202030181

(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 202030181 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：108138032　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 22 日

(51)Int. Cl.：　*C07D211/96 (2006.01)*　*A61K31/44 (2006.01)*

A61P9/00 (2006.01)　*A61P19/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/23　美國　62/749,590

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

日本

桑弗伯納姆普理貝斯醫學探索研究所 (美國) SANFORD BURNHAM PREBYS MEDICAL DISCOVERY INSTITUTE　(US)

美國

(72)發明人：辻　貴司 TSUJI, TAKASHI (JP)；黑崎泰伸 KUROSAKI, YASUNOBU (JP)；石橋　弘太郎 ISHIBASHI, KOUTARO (JP)；品克頓　安東尼 B PINKERTON, ANTHONY B. (US)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

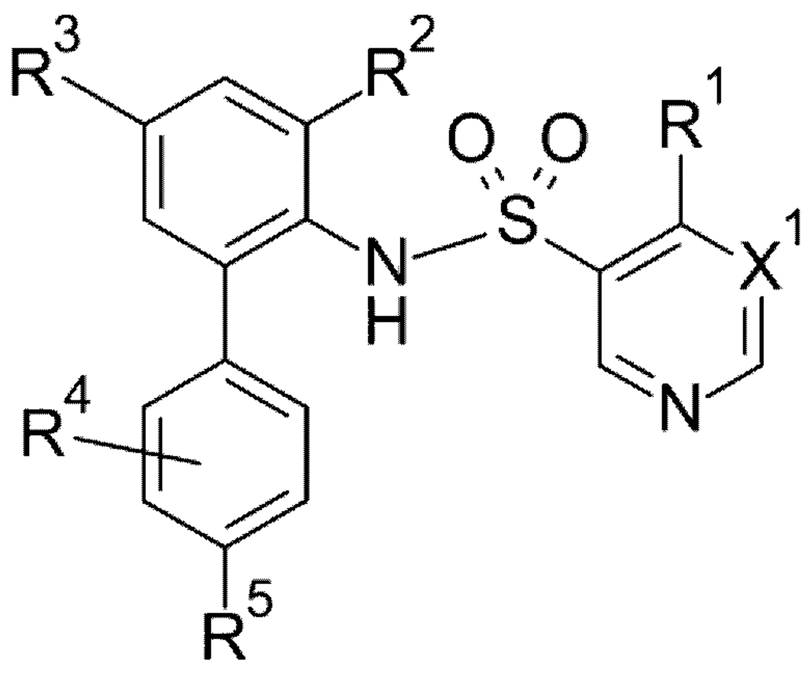
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：23 項　圖式數：0　共 73 頁

(54)名稱

聯芳基衍生物

(57)摘要

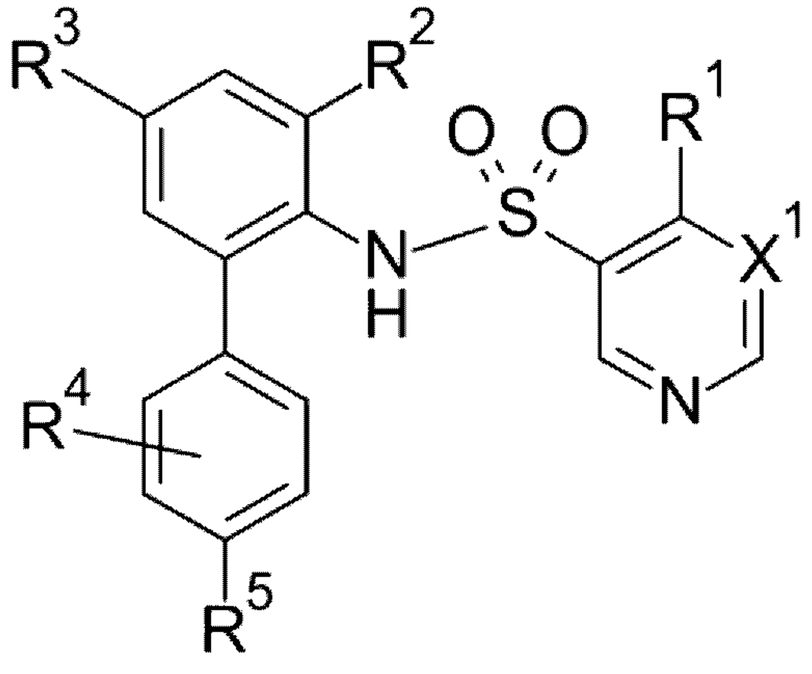
本發明係關於一種具有優異組織非專一性鹼性磷酸酶抑制活性之化合物或其醫藥可接受的鹽。本發明提供一種下式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：其中 X^1 表示氮原子或 CR^9，R^1 表示氫原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基，R^2 表示鹵素原子，R^3 表示氫原子或鹵素原子，R^4 表示氫原子或鹵素原子，且 R^5 表示 C1-C3 烷基磺醯基、經取代的 C1-C6 烷基、經取代的 C1-C6 鹵烷基、經取代的 C1-C6 烷氧基或經取代的 C1-C6 烷基胺基。



（I）

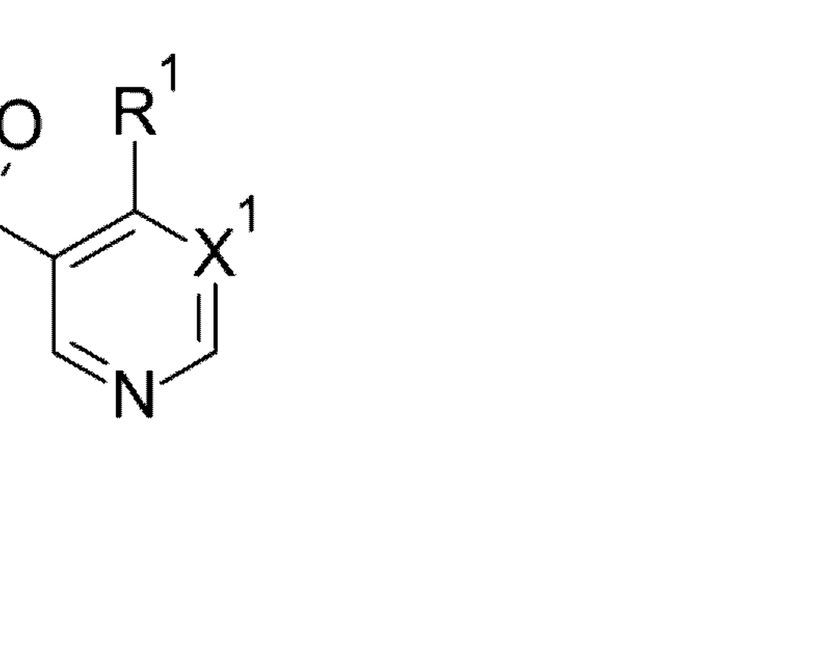
The present invention relates to a compound or a pharmacologically acceptable salt thereof having excellent tissue non-specific alkaline phosphatase inhibitory activity. The present invention provides a

compound represented by the following formula (I): wherein X^1represents a nitrogen atom or CR^9, R^1represents a hydrogen atom, a C1-C6 alkyl group, or a C1-C6 alkoxy group, R^2represents a halogen atom, R^3represents a hydrogen atom or a halogen atom, R^4represents a hydrogen atom or a halogen atom, and R^5represents a C1-C3 alkylsulfonyl group, a substituted C1-C6 alkyl group, a substituted C1-C6 haloalkyl group, a substituted C1-C6 alkoxy group, or a substituted C1-C6 alkylamino group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.



（I）

特徵化學式：



（I）

202030181

【發明摘要】

【中文發明名稱】

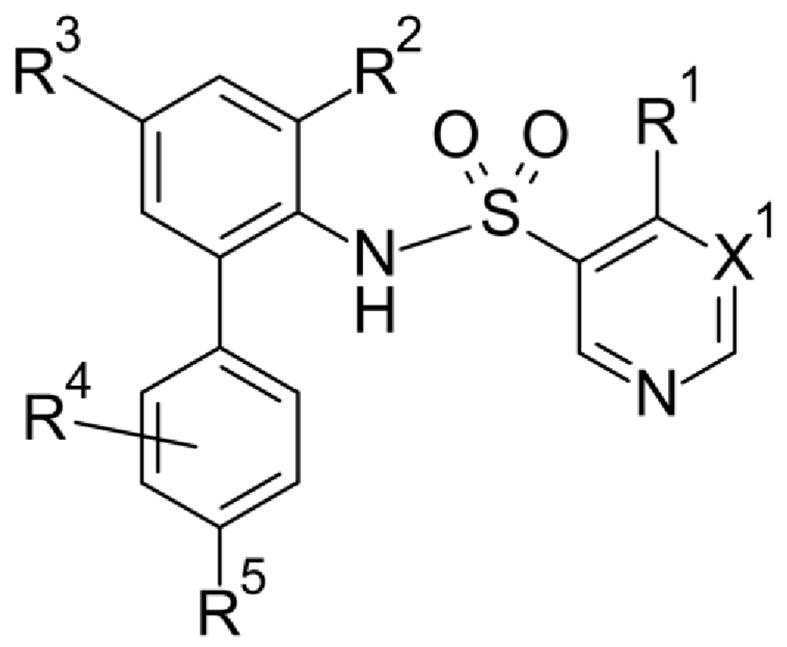
聯芳基衍生物

【英文發明名稱】

BIARYL DERIVATIVE

【中文】

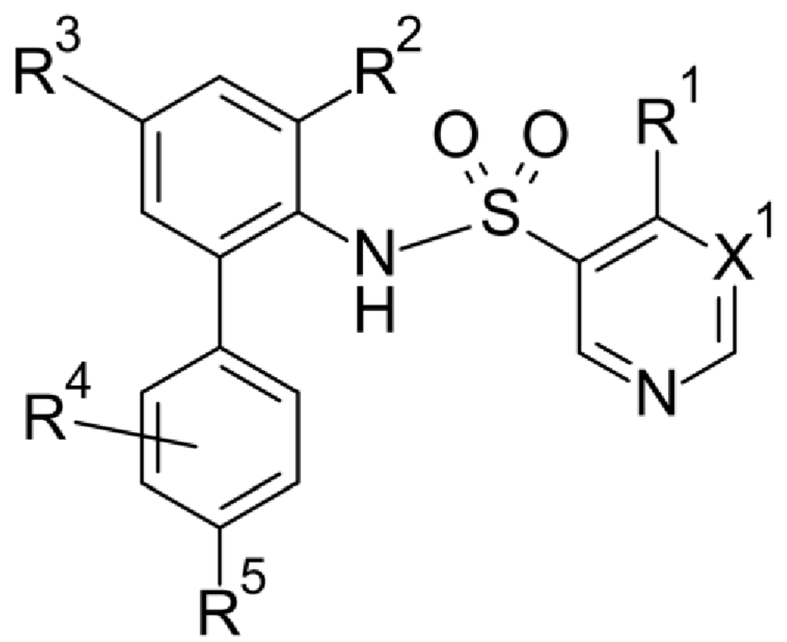
本發明係關於一種具有優異組織非專一性鹼性磷酸酶抑制活性之化合物或其醫藥可接受的鹽。本發明提供一種下式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：其中 X^1 表示氮原子或 CR^9，R^1 表示氫原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基，R^2 表示鹵素原子，R^3 表示氫原子或鹵素原子，R^4 表示氫原子或鹵素原子，且 R^5 表示 C1-C3 烷基磺醯基、經取代的 C1-C6 烷基、經取代的 C1-C6 鹵烷基、經取代的 C1-C6 烷氧基或經取代的 C1-C6 烷基胺基。



(I)

【英文】

The present invention relates to a compound or a pharmacologically acceptable salt thereof having excellent tissue non-specific alkaline phosphatase inhibitory activity. The present invention provides a compound represented by the following formula (I): wherein X^1 represents a nitrogen atom or CR^9, R^1 represents a hydrogen atom, a C1-C6 alkyl group, or a C1-C6 alkoxy group, R^2 represents a halogen atom, R^3 represents a hydrogen atom or a halogen atom, R^4 represents a hydrogen atom or a halogen atom, and R^5 represents a C1-C3 alkylsulfonyl group, a substituted C1-C6 alkyl group, a substituted C1-C6 haloalkyl group, a substituted C1-C6 alkoxy group, or a substituted C1-C6 alkylamino group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.



（I）

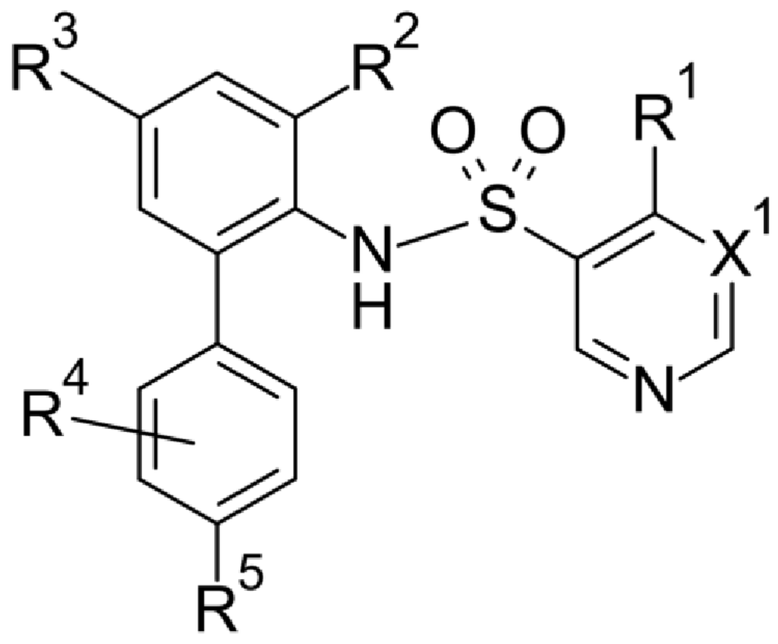
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



（I）

【發明說明書】

【中文發明名稱】

聯芳基衍生物

【英文發明名稱】

BIARYL DERIVATIVE

【技術領域】

相關申請案的交互參照

【0001】本申請案主張 2018 年 10 月 23 日申請之美國專利申請案第 62/749,590 號之權益，其之整體內容藉由引用明確併入本文。

【0002】本發明係關於一種新穎聯芳基衍生物或其醫藥可接受的鹽，其具有優良的組織非專一性鹼性磷酸酶(以下稱為TNAP)抑制活性。

【0003】本發明亦關於一種之治療劑及/或預防劑(較佳為治療劑)，其係用於彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、顱骨幹骺端發育不良(CMD)、黃韌帶骨化(OYL)、CD73 缺陷所致之動脈鈣化(ACDC)、關節與動脈鈣化(CALJA)、變形性關節病、骨關節炎、關節僵硬、特發性嬰兒動脈鈣化(IIAC)、關節黏連性脊椎炎(AS)、腫瘤樣鈣化(TC)、進行性骨化錯生(POH)、柯托氏症候群(Keutel syndrome)、與慢性腎衰竭(包括腎絲球腎炎、IgA 腎病、高血壓性腎病及糖尿病性腎病)及續發性副甲狀腺增生有關的血管鈣化、轉移性鈣化、鈣過敏、頸長肌鈣化性肌腱炎、進行性骨化性纖維發育不良(fibrodysplasia ossificans progressiva)(FOP)、鈣化性主動脈狹窄、鈣化性心包炎、動脈粥樣硬化血管鈣化

(atherosclerotic vascular calcification)、尿毒性動脈鈣化病變(calcific uremic arteriopathy)(CUA)、川崎病(Kawasaki disease)、肥胖及老化所致之鈣化、脛動脈鈣化、骨轉移(bone metastasis)、假體鈣化(prosthetic calcification)、佩吉特氏病(Paget's disease)、特發性基底核鈣化(IBGC)、異位骨化(HO)、鈣化性主動脈瓣疾病(主動脈瓣狹窄)、鈣化性肌腱炎、後縱韌帶骨化(OPLL)、前縱韌帶骨化(OALL)、瀰漫性特發性骨質增生症(DISH)、半月板鈣化(meniscal calcification)或腹膜鈣化，其包含該化合物或其醫藥可接受的鹽作為活性成分。

【0004】本發明進一步係關於：一種用於預防或治療上述疾病的組成物，其包含作為活性成分之式(I)化合物或其醫藥可接受的鹽；一種式(I)化合物或其醫藥可接受的鹽之用途，其係用於製造預防或治療疾病的藥物；以及一種預防或治療疾病的方法，其包含投予藥理有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受的鹽至哺乳動物(較佳為人類)。

【先前技術】

【0005】活體內鈣化作用係藉由成骨細胞及破骨細胞間的活化之平衡、血漿中之磷與鈣濃度、及為了維持這些濃度的體內恆定所分泌之副甲狀腺激素或維生素 D 來嚴格調控(非專利文獻 1)。於疾病中可見異位性鈣化，例如彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、顱骨幹骺端發育不良(CMD)、黃韌帶骨化(OYL)、CD73 缺陷所致之動脈鈣化(ACDC)、關節與動脈鈣化(CALJA)、變形性關節病、骨關節炎、關節僵硬、特發性嬰兒動脈鈣化(IIAC)、關節黏連性脊椎

炎(AS)、腫瘤樣鈣化(TC)、進行性骨化錯生(POH)、柯托氏症候群、與慢性腎衰竭(包括腎絲球腎炎、IgA 腎病、高血壓性腎病及糖尿病性腎病)及續發性副甲狀腺增生有關的血管鈣化、轉移性鈣化、鈣過敏、頸長肌鈣化性肌腱炎、進行性骨化性纖維發育不良(FOP)、鈣化性主動脈狹窄、鈣化性心包炎、動脈粥樣硬化血管鈣化、尿毒性動脈鈣化病變(CUA)、川崎病、肥胖及老化所致之鈣化、脛動脈鈣化、骨轉移、假體鈣化、佩吉特氏病、特發性基底核鈣化(IBGC)、異位骨化(HO)、鈣化性主動脈瓣疾病(主動脈瓣狹窄)、鈣化性肌腱炎、後縱韌帶骨化(OPLL)、前縱韌帶骨化(OALL)、瀰漫性特發性骨質增生症(DISH)、半月板鈣化及腹膜鈣化。在這些病理症狀中，在通常不會鈣化之組織(血管、軟組織等)中之鈣化係由於上述的調節機制失效所致，且已知會因為活動力受到侷限而造成生活品質(QOL)的顯著降低，並且會增加心血管疾病的風險(非專利文獻 2 及 3)。現有的治療藥劑對於異位性鈣化並不有效。因此，對於這種疾病仍有非常高之尚未滿足的醫療需求(非專利文獻 4)。

【0006】TNAP 為一種鹼性磷酸酶，包括膜結合及分泌型。TNAP 在骨骼、肝臟及腎臟中表現，且特別在軟骨細胞與成骨細胞的基質小泡(matrix vesicle)中高度表現。已知這種酶係經由焦磷酸鹽(pyrophosphate)的降解而在活體內鈣化作用中扮演重要的角色，該焦磷酸鹽為一種內生性抗鈣化因子(非專利文獻 5)。大量的報告顯示，在異位性鈣化的病灶部位 TNAP 的表現程度增加或活性提高，且異位性鈣化亦會發生在過度表現人類 TNAP 之小鼠中，暗示 TNAP 對於異位性鈣化的重要性(非專利文獻 6 及 7)。因此，抑制 TNAP 被認為會提高焦磷酸鹽

在血液中及在組織中的濃度，並抑制異位性鈣化(非專利文獻8)。

【0007】已知有一些化合物具有 TNAP 抑制活性(參見例如專利文獻 1 及 2 以及非專利文獻 9 至 11)。然而，尚未揭露在 3-位具有取代基的聯芳基化合物。

【0008】此外，所揭示之部分具有共同骨架的化合物在目的上與本發明之化合物不同(專利文獻 3 及 4)。

【0009】

[引用清單]

[專利文獻]

專利文獻 1　國際公開號 WO 2009/017863 (PCT/US2008/063106)

專利文獻 2　國際公開號 WO 2013/126608(美國專利公開號 2015-0011551)

專利文獻 3　國際公開號 WO 2012/177668

專利文獻 4　國際公開號 WO 2015/084842

[非專利文獻]

非專利文獻 1　J. Bone Miner Res, 2006, vol. 24, p. 176-181

非專利文獻 2　Clin. Kidney J., 2014, vol. 7, p. 167-173

非專利文獻 3　Eur. Heart. J., 2014, vol. 35, p. 1515-1525

非專利文獻 4　Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis., 2014, vol. 7, p. 161-168

非專利文獻 5　J. Histochem. Cytochem., 2002, vol. 50, p. 333-340

非專利文獻 6　J. Am. Soc. Nephrol., 2004, vol. 15, p. 1392-1401

非專利文獻 7　J. Bone Miner Res, 2013, vol. 7, p. 1587-1598

非專利文獻 8　J. Bone Miner Res, 2007, vol. 22, p. 1700-1710

非專利文獻 9　Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, vol. 19, p. 222-225

非專利文獻 10　J. Med. Chem, 2009, vol. 52, p. 6919-6925

非專利文獻 11　Bioorg. Med. Chem., 2013, vol. 21, p. 7981-7987

【發明內容】

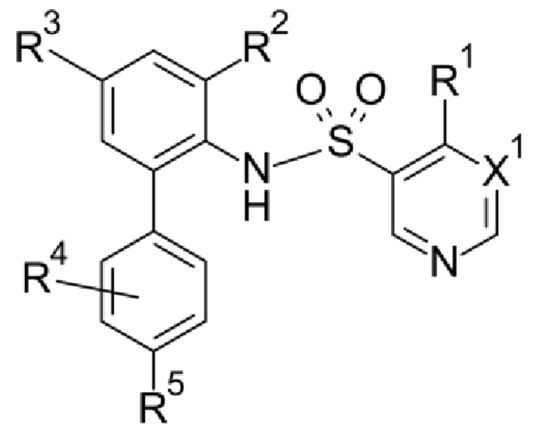
【0010】本發明人已進行深入研究，結果發現式(I)所示之化合物基於其之特定化學結構而具有優異的 TNAP 抑制活性，進一步在藥物的物理化學特性(例如安定性)方面具有優異的性質，並且可作為用於與異位性鈣化有關之病理症狀或疾病的預防或治療藥劑之安全及有用的藥物。基於這些發現而完成本發明。

【0011】明確而言，本發明之化合物在 TNAP 抑制活性、溶解性、細胞膜通透性、口服吸收性、血液中濃度、代謝安定性、組織滲透性、生體可用率(在下文中亦稱為 BA)、活體外活性、活體內活性、離體(ex vivo)活性、藥效的快速發生、藥效的持久性、物理安定性、藥物相互作用、安全性(例如，心毒性或肝毒性)方面具有優異之性質，並可有用於作為藥物[特別是用於治療或預防(較佳為治療)下述的藥物：彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、顱骨幹骺端發育不良(CMD)、黃韌帶骨化(OYL)、CD73 缺陷所致之動脈鈣化

