



(21)申請案號：103109058

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P3/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/13 日本

2013-051082

2013/06/25 日本

2013-132889

(71)申請人：中外製藥股份有限公司(日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本

(72)發明人：大竹義仁 OHTAKE, YOSHIHITO (JP)；岡本直樹 OKAMOTO, NAOKI (JP)；小野芳幸 ONO, YOSHIYUKI (JP)；柏木浩孝 KASHIWAGI, HIROTAKA (JP)；金原篤 KIMBARA, ATSUSHI (JP)；原田武雄 HARADA, TAKEO (JP)；堀伸行 HORI, NOBUYUKI (JP)；村田佳久 MURATA, YOSHIHISA (JP)；橘一生 TACHIBANA, KAZUTAKA (JP)；田中翔太 TANAKA, SHOTA (JP)；野村研一 NOMURA, KENICHI (JP)；井出光昭 IDE, MITSUAKI (JP)；水口榮作 MIZUGUCHI, EISAKU (JP)；市田康弘 ICHIDA, YASUHIRO (JP)；大友秀一 OHTOMO, SHUICHI (JP)；堀場直 HORIBA, NAOSHI (JP)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

WO 2011/048611A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 474 頁

(54)名稱

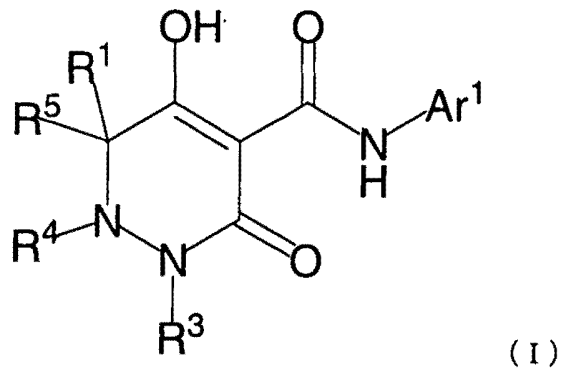
二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物

(57)摘要

本發明為提供一種含有二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物或者該鹽或彼等溶劑合物、及該化合物作為有效成分之醫藥、醫藥組成物、鈉依賴性磷轉運子阻礙劑、高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、慢性腎功能衰竭之預防劑及/或治療劑、以及預防方法及/或治療方法。

特徵化學式：

【化1】



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物

【技術領域】

本發明係關於二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物或者其鹽或彼等溶劑合物。又，本發明係關於含有二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物或者其鹽或彼等溶劑合物作為有效成分之醫藥、醫藥組成物、鈉依賴性阻礙劑、高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、慢性腎功能衰竭之預防劑及/或治療劑、以及預防方法及/或治療方法。

【先前技術】

磷存在於所有細胞中，佔有體重之1%的元素，扮演著細胞能量代謝等生命維持之必要角色。血液中之磷濃度除由自消化管之吸收與自腎臟之排泄以外，亦藉由骨形成及骨吸收而決定，而調節為一定濃度。消化管中之磷吸收主要為藉由鈉依賴性磷酸轉運子之NaPi-IIb(SLC34A2)而進行(非專利文獻1及2)。血液中之磷在腎臟之絲球體被過濾，於腎小管主要藉由NaPi-IIa(SLC34A1)及NaPi-IIc(SLC34A3)而再吸收必要量(非專利文獻1及3)。活體內之磷調節中，腎臟則扮演著非常重要的角色，對於腎臟功能降低之末期腎功能衰竭患者及洗腎患者，於體內會累積

磷，使得血液中磷濃度上昇，即引起高磷血症。

高磷血症會引起軟部組織之鈣化，特別為血管鈣化成為心臟功能障礙之原因，甚至會導致患者死亡。又，高磷血症為副甲狀腺賀爾蒙之分泌過多，即使二次性副甲狀腺功能亢進症，引起骨病變。如此高磷血症為末期腎功能衰竭患者及洗腎患者之癒後及惡化QOL之因子而被視為問題。

現在之高磷血症的治療中，使用將抑制消化管中之磷吸收作為目的之磷吸附劑。作為磷吸附劑，雖有使用以鹽酸磷能解物作為代表之非金屬性聚合物吸附劑、沈澱碳酸鈣作為代表之鈣鹽製劑、碳酸鏷作為代表之金屬性吸附劑，但報告指出這些各有著便秘或腹瀉之胃腸管障礙、血清鈣濃度之上昇所引起的高鈣血症、對活體內之金屬累積等副作用，又每日必須服用數公克，故服藥不符合規定成為問題。因此，強烈期望改善磷吸附劑之這些問題點的新穎高磷血症治療法之開發。

藉由阻斷在消化管中之磷吸收上扮演重要角色的NaPi-IIb，可使與磷吸附劑同樣地在消化管抑制磷吸收，而可降低血液中之磷濃度(非專利文獻2及4)。又，與NaPi-IIb同樣地，鈉依賴性磷酸轉運子之PiT-1(SLC20A1)及PiT-2(SLC20A2)亦在消化管中扮演著磷吸收之一部份角色(非專利文獻1及6)。即與僅對於NaPi-IIb之阻礙劑做比較，阻礙NaPi-IIb、PiT-1及PiT-2之化合物，可顯示更強磷吸收阻礙效果，期待降低血液中磷濃度。另一方面，藉由這些

鈉依賴性磷酸轉運子阻礙之磷吸收的抑制係以與現在使用的磷吸附劑相異的作用機制為基準者。即鈉依賴性磷酸轉運子阻礙劑可期待取代至今之磷吸附劑的新穎高磷血症之預防劑及/或治療劑。且，鈉依賴性磷酸轉運子阻礙劑為藉由降低血液中磷濃度，期待發揮二次性副甲狀腺功能亢進症以及慢性腎功能衰竭之預防效果及/或治療效果(非專利文獻5)。至今作為NaPi-IIb阻礙劑，已有報告NTX1942(專利文獻1)或專利文獻2、專利文獻4所記載之化合物。又，具有噻嗪骨架之化合物已由專利文獻3揭示，藉由該化合物之HIF羥化酶的阻礙活性之貧血、虛血、低氧症的治療。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1] WO2012/006475

[專利文獻2] WO2011/136269

[專利文獻3] WO2011/048611

[專利文獻4] WO2013/062065

[非專利文獻]

[非專利文獻1] J Pharm Sci. 2011 Sep ; 100(9) ; 3719-30.

[非專利文獻2] J Am Soc Nephrol. 2009 Nov ; 20(11) ; 2348-58.

[非專利文獻3] Pflugers Arch. 2004 Feb ; 447(5) ; 763-7.

[非專利文獻4] Am J Physiol Renal Physiol. 2011 Nov ; 301(5) ; F1105-13.

[非專利文獻5] Kidney Int. 2003 Nov ; 64(5) ; 1653-61.

[非專利文獻6] Mol Aspects Med. 2013 Apr-Jun ; 34(2-3) ; 386-95

【發明內容】

[發明所要解決之課題]

可改善既存之磷吸附劑的這些問題點之新穎高磷血症治療法之開發受到強烈期待。

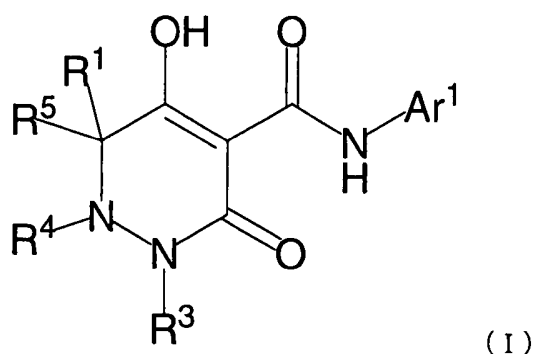
[解決課題之手段]

本發明者們，有鑑於上述課題進行詳細檢討結果，發現與公知NaPi-IIb阻礙劑在化學結構上有著相當大差異的下述式(I)所示化合物具有優良NaPi-IIb阻礙作用、PiT-1阻礙作用及/或PiT-2阻礙作用，對於高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、慢性腎功能衰竭之預防及/或治療為有用，且對於這些疾病具有優良藥效而完成本發明。即，依據本發明的其中1面，提供如以下所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

依據本發明中1面，提供以下化合物(1-1)~(1-55)。

(1-1) 式(I)；

【化1】



[式中， R^1 、 R^4 及 R^5 如以下(1)~(3)中任一所定義者；

(1) R^1 為氫原子或 C_{1-10} 烷基；

R^4 為氫原子、可由1個以上 R^f 所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^g 所取代之 C_{6-10} 芳基、 $(C_{1-6}$ 烷基)羰基、 $(C_{6-10}$ 芳基)羰基、基- $C(O)NR^{37}R^{38}$ 、 C_{3-7} 環烷基、或5~8員雜環烷基；

R^5 為氫原子或 C_{1-4} 烷基；

(2) R^1 及 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；

R^4 如已定義者；

(3) R^1 為氫原子或直鏈狀 C_{1-10} 烷基；

R^4 及 R^5 為與這些所結合之碳原子及氮原子一起形成5~8員飽和雜環，該飽和雜環可由1個以上 R^2 所取代；

R^3 為可由1個以上 R^h 所取代之 C_{1-10} 烷基、或由 R^e 所取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{37} 及 R^{38} 為各獨立為選自氫原子、及 C_{1-3} 烷基；

R^2 為各獨立為選自 C_{1-5} 烷基、及鹵素原子；及/或

前述取代5~8員飽和雜環的2個以上 R^2 在一起可形成

連結這些所結合之環原子的C₁₋₅伸烷基；

Rh各獨立為選自鹵素原子、(C₁₋₄烷氧基)羰基、及基-(O(CH₂)_a)_b-C₁₋₄烷氧基(其中a為選自2~4之整數，b為選自1~4之整數)；

Re為可由1個以上Ra所取代之C₆₋₁₀芳基、或可由1個以上Ra所取代之5~10員雜芳基；

Rf為各獨立為選自鹵素原子、羥基、氰基、羧基、(C₁₋₆烷氧基)羰基、C₁₋₆烷氧基、及可由1個以上Rg所取代之C₆₋₁₀芳基；

Rg各獨立為選自鹵素原子、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、及C₁₋₆烷氧基，該烷基、炔基、及烷氧基可由選自羥基、及氰基的1個以上取代基所取代；

Ra各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、(C₁₋₄烷氧基)羰基、3~10員雜環烷氧基(該雜環烷氧基可由C₁₋₄烷基所取代，而該C₁₋₄烷基為可由C₁₋₄烷氧基所取代)、可由1個以上R¹⁰所取代的C₁₋₁₀烷基、可由1的以上之R¹⁵所取代之C₂₋₁₀烯基、可由1個以上R¹¹所取代之C₂₋₁₀炔基、可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₈烷氧基、可1個以上R¹³所取代之C₁₋₄烷基硫、基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²(其中，q1為選自1~4的整數，q2為選自2~6的整數)、基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴(其中，r1為選自1~4的整數，r2為選自1~4的整數)、基-(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶(其中，s1及s2為各獨立為選自2~4)、基-C(O)NR⁴⁷R⁴⁸、吡啶基、吡咯、基-NR⁴⁹R⁵⁰、及基-(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²(其中，

y1為選自1~4的整數，y2為選自1~4的整數)；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、羧基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中，o及p各獨立為選自2~4的整數)、可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、3~10員雜環烷基、5~10員雜芳基、及基 $-NR^{39}R^{40}$ ；其中，前述3~10員雜環烷基為可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-4} 烷基(其中該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉代基、(C_{1-3} 烷基)磺醯基、及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 之1個以上取代基所取代；

