



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201529567 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：103119435

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/14 日本

2013-125134

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

日本

(72)發明人：甲斐浩幸 KAI, HIROYUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 254 頁

(54)名稱

胺基三吡啶衍生物及其含有之醫藥組合物

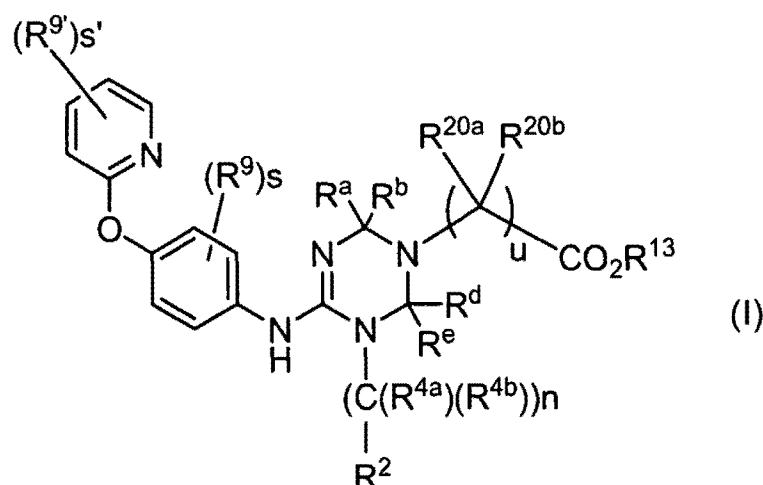
AMINOTRIAZINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

(57)摘要

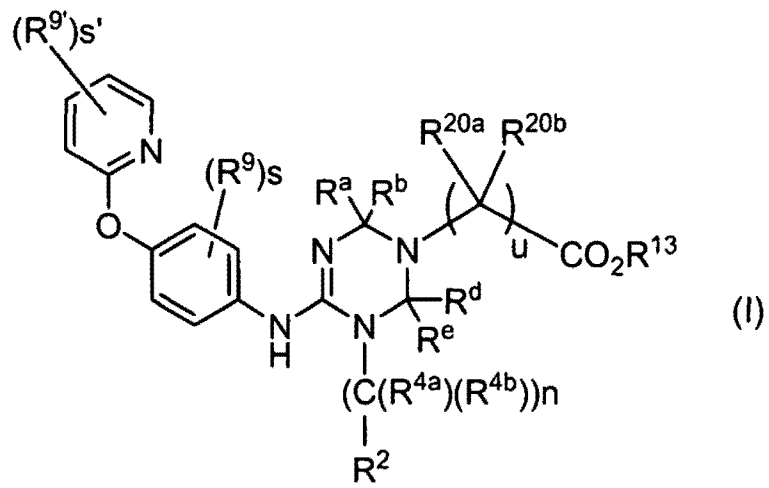
本發明係提供一種新穎之具有 P2X₃ 及/或 P2X_{2/3} 受體拮抗作用之化合物。

本發明之化合物或其製藥上所容許之鹽係以式(I)表示：

[化1]



[式中，R^a 與 R^b 及 R^d 與 R^e 一起形成為側氧基等；R^{4a} 及 R^{4b} 為氫等；n 為 1 等；R² 為芳基等；s 及 s' 為 0 等；R⁹ 及 R^{9'} 為鹵素等；R^{20a} 及 R^{20b} 為氫、烷基等；u 為 1~4；R¹³ 為氫等]。



發明摘要

※ 申請案號：103119435

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

※ 申請日：103.6.4.

※ IPC 分類：A61K 31/53 (2006.01)

【發明名稱】

胺基三吡啶衍生物及其含有之醫藥組合物

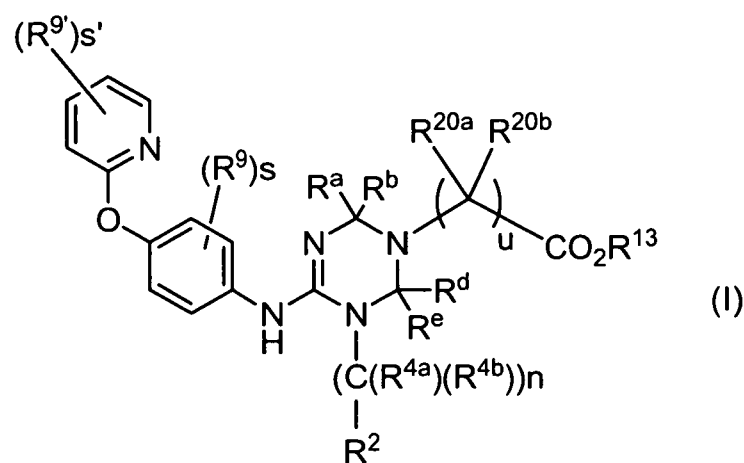
AMINOTRIAZINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【中文】

本發明係提供一種新穎之具有P2X₃及/或P2X_{2/3}受體拮抗作用之化合物。

本發明之化合物或其製藥上所容許之鹽係以式(I)表示：

[化1]



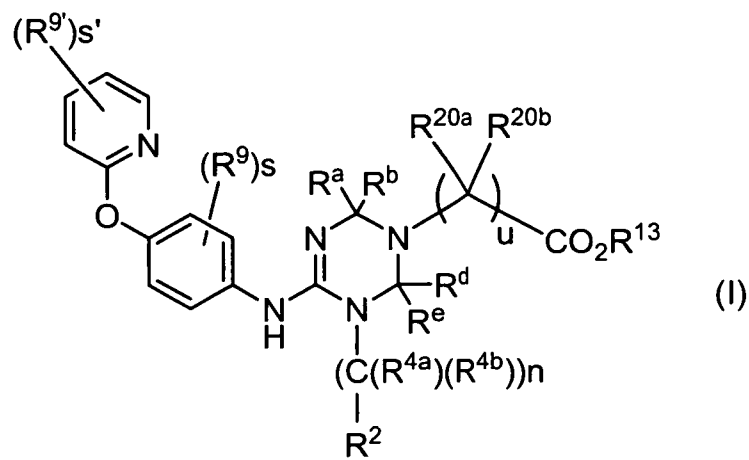
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

胺基三吡啶衍生物及含有其等之醫藥組合物

AMINOTRIAZINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【技術領域】

本發明係關於一種對治療P2X受體、尤其是P2X₃及/或P2X_{2/3}受體相關之疾病或狀態有用的化合物及含有該化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

腺苷三磷酸(ATP)作為細胞內之能量源或磷酸化基質而為業界所知。另一方面，已知亦作為細胞外之資訊傳達物質而發揮作用。進而，已知ATP會因細胞之損傷、炎症、侵害刺激、血中氧濃度之下降等各種刺激而向細胞外釋出，與其他神經傳導物質一起自一次感覺神經末梢向細胞外釋出。被釋出至細胞外之ATP經由ATP受體進行各種細胞外資訊傳達(非專利文獻4、非專利文獻5)。

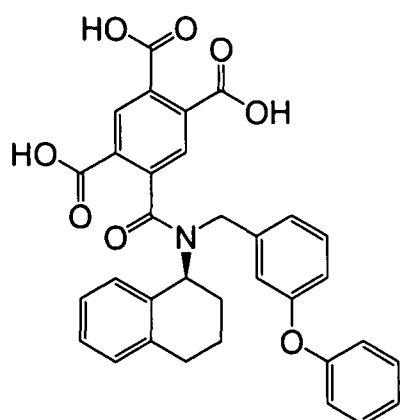
ATP受體大致分為離子通道型之P2X家族與G蛋白共軛型之P2Y家族。P2X受體家族被報告有7種亞型，形成同型三聚物或與其他P2X亞型之異型三聚物而作為非選擇性陽離子通道發揮功能(非專利文獻6)。

已知ATP會引起疼痛，進而，藉由使用P2X₃之剔除或減弱技術之研究，揭示P2X₃受體參與慢性疼痛之傳達。P2X₃受體特異性地表現於末梢感覺神經，形成同型複合體或與P2X₂之異型複合體(P2X_{2/3})。(非專利文獻1)

其後，作為針對P2X₃及P2X_{2/3}受體之特異性拮抗劑，報告有稱為

A-317491之化合物。報告有A-317491為下式：

[化1]



所表示之三取代-N-[(1S)-1,2,3,4-四氫-1-萘基]苯甲醯胺衍生物(專利文獻1)，對P2X₃及P2X_{2/3}受體表現出拮抗活性，於大鼠之神經障礙性疼痛模型、及炎症性疼痛模型中表現出鎮痛作用(非專利文獻7)。此情況表明：痛覺係經由P2X₃或P2X_{2/3}受體被傳達，並且具有P2X₃或P2X_{2/3}受體拮抗作用之化合物可用作鎮痛藥。又，專利文獻2～7中亦記載有表現出P2X₃或P2X_{2/3}受體拮抗作用之化合物。

又，近年來報告有P2X₃剔除小鼠表現出明顯之膀胱反射下降(非專利文獻2)，暗示具有P2X₃受體拮抗作用之化合物亦對治療伴有排尿功能異常之疾病有用。又，專利文獻2～7中記載有表現出P2X₃或P2X_{2/3}受體拮抗作用之化合物。

進而，P2X₃受體表現於肺之神經上皮小體(NEB)(非專利文獻9)，且ATP誘發咳嗽(非專利文獻10)等，由此暗示P2X₃受體參與呼吸器中之資訊傳達(非專利文獻11)。該等報告暗示具有P2X₃受體拮抗作用之化合物有可能對治療呼吸器疾病有用。

其後，報告有作為P2X₃及P2X_{2/3}受體拮抗劑所知之上述稱為A-317491之化合物抑制肺疾病之迷走神經傳入A纖維之活性(專利文獻

16)。

又，報告有作為 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體拮抗劑之聯苯及苯基-吡啶衍生物，暗示於喘息及肺功能模型中表現出呼吸器疾病之改善作用(專利文獻17)。又，專利文獻2～7中記載有表現出 $P2X_3$ 或 $P2X_{2/3}$ 受體拮抗作用之化合物。

專利文獻8、9、10、11及15以及非專利文獻14中記載有具有與本發明化合物類似之結構之化合物，但關於鎮痛作用及 $P2X_3$ 或 $P2X_{2/3}$ 受體拮抗作用未作記載。又，非專利文獻8中記載有具有與本發明化合物類似之結構且表現出鎮痛活性之化合物，但關於 $P2X_3$ 或 $P2X_{2/3}$ 受體拮抗作用未作記載。專利文獻12、非專利文獻12及13中記載有具有 $P2X_3$ 受體拮抗作用之化合物，但結構與本發明化合物不同。專利文獻13、14及18中記載有具有三吡啶骨架之具有 $P2X_3$ 或 $P2X_{2/3}$ 受體拮抗作用之化合物。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第02/094767號說明書

[專利文獻2]國際公開第2005/095359號說明書

[專利文獻3]美國專利申請公開第2007/0037974號說明書

[專利文獻4]美國專利申請公開第2007/0049758號說明書

[專利文獻5]美國專利申請公開第2007/0049610號說明書

[專利文獻6]美國專利申請公開第2007/0049609號說明書

[專利文獻7]美國專利申請公開第2007/0049534號說明書

[專利文獻8]日本專利特開平12-072757號公報

[專利文獻9]國際公開第2006/104713號說明書

[專利文獻10]國際公開第2006/104715號說明書

[專利文獻11]國際公開第2006/102112號說明書

[專利文獻12]國際公開第2010/051188號說明書

[專利文獻13]國際公開第2010/092966號說明書

[專利文獻14]國際公開第2012/020749號說明書

[專利文獻15]國際公開第2011/017347號說明書

[專利文獻16]國際公開第2006/012639號說明書

[專利文獻17]國際公開第2010/149578號說明書

[專利文獻18]國際公開第2013/089212號說明書

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Neuroscientist 2005年，第11卷，p.345-356

[非專利文獻2]J. Physiol. 567.2 2005年 p.621-639

[非專利文獻3]Expert Opin. Ther. Patens 2006年 16卷，8號，
p.113-1127

[非專利文獻4]J. Physiology 2003年，554卷，2號，p.301-308

[非專利文獻5]J. Physiology 2003年，553卷，3號，p.683-694

[非專利文獻6]Pflungers Arch Eur J physiol 2006年，p.452，513-
537

[非專利文獻7]PNAS 2002年，99卷，26號，p.17179-17184

[非專利文獻8]Journal of Medicinal Chemistry 2008年，51卷，23
號，p.7635-7639

[非專利文獻9]Brouns et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2000年，
第23卷，p.52-61

[非專利文獻10]Basoglu et al. Chest. 2005年，第128卷，4號，
p.1905-9

[非專利文獻11]Adriaensen et al. THE ANATOMICAL RECORD
PART A 2003年，第270A卷，p.25-40

[非專利文獻12]Cantin, L.-D. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012

年，22卷，7號，p.2565-2571

[非專利文獻13]Jahangir, A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009年，19卷，p.1632-1635

[非專利文獻14]Chemistry--A European Journal 2012年，18卷，5號，p.1476-1486

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明係提供一種新穎之具有P2X₃及/或P2X_{2/3}受體拮抗作用之化合物。又，提供一種具有P2X₃及/或P2X_{2/3}受體拮抗作用之醫藥組合物。

[解決問題之技術手段]

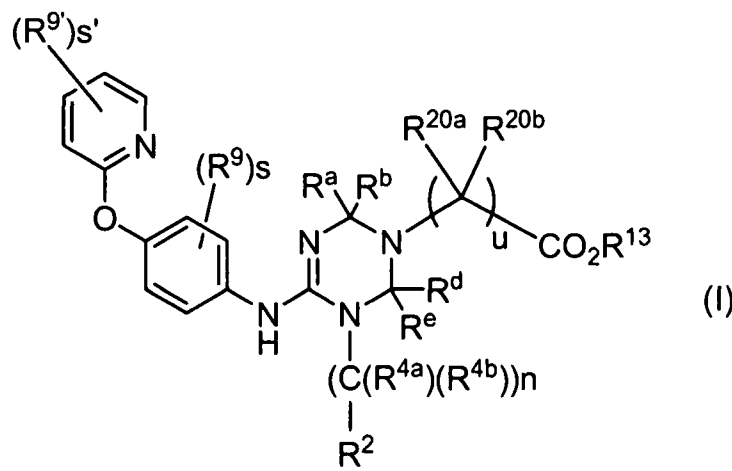
本發明者等人為了解決上述課題而反覆進行努力研究，結果發現一種特異性地鍵結於P2X₃及/或P2X_{2/3}受體且表現出拮抗作用之新穎化合物、以及一種特異性地鍵結於P2X₃及/或P2X_{2/3}受體之新穎化合物。又，發現一種具有P2X₃及/或P2X_{2/3}受體拮抗作用之醫藥組合物。

本發明所包含之化合物或本發明所包含之醫藥組合物於P2X₃受體抑制活性、大鼠血清白蛋白(以下稱為RSA)存在下之P2X₃受體抑制活性等中表現出良好之結果。又，本發明所包含之化合物或本發明所包含之醫藥組合物於CYP酵素(Cytochrome P450，細胞色素氧化酵素P450)抑制確認試驗、FAT(Fluctuation Ames Test，變量-艾美氏試驗)試驗、溶解性確認試驗、代謝穩定性確認試驗、hERG(Human ether-a-go-go-related gene，人類果蠅相關基因)抑制活性確認試驗、藥物動態試驗(生物可用性確認試驗、全身清除率確認試驗等)及/或蛋白結合確認試驗等中亦表現出良好之結果。

本發明係關於以下之(1)~(44)。

(1)

一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其係以式(I)表示：
[化2]



(式中，

R^a 及 R^b 均為氫原子或者一起形成為側氧基、硫酮基或 $=N-R^x$ ；

R^d 及 R^e 均為氫原子或者一起形成為側氧基、硫酮基或 $=N-R^y$ ；

R^x 及 R^y 各自獨立為氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^{4a} 各自獨立為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

R^{4b} 各自獨立為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；或者鍵結於同一碳原子之 R^{4a} 與 R^{4b} 一起形成為側氧基或硫酮基；

n 為1~4之整數；

R^2 為經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^9 各自獨立為鹵素、羥基、羧基、氰基、硝基、經取代或未經取



代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烯氧基羰基、經取代或未經取代之炔氧基羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代之磺醯基、經取代之亞磺醯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷氧基、經取代或未經取代之環烯氧基、經取代或未經取代之非芳香族雜環氧基、經取代或未經取代之芳氧基或者經取代或未經取代之雜芳氧基；

$R^{9'}$ 各自獨立為鹵素、羥基、羧基、氰基、硝基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烯氧基羰基、經取代或未經取代之炔氧基羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代之磺醯基、經取代之亞磺醯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷氧基、經取代或未經取代之環烯氧基、經取代或未經取代之非芳香族雜環氧基、經取代或未經取代之芳氧基或者經取代或未經取代之雜

芳氧基；

s及s'各自獨立為0~3之整數；

R^{20a}各自獨立為氫原子、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或者經取代或未經取代之烷氧基；

R^{20b}各自獨立為氫原子、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或者經取代或未經取代之烷氧基；

此處，鍵結於同一或不同碳原子之R^{20a}與R^{20b}可一起形成經取代或未經取代之環烷烴、經取代或未經取代之環烯烴或者經取代或未經取代之非芳香族雜環，

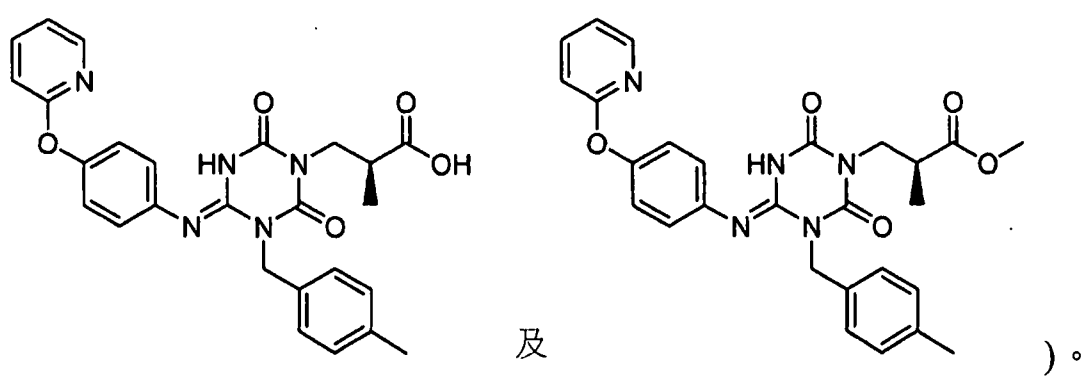
所有R^{20a}及R^{20b}不會同時為氫原子；

u為1~4之整數；

R¹³為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

其中，不包括以下之化合物：

[化3]

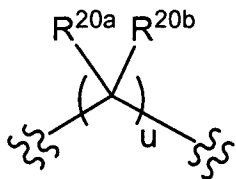


(2)

如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

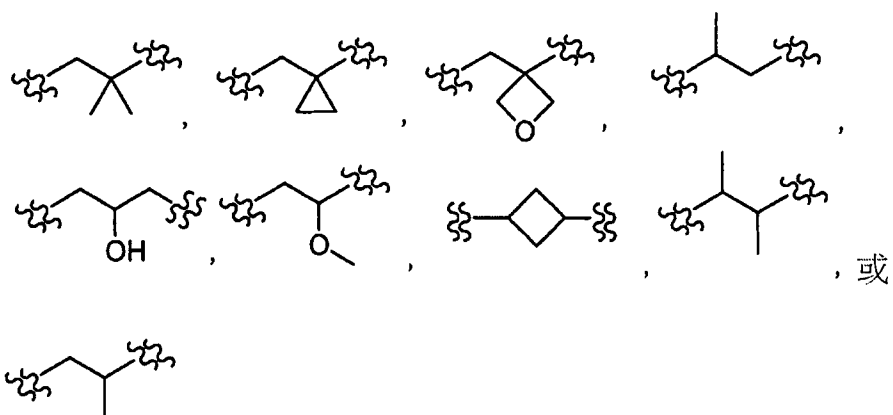
[化4]





所表示之基為

[化5]

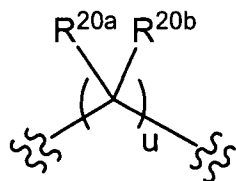


所表示之基。

(3)

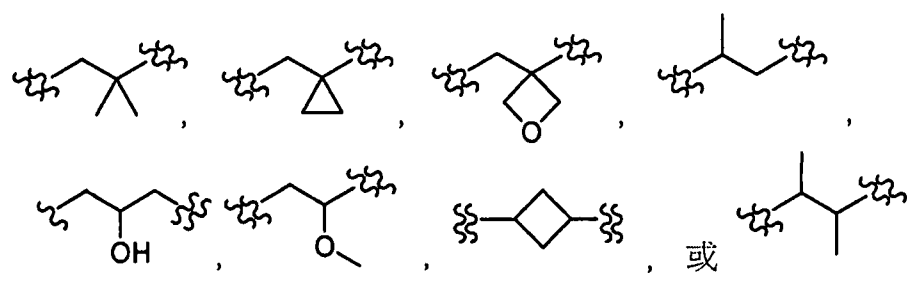
如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

[化6]



所表示之基為

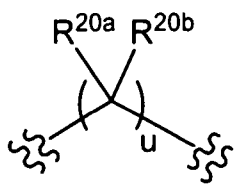
[化7]



所表示之基。

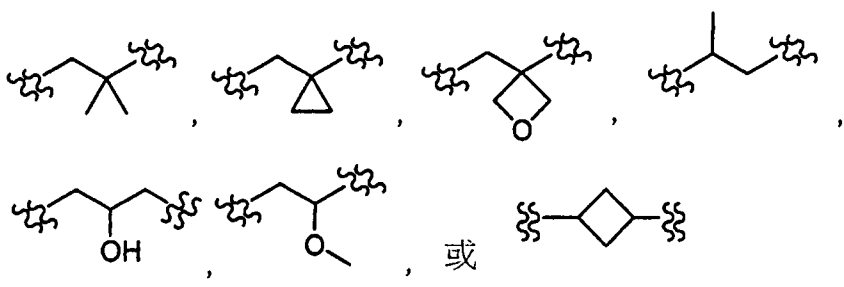
(4)

如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化8]



所表示之基為

[化9]

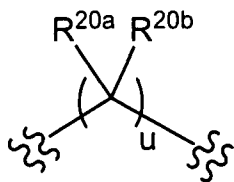


所表示之基。

(5)

如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化10]



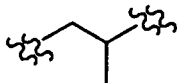


所表示之基為

[化11]



或

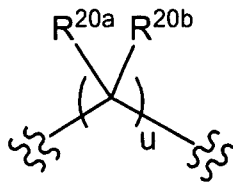


所表示之基。

(6)

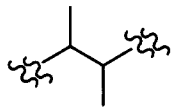
如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

[化12]



所表示之基為

[化13]



所表示之基。

(7)

如上述(1)至(6)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n

為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經取代或未經取代之苯基或者經取代或未經取代之環烷基。

(8)

如上述(1)至(7)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經取代或未經取代之苯基。

(9)

如上述(1)至(8)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經氯或甲基取代之苯基。

(10)

如上述(1)至(9)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經甲基取代之苯基。

(11)

如上述(1)至(8)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經鹵素取代之苯基。

(12)

如上述(1)至(8)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為4-甲基苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基或4-甲基環己基。

(13)

如上述(1)~(10)及(12)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為4-甲基苯基。

(14)

如上述(1)~(9)、(11)及(12)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中n為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為4-氯苯基。

(15)

如上述(1)至(14)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

R^a 及 R^b 一起形成為側氧基。

(16)

如上述(1)至(15)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^d 及 R^e 一起形成為側氧基。

(17)

如上述(1)至(16)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s 為0。

(18)

如上述(1)至(16)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s 為1或2， R^9 各自獨立為鹵素、未經取代之烷基、鹵烷基、未經取代之烯基或未經取代之炔基。

(19)

如上述(18)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s 為1， R^9 為氟、氯或甲基。

(20)

如上述(1)至(19)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為0。

(21)

如上述(1)至(19)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為1～3之整數。

(22)

如上述(21)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為1或2， R^9 各自獨立為鹵素、羧基、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基或者經取代或未經取代之芳基。

(23)

如上述(21)或(22)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為1， $R^{9'}$ 為氟、氯、溴、碘、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、異丙基、羥基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基。

(24)

如上述(21)至(23)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為1， $R^{9'}$ 為氟、氯、羧基、氰基、甲基、羥基甲基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、二氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基。

(25)

如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基， R^d 及 R^e 一起形成為側氧基， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， n 為1， R^2 為經甲基取代之苯基， s 為0， s' 為1。

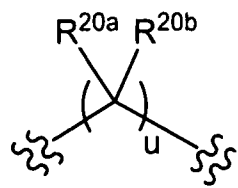
(26)

如上述(1)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基， R^d 及 R^e 一起形成為側氧基， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， n 為1， R^2 為經鹵素取代之苯基， s 及 s' 均為0。

(27)

如上述(26)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^{13} 為氫原子，且

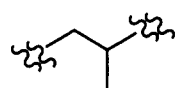
[化14]



所表示之基為



[化15]

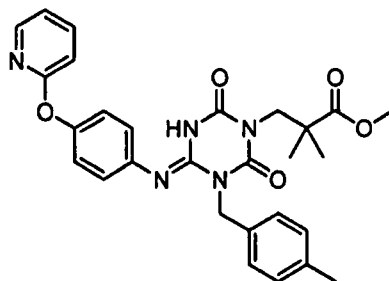
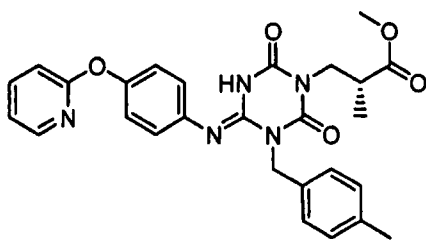
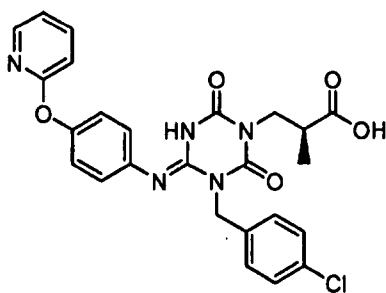
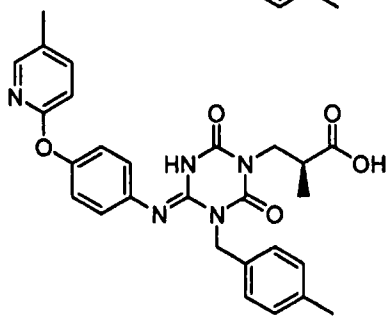
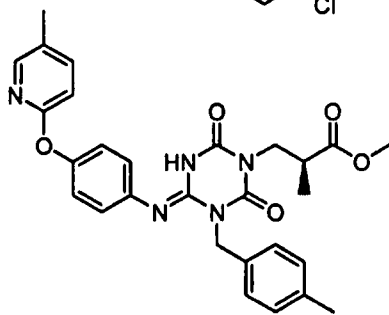
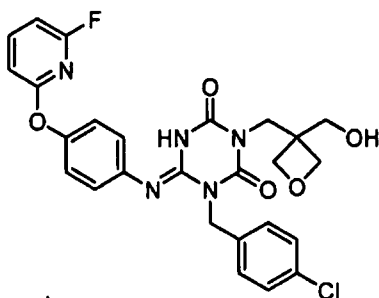


所表示之基。

(28)

一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其係以下式表示：

[化16]



(29)

一種醫藥組合物，其含有如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽。

(30)

如上述(29)之醫藥組合物，其具有P2X₃及/或P2X_{2/3}受體拮抗作用。

(31)

如上述(30)之醫藥組合物，其具有慢性疼痛、排尿障礙或呼吸器疾病之治療及/或預防作用。

(32)

如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其係用於P2X₃及/或P2X_{2/3}受體相關之疾病之治療及/或預防。

(33)

如上述(32)之化合物或其製藥上所容許之鹽，其係用於慢性疼痛、排尿障礙或呼吸器疾病之治療及/或預防。

(34)

一種P2X₃及/或P2X_{2/3}受體相關之疾病之治療及/或預防方法，其特徵在於：投予如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽。

(35)

如上述(34)之治療及/或預防方法，其係針對慢性疼痛、排尿障礙或呼吸器疾病。

(36)

一種用途，其係將如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽用於製造P2X₃及/或P2X_{2/3}受體相關之疾病之治療劑及/或預防劑。

(37)

如上述(36)之用途，其係用於製造慢性疼痛、排尿障礙或呼吸器疾病治療劑及/或預防劑。

(38)一種用於經口投予之醫藥組合物，其含有如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽。

(39)如(38)之醫藥組合物，其為片劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑、懸浮劑、乳劑、酏劑、糖漿劑、檸檬水劑、醃劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑或酊劑。

(40)如(39)之醫藥組合物，其為糖衣錠、膜衣錠、腸溶性包衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口腔錠、咀嚼錠、口腔內崩解錠、乾糖漿劑、軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

(41)一種用於非經口投予醫藥組合物，其含有如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽。

(42)如(41)之醫藥組合物，其係用於經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳或陰道內投予。

(43)如(41)或(42)之醫藥組合物，其為注射劑、點滴劑、滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含嗽劑、浣腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑或栓劑。

(44)一種小兒用或高齡者用之醫藥組合物，其含有如上述(1)至(28)中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽。

[發明之效果]

本發明之化合物對 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體具有拮抗作用而對 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體相關之疾病或狀態有用。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

於以下說明本說明書中所使用之用語。各用語只要無特別記載則具有以下之含義。

所謂「鹵素」，意指氟、氯、溴及碘。

「鹵烷基」、「鹵烷基胺甲醯基」及「鹵烷氧基」之鹵素部分與上述「鹵素」同義。

所謂「烷基」，包含碳數1~15、作為一態樣之碳數1~10、作為其他態樣之碳數1~6之直鏈或支鏈之1價烴基。例如可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、異庚基、正辛基、異辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、十二烷基、十三烷基等。

於本說明書中，有時限定「烷基」之碳數。例如所謂C3~C6烷基，意指碳數3~6之「烷基」。

作為R¹³中之烷基，例如可列舉：甲基或乙基。

「鹵烷基」、「羥基烷基」、「胺基烷基」、「烷基胺基烷基」、「烷基胺基」、「烷基亞胺基」、「烷基磺醯基」、「烷基胺磺醯基」、「烷基胺甲醯基」、「芳基烷基」、「烷基矽烷基炔基」、「烷基磺醯基」、「烷基亞磺醯基」、「烷基胺甲醯基」、「烷基胺甲醯基烷基」、「烷基胺甲醯基烷氧基」、「烷基胺磺醯基」、「烷基胺磺醯基烷基」、「鹵烷基胺甲醯基」、「羥基烷基胺甲醯基」、「烷氧基羰基烷基」、「烷基胺甲醯基胺基」、「烷氧基羰基胺基」、「烷基磺醯基胺甲醯基」及「芳基烷基胺基」之烷基部分與上述「烷基」同義。

所謂「烷氧基」，包含烷基部分為上述「烷基」之烷氧基。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、

第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基等烷氧基。

「鹵烷氧基」、「芳烷氧基」、「烷氧基羰基」、「烷氧基羰基烷基」、「烷氧基烷氧基」、「烷基胺甲醯基烷氧基」、「胺甲醯基烷氧基」、「羧基烷氧基」及「烷氧基亞胺基」之烷氧基部分與上述「烷氧基」同義。

作為「烷硫基」，例如可列舉：甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、己硫基等。

作為「烷氧基羰基」，例如可列舉：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、正戊氧基羰基等。

作為「烷基胺甲醯基」，例如可列舉：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、正丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、正丁基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、二丙基胺甲醯基等單或二烷基胺甲醯基。

所謂「烯基」，包含於任意位置具有1個以上之雙鍵之碳數2～15、作為一態樣之碳數2～10、作為其他態樣之碳數2～6之直鏈或分枝狀之烯基。例如可列舉：乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基(prenyl)、丁二烯基、戊烯基(pentenyl)、異戊烯基、戊二烯基、己烯基、異己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一烯基、十二烯基、十三烯基等。

於本說明書中，有時限定「烯基」之碳數。例如所謂C3～C6烯基，意指碳數3～6之「烯基」。

「烯氧基」、「烯硫基」、「烯基胺甲醯基」、「烯基胺磺醯基」及「烯氧基羰基」之烯基部分與上述「烯基」同義。

所謂「炔基」，包含碳數2~15、作為一態樣之碳數2~10、作為其他態樣之碳數2~6之直鏈狀或分枝狀之炔基。例如可列舉：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬基、癸炔基等。該等於任意位置具有1個以上之三鍵，亦可進而具有雙鍵。

於本說明書中，有時限定「炔基」之碳數。例如所謂C3~C6炔基，意指碳數3~6之「炔基」。

「炔氧基」、「炔硫基」及「炔氧基羰基」之炔基部分與上述「炔基」同義。

所謂「醯基」，包含R-C(=O)- (例如R為上述「氫」、「烷基」、「烯基」、「炔基」或者後述「環烷基」、「環烯基」、「非芳香族雜環基」、「芳基」或「雜芳基」)所表示之基。

「醯胺基」及「醯亞胺基」之「醯基」部分與上述「醯基」同義。

所謂「環烷烴」，包含碳數為3~10之單環式或多環式飽和碳環。作為單環式環烷烴，例如可列舉：環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷等。作為多環式環烷烴，可列舉：降萘烷、四氫化萘等。

所謂「環烷基」，包含自上述「環烷烴」所導出之1價基。作為單環式環烷基，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基等。作為一態樣，可列舉C3~C8環烷烴。作為其他態樣，可列舉C3~C7環烷烴。作為多環式環烷基，可列舉：降萘基、四氫化萘-5-基、四氫化萘-6-基等。

作為R²中之「環烷基」，可列舉：環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

「環烷基羰基」、「環烷氧基羰基」及「環烷氧基」之「環烷基」部分與上述「環烷基」同義。

所謂「環烯烴」，包含含有至少1個碳-碳雙鍵之碳數3~10之非芳香族單環或多環式環。作為一態樣，可列舉C3~C8環烯烴。作為其他態樣，可列舉C3~C7環烯烴。作為單環式環烯烴，可列舉：環戊烯、環己烯等。作為多環式環烯烴，可列舉：降萜烯、茛等。

所謂「環烯基」，包含自上述「環烯烴」所導出之1價基。作為單環式環烯基，可列舉：環戊烯基、環己烯基等。作為一態樣，可列舉C3~C8環烷基。作為其他態樣，可列舉C3~C7環烷基。作為多環式環烯基，可列舉：降萜烯基、茛-1-基、茛-2-基、茛-3-基等。

「環烯氧基羰基」及「環烯氧基」之「環烯基」部分與上述「環烯基」同義。

所謂「芳香族碳環」，包含單環或縮合環之芳香族烴環。例如可列舉：苯、萘、蒽、菲等。

所謂「芳基」，意指自上述「芳香族碳環」所導出之1價基。例如可列舉：苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基等。

作為R²中之「芳基」，可列舉苯基。

「芳氧基」、「芳硫基」及「芳氧基羰基」之「芳基」部分與上述「芳基」同義。

所謂「雜環」，包含：環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員環，

其等獨立而2個以上經縮合而成之環、或者

由環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員環與1個以上之上述「芳香族碳環」、上述「環烷烴」或上述「環烯烴」縮合而成之環所衍生出的芳香族或非芳香族之縮合環。

例如可列舉：吡咯啉、吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉、硫代咪啉、四氫吡喃、二氫吡啉、二氫噻吩、二噁烷、氧硫雜環戊烷、噻烷、四氫呋喃、四氫吡喃、四氫噻唑、四氫異噻唑等單環之非芳香族

雜環；

例如可列舉：吡咯、吡咩、吡唑、四唑、呋喃、噻吩、吡啶、咪唑、三唑、四唑、三咩、嗒咩、嘍啶、異𠵼唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、𠵼唑、𠵼二唑等單環之芳香族雜環；

例如可列舉：吡啶、異吡啶、吡嗪、吡啶嘧、吡啶喹、異吡啶喹、喹啉、異喹啉、嘧啶、酞嘧、喹啉、蔡啶、喹嘧、噻吩、噻啶、苯并吡喃、苯并咪唑、苯并異噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并異噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并三唑、咪唑并吡啶、三唑并吡啶、咪唑并噻唑、吡嘧并噻嘧、苯并咪唑、苯并二噻烷、四氫喹啉、四氫苯并噻吩等經縮合而成之雜環。

所謂「雜環基」，包含自上述「雜環」所導出之1價基。

例如可列舉：吡咯啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、哌啉基(piperidino)、哌啉基(piperidyl)、哌嗪基(piperazino)、哌嗪基(piperazinyl)、喹啉基(morpholinyl)、喹啉基(morpholino)、硫代喹啉基(thiomorpholinyl)、硫代喹啉基(thiomorpholino)、四氫吡喃基、二氫吡啉基、二氫噻吩基、二氫吡嗪基、二氧雜環己基、氧硫雜環戊基、噻烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻唑基、四氫異噻唑基等單環之非芳香族雜環基；

例如可列舉：吡咯基、吡嗪基、吡啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、異呋喃基、噻吩基、異噻吩基、噻二唑基、呋喃基、呋二唑基等單環之芳香族雜環基；

例如可列舉：吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、吡啶𪔀基、吡啶𪔁基、
基、異吡啶𪔁基、喹啶基、異喹啶基、𪔀啶基、𪔁𪔀基、喹𪔀啶基、

蔡啖基、喹啉基、嘌呤基、喋啖基、苯并吡喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啖基、三唑并吡啖基、咪唑并噻唑基、吡咭并嗒咭基、苯并咪唑啉基、苯并二氧雜環己基、四氫喹啉、四氫苯并噻吩基等經縮合而成之雜環基。

所謂「非芳香族碳環」，包含上述「環烷烴」及上述「環烯烴」、以及使上述「環烷烴」或上述「環烯烴」縮合於上述「芳香族碳環」上而成之環。作為經縮合而成之環，可列舉茛等。

所謂「非芳香族碳環式基」，包含自上述「非芳香族碳環」所導出之1價基。例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環戊烯基、環己烯基、降萘基、四氫化蔡-5-基、四氫化蔡-6-基、降萘烯基、茛-1-基、茛-2-基、茛-3-基等。

「非芳香族碳環氧基」、「非芳香族碳環烷氧基」及之「非芳香族碳環」部分與上述「非芳香族碳環」同義。

所謂「芳香族雜環」，包含上述「雜環」中為芳香環者。

包含：環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員之芳香環，

其等獨立而2個以上經縮合而成之芳香環，

環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員之芳香環與1個以上之上述「芳香族碳環」縮合而成之芳香環。

例如可列舉：吡咭、吡唑、四唑、呋喃、噻吩、吡啖、咪唑、三唑、三咭、嗒咭、嘍啖、吡咭、異噁唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、噁唑、噁二唑等單環之芳香族雜環；

例如可列舉：吡啉、異吡啉、吡啖、吡啉咭、喹啉、異喹啉、

啉、呋喃、噻吩、吡啶、喹啉、嘌呤、喋呤、苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、苯并異噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并三唑、咪唑并吡啶、三唑并吡啶、咪唑并噻唑、吡喃并噻吩、苯并咪唑啉等經縮合而成之芳香族雜環。

所謂「雜芳基」，包含自上述「芳香族雜環」所導出之1價基。
包含：環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員之芳香環式基，

其等獨立而2個以上經縮合而成之芳香環式基，

環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員芳香環與1個以上之上述「芳香族碳環」縮合而成之芳香環式基。

例如可列舉：吡咯基、吡嗪基、吡啶基、吲哚基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、異噻唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、噻唑基、噻二唑基等單環之雜芳基；

例如可列舉：異吲哚基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基、吡啉基、喹啉基、萘啉基、喹啉基、嘧啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并異喹啉基、苯并喹啉基、苯并喹二唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶并噻吩基、苯并咪唑啉基等經縮合而成之雜芳基。

作為 R^2 中之「雜芳基」，可列舉吡啶基。

「雜芳氧基」及「雜芳氧基羰基」之「雜芳基」部分與上述「雜芳基」同義。

所謂「非芳香族雜環」，包含上述「雜環」中為非芳香環者。

包含：環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之4~7員之非芳香族環，

其等獨立而2個以上經縮合而成之非芳香族環，

環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員之芳香族環與1個以上之上述「環烷烴」或上述「環烯烴」縮合而成之環，

環內具有至少1個氮原子、氧原子及/或硫原子之5~7員之非芳香族雜環與1個以上之上述「芳香族碳環」或「非芳香族碳環」縮合而成之環。

例如可列舉：氧雜環丁烷、環硫烷、吡丁啉、吡咯啉、吡啶啉、咪唑啉、咪唑啉、吡啶啉、吡啶啉、哌啶、哌嗪、喹啉、硫代喹啉、硫代喹啉、四氫吡喃(例如2-四氫吡喃、3-四氫吡喃、4-四氫吡喃)、二氫吡啉、二氫吡嗪、二氫吡嗪、二噁烷、氧硫雜環戊烷、噻烷、四氫呋喃、四氫吡喃、四氫噻唑啉、四氫異噻唑啉等單環之非芳香族雜環；

例如可列舉：吲哚啉、異吲哚啉、苯并吡喃、苯并二噁烷、四氫喹啉、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、四氫苯并噻吩等經縮合而成之非芳香族雜芳香環。

所謂「非芳香族雜環基」，包含自上述「非芳香族雜環」所導出之1價基。

例如可列舉：吡咯啉基、吡咯烷基、吡啶啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、哌啶基(piperidino)、哌啶基(piperidyl)、哌嗪基(piperazino)、哌嗪基(piperazinyl)、喹啉基(morpholinyl)、喹啉基(morpholino)、硫代喹啉基(thiomorpholinyl)、硫代喹啉基(thiomorpholino)、四氫吡喃基、二氫吡啉基、二氫吡嗪基、二氫吡嗪基、二氧雜環己基、氧硫雜環戊基、噻烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻唑基、四氫異噻唑基等單環之非芳香族雜環

基；

苯并二𫏓烷、四氫喹啉、苯并[d]𫏓唑-2(3H)-酮、四氫苯并噻吩等經縮合而成之雜環基。

「非芳香族雜環氧基」及「非芳香族雜環氧基羰基」之「非芳香族雜環」部分與上述「非芳香族雜環」同義。

「含氮非芳香族雜環基」之用語包含自下述非芳香族之4~7員環或其等2個以上經縮合而成之環所衍生出之基，上述非芳香族之4~7員環係環內包含至少1個氮原子、進而環內亦可包含1個以上之自氧原子及硫原子中任意選擇之原子。

例如可列舉：吡咯啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌啉基(piperidino)、哌啉基(piperidyl)、哌嗪基(piperazino)、哌嗪基(piperazinyl)、咪啉基(morpholiny)、咪啉基(morpholino)、硫代咪啉基(thiomorpholino)等。

「非芳香族雜環氧基羰基」之「非芳香族雜環」部分與上述「非芳香族雜環」同義。

作為「經取代之烷基」、「經取代之烯基」、「經取代之炔基」、「經取代之烷氧基」、「經取代之烯氧基」、「經取代之炔氧基」、「經取代之烷硫基」、「經取代之烯硫基」、「經取代之炔硫基」、「經取代之烷氧基羰基」、「經取代之烯氧基羰基」、「經取代之炔氧基羰基」及「經取代之烷基胺甲醯基」之取代基，可列舉選自由以下所組成之群中之1個或其以上之相互相同或不同之取代基，但並不限定於此：

經基、羧基、鹵素(F、Cl、Br、I)、鹵烷氧基(例如CF₃O)、環烷基(例如環丙基)、環烯基(例如環丙烯基)、烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)、烯氧基(例如乙烯氧基、烯丙氧基等)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、硝基、亞硝基、胺基、烷基胺基(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲胺基等)、醯胺基(例如乙醯胺基、苯甲醯胺基等)、芳基烷基胺基(例如苄基胺

基、三苯甲基胺基)、羥基胺基、烷基磺醯基胺基(例如甲磺醯基胺基)、烷基亞磺醯基胺基(例如甲亞磺醯基胺基)、非芳香族雜環基胺基(例如4-四氫吡喃基胺基)、亞胺基、羥基亞胺基、烷基亞胺基(例如甲基亞胺基、乙基亞胺基、二甲基亞胺基等)、烷氧基亞胺基(例如甲氧基亞胺基、乙氧基亞胺基等)、醯亞胺基(例如乙醯亞胺基、苯甲醯亞胺基等)、迭氮基、芳基(例如苯基等)、芳基烷基(例如苄基、苯基乙基等)、芳烷氧基(例如苄氧基)、非芳香族雜環基(例如吡咯啉基、哌啶基(piperidyl)、哌嗪基(piperazino)、吡咯烷基、吡咯啉基、咪啉基(morpholinyl)、咪啉基(morpholino)、2,2-二甲基-1,3-二氧戊環基等)、雜芳基(例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、異喹啉基、噻唑基、噻二唑基、喹啉基、喹二唑基、四唑基、吡啶基、苯并呋喃基等)、雜芳基烷基(吡啶基甲基、吡啶基乙基等)、氰基、異氰基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、巯基、烷基硫基(例如甲硫基等)、烷基磺醯基(例如甲磺醯基、乙磺醯基)、胺甲醯基、烷基胺甲醯基(例如甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基等)、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、醯基(例如甲醯基、乙醯基等)、甲醯氧基、硫甲醯基、硫羧基、二硫羧基、胺(硫甲醯)基、亞磺酸基、磺基、胼基、迭氮基、脲基、脒基、胍基、鄰苯二甲醯亞胺、三烷基矽烷基(三甲基矽烷基等)、羥基烷基胺甲醯基(羥基乙基胺甲醯基)、四氫吡喃氧基、胺甲醯基胺基、烷基胺甲醯基胺基(例如甲基胺甲醯基胺基等)、烷氧基羰基胺基(例如甲氧基羰基胺基等)、鹵烷基胺甲醯基(例如三氟乙基胺甲醯基等)、烷氧基烷氧基(例如甲氧基甲氧基等)、胺甲醯基胺甲醯基、烷基磺醯基胺甲醯基(例如甲磺醯基胺甲醯基)及側氧基。

「經取代之醯基」之取代基係選自由上述「經取代之烷基」之取代基、上述「烷基」、上述「烯基」、及上述「炔基」所組成之群。尤其是於醯基(R-C(=O)-)之R為「環烷基」、「環烯基」、「非芳香族雜

環基」、「芳基」、「雜芳基」之情形時，作為各環之取代基，可列舉：烷基(例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基等)、鹵烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、烯基、炔基(例如乙炔基)、烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、異丙氧基)、鹵素(例如氟、氯等)等。

作為「經取代之胺甲鹽基」或「經取代之胺磺鹽基」之取代基，可列舉選自由以下所組成之群中之1個或其以上之相互相同或不同之取代基，但並不限定於此：

經基、羧基、羧基烷基(例如羧基甲基、羧基乙基等)、鹵素(F、Cl、Br、I)、烷基(例如甲基、乙基)、烯基(例如乙烯基)、炔基(例如乙炔基)、環烷基(例如環丙基)、環烯基(例如環丙烯基)、經基烷基(例如經基乙基)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、烷氧基羰基烷基(例如甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基等)、胺基、烷基胺基(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲胺基等)、鹽胺基(例如乙鹽胺基、苯甲鹽胺基等)、芳基烷基胺基(例如苄基胺基、三苯甲基胺基)、經基胺基、芳基(例如苯基等)、非芳香族雜環基(例如4-四氫吡喃基)、雜芳基(例如吡啶基)、氰基、異氰基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基及鹽基(例如甲鹽基、乙鹽基等)。

「經取代之磺鹽基」或「經取代之亞磺鹽基」之取代基係選自由上述「經取代或未經取代之烷基」、上述「經取代或未經取代之烯基」、上述「經取代或未經取代之炔基」、下述「經取代或未經取代之環烷基」、下述「經取代或未經取代之環烯基」、下述「經取代或未經取代之非芳香族雜環基」、下述「經取代或未經取代之芳基」及下述「經取代或未經取代之雜芳基」所組成之群。尤其是於 R-S(=O)_2 -或 R-S(=O)- 之R為「環烷基」、「環烯基」、「非芳香族雜環基」、「芳基」、「雜芳基」等之情形時，作為各環之取代基，可列舉：烷基(例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基等)、鹵烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 、

CH₂CCl₃等)、烯基、炔基(例如乙炔基)、烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、異丙氧基)、鹵素(例如氟、氯等)等。

作為「經取代之胺基」、「經取代之亞胺基」及「經取代之胍基」之取代基，可列舉選自由以下所組成之群中之1個或其以上之相互相同或不同之取代基，但並不限定於該等：

烷基(例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基等)、鹵烷基(例如CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃等)、羥基烷基(例如羥基乙基、-C(CH₃)₂CH₂OH等)、烯基(例如乙烯基)、炔基(例如乙炔基)、環烷基(例如環丙基)、環烯基(例如環丙烯基)、烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)、鹵烷氧基(例如CF₃O)、烯氧基(例如乙烯氧基、烯丙氧基等)、烷氧基羰基(甲氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、烷氧基羰基烷基、胺基、烷基胺基(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲胺基等)、醯胺基(例如乙醯胺基、苯甲醯胺基等)、芳基烷基胺基(例如苄基胺基、三苯甲基胺基)、羥基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷基亞胺基(例如甲基亞胺基、乙基亞胺基、二甲基亞胺基等)、烷氧基亞胺基(例如甲氧基亞胺基、乙氧基亞胺基等)、醯亞胺基(例如乙醯亞胺基、苯甲醯亞胺基等)、芳基(例如苯基等)、芳基烷基(例如苄基等)、芳氧基(例如苯氧基等)、非芳香族雜環基(例如吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基(piperidino)、哌啶基(piperidyl)、哌嗪基(piperazino)、哌嗪基(piperazinyl)、喹啉基(morpholiny)、喹啉基(morpholino)等)、雜芳基(例如吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基等)、雜芳基烷基(例如吡啶基甲基、噻吩基甲基、噻唑基甲基、呋喃基甲基等)、非芳香族雜環氧基(哌嗪(piperazino)氧基、哌啶(piperidino)氧基等)、雜芳氧基(吡啶氧基等)、羥基、鹵素(F、Cl、Br、I)、氰基、醯基(例如甲醯基、乙醯基等)、非芳香族雜環羰基(例如4-四氫吡喃基羰基等)、烷基磺醯基(例如甲磺醯基等)、非芳香族雜環磺醯基(例如4-四氫吡喃基磺醯基

等)、烷基亞磺醯基(例如甲亞磺醯基等)、胺甲醯基、烷基胺甲醯基(例如甲基胺甲醯基等)、烷基胺甲醯基烷基(例如甲基胺甲醯基甲基等)、胺甲醯基烷基(例如胺甲醯基甲基等)、羧基烷基(例如羧基甲基等)、胺磺醯基、烷基胺磺醯基(例如甲基胺磺醯基等)、烷基胺磺醯基烷基(例如甲基胺磺醯基甲基等)及胺磺醯基烷基(例如胺磺醯基甲基等)

作為「經取代之環烷基」、「經取代之環烯基」、「經取代之芳基」、「經取代之苯基」、「經取代之雜環基」、「經取代之雜芳基」、「經取代之非芳香族碳環式基」、「經取代之非芳香族雜環基」、「經取代之含氮非芳香族雜環基」、「經取代之環烷氧基」、「經取代之環烯氧基」、「經取代之芳氧基」、「經取代之雜芳氧基」、「經取代之非芳香族雜環氧基」、「經取代之環烷氧基羰基」、「經取代之環烯氧基羰基」、「經取代之非芳香族雜環氧基羰基」、「經取代之芳氧基羰基」、「經取代之雜芳氧基羰基」、「經取代之環丙烷」、「經取代之環丙烯」、「經取代之氧雜環丁烷」、「經取代之環硫烷」及「經取代之吡丁啉」之取代基，可列舉選自由以下所組成之群中之1個或其以上之相互相同或不同之取代基，但並不限定於此：

烷基(例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基等)、鹵烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、鹵烷氧基(例如 CF_3O 、 CHCF_2O 等)、烯基(例如乙烯基)、炔基(例如乙炔基)、環烷基(例如環丙基)、環烯基(例如環丙烯基)、烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)、烯氧基(例如乙烯氧基、烯丙氧基等)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、硝基、亞硝基、胺基、烷基胺基(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲胺基等)、醯胺基(例如乙醯胺基、苯甲醯胺基等)、芳基烷基胺基(例如苄基胺基、三苯甲基胺基)、經基胺基、經自下述取代基群Y中選擇之1個或2個相互相同或不同之

