 之方法，其包含將治療上有效量之如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽投與至哺乳動物。

【0047】 [18]一種治療或預防選自糖尿病、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中的疾病之方法，其包含將治療上有效量之如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽投與至哺乳動物。

【0048】 [19]如[18]記載之方法，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【0049】[20]如[18]記載之方法，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【0050】[21]如[18]記載之方法，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【0051】[22]如[18]記載之方法，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。

【0052】[23]一種[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽的使用，其係用於製造 PDHK 抑制劑。

【0053】[24]一種[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽的使用，其係用於製造治療或預防以下疾病之製劑，該等疾病係選自糖尿病、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中的疾病。

【0054】[25]如[24]記載之使用，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【0055】[26]如[24]記載之使用，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【0056】[27]如[24]記載之使用，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【0057】[28]如[24]記載之使用，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。

【0058】[29]一種[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其係用於治療或預防以下疾病之製劑，該等疾病係選自糖尿病、胰島素抗性症

候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中的疾病。

【0059】[30]如[29]記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【0060】[31]如[29]記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【0061】[32]如[29]記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【0062】[33]如[29]記載之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。

【0063】[34]一種抑制 PDHK2 之方法，其包含將治療上有效量之如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其製藥上可容許之鹽投與至哺乳動物。

【0064】[35]一種商業套裝，其包含：如[9]記載之醫藥組成物，及有關該醫藥組成物之記載物，該記載物記載可將該醫藥組成物用於治療或預防以下疾病，該等疾病係選自糖尿病、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿

茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中之疾病的治療或預防。

【0065】[36]一種套組，其包含如[9]記載之醫藥組成物，及有關該醫藥組成物之記載物，該記載物記載可將該醫藥組成物用於治療或預防以下疾病，該等疾病係選自糖尿病、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中之疾病。

【實施方式】

[用於實施發明之型態]

【0066】在本發明中所使用的術語之定義，如下列所述。

【0067】「鹵素」意指氟、氯、溴或碘。就「鹵素」而言，以氟或氯為較佳。

【0068】「C₁₋₄烷基」意指碳數 1 至 4 的直鏈或分枝鏈狀之烷基，可列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。就「C₁₋₄烷基」而言，以甲基為較佳。

【0069】「C₁₋₈烷基」意指具有碳數 1 至 8 個的直鏈或分枝鏈狀之烷基。例如，可列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、1-乙基-丙基、1-

甲基-1-乙基-丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、1-甲基-1-丙基-丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

【0070】「C₁₋₄ 烷基羰基」意指烷基部分為上述定義之「C₁₋₄ 烷基」的烷基-羰基，可列舉乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基及 2,2-二甲基丙醯基。就「C₁₋₄ 烷基羰基」而言，以乙醯基為較佳。

【0071】「C₁₋₄ 烷基磺醯基」意指烷基部分為上述定義之「C₁₋₄ 烷基」的烷基-磺醯基，可列舉甲磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、異丁基磺醯基、二級丁基磺醯基及三級丁基磺醯基。就「C₁₋₄ 烷基磺醯基」而言，以甲磺醯基為較佳。

【0072】「鹵 C₁₋₄ 烷基」意指經 1 至 5 個上述定義之「鹵素」取代的碳數 1 至 4 之直鏈或分枝鏈狀的烷基。在烷基經複數個鹵素取代的情況，鹵素可彼此相同，亦可相異。就「鹵 C₁₋₄ 烷基」而言，可列舉氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟-1-甲基乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、1,1-二氟丙基、1,1-二氟-2-甲基丙基等。就「鹵 C₁₋₄ 烷基」而言，以經 1 至 3 個氟取代的 C₁₋₄ 烷基為較佳，以三氟甲基為更佳。

【0073】「氰基 C₁₋₄ 烷基」意指經 1 個氰基取代的上述定義之「C₁₋₄ 烷基」。例如，可列舉氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基-1-甲基乙基、3-氰基丙基、4-氰基丁基等。

【0074】「C₁₋₄烷氧基」意指烷基部分為上述定義之「C₁₋₄烷基」的烷基-氧基，可列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基。就「C₁₋₄烷氧基」而言，以甲氧基為較佳。

【0075】「C₁₋₈烷氧基」意指烷基部分為上述定義之「C₁₋₈烷基」的烷氧基。例如，可列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊基氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、1,2-二甲基丙基氧基、1-乙基丙基氧基、己基氧基、異己基氧基、1,2,2-三甲基丙基氧基、1,1-二甲基丁基氧基、2,2-二甲基丁基氧基、3,3-二甲基丁基氧基、2-乙基丁基氧基等。

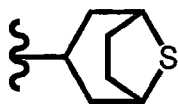
【0076】「C₃₋₆環烷基」意指3至6員之單環式烴環基，可列舉環丙基、環丁基、環戊基及環己基。就「C₃₋₆環烷基」而言，以環丙基為較佳。

【0077】「具有1個氮原子的4至6員飽和雜環基」意指除碳原子以外，具有1個氮原子的4至6員之單環式飽和雜環基。就該飽和雜環基而言，可列舉吡啶基(azetidiny)、吡咯啉基、哌啶基。

【0078】「具有獨立地選自氮原子、氧原子及硫原子之1或2個雜原子的4至6員飽和雜環基」意指除碳原子以外，具有獨立地選自氮原子、氧原子及硫原子所構成之群組中之1或2個雜原子的4至6員單環式飽和雜環基。就該飽和雜環基而言，可列舉氧呋喃基(oxetanyl)、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、四氫噻喃基、異噻唑啉基等，較佳為氧呋喃基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫噻喃基、異噻唑啉基。

【0079】「飽和雜環基經 2 個 C_{1-4} 烷基取代時，2 個 C_{1-4} 烷基可互相鍵結，與彼等所鍵結之原子共同形成交聯環」意指例如該飽和雜環基為下列之基。

【0080】



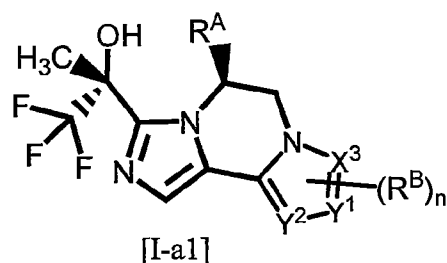
【0081】「具有 1 個氮原子或氧原子的 4 至 6 員飽和雜環基」意指除碳原子以外，具有獨立地選自氮原子及氧原子所構成之群組中之 1 個雜原子的 4 至 6 員單環式飽和雜環基。就該飽和雜環基而言，可列舉氧呔基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、吡呔基、吡咯啉基、哌啉基等，較佳為氧呔基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、吡呔基、哌啉基。

【0082】「具有 1 或 2 個氮原子的 6 員之雜芳基」意指除碳原子以外，具有 1 個或 2 個氮原子的 6 員單環式雜芳基。就該雜芳基而言，可列舉吡啉基、嘧啉基、吡嗪基。

【0083】將式[I-a]之化合物之較佳態樣說明於下。

式[I-a]之較佳態樣之一為式[I-a1] 所示的化合物：

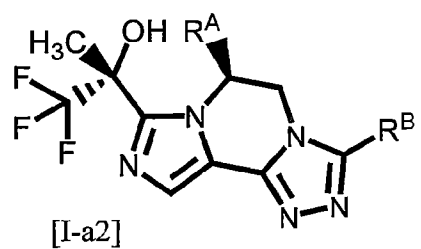
【0084】



【0085】(式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0086】式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a2] 所示的化合物：

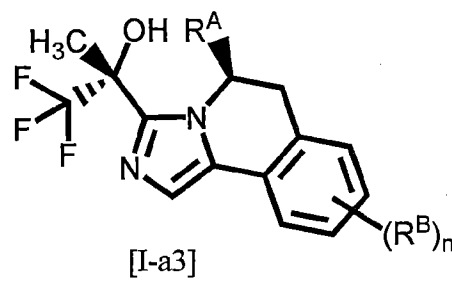
【0087】



【0088】 (式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0089】 式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a3]所示的化合物：

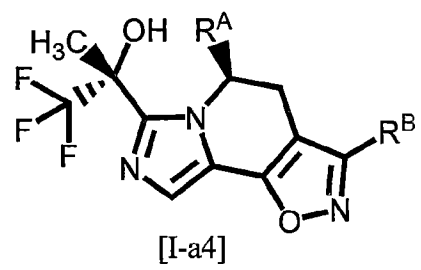
【0090】



【0091】 (式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0092】 式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a4] 所示的化合物：

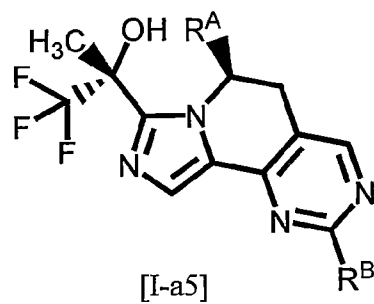
【0093】



【0094】 (式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0095】 式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a5] 所示的化合物：

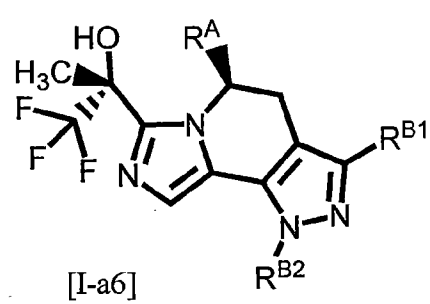
【0096】



【0097】(式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0098】式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a6] 所示的化合物：

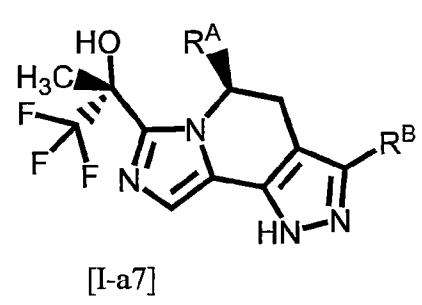
【0099】



【0100】(式中，R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立，與前述式[I-a]中的 R^B 同義；其他之記號與前述式[I-a]同義。)

【0101】式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a7] 所示的化合物：

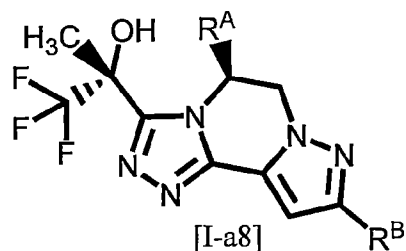
【0102】



【0103】(式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0104】式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a8] 所示的化合物：

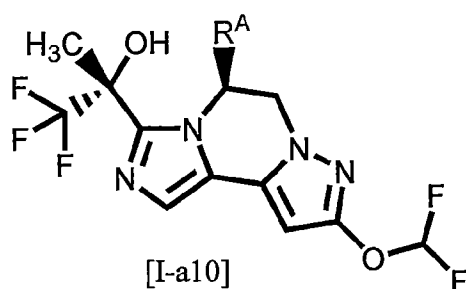
【0105】



【0106】(式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0107】式[I-a]之其他較佳態樣之一為式[I-a10]所示的化合物：

【0108】



【0109】(式中，記號與前述式[I-a]同義。)

【0110】上述之式[I-a]及[I-a1]至[I-a8]中，R^A較佳為甲基。

上述之式[I-a]、[I-a1]及[I-a3]中，n 較佳為 1。

【0111】「製藥上可容許之鹽」若為該技術領域中已知的不帶有強毒之鹽，任何鹽皆可。具體而言，可列舉與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽等。各種形式之製藥上可容許之鹽為該領域所習知，例如下列之參考文獻所記載：

(a) Berge 氏等, J. Pharm. Sci., 66, p1-19(1977)、

(b) Stahl 氏等, 「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、

(c) Paulekuhn 氏等, J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

依照本身習知方法，藉由使式[I-a]之化合物與無機酸、有機酸、無機鹼或有機鹼反應，可分別得到其製藥上可容許之鹽。式[I-a]之化合物的製藥上可容許之鹽，相對於式[I-a]之化合物 1 分子，可與 2 分之 1 分子、1 分子或 2 分子以上的酸或鹼形成。

【0112】就與無機酸之鹽而言，可例示與氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、磷酸或硫酸之鹽。

就與有機酸之鹽而言，可例示與乙酸、己二酸、海藻酸、4-胺基水楊酸、去水亞甲基檸檬酸、苯甲酸、苯磺酸、依地酸鈣、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、碳酸、檸檬酸、依地酸、乙烷-1,2-二磺酸、十二基硫酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、羥乙醯基對胺基苯肼酸、己基間苯二酸、羥基-萘甲酸、2-羥基-1-乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、蘋果酸、馬來酸、苦杏仁酸、甲磺酸、甲基硫酸、甲基硝酸、亞甲基雙(水楊酸)、半乳糖酸、萘-2-磺酸、2-萘甲酸、1,5-萘二磺酸、油酸、草酸、撲酸、泛酸、果膠酸、苦味酸、丙酸、聚半乳糖醛酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、單寧酸、酒石酸、茶氨酸、硫氰酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、十一酸、天冬胺酸或麩胺酸之鹽。

【0113】就與無機鹼之鹽而言，可例示與鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、鋇、鋁、鋅、銻或銻之鹽。

就與有機鹼之鹽而言，可例示與檳榔鹼、甜菜鹼、膽鹼、克立咪唑(Clemizole)、乙二胺、N-甲基還原葡萄糖胺、N-苄基苯乙基胺、參(羥基甲基)甲基胺、精胺酸或離胺酸之鹽。

【0114】「製藥上可容許之鹽」之較佳態樣，如下列所述。

就與無機酸之鹽而言，可例示與鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸或氫溴酸之鹽。

就與有機酸之鹽而言，可例示與草酸、馬來酸、檸檬酸、富馬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、葡糖醛酸、油酸、撲酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸或 2-羥基-1-乙磺酸之鹽。

就與無機鹼之鹽而言，可例示與鈉、鉀、鈣、鎂或鋅之鹽。

就與有機鹼之鹽而言，可例示與參(羥基甲基)甲基胺、N-甲基還原葡糖胺或離胺酸之鹽。

【0115】 式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽，有作為溶劑合物存在的情況。「溶劑合物」意指溶劑之分子於式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽配位者，亦包含水合物。溶劑合物以製藥上可容許之溶劑合物為較佳，可列舉式[I-a]之化合物或其醫藥上可容許之鹽的水合物、乙醇合物、二甲基亞碲合物等。

具體而言，可列舉式[I-a]之化合物的半水合物、1 水合物、2 水合物或 1 乙醇合物、或者式[I-a]之化合物之鹽酸鹽的 1 水合物或鹽酸鹽之 2 水合物等。依照習知方法，可得到其溶劑合物。

【0116】 式[I-a]之化合物，係有形成順式/反式異構物而可識別之立體異構物存在的情況。在此情況，式[I-a]之化合物可存在順式體、反式體、或順式體與反式體之混合物。

式[I-a]之化合物係有形成互變異構物而存在的情況。在此情況，式[I-a]之化合物可形成個別之互變異構物或互變異構物的混合物而存在。

式[I-a]之化合物係有具有 1 個以上之不對稱碳的情況。在此情況，式[I-a]之化合物係有形成單一之鏡像異構物、單一之非鏡像異構物、鏡像異構物之混合物或非鏡像異構物之混合物而存在的情況。

式[I-a]之化合物係有形成構型異構物(atropisomer)而存在的情況。在此情況、式[I-a]之化合物可形成個別之構型異構物或構型異構物之混合物而存在。

式[I-a]之化合物可同時包含複數個使上述異構物產生的構造上之特徵。又，式[I-a]之化合物能以任一比率包含上述異構物。

本說明書中未以立體化學特定地表示之式、化學構造或化合物名稱，若未以另行註釋等之說明，包含所有可能存在的上述異構物。

【0117】非鏡像異構物混合物，可藉由層析或結晶化等慣用的方法，分離為各個非鏡像異構物。又，藉由使用立體化學性單一的起始物質，或藉由使用立體選擇性反應之合成方法，亦可製作各個非鏡像異構物。

【0118】從鏡像異構物之混合物分離為各個單一鏡像異構物，可依照該領域中已熟知的方法進行。

例如，從鏡像異構物之混合物與已知實質上為純粹鏡像異構物，作為手性輔助劑(chiral auxiliary)之化合物所形成的非鏡像異構物混合物，藉由如分別結晶化或層析之標準方法，可提高異構物比率，或分離出實質純粹之單一非鏡像異構物。藉由將分離之非鏡像異構物開裂，除去附加之手性輔助劑，可變換為目的之鏡像異構物。

又，藉由該領域中已熟知的使用手性固定相之層析法，亦可直接分離出鏡像異構物之混合物。或者，藉由使用實質純粹之光學活性起始原料，或對前手性(prochiral)中間體，進行使用手性輔助劑或不對稱觸媒的立體選擇性合成(不對稱誘導)，亦可得到任一鏡像異構物。

【0119】絕對立體配置可藉由結晶性之生成物或中間體的 X 射線結晶解析而確定。此時，視需要可使用藉由具有已知立體配置之不對稱中心的試藥所衍生的結晶性生成物或中間體。

【0120】式[I-a]之化合物，亦可用同位素元素(^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等)標記。

【0121】式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽，以實質上精製的式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽為較佳。進一步更佳為以 80%以上之純度精製的式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【0122】本發明之醫藥組成物，可依照醫藥製劑之技術領域中之習知方法，藉由將式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽，與至少 1 種以上之製藥上可容許之載劑等適當地且適量地混合等而製造。該醫藥組成物中之式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽的含量，隨劑型、投與量等而異，例如，為組成物全體之 0.1 至 100 重量%。

【0123】式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽的劑型，可列舉錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、錠片(troches)劑、糖漿劑、乳劑、懸浮劑等經口劑、或者外用劑、栓劑、注射劑、點眼劑、經鼻劑、經肺劑等非經口劑。

【0124】就「製藥上可容許之載劑」而言，可列舉作為製劑原材料慣用的各種有機或無機載劑物質，其中可列舉固體製劑中的賦形劑、崩散劑、黏合劑、流化劑、潤滑劑等，液狀製劑中的溶劑、溶解輔助劑、懸浮劑、張力劑、緩衝劑、無痛劑等及半固體製劑中的基劑、乳化劑、濕潤劑、安定劑、安定化劑、分散劑、塑化劑、pH 調整劑、吸收促進劑、膠凝劑、防腐劑、充填劑、溶解劑、助溶劑、懸浮劑等。再者，視需要可使用保存劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等添加物。

【0125】就「賦形劑」而言，可列舉乳糖、白糖、D-甘露醇、D-山梨醇、玉米澱粉、糊精、微晶纖維素、結晶纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧基甲基澱粉鈉、低取代度羥基丙基纖維素、阿拉伯膠等。

就「崩散劑」而言，可列舉羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羧基甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、低取代度羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、結晶纖維素等。

就「黏合劑」而言，可列舉羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)、結晶纖維素、白糖、糊精、澱粉、明膠、羧甲基纖維素鈉、阿拉伯膠等。

就「流化劑」而言，可列舉輕質無水矽酸、硬脂酸鎂等。

就「潤滑劑」而言，可列舉硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等。

就「溶劑」而言，可列舉精製水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(macrogol)、麻油、玉米油、橄欖油等。

就「助溶劑」而言，可列舉丙二醇、D-甘露醇、苧酸苧酯苧酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

就「懸浮劑」而言，可列舉苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、羧甲基纖維素、羥基丙基纖維素、丙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、單硬脂酸甘油酯等。

就「張力劑」而言，可列舉葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉、D-甘露醇等。

就「緩衝劑」而言，可列舉磷酸氫鈉、乙酸鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

就「無痛劑」而言，可列舉苧基醇等。

就「基劑」而言，可列舉水、動植物油(橄欖油、玉米油、花生油、麻油、蓖麻油等)、低級醇類(乙醇、丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇、酚等)、高級脂肪酸及其酯、蠟類、高級醇、多元醇、烴類(白色凡士林、流動石蠟、石蠟等)、親水凡士林、精製羊毛脂、吸水軟膏、含水羊毛脂、親水軟膏、澱粉、普魯蘭多糖(pullulan)、阿拉伯膠、黃耆膠、明膠、葡萄聚糖、纖維素衍生物(甲基纖維素、羧基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素等)、合成高分子(羧基乙烯基聚合物、聚丙烯酸鈉、聚乙烯醇、聚乙基吡咯啉酮等)、丙二醇、聚乙二醇(Macrogol 200 至 600 等)、及彼等之 2 種以上的組合。

就「保存劑」而言，可列舉對羥基苯甲酸乙酯、氯丁醇、苧基醇、脫氫乙酸鈉、山梨酸等。

就「抗氧化劑」而言，可列舉亞硫酸鈉、抗壞血酸等。

就「著色劑」而言，可列舉食用色素(食用紅色 2 號或 3 號、食用黃色 4 號或 5 號等)、 β -胡蘿蔔素等。

就「甜味劑」而言，可列舉糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜等。

【0126】本發明之醫藥組成物，亦可用經口或非經口方式(局部、直腸、靜脈投與、肌肉內、皮下等)投與至人類以外之哺乳動物(小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、兔、貓、狗、豬、牛、馬、綿羊、猴等)及人類。投與量雖隨投與對象、疾病、症狀、劑型、投與途徑等而異，不過，例如，經口投與至成人患者之情況的投與量，以有效成分的式[I-a]之化合物計，每 1 日通常係在約 0.01mg 至 1g 之範圍。可將此等量分為 1 次至數次投與。

【0127】式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽，由於具有 PDHK 抑制作用，在可期待藉由 PDHK 活性之調節而改善的各種疾病或狀態之治療及/或預

防上有用。就可期待藉由 PDHK 活性之調節而改善的各種疾病或狀態而言，可列舉例如糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障)、心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症(肺動脈性肺高血壓症)、阿茲海默症、血管性失智症(大血管病型或微血管病型之血管性失智症)、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症、慢性腎臟病等疾病。

【0128】就阿茲海默症之症狀而言，可列舉認知功能降低、精神症狀及行動障礙等。

【0129】「抑制 PDHK」意指藉由抑制 PDHK 之功能，使其活性消失或減弱，例如，基於後述試驗例 1 之條件，抑制 PDHK 之功能。就「抑制 PDHK」而言，較佳為「抑制人類 PDHK」。又，就「抑制 PDHK」而言，較佳為「抑制 PDHK2」。

「PDHK 抑制劑」意指與 PDHK 結合，抑制 PDHK 之功能的物質。就「PDHK 抑制劑」而言，較佳為「人類 PDHK 抑制劑」。又，就「PDHK 抑制劑」而言，較佳為「PDHK2 之抑制劑」。

【0130】在本說明書中，「治療」包含改善症狀、防止惡化、維持緩解、防止復燃(relapse)，再者，亦包含防止復發(recurrence)。

在本說明書中，「預防」意指抑制症狀之發作。

【0131】 在本說明書中，本發明之化合物、方法、使用及組成物之較佳型態及選項之提示，只要為此等組合而不產生矛盾者，可包含該等較佳態樣及選項之組合。

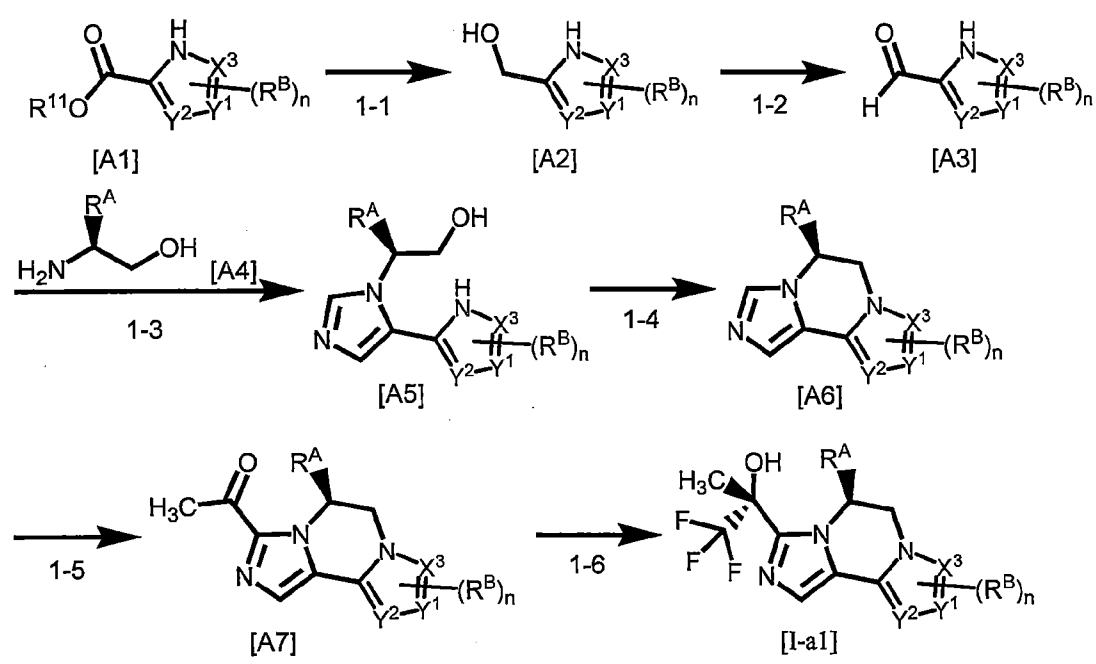
【0132】 下列係說明式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽的製造方法。然而，式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽的製造方法，並不限於此等製造方法。

各步驟所得到的化合物、視需要可藉由蒸餾、再結晶、管柱層析等習知方法進行單離或精製，並視情況，亦可不單離或精製而進行後續之步驟。在各步驟中進行之反應為無水反應的情況，以在氫或氮等惰性氣體環境下進行為較佳。

【0133】 [製造方法 1]

式[I-a1]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 1 而得到。

【0134】



【0135】 (式中， R^{11} 為 C_{1-4} 烷基；

其他各記號與前述式[I-a]同義。)

【0136】 步驟 1-1

藉由化合物[A1]之酯基的還原，可得到化合物[A2]。例如，藉由使化合物[A1]在溶劑中，於-40℃至室溫，與還原劑反應，可得到化合物[A2]。

就還原劑而言，可列舉氫化鋁鋰、氫化二異丁基鋁及硼氫化鋰。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、二乙基醚及環戊基甲基醚。

化合物[A1]可為市售品，或者亦可為將市售品藉由適宜的本技術領域中具有一般知識者以習知方法變換所得到者。

【0137】 步驟 1-2

藉由化合物[A2]之羥基的氧化，可得到化合物[A3]。例如，藉由將化合物[A2]在溶劑中，於冰冷下至室溫，與氧化劑反應，可得到化合物[A3]。

就氧化劑而言，可列舉二氧化錳、戴司-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)及三氧化硫-吡啶錯合物。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、二甲氧基乙烷、甲苯、二甲基亞砷、氯仿及二氯甲烷。

【0138】 步驟 1-3

藉由化合物[A3]與化合物[A4]之亞胺化反應、及使用對甲苯磺醯基甲基異脞的環化反應，可得到化合物[A5]。例如，將化合物[A3]及化合物[A4]在溶劑中，於室溫至 60℃進行亞胺化反應。繼而，藉由使生成物在溶劑中，鹼存在下，於冰冷下至室溫，與對甲苯磺醯基甲基異脞反應，可得到化合物[A5]。

就亞胺化反應之溶劑而言，可列舉甲醇及二甲基甲醯胺。

就鹼而言，可列舉碳酸鉀。

就環化反應之溶劑而言，可列舉二甲氧基乙烷。

化合物[A3]及[A4]可為市售品，或者亦可為將市售品藉由適宜的本技術領域中具有一般知識者以習知方法變換所得到者。

【0139】步驟 1-4

藉由化合物[A5]之分子內光延反應，可得到化合物[A6]。例如，藉由使化合物[A5]在溶劑中，於室溫至 100°C，與膦及偶氮二羧酸二酯反應，可得到化合物[A6]。

就膦而言，可列舉三辛基膦、三丁基膦及三苯基膦。

就偶氮二羧酸二酯而言，可列舉偶氮二羧酸二異丙酯及偶氮二羧酸二-三級丁酯。

就溶劑而言，可列舉甲苯、四氫呋喃及 2-甲基四氫呋喃。

【0140】步驟 1-5

藉由化合物[A6]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[A7]。例如，藉由使化合物[A6]在溶劑中，於-78°C至室溫，鹼存在下與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺反應，可得到化合物[A7]。

就鹼而言，可列舉正丁基鋰及二異丙胺鋰。

就溶劑而言，可列舉環戊基甲基醚、四氫呋喃及甲苯。

【0141】步驟 1-6

藉由化合物[A7]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[I-a1]。例如，藉由使化合物[A7]在溶劑中，添加劑存在下，於冰冷下至室溫，與(三氟甲基)三甲基矽烷反應，可得到化合物[I-a1]。