Ar^1 為 C_{6-10} 芳基、或5~10員雜芳基，其中該芳基及雜芳基可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自可由 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-5} 烷氧基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10} 烷基、基 $-SF_5$ 、氰基、羥基、可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氧代基、氰基、硝基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基)羰基、基 $-NR^{27}R^{28}$ 、基 $-SO_2NR^{35}R^{36}$ 、 C_{1-4} 烷基硫、及5~10員雜環烷基；

R^{27} 及 R^{28} 各獨立為選自氫原子、及可由(C_{1-4} 烷氧基)羰

基所取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{35} 及 R^{36} 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷基；

R^{39} 為可由氫原子或 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{40} 可由氫原子、 C_{1-6} 烷氧基所代之 C_{1-6} 烷基、((C_{1-4} 烷氧基)羰基) C_{1-6} 烷基、可由羥基所取代之 C_{1-6} 烷基、基- $(CH_2)_u-NR^{55}R^{56}$ (其中， u 為選自 1 ~ 4 的整數)、基- $CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ (其中， $v1$ 為可選自 0 ~ 2 之整數， $v2$ 為可選自 1 ~ 3 的整數)、基- $(CH_2)_w-SO_3H$ (其中， w 為選自 1 ~ 4 的整數)、基- $(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ (其中， $x1$ 為選自 0 ~ 2 的整數， $x2$ 為可選自 1 ~ 3 的整數)、3 ~ 6 員氧雜環烷基、或基- $(CH_2)_{t1}-O-(CH_2)_{t2}-C(O)NR^{58}R^{59}$ (其中， $t1$ 及 $t2$ 各獨立為選自 1 ~ 3 的整數)；

R^{41} 為氫原子或 C_{1-3} 烷基；

R^{42} 為可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基、或(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基；

R^{43} 為氫原子或 C_{1-3} 烷基；

R^{44} 為可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基；

或、 R^{43} 與 R^{44} 可與這些所結合之氮原子一起形成嗎啉代；

R^{45} 為氫原子或 C_{1-3} 烷基；

R^{46} 為可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{47} 為 C_{1-3} 烷基；

R^{48} 為(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基；

R^{49} 為氫原子或 C_{1-4} 烷基、

R^{50} 為 $-(CH_2)_z-NR^{60}R^{61}$ ，其中 z 為選自 1 ~ 4 的整數， R^{60}

為氫原子或 C_{1-4} 烷基， R^{61} 為 $(C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基，或 R^{60} 與 R^{61} 可與這些所結合之氮原子一起形成嗎啉代；

R^{51} 為氫原子或 C_{1-4} 烷基；

R^{52} 為選自可由1個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基

R^{53} 及 R^{54} 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷基；

R^{55} 為氫原子或 C_{1-4} 烷基；

R^{56} 為 $(C_{1-4}$ 烷基)羰基；

R^{57} 為氫原子或 C_{1-4} 烷基；

R^{58} 為選自氫原子或 C_{1-3} 烷基；

R^{59} 為選自可由1個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基]

所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-2) R_a 各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基、3~10員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{15} 所取代之 C_{2-10} 烯基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、羰基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 各獨立為選自2~4的整數)、可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、3~10員雜環烷基、5~10員雜芳基、及基 $-NR^{39}R^{40}$ ；其中，前述3~10員雜環烷基為可由選自氧代基、鹵素原子、及 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)的1個以上

取代基所取代；

R^{39} 及 R^{40} 各獨立為選自氫原子、及可由 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷基，上述(1-1)所記載之化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-3) R_a 的定義中之3～10員雜環烷氧基為3～6員雜環烷氧基；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及 R^{15} 的定義中之3～10員雜環烷基為3～6員雜環烷基；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及 R^{15} 的定義中之5～10員雜芳基為5～6員雜芳基，(1-1)或(1-2)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-4) R_b 可由 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-5} 烷氧基、或鹵素原子；

R_c 為鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10} 烷基、或基-SF₅；

R_d 為可由氰基、羥基、鹵素原子、1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之5～10員雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5～10員雜芳基、上述(1-1)～(1-3)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-5) R_a 各獨立為選自鹵素原子、硝基、氰基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、3～6員雜環烷氧基(該雜環烷氧基為可由下述 C_{1-4} 烷基所取代，該 C_{1-4} 烷基為可由 C_{1-4} 烷氧基所取代)、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{11}

所取代之 C_{2-10} 炔基、可由 1 個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、可由 1 個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫、基 - $(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ 、基 - $(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、基 - $(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ 、基 - $C(O)NR^{47}R^{48}$ 、吡啶基、吡咯、基 - $NR^{49}R^{50}$ 、及基 - $(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-NR^{51}R^{52}$ ；

R^{10} 為羧基、3~6 員雜環烷基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、或基 - $(O(CH_2)_o)_p-OH$ ；

R^{11} 為羥基、羧基、可由 1 個以上氧代基所取代之 5~6 員雜環烷基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基 - $(O(CH_2)_o)_p-OH$ 、或可由 1 個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、或基 - $NR^{39}R^{40}$ ；

R^{12} 為鹵素原子、羥基、羧基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-3}$ 烷氧基)羰基、3~6 員雜環烷基、5~6 員雜芳基、或基 - $NR^{39}R^{40}$ ；其中，該 3~6 員雜環烷基為可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由 1 個以上羥基所取代)、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基(該烷氧基部分可由 1 個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉基、 $(C_{1-3}$ 烷基)磺醯基、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 的個以上取代基所取代；

R^{13} 為 5~6 員雜環烷基；

o 及 p 為各獨立為選自 2~4 整數之

上述 (1-1)~(1-4) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-6) R_a 各獨立為選自鹵素原子、硝基、氰基、 $(C_{1-4}$

烷氧基)羰基、3~6員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫；

R^{10} 各獨立為選自羧基、3~6員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、及基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ ；

R^{11} 各獨立為選自羥基、羧基、可由1個以上氧代基所取代之5~6員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ 、及可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{12} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、3~6員雜環烷基、5~6員雜芳基、及基 $-NR^{39}R^{40}$ ；

R^{13} 為5~6員雜環烷基；

o 及 p 各獨立為選自2~4的整數之上述(1-1)~(1-5)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-7) R_a 各獨立為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、(羧基) C_{1-8} 烷基、(嗎啉代) C_{1-4} 烷基、 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{1-6}$ 烷基、可由1個以上羥基所取代之(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $[N-((C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基)- $N-(C_{1-3}$ 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、可由1個以上羥基所取代的 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷氧基、可由1個以上羥基所取代之(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)) C_{1-4} 烷氧基、(羧

基) C_{1-8} 烷氧基、(3~6員雜環烷基) C_{1-6} 烷氧基(該雜環烷基部分為可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-4} 烷基(其中，該烷氧基部分為可由1個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉代、(C_{1-3} 烷基)磺醯基、及(二(C_{1-3} 烷基)胺基)羰基的1個以上取代基所取代)、可由基 $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基、[N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N,N-二((羥基) C_{1-4} 烷基)-胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N-((C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、(吡啶基) C_{1-4} 烷氧基、(嘧啶基) C_{1-4} 烷氧基、(1,2,4-三唑基) C_{1-4} 烷氧基、[N-(羥基) C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N,N-二((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)胺基] C_{1-6} 烷氧基、[N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-6} 烷氧基、[N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、基 $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、基 $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ 、可由基 $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基、可由基 $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基、基 $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ 、基 $-C(O)NR^{47}R^{48}$ 、吡啶基、基 $-NR^{49}R^{50}$ 、基 $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ 、(羧基) C_{2-6} 炔基、可由1個以上氧代基所取代之(3~6員雜環烷基) C_{2-6} 炔基、可由1個以上羥基所取代之 C_{2-8} 炔基、[HO-

$((\text{CH}_2)_o\text{O})_p]$ C₂₋₈炔基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基、可由1個以上羥基所取代之C₃₋₆環烷基)C₂₋₆炔基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₂₋₆炔基、(C₁₋₃烷氧基)羰基、可由1個以上氧代基所取代之(嗎啉代)C₁₋₄烷基硫、3~6員氧雜環烷氧基、或4~6員含氮雜環烷氧基(該雜環烷基部分可由選自(C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基、及C₁₋₃烷基的1個取代基所取代)之上述(1-1)~(1-6)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-8) Ra各獨立為選自鹵素原子、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、(羧基)C₁₋₈烷基、(嗎啉代)C₁₋₄烷基、可由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₆烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、(嗎啉代)C₁₋₆烷氧基(該嗎啉代為可由選自氧代基、及C₁₋₃烷基的1或2個取代基所取代)、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷氧基、(C₁₋₃烷氧基(C₁₋₄烷氧基))C₁₋₄烷氧基、(羧基)C₁₋₈烷氧基、(吡咯基)C₁₋₄烷氧基(該吡咯基部分可由(C₁₋₃烷基)C₁₋₄烷氧基所取代)、可由基-NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷所取代之C₁₋₄烷氧基、[N-(氧雜環丁烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₆烷氧基、可由基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴、基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²、基-NH-(CH₂)_w-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、可由基-NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、(羧基)C₂₋₆炔基、(嗎啉代)C₂₋₆炔基、可由1個以上羥基所

取代之 C_{2-8} 炔基、 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{2-8}$ 炔基、可由 1 個以上羥基所取代之 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{2-8} 炔基、及 $(C_{1-3}$ 烷氧基)羰基之上述 (1-1) ~ (1-7) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-9) R_a 各獨立為選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_{1-3} 烷基、(羧基) C_{1-8} 烷基、可由 1 個以上羥基所取代之 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-8} 烷基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $[N-((C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基)- $N-(C_{1-3}$ 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、(嗎啉代) C_{1-6} 烷氧基、可由 1 個以上羥基所取代之 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-8} 烷氧基、(羧基) C_{2-6} 炔基、(嗎啉代) C_{2-6} 炔基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{2-8} 炔基、 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{2-8}$ 炔基、可由 1 個以上羥基所取代之 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{2-8} 炔基、及 $(C_{1-3}$ 烷氧基)羰基之上述 (1-1) ~ (1-8) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-10) R^3 可由 R_e 所取代之甲基的上述 (1-1) ~ (1-9) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-11) R^3 為將苯環上可由 1 個以上 R_a 所取代之苯甲基的上述 (1-1) ~ (1-10) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-12) R^3 為將苯環上可由 1 ~ 3 個 R_a 所取代之苯甲基的上述 (1-1) ~ (1-11) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-13) R_e 為可由 1 ~ 3 個 R_a 所取代之苯基；