取代基取代的胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷基亞胺基(例如甲基亞胺基、乙基亞胺基、二甲基亞胺基等)、烷氧基亞胺基(例如甲氧基亞胺基、乙氧基亞胺基等)、醯亞胺基(例如乙醯亞胺基、苯甲醯亞胺基等)、迭氮基、芳基(例如苯基等)、芳基烷基(例如苄基等)、未經取代之非芳香族碳環氧基(例如環丙氧基等)、經自下述取代基群Z中選擇之1個或其以上之相互相同或不同之取代基取代的非芳香族碳環氧基、未經取代之非芳香族碳環烷氧基(例如環丙基甲氧基等)、經自下述取代基群Z中選擇之1個或其以上之相互相同或不同之取代基取代的非芳香族碳環烷氧基、未經取代之芳氧基(例如苯氧基等)、經自下述取代基群Z中選擇之1個或其以上之相互相同或不同之取代基取代的芳氧基、未經取代之芳烷氧基(例如苄氧基等)、經自下述取代基群Z中選擇之1個或其以上之相互相同或不同之取代基取代的芳烷氧基、非芳香族雜環基(例如吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基(piperidino)、哌啶基(piperidyl)、哌嗪基(piperazino)、哌嗪基(piperazinyl)、喹啉基(morpholinyl)、喹啉基(morpholino)等)、雜芳基(例如吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基等)、雜芳基烷基(例如吡啶基甲基、噻吩基甲基、噻唑基甲基、呋喃基甲基等)、未經取代之非芳香族雜環氧基(例如哌嗪(piperazino)氧基、哌啶(piperidino)氧基等)、經自下述取代基群Z中選擇之1個或其以上之相互相同或不同之取代基取代的非芳香族雜環氧基、未經取代之雜芳氧基(例如吡啶氧基、噻吩氧基、噻唑氧基、呋喃氧基、異噻唑氧基、異噻二唑氧基、噻唑氧基、異噻唑氧基、噻二唑氧基、呋喃氧基、噻吩氧基等)、經自下述取代基群Z中選擇之1個或其以上之相互相同或不同之取代基取代的雜芳氧基、氰基、異氰基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、巯基、烷硫基(例如甲硫基等)、烷基磺醯基(例如甲磺醯基、乙磺醯基)、經取代或未經取代之胺甲醯基(例如胺甲醯基、N-甲基-N-甲氧基胺甲醯基

等)、經取代或未經取代之烷基胺甲鹽基(例如甲基胺甲鹽基、乙基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基、羥基乙基胺甲鹽基、三氟甲基胺甲鹽基、三氟乙基胺甲鹽基等)、胺磺鹽基、烷基胺磺鹽基、羥基、羧基、烷氧基羰基、鹵素(F、Cl、Br、I)、鹽基(例如甲鹽基、乙鹽基等)、甲鹽氧基、硫甲鹽基、硫羧基、二硫羧基、胺(硫甲鹽)基、亞磺酸基、磺基、胼基、迭氮基、脲基、脛基、胍基、鄰苯二甲鹽亞胺及側氧基。

所謂取代基群Y，包含：羥基烷基(例如羥基乙基、-C(CH₃)₂CH₂OH等)、烷氧基羰基(甲氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、烷氧基羰基烷基、烷基磺鹽基(例如甲磺鹽基等)、烷基亞磺鹽基(例如甲亞磺鹽基等)、胺甲鹽基、烷基胺甲鹽基(例如甲基胺甲鹽基等)、烷基胺甲鹽基烷基(例如甲基胺甲鹽基甲基等)、胺甲鹽基烷基(例如胺甲鹽基甲基等)、羧基烷基(例如羧基甲基等)、胺磺鹽基、烷基胺磺鹽基(例如甲基胺磺鹽基等)、烷基胺磺鹽基烷基(例如甲基胺磺鹽基甲基等)及胺磺鹽基烷基(例如胺磺鹽基甲基等)。

所謂取代基群Z，包含：鹵素(例如F、Cl等)、羥基、羧基、羧基烷氧基(例如羧基甲氧基等)、氰基、硝基、烷基(例如甲基等)、羥基烷基(例如羥基甲基等)、胺基烷基、烷基胺基烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、鹽基、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基等)、烯氧基羰基、炔氧基羰基、胺甲鹽基、胺甲鹽基烷氧基(例如胺甲鹽基甲氧基等)、烷基胺甲鹽基(例如甲基胺甲鹽基、乙基胺甲鹽基等)、鹵烷基胺甲鹽基、環烷基胺甲鹽基(例如環丙基胺甲鹽基等)、烷基胺甲鹽基烷氧基(例如甲基胺甲鹽基甲氧基等)、羥基烷基胺甲鹽基(例如羥基乙基胺甲鹽基等)、氰基胺甲鹽基、胺基、鹽胺基、經自上述取代基群Y中選擇之1個或2個相互相同或不同之取代基取代的胺基、胺磺鹽基、甲磺鹽基、甲亞磺鹽

基、環烷基、環烯基、非芳香族雜環基、芳基、雜芳基(例如四唑基等)、環烷氧基、環烯氧基、非芳香族雜環氧基、芳氧基、雜芳氧基及側氧基。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉：鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、烷基矽烷基炔基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉：烷基、鹵烷基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉鹵素等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉：氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、異丙基、丙烯基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、三甲基矽烷基乙炔基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉：氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉：氟、氯、甲基、二氟甲基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉：氯或甲基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉甲基等。

作為 R^2 中之「經取代之芳基」及「經取代之雜芳基」之取代基，可列舉氯等。

作為 R^2 ，可列舉：4-甲基苯基、4-氯苯基、4-氟甲基苯基、4-二氟甲基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基或4-甲基環己基等。

作為 R^2 ，可列舉：4-甲基苯基、4-氯苯基、2,4-二氟苯基或4-甲基環己基等。

作為 R^2 ，可列舉4-甲基苯基等。

作為 R^2 ，可列舉4-氯苯基等。

作為 R^9 ，可列舉：鹵素、烷基、鹵烷基、烯基、炔基等。

作為 R^9 ，可列舉：氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、異丙基等。

作為 R^9 ，可列舉：氟、氯、甲基等。

作為 $R^{9'}$ ，可列舉：鹵素、羧基、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代之磺醯基或者經取代或未經取代之芳基等。

作為 $R^{9'}$ ，可列舉：鹵素、羧基、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基或者經取代或未經取代之芳基等。

作為 $R^{9'}$ ，可列舉：氟、氯、溴、碘、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、異丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、甲醯基、乙醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲磺醯基、乙磺醯基等。

作為 $R^{9'}$ ，可列舉：氟、氯、溴、碘、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、異丙基、羥基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基等。

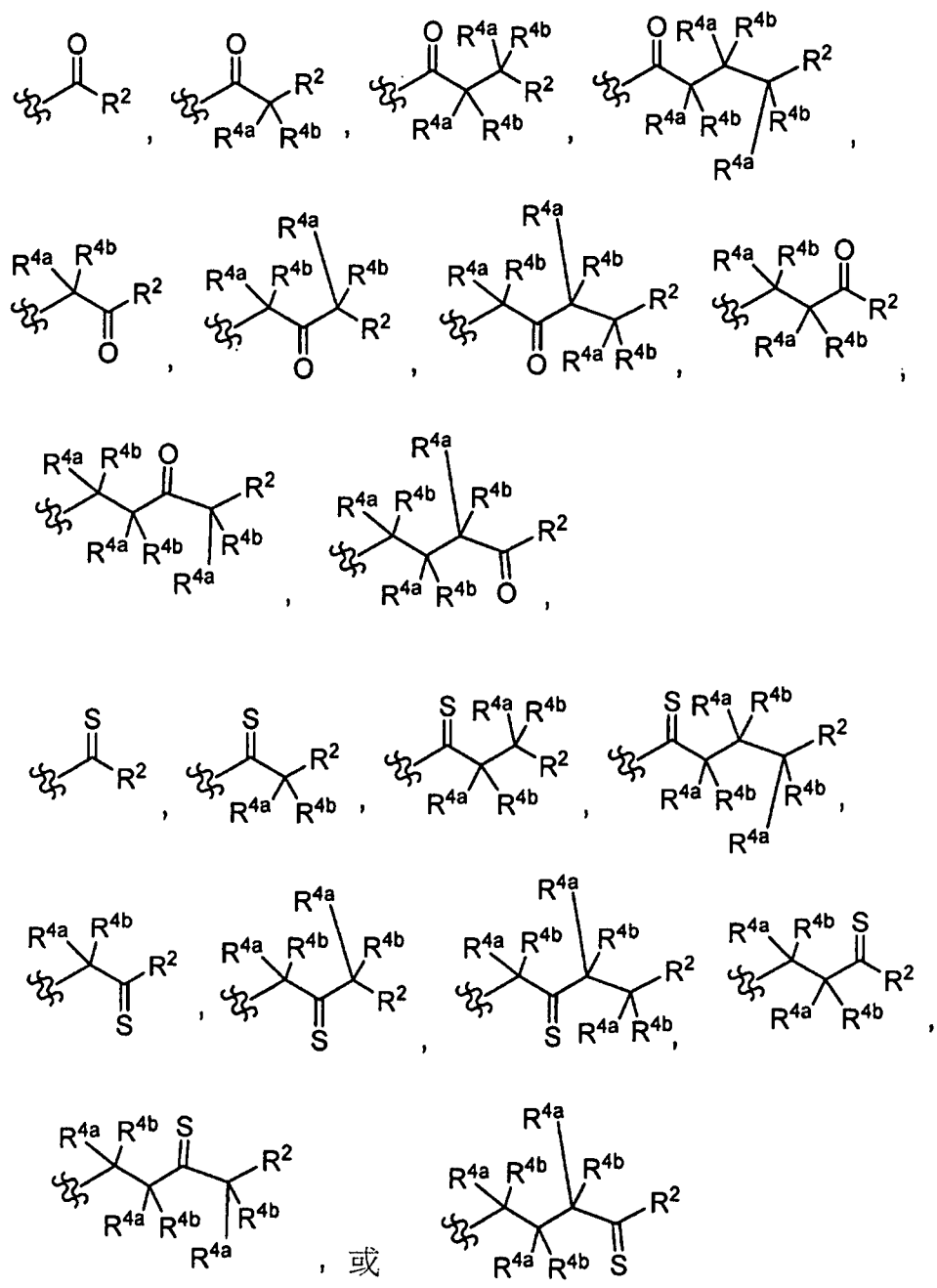
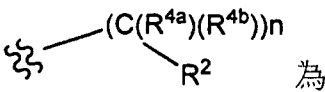
作為 $R^{9'}$ ，可列舉：氟、氯、羧基、氰基、甲基、乙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲磺醯基等。

作為 $R^{9'}$ ，可列舉：氟、氯、羧基、氰基、甲基、羥基甲基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、二氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基等。

作為 $R^{9'}$ ，可列舉：羧基、羥基甲基、異丙氧基、二氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基等。

於通式(I)中，所謂「鍵結於同一碳原子之 R^{4a} 與 R^{4b} 一起形成為側氧基或硫酮基」，例如包含如以下之情形。

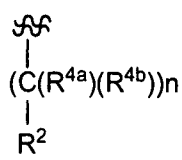
[化17]



(式中， n 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^2 與上述(1)同義)等。

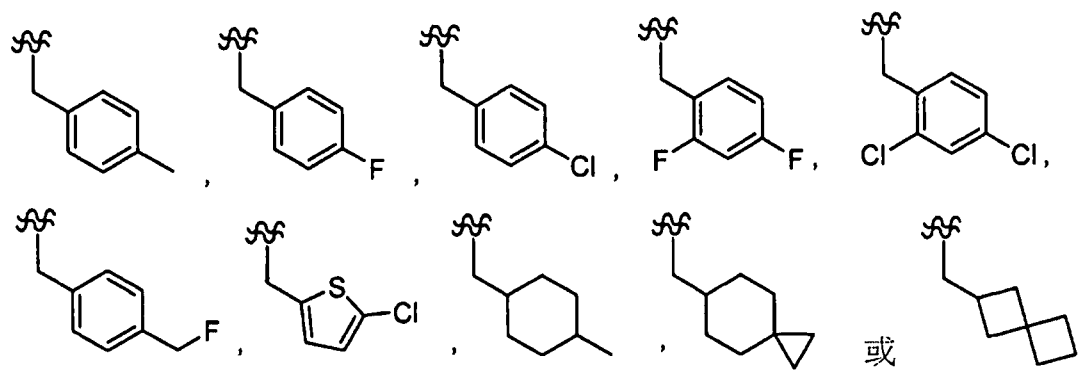
作為

[化18]



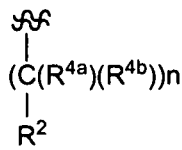
所表示之基，可例示以下所示之基，

[化19]



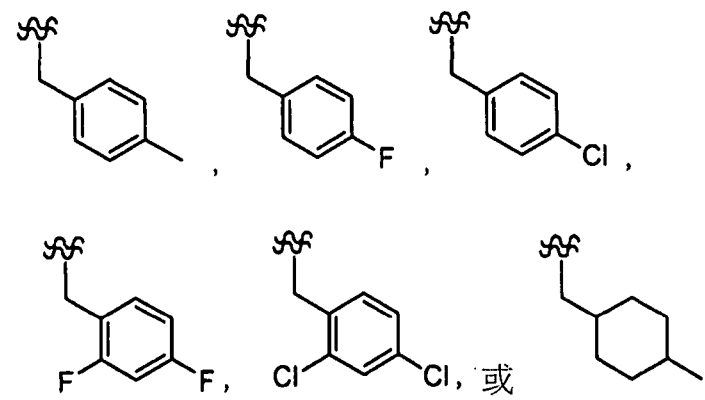
作為

[化20]



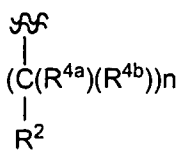
所表示之基，可例示以下所示之基，

[化21]



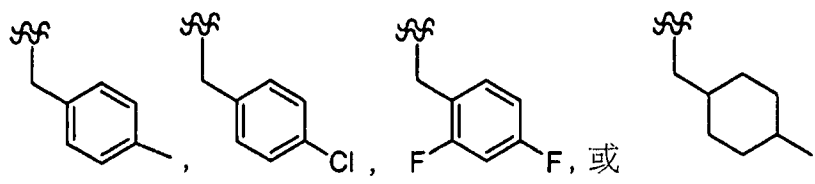
作為

[化22]



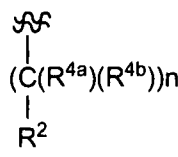
所表示之基，可例示以下所示之基，

[化23]



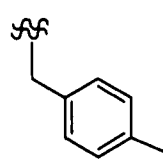
作為

[化24]



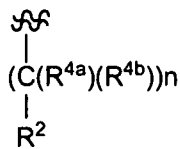
所表示之基，可例示以下所示之基，

[化25]



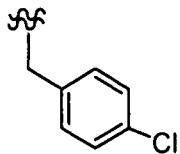
作為

[化26]



所表示之基，可例示以下所示之基，

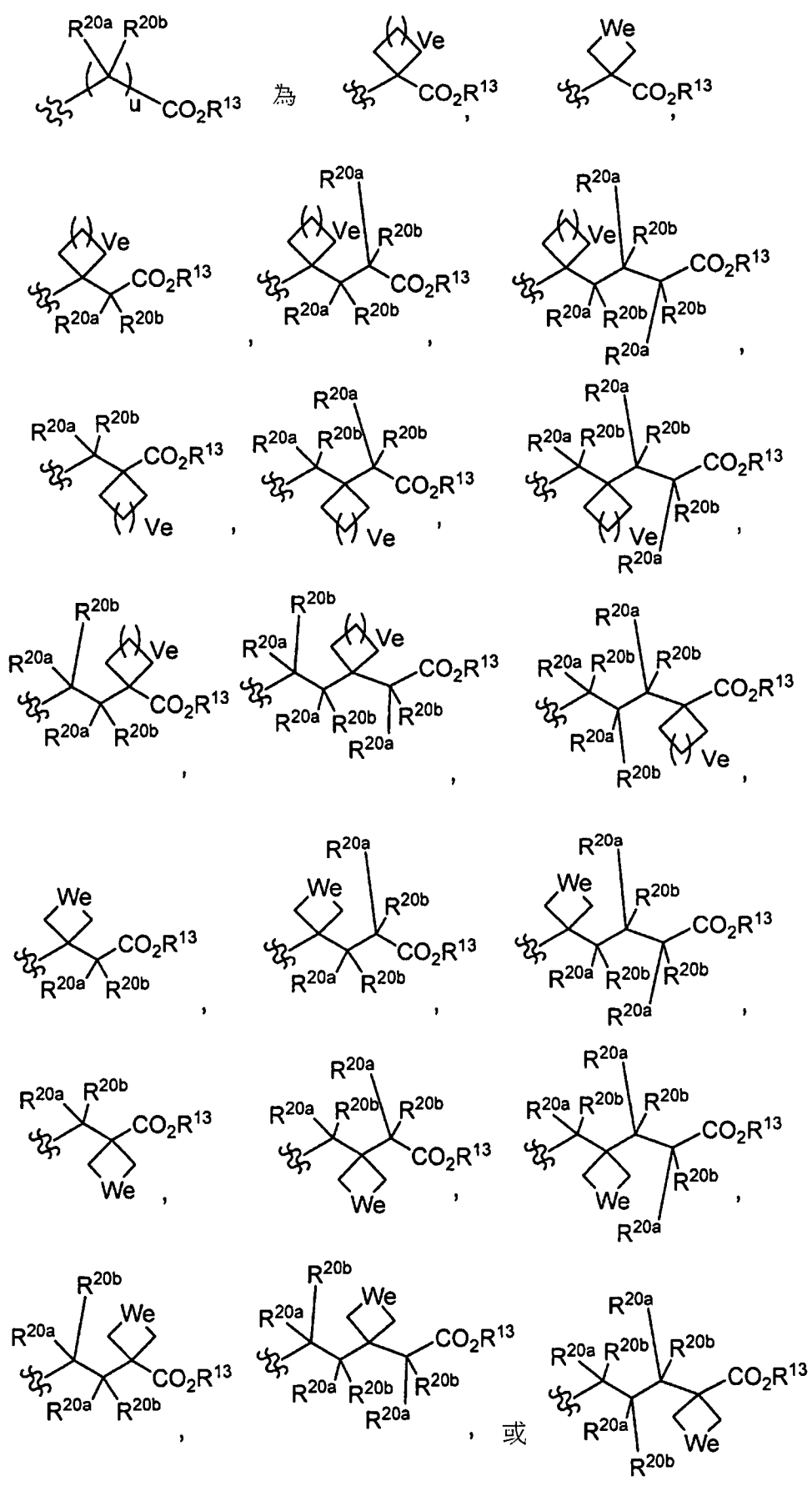
[化27]



於通式(I)中，所謂「鍵結於同一碳原子之 R^{20a} 與 R^{20b} 一起形成為經取代或未經取代之環烷烴、經取代或未經取代之環烯烴或者經取代或未經取代之非芳香族雜環」，包含如以下之情形。

[化28]





(式中， u 、 R^{20a} 及 R^{20b} 與上述(1)同義；

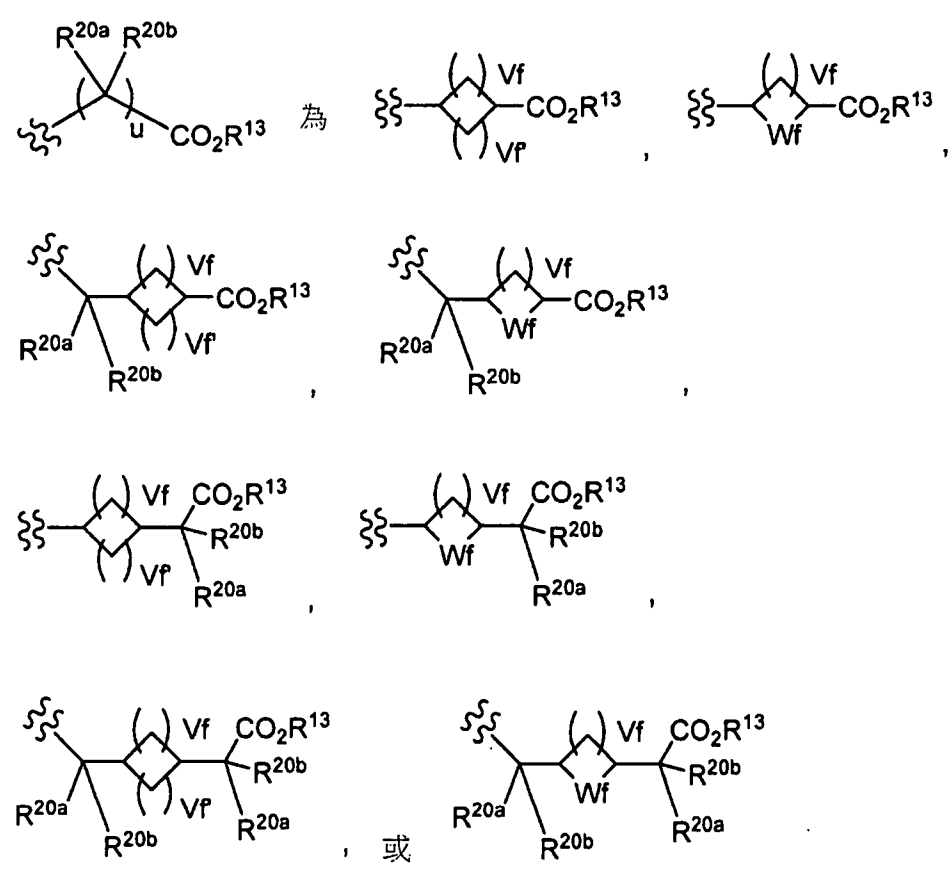
Ve為0~3之整數(例如可列舉0或1，例如可列舉0)；

-We-為-O-、-S-或-N(R^{17d})-(例如可列舉-O-)；

R^{17d}為氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或者經取代或未經取代之醯基等)

於通式(I)中，所謂「鍵結於不同碳原子之R^{20a}與R^{20b}一起形成為經取代或未經取代之環烷烴、經取代或未經取代之環烯烴或者經取代或未經取代之非芳香族雜環」，包含如以下之情形。

[化29]



(式中，u、R^{20a}及R^{20b}與上述(1)同義；

Vf為0~3之整數(例如可列舉0或1，例如可列舉1)；

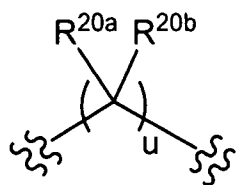
Wf為1~3之整數(例如可列舉1)

-Wf-為-O-、-S-或-N(R^{17d})-(例如可列舉-O-)；

R^{17d} 為氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或者經取代或未經取代之醯基等)

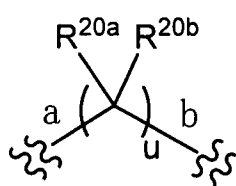
於通式(I)中，

[化30]



所表示之基與以下所示之基：

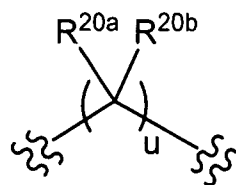
[化31]



所表示之基同義，意指鍵a鍵結於三吡環之氮原子，鍵b鍵結於- CO_2R^{13} 基之「C」原子。

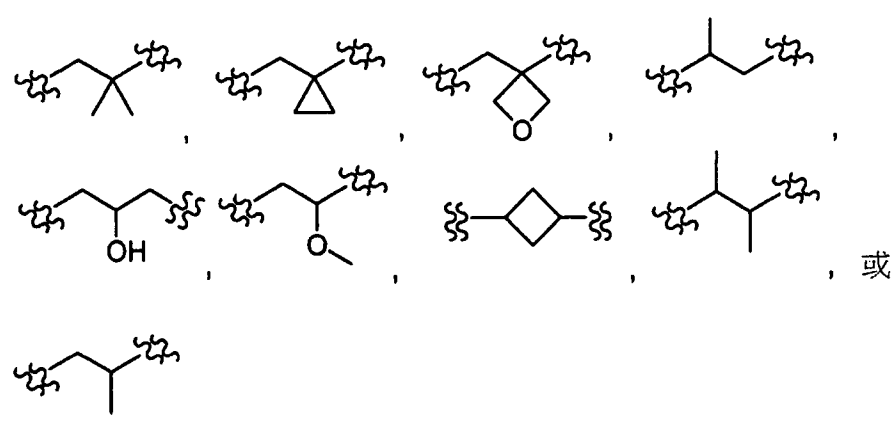
作為

[化32]

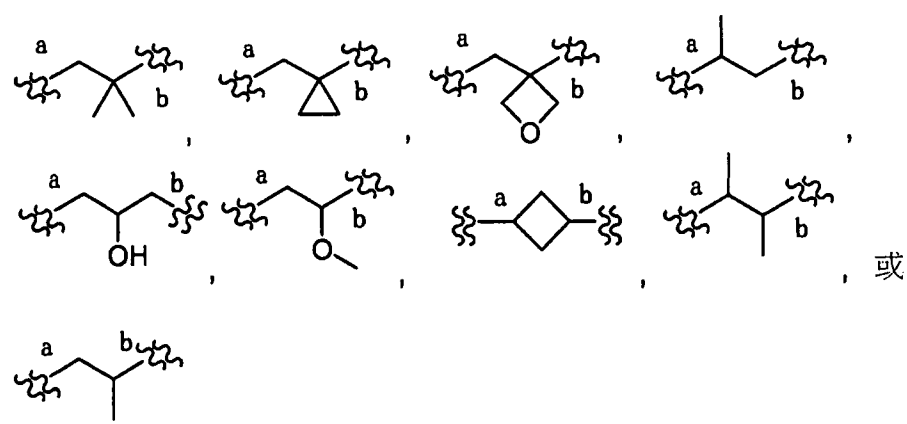


所表示之基，可例示以下所示之基，

[化33]

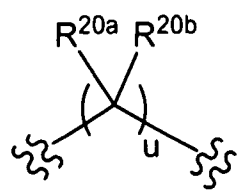


如上所述，上述式與
[化34]



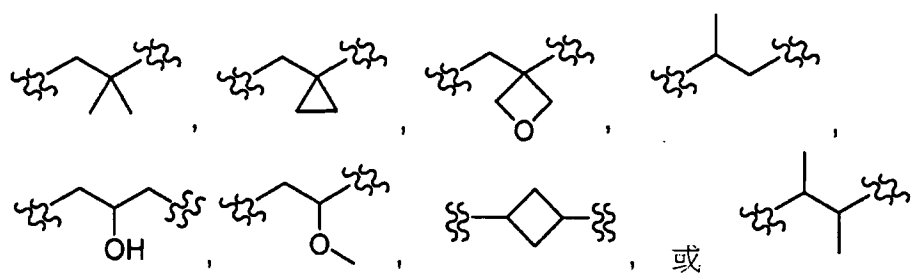
所表示之基同義，意指鍵a鍵結於三吡環之氮原子，鍵b鍵結於-
CO₂R¹³基之「C」原子。關於鍵結樣式，以下亦相同。

作為
[化35]



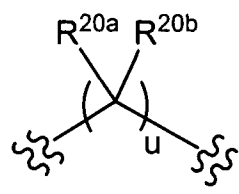
所表示之基，可例示以下所示之基，

[化36]



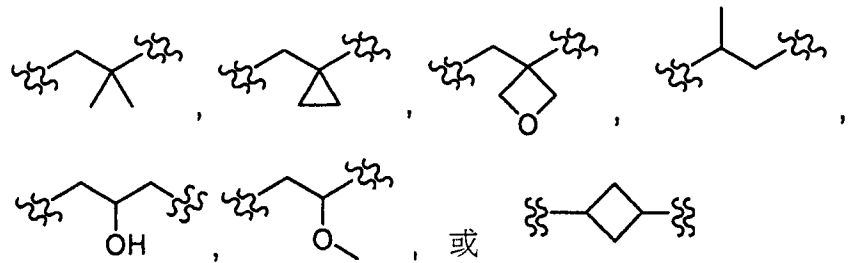
作為

[化37]



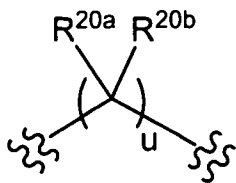
所表示之基，可例示以下所示之基，

[化38]

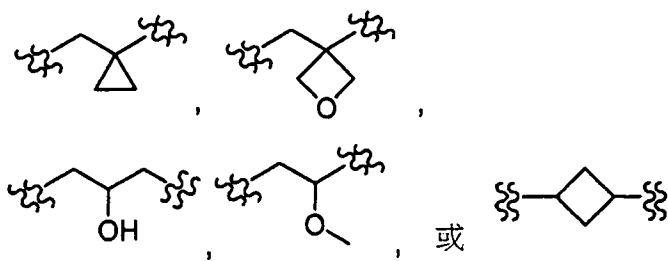


作為

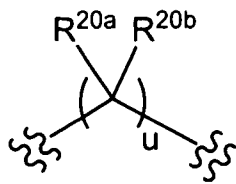
[化39]



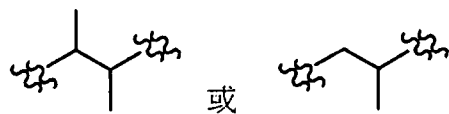
所表示之基，可例示以下所示之基，
[化40]



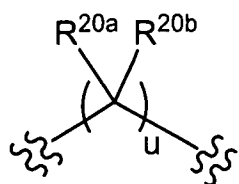
作為
[化41]



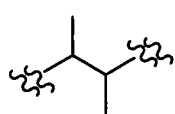
所表示之基，可例示以下所示之基，
[化42]



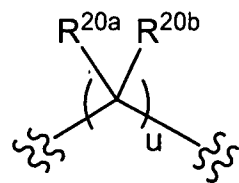
作為
[化43]



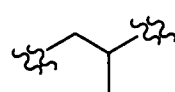
所表示之基，可例示以下所示之基，
[化44]



作為
[化45]



所表示之基，可例示以下所示之基，
[化46]



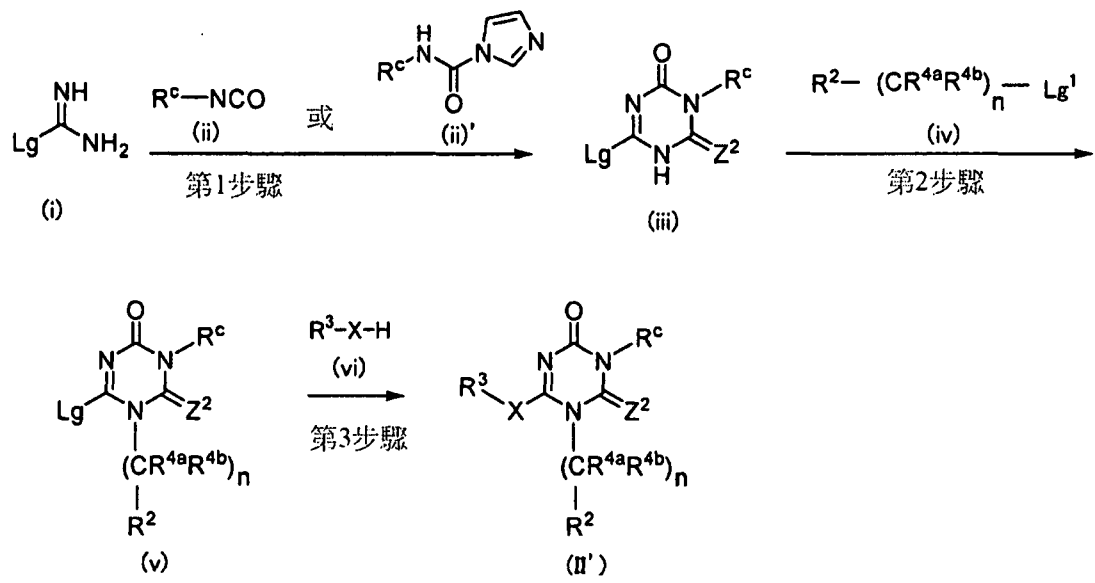
以下揭示本發明化合物之一般之合成方法。用於該等合成之起始物質及反應試劑均可商業性獲取，或者可使用能夠商業性獲取之化合物並利用本領域中周知之方法進行製造。

本發明之通式(I)所表示之化合物例如可依據以下所示之合成途徑進行製造。視需要可以WO2010/092966及WO2012/020749所記載之

內容為參考而進行製造。

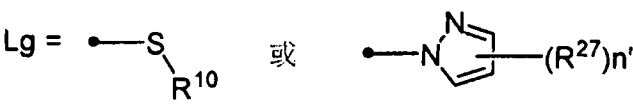
[A法]

[化47]



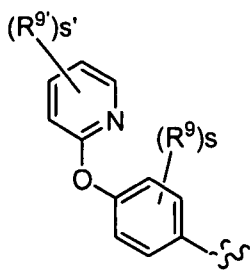
(式中，Lg為

[化48]

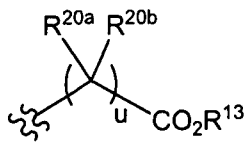


所表示之脫離基， R^3 為

[化49]



所表示之基， R^C 為
[化50]



所表示之基， R^{10} 為烷基， R^{27} 為烷基， Z^2 為氧原子或硫原子，X為NH， n' 為0～3之整數， Lg^1 為脫離基，其他記號與上述同義)

(第1步驟)

使化合物(i)或其鹽酸鹽或溴酸鹽等於N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N,N'-二甲基咪唑啉酮、二甲基亞碲等溶劑中，於DBU、三乙基胺、吡啶等鹼(較佳為DBU)之存在下，於-20℃～50℃、較佳為-10℃～冰浴冷卻下，與異氰酸酯(ii)或1-胺甲醯基咪唑(ii)'進行反應。繼而，使反應混合物與1,1'-羰基二咪唑、1,1'-硫羰基二咪唑、光氣、硫光氣、三光氣等羰基化劑或硫羰基化劑及DBU、三乙基胺、吡啶等鹼(較佳為DBU)於-20℃～50℃、較佳為-10℃～冰浴冷卻下進行反應，藉此可製造化合物(iii)。

(第2步驟)

使化合物(iii)於乙腈、丙酮、DMF、DMSO等溶劑中，於碳酸鉀、碳酸鈉等鹼之存在下，於50℃～加熱回流下、較佳為加熱回流下，與化合物(iv)進行反應，藉此可製造化合物(v)。

作為脫離基，例如可列舉：鹵素及 $-OSO_2(C_tF_{2t+1})$ (式中，t為1～4之整數)等。作為鹵素，較佳為氯、碘及溴，作為 $-OSO_2(C_tF_{2t+1})$ 基，較佳為-OTf基(三氟甲磺酸酯)。

(第3步驟)

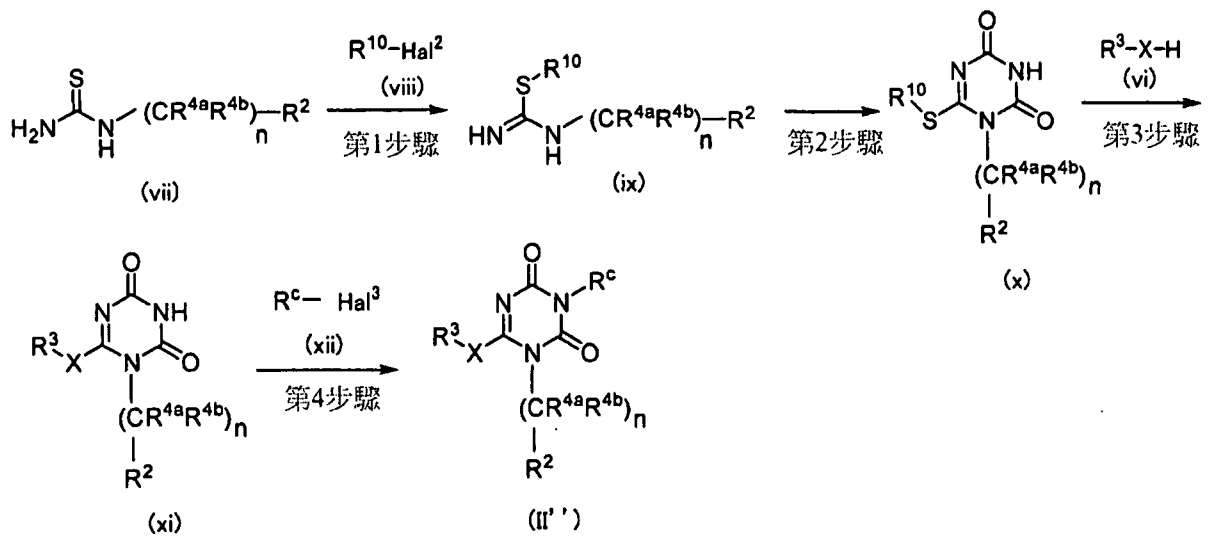
使化合物(v)於NMP、DMF、DMSO等溶劑中或無溶劑下，於微

波照射下於150℃～250℃、較佳為200℃～230℃下，或者於第三丁醇等溶劑中，於乙酸等酸之存在下，於60℃～150℃、較佳為80℃～120℃下，與化合物(vii)進行反應，藉此可製造通式(II')所表示之化合物。

藉由使用光學活性之異氰酸酯(ii)，可合成光學活性之通式(II')所表示之化合物。

[B法]

[化51]



(第1步驟)

(式中，Hal²及Hal³為鹵素，其他記號與上述同義)

使化合物(vii)於甲醇、乙醇等溶劑中，於-40℃～30℃、較佳為冰浴冷卻下，與碘化甲基、碘化乙基等烷基化劑(viii)進行反應，藉此可製造化合物(ix)。

(第2步驟)

使化合物(ix)於二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等溶劑中，於三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等鹼之存在下，於-20℃～30℃、較佳

為冰浴冷卻下，與異氰酸N-(氯羰基)酯等異氰酸酯進行反應，藉此可製造化合物(x)。

(第3步驟)

使化合物(x)於第三丁醇、異丙醇、乙醇、乙腈等溶劑中，於乙酸、甲酸、甲磺酸等酸之存在下，與化合物(vi)於加熱回流下進行反應，藉此可製造化合物(xi)。

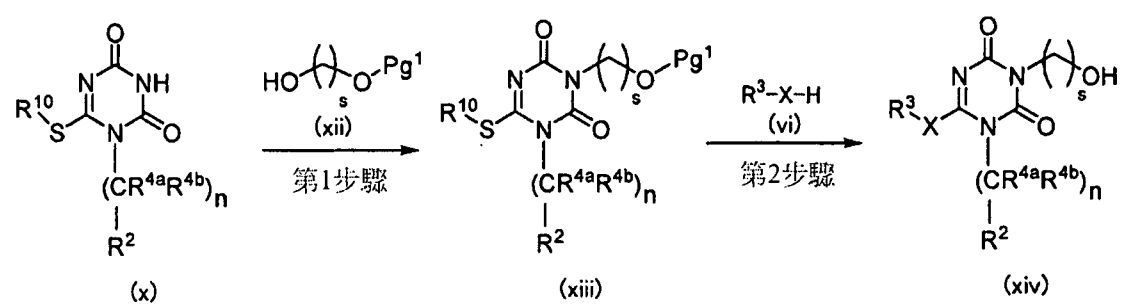
(第4步驟)

使化合物(xi)於DMF、NMP等溶劑中，於第三丁醇鉀、氫化鈉等鹼之存在下，於40℃～100℃、較佳為50℃～70℃下與化合物(xii)進行反應，藉此可製造通式(II'')所表示之化合物。

藉由使用光學活性之化合物(xii)，可合成光學活性之通式(II'')所表示之化合物。

[C法]

[化52]



(式中，Pg¹為羥基之適當之保護基，s為1～4之整數，其他記號與上述同義)

(第1步驟)

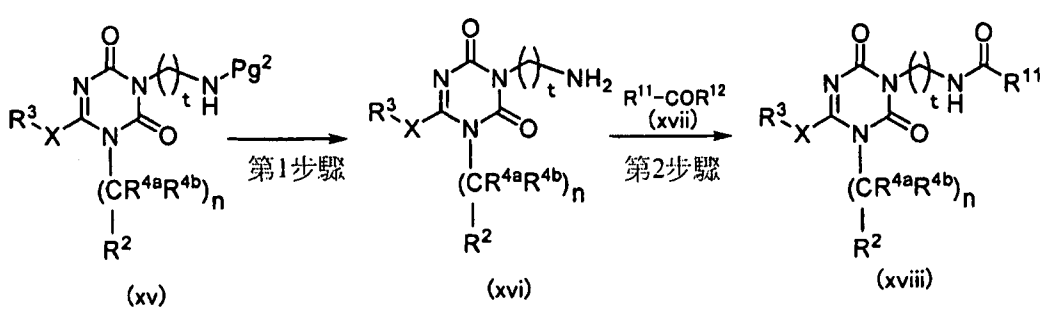
使利用B法所獲得之化合物(x)及2-(四氫-2H-吡喃-2-基-氧基)乙醇等一側之羥基經保護之醇(xii)的THF、二噁烷等溶劑之混合液，與三苯膦等及偶氮二甲酸二乙酯等進行反應，藉此可製造化合物(xiii)。

(第2步驟)

使化合物(xiii)於甲酸、乙酸等酸之存在下，於加熱回流下與化合物(vi)進行反應，藉此可製造化合物(xiv)。

[D法]

[化53]



(式中， Pg^2 為胺基之適當之保護基， R^{11} 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基， R^{12} 為羥基或鹵素， t 為1~4之整數，其他記號與上述同義)

(第1步驟)

使利用A法或B法所獲得之化合物(xv)與鹽酸-二噁烷溶液、鹽酸-甲醇、鹽酸-乙酸乙酯溶液、三氟乙酸等酸進行反應，藉此可製造化合物(xvi)。

(第2步驟)

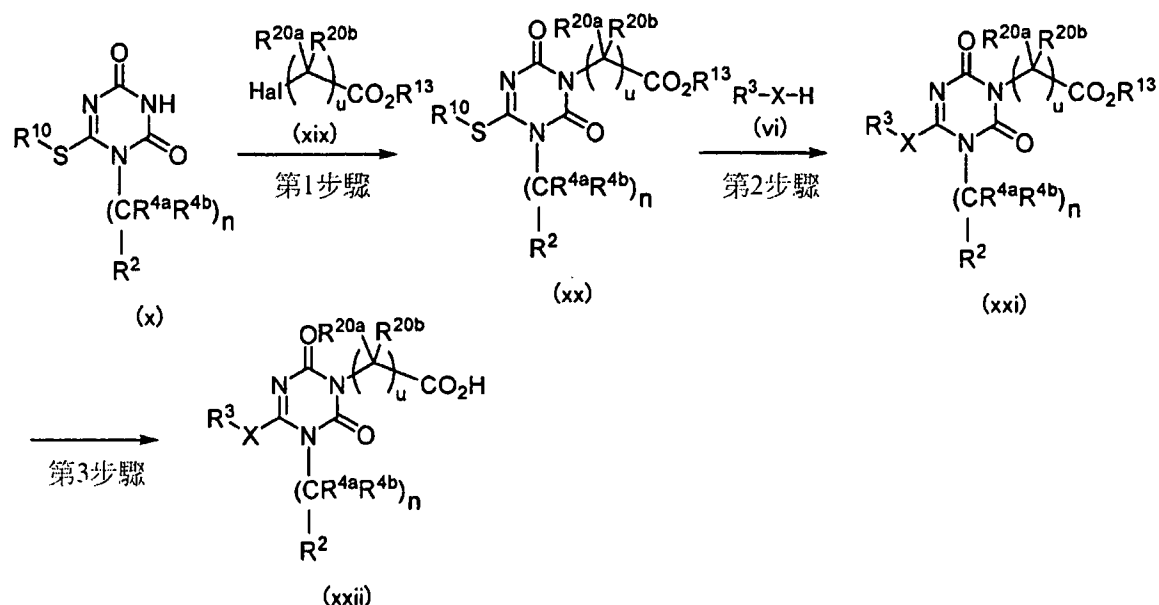
使化合物(xvi)於THF、二噁烷等溶劑中，於三乙基胺、二異丙基乙基胺等鹼之存在下，與醯鹵化物(xvii)(R^{12} 為鹵素)進行反應，藉此可製造化合物(xviii)。視需要亦可添加二甲胺基吡啶等。



或者使化合物(xvi)及羧酸(xvii, R^{12} 為羥基)於THF、DMF等溶劑中, 於1-羥基苯并三唑、鹽酸1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺等縮合劑及三乙基胺、二異丙基乙基胺等鹼之存在下進行反應, 藉此可製造化合物(xviii)。

[E法]

[化54]



(式中, R^{13} 為經取代或未經取代之烷基, R^{20a} 及 R^{20b} 為氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、磺基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烯氧基羰基、經取代或未經取代之炔氧基羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之亞胺基、經取代或未經取代之胍基, 或者 R^{20a} 及 R^{20b}

一起形成為側氧基或硫酮基，u為1~4之整數，其他記號與上述同義)
(第1步驟)

使利用B法所獲得之化合物(x)於DMF、NMP、THF等溶劑中，於DBU、第三丁醇鉀、氫化鈉等鹼之存在下，於0℃~80℃、較佳為30℃~50℃下與化合物(xix)進行反應，藉此可製造化合物(xx)。

(第2步驟)

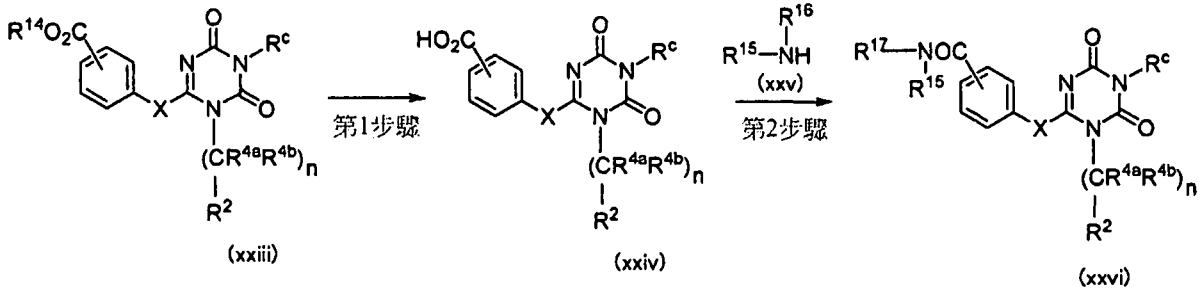
使化合物(xx)於第三丁醇、異丙醇、乙醇、乙腈等溶劑中，於甲酸、乙酸、甲磺酸等酸之存在下，與化合物(vi)於加熱回流下進行反應，藉此可製造化合物(xxi)。

(第3步驟)

使化合物(xxi)於甲醇、乙醇等溶劑中或者其等與THF、二噁烷等溶劑之混合溶劑中，與氫氧化鋰水溶液、氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等進行反應，藉此可製造化合物(xxii)。

[F法]

[化55]



(式中，R¹⁴為經取代或未經取代之烷基，R¹⁵及R¹⁶各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經

取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基，u為1~4之整數，其他記號與上述同義)

(第1步驟)

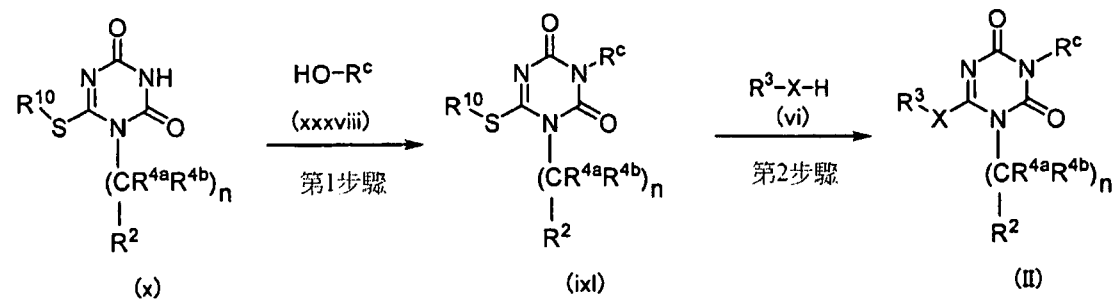
使利用A法或B法所獲得之化合物(xxiii)於甲醇、乙醇等溶劑中或其等與二噁烷、THF等溶劑之混合溶劑中，與氫氧化鋰水溶液、氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等進行反應，藉此可製造化合物(xxiv)。

(第2步驟)

使化合物(xxiv)於THF、DMF、NMP等溶劑中，於1-羥基苯并三唑或HOAt、鹽酸1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺、HATU、PyBOP等縮合劑及三乙基胺、二異丙基乙基胺等鹼之存在下，與化合物(xxv)進行反應，藉此可製造化合物(xxvi)。

[L法]

[化56]



(式中之記號與上述同義)

(第1步驟)

使利用B法所獲得之化合物(x)與醇(xxxviii)及THF、二噁烷等溶劑之混合液，與三苯膦等及偶氮二甲酸二乙酯等進行反應，藉此可製造化合物(ixl)。

(第2步驟)

使化合物(ixl)於甲酸、乙酸等酸之存在下，於加熱回流下與化合物(vi)進行反應，藉此可製造化合物(II)。

藉由使用光學活性之醇(xxxviii)，可合成光學活性之化合物(II)。

用作中間物之醇(xxxviii)為市售品或者可依據下述所列舉之文獻記載之方法進行製造。

Tetrahedron (1993), 49(11), 2325-44.

Chemical Communications (2008), (47), 6408-6410.

Tetrahedron (1990), 46(24), 8207-28.

Synlett (1994), (3), 199-200.

Bulletin of the Chemical Society of Japan (1994), 67(8), 2244-7

Canadian Journal of Chemistry (1996), 74, 1731-1737

Chemistry--A European Journal (2010), 16(2), 577-587

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(21), 6196-6199.

Chemische Berichte (1985), 118(10), 3966-79.

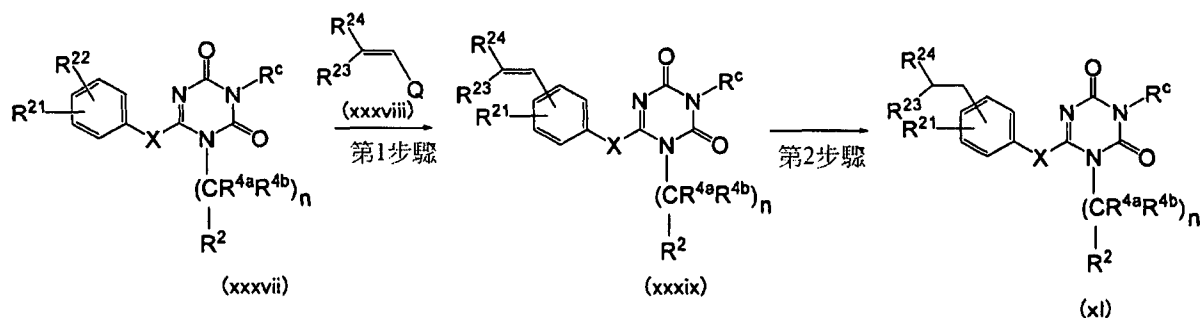
Tetrahedron: Asymmetry (1992), 3(4), 515-16.

Organic Letters (1999), 1(6), 957-959.

Chimia (1986), 40(5), 172-3.