就添加劑而言，可列舉氟化四-正丁基銨、乙酸鋰、碳酸鉀及氟化銻。

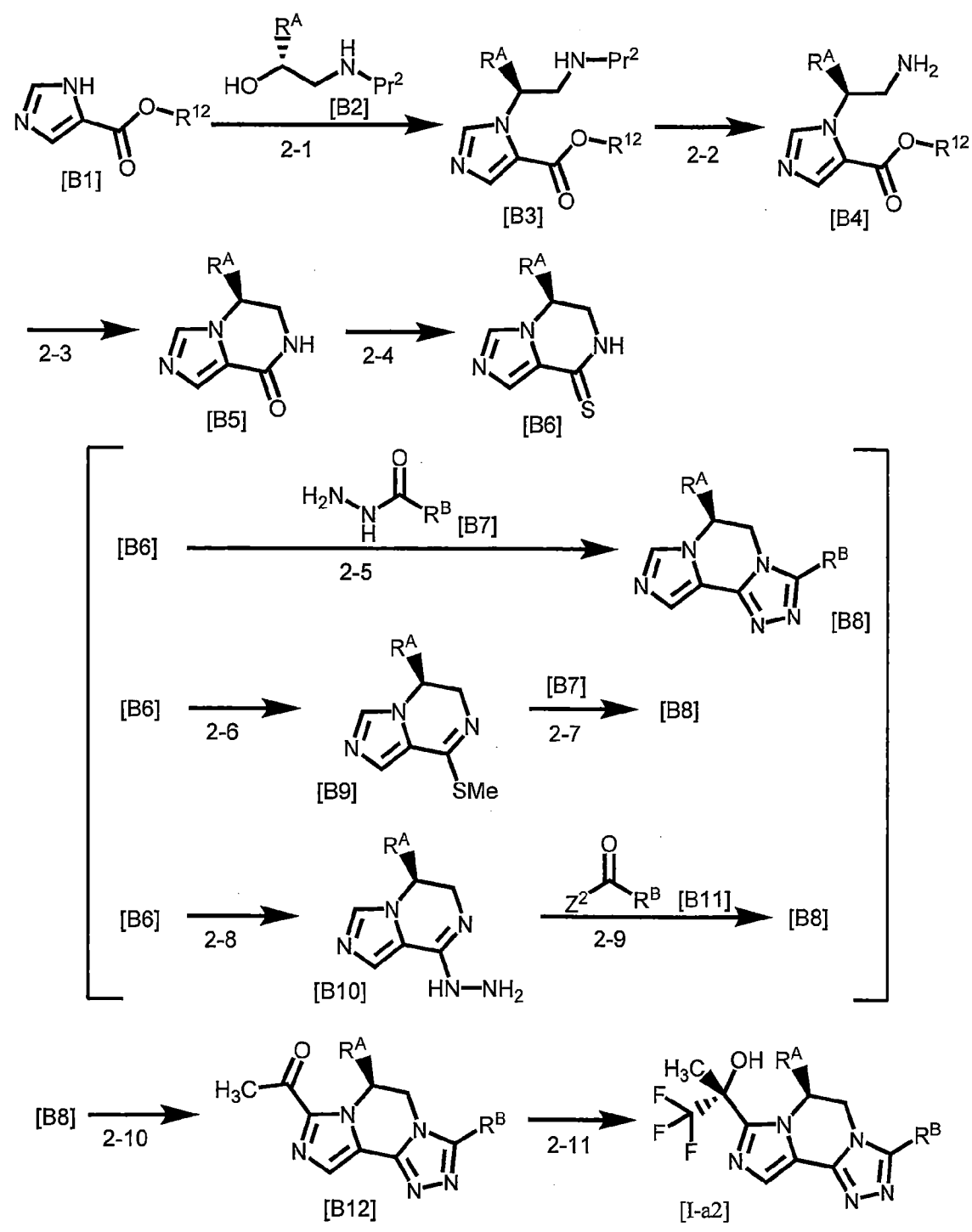
就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、二甲基甲醯胺及二甲基乙醯胺。

化合物[A7]之 R^A 基成為立體障礙，非鏡像選擇性地進行反應。化合物[I-a1]之立體配置，可從其反應機構推估，又，可藉由 X 射線結晶構造解析確認。

【0142】 [製造方法 2]

式[I-a2]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 2 而得到。

【0143】



【0144】(式中，R¹²為 C₁₋₄烷基；
Pr²為三級丁氧基羰基等胺基保護基；
Z²為 R^BC(O)O-或氯；
其他各記號與前述式[I-a]同義。)

【0145】步驟 2-1

藉由化合物[B1]與化合物[B2]之光延反應，可得到化合物[B3]。例如，藉由將化合物[B1]在溶劑中，於室溫至 100°C，與化合物[B2]、膦及偶氮二羧酸二酯反應，可得到化合物[B3]。

就膦而言，可列舉三辛基膦、三丁基膦及三苯基膦。

就偶氮二羧酸二酯而言，可列舉偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二羧酸二-三級丁酯。

就溶劑而言，可列舉甲苯及四氫呋喃。

化合物[B1]及化合物[B2]可為市售品，或者亦可為將市售品藉由適當的本技術領域中具有一般知識者以習知方法變換所得到者。

【0146】步驟 2-2

藉由化合物[B3]之胺基的脫保護，可得到化合物[B4]。例如，Pr² 為三級丁氧基羰基時，藉由將化合物[B3]在溶劑中，於冰冷下至室溫，用酸處理，可得到化合物[B4]。化合物[B4]亦可與其反應中所用之酸形成鹽而得到。

就酸而言，可列舉三氟乙酸及鹽酸。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃及乙酸乙酯。

【0147】步驟 2-3

藉由化合物[B4]之內鹽胺化，可得到化合物[B5]。例如，藉由將化合物[B4]在溶劑中、於冰冷下至室溫，與鹼反應，可得到化合物[B5]。

就鹼而言，可列舉碳酸氫鈉。

就溶劑而言，可列舉甲醇及水。

【0148】步驟 2-4

藉由化合物[B5]與硫試藥之反應，可得到化合物[B6]。例如，藉由將化合物[B5]在溶劑中，於室溫至 110°C 與硫試藥反應，可得到化合物[B6]。

就硫試藥而言，可列舉勞森(Lawesson)試藥(2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷烷-2,4-二硫化物)。

就溶劑而言，可列舉甲苯及吡啶。

【0149】步驟 2-5

藉由使用化合物[B6]與化合物[B7]之環化反應，可得到化合物[B8]。例如，藉由將化合物[B6]在溶劑中，於 100°C 至 200°C 與化合物[B7]反應，可得到化合物[B8]。視需要，亦可使用微波裝置。

就溶劑而言，可列舉正丁醇及 N-甲基吡咯啉酮。

化合物[B7]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0150】步驟 2-6 及 2-7

藉由化合物[B6]之甲基化得到化合物[B9]後，使化合物[B9]與化合物[B7]反應，亦可得到化合物[B8]。化合物[B6]之甲基化，可藉由例如使化合物[B6]在溶劑中，於冰冷下至室溫，與甲基化劑反應而進行。化合物[B9]亦可得到作為碘化氫鹽等鹽。

就甲基化劑而言，可列舉甲基碘。

就溶劑而言，可列舉二甲基甲醯胺及丙酮。

化合物[B9]與化合物[B7]之反應，可藉由與例如步驟 2-5 同樣之操作而進行。

化合物[B7]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0151】 步驟 2-8 及 2-9

藉由化合物[B6]與肼之反應得到化合物[B10]後，使化合物[B10]與化合物[B11]反應，亦可得到化合物[B8]。化合物[B6]與肼之反應，可藉由例如使化合物[B6]在溶劑中，於室溫至 80°C，與肼反應而進行。

就溶劑而言，可列舉乙醇及異丙醇。

化合物[B10]與化合物[B11]之反應，係可藉由使化合物[B10]在溶劑中，酸存在下，於冰冷下至室溫，與化合物[B11]反應而進行。

就酸而言，可列舉三氟乙酸。

就溶劑而言，可列舉氯仿。

化合物[B11]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0152】 步驟 2-10

藉由化合物[B8]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[B12]。例如，藉由與步驟 1-5 同樣之操作，可得到化合物[B12]。

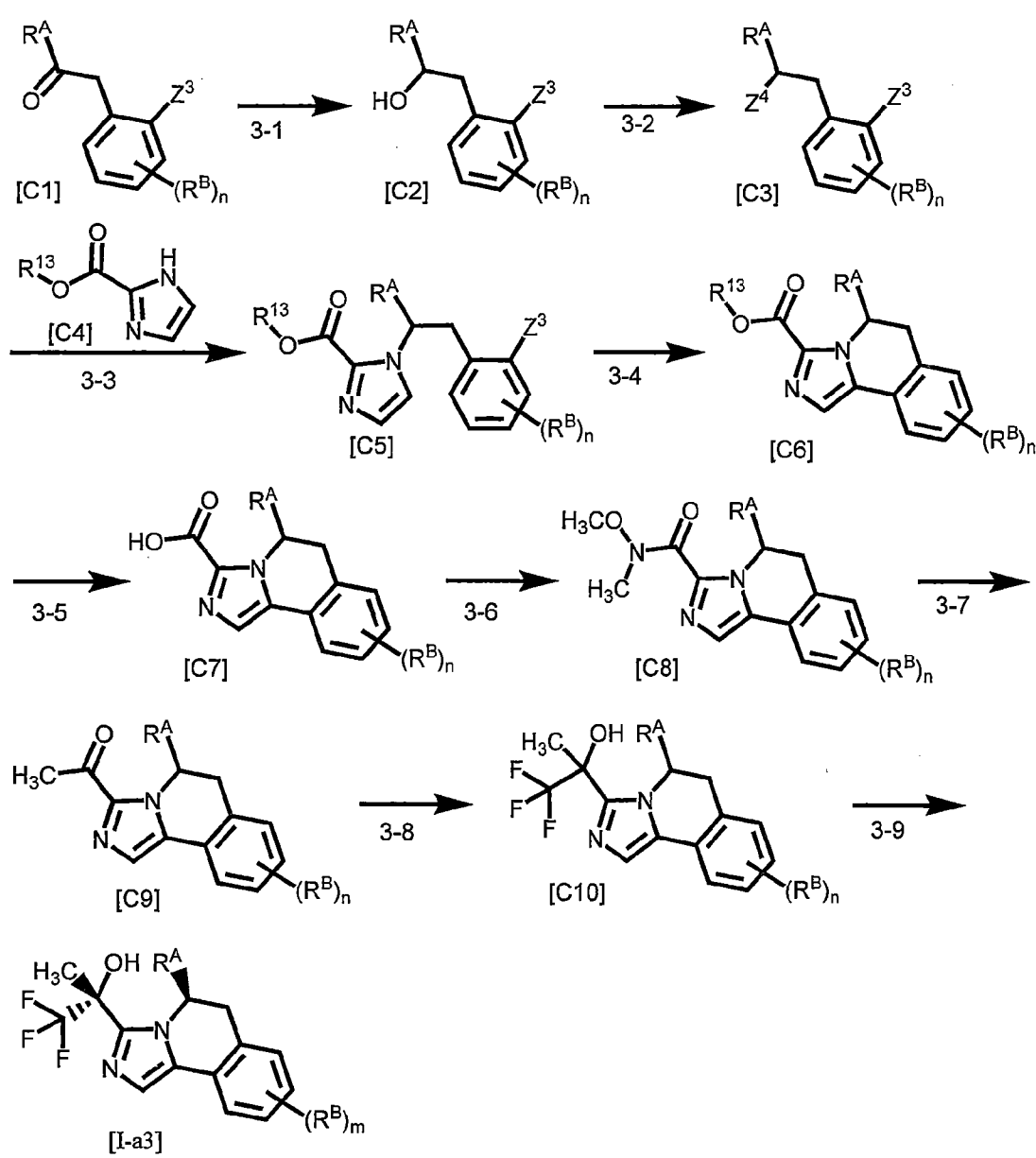
【0153】 步驟 2-11

藉由化合物[B12]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[I-a2]。例如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[I-a2]。

【0154】 [製造方法 3]

式[I-a3]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 3 而得到。

【0155】



【0156】(式中， R^{13} 為 C_{1-4} 烷基；
 Z^3 為溴、碘、三氟甲磺酰基氧基等脫離基；
 Z^4 為氯、溴、甲磺酰基氧基等脫離基；
其他各記號與前述式[I-a]同義。)

【0157】步驟 3-1

藉由化合物[C1]之羰基的還原，可得到化合物[C2]。例如，藉由使化合物[C1]在溶劑中，於冰冷下至室溫，與還原劑反應，可得到化合物[C2]。

就還原劑而言，可列舉硼氫化鈉。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃及甲醇。

化合物[C1]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0158】步驟 3-2

將化合物[C2]之羟基變換為脫離基，可得到化合物[C3]。例如 Z^4 為甲磺醯基氧基時，藉由使化合物[C2]在溶劑中，鹼存在下，於冰冷下與甲磺酸酐反應，可得到化合物[C3]。

就鹼而言，可列舉三乙基胺。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、氯仿及二氯甲烷。

【0159】步驟 3-3

藉由化合物[C3]與化合物[C4]之反應，可得到化合物[C5]。例如，藉由使化合物[C3]在溶劑中，鹼存在下，於室溫至 80°C 與化合物[C4]反應，可得到化合物[C5]。

就鹼而言，可列舉碳酸鈉。

就溶劑而言，可列舉二甲基甲醯胺。

化合物[C4]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0160】步驟 3-4

藉由化合物[C5]之分子內環化反應，可得到化合物[C6]。例如，藉由使化合物[C5]在溶劑中，金屬觸媒、配體及鹼存在下，於 120°C 反應，可得到化合物[C6]。

就金屬觸媒而言，可列舉乙酸鈮(II)。

就配體而言，可列舉二-1-金剛烷基-正丁基膦及 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯。

就鹼而言，可列舉碳酸鉀。

就溶劑而言，可列舉二甲基乙醯胺。

【0161】步驟 3-5

藉由化合物[C6]之酯基的水解，可得到化合物[C7]。例如，藉由將化合物[C6]在溶劑中，於冰冷下至 60°C，用鹼處理，可得到化合物[C7]。

就鹼而言，可列舉氫氧化鋰及氫氧化鈉。

就溶劑而言，可列舉甲醇、乙醇及水。

【0162】步驟 3-6

藉由化合物[C7]與 N,O-二甲基羥基胺之醯胺化反應，可得到化合物[C8]。例如，藉由使化合物[C7]在溶劑中，於鹼及縮合劑存在下，於冰冷下至室溫，與 N,O-二甲基羥基胺反應，可得到化合物[C8]。

就鹼而言，可列舉二異丙基乙基胺及三乙基胺。

就縮合劑而言，可列舉 HATU。

就溶劑而言，可列舉二甲基甲醯胺。

【0163】步驟 3-7

藉由化合物[C8]與甲基鎂鹵化物之反應，可得到化合物[C9]。例如，藉由使化合物[C8]在溶劑中，於 0°C 至室溫，與甲基鎂鹵化物反應，可得到化合物[C9]。

就甲基鎂鹵化物而言，可列舉溴化甲基鎂。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃及二乙基醚。

【0164】步驟 3-8

藉由化合物[C9]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[C10]。例如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[C10]。

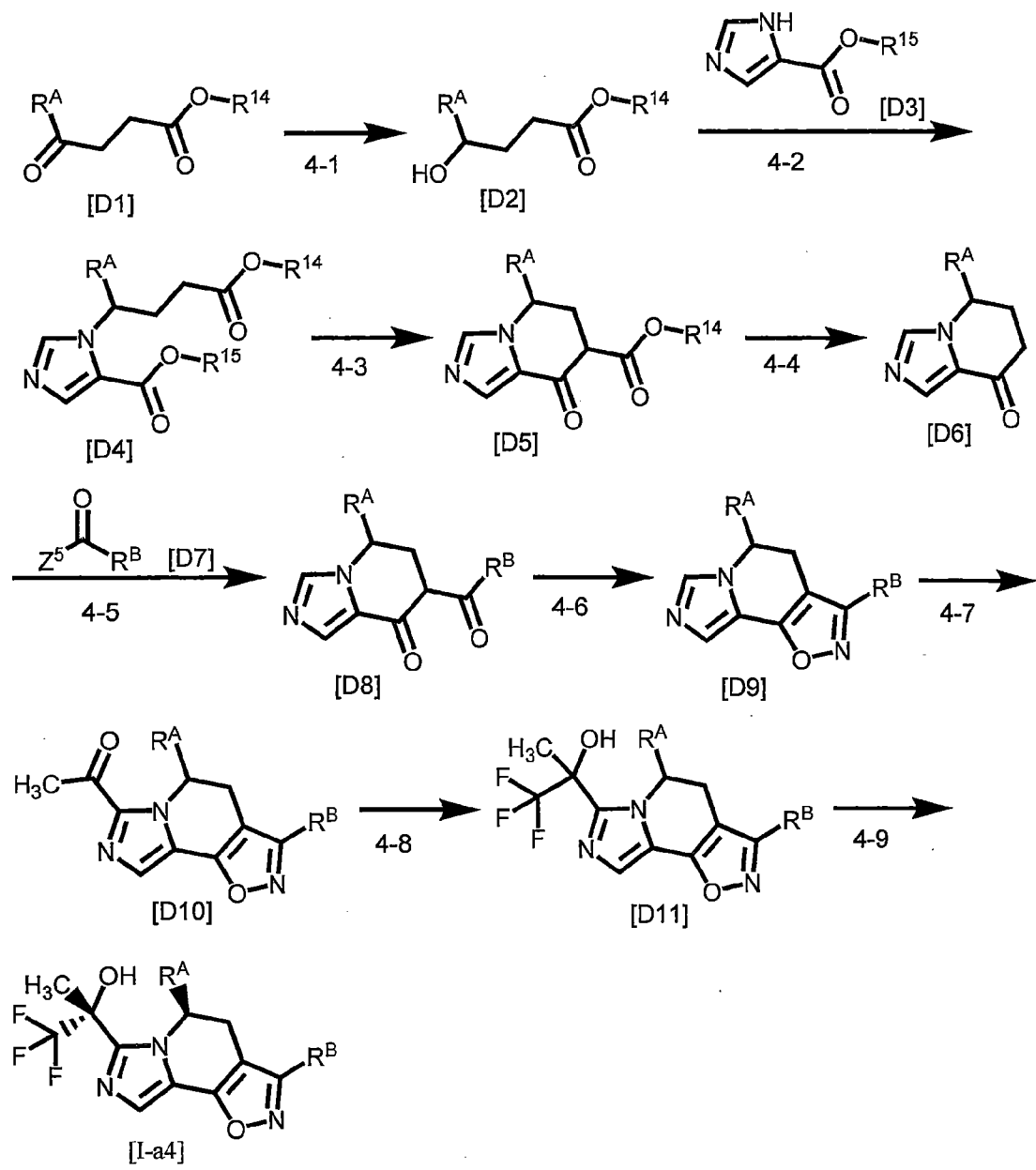
【0165】步驟 3-9

藉由將化合物[C10]以手性管柱層析精製，可得到化合物[I-a3]。化合物[I-a3]之立體配置，可藉由例如 X 射線結晶構造解析而確定。

【0166】[製造方法 4]

式[I-a4]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 4 而得到。

【0167】



【0168】(式中， R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地為 C_{1-4} 烷基；

Z^5 為 C_{1-4} 烷氧基或氯；

其他之各記號與前述式[I-a]同義。)

【0169】步驟 4-1

藉由化合物[D1]之羰基的還原，可得到化合物[D2]。例如，藉由使化合物 [D1]在溶劑中，於-78℃至室溫，與還原劑反應，可得到化合物[D2]。

就還原劑而言，可列舉硼氫化鈉。

就溶劑而言，可列舉甲醇及四氫呋喃。

化合物[D1]可為市售品，或者亦可為將市售品藉由適宜的本技術領域中具有一般知識者以習知方法變換所得到者。

【0170】 步驟 4-2

藉由化合物[D2]與化合物[D3]之光延反應，可得到化合物[D4]。例如，藉由與步驟 2-1 同樣之操作，可得到化合物[D4]。

化合物[D3]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0171】 步驟 4-3

藉由化合物[D4]之分子內克萊森(Claissen)縮合，可得到化合物[D5]。例如，藉由將化合物[D4]在溶劑中，於室溫至 110°C，用鹼處理，可得到化合物[D5]。

就鹼而言，可列舉三級丁氧化鉀。

就溶劑而言，可列舉甲苯及四氫呋喃。

【0172】 步驟 4-4

藉由化合物[D5]之酯基的脫碳酸，可得到化合物[D6]。例如，藉由將化合物[D5]在溶劑中，於 100°C 至 160°C，用酸或氯化鈉處理，可得到化合物[D6]。

就酸而言，可列舉鹽酸。

就溶劑而言，可列舉水及二甲基亞碲。

【0173】 步驟 4-5 及 4-6

藉由化合物[D6]與化合物[D7]之反應，得到化合物[D8]後，藉由化合物[D8]與羥基胺之環化反應，可得到化合物[D9]。化合物[D8]可藉由例如使化合物[D6]在溶劑中，鹼存在下，於 0°C 至 70°C 與化合物[D7]反應而得到。

就鹼而言，可列舉氫化鈉及雙(三甲基矽基)胺化鋰。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃。

化合物[D7]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

化合物[D9]可藉由例如使化合物[D8]在溶劑中，於 70°C 至 110°C 與羥基胺反應而得到。視需要亦可使用酸。

就酸而言，可列舉濃硫酸。

就溶劑而言，可列舉乙酸及甲醇。

【0174】步驟 4-7

藉由化合物[D9]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[D10]。例如，藉由與步驟 1-5 同樣之操作，可得到化合物[D10]。

【0175】步驟 4-8

藉由化合物[D10]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[D11]。例如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[D11]。

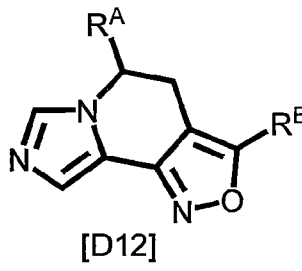
【0176】步驟 4-9

藉由將化合物[D11]以手性管柱層析精製，可得到化合物[I-a4]。化合物[I-a4]之立體配置，可藉由例如 X 射線結晶構造解析而確定。

【0177】[製造方法 4-a]

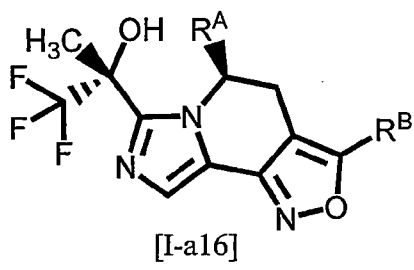
在製造方法 4 之步驟 4-6 中，可得到化合物[D9]以及式：

【0178】



【0179】 所表示的化合物[D12]。使用化合物[D12]，藉由從步驟 4-7 進行與步驟 4-9 同樣之反應，可得到式：

【0180】

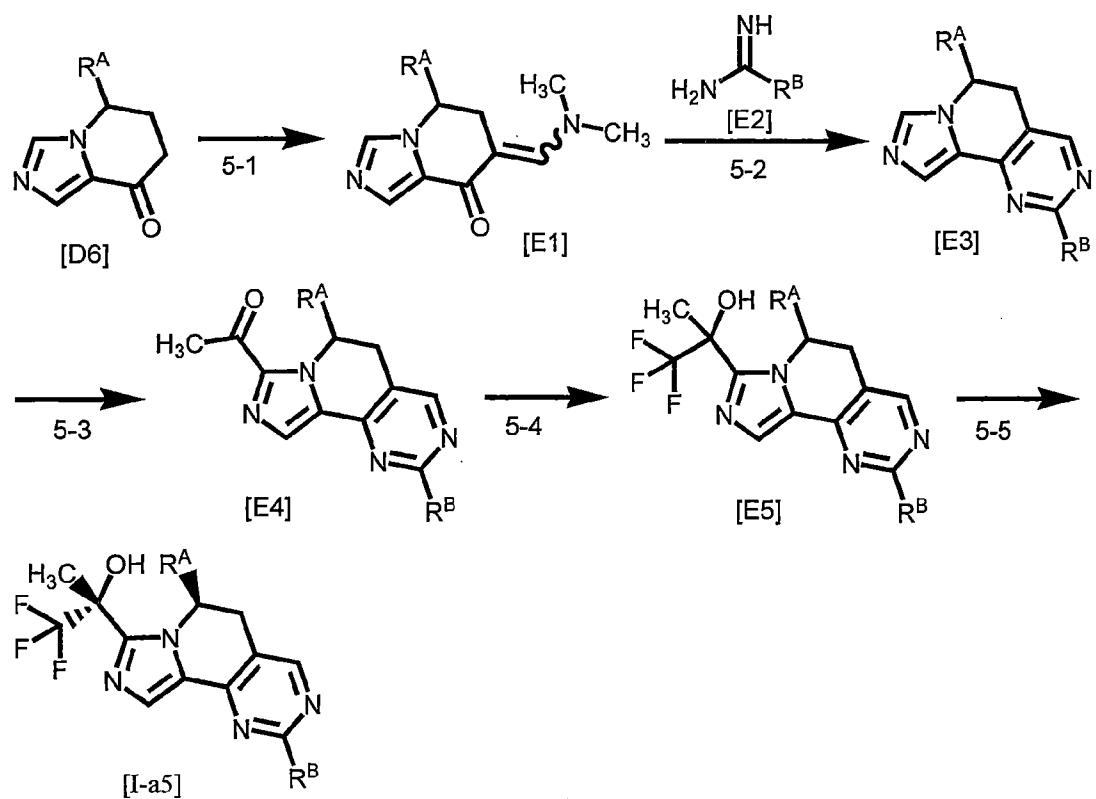


【0181】 所表示的化合物[I-a16]。化合物[I-a16]之立體配置，可藉由例如 X 射線結晶構造解析而確定。

【0182】 [製造方法 5]

式[I-a5]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 5 而得到。

【0183】



【0184】(式中，各記號與前述式[I-a]同義。)

【0185】步驟 5-1

藉由使化合物[D6]與三級丁氧基雙(二甲基胺基)甲烷反應，可得到化合物[E1]。例如，藉由使化合物[D6]在溶劑中，於室溫至 110℃ 與三級丁氧基雙(二甲基胺基)甲烷反應，可得到化合物[E1]。

就溶劑而言，可列舉二噁烷。

【0186】步驟 5-2

藉由化合物[E1]與化合物[E2]之環化反應，可得到化合物[E3]。例如，藉由使化合物[E1]在溶劑中，鹼存在下，於室溫至 78℃ 與化合物[E2]反應，可得到化合物[E3]。

就鹼而言，可列舉乙氧化鈉。

就溶劑而言，可列舉乙醇。

化合物[E2]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0187】 步驟 5-3

藉由化合物[E3]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[E4]。例如，藉由與步驟 1-5 同樣之操作，可得到化合物[E4]。

【0188】 步驟 5-4

藉由化合物[E4]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[E5]。例如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[E5]。

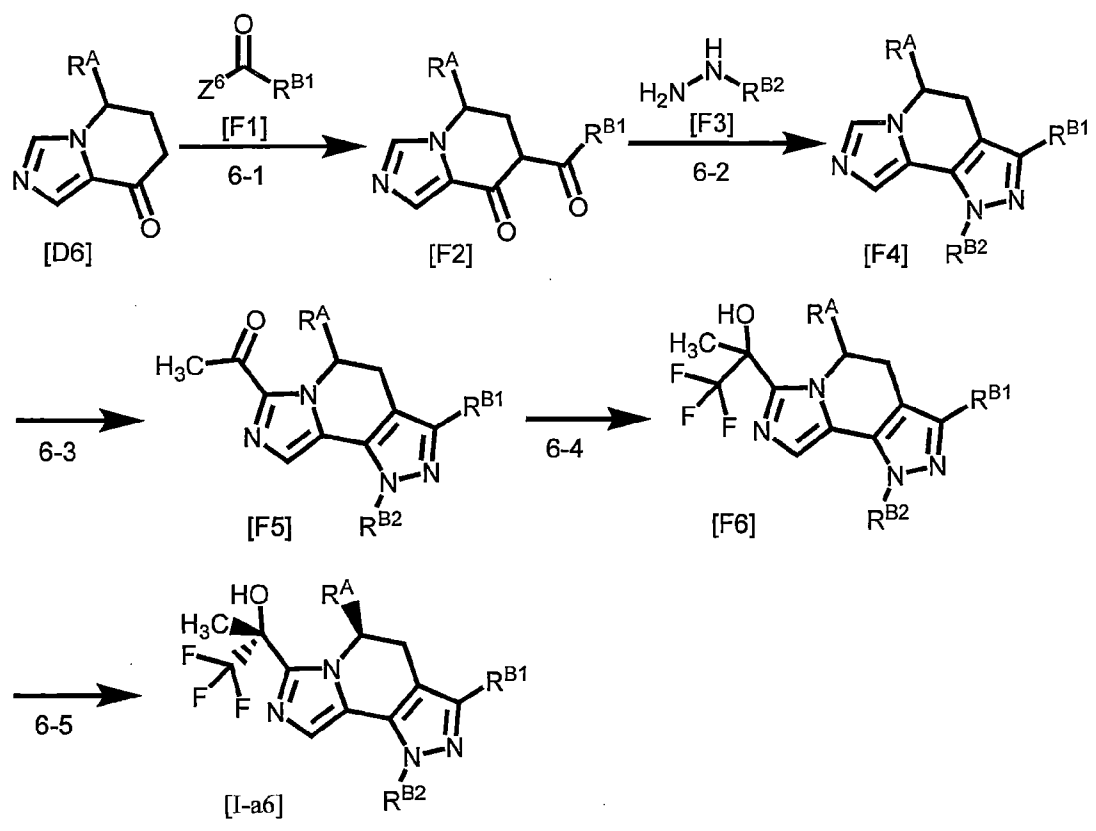
【0189】 步驟 5-5

藉由將化合物[E5]以手性管柱層析精製，可得到化合物[I-a5]。化合物[I-a5]之立體配置，可藉由例如 X 射線結晶構造解析而確定。

【0190】 [製造方法 6]