1 ~ 3 個 R_a 為選自 R_i 、 R_j 、及 R_k 的 1 個取代基；選自 R_i

及 R_j 、 R_i 及 R_k 、以及 R_j 及 R_k 之組合的 2 個取代基；或 R_i 、 R_j 及 R_k 之 3 個取代基；

R_i 為鹵素原子、或 C_{1-3} 烷氧基；

R_j 為鹵素原子、硝基、或氰基；

R_k 為羥基、鹵素原子、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、5~10 員雜環烷氧基(該雜環烷氧基為可由 C_{1-4} 烷基所取代，該 C_{1-4} 烷基為可由 C_{1-4} 烷氧基所取代)、可由 1 個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由 1 個以上 R^{15} 所取代之 C_{2-10} 烯基、可由 1 個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由 1 個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由 1 個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫、基- $(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ 、基- $(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、基- $(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ 、基- $C(O)NR^{47}R^{48}$ 、吡啶基、吡咯、基- $NR^{49}R^{50}$ 、或基- $(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ 之上述 (1-1)~(1-6)、及 (1-10)~(1-12) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-14) R_k 為羥基、鹵素原子、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、3~6 員雜環烷氧基(該雜環烷氧基部分為可由 C_{1-4} 烷基所取代，該 C_{1-4} 烷基為可由 C_{1-4} 烷氧基所取代)、可由 1 個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由 1 個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由 1 個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由 1 個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫、基- $(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ 、基- $(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、基- $(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ 、基- $C(O)NR^{47}R^{48}$ 、吡啶基、吡咯、基- $NR^{49}R^{50}$ 、或基- $(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ ；

R^{10} 各獨立為羧基、羥基、嗎啉基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、或基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ ；

R^{11} 各獨立為羥基、羧基、可由1個以上氧代基所取代之嗎啉基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ 、或可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、或基 $-NR^{39}R^{40}$ ；

R^{12} 為鹵素原子、羥基、羧基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-3}$ 烷氧基)羰基、3~6員雜環烷基、含有1個氮原子之5~6員雜芳基、或基 $-NR^{39}R^{40}$ ；

其中，該3~6員雜環烷基為可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基(該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉基、 $(C_{1-3}$ 烷基)磺醯基、及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 的1個以上取代基所取代；

R^{13} 為嗎啉基；

o 及 p 為各獨立為選自2~4整數之上述(1-13)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-15) Re 為可由1~3個 Ra 所取代之苯基；

1~3個 Ra 為選自 Ri 、 Rj 、及 Rk 的1個取代基；選自 Ri 及 Rj 、 Ri 及 Rk 、以及 Rj 及 Rk 之組合的2個取代基；或 Ri 、 Rj 及 Rk 之3個取代基；

Ri 為鹵素原子、或 C_{1-3} 烷氧基；

R_j為鹵素原子、硝基、或氰基；

R_k為羥基、鹵素原子、(C₁₋₄烷氧基)羰基、5~10員雜環烷氧基、可由1個以上R¹⁰所取代之C₁₋₁₀烷基、可由1個以上R¹⁵所取代之C₂₋₁₀烯基、可由1個以上R¹¹所取代之C₂₋₁₀炔基、可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₈烷氧基、或可由1個以上R¹³所取代之C₁₋₄烷基硫的上述(1-1)~(1-6)及(1-10)~(1-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-16) R_k為可由羥基、鹵素原子、(C₁₋₄烷氧基)羰基、3~6員雜環烷氧基、可由1個以上R¹⁰所取代之C₁₋₁₀烷基、可由1個以上R¹¹所取代之C₂₋₁₀炔基、可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₈烷氧基、或可由1個以上R¹³所取代之C₁₋₄烷基硫；

R¹⁰各獨立為選自羥基、羧基、嗎啉基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基、及基-(O(CH₂)_o)_p-OH；

R¹¹各獨立為選自羥基、羧基、可由1個以上氧代基所取代之嗎啉基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基、基-(O(CH₂)_o)_p-OH、及可由1個以上羥基所取代之C₃₋₆環烷基；

R¹²各獨立為選自鹵素原子、羥基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基、(C₁₋₃烷氧基)羰基、3~6員雜環烷基、吡啶基、吡咯、及基-NR³⁹R⁴⁰；

R¹³為嗎啉基；

o及p各獨立為選自2~4的整數之上述(1-14)或(1-15)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-17) R_k為鹵素原子、羥基、C₁₋₆烷基、(羧基)C₁₋₈烷基、(嗎啉代)C₁₋₄烷基、[HO-((CH₂)_oO)_p]C₁₋₆烷基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₆烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基、((C₁₋₃烷氧基)羰基)C₁₋₃烷氧基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷氧基、(C₁₋₃烷氧基(C₁₋₄烷氧基))C₁₋₄烷氧基、(羧基)C₁₋₈烷氧基、(3~6員雜環烷基)C₁₋₆烷氧基(該雜環烷基部分為含有選自O或N的1~3個雜原子，可由選自氧代基、鹵素原子、C₁₋₄烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、(C₁₋₄烷氧基)C₁₋₄烷基(其中該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、C₁₋₄烷氧基、(C₁₋₄烷氧基)羰基、C₁₋₄烷基硫、嗎啉代、(C₁₋₃烷基)磺醯基、(二(C₁₋₃烷基)胺基)羰基的1個以上取代基所取代)、可由基-NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷所取代之C₁₋₄烷氧基、[N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N,N-二((羥基)C₁₋₄烷基)-胺基]C₁₋₄烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)羰基)C₁₋₃烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、(吡啶基)C₁₋₄烷氧基、(嘧啶基)C₁₋₄烷氧基、(1,2,4-三唑基)C₁₋₄烷氧基、[N-(羥基)C₁₋₄烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N,N-二(C₁₋₃烷氧基(C₁₋₃烷基))胺基]C₁₋₆烷氧基、[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₆烷氧基、[N-[N-(C₁₋₄烷基)羰基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N-[N-(C₁₋₄烷基)羰基-胺基]C₁₋₄烷基

-N-(C₁₋₃ 烷基)胺基]C₁₋₄ 烷氧基、基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴、由基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²、基-NH-(CH₂)_w-SO₃H所取代的C₁₋₄烷氧基、由基-NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、基-(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶、基-C(O)NR⁴⁷R⁴⁸、吡啶基、基-NR⁴⁹R⁵⁰、基-(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²、(羧基)C₂₋₈炔基、可由1個以上氧代基所取代之(3~6員雜環烷基)C₂₋₆炔基、可由1個以上羥基所取代之C₂₋₈炔基、[HO-((CH₂)_oO)_p]C₂₋₈炔基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基、可由1個以上羥基所取代之C₃₋₆環烷基)C₂₋₆炔基、(C₁₋₃烷氧基)羰基、(嗎啉代)C₁₋₄烷基硫、3~6員氧雜環烷氧基、或3~6員含氮雜環烷氧基(該含氮雜環烷基部分可由選自(C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基、及C₁₋₃烷基的1個取代基所取代)之上述(1-13)或(1-14)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-18) Rk為羥基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、(羧基)C₁₋₈烷基、(嗎啉代)C₁₋₄烷基、可由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₆烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、(嗎啉代)C₁₋₆烷氧基、可由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷氧基、(C₁₋₃烷氧基(C₁₋₄烷氧基))C₁₋₄烷氧基、(羧基)C₁₋₈烷氧基、(吡咯基)C₁₋₄烷氧基(該吡咯基部分可由(C₁₋₃烷基)C₁₋₄烷氧基所取代)、由基-NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷所取代之C₁₋₄烷氧基、[N-(氧雜環丁烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、

[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₆烷氧基、基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴、基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²、由基-NH-(CH₂)_w-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、由基-NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、(羧基)C₂₋₈炔基、(嗎啉代)C₂₋₆炔基、可由1個以上羥基所取代之C₂₋₈炔基、[HO-((CH₂)_oO)_p]C₂₋₈炔基、由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基、或(C₁₋₃烷氧基)羰基之(1-13)、(1-14)或(1-17)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-19) R_k為羥基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、(羧基)C₁₋₈烷基、可由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₃烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、(嗎啉代)C₁₋₆烷氧基、由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷氧基、(羧基)C₂₋₈炔基、(嗎啉代)C₂₋₆炔基、可由1個以上羥基所取代之C₂₋₈炔基、[HO-((CH₂)_oO)_p]C₂₋₈炔基、由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基、或(C₁₋₃烷氧基)羰基之上述(1-13)~(1-18)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-20) R¹、R⁴及R⁵如以下(1)~(3)中任一所定義之(1-1)~(1-19)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物；

(1) R¹為氫原子或C₁₋₆烷基；

R⁴為可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、或苯基；及

R^5 為氫原子、或 C_{1-4} 烷基；

(2) R^1 及 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；及

R^4 如已定義者；

(3) R^1 為氫原子或直鏈狀 C_{1-6} 烷基；及

R^4 及 R^5 為可與這些所結合之碳原子及氮原子一起成為5～8員飽和雜環。

(1-21) R^1 、 R^4 及 R^5 如以下(1)或(2)所定義者；

(1) R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^4 為可由鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、或苯基；及

R^5 為氫原子、或 C_{1-4} 烷基；

(2) R^1 與 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；及

R^4 如已定義者；

R^3 為由Re所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

Ra各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-6} 炔基、及可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-6} 烷氧基、3～6員雜環烷氧基(該雜環烷氧基為可由 C_{1-4} 烷基所取代，該 C_{1-4} 烷基為可由 C_{1-4} 烷氧基所取代)、基 $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ 、基 $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、基 $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ 、基 $-C(O)NR^{47}R^{48}$ 、吡啶基、吡咯、基 $-NR^{49}R^{50}$ 、及基 $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ ；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、羧基、可由

1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、3~6員雜環烷基、5~6員雜芳基、及基- $NR^{39}R^{40}$ ；其中，前述3~6員雜環烷基為可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基(其中該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉代、 $(C_{1-3}$ 烷基)磺醯基、及- $C(O)NR^{53}R^{54}$ 的1或2個取代基所取代；

Ar^1 為選自苯基、及5~6員雜芳基，其中，該苯基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd為各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之苯基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~6員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、基- $SO_2NR^{35}R^{36}$ (其中， R^{35} 及 R^{36} 各獨立為選自 C_{1-4} 烷基)、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(1-1)~(1-3)、(1-10)~(1-12)、及(1-20)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-22) Ra各獨立為鹵素原子、 $[N-((C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基)- $N-(C_{1-3}$ 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基(該 C_{1-4} 烷氧基為可由1個以上羥基所取代)、 $(C_{1-3}$ 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)) C_{1-4} 烷氧基、(羧基) C_{1-6} 烷氧基、(3~6員雜環烷基) C_{1-6} 烷氧基(該雜環烷基部分可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、