(ACDC)、關節與動脈鈣化(CALJA)、變形性關節病、骨關節炎、關節僵硬、特發性嬰兒動脈鈣化(IIAC)、關節黏連性脊椎炎(AS)、腫瘤樣鈣化(TC)、進行性骨化錯生(POH)、柯托氏症候群、與慢性腎衰竭(包括腎絲球腎炎、IgA 腎病、高血壓性腎病及糖尿病性腎病)及續發性副甲狀腺增生有關的血管鈣化、轉移性鈣化、鈣過敏、頸長肌鈣化性肌腱炎、進行性骨化性纖維發育不良(FOP)、鈣化性主動脈狹窄、鈣化性心包炎、動脈粥樣硬化血管鈣化、尿毒性動脈鈣化病變(CUA)、川崎病、肥胖及老化所致之鈣化、脛動脈鈣化、骨轉移、假體鈣化、佩吉特氏病、特發性基底核鈣化(IBGC)、異位骨化(HO)、鈣化性主動脈瓣疾病(主動脈瓣狹窄)、鈣化性肌腱炎、後縱韌帶骨化(OPLL)、前縱韌帶骨化(OALL)、瀰漫性特發性骨質增生症(DISH)、半月板鈣化或腹膜鈣化]。

【0012】更明確而言，本發明係如下所述。

【0013】[1]一種式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



(I)

其中

X^1表示氮原子或 CR^9，

R^1表示氫原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基，

R^2表示鹵素原子，

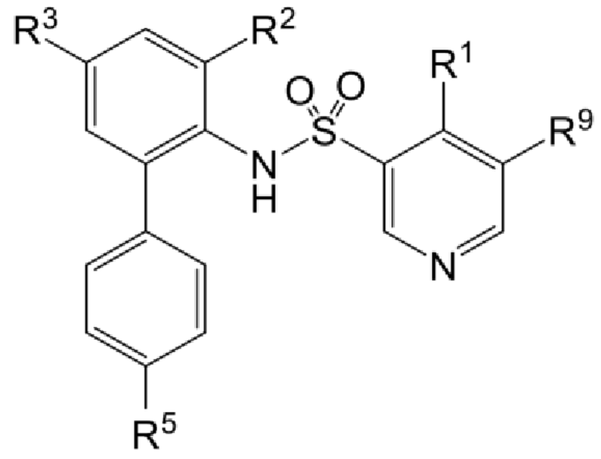
R^3表示氫原子或鹵素原子，

R^4 表示氫原子或鹵素原子，

R^5 表示 C1-C3 烷基磺醯基、C1-C6 烷基(其中該烷基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)、C1-C6 鹵烷基(其中該鹵烷基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)、C1-C6 烷氧基(其中該烷氧基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)或 C1-C6 烷基胺基(其中該烷基胺基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)，及

R^9 表示氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基磺醯基、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基。

【0014】[2]一種式(II)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



(II)

其中

R^1 表示氫原子或 C1-C3 烷基，

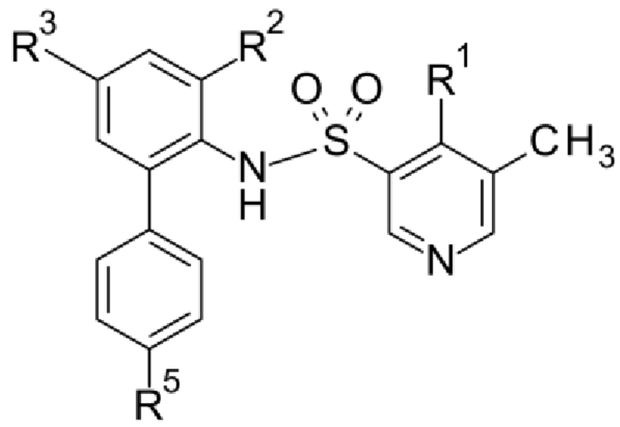
R^2 表示鹵素原子，

R^3 表示鹵素原子，

R^5 表示 C1-C6 烷基(其中該烷基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)、C1-C6 烷氧基(其中該烷氧基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)或 C1-C6 烷基胺基(其中該烷基胺基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)，及

R^9表示 C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

【0015】[3]一種式(III)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



(III)

其中

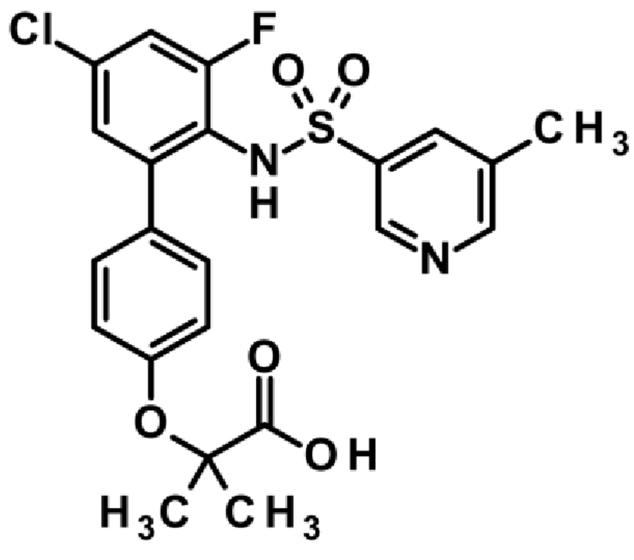
R^1表示氫原子、甲基或乙基，

R^2表示氟原子或氯原子，

R^3表示鹵素原子，及

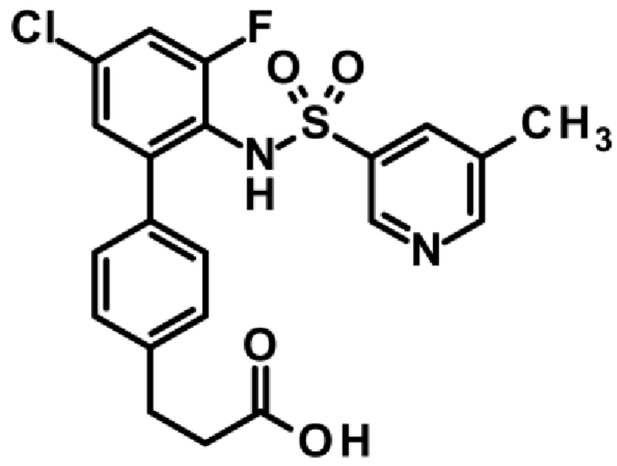
R^5表示經一個羧基取代之 C1-C6 烷基或經一個羧基取代之 C1-C6 烷氧基。

【0016】[4]一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



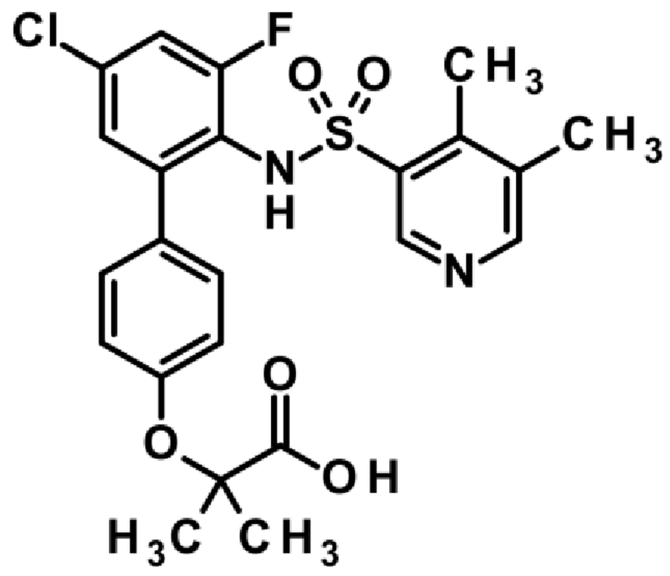
。

【0017】[5]一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



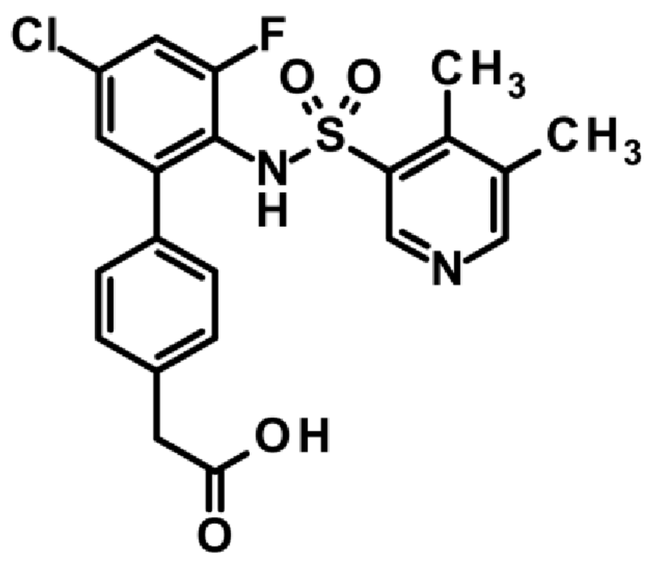
。

【0018】[6]一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



。

【0019】[7]一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽：



。

【0020】[8]如[1]至[7]中任一項之化合物，其中該醫藥可接受的鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【0021】[9]一種醫藥組成物，其包含如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽作為活性成分。

【0022】[10]如[9]之醫藥組成物，其係用於治療或預防異位性鈣化。

【0023】[11]如[9]之醫藥組成物，其係用於治療或預防彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、關節與動脈鈣化(CALJA)、CKD/ESRD中的血管鈣化、鈣過敏、後縱韌帶骨化(OPLL)、黃韌帶骨化(OYLL)或主動脈狹窄。

【0024】[12]如[9]之醫藥組成物，其係用於治療或預防彈性纖維假黃瘤(PXE)。

【0025】[13]一種 TNAP 抑制劑，其包含如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽作為活性成分。

【0026】[14]一種在受試者中抑制 TNAP 之方法，其包含投予藥理有效量之如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽至需要之受試者。

【0027】[15]一種預防或治療異位性鈣化之方法，其包含投予藥理有效量之如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽至需要之受試者。

【0028】[16]一種預防或治療疾病或症狀的方法，該疾病或症狀選自由彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、關節與動脈鈣化(CALJA)、CKD/ESRD 中的血管鈣化、鈣過敏、後縱韌帶骨化(OPLL)、黃韌帶骨化(OYLL)及主動脈狹窄所組成之群組，其包含投予藥理有效量之如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽至需要之受試者。

【0029】[17]如[16]之方法，其中該疾病或症狀為彈性纖維假黃瘤(PXE)。

【0030】[18]如[14]至[17]中任一項之方法，其中該受試者為人類。

【0031】[19]一種如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽之用途，其係用於製造醫藥組成。

【0032】[20]如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於在受試者中抑制 TNAP。

【0033】[21]如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於治療異位性鈣化。

【0034】[22]如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於治療選自由彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、關節與動脈鈣化(CALJA)、CKD/ESRD中的血管鈣化、鈣過敏、後縱韌帶骨化(OPLL)、黃韌帶骨化(OYLL)及主動脈狹窄所組成之群組的疾病或症狀。

【0035】[23]如[1]至[7]中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於治療彈性纖維假黃瘤(PXE)。

【0036】在本發明中，該「C1-C6烷基」係指具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基。其之實例可包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。對於 R^9、R^1或 R^6，該 C1-C6 烷基較佳為具有 1 至 3 個碳原子的烷基，最佳為乙基或甲基。

【0037】在本發明中，「C1-C3烷基磺醯基」係指「C1-C3烷基」結合至磺醯基。其之實例可包括甲基磺醯基、乙基磺醯基、異丙基磺醯基及正丙基磺醯基。對於 R^5，該 C1-C3 烷基磺醯基較佳為甲基磺醯基或乙基磺醯基。

【0038】在本發明中，「C1-C6 烷氧基」係指前述「C1-C6 烷基」結合至氧原子。其之實例可包括各具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、正己氧基、4-

甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基及 2,3-二甲基丁氧基。對於 R^1，該 C1-C6 烷氧基較佳為甲氧基或乙氧基。

【0039】在本發明中，「C1-C6 烷基胺基」係指前述「C1-C6 烷基」結合至氮原子。其之實例可包括甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、二級丁胺基、三級丁胺基、正戊胺基、異戊胺基、2-甲基丁胺基、新戊胺基、1-乙基丙胺基、正己胺基、異己胺基、4-甲基戊胺基、3-甲基戊胺基、2-甲基戊胺基、1-甲基戊胺基、3,3-二甲基丁胺基、2,2-二甲基丁胺基、1,1-二甲基丁胺基、1,2-二甲基丁胺基、1,3-二甲基丁胺基、2,3-二甲基丁胺基及 2-乙基丁胺基。對於 R^5，該 C1-C6 烷基胺基較佳為具有 1 至 3 個碳原子的烷基胺基，最佳為甲胺基、乙胺基或異丙胺基。

【0040】在本發明中，「C1-C6 鹵烷基」係指經 1 或 2 或更多個鹵素原子取代之前述「C1-C6 烷基」。其之實例可包括氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基、氯氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、1,1-二氟丙基、1,1-二氟丁基、2,2-二氟丙基、1,1-二氟戊基、1-氟-2,2-二甲基丙基、1,1-二氟-2,2-二甲基丙基及 1,1-二氟-2,2-二甲基丁基。對於 R^5，該 C1-C6 鹵烷基較佳為具有 1 至 3 個碳原子的鹵烷基，最佳為二氟甲基、1,1-二氟乙基或二氯甲基。

【0041】在本發明中，「C1-C6 伸烷基」係指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基。其之實例可包括亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、丙烷-2,2-二基、丙烷-2,3-二基、丁

基-2,3-二基、丁基-2,4-二基、伸正戊基、2-甲基丁基-2,4-二基、戊基-2,4-二基、戊基-2,5-二基、伸正己基及 2-甲基丙基-2,5-二基。對於 X^2，該 C1-C6 伸烷基較佳為亞甲基或伸乙基。

【0042】在本發明中，「C1-C6 鹵伸烷基」係指經鹵素原子取代之前述「C1-C6 伸烷基」。其之實例可包括氟亞甲基、二氟亞甲基、氯亞甲基、二氯亞甲基、氯氟亞甲基、1,1-二氟伸乙基、1,1-二氯伸乙基、1,1,2,2-四氟伸乙基、1,1-二氟伸丙基、1,1-二氟伸丁基、2,2-二氟伸丙基、1-氟-2,2-二甲基伸丙基、1,1-二氟-2,2-二甲基伸丙基及 1,1-二氟-2,2-二甲基伸丁基。對於 X^2，該 C1-C6 鹵伸烷基較佳為二氟亞甲基。

【0043】在本發明中，「C1-C6 伸烷氧基」係指前述「C1-C6 伸烷基」結合至氧原子。其之實例可包括亞甲氧基、伸乙氧基、伸正丙基氧基、伸正丁基氧基、丙烷-2-氧-2-基、丙烷-2-氧-3-基、丁基-2-氧-3-基、丁基-2-氧-4-基、伸正戊基氧基、2-甲基丁基-2-氧-4-基、戊基-2-氧-4-基、戊基-2-氧-5-基、伸正己基氧基及 2-甲基丙基-2-氧-5-基。對於 X^2，該 C1-C6 伸烷氧基較佳為亞甲氧基或丙烷-2-氧-2-基。

【0044】在本發明中，「鹵素原子」係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。對於 R^2、R^3 或 R^4，該鹵素原子較佳為氟原子或氯原子。對於 Y^1，該鹵素原子較佳為溴原子或碘原子。

【0045】本發明之 R^9 較佳為甲基或乙基，更佳為甲基。

【0046】本發明之 R^1 較佳為氫原子或 C1-C3 烷基，更佳為氫原子、甲基或乙基。

【0047】本發明之 R^2、R^3 及 R^4 各較佳為鹵素原子。

【0048】本發明之 R^5 較佳為可選擇性地經一個羧基取代之 C1-C6 烷基、或可選擇性地經一個羧基取代之 C1-C6 烷氧基。

【0049】本發明之 R^6 較佳為 C1-C6 烷基，最佳為乙基或甲基。

【0050】本發明之 R^8 較佳為可選擇性地經一個羧基取代之 C1-C6 烷基。

【0051】本發明之 R^9 較佳為甲基或乙基，更佳為甲基。

【0052】本發明之 X^1 較佳為 CR^9。

【0053】本發明之 X^2 較佳為 C1-C6 伸烷基或 C1-C6 伸烷氧基。

【0054】本發明之 Y^1 較佳為溴原子或碘原子。

【0055】本發明之 Y^2 較佳為硼酸或硼酸酯。

【0056】本發明之 L^1 較佳為三苯甲基或四氫哌喃基。

【0057】本發明之 L^2 較佳為三級丁氧基羰基。

【0058】在某些實施方式中，本發明通式(I)所示之化合物可與鹼形成鹽。此類具有鹼基之鹽被包括於本發明之範疇內。具有鹼基之鹽的實例可包括：鹼金屬鹽，例如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽及銫鹽；鹼土金屬鹽，例如鎂鹽、鈣鹽及鋇鹽；無機氮化合物鹽類，例如銨鹽及肼鹽；一級胺鹽，例如甲胺鹽、乙胺鹽、正丙胺鹽、異丙胺鹽、正丁胺鹽、2-丁胺鹽、異丁胺鹽及三級丁胺鹽；二級胺鹽，例如二甲胺鹽、二乙胺鹽、二異丙胺鹽、吡咯啶鹽、哌啶鹽、味啉鹽；三級胺鹽，例如三乙胺鹽及 N-甲基味啉鹽；及芳族胺鹽，例如吡啶鹽、4-(N,N-二甲胺基)吡啶鹽、咪唑鹽及 1-甲基咪唑鹽。該鹽較佳為鹼金屬鹽，最佳為鈉鹽或鉀鹽。本發明通式(I)所示之化合物可形成任何比例之具有

鹼基的鹽。各別之具有鹼基的鹽類或彼等之混合物被包括在本發明之範疇內。

【0059】在某些實施方式中，本發明通式(I)所示之化合物可依據其之取代基形成酸加成鹽。此類酸加成鹽被包括在本發明之範疇內。本發明通式(I)所示之化合物可依據其之取代基而形成任何比例的酸加成鹽。各別之酸加成鹽(例如，一元酸鹽與半酸鹽(hemi-acid salt))或彼等之混合物被包括於本發明中。

【0060】本發明之通式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽可形成無水物、水合物或溶劑合物。彼等之各別的形式或混合物被包括於本發明之範疇內。

【0061】當本發明通式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽具有至少一個不對稱中心、碳-碳雙鍵、軸向掌性、互變異構性等時，可存在光學異構物(包括鏡像異構物及非鏡像異構物)、幾何異構物、旋轉異構物及互變異構物。這些異構物及其混合物係藉由例如通式(I)之單一通式來表示。本發明包括這些異構物及彼等之任何比例的混合物(包括外消旋物)。

【0062】本發明通式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽可藉由非天然比例地以同位素來置換構成該化合物或鹽類的一或多個原子，而形成同位素化合物。該同位素可為放射性或非放射性。彼等之實例包括氘(^{2}H；D)、氚(^{3}H；T)、碳-14(^{14}C)及碘-125(^{125}I)。該放射性或非放射性同位素化合物可用作治療或預防疾病的藥物、研究試劑(例如，用於分析之試劑)、診斷劑(例如，診斷顯像劑)等。本發明包括這些放射性或非放射性同位素化合物。

【0063】本發明通式(I)所示之化合物可藉由例如以下之方法製造。

【0064】將會描述用於製造本發明通式(I)所示之化合物的典型方法。

【0065】用於下述製造方法中各步驟之反應中的溶劑，只要該溶劑可不抑制反應而部分地溶解起始材料，則沒有特別的限制。該溶劑係選自例如下列溶劑群組：脂族烴類，例如己烷、戊烷、庚烷、石油醚及環己烷；芳香烴類，例如甲苯、苯及二甲苯；鹵化烴類，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯及二氯苯；醚類，例如二乙醚、二異丙醚、環戊基甲醚、三級丁基甲醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷及二乙二醇二甲醚；酮類，例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮及環己酮；酯類，例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯及碳酸二乙酯；腈類，例如乙腈、丙腈、丁腈及異丁腈；有機酸類，例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸及五氟丙酸；醇類，例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇及 2-甲基-2-丙醇；醯胺類，例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、N,N'-二甲基伸丙基脲及六甲基磷醯三胺(hexamethylphosphortriamide)；亞碸類，例如二甲基亞碸及環丁碸；水；及彼等之混合物。

【0066】用於下述製造方法中各步驟之反應中的酸，只要該酸不抑制反應，則無特別限制。該酸係選自下列酸群組：無機酸類，例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、硫酸及硝酸；有機酸類，例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸及五氟丙酸；及有