式[I-a6]之化合物可藉由下列流程圖所示的製造方法 6 而得到。

【0191】



【0192】(式中，R^{B1}及R^{B2}各自獨立，與前述式[I-a]之R^B同義；

Z⁶為C₁₋₄烷氧基或氯；

其他之各記號與前述式[I-a]同義。)

【0193】步驟 6-1

藉由化合物[D6]與化合物[F1]之反應，可得到化合物[F2]。例如，藉由與步驟 4-5 同樣之操作，可得到化合物[F2]。

化合物[F1]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0194】步驟 6-2

藉由使用化合物[F2]及化合物[F3]的吡唑環化反應，可得到化合物[F4]。例如藉由將化合物[F2]在溶劑中，於室溫至 100℃與化合物[F3]反應，可得到化合物[F4]。

就溶劑而言，可列舉乙酸及乙醇。

化合物[F3]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0195】 步驟 6-3

藉由化合物[F4]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[F5]。例如，藉由與步驟 1-5 同樣之操作，可得到化合物[F5]。

【0196】 步驟 6-4

藉由化合物[F5]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[F6]。例如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[F6]。

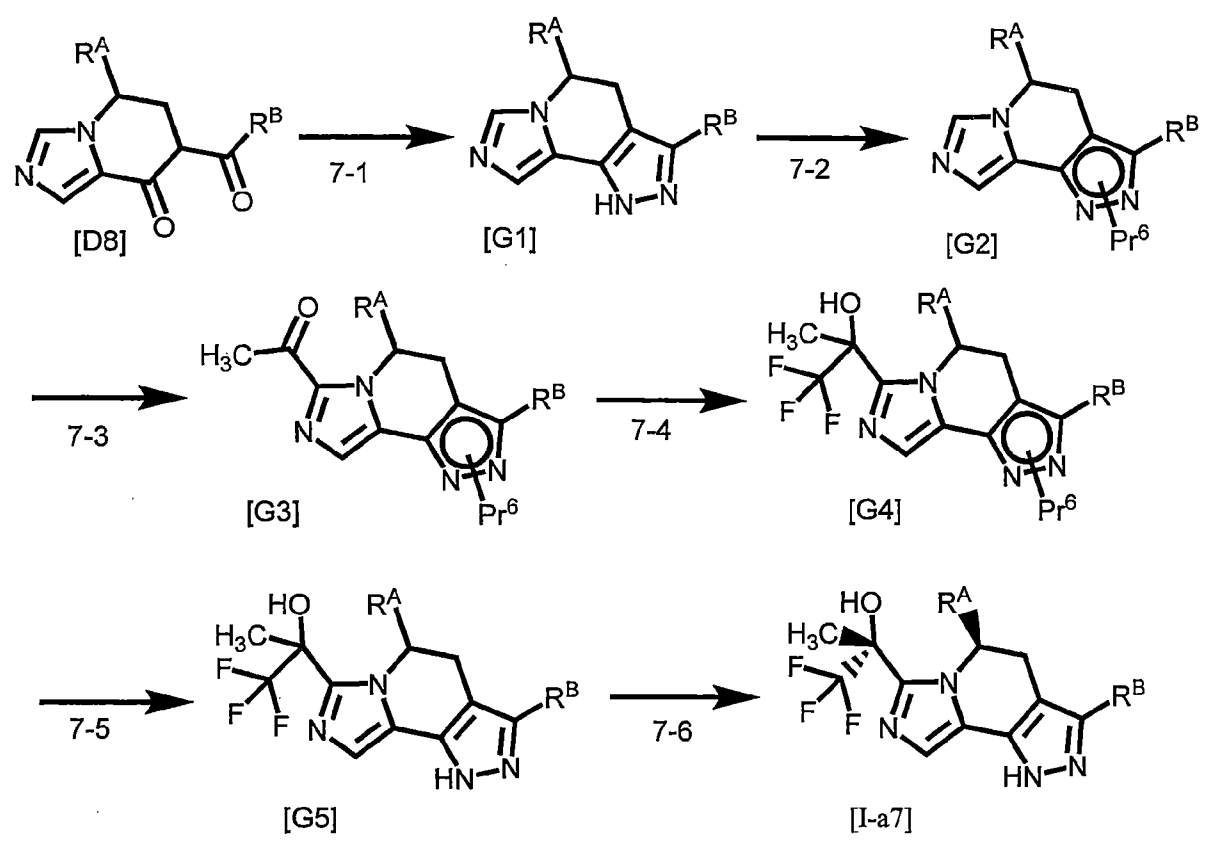
【0197】 步驟 6-5

藉由將化合物[F6]以手性管柱層析精製，可得到化合物[I-a6]。化合物[I-a6]之立體配置，可藉由例如 X 射線結晶構造解析而確定。

【0198】 [製造方法 7]

式[I-a7]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 7 而得到。

【0199】



【0200】(式中， Pr^6 為對甲氧基苄基等之吡啶的保護基；
其他之各記號與前述式[I-a]同義。)

【0201】步驟 7-1

藉由化合物[D8]與肼之吡啶環化反應，可得到化合物[G1]。例如，藉由與
步驟 6-2 同樣之操作，可得到化合物[G1]。

【0202】步驟 7-2

藉由將保護基導入化合物[G1]之吡啶，可得到化合物[G2]。例如，在 Pr^6 為
對甲氧基苄基時，藉由將化合物[G1]在溶劑中，鹼存在下，於冰冷下至室溫，
與對甲氧基苄基氯反應，可得到化合物[G2]。其中，保護基 Pr^6 可鍵結於吡啶
之 2 個氮原子中的任一者上。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃。

就鹼而言，可列舉氫化鈉。

【0203】步驟 7-3

藉由化合物[G2]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[G3]。

例如，藉由與步驟 1-5 同樣之操作，可得到化合物[G3]。

【0204】步驟 7-4

藉由化合物[G3]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[G4]。例

如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[G4]。

【0205】步驟 7-5

藉由化合物[G4]之吡啶的脫保護，可得到化合物[G5]。例如，Pr⁶為對甲氧基苄基時，藉由將化合物[G4]在溶劑中，於 60℃至 80℃用酸處理，可得到化合物[G5]。

就酸而言，可列舉三氟乙酸。

就溶劑而言，可列舉二氯甲烷。

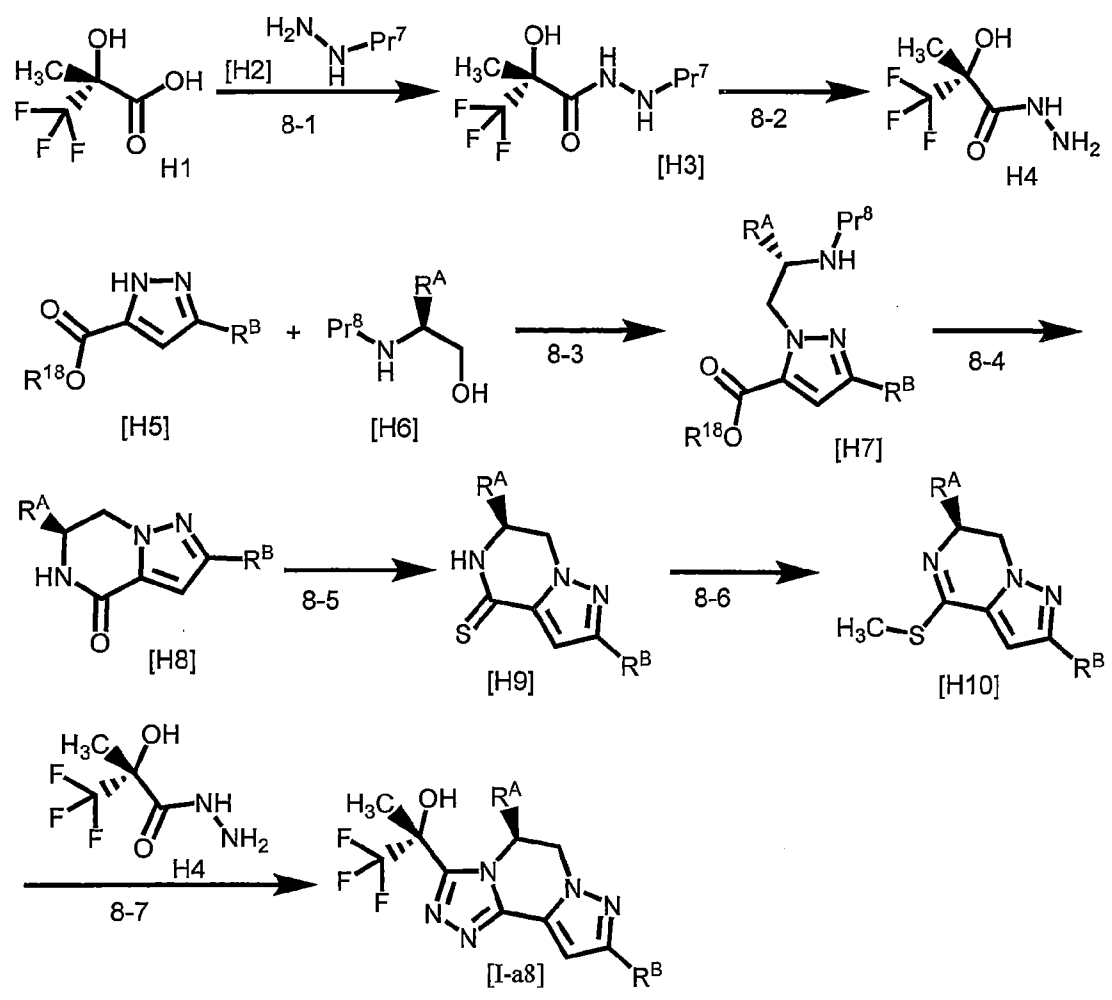
【0206】步驟 7-6

藉由將化合物[G5]以手性管柱層析精製，可得到化合物[I-a7]。化合物[I-a7]之立體配置，可藉由例如 X 射線結晶構造解析而確定。

【0207】[製造方法 8]

式[I-a8]之化合物，可藉由下列流程圖所示的製造方法 8 而得到。

【0208】



【0209】(式中，R¹⁸為 C₁₋₄烷基；

Pr⁷及 Pr⁸分別為三級丁氧基羰基等之胺基保護基；

其他之各記號與前述式[I-a]同義。)

【0210】步驟 8-1

藉由將(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(化合物 H1)與化合物[H2]反應，可得到化合物[H3]。例如，藉由將化合物 H1 在溶劑中，縮合劑存在下，於冰冷下至室溫，與化合物[H2]反應，可得到化合物[H3]。

就縮合劑而言，可列舉 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽及 1-羥基苯并三唑一水合物。

就溶劑而言，可列舉乙腈及二甲基甲醯胺。

化合物[H2]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0211】步驟 8-2

藉由化合物[H3]之脫保護，可得到(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙腈(化合物 H4)。例如，於 Pr⁷ 為三級丁氧基羰基之情況，藉由將化合物[H3]在溶劑中，於冰冷下至室溫，用酸處理，可得到化合物 H4。化合物 H4 亦可與此反應所用之酸形成鹽而得到。

就酸而言，可列舉三氟乙酸及鹽酸。

就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、乙酸乙酯及氯仿。

【0212】步驟 8-3

藉由化合物[H5]與化合物[H6]之光延反應，可得到化合物[H7]。例如，藉由與步驟 2-1 同樣之操作，可得到化合物[H7]。

化合物[H5]及化合物[H6]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0213】步驟 8-4

藉由化合物[H7]之胺基的脫保護及內醯胺化，可得到化合物[H8]。胺基之脫保護，可藉由例如與步驟 2-2 同樣之操作而進行。內醯胺化可藉由與例如步驟 2-3 同樣之操作而進行。

【0214】步驟 8-5

藉由化合物[H8]與硫試藥之反應，可得到化合物[H9]。例如，藉由與步驟 2-4 同樣之操作，可得到化合物[H9]。

【0215】步驟 8-6

藉由化合物[H9]之甲基化，可得到化合物[H10]。例如，藉由與步驟 2-6 同樣之操作，可得到化合物[H10]。

【0216】 步驟 8-7

藉由化合物[H10]與化合物 H4 之環化反應，可得到化合物[I-a8]。例如，藉由將化合物[H10]在溶劑中，酸存在下，於 60°C 至 120°C 與化合物 H4 反應，可得到化合物[I-a8]。

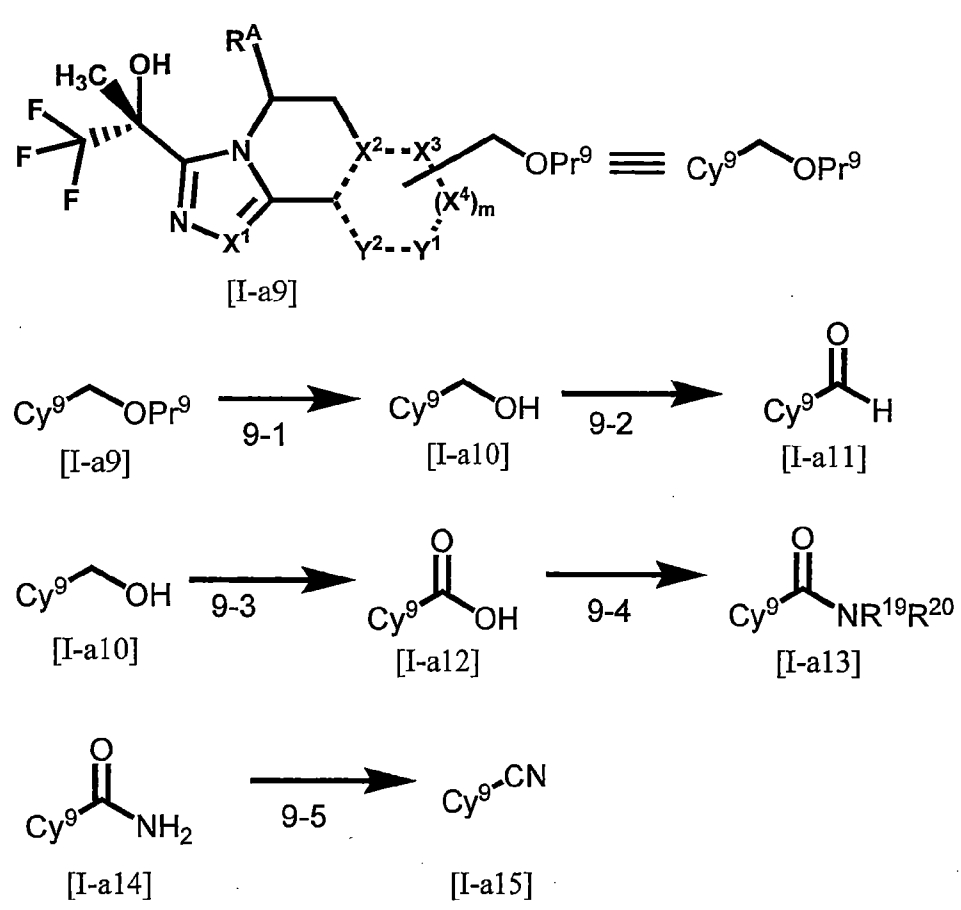
就酸而言，可列舉乙酸。

就溶劑而言，可列舉異丙醇及水。

【0217】 [製造方法 9]

在製造方法 1 至 8 中，於適當階段藉由官能基變換，可得到具有期望之 R^B 的化合物。例如，藉由將製造方法 1 至 8 之任一者得到的化合物[I-a9]，以下列流程圖所示的製造方法 9 變換，可得到化合物[I-a10]至[I-a15]。

【0218】



【0219】(式中，Pr⁹ 為對甲氧基苄基等之經基的保護基；
R¹⁹ 及 R²⁰ 各自獨立地為氫或 C₁₋₄ 烷基；
其他之各記號與前述式[I-a]同義。)

【0220】步驟 9-1

藉由化合物[I-a9]之經基的脫保護，可得到化合物[I-a10]。例如，藉由將化合物[I-a9]在溶劑中，於室溫用酸處理，可得到化合物[I-a10]。
就酸而言，可列舉三氟乙酸。
就溶劑而言，可列舉二氯甲烷。

【0221】步驟 9-2

化合物[I-a10]之經基之氧化，可得到化合物[I-a11]。例如，藉由與步驟 1-2 同樣之操作，可得到化合物[I-a11]。

【0222】步驟 9-3

藉由化合物[I-a10]之羥基的氧化，可得到化合物[I-a12]。例如，藉由將化合物[I-a10]在溶劑中，於室溫與氧化劑反應，可得到化合物[I-a12]。

就氧化劑而言，可列舉過錳酸鉀。

就溶劑而言，可列舉丙酮。

【0223】步驟 9-4

藉由化合物[I-a12]與 $\text{HNR}^{19}\text{R}^{20}$ 之醯胺化，可得到化合物[I-a13]。例如，藉由將化合物[I-a12]在溶劑中，鹼及縮合劑存在下，於冰冷下至室溫，與 $\text{HNR}^{19}\text{R}^{20}$ 反應，可得到化合物[I-a13]。

就鹼而言，可列舉二異丙基乙基胺及三乙基胺。

就縮合劑而言，可列舉 HATU。

就溶劑而言，可列舉二甲基甲醯胺。

在此步驟中，於 $\text{HNR}^{19}\text{R}^{20}$ 之 R^{19} 及 R^{20} 皆為氫時，可得到化合物[I-a14]。

【0224】步驟 9-5

藉由化合物[I-a14]之氰化反應，可得到化合物[I-a15]。例如，藉由將化合物[I-a14]在溶劑中，鹼存在下，於冰冷下至室溫，與酸酐反應，可得到化合物[I-a15]。

就鹼而言，可列舉吡啶。

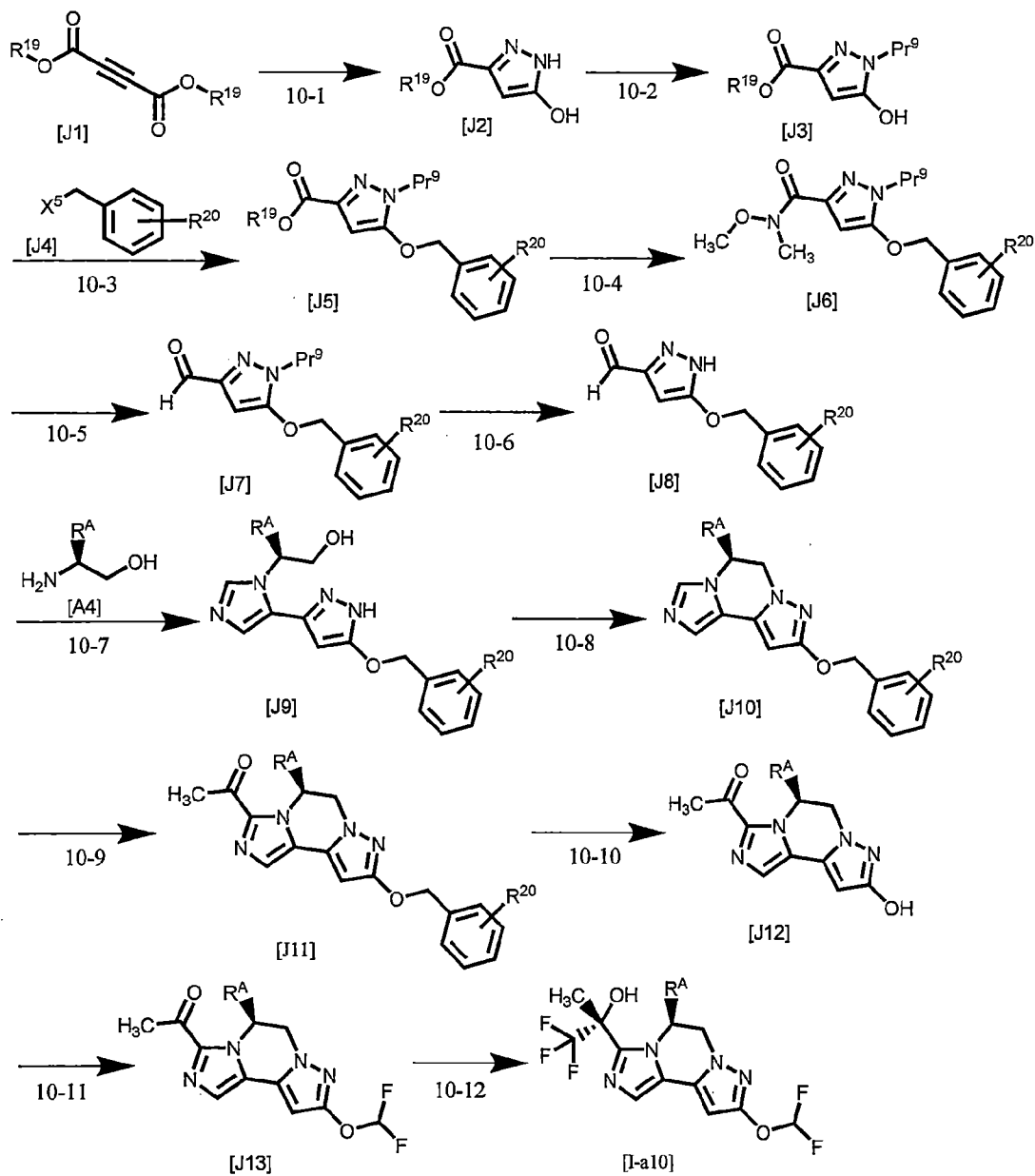
就酸酐而言，可列舉三氟乙酸酐。

就溶劑而言，可列舉 1,4-二噁烷。

[製造方法 10]

式[I-a10]之化合物可藉由下列流程圖所示的製造方法 10 而得到。

【0225】



【0226】 (式中，R¹⁹為C₁₋₄烷基；

R²⁰為氫、鹵素、C₁₋₄烷基或硝基；

Pr⁹為2-四氫吡喃基等之吡唑保護基；

X⁵為氯、溴、甲磺醯基氧基等脫離基；

其他之各記號與前述式[I-a]同義。)

【0227】 步驟 10-1

藉由化合物[J1]與肼之反應，可得到化合物[J2]。例如，藉由將化合物[J1]在溶劑中，於室溫與肼反應，可得到化合物[J2]。視需要，亦可於酸存在下反應。

就溶劑而言，可列舉乙腈、甲苯及乙醇。

就酸而言，可列舉乙酸。

化合物[J1]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0228】步驟 10-2

藉由將保護基導入化合物[J2]之吡唑，可得到化合物[J3]。例如，Pr⁹為 2-四氫吡喃基時，藉由將化合物[J2]在溶劑中，酸存在下，於室溫與 3,4-二氫-2H-吡喃反應，可得到化合物[J3]。

就溶劑而言，可列舉乙腈及 N,N-二甲基甲醯胺。

就酸而言，可列舉吡啶鎔對甲苯磺酸鹽及對甲苯磺酸。

【0229】步驟 10-3

藉由化合物[J3]與化合物[J4]之反應，可得到化合物[J5]。例如，藉由將化合物[J3]在溶劑中，鹼存在下，於室溫與化合物[J4]反應，可得到化合物[J5]。

就溶劑而言，可列舉 N-甲基吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、甲苯、乙酸異丙酯、四氫呋喃及二甲基亞碸。

就鹼而言，可列舉碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鋰、三級丁氧化鉀、乙酸鉀、磷酸鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、N,N-二異丙基乙基胺。

化合物[J4]可為市售品，或者亦可為藉由將市售品以本技術領域中具有一般知識者以習知方法適當變換而得到者。

【0230】步驟 10-4

藉由將化合物[J5]之酯水解後，與 N,O-二甲基羥基胺進行醯胺化反應，可得到化合物[J6]。例如，藉由使化合物[J5]在溶劑中，與鹼反應，進行酯之水解後，於縮合劑存在下，在室溫與 N,O-二甲基羥基胺反應，可得到化合物[J6]。

就鹼而言，可列舉氫氧化鈉。

就縮合劑而言，可列舉 WSC · HCl 與 HOBt 之組合。

就溶劑而言，可列舉 1,2-二甲氧基乙烷。

【0231】步驟 10-5

藉由化合物[J6]之還原，可得到化合物[J7]。例如，藉由將化合物[J6]在溶劑中，於冰冷下與還原劑反應，可得到化合物[J7]。

就還原劑而言，可列舉氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉。

就溶劑而言，可列舉甲苯及 1,2-二甲氧基乙烷。

【0232】步驟 10-6

藉由化合物[J7]之吡唑之保護基的脫保護，可得到化合物[J8]。例如 Pr⁹ 為 2-四氫吡喃基時，藉由將化合物[J7]在溶劑中，於室溫用酸處理，可得到化合物[J8]。

就酸而言，可列舉鹽酸、甲磺酸、硫酸及磷酸。

就溶劑而言，可列舉 1,2-二甲氧基乙烷。

【0233】步驟 10-7

藉由化合物[J8]與化合物[A4]之反應，可得到化合物[J9]。例如，藉由與步驟 1-3 同樣之操作，可得到化合物[J9]。

【0234】步驟 10-8

藉由化合物[J9]之分子內光延反應，可得到化合物[J10]。例如，藉由與步驟 1-4 同樣之操作，可得到化合物[J10]。化合物[J10]亦可形成與鹽酸等酸的鹽而得到。

【0235】步驟 10-9

藉由化合物[J10]與 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之反應，可得到化合物[J11]。例如，藉由與步驟 1-5 同樣之操作，可得到化合物[J11]。

【0236】步驟 10-10

藉由化合物[J11]之脫保護，可得到化合物[J12]。例如，藉由將化合物[J11]於室溫至 50°C 用酸處理，可得到化合物[J12]。化合物[J12]亦可與所用之酸形成鹽。

就酸而言，可列舉濃鹽酸。

【0237】步驟 10-11

藉由化合物[J12]與(溴二氟甲基)膦酸二乙酯之反應，可得到化合物[J13]。例如，藉由將化合物[J12]在溶劑中，鹼存在下，於室溫與(溴二氟甲基)膦酸二乙酯反應，可得到化合物[J13]。

就溶劑而言，可列舉乙腈、1,2-二甲氧基乙烷及四氫呋喃。

就鹼而言，可列舉氫氧化鉀、氫氧化鋰及氫氧化四丁基銨。

【0238】步驟 10-12

藉由化合物[J13]與(三氟甲基)三甲基矽烷之反應，可得到化合物[I-a10]。

例如，藉由與步驟 1-6 同樣之操作，可得到化合物[I-a10]。化合物[J13]之 R^A 基成為立體障礙，以非鏡像選擇的方式進行反應。化合物[I-a10]之立體配置，可從其反應機構推估，又，亦可藉由 X 射線結晶構造解析而確認。

[實施例]

【0239】繼而，藉由下列之製造例，具體說明本發明之式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽的製造方法。不過，式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽的製造方法，並不限定於此等製造例。

%若非特別聲明，表示重量%。在混合溶劑中所示之比，若非特別聲明，表示體積比。

實施例中，縮寫係如下列所述。

DMSO：二甲基亞砜

M：mol/L

N：當量

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽

WSC·HCl：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

HOBt·H₂O：1-羥基苯并三唑一水合物

¹H-NMR 之測定結果的表示，係使用下列縮寫。

s：單峯(singlet)、d：雙峯(doublet)、dd：雙重雙峯(double doublet)、dt：雙重三峯(double triplet)、t：三峯(triplet)、q：四峯(quartet)、dq：雙重四峯(double quartet)、m：多峯(multiplet)、brs：寬單峯(broad singlet)、brm：寬多峯(broad multiplet)、J：偶合常數(coupling constant)、Hz：赫茲(Hertz)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜係於 CDCl_3 或 DMSO-D_6 中，以四甲基矽烷作為內部標準測定，將全 δ 值以 ppm 表示。

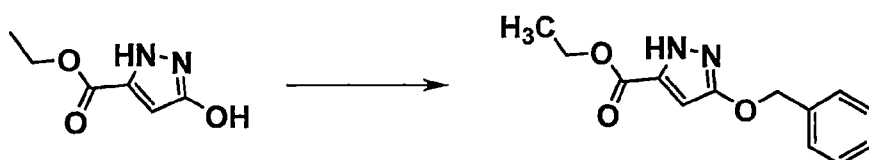
【0240】製造例 1

(R)-2-((S)-9-(二氟甲氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 23 之化合物)之合成