(C₁₋₄烷氧基)C₁₋₄烷基(其中,該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、C₁₋₄烷氧基、(C₁₋₄烷氧基)羰基、C₁₋₄烷基硫、嗎啉代、(C₁₋₃烷基)磺醯基、及(二(C₁₋₃烷基)胺基)羰基的1或2個取代基所取代)、由基-NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷所取代之C₁₋₄烷氧基、[N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N,N-二((羥基)C₁₋₄烷基)-胺基]C₁₋₄烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)羰基)C₁₋₃烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、(1,2,4-三唑基)C₁₋₄烷氧基、[N-(羥基)C₁₋₄烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N,N-二((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)胺基]C₁₋₆烷氧基、[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₆烷氧基、[N-[N-(C₁₋₄烷基)羰基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、[N-[N-(C₁₋₄烷基)羰基-胺基]C₁₋₄烷基-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₆烷氧基、基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴、基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²、由基-NH-(CH₂)_w-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、由基-NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H所取代之C₁₋₄烷氧基、基-(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶、基-C(O)NR⁴⁷R⁴⁸、吡啶基、基-NR⁴⁹R⁵⁰、基-(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²、(3~6員氧雜環烷基)C₂₋₆炔基(該氧雜環烷基可由1個以上氧代基所取代)、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₂₋₆炔基、可由1個以上羥基所取代之C₂₋₈炔基、3~6員氧雜環烷氧基、或4~6員含氮雜環烷氧基(該雜環烷基部分可由選自(C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基、及C₁₋₃烷基的1個取代基所取代)

之上述(1-1)~(1-3)、(1-5)~(1-7)、(1-10)~(1-12)、(1-20)及(1-21)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-23) Re為由1~3個Ra所取代之苯基；

1~3個Ra為選自Ri、Rj、及Rk的1個取代基；選自Ri及Rj、Ri及Rk、以及Rj及Rk的2個取代基；或Ri、Rj及Rk之3個取代基；

Ri為鹵素原子；

Rj為鹵素原子；

Rk為鹵素原子、3~6員雜環烷氧基(該雜環烷基部分為含有選自O及N的1個雜原子，可由C₁₋₄烷基所取代，該C₁₋₄烷基可由C₁₋₄烷氧基所取代)、可由R¹¹所取代之C₂₋₆炔基、可由R¹²所取代之C₁₋₆烷氧基、基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²、基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴、基-(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶、基-C(O)NR⁴⁷R⁴⁸、基-NR⁴⁹R⁵⁰、或基-(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²之上述(1-1)~(1-3)、(1-10)~(1-13)、(1-20)及(1-21)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-24) R¹¹為嗎啉代；

R¹²為選自含有選自O及N的1或2個雜原子之5~6員雜環烷基、(C₁₋₄烷氧基)C₁₋₆烷氧基、或基-NR³⁹R⁴⁰之上述(1-21)或(1-23)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-25) Rk為[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺

基] C_{1-4} 烷氧基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-4} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基(該 C_{1-4} 烷氧基可由1個以上羥基所取代)、(C_{1-3} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)) C_{1-4} 烷氧基、(羧基) C_{1-6} 烷氧基、(3~6員雜環烷基) C_{1-6} 烷氧基(該雜環烷基部分為含有選自O或N的1~3個雜原子,可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-4} 烷基(其中,該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉代、(C_{1-3} 烷基)磺醯基、及(二(C_{1-3} 烷基)胺基)羰基的1或2個取代基所取代)、由基-NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷所取代之 C_{1-4} 烷氧基、[N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N,N-二((羥基) C_{1-4} 烷基)-胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N-((C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、(1,2,4-三唑基) C_{1-4} 烷氧基、[N-(羥基) C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N,N-二((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)胺基] C_{1-6} 烷氧基、[N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-6} 烷氧基、[N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、基-(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴、基-(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴²、由基-NH-(CH₂)_w-SO₃H所取代之 C_{1-4} 烷氧基、由基-NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H所取代之 C_{1-4} 烷氧基、基-(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶、基-C(O)NR⁴⁷R⁴⁸、吡啶基、基-NR⁴⁹R⁵⁰、基-(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²、可由1個以上氧代基所

取代之(3~6員雜環烷基) C_{2-6} 炔基(該雜環烷基為含有選自O及N之1~3個雜原子)、[N-((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{2-6} 炔基、3~6員氧雜環烷基、或4~6員含氮雜環烷基(該雜環烷基部分為可由選自(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基、及 C_{1-3} 烷基的1個取代基所取代)之上述(1-13)、(1-14)、(1-17)或(1-23)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-26) R^1 、 R^4 及 R^5 如以下(1)或(2)所定義者；

(1) R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^4 為可由鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、或苯基；

R^5 為氫原子、或 C_{1-4} 烷基；

(2) R^1 與 R^5 為這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；

R^4 如已定義者；

R^3 為由Re所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

Ra各獨立為選自鹵素原子、可由 R^{11} 所取代之 C_{2-6} 炔基、及可由 R^{12} 所取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自5~6員雜環烷基、及 $-NR^{39}R^{40}$ ；

R^{39} 及 R^{40} 各獨立為選自氫原子、及可由 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷基；

Ar^1 為苯基、或5~6員雜芳基，其中，該苯基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵

素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由 1 個以上 R^{14} 所取代之苯基、及可由 1 個以上 R^{14} 所取代之 5~6 員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、基- $SO_2NR^{35}R^{36}$ (其中, R^{35} 及 R^{36} 各獨立為選自 C_{1-4} 烷基)、及 C_{1-4} 烷基硫之上述 (1-1)~(1-3)、(1-5)、(1-7)、(1-8)、(1-10)~(1-12)、(1-20)、及 (1-21) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-27) R_b 為鹵素原子；

R_c 為選自鹵素原子、及 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

R_d 為選自鹵素原子、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由 1 個以上 R^{14} 所取代之苯基、及可由 1 個以上 R^{14} 所取代之 5~6 員雜芳基之上述 (1-1)~(1-26) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-28) R_e 為可由 1 個以上 R_a 所取代之苯基；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自嗎啉基、及基- $NR^{39}R^{40}$ ；

R^4 為可由鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、或苯基；

Ar^1 為苯基、吡啶基、或嘧啶基，該苯基、吡啶基、及嘧啶基為可由選自 R_b 、 R_c 及 R_d 的 1~3 個取代基所取代；

R_b 為鹵素原子；

R_c 為鹵素原子、或可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd為鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、苯基、吡啶基、及嘧啶基，其中該苯基、吡啶基及嘧啶基為可由1個以上R¹⁴所取代之上述(1-1)~(1-12)、(1-20)、(1-21)、(1-23)、(1-26)及(1-27)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-29) Re為1~3個Ra所取代之苯基；

1~3個Ra為選自Ri、Rj、及Rk的1個取代基；選自Ri及Rj、Ri及Rk、以及Rj及Rk的2個取代基；或Ri、Rj及Rk之3個取代基；

Ri為鹵素原子；

Rj為鹵素原子；

Rk為羥基、可由R¹¹所取代之C₂₋₆炔基、或可由R¹²所取代之C₁₋₆烷氧基之(1-1)~(1-4)、(1-10)~(1-17)、(1-20)、(1-21)、(1-23)、(1-26)~(1-28)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-30) R¹¹及R¹²各獨立為選自嗎啉基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]、及[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]之上述(1-26)~(1-29)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-31) R¹¹及R¹²各獨立為選自嗎啉基、[N-((甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]之上述(1-26)~(1-30)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-32) R¹與R⁵為與這些所結合之碳原子一起形成C₃₋₆飽和碳環，R⁴為C₁₋₄烷基之上述(1-1)~(1-31)中任一所記

載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-33) R^1 與 R^5 為這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；

R^4 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為由Re所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

Ra各獨立為選自鹵素原子、及可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-4} 烷氧基；

R^{12} 各獨立為選自5~6員雜環烷基、及 $-NR^{39}R^{40}$ ；

R^{39} 及 R^{40} 各獨立為選自氫原子、及可由 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷基；

Ar^1 為苯基、或5~6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~6員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(1-1)~(1-3)、(1-5)、(1-6)、(1-10)~(1-12)及(1-20)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-34) Rb為鹵素原子；

Rc為鹵素原子、或可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd為鹵素原子、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5~6員雜

芳基的上述(1-1)~(1-33)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-35) R^3 為苯甲基，該苯甲基為將苯環上可由1~3個Ra所取代之上述(1-1)~(1-34)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-36) Ra為鹵素原子、(嗎啉代) C_{1-4} 烷氧基、[N-((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、或[N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基之(1-1)~(1-35)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-37) Re為可由1~3個Ra所取代之苯基；

1~3個Ra為選自Ri、Rj、及Rk的1個取代基；選自Ri及Rj、Ri及Rk、以及Rj及Rk之組合的2個取代基；或Ri、Rj及Rk之3個取代基；

Ri及Rj各獨立為鹵素原子；

Rk為可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-4} 烷氧基的上述(1-1)~(1-5)、(1-10)~(1-16)、(1-20)、及(1-33)~(1-36)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-38) Rk為鹵素原子、(嗎啉代) C_{1-4} 烷氧基、[N-((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、[N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基之(1-13)~(1-18)、(1-20)、(1-25)、(1-29)、及(1-37)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-39) Ar^1 為苯基、或吡啶基；

Rd為吡啶基、或嘧啶基；

R^{12} 為嗎啉基、[N-((甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]、[N,N-二甲基胺基]之(1-1)~(1-6)、(1-10)~(1-16)、(1-20)~(1-23)、(1-26)、(1-33)~(1-35)、(1-37)、及(1-38)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-40) Rb 為鹵素原子；

Rc 為鹵素原子、甲基、或三氟甲基；

Rd 為鹵素原子、三氟甲基、可由 1~3 個 R^{14} 所取代之苯基、或可由 1~3 個 R^{14} 所取代之 5~6 員雜芳基，該雜芳基含有選自 O、S、及 N 之 1~3 個雜原子之(1-1)~(1-39)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

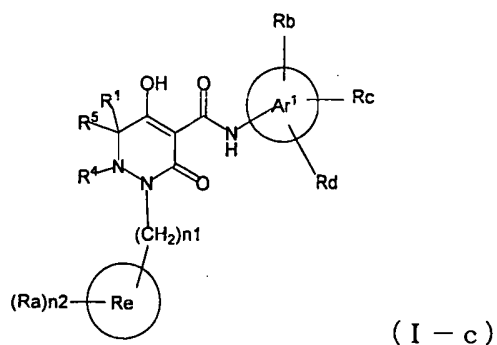
(1-41) R^{14} 各獨立為選自甲基、三氟甲基、氰基、硝基、鹵素原子、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲基硫代基、甲氧基羰基、及二甲基胺基磺醯基之(1-1)~(1-40)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-42) R^{14} 各獨立為選自甲基、三氟甲基、氰基、氯原子、及甲基硫代基之(1-1)~(1-41)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-43) Ar^1 為苯基、或含有選自 O、S、N 之 1~3 個雜原子的 5~6 員雜芳基，該苯基及雜芳基由選自 Rb、Rc 及 Rd 之 1~3 個取代基所取代之(1-1)~(1-42)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-44) 式(I-c)；