機磺酸類，例如甲磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸及樟腦磺酸。

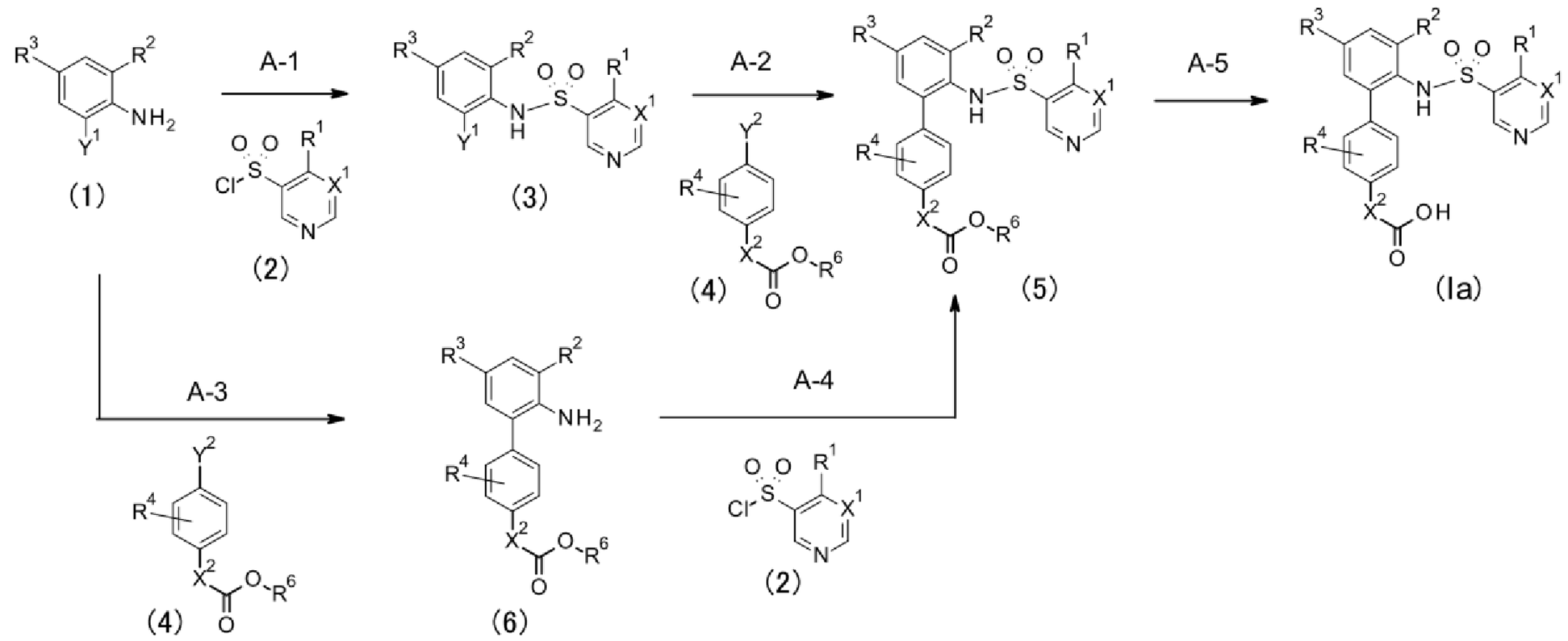
【0067】用於下述製造方法中各步驟之反應中的鹼，只要該鹼不抑制反應，則無特別限制。該鹼係選自下列鹼群組：鹼金屬碳酸鹽類，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀及碳酸銫；鹼金屬碳酸氫鹽類，例如碳酸氫鋰、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀；鹼金屬氫氧化物類，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉及氫氧化鉀；鹼土金屬氫氧化物類，例如氫氧化鈣及氫氧化鋇；鹼金屬磷酸鹽類，例如磷酸鈉及磷酸鉀；鹼金屬氫化物類，例如氫化鋰、氫化鈉及氫化鉀；鹼金屬胺化物類(alkali metal amides)，例如鋰胺、鈉胺及鉀胺；金屬烷氧化物類，例如甲醇鋰、甲醇鈉、乙醇鈉、三級丁醇鈉及三級丁醇鉀；鋰胺類，例如二異丙胺化鋰(LDA)、環己基異丙胺化鋰及四甲基哌啶鋰(lithium tetramethylpiperazide)；鹼金屬矽基胺化物類(alkali metal silylamides)，例如雙(三甲基矽基)胺化鋰(lithium bistrimethylsilylamide)、雙(三甲基矽基)胺化鈉及雙(三甲基矽基)胺化鉀；烷基鋰類，例如甲基鋰、正丁基鋰、二級丁基鋰及三級丁基鋰；烷基鎂鹵化物類，例如氯化甲基鎂、溴化甲基鎂、碘化甲基鎂、氯化乙基鎂、溴化乙基鎂、氯化異丙基鎂、溴化異丙基鎂及氯化異丁基鎂；及有機胺類，例如三乙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、二乙胺、二異丙胺、N-甲基哌啶、N-甲基味啉、N-乙基味啉、吡啶、甲吡啶(picoline)、2,6-二甲吡啶(2,6-lutidine)、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷(DABCO)及 1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯(DBU)。

【0068】於下述製造方法中之各步驟的反應中，反應溫度依據溶劑、起始材料、試劑等而不同，且反應時間依據溶劑、起始材料、試劑等而不同。

【0069】於下述製造方法中各步驟的反應完成後，根據常規方法自反應混合物中分離出各步驟所關注的化合物。藉由例如下列方法獲得所關注之化合物：(i)若需要，濾除不溶物，例如催化劑；(ii)添加水及與水不互溶的溶劑(例如，二氯甲烷、氯仿、二乙醚、乙酸乙酯或甲苯)至反應混合物以萃取所關注的化合物；(iii)以水洗滌有機層，隨後使用乾燥劑乾燥，例如無水硫酸鈉或無水硫酸鎂；及(iv)餾除溶劑。若需要，所獲得之關注的化合物可藉由常規方法進一步純化，例如再結晶、再沉澱或矽膠管柱層析。或者，各步驟之所關注的化合物可未純化而直接使用於下一反應。

[製造方法 1]

【0070】通式(I)所示且其中 R^5 表示經一個羧基取代之 C1-C6 烷基、經一個羧基取代之 C1-C6 鹵烷基或經一個羧基取代之 C1-C6 烷氧基之化合物(Ia)，其可藉由例如下列方法製造：



【0071】在上述[製造方法 1]之化合物結構式中，R^1、R^2、R^3、R^4 及 X^1 如通式(I)中之定義；X^2 表示 C1-C6 伸烷基、C1-C6 鹵伸烷基或 C1-C6 伸烷氧基；R^6 表示通常用作羧酸之保護基的取代基，例如 C1-C6 烷基；Y^1 表示將化合物(1)結合至化合物(4)所必須之取代基，且例如為鹵素原子或三氟甲磺醯氧基；及 Y^2 表示將化合物(1)結合至化合物(4)所必須之取代基，且例如為氧硼基、鹵化鎂或鹵化鋅，較佳為氧硼基。氧硼基為二羥基氧硼基、四氟氧硼基、酯氧硼基(pinacolboryl group)、新戊二醇氧硼基(neopentyl glycol boryl group)等，較佳為二羥基氧硼基或酯氧硼基。鹵化鎂係指氯化鎂、溴化鎂等，而鹵化鋅係指氯化鋅、溴化鋅等。

【0072】步驟 A-1 為在鹼存在下使化合物(1)與化合物(2)反應以產生化合物(3)之步驟。化合物(1)與化合物(2)各為市售或可由技術領域中已知之化合物容易地製備。

【0073】所使用之鹼為有機胺。該鹼較佳為三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶，更佳為吡啶。

【0074】所使用之溶劑較佳為芳香烴、鹵化烴、醚、醯胺、亞碸或不存在溶劑，更佳為四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞碸或不存在溶劑，進一步較佳為不存在溶劑。

【0075】反應溫度較佳為室溫至 80℃。

【0076】反應時間為 1 小時至 24 小時，較佳為 12 小時。

【0077】步驟 A-2 為在過渡金屬催化劑存在下使步驟 A-1 中所獲得之化合物(3)與化合物(4)進行偶合反應以製造化合物(5)之步驟。

【0078】化合物(4)係指用於與鹵化芳基偶合之任何各種有機金屬化合物，且較佳為硼酸化合物或硼酸酯化合物，更佳為硼酸醯酯化合物。化合物(4)為市售或可由技術領域中已知之化合物容易地製備。

【0079】此步驟只要該步驟不影響化合物之其他部分，則無特別限制。此步驟通常可藉由有機合成化學技術中所熟知的方法進行，例如 Palladium Reagents and Catalysts(2004, John Wiley & Sons Ltd.)中所描述的方法。

【0080】所使用的金屬催化劑可為通常用於偶合反應之鈀金屬催化劑，且較佳為肆(三苯基膦)鈀、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷複合物。

【0081】所使用的鹼較佳為鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬磷酸鹽或鹼金屬烷氧化物，更佳為碳酸銫、碳酸鉀或磷酸鉀 n-水合物。

【0082】所使用的溶劑較佳為脂族烴、芳香烴、醚、水或其之混合物，更佳為1,4-二噁烷與水之混合溶劑、或1,2-二甲氧基乙烷與水之混合溶劑。

【0083】反應溫度較佳為室溫至 120℃，更佳為 80℃至100℃。

【0084】反應時間為 2 小時至 12 小時，較佳為 4 小時。

【0085】步驟 A-3 為使化合物(1)與化合物(4)反應以產生化合物(6)之步驟。此步驟可以與步驟 A-2 中相同的方式進行。

【0086】步驟 A-4 為使步驟 A-3 所獲得之化合物(6)與化合物(2)反應以產生化合物(5)之步驟。此步驟可以與步驟 A-1 中相同的方式進行。

【0087】步驟 A-5 為使步驟 A-2 或步驟 A-4 所獲得之化合物(5)在鹼性條件下進行水解反應以產生化合物(Ia)之步驟。

【0088】所使用之鹼較佳為鹼金屬氫氧化物，更佳為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

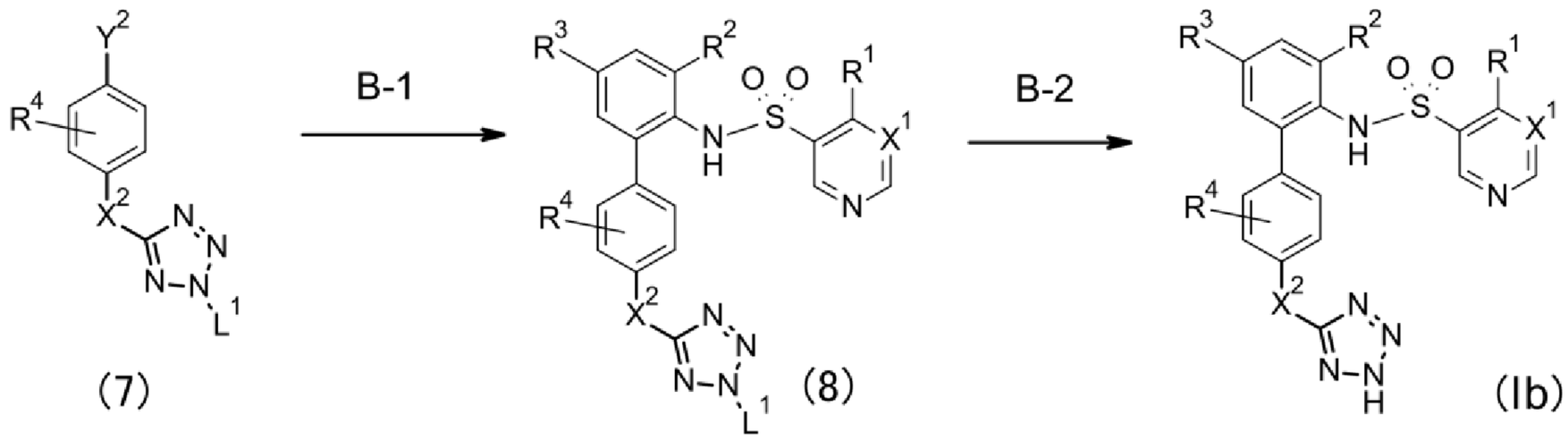
【0089】所使用之溶劑較佳為醚、醇、水或其之混合物，更佳為四氫呋喃與水、或甲醇與水的混合溶劑。

【0090】反應溫度較佳為室溫至 50℃。

【0091】反應時間為 30 分鐘至 12 小時，較佳為 2 小時。

[製造方法 2]

【0092】通式(I)所示且其中 R^5 表示經一個四唑基取代之 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基或 C1-C6 烷氧基之化合物(Ib)，其可藉由例如下列方法製造：



【0093】在上述[製造方法 2]之化合物結構式中，R^1、R^2、R^3、R^4、X^1 及 X^2 如通式(I)及[製造方法 1]中之定義；且 L^1 為常用之用於四唑的保護基，例如三苯甲基或四氫哌喃基。

【0094】步驟 B-1 可以與[製造方法 1]中之步驟 A-1 及 A-2、或步驟 A-3 及 A-4 中相同的方式進行。化合物(7)為市售或可由技術領域中已知之化合物容易地製備。

【0095】步驟 B-2 為將在步驟 B-1 所獲得之化合物(8)上用於四唑之保護基(L^1)去保護以產生化合物(Ib)之步驟。

【0096】此步驟之去保護反應只要該去保護反應不影響化合物之其他部分，則無特別限制。反應依據所使用的保護基而不同，且可根據常規方法進行，例如 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.中所述之方法。較佳地，L^1 為四氫哌喃基，且其之去保護反應可在酸性條件下進行。

【0097】所使用之溶劑的實例包括脂族烴、芳香烴、鹵化烴、醚及水。該溶劑較佳為四氫呋喃、或甲醇與水之混合溶劑。

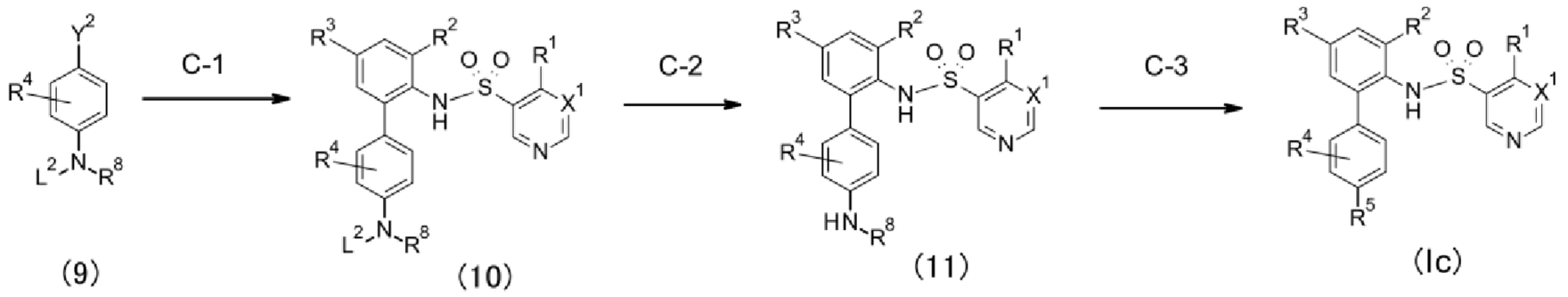
【0098】所使用之酸催化劑的實例包括無機酸、有機酸及有機磺酸。該酸催化劑較佳為鹽酸。

【0099】反應溫度較佳為室溫至 50℃。

【0100】反應時間為 1 小時至 12 小時，較佳為 5 小時。

[製造方法 3]

【0101】通式(I)所示且其中 R^5 表示 C1-C6 烷基胺基(其中烷基胺基可選擇性地經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)之化合物(Ic)，其可藉由例如下列方法製造：



【0102】在上述[製造方法 3]之化合物結構式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X^1 及 Y^2 如通式(I)、[製造方法 1]及[製造方法 2]中之定義；R^8 為 C1-C6 烷基(其中該烷基可選擇性地經一個選自

經保護之羧基及四唑基之基團取代)；且 L^2 為常用之用於胺基的保護基。其之實例包括三級丁氧基羰基。

【0103】步驟 C-1 可以與[製造方法 2]之步驟 B-1 中相同的方式進行。化合物(9)為市售或可由技術領域中已知之化合物容易地製備。

【0104】步驟 C-2 為將在步驟 C-1 所獲得之化合物(10)上用於胺基之保護基(L^2)去保護以產生化合物(11)之步驟。

【0105】此步驟之去保護反應只要該去保護反應不影響化合物之其他部分，則無特別限制。反應依據所使用的保護基而不同，且可根據常規方法進行，例如 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.中所述之方法。較佳地，L^2 為三級丁氧基羰基，且其之去保護反應可在酸性條件下進行。

【0106】所使用之溶劑的實例較佳包括脂族烴、芳香烴、鹵化烴及醚。該溶劑更佳為二氯甲烷。

【0107】所使用之酸催化劑的實例較佳包括無機酸、有機酸及有機磺酸。該酸催化劑更佳為三氟乙酸或鹽酸。

【0108】反應溫度較佳為 0℃至室溫。

【0109】反應時間較佳為 30 分鐘至 5 小時，更佳為 2 小時。

【0110】步驟 C-3 為將在步驟 C-2 所獲得之化合物(11)去保護以產生化合物(Ic)之步驟。此步驟可以與步驟 A-5 或步驟 B-2 中相同的方式進行。

【0111】當本發明通式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽用作藥品時，該化合物或鹽可單獨投予(即，作為主體(bulk))，或可作為例如錠劑、膠囊、顆粒、粉末或糖漿之適當的醫藥可接受的製劑而口服投予，或作為例如注射劑、栓劑或貼片之適當醫藥上可接受的製劑而腸胃外投予(較佳為口服)。

【0112】此等製劑係使用添加劑藉由熟知方法製造，該添加劑例如賦形劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、乳化劑、安定劑、調味劑、稀釋劑、注射用溶劑、油脂性基劑(oleaginous base)及水溶性基劑。

【0113】賦形劑之實例可包括有機賦形劑及無機賦形劑。有機賦形劑之實例可包括：糖衍生物，例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及山梨糖醇；澱粉衍生物，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、α-澱粉、糊精及羧甲基澱粉；纖維素衍生物，例如結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣及內部交聯之羧甲基纖維素鈉；阿拉伯膠；聚葡糖；及聚三葡萄糖(pullulan)。無機賦形劑之實例可包括：輕質無水矽酸及矽酸鹽衍生物，例如合成矽酸鋁及矽酸鈣；磷酸鹽，例如磷酸鈣；及硫酸鹽，例如硫酸鈣。

【0114】黏合劑之實例可包括：上列之賦形劑；明膠；聚乙烯吡咯啶酮；及聚乙二醇。

【0115】崩散劑之實例可包括：上列賦形劑；化學修飾澱粉或纖維素衍生物，例如交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)及羧甲基澱粉鈉；及交聯聚乙烯吡咯啶酮。

【0116】潤滑劑之實例可包括：滑石；硬脂酸；硬脂酸金屬鹽，例如硬脂酸鈣及硬脂酸鎂；膠體二氧化矽；蠟，例如蜂蠟

及鯨蠟；硼酸；二醇；D,L-白胺酸；羧酸，例如反丁烯二酸及己二酸；羧酸鈉鹽，例如苯甲酸鈉；硫酸鹽，例如硫酸鈉；月桂基硫酸鹽，例如月桂基硫酸鈉及月桂基硫酸鎂；矽酸，例如矽酸酐及矽酸水合物；及作為賦形劑所列的澱粉衍生物。

【0117】乳化劑之實例可包括：膠體黏土，例如膨潤土及矽酸鎂鋁(veegum)；陰離子界面活性劑，例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鈣；陽離子界面活性劑，例如氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)；及非離子界面活性劑，例如聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯及蔗糖脂肪酸酯。

【0118】安定劑之實例可包括：對羥基苯甲酸酯，例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯；醇類，例如氯丁醇、苯甲醇、苯基乙基醇；氯化苄烷銨；酚類，例如苯酚及甲酚；乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)；去氫乙酸；及山梨酸。

【0119】調味劑之實例可包括常用之甜味劑、酸味劑及香料。

【0120】稀釋劑之例可包括水、乙醇、丙二醇、乙氧化異硬脂醇、及聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯。

【0121】注射用溶劑之實例可包括水、乙醇及甘油。

【0122】油脂性基劑之實例可包括可可脂、甘油三月桂酸酯脂(laurin butter)、椰子油、棕櫚仁油、山茶油、液體石蠟、白凡士林、純羊毛脂、甘油單硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化篦麻油、山梨糖醇酐脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、硬脂醇及鯨蠟醇(cetanol)。

【0123】水溶性基劑之實例可包括甘油、聚乙二醇、乙醇及純水。

【0124】本發明通式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽作為活性成分之劑量依病患的病徵及年齡而不同。其單一劑量，用於口服投予係以 0.001 mg/kg(較佳為 0.01 mg/kg)作為下限值且以 10 mg/kg(較佳為 1 mg/kg)作為上限值，及用於腸胃外投予係以 0.001 mg/kg(較佳為 0.01 mg/kg)作為下限值且以 10 mg/kg(較佳為 1 mg/kg)作為上限值，並且根據病徵可一日投予成人一次至六次。

【0125】本發明化合物可與用於前述疾病之任何各種之治療或預防劑組合使用，對該前述疾病本發明化合物可能是有效的。於此組合使用中，本發明化合物及藥劑可被同時地、分別但連續地或以所欲間隔投予。欲同時投予的製劑可被調配成為組合藥物或調配成分開的製劑。

【0126】為本發明化合物的聯芳基衍生物或其醫藥可接受的鹽具有優異的 TNAP 抑制功效且有用於作為下列疾病之治療或預防劑：彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、顱骨幹骺端發育不良(CMD)、黃韌帶骨化(OYL)、CD73 缺陷所致之動脈鈣化(ACDC)、變形性關節病、骨關節炎、關節僵硬、特發性嬰兒動脈鈣化(IIAC)、關節黏連性脊椎炎(AS)、腫瘤樣鈣化(TC)、進行性骨化錯生(POH)、柯托氏症候群、與慢性腎衰竭(包括腎絲球腎炎、IgA 腎病、高血壓性腎病及糖尿病性腎病)及續發性副甲狀腺增生有關的血管鈣化、轉移性鈣化、鈣過敏、頸長肌鈣化性肌腱炎、進行性骨化性纖維發育不良(FOP)、鈣化性主動脈狹窄、鈣化性心包炎、動脈粥樣硬化血管鈣化、尿毒性動脈鈣化病變(CUA)、川崎病、肥胖及老化所致之鈣化、脛動脈鈣化、骨轉移、假體鈣化、佩吉特

氏病或腹膜鈣化。此外，本發明化合物具有低毒性及優異安全性等，作為藥物係非常有用。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0127】在下文中將會參考實施例更詳細地描述本發明。然而，本發明之範疇並無意受此等實施例之限制。

【0128】實施例中所述之化學結構式以游離形式表示對應化合物的化學結構。

【0129】實施例中管柱層析的洗提係在以薄層層析(TLC)觀察下進行。於 TLC 觀察中，Merck KGaA 製造的矽膠 $60F_{254}$ 被使用作為 TLC 板；管柱層析中被用作洗提溶劑的溶劑被使用作為顯影溶劑；並使用 UV 偵測器或使用利用呈色劑(例如，茚三酮(ninhydrin)呈色溶液、大茴香醛(anisaldehyde)呈色溶液、磷鉬酸銨呈色溶液、硝酸鈰銨(CAM)呈色溶液或鹼性過錳酸鹽呈色溶液)之顯色方法作為偵測方法。使用亦為 Merck KGaA 製造之矽膠 SK-85(230-400 篩目)、Kanto Chemical Co., Inc.製造的矽膠 60N(40-50μm)或 Fuji Silysia Chemical Ltd.製造的 Chromatorex NH(200-350 篩目)作為管柱的矽膠。除了一般管柱層析之外，亦適當使用 Shoko Scientific Co., Ltd.製造的自動層析裝置(Purif-α2 或 Purif-espoir2)、Yamazen Corp.製造的自動層析裝置(W-Prep 2XY)、Biotage Japan Ltd.製造的自動層析裝置(Isolera One)或 Teledyne Isco, Inc.製造的自動層析裝置(CombiFlash Rf)。基於 TLC 觀察來決定洗提溶劑。

【0130】於實施例中，核磁共振(^{1}H NMR)光譜係藉由以四甲基矽烷作為標準所測定的化學位移 δ 值(ppm)表示。分裂樣式(splitting pattern)以 s 表示單峰，d 表示雙峰，t 表示三重峰，q 表示四重峰，m 表示多重峰，br 表示寬峰。質譜法(在下文中稱為 MS)係藉由電子游離(EI)、電噴灑游離(ESI)、大氣壓力化學游離(APCI)、電噴灑大氣壓力化學游離(ES/APCI)或快速原子撞擊(FAB)法進行。

【0131】於實施例各步驟中，反應溶液及反應的調整係於室溫進行，除非另有指明溫度。

[實施例]

【0132】

<實施例 1>({3',5'-二氯-2'-[(吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)乙酸

【0133】

<1-a>[(2'-胺基-3',5'-二氯[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]乙酸甲酯

在 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃(dioxaborolan)-2-基)苯氧基]乙酸甲酯(6.82 g, 23.3 mmol)、2-溴-4,6-二氯-苯胺(7.03 g, 29.2 mmol)及磷酸鉀(12.4 g, 58.4 mmol)之 1,2-二甲氧基乙烷(60 mL)及水(15mL)的溶液中，在氮氣環境下添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(與二氯甲烷之複合物)(1.91 g, 2.33 mmol)。隨後，將混合物於 90℃加熱並攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，在減壓下將溶劑餾除，隨後將所獲得之殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋。以乙酸乙酯萃取後，將合併之有機層依序以水及飽和食鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。濾除乾燥劑，然後在減壓下將溶劑餾除以獲得黏性固體。將此固體懸

浮於二氯甲烷，經過矽藻土(Celite)濾除不溶物質。在減壓下餾除濾液中的溶劑以獲得呈黏性油狀物之粗產物。將此油狀物藉由矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯=89/11-68/32(V/V))]以獲得固體。藉由過濾收集此固體並以二異丙醚洗滌，以獲得呈固體之標題化合物(3.55g, 10.9mmol, 47%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：3.84(3H, s), 4.12(2H, br s), 4.69(2H, s), 6.98-7.00(3H, m), 7.24(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.31-7.37(2H, m).