[M法]

[化57]



(式中，R²¹為氫、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基等，R²²為溴或碘，R²³及R²⁴各自獨立為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基，其他記號與上述同義)

(第1步驟)

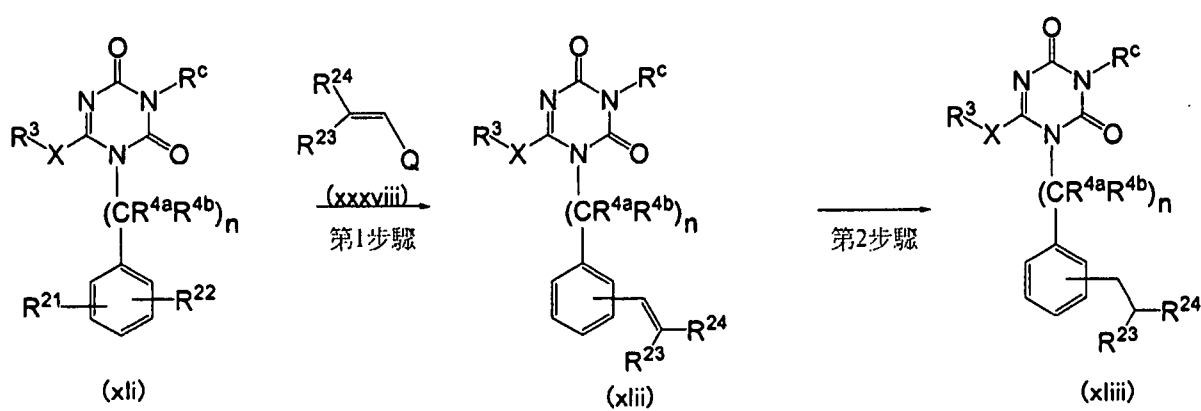
使利用A~F或L法所獲得之化合物(xxxvii)於THF、二噁烷等溶劑中，於鈀觸媒及碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉水溶液等之存在下，與化合物(xxxviii)於50℃~加熱回流下、較佳為加熱回流下，或者於微波照射下於120℃~200℃、較佳為130℃~150℃下進行反應，藉此可製造化合物(xxxix)。

(第2步驟)

使化合物(xxxix)溶於甲醇、乙醇等醇系溶劑中，使用氫化反應裝置(例如H-Cube(10%Pt-C，H₂=1 atm))或使用鈀-碳、氧化鈀、氯三(三苯膦)銻(I)等金屬觸媒進行催化還原，藉此可獲得化合物(x1)。

[N法]

[化58]



(式中之記號與上述同義)

(第1步驟)

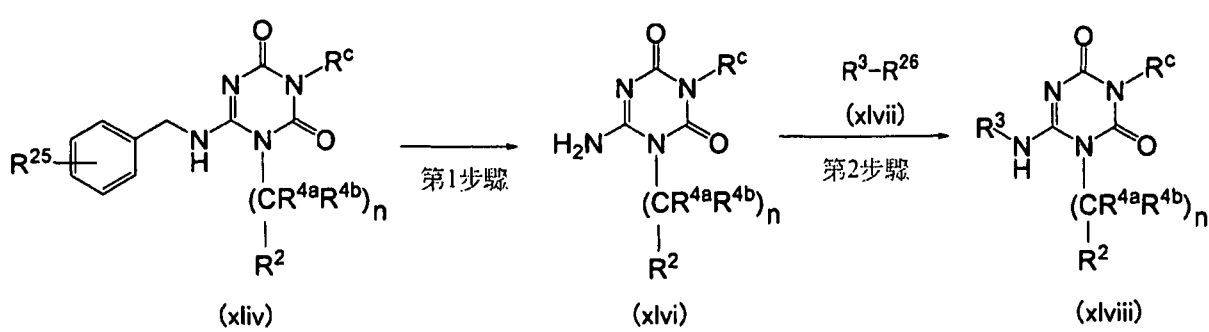
使利用A~F或L法所獲得之化合物(xli)於THF、二噁烷等溶劑中，於鈀觸媒及碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉水溶液等之存在下，與化合物(xxxviii)於50℃~加熱回流下、較佳為加熱回流下，或者於微波照射下於120℃~200℃、較佳為130℃~150℃下進行反應，藉此可製造化合物(xlii)。

(第2步驟)

使化合物(xlii)溶於甲醇、乙醇等醇系溶劑中，使用氫化反應裝置(例如H-Cube(10%Pt-C， $H_2=1\text{ atm}$))或使用鈀-碳、氧化鈀、氯三(三苯膦)鉑(I)等金屬觸媒進行催化還原，藉此可獲得化合物(xliii)。

[O法]

[化59]



(式中， R^{25} 為經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基， R^{26} 為溴或碘，其他記號與上述同義)

(第1步驟)

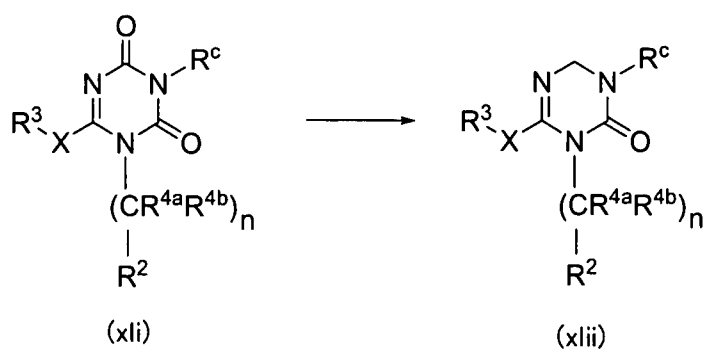
使化合物(xliv)於路易斯酸或三氟乙酸等之存在下，於無溶劑下或者於適當之溶劑中，於 0°C ～加熱回流下進行反應，藉此可獲得化合物(xlvi)。

(第2步驟)

使化合物(xlvi)於THF、二噁烷等溶劑中，於鈀觸媒及碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉水溶液等之存在下，與化合物(xlvii)於 50°C ～加熱回流下、較佳為加熱回流下，或者於微波照射下於 120°C ～ 200°C 、較佳為 130°C ～ 150°C 下進行反應，藉此可製造化合物(xlviii)。

[P法]

[化60]



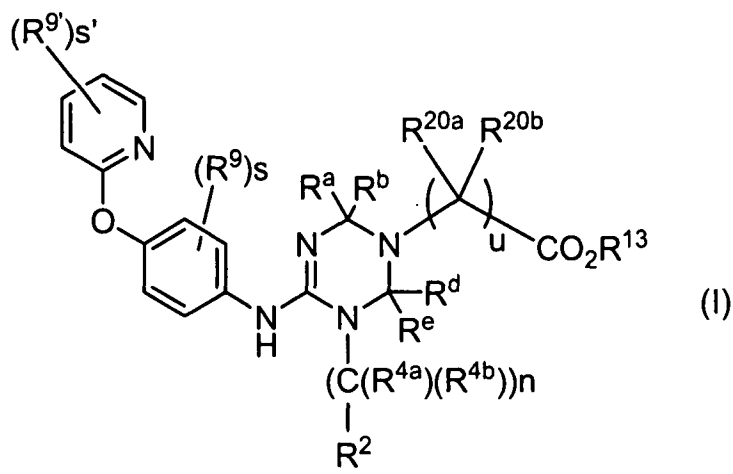
(式中，記號與上述同義)

使化合物(xli)或其鹽酸鹽或溴酸鹽等於THF、二噁烷、甲醇等溶劑中，於四氯化鈦、氯化鈷(II)、甲磺酸等路易斯酸或酸之存在或者非存在下，與氫化鋁鋰、氫化二異丁基鋁、二硼烷、硼氫化鋰、硼氫化鈉等還原劑於 -20°C ～加熱回流下、較佳為室溫中進行反應，藉此可製造化合物(xlii)。

作為本發明之較佳態樣，可列舉以下之化合物或其製藥上所容許之鹽。

於式(I)：

[化61]

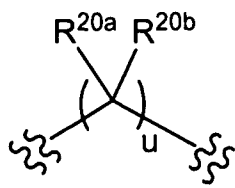


中，

1)

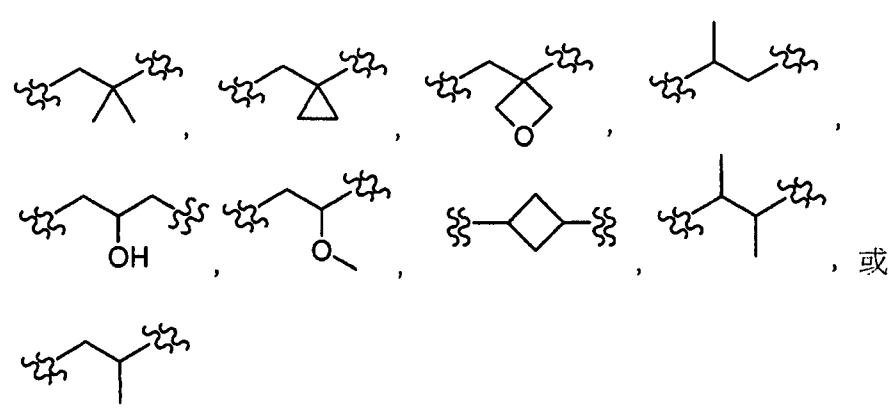
一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

[化62]

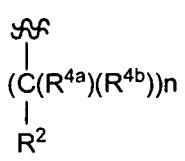


所表示之基為以下所示之基，

[化63]

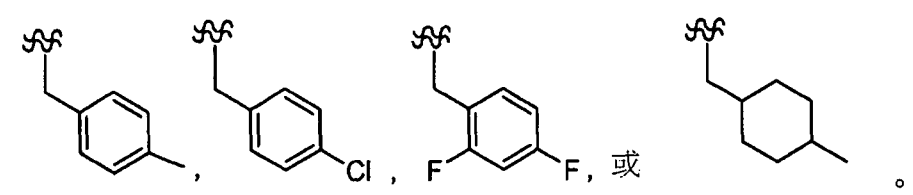


且
[化64]

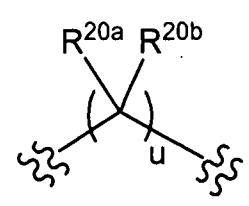


所表示之基為以下所示之基，

[化65]

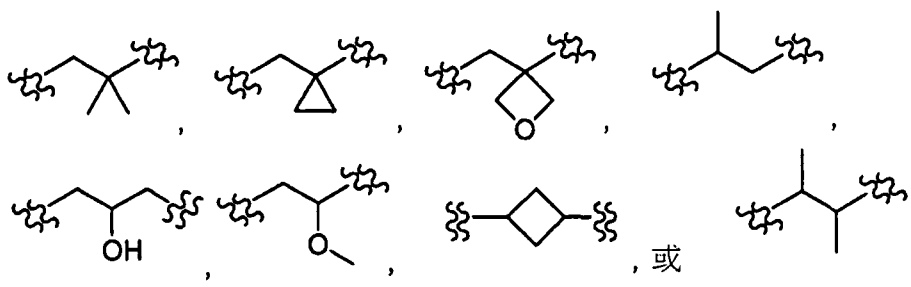


2)
一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化66]



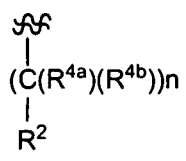
所表示之基為以下所示之基，

[化67]



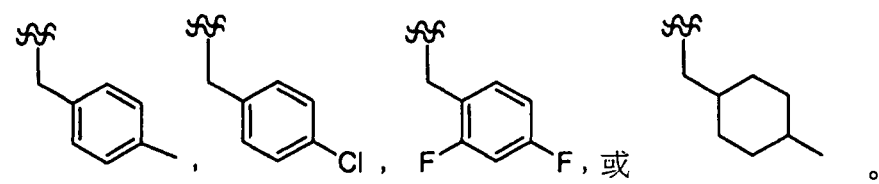
且

[化68]



所表示之基為以下所示之基，

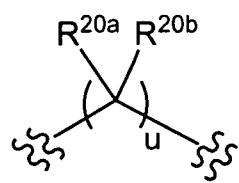
[化69]



3)

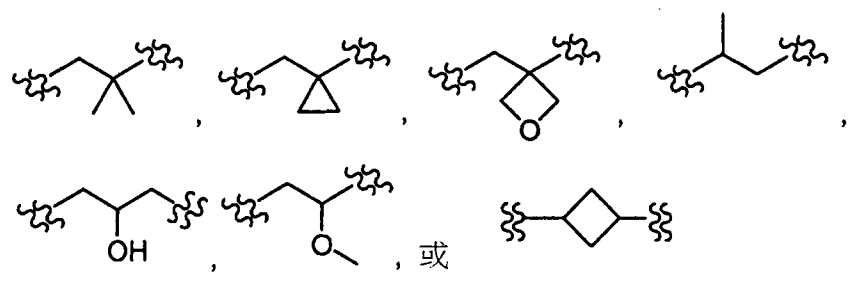
一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

[化70]



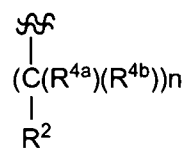
所表示之基為以下所示之基，

[化71]



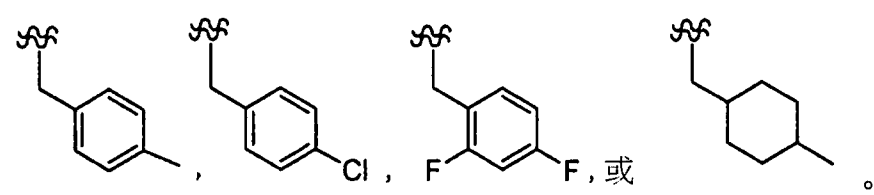
且

[化72]



所表示之基為以下所示之基，

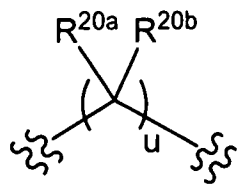
[化73]



4)

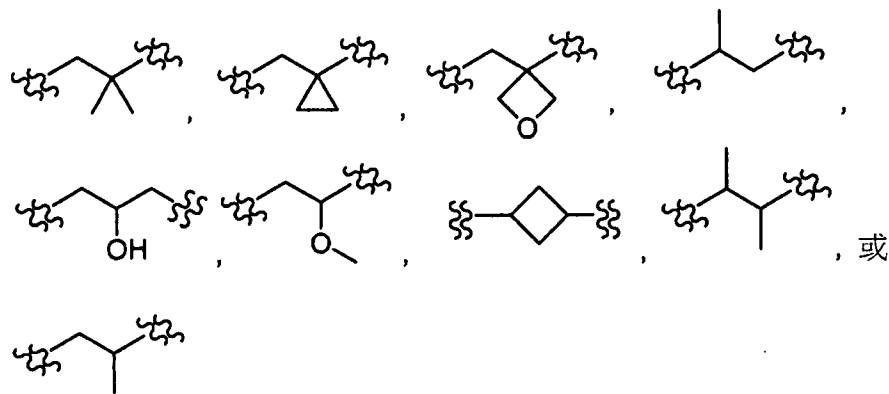
一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中

[化74]



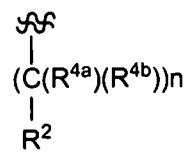
所表示之基為以下所示之基，

[化75]



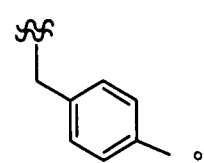
且

[化76]



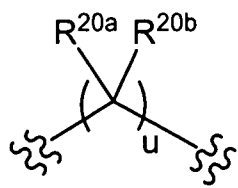
所表示之基為以下所示之基，

[化77]

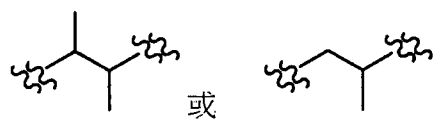


5)

一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化78]

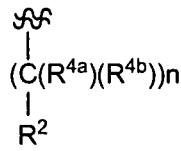


所表示之基為以下所示之基，
[化79]

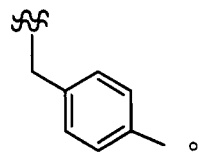


且

[化80]

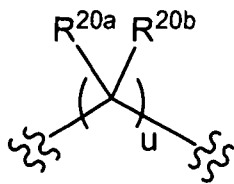


所表示之基為以下所示之基，
[化81]

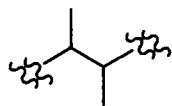


6)

一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化82]

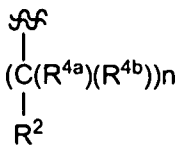


所表示之基為以下所示之基，
[化83]

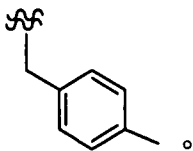


且

[化84]



所表示之基為以下所示之基，
[化85]

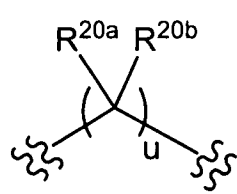


7)一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基， R^d 及 R^e 一起形成為側氧基， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， n 為1， R^2 為經甲基取代之苯基， s 為0， s' 為1。

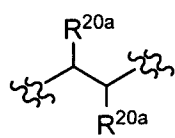
8)一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基， R^d 及 R^e 一起形成為側氧基， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， n 為1， R^2 為經鹵素取代之苯基， s 及 s' 均為0。

(其中，於上述1)~8)中，只要無特別定義，則取代基與上述(1)同義)

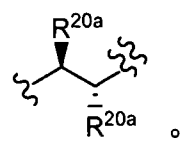
於式(I)所表示之化合物中，於
[化86]



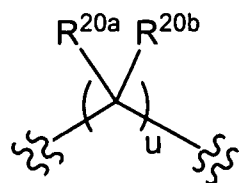
所表示之基為以下所示之基時，
[化87]



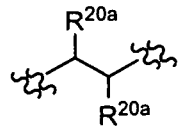
作為絕對構型，可列舉：
[化88]



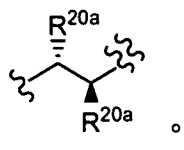
於式(I)所表示之化合物中，於
[化89]



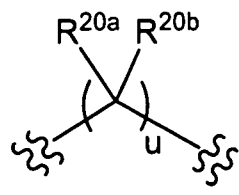
所表示之基為以下所示之基時，
[化90]



作為絕對構型，可列舉：
[化91]

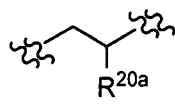


尤其是於
[化92]



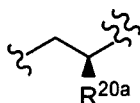
所表示之基為以下所示之基時，

[化93]



作為絕對構型，較佳為

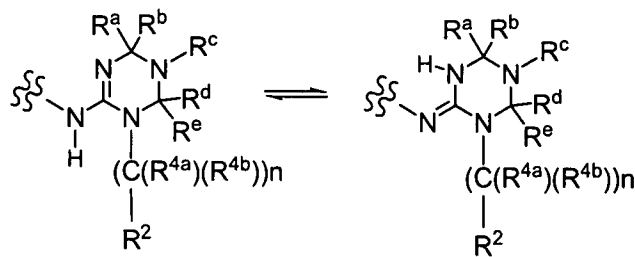
[化94]



(式中，R^{20a}較佳為甲基)。

式(I)所表示之化合物並不限定於特定之異構物，包含所有可能之異構物(例如酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺異構物、非對映異構物、光學異構物、旋轉異構物等)、外消旋體或其等之混合物。例如式(I)所表示之化合物包含如以下之互變異構物。

[化95]



進而，式(I)所表示之化合物之一個以上之氫、碳或其他原子可被取代為氫、碳或其他原子之同位素。式(I)所表示之化合物包含式(I)所表示之化合物之所有放射性標記物。式(I)所表示之化合物之此種「放射性標記化」、「放射性標記物」等分別包含於本發明中，可用

作藥物代謝動態研究及結合分析中之研究及/或診斷工具。又，亦可用作醫藥品。

式(I)所表示之化合物之一個以上之氫、碳及/或其他原子分別可被取代為氫、碳及/或其他原子之同位素。作為此種同位素之例，分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl 般包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)所表示之化合物亦包含經此種同位素取代之化合物。該經同位素取代之化合物亦可用作醫藥品，包含式(I)所表示之化合物之所有放射性標記物。又，用以製造該「放射性標記物」之「放射性標記化方法」亦包含於本發明中，可用作藥物代謝動態研究、結合分析中之研究及/或診斷之工具。

式(I)所表示之化合物之放射性標記物可利用該技術領域中周知之方法進行製備。例如式(I)所表示之氬標記化合物例如可藉由利用使用氬之觸媒性脫鹵化反應對式(I)所表示之特定之化合物導入氬而製備。該方法包含：於適當之觸媒、例如Pd/C之存在下，於鹼之存在下或非存在下，使式(I)所表示之化合物適當經鹵素取代而成之前驅物與氬氣進行反應。作為其他用以製備氬標記化合物之適當之方法，可參照文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)。 ^{14}C -標記化合物可藉由使用具有 ^{14}C 碳之原料而製備。

作為式(I)所表示之化合物之製藥上所容許之鹽，例如可列舉：式(I)所表示之化合物與鹼金屬(例如鋰、鈉、鉀等)、鹼土金屬(例如鈣、鋇等)、鎂、過渡金屬(例如鋅、鐵等)、氨、有機鹼(例如三甲基胺、三乙基胺、二環己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、二乙醇胺、乙二胺、吡啶、甲吡啶、喹啉等)及胺基酸之鹽，或者與無機酸(例如鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)

及有機酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)之鹽。尤其可列舉與鹽酸、硫酸、磷酸、酒石酸、甲磺酸之鹽等。該等鹽可藉由通常進行之方法而形成。

本發明之式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽存在形成溶劑合物(例如水合物等)及/或多晶型之情況，本發明亦包含上述各種溶劑合物及多晶型。「溶劑合物」係可使式(I)所表示之化合物與任意數量之溶劑分子(例如水分子等)配位。存在藉由將式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽放置於大氣中而吸收水分、吸附水附著之情況或形成水合物之情況。又，存在藉由使式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽再結晶而形成其等之多晶型之情況。

本發明之式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽存在形成前藥之情況，本發明亦包含上述各種前藥。前藥為具有可化學性或代謝性地分解之基的本發明化合物之衍生物，為藉由加溶劑分解或於生理學條件下於活體內變為於藥學上表現出活性之本發明化合物的化合物。前藥包含：於活體內之生理條件下受到酵素性氧化、還原、水解等而變為式(I)所表示之化合物的化合物，經胃酸等水解而變為式(I)所表示之化合物的化合物等。選擇適當之前藥衍生物之方法及製造其之方法例如於 *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 中有記載。前藥存在其自身具有活性之情況。

於式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽具有羥基之情形時，例如可例示如藉由使具有羥基之化合物與適當之醯鹵、適當之酸酐、適當之磺醯氯、適當之磺醯酸酐及混合酸酐進行反應或者藉由使用縮合劑而使反應所製造之醯氧基衍生物或磺醯氧基衍生物的前藥。例如可列舉： CH_3COO^- 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}^-$ 、 tert-BuCOO^- 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}^-$ 、

PhCOO-、(m-NaOOCPh)COO-、NaOOCCH₂CH₂COO-、
CH₃CH(NH₂)COO-、CH₂N(CH₃)₂COO-、CH₃SO₃⁻、CH₃CH₂SO₃⁻、
CF₃SO₃⁻、CH₂FSO₃⁻、CF₃CH₂SO₃⁻、p-CH₃O-PhSO₃⁻、PhSO₃⁻、p-
CH₃PhSO₃⁻。

上述通式(I)所表示之化合物對P2X₃及/或P2X_{2/3}受體具有拮抗作用，可用作P2X₃及/或P2X_{2/3}相關之疾病之治療劑。認為P2X₃及/或P2X_{2/3}受體參與疼痛、泌尿器系疾病及呼吸器疾病(Nature 407, 26, 1011-1015 (2000), Nature, Vol.407, No.26, 1015-1017 (2000)，非專利文獻1、非專利文獻2、非專利文獻9~11等)，可用作具有鎮痛作用或排尿障礙改善作用之醫藥組合物。

例如對類風濕性關節炎所伴隨之疼痛、變形性關節病所伴隨之疼痛、頭痛、偏頭痛、口腔顏面疼痛、牙痛、舌痛症、顎關節病所伴隨之疼痛、三叉神經痛、肩痛、椎間盤突出所伴隨之疼痛、變形性頸椎病所伴隨之疼痛、脊柱管狹窄症所伴隨之疼痛、胸廓出口症候群所伴隨之疼痛、腕神經叢拉伸症候群所伴隨之疼痛、肩手症候群、鞭抽式損傷(whiplash injury)所伴隨之疼痛、胸痛、腹痛、疝痛、膽石症所伴隨之疼痛、胰臟炎所伴隨之疼痛、尿路結石症所伴隨之疼痛、過敏性腸症候群所伴隨之疼痛、腰背部疼痛、坐骨神經痛、骨折所伴隨之疼痛、骨質疏鬆症所伴隨之疼痛、關節疼痛、痛風所伴隨之疼痛、馬尾症候群所伴隨之疼痛、僵直性脊椎炎症所伴隨之疼痛、肌肉疼痛、痛性痙攣、肌筋膜疼痛症候群、纖維肌痛症候群、複合性局部疼痛症候群、閉塞性動脈硬化症所伴隨之疼痛、伯格氏病(Buerger's disease)(血栓閉塞性脈管炎)所伴隨之疼痛、雷諾氏現象所伴隨之疼痛、帶狀疱疹所伴隨之疼痛、灼性神經痛(causalgia)、絞扼性神經障礙所伴隨之疼痛、手根管症候群所伴隨之疼痛、糖尿病所伴隨之疼痛、吉蘭-巴雷(Guillain-Barré)症候群(急性多發性神經炎)所伴隨之疼

痛、漢森氏病(Hansen's disease)(麻風病)所伴隨之疼痛、藥物療法所伴隨之疼痛、放射線療法所伴隨之疼痛、脊髓損傷所伴隨之疼痛、脊髓空洞症所伴隨之疼痛、腦中風所伴隨之疼痛、丘腦痛、傳入神經阻滯疼痛、交感神經相關性疼痛、ABC症候群所伴隨之疼痛、多發性硬化症所伴隨之疼痛、皮膚病所伴隨之疼痛、癌性疼痛、術後痛、外傷所伴隨之疼痛、壞疽所伴隨之疼痛、身體表現性障礙所伴隨之疼痛、身體化障礙所伴隨之疼痛、鬱病所伴隨之疼痛、帕金森氏症(Parkinson's disease)所伴隨之疼痛、膝關節疼痛、關節炎所伴隨之疼痛、生理痛、中間痛、陣痛等神經障礙性疼痛、炎症性疼痛、傷害感受性疼痛、心因性疼痛、子宮內膜症所伴隨之疼痛等；

膀胱過動、急迫性尿失禁、應力性尿失禁、反射性尿失禁、尿意迫切感、神經性膀胱、不穩定膀胱、尿道炎、尿路感染症、間質性膀胱炎、膀胱炎、膀胱癌、化學療法所伴隨之尿路障礙、腦中風等腦障礙所伴隨之尿路障礙、前列腺肥大症、前列腺炎等之排尿功能障礙、疼痛等；

及慢性阻塞性肺病(COPD)、喘息、支氣管痙攣、慢性咳嗽等；
之治療、症狀之緩和或預防有效。

所謂「具有排尿障礙改善作用之醫藥組合物」，包含用於排尿障礙之治療、預防及/或改善之醫藥組合物。

本發明之化合物或本發明之醫藥組合物對ATP受體、尤其是P2X₃受體之親和性較高，亞型選擇性及對其他受體之選擇性較高，因此可成為副作用(例如對運動功能之影響等)獲得減低之醫藥。又，本發明所包含之化合物或本發明所包含之醫藥組合物亦具有如下等優點：RSA存在下之P2X₃受體抑制活性較高、代謝穩定性較高、經口吸收性較高、溶解度較高，表現出良好之生物可用性，全身清除率較低、半生期較長、藥效持續性較高、肝酵素抑制活性較低、蛋白非結合率較

高及/或安全性較高。

本發明之化合物或本發明之醫藥組合物由於全身清除率較低，故而可成為投予後具有較高之持續性之醫藥。

於投予本發明之醫藥組合物之情形時，可利用經口性、非經口性之任意方法進行投予。作為非經口投予之方法，可列舉：經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳、陰道內投予等。

於經口投予之情形時，只要依據常規方法製備成內用固體製劑(例如片劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑等)、內用液劑(例如懸浮劑、乳劑、酏劑、糖漿劑、檸檬水劑、醃劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑、酊劑等)等通常所用之任意劑型而進行投予即可。片劑亦可為糖衣錠、膜衣錠、腸溶性包衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口腔錠、咀嚼錠或口腔內崩解錠，散劑及顆粒劑亦可為乾糖漿劑，膠囊劑亦可為軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

於非經口投予之情形時，注射劑、點滴劑、外用劑(例如滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含嗽劑、浣腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑、栓劑等)等通常所用之任意劑型均可較佳地進行投予。注射劑亦可為O/W(oil in water，水包油)、W/O(water in oil，油包水)、O/W/O(oil in water in oil，油包水包油)、W/O/W(water in oil in water，水包油包水)型等乳液。

可於本發明化合物之有效量中視需要混合適合該劑型之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等各種醫藥用添加劑而製成醫藥組合物。進而，該醫藥組合物亦可藉由適當變更本發明化合物之有效量、劑型及/或各種醫藥用添加劑而製成小兒用、高齡者用、重症患者用或手術用之醫藥組合物。小兒用醫藥組合物較佳為對未達12歲或15歲

之患者投予。又，小兒用醫藥組合物可對出生後未達27天、出生後28天～23個月、2歲～11歲或12歲～16歲或18歲之患者投予。高齡者用醫藥組合物較佳為對65歲以上之患者投予。

本發明之醫藥組合物之投予量較理想的是於考慮到患者之年齡、體重、疾病之種類或程度、投予路徑等之基礎上進行設定，於對成人經口投予之情形時，通常為0.05～100 mg/kg/天，較佳為0.1～10 mg/kg/天之範圍內。非經口投予之情形根據投予路徑而大不相同，通常為0.005～10 mg/kg/天，較佳為0.01～1 mg/kg/天之範圍內。只要將其分為1天1次～數次進行投予即可。

併用藥劑之投予量可以臨床上所採用之用量為基準而適當選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比可根據投予對象、投予路徑、對象疾病、症狀、組合等適當選擇。例如於投予對象為人類之情形時，只要相對於本發明化合物1重量份而使用併用藥劑0.01～100重量份即可。

以下揭示實施例，具體地說明本發明，但本發明並不限定於該等。再者，各略號於本說明書中具有以下所示之含義。

Me：甲基

TMS：四甲基矽烷

DMSO：二甲基亞砜

DMA：二甲基乙醯胺

DMF：二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DBU：1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮

HOAt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑

HATU：六氟磷酸2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄

PyBOP：六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷

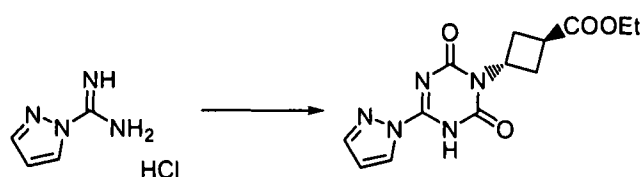
rt：室溫

M：mol/L

[實施例1]

(1) 反式-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-6-(1-吡唑基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮之製備

[化96]

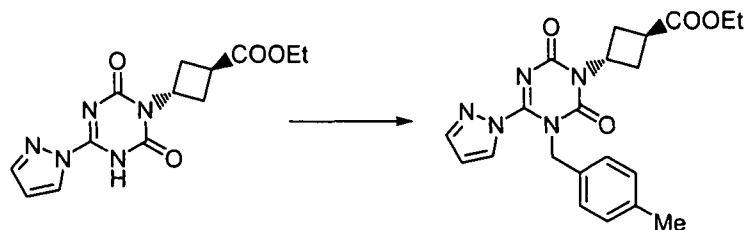


於反式-3-胺基環丁烷羧酸乙酯鹽酸鹽(340 mg，2.3 mmol)之DMA(3.4 mL)溶液中於冰浴冷卻下添加1,1'-羰基二咪唑(496 g，3.1 mmol)與DBU(0.46 mL，3.1 mmol)，於室溫下攪拌4.5小時。於反應液中添加1-脒基吡唑鹽酸鹽(340 mg，2.3 mmol)與DBU(0.37 mL，2.4 mmol)，於室溫下攪拌7.5小時。於反應液中於冰浴冷卻下添加1,1'-羰基二咪唑(564 mg，3.5 mmol)後，添加DBU(0.52 mL，3.5 mmol)，於50℃下攪拌15小時。於反應液中於冰浴冷卻下添加4 mol/L鹽酸(7.5 mL)。過濾取出所析出之粉末，獲得白色粉末形態之反式-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-6-(1-吡唑基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(376 mg，產率：53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/DMSO- d_6): 1.21 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.40 (2H, t, J = 9.4 Hz), 3.03 (2H, dd, J = 19.4, 9.9 Hz), 3.09-3.17 (1H, m), 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.13-5.31 (1H, m), 6.72 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.56 (1H, s), 13.05 (1H, br s).

(2)反式-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮之製備

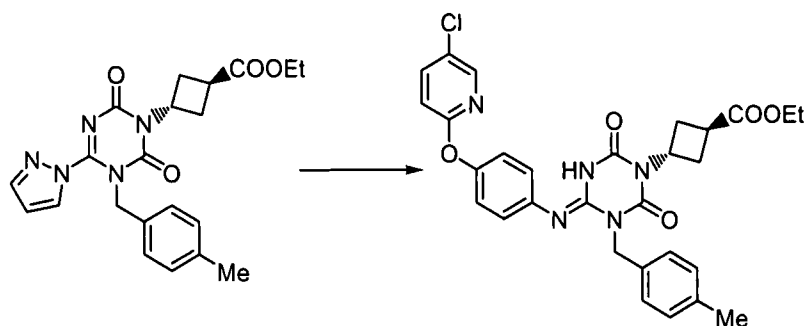
[化97]



於反式-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(279 mg, 0.9 mmol)、4-甲基苄基溴(203 mg, 1.1 mmol)及DMA(2.8 mL)之混合液中添加二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol), 於60℃下攪拌7小時。利用5%檸檬酸水溶液將反應液調節成酸性, 利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水對有機層進行水洗, 利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮, 獲得黃色固體之粗製之反式-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(371 mg, 產率99%)。

(3)6-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(I-172)之製備

[化98]



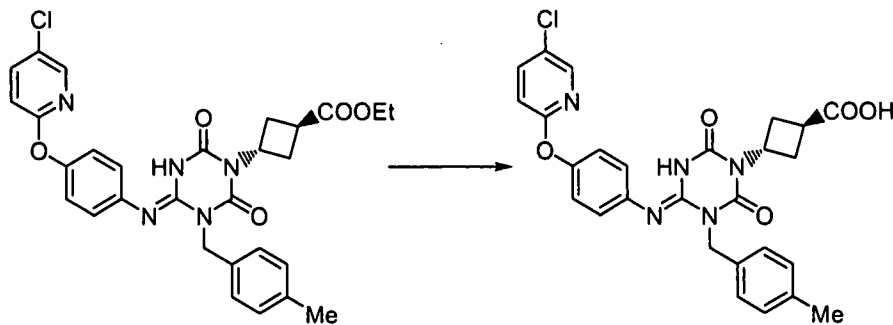
將反式-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(123 mg, 0.3 mmol)、4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯胺(73 mg, 0.33 mmol)及第三丁醇(1.2 mL)之混合液於加熱回流下攪拌2小時。對反應液進行減壓濃縮，利用矽膠層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘渣，獲得淡黃色非晶形之6-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(I-172, 140 mg, 產率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.20 (2H, s), 5.34-5.58 (1H, m), 6.59-7.08 (4H, m), 7.14 (3H, dd, $J = 14.4, 7.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.56-7.71 (2H, m), 8.10 (1H, s).

[實施例2]

6-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-(4-羧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(I-178)之製備

[化99]



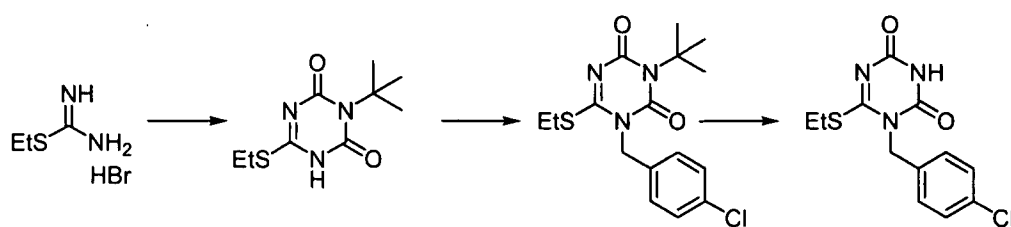
於6-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-(4-乙氧基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(135 mg, 0.24 mmol)、甲醇(0.7 mL)及THF(0.7 mL)之混合液中添加4 mol/L氫氧化鋰(0.24

mL, 0.96 mmol), 於50℃下攪拌3小時。於反應液中添加2 mol/L鹽酸(0.43 mL)並進行減壓濃縮, 利用矽膠層析法(氯仿/甲醇)純化殘渣, 利用乙酸乙酯與己烷進行粉末化, 獲得白色粉末形態之6-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-(4-羥基羰基環丁基)-1-(4-甲基苄基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(I-178, 103 mg, 產率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.52-2.72 (2H, m), 3.08-3.42 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.37-5.61 (1H, m), 6.82-6.95 (3H, m), 7.01-7.20 (4H, m), 7.48 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.61-7.81 (2H, m), 8.11 (1H, s).

[參考例1]

(1)1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮之製備
[化100]



於S-乙基硫脲氫溴酸鹽(1.85 g, 10 mmol)與DMF(9.3 mL)之混合液中於冰浴冷卻下添加異氰酸第三丁酯(1.2 mL, 10.5 mmol)與DBU(1.9 mL, 12.8 mmol), 攪拌6小時。於反應液中於冰浴冷卻下添加1,1'-羰基二咪唑(1.95 g, 12 mmol)與DBU(1.9 mL, 12.8 mmol), 攪拌2小時。於冰浴冷卻下歷時50分鐘添加2 mol/L鹽酸(80 mL), 過濾取出所產生之粉末。將粉末溶於乙酸乙酯中, 利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮, 獲得淡褐色粉末形態之6-(乙硫基)-3-第三丁基-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(1.15 g, 產率: 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ DMSO-d_6): 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.55 (9H, s), 3.03 (2H, q, $J = 7.3$), 12.30 (1H, brs)

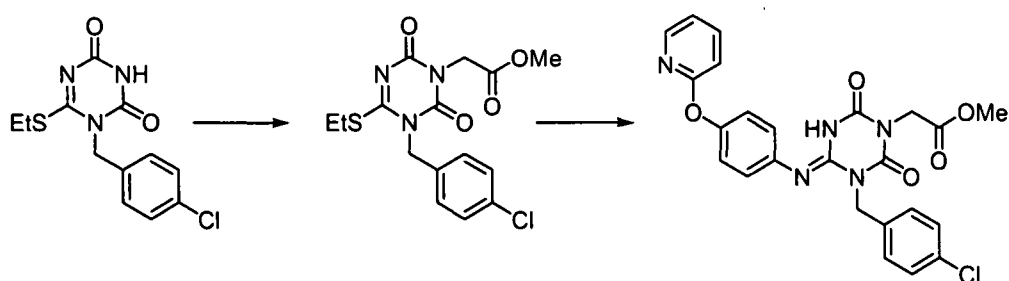
於6-(乙硫基)-3-第三丁基-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(22.93 g, 100 mmol)、4-氯苄基溴(22.60 g, 110 mmol)及乙腈(200 mL)之混合液中添加碳酸鉀(17.97 g, 130 mmol)，於加熱回流下攪拌3小時。過濾反應液，對濾液進行減壓濃縮，獲得作為微褐色油狀物之3-第三丁基-1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮之粗製物39.9 g。

於所獲得之粗製物中於冰浴冷卻下添加三氟乙酸(100 mL)，於室溫下攪拌17小時。對反應液進行減壓濃縮，獲得微褐色粉末形態之1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(29.03 g，產率：97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ d_6 -DMSO): 1.25 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.08 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.02 (2H, s), 7.30-7.33 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 11.61 (1H, s).

(2)1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-238)之製備

[化101]



於1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(2.98 g, 10 mmol)、溴乙酸甲酯(1.04 mL, 11 mmol)及DMF(30 mL)之混合液中添加碳酸鉀(1.80 g, 13 mmol)，於室溫下4小時攪拌。於反應液中添加水(250 mL)，利用乙酸乙酯(200 mL)進行萃取。利用飽和食鹽水

(250 mL)清洗有機層，利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮，於殘渣中添加乙酸乙酯與己烷。過濾取出所產生之粉末，獲得作為無色粉末之1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.26 g，產率：88%)。

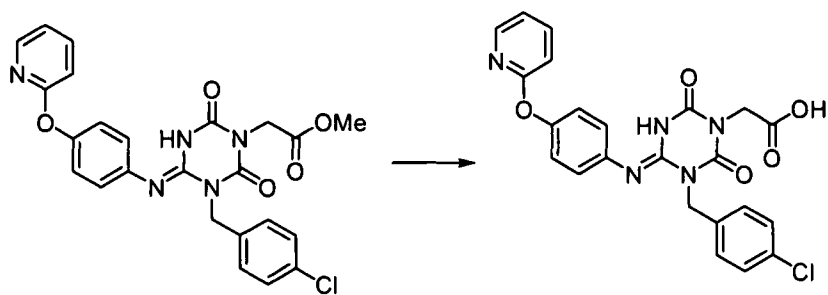
$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.27-7.35 (4H, m).

將1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.0 g，2.70 mmol)、4-(2-吡啶氧基)苯胺(1.0 g，5.4 mmol)、第三丁醇(10.0 mL)及乙酸(2.3 mL)之混合液於加熱回流下攪拌8小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)，利用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)進行萃取。利用水(20 mL)及飽和食鹽水(20 mL)清洗有機層，利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘渣，獲得淡黃色非晶形之1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-238，1.24 g，產率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s).

(3)1-(4-氯苄基)-3-(羥基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-239)之製備

[化102]

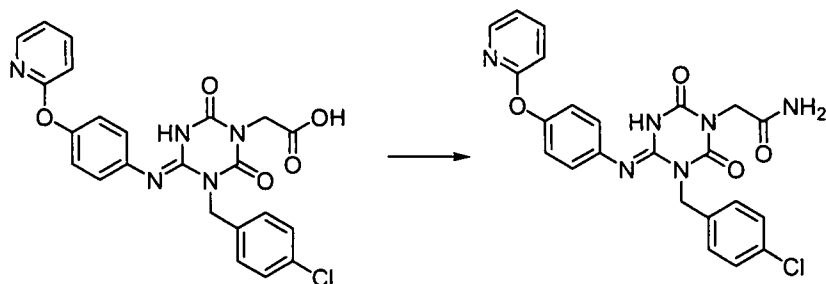


於1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(1.2 g, 2.43 mmol)、甲醇(12 mL)、THF(12 mL)及水(12 mL)之混合液中於冰浴冷卻下添加4 mol/L氫氧化鋰(2.43 mL, 9.7 mmol), 攪拌1小時。將反應液注入冰水中, 利用1 mol/L鹽酸調節成酸性, 利用乙酸乙酯(100 mL)進行萃取。利用水(50 mL)及飽和食鹽水(50 mL)清洗有機層, 利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮, 於殘渣中添加乙酸乙酯與二乙醚, 過濾取出所產生之粉末, 獲得淡褐色粉末形態之1-(4-氯苄基)-3-(羥基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-239, 2.23 mg, 產率: 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ d_6 -DMSO): 4.40 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12(2H, s), 7.13(1H, s), 7.37 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.84 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.16 (1H, s), 9.48 (1H, brs).

(4)1-(4-氯苄基)-3-(胺甲醯基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-240)之製備

[化103]



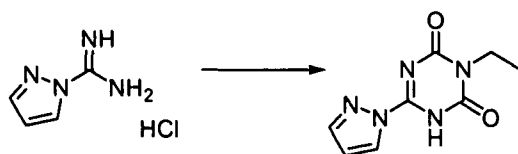
將1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(150 mg, 0.31 mmol)溶於DMF(2 mL)中。於反應液中添加氯化銨(16.7 mg, 0.31 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(57.4 mg, 0.38 mmol)、4-二甲胺基吡啶(3.8 mg, 0.03 mmol)、鹽酸1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺(71.9 mg, 0.38 mmol)及三乙基胺(0.05 mL, 0.38 mmol)，於室溫下攪拌16小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)，利用乙酸乙酯(30 mL)進行萃取。利用水(10 mL)及飽和食鹽水(10 mL)清洗有機層，利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮，於殘渣中添加乙酸乙酯，過濾取出所產生之粉末，獲得淡黃色粉末形態之1-(4-氯苄基)-3-(胺甲醯基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-240, 79 mg, 產率：53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/DMSO- d_6): 4.28 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.12 (4H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (4H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.85 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.16 (1H, s), 9.37 (1H, s).

[參考例2]

(1)3-乙基-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

[化104]

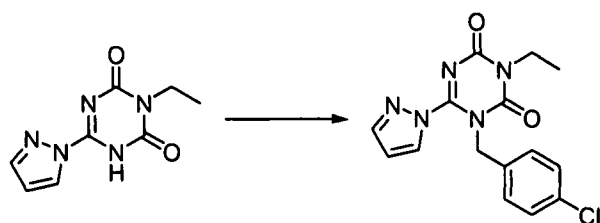


於1-咪基吡唑鹽酸鹽(58.6 g, 400 mmol)、異氰酸乙酯(33.2 mL, 420 mmol)及DMA(240 mL)之混合液中於-10℃下歷時15分鐘滴加DBU(63.3 mL, 420 mmol)，於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。於反應液中於冰浴冷卻下添加1,1'-羰基二咪唑(97.2 g, 600 mmol)後，於-5℃下歷時30分鐘添加DBU(93 mL, 620 mmol)。於冰浴冷卻下攪拌反應液1小時，進而於室溫下攪拌1小時。於反應液中於20℃下歷時1小時添加2 mol/L鹽酸(1.16 L)。過濾取出所產生之粉末，獲得微褐色粉末形態之3-乙基-6-(1-吡唑基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(73.0 g, 產率：88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1.30 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.59 (1H, m), 7.34 (1H, m), 8.48 (1H, m), 9.79 (1H, brs).

(2)1-(4-氯苄基)-3-乙基-6-(1-吡唑基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮之製備

[化105]



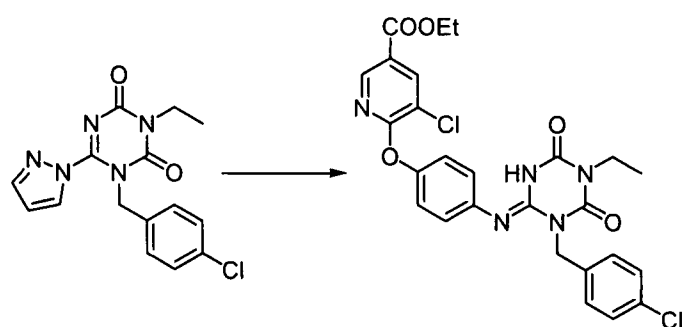
於3-乙基-6-(1-吡唑基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(89 g, 480 mmol)、4-氯苄基溴(108 g, 528 mmol)及DMA(400 mL)之混合液中於

室溫下歷時10分鐘滴加二異丙基乙基胺(92 mL, 528 mmol), 於60℃下攪拌2小時。於反應液中於冰浴冷卻下歷時40分鐘滴加水(800 mL)後, 添加己烷(200 mL)。過濾取出所產生之粉末, 獲得微褐色粉末形態之1-(4-氯苄基)-3-乙基-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(156 g, 產率: 97.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.86 (2H, s), 6.48 (1H, m), 7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.84 (1H, m), 8.33 (1H, m).

(3)1-(4-氯苄基)-6-[4-(3-氯-5-乙氧基羰基-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-乙基-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-015)之製備

[化106]



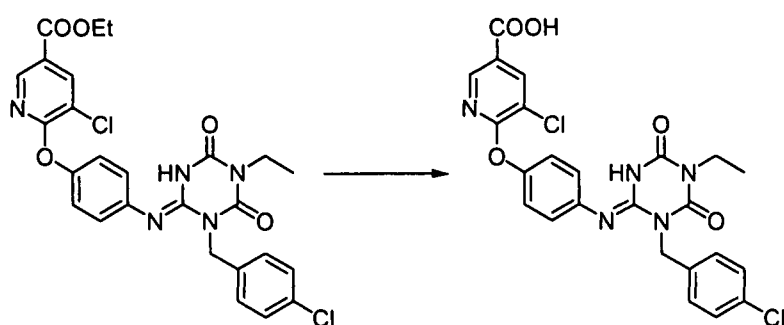
將1-(4-氯苄基)-2-乙基-6-(1-吡啶基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(200 mg, 0.6 mmol)、4-(3-氯-5-乙氧基羰基-2-吡啶氧基)苯胺(176 mg, 0.6 mmol)及第三丁醇(4 mL)之混合液於80℃下攪拌1小時。對反應液進行減壓濃縮, 利用矽膠層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘渣, 獲得白色粉末形態之1-(4-氯苄基)-6-[4-(3-氯-5-乙氧基羰基-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-乙基-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-015, 321 mg, 產率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$

Hz), 3.90 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.88 (2H, dd, $J = 6.5, 2.0$ Hz), 7.16 (2H, dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz), 7.30-7.33 (2H, m), 7.52 (2H, t, $J = 4.1$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

(4)-1-(4-氯苄基)-6-[4-(3-氯-5-羥基羰基-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-乙基-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-016)之製備

[化107]



於1-(4-氯苄基)-6-[4-(3-氯-5-乙氧基羰基-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-乙基-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(209 mg, 0.38 mmol)、THF(0.75 mL)及甲醇(0.75 mL)之混合液中添加1 mol/L氫氧化鈉(0.75 mL)，於室溫下攪拌一夜。將反應液注入水中，利用5%檸檬酸水溶液調節成酸性後，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉乾燥有機層。進行減壓濃縮，於殘渣中添加二乙醚，過濾取出所產生之粉末，獲得白色粉末形態之1-(4-氯苄基)-6-[4-(3-氯-5-羥基羰基-2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-3-乙基-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-016, 125 mg, 產率：63%)。

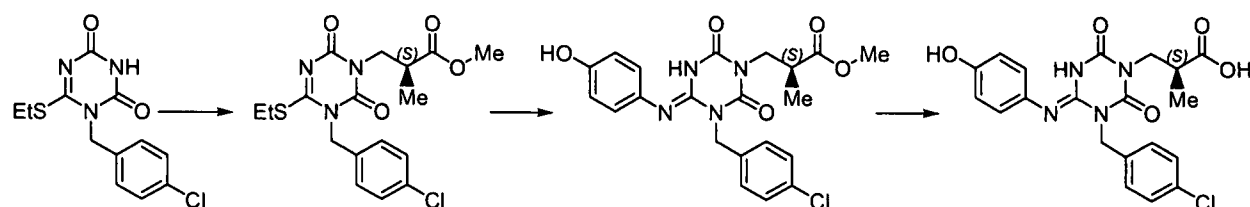
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, q, $J = 8.3$ Hz), 3.93 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (2H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.36 (1H, d, $J =$

2.0 Hz), 8.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.78 (1H, s).

[參考例3]

(1)(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(4-羥基苯基亞胺基)-3-(2-羥基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮之製備

[化108]



於1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(59.6 g, 200 mmol), (*S*)-(+)-3-羥基異丁酸甲酯(28.4 g, 240 mmol)、三苯膦(62.9 g, 240 mmol)及二噁烷(400 mL)之混合液中緩慢地添加偶氮二甲酸二-2-甲氧基乙酯(56.2 g, 240 mmol), 於室溫下攪拌3小時。將反應液添加於冰水(1000 mL)中, 利用甲苯(500 mL)進行萃取。利用飽和食鹽水(700 mL)對有機層進行水洗, 利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮, 利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘渣, 獲得白色固體之(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-3-(2-甲氧基羰基丙基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(64.44 g, 產率: 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1.19 (3H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.96 (1H, m), 3.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.34 (4H, m).

將(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-3-(2-甲氧基羰基丙基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(5.0 g, 12.6 mmol)、4-胺基苯酚(2.06 g, 18.9 mmol)、乙酸(11.32 g, 189 mmol)及第三丁醇(100 mL)之混合液於加熱回流下攪拌3小時。反應後, 將反應液添加於飽和碳酸氫鈉水溶液

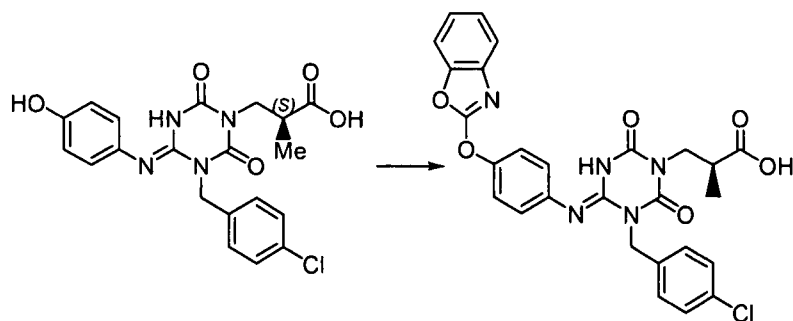
(500 mL)中，利用乙酸乙酯(500 mL)進行萃取。利用1 mol/L鹽酸水(500 mL)對萃取液進行水洗，利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，於殘渣中添加甲苯與乙酸乙酯並進行加熱，過濾取出所產生之粉末，獲得白色粉末形態之(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(4-羥基苯基亞胺基)-3-(2-甲氧基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(5.17 g，產率：92%)。

於(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(4-羥基苯基亞胺基)-3-(2-甲氧基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(5.13 g，11.5 mmol)與DMSO(50 mL)之混合液中添加2 mol/L氫氧化鈉(25 mL)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加2 mol/L鹽酸(25 mL)，注入水中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水(700 mL)對有機層進行水洗，利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，於殘渣中添加乙酸乙酯，過濾取出所產生之粉末，獲得白色粉末形態之(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(4-羥基苯基亞胺基)-3-(2-羥基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(I-***，3.92 g，產率：79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS/ d_6 DMSO): 0.99 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.50 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 2.74 (1H, td, $J = 14.5, 7.2$ Hz), 3.89-3.95 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.70-6.75 (2H, m), 7.01 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.16 (1H, brs), 9.66 (1H, brs).