【化2】

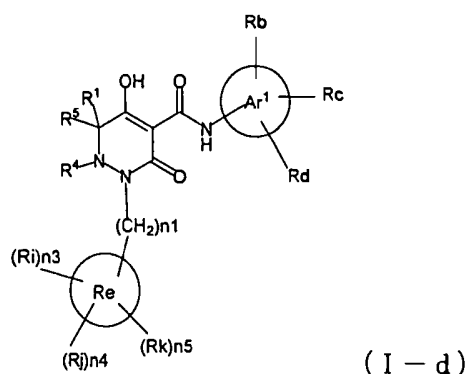


(式中， n_1 為選自1~4的整數， n_2 為0以上的整數， R^1 、 R^4 、 R^5 、 Ar^1 、 Ra 、 Rb 、 Rc 、 Rd 、及 Re 如(1-1)~(1-11)、(1-20)~(1-22)、(1-24)、(1-26)~(1-28)、(1-30)~(1-36)及(1-39)~(1-43)中任一所記載者)所示(1-1)~(1-11)、(1-20)~(1-22)、(1-24)、(1-26)~(1-28)、(1-30)~(1-36)、及(1-39)~(1-43)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-45) n_1 為1， n_2 為3之(1-44)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-46) 式(I-d)；

【化3】



(式中， n_1 為選自1~4的整數， n_3 、 n_4 、及 n_5 各獨立為選自0或1之整數，但 n_3 、 n_4 、及 n_5 中至少1個為1， R^1 、 R^4 、 R^5 、 Ar^1 、 Ra 、 Rb 、 Rc 、 Rd 、 Re 、 Ri 、 Rj 、及 Rk 如(1-13)

~ (1-20)、(1-23)~(1-25)、(1-29)~(1-32)、及(1-37)~(1-43)中任一所記載者)所示(1-13)~(1-20)、(1-23)~(1-25)、(1-29)~(1-32)、及(1-37)~(1-43)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-47) n1為1之(1-46)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-48) Ar¹為選自4-(三氟甲基)-2-(6-甲基硫代基吡啶-3-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(4-三氟甲基嘧啶-5-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-三氟甲基嘧啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(2-氰基吡啶-4-基)苯基、4-氯-2-(6-甲基硫代基吡啶-3-基)苯基、4-氯-2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)苯基、4-氯-2-(4-三氟甲基嘧啶-5-基)苯基、4-氯-2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)苯基、4-氯-2-(6-三氟甲基嘧啶-4-基)苯基、或4-氯-2-(2-氰基吡啶-4-基)苯基之上述(1-1)~(1-47)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-49) (4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-N-[2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-N-[2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

6-[4-[[4-(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]己-5-炔酸；

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(3-嗎啉-4-基丙-1-炔基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]己氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-

6-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

6-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

4-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]丁烷酸；

5-[2,3-[二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]戊烷酸；

6-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]己烷酸；

7-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟

甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]庚烷酸；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

(2S)-2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]丁烷二酸；

3-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]戊烷二酸；

6-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-

(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

7-(4-(3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙氧基)-2,3-二氟苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

6-[[2,3-二氟-4-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[4-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]-4-氧代基丁氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[2-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-

6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]乙烷磺酸；及

2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]乙烷磺酸之化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-50) 使用於預防及/或治療選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭之疾病時的上述(1-1)~(1-49)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(1-51) 含有上述(1-1)~(1-49)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之NaPi-IIb的阻礙劑。

(1-52) 含有上述(1-1)~(1-49)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之PiT-1的阻礙劑。

(1-53) 含有上述(1-1)~(1-49)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之PiT-2的阻礙劑。

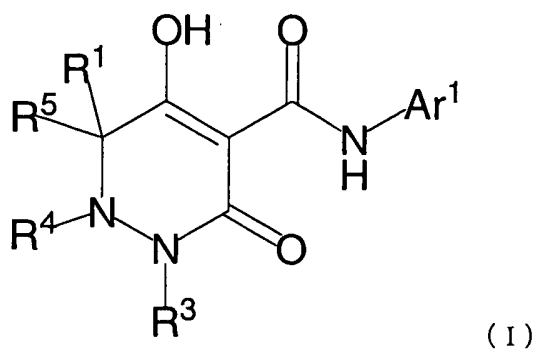
(1-54) 含有上述(1-1)~(1-49)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物作為有效成分之選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭之疾病之預防劑及/或治療劑。

(1-55) 含有將上述(1-1)~(1-49)中任1項所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之有效治療量投與於患者的步驟之選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭之疾病を預防及/或治療的方法。

依據本發明之另一面，提供以下化合物(2-1)～(2-26)。

(2-1) 式(I)；

【化4】



[式中， R^1 、 R^4 及 R^5 如以下(1)～(3)中任一所定義者；

(1) R^1 為氫原子或 C_{1-10} 烷基；

R^4 為氫原子、可由1個以上 R^f 所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^g 所取代之 C_{6-10} 芳基、(C_{1-6} 烷基)羰基、(C_{6-10} 芳基)羰基、基- $C(O)NR^{37}R^{38}$ 、 C_{3-7} 環烷基、或5～8員雜環烷基；

R^5 為氫原子或 C_{1-4} 烷基；

(2) R^1 及 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；

R^4 如已定義者；

(3) R^1 為氫原子或直鏈狀 C_{1-10} 烷基；

R^4 及 R^5 為與這些所結合之碳原子及氮原子一起形成5～8員飽和雜環，該飽和雜環可由1個以上 R^2 所取代；

R^3 為可由1個以上 R^h 所取代之 C_{1-10} 烷基、或可由 R^e 所取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{37} 及 R^{38} 為各獨立為選自氫原子、及 C_{1-3} 烷基；

R^2 各獨立為選自 C_{1-5} 烷基、及鹵素原子；及/或

將取代前述 5~8 員飽和雜環之 2 個以上 R^2 成一起，亦可連結這些所結合之環原子而形成 C_{1-5} 伸烷基；

R_h 各獨立為選自鹵素原子、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、或基- $(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$ 烷氧基(其中 a 為選自 2~4 之整數， b 為選自 1~4 的整數)；

R_e 為可由 1 個以上 R_a 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由 1 個以上 R_a 所取代之 5~10 員雜芳基；

R_f 各獨立為選自鹵素原子、羥基、氰基、羧基、(C_{1-6} 烷氧基)羰基、 C_{1-6} 烷氧基、及可由 1 個以上 R_g 所取代之 C_{6-10} 芳基；

R_g 各獨立為選自鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、及 C_{1-6} 烷氧基，其中該烷基、炔基、及烷氧基可由選自羥基、及氰基之 1 個以上取代基所取代；

R_a 各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、3~10 員雜環烷氧基、可由 1 個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由 1 個以上 R^{15} 所取代之 C_{2-10} 烯基、可由 1 個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由 1 個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由 1 個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、羧基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 各獨立為選自 2~4 的整數)、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、3~10 員雜環烷基、5~10 員雜芳基、及基- $NR^{39}R^{40}$ ；其中，

前述3~10員雜環烷基可由選自氧代基、鹵素原子、及C₁₋₄烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)的1個以上取代基所取代；

Ar¹為C₆₋₁₀芳基、或5~10員雜芳基，其中該芳基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自可由C₁₋₄烷氧基所取代之C₁₋₅烷氧基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₁₀烷基、基-SF₅、氰基、羥基、可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之C₆₋₁₀芳基、及可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜芳基；

R¹⁴各獨立為選自鹵素原子、氧代基、氰基、硝基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)羰基、基-NR²⁷R²⁸、基-SO₂NR³⁵R³⁶、C₁₋₄烷基硫、及5~10員雜環烷基；

R²⁷及R²⁸各獨立為選自氫原子、及可由(C₁₋₄烷氧基)羰基所取代之C₁₋₄烷基；

R³⁵及R³⁶各獨立為選自氫原子、及C₁₋₄烷基；

R³⁹及R⁴⁰各獨立為選自氫原子、及可由C₁₋₆烷氧基所取代之C₁₋₆烷基]所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-2) Rb為選自可由C₁₋₄烷氧基所取代之C₁₋₅烷氧基、或鹵素原子；

Rc可選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₁₀烷基、或基-SF₅；

Rd為選自氰基、羥基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基之上述(2-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-3) Ra各獨立為選自鹵素原子、硝基、氰基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、3~6員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫；

R^{10} 各獨立為選自羧基、3~6員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、及基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ ；

R^{11} 各獨立為選自羥基、羧基、可由1個以上氧代基所取代之5~6員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ 、及可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{12} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、3~6員雜環烷基、5~6員雜芳基、及基- $NR^{39}R^{40}$ ；

R^{13} 為5~6員雜環烷基；

o及p各獨立為選自2~4的整數、上述(2-1)或(2-2)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-4) Ra各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、(羧基) C_{1-8} 烷基、(嗎啉代) C_{1-4} 烷基、(氧雜

環丁烷基) C_{1-4} 烷基、 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{1-6}$ 烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷基、由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $[N-((C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $((C_{1-3}$ 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷氧基、可由1個以上氧代基所取代之(嗎啉代) C_{1-6} 烷氧基、(3~6員氧雜環烷基) C_{1-4} 烷氧基、(吡啶基) C_{1-4} 烷氧基、(嘧啶基) C_{1-4} 烷氧基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷氧基、(羧基) C_{2-6} 炔基、可由1個以上氧代基所取代之(嗎啉代) C_{2-6} 炔基、(3~6員氧雜環烷基) C_{2-6} 炔基、可由1個以上氧代基所取代之(吡咯烷基) C_{2-6} 炔基、可由1個以上羥基所取代之 C_{2-8} 炔基、 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{2-8}$ 炔基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基) C_{2-8} 炔基、可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基) C_{2-6} 炔基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、可由1個以上氧代基所取代之(嗎啉代) C_{1-4} 烷基硫、及3~6員氧雜環烷氧基之上述(2-1)~(2-3)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-5) R_a 各獨立為選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_{1-3} 烷基、(羧基) C_{1-8} 烷基、可由1個以上羥基所取代之(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $[N-((C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基、(嗎啉代) C_{1-6} 烷氧基、可由1個以上羥基所取代之(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷氧基、(羧基) C_{2-6} 炔基、(嗎啉代) C_{2-6} 炔基、可由1個以上羥基所取代之 C_{2-8} 炔基、 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{2-8}$ 炔

基、可由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基、及(C₁₋₃烷氧基)羰基之上述(2-1)~(2-4)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-6) R³為由Re所取代之甲基的上述(2-1)~(2-5)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-7) R³為將苯環上可由1個以上Ra所取代之苯甲基的上述(2-1)~(2-6)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-8) R³為將苯環上可由1~3個Ra所取代之苯甲基的上述(2-1)~(2-7)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-9) Re為可由1~3個Ra所取代之苯基；