【0134】

<1-b>({3',5'-二氯-2'-[(吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)乙酸甲酯

在 2-[4-(2-胺基-3,5-二氯-苯基)苯氧基]乙酸甲酯(200 mg, 0.613 mmol)之吡啶(1.5 mL, 19.1 mmol)溶液中，添加溶於少量二氯甲烷之吡啶-3-磺醯氯(109 mg, 0.613 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 15 分鐘，然後於 60℃加熱攪拌 1 小時。隨後，將溫度升高至 70℃，並將反應混合物加熱攪拌 1 小時。於其中進一步添加吡啶-3-磺醯氯(111 mg, 0.613 mmol)。將溫度升高至 90℃，並將混合物加熱攪拌 1 小時。於其中再次進一步添加吡啶-3-磺醯氯(232 mg, 1.23 mmol)，並將混合物於上述相同溫度加熱攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，在減壓下將溶劑餾除，所獲得之殘餘物以矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯=29/71-8/92(V/V))]，然後以逆相矽膠管柱層析進一步純化[洗提溶劑：水/乙腈 = 80/20 - 10/90(V/V))]，以獲得非晶形之標題化合物(57.7 mg, 0.123 mmol, 20.1%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：3.85(3H, s), 4.65(2H, s), 6.41(1H, s), 6.72-6.77(2H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.22(1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.24-7.28(1H, m), 7.42(1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.62-7.67(1H, m), 8.66-8.70(2H, m).

LCMS (ES)：m/z 466.0 $[M+H]^+$.

【0135】

<1-c>({3',5'-二 氯-2'-[(吡 啶-3-磺 醯 基)胺 基][1,1'-聯 苯]-4-基}氧基)乙酸

在({3',5'-二 氯-2'-[(吡 啶-3-磺 醯 基)胺 基][1,1'-聯 苯]-4-基}氧基)乙酸甲酯(56.2 mg, 0.120 mmol)之乙醇(2 mL)溶液中，添加1 mol/L 氫氧化鈉溶液(1 mL, 1.0 mmol)，並將混合物於室溫攪拌1小時。在減壓下將溶劑餾除，並將所獲得之殘餘物以水稀釋，之後添加1 mol/L 鹽酸(1 mL, 1.0 mmol)。藉由過濾收集沉澱的固體，以水及二異丙醚洗滌，然後在減壓下乾燥以獲得呈固體之標題化合物(30.5 mg, 0.0673 mmol, 56%)。

【0136】

<實 施 例 2>2-({3',5'-二 氯-2'-[(5-甲 基 吡 啶-3-磺 醯 基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

【0137】

<2-a>2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼 喃-2-基)苯氧基]丙酸乙酯

在4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼 喃-2-基)酚(1.00g, 4.54 mmol)之乙腈(9mL)溶液中，添加碳酸銫(2.37g,7.27 mmol)，並攪拌混合物。隨後，於其中添加2-溴異丁酸乙酯(1.33g, 6.82

mmol)，並將混合物加熱以回流9小時。冷卻至室溫後，反應溶液以乙酸乙酯稀釋，並將有機層依序以水及飽和食鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑濾除，然後在減壓下將溶劑餾除。所獲得之殘餘物以矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯=100/0-80/20(V/V))]，以獲得呈黏性油狀物之標題化合物(830 mg, 2.48 mmol, 55%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.22(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.33(12H, s), 1.62(6H, s), 4.22(2H, q, J = 7.1 Hz), 6.78-6.82(2H, m), 7.65-7.72(2H, m).

【0138】

<2-b>2-[(2'-胺基-3',5'-二氯[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯

以與實施例(1-a)相同的方式，使用實施例(2-a)所獲得之2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯氧基]丙酸乙酯(828 mg, 2.48 mmol)及 2-溴-4,6-二氯-苯胺(748 mg, 3.10 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(794 mg, 2.16 mmol, 87%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.27(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.64(6H, s), 4.12(2H, br s), 4.27(2H, q, J = 7.1 Hz), 6.89-6.94(2H, m), 6.99(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23-7.30(3H, m).

LCMS (ES)：m/z 368 $[M+H]^+$.

【0139】

<2-c>2-({3',5'-二氯-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(2-b)所獲得之2-[(2'-胺基-3',5'-二氯[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯(207 mg, 0.562 mmol)及5-甲基吡啶-3-磺醯氯(253 mg, 1.32 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(52.7 mg, 0.101 mmol, 18%)。

LCMS (ES)：m/z 368 $[M+H]^+$.

【0140】

<2-d>2-({3',5'-二氯-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(2-c)所獲得之2-({3',5'-二氯-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯(52.5 mg, 0.100 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(38.9 mg, 0.0785 mmol, 78%)。

【0141】

<實施例 3>2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

【0142】

<3-a>2-[(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯

以與實施例(1-a)相同的方式，使用實施例(2-a)所獲得之2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯氧基]丙酸乙酯(522 mg, 1.57 mmol)及2-溴-4-氯-6-氟-苯胺(321 mg, 1.43 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(467 mg, 1.33 mmol, 93%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.27(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.64(6H, s), 3.78(2H, br s), 4.27(2H, q, J = 7.1 Hz), 6.89-6.94(3H, m), 6.99(1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 7.28-7.32(2H, m).

LCMS (ES)：m/z 352 $[M+H]^+$.

【0143】

<3-b>2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(3-a)所獲得之2-[(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯(151 mg, 0.429 mmol)及 5-甲基吡啶-3-磺醯氯(98.2 mg, 0.512 mmol)，獲得呈黏性油狀物之標題化合物(72.6 mg, 0.101 mmol, 33%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.28(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.64(6H, s), 2.36(3H, s), 4.26(2H, q, J = 7.1 Hz), 6.22(1H, br s), 6.77-6.82(2H, m), 7.06-7.14(4H, m), 7.63-7.65(1H, br m), 8.56(1H, d, J = 1.2 Hz), 8.63(1H, d, J = 1.8 Hz).

LC-MS (ES)：m/z 507 $[M+H]^+$.

【0144】

<3-c>2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(3-b)所獲得之2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯(71.1 mg, 0.140 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(62.8 mg, 0.131 mmol, 93%)。

【0145】

<實施例 4>3-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}丙酸

【0146】

<4-a>3-(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)丙酸乙酯

以與實施例(1-a)相同的方式，使用 2-溴-4-氯-6-氟苯胺(620 mg, 2.76 mmol)及[4-(2-乙氧基羰基乙基)苯基]硼酸(680 mg, 3.04 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(690 mg, 2.14 mmol, 77.6%)。

LCMS (ES)：m/z 322 $[M+H]^+$.

【0147】

<4-b>3-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}丙酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(4-a)所獲得之3-(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)丙酸乙酯(170 mg, 0.528 mmol)及 5-甲基吡啶-3-磺醯氯(101 mg, 0.528 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(105 mg, 0.220 mmol, 41.7%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.27(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.34(3H, s), 2.65(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.97(2H, t, J = 7.8 Hz), 4.17(2H, q, J = 7.0 Hz), 6.35(1H, s), 7.10(1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 7.17-7.13(3H, m), 7.19(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.65(1H, s), 8.54(1H, d, J = 1.5 Hz), 8.60(1H, d, J = 2.0 Hz).

LCMS (ES)：m/z 477 $[M+H]^+$.

【0148】

<4-c>3-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}丙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(4-b)所獲得之3-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}丙酸乙酯(105 mg, 0.220 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(90 mg, 0.200 mmol, 91.1%)。

【0149】

<實施例 5>N-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}甘胺酸

【0150】

<5-a>N-(三級丁氧基羰基)-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]甘胺酸乙酯

在 N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]胺甲酸三級丁酯(1.0 g, 3.1 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，添加碳酸銫(2.1 g, 6.3 mmol)及碘乙酸乙酯(0.45 ml, 3.8 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。濃縮反應溶液，並添加二氯甲烷至所獲得之殘餘物。濾除沉澱之固體。再次濃縮母液，並將所獲得之殘餘物以矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯=100/0-70/30(V/V))]，以獲得呈油狀物之標題化合物(2.14 g, 3.26 mmol, 66%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.28(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34(12H, s), 1.44(9H, s), 4.22(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.30(2H, s), 7.27-7.31(2H, m), 7.77(2H, d, J = 8.3 Hz).

LCMS (ES)：m/z 306 $[M+H-BOC]^+$.

【0151】

<5-b>N-(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-N-(三級丁氧基羰基)甘胺酸乙酯

以與實施例(1-a)相同的方式，使用實施例(5-a)所獲得之N-(三級丁氧基羰基)-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]甘胺酸乙酯(1.15 g, 2.51 mmol)及2-溴-4-氯-6-氟苯胺(470 mg, 2.09 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(665 mg, 1.57 mmol, 75.1%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.33(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50(9H, s), 3.83(2H, s), 4.27(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33(2H, s), 6.93(1H, s), 7.03(1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 7.36-7.48(4H, m).

LCMS (ES)：m/z 323 $[M+H-BOC]^+$.

【0152】

<5-c>N-(三級丁氧基羰基)-N-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}甘胺酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(5-b)所獲得之N-(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-N-(三級丁氧基羰基)甘胺酸乙酯(175 mg, 0.414 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(91 mg, 0.157 mmol, 38%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.34(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49(9H, s), 2.37(3H, s), 4.28(2H, q, J = 7.0 Hz), 4.34(2H, s), 6.28(1H, s), 7.11(1H, s), 7.14(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.21(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.72(1H, s), 8.55(1H, s), 8.59(1H, d, J = 2.0 Hz).

LCMS (ES)：m/z 578 $[M+H]^+$.

【0153】

<5-d>N-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}甘胺酸乙酯

將實施例(5-c)所獲得之N-(三級丁氧基羰基)-N-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}甘胺酸乙酯(91 mg, 0.157 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)。在溶液中於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，並將混合物攪拌12小時。添加碳酸氫鈉飽和水溶液至反應溶液，隨後以二氯甲烷及乙酸乙酯萃取。濃縮有機層，並將所獲得之殘餘物以矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 70/30 - 0/100(V/V))]，以獲得呈油狀物之標題化合物(48 mg, 0.075 mmol, 64%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.34(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32(3H, s), 3.91(2H, s), 4.29(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.31-6.38(1H, m), 6.52(2H, dd, J = 6.3, 2.0 Hz), 7.03(2H, dd, J = 6.3, 2.0 Hz), 7.11-7.06(2H, m), 7.62(1H, s), 8.52(1H, s), 8.62(1H, s).

LCMS (ES)：m/z 478 $[M+H]^+$.

【0154】

<5-e>N-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}甘胺酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(5-d)所獲得之N-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}甘胺酸乙酯(48 mg, 0.10 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(28 mg, 0.062 mmol, 62%)。

【0155】

<實施例 6>N-{5-氯-3-氟-4'-[(2H-四唑-5-基)甲氧基][1,1'-聯苯]-2-基}-5-甲基吡啶-3-磺醯胺

【0156】

<6-a>2-(噁唑(Oxan)-2-基)-5-{[4-(4,4,5,5-四 甲 基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯氧基]甲基}-2H-四唑

將 5-氯甲基-1H-四唑(1.1 g, 8.44 mmol)溶於丙酮(20 mL)。在溶液中添加 3,4-二氫-2H-哌喃(1.2 ml, 12.7 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎓(52 mg, 0.169 mmol)，並將混合物於 50℃攪拌 7 小時。將 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)酚(1.3 g, 5.91 mmol)及碳酸銫(6.6 g, 21.1 mmol)添加至反應溶液，並將混合物於 60℃攪拌 3 小時。濾除反應溶液中之不溶物，並濃縮母液。所獲得之殘餘物以矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯=100/0-70/30(V/V))]，以獲得呈油狀物之標題化合物(2.14 g, 3.26 mmol, 66%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.33(12H, s), 1.69-1.82(3H, m), 2.10-2.21(2H, m), 2.37-2.49(1H, m), 3.84-3.76(1H, m), 4.02-3.95(1H, m), 5.37(2H, s), 6.01-6.05(1H, m), 7.03(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76(2H, d, J = 8.6 Hz).

LCMS (ES)：m/z 303 $[M+H-THP]^+$.

【0157】

<6-b>5-氯-3-氟-4'-{[2-(噁唑-2-基)-2H-四 唑-5-基]甲 氧 基}[1,1'-聯苯]-2-胺

以與實施例(1-a)相同的方式，使用實施例(6-a)所獲得之 2-(噁唑-2-基)-5-{[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯氧基]甲基}-2H-四唑(2.14 g, 5.54 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(790 mg, 1.96 mmol, 35.3%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.72-1.82(3H, m), 2.22-2.11(2H, m), 2.41-2.50(1H, m), 3.75-3.84(3H, m), 4.00-4.03(1H, m), 5.40(2H, s), 6.06(1H, dd, J = 7.8, 2.9 Hz), 6.91(1H, t, J = 1.7 Hz), 7.00(1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 7.13(2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.37(2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz).

【0158】

<6-c>N-(5-氯-3-氟-4'-{[2-(嘧啉-2-基)-2H-四唑-5-基]甲氧基}[1,1'-聯苯]-2-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺

及

N-(5-氯-3-氟-4'-{[2-(嘧啉-2-基)-2H-四唑-5-基]甲氧基}[1,1'-聯苯]-2-基)-5-甲基-N-(5-甲基吡啶-3-磺醯基)吡啶-3-磺醯胺

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(6-b)所獲得之5-氯-3-氟-4'-{[2-(嘧啉-2-基)-2H-四唑-5-基]甲氧基}[1,1'-聯苯]-2-胺(460 mg, 1.14 mmol)，獲得呈油狀物之二標題化合物之混合物(584 mg)。

LCMS (ES)：m/z 559 $[M+H]^+$, 715 $[M+H]^+$.

【0159】

<6-d>N-{5-氯-3-氟-4'-[(2H-四唑-5-基)甲氧基][1,1'-聯苯]-2-基}-5-甲基吡啶-3-磺醯胺

將實施例(6-c)所獲得之 N-(5-氯-3-氟-4'-{[2-(嘧啉-2-基)-2H-四唑-5-基]甲氧基}[1,1'-聯苯]-2-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺及 N-(5-氯-3-氟-4'-{[2-(嘧啉-2-基)-2H-四唑-5-基]甲氧基}[1,1'-聯苯]-2-基)-5-甲基-N-(5-甲基吡啶-3-磺醯基)吡啶-3-磺醯胺的混合物(584 mg)溶於甲醇(5 mL)及四氫呋喃(5 mL)

的混合溶劑中。在溶液中添加 1 mol/L 氫氧化鈉溶液(2.0 ml, 2.0 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 4 小時。將 1 mol/L 鹽酸(4.0 ml, 4.0 mmol)添加至反應溶液，並將混合物於 50℃攪拌 2 小時。藉由添加 1 mol/L 氫氧化鈉溶液(2.0 ml, 2.0 mmol)中和反應溶液，之後以二氯甲烷及乙酸乙酯萃取。在減壓下濃縮有機層，並將所獲得之殘餘物以逆相矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：水/乙腈=80/20-10/90(V/V))]，以獲得呈固體之標題化合物(270 mg, 0.569 mmol, 50.0%於 2 步驟)。

【0160】

<實施例 7>2-({5'-氯-2'-[(5-乙基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

【0161】

<7-a>2-({5'-氯-2'-[(5-乙基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(3-a)所獲得之 2-[(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯(130 mg, 0.370 mmol)及 5-乙基吡啶-3-磺醯氯(120 mg, 0.480 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(100 mg, 0.192 mmol, 51.9%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.26(3H, t, J = 7.8 Hz), 1.28(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.64(6H, s), 2.70(2H, q, J = 7.6 Hz), 4.27(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.21(1H, s), 6.82(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12-7.08(2H, m), 7.13(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.72(1H, s), 8.59(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.66(1H, d, J = 2.4 Hz).

LCMS (ES)：m/z 521 $[M+H]^+$.

【0162】

<7-b>2-({5'-氯-2'-[(5-乙基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(7-a)所獲得之2-({5'-氯-2'-[(5-乙基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯(100 mg, 0.191 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(55 mg, 0.112 mmol, 58.1%)。

【0163】

<實施例8>2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

【0164】

<8-a>2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯

將實施例(3-a)所獲得之 2-[(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯(11.7 g, 33.3 mmol)溶於吡啶(12 mL)，並將反應溶液加熱至70℃。然後於1小時期間於其中逐滴添加 4,5-二甲基吡啶-3-磺醯氯(10.3 g, 50.0 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液。將混合物於70℃攪拌2小時。添加水至反應溶液，之後以二氯甲烷萃取。萃取物以矽膠管柱層析純化[洗提溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 80/20 - 50/50(V/V))]，以獲得呈固體之標題化合物(5.33 g, 10.2 mmol, 30.7%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.28(3H, q, J = 6.5 Hz), 1.63(6H, s), 2.27(3H, s), 2.36(3H, s), 4.26(2H, q, J = 7.0 Hz), 6.22(1H, s), 6.75(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.06-7.01(3H, m), 7.11(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 8.44(1H, s), 8.67(1H, s).

LCMS (ES)：m/z 521 $[M+H]^+$.

【0165】

<8-b>2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(8-a)所獲得之2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯(156 mg, 0.299 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(132 mg, 0.268 mmol, 89.4%)。

【0166】

<實施例9>2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸鉀

將實施例 8 所獲得之 2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸(101 mg, 0.205 mmol)溶於乙醇(2 mL)。在溶液中，添加 0.5 mol/l 之氫氧化鉀之乙醇(0.410 ml, 0.205 mmol)溶液，並將混合物於室溫攪拌 20 分鐘。濃縮反應溶液，並添加二乙醚至所獲得之殘餘物。藉由過濾收集沉澱的固體，然後在減壓下於 50℃乾燥以獲得呈固體之標題化合物(90.0 mg, 0.169 mmol, 82.7%)。

【0167】

<實施例 10>2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸鈉

將實施例 8 所獲得之 2-({5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸(101 mg, 0.205 mmol)溶於乙醇(2 mL)。在溶液中添加 2 mol/L 氫氧化鈉溶液(0.103 ml, 0.205 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 20 分

鐘。濃縮反應溶液，並將二乙醚添加至所獲得之殘餘物。藉由過濾收集沉澱的固體，然後在減壓下於 50℃乾燥以獲得呈固體之標題化合物(92.0 mg, 0.179 mmol, 87.2%)。

【0168】

<實施例 11>{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}乙酸

【0169】

<11-a>(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸乙酯

以與實施例(1-a)相同的方式，使用 2-溴-4-氯-6-氟苯胺(1.00 g, 4.46 mmol, 1.0 g)及 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]乙酸乙酯(1.56 g, 5.35 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(1.15 g, 3.74 mmol, 83.9%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.29(3H, t, J = 7.3 Hz), 3.66(2H, s), 4.19(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.92(1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 7.01(1H, dd, J = 10.7, 2.4 Hz), 7.39(4H, s).

【0170】

<11-b>{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}乙酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(11-a)所獲得之(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸乙酯(240 mg, 0.780 mmol)及 5-甲基吡啶-3-磺醯氯 鹽酸鹽(180 mg, 0.936 mmol)，獲得呈油狀物之標題化合物(153 mg, 0.331 mmol, 42.4%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.29(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.33(3H, s), 3.64(2H, s), 4.19(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.34(1H, br s),

7.11-7.15(2H, m), 7.20(2H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.28(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.66(1H, s), 8.54(1H, s), 8.61(1H, d, J = 1.5 Hz).

LCMS (ES)：m/z 463 $[M+H]^+$.

【0171】

<11-c>{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}乙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(11-b)所獲得之{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}乙酸乙酯(144 mg, 0.311 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(118 mg, 0.271 mmol, 87.2%)。

【0172】

<實施例12>{5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}乙酸

【0173】

<12-a>{5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}乙酸乙酯

以與實施例(1-b)相同的方式，使用實施例(11-a)所獲得之(2'-胺基-5'-氯-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸乙酯(160 mg, 33.3 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(170 mg, 0.356 mmol, 68.6%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.29(3H, t, J = 7.3 Hz), 2.23(3H, s), 2.35(3H, s), 3.62(2H, s), 4.19(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.31(1H, br s), 7.05(1H, t, J = 1.7 Hz), 7.11-7.15(3H, m), 7.23(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.42(1H, s), 8.66(1H, s).

LCMS (ES)：m/z 477 $[M+H]^+$.