(2)(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-[4-(2-苯并呋唑氧基)苯基亞胺基]-3-(2-甲氧基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-144)之製備

[化109]



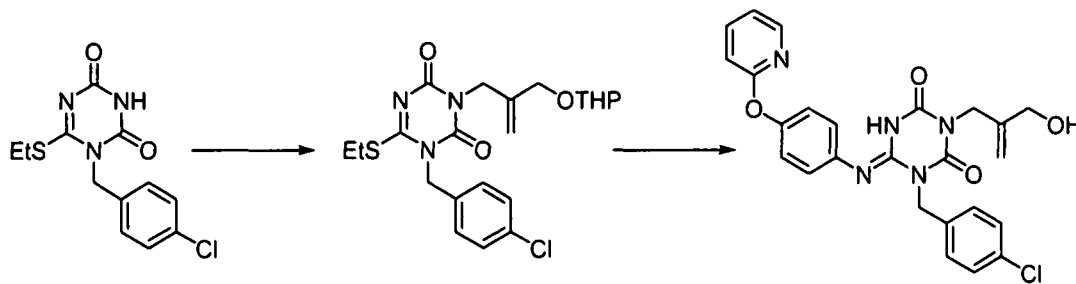
於(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-(4-羥基苯基亞胺基)-3-(2-羥基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(200 mg, 0.46 mmol)、2-氯苯并呋唑(78 mg, 0.51 mmol)及DMSO(1 mL)之混合液中添加碳酸銨(454 mg, 1.39 mmol), 於室溫下攪拌一夜。將反應液注入水中, 利用5%檸檬酸水溶液調節成酸性後, 利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水對有機層進行水洗, 利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮, 利用高效液相層析法(含0.3%甲酸之乙腈/水)純化殘渣, 獲得白色粉末形態之(*S*)-1-(4-氯苄基)-6-[4-(2-苯并呋唑氧基)苯基亞胺基]-3-(2-甲氧基羰基丙基)-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-144, 55.3 mg, 產率: 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.74-2.79 (1H, m), 3.82 (1H, dd, $J = 13.3, 5.4$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 12.8, 9.2$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.23-7.49 (10H, m), 8.96 (1H, s).

[參考例4]

(1)-1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基甲基-2-丙烯基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-254)之製備

[化110]



將 1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮 (1090 mg, 3.65 mmol)、2-(四氫吡喃-2-基-氧基)甲基-2-丙烯醇 (Propenol) (628 mg, 3.65 mmol) 及三苯膦 (956 mg, 3.65 mmol) 溶於 1,4-二噁烷 (5.0 mL) 中。於反應液中於室溫下添加偶氮二甲酸二甲氧基乙酯 (854 mg, 3.65 mmol)，攪拌 3 小時。進而添加三苯膦 (478 mg, 1.82 mmol)、偶氮二甲酸二甲氧基乙酯 (478 mg, 1.82 mmol)，於室溫下攪拌 4 小時。對反應液進行減壓濃縮，於所獲得之殘渣中添加二乙醚。藉由過濾將所產生之粉末去除。利用水及飽和食鹽水清洗濾液，利用無水硫酸鈉加以乾燥，進行減壓濃縮。利用矽膠層析法 (乙酸乙酯/己烷) 純化所獲得之殘渣，獲得無色油狀物形態之 1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-3-(2-四氫吡喃-2-基-氧基甲基-2-丙烯基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮 (1589 mg, 產率 96%)。

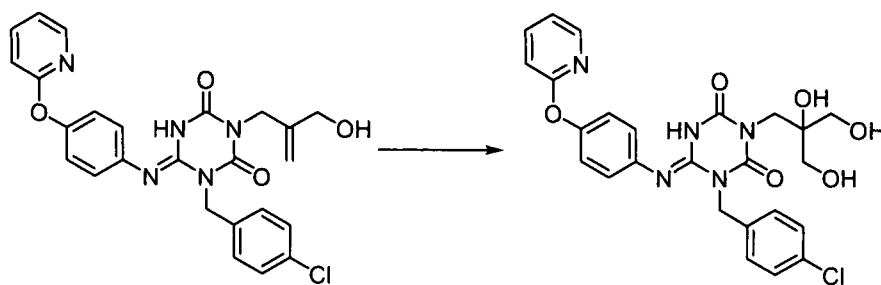
於 1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-3-(2-四氫吡喃-2-基-氧基甲基-2-丙烯基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg, 0.66 mmol) 中添加第三丁醇 (2.4 mL)、4-(2-吡啶氧基)苯胺 (148 mg, 0.8 mmol) 及乙酸 (0.58 mL, 10 mmol)，進行 15 小時之加熱回流。於反應液中添加 2 mol/L 鹽酸 (0.33 mL)，於室溫下攪拌 8 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水 (30 mL) 清洗有機層，利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠層析法 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘渣，獲得白色非晶形之 1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基甲基-2-丙烯基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮

(R-254, 206 mg, 產率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : .52-2.66 (1H, m), 4.08 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.50 (2H, s), 5.16 (2H, d, $J = 21.1$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.14-8.40 (1H, m).

(2)1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基甲基-2,3-二羥基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-255)之製備

[化111]



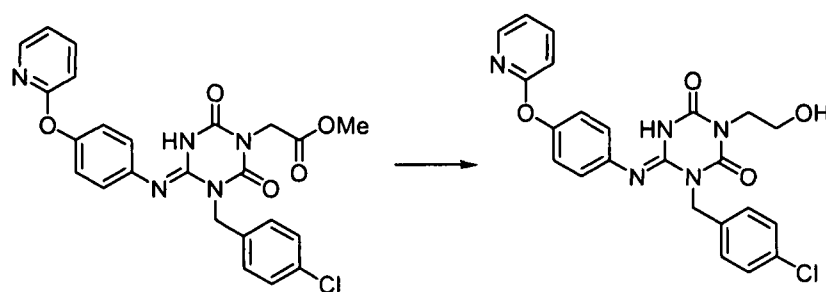
將1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基甲基-2-丙烯基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(192 mg, 0.39 mmol)溶於95%THF水溶液(2.2 mL)中。於反應液中添加鐵(VI)酸鉀二水合物(14.4 mg, 0.04 mmol)與N-甲基咪啉(92 mg, 0.78 mmol)，於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加5%亞硫酸鈉水溶液(1.0 mL)與水(50 mL)，利用乙酸乙酯(50 mL)進行萃取。利用飽和食鹽水(50 mL)清洗有機層，利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠層析法(氯仿/甲醇)純化殘渣，利用乙酸乙酯與己烷進行粉末化，獲得白色粉末形態之1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基甲基-2,3-二羥基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-255, 155 mg, 產率75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.26-3.31 (4H, m), 3.94 (2H, s), 4.31 (1H, s), 4.42 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.29 (2H, s), 6.97-7.18 (4H, m), 7.30-7.52 (6H, m), 7.85 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 9.39 (1H, s).

[參考例5]

1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基乙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-257)之製備

[化112]



於1-(4-氯苄基)-3-(甲氧基羰基甲基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(248 mg, 0.5 mmol)之THF(6 mL)之溶液中於冰浴冷卻下添加氫化鋁鋰(38 mg, 1 mmol)，於室溫下攪拌1.5小時。於反應液中添加水(0.04 mL)、10%氫氧化鈉水溶液(0.04 mL)，於室溫下攪拌1小時。利用矽藻土過濾反應液，利用乙酸乙酯進行清洗後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠層析法(乙酸乙酯/己烷)純化殘渣，獲得白色固體之1-(4-氯苄基)-3-(2-羥基乙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-257, 65.4 mg, 產率28%)。

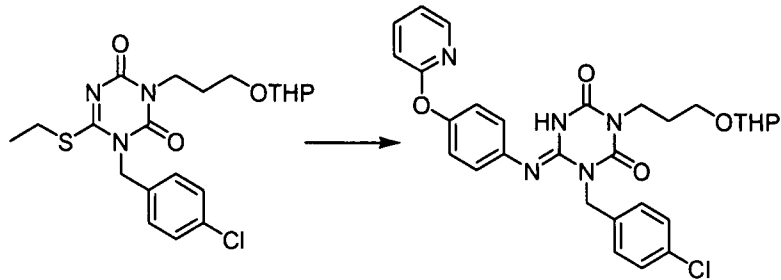
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.80 (2H, q, $J = 5.4$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 5.20 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 6.8, 5.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, t, $J =$

8.0 Hz), 8.07 (1H, brs), 8.16 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz).

[參考例6]

(1)1-(4-氯苄基)-3-(3-四氫吡喃-2-基-氧基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮之製備

[化113]



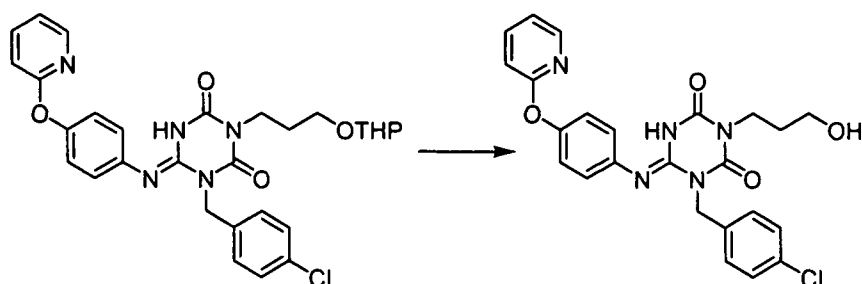
將1-(4-氯苄基)-6-(乙硫基)-3-(3-四氫吡喃-2-基-氧基丙基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮(230 mg, 0.52 mol)、4-(2-吡啶氧基)苯胺(146 mg, 0.78 mmol)、乙酸(0.45 mL)及第三丁醇(4 mL)之混合液於加熱回流下終夜攪拌。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，利用乙酸乙酯(50 mL)進行萃取。利用飽和食鹽水對有機層進行水洗，利用無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，獲得無色非晶形之1-(4-氯苄基)-3-(3-四氫吡喃-2-基-氧基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(188 mg，產率：64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-1.66 (6H, m), 1.95 (2H, td, $J = 12.3, 6.6$ Hz), 3.42-3.49 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 4.52 (1H, brs), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68-7.73 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.13 (1H, t, $J = 2.5$ Hz).

(2)1-(4-氯苄基)-3-(3-羥基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-

1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-251)之製備

[化114]



於1-(4-氯苄基)-3-(3-四氫吡喃-2-基-氧基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(180 mg, 0.32 mmol)之甲醇(2 ml)溶液中添加P-甲苯磺酸水合物(12 mg, 0.064 mmol)，於50℃下攪拌2小時。於反應液中添加三乙基胺，進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，獲得無色非晶形之1-(4-氯苄基)-3-(3-羥基丙基)-6-[4-(2-吡啶氧基)苯基亞胺基]-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4-二酮(R-251, 150 mg, 產率：99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-1.89 (2H, m), 2.63 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.59 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.10 (1H, dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz).

依據上述一般之製造法及實施例中記載之方法，視需要參考WO2010/092966及WO2012/020749中記載之內容，獲得以下之本發明化合物。將結構及物性示於以下。

(化合物之鑑定方法)

本發明之化合物之LC/MS資料係於以下2個條件(方法1~2)之任一條件下進行測定，表現為保持時間(單位：分鐘)及 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(方法1)

管柱：Shim-pack XR-ODS(2.2 μm , i.d.50 $\times$ 3.0 mm)(Shimadzu)

流速：1.6 mL/min

UV檢測波長：254 nm

移動相：[A]為含0.1%甲酸之水溶液，[B]為含0.1%甲酸之乙腈溶液

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

(方法2)

管柱：ACQUITY UPLC®BEH C18(1.7 μm i.d.2.1 $\times$ 50 mm)(Waters)

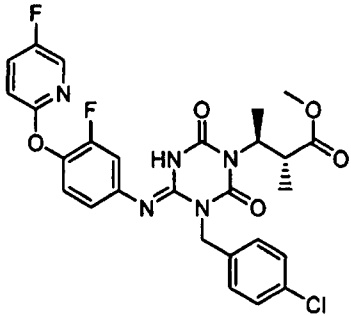
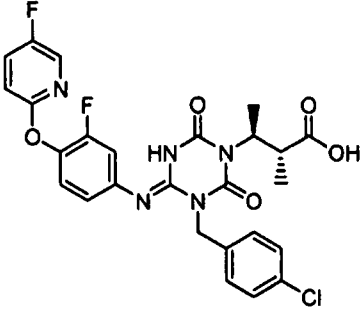
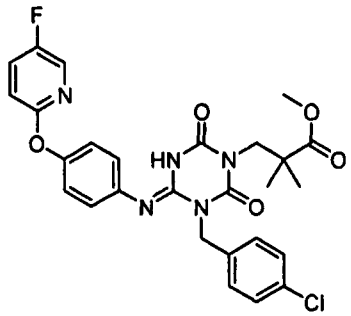
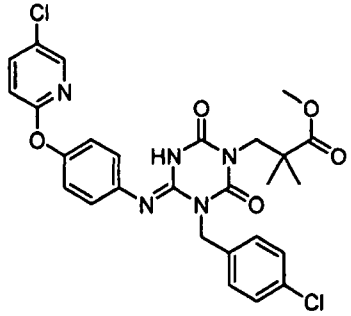
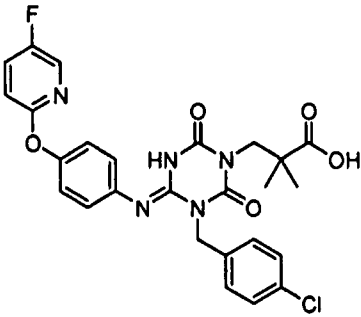
流速：0.8 mL/min

UV檢測波長：254 nm

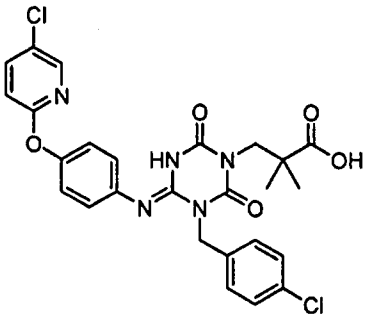
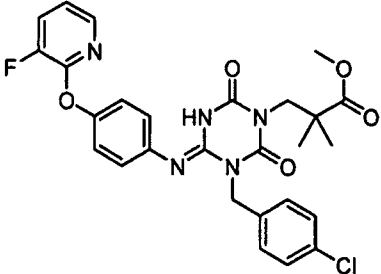
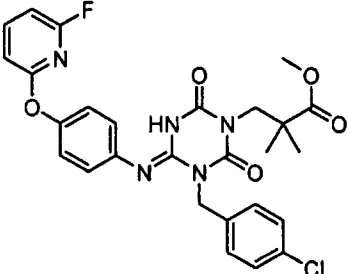
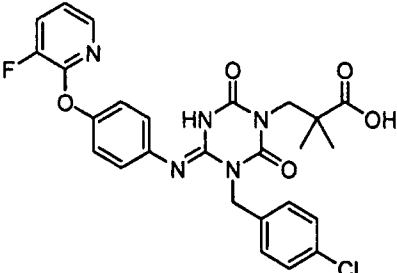
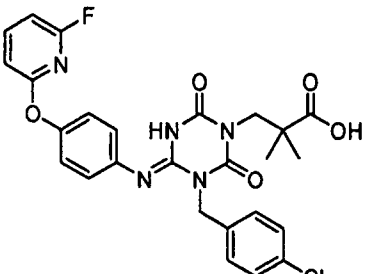
移動相：[A]為含10 mM碳酸銨之水溶液，[B]為乙腈

梯度：歷時3.5分鐘進行5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持100%溶劑[B]0.5分鐘。

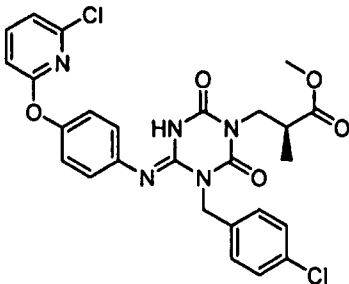
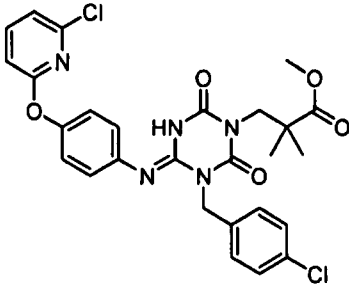
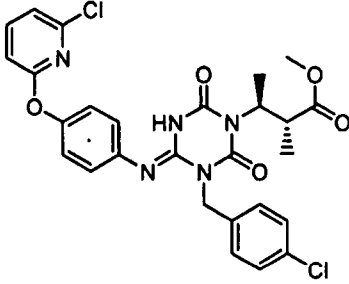
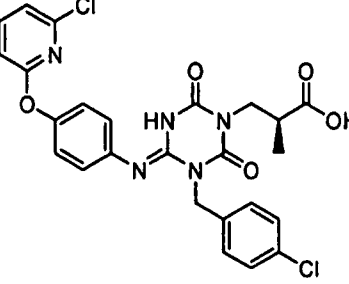
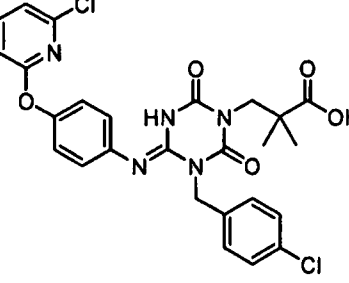
[表1]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-001		572	2.61	1
I-002		558	2.33	1
I-003		554	2.43	1
I-004		570	2.57	1
I-005		540	2.15	1

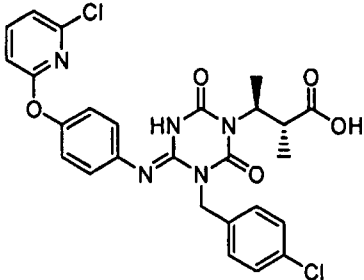
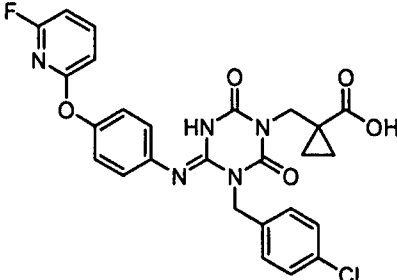
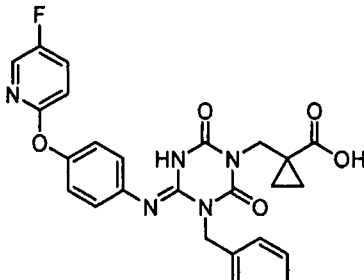
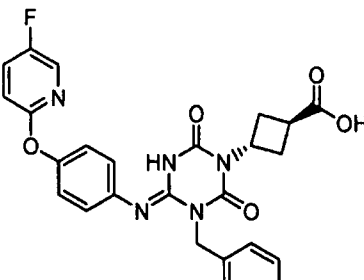
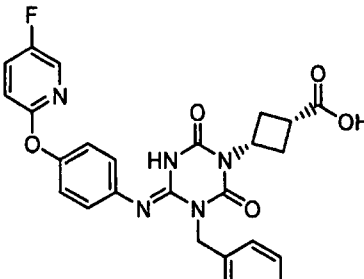
[表 2]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-006		556	2.28	1
I-007		554	2.43	1
I-008		554	2.45	1
I-009		540	2.2	1
I-010		540	2.21	1

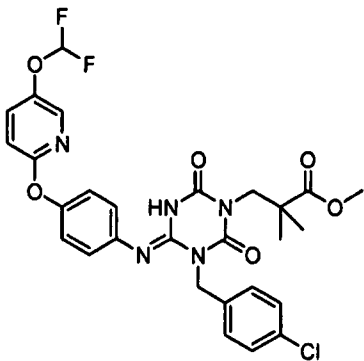
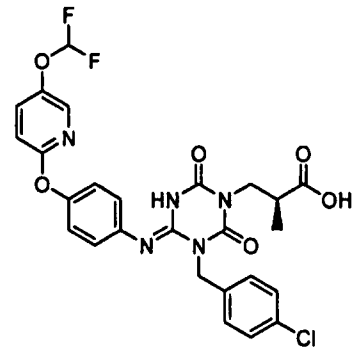
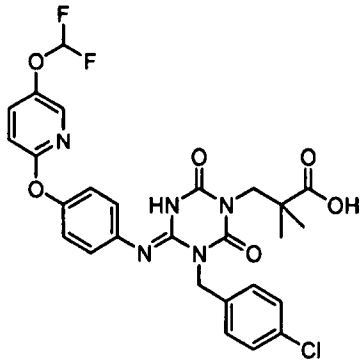
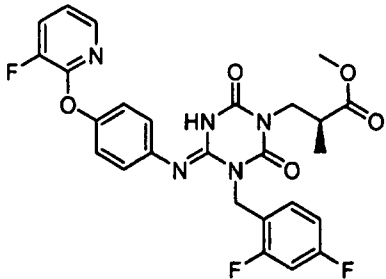
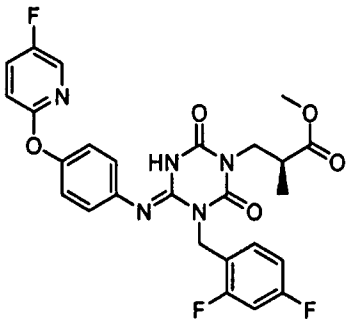
[表 3]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-011		556	2.43	1
I-012		570	2.58	1
I-013		570	2.56	1
I-014		542	2.18	1
I-015		556	2.25	1

[表4]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-016		556	2.28	1
I-017		538	2.13	1
I-018		538	2.11	1
I-019		538	2.13	1
I-020		538	2.08	1

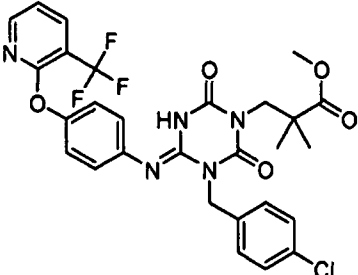
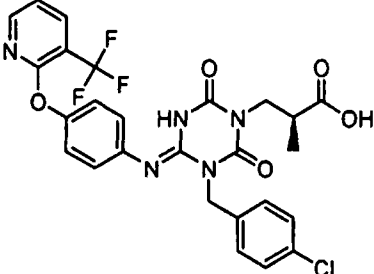
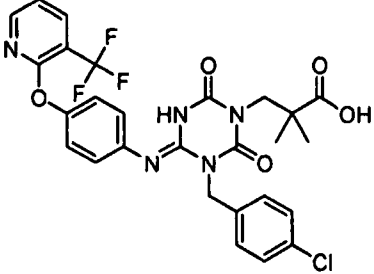
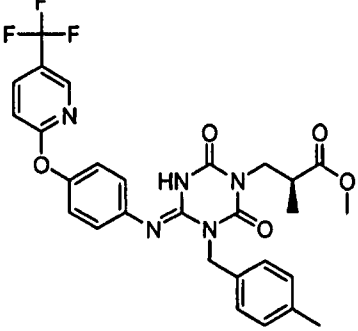
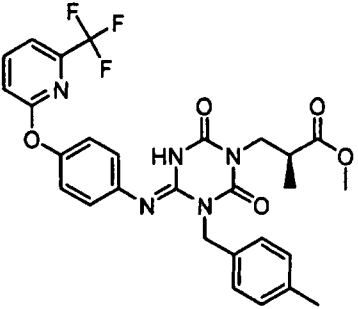
[表5]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-021		602	2.48	1
I-022		574	2.15	1
I-023		588	2.22	1
I-024		542	2.23	1
I-025		542	2.22	1

[表6]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-026		542	2.24	1
I-027		528	1.99	1
I-028		528	1.98	1
I-029		528	2	1
I-030		590	2.52	1

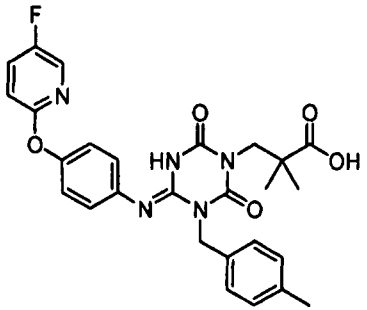
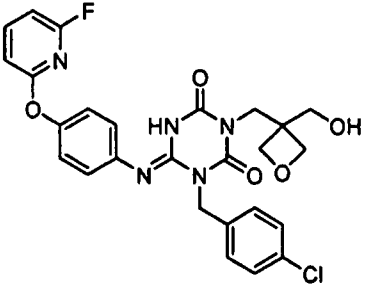
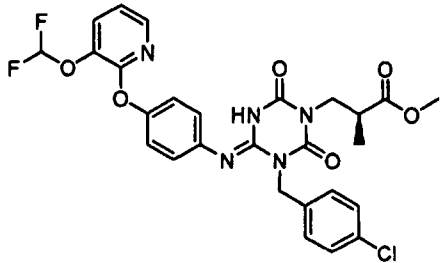
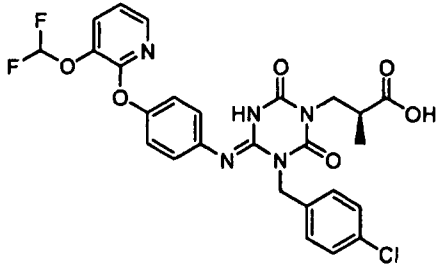
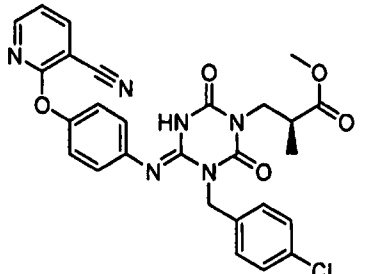
[表7]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-031		604	2.61	1
I-032		576	2.28	1
I-033		590	2.35	1
I-034		570	2.46	1
I-035		570	2.4	1

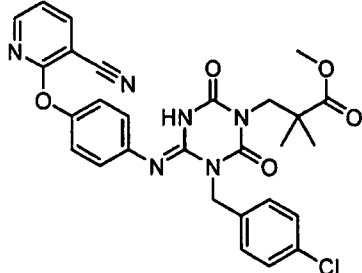
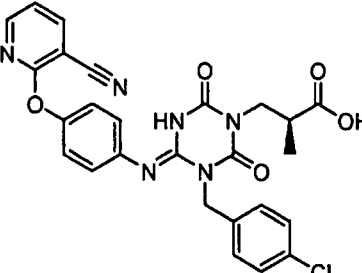
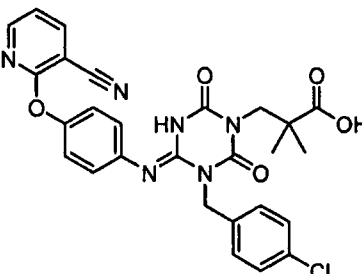
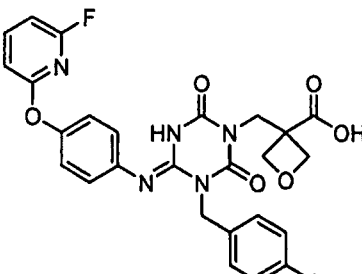
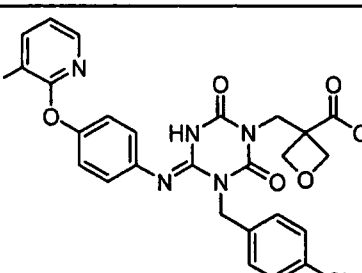
[表 8]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-036		520	2.24	1
I-037		534	2.34	1
I-038		556	2.21	1
I-039		556	2.17	1
I-040		506	1.98	1

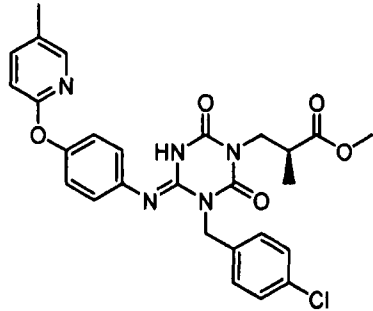
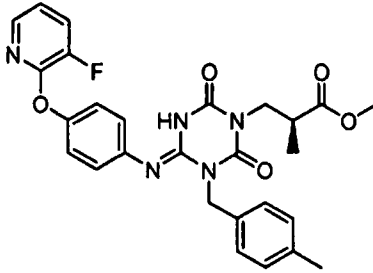
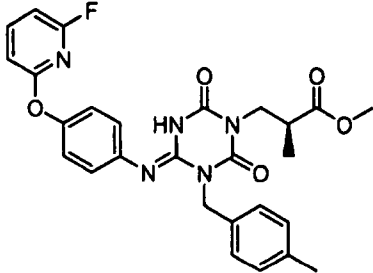
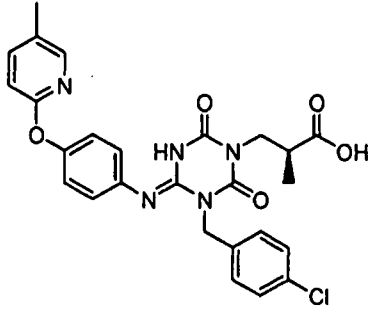
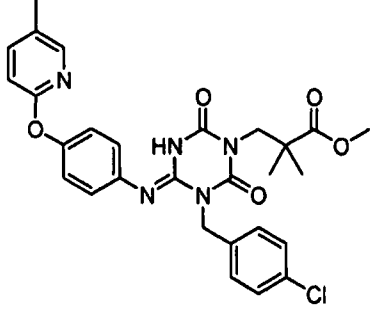
[表9]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-041		520	2.06	1
I-042		540	2	1
I-043		588	2.36	1
I-044		574	2.13	1
I-045		547	2.24	1

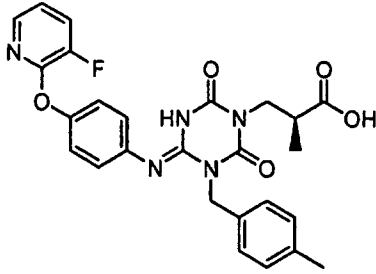
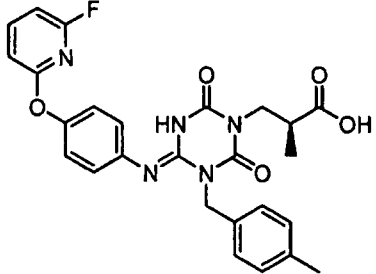
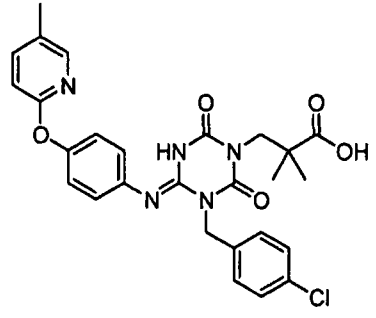
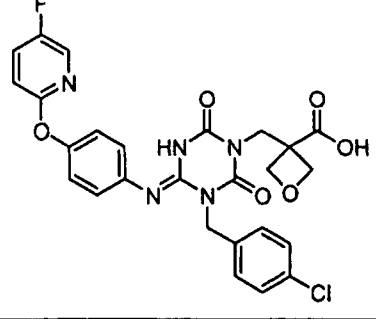
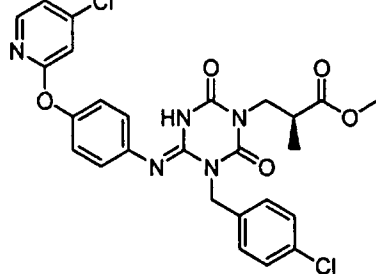
[表10]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-046		561	2.34	1
I-047		533	1.99	1
I-048		547	2.07	1
I-049		554	1.97	1
I-050		554	1.95	1

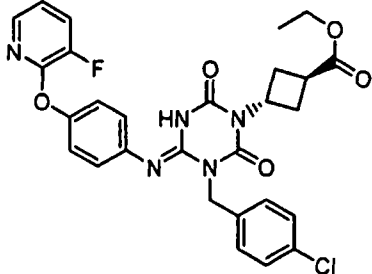
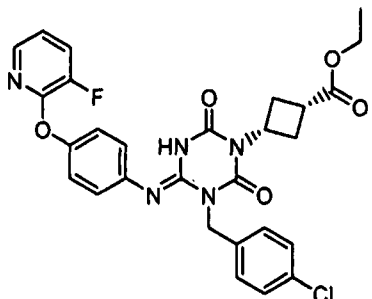
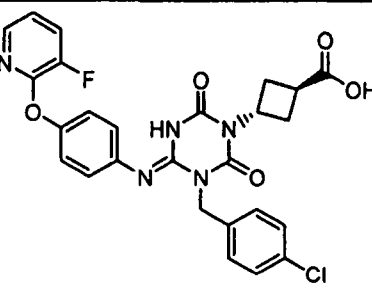
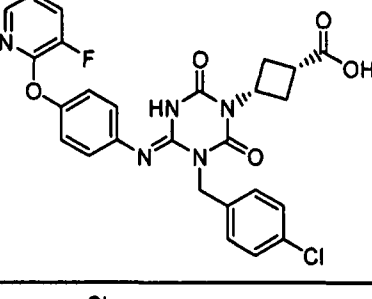
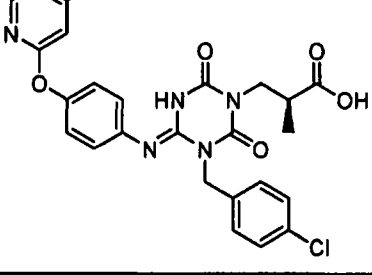
[表11]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-051		536	2.37	1
I-052		520	2.25	1
I-053		520	2.27	1
I-054		522	2.12	1
I-055		550	2.48	1

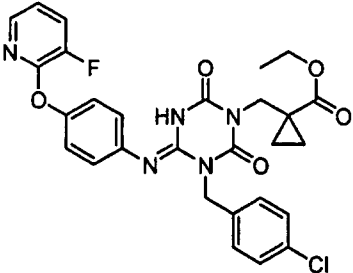
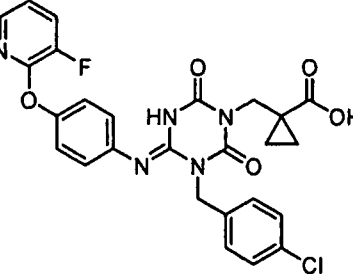
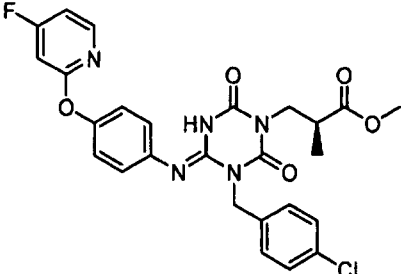
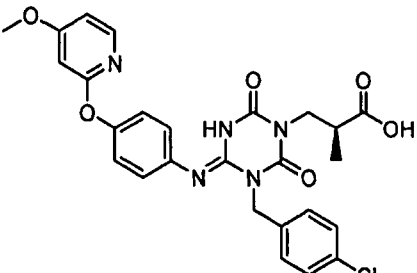
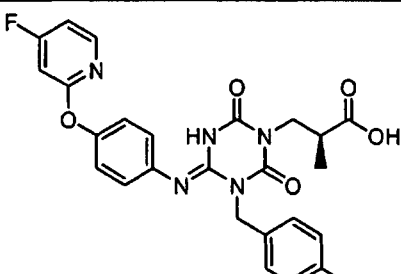
[表12]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-056		506	2	1
I-057		506	2.02	1
I-058		536	2.2	1
I-059		554	1.94	1
I-060		556	2.5	1

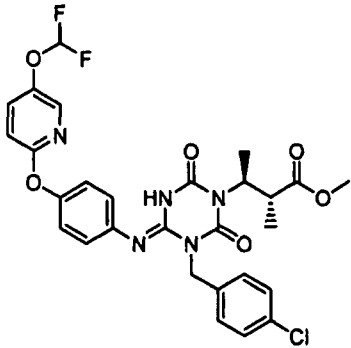
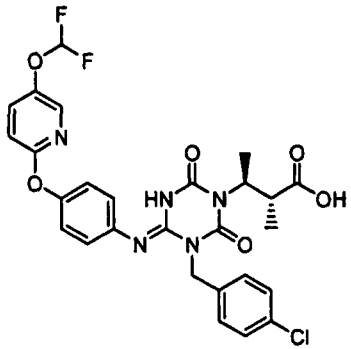
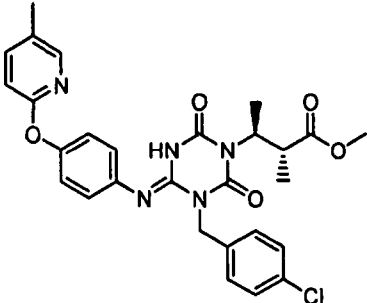
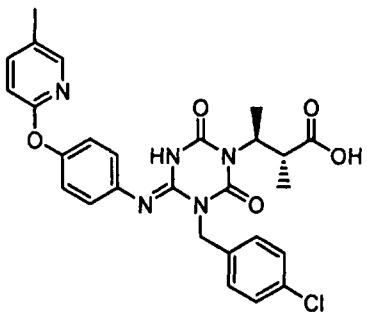
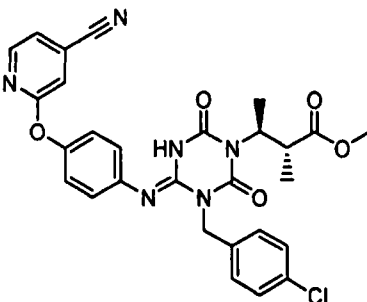
[表 13]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-061		566	2.52	1
I-062		566	2.47	1
I-063		538	2.14	1
I-064		538	2.09	1
I-065		542	2.25	1

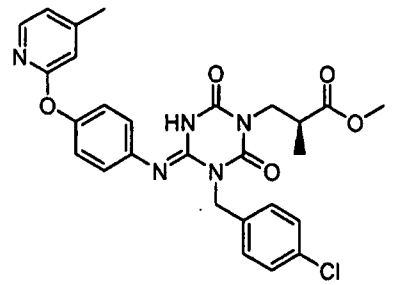
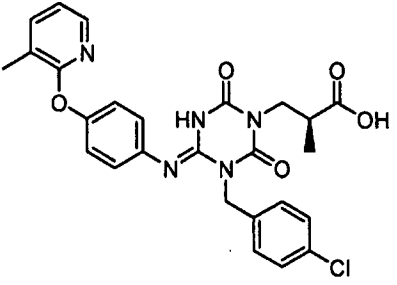
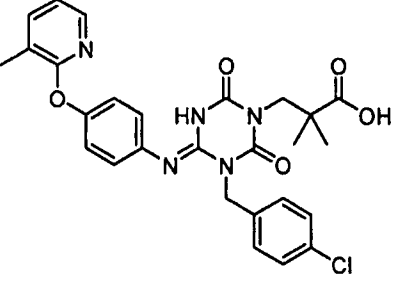
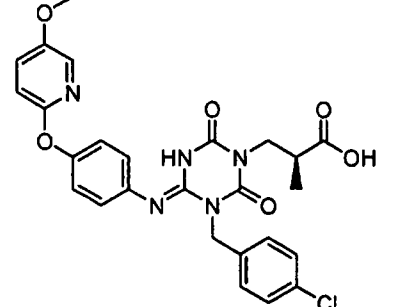
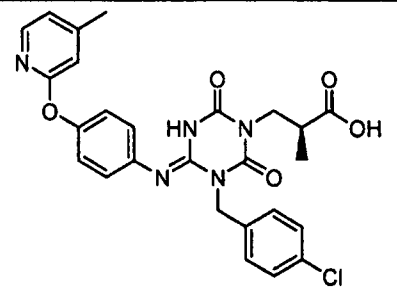
[表 14]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-066		566	2.49	1
I-067		538	2.12	1
I-068		540	2.35	1
I-069		538	2.02	1
I-070		526	2.11	1

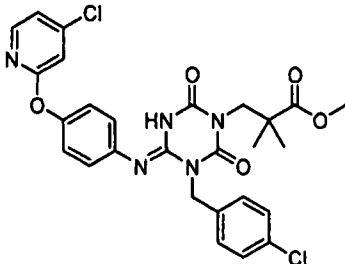
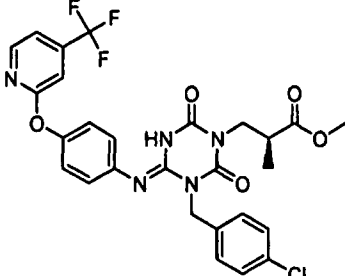
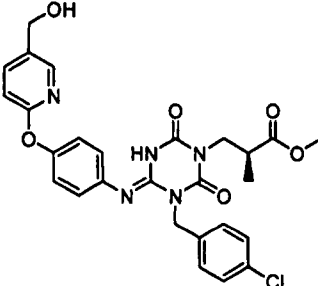
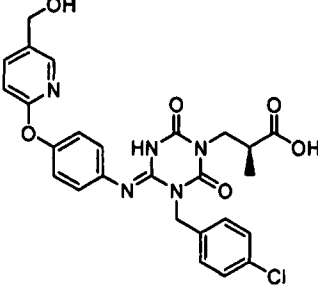
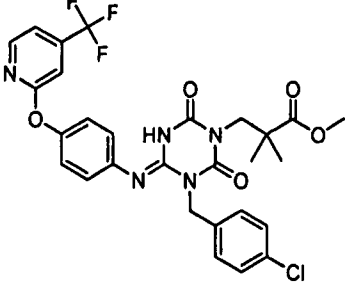
[表 15]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-071		602	2.51	1
I-072		588	2.25	1
I-073		550	2.52	1
I-074		536	2.23	1
I-075		561	2.43	1

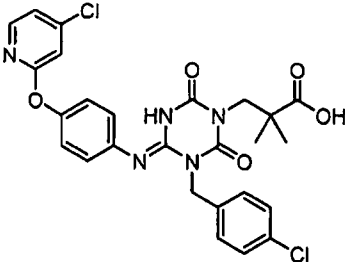
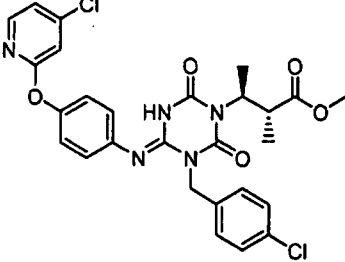
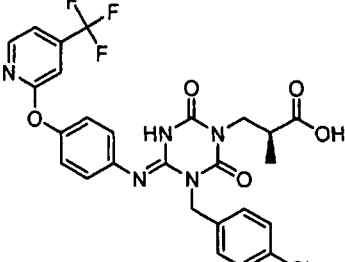
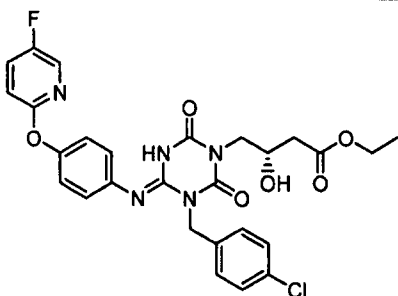
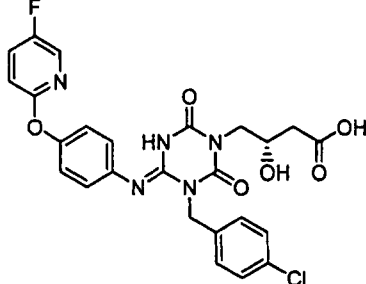
[表 16]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-076		536	2.38	1
I-077		522	2.2	1
I-078		536	2.28	1
I-079		538	2.04	1
I-080		522	2.12	1

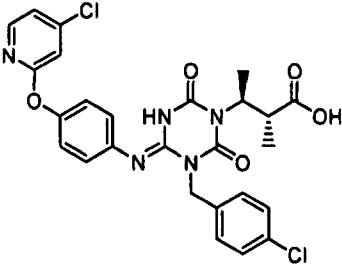
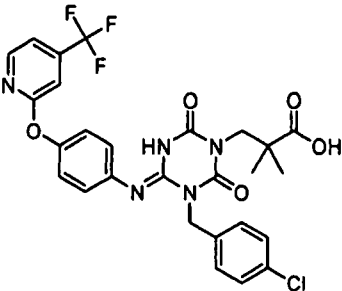
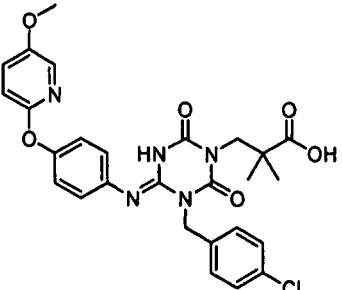
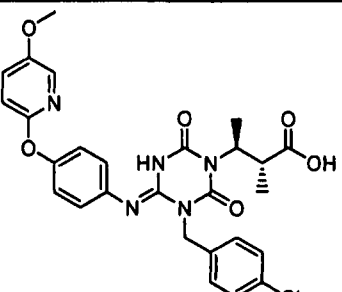
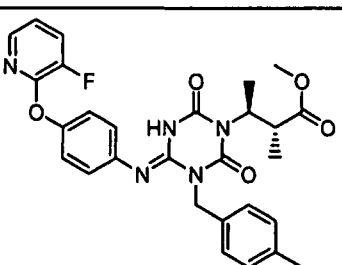
[表 17]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-081		570	2.6	1
I-082		590	2.56	1
I-083		552	2	1
I-084		538	1.77	1
I-085		604	2.66	1

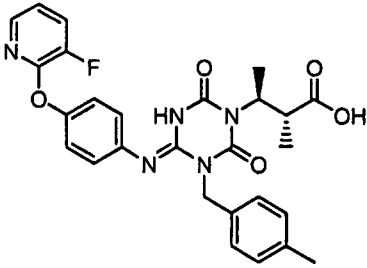
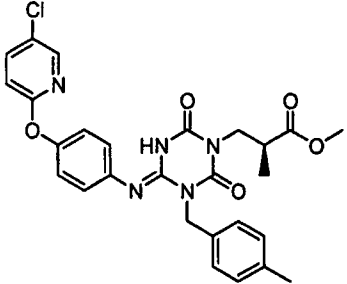
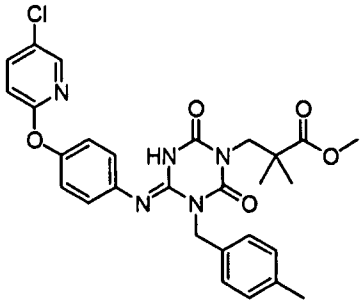
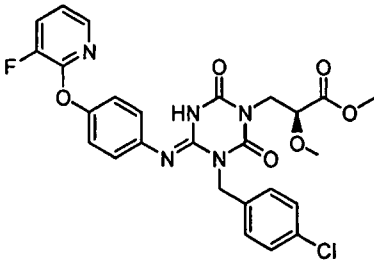
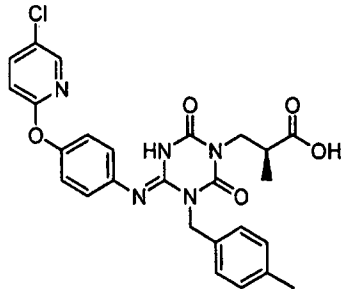
[表 18]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-086		556	2.33	1
I-087		570	2.64	1
I-088		576	2.33	1
I-089		570	2.17	1
I-090		542	1.88	1

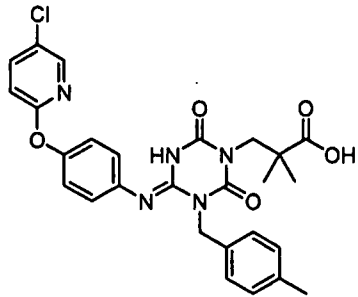
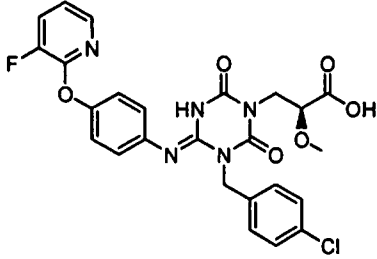
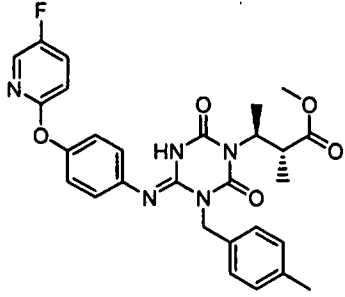
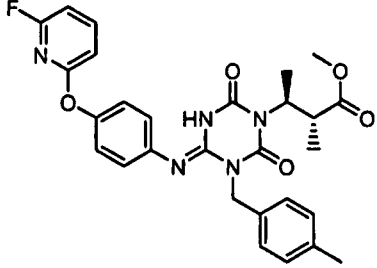
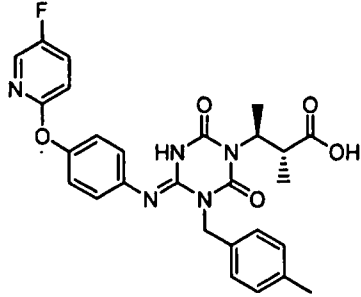
[表 19]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-091		556	2.37	1
I-092		590	2.4	1
I-093		552	2.23	1
I-094		552	2.26	1
I-095		534	2.39	1

[表 20]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-096		520	2.11	1
I-097		536	2.38	1
I-098		550	2.49	1
I-099		556	2.23	1
I-100		522	2.15	1

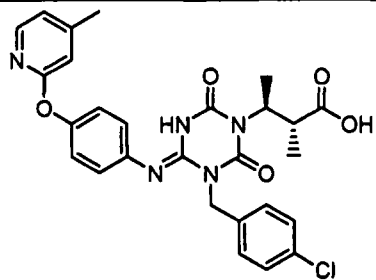
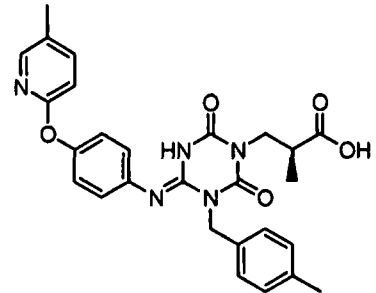
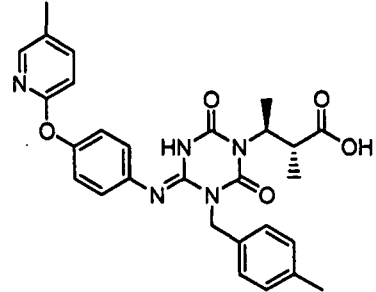
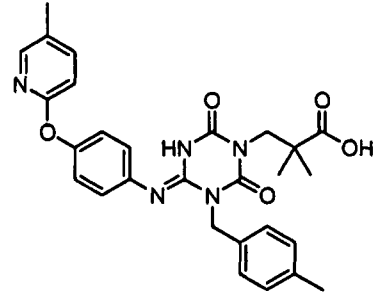
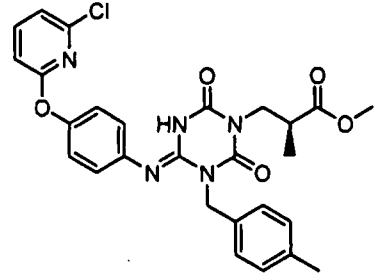
[表21]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-101		536	2.22	1
I-102		542	2.01	1
I-103		534	2.38	1
I-104		534	2.41	1
I-105		520	2.1	1

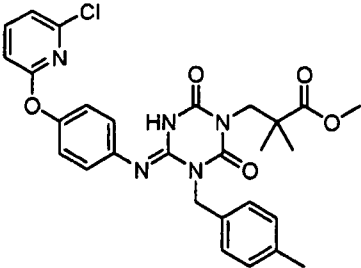
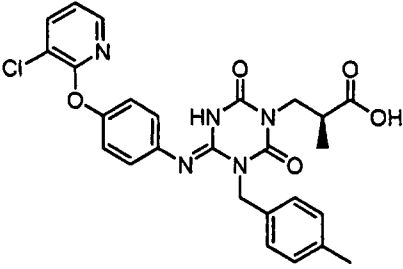
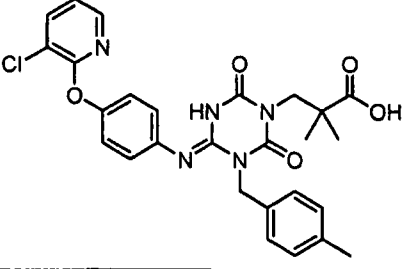
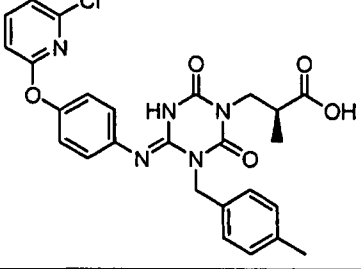
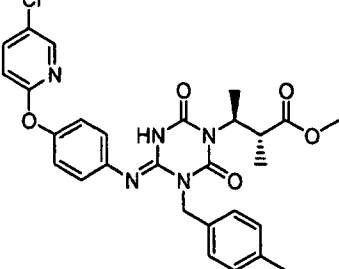
[表22]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-106		520	2.13	1
I-107		550	2.52	1
I-108		516	2.29	1
I-109		530	2.43	1
I-110		530	2.4	1