【0241】第 1 步驟

3-(苄基氧基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯

【0242】



【0243】 在 3-羥基-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(10g)中混入四氫呋喃(100ml)。在此混合物中添加苄基醇(7.99ml)及三苯基磷(18.48g)。冰冷下，滴入偶氮二羧酸二異丙酯(13.7ml)，於室溫攪拌整夜。將反應混合物減壓濃縮，添加乙酸乙酯(70ml)及己烷(140ml)，於室溫攪拌。濾除析出之固體，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=92：8 至己烷：乙酸乙酯=47：53)精製，得到標題化合物之粗生成物(20g)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0244】第 2 步驟

(3-(苄基氧基)-1H-吡啶-5-基)甲醇

【0245】



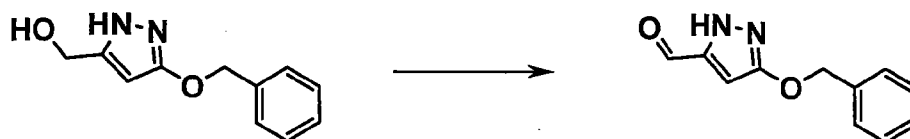
【0246】將先前步驟所得到的 3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯之粗生成物(19g)溶解於環戊基甲基醚(70ml)。冰冷下，將該溶液滴入硼氫化鋰(4.17g)之環戊基甲基醚(150ml)溶液中。將反應混合物於 0°C 攪拌 5 分鐘。冰冷下，依序滴入甲醇(8ml)之環戊基甲基醚(50ml)溶液、甲醇(8ml)、甲醇(8ml)。於 0°C 攪拌 10 分鐘。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液及 1N 鹽酸水溶液，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=16：84 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=82：18)精製，得到標題化合物(8.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.66 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 7.26 - 7.47 (m, 5H)

【0247】第 3 步驟

3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-甲酯

【0248】

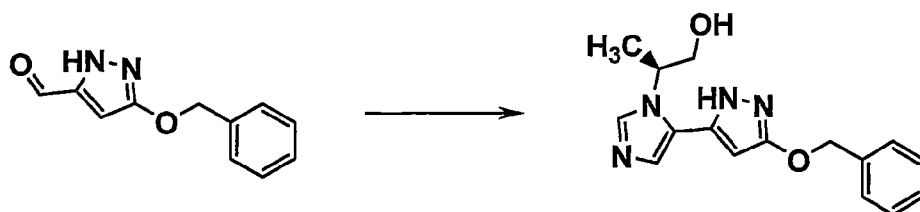


【0249】將先前步驟所得到的(3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(8.2g)溶解於 1,2-二甲氧基乙烷(164ml)。於室溫添加二氧化錳(41g)，並於 80°C 攪拌 1.5 小時。放冷後，藉由矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮，得到標題化合物之粗生成物(5.4g)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0250】第4步驟

(S)-2-(5-(3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-醇

【0251】

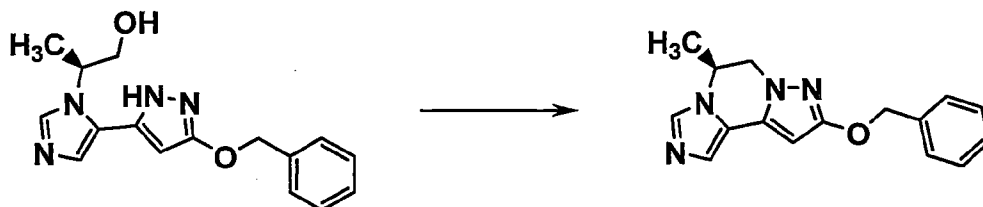


【0252】將先前步驟所得到的 3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-甲醛之粗生成物 (5.4g) 於甲醇(54ml)中混合。於室溫添加(S)-2-胺基丙-1-醇(2g)，並於室溫攪拌整夜。冰冷下，添加 1,2-二甲氧基乙烷(164ml)、對甲苯磺醯基甲基異脞(7.82g)及碳酸鉀(11.07g)，於室溫攪拌整夜。將其反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。在所得之殘餘物中加水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=25：75 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=60：40)精製，得到標題化合物之粗生成物(4.1g)。

【0253】第5步驟

(S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啶

【0254】



【0255】將先前步驟所得到的(S)-2-(5-(3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-醇之粗生成物(4.1g)及三苯基膦(4.69g)於四氫呋喃(123ml)中混合。

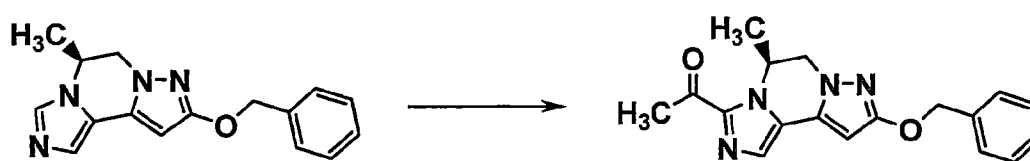
冰冷下，添加偶氮二羧酸二-三級丁酯(4.11g)，於室溫攪拌整夜。藉由將此反應混合物減壓濃縮後，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=25：75 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=60：40)精製，得到標題化合物(2.98g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.64 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 3.97 (dd, $J=12.95$, 8.09Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=12.95$, 4.39Hz, 1H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 - 7.49 (m, 5H), 7.59 (s, 1H)

【0256】第 6 步驟

(S)-1-(9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉-3-基)乙-1-酮

【0257】



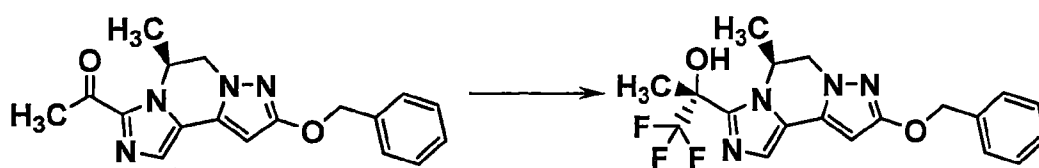
【0258】將先前步驟所得到的(S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉(2.98g)於四氫呋喃(29.8ml)中混合。將此混合物冷卻至 -78°C ，滴入 2M 二異丙基胺化鋰/四氫呋喃-庚烷-乙基苯溶液(13.29ml)。於 -78°C 攪拌 30 分鐘。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(5.25ml)，於 -78°C 攪拌 1 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯，濾取析出之固體。將濾液分層，將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。在所得之殘餘物中添加乙酸乙酯/己烷=1/1(10ml)，於室溫攪拌。濾取析出之固體。藉由與先前濾取的固體合併，於乙酸乙酯中混合，濃縮，得到標題化合物(2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.44 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.19 (dd, $J=13.45$, 1.20Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=13.45$, 4.63Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.75 - 5.84 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.32 - 7.50 (m, 6H)

【0259】第 7 步驟

(R)-2-((S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

【0260】



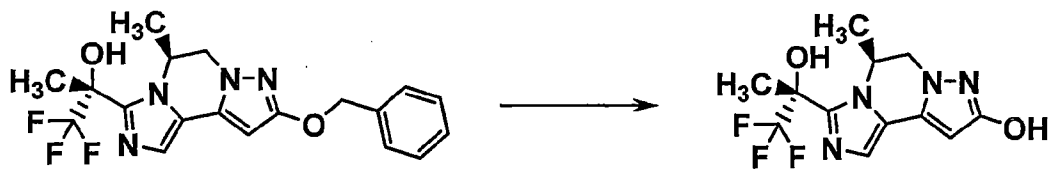
【0261】將先前步驟所得到的(S)-1-(9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉-3-基)乙-1-酮(2g)於四氫呋喃(29.8ml)中混合。冰冷下，在此混合物中添加氟化銫(0.195g)後，滴入(三氟甲基)三甲基矽烷(1.088ml)。將反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。冰冷下，添加甲醇(24.84ml)及碳酸鉀(1.065g)，並於室溫攪拌 45 分鐘。將反應混合物減壓濃縮後，加水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=12：88 至 4：96)精製，得到標題化合物(2.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.28 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.12 - 4.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.27 - 5.36 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 - 7.46 (m, 5H)

【0262】第 8 步驟

(S)-5-甲基-3-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-9-醇

【0263】



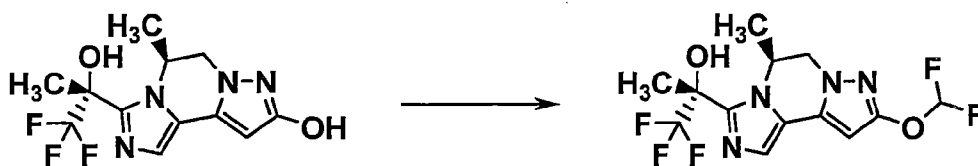
【0264】將先前步驟所得到的(R)-2-((S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(2.2g)及 10%鈰碳(0.44g)於乙醇(44g)中混合。氬環境下，於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=16：84 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=80：20)精製。在所得到的粗生成物中依序添加乙酸乙酯(6ml)及己烷(6ml)，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(1.82g)。標題化合物之立體配置係藉由 X 射線結晶構造解析而確定。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 5.23 - 5.36 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (brs, 1H), 9.89 (brs, 1H)

【0265】第 9 步驟

(R)-2-((S)-9-(二氟甲氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

【0266】



【0267】將先前步驟所得到的(S)-5-甲基-3-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)-5,6-二氫咪唑啞并[1,5-a]吡啞并[5,1-c]吡啞-9-醇(1g)、碳酸鉀(0.914g)及氯二氟乙酸鈉(1.009g)於二甲基甲醯胺(6ml)中混合，於 100℃攪拌 3 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以水、飽和氯化鈉水溶液依序洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)精製。在所得到的粗生成物中添加乙酸乙酯/己烷=1/2(1.5ml)，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(0.315g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, $J=73.29\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)

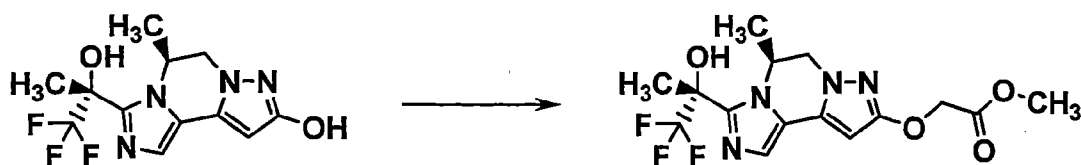
【0268】製造例 2

(R)-1,1,1-三氟-2-((S)-9-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑啞并[1,5-a]吡啞并[5,1-c]吡啞-3-基)丙-2-醇(實施例 52 之化合物)之合成

【0269】第 1 步驟

2-(((S)-5-甲基-3-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)-5,6-二氫咪唑啞并[1,5-a]吡啞并[5,1-c]吡啞-9-基)氧基)乙酸甲酯

【0270】



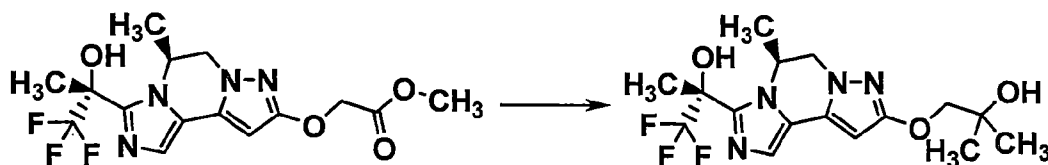
【0271】將(S)-5-甲基-3-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-9-醇(0.5g)及碳酸鉀(0.288g)於二甲基甲醯胺(5ml)中混合。冰冷下，添加溴乙酸甲酯(0.154ml)，於室溫攪拌 2 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和氯化鈉水溶液依序洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物依序以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)及胺基矽膠層析(乙酸乙酯：己烷=12：88 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=90：10)精製，得到標題化合物(0.411g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.24 - 5.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

【0272】第 2 步驟

(R)-1,1,1-三氟-2-((S)-9-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)丙-2-醇

【0273】



【0274】將先前步驟所得到的 2-(((S)-5-甲基-3-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-9-基)氧基)乙酸甲酯(0.411g)於四氫呋喃(2ml)中混合。冰冷下，添加 1.08M 溴化甲基鎂/四氫呋喃溶液(4ml)，於室溫攪拌 2 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將

濾液減壓濃縮。將所得之殘餘物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)及胺基矽膠層析(乙酸乙酯：己烷=24：76 至乙酸乙酯)精製。在所得到的粗生成物中依序添加乙酸乙酯(0.7ml)及己烷(1.4ml)，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(0.251g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.16 (s, 6H), 1.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

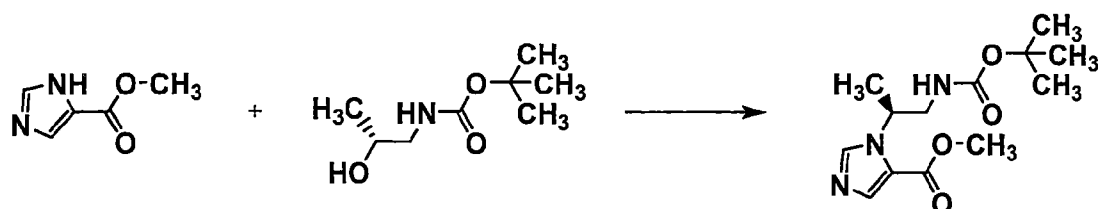
【0275】製造例 3

(R)-1,1,1-三氟-2-((S)-6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶-8-基)丙-2-醇(實施例 2 之化合物)之合成

【0276】第 1 步驟

(S)-1-(1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯

【0277】



【0278】將 1H-咪唑-5-羧酸甲酯(250g)、(R)-(2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯(521g)及三辛基膦(1505ml)於甲苯(1750ml)中混合。將反應溶液加熱至 80°C 後，滴入 40%偶氮二羧酸二異丙酯/甲苯溶液(1599ml)。將反應溶液於 80°C 攪拌 1 小時。以 1N 硫酸氫鉀水溶液萃取 2 次。將水層用乙酸乙酯：己烷=1：1 洗淨。冰冷下，在水層中一點一點地添加 1.4M 碳酸鈉水溶液(1L)，用乙酸乙酯萃取 2 次。添加硫酸鈉及矽膠，於室溫攪拌 30 分鐘。濾除硫酸鈉及矽膠，將濾液減

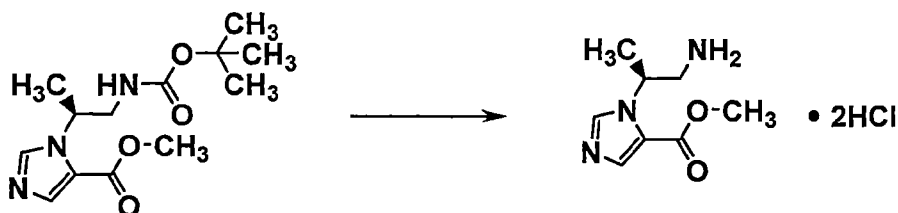
壓濃縮。在所得之殘餘物中添加乙酸乙酯(250ml)，於 80°C 攪拌 10 分鐘。緩緩地添加己烷(1750ml)，放冷至室溫同時攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(432.4g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.39 (s, 9H), 1.54 (d, $J=6.88\text{Hz}$, 3H), 3.48 (t, $J=6.28\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.63 (brs, 1H), 5.17 - 5.32 (m, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 2H)

【0279】第 2 步驟

(S)-1-(1-胺基丙-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯 2 鹽酸鹽

【0280】



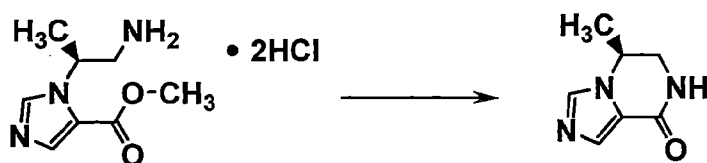
【0281】將先前步驟所得到的(S)-1-(1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(432.4g)於乙酸乙酯(865ml)中混合。冰冷下，滴入 4N 鹽酸/乙酸乙酯(1526ml)。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。冰冷下，滴入 4N 鹽酸/乙酸乙酯(382ml)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。冰冷下，滴入 4N 鹽酸/乙酸乙酯(38.2ml)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(388.89g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.51 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 3.20 - 3.36 (m, 1H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 3.85 (d, $J=4.62\text{Hz}$, 3H), 5.29 - 5.43 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (brs, 3H), 8.95 (s, 1H)

【0282】第 3 步驟

(S)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啉-8(5H)-酮

【0283】



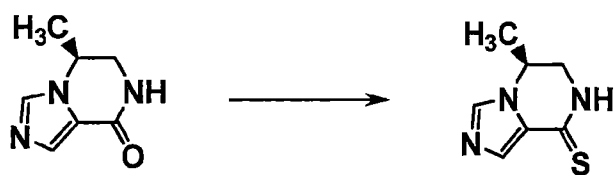
【0284】將先前步驟所得到的(S)-1-(1-胺基丙-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯 2 鹽酸鹽(388.89g)於甲醇(1944ml)及水(117ml)中混合。在此混合物中添加碳酸鈉(644g)，於 90℃ 攪拌 2 小時。於室溫添加四氫呋喃(1944ml)，將反應混合物進行矽藻土過濾。將濾液減壓濃縮，在甲苯中共沸 2 次。在所得之殘餘物中添加甲苯，於室溫攪拌 1 小時。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(278.65g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.46 (d, J=6.28Hz, 3H), 3.19 - 3.28 (m, 1H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 4.37 - 4.48 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.83 - 7.94 (m, 2H)

【0285】第 4 步驟

(S)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啉-8(5H)-硫酮

【0286】



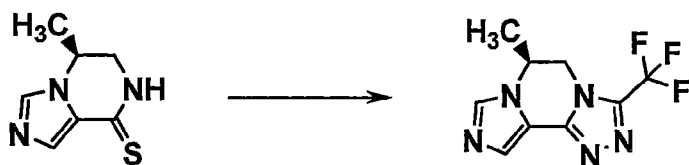
【0287】將(S)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啉-8(5H)-酮(62.2g)於甲苯(600ml)及吡啶(200ml)中混合。在此混合物中添加勞森(Lawesson)試藥(50g)，於 110℃ 攪拌整夜。放冷後，傾倒，將膠狀物用甲苯洗淨。在所得到的膠狀物中添加甲醇(187ml)，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(39.9g)。再者，依照同樣之方法得到標題化合物(20.7g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.43 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 3.23 - 3.31 (m, 1H), 3.58 (dt, $J=13.56, 4.10\text{Hz}$, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H)

【0288】第 5 步驟

(S)-6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶

【0289】



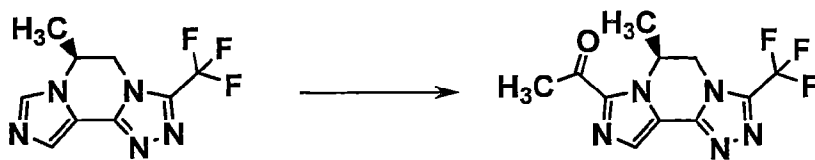
【0290】將先前步驟所得到的(S)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-硫酮(3g)於異丙基醇(30ml)中混合。在室溫添加水合肼(2.62ml)，於 80°C 攪拌 3 小時。放冷後，將反應混合物減壓濃縮，在乙醇中共沸 1 次，在甲苯中共沸 2 次。在所得之殘餘物中添加三氟乙酸(23.68ml)及三氟乙酸酐(12.65ml)，於室溫攪拌整夜。將反應混合物減壓濃縮，在甲苯中共沸 2 次。藉由將所得之殘餘物以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=75：25 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=80：20)精製，得到標題化合物(3.96g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.57 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 4.26 (dd, $J=13.15, 8.67\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J=13.15, 4.48\text{Hz}$, 1H), 4.74 - 4.85 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)

【0291】第 6 步驟

(S)-1-(6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶-8-基)乙-1-酮

【0292】



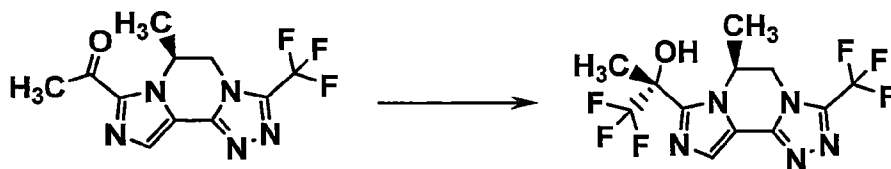
【0293】在先前步驟所得到的(S)-6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶(3.96g)中混入四氫呋喃(80ml)。將此混合物冷卻至-78℃，滴入 2M 二異丙基胺化鋰/四氫呋喃-庚烷-乙基苯溶液(24.67ml)。於-78℃攪拌 30 分鐘。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(5.25ml)，於-78℃攪拌 35 分鐘。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，升溫至室溫，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製。在所得到的粗生成物中添加甲苯(12ml)，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(2.04g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.49 - 4.61 (m, 2H), 5.66 - 5.78 (m, 1H), 7.94 (s, 1H)

【0294】第 7 步驟

(R)-1,1,1-三氟-2-((S)-6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶-8-基)丙-2-醇

【0295】



【0296】在先前步驟所得到的(S)-1-(6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶-8-基)乙-1-酮(2.04g)中混入四氫呋喃(40.8ml)。冰

冷下，添加氟化銫(0.217g)及(三氟甲基)三甲基矽烷(2.111ml)，於 0°C 攪拌 25 分鐘。冰冷下，添加甲醇(24.48ml)及碳酸鉀(1.186g)，於室溫攪拌 1 小時。在此反應混合物中添加矽膠(40ml)，以矽膠(20ml)墊過濾，將濾液減壓濃縮。將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=16：84 至乙酸乙酯)精製。在所得到的粗生成物中添加甲苯(20ml)及乙酸乙酯(4ml)，於 80°C 攪拌。濾取析出之固體。在所得到的固體中添加乙酸乙酯(6ml)及己烷(4ml)，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(1.171g)。標題化合物之立體配置係藉由 X 射線結晶構造解析而確定。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.48 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.45 - 5.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

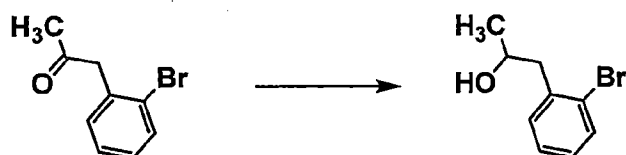
【0297】製造例 4

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-基)丙-2-醇(實施例 1 之化合物)之合成

【0298】第 1 步驟

1-(2-溴苯基)丙-2-醇

【0299】



【0300】將 1-(2-溴苯基)丙-2-酮(2g)在甲醇(10ml)中混合。冰冷下，在此混合物中添加硼氫化鈉(0.533g)，於室溫攪拌 3 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，

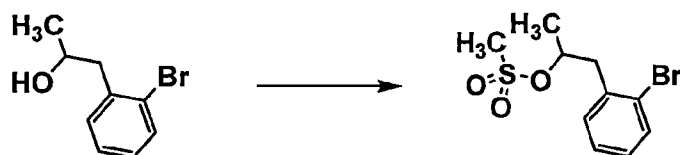
用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得到之殘餘物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=95：5 至 60：40)精製，得到標題化合物(1.937g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.27 (d, $J=6.01\text{Hz}$, 3H), 1.46 (d, $J=3.93\text{Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J=13.52, 7.98\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=13.52, 4.74\text{Hz}$, 1H), 4.07 - 4.19 (m, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H)

【0301】第 2 步驟

甲磺酸 1-(2-溴苯基)丙-2-酯

【0302】



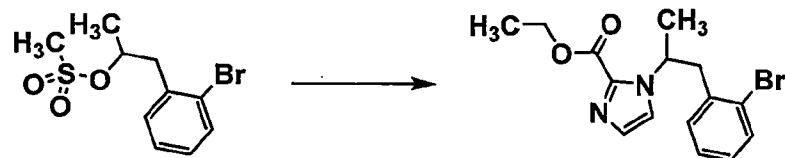
【0303】將甲磺酸酐(2.11g)於二氯甲烷(10ml)中混合。冰冷下，在此混合物中添加先前步驟所得到的 1-(2-溴苯基)丙-2-醇(1.737g)及三乙基胺(3.38ml)，於室溫攪拌 4 小時。藉由將此反應混合物減壓濃縮，以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=95：5 至 60：40)精製，得到標題化合物(2.142g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.51 (d, $J=6.24\text{Hz}$, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.00 - 3.14 (m, 2H), 4.94 - 5.06 (m, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.86\text{Hz}$, 1H)

【0304】第 3 步驟

1-(1-(2-溴苯基)丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

【0305】



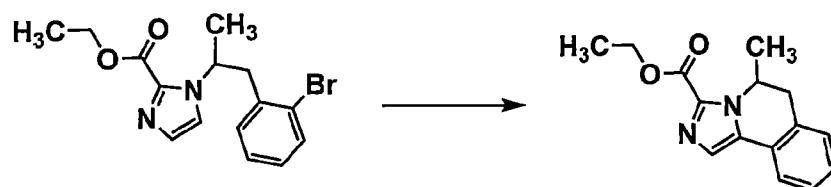
【0306】將 1H-咪唑-2-羧酸乙酯(3.54g)及碳酸鉍(3.29g)於二甲基甲醯胺(11.85ml)中混合。將反應溶液加熱至 80°C 後，添加先前步驟所得到的甲磺酸 1-(2-溴苯基)丙-2-酯(1.54g)，攪拌整夜。在此反應混合物中加水後，用乙酸乙酯萃取 2 次。依序將有機層用水洗淨 3 次，用飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(0.383g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.54 (d, J=6.94Hz, 3H), 3.04 (dd, J=13.64, 7.86Hz, 1H), 3.27 (dd, J=13.64, 6.24Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.17Hz, 2H), 5.74 - 5.86 (m, 1H), 6.87 (dd, J=7.51, 1.73Hz, 1H), 7.04 (td, J=7.63, 1.70Hz, 1H), 7.12 (td, J=7.46, 1.31Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.50 (dd, J=7.98, 1.27Hz, 1H)

【0307】第 4 步驟

5-甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-羧酸乙酯

【0308】



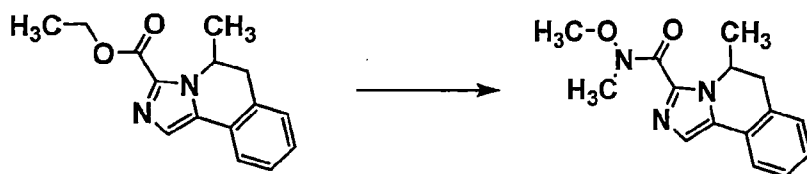
【0309】將先前步驟所得到的 1-(1-(2-溴苯基)丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、(383mg)、乙酸鈣(II)(74.3mg)、碳酸鉀(305mg)及二-1-金剛烷基-正丁基膦(178mg)於二甲基乙醯胺(3.7ml)中混合。氬環境下，將此混合物於 120°C 攪拌 7 小時。冰冷下，加水後，濾取析出之固體。將濾液以乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層依序用水洗淨 2 次，用飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物及濾取之固體分別以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(145mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.26 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.44 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 2.84 (d, $J=15.95\text{Hz}$, 1H), 3.36 (dd, $J=15.95$, 6.24Hz, 1H), 4.35 - 4.50 (m, 2H), 5.59 - 5.69 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 1H)

【0310】第 5 步驟

N-甲氧基-N,5-二甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-羧醯胺

【0311】



【0312】將先前步驟所得到的 5-甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-羧酸乙酯(82.4mg)於乙醇(1.6ml)中混合。冰冷下，添加 2N 氫氧化鈉水溶液，於室溫攪拌 4 小時。將此反應混合物濃縮，在甲苯中共沸。將所得之殘餘物於二甲基甲醯胺中混合。冰冷下，添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(94mg)、HATU(183mg)及二異丙基乙基胺(0.253ml)，於室溫攪拌整夜。在此反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層依序以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(80mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.29 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 2.82 (dd, $J=15.84$, 1.49Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=15.84$, 5.98Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.38 - 5.50 (m, 1H), 7.11 - 7.34 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.47\text{Hz}$, 1H)

【0313】第 6 步驟

1-(5-甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-基)乙-1-酮

【0314】



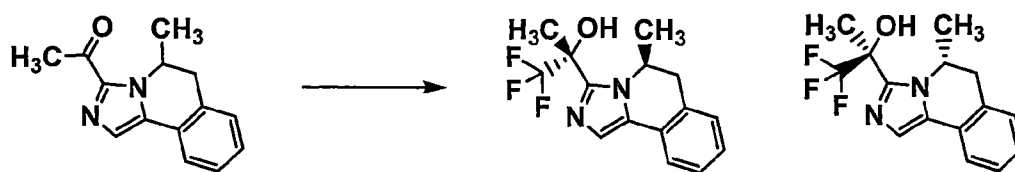
【0315】在先前步驟所得到的 N-甲氧基-N,5-二甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-羧醯胺(80mg)中將四氫呋喃(2ml)混合。冰冷下，在此混合物中滴入 1M 溴化甲基鎂/四氫呋喃溶液(0.59ml)，攪拌 1 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，升溫至室溫，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(46.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.24 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.82 (dd, $J=15.95, 1.39\text{Hz}$, 1H), 3.33 (dd, $J=15.95, 6.47\text{Hz}$, 1H), 5.61 - 5.73 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H)