【0174】

<12-b>{5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}乙酸

以與實施例(1-c)相同的方式，使用實施例(12-a)所獲得之{5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}乙酸乙酯(170 mg, 0.356 mmol)，獲得呈固體之標題化合物(120 mg, 0.267 mmol, 75.0%)。

【0175】根據上述製造方法製造下列化合物。

<實施例 13>2-({3',5'-二氯-2'-[(吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)丙酸

<實施例 14>2-({3',5'-二氯-2'-[(吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

<實施例 15>({3',5'-二氯-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)乙酸

<實施例 16>({5'-氯-3'-氟-2'-[(吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)乙酸

<實施例 17>({5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)乙酸

<實施例 18>2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲氧基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

<實施例 19>2-({3',5'-二氯-2'-[(5-甲氧基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)丙酸

<實施例 20>{3',5'-二氯-2'-[(5-甲氧基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}(二氟)乙酸

<實施例 21>N-[3,5-二氯-3'-氟-4'-(甲磺醯基)[1,1'-聯苯]-2-基]-5-甲氧基吡啶-3-磺醯胺

<實施例 22>{3',5'-二氯-2'-[(5-甲氧基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}乙酸

<實施例 23>2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(4-甲基嘧啶-5-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

<實施例 24>2-({5'-氯-2'-[(4-乙基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

<實施例 25>2-({5'-氯-3'-氟-2'-[(4-甲氧基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

<實施例 26>2-{[5'-氯-3'-氟-2'-({5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-3-磺醯基}胺基)[1,1'-聯苯]-4-基]氧基}-2-甲基丙酸

<實施例 27>2-({5'-氯-3,3'-二氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}氧基)-2-甲基丙酸

<實施例 28>2-[(5'-氯-3'-氟-2'-{[5-(甲磺醯基)吡啶-3-磺醯基]胺基}[1,1'-聯苯]-4-基)氧基]-2-甲基丙酸

<實施例 29>3-{5'-氯-2'-[(5-乙基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}丙酸

<實施例 30>3-[5'-氯-3'-氟-2'-({5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-3-磺醯基}胺基)[1,1'-聯苯]-4-基]丙酸

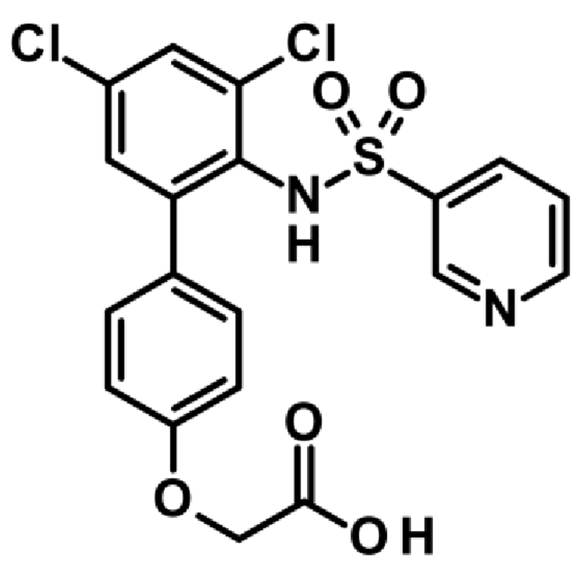
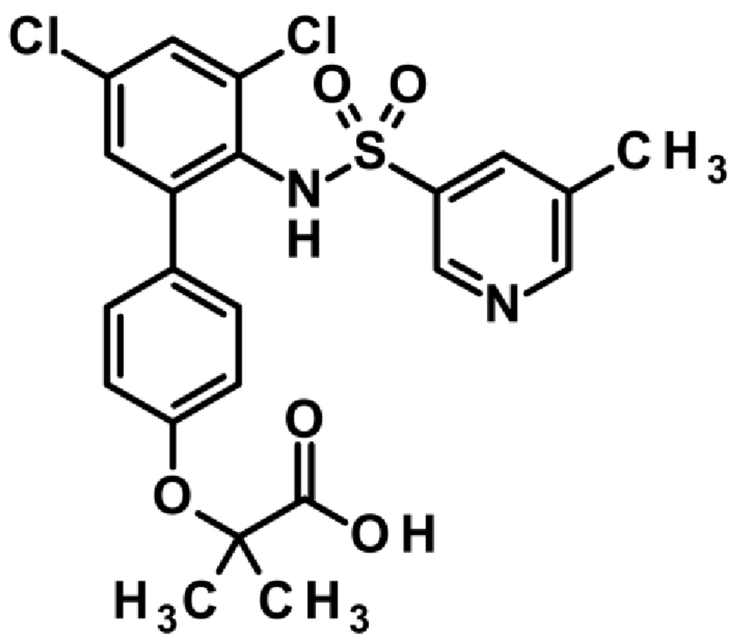
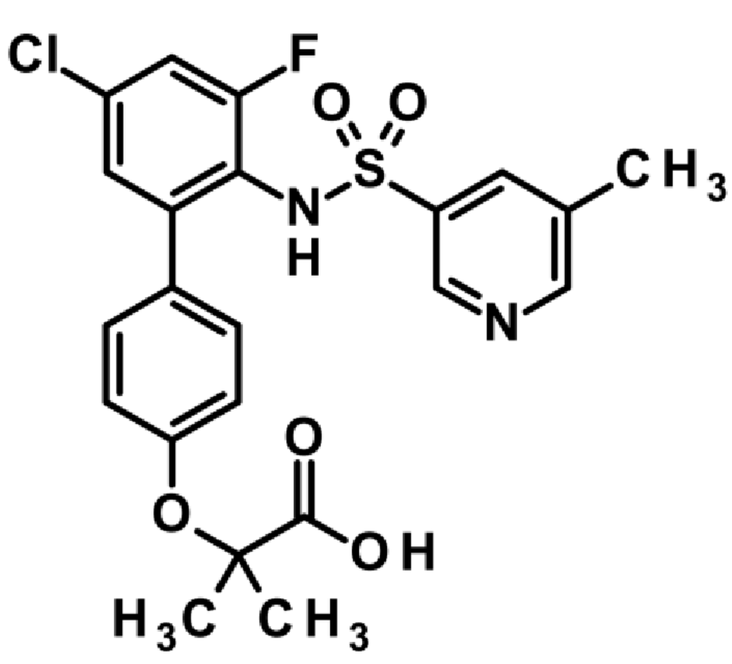
<實施例 31>3-{5'-氯-2'-[(4,5-二甲基吡啶-3-磺醯基)胺基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}丙酸

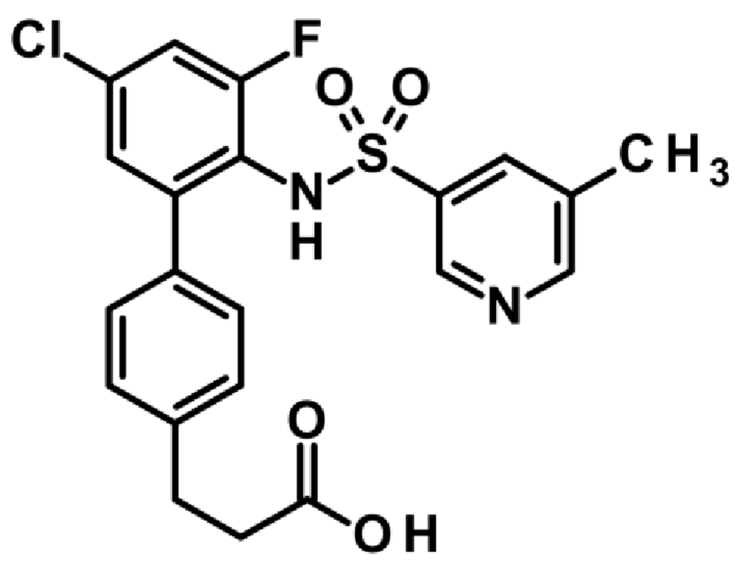
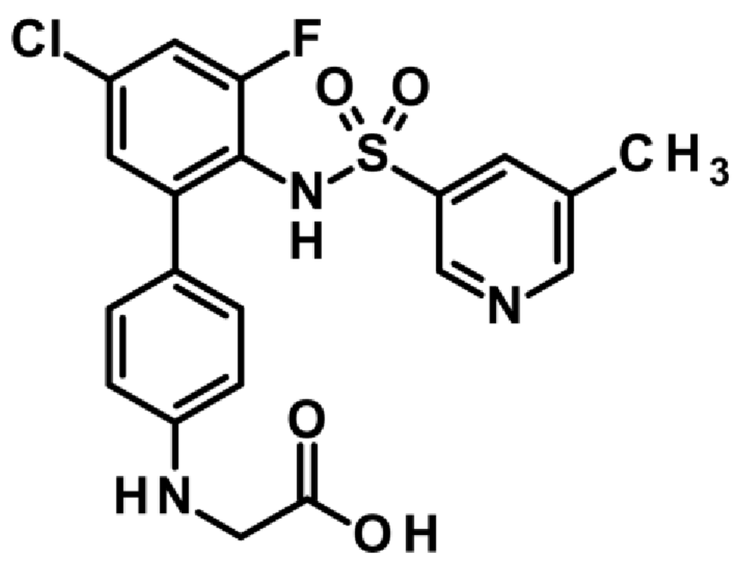
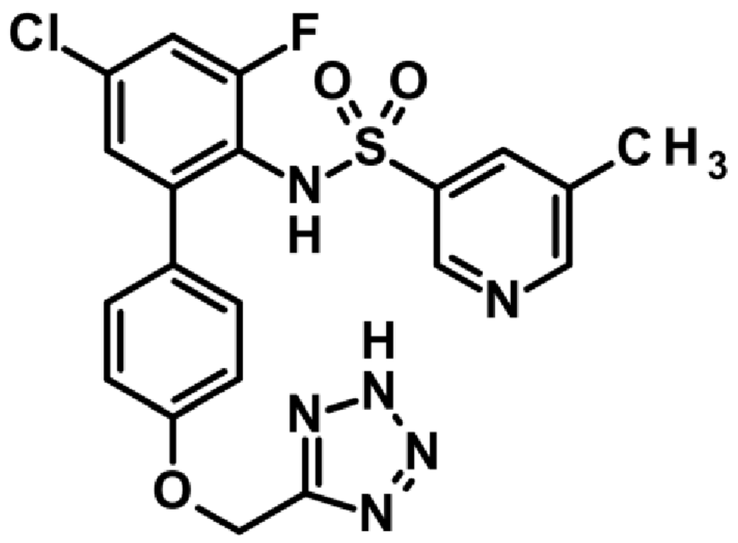
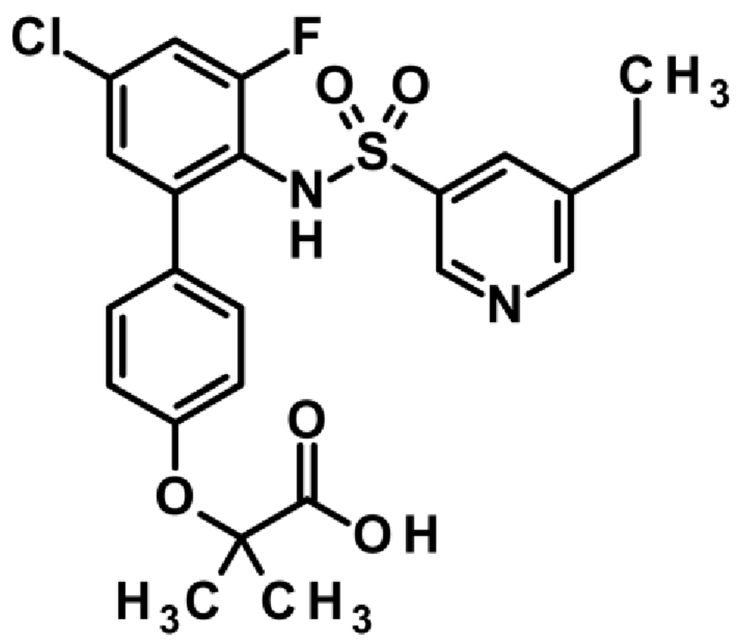
<實施例 32>2-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}丙酸

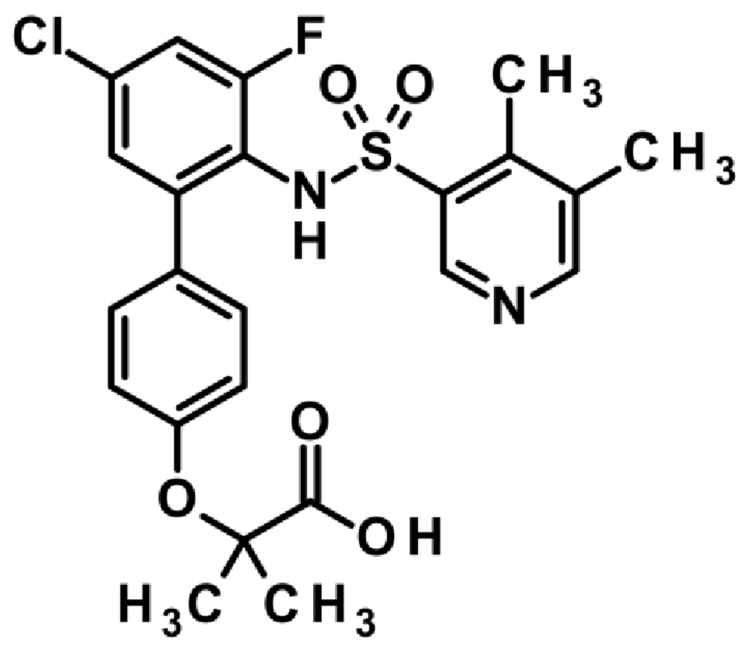
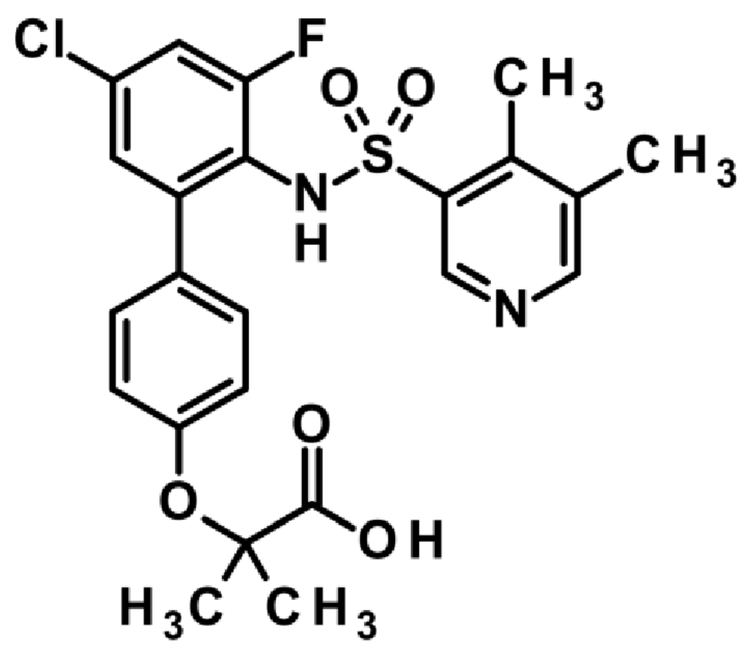
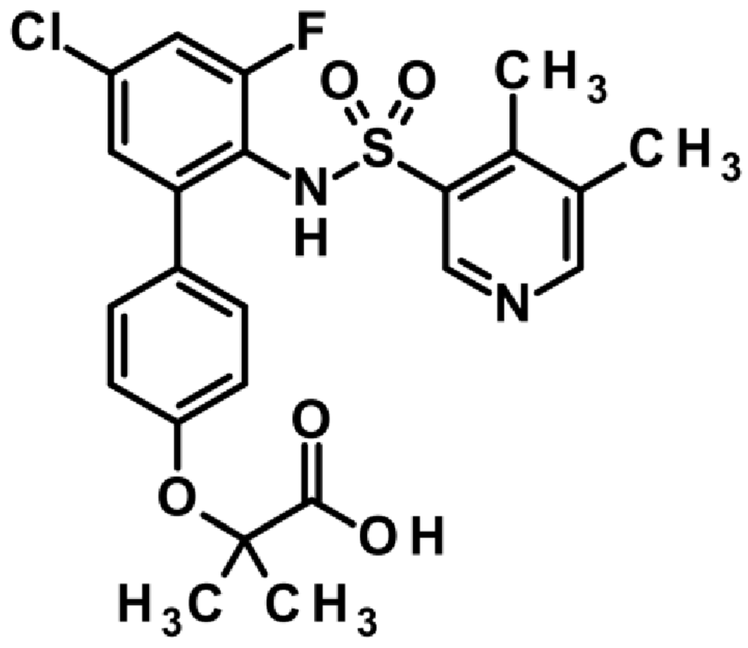
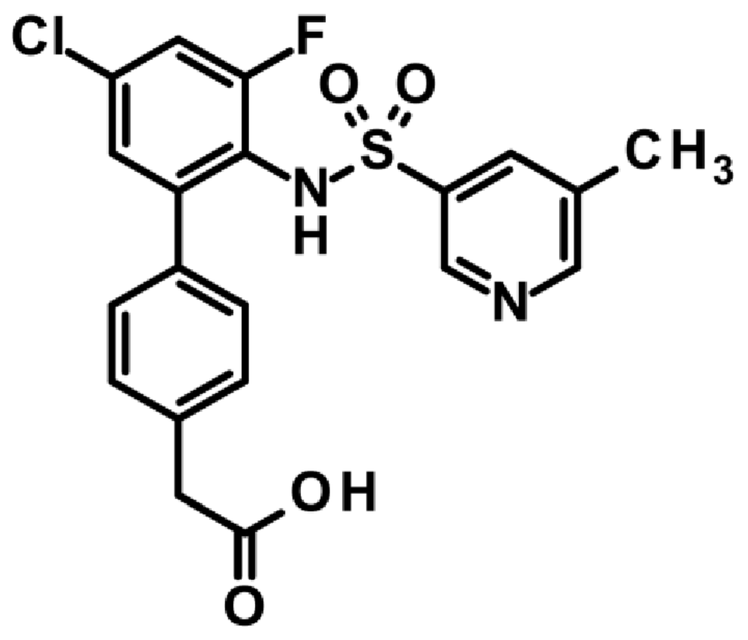
<實施例 33>2-{5'-氯-3'-氟-2'-[(5-甲基吡啶-3-磺醯基)胺基][1,1'-聯苯]-4-基}丁酸

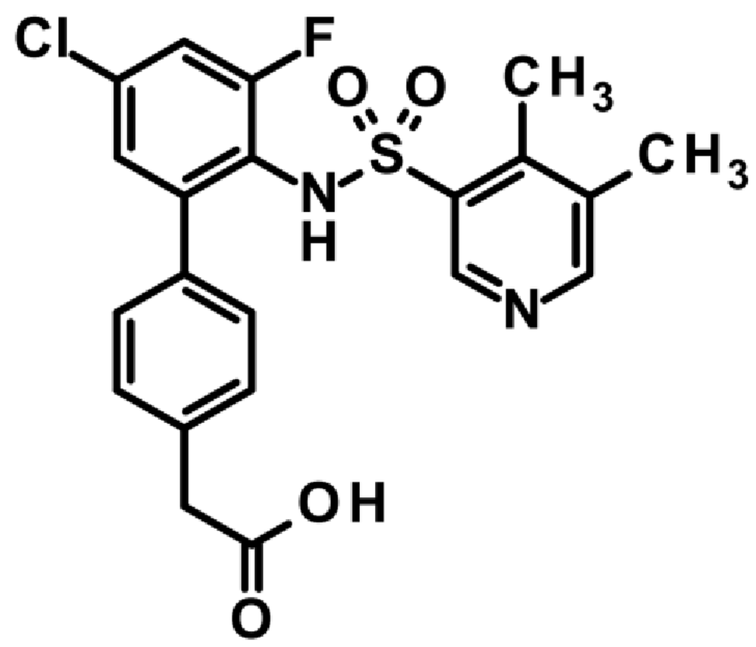
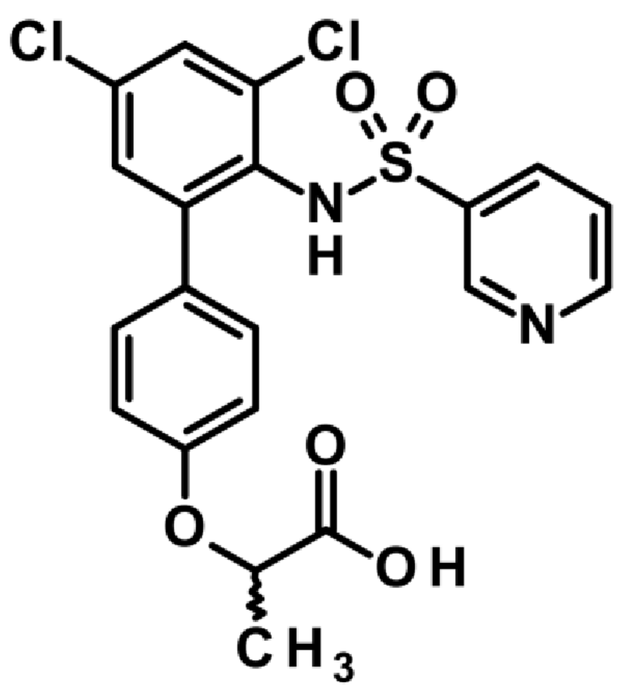
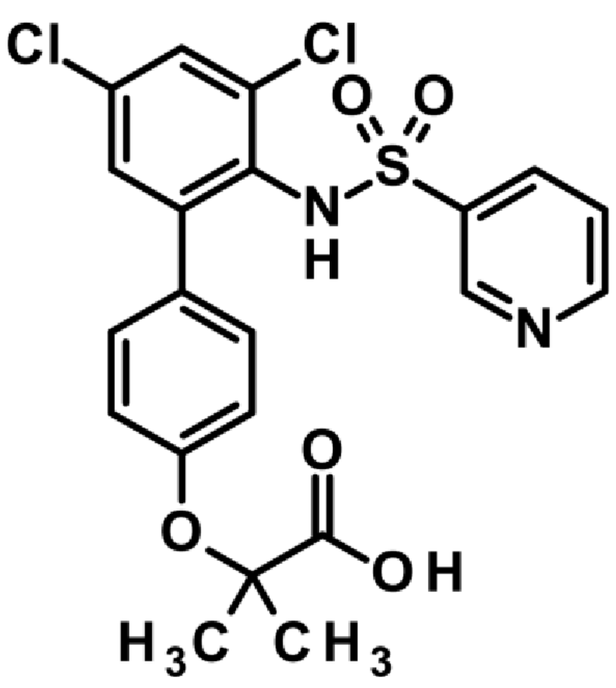
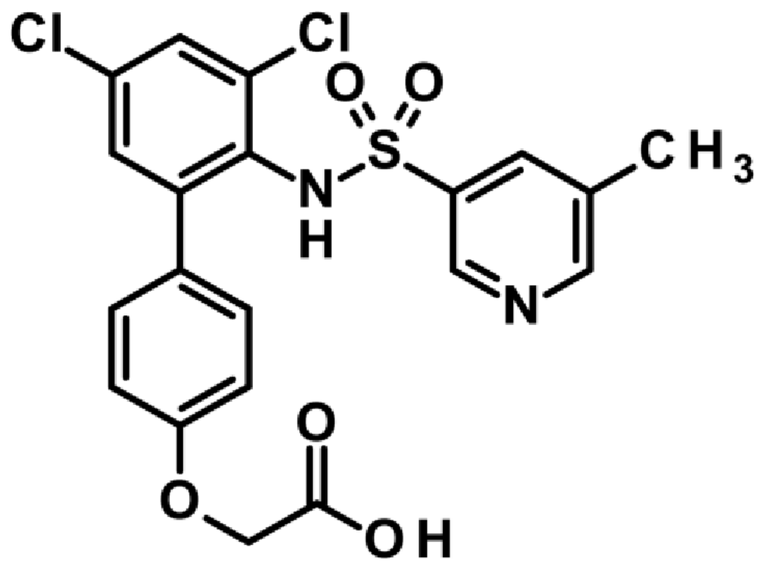
【0176】在下文中，將會顯示實施例 1 至 33 中所述之化合物的物理化學數據及對應化合物之游離形式的化學結構。在實施例中顯示為鹽類的化合物係作為鹽類製造。