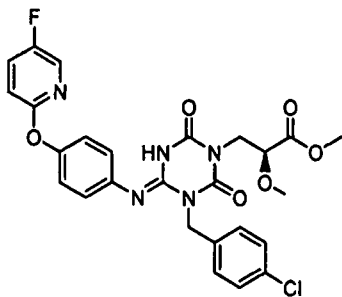
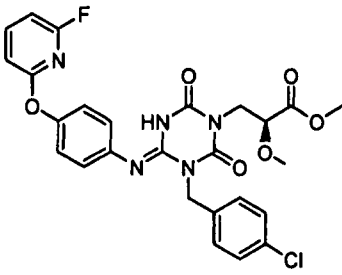
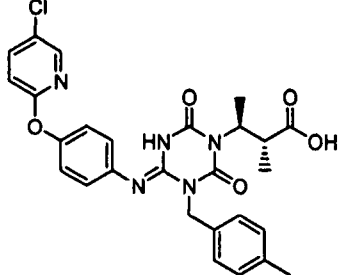
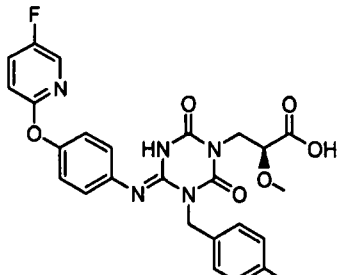
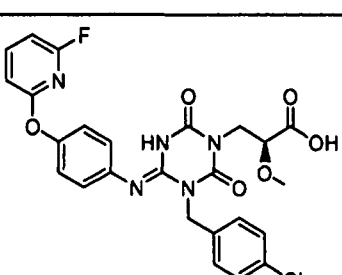
[表23]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-111		536	2.23	1
I-112		502	2.04	1
I-113		516	2.14	1
I-114		516	2.12	1
I-115		536	2.36	1

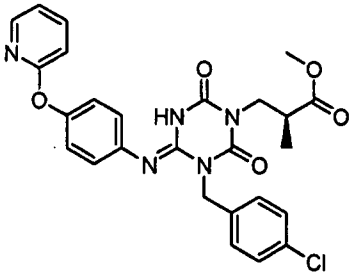
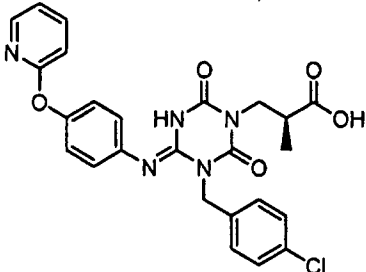
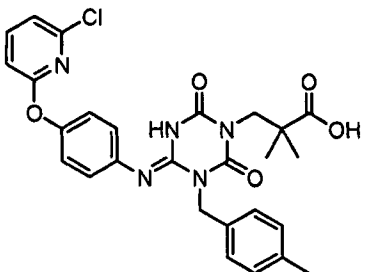
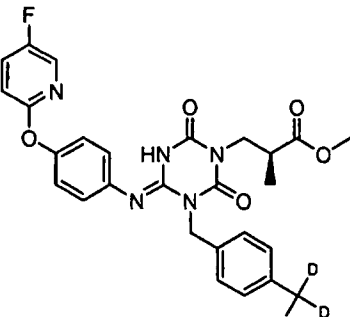
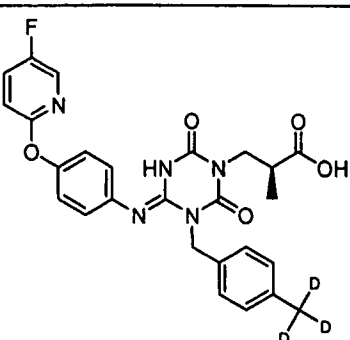
[表 24]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-116		550	2.46	1
I-117		522	2.13	1
I-118		536	2.21	1
I-119		522	2.11	1
I-120		550	2.52	1

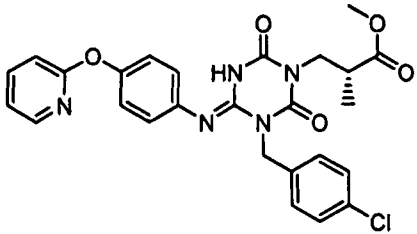
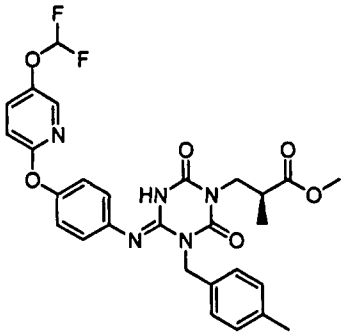
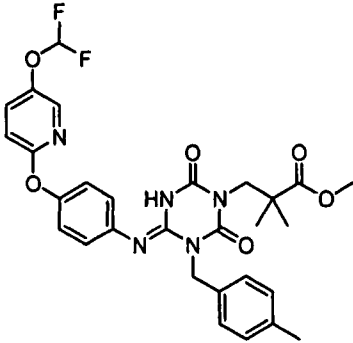
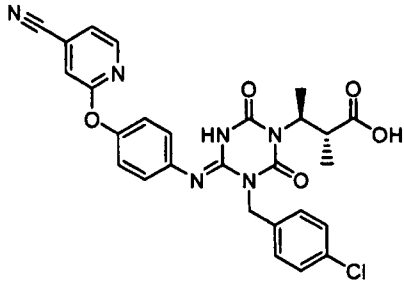
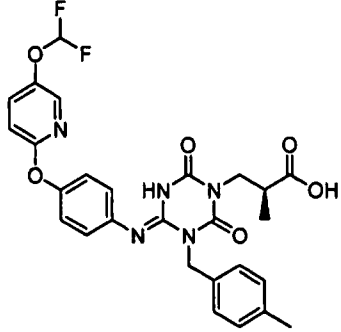
[表25]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-121		556	2.22	1
I-122		556	2.24	1
I-123		536	2.24	1
I-124		542	1.99	1
I-125		542	2.01	1

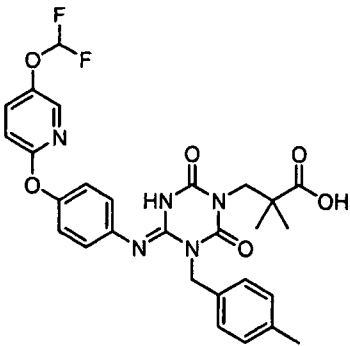
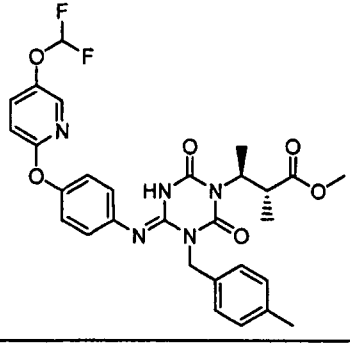
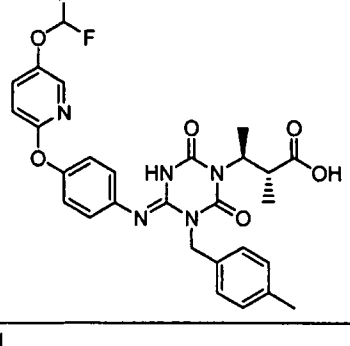
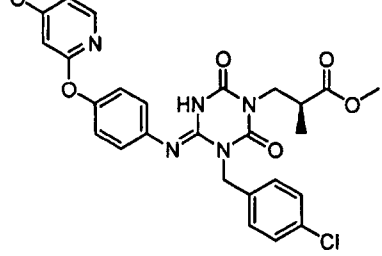
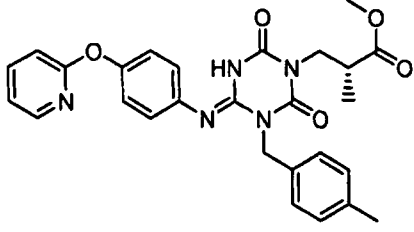
[表26]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-126		522	2.28	1
I-127		508	2.02	1
I-128		536	2.2	1
I-129		523	2.24	1
I-130		509	1.99	1

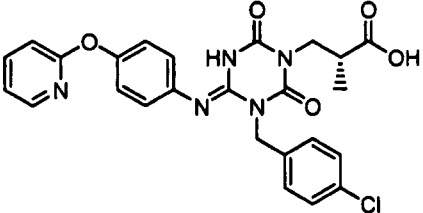
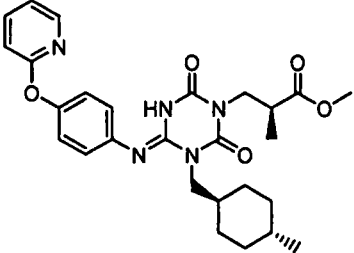
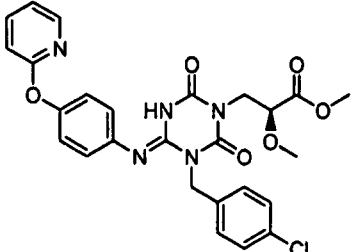
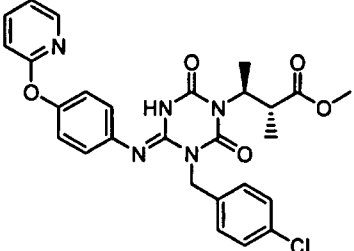
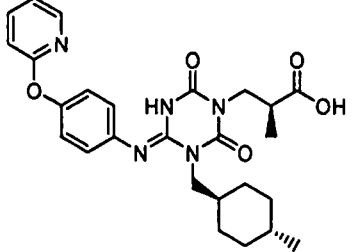
[表27]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-131		522	2.27	1
I-132		568	2.32	1
I-133		582	2.42	1
I-134		547	2.16	1
I-135		554	2.08	1

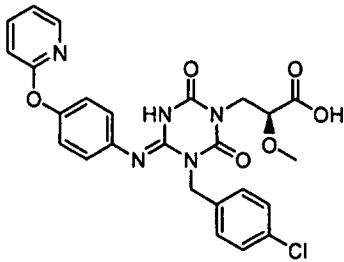
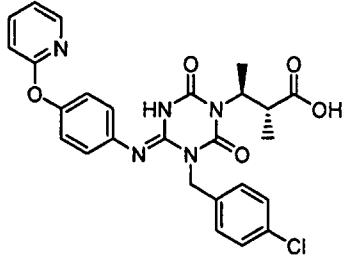
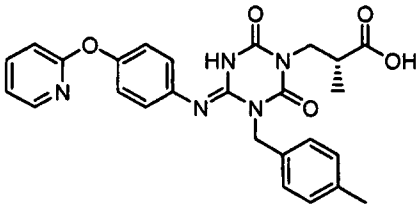
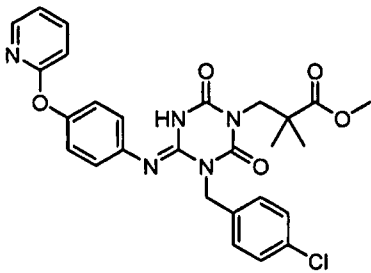
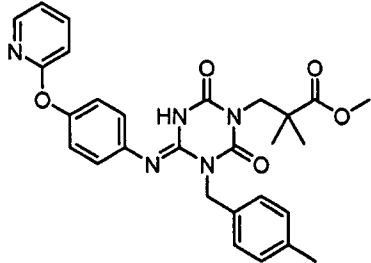
[表28]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-136		568	2.15	1
I-137		582	2.43	1
I-138		568	2.16	1
I-139		552	2.29	1
I-140		502	2.19	1

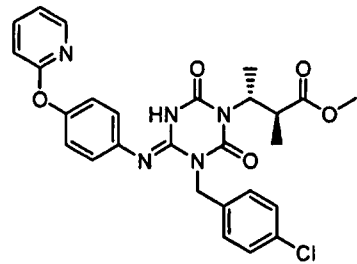
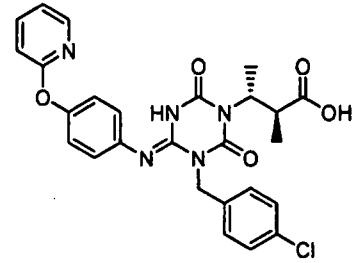
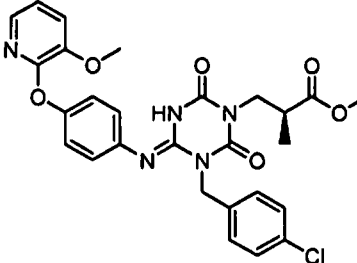
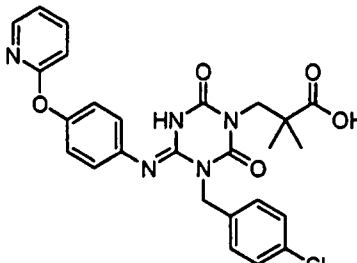
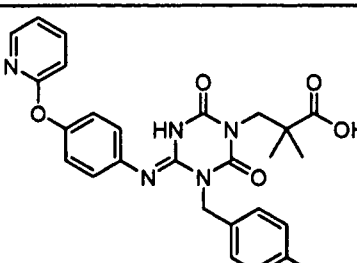
[表29]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-141		508	2.02	1
I-142		508	2.42	1
I-143		538	2.16	1
I-144		536	2.43	1
I-145		494	2.14	1

[表30]

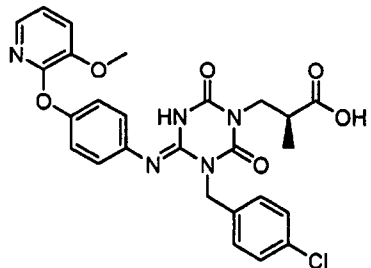
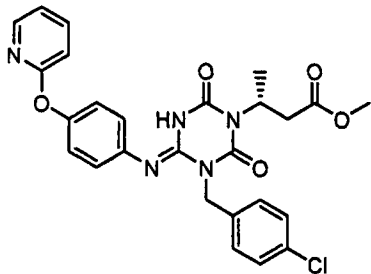
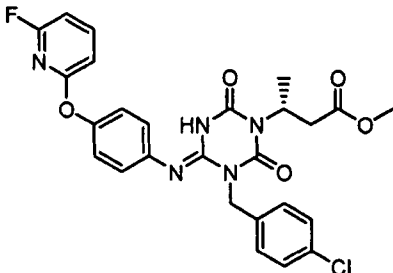
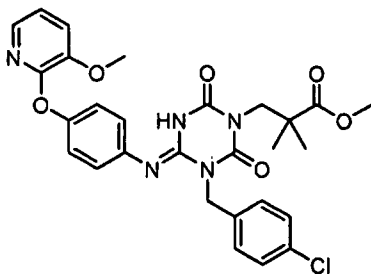
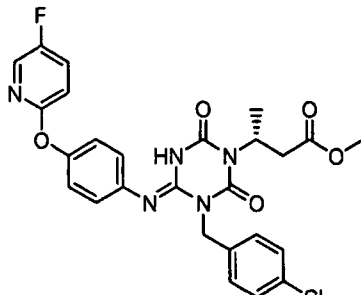
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-146		524	1.94	1
I-147		522	2.12	1
I-148		488	1.94	1
I-149		536	2.39	1
I-150		516	2.3	1

[表31]

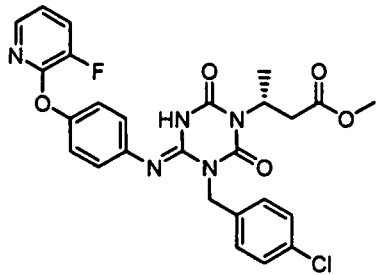
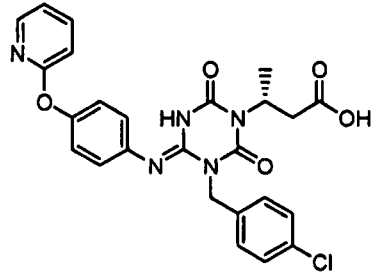
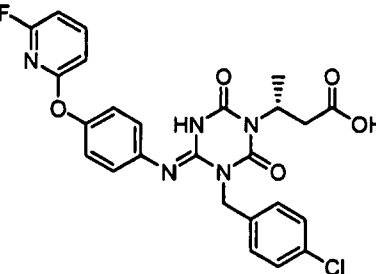
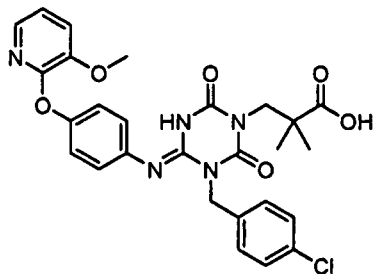
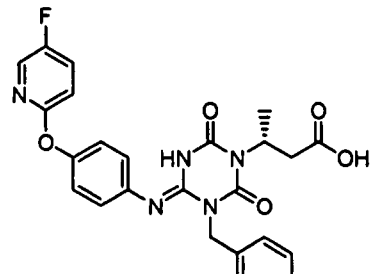
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-151		536	2.42	1
I-152		522	2.14	1
I-153		552	2.22	1
I-154		522	2.11	1
I-155		502	2.02	1

[表 32]

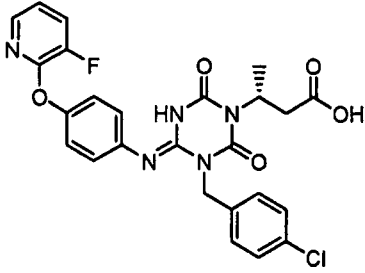
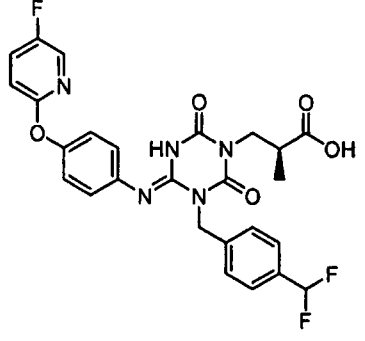
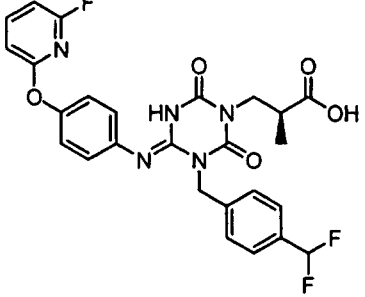
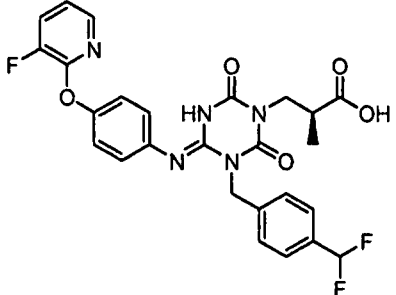
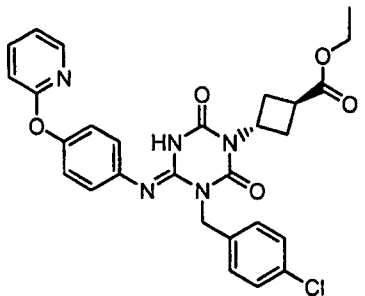


化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-156		538	1.98	1
I-157		522	2.32	1
I-158		540	2.4	1
I-159		566	2.35	1
I-160		540	2.38	1

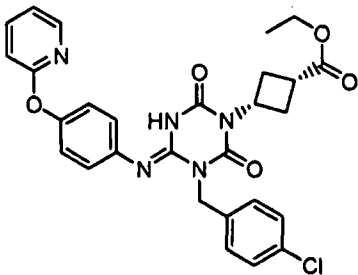
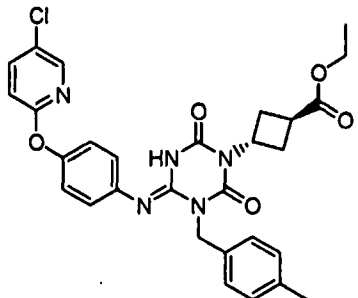
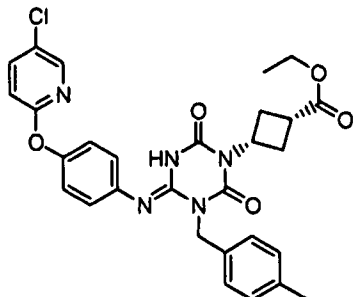
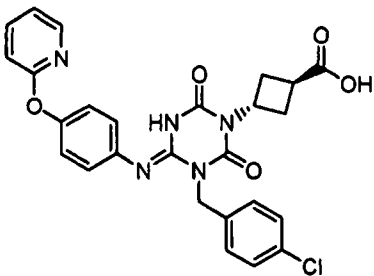
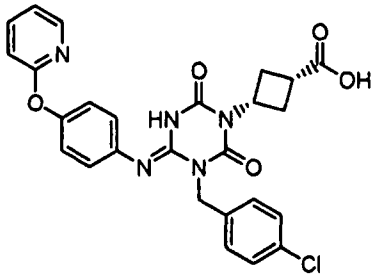
[表 33]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-161		540	2.39	1
I-162		506	2.06	1
I-163		526	2.14	1
I-164		552	2.07	1
I-165		526	2.12	1

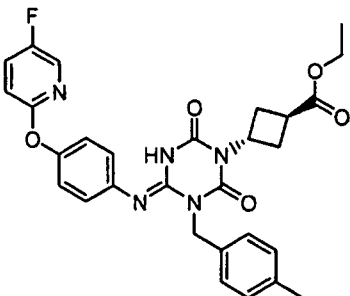
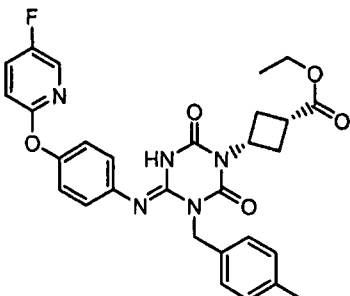
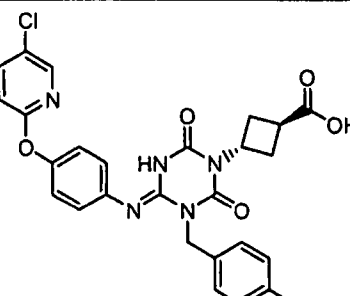
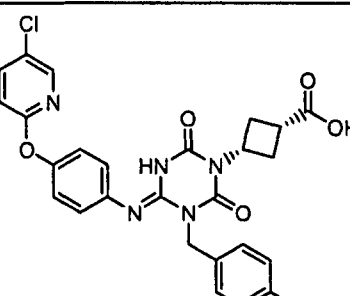
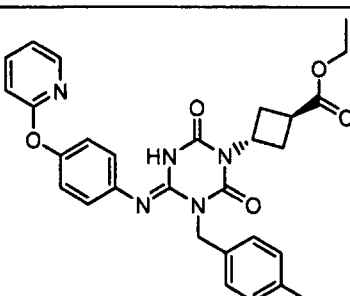
[表 34]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-166		526	2.13	1
I-167		542	1.97	1
I-168		542	1.99	1
I-169		542	1.98	1
I-170		548	2.49	1

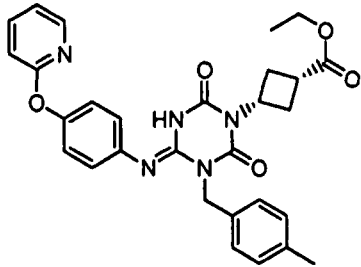
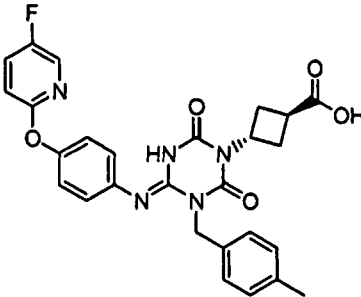
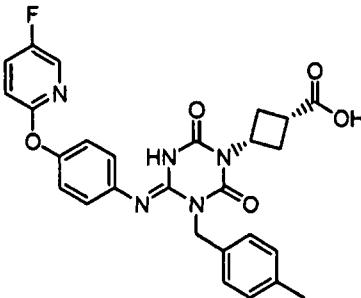
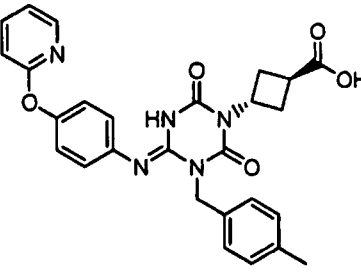
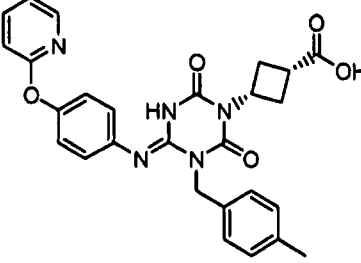
[表35]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-171		548	2.43	1
I-172		562	2.6	1
I-173		562	2.54	1
I-174		520	2.1	1
I-175		520	2.04	1

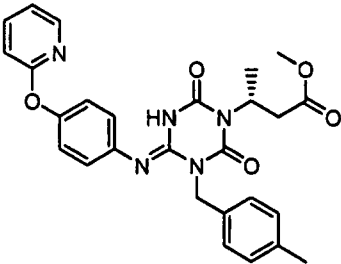
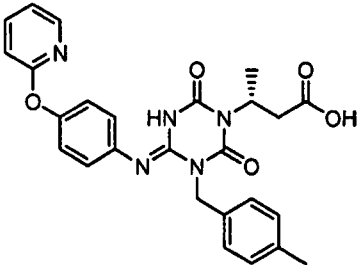
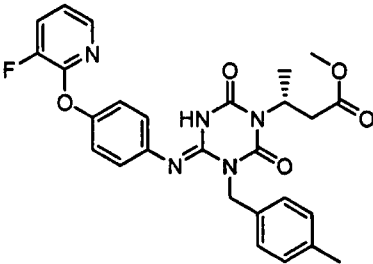
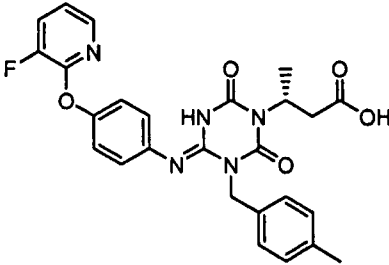
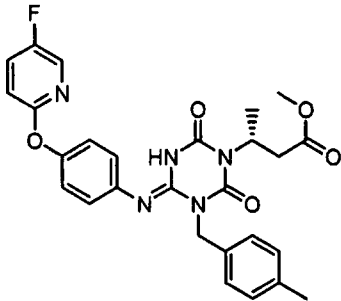
[表 36]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-176		546	2.47	1
I-177		546	2.41	1
I-178		534	2.22	1
I-179		534	2.17	1
I-180		528	2.42	1

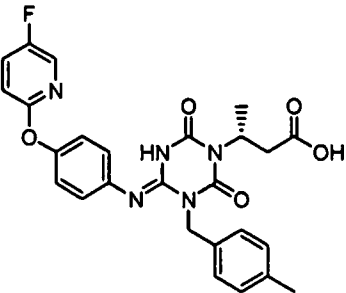
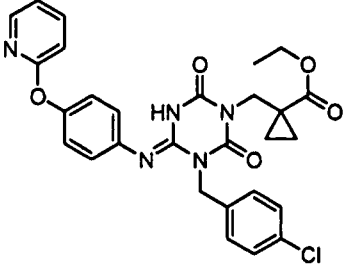
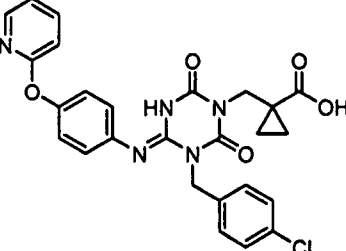
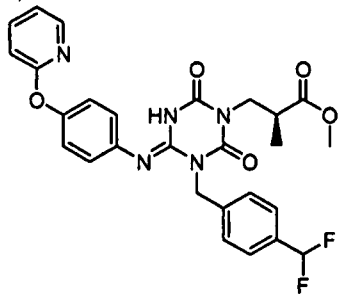
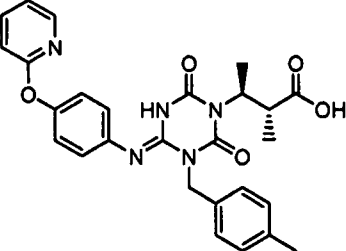
[表 37]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-181		528	2.35	1
I-182		518	2.07	1
I-183		518	2.02	1
I-184		500	2.01	1
I-185		500	1.96	1

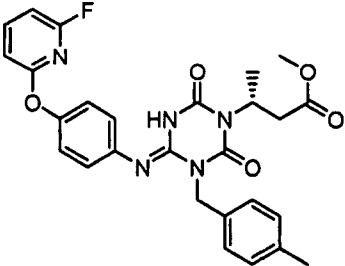
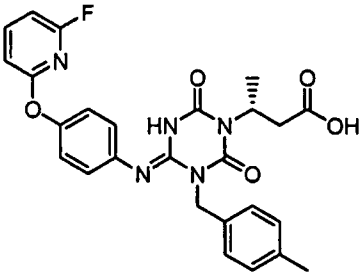
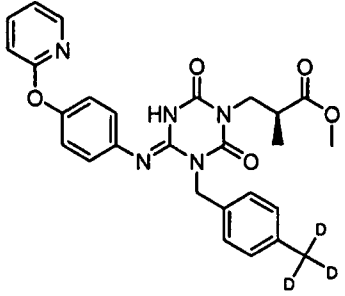
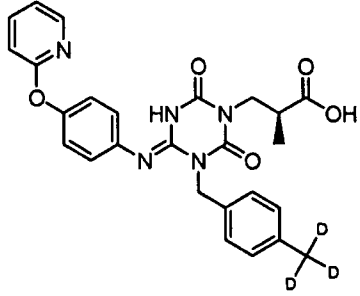
[表 38]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-186		502	2.23	1
I-187		488	1.97	1
I-188		520	2.3	1
I-189		506	2.05	1
I-190		520	2.29	1

[表39]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-191		506	2.05	1
I-192		548	2.46	1
I-193		520	2.08	1
I-194		538	2.14	1
I-195		502	2.06	1

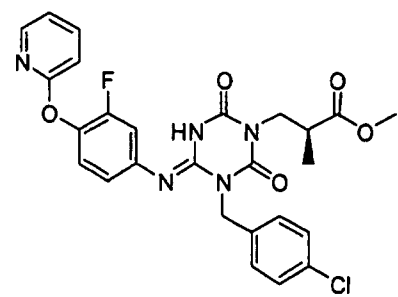
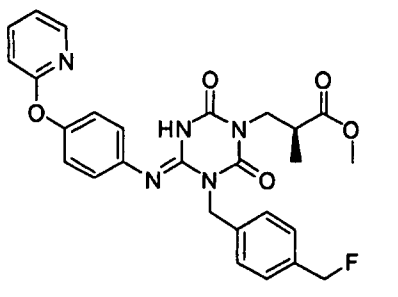
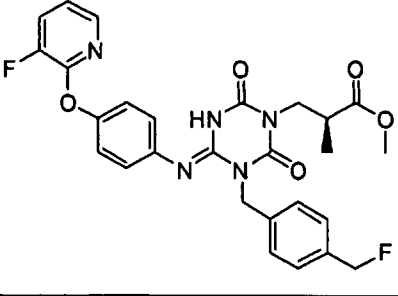
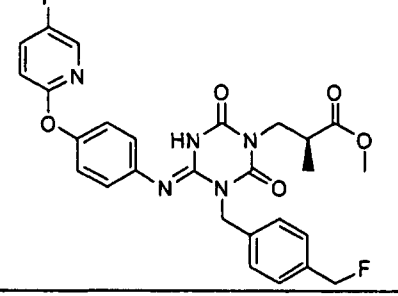
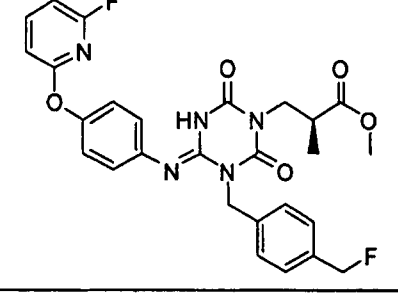
[表40]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-196		520	2.33	1
I-197		506	2.07	1
I-198		505	2.18	1
I-199		491	1.93	1

[表41]

化合物編號	結構式	[M + H] ⁺	保持時間	方法
I-200		524	1.94	1
I-201		524	1.9	1
I-202		506	2.15	1
I-203		538	2.16	1
I-204		520	2.36	1

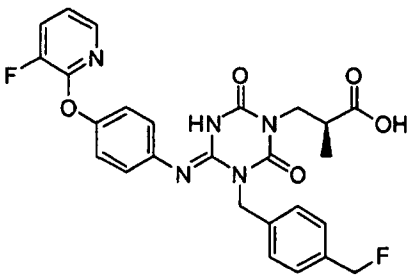
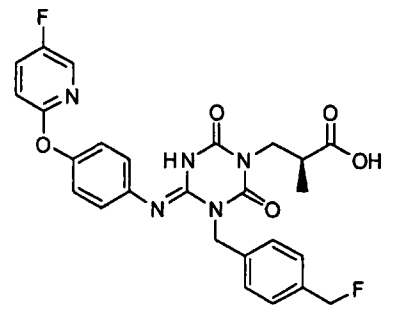
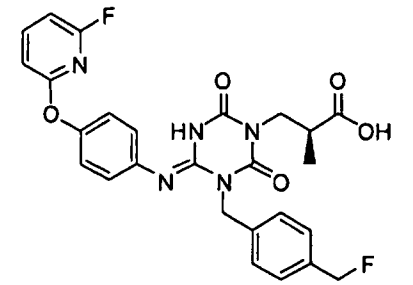
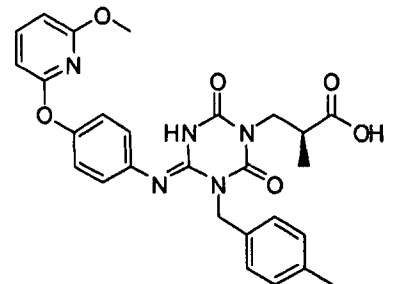
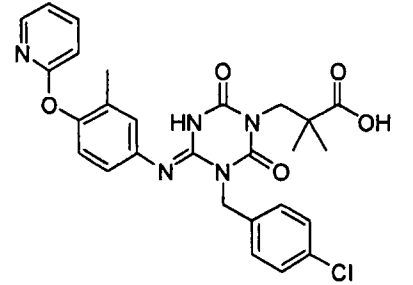
[表42]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-205		540	2.47	1
I-206		520	2.05	1
I-207		538	2.14	1
I-208		538	2.11	1
I-209		538	2.16	1

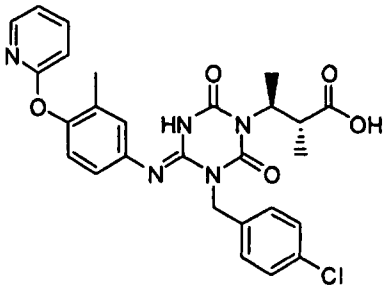
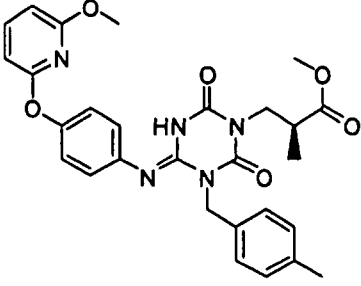
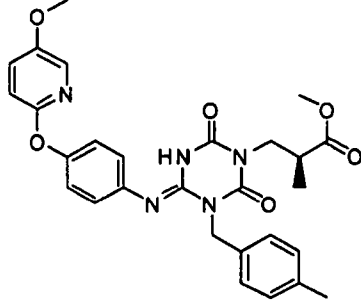
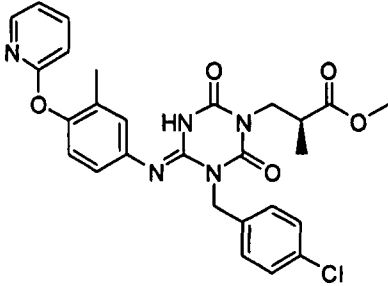
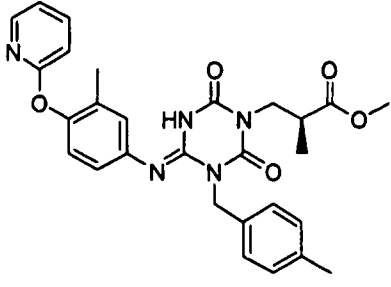
[表43]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-210		506	2.11	1
I-211		526	2.19	1
I-212		522	2.14	1
I-213		502	2.06	1
I-214		506	1.82	1

[表 44]

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
I-215		524	1.89	1
I-216		524	1.88	1
I-217		524	1.91	1
I-218		518	2.08	1
I-219		536	2.22	1

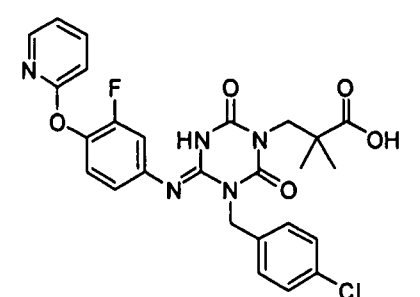
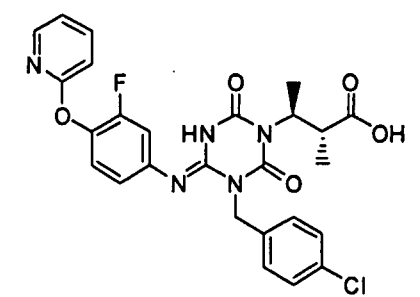
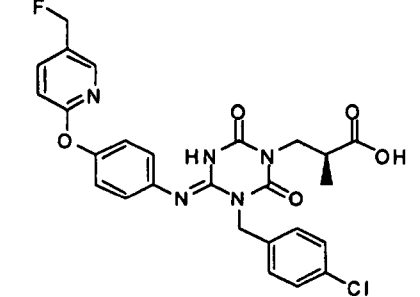
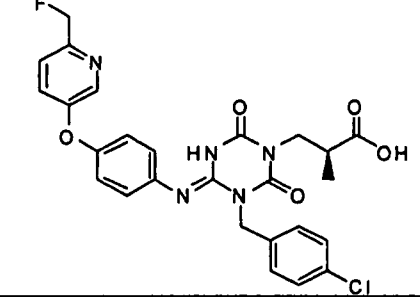
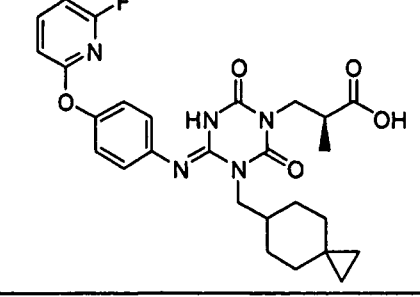
[表45]

化合物編號	結構式	$[M + H]^+$	保持時間	方法
I-220		536	2.26	1
I-221		532	2.34	1
I-222		532	2.2	1
I-223		536	2.4	1
I-224				

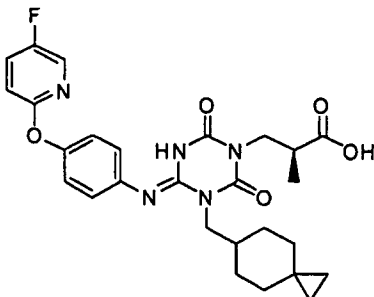
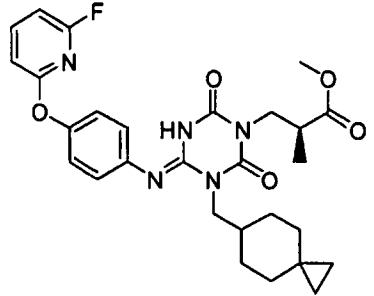
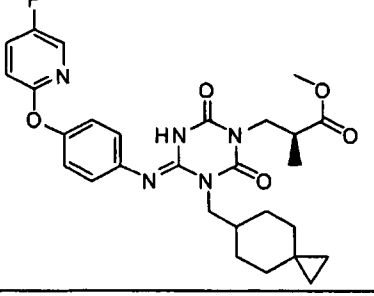
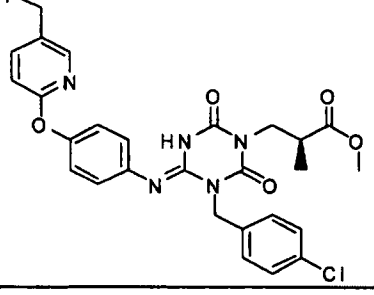
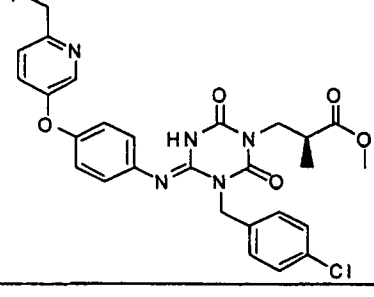
[表 46]

化合物編號	結構式	$[M + H]^+$	保持時間	方法
I-225		550	2.51	1
I-226		550	2.55	1
I-227		554	2.54	1
I-228		554	2.57	1
I-229		518	1.96	1

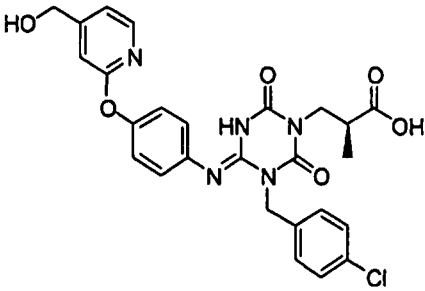
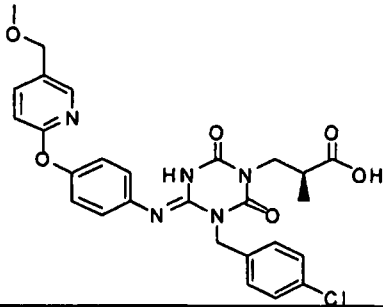
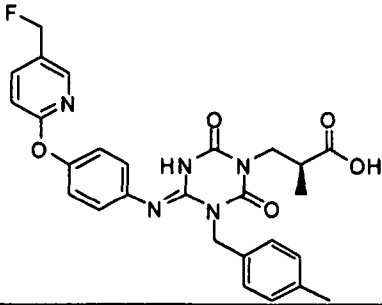
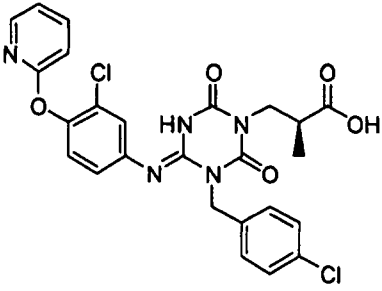
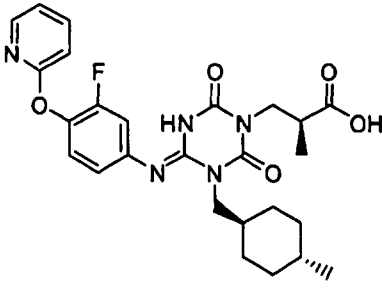
[表 47]

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
I-230		540	2.26	1
I-231		540	2.29	1
I-232		540	2.05	1
I-233		540	1.95	1
I-234		524	2.22	1

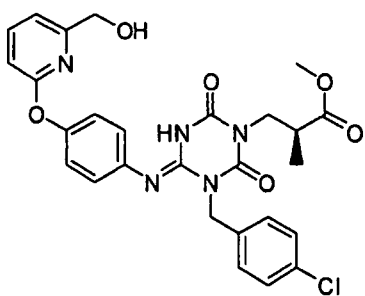
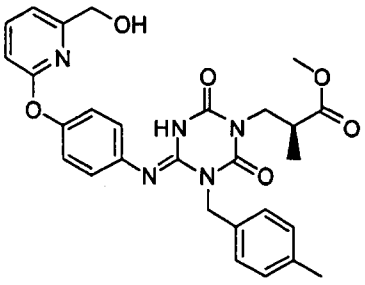
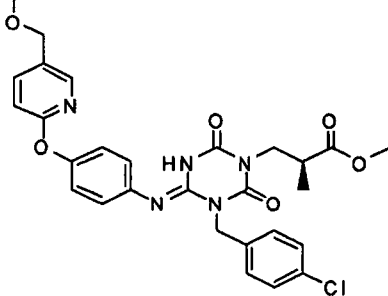
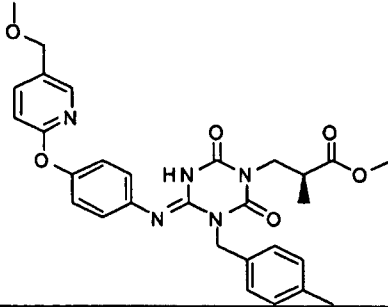
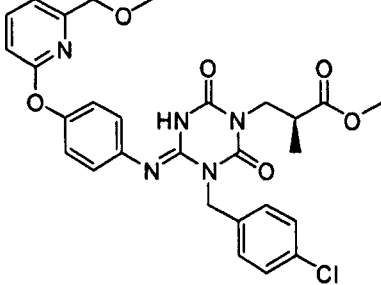
[表 48]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-235		524	2.19	1
I-236		538	2.49	1
I-237		538	2.46	1
I-238		554	2.33	1
I-239		554	2.23	1

[表 49]

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
I-240		537.952	1.5	1
I-241		552	2.04	1
I-242		520	1.98	1
I-243		542	2.29	1
I-244		512	2.33	1

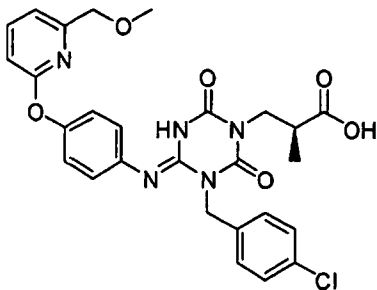
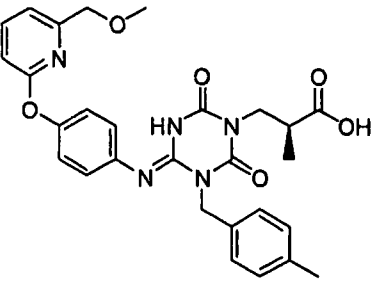
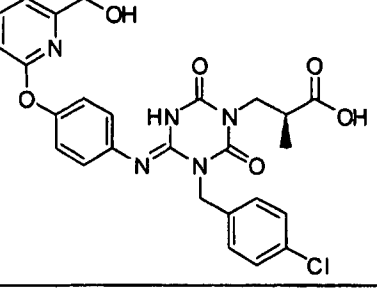
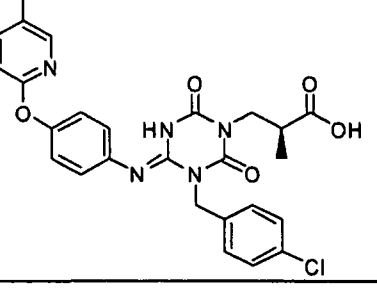
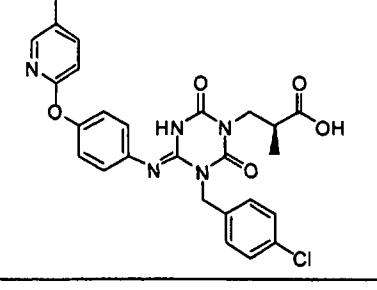
[表 50]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-245		552	2.06	1
I-246		532	1.97	1
I-247		566	2.28	1
I-248		548	2.19	1
I-249		566	2.32	1

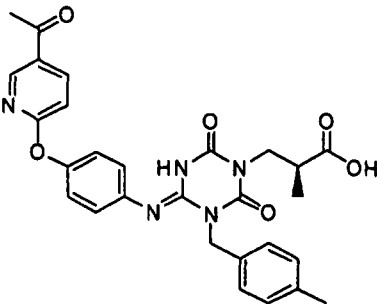
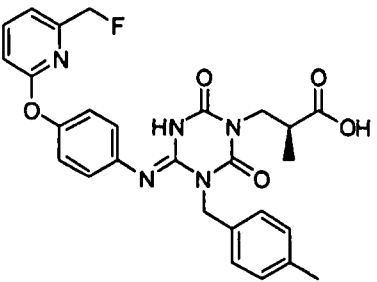
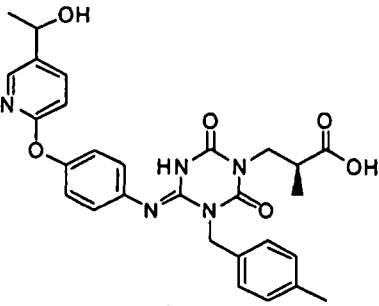
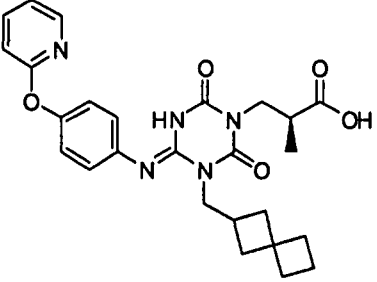
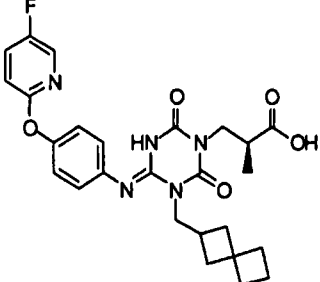
[表51]

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
I-250		546	2.23	1
I-251		550	2.5	1
I-252		556	2.54	1
I-253		526	2.6	1
I-254		532	1.95	1

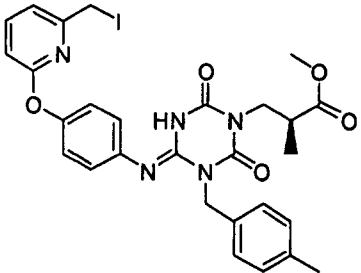
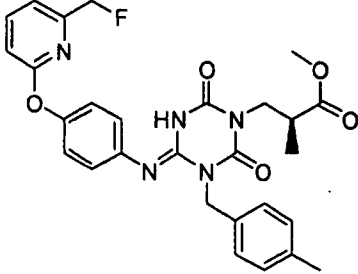
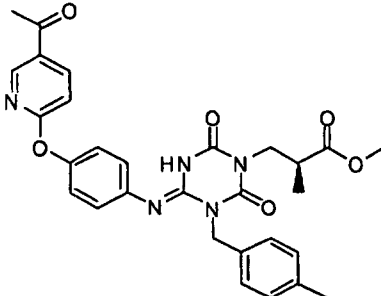
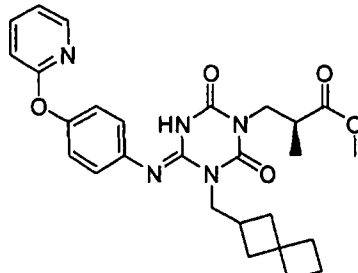
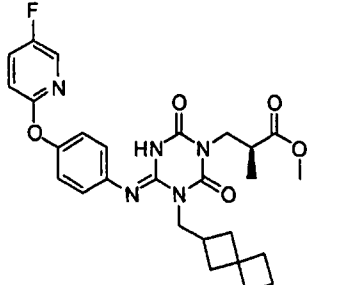
[表 52]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-255		552	2.07	1
I-256		532	1.99	1
I-257		538	1.83	1
I-258		536	2.24	1
I-259		550	2.01	1

[表 53]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-260		530	1.93	1
I-261		520	2.01	1
I-262		532	1.77	1
I-263		492	2.11	1
I-264		510	2.18	1

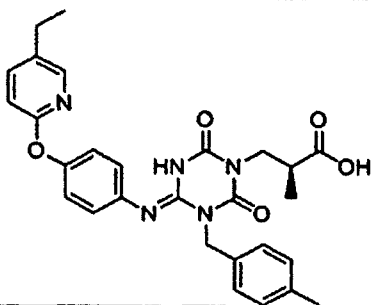
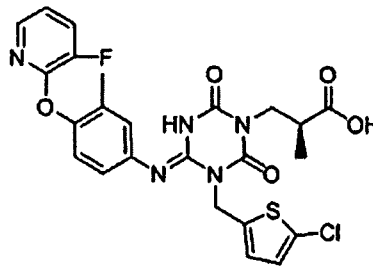
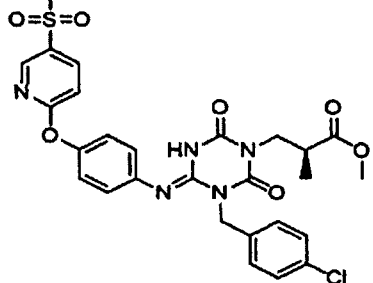
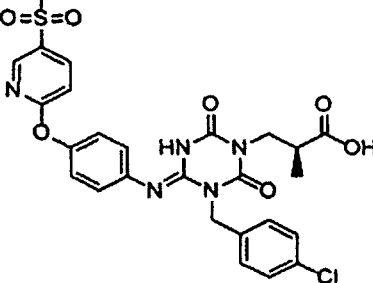
[表 54]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-265		642	2.42	1
I-266		534	2.26	1
I-267		544	2.17	1
I-268		506	2.37	1
I-269		524	2.43	1