1~3個Ra為選自Ri、Rj、及Rk的1個取代基；選自Ri及Rj、Ri及Rk、以及Rj及Rk之組合的2個取代基；或Ri、Rj及Rk之3個取代基；

Ri為鹵素原子、或C₁₋₃烷氧基；

Rj為鹵素原子、硝基、或氰基；

Rk為羥基、鹵素原子、(C₁₋₄烷氧基)羰基、5~10員雜環烷氧基、可由1個以上R¹⁰所取代之C₁₋₁₀烷基、可由1個以上R¹⁵所取代之C₂₋₁₀烯基、可由1個以上R¹¹所取代之C₂₋₁₀炔基、可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₈烷氧基、或可由1個以上R¹³所取代之C₁₋₄烷基硫的上述(2-1)、(2-4)、及(2-6)~(2-8)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-10) Rk為羥基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、(羧基)C₁₋₈烷

基、可由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₃烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、(嗎啉代)C₁₋₆烷氧基、由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷氧基、(羧基)C₂₋₈炔基、(嗎啉代)C₂₋₆炔基、可由1個以上羥基所取代之C₂₋₈炔基、[HO-((CH₂)_oO)_p]C₂₋₈炔基、由1個以上羥基所取代之(C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基、或(C₁₋₃烷氧基)羰基之上述(2-9)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-11) R¹、R⁴及R⁵如以下(1)或(2)所定義者；

(1) R¹為氫原子、或C₁₋₆烷基；

R⁴為氫原子、可由1個以上R_f所取代之C₁₋₄烷基、可由1個以上R_g所取代之C₆₋₁₀芳基、(C₁₋₆烷基)羰基、(C₆₋₁₀芳基)羰基、-C(O)NR³⁷R³⁸、C₃₋₇環烷基、或5~8員雜環烷基；

R⁵為氫原子、或C₁₋₄烷基；

(2) R¹與R⁵為與這些所結合之碳原子一起可形成C₃₋₆飽和碳環；

R⁴如已定義者；

R³為由R_e所取代之C₁₋₄烷基；

R_e為可由1個以上R_a所取代之C₆₋₁₀芳基；

R_a各獨立為選自鹵素原子、氰基、羥基、可由1個以上R¹⁰所取代之C₁₋₆烷基、可由1個以上R¹¹所取代之C₂₋₆炔基、及可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₆烷氧基；

R¹⁰、R¹¹、及R¹²各獨立為選自可由1個以上取代基所

取代之4~10員雜環烷基、及基- $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ ，該取代基各獨立為選自氧代基、鹵素原子、及 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)；

Ar^1 為 C_{6-10} 芳基、或5~10員雜芳基，其中，該芳基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd之1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由 C_{1-4} 烷基所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、基- $\text{SO}_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(2-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-12) R^{10} 、 R^{11} 、及 R^{12} 各獨立為選自可由1個以上取代基所取代之5~6員雜環烷基的上述(2-11)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-13) R^1 、 R^4 及 R^5 如以下(1)或(2)所定義者；

(1) R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^4 為可由鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、或苯基；

R^5 為氫原子、或 C_{1-4} 烷基；

(2) R^1 與 R^5 為這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；

R^4 如已定義者；

R^3 為由Re所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

Ra各獨立為選自鹵素原子、可由 R^{11} 所取代之 C_{2-6} 炔基、及可由 R^{12} 所取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自5~6員雜環烷基、及 $-NR^{39}R^{40}$ ；

Ar^1 為苯基、或5~6員雜芳基，其中，該苯基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之苯基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~6員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、基 $-SO_2NR^{35}R^{36}$ (其中， R^{35} 及 R^{36} 各獨立為選自 C_{1-4} 烷基)、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(2-1)或(2-11)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-14) Rb為鹵素原子；

Rc為鹵素原子、或可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd為鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之苯基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5~6員雜芳基的上述(2-11)~(2-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-15) Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自嗎啉基、及基 $-NR^{39}R^{40}$ ；

R^4 為可由鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、或苯基；

Ar^1 為苯基、吡啶基、或嘧啶基，該苯基、吡啶基、及嘧啶基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb為鹵素原子；

Rc為鹵素原子、或可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd為鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、苯基、吡啶基、及嘧啶基，其中該苯基、吡啶基及嘧啶基為可由1個以上 R^{14} 所取代之上述(2-13)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-16) R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自嗎啉基、及[N-((甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]之上述(2-15)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-17) R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各獨立為選自嗎啉基、硫代嗎啉基、氮雜環丁基、吡咯基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、3,7-二氧雜-9-氧雜聯環[3.3.1]壬烷基、哌嗪基、哌啶基、及[N-((甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]之上述(2-11)或(2-12)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-18) R^1 、 R^4 及 R^5 如以下(1)~(3)中任一所定義者；

(1) R^1 為氫原子， R^4 及 R^5 各獨立為選自 C_{1-6} 烷基；

(2) R^1 及 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-5} 飽和碳環， R^4 為 C_{1-6} 烷基；

(3) R^1 為直鏈狀 C_{1-6} 烷基；

R^4 及 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成吡咯烷環；

R^3 為藉由1個以上Ra取代苯環上之苯甲基；

Ra各獨立為選自鹵素原子、(嗎啉代) C_{2-6} 烷氧基、(嗎啉代) C_{1-6} 烷基、(羧基) C_{2-6} 炔基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、及[N-((甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基；

Ar^1 為苯基、或嘧啶基，該基各獨立由選自鹵素原子、三氟甲基、由1個以上 R^{14} 所取代之吡啶基、及由1個以上 R^{14} 所取代之嘧啶基的1~3個基所取代；

R^{14} 各獨立為選自甲基、氰基、三氟甲基、及甲基硫代基之上述(2-1)~(2-17)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-19) Ar^1 為4-(三氟甲基)-2-(6-甲基硫代基吡啶-3-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(4-三氟甲基嘧啶-5-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-三氟甲基嘧啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(2-氰基吡啶-4-基)苯基、4-氯-2-(6-甲基硫代基吡啶-3-基)苯基、4-氯-2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)苯基、4-氯-2-(4-三氟甲基嘧啶-5-基)苯基、4-氯-2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)苯基、4-氯-2-(6-三氟甲基嘧啶-4-基)苯基、或4-氯-2-(2-氰基吡啶-4-基)苯基之上述(2-1)~(2-18)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-20) R^1 與 R^5 為這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；

R^4 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為由 Re 所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re 為可由1個以上 Ra 所取代之苯基、

Ra 為各獨立為選自鹵素原子、及可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-4} 烷氧基；

R^{12} 為各獨立為選自5～6員雜環烷基、及基- $NR^{39}R^{40}$ ；

R^{39} 及 R^{40} 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷基；

Ar^1 為苯基、或5～6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由選自 Rb 、 Rc 及 Rd 的1～3個取代基所取代；

Rb 、 Rc 及 Rd 各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5～6員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(2-1)～(2-19)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-21) Rb 為鹵素原子；

Rc 為鹵素原子、或可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd 為鹵素原子、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5～6員雜芳基的(2-20)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-22) Re 為可由1～3個 Ra 所取代之苯基；

1～3個 Ra 為選自 Ri 、 Rj 、及 Rk 的1個取代基；選自 Ri 及 Rj 、 Ri 及 Rk 、以及 Rj 及 Rk 之組合的2個取代基；或 Ri 、

Rj及Rk之3個取代基；

Ri及Rj各獨立為選自鹵素原子；

Rk為可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₄烷氧基的(2-1)、(2-20)及(2-21)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-23) R³為苯甲基，該苯甲基為可由1~3個Ra所取代之(2-20)~(2-22)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

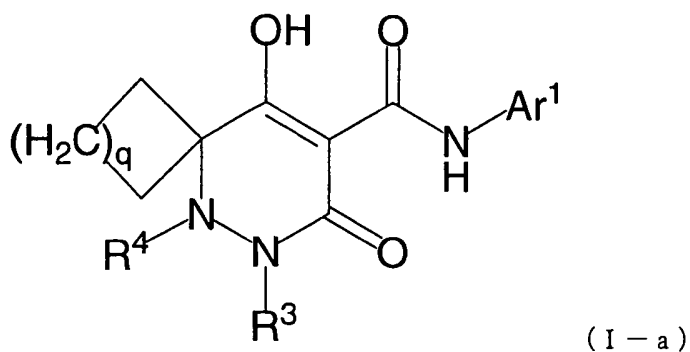
(2-24) Ar¹為苯基、或吡啶基；

Rd為吡啶基、或嘧啶基；

R¹²為嗎啉基、或[N-((甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]之(2-20)~(2-23)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(2-25) 式I-a；

【化5】



[式中，q為選自0~3之整數、R³、R⁴及Ar¹如與上述(2-1)~(2-24)中任一所定義者]所是的上述(2-1)~(2-24)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

選自(2-26) (4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-

基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-N-[2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-N-[2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

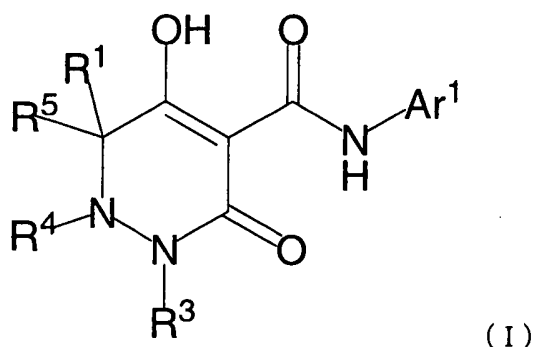
6-[4-[[4-(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]己-5-炔酸；

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(3-嗎啉-4-基丙-1-炔基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

【化6】



[式中， R^1 為氫原子或 C_{1-10} 烷基；

R^4 為氫原子、可由1個以上 R^f 所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^g 所取代之 C_{6-10} 芳基、(C_{1-6} 烷基)羰基、(C_{6-10} 芳基)羰基、 $-C(O)NR^{37}R^{38}$ 、 C_{3-7} 環烷基、或5～8員雜環烷基；

R^5 為氫原子或 C_{1-4} 烷基；或

R^1 及 R^5 為與這些所結合之碳原子可一起形成 C_{3-6} 飽和碳環；或

R^4 及 R^5 與這些所結合之碳原子及氮原子可一起形成5～8員飽和雜環，該5～8員飽和雜環可由1個以上 R^2 所取代；

R^3 為可由1個以上 R^h 所取代之 C_{1-10} 烷基、或可由 R^e 所取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{37} 及 R^{38} 為各獨立為選自氫原子、及 C_{1-3} 烷基；

R^2 各獨立為選自 C_{1-5} 烷基、及鹵素原子；及/或

前述取代5～8員飽和雜環之2個以上之 R^2 可一起形成連結這些所結合之環原子的 C_{1-5} 伸烷基；

R^h 各獨立為選自鹵素原子、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、及 $-(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$ 烷氧基(其中 a 為選自2～4之整數， b 為選