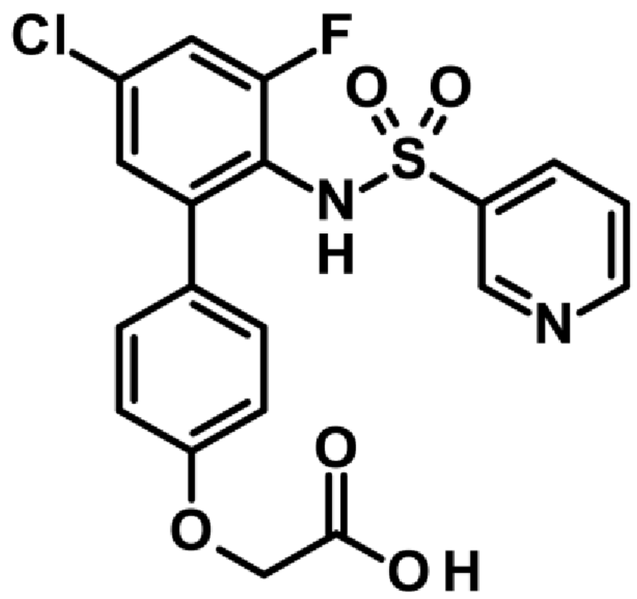
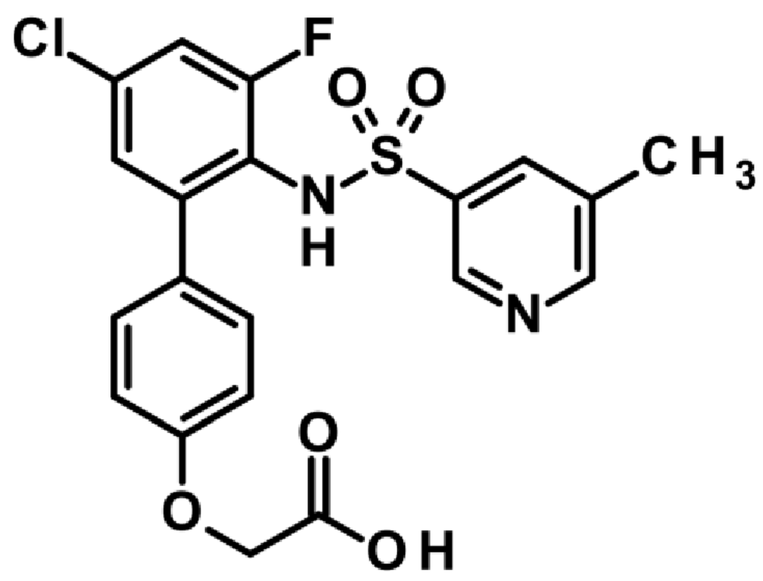
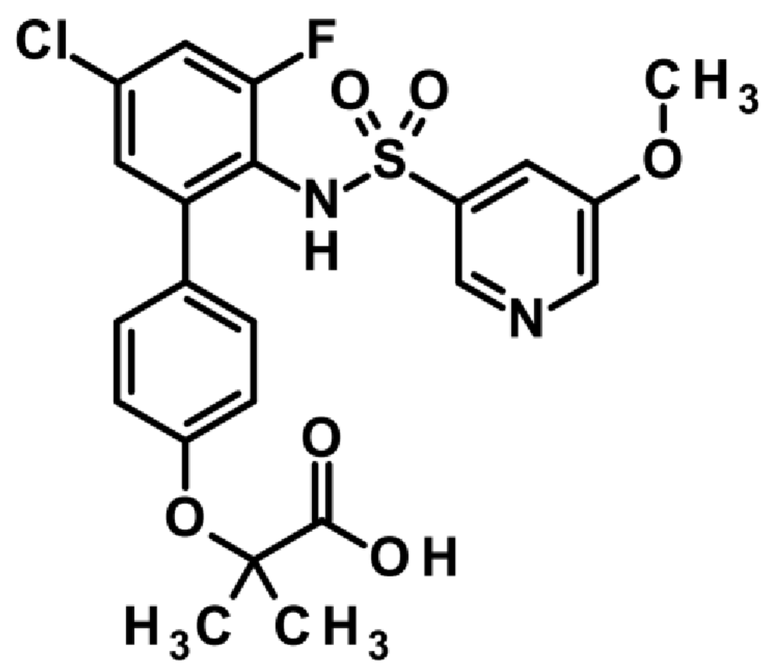
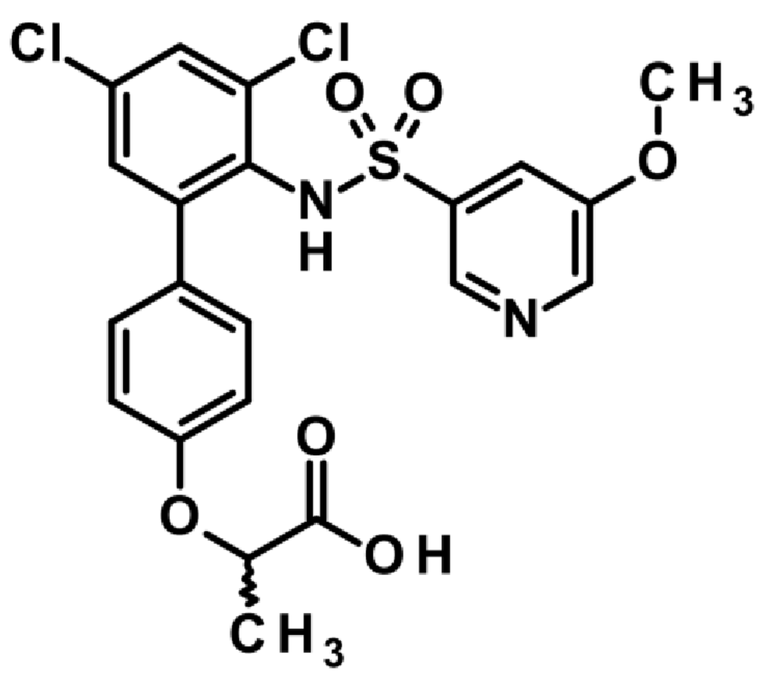
(表 1)

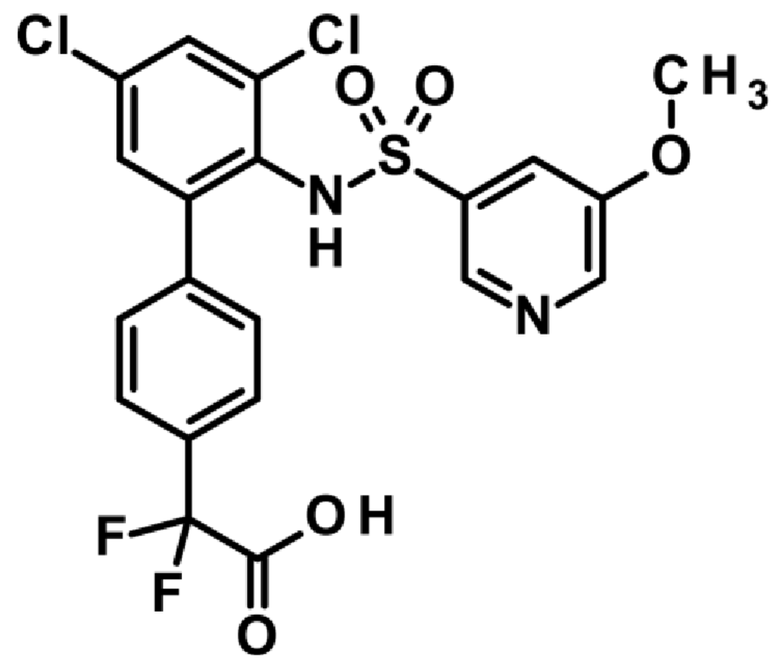
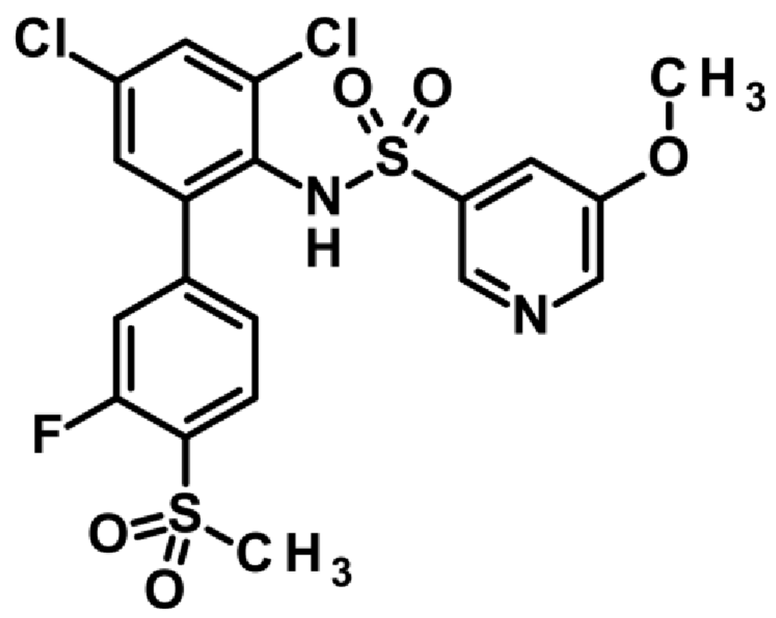
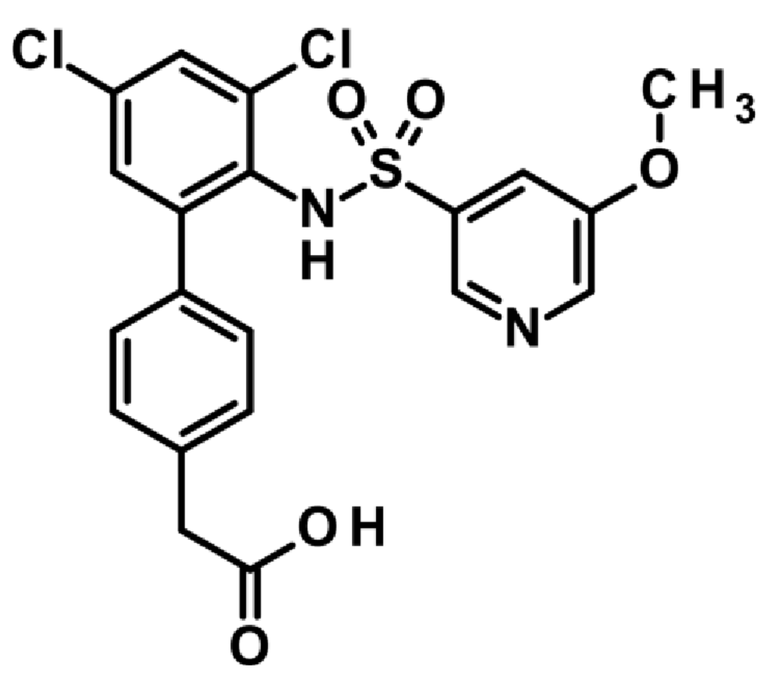
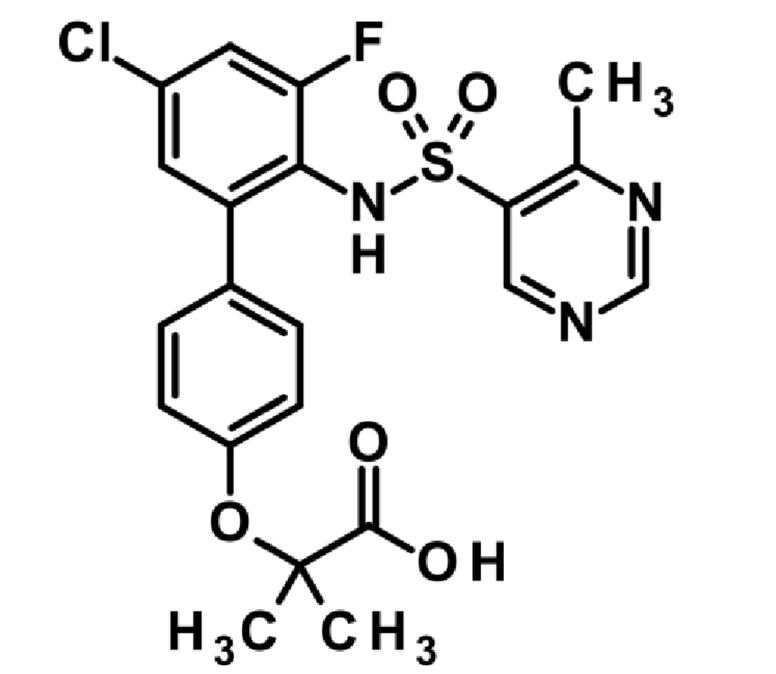
實施例編號	化合物結構	物理數據
1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：4.66(2H, s), 6.67(2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.15(2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.30-7.34(2H, m), 7.56-7.58(1H, m), 7.71(1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.47(1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.58-8.63(1H, m), 10.23(1H, br s), 13.10(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 453.1 $[M+H]^+$.
2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.52(6H, s), 2.24(3H, s), 6.54-6.62(2H, m), 7.11-7.18(2H, m), 7.31(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36-7.41(1H, m), 7.72(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42(1H, d, J = 1.2 Hz), 10.16(1H, br s), 13.13(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 495 $[M+H]^+$.
3		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.70(6H, s), 2.41(3H, s), 6.61-6.82(3H, br m), 6.97-7.02(2H, m), 7.06-7.09(1H, m), 7.19(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.24-7.28(1H, m), 7.74-7.76(1H, br m), 8.10-8.12(1H, br m), 8.52-8.55(1H, br m). LCMS (ES)：m/z 479 $[M+H]^+$.

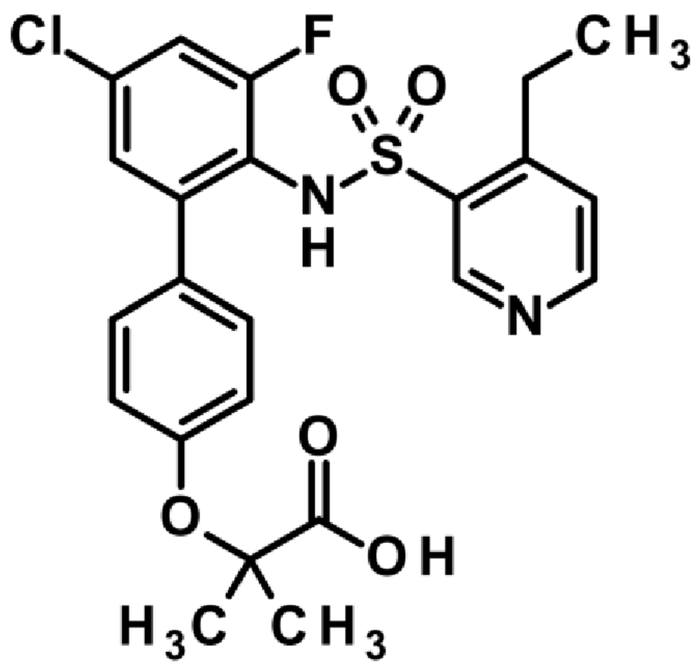
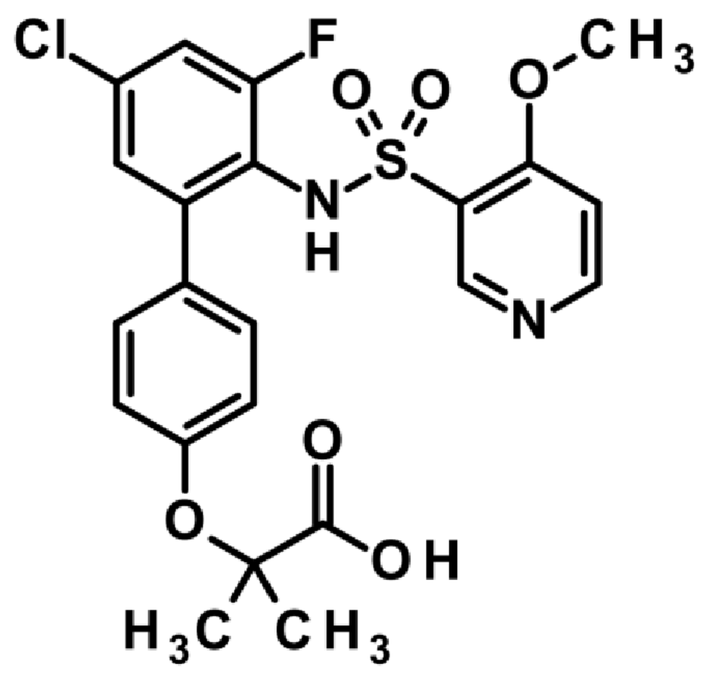
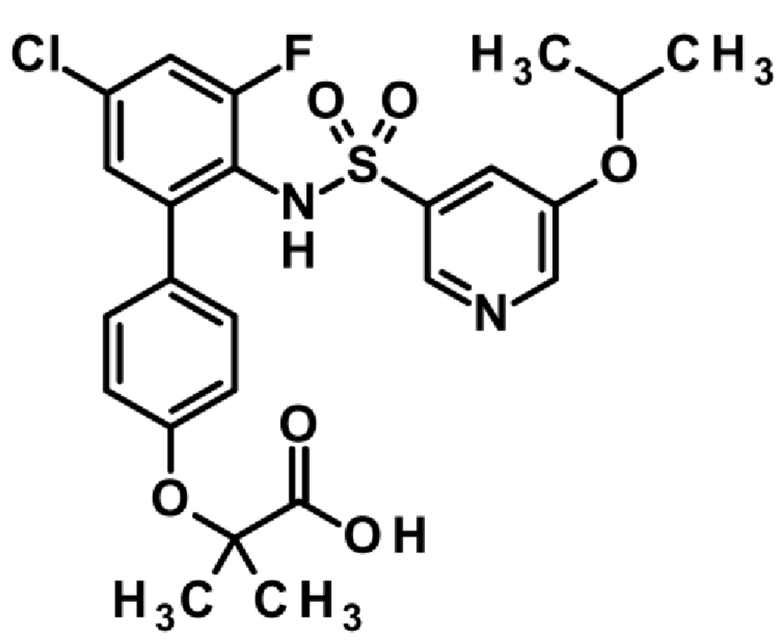
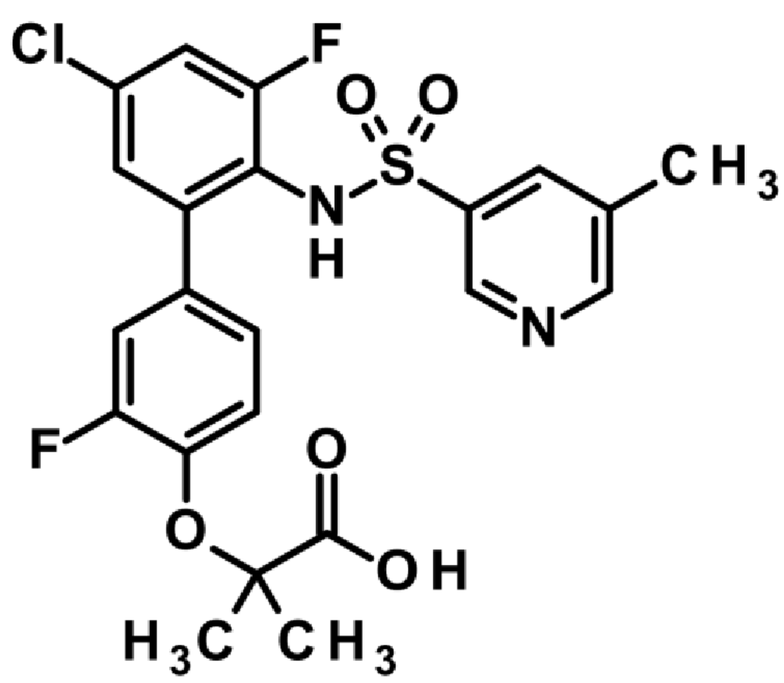
4		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：2.30(3H, s), 2.60(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89(2H, t, J = 7.8 Hz), 7.08-7.15(5H, m), 7.29(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.58(1H, s), 8.35(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.43(1H, d, J = 1.5 Hz). LCMS (ES)：m/z 449 $[M+H]^+$.
5		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：2.31(3H, s), 3.85(2H, s), 6.41(2H, d, J = 8.8 Hz), 6.95(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.09(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.23(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.51(1H, s), 8.44-8.36(2H, m). LCMS (ES)：m/z 450 $[M+H]^+$.
6		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：2.28(3H, s), 5.47(2H, s), 6.92(2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.14-7.18(3H, m), 7.29(1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.58(1H, s), 8.33(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42(1H, d, J = 1.6 Hz). LCMS (ES)：m/z 475 $[M+H]^+$.
7		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.25(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.59(6H, s), 2.71(2H, q, J = 7.6 Hz), 6.77(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14(2H, d, J = 8.8 Hz). 7.14-7.17(1H, m), 7.25(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.68(1H, t, J = 2.0 Hz), 8.42(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50(1H, d, J = 2.0 Hz). LCMS (ES)：m/z 493 $[M+H]^+$.