【0316】第 7 步驟

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-基)丙-2-醇

【0317】



【0318】在先前步驟所得到的 1-(5-甲基-5,6-二氫咪唑并[5,1-a]異喹啉-3-基)乙-1-酮(46.3mg)中混入二甲基甲醯胺(1ml)。冰冷下，添加氟化銨(7.42mg)及(三氟甲基)三甲基矽烷($54.1\ \mu\text{l}$)，於室溫攪拌 30 分鐘。冰冷下，添加甲醇

(0.332ml)及碳酸鉀(40.5mg)，於室溫攪拌 30 分鐘。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層依序用水洗淨 2 次，用飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得到之殘餘物依序以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)及薄層矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得到為消旋體之標題化合物 (50.8mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.21 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.77 (dd, $J=15.49$, 1.62Hz, 1H), 3.28 (dd, $J=15.49$, 5.32Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.40\text{Hz}$, 1H)

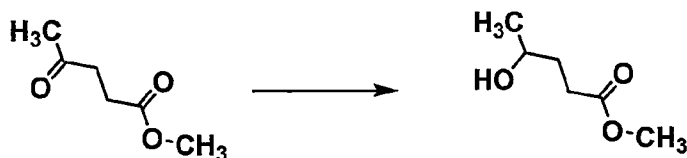
【0319】製造例 5

2-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 34 之化合物)及 2-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 35 之化合物)之合成

【0320】第 1 步驟

4-羥基戊酸甲酯

【0321】



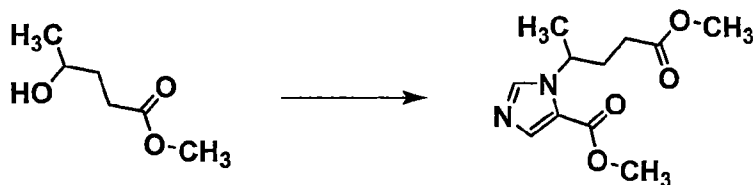
【0322】將 4-側氧基戊酸甲酯(14g)於甲醇(112ml)中混合。將此混合物冷卻至 -78°C ，添加硼氫化鈉(4.07g)，於 -50°C 攪拌 2 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得到之殘餘物

以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物之粗生成物(11.15g)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0323】第2步驟

1-(5-甲氧基-5-側氧基戊-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯

【0324】



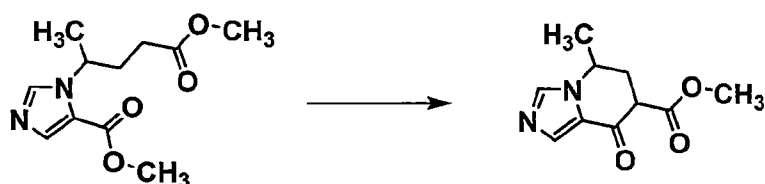
【0325】在 1H-咪唑-5-羧酸甲酯(3g)中混入甲苯(24ml)。在此混合物中添加先前步驟所得到的 4-羥基戊酸甲酯之粗生成物(4.85g)及三辛基磷(10.58g)。將此混合物加熱至 80℃後，滴入偶氮二羧酸二異丙酯(5.77g)，攪拌 3 小時。藉由將此反應混合物減壓濃縮，以矽膠層析(乙酸乙酯：己烷=50：50 至乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=90：10)精製，得到標題化合物(2.6g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.52 (d, J=6.94Hz, 3H), 2.05 - 2.35 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.17 - 5.30 (m, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 2H)

【0326】第3步驟

5-甲基-8-側氧基-5,6,7,8,-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸甲酯

【0327】



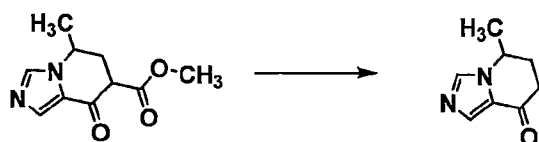
【0328】在先前步驟所得到的 1-(5-甲氧基-5-側氧基戊-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(1.48g)中混入四氫呋喃(45ml)。在此混合物中添加三級丁氧化鉀

(0.76g)，於室溫攪拌 3 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。藉由濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮，得到標題化合物之粗生成物(1.04g)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0329】第 4 步驟

5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮

【0330】



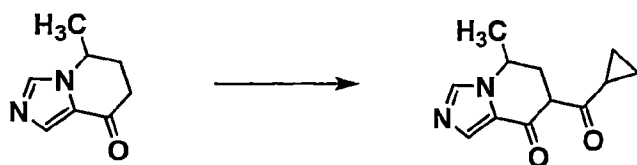
【0331】在先前步驟所得到的 5-甲基-8-側氧基-5,6,7,8,-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸甲酯之粗生成物(1g)中混入二甲基亞碲(6.82ml)。在此混合物中添加氯化鈉(0.421g)及水(1.73ml)，並於 160℃ 攪拌 3 小時。藉由此反應混合物之減壓濃縮，餾除水後，以陽離子交換管柱層析(甲醇至 1N 氨/甲醇溶液)精製 2 次，得到標題化合物(0.714g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.54 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.86 - 2.02 (m, 1H), 2.16 - 2.28 (m, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 4.35 - 4.50 (m, 1H), 7.63 (d, J=0.69Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)

【0332】第 5 步驟

7-(環丙烷羰基)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮

【0333】

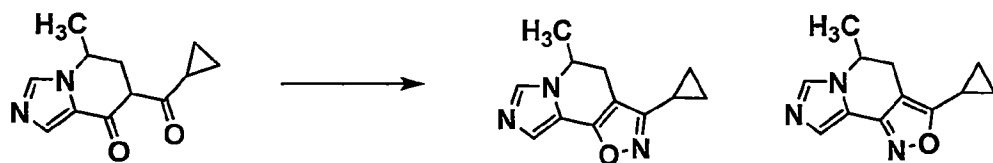


【0334】在先前步驟所得到的 5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮 (100mg) 中混入四氫呋喃(1.5ml)。冰冷下，在此混合物中滴入 1.1M 雙(三甲基矽基)胺化鋰/正己烷溶液(0.908ml)，攪拌 40 分鐘。在此反應混合物中添加環丙烷羰基氯 (77mg)，於 0℃ 攪拌 5 分鐘，於室溫攪拌 25 分鐘。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠層析(乙酸乙酯至乙酸乙酯：甲醇=90：10)精製，得到標題化合物之粗生成物(91.1mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0335】第 6 步驟

3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶與 3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶之混合物

【0336】



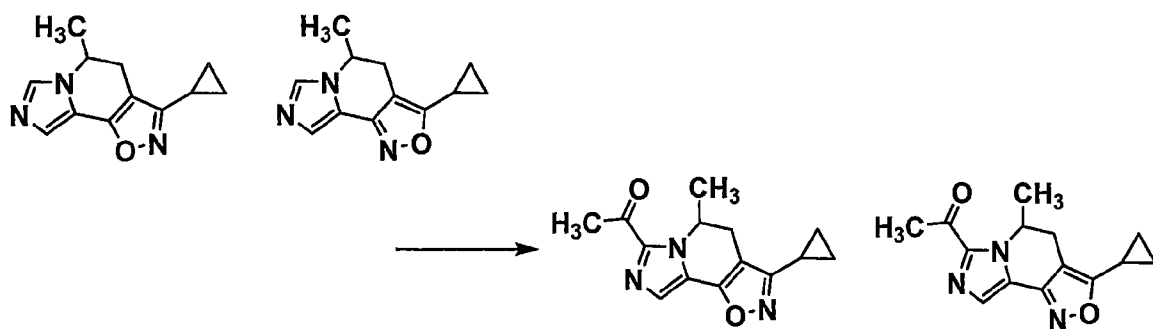
【0337】在先前步驟所得到的 7-(環丙烷羰基)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮之粗生成物(90mg)中混入乙酸(0.9ml)。在此混合物中添加羥基胺鹽酸鹽(86mg)，於 90℃ 攪拌 40 分鐘。放冷至室溫後，在此反應混合物中添加硫酸(81mg)，於 100℃ 攪拌 2 小時，於 110℃ 攪拌 4 小時。放冷至室溫後，在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽

和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂後，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物依序以矽膠層析(乙酸乙酯至乙酸乙酯：甲醇=90：10)及製備用薄層層析(乙酸乙酯：甲醇=90：10)精製，得到標題化合物之粗生成物(45.2mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0338】第 7 步驟

1-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮與 1-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮之混合物

【0339】

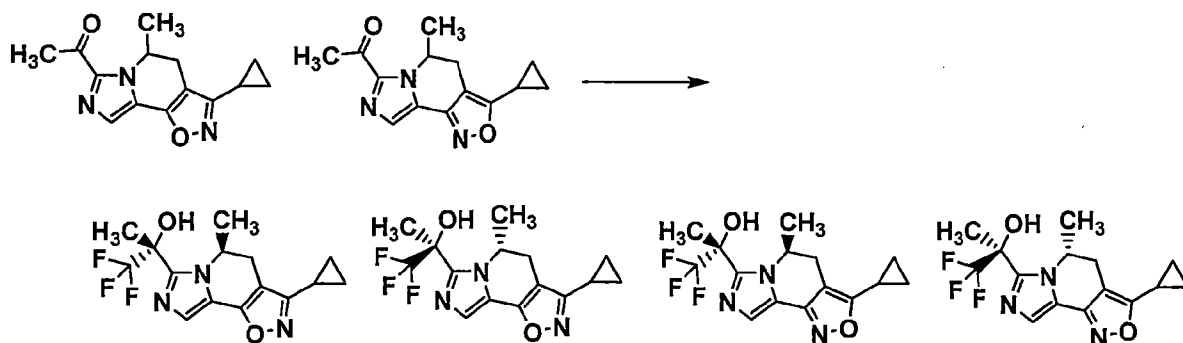


【0340】在先前步驟所得到的 3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶及 3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶之粗生成物(43.2mg)中混入四氫呋喃(0.864ml)。將此混合物冷卻至-78℃，滴入 2M 二異丙基胺化鋰溶液(0.251ml)。於-78℃攪拌 40 分鐘。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(62.1mg)，於-78℃攪拌 1 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，升溫至室溫，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=75：25 至 50：50)精製，得到標題化合物之粗生成物(18.8mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0341】第 8 步驟

2-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 34 之化合物)與 2-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 35 之化合物)

【0342】



【0343】在先前步驟所得到的 1-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮及 1-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮之粗生成物(17mg)中混入四氫呋喃(0.34ml)。冰冷下，添加氟化銫(7.42mg)及(三氟甲基)三甲基矽烷(54.1 μ l)，於室溫攪拌 1 小時。冰冷下，添加甲醇(0.332ml)及碳酸鉀(40.5mg)，升溫至室溫同時攪拌 1.5 小時。藉由在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，分層後，將有機層以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到為個別消旋體的實施例 34 之化合物(5.2mg)及實施例 35 之化合物(8.4mg)。異噁唑部分之構造係藉由 NMR 決定。

2-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[5,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.02 - 1.04 (m, 4H), 1.30 (d, J=3.29Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 1H), 3.05 - 3.11 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)

2-(3-環丙基-5-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]異噁唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.06 - 1.16 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (dd, J=15.55, 1.79Hz, 1H), 2.96 - 3.02 (m, 1H), 3.87 - 4.04 (m, 1H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H)

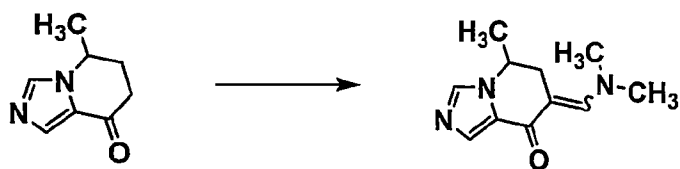
【0344】製造例 6

1,1,1-三氟-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)丙-2-醇(實施例 6 之化合物)之合成

【0345】第 1 步驟

7-((二甲基胺基)亞甲基)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮

【0346】

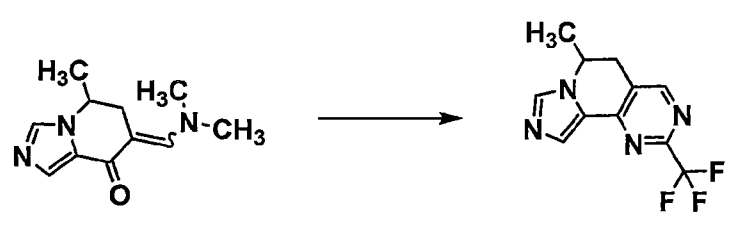


【0347】在 5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮(250mg)中混入 1,4-二噁烷(1.25ml)。在此混合物中添加三級丁氧基雙(二甲基胺基)甲烷(435mg)，於 110°C 攪拌 1 小時。藉由將此反應混合物減壓濃縮，得到標題化合物之粗生成物。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0348】第 2 步驟

6-甲基-2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶

【0349】



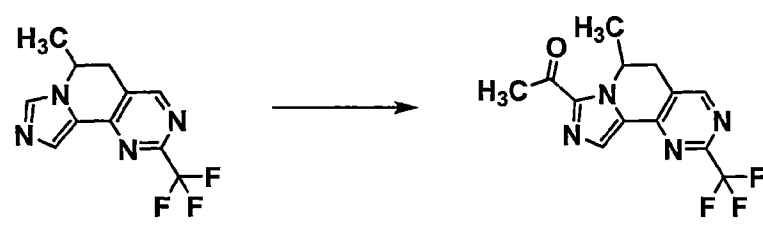
【0350】 在先前步驟所得到的 7-((二甲基胺基)亞甲基)-5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮之粗生成物中混入乙醇(0.95ml)。在此混合物中添加三氟乙脒(142mg)，於室溫攪拌 15 分鐘。在此混合物中添加乙醇鈉(86mg)，於加熱迴流下攪拌整夜。將反應混合物放冷至室溫，添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5 至 60：40)精製，得到標題化合物(172.6mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.62 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.94 (dd, J=16.18, 8.32Hz, 1H), 3.25 (dd, J=16.18, 5.09Hz, 1H), 4.44 - 4.58 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

【0351】 第 3 步驟

1-(6-甲基-2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1',5'：1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)乙-1-酮

【0352】



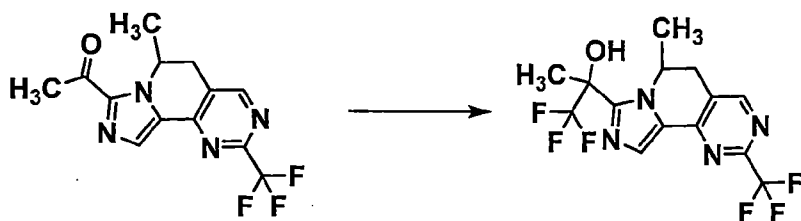
【0353】在先前步驟所得到的 6-甲基-2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶(50mg)中混入四氫呋喃(0.5ml)。將此混合物冷卻至-78℃，滴入 2M 二異丙基胺化鋰溶液(0.118ml)。於-78℃攪拌 1 小時。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(40.6mg)，於-78℃攪拌 1 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，升溫至室溫，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(17.2mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30 (d, J=6.70Hz, 3H), 3.00 (dd, J=16.30, 1.16Hz, 1H), 3.38 (dd, J=16.30, 6.59Hz, 1H), 5.77 - 5.86 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)

【0354】第 4 步驟

1,1,1-三氟-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)丙-2-醇

【0355】



【0356】在先前步驟所得到的 1-(6-甲基-2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)乙-1-酮(17.2mg)中混入四氫呋喃(0.172ml)。冰冷下，在此混合物中添加氟化銣(1.764mg)及(三氟甲基)三甲基矽烷(16.51mg)，於室溫攪拌 1 小時。冰冷下，在此混合物中添加(三氟甲基)三甲基矽烷(16.51mg)，於室溫攪拌 20 分鐘。冰冷下，在此混合物中添加(三氟甲基)三

甲基矽烷(16.51mg)，於室溫攪拌 20 分鐘。冰冷下，在此反應混合物中添加甲醇(0.103ml)及碳酸鉀(9.63mg)，於室溫攪拌 30 分鐘。在此混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。將所得之殘餘物以製備用薄層矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製。在所得到的粗生成物中添加乙酸乙酯/己烷=1/1，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到為消旋體之標題化合物(7.1mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.14 (d, J=16.41Hz, 1H), 3.23 (dd, J=16.41, 5.32Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

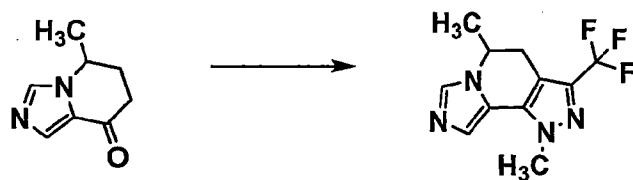
【0357】製造例 7

2-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 24 之化合物)之合成

【0358】第 1 步驟

1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶

【0359】



【0360】在 5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮(150mg)中混入四氫呋喃(1.5ml)。在此混合物中添加三氟乙酸乙酯(312mg)。冰冷下，在此混合物中添加氫化鈉(88mg)，於室溫攪拌 10 分鐘後，於 60℃攪拌 1 小時。放冷至室溫

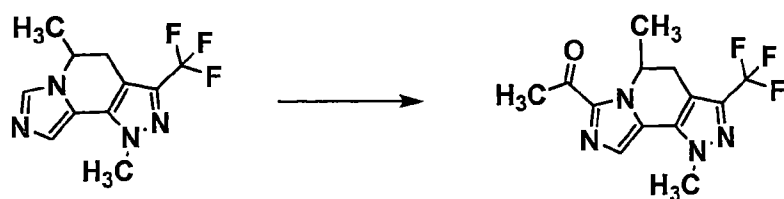
後，在此反應混合物中添加甲基胂(138mg)及乙醇(1.5ml)。將反應混合物於 95 °C 攪拌 3 小時。將此反應混合物減壓濃縮，在乙酸中共沸。在所得之殘餘物中添加乙酸(1.5ml)及甲基胂(138mg)，於室溫攪拌 1 小時。將此反應混合物濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=95：5 至 60：40)精製，得到標題化合物(170.4mg)。吡啶部分之甲基的取代位置，係藉由二維 NMR 確定。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.44 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.72 (dd, J=15.95, 7.86Hz, 1H), 3.09 (dd, J=15.95, 5.55Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.41 - 4.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H)

【0361】第 2 步驟

1-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮

【0362】



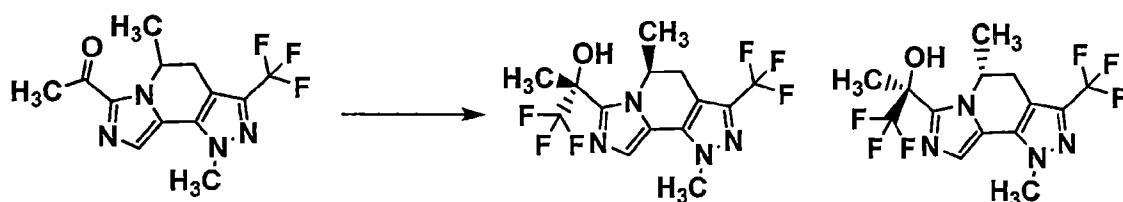
【0363】在先前步驟所得到的 1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶(170.4mg)中混入四氫呋喃(5.112ml)。將此混合物冷卻至 -78°C，滴入 2M 二異丙基胺化鋰溶液(0.831ml)。於 -78°C 攪拌 30 分鐘。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(206mg)，於 -78°C 攪拌 1 小時。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，升溫至室溫，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有

機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(150mg)。

【0364】第 3 步驟

2-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

【0365】



【0366】在先前步驟所得到的 1-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮(150mg)中混入四氫呋喃(1.5ml)。冰冷下，在此混合物中添加氟化銫(1.764mg)及(三氟甲基)三甲基矽烷(143mg)，於室溫攪拌 45 分鐘。冰冷下，在此混合物中添加(三氟甲基)三甲基矽烷(143mg)，於室溫攪拌 15 分鐘。冰冷下，在此反應混合物中添加甲醇(0.103ml)及碳酸鉀(9.63mg)，於室溫攪拌 1 小時。在此混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到為消旋體之標題化合物(127.7mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.16 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.90 (d, $J=16.14\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=16.14, 5.38\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)

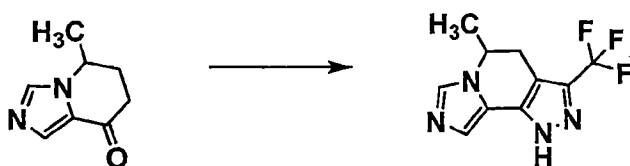
【0367】製造例 8

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)丙-2-醇(實施例 50 之化合物)之合成

【0368】第 1 步驟

5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶

【0369】

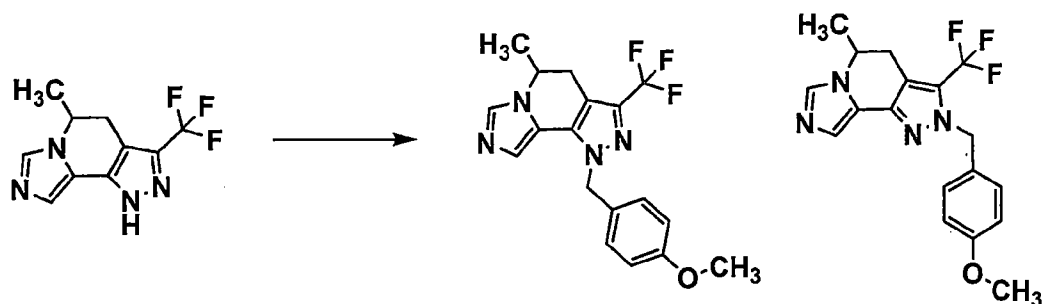


【0370】 在 5-甲基-6,7-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮(200mg)中混入四氫呋喃(8ml)。在此混合物中添加三氟乙酸乙酯(227mg)。在此混合物中添加氫化鈉(80mg)，於室溫攪拌 1 小時後，於 70°C 攪拌 1.5 小時。放冷至室溫後，在此反應混合物中添加三氟乙酸乙酯(37.8mg)，於 70°C 攪拌 30 分鐘。放冷至室溫後，在此反應混合物中添加乙酸(80mg)，減壓濃縮。在所得之殘餘物中添加乙酸(2ml)、胼 1 水合物(233mg)及硫酸(261mg)，於 100°C 攪拌 2 小時。藉由將此反應混合物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯至乙酸乙酯：甲醇=80：20)精製，得到標題化合物之粗生成物(316.8mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0371】第 2 步驟

1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶及 2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶之混合物

【0372】

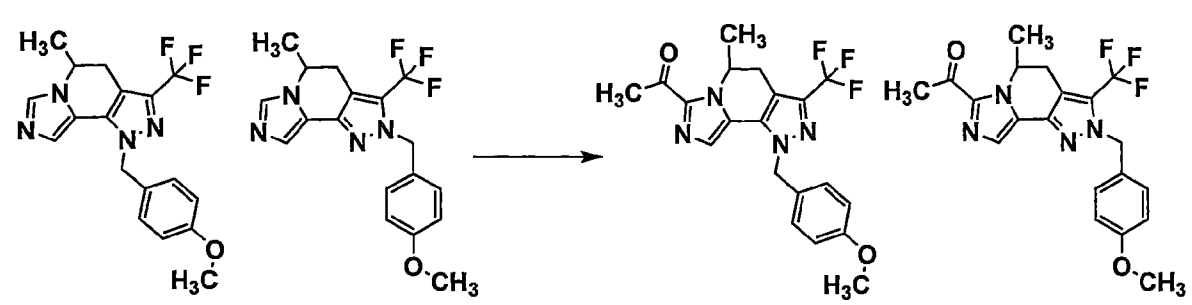


【0373】在先前步驟所得到的 5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶之粗生成物(82mg)中混入二甲基甲醯胺(0.82ml)。冰冷下，在此混合物中添加氫化鈉(16.25mg)，攪拌 30 分鐘。冰冷下，在此反應混合物中添加 4-甲氧基苄基氯 (58.3mg)，於室溫攪拌整夜。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，用硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=12：88 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物之粗生成物(67.1mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0374】第 3 步驟

1-(1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮與 1-(2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮之混合物

【0375】

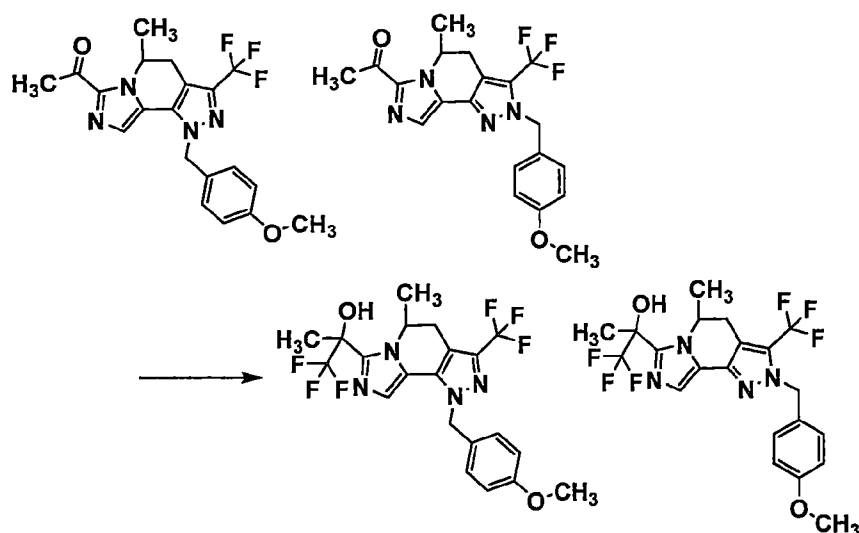


【0376】在先前步驟所得到的 1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶及 2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶之粗生成物(61.1mg)中混入四氫呋喃(0.611ml)。將此混合物冷卻至-78℃，滴入 2M 二異丙基胺化鋰溶液(0.211ml)。於-78℃攪拌 45 分鐘。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(52.2mg)，並於-78℃攪拌 40 分鐘。在此反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，升溫至室溫，分層。藉由將有機層以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=20：80 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物之粗生成物(48mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0377】第 4 步驟

1,1,1-三氟-2-(1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)丙-2-醇與 1,1,1-三氟-2-(2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)丙-2-醇之混合物

【0378】

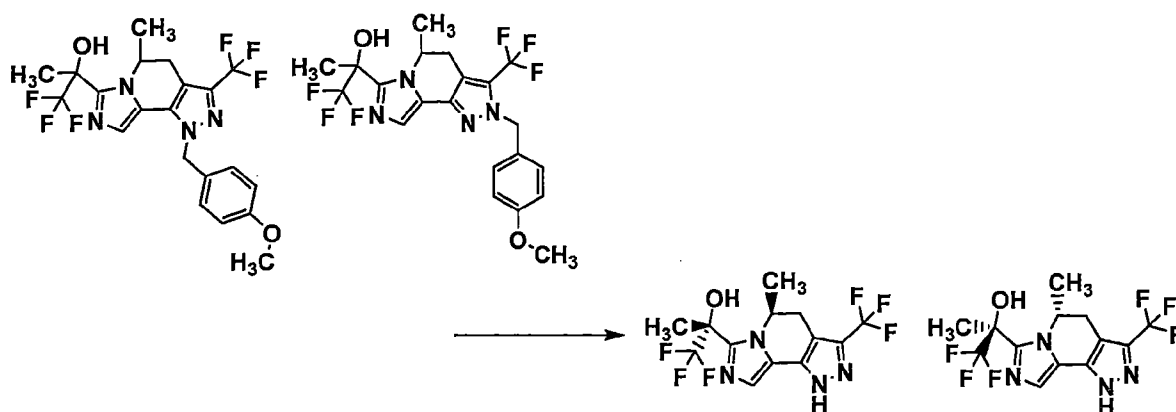


【0379】在先前步驟所得到的 1-(1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮及 1-(2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)乙-1-酮之粗生成物(45mg)中混入四氫呋喃(0.9ml)。冰冷下，在此混合物中添加氟化銫(5.07mg)及(三氟甲基)三甲基矽烷(47.5mg)，於室溫攪拌 2 小時。冰冷下，在此反應混合物中添加甲醇(0.45ml)及碳酸鉀(77mg)，攪拌 2 小時。在此混合物中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以製備用薄層矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=50：50)精製，得到標題化合物之粗生成物(11.8mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0380】第 5 步驟

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)丙-2-醇

【0381】



【0382】在先前步驟所得到的 1,1,1-三氟-2-(1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)丙-2-醇及 1,1,1-三氟-2-(2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)丙-2-醇之粗生成物(11.5mg)中混入二氯甲烷(0.46ml)。在此混合物中添加三氟乙酸(0.0467ml)，於室溫攪拌 2 日，於 60℃ 攪拌 2 小時。在此混合物中添加三氟乙酸(0.3ml)，並於 70℃ 攪拌 2 小時，於 80℃ 攪拌整夜。將此反應混合物減壓濃縮，添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。將乙酸乙酯萃取 2 次，將有機層用硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂，將濾液減壓濃縮。藉由將所得之殘餘物以製備用薄層矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：2)精製，得到為消旋體之標題化合物(6.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.17 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 14.06 (s, 1H)