[表 55]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
I-270		530	2.43	1
I-271		527.98	2.43	1
I-272		545.97	2.47	1
I-273		513.953	2.14	1
I-274		532	2.19	1

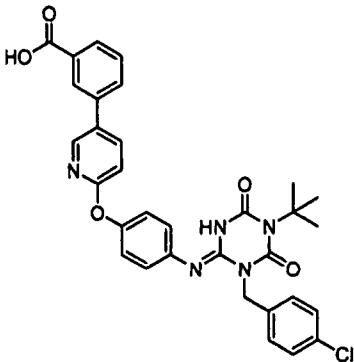
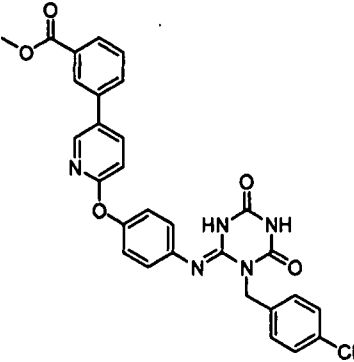
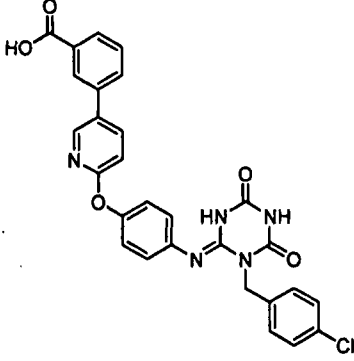
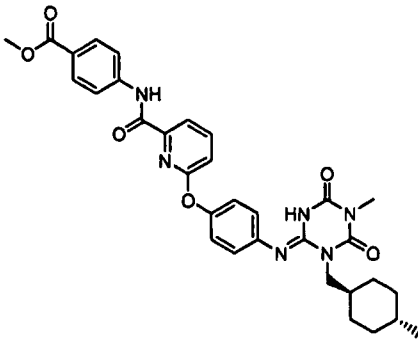
[表 56]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
I-275		516	2.18	1
I-276		546	2.32	1
I-277		601	2.15	1
I-278		587	1.89	1

依據上述一般之製造法及參考例中記載之方法，視需要參考 WO2010/092966及 WO2012/020749中記載之內容，獲得以下之參考例化合物。

參考例

[表57]

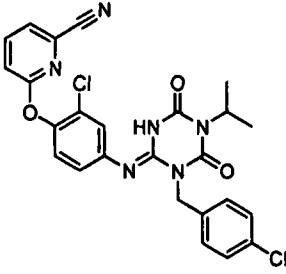
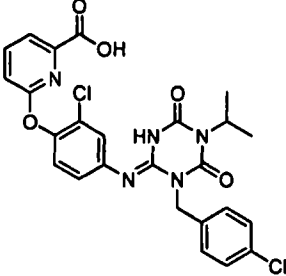
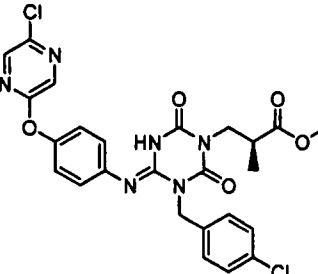
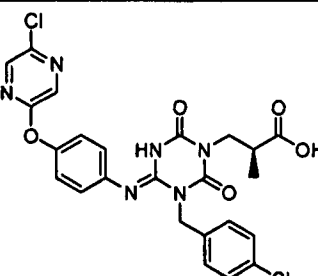
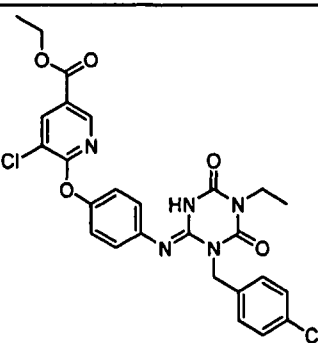
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-001		598	2.55	1
R-002		556	2.38	1
R-003		542	2.07	1
R-004		599	2.59	1

[表58]



化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-005		459	2.28	1
R-006		585	2.24	1
R-007		440	2.3	1
R-008		412	2.21	1
R-009		552	2.11	1
R-010		553	2.05	1

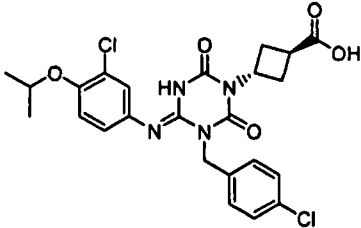
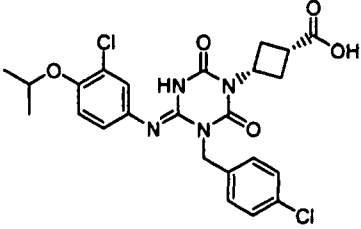
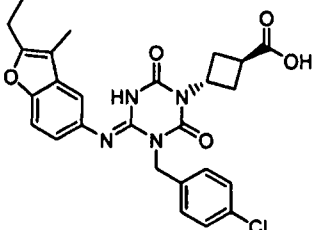
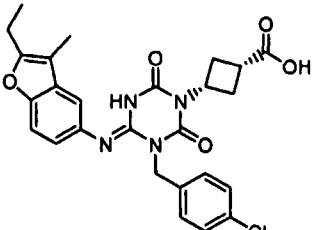
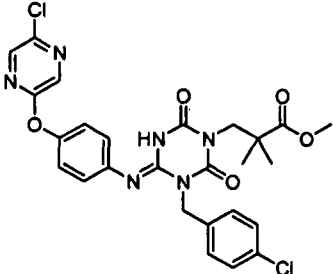
[表 59]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-011		523	2.61	1
R-012		542	2.47	1
R-013		557	2.37	1
R-014		543	2.12	1
R-015		556	2.7	1

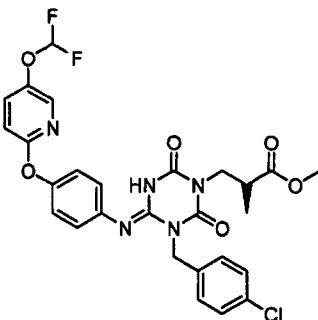
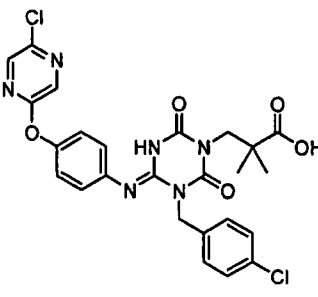
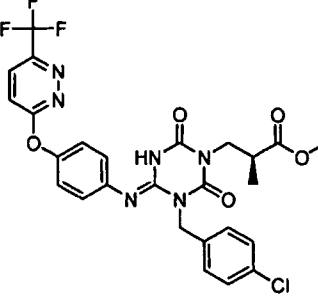
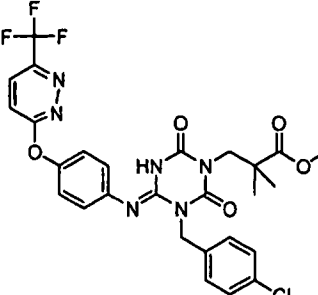
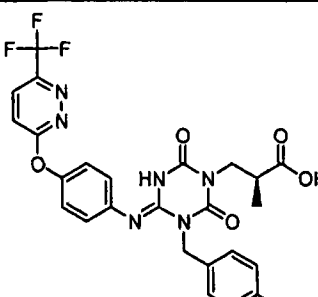
[表 60]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-016		528	2.27	1
R-017		523	2.12	1
R-018		527	2.23	1
R-019		509	1.86	1
R-020		523	1.94	1

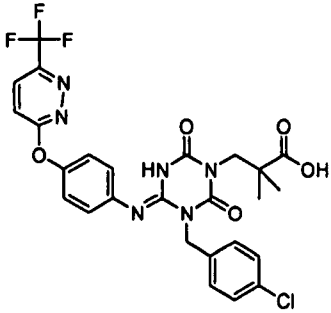
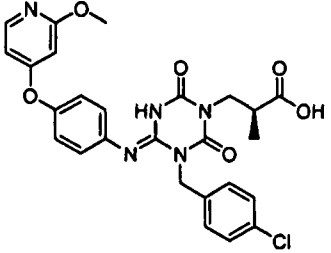
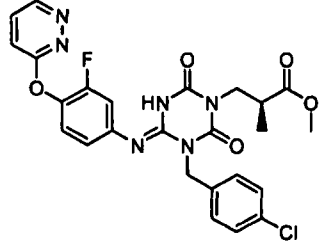
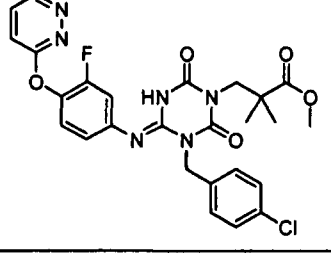
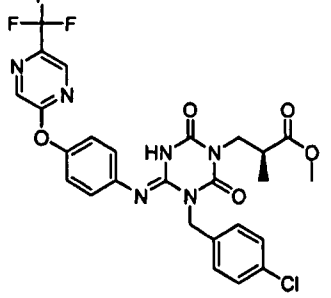
[表 61]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-021		519	2.31	1
R-022		519	2.26	1
R-023		509	2.32	1
R-024		509	2.27	1
R-025		571	2.48	1

[表 62]

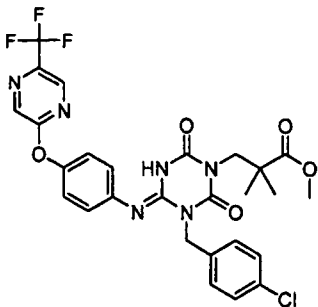
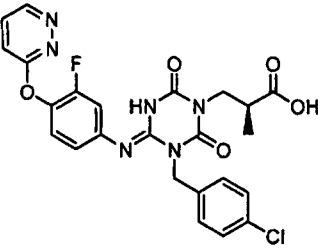
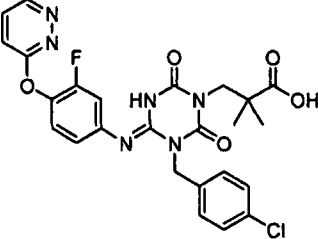
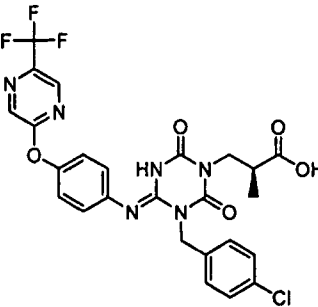
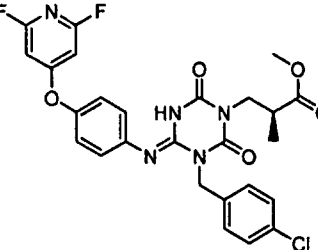
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-026		588	2.39	1
R-027		557	2.19	1
R-028		591	2.32	1
R-029		605	2.42	1
R-030		577	2.08	1

[表 63]

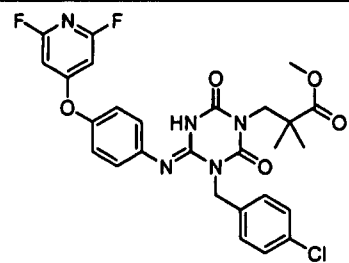
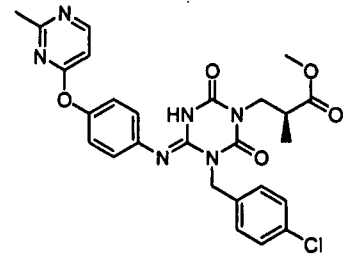
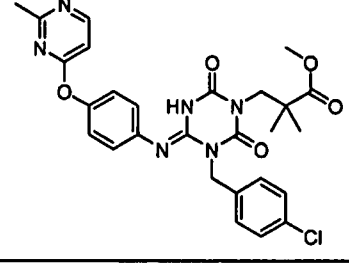
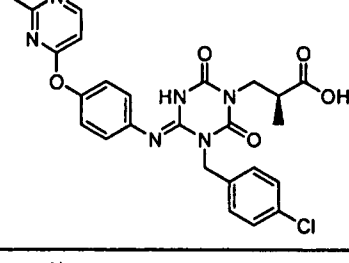
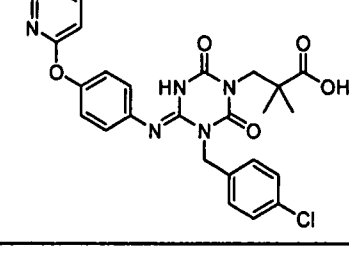
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-031		591	2.15	1
R-032		538	2	1
R-033		541	2.17	1
R-034		555	2.27	1
R-035		591	2.46	1

[表 64]

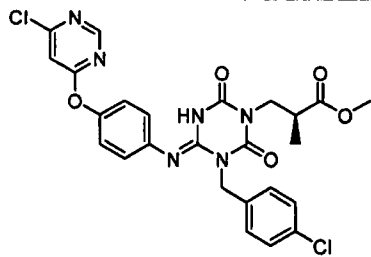
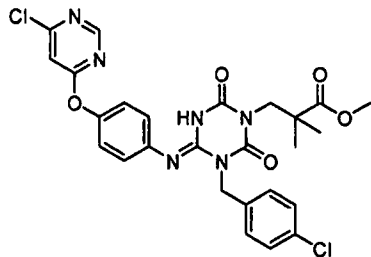
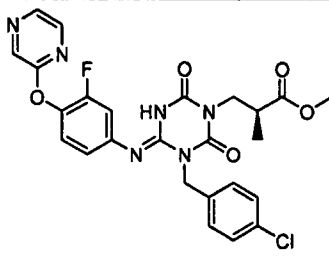
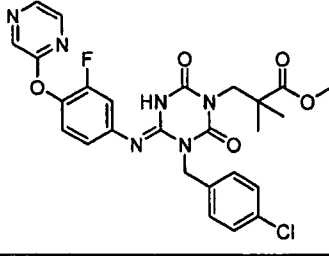
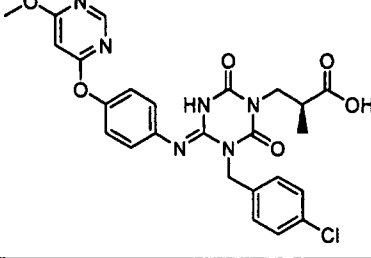


化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-036		605	2.56	1
R-037		527	1.93	1
R-038		543	2.01	1
R-039		577	2.22	1
R-040		558	2.47	1

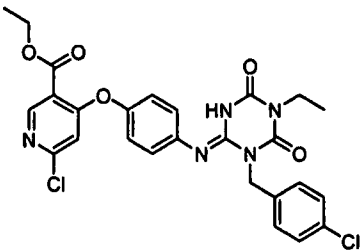
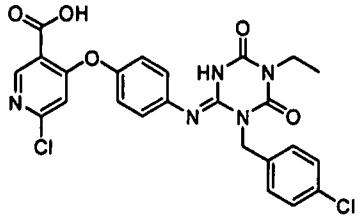
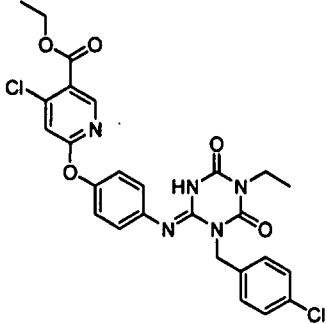
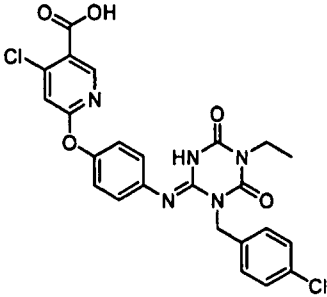
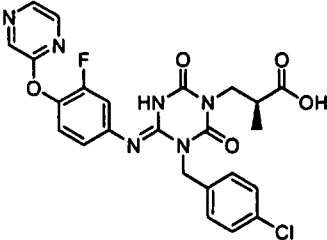
[表 65]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-041		572	2.57	1
R-042		537	2.03	1
R-043		551	2.15	1
R-044		523	1.78	1
R-045		537	1.87	1

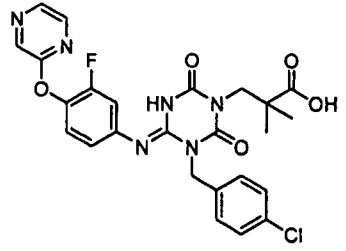
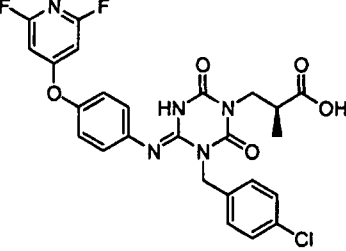
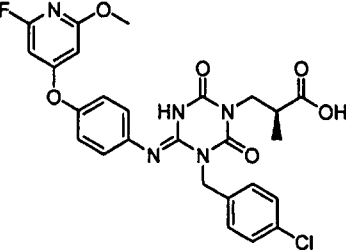
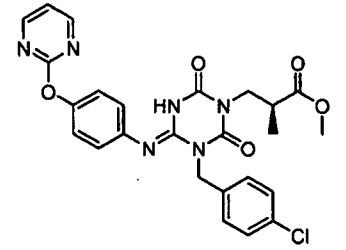
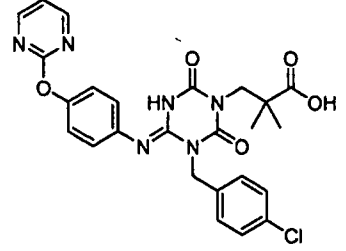
[表 66]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-046		557	2.32	1
R-047		571	2.42	1
R-048		541	2.27	1
R-049		555	2.37	1
R-050		539	2.02	1

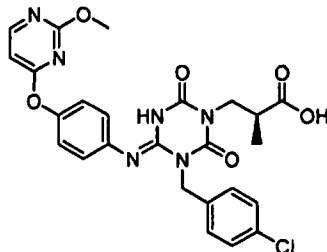
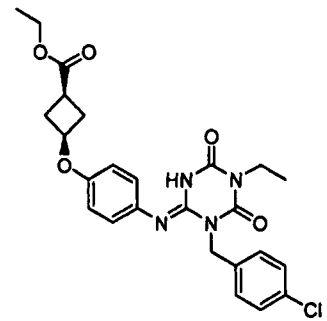
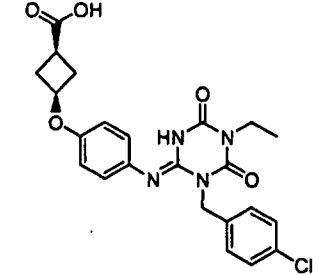
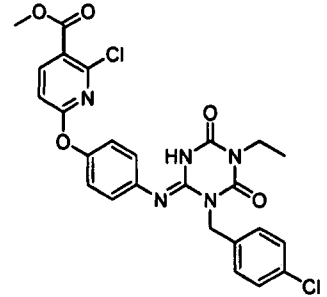
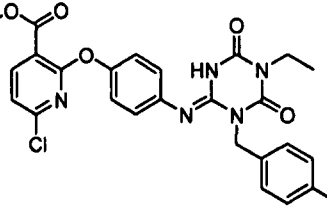
[表 67]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-051		556	2.49	1
R-052		528	2.08	1
R-053		556	2.61	1
R-054		528	2.19	1
R-055		527	2.01	1

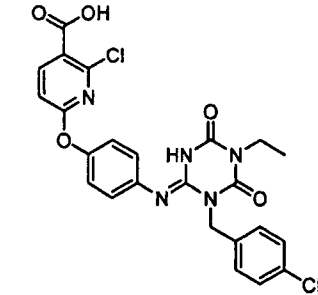
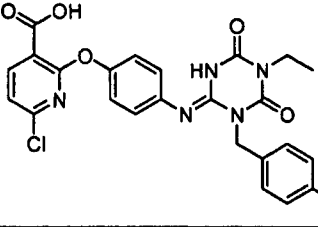
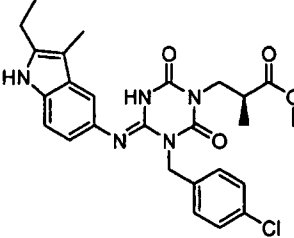
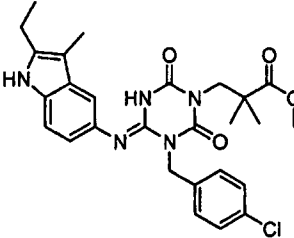
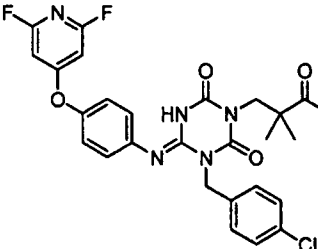
[表 68]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-056		541	2.1	1
R-057		544	2.21	1
R-058		556	2.27	1
R-059		523	2.03	1
R-060		523	1.86	1

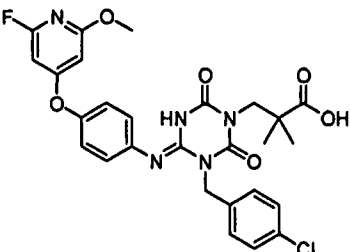
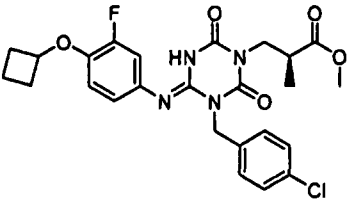
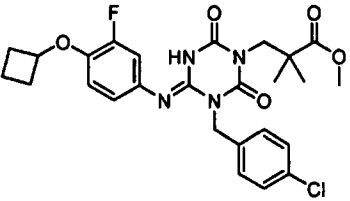
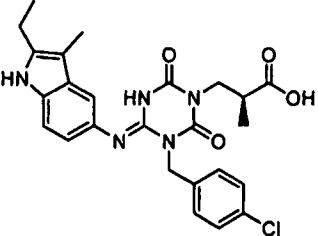
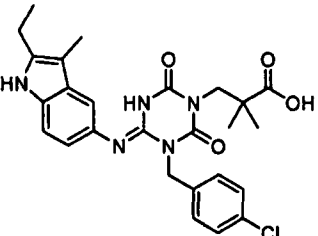
[表 69]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-061		539	1.94	1
R-062		499	2.28	1
R-063		471	1.87	1
R-064		542	2.41	1
R-065		542	2.4	1

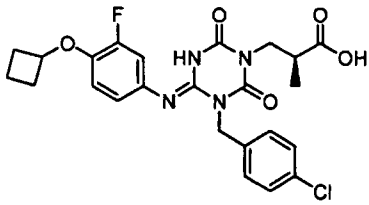
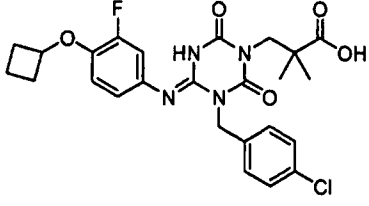
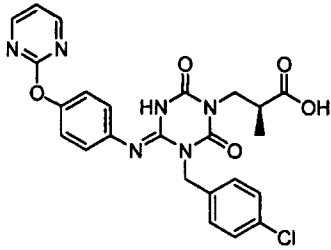
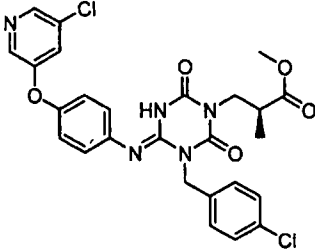
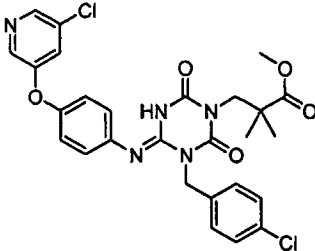
[表 70]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-066		528	2.11	1
R-067		528	2.12	1
R-068		510	2.25	1
R-069		524	2.36	1
R-070		558	2.29	1

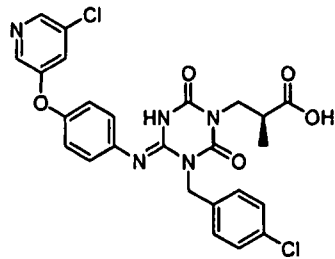
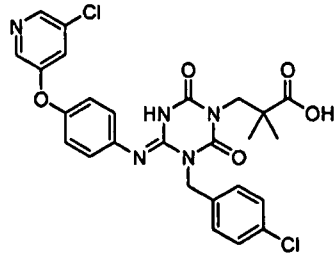
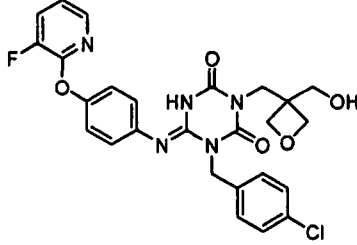
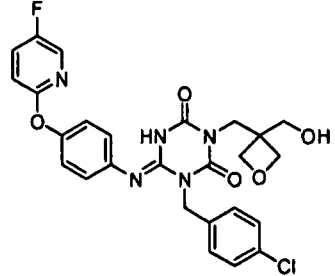
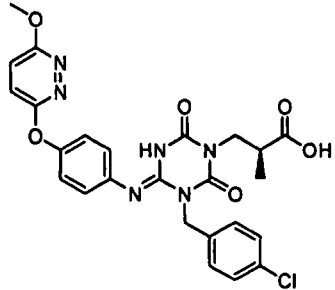
[表 71]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-071		570	2.35	1
R-072		517	2.45	1
R-073		531	2.55	1
R-074		496	2	1
R-075		510	2.09	1

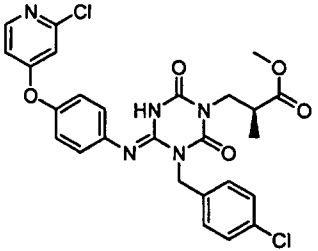
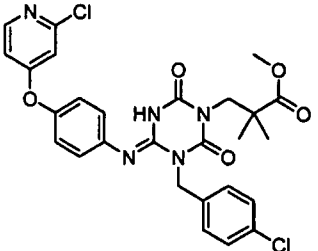
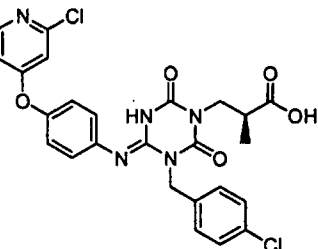
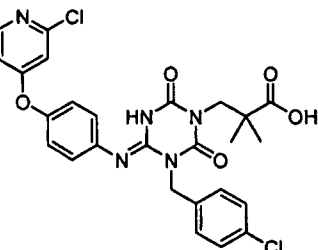
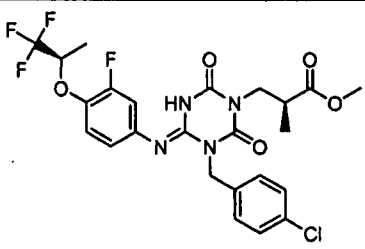
[表 72]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-076		503	2.19	1
R-077		517	2.27	1
R-078		509	1.77	1
R-079		556	2.37	1
R-080		570	2.48	1

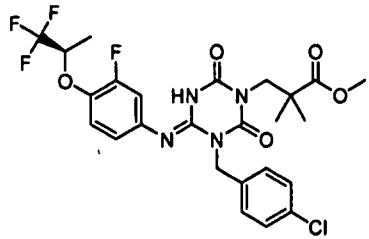
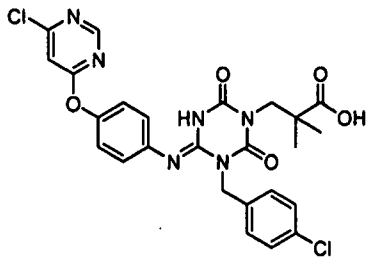
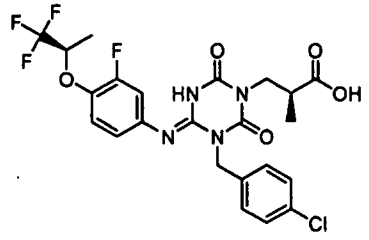
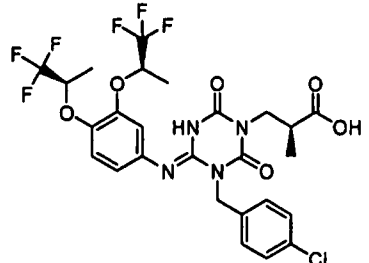
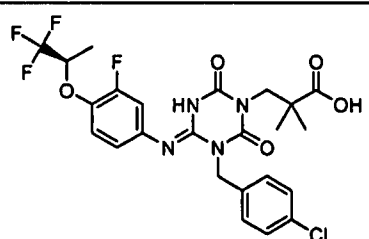
[表 73]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-081		542	2.17	1
R-082		556	2.2	1
R-083		540	1.98	1
R-084		540	1.97	1
R-085		539	1.93	1

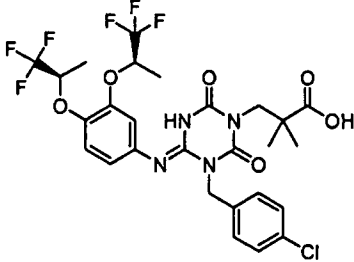
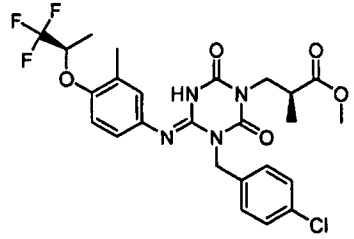
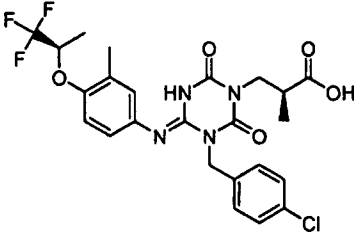
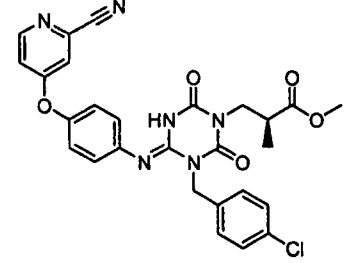
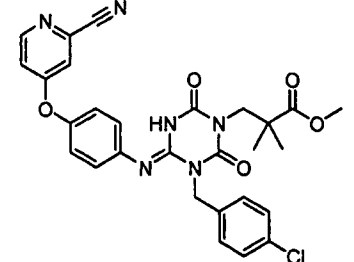
[表 74]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-086		556	2.38	1
R-087		570	2.47	1
R-088		542	2.09	1
R-089		556	2.17	1
R-090		559	2.55	1

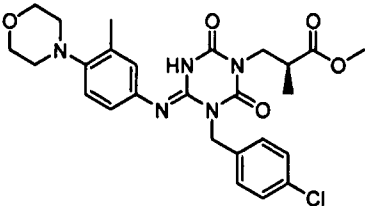
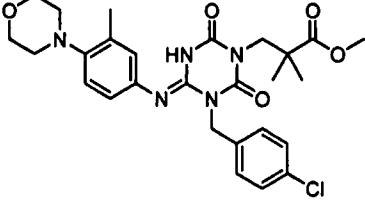
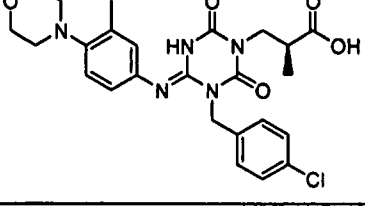
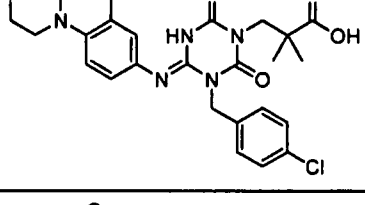
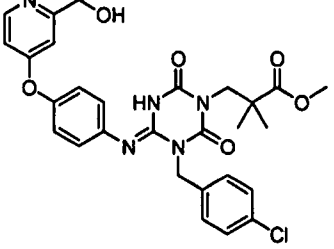
[表 75]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-091		573	2.58	1
R-092		557	2.15	1
R-093		545	2.26	1
R-094		639	2.46	1
R-095		559	2.33	1

[表 76]

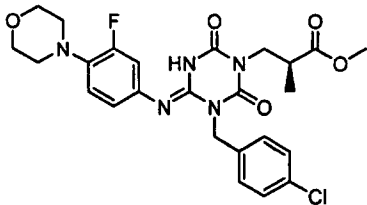
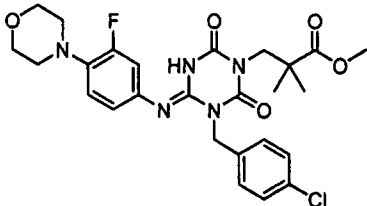
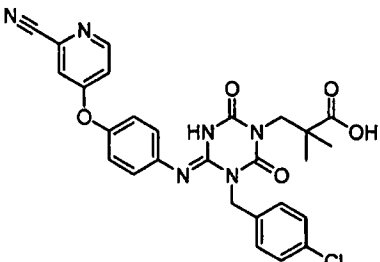
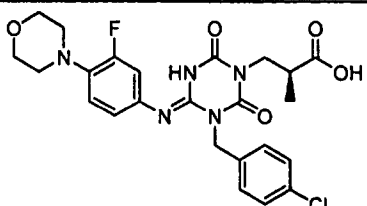
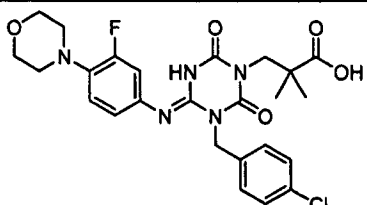
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-096		653	2.51	1
R-097		555	2.49	1
R-098		541	2.25	1
R-099		547	2.25	1
R-100		561	2.36	1

[表 77]

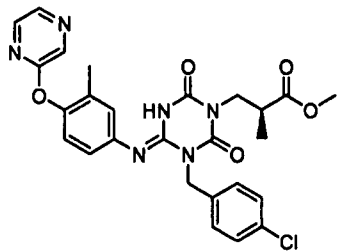
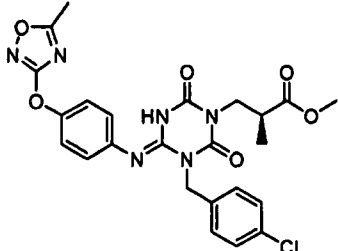
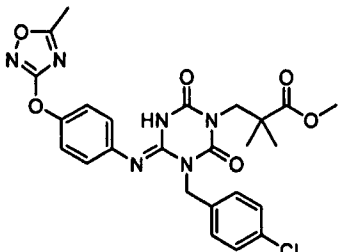
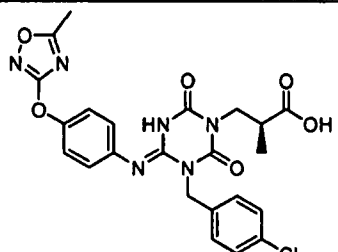
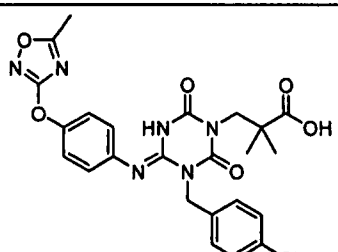
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-101		528	2.2	1
R-102		542	2.32	1
R-103		514	1.91	1
R-104		528	2	1
R-105		580	1.94	1

[表 78]

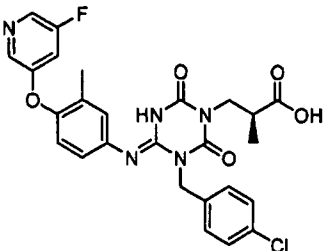
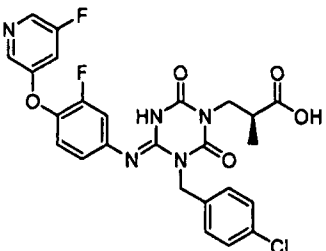
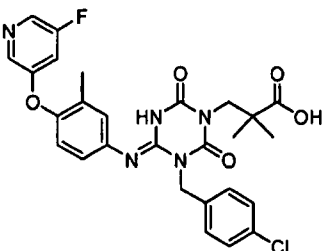
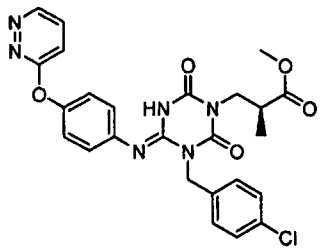
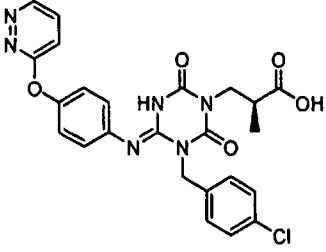


化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-106		532	2.14	1
R-107		546	2.26	1
R-108		547	2.18	1
R-109		518	1.88	1
R-110		532	1.97	1

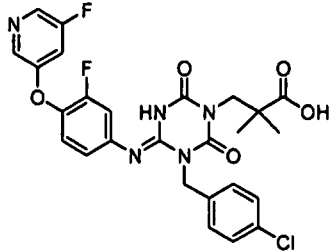
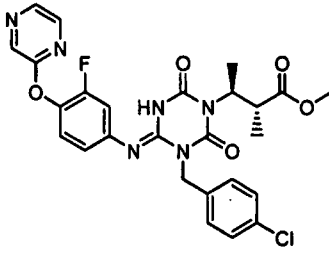
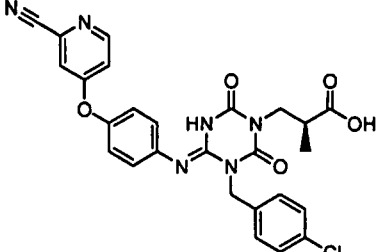
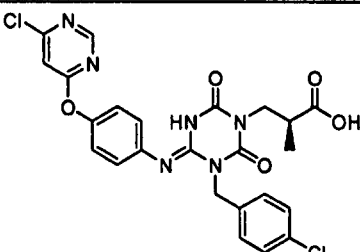
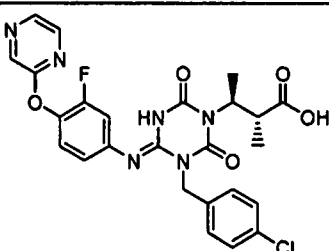
[表 79]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-111		537	2.22	1
R-112		527	2.15	1
R-113		541	2.27	1
R-114		513	1.9	1
R-115		527	1.99	1

[表 80]

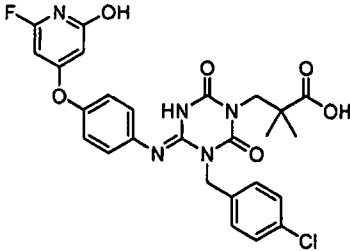
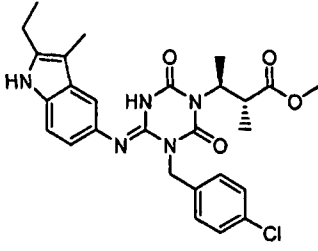
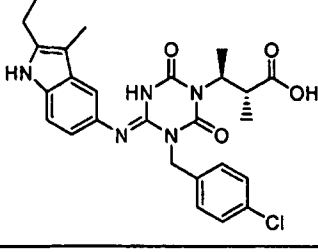
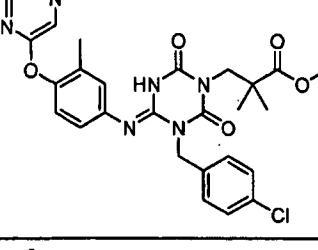
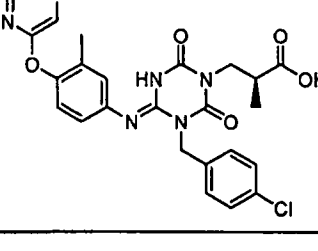
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-116		540	2.08	1
R-117		544	2.12	1
R-118		554	2.16	1
R-119		523	2.01	1
R-120		509	1.77	1

[表 81]

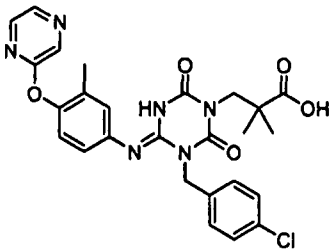
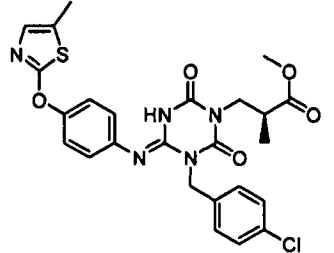
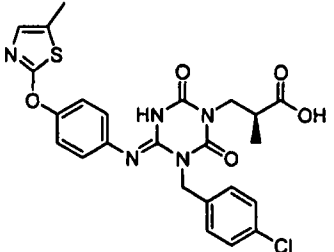
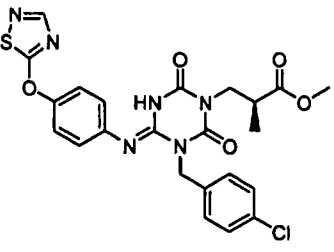
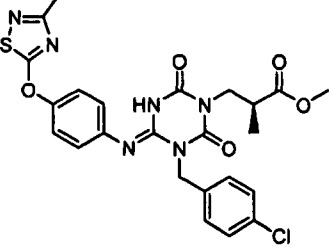
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-121		558	2.2	1
R-122		555	2.42	1
R-123		533	2	1
R-124		543	2.07	1
R-125		541	2.13	1

[表 82]

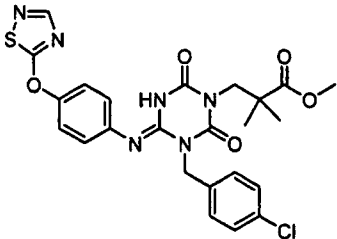
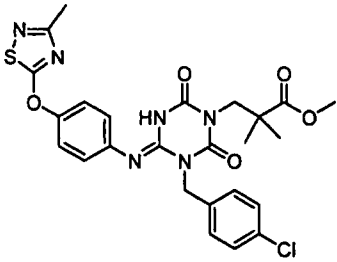
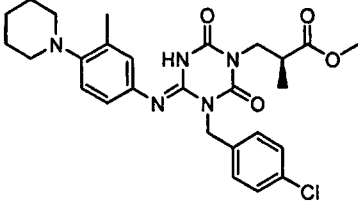
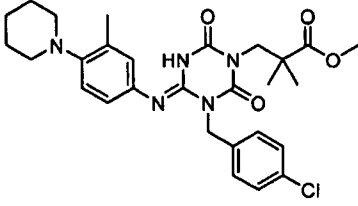
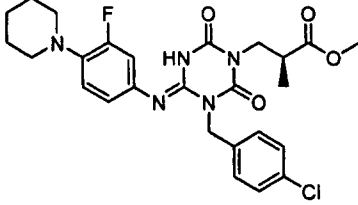


化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-126		556	1.99	1
R-127		524	2.39	1
R-128		510	2.1	1
R-129		551	2.33	1
R-130		523	1.97	1

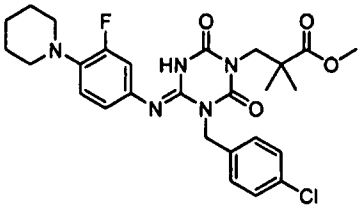
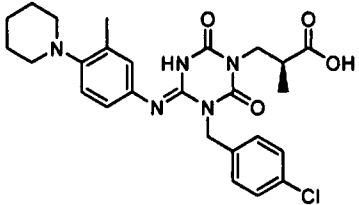
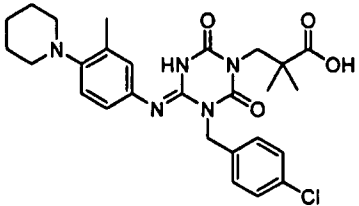
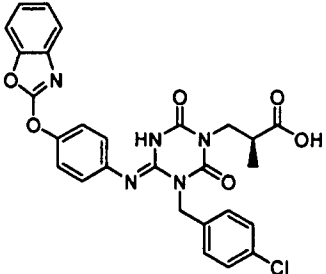
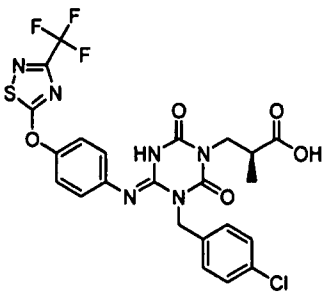
[表 83]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-131		537	2.06	1
R-132		542	2.38	1
R-133		528	2.13	1
R-134		529	2.2	1
R-135		543	2.27	1

[表 84]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-136		543	2.31	1
R-137		557	2.38	1
R-138		526	1.98	1
R-139		540	2.12	1
R-140		530	2.43	1

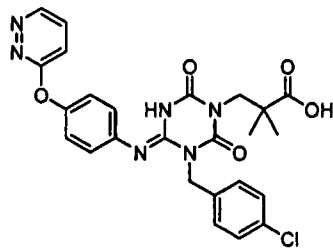
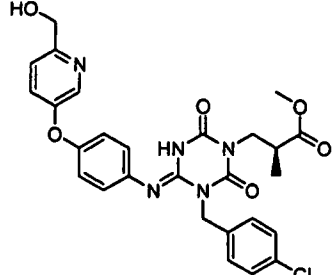
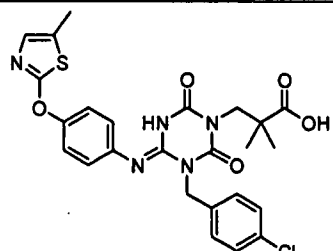
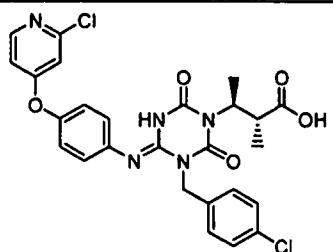
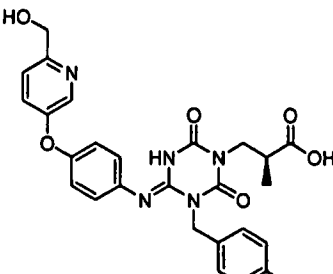
[表 85]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-141		544	2.54	1
R-142		512	2.17	2
R-143		526	1.77	1
R-144		548	2.26	1
R-145		583	2.8	1

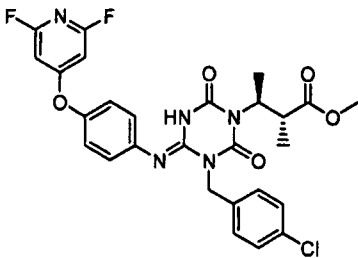
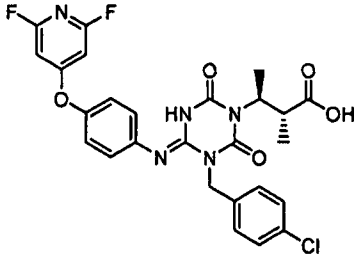
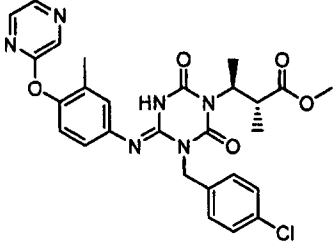
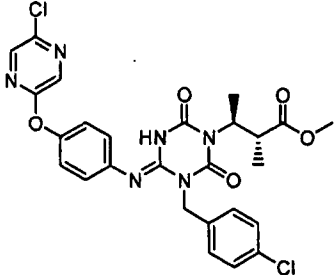
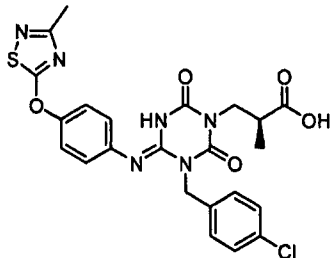
[表 86]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-146		516	2.14	1
R-147		530	2.23	1
R-148		537	2.12	1
R-149		556	2.49	1
R-150		570	2.49	1

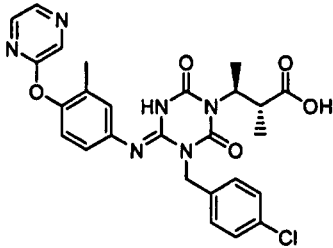
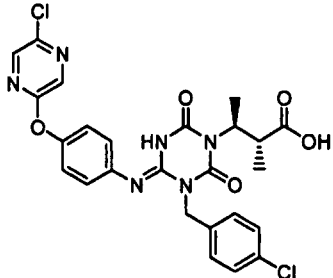
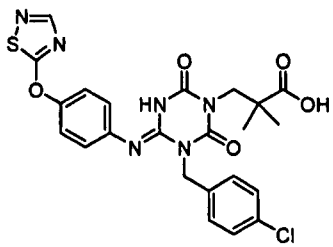
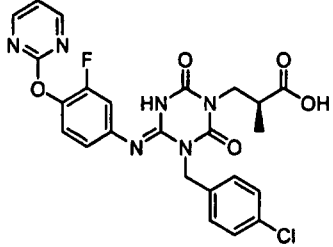
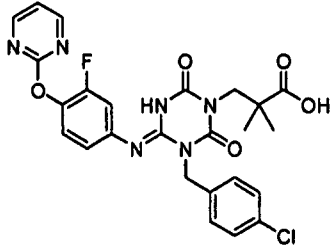
[表 87]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-151		523	1.87	1
R-152		552	1.8	1
R-153		542	2.22	1
R-154		556	2.21	1
R-155		538	1.55	1

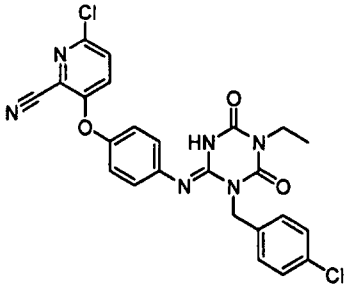
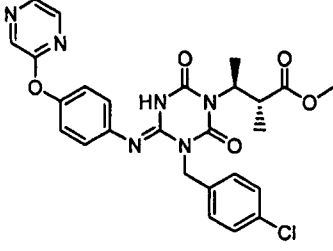
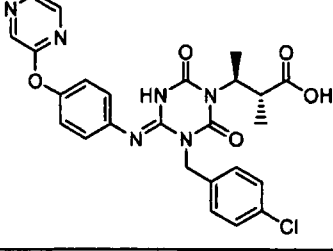
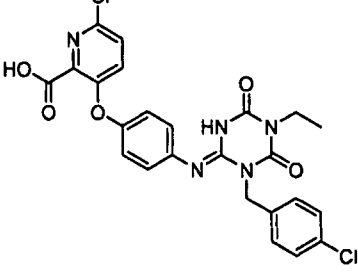
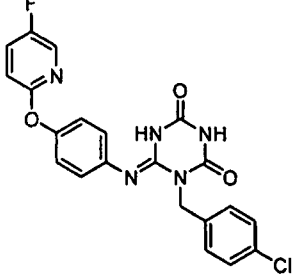
[表 88]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-156		572	2.6	1
R-157		558	2.33	1
R-158		551	2.38	1
R-159		571	2.5	1
R-160		529	2.02	1

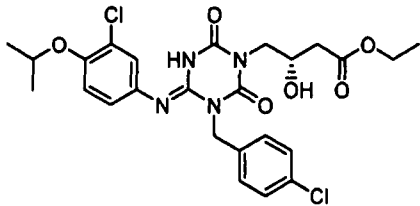
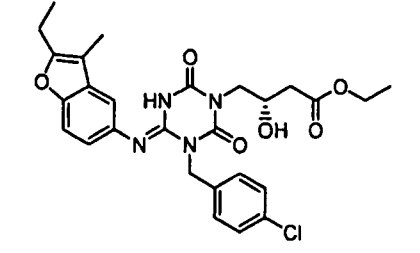
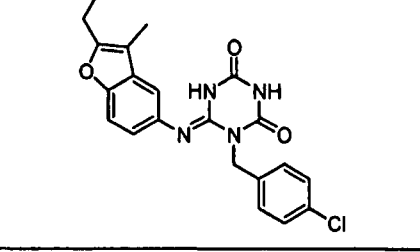
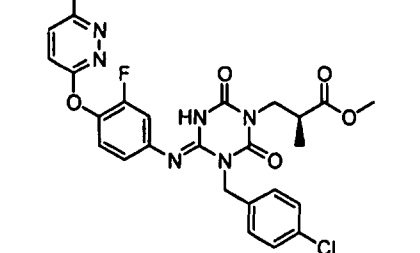
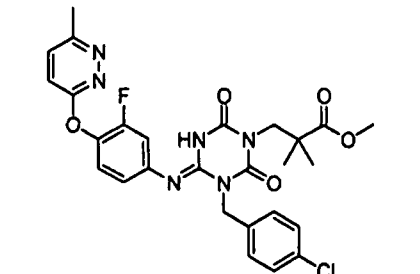
[表 89]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-161		537	2.08	1
R-162		557	2.23	1
R-163		529	2.03	1
R-164		527	1.93	1
R-165		541	2.01	1