自1~4的整數)；

Re為選自可由1個以上Ra所取代之C₆₋₁₀芳基、或可由1個以上Ra所取代之5~10員雜芳基；

Rf各獨立為選自鹵素原子、羥基、氰基、羧基、(C₁₋₆烷氧基)羰基、C₁₋₆烷氧基、及可由1個以上Rg所取代之C₆₋₁₀芳基；

Rg各獨立為選自鹵素原子、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、及C₁₋₆烷氧基，其中該烷基、炔基、及烷氧基為可由選自羥基、及氰基的1個以上取代基所取代；

Ra各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、(C₁₋₄烷氧基)羰基、5~10員雜環烷氧基、可由1個以上R¹⁰所取代之C₁₋₁₀烷基、可由1個以上R¹⁵所取代之C₂₋₁₀烯基、可由1個以上R¹¹所取代之C₂₋₁₀炔基、可由1個以上R¹²所取代之C₁₋₈烷氧基、及可由1個以上R¹³所取代之C₁₋₄烷基硫；

前述R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³及R¹⁵各獨立為選自鹵素原子、羥基、羧基、可由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基、(C₁₋₄烷氧基)羰基、基-(O(CH₂)_o)_p-OH(其中，o及p各獨立為選自2~4的整數)、可由1個以上羥基所取代之C₃₋₆環烷基、4~10員雜環烷基、及5~10員雜芳基；其中，前述4~10員雜環烷基可由選自氧代基、鹵素原子、及C₁₋₄烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)的1個以上取代基所取代；

Ar¹為C₆₋₁₀芳基、或5~10員雜芳基，其中該芳基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自可由C₁₋₄烷氧基所取代之C₁₋₅烷氧基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₁₀烷基、基-SF₅、氰基、羥基、可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之C₆₋₁₀芳基、及可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜芳基；

R¹⁴各獨立為選自鹵素原子、氧代基、氰基、硝基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)羰基、-NR²⁷R²⁸、-SO₂NR³⁵R³⁶、C₁₋₄烷基硫、及5~10員雜環烷基；

R²⁷及R²⁸各獨立為選自氫原子、及可由(C₁₋₄烷氧基)羰基所取代之C₁₋₄烷基；

R³⁵及R³⁶各獨立為選自氫原子、及C₁₋₄烷基]所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-2) R¹為C₁₋₁₀烷基之上述(3-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-3) Rb為可由C₁₋₄烷氧基所取代之C₁₋₅烷氧基、或鹵素原子；

Rc為鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₁₀烷基、或基-SF₅；

Rd為氰基、羥基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之C₆₋₁₀芳基、或可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜芳基的上述(3-1)或(3-2)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-4) R_a 各獨立為選自鹵素原子、硝基、氰基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、5~6員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫；

R^{10} 各獨立為選自羧基、5~6員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、及基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ ；

R^{11} 各獨立為選自羥基、羧基、可由1個以上氧代基所取代之5~6員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ 、及可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{12} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、5~6員雜環烷基、及5~6員雜芳基；

R^{13} 各獨立為5~6員雜環烷基；

o 及 p 各獨立為選自2~4的整數、上述(3-1)~(3-3)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-5) R^1 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為由 R_e 所取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 為可由1個以上 R_a 所取代之 C_{6-10} 芳基；

R_a 各獨立為鹵素原子、或可由 R^{12} 所取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為 C_{1-4} 烷基；

R^5 為 C_{1-4} 烷基；或

R^1 、 R^4 及 R^5 中， R^1 與 R^5 與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環，或 R^4 與 R^5 與這些所結合之氮原子及碳原子一起形成5~8員飽和雜環；

Ar^1 為 C_{6-10} 芳基，其中該芳基由選自Rc及Rd之2個取代基所取代；

Rc為鹵素原子、或可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd為可由1個以上 C_{1-4} 烷基所取代之5~10員雜環烷基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基；

R^{12} 為5~10員雜環烷基；及

R^{14} 為可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基之上述(3-1)~(3-4)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-6) R^1 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為由Re所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re為可由1個以上Ra所取代之 C_{6-10} 芳基；

Ra各獨立為選自鹵素原子、氰基、羥基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-6} 烷基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-6} 炔基、及可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^{10} 、 R^{11} 、及 R^{12} 各獨立為選自可由1個以上取代基所取代之4~10員雜環烷基，該取代基各獨立為選自氧代基、鹵素原子、及 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)；

R^4 為氫原子、可由1個以上Rf所取代之 C_{1-4} 烷基、可由

1個以上R_g所取代之C₆₋₁₀芳基、(C₁₋₆烷基)羰基、(C₆₋₁₀芳基)羰基、-C(O)NR³⁷R³⁸、C₃₋₇環烷基、或5~8員雜環烷基；

R⁵為氫原子、或C₁₋₄烷基；或

R¹與R⁵為與這些所結合之碳原子一起可形成C₃₋₆飽和碳環；

Ar¹為選自C₆₋₁₀芳基、或5~10員雜芳基，其中，該芳基及雜芳基為可由選自R_b、R_c及R_d的1~3個取代基所取代；

R_b、R_c及R_d各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、可由C₁₋₄烷基所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之C₆₋₁₀芳基、及可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員雜芳基；

R¹⁴各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-SO₂NR³⁵R³⁶、及C₁₋₄烷基硫之上述(3-1)或(3-2)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-7) R¹為C₁₋₆烷基；

R³為由R_e所取代之C₁₋₄烷基；

R_e為可由1個以上R_a所取代之C₆₋₁₀芳基；

R_a各獨立為選自鹵素原子、可由R¹¹所取代之C₂₋₆炔基、及可由R¹²所取代之C₁₋₆烷氧基；

R¹¹及R¹²各獨立為選自5~10員雜環烷基；

R⁴為可由鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、或C₆₋₁₀芳基；

R^5 為氫原子、或 C_{1-4} 烷基；或

R^1 與 R^5 為這些所結合之碳原子一起可形成 C_{3-6} 飽和碳環；

Ar^1 為 C_{6-10} 芳基、或5~10員雜芳基，其中，該芳基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb、Rc及Rd各獨立為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基；

R^{14} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2NR^{35}R^{36}$ (其中， R^{35} 及 R^{36} 各獨立為選自 C_{1-4} 烷基)、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(3-1)、(3-2)及(3-6)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-8) Rb為鹵素原子；

Rc為鹵素原子、或及可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基之上述(3-7)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-9) Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立為嗎啉基；

R^4 為可由鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、或苯基；

Ar^1 為苯基、吡啶基、或嘧啶基，該苯基、吡啶基、

及嘧啶基為可由選自 Rb、Rc 及 Rd 的 1～3 個取代基所取代；

Rb 為鹵素原子；

Rc 為選自鹵素原子、或可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C₁₋₄ 烷基；

Rd 為鹵素原子、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C₁₋₄ 烷基、苯基、吡啶基、或嘧啶基，其中該苯基、吡啶基及嘧啶基為可由 1 個以上 R¹⁴ 所取代之上述 (3-7) 所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-10) R¹⁰、R¹¹ 及 R¹² 各獨立為選自嗎啉基、硫代嗎啉基、氮雜環丁基、吡咯基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、3,7-二氧雜-9-氧雜聯環[3.3.1]壬烷基、哌嗪基、及哌啶基之上述 (3-6) 或 (3-7) 所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-11) R³ 為將苯環上可由 1 個以上 Ra 所取代之苯甲基的上述 (3-1)～(3-10) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-12) R¹ 為 C₁₋₆ 烷基，R⁴ 及 R⁵ 為與這些所結合之碳原子一起形成吡咯烷環；或

R¹ 為氫原子，R⁴ 及 R⁵ 各獨立為選自 C₁₋₆ 烷基；或

R¹ 及 R⁵ 為與這些所結合之碳原子一起可形成 C₃₋₅ 飽和碳環，R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基；

R³ 為藉由 1 個以上 Ra 取代苯環上之苯甲基；

Ra 各獨立為選自鹵素原子、(嗎啉代)C₂₋₆ 烷氧基、(嗎

啉代) C_{1-6} 烷基、(羧基) C_{2-6} 炔基、及可由1個以上羥基所取代之(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基；

Ar^1 為苯基、或嘧啶基，該基各獨立為由選自鹵素原子、三氟甲基、由1個以上 R^{14} 所取代之吡啶基、及由1個以上 R^{14} 所取代之嘧啶基的1~3的基所取代；

R^{14} 各獨立為選自甲基、氰基、三氟甲基、及甲基硫代基之上述(3-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(3-13) Ar^1 為選自4-(三氟甲基)-2-(6-甲基硫代基吡啶-3-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(4-三氟甲基嘧啶-5-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-三氟甲基嘧啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)-2-(2-氰基吡啶-4-基)苯基、4-氯-2-(6-甲基硫代基吡啶-3-基)苯基、4-氯-2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)苯基、4-氯-2-(4-三氟甲基嘧啶-5-基)苯基、4-氯-2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)苯基、4-氯-2-(6-三氟甲基嘧啶-4-基)苯基、及4-氯-2-(2-氰基吡啶-4-基)苯基之上述(3-1)~(3-11)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供含有上述(2-1)~(2-26)及(3-1)~(3-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之醫藥。

本發明的另一面為提供含有上述(2-1)~(2-26)及(3-1)~(3-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之醫藥組成物。

本發明的另一面為提供一種使用於選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭的疾病預防及/或治療之上述(2-1)～(2-26)及(3-1)～(3-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供一種含有上述(2-1)～(2-26)及(3-1)～(3-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之NaPi-IIb的阻礙劑。

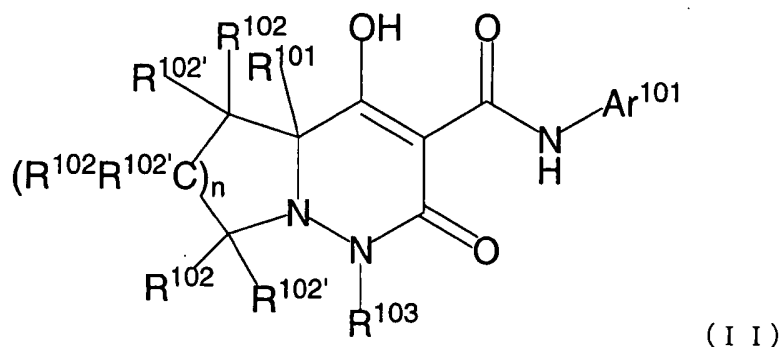
本發明的另一面為提供一種含有上述(2-1)～(2-26)及(3-1)～(3-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物作為有效成分之選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭的疾病之預防劑及/或治療劑。

本發明的另一面為提供一種含有將上述(2-1)～(2-26)及(3-1)～(3-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之有效治療量投與於患者之選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭的對疾病之預防及/或治療方法。