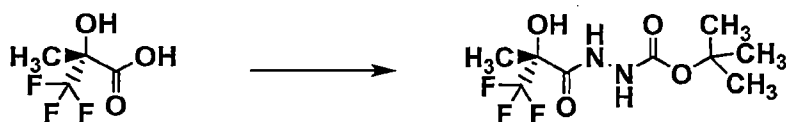
【0383】製造例 9

(R)-1,1,1-三氟-2-((S)-5-甲基-9-(三氟甲基)-5,6-二氫吡啶并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶-3-基)丙-2-醇(實施例 13 之化合物)之合成

【0384】第 1 步驟

(R)-2-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)肼-1-羧酸三級丁酯

【0385】



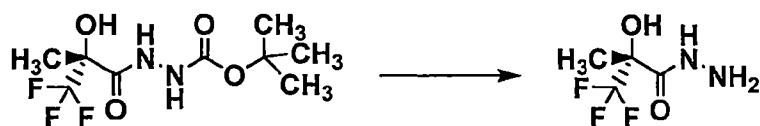
【0386】將三級丁氧基羰基肼(1.17g)於乙腈(15ml)中混合。在此混合物中添加(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(1g)。冰冷下，在此混合物中添加 1-羥基苯并三唑一水合物(0.581g)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1.455g)，於室溫攪拌整夜。將此反應混合物減壓濃縮後，於所得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，依序以 0.5N 鹽酸及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後，藉由將濾液減壓濃縮，得到標題化合物(1.66g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.27 - 1.42 (m, 9H), 1.46 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 8.31 (s, 0.25H), 8.76 (s, 0.75H), 9.64 - 9.96 (m, 1H)

【0387】第 2 步驟

(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯肼

【0388】



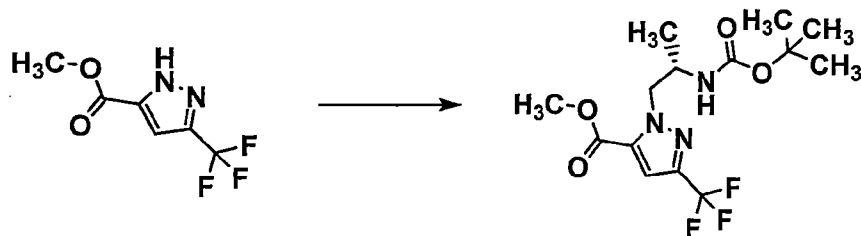
【0389】將先前步驟所得到的三級丁基(R)-2-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)肼-1-羧酸酯(0.6g)於乙酸乙酯(1.114ml)中混合。冰冷下，在此混合物中添加三氟乙酸(2.78ml)，於室溫攪拌 5 小時。藉由將此反應混合物減壓濃縮後，以陽離子交換管柱層析(甲醇至 1N 氨/甲醇溶液)精製，得到標題化合物(155.8mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.44 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 9.28 (brs, 1H)

【0390】第3步驟

(S)-1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

【0391】



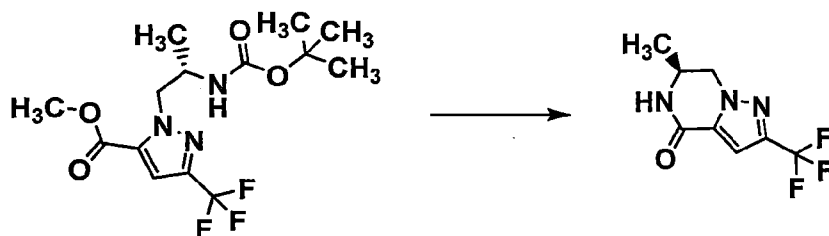
【0392】將 3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(200mg)、N-(三級丁氧基羰基)-L-胺基丙醇(271mg)及三苯基膦(405mg)於四氫呋喃(2ml)中混合。將此混合物加熱至 80℃ 後，滴入偶氮二羧酸二異丙酯(0.3ml)。將反應混合物於 80℃ 攪拌 2 小時，於室溫攪拌整夜。將反應混合物減壓濃縮，藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=92：8 至 44：66)精製，得到標題化合物(388.9mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.18 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 4.14 - 4.29 (m, 1H), 4.37 - 4.52 (m, 1H), 4.55 - 4.79 (m, 2H), 7.06 (s, 1H)

【0393】第4步驟

(S)-6-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮

【0394】



【0395】將先前步驟所得到的(S)-1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(362mg)於氯仿(2ml)中混合。冰冷下，在此混合物

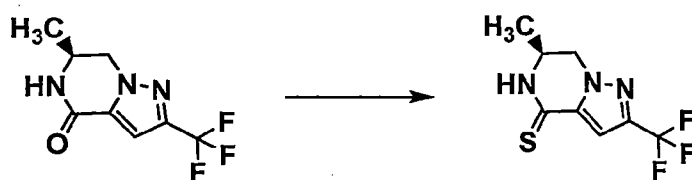
中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物減壓濃縮，在甲苯中共沸。在所得之殘餘物中添加甲醇(3.62ml)及碳酸鈉(437mg)，於室溫攪拌 3 小時。在此反應混合物中加水，於室溫攪拌 30 分鐘。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(193.4mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) 1.22 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 3.97 - 4.16 (m, 2H), 4.49 (dd, $J=12.60, 4.05\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0396】第 5 步驟

(S)-6-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啉-4(5H)-硫酮

【0397】



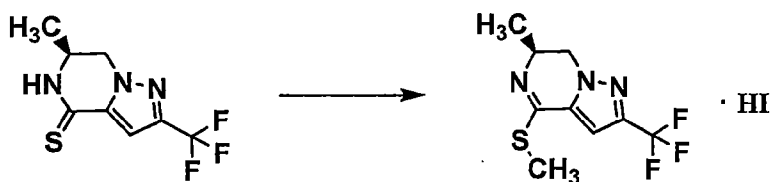
【0398】將先前步驟所得到的(S)-6-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啉-4(5H)-酮(193.4mg)於四氫呋喃(3.868ml)中混合。在此混合物中添加 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(250mg)，於 70°C 攪拌 7 小時。將反應混合物減壓濃縮，藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=92：8 至 44：66)精製，得到標題化合物(199.8mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.47 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 4.03 - 4.23 (m, 2H), 4.48 (dd, $J=12.25, 3.47\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H)

【0399】第 6 步驟

(S)-6-甲基-4-(甲基硫基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啉氫碘酸鹽

【0400】

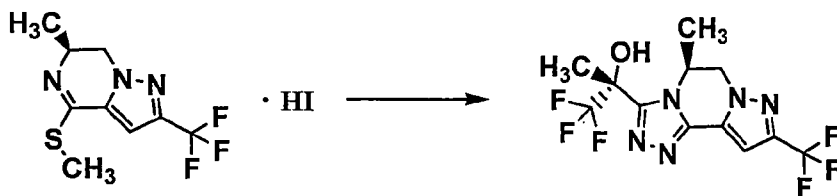


【0401】將先前步驟所得到的(S)-6-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-硫酮(80mg)於丙酮(0.8ml)中混合。冰冷下，在此混合物中添加甲基碘(57.9mg)，於室溫攪拌整夜。冰冷下，在此混合物中添加甲基碘(57.9mg)，於室溫攪拌 7 小時。藉由將反應混合物減壓濃縮，得到標題化合物之粗生成物(128mg)。該粗生成物未進一步精製，直接進行後續步驟。

【0402】第 7 步驟

(R)-1,1,1-三氟-2-((S)-5-甲基-9-(三氟甲基)-5,6-二氫吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡啶-3-基)丙-2-醇

【0403】



【0404】將先前步驟所得到的(S)-6-甲基-4-(甲基硫基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶氫碘酸鹽之粗生成物(128mg)及第 2 步驟所得到的(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯肼(61mg)於異丙醇(1ml)中混合。在此混合物中添加乙酸(0.039ml)，於 100℃攪拌 1.5 小時。放冷至室溫，在此反應混合物中添加乙酸鈉(56mg)及水(0.256ml)，於 100℃攪拌整夜。藉由將反應混合物依序以陽離子交換管柱層析(甲醇)及矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=88：12 至乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(32.2mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

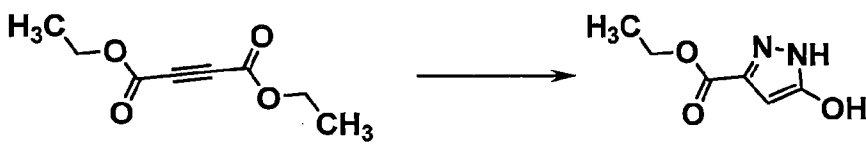
【0405】製造例 10

(R)-2-((S)-9-(二氟甲氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實施例 23 之化合物)之合成

【0406】第 1 步驟

5-羥基-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

【0407】



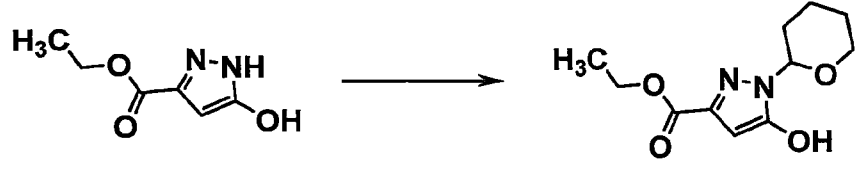
【0408】在乙炔二羧酸二乙酯(250ml)中混入乙腈(797ml)。冰冷下，依序滴入胼一水合物(80ml)及乙酸(17.9ml)，於室溫攪拌 24 小時。將反應混合物於冰冷下攪拌 2 小時後，藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(156.71g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.26 (t, J=7.05Hz, 3H), 3.94 - 4.53 (m, 2H), 5.39 - 6.26 (m, 1H), 9.47 - 11.36 (brm, 1H), 12.73 (s, 1H)

【0409】第 2 步驟

5-羥基-1-(四氫-2H-呔喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

【0410】



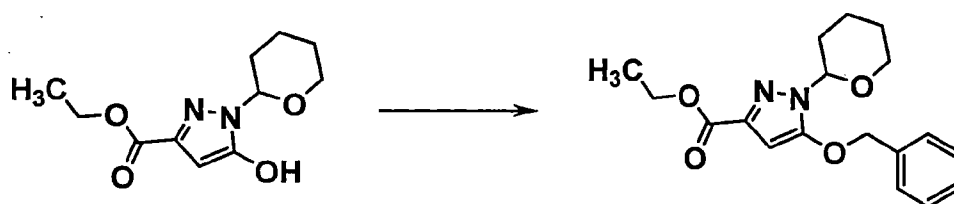
【0411】在先前步驟所得到的 5-羥基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(300g)中混入乙腈(720ml)。於室溫添加吡啶鎢對甲苯磺酸鹽(24.14g)。在此混合物中滴入 3,4-二氫-2H-呓喃(170g)，於室溫攪拌 2 日。將反應混合物於冰冷下攪拌 2 小時後，藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(410g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) 1.25 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.42 - 1.77 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 3.85 - 3.94 (m, 1H), 4.13 - 4.29 (m, 2H), 5.27 - 5.35 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 11.63 (s, 1H)

【0412】第 3 步驟

5-(苄基氧基)-1-(四氫-2H-呓喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

【0413】



【0414】在先前步驟所得到的 5-羥基-1-(四氫-2H-呓喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(205g)中混入 N-甲基吡咯啉酮(615ml)。水冷下，添加碳酸鉀(142g)後，滴入苄基溴 (175g)，於室溫攪拌 2 小時。在此混合物中滴入乙酸(25.6g)，於室溫攪拌整夜。在此反應混合物中加水(1.23L)，並以乙酸異丙酯(2.05L)萃取。將有機層用 10%氯化鈉水溶液(1.025L)洗淨 2 次，減壓濃縮。將所得之殘餘物在乙酸異丙酯(2.05L)中共沸。在所得到的固體中添加乙酸異丙酯(615ml)，於 55°C 加熱攪拌，使溶解。將此溶液緩冷卻至 40°C，接種種晶。在所得之懸浮液中滴入正庚烷(2.46L)，緩冷卻至室溫後，於室溫攪拌 2 小時。冰冷下攪拌 2 小時後，藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(235.15g)。

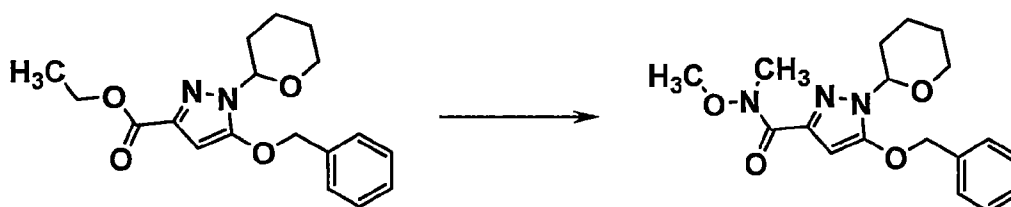
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.26 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 1.57 - 1.80 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.84 - 3.92 (m, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 2H), 5.19 - 5.31 (m, 2H), 5.35 - 5.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.30 - 7.51 (m, 5H)

在此步驟中，標題化合物之結晶，即使不使用種晶亦可得到。

【0415】第 4 步驟

5-(苄基氧基)-N-甲氧基-N-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧醯胺

【0416】

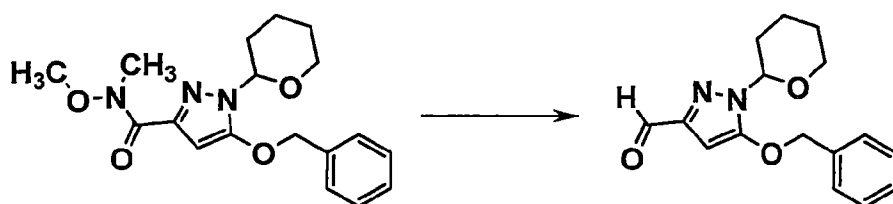


【0417】 在先前步驟所得到的 5-(苄基氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(235.15g)中將 1,2-二甲氧基乙烷(941ml)混合。在此混合物中滴入 2N 氫氧化鈉水溶液(428ml)，於室溫攪拌 3.5 小時。水冷下，在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基胺鹽酸鹽(83g)及 $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21.8g)後，分 4 次添加 $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$ (164g)，於室溫攪拌整夜。在此反應混合物中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(941ml)，並以甲苯(1411ml)萃取。將有機層用 5%氯化鈉水溶液(941ml)洗淨，減壓濃縮。將所得之殘餘物在甲苯(2.35L)中共沸。在所得之殘餘物中添加甲苯，調製包含原料重量 5 倍量之甲苯的標題化合物之溶液。

【0418】第 5 步驟

5-(苄基氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛

【0419】

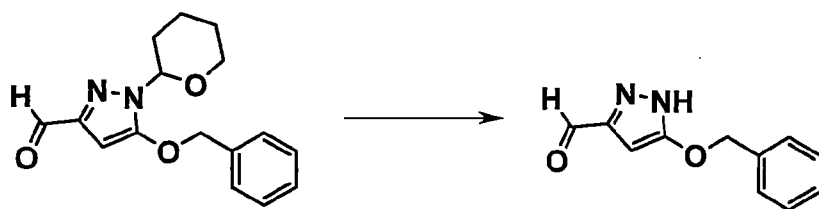


【0420】冰冷下，在先前步驟所得到的 5-(苄基氧基)-N-甲氧基-N-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧醯胺/甲苯溶液中滴入 70% 氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉/甲苯溶液(141ml)，攪拌 2.5 小時。水冷下，在此反應混合物中滴入 異丙醇(54.8ml)/甲苯(118ml)溶液。升溫至室溫，添加羅雪鹽(Rochelle salt)(201g)/水(941ml)，並攪拌 1 小時。將此溶液分層，將有機層用 5% 氯化鈉水溶液(941ml)洗淨 2 次，減壓濃縮。將所得之殘餘物以 1,2-二甲氧基乙烷(2.35L)進行溶劑取代。在所得之殘餘物中添加 1,2-二甲氧基乙烷，調製包含原料重量 13 倍量之 1,2-二甲氧基乙烷的標題化合物之溶液。

【0421】第 6 步驟

5-(苄基氧基)-1H-吡唑-3-甲醛

【0422】



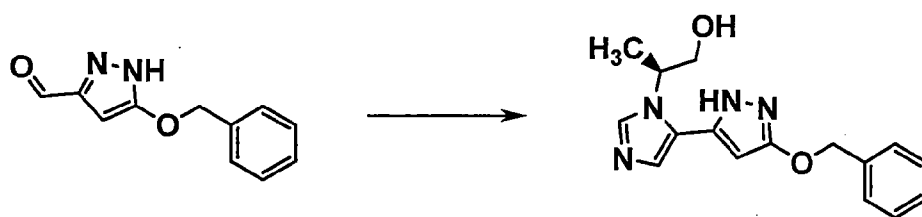
【0423】冰冷下，在先前步驟所得到的 5-(苄基氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛/1,2-二甲氧基乙烷溶液中添加 1N 鹽酸(1423ml)，於室溫攪拌整夜。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(132.04g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 5.18 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.26 - 7.49 (m, 5H), 9.70 (s, 1H), 13.34 (brs, 1H)

【0424】第 7 步驟

(S)-2-(5-(3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-醇

【0425】

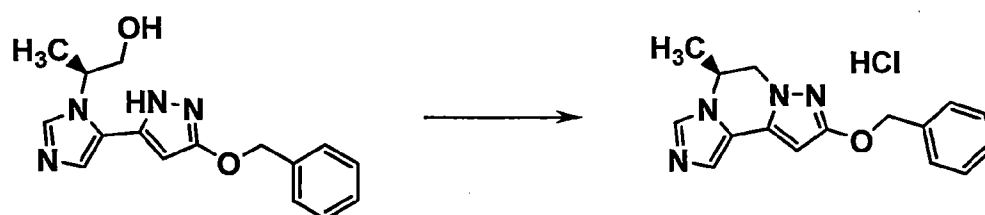


【0426】將先前步驟所得到的 5-(苄基氧基)-1H-吡唑-3-甲醛(261.97g)於二甲基甲醯胺(1040ml)中混合。在室溫添加(S)-2-氨基丙-1-醇(102g)，於室溫攪拌整夜。在此混合物中添加碳酸鉀(358g)後，分 3 次添加對甲苯磺醯基甲基異脞(304g)，於室溫攪拌整夜。在此反應混合物中添加三級丁醇鉀(72.7g)，於室溫攪拌整夜。在此反應混合物中添加 2-甲基四氫呋喃(1572ml)及 KC Flock (W-300G，日本製紙股份有限公司，131g)，使用 KC Flock 作為輔助劑，進行過濾。在濾取物中添加 2-甲基四氫呋喃(1572ml)，於室溫攪拌，並過濾。合併濾液，以 10%氯化鈉水溶液(1048ml)洗淨 3 次。將第 1 次之水層以 2-甲基四氫呋喃(2620ml)萃取，用 10%氯化鈉水溶液(1048ml)洗淨 3 次。將有機層合併，減壓濃縮，依序在甲苯及 2-甲基四氫呋喃中共沸。在所得之殘餘物中添加 2-甲基四氫呋喃，調製包含原料重量之 4 倍量之 2-甲基四氫呋喃的標題化合物之溶液。

【0427】第 8 步驟

(S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啶鹽酸鹽

【0428】



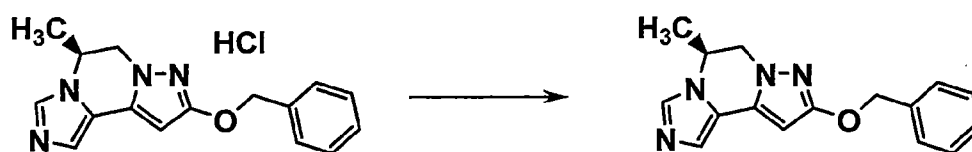
【0429】在先前步驟所得到的(S)-2-(5-(3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-醇/2-甲基四氫呋喃溶液中添加三苯基膦(408g)。於 73°C 加熱下，滴入 40% 偶氮二羧酸二異丙酯/甲苯溶液(763ml)，攪拌 1 小時。於 60°C 加熱下，滴入 2N 鹽酸/乙醇溶液(842ml)，於室溫攪拌整夜。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(244.13g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.59 (d, J=6.47Hz, 3H), 4.05 - 4.19 (m, 1H), 4.43 - 4.53 (m, 1H), 4.85 - 4.99 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.26 - 7.48 (m, 5H), 8.01 (d, J=1.16Hz, 1H), 9.29 (s, 1H)

【0430】第 9 步驟

(S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啶

【0431】

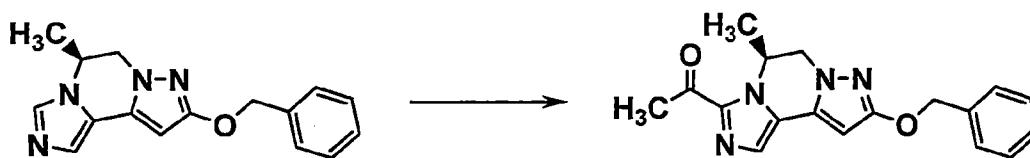


【0432】在先前步驟所得到的(S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啶鹽酸鹽(224g)中將 2-甲基四氫呋喃(896ml)及水(448ml)混合。在此混合物中添加 4N 氫氧化鈉水溶液(194ml)，攪拌 1 小時。將此溶液分層，將有機層以 20% 氯化鈉水溶液(896ml)洗淨，減壓濃縮。將所得之殘餘物依序在甲苯(1L)及四氫呋喃(1.1L)中共沸。在所得之殘餘物中添加四氫呋喃，調製包含原料之 5.4 倍量之四氫呋喃的標題化合物之溶液。

【0433】第 10 步驟

(S)-1-(9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啶-3-基)乙-1-酮

【0434】



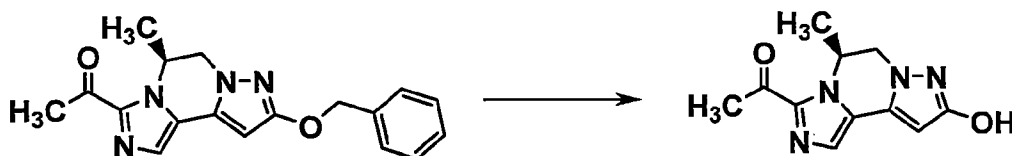
【0435】於-78℃冷卻下，在先前步驟所得到的(S)-9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉/四氫呋喃溶液中滴入 1M 二異丙基胺化鋰/己烷-四氫呋喃溶液(634ml)，攪拌 1 小時。在此混合物中添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(173ml)，於-78℃攪拌 1.5 小時。在此混合物中滴入 1M 二異丙基胺化鋰/己烷-四氫呋喃溶液(667ml)，攪拌 2.5 小時。將此反應混合物滴入冷卻至 0℃之乙酸(405ml)/乙醇(672ml)溶液中。濾取析出之固體。將所得之固體於乙醇/水=1/2(2016ml)中混合，於室溫攪拌。藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(205.85g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.44 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.19 (dd, J=13.45, 1.20Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.45, 4.63Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.75 - 5.84 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.32 - 7.50 (m, 6H)

【0436】第 11 步驟

(S)-1-(9-羥基-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉-3-基)乙-1-酮

【0437】



【0438】將先前步驟所得到的(S)-1-(9-(苄基氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡唑并[5,1-c]吡啉-3-基)乙-1-酮(205.7g)於濃鹽酸(563ml)中混合。將此混合物於 48℃攪拌整夜後，於室溫攪拌整夜。將此反應混合物用甲苯(1.029L)洗

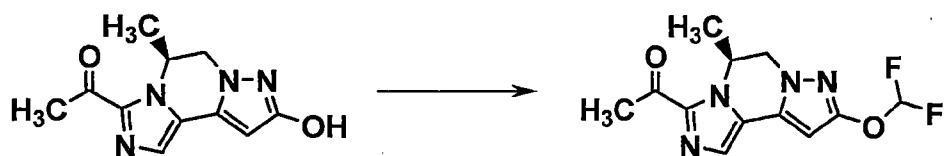
淨。將所得到的水層以乙醇(206ml)及水(411ml)稀釋後，添加 4N 氫氧化鈉水溶液(1276ml)及 10%檸檬酸三鈉水溶液(1076ml)。冰冷下攪拌 2 小時後，藉由濾取析出之固體，得到標題化合物(144.84g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) 1.28 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.12 (d, $J=13.46\text{Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J=13.46, 4.49\text{Hz}$, 1H), 5.53 - 5.65 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 10.04 (s, 1H)

【0439】第 12 步驟

(S)-1-(9-(二氟甲氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)乙-1-酮

【0440】



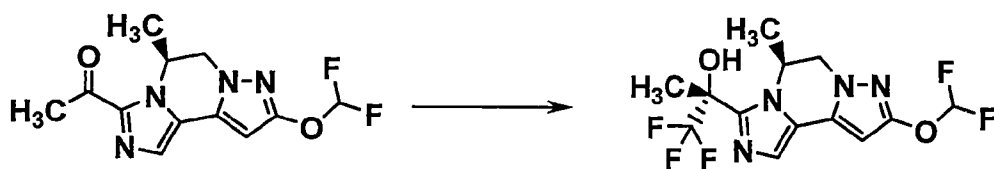
【0441】將先前步驟所得到的(S)-1-(9-羟基-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)乙-1-酮(1g)於乙腈(10ml)中混合。在此混合物中添加 8M 氫氧化鉀水溶液(168ml)。冰冷下，在此混合物中滴入(溴二氟甲基)磷酸二乙酯(1.533ml)，於水冷下攪拌 1 小時。於室溫，在此反應混合物中添加水(20ml)及乙酸乙酯(20ml)，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層減壓濃縮，藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1 至 1：1)精製，得到標題化合物(561mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.25 - 4.43 (m, 2H), 5.59 - 5.69 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.30 (t, $J=73.06\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H)

【0442】第 13 步驟

(R)-2-((S)-9-(二氟甲氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

【0443】



【0444】將先前步驟所得到的(S)-1-(9-(二氟甲氧基)-5-甲基-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶并[5,1-c]吡啶-3-基)乙-1-酮(561mg)於四氫呋喃(5.6ml)中混合。在此混合物中添加氟化銫(0.06g)。冰冷下，滴入(三氟甲基)三甲基矽烷(0.587ml)，於室溫攪拌 1.5 小時。在此反應混合物中添加甲醇(3.366ml)及碳酸鉀(0.33g)，於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物減壓濃縮，藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=1：3 至 1：1)精製，得到標題化合物(529mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, $J=73.29\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)

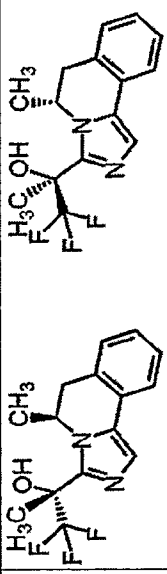
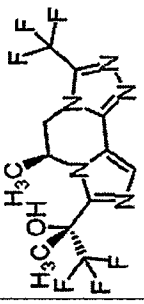
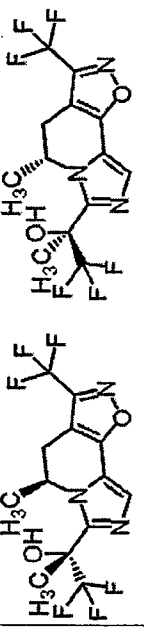
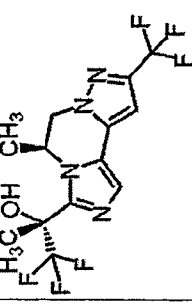
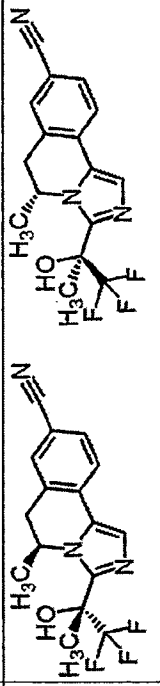
【0445】藉由與上述製造方法 1 至製造方法 10 以及製造例 1 至 10 同樣之方法，並視需要使用其他之習知方法，得到實施例 1 至 103 之化合物。在下列表中展示實施例化合物之結構式及物性數據。表中之備註(Remarks)係表示下列之內容。

【0446】1 (實施例 1、3、5、6、24、25、34、35 及 50)消旋體

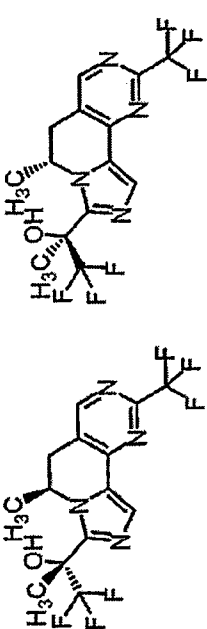
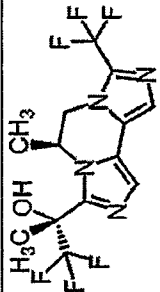
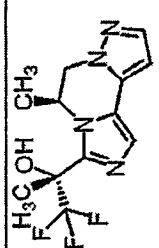
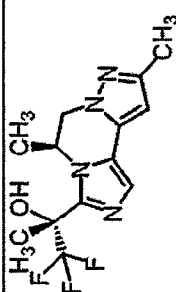
2 (實施例 26) 2 種非鏡像異構物混合物