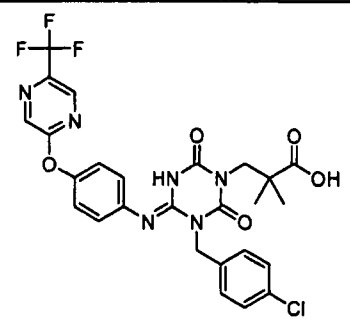
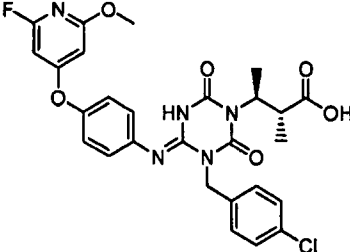
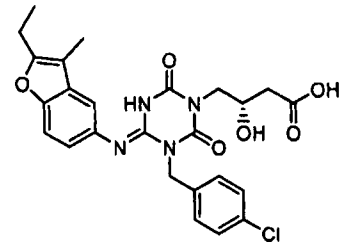
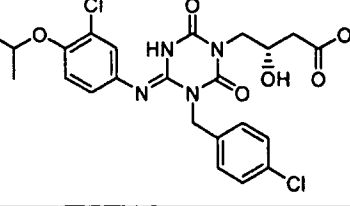
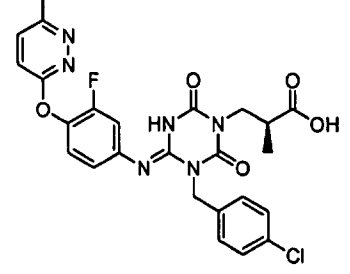
[表 90]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-166		509	2.42	1
R-167		537	2.27	1
R-168		523	1.97	1
R-169		528	2.05	1
R-170		440	2.02	1

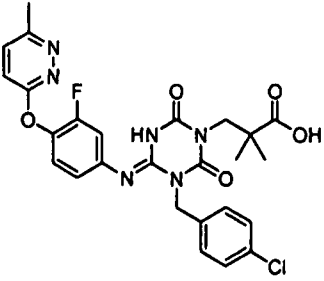
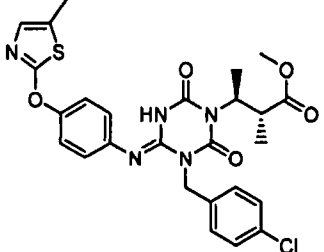
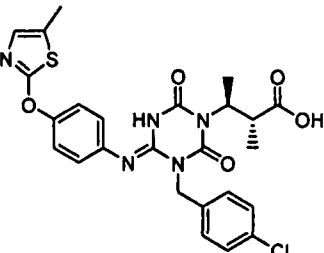
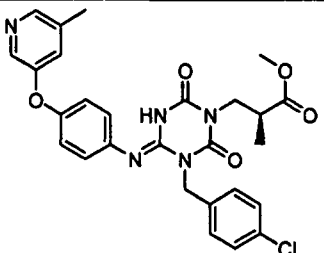
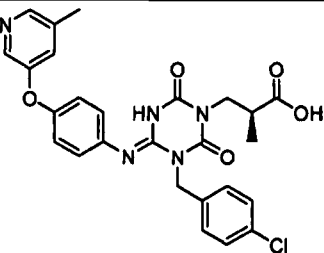
[表91]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-171		551	2.35	1
R-172		541	2.35	1
R-173		411	2.23	1
R-174		555	2.24	1
R-175		569	2.34	1

[表 92]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-176		591	2.3	1
R-177		570	2.4	1
R-178		513	2.06	1
R-179		523	2.05	1
R-180		541	1.99	1

[表 93]

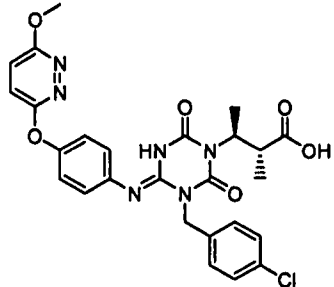
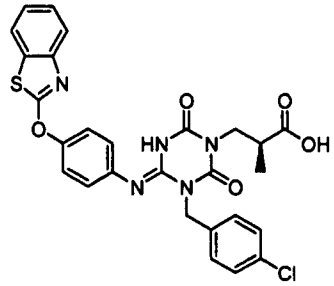
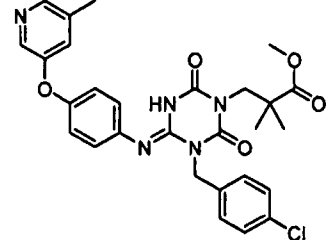
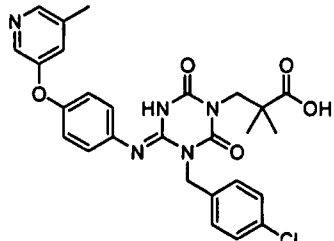
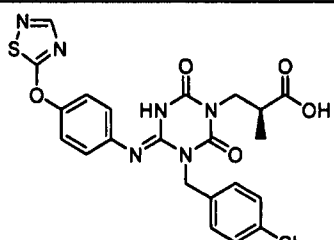
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-181		555	2.08	1
R-182		556	2.53	1
R-183		542	2.25	1
R-184		536	1.92	1
R-185		522	1.66	1

[表 94]

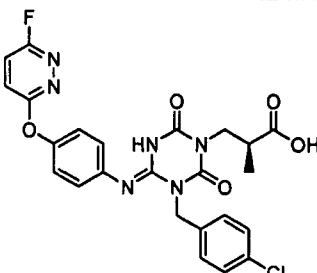
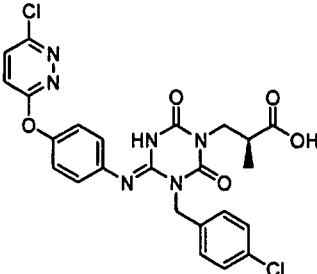
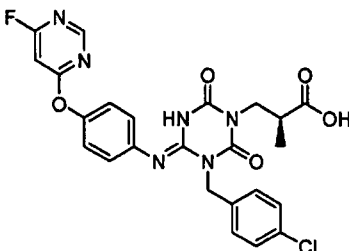
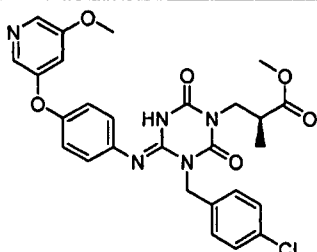
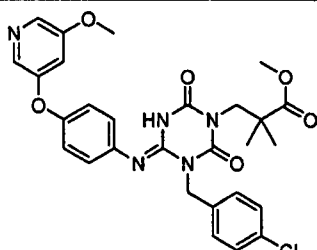


化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-186		568	2.51	1
R-187		572	2.54	1
R-188		554	2.21	1
R-189		558	2.25	1
R-190		553	2.02	1

[表 95]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-191		553	2.04	1
R-192		564	2.37	1
R-193		550	2.04	1
R-194		536	1.75	1
R-195		515	1.95	1

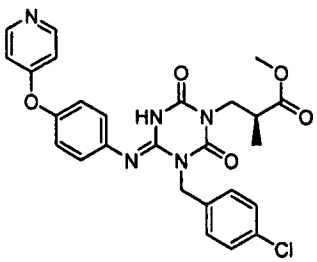
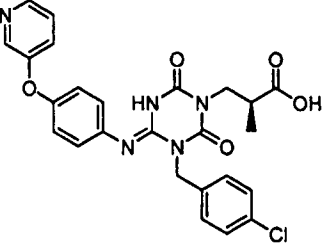
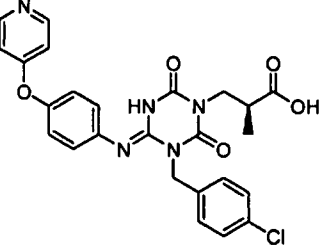
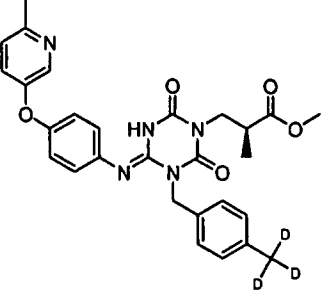
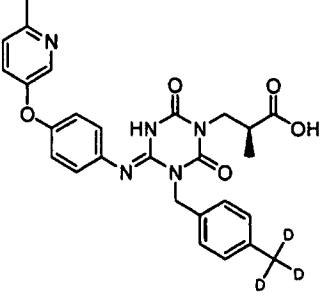
[表 96]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-196		527	1.88	1
R-197		543	1.96	1
R-198		527	2	1
R-199		552	2.11	1
R-200		566	2.22	1

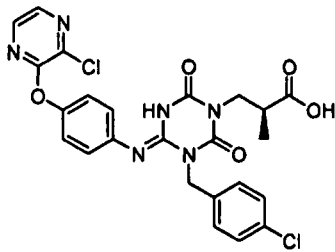
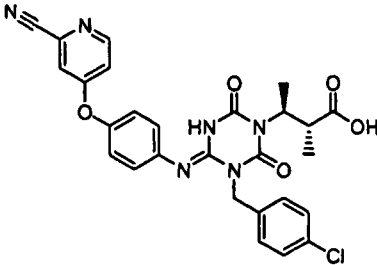
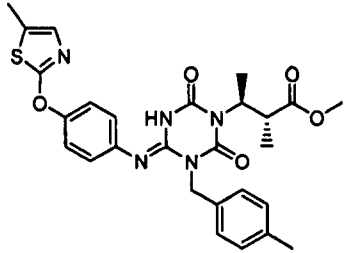
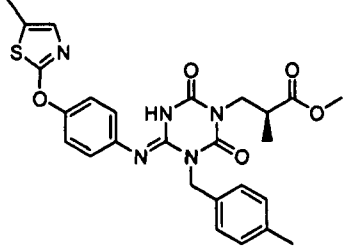
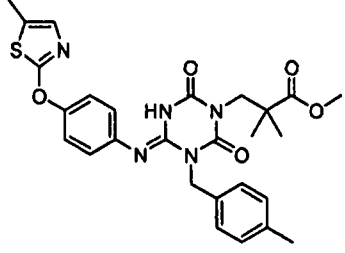
[表 97]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-201		538	1.85	1
R-202		552	1.94	1
R-203		581	2.12	1
R-204		549	1.97	1
R-205		522	1.94	1

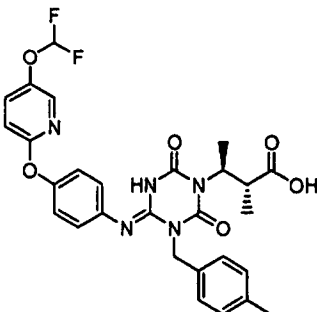
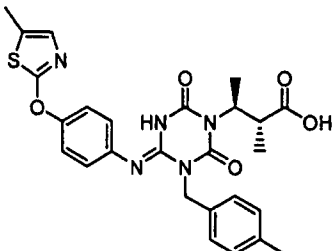
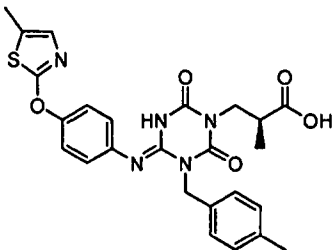
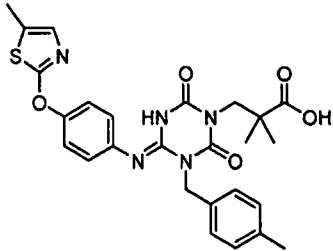
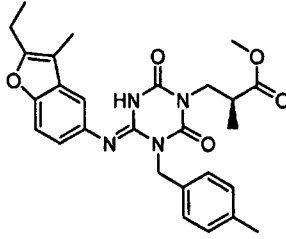
[表98]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-206		522	1.5	1
R-207		508	1.69	1
R-208		508	1.39	1
R-209		519	1.7	1
R-210		505	1.51	1

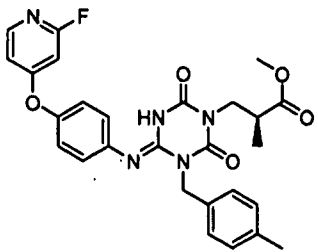
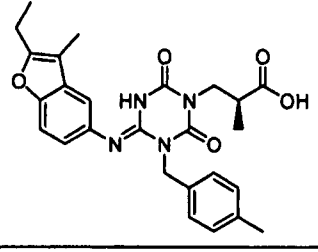
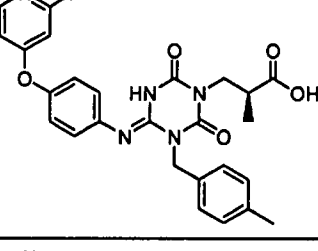
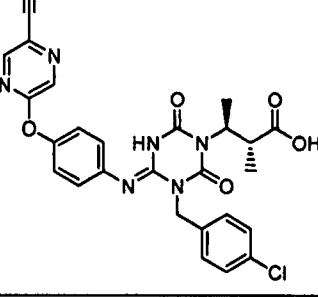
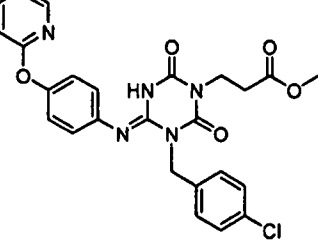
[表 99]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-211		543	2.1	1
R-212		547	2.11	1
R-213		536	2.44	1
R-214		522	2.3	1
R-215		536	2.4	1

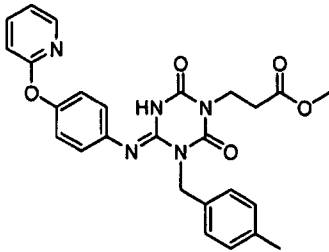
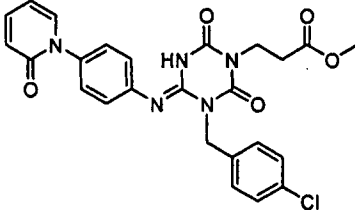
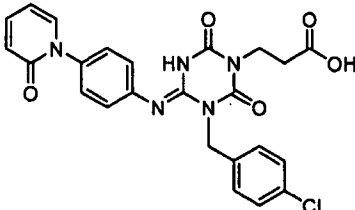
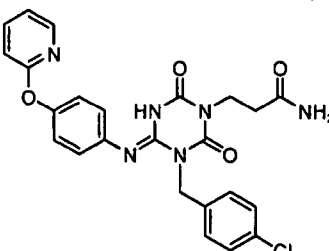
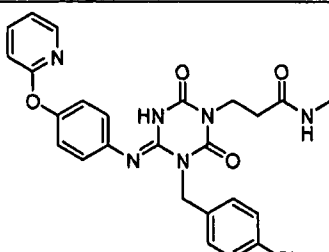
[表 100]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-216		568	2.16	1
R-217		522	2.16	1
R-218		508	2.05	1
R-219		522	2.13	1
R-220		491	2.44	1

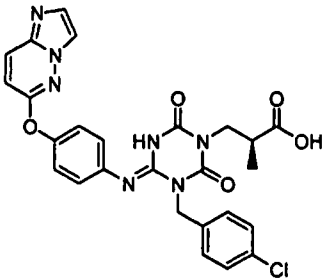
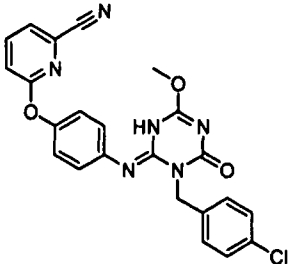
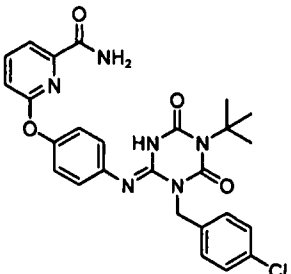
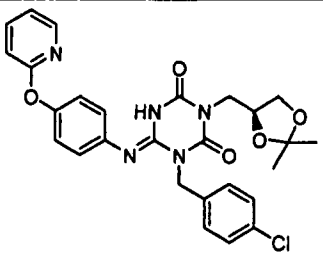
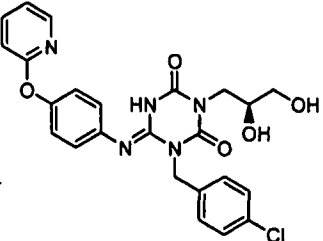
[表101]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-221		520	2.21	1
R-222		477	2.19	1
R-223		506	1.95	1
R-224		548	2.1	1
R-225		508	2.19	1

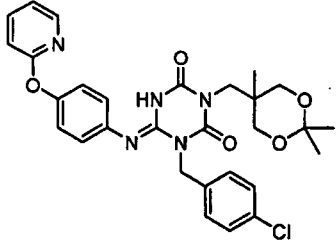
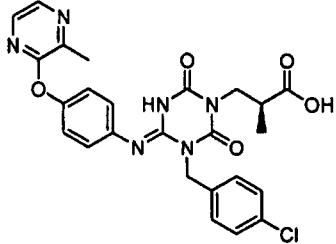
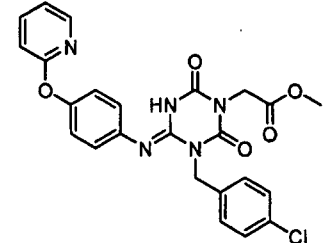
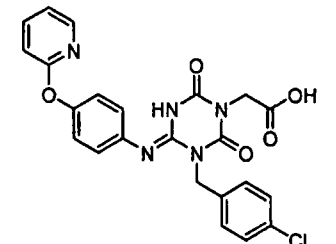
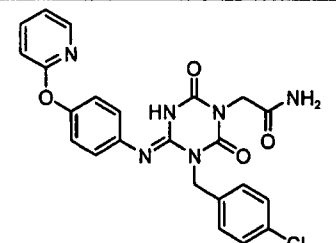
[表102]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-226		488	2.1	1
R-227		508	1.88	1
R-228		494	1.66	1
R-229		493	1.82	1
R-230		507	1.88	1

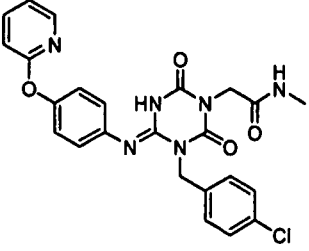
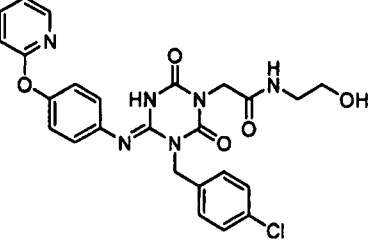
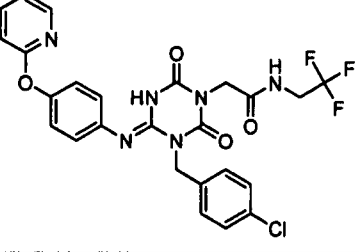
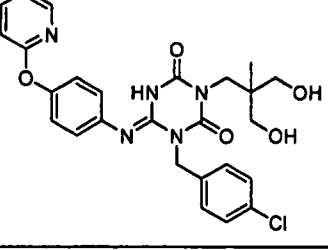
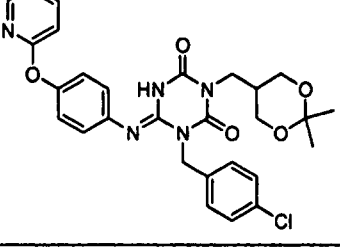
[表 103]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-231		548	1.52	1
R-232		461	1.9	1
R-233		521	2.07	1
R-234		536	2.32	1
R-235		496	1.8	1

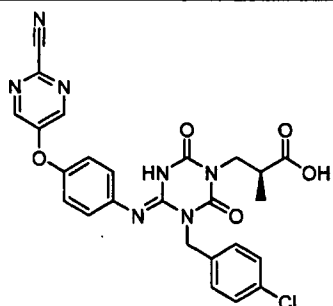
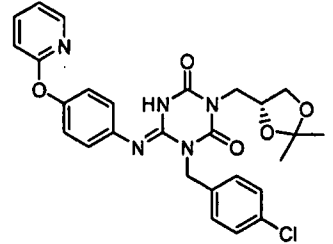
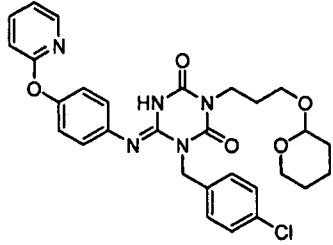
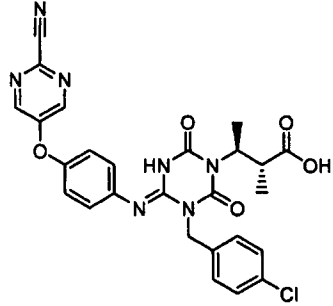
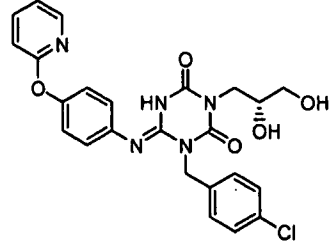
[表 104]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-236		564	2.43	1
R-237		523	1.98	1
R-238		494	2.13	1
R-239		480	1.93	1
R-240		479	1.8	1

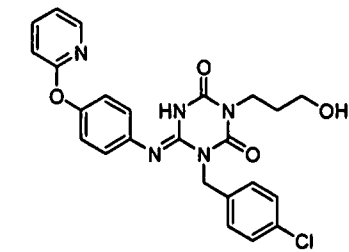
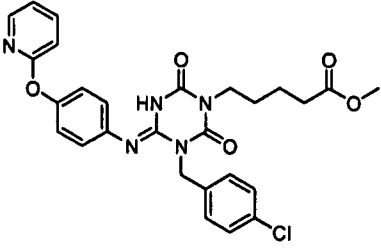
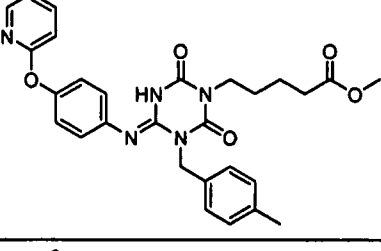
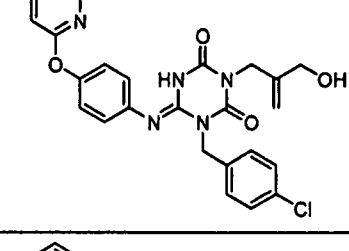
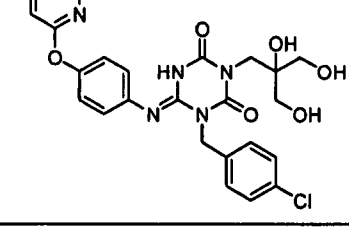
[表105]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-241		493	1.87	1
R-242		523	1.75	1
R-243		561	2.12	1
R-244		524	1.94	1
R-245		550	2.3	1

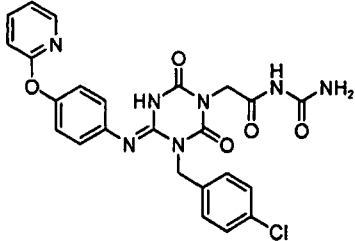
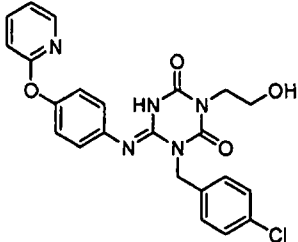
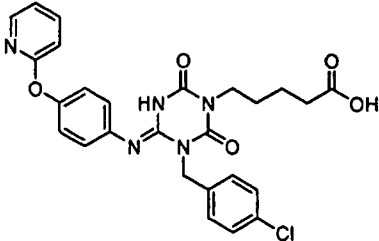
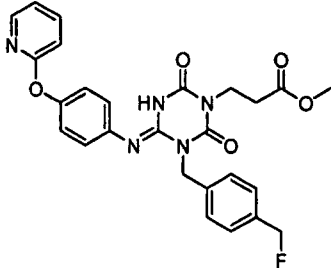
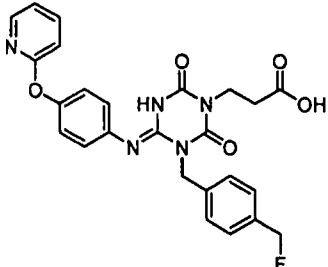
[表 106]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-246		534	2.02	1
R-247		536	2.33	1
R-248		564	2.5	1
R-249		548	2.13	1
R-250		496	1.8	1

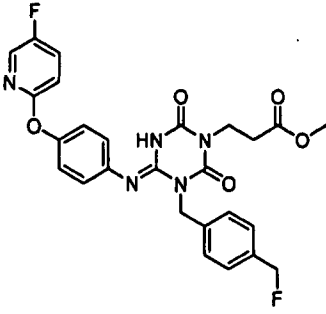
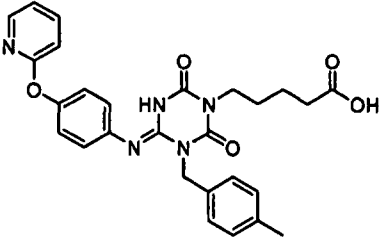
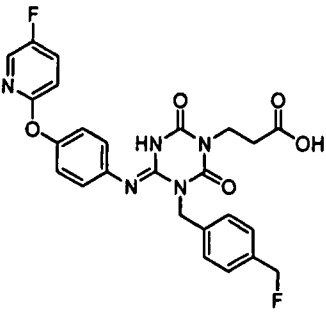
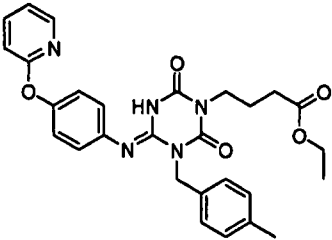
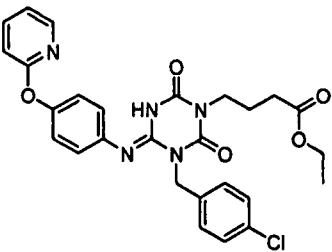
[表 107]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-251		480	1.97	1
R-252		536	2.35	1
R-253		516	2.25	1
R-254		492	2.02	1
R-255		526	1.77	1

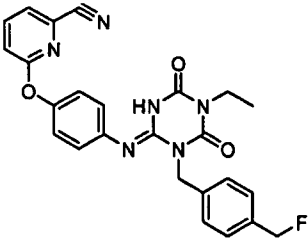
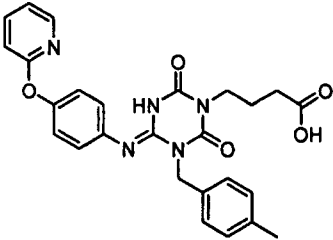
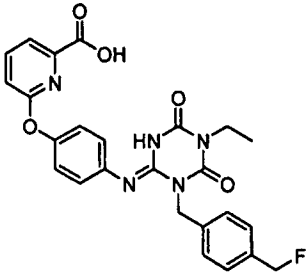
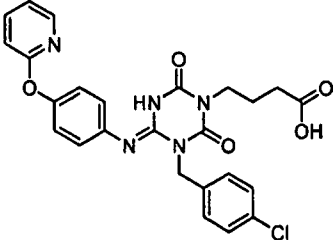
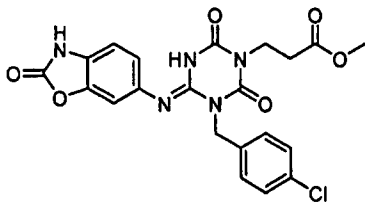
[表108]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-256		522	1.86	1
R-257		466	1.93	1
R-258		522	2.05	1
R-259		506	1.96	1
R-260		492	1.75	1

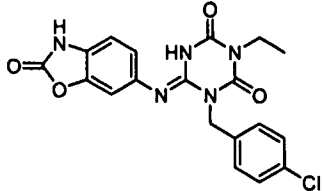
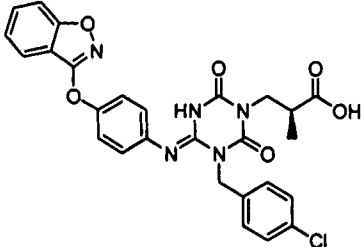
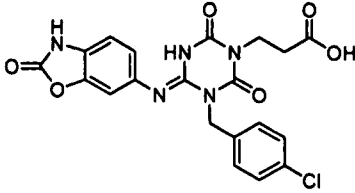
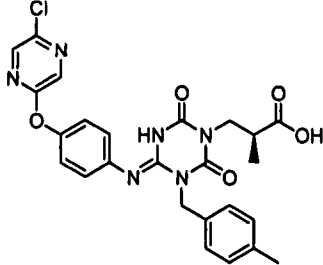
[表 109]

化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-261		524	2.03	1
R-262		502	1.96	1
R-263		510	1.81	1
R-264		516	2.26	1
R-265		536	2.36	1

[表 110]

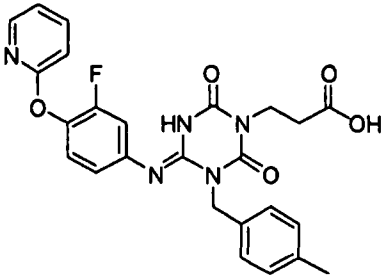
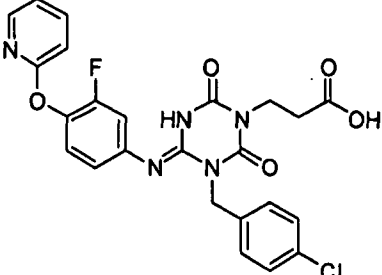
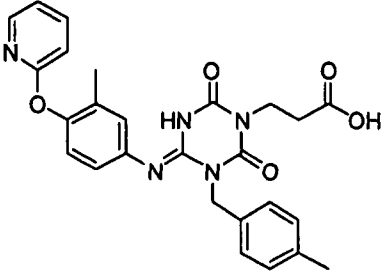
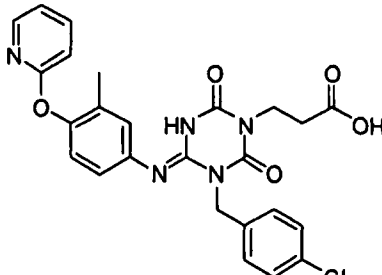
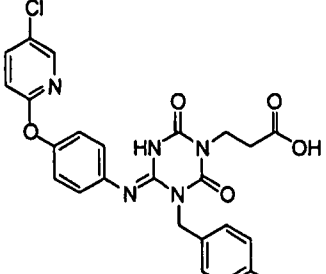
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-266		473	2.04	1
R-267		488	1.9	1
R-268		492	1.85	1
R-269		508	1.99	1
R-270		472	1.73	1

[表 111]

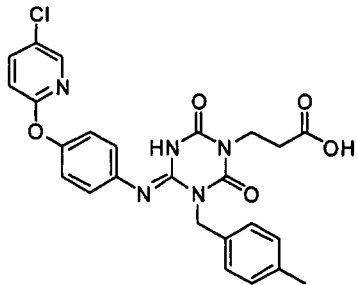
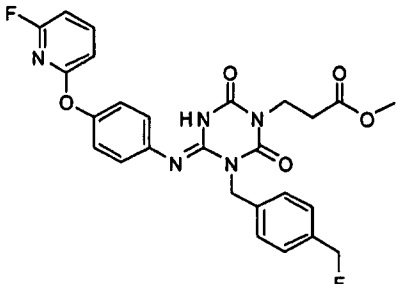
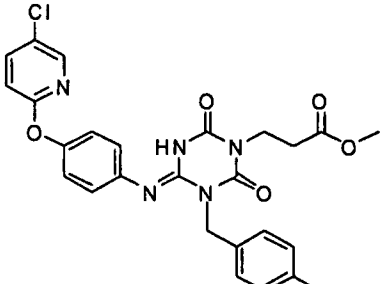
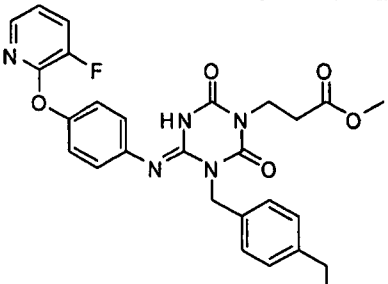
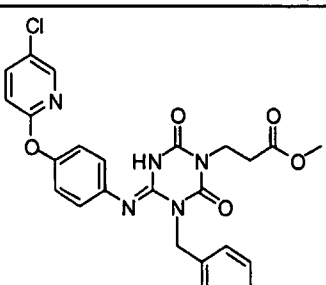
化合物編號	結構式	[M+H] ⁺	保持時間	方法
R-271		414	1.77	1
R-272		548	2.25	1
R-273		458	1.5	1
R-274		523	2.04	1

[表 112]

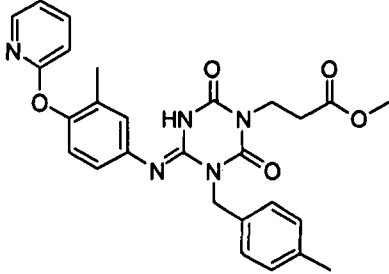
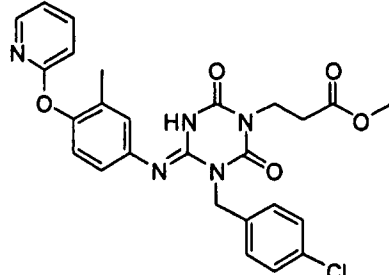
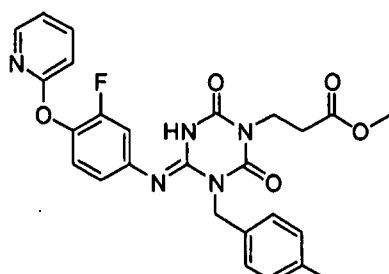
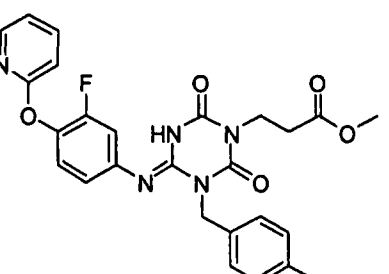
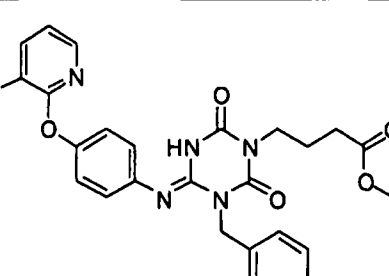
- 207 -

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
R-280		492	2.06	1
R-281		512	2.12	1
R-282		488	1.98	1
R-283		508	2.07	1
R-284		528	2.19	1

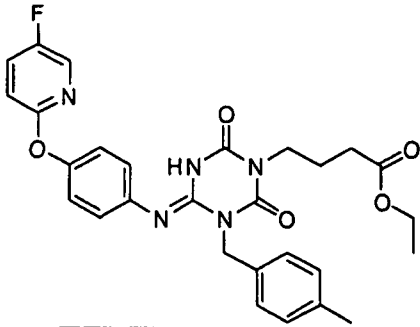
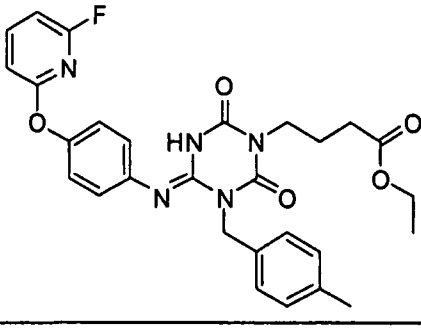
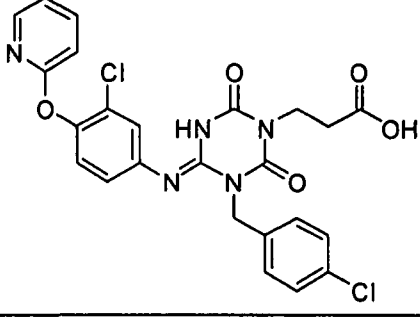
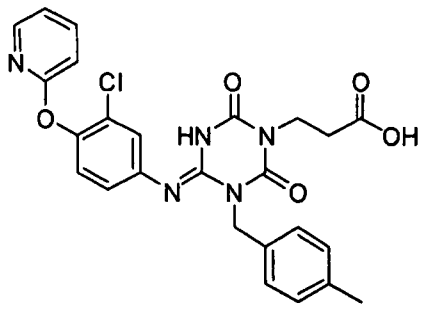
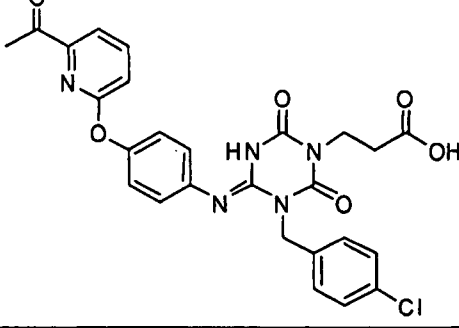
[表 114]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
R-285		508	2.11	1
R-286		524	2.05	1
R-287		542	2.38	1
R-288		524	2.03	1
R-289		522	2.3	1

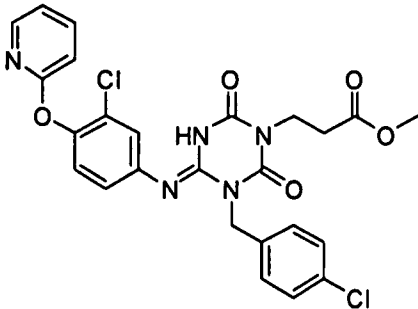
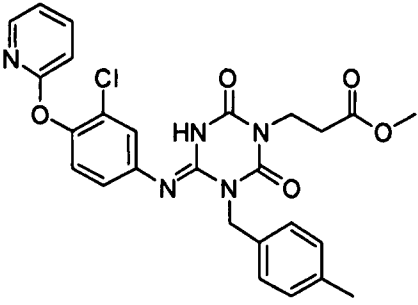
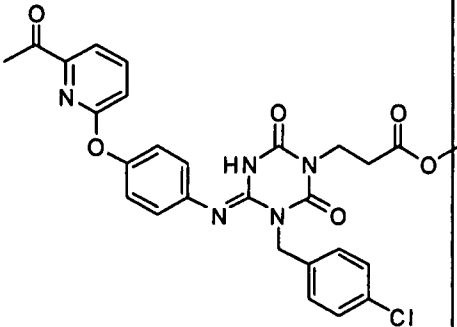
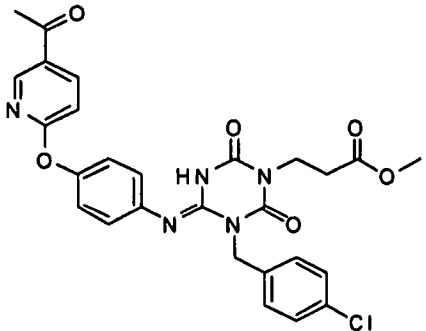
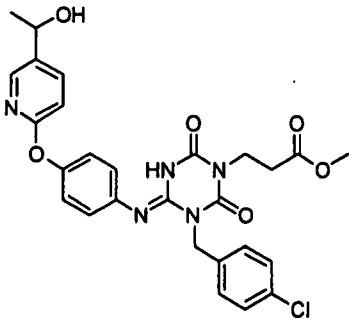
[表115]

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
R-290		502	2.23	1
R-291		522	2.33	1
R-292		506	2.29	1
R-293		526	2.37	1
R-294		534	2.35	1

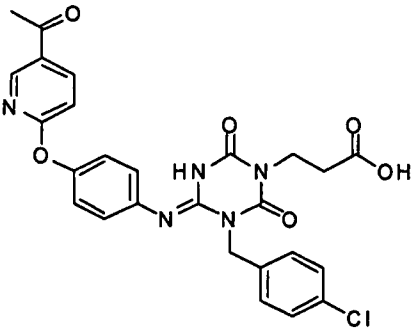
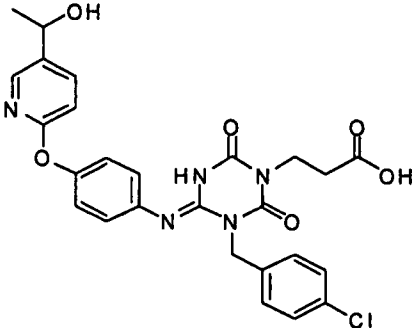
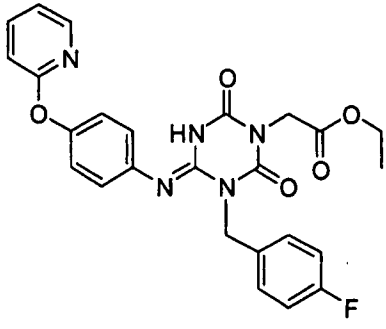
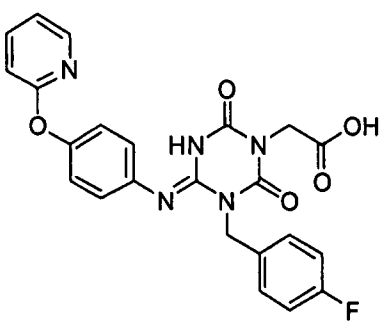
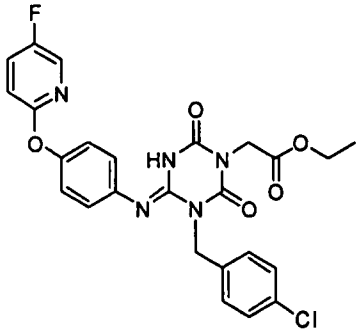
[表116]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
R-295		534	2.34	1
R-296		534	2.36	1
R-297		528	2.22	1
R-298		508	2.14	1
R-299		536	1.98	1

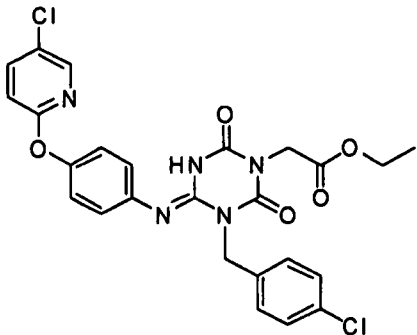
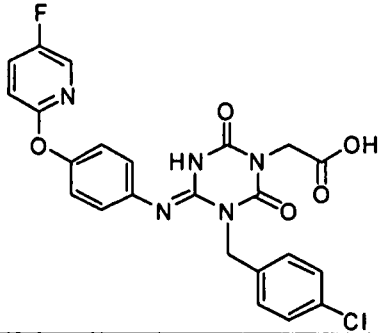
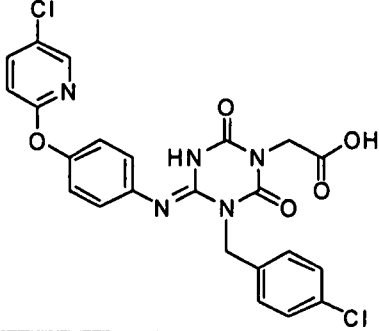
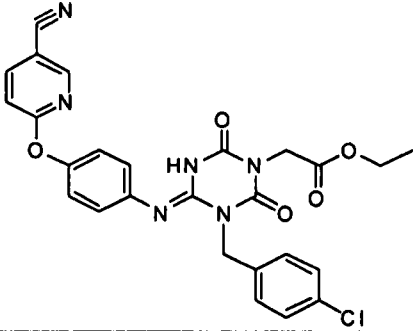
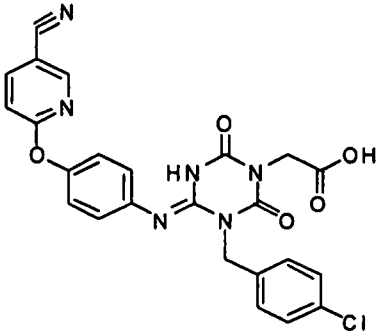
[表 117]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
R-300		542	2.46	1
R-301		522	2.38	1
R-302		550	2.22	1
R-303		550	2.17	1
R-304		552	2	1

[表118]

化合物編號	結構式	[M +H] ⁺	保持時間	方法
R-305		536	1.93	1
R-306		538	1.79	1
R-307		492	2.11	1
R-308		464	1.78	1
R-309		526	2.29	1

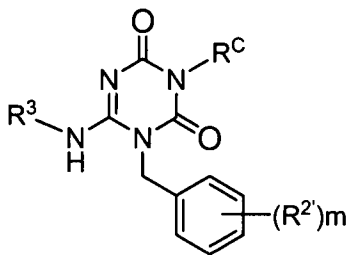
[表119]

化合物編號	結構式	$[M+H]^+$	保持時間	方法
R-310		542	2.44	1
R-311		498	1.96	1
R-312		514	2.1	1
R-313		533	2.23	1
R-314		505	1.91	1

依據上述一般之製造法、實施例及參考例中記載之方法，視需

要參考WO2010/092966及WO2012/020749中記載之內容，可獲得以下之化合物。

[化115]



[表 120]

R ³	R ^C	(R ²) _m
4-(2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-CHF ₂
4-(2-Pyridyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOHR	4-Me
4-(3-F-2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₃ COOH	4-Me
4-(5-F-2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₃ COOH	4-Me
4-(6-F-2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₃ COOH	4-Me
4-(5-F-3-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(2-F-4-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Me
4-(2-F-4-Pyridyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Me
4-(5-Cl-2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4-Cl
4-(5-Cl-2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4-Me
4-(5-Cl-3-Pyridyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(2-Cl-4-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(3-MeO-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(5-MeO-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(6-MeO-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(5-MeO-3-Pyridyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(2-MeO-4-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(2-MeO-4-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Cl
4-(5-HOCO-2-thiazolyl)O-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(5-HOCO-2-Pyridyl)O-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(5-HOCO-2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(5-HOCO-3-Pyridyl)O-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(2-HOCO-4-Pyridyl)O-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(6-HOCO-3-Pyridaziny)O-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(6-H ₂ NCO-3-Pyridaziny)O-Ph	Et	4-CH ₂ F
4-(2-Pyrimidyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(2-Pyrimidyl)O-3-F-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(6-Cl-4-Pyrimidyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(6-F-4-Pyrimidyl)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Cl
4-(6-F-4-Pyrimidyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(2-Me-4-Pyrimidyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(2-CN-5-Pyrimidyl)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Cl
4-(5-Cl-2-Pyraziny)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Me
4-(5-Cl-2-Pyraziny)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Me
4-(5-CF ₃ -2-Pyraziny)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(3-Pyridaziny)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(3-Pyridaziny)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(3-Pyridaziny)O-3-F-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(6-Me-3-Pyridaziny)O-3-F-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(6-MeO-3-Pyridaziny)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(6-CF ₃ -3-Pyridaziny)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(4-Pyridaziny)O-3-F-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Cl
4-(4-Pyridaziny)O-3-F-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Cl
4-(4-Pyridaziny)O-3-F-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl

[表121]

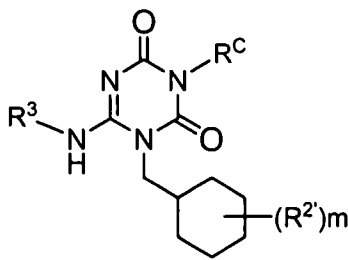


R^3	R^C	$(R^2)_m$
4-(2-oxazolyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(2-oxazolyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(2-oxazolyl)O-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(2-oxazolyl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(1,2,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(1,2,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(1,2,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(1,2,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(3-isothiazolyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(3-isothiazolyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(3-isothiazolyl)O-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(3-isothiazolyl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(2-thiazolyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(3-Me-1,2,4-thiadiazol-5-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(3-Me-1,2,4-thiadiazol-5-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(3-Me-1,2,4-thiadiazol-5-yl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)O-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	$(CH_2)_2COOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	$(CH_2)_2COOH$	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	$(CH_2)_2COOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	$(CH_2)_2COOH$	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(5-Et-2-Pyridyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(5-Et-2-Pyridyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me
4-(5-Et-2-Pyridyl)O-Ph	$CH_2C(Me)_2COOH$	4-Cl
4-(5-Et-2-Pyridyl)O-Ph	$CH(Me)CH(Me)COOH$	4-Cl
4-(6-Et-2-Pyridyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Cl
4-(6-Et-2-Pyridyl)O-Ph	$CH_2CHMeCOOH$	4-Me

[表 122]

R ³	R ⁶	(R ^{2'}) _m
4-(6-Et-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Cl
4-(6-Et-2-Pyridyl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-CH ₂ F
4-(3-F-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-CH ₂ F
4-(5-F-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-CH ₂ F
4-(6-F-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-CH ₂ F
4-(5-F-3-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-CH ₂ F
4-(Benzoxazol-2-yl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(4-Azabenzoxazol-2-yl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(Benzothiazol-2-yl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(3-Me-1,2-Benzizoxazol-8-yl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Cl
4-(3-Me-1,2-Benzizoxazol-6-yl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(5-Benzoimidazolyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Cl
4-(5-Benzoimidazolyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH ₂ C(Me) ₂ COOH	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH(Me)CH(Me)COOH	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	(CH ₂) ₂ OH	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	(CH ₂) ₃ OH	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH ₂ CH(CH ₂ OH) ₂	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH ₂ CMe(CH ₂ OH) ₂	4-Cl
4-(Imidazopyridaziin-3-yl)O-Ph	CH ₂ COH(CH ₂ OH) ₂	4-Cl

[化116]



[表123]

R ³	R ^C	(R ²) _m
4-(2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(2-Pyridyl)O-3-F-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4-Me
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(3-F-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(5-F-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(6-F-2-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(5-F-3-Pyridyl)O-Ph	CH ₂ CHMeCOOH	4,4-(CH ₂) ₂
4-(4-HOCO-2-Pyridyl)O-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂
4-(5-HOCO-2-Pyridyl)O-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂
4-(6-HOCO-2-Pyridyl)O-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂
4-(5-HOCO-2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂
4-(6-HOCO-2-Pyridyl)O-3-Me-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂
4-(5-HOCO-2-Pyridyl)O-3-F-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂
4-(6-HOCO-2-Pyridyl)O-3-F-Ph	Et	4,4-(CH ₂) ₂

以下記載本發明化合物之生物試驗例。

試驗例

試驗例1 人類P2X₃受體抑制活性之評價

於PDL(Poly-D-Lysine，聚-D-離胺酸)塗層384孔微量盤中以每個孔中3000個之方式播種將人類P2X₃受體基因(GenBank登記序列Y07683)導入C6BU-1細胞而成之穩定表現細胞株，於培養基(包含8.3%胎牛血清、8.3%馬血清、1%抗生素抗真菌劑混合溶液之DMEM)中，於37℃、5%二氧化碳下培養2天。將培養基置換成包含Fluo-3-AM 4 μM之添加液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、5.0 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、0.5%BSA、0.04%普朗尼克(Pluronic)F-127，pH值7.5)，於37℃、5%二氧化碳下培養1小時。利用清洗用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、5.0 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄

糖、2.5 mM丙磺舒，pH值7.5)進行清洗，將每個孔利用20 μ L之清洗用緩衝液填滿。將微量盤設置於高通量篩選系統(high-through-put screening system)FLIPR 384(Molecular Devices公司)。藉由FLIPR 384開始測定螢光強度，利用內置於FLIPR 384中之自動分注裝置對每個孔各分注20 μ L之藉由稀釋用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、0.9 mM $MgCl_2$ 、5.0 mM $CaCl_2$ 、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、0.1%普朗尼克F-127，pH值7.5)稀釋成不同濃度之本發明化合物DMSO溶液。5分鐘後，利用內置於FLIPR 384中之自動分注裝置分注經稀釋用緩衝液稀釋之150 nM ATP溶液25 μ L，4分鐘後繼續測定螢光強度。由所測得之螢光強度之值算出微量盤之每個孔之以ATP溶液添加後之螢光強度之最大值相對於測定開始時之螢光強度的比表示之比最大螢光強度。將不含本發明化合物之情形之比最大螢光強度之值記為抑制0%，將添加稀釋用緩衝液代替ATP之情形之比最大螢光強度之值記為抑制100%，算出成為抑制50%之濃度(IC_{50})，評價本發明化合物之抑制活性。比最大螢光強度及 IC_{50} 之算出係使用Spotfire(Science & Technology Systems公司)之軟體而進行。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表124]