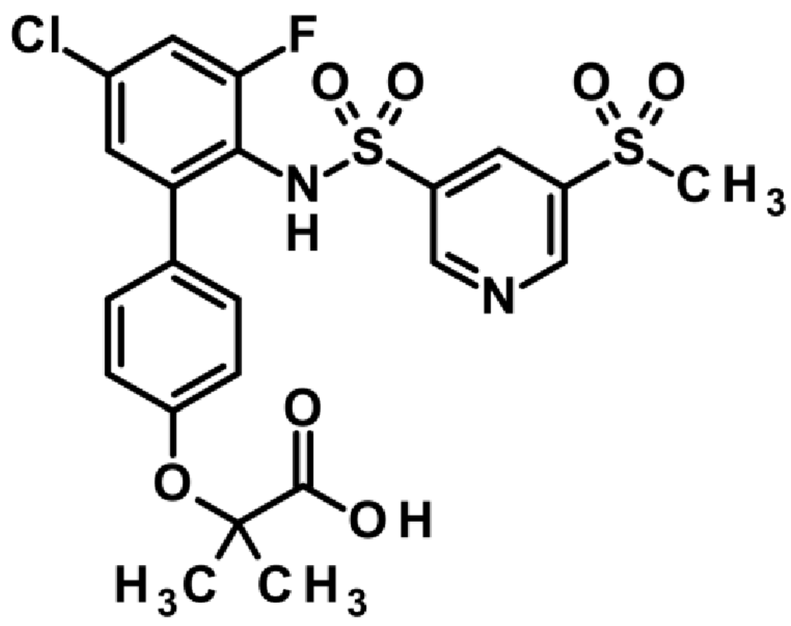
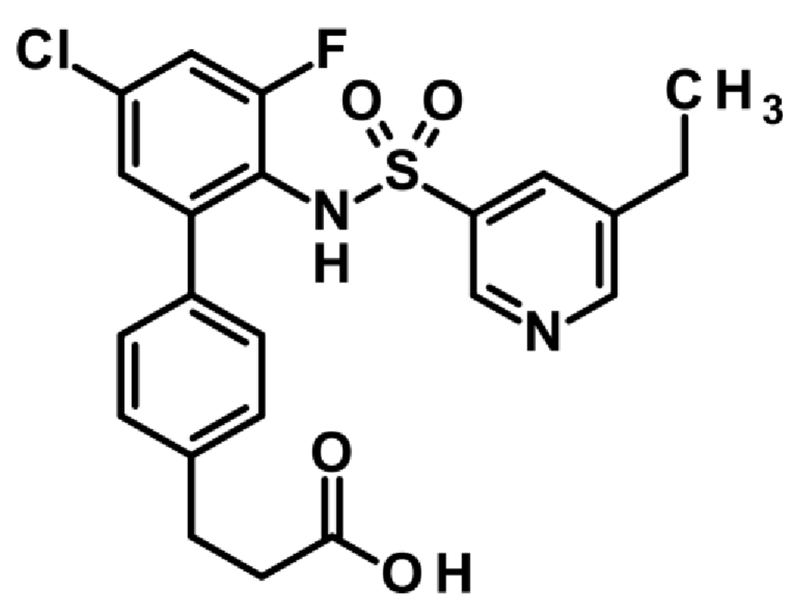
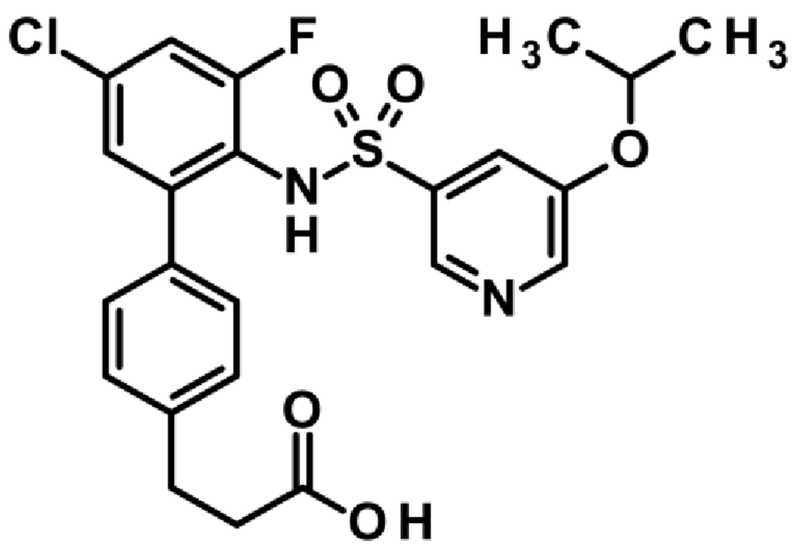
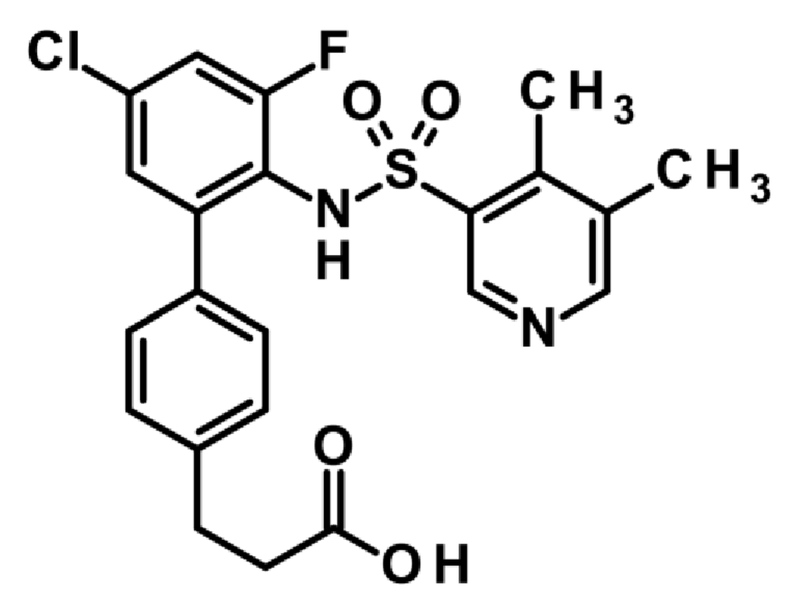
8		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.54(6H, s), 2.17(3H, s), 2.25(3H, s), 6.60(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.02(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12(1H, s), 7.55(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26(1H, s), 8.34(1H, s), 10.09(1H, s). LCMS (ES)：m/z 493 $[M+H]^+$.
9	 「鉀鹽」	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.48(6H, s), 2.13(3H, s), 2.28(3H, s), 6.60(2H, d, J = 8.3 Hz), 6.86(1H, s), 7.07(1H, s), 7.17(2H, d, J = 7.8 Hz), 8.16(1H, s), 8.39(1H, s). LCMS (ES)：m/z 493 $[M+H-K]^+$.
10	 「鈉鹽」	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.48(6H, s), 2.14(3H, s), 2.28(3H, s), 6.61(2H, d, J = 8.8 Hz), 6.87(1H, s), 7.08(1H, s), 7.17(2H, d, J = 7.8 Hz), 8.17(1H, s), 8.39(1H, s). LCMS (ES)：m/z 493 $[M+H-Na]^+$.
11		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：2.23(3H, s), 3.55(2H, s), 7.15(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24(1H, br s), 7.47(1H, s), 7.54(1H, d, J = 7.3 Hz), 8.38(1H, s), 8.48(1H, s), 10.08(1H, br s), 12.37(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 435 $[M+H]^+$.

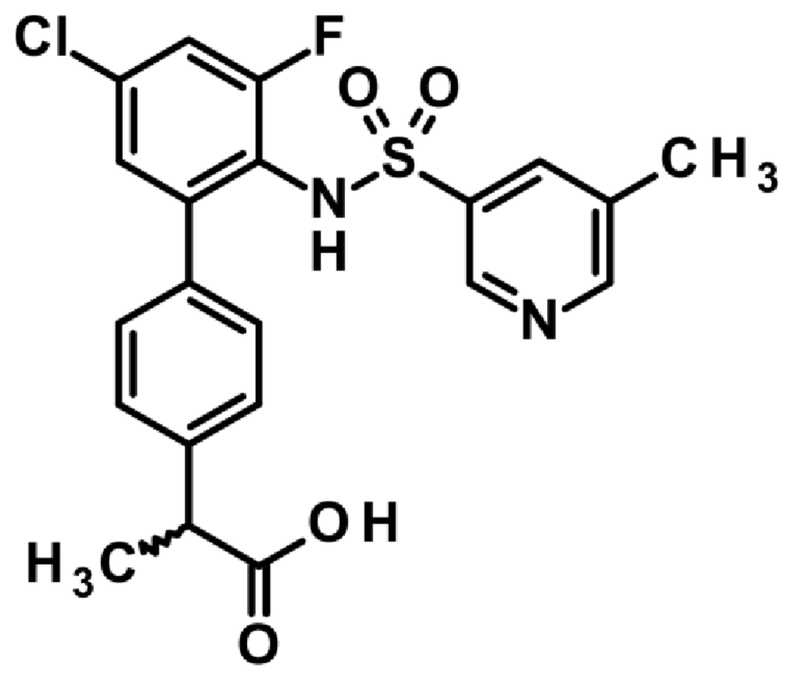
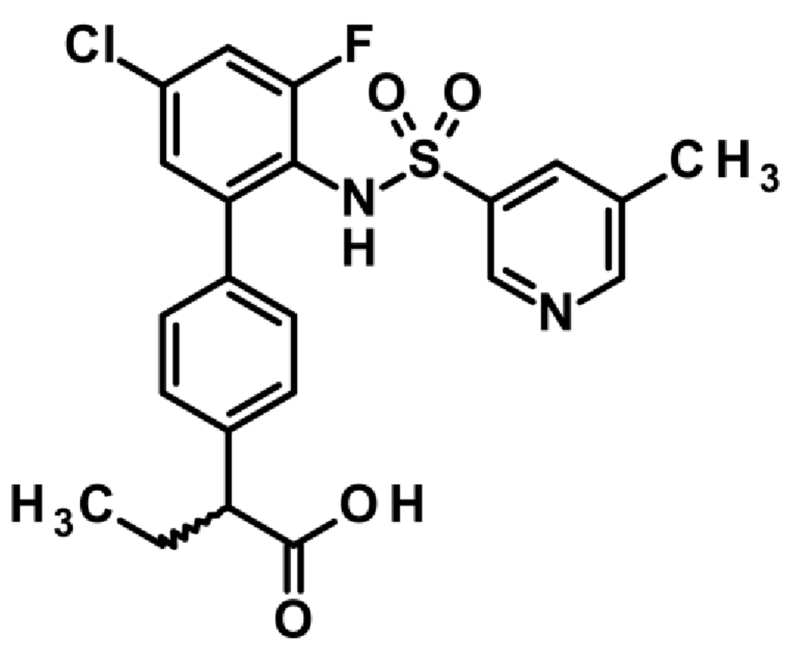
12		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：2.10(3H, s), 2.22(3H, s), 3.53(2H, s), 7.02(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.07(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.14(1H, s), 7.57(1H, dd, J = 9.3, 2.0 Hz), 8.23(1H, s), 8.32(1H, s), 10.09(1H, s), 12.36(1H, s). LCMS (ES)：m/z 449 $[M+H]^+$.
13		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.55(3H, d, J = 6.7 Hz), 4.77(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.58-6.64(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.27-7.35(2H, m), 7.53-7.60(1H, m), 7.72(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.48(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61(1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 10.22(1H, br s), 13.13(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 467 $[M+H]^+$.
14		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.55(6H, s), 6.54-6.60(2H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.26-7.35(2H, m), 7.60(1H, dt, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.72(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62(1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 10.22(1H, s), 13.17(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 481 $[M+H]^+$.
15		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：2.21(3H, s), 4.63(2H, s), 6.63-6.71(2H, m), 7.09-7.17(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.73(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43(1H, d, J = 1.8 Hz), 10.18(1H, s), 13.08(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 467 $[M+H]^+$.

16		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：4.70(2H, s), 6.78(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18-7.24(3H, m), 7.37(1H, dd, J = 8.5, 4.9 Hz), 7.51(1H, dd, J = 9.7, 2.4 Hz), 7.68(1H, dt, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.55(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.66(1H, d, J = 4.9 Hz), 10.14(1H, br s), 13.09(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 437 $[M+H]^+$.
17		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：2.23(3H, s), 4.67(2H, s), 6.77(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.13-7.24(3H, m), 7.41-7.44(1H, m), 7.53(1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.35(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.48(1H, d, J = 1.2 Hz), 10.10(1H, br s), 13.09(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 451 $[M+H]^+$.
18		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：1.70(6H, s), 3.88(3H, s), 6.53-6.65(1H, br m), 6.74-6.81(2H, m), 6.96-7.03(2H, m), 7.07-7.09(1H, m), 7.19(1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.26(1H, d, J = 1.8 Hz), 7.35-7.37(1H, m), 7.94(1H, br s), 8.38(1H, d, J = 3.0 Hz). LCMS (ES)：m/z 495 $[M+H]^+$.
19		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.55(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.78(3H, s), 4.71(1H, q, J = 6.9 Hz), 6.55-6.61(2H, m), 6.96-6.99(1H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.33(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.32(1H, d, J = 3.1 Hz), 10.23(1H, br s), 13.07(1H, br s). LCMS (ES)：m/z 497 $[M+H]^+$.

20		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：3.35(9H, s), 3.82(3H, s), 7.18(1H, s), 7.27(3H, t, J = 5.4 Hz), 7.46(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13(1H, s), 8.25(1H, d, J = 2.4 Hz). LCMS (ES)：m/z 503 $[M+H]^+$.
21		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：3.31(3H, s), 3.87(3H, s), 7.28(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.31-7.35(3H, m), 7.39(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.82(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.16(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.33(1H, d, J = 2.9 Hz). LCMS (ES)：m/z 489 $[M+H]^+$.
22		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：3.50(2H, s), 3.83(3H, s), 7.07-7.12(5H, m), 7.27(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27(1H, d, J = 2.9 Hz). LCMS (ES)：m/z 467 $[M+H]^+$.
23		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.62(6H, s), 2.61(3H, s), 6.70(2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.02(2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.09(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.29(1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 8.56(1H, s), 8.98(1H, s). LCMS (ES)：m/z 480 $[M+H]^+$.

24		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.20(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60(6H, s), 2.81(2H, q, J = 7.5 Hz), 6.66(2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.22(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.27(1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.43(1H, s), 8.45(1H, d, J = 4.9 Hz). LCMS (ES)：m/z 493 $[M+H]^+$.
25		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.60(6H, s), 3.93(3H, s), 6.69(2H, d, J = 6.8 Hz), 6.99-7.02(3H, m), 7.05(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.26(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 8.30(1H, s), 8.43(1H, d, J = 5.9 Hz). LCMS (ES)：m/z 495 $[M+H]^+$.
26		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.36(6H, d, J = 5.9 Hz), 1.60(6H, s), 4.61-4.65(1H, m), 6.79(2H, dd, J = 6.6, 2.2 Hz), 7.17-7.13(3H, m), 7.25(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.30(1H, t, J = 2.2 Hz), 8.14(1H, d, J = 1.5 Hz), 8.26(1H, d, J = 2.9 Hz). LCMS (ES)：m/z 523 $[M+H]^+$.
27		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.58(6H, s), 2.35(3H, s), 6.90-6.96(2H, m), 7.02-6.99(1H, m), 7.18(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.30(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.63(1H, s), 8.40(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.48(1H, d, J = 1.5 Hz). LCMS (ES)：m/z 497 $[M+H]^+$.

28		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.59(6H, s), 3.27(3H, s), 6.73(2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.14(2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.16(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.29(1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 8.32(1H, t, J = 2.0 Hz), 8.83(1H, d, J = 2.4 Hz), 9.15(1H, d, J = 2.4 Hz). LCMS (ES)：m/z 543 $[M+H]^+$.
29		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.23(3H, t, J = 10.3 Hz), 2.61(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.66(2H, q, J = 7.6 Hz), 2.90(2H, t, J = 7.8 Hz), 7.11(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.16-7.13(3H, m), 7.28(1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.65(1H, t, J = 2.0 Hz), 8.36(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47(1H, d, J = 2.0 Hz). LCMS (ES)：m/z 463 $[M+H]^+$.
30		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：1.34(6H, d, J = 6.3 Hz), 2.62(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90(2H, t, J = 7.8 Hz), 4.57-4.62(1H, m), 7.10(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.16(1H, s), 7.24(1H, t, J = 2.2 Hz), 7.28(1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.09(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.24(1H, d, J = 2.9 Hz). LCMS (ES)：m/z 493 $[M+H]^+$.
31		^{1}H-NMR(CD_3OD) δ：2.20(3H, s), 2.33(3H, s), 2.58(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.88(2H, t, J = 7.8 Hz), 6.97(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.02(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.05(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.31(1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 8.29(2H, br s). LCMS (ES)：m/z 463 $[M+H]^+$.

32		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：1.39(3H, d, J = 7.3 Hz), 2.26(3H, s), 3.67(1H, q, J = 7.0 Hz), 7.20(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.28(1H, m), 7.29(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56(1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.56-7.58(1H, m), 8.40(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.48(1H, d, J = 1.5 Hz), 10.09(1H, s), 12.37(1H, s). LCMS (ES)：m/z 449 $[M+H]^+$.
33		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ：0.87(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60-1.67(1H, m), 1.90-1.99(1H, m), 2.26(3H, s), 3.40(1H, t, J = 8.8 Hz), 7.21(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.25(1H, m), 7.29(2H, d, J = 4.1 Hz), 7.54(1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.57-7.59(1H, m), 8.41(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47(1H, d, J = 1.5 Hz), 10.06(1H, s), 12.38(1H, s). LCMS (ES)：m/z 463 $[M+H]^+$.

<試驗實施例>

【0177】

(試驗實施例 1)TNAP 活性之抑制試驗

使用 Lipofectamine LTX & Plus 試劑(Invitrogen Corp.)，以人類 TNAP(OriGene Technologies,Inc.)轉染 COS1 細胞(DS Pharma Biomedical Co.,Ltd.)。於次日，將培養基以新鮮培養基置換，且將細胞於培養箱中培養 3 日。3 日後，收集培養上清液，並藉由使用 Amicon 14, 10^4 cut(Merck Millipore)於 5000G 離心 30 分鐘而濃縮。以 5L 之 50 mM Tris/200 mM NaCl/1 mM $MgCl_2$/20 μM $ZnCl_2$將經濃縮的培養上清液透析二次並使用作為酵素來源(酵素溶液)。以 Milli-Q 水將受質 pNPP(ProteoChem Inc.)調整至 3.1 mM，並於其中以最終濃度 1 體積%添加各試驗化合物溶液或 DMSO，該各試驗

化合物溶液係將試驗化合物藉由自 100μM 以 5 倍的公比連續稀釋 6 次而溶解於二甲基亞碸(DMSO；Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)。將以分析緩衝液(200 mM Tris/2 mM $MgCl_2$/0.04 mM $ZnCl_2$/0.01% Tween 20)調整為 2 μg/mL 的酵素溶液，添加於相同量之受質溶液並於室溫培養 60 分鐘。然後，使用微量盤分析儀(microplate reader)(model plus 384，Molecular Devices, LLC)量測吸光度(ABS：405 nm)，並計算所產生的對硝基酚濃度。藉由試驗化合物之人類 TNAP 活性的抑制作用係基於各試驗化合物抑制 50%之對硝基酚生成的 IC_{50} 濃度來評估。

【0178】結果顯示於表 2。

(表 2)

實施例化合物編號	IC_{50}(nM)
1	5.5
2	0.50
3	0.24
4	0.27
5	0.39
6	0.26
7	0.15
8	0.15
11	0.14
12	0.10
13	3.5
14	2.6
15	0.90
16	2.4
17	0.30
18	0.23
19	0.49
20	0.36
21	1.2
22	0.28
23	2.4
24	0.20
25	0.41
26	0.19
27	0.68
28	2.6
29	0.18
30	0.24
31	0.18
32	0.17
33	0.14

【0179】本發明化合物展現優異的人類 TNAP 活性的抑制作用且有用於作為異位性鈣化等之治療或預防用藥品。

【0180】

(試驗實施例 2)TNAP 活性之專一性抑制試驗

使用 Lipofectamine LTX & Plus 試劑(Invitrogen Corp.)，將 COS1 細胞(DS Pharma Biomedical Co.,Ltd.)以人類 IAP(小腸鹼性磷酸酶，購自 OriGene Technologies,Inc.)或人類 PLAP(胎盤鹼性磷酸酶，購自 OriGene Technologies,Inc.)轉染。於次日，將培養基以新鮮培養基置換，將細胞於培養箱中培養 3 日。3 日後，收集培養上清液並藉由使用 Amicon 14, 10^4 cut(Merck Millipore)於 5000G 離心 30 分鐘而濃縮。以 5L 之 50 mM Tris/200 mM NaCl/1 mM $MgCl_2$/20 μM $ZnCl_2$ 將經濃縮的培養上清液透析二次並使用作為酵素來源(酵素溶液)。以 Milli-Q 水將受質 pNPP(ProteoChem Inc.)調整至 3.1 mM，並於其中以最終濃度 1 體積%添加各試驗化合物溶液或 DMSO，各該各試驗化合物溶液係將試驗化合物藉由自 100μM 以 5 倍的公比連續稀釋 6 次而溶解於二甲基亞碸(DMSO；Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)。將以分析緩衝液(200 mM Tris/2 mM $MgCl_2$/0.04 mM $ZnCl_2$/0.01% Tween 20)調整為 2 μg/mL 之人類 IAP 或人類 PLAP 的酵素溶液，添加於相同量之受質溶液並於室溫培養 60 分鐘。然後，使用微量盤分析儀(model plus 384，Molecular Devices,LLC)量測吸光度(ABS：405nm)，並計算所產生的對硝基酚濃度。藉由試驗化合物之人類 IAP 或 PLAP 活性的抑制作用係基於各試驗化合物抑制 50%之對硝基酚生成的 IC_{50} 濃度來評估。

本發明化合物展現優異的 TNAP 活性之專一性抑制作用，且有用於作為異位性鈣化等之治療或預防用藥品。

【0181】

(試驗實施例 3)於 B6 小鼠(Charles River Laboratories Japan, Inc.)中的血漿 TNAP 活性之抑制試驗

使用經肝素處理的血容比毛細管(hematocrit capillary tube)(EM Meister Hematocrit Capillary Tube，AS ONE Corp.)自尾靜脈採血(作為化合物投予前的樣本)後，將懸浮於 0.5%甲基纖維素溶液(將購自 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.的粉末以 Otsuka 蒸餾水調整為 0.5%)中的各試驗化合物口服投予至小鼠(0.3 mg/kg)。投予後 1、2、4、6 及 24 小時，使用經肝素處理的血容比毛細管自尾靜脈收集血液以獲得血漿樣本。添加血漿樣本至分析緩衝液(1M Tris、1M $MgCl_2$、20mM $ZnCl_2$ 及水，pH7.5)，將混合物靜置 5 分鐘。然後，測量於 405 nm 的吸光度並使用作為空白組(blank)。添加受質 pNPP 至血漿樣本並於室溫培育 180 分鐘。然後，使用微量盤分析儀(model plus 384，Molecular Devices, LLC)測量吸光度(ABS：405 nm)，並計算所產生的對硝基酚的濃度。自所有測量值減去空白組以計算於每個時間點之 TNAP 活性，以化合物投予前的樣本的 TNAP 活性定義為 100%。