3 (實施例 97) 環丙烷部分之立體配置為反式，2 種非鏡像異構物混合物

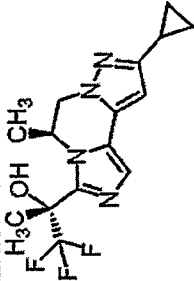
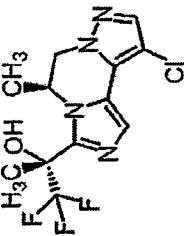
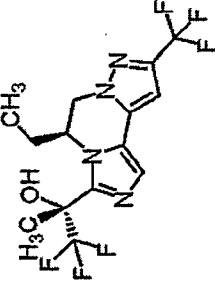
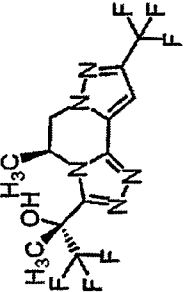
【0447】 [表 1-1]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
1		(400 MHz, CDCl ₃) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.77 (dd, J=15.49, 1.62Hz, 1H), 3.28 (dd, J=15.49, 5.32Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.40Hz, 1H)	297	-	1
2		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.48 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.45 - 5.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)	356	354	
3		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 5.44 - 5.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)	356	354	1
4		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.24 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.40 - 4.56 (m, 2H), 5.37 - 5.46 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)	355	-	
5		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.98 (dd, J=16.07, 1.62Hz, 1H), 3.11 (dd, J=16.07, 5.43Hz, 1H), 5.20 - 5.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.09Hz, 1H)	322	-	1

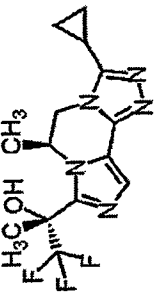
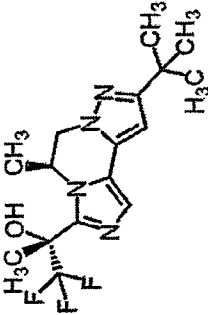
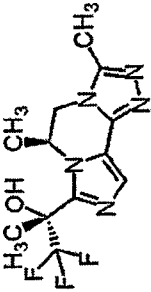
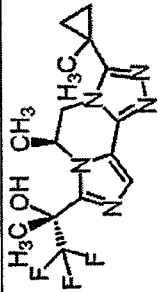
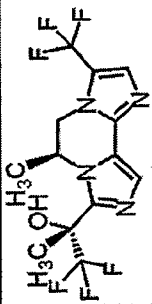
【0448】 [表 1-2]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
6		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.14 (d, J=16.41Hz, 1H), 3.23 (dd, J=16.41, 5.32Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)	367	-	1
7		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (dd, J=13.76, 3.81Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)	355	-	
8		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.28 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.42 (dd, J=13.64, 1.16Hz, 1H), 5.30 - 5.41 (m, 1H), 6.53 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.08Hz, 1H)	287	-	
9		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.19 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.52, 1.04Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	301	299	

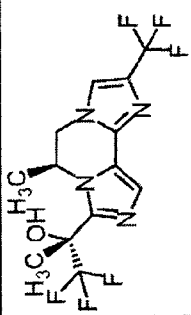
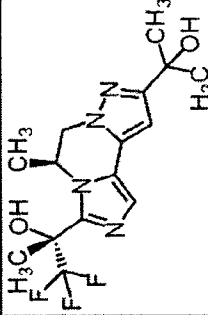
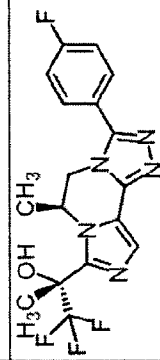
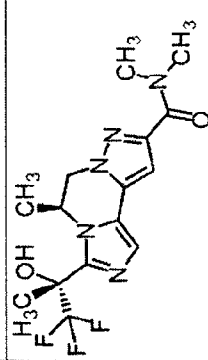
【0449】[表 1-3]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
10		(400 MHz, DMSO-D6) 0.62 - 0.69 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.28 (dd, J=13.64, 1.04Hz, 1H), 5.25 - 5.38 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	327	325	
11		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.34 (dd, J=13.64, 3.81Hz, 1H), 4.41 (dd, J=13.64, 1.39Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)	321	319	
12		(400 MHz, CDCl3) 0.96 (t, J=7.47Hz, 3H), 1.51 - 1.55 (m, 1H), 1.75 - 1.77 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 4.35 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.75Hz, 1H), 5.11 - 5.13 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	369	367	
13		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	356	-	

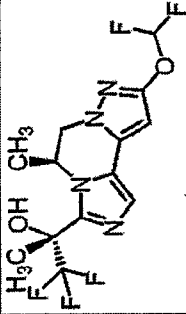
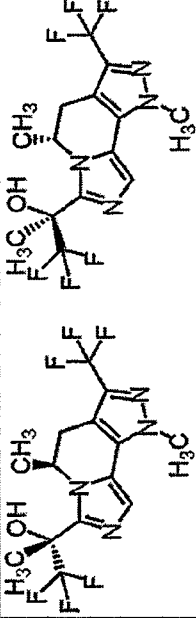
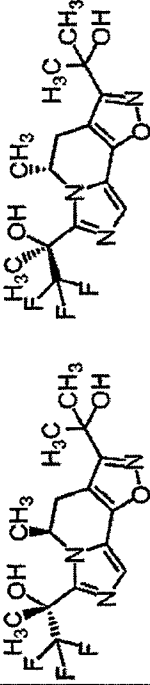
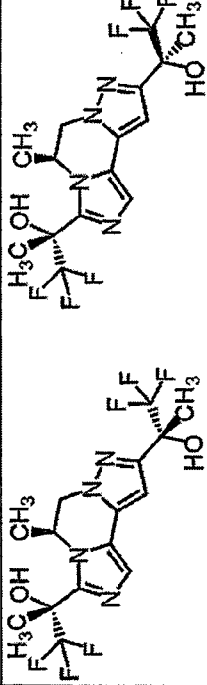
【0450】[表 1-4]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
14		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	328	-	
15		(400 MHz, CDCl3) 1.34 (s, 9H), 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	343	-	
16		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.09 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.33 (dd, J=13.52, 1.16Hz, 1H), 5.34 - 5.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)	302	-	
17		(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 - 0.88 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.25 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.46 (dd, J=13.52, 1.16Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)	342	-	
18		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.29 - 4.41 (m, 2H), 5.36 - 5.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 1H)	355	-	

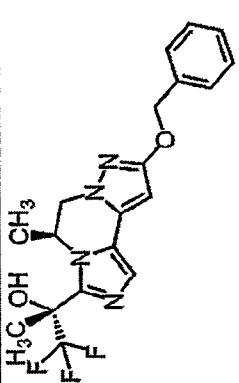
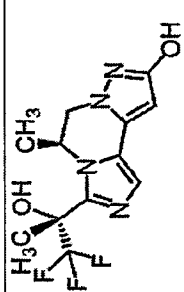
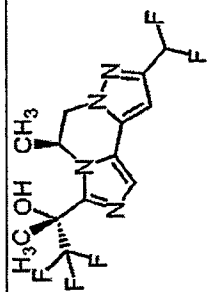
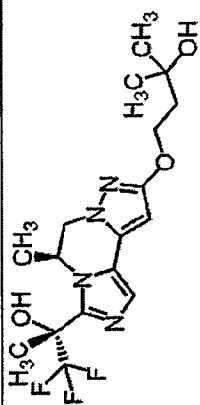
【0451】 [表 1-5]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
19		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.26 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.38 (dd, J=13.64, 1.16Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H)	355	-	
20		(400 MHz, CDCl3) 1.61 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 2H), 5.35 - 5.36 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	345	-	
21		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.38 (dd, J=13.52, 1.04Hz, 1H), 4.52 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 5.37 - 5.48 (m, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H)	382	-	
22		(400 MHz, CDCl3) 2.06 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.26 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	358	356	

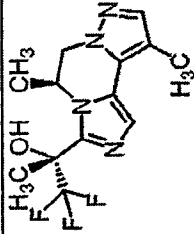
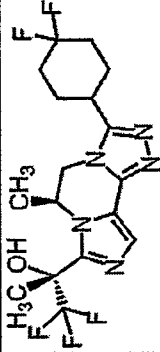
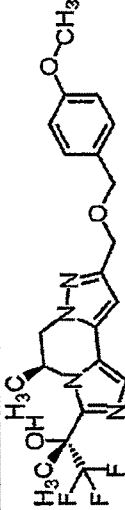
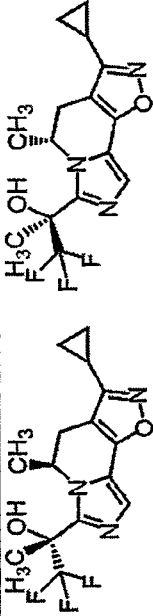
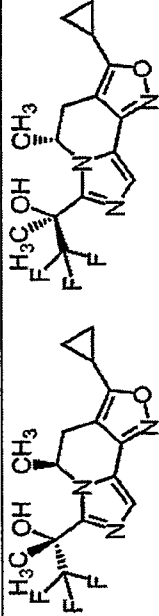
【0452】 [表 1-6]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
23		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, J=73.29Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	353	351	
24		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.90 (d, J=16.14Hz, 1H), 2.97 (dd, J=16.14, 5.38Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)	369	367	1
25		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.94 (dd, J=16.53, 5.90Hz, 1H), 3.05 (d, J=16.41Hz, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)	346	344	1
26		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.73 (d, J=3.89Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 4.31 - 4.43 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.46 (d, J=2.69Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)	399	-	2

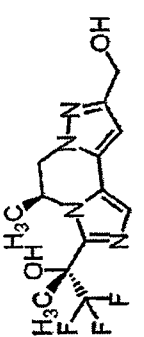
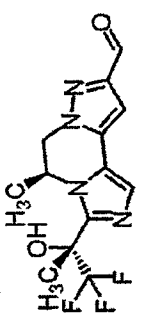
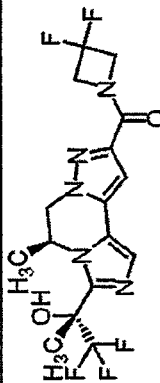
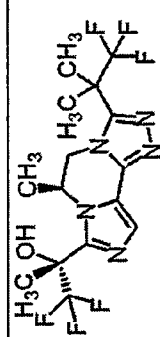
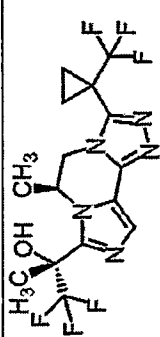
【0453】 [表 1-7]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
27		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.27 - 5.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 5H)	393	-	
28		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.04 - 4.10 (m, 2H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H)	303	-	
29		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 2H), 5.41 - 5.43 (m, 1H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.30 (d, J=4.78Hz, 1H)	337	-	
30		(400 MHz, DMSO-D6) 1.13 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H), 4.12 - 4.21 (m, 4H), 4.32 (brs, 1H), 5.25 - 5.35 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	389	-	

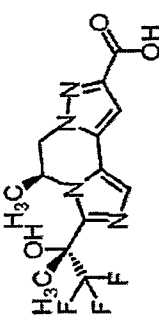
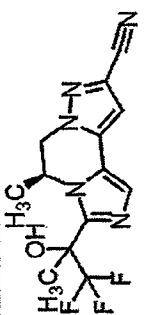
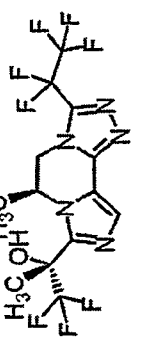
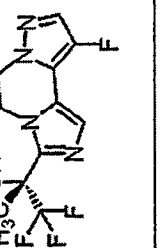
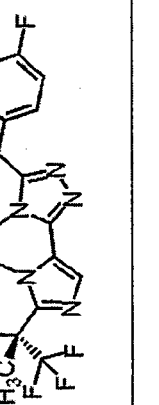
【0454】 [表 1-8]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
31		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.23 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.34 (dd, J=13.64, 1.27Hz, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	301	-	
32		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.67 - 2.27 (m, 11H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.41, 3.93Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.41Hz, 1H), 5.34 - 5.49 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)	406	-	
33		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (dd, J=7.92, 2.84Hz, 2H), 4.55 (d, J=3.29Hz, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.67Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.67Hz, 2H)	437	435	
34		(400 MHz, CDCl3) 1.02 - 1.04 (m, 4H), 1.30 (d, J=3.29Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 1H), 3.05 - 3.11 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)	328	-	1
35		(400 MHz, CDCl3) 1.06 - 1.16 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (dd, J=15.55, 1.79Hz, 1H), 2.96 - 3.02 (m, 1H), 3.87 - 4.04 (m, 1H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H)	328	-	1

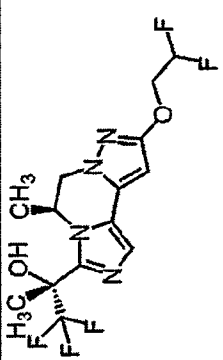
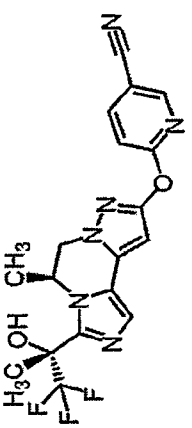
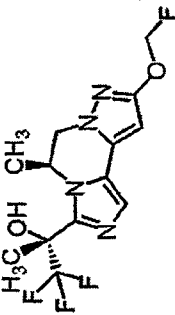
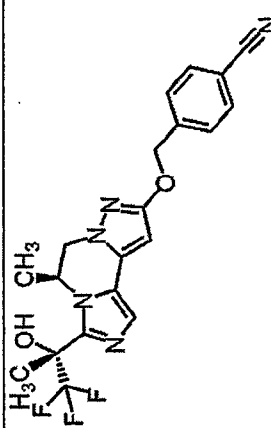
【0455】 [表 1-9]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
36		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.32 (d, J=6.13Hz, 2H), 4.39 - 4.43 (m, 2H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	317	631 (Mx2-1)	
37		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.48 - 4.61 (m, 2H), 5.44 - 5.46 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	315	-	
38		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.44 - 4.46 (m, 4H), 4.88 - 4.91 (m, 2H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)	406	404	
39		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.28 (dd, J=13.64, 3.70Hz, 1H), 4.71 (d, J=12.48Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	398	-	
40		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.24 - 1.32 (m, 1H), 1.45 - 1.59 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.25 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.46 (d, J=12.72Hz, 1H), 5.40 - 5.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)	396	-	

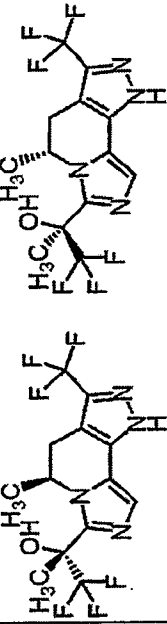
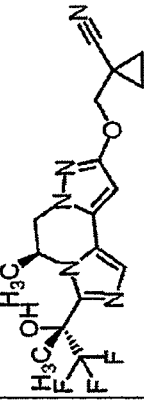
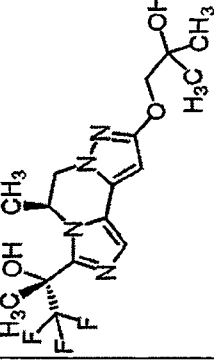
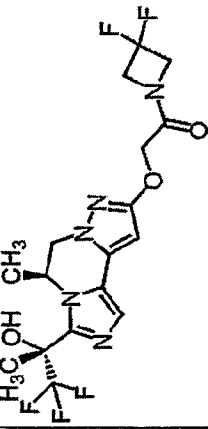
【0456】 [表 1-10]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
41		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 - 1.21 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 1H), 5.31 - 5.46 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	331	659 (Mx2-1)	
42		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 4.43 (d, J=2.69Hz, 2H), 5.45 - 5.47 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)	312	621 (Mx2-1)	
43		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.50 - 4.58 (m, 2H), 5.47 - 5.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)	406	405	
44		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.36 - 5.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (d, J=4.19Hz, 1H)	305	349 (M-1+46)	
45		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.40 - 5.48 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.65 - 7.74 (m, 3H)	432	430	

【0457】 [表 1-11]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
46		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.17 - 4.21 (m, 2H), 4.38 (td, J=14.80, 3.80Hz, 2H), 5.30 - 5.33 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.35 (t, J=54.56, 3.93Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	367	365	
47		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.25 - 4.33 (m, 2H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.67, 0.69Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.34 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 8.72 (dd, J=2.43, 0.69Hz, 1H)	405	403	
48		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.15 - 4.27 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 5.83 (d, J=53.84Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.29 (s, 2H)	335	667 (Mx2-1)	
49		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 5.24 - 5.36 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.32Hz, 2H)	418	-	

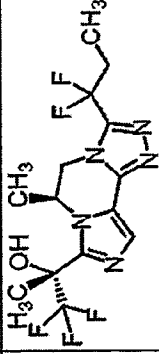
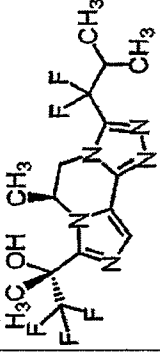
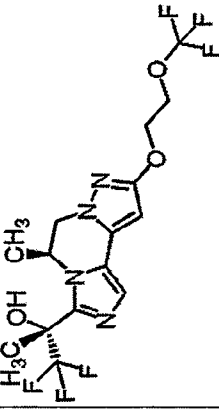
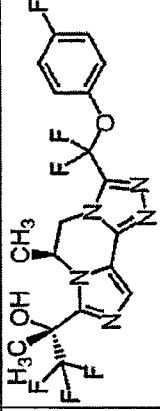
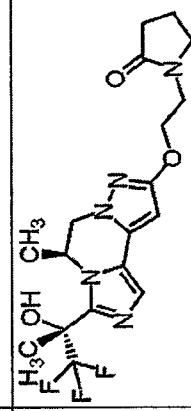
【0458】 [表 1-12]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
50		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 14.06 (s, 1H)	355	-	1
51		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 - 1.18 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.33 - 1.37 (m, 2H), 1.80 - 1.84 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	382	-	
52		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	375	-	
53		(DMSO-D6) δ: 1.26 (d, J = 6.47 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.62-4.74 (m, 4H), 5.26-5.35 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).	436	-	

【0459】 [表 1-13]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
54		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.48 - 4.58 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 4H)	432	-	
55		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 4.26 - 4.29 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H)	359	-	
56		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.97 (d, J=13.45Hz, 1H), 4.24 (dd, J=13.60, 4.04Hz, 1H), 5.38 - 5.39 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.96 (dd, J=9.12, 2.24Hz, 1H)	450	-	
57		(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (dt, J=23.02, 5.38Hz, 4H), 1.18 (d, J=5.98Hz, 2H), 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	396	394	
58		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.23 (m, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 5.27 - 5.35 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.69 - 7.76 (m, 2H)	480	-	

【0460】 [表 1-14]

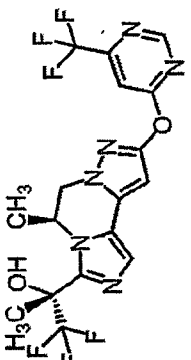
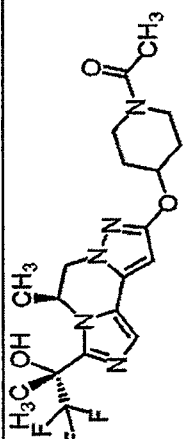
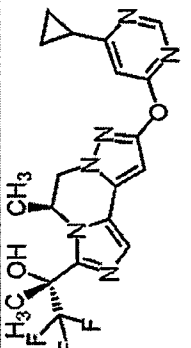
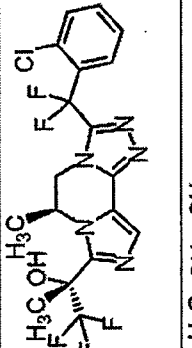
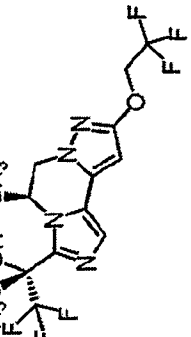
實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
59		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (t, J=7.51Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 4.38 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.38 - 5.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	366	-	
60		(400 MHz, DMSO-D6) 1.08 - 1.13 (m, 6H), 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 4.38 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.37 - 5.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)	380	-	
61		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 4.29 - 4.42 (m, 4H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	415	459 (M-1+46)	
62		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.47 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.42 - 5.53 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.69 (s, 1H)	448	-	
63		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 2.35 - 2.39 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 4.02 - 4.09 (m, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 3H), 5.32 - 5.37 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)	414	412	

【0461】 [表 1-15]

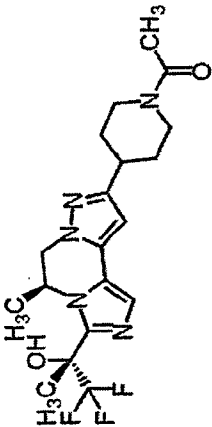
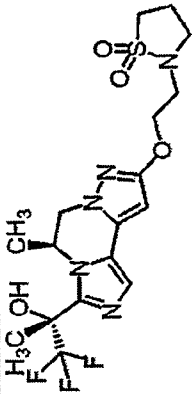
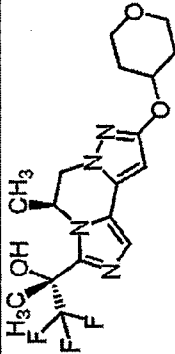
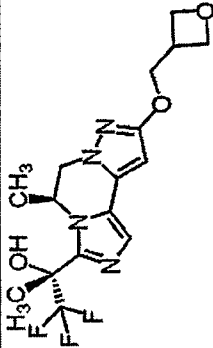
實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
64		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 3.88 - 3.92 (m, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 5H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	414	-	
65		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.98 - 3.04 (m, 4H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 4.23 - 4.27 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	450	-	
66		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 4H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 5.28 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 4H), 7.73 - 7.67 (m, 2H)	494	-	

第 133 頁，共 149 頁(發明說明書)

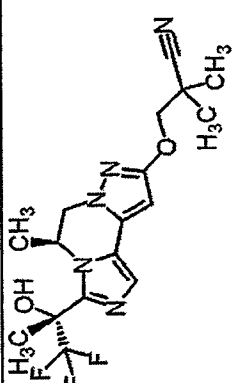
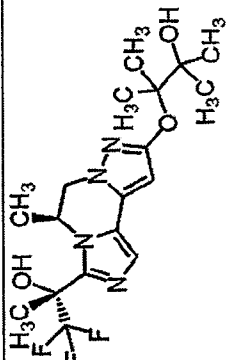
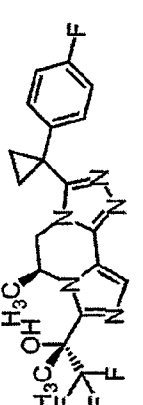
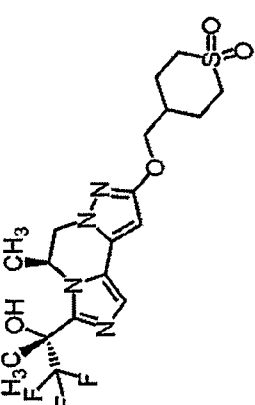
【0463】[表 1-17]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
70		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 2H), 5.33-5.45 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)	449	-	
71		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.88-2.05 (m, 5H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.09-4.22 (m, 2H), 4.59-4.69 (m, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	428	-	
72		(400 MHz, DMSO-D6) 0.98-1.08 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 4.24-4.36 (m, 2H), 5.33-5.42 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.61 (d, J=0.92Hz, 1H)	421	-	
73		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.36Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.49 (dd, J=13.69, 3.91Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.45Hz, 1H), 5.54-5.44 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.86 (d, J=7.34Hz, 1H)	448	-	
74		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.81 (q, J=8.97Hz, 2H), 5.29-5.40 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	385	383	

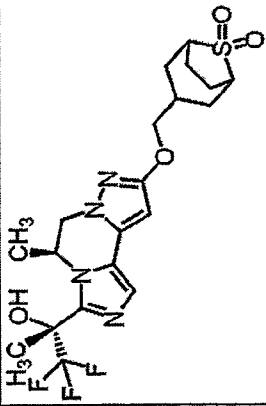
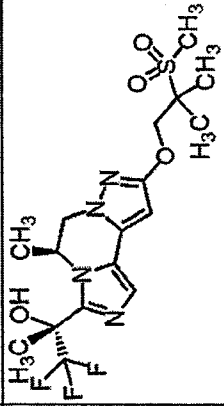
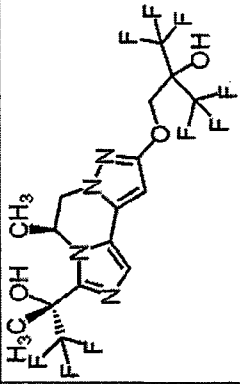
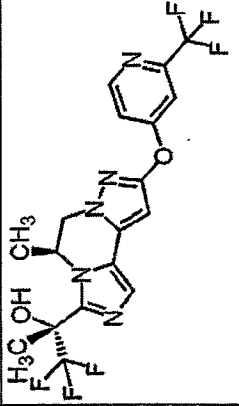
【0464】 [表 1-18]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
75		(400 MHz, DMSO-D6) 1.43 - 1.55 (m, 3H), 1.88 - 1.92 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 1H), 2.84 - 2.87 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 3.84 (d, J=14.35Hz, 1H), 4.23 (dd, J=13.60, 4.04Hz, 1H), 4.34 - 4.37 (m, 2H), 5.34 - 5.35 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	412	-	
76		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.19 - 2.27 (m, 2H), 3.19 (t, J=7.62Hz, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 4H), 4.13 - 4.18 (m, 2H), 4.23 (t, J=5.53Hz, 2H), 5.32 - 5.33 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	450	-	
77		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.45 (t, J=10.16, 2.29Hz, 2H), 3.84 - 3.85 (m, 2H), 4.12 - 4.20 (m, 2H), 4.59 - 4.65 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	387	-	
78		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 4.31 (d, J=6.58Hz, 2H), 4.41 (t, J=5.98Hz, 2H), 4.69 (dd, J=7.92, 6.13Hz, 2H), 5.32 - 5.34 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

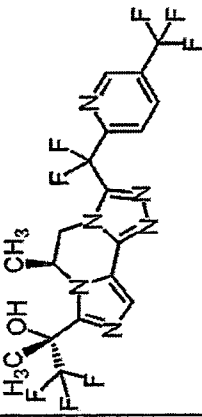
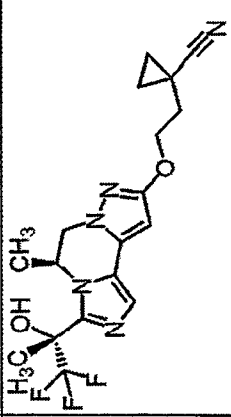
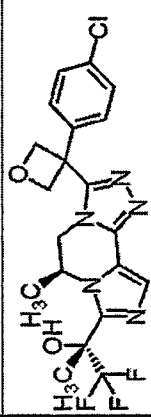
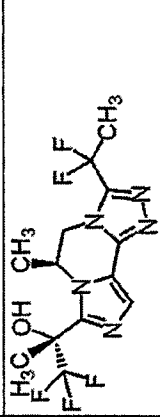
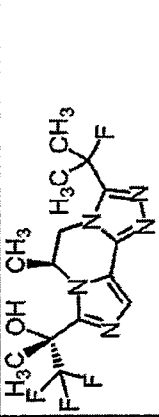
【0465】[表 1-19]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
79		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.33 - 5.34 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	384	382	
80		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (s, 6H), 1.25 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.23 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	403	401	
81		(400 MHz, DMSO-D6) 1.06 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.39 - 1.59 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)	422	-	
82		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.68 - 1.80 (m, 5H), 2.05 - 2.13 (m, 3H), 3.01 - 3.07 (m, 2H), 3.13 - 3.20 (m, 2H), 3.97 - 4.00 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	449	-	

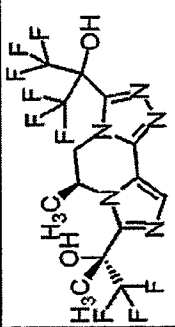
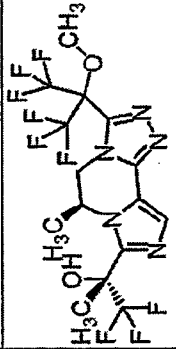
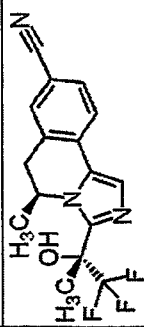
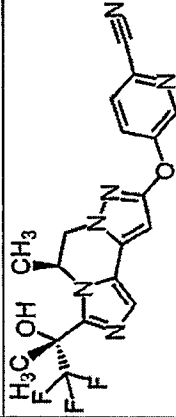
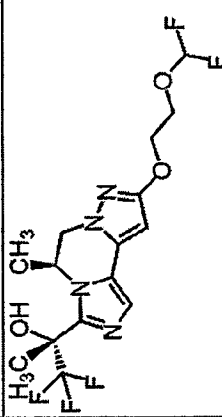
【0466】 [表 1-20]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
83		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 6H), 2.08 - 2.14 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.94 - 3.98 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 5.29 - 5.32 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	475	-	
84		(400 MHz, CDCl3) 1.39 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.50 - 1.59 (m, 9H), 1.98 (s, 3H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.29 - 5.35 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)	437	-	
85		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.27 - 5.38 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)	483	-	
86		(400 MHz, DMSO-D6) 1.32 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.42 (dd, J=5.78, 2.31Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.31Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.78Hz, 1H)	448	-	