化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)
I-001	0.044	I-051	0.006	I-101	0.005
I-002	0.005	I-052	0.006	I-102	0.005
I-003	0.007	I-053	0.006	I-103	0.007
I-004	0.014	I-054	0.005	I-104	0.005
I-005	0.008	I-055	0.009	I-105	0.007
I-006	0.005	I-056	0.007	I-106	0.006
I-007	0.009	I-057	0.005	I-107	0.031
I-008	0.007	I-058	0.006	I-108	0.004
I-009	0.007	I-059	0.016	I-109	0.006
I-010	0.005	I-060	0.024	I-110	0.004
I-011	0.018	I-061	0.062	I-111	0.009
I-012	0.025	I-062	0.031	I-112	0.004
I-013	0.058	I-063	0.009	I-113	0.005
I-014	0.007	I-064	0.01	I-114	0.006
I-015	0.009	I-065	0.008	I-115	0.006
I-016	0.008	I-066	0.015	I-116	0.007
I-017	0.006	I-067	0.011	I-117	0.005
I-018	0.012	I-068	0.005	I-118	0.009
I-019	0.007	I-069	0.007	I-119	0.006
I-020	0.009	I-070	0.005	I-120	0.009
I-021	0.025	I-071	0.038	I-121	0.006
I-022	0.004	I-072	0.006	I-122	0.004
I-023	0.007	I-073	0.015	I-123	0.005
I-024	0.034	I-074	0.005	I-124	0.005
I-025	0.023	I-075	0.021	I-125	0.005
I-026	0.017	I-076	0.022	I-126	0.005
I-027	0.039	I-077	0.01	I-127	0.004
I-028	0.02	I-078	0.019	I-128	0.008
I-029	0.014	I-079	0.005	I-129	0.004
I-030	0.176	I-080	0.01	I-130	0.006
I-031	0.199	I-081	0.038	I-131	0.008
I-032	0.011	I-082	0.112	I-132	0.008
I-033	0.023	I-083	0.006	I-133	0.008
I-034	0.009	I-084	0.008	I-134	0.007
I-035	0.012	I-085	0.225	I-135	0.004
I-036	0.005	I-086	0.033	I-136	0.007
I-037	0.006	I-087	0.107	I-137	0.014
I-038	0.005	I-088	0.015	I-138	0.007
I-039	0.008	I-089	0.008	I-139	0.01
I-040	0.006	I-090	0.072	I-140	0.003
I-041	0.009	I-091	0.01	I-141	0.014
I-042	0.004	I-092	0.068	I-142	0.007
I-043	0.117	I-093	0.016	I-143	0.005
I-044	0.026	I-094	0.011	I-144	0.009
I-045	0.019	I-095	0.009	I-145	0.006
I-046	0.019	I-096	0.008	I-146	0.005
I-047	0.022	I-097	0.005	I-147	0.007
I-048	0.03	I-098	0.007	I-148	0.009
I-049	0.015	I-099	0.006	I-149	0.005
I-050	0.028	I-100	0.004	I-150	0.004

[表125]

化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)
I-151	0.01	R-001	0.007	R-054	0.026
I-152	0.006	R-002	0.363	R-055	0.007
I-153	0.013	R-003	0.004	R-056	0.01
I-154	0.008	R-004	0.123	R-057	0.006
I-155	0.008	R-005	0.608	R-058	0.004
I-156	0.012	R-006	0.004	R-059	0.005
I-157	0.005	R-007	0.301	R-060	0.016
I-158	0.006	R-009	0.007	R-061	0.007
I-159	0.009	R-010	0.01	R-062	0.318
I-160	0.005	R-011	0.049	R-063	0.456
I-161	0.01	R-012	0.005	R-064	0.012
I-162	0.007	R-013	0.006	R-066	0.058
I-163	0.008	R-014	0.005	R-068	0.04
I-164	0.029	R-015	0.104	R-069	0.051
I-165	0.015	R-016	0.006	R-070	0.007
I-166	0.013	R-017	0.006	R-071	0.006
I-167	0.019	R-018	0.005	R-072	0.016
I-168	0.012	R-019	0.006	R-073	0.031
I-169	0.021	R-020	0.013	R-074	0.013
I-170	0.015	R-021	0.015	R-075	0.013
I-171	0.009	R-022	0.012	R-076	0.013
I-172	0.026	R-023	0.021	R-077	0.024
I-173	0.008	R-024	0.018	R-078	0.01
I-174	0.006	R-025	0.005	R-079	0.011
I-175	0.009	R-026	0.008	R-080	0.013
I-176	0.007	R-027	0.006	R-081	0.005
I-177	0.006	R-028	0.007	R-082	0.007
I-178	0.005	R-029	0.007	R-083	0.007
I-179	0.006	R-030	0.008	R-084	0.006
I-180	0.005	R-031	0.012	R-085	0.006
I-181	0.005	R-032	0.004	R-086	0.007
I-182	0.008	R-033	0.006	R-087	0.012
I-183	0.012	R-034	0.005	R-088	0.006
I-184	0.006	R-035	0.008	R-089	0.007
I-185	0.009	R-036	0.011	R-090	0.07
I-186	0.005	R-037	0.007	R-091	0.108
I-187	0.008	R-038	0.007	R-092	0.01
I-188	0.007	R-039	0.006	R-093	0.013
I-189	0.012	R-040	0.007	R-094	0.029
I-190	0.005	R-041	0.011	R-095	0.045
I-191	0.011	R-042	0.005	R-096	0.156
I-192	0.005	R-043	0.005	R-097	0.212
I-193	0.008	R-044	0.01	R-098	0.08
I-194	0.012	R-045	0.014	R-099	0.004
I-195	0.007	R-046	0.006	R-100	0.006
		R-047	0.009	R-101	0.201
		R-048	0.006	R-102	0.1
		R-049	0.008	R-105	0.007
		R-050	0.014	R-106	0.379
		R-053	0.052	R-107	0.217

[表126]

化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)
R-108	0.008	R-160	0.008	R-210	0.006
R-111	0.005	R-161	0.01	R-211	0.007
R-112	0.017	R-162	0.006	R-212	0.008
R-113	0.013	R-163	0.014	R-213	0.012
R-114	0.039	R-164	0.01	R-214	0.006
R-115	0.065	R-165	0.014	R-215	0.006
R-116	0.005	R-166	0.048	R-216	0.007
R-117	0.006	R-167	0.011	R-217	0.008
R-118	0.005	R-168	0.017	R-218	0.006
R-119	0.005	R-169	0.304	R-219	0.011
R-120	0.008	R-170	0.193	R-220	0.022
R-121	0.005	R-171	0.033	R-221	0.005
R-122	0.013	R-172	0.033	R-222	0.009
R-123	0.005	R-173	0.376	R-223	0.007
R-124	0.009	R-174	0.01	R-224	0.012
R-125	0.007	R-175	0.019	R-225	0.004
R-126	0.01	R-176	0.007	R-226	0.003
R-127	0.09	R-177	0.005	R-227	0.035
R-128	0.011	R-178	0.045	R-229	0.007
R-129	0.007	R-179	0.056	R-230	0.005
R-130	0.009	R-180	0.007	R-231	0.005
R-131	0.009	R-181	0.007	R-232	0.061
R-132	0.01	R-182	0.026	R-233	0.318
R-133	0.006	R-183	0.007	R-234	0.003
R-134	0.005	R-184	0.01	R-235	0.01
R-135	0.005	R-185	0.012	R-236	0.004
R-136	0.006	R-186	0.026	R-237	0.009
R-137	0.006	R-187	0.021	R-238	0.007
R-138	0.078	R-188	0.009	R-239	0.399
R-139	0.119	R-189	0.008	R-240	0.011
R-140	0.037	R-190	0.009	R-241	0.009
R-141	0.047	R-191	0.012	R-242	0.005
R-142	0.069	R-192	0.004	R-243	0.004
R-143	0.097	R-193	0.011	R-244	0.004
R-144	0.005	R-194	0.013	R-245	0.004
R-145	0.011	R-195	0.009	R-246	0.006
R-146	0.033	R-196	0.011	R-247	0.005
R-147	0.051	R-197	0.007	R-248	0.005
R-148	0.005	R-198	0.009	R-249	0.006
R-149	0.012	R-199	0.007	R-250	0.009
R-150	0.018	R-200	0.008	R-251	0.005
R-151	0.011	R-201	0.008	R-254	0.003
R-152	0.005	R-202	0.012	R-255	0.005
R-153	0.008	R-203	0.006	R-256	0.002
R-154	0.008	R-204	0.008	R-257	0.01
R-155	0.01	R-205	0.008		
R-156	0.035	R-206	0.005		
R-157	0.006	R-207	0.009		
R-158	0.012	R-208	0.005		
R-159	0.018	R-209	0.005		

[表127]

化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)	化合物編號	P2X3 IC50 (μ M)
I-200	0.042	I-250	0.031	R-275	0.023
I-201	0.013	I-251	0.008	R-276	0.042
I-202	0.008	I-252	0.014	R-277	0.014
I-203	0.003	I-253	0.009	R-278	0.015
I-204	0.004	I-254	0.006	R-279	0.007
I-205	0.012	I-255	0.018	R-280	0.009
I-206	0.010	I-256	0.029	R-281	0.007
I-207	0.012	I-257	0.016	R-282	0.023
I-208	0.012	I-258	0.004	R-283	0.028
I-209	0.008	I-259	0.005	R-284	0.005
I-210	0.007	I-260	0.005	R-285	0.006
I-211	0.007	I-261	0.008	R-286	0.006
I-212	0.010	I-262	0.007	R-287	0.006
I-213	0.012	I-263	0.005	R-288	0.012
I-214	0.011	I-264	0.005	R-289	0.005
I-215	0.016	I-265	0.010	R-290	0.006
I-216	0.017	I-266	0.008	R-291	0.006
I-217	0.011	I-267	0.003	R-292	0.004
I-218	0.010	I-268	0.003	R-293	0.004
I-219	0.012	I-269	0.004	R-294	0.006
I-220	0.010	I-270	0.004	R-295	0.006
I-221	0.011	I-271	0.010	R-296	0.005
I-222	0.004	I-272	0.008	R-297	0.008
I-223	0.011	I-273	0.005	R-298	0.009
I-224	0.006	I-274	0.005	R-299	0.020
I-225	0.014	I-275	0.004	R-300	0.008
I-226	0.038	I-276	0.019	R-301	0.005
I-227	0.031	I-277	0.004	R-302	0.006
I-228	0.021	I-278	0.006	R-303	0.003
I-229	0.006			R-304	0.004
I-230	0.011			R-305	0.007
I-231	0.007			R-306	0.014
I-232	0.005			R-307	0.013
I-233	0.006			R-309	0.004
I-234	0.007			R-310	0.004
I-235	0.009			R-311	0.428
I-236	0.016			R-312	0.350
I-237	0.014			R-313	0.003
I-238	0.005			R-314	0.048
I-239	0.006				
I-240	0.022				
I-241	0.008				
I-242	0.008				
I-243	0.007				
I-244	0.008				
I-245	0.014				
I-246	0.014				
I-247	0.006				
I-248	0.005				
I-249	0.036				

試驗例2 人類血清白蛋白(HSA)存在下之人類P2X₃受體抑制活性之評價

於PDL塗層96孔微量盤中以每個孔中8000個之方式播種將人類P2X₃受體基因(GenBank登記序列Y07683)導入C6BU-1細胞而成之穩定表現細胞株，於培養基(包含7.0%胎牛血清、7.0%馬血清、1%抗生素抗真菌劑混合溶液、2.0%穀氨胺之DMEM)中，於37℃、5%二氧化碳下培養1天。將培養基置換成包含Fluo-3-AM 4 μM之添加液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.37 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、0.5%BSA、0.04%普朗尼克F-127，pH值7.5)，於37℃、5%二氧化碳下培養1小時。藉由清洗用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒，pH值7.5)進行清洗，將每個孔利用40 μL之清洗用緩衝液填滿。將微量盤設置於高通量篩選系統FDSS 3000(Hamamatsu Photonics公司)。藉由FDSS 3000開始測定螢光強度，利用內置於FDSS 3000中之自動分注裝置對每個孔各分注40 μL之使用於稀釋用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、0.1%普朗尼克F-127，pH值7.5)中以終濃度成為1%之方式添加人類血清白蛋白而成之溶液稀釋成不同濃度之本發明化合物DMSO溶液。5分鐘後，利用內置於FDSS 3000中之自動分注裝置分注經稀釋用緩衝液稀釋之ATP溶液50 μL(終濃度50 nM)，4分鐘後繼續測定螢光強度。由所測得之螢光強度之值算出微量盤之每個孔之以ATP溶液添加後之螢光強度之最大值相對於測定開始時之螢光強度的比表示之比最大螢光強度。將不含本發明化合物之情形之比最大螢光強度之值記為抑制0%，將添加稀釋用緩衝液代替ATP之情形之比最大螢光強度之值記為抑制100%，算出成為抑制50%

之濃度(IC₅₀)，評價本發明化合物之抑制活性。比最大螢光強度之算出係使用FDSS軟體(Hamamatsu Photonics公司)而進行。IC₅₀之算出係使用Microsoft Excel(Microsoft公司)及XLfit(idbs公司)之軟體而進行。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表128]

化合物編號	P2X ₃ +HSA IC ₅₀ (μ M)
I-019	0.068
I-040	0.018
I-056	0.023
I-070	0.037
I-079	0.037
R-123	0.018

試驗例3 大鼠P2X₃受體抑制活性之評價

將大鼠P2X₃受體基因(GenBank登記序列NM_031075)導入C6BU-1細胞而使之表現。以每個孔中2500個之方式播種C6BU-1細胞，於培養基(包含7.0%胎牛血清、7.0%馬血清、1%抗生素抗真菌劑混合溶液之DMEM)中，於37℃、5%二氧化碳下培養1天。使用基因導入試劑FuGENE6(Promega公司製造)導入表現質粒，進而於37℃、5%二氧化碳下培養1天。將培養基置換成包含Fluo-3-AM 4 μM之添加液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、1%BSA、0.08%普朗尼克F-127，pH值7.5)，於37℃、5%二氧化碳下培養1小時。藉由清洗用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒，pH值7.5)進行清洗，將每個孔利用40 μL之清洗用緩衝液填滿。將微量盤設置於高通



量篩選系統FDSS 3000(Hamamatsu Photonics公司)。藉由FDSS 3000開始測定螢光強度，利用內置於FDSS 3000中之自動分注裝置對每個孔各分注40 μ L之使用稀釋用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、0.1%普朗尼克F-127，pH值7.5)稀釋成不同濃度之本發明化合物之DMSO溶液。5分鐘後，利用內置於FDSS 3000中之自動分注裝置分注經稀釋用緩衝液稀釋之50 nM ATP溶液50 μ L，4分鐘後繼續測定螢光強度。由所測得之螢光強度之值算出微量盤之每個孔之以ATP溶液添加後之螢光強度之最大值相對於測定開始時之螢光強度的比表示之比最大螢光強度。將不含本發明化合物之情形之比最大螢光強度之值記為抑制0%，將添加稀釋用緩衝液代替ATP之情形之比最大螢光強度之值記為抑制100%，算出成為抑制50%之濃度(IC₅₀)，評價本發明化合物之抑制活性。比最大螢光強度之算出係使用FDSS軟體(Hamamatsu Photonics公司)而進行。IC₅₀之算出係使用Microsoft Excel(Microsoft公司)及XLfit(idbs公司)之軟體而進行。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表129]

化合物編號	大鼠P2X ₃ IC ₅₀ (μ M)
I-002	0.006
R-009	0.004

試驗例4 大鼠血清白蛋白(RSA)存在下之大鼠P2X₃受體抑制活性之評價

將大鼠P2X₃受體基因(GenBank登記序列NM_031075)導入C6BU-1細胞而使之表現。以每個孔中2500個之方式播種C6BU-1細胞，於培

養基(包含7.0%胎牛血清、7.0%馬血清、1%抗生素抗真菌劑混合溶液之DMEM)中，於37℃、5%二氧化碳下培養1天。使用基因導入試劑FuGENE6(Promega公司製造)導入表現質粒，進而於37℃、5%二氧化碳下培養1天。將培養基置換成包含Fluo-4-AM 4 μ M之添加液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、10%BSA、0.08%普朗尼克F-127，pH值7.5)，於37℃、5%二氧化碳下培養1小時。藉由清洗用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒，pH值7.5)進行清洗，將每個孔利用40 μ L之清洗用緩衝液填滿。將微量盤設置於高通量篩選系統FDSS 3000(Hamamatsu Photonics公司)。藉由FDSS 3000開始測定螢光強度，利用內置於FDSS 3000中之自動分注裝置對每個孔各分注40 μ L之使用於稀釋用緩衝液(20 mM HEPES、137 mM NaCl、5.27 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、1.26 mM CaCl₂、5.6 mM D-葡萄糖、2.5 mM丙磺舒、0.1%普朗尼克F-127，pH值7.5)中以終濃度成為1%之方式添加大鼠血清白蛋白而成之溶液稀釋成不同濃度之本發明化合物之DMSO溶液。5分鐘後，利用內置於FDSS 3000中之自動分注裝置分注經稀釋用緩衝液稀釋之50 nM ATP溶液50 μ L，4分鐘後繼續測定螢光強度。由所測得之螢光強度之值算出微量盤之每個孔之以ATP溶液添加後之螢光強度之最大值相對於測定開始時之螢光強度的比表示之比最大螢光強度。將不含本發明化合物之情形之比最大螢光強度之值記為抑制0%，將添加稀釋用緩衝液代替ATP之情形之比最大螢光強度之值記為抑制100%，算出成為抑制50%之濃度(IC₅₀)，評價本發明化合物之抑制活性。比最大螢光強度之算出係使用FDSS軟體(Hamamatsu Photonics公司)而進行。IC₅₀之算出係使用Microsoft Excel(Microsoft公司)及XLfit(idbs公司)之軟體而進行。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表130]

化合物編號	大鼠P2X3 +RSA IC50 (μ M)
I-019	0.011
I-022	0.011
I-040	0.009
I-100	0.009
I-113	0.010
R-014	0.006
R-019	0.008
R-037	0.008

本說明書中記載之化合物對P2X₃受體表現出抑制活性。又，本發明之化合物作用於P2X₃亞型，因而認為同樣地亦對包含P2X₂亞型而構成之P2X_{2/3}受體表現出抑制活性。

試驗例5 大鼠膀胱炎模型之排尿功能之評價

膀胱壓檢查手術

使大鼠吸入2%異氟醚(麻醉背景為笑氣：氧＝7：3)而將其麻醉後，固定成仰臥位。將腹部沿正中切開，使膀胱露出。於膀胱頂部切開小口而插入套管(加工聚乙烯管(PE-50：Becton Dickinson)而製作)並固定，製作膀胱瘻。套管之另一端通過皮下而與背部導通，縫合肌肉層及皮膚。與背部導通之套管於中途經不鏽鋼製彈簧加以保護，連接Swivel。

乙酸注入

手術2天後，經由留置於膀胱內之套管以4 mL/hr之速度向膀胱內注入0.3%乙酸30分鐘，引起膀胱炎。又，將未進行乙酸注入之動物作為正常動物。

膀胱壓檢查測定

乙酸注入2~3天後，將插入膀胱內之套管之另一端與三通閥連接，一面自一端以3.0 mL/hr之速度注入經加熱之生理食鹽液，一面於另一端經由壓力轉換器並藉由壓力放大器連續記錄膀胱內壓。膀胱內壓係於穩定期間(約20分鐘)測定後，測定投予前值(約40分鐘)，投予被試驗物質後，測定投予後值120分鐘。使用乳鉢與乳棒粉碎本發明化合物，使用0.5%甲基纖維素液以成為0.1~2 mg/mL/kg之方式製備懸浮液或溶液，使用口餵管對動物經口投予。於測定膀胱內壓之同時，將排泄尿收集於籠下之天平上，同時測定其重量變化。

資料採用之基準

以排尿間隔為基準，若為正常動物，則採用排尿間隔為10分鐘以上者，排除其以下者。若為進行有乙酸注入之動物，則採用排尿間隔未達正常動物之平均值之一半者作為膀胱炎動物，排除其以上者。

殘尿之採取

測定結束後，剛排尿不久後停止注入生理食鹽液，於戊巴比妥鈉麻醉下採取殘尿。將所採取之殘尿移至排泄尿接收容器內，記錄於圖表上。

解析項目

對測定開始1小時後至2小時後之膀胱內壓(靜止時壓及排尿時壓)、排尿間隔及1次排尿量進行解析。又，對測定結束後之殘尿量進行解析。

使用以下之值作為對排尿間隔之作用之指標。

排尿功能感覺改善率

$$= (\text{膀胱炎動物之藥物處理後排尿間隔} - \text{膀胱炎動物之藥物處理前排尿間隔}) / (\text{正常動物之藥物處理前排尿間隔之平均值} - \text{膀胱炎動物之藥物處理前排尿間隔}) \times 100$$

使用以下之值作為對1次排尿量之作用之指標。

1次排尿量改善率

$$= (\text{膀胱炎大鼠之藥物處理後1次排尿量} - \text{膀胱炎動物之藥物處理前1次排尿量}) / (\text{正常動物之藥物處理前1次排尿量之平均值} - \text{膀胱炎動物之藥物處理前1次排尿量}) \times 100$$

試驗例6 利用Seltzer模型之藥效評價

大鼠Partial sciatic nerve ligation模型(大鼠坐骨神經部分結紮模型)

模型之製作

藉由異氟醚將大鼠麻醉，剃除左足之毛。切開大腿上部之皮膚，割開肌肉而使坐骨神經露出。用線將坐骨神經之1/3～1/2牢固地結紮，縫合肌肉及皮膚。將此作為手術側。對右足進行除坐骨神經結紮以外相同之處置，作為假手術側。

評價(1)

進行手術2週後，藉由von Frey細絲評價對觸知性觸感痛之作用。手術2週後，將大鼠放入置於金屬線網上之塑膠製籠而使之適應。自金屬線網側使von Frey細絲(0.4～26 g)接觸大鼠腳底，將大鼠開始表現出逃避行為之von Frey纖維之壓值作為疼痛閾值。對左右之後肢評價痛覺閾值，作為處置前疼痛閾值。採用手術側之疼痛閾值為0.6～2 g、且假手術側之疼痛閾值為8～15 g之動物。再者，為了訓練動物，於處置前疼痛閾值測定前實施相同之操作。對所採用之動物投予本發明化合物。使用乳鉢與乳棒粉碎本發明化合物，使用0.5%甲基纖維素液以成為0.1～2 mg/mL/kg之方式製備懸浮液或溶液，使用口餵管對動物經口投予。投予1～5小時後，評價左右後肢之疼痛閾值，作為處置後疼痛閾值。藉由下述方法計算%reversal值，比較化合物之鎮痛作用。

$\%reversal$ 值 = (手術側處置後疼痛閾值之對數－手術側處置前疼痛閾值之對數)/(假手術側處置前疼痛閾值之對數－手術側處置前疼痛閾值之對數)

將本發明化合物之1 mg/kg之經口投予3小時後之鎮痛作用作為 $\%reversal$ 示於以下之表。

[表131]

化合物編號	鎮痛作用 (%reversal)
I-019	27.9
I-057	21.4

評價(2)

藉由測痛儀(analgesiometer)評價對機械痛覺過敏之作用。手術2週後，藉由測痛儀以刺激壓每秒增加16 g之方式壓迫大鼠後肢，將大鼠表現出逃避行為時之壓值作為疼痛閾值。對左右之後肢評價疼痛閾值，作為處置前疼痛閾值。採用手術側之疼痛閾值為60～90 g、且假手術側之疼痛閾值為100～175 g之動物。再者，為了訓練動物，於處置前疼痛閾值測定前實施相同之操作。對所採用之動物投予本發明化合物。使用乳鉢與乳棒粉碎本發明化合物，使用0.5%甲基纖維素液以成為0.03～100 mg/2 mL/kg之方式製備懸浮液或溶液，使用口餵管對動物經口投予。投予1～5小時後，評價左右後肢之疼痛閾值，作為處置後疼痛閾值。藉由下述方法計算 $\%reversal$ 值，比較化合物之鎮痛作用。

$\%reversal$ = (手術側處置後疼痛閾值－手術側處置前疼痛閾值)/(假手術側處置前疼痛閾值－手術側處置前疼痛閾值)

試驗例7 CYP3A4螢光MBI試驗



CYP3A4 螢光 MBI 試驗為調查由代謝反應引起之化合物之 CYP3A4 抑制之增強的試驗，且以下述反應作為指標而進行：採用大腸菌表現 CYP3A4 作為酵素，藉由 CYP3A4 酵素使 7-苄氧基三氟甲基香豆素 (7-BFC) 脫苄基化，生成發出螢光之代謝物 7-羥基三氟甲基香豆素 (7-HFC)。

反應條件如下所示：基質為 $5.6\ \mu\text{mol/L}$ 7-BFC；預反應時間為 0 或 30 分鐘；反應時間為 15 分鐘；反應溫度為 25°C (室溫)；CYP3A4 含量 (大腸菌表現酵素) 於預反應時為 $62.5\ \text{pmol/mL}$ ，於反應時為 $6.25\ \text{pmol/mL}$ (10 倍稀釋時)；本發明藥物濃度為 1.56、3.125、6.25、12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ (6 點)。

於 96 孔培養盤中對 K-Pi 緩衝液 (pH 值 7.4) 中以上述預反應之組成添加酵素、本發明藥物溶液作為預反應液，將其一部分轉移至另一 96 孔培養盤中以利用基質與 K-Pi 緩衝液將濃度稀釋成原先之 1/10，添加作為輔酵素之 NADPH 而開始設為指標之反應 (無預反應)，反應特定之時間後，藉由添加乙腈： $0.5\ \text{mol/L}$ 三(三羥基胺基甲烷) = 4：1 而停止反應。又，亦於剩餘之預反應液中添加 NADPH 而開始預反應 (有預反應)，進行特定時間之預反應後，將一部分轉移至另一培養盤中以利用基質與 K-Pi 緩衝液將濃度稀釋成原先之 1/10，開始設為指標之反應。反應特定之時間後，藉由添加乙腈： $0.5\ \text{mol/L}$ 三(三羥基胺基甲烷) = 4：1 而停止反應。利用螢光讀板儀對分別進行了指標反應之培養盤測定作為代謝物之 7-HFC 之螢光值 ($E_x = 420\ \text{nm}$ ， $E_m = 535\ \text{nm}$)。

僅將溶解有藥物之溶劑即 DMSO 添加於反應系中，以此作為對照 (100%)，算出添加有本發明藥物溶液之各濃度下之殘存活性 (%)，使用濃度與抑制率，藉由利用羅吉斯 (Logistic) 模型之逆推而算出 IC_{50} 。將 IC_{50} 值之差為 $5\ \mu\text{mol/L}$ 以上之情形記為 (+)，將 $3\ \mu\text{mol/L}$ 以下之情形記為 (-)。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表132]

化合物編號	MBI
I-041	(-)
I-057	(-)
I-063	(-)
I-069	(-)
I-106	(-)
R-010	(-)
R-014	(-)
R-027	(-)
R-058	(-)

試驗例8 CYP抑制試驗

使用市售之混合人類肝臟微粒體，作為人類主要CYP五種分子(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之典型基質代謝反應，將7-乙氧基試鹵靈之O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲之甲基-氫氧化(CYP2C9)、美芬妥英之4'-氫氧化(CYP2C19)、右美沙芬之O脫甲基化(CYP2D6)、特非那定之氫氧化(CYP3A4)設為指標，對各代謝物產量被本發明化合物抑制之程度進行評價。

反應條件如下所示：基質為0.5 μmol/L乙氧基試鹵靈(CYP1A2)、100 μmol/L 甲苯磺丁脲 (CYP2C9)、50 μmol/L S-美芬妥英 (CYP2C19)、5 μmol/L右美沙芬 (CYP2D6)、1 μmol/L特非那定 (CYP3A4)；反應時間為15分鐘；反應溫度為37℃；酵素為混合人類肝臟微粒體0.2 mg蛋白質/mL；本發明藥物濃度為1.0、5.0、10、20 μmol/L(4點)。

於96孔培養盤中對50 mmol/L Hepes緩衝液中以上述組成添加各5

種基質、人類肝臟微粒體、本發明藥物作為反應溶液，添加作為輔酵素之NADPH，開始設為指標之代謝反應，於37℃下反應15分鐘後，添加甲醇/乙腈 = 1/1(v/v)溶液而停止反應。進行3000 rpm、15分鐘之離心處理後，利用螢光多標記計數儀對離心上清液中之試鹵靈(CYP1A2代謝物)進行定量，利用LC/MS/MS對離心上清液中之甲苯磺丁脲氫氧化體(CYP2C9代謝物)、美芬妥英4'氫氧化體(CYP2C19代謝物)、右啡烷(CYP2D6代謝物)、特非那定醇體(CYP3A4代謝物)進行定量。

僅將溶解藥物之溶劑即DMSO添加於反應系中，以此作為對照(100%)，算出添加有本發明藥物溶液之各濃度下之殘存活性(%)，使用濃度與抑制率，藉由利用羅吉斯(Logistic)模型之逆推而算出IC₅₀。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表133]

化合物編號	CYP1A2 (μ mol/L)	CYP2C9 (μ mol/L)	CYP2C19 (μ mol/L)	CYP2D6 (μ mol/L)	CYP3A4 (μ mol/L)
I-041	>20	>20	>20	>20	>20
I-057	>20	>20	>20	>20	>20
I-063	>20	>20	>20	>20	>20
I-069	>20	>20	>20	>20	>20
I-106	>20	>20	>20	>20	>20
R-010	>20	>20	>20	>20	>20
R-014	>20	>20	>20	>20	>20
R-027	>20	>20	>20	>20	>20
R-058	>20	>20	>20	>20	>20

試驗例9 波動安氏試驗(Fluctuation Ames Test)

評價本發明化合物之誘突變性。

對10 mL液體營養培養基(2.5%Oxoid nutrient broth No.2)接種冷凍保存之鼠傷寒沙門氏桿菌(Salmonella typhimurium TA98株、TA100

株)20 μL ，於37℃下進行10小時之振盪前培養。TA98株係對7.70 mL之菌液進行離心(2000 $\times g$ ，10分鐘)處理而去除培養液。使菌懸浮於7.70 mL之Micro F緩衝液(K_2HPO_4 ：3.5 g/L、 KH_2PO_4 ：1 g/L、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ：1 g/L、檸檬酸三鈉二水合物：0.25 g/L、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ：0.1 g/L)中，添加至110 mL之曝露(Exposure)培養基(包含生物素：8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、組胺酸：0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、葡萄糖：8 mg/mL之Micro F緩衝液)中。TA100株係將3.42 mL菌液添加於曝露培養基120 mL中而製備試驗菌液。將下述溶液各12 μL 與試驗菌液588 μL (於代謝活化條件下為試驗菌液498 μL 與S9 mix 90 μL 之混合液)進行混合並於37℃下振盪培養90分鐘，上述溶液為：本發明化合物DMSO溶液(最高用量50 mg/mL至以2~3倍公比數階段稀釋)；作為陰性對照之DMSO；作為陽性對照，於非代謝活化條件下，對應於TA98株為50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液及對應於TA100株為0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯醯胺DMSO溶液，於代謝活化條件下，對應於TA98株為40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之2-胺基蒽DMSO溶液及對應於TA100株為20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之2-胺基蒽DMSO溶液。將曝露本發明化合物之菌液460 μL 混合於指示(Indicator)培養基(包含生物素：8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、組胺酸：0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、葡萄糖：8 mg/mL、溴甲酚紫：37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之Micro F緩衝液)2300 μL 中，以50 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 之用量分注於48孔微量盤中，於37℃下靜置培養3天。包含藉由胺基酸(組胺酸)合成酵素基因之突變而獲得增殖能之菌的孔因pH值發生變化而由紫色變為黃色，因此計數相對於單位用量48孔中變為黃色之菌增殖孔，與陰性對照群進行比較而評價。誘突變性係將陰性者示為(-)、陽性者示為(+)。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表134]

化合物編號	FAT
I-002	(-)
I-019	(-)
I-040	(-)
I-057	(-)
I-070	(-)

試驗例10 溶解性試驗

化合物之溶解度係於1%DMSO添加條件下決定。利用DMSO製備10 mmol/L化合物溶液，將化合物溶液2 μL添加於pH值6.8之人工腸液(於0.2 mol/L磷酸二氫鉀試液250 mL中添加0.2 mol/L NaOH試液118 mL、水而製成1000 mL)198 μL中。於25℃下靜置16小時後，抽氣過濾混液。利用甲醇/水 = 1/1兩倍稀釋濾液，藉由絕對校準曲線法，使用HPLC或LC/MS/MS測定濾液中濃度。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表135]

化合物編號	溶解性 (μ mol/L)
I-002	> 50
I-019	> 50
I-038	> 50
I-039	> 50
I-040	> 50
I-041	> 50
I-057	> 50
I-063	> 50

試驗例11 代謝穩定性試驗

使用市售之混合人類肝臟微粒體，使對象化合物反應一定時間，藉由反應試樣與未反應試樣之比較而算出殘存率，評價於肝中之代謝程度。

使包含人類肝臟微粒體0.5 mg蛋白質/mL之0.2 mL之緩衝液(50 mmol/L tris-HCl pH值7.4，150 mmol/L氯化鉀，10 mmol/L氯化鎂)於1 mmol/L NADPH存在下於37℃下進行反應0分鐘或30分鐘(氧化性反應)。反應後，於甲醇/乙腈 = 1/1(v/v)溶液100 μL中添加反應液50 μL並進行混合，以3000 rpm進行15分鐘之離心處理。利用LC/MS/MS定量該離心上清液中之試驗化合物，將0分鐘反應時之化合物量設為100%，計算反應後之試驗化合物之殘存量。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。將化合物濃度0.5 μmol/L下之殘存率以%之形式表示。

[表136]

化合物編號	代謝穩定性 (%)
I-002	99
I-019	96
I-029	100
I-057	91
I-063	97
I-070	103

試驗例12 代謝穩定性試驗

使用所製備之大鼠冷凍保存肝細胞，使對象化合物反應一定時間，藉由反應試樣與未反應試樣之比較而算出殘存率，評價於肝中之代謝程度。

使包含大鼠冷凍肝細胞1.0×10⁶ 細胞/mL之Williams E培養基於37

℃下進行反應0、1或2小時。反應後，於反應液30 μ L中添加甲醇/乙腈 = 1/1(v/v)溶液120 μ L並進行混合，以3000 rpm進行15分鐘之離心處理。利用LC/MS/MS定量該離心上清液中之試驗化合物，將0分鐘反應時之化合物量設為100%，計算反應後之試驗化合物之殘存量。

試驗例13 hERG試驗

為了進行本發明化合物之心電圖QT間隔延長風險評價，使用表現有human ether-a-go-go related gene(hERG)通道之CHO細胞，研究本發明化合物對於心室再極化過程中發揮重要作用之延遲整流K⁺電流(I_{Kr})之作用。

使用全自動膜片鉗系統(QPatch：Sophion Bioscience A/S)，藉由全細胞膜片鉗法，將細胞保持於-80 mV之膜電位，施加-50 mV之漏電位後，施加+20 mV之去極化刺激2秒，進而施加-50 mV之再極化刺激2秒，記錄此時所誘發之I_{Kr}。於所產生之電流穩定後，將以目標濃度溶解有本發明化合物之細胞外液(NaCl：145 mmol/L、KCl：4 mmol/L、CaCl₂：2 mmol/L、MgCl₂：1 mmol/L、葡萄糖：10 mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid，4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙磺酸)：10 mmol/L，pH值 = 7.4)於室溫條件下應用於細胞10分鐘。由所獲得之I_{Kr}，使用解析軟件(Falster Patch：Sophion Bioscience A/S)，以靜息膜電位下之電流值為基準，計測最大尾電流之絕對值。進而算出相對於本發明化合物應用前最大尾電流之抑制率，與介質應用群(0.1%二甲基亞砷溶液)進行比較，評價本發明化合物對I_{Kr}之影響。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表137]

化合物編號	hERG 抑制(%)
I-002	7.3
I-006	5.3

試驗例14 蛋白結合試驗

使用各種血清，測定發明化合物之血清蛋白非結合率。

反應條件如下所示：評價法為平衡透析法；反應時間為24小時；反應溫度為37℃；發明化合物濃度為2 μg/mL。

於各種血清中添加試液並攪拌，製備上述化合物濃度之血清試樣。於平衡透析盒之一端添加血清試樣，於另一端添加磷酸緩衝生理食鹽水(PBS)，於37℃下進行24小時之平衡透析。利用LC/MS/MS測定自各盒採取之試樣中化合物量。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。將PBS中化合物量相對於血清中化合物量之比作為蛋白非結合率(%)而表示。

[表138]

化合物編號	蛋白非結合率 (%)
I-019	1
I-029	1.7
I-040	3.5
I-056	1.8
I-057	1.7
R-019	1.8

試驗例15 藥物動態試驗

實驗材料與方法

(1)使用動物：使用SD大鼠。

(2)飼育條件：使SD大鼠自由攝取固體飼料及滅菌自來水。

(3)投予量、分群之設定：以特定之投予量進行經口及靜脈內投予。以下述方式設定群。(各化合物之投予量存在變動)

經口投予 1 mg/kg(n=2)

靜脈內投予 0.5 mg/kg(n=2)

(4)投予液之製備：經口投予係投予懸浮液。靜脈內投予係使之可溶化而投予。

(5)投予方法：經口投予係藉由口餵管向胃內投予。靜脈內投予係藉由附有注射針之注射器自尾靜脈投予。

(6)評價項目：經時採血，使用LC/MS/MS測定血漿中本發明化合物濃度。

(7)統計解析：對於血漿中本發明化合物濃度推移，使用非線性最小平方法程式WinNonlin(註冊商標)算出血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)，由經口投予群與靜脈內投予群之投予量比及AUC比算出本發明化合物之生物可用性(BA)。又，藉由用靜脈內投予量除以靜脈內投予後之AUC而算出全身清除率(CLtot)。

將本發明化合物之試驗結果示於以下之表。

[表139]

化合物編號	AUC (po) (ng·hr/mL)	AUC (iv) (ng·hr/mL)	BA (%)	CLtot (mL/min/kg)
I-014	4890	2300	106.2	4
I-017	6110	3790	80.7	2.3
I-040	410	291	70.3	28.6
I-057	487	367	66.4	22.9
I-058	2030	1510	67.2	5.8
I-127	2460	2330	52.8	3.8

試驗例16 粉末溶解度試驗

於適當之容器中適量添加本發明化合物，於各容器中添加JP-1液(於氯化鈉2.0 g、鹽酸7.0 mL中添加水而製成1000 mL)、JP-2液(於pH值6.8之磷酸鹽緩衝液500 mL中添加水500 mL)、20 mmol/L牛膽酸鈉(TCA)/JP-2液(於TCA 1.08 g中添加JP-2液而製成100 mL)各200 μ L。於試驗液添加後全量溶解之情形時適當追加本發明化合物。加以密閉並於37℃下振盪1小時後進行過濾，於各濾液100 μ L中添加甲醇100 μ L而進行2倍稀釋。稀釋倍率視需要變更。確認有無氣泡及析出物，加以密閉並振盪。藉由絕對校準曲線法，使用HPLC定量本發明化合物。

製劑例

以下所示之製劑例僅為例示，並不意欲對發明之範圍作任何限定。

製劑例1 片劑

本發明化合物	15 mg
乳糖	15 mg
硬脂酸鈣	3 mg

將硬脂酸鈣以外之成分均勻地混合，進行破碎造粒並加以乾燥，製成適當大小之顆粒劑。繼而，添加硬脂酸鈣，進行壓縮成形而製成片劑。

製劑例2 膠囊劑

本發明化合物	10 mg
硬脂酸鎂	10 mg
乳糖	80 mg

將上述成分均勻地混合，製成粉末或細粒狀而製作散劑。將其填充於膠囊容器內而製成膠囊劑。

製劑例3 顆粒劑

本發明化合物	30 g
乳糖	265 g
硬脂酸鎂	5 g

將上述成分充分混合並壓縮成型後，進行粉碎、整粒並篩別而製成適當大小之顆粒劑。

製劑例4 口腔內崩解錠

將本發明化合物及結晶纖維素進行混合，造粒後進行打錠而製成口腔內崩解錠。

製劑例5 乾糖漿劑

將本發明化合物及乳糖進行混合，進行粉碎、整粒並篩別而製成適當大小之乾糖漿劑。

製劑例6 注射劑

將本發明化合物及磷酸緩衝液進行混合，製成注射劑。

製劑例7 點滴劑

將本發明化合物及磷酸緩衝液進行混合，製成點滴劑。

製劑例8 吸入劑

將本發明化合物及乳糖進行混合並粉碎成細末，藉此製成吸入劑。

製劑例9 軟膏劑

將本發明化合物及凡士林進行混合，製成軟膏劑。

製劑例10 貼附劑

將本發明化合物及黏著硬膏等基劑進行混合，製成貼附劑。

[產業上之可利用性]

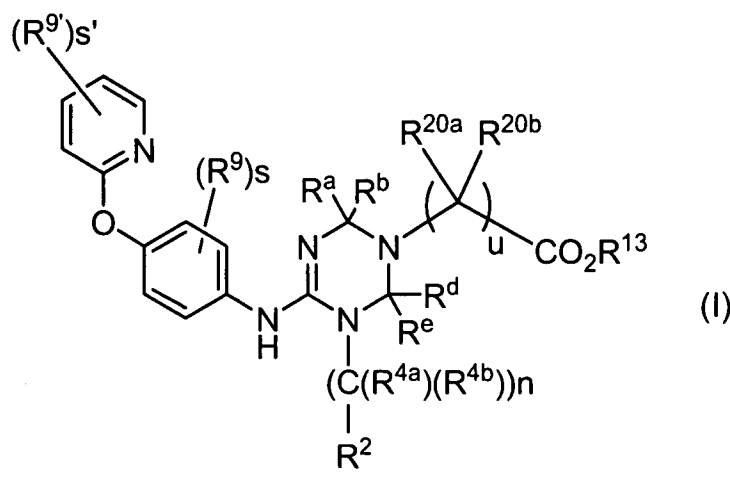
認為通式(I)所表示之化合物對 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體具有拮抗作用，對 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體相關之疾病或狀態，例如慢性疼痛、排尿障礙、呼吸器疾病等有用。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其係以式(I)表示：
[化1]



(式中，

R^a 及 R^b 均為氫原子或者一起形成為側氧基、硫酮基或 $=N-R^x$ ；

R^d 及 R^e 均為氫原子或者一起形成為側氧基、硫酮基或 $=N-R^y$ ；

R^x 及 R^y 各自獨立為氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^{4a} 各自獨立為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

R^{4b} 各自獨立為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；或者鍵結於同一碳原子之 R^{4a} 與 R^{4b} 一起形成為側氧基或硫酮基；

n 為1~4之整數；

R^2 為經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代

之芳基或者經取代或未經取代之雜芳基；

R^9 各自獨立為鹵素、羥基、羧基、氰基、硝基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烯氧基羰基、經取代或未經取代之炔氧基羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代之磺醯基、經取代之亞磺醯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷氧基、經取代或未經取代之環烯氧基、經取代或未經取代之非芳香族雜環氧基、經取代或未經取代之芳氧基或者經取代或未經取代之雜芳氧基；

$R^{9'}$ 各自獨立為鹵素、羥基、羧基、氰基、硝基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧基羰基、經取代或未經取代之烯氧基羰基、經取代或未經取代之炔氧基羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代之磺醯基、經取代之亞磺醯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經

取代之環烯基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷氧基、經取代或未經取代之環烯氧基、經取代或未經取代之非芳香族雜環氧基、經取代或未經取代之芳氧基或者經取代或未經取代之雜芳氧基；

s及s'各自獨立為0~3之整數；

R^{20a}各自獨立為氫原子、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或者經取代或未經取代之烷氧基；

R^{20b}各自獨立為氫原子、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或者經取代或未經取代之烷氧基；

此處，鍵結於同一或不同碳原子之R^{20a}與R^{20b}可一起形成經取代或未經取代之環烷烴、經取代或未經取代之環烯烴或者經取代或未經取代之非芳香族雜環，

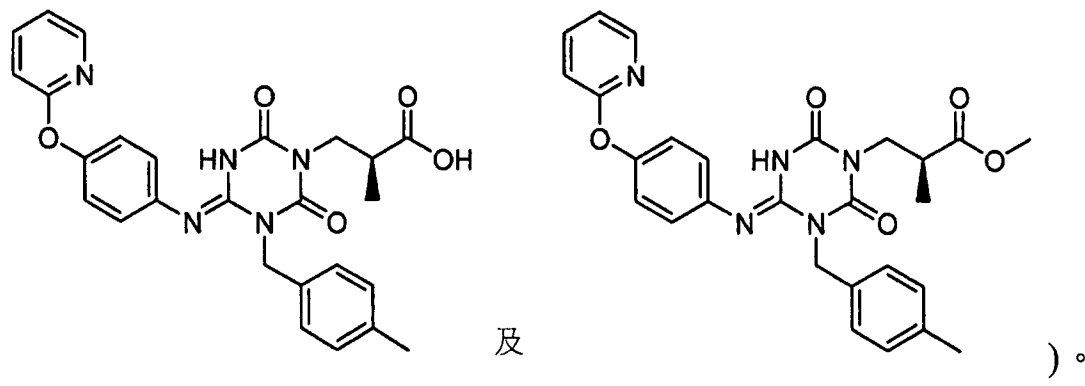
所有R^{20a}及R^{20b}不會同時為氫原子；

u為1~4之整數；

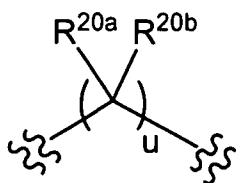
R¹³為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

惟其中不包括以下之化合物：

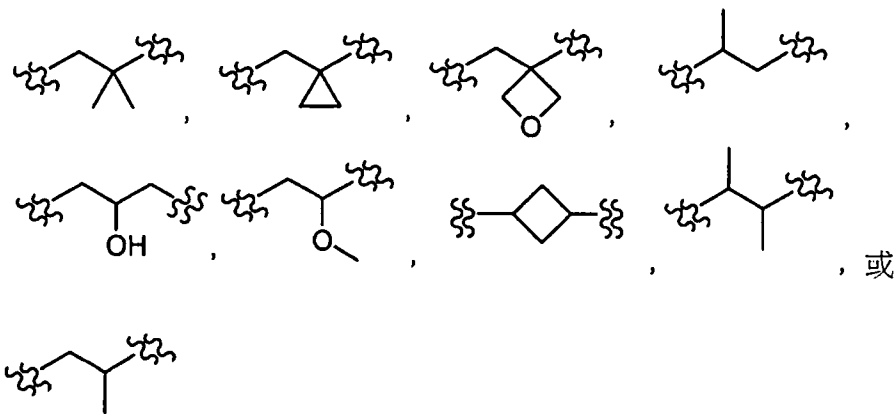
[化2]



2. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化3]

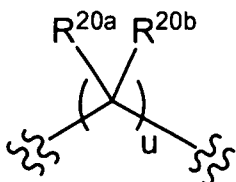


所表示之基為
[化4]



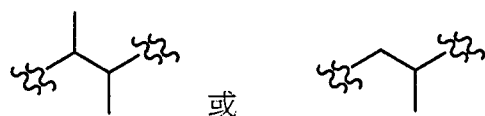
所表示之基。

3. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中
[化5]



所表示之基為

[化6]

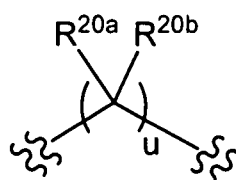


所表示之基。

4. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 n 為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經取代或未經取代之苯基或者經取代或未經取代之環烷基。
5. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 n 為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為4-甲基苯基。
6. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 n 為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為經鹵素取代之苯基。
7. 如請求項6之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 n 為1， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， R^2 為4-氯苯基。
8. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基。
9. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^d 及 R^e 一起形成為側氧基。
10. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s 為0。
11. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s 為1或2， R^9 各自獨立為鹵素、未經取代之烷基、鹵烷基、未經取代之烯基或未經取代之炔基。
12. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為0。
13. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為1~3之整數。

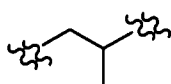
14. 如請求項13之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 s' 為1或2， $R^{9'}$ 各自獨立為鹵素、羧基、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷氧基羰基或者經取代或未經取代之芳基。
15. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基， R^d 及 R^e 一起形成為側氧基， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， n 為1， R^2 為經甲基取代之苯基， s 為0， s' 為1。
16. 如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^a 及 R^b 一起形成為側氧基， R^d 及 R^e 一起形成為側氧基， R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫原子， n 為1， R^2 為經鹵素取代之苯基， s 及 s' 均為0。
17. 如請求項16之化合物或其製藥上所容許之鹽，其中 R^{13} 為氫原子，且

[化7]



所表示之基為

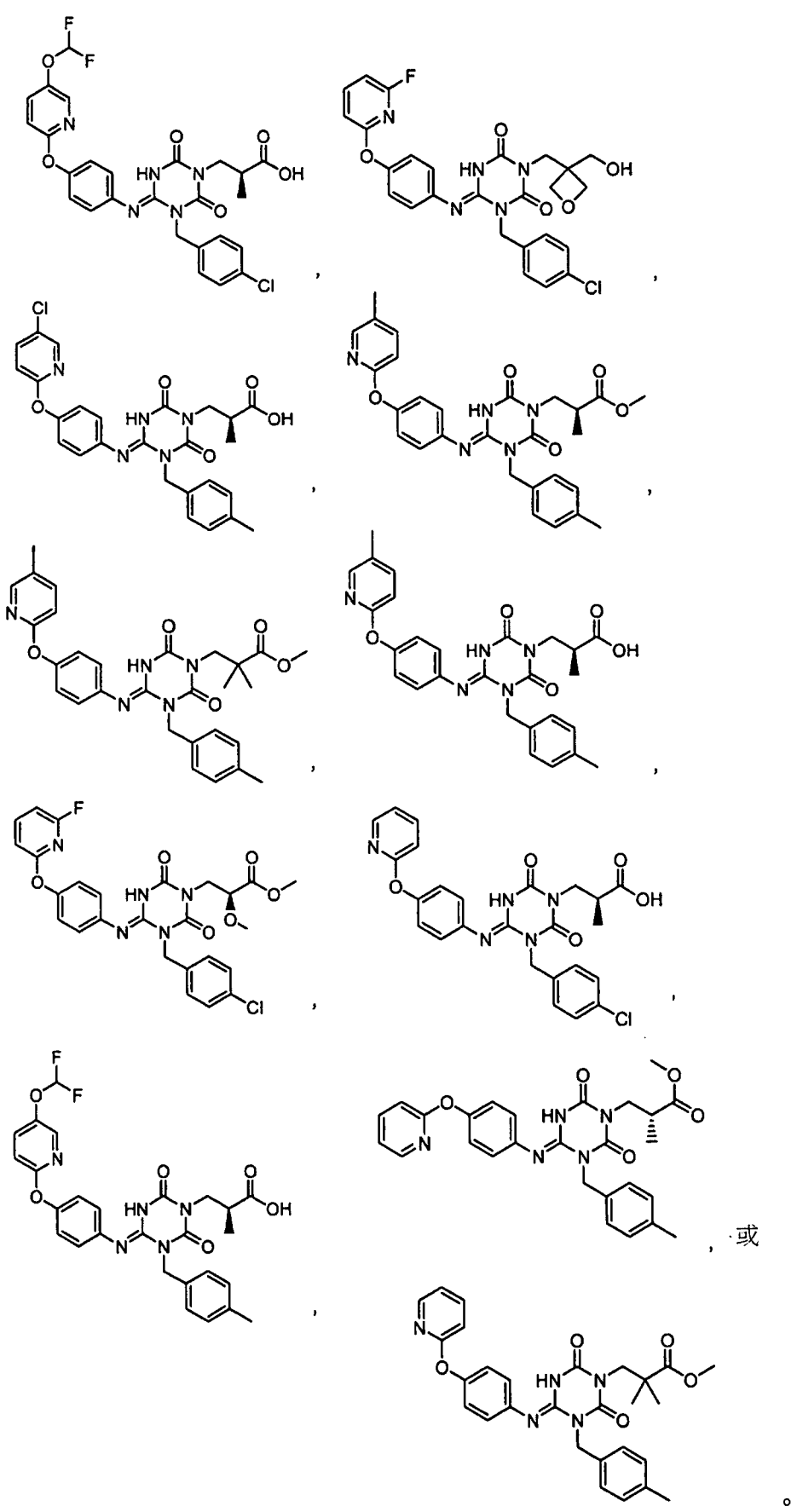
[化8]



所表示之基。

18. 一種化合物或其製藥上所容許之鹽，其係以下式表示：

[化9]



19. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至18中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其具有 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體拮抗作用。
21. 如請求項1至18中任一項之化合物或其製藥上所容許之鹽，其係用於 $P2X_3$ 及/或 $P2X_{2/3}$ 受體相關之疾病之治療及/或預防。