藉由試驗化合物投予後 0 至 6 小時之 6 小時的血漿 ALP(含 TNAP 80-90%)活性的平均抑制作用，來評估試驗化合物之藥效。其根據下式計算：

100-((於 0 小時之血漿 ALP 活性+於 1 小時之血漿 ALP 活性)*1/2+(於 1 小時之血漿 ALP 活性+於 2 小時之血漿 ALP 活

性)*1/2+(於 2 小時之血漿 ALP 活性+於 4 小時之血漿 ALP 活性)*2/2+(於 4 小時之血漿 ALP 活性+於 6 小時之血漿 ALP 活性)*2/2)/6。

【0182】結果顯示於表 3。

(表 3)

實施例化合物編號	血漿 ALP 抑制 (6 小時平均抑制%)
3	70.5
4	80.2
7	69.0
8	76.2
11	79.0
12	82.2
29	70.9
30	69.9
31	82.2

【0183】本發明化合物展現優異的活體內 TNAP 抑制效果且有用於作為異位性鈣化等之治療或預防用藥品。

【0184】

(試驗實施例 4)於維生素 D 誘導的鈣化模式中之活體內抗鈣化試驗

提供含有各試驗化合物之粉末飼料(FR-2 粉末飼料，Funabashi Farm Co., Ltd.)給 DBA/2 小鼠(雄性，使用時 6 週齡，Charles River Laboratories Japan, Inc.)。自次日起 3 日，腹腔內投予 3.75mg/kg 的膽鈣化醇(cholecalciferol)(Sigma-Aldrich Corp.)。最終膽鈣化醇投予後七日，將動物犧牲，並將胸部大動脈及腎臟採樣。將組織樣本冷凍乾燥(冷凍乾

燥機，FRD-50M，Iwaki Asahi Techno Glass Corp.)。然後，添加10%甲酸(將購自 Kishida Chemical Co., Ltd.之未稀釋溶液以 Milli-Q 水調整為 10%)至各組織樣本，然後使用 QIAGEN Retsch MM300 Tissue Lyser(Qiagen N.V.)將其均質化。將均質物離心，使用上清液作為樣品。使用鈣分析套組(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)，以吸光度(ABS 612 nm，微量盤讀數機，model plus 384，Molecular Devices, LLC)量測樣本中的鈣濃度以計算組織中的鈣量。

【0185】

(試驗實施例 5)於腎切除小鼠(nephrectomized mouse)中的活體內抗鈣化試驗

5/6 腎切除的 DBA/2 小鼠(雄性，8 週齡)係購自 CLEA Japan, Inc.。此小鼠被大量給與 1.2%高磷飲食(Oriental Yeast Co., Ltd.)。將懸浮於 0.5%甲基纖維素溶液(將購自 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.的粉末以 Otsuka 蒸餾水調整為 0.5%)的各試驗化合物口服投予至小鼠。三個月後，將動物犧牲，採樣腎臟。將組織樣本冷凍乾燥(冷凍乾燥機，FRD-50M，Iwaki Asahi Techno Glass Corp.)。然後，添加10%甲酸(將購自 Kishida Chemical Co., Ltd.之未稀釋溶液以 Milli-Q 水調整為 10%)至組織樣本，然後使用 QIAGEN Retsch MM300 Tissue Lyser(Qiagen N.V.)均質化。將均質物離心，並使用上清液作為樣本。使用鈣分析套組(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)以吸光度(ABS 612 nm，微量盤分析儀，model plus 384，Molecular Devices, LLC)量測樣本中的鈣濃度，以計算組織中的鈣量。

【0186】

(試驗實施例 6)藥物動力學試驗

藥物動力學試驗可根據藥效動力學領域所熟知的方法進行。

將各試驗化合物懸浮於 0.5%甲基纖維素水溶液。將所獲得之懸浮液以適當範圍內的劑量(例如，0.01 mg/kg 至 10 mg/kg)口服投予至通常用於藥物動力學試驗的動物(例如，小鼠、大鼠、犬或食蟹獼猴)。並且將試驗化合物溶於食鹽水。將所獲得的溶液以適當範圍內的劑量(例如，0.1 mg/kg 至 10 mg/kg)靜脈(例如，透過尾靜脈、頭靜脈或隱靜脈(saphenous vein))投予至通常用於藥物動力學試驗的動物(例如，小鼠、大鼠、犬或食蟹獼猴)。在自投予起指定時間(例如，0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8 及 24 小時)後，從適當血液採集位置(例如，頸靜脈、頭靜脈或隱靜脈)收集血液。將獲得的血液離心以製備血漿樣本。藉由使用液相層析-質譜儀(LC-MS/MS)的定量分析，量測包含於血漿樣本中之試驗化合物的濃度。

試驗化合物之藥物動力學係基於最大血漿濃度(Cmax)、血漿藥物濃度-時間曲線下面積(AUC)、總清除率(CL)及生體可用率來評估，並使用軟體(Phoenix, etc.)分析。Cmax 表示口服投予試驗化合物的最大血漿濃度。根據梯形法則從自試驗化合物投予開始的時間直至試驗化合物可定量的最終時間之試驗化合物的血漿濃度計算 AUC。生體可用率係根據下式計算：

[(口服投予後之 AUC/口服投予之劑量)/(靜脈投予後之 AUC/靜脈投予之劑量)]。

【0187】本發明化合物展現優異的藥物動力學(Cmax、AUC、CL 或生體可用率)，且有用於作為藥品(特別是治療或預防異位性鈣化用之藥品)。

<製備實施例>

【0188】

(製備實施例 1)膠囊

實施例 31 化合物	50 mg
乳糖	128 mg
玉米澱粉	70 mg
硬脂酸鎂	2 mg
	250 mg

混合具有上述配方的粉末並通過 60-篩目篩來過篩。然後，將此粉末置入明膠膠囊殼以製備膠囊。

【0189】

(製備實施例 2)錠劑

實施例 31 化合物	50 mg
乳糖	126 mg
玉米澱粉	23 mg
硬脂酸鎂	1 mg
	200 mg

混合具有上述配方的粉末，使用玉米澱粉糊顆粒化並乾燥，隨後於壓錠機壓製以製備錠劑(各 200 mg)。若需要，此錠劑可被包衣。

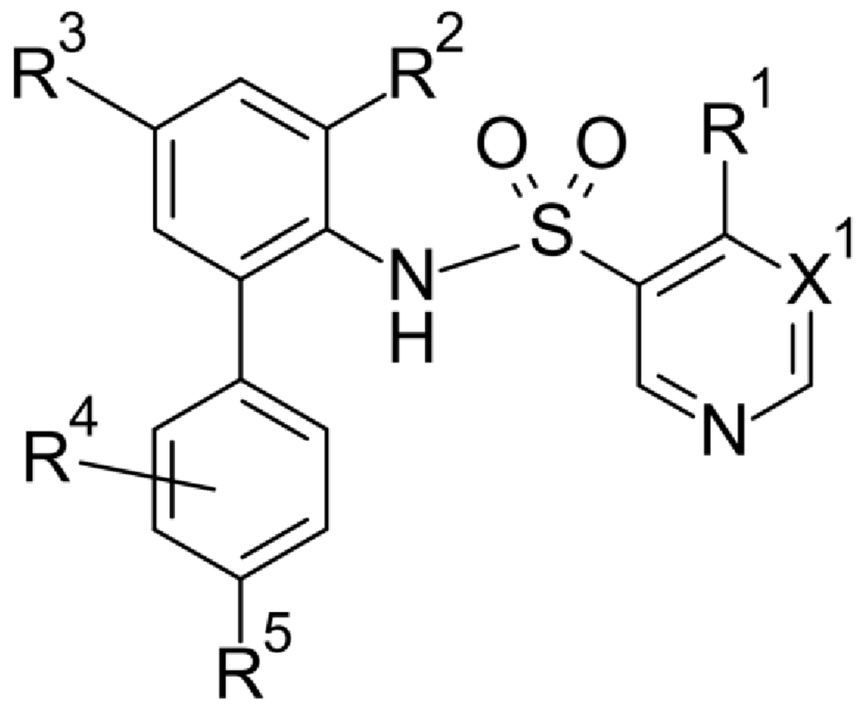
【0190】本發明之通式(I)所示之新穎聯芳基衍生物或其醫藥可接受的鹽具有優異 TNAP 抑制效果且有用於作為藥品。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種式(I)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



（I）

其中

X^1 表示氮原子或 CR^9，

R^1 表示氫原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基，

R^2 表示鹵素原子，

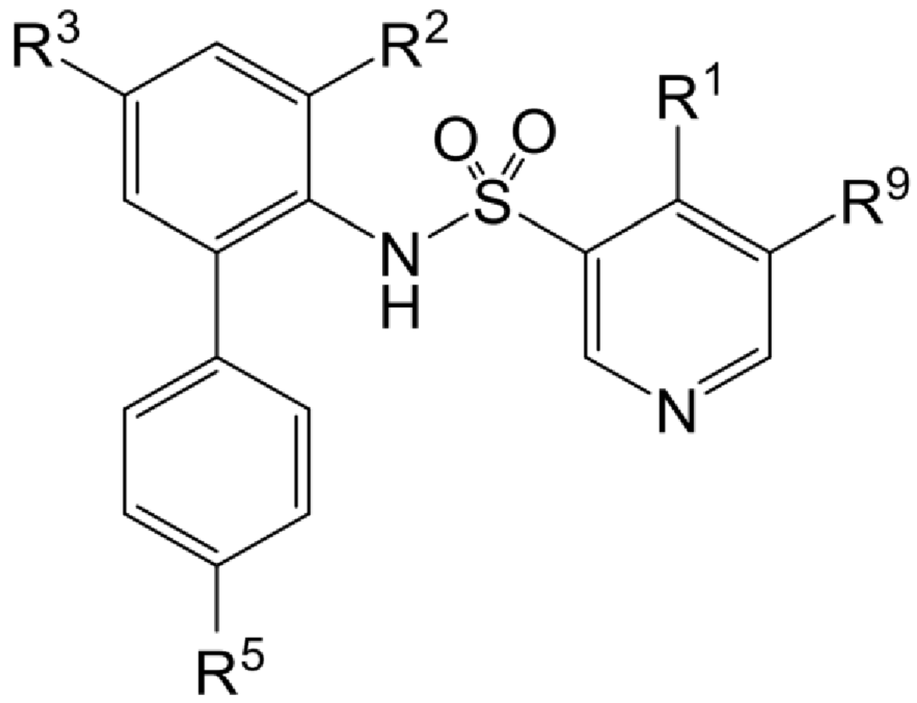
R^3 表示氫原子或鹵素原子，

R^4 表示氫原子或鹵素原子，

R^5 表示 C1-C3 烷基磺醯基、C1-C6 烷基(其中該烷基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)、C1-C6 鹵烷基(其中該鹵烷基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)、C1-C6 烷氧基(其中該烷氧基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)或 C1-C6 烷基胺基(其中該烷基胺基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)，及

R^9 表示氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基磺醯基、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基。

【請求項 2】一種式(II)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



(II)

其中

R^1 表示氫原子或 C1-C3 烷基，

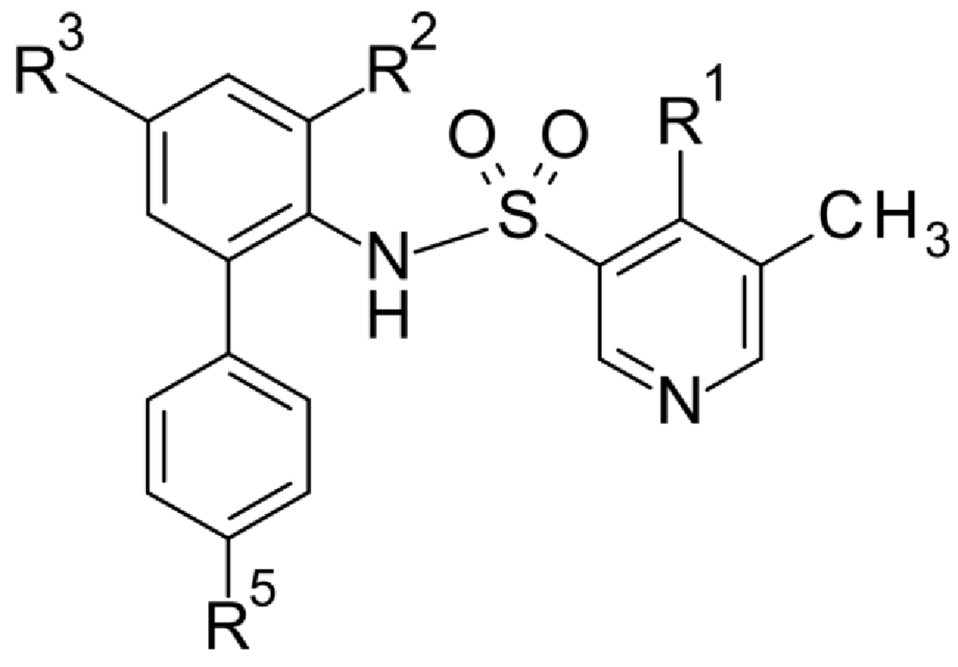
R^2 表示鹵素原子，

R^3 表示鹵素原子，

R^5 表示 C1-C6 烷基(其中該烷基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)、C1-C6 烷氧基(其中該烷氧基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)或 C1-C6 烷基胺基(其中該烷基胺基經一個選自 C1-C3 烷基磺醯基、羧基及四唑基之基團取代)，及

R^9 表示 C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

【請求項 3】一種式(III)所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



(III)

其中

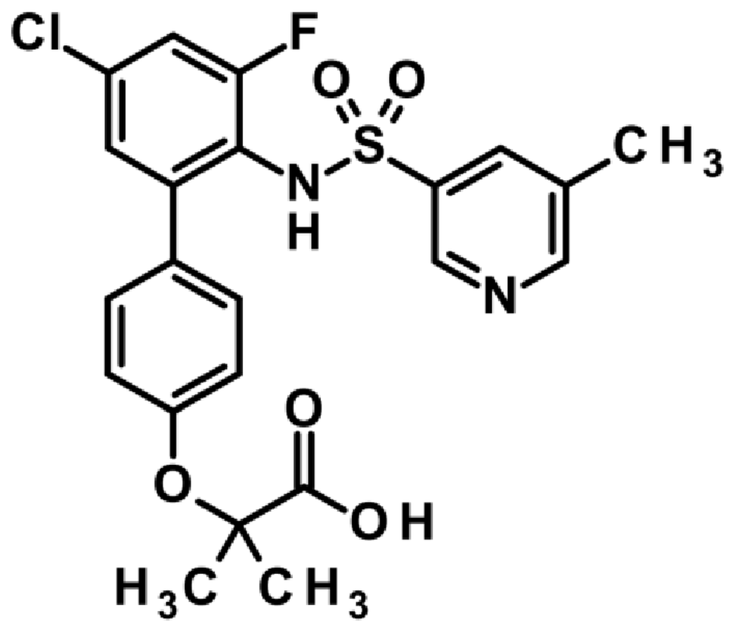
R^1表示氫原子、甲基或乙基，

R^2表示氟原子或氯原子，

R^3表示鹵素原子，及

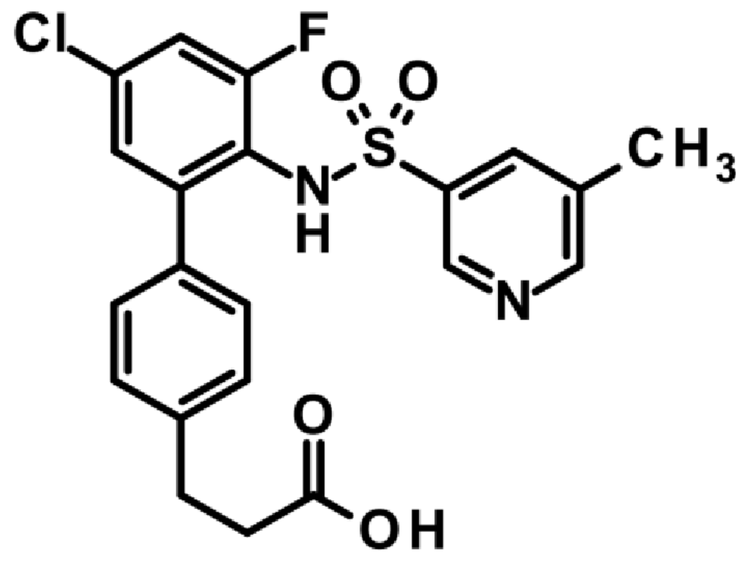
R^5表示經一個羧基取代之 C1-C6 烷基或經一個羧基取代之 C1-C6 烷氧基。

【請求項 4】一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



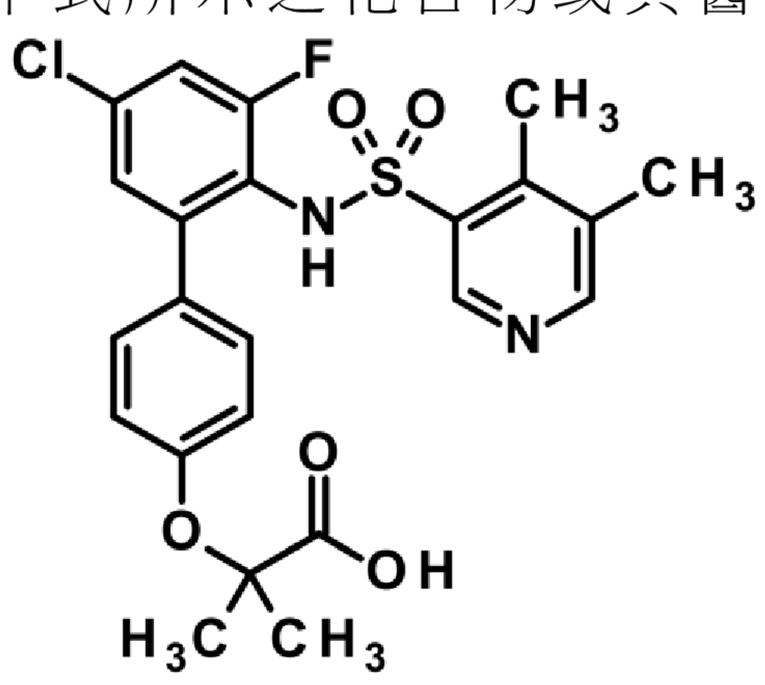
。

【請求項 5】一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



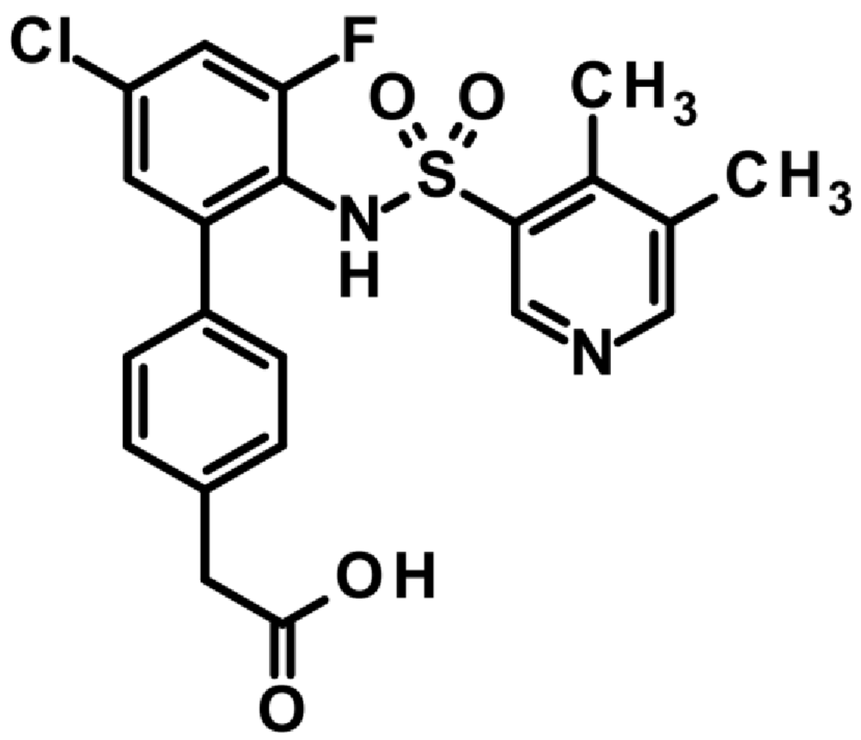
。

【請求項 6】一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



。

【請求項 7】一種下式所示之化合物或其醫藥可接受的鹽，



。

【請求項 8】如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中該醫藥可接受的鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【請求項 9】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽作為活性成分。

【請求項 10】如請求項 9 之醫藥組成物，其係用於治療或預防異位性鈣化。

【請求項 11】如請求項 9 之醫藥組成物，其係用於治療或預防彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、關節與動脈鈣化(CALJA)、CKD/ESRD 中的血管鈣化、鈣過敏、後縱韌帶骨化(OPLL)、黃韌帶骨化(OYLL)或主動脈狹窄。

【請求項 12】如請求項 9 之醫藥組成物，其係用於治療或預防彈性纖維假黃瘤(PXE)。

【請求項 13】一種 TNAP 抑制劑，其包含如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽作為活性成分。

【請求項 14】一種在受試者中抑制 TNAP 之方法，其包含投予藥理有效量之如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽至需要之受試者。

【請求項 15】一種預防或治療異位性鈣化之方法，其包含投予藥理有效量之如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽至需要之受試者。

【請求項 16】一種預防或治療疾病或症狀的方法，該疾病或症狀選自由彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、關節與動脈鈣化(CALJA)、CKD/ESRD 中的血管鈣化、鈣過敏、後縱韌帶骨化(OPLL)、黃韌帶骨化(OYLL)及主動脈狹窄所組成之群組，其包含投予藥理有效量之如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽至需要之受試者。

【請求項 17】如請求項 16 之方法，其中該疾病或症狀為彈性纖維假黃瘤(PXE)。

【請求項 18】如請求項 14 至 17 中任一項之方法，其中該受試者為人類。

【請求項 19】一種如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽之用途，其係用於製造醫藥組成物。

【請求項 20】如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於在受試者中抑制 TNAP。

【請求項 21】如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於治療異位性鈣化。

【請求項 22】如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於治療選自由彈性纖維假黃瘤(PXE)、嬰兒全身性動脈鈣化(GACI)、關節與動脈鈣化(CALJA)、CKD/ESRD 中的血管鈣化、鈣過敏、後縱韌帶骨化(OPLL)、黃韌帶骨化(OYLL)及主動脈狹窄所組成之群組的疾病或症狀。

【請求項 23】如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥可接受的鹽，其係用於治療彈性纖維假黃瘤(PXE)。