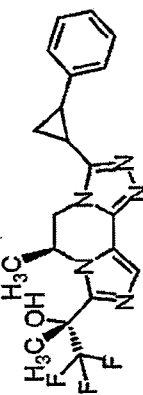
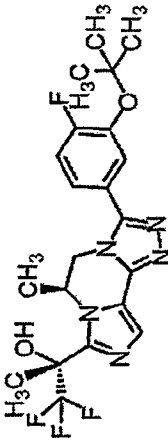
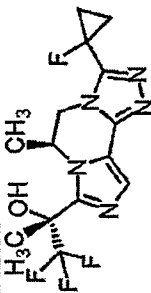
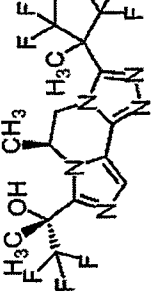
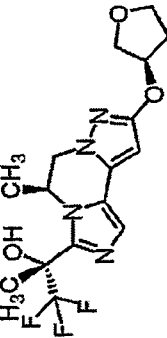
【0467】 [表 1-21]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
87		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.40 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.40 - 5.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.44Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.44, 1.97Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)	483	-	
88		(400 MHz, CDCl3) 0.94 (dd, J=7.03, 5.23Hz, 2H), 1.28 (dd, J=7.17, 5.08Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.96 (t, J=6.43Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 4.11 (dd, J=11.06, 2.84Hz, 1H), 4.26 (dd, J=13.15, 3.89Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.43Hz, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	396	-	
89		(400 MHz, DMSO-D6) 0.99 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.69 (d, J=12.56Hz, 1H), 4.00 (dd, J=13.90, 5.23Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.28Hz, 1H), 5.10 (d, J=6.28Hz, 1H), 5.24 - 5.25 (m, 1H), 5.37 (dd, J=7.92, 6.13Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1H)	454	-	
90		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.20 (t, J=19.54Hz, 3H), 4.38 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.39 - 5.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	352	-	
91		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.74 - 1.88 (m, 9H), 4.32 (dd, J=13.76, 3.81Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.34 - 5.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	348	-	

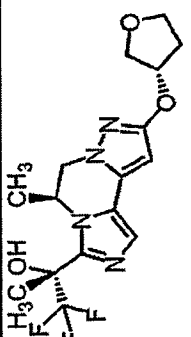
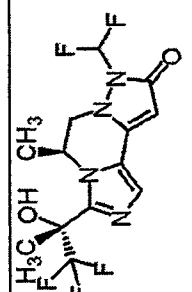
【0468】 [表 1-22]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
92		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 - 1.22 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.24 - 4.26 (m, 1H), 4.86 (d, J=13.15Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.79 (brs, 1H)	454	-	
93		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.44 (dd, J=13.75, 3.59Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.86Hz, 1H), 5.43 - 5.46 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	468	466	
94		(400 MHz, DMSO-D6) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.95 - 3.01 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 5.23 - 5.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H)	322	-	
95		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.23 - 4.35 (m, 2H), 5.32 - 5.42 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.80 (dd, J=8.67, 2.89Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.67, 0.58Hz, 1H), 8.66 (dd, J=2.89, 0.58Hz, 1H)	405	403	
96		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 4H), 4.24 - 4.30 (m, 2H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.71 (t, J=75.83Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	397	395	

【0469】 [表 1-23]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
97		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.60Hz, 4H), 1.50 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 4.19 (dd, J=13.45, 3.91Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.47Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 7.52 (s, 1H)	404	402	3
98		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 (d, J=6.97Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 4.35 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.56 (dd, J=13.57, 4.03Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.61 (s, 1H)	454	452	
99		(400 MHz, CDCl3) 1.37 - 1.65 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.49 - 5.55 (m, 1H), 7.74 (s, 1H)	346	-	
100		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.37 (dd, J=13.76, 3.58Hz, 1H), 4.70 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	452	-	
101		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 3.74 (td, J=8.37, 4.48Hz, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

【0470】 [表 1-24]

實施例	結構式	¹ H-NMR	質量 M+1	質量 M-1	備註
102		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 3.74 (td, J=8.30, 4.58Hz, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	
103		(400 MHz, DMSO-D6) 1.57 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.70 (dd, J=11.44, 3.35Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.44Hz, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.83 (d, J=1.62Hz, 1H), 7.40 (t, J=57.22Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)	353	351	

【0471】試驗例 1

(PDHK2 活性抑制作用)

在人類 PDHK2(hPDHK2、NCBI Reference Database Accession number NM_002611.4)之情況，以 hPDHK2 cDNA 株(pReceiver-M01/PDK2-GeneCopoeia 公司)為基礎，藉由聚合酶連鎖反應(PCR)，製作於 N 末端附加 FLAG-Tag 序列之修改 hPDHK2 cDNA，將其連結於 pET-17b 載體(Merck KGaA，型號 69663-3)之 NdeI/EcoRI 位點。以該重組構築體轉形大腸菌株 DH5 α 。鑑定重組株，單離質體 DNA，進行 DNA 序列分析。選出 1 株具有預期之核酸序列者，用於表現作業。

【0472】為了表現 hPDHK2 活性，以包含修改 hPDHK2 cDNA 之 pET17b 載體轉形大腸菌株 BL21(DE3)(Merck KGaA，型號 69450-4)。使大腸菌於 30°C 增殖，至達到光學濃度 0.6(600nmol/L)為止。藉由添加 500 μ mol/L 之異丙基- β -硫代半乳糖吡喃糖苷，誘導蛋白質表現。大腸菌於 20°C 培養 17 至 18 小時後，藉由離心採集。將所採集之大腸菌藉由懸浮用緩衝液(20mmol/L HEPES-NaOH、500mmol/L 氯化鈉、1%乙二醇、0.1% Pluronic (註冊商標)F-68(pH8.0)，cOmplete，EDTA-free(羅氏)(pH8.0))再懸浮後，藉由微流化機(microfluidizer) M-110H(瑞穗工業股份有限公司)進行破碎。藉由離心除去沉澱後，將上清液添加於經 DDDDK 標記之蛋白質純化凝膠 (DDDDK-tagged Protein PURIFICATION GEL (MBL 公司，型號 3329))。藉由洗淨用緩衝液(20mmol/L HEPES-NaOH、500mmol/L 氯化鈉、1%乙二醇、0.1%Pluronic F-68(pH8.0))洗淨經 DDDDK 標記之蛋白質純化凝膠後，藉由溶析用緩衝液 1(20mmol/L HEPES-NaOH、100 μ g/mL 肽(胺基酸序列 DYKDDDDK)(序列編號 1)、500mmol/L 氯化鈉、1%乙二醇、0.1%Pluronic F-331831

第 142 頁，共 149 頁(發明說明書)

68(pH8.0))將結合蛋白質溶析。將含有附加 FLAG-Tag 蛋白質之溶析部分匯合，藉由超濾法濃縮後，添加於凝膠過濾管柱(HiLoad 26/60 Superdex 200(GE Healthcare 公司，型號 17-1070-01))，藉由溶析用緩衝液 2(20mmol/L HEPES-NaOH、150mmol/L 氯化鈉、0.5mmol/L 乙二胺四乙酸(EDTA)、1%乙二醇、0.1%Pluronic F-68(pH8.0))溶析。將溶析部分匯合，保存於-80℃。

【0473】在檢定緩衝液(50mmol/L 3-咪唑基丙磺酸(pH7.0)、20mmol/L 磷酸氫二鉀、60mmol/L 氯化鉀、2mmol/L 氯化鎂、0.4mmol/L EDTA、0.2%泊洛沙姆(poloxamer)、2mmol/L 二硫蘇糖醇)中，以 PDH 之最終濃度成為 0.025U/mL 的方式，將 PDH(豬心臟 PDH 複合體，Sigma 公司 P7032)及 0.5 μ g/mL hPDHK2 混合，於 4℃ 培育一晚，調製 PDH/hPDHK2 複合體溶液。

以最終濃度成為 0.025U/mL 之方式，將 PDH 混合於檢定緩衝液中，於 4℃ 培育一晚，調製 PDH 溶液。

受驗化合物以 DMSO 稀釋。為了測定受驗化合物對於 PDH/hPDHK2 複合體溶液中之 PDHK 活性的抑制作用，於 384 孔微培養盤(Greiner Bio-One 公司 781801)中添加 20 μ L 之 PDH/hPDHK2 複合體溶液、1.5 μ L 之受驗化合物及 8.5 μ L 之 1.06 μ mol/L ATP(以檢定緩衝液稀釋)，於室溫進行 45 分鐘 PDHK 反應(受驗化合物孔)。在對照孔中，添加 1.5 μ L 之 DMSO，代替受驗化合物。又，在空白孔中，添加 1.5 μ L 之 DMSO，代替受驗化合物，並添加 PDH 溶液，代替 PDH/hPDHK2 複合體溶液。為了測定受驗化合物對 PDH 溶液內在之 PDHK 活性的抑制作用，在空白+受驗化合物孔中，添加受驗化合物，並添加 PDH 溶液，代替 PDH/hPDHK2 複合體溶液。

【0474】繼而，添加 10 μ L 之基質(5mmol/L 丙酮酸鈉、5mmol/L 輔酶 A、12mmol/LNAD、5mmol/L 焦磷酸噻胺，以檢定緩衝液稀釋)，藉由於室溫進行 90 分鐘培育，測定殘存 PDH 活性。

【0475】藉由以微培養盤分析儀(microplate reader)測定各孔的 340nm 之吸光度，驗出藉由 PDH 反應產生的 NADH。從 PDH 反應前後之吸光度變化，算出各孔的 PDH 活性。受驗化合物處置樣本之 PDH 活性，係從式{受驗化合物孔之 PDH 活性-(空白+受驗化合物孔之 PDH 活性-空白孔之 PDH 活性)}算出。受驗化合物之 hPDHK2 抑制率(%），係從式[{(受驗化合物處置樣本之 PDH 活性-對照孔之 PDH 活性)/(空白孔之 PDH 活性-對照孔之 PDH 活性)} $\times$ 100]算出。IC₅₀ 值係基於受驗化合物濃度及 hPDHK2 抑制率(%），藉由邏輯回歸法算出。

【0476】將結果示於下列之表中。無法算出 IC₅₀ 值者，展示其於檢定中受驗化合物之最低或最高濃度的抑制率。例如實施例 12 之化合物，顯示於 0.1 μ M，為 35%之 hPDHK2 抑制率。

【0477】[表 2-1]

實施例編號	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
1	0.016
2	0.026
3	0.017
4	0.014
5	0.021
6	0.22
7	0.0075
8	0.0077
9	0.013
10	0.013
11	0.034
12	>0.1 (35%)
13	0.013
14	0.0063
15	0.014
16	0.012
17	0.0073
18	0.0065
19	0.011
20	0.022
21	0.0063
22	0.012
23	0.013
24	>0.1 (31%)
25	0.018
26	0.031
27	0.011
28	0.022
29	0.038
30	0.012

【0478】 [表 2-2]

實施例編號	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
31	0.081
32	0.0075
33	0.029
34	0.021
35	0.019
36	0.019
37	0.021
38	0.014
39	0.0081
40	0.011
41	0.021
42	0.024
43	0.020
44	0.017
45	0.0091
46	0.013
47	0.020
48	0.014
49	0.0088
50	0.027
51	0.017
52	0.021
53	0.013
54	0.0093
55	0.016
56	0.0070
57	0.0220
58	0.0088
59	0.010
60	0.0068

【0479】[表 2-3]

實施例編號	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
61	0.014
62	0.0063
63	0.014
64	0.019
65	0.013
66	0.018
67	0.019
68	0.014
69	0.015
70	0.019
71	0.026
72	0.012
73	0.0074
74	0.012
75	0.019
76	0.013
77	0.017
78	0.017
79	0.015
80	0.013
81	0.0073
82	0.023
83	0.016
84	0.042
85	0.023
86	0.016
87	0.0087
88	0.017
89	0.0088
90	0.015

【0480】[表 2-4]

實施例編號	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
91	0.011
92	0.016
93	0.021
94	0.0086
95	0.018
96	0.013
97	0.0062
98	0.012
99	0.0085
100	0.0095
101	0.0140
102	0.0160
103	0.026

【0481】就本發明之製劑例而言，列舉下述之製劑。然而，本發明不受此等製劑例之限定。

【0482】製劑例 1: 膠囊之製造

- 1) 實施例 1 之化合物 30 mg
- 2) 微晶纖維素 10 mg
- 3) 乳糖 19 mg
- 4) 硬脂酸鎂 1 mg

將 1)、2)、3)及 4)混合，充填於明膠膠囊。

【0483】製劑例 2: 錠劑之製造

- 1) 實施例 1 之化合物 10 g
- 2) 乳糖 50 g
- 3) 玉米澱粉 15 g

4) 羧甲基纖維素鈣 44 g

5) 硬脂酸鎂 1 g

將 1)、2)及 3)之全量及 30 g 之 4)用水捏合，真空乾燥後，進行造粒。在此造粒粉末中將 14 g 之 4)及 1 g 之 5)混合，藉由製錠機製錠。以此種作法，得到每 1 錠包含 10 mg 之實施例 1 之化合物的錠劑 1000 錠。

【0484】製劑例 3: 注射劑之製造

1) 實施例 1 之化合物 5 mg

2) D-甘露醇 5 g

3) 蒸餾水 100 mL

將溶解有 1)及 2)之 3) 充填於注射劑用之容器，經密閉後殺菌。

[產業上之可利用性]

【0485】由於式[I-a]之化合物或其製藥上可容許之鹽具有 PDHK 抑制活性，故在作為治療或預防糖尿病(第一型糖尿病、第二型糖尿病等)、胰島素抗性症候群、代謝症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症(糖尿病性神經障礙、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、白內障等)、心衰竭(急性心衰竭、慢性心衰竭)、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症(大血管病型或微血管病型之血管性失智症)、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病的醫藥之有效成分上有用。

【序列表】

<110> 日商日本煙草産業股份有限公司(JAPAN TOBACCO INC.)

<120> 縮合三環性化合物及其醫藥用途(FUSED TRICYCLIC COMPOUND AND
PHARMACEUTICAL USE THEREOF)

<140> TW110107548

<141> 2021-03-03

<150> JP 2020-036931

<151> 2020-03-04

<150> JP 2021-001452

<151> 2021-01-07

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FLAG-Tag

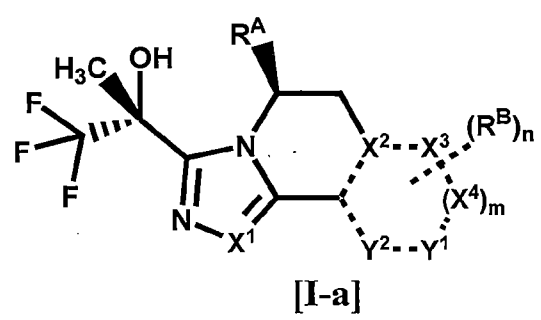
<400> 1

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種式[I-a]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該[I-a]如下：



式中，

虛線之鍵結為單鍵或雙鍵；

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各自獨立地為 C 或 N， Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 C、N 或 O，其中，作為 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 或 Y^2 之 N 及 O 的總數為 0 至 3；

R^A 為 C_{1-4} 烷基；

R^B 為

- (1) 鹵素，
- (2) 氰基，
- (3) 羥基，
- (4) 側氧基，
- (5) $-COR^1$ ，其中， R^1 為
 - (A) 氫、
 - (B) $-OH$ 、
 - (C) $-NR^2R^3$ ，其中， R^2 及 R^3 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基、或
 - (D) 具有 1 個氮原子之 4 至 6 員飽和雜環基，其中，該飽和雜環基可經 1 或 2 個鹵素取代，

(6)C₁₋₈烷基，其中，該 C₁₋₈烷基可獨立地經選自(A)至(E)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(E)如下：

- (A)鹵素、
- (B)羥基、
- (C)可經鹵素取代之苯基、
- (D)可經鹵 C₁₋₄烷基取代之吡啶基，及
- (E)-OR⁴，其中，R⁴為

- (a)C₁₋₄烷基、
- (b)可經鹵素取代之苯基、或
- (c)可經 C₁₋₄烷氧基取代之苄基、

(7)C₁₋₈烷氧基，其中，該 C₁₋₈烷氧基可獨立地經選自(A)至(I)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(I)如下：

- (A)鹵素、
- (B)氰基、
- (C)羥基、
- (D)可經 1 至 3 個鹵素取代之 C₁₋₄烷氧基、
- (E)C₁₋₄烷基磺醯基、
- (F)可經選自氰基及氰基 C₁₋₄烷基所構成之群組中之 1 個取代基取代的 C₃₋₆環烷基、
- (G)可經氰基取代之苯基、
- (H)-COCy¹，其中，Cy¹為具有 1 個氮原子的 4 至 6 員飽和雜環基，該飽和雜環基可經 1 或 2 個鹵素取代、及

(I)具有獨立地選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 或 2 個雜原子的 4 至 6 員飽和雜環基，其中，該飽和雜環基可獨立地經選自(a)至(e)所構成之群組中的 1 至 4 個取代基取代，該(a)至(e)如下：

- (a)C₁₋₄ 烷基、
- (b)側氧基、
- (c)C₁₋₄ 烷基羰基、
- (d)可經鹵素取代之苄醯基、及
- (e)C₁₋₄ 烷基磺醯基、

該飽和雜環基經 2 個 C₁₋₄ 烷基取代時，2 個 C₁₋₄ 烷基可互相鍵結，且與彼等所鍵結之原子共同形成交聯環，

(8)-Cy²，其中，Cy² 為

(A)C₃₋₆ 環烷基，其中，該 C₃₋₆ 環烷基可獨立地經選自(a)至(d)所構成之群組中的 1 或 2 個取代基取代，該(a)至(d)如下：

- (a)鹵素、
- (b)C₁₋₄ 烷基、
- (c)鹵 C₁₋₄ 烷基、及
- (d)可經鹵素取代之苯基、

(B)可獨立地經選自鹵素、鹵 C₁₋₄ 烷基、及 C₁₋₄ 烷氧基所構成之群組中的 1 或 2 個取代基取代之苯基、或

(C)具有 1 個氮原子或氧原子的 4 至 6 員飽和雜環基，其中，該飽和雜環基可經選自(a)可經鹵素取代之苯基及(b)C₁₋₄ 烷基羰基所構成之群組中的 1 個取代基取代，或

(9)-OCy³，其中，Cy³ 為

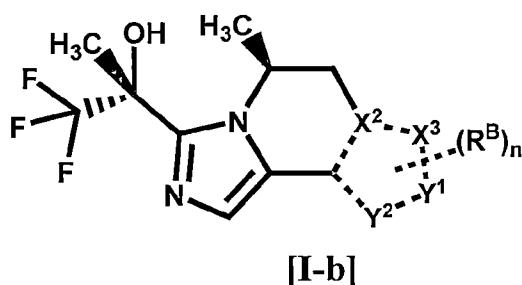
(A)具有 1 個氮原子或氧原子的 4 至 6 員飽和雜環基，其中，該飽和雜環基可經選自 (a)可經鹵素取代之苄醯基及(b)C₁₋₄ 烷基羰基所構成之群組中的 1 個取代基取代、或

(B)具有 1 或 2 個氮原子的 6 員雜芳基，其中，該雜芳基可獨立地經選自氰基、鹵 C₁₋₄ 烷基、及 C₃₋₆ 環烷基所構成之群組中的 1 或 2 個取代基取代；

m 為 0 或 1；

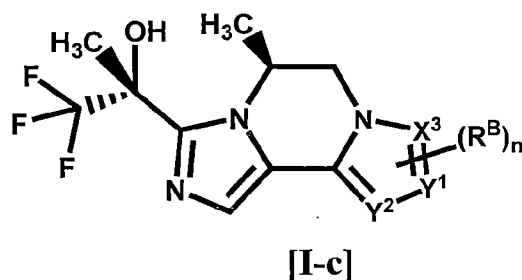
n 為 0、1 或 2，n 為 2 時，各 R^B 可相同或相異。

【請求項 2】如請求項 1 所述之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式 [I-b] 之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式 [I-b] 如下：



式中，各記號與請求項 1 同義。

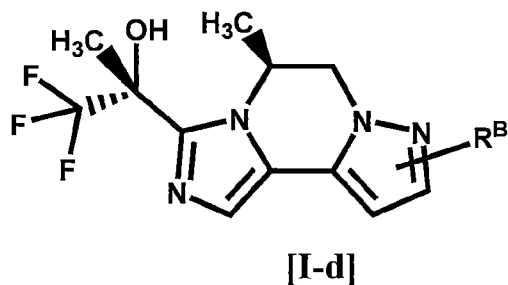
【請求項 3】如請求項 1 所述之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式 [I-c] 之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式 [I-c] 如下：



式中，各記號與請求項 1 同義。

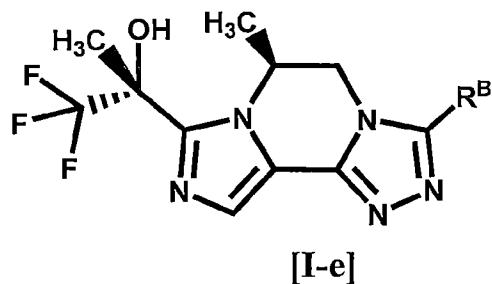
【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 n 為 1。

【請求項 5】如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式[I-d]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式[I-d]如下：



式中，記號與請求項 1 同義。

【請求項 6】如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物、或其製藥上可容許之鹽，其係式[I-e]之化合物、或其製藥上可容許之鹽，該式[I-e]如下：



式中，記號與請求項 1 同義。

【請求項 7】如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^B 為

(1) C₁₋₈ 烷基，其中，該 C₁₋₈ 烷基可獨立地經選自(A)至(E)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(E)如下：

(A) 鹵素、

(B) 經基、

(C)可經鹵素取代之苯基、

(D)可經鹵 C₁₋₄ 烷基取代之吡啶基、及

(E)-OR⁴，其中，R⁴ 為

(a)C₁₋₄ 烷基、

(b)可經鹵素取代之苯基、或

(c)可經 C₁₋₄ 烷氧基取代之苄基，或

(2)C₁₋₈ 烷氧基，其中，該 C₁₋₈ 烷氧基可獨立地經選自(A)至(I)所構成之群組中的 1 至 8 個取代基取代，該(A)至(I)如下：

(A)鹵素、

(B)氰基、

(C)羥基、

(D)可經 1 至 3 個鹵素取代之 C₁₋₄ 烷氧基、

(E)C₁₋₄ 烷基磺醯基、

(F)可經選自氰基及羧基 C₁₋₄ 烷基所構成之群組中的 1 個取代基取代之 C₃₋₆ 環烷基、

(G)可經羧基取代之苯基、

(H)-COCy¹，其中，Cy¹ 為具有 1 個氮原子的 4 至 6 員飽和雜環基，該飽和雜環基可經 1 或 2 個鹵素取代、及

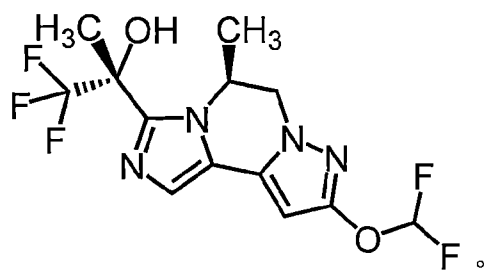
(I)具有獨立地選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 或 2 個雜原子的 4 至 6 員飽和雜環基，其中，該飽和雜環基可經選自(a)至(e)所構成之群組中的 1 至 4 個取代基取代，該(a)至(e)如下：

(a)C₁₋₄ 烷基、

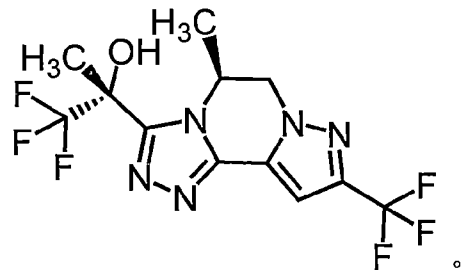
- (b)側氧基、
- (c)C₁₋₄ 烷基羰基、
- (d)可經鹵素取代之苄醯基、及
- (e)C₁₋₄ 烷基磺醯基、

當該飽和雜環基經 2 個 C₁₋₄ 烷基取代時，2 個 C₁₋₄ 烷基可互相鍵結，與彼等所鍵結之原子共同形成交聯環。

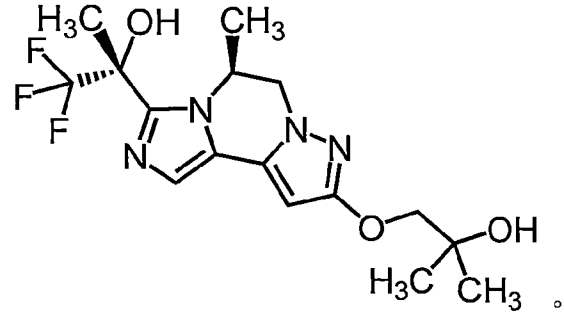
【請求項 8】一種下述式之化合物或其製藥上可容許之鹽，



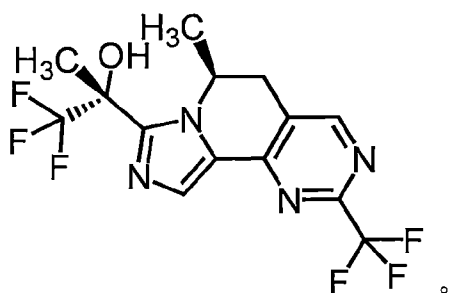
【請求項 9】一種下述式之化合物或其製藥上可容許之鹽，



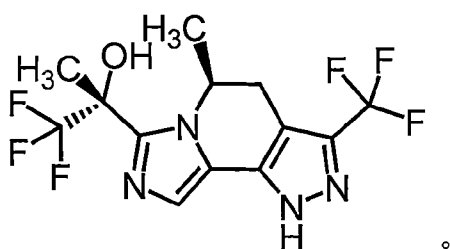
【請求項 10】一種下述式之化合物或其製藥上可容許之鹽，



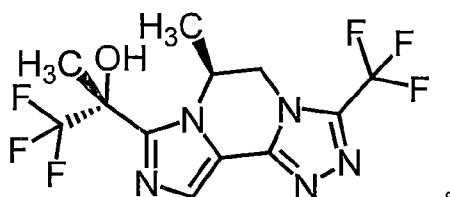
【請求項 11】一種下述式之化合物或其製藥上可容許之鹽，



【請求項 12】一種下述式之化合物或其製藥上可容許之鹽，



【請求項 13】一種下述式之化合物或其製藥上可容許之鹽，



【請求項 14】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽、及製藥上可容許的載劑。

【請求項 15】一種 PDHK 抑制劑，其包含如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【請求項 16】一種 PDHK2 抑制劑，其包含如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽。

【請求項 17】一種糖尿病、胰島素抗性症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血

管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症或慢性腎臟病之治療或預防劑，其包含如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物或其製藥上可容許之鹽。

【請求項 18】如請求項 17 所述之治療或預防劑，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【請求項 19】如請求項 17 所述之治療或預防劑，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【請求項 20】如請求項 17 所述之治療或預防劑，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【請求項 21】如請求項 17 所述之治療或預防劑，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。

【請求項 22】一種請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽的使用，其係用於製造 PDHK 抑制劑。

【請求項 23】一種請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽的使用，其係用於製造治療或預防以下疾病之製劑，該等疾病係選自糖尿病、胰島素抗性症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中之疾病。

【請求項 24】如請求項 23 所述之使用，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【請求項 25】如請求項 23 所述之使用，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【請求項 26】如請求項 23 所述之使用，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【請求項 27】如請求項 23 所述之使用，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。

【請求項 28】一種用於治療或預防疾病之請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，該疾病係選自糖尿病、胰島素抗性症候群、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病併發症、心衰竭、心肌症、心肌缺血症、心肌梗塞、心絞痛、脂質異常症、動脈粥樣硬化症、周邊動脈疾病、間歇性跛行、慢性阻塞性肺病、腦缺血症、腦中風、粒線體病、粒線體腦肌症、癌症、肺高血壓症、阿茲海默症、血管性失智症、青光眼、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、缺血性視神經症及慢性腎臟病所構成之群組中之疾病。

【請求項 29】如請求項 28 所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

【請求項 30】如請求項 28 所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中血管性失智症為大血管病型或微血管病型之血管性失智症。

【請求項 31】如請求項 28 所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中心衰竭為急性心衰竭或慢性心衰竭。

【請求項 32】如請求項 28 所述之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中肺高血壓症為肺動脈性肺高血壓症。