提供一種如式(I)所示化合物，其中 R^4 及 R^5 與這些所結合之碳原子及氮原子一起形成5～8員飽和雜環時的其中1面之以下化合物(4-1)。

(4-1) 式(II)；

【化7】



[式中， R^{101} 為氫原子或直鏈狀 C_{1-10} 烷基；

R^{102} 可為相同或相異，各獨立選自氫原子、 C_{1-5} 烷基、及鹵素原子；或

與相異的碳原子結合之2個 R^{102} 一起可形成連結該碳原子之 C_{1-5} 伸烷基；

$R^{102'}$ 可為相同或相異，各獨立為選自氫原子、 C_{1-5} 烷基、及鹵素原子；

n 為選自1~4之整數；

R^{103} 為可由1個以上 R_w 所取代之 C_{1-10} 烷基、或可由1個以上 R_x 所取代之 C_{1-4} 烷基；

R_w 各獨立為選自鹵素原子、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、及基- $(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$ 烷氧基(其中 a 為選自2~4之整數， b 為選自1~4的整數)，

R_x 各獨立為選自可由1個以上 R_y 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由1個以上 R_y 所取代之5~10員雜芳基；

R_y 各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、5~10員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{110} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由選自1個以上 R^{115} 所取代之 C_{2-10} 烯基、可由選自1個以上 R^{111} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由選自1個以

上 R^{112} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由選自 1 個以上 R^{113} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫；

R^{110} 、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 及 R^{115} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、羧基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 各獨立為選自 2~4 的整數)、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、可由 1 個以上氧代基所取代之 5~10 員雜環烷基、及 5~10 員雜芳基；

Ar^{101} 為選自 C_{6-10} 芳基、及 5~10 員雜芳基，其中該 C_{6-10} 芳基及 5~10 員雜芳基為可由選自 Rz^1 、 Rz^2 、 Rz^3 的 1~3 個取代基所取代；

Rz^1 、 Rz^2 及 Rz^3 各獨立為選自由 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-5} 烷氧基、鹵素原子、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10} 烷基、基 $-SF_5$ 、氰基、羥基、可由 1 個以上 R^{114} 所取代之 5~10 員雜環烷基、可由 1 個以上 R^{114} 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由 1 個以上 R^{114} 所取代之 5~10 員雜芳基；

R^{114} 各獨立選自為鹵素原子、氰基、硝基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基)羰基、基 $-NR^{127}R^{128}$ (其中， R^{127} 及 R^{128} 各獨立為選自氫原子、及 (C_{1-4} 烷氧基)羰基所取代之 C_{1-4} 烷基)、基 $-SO_2NR^{135}R^{136}$ (其中， R^{135} 及 R^{136} 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 烷基硫、及 5~10 員雜環烷基] 所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供一種式 (II) 所示以下化合物 (4-

2) ~ (4-12)。

(4-2) Rz^1 為可由 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-5} 烷氧基、或鹵素原子；及/或

Rz^2 為鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10} 烷基、或基-SF₅；及/或

Rz^3 為氰基、羥基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上 R^{114} 所取代之 5 ~ 10 員雜環烷基、可由1個以上 R^{114} 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 R^{114} 所取代之 5 ~ 10 員雜芳基的上述(4-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-3) Rz^3 為氰基、羥基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、苯基、5 ~ 6 員雜芳基，該苯基及 5 ~ 6 員雜芳基可由1或2個 R^{114} 所取代之上述(4-1)或(4-2)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-4) R^{101} 為氫原子、或直鏈狀 C_{1-6} 烷基；

R^{102} 可為相同或相異，各獨立為選自氫原子、 C_{1-3} 烷基、及鹵素原子；

$R^{102'}$ 可為相同或相異，各獨立為選自氫原子、 C_{1-3} 烷基、及鹵素原子；

n 為選自 1 ~ 3 之整數；

Rx 各獨立為選自可由1個以上 Ry 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由1個以上 Ry 所取代之 5 ~ 10 員雜芳基；

Ry 各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、5 ~ 10 員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{110} 所取

代之 C_{1-10} 烷基、可由 1 個以上 R^{111} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由 1 個以上 R^{112} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由 1 個以上 R^{113} 所取代之 C_{1-3} 烷基硫；

R^{110} 各獨立為選自羧基、5~10 員雜環烷基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、及基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 各獨立為選自 2~4 的整數)；

R^{111} 各獨立為選自羥基、羧基、可由 1 個以上氧代基所取代之 5~10 員雜環烷基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基 $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 為各獨立為選自 2~4 整數)、及可由 1 個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{112} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、5~10 員雜環烷基、及 5~10 員雜芳基；

R^{113} 各獨立為選自 5~10 員雜環烷基；

Rz^1 為選自可由 C_{1-3} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷氧基、及鹵素原子；

R^{114} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、硝基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基)羰基、基 $-NR^{127}R^{128}$ (其中， R^{127} 及 R^{128} 各獨立為選自氫原子、及可由 (C_{1-3} 烷氧基)羰基所取代之 C_{1-4} 烷基)、基 $-SO_2NR^{135}R^{136}$ (其中， R^{135} 及 R^{136} 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-3} 烷基硫、及 5~10 員雜環烷基之上述 (4-1)~(4-3) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-5) R_x 為可由 1 個以上 R_y 所取代之 C_{6-10} 芳基的上述 (4-1) ~ (4-4) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-6) Ar^{101} 為苯基、或 5 ~ 6 員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由 Rz^1 、 Rz^2 及 / 或 Rz^3 所取代；

Rz^1 為可由鹵素原子、或 C_{1-3} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷氧基；及 / 或

Rz^2 為鹵素原子、或可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10} 烷基；及 / 或

Rz^3 為可由 1 個以上 R^{114} 所取代之 5 ~ 6 員雜環烷基、可由 1 個以上 R^{114} 所取代之苯基、或可由 1 個以上 R^{114} 所取代之 5 ~ 6 員雜芳基的上述 (4-1) ~ (4-5) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-7) Ar^{101} 為苯基、或 5 ~ 6 員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由選自 Rz^1 、 Rz^2 及 Rz^3 的 1 ~ 3 個取代基所取代；

Rz^1 為選自鹵素原子；及 / 或

Rz^2 為鹵素原子、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10} 烷基、或基-SF₅；及 / 或

Rz^3 為氰基、羥基、或鹵素原子之上述 (4-1) ~ (4-6) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-8) Rz^3 為苯基、噻吩、吡啶基、嘧啶基、或喹啉，其中該基可由 1 個以上 R^{114} 所取代之上述 (4-1) ~ (4-7) 中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-9) R^{114} 各獨立為選自鹵素原子、氰基、硝基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基)羰基、基- $NR^{127}R^{128}$ (其中, R^{127} 及 R^{128} 各獨立為選自氫原子、及可由(C_{1-4} 烷氧基)羰基所取代之 C_{1-4} 烷基)、基- $SO_2NR^{135}R^{136}$ (其中, R^{135} 及 R^{136} 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷基)、及 C_{1-4} 烷基硫之上述(4-1)~(4-8)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-10) R^{101} 為直鏈狀 C_{1-6} 烷基之上述(4-1)~(4-9)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-11) R^{102} 及 $R^{102'}$ 為氫原子之上述(4-1)~(4-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-12) R^{101} 為直鏈狀 C_{1-6} 烷基；

R^{102} 及 $R^{102'}$ 為氫原子；

R^{103} 為可由 R_x 所取代之 C_{1-10} 烷基；

R_x 為可由1個以上 R_y 所取代之苯基；

R_y 各獨立為選自鹵素原子及可由 R^{112} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基；

R^{112} 為5~6員雜環烷基；

Ar^{101} 為可由選自 Rz^1 、 Rz^2 及 Rz^3 的1~3個取代基所取代之苯基；

Rz^1 為可由 C_{1-3} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷氧基、或鹵素原子；及/或

Rz^2 為鹵素原子或可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-10}

烷基；及/或

Rz^3 為可由1個以上 R^{114} 所取代之5～6員雜芳基；

R^{114} 為可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基的上述(4-1)～(4-11)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-13) Rz^3 為可由1或2個 R^{114} 所取代之上述(4-1)～(4-12)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-14) R^{110} 、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 、及 R^{115} 為選自四氫呋喃基、吡咯基、嗎啉基、環戊基及吡啶基的上述(4-1)～(4-13)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-15) R^{103} 為可將苯環上由1個以上 Ry 所取代之苯甲基的(4-1)～(4-14)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-16) R^{103} 為可將苯環上由1～3個 Ry 所取代之苯甲基的(4-1)～(4-15)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(4-17) 1～3個 Ry 為由選自 Ri' 、 Rj' 及 Rk' 的1個取代基；選自 Ri' 及 Rj' 、 Ri' 及 Rk' 、以及 Rj' 及 Rk' 之組合的2個取代基；或 Ri' 、 Rj' 及 Rk' 之3個取代基；

Ri' 為鹵素原子、 C_{1-3} 烷氧基；

Rj' 為鹵素原子、硝基、或氰基；

Rk' 為羥基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、(羧基) C_{1-8} 烷基、(嗎啉代) C_{1-4} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷基(該烷氧基為可由1個以上羥基所取代)、(5～6員雜環烷基) C_{1-6} 烷氧基、

[HO-((CH₂)_oO)_p]C₁₋₆烷基、(羧基)C₂₋₆炔基、(3~6員雜環烷基)C₂₋₆炔基(該雜環烷基部分為可由氧代基所取代)、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₃烷氧基、由1個以上羥基所取代之C₁₋₆烷氧基、((C₁₋₃烷氧基)羰基)C₁₋₃烷氧基、(吡啶基)C₁₋₄烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₈烷氧基(該C₁₋₆烷氧基為可由1個以上羥基所取代)、可由羥基所取代之C₂₋₈炔基、(C₃₋₆環烷基)C₂₋₆炔基(該環烷基為可由羥基所取代)、[HO-((CH₂)_oO)_p]C₂₋₈炔基、(C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基(該烷氧基為可由1個以上羥基所取代)、(嗎啉代)C₁₋₄烷基硫、3~6員氧雜環烷氧基、或(C₁₋₃烷氧基)羰基之(4-1)~(4-16)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供一種上述式(I)所示以下化合物(5-1)~(5-12)。

(5-1) R¹為氫原子或直鏈狀C₁₋₁₀烷基；

R⁴及R⁵為與各所結合之碳原子及氮原子一起形成5~8員飽和雜環，其中該飽和雜環為可由1個以上R²所取代之上述(1-1)、(2-1)或(3-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-2) R^b為可由C₁₋₄烷氧基所取代之C₁₋₅烷氧基、或鹵素原子；及/或

R^c為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₁₀烷基、或基-SF₅；及/或

R^d為選自氰基、羥基、鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之5~10員

雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基的上述(5-1)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-3) R^1 為氫原子、或直鏈狀 C_{1-6} 烷基；

R^2 可為相同或相異，各獨立為選自 C_{1-3} 烷基、及鹵素原子；

Re 為選自可由1個以上 Ra 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 Ra 所取代之5~10員雜芳基；

Ra 各獨立為選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、5~10員雜環烷氧基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由1個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基、及可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-3} 烷基硫；

R^{10} 各獨立為選自羧基、5~10員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 各獨立為選自2~4的整數)；

R^{11} 各獨立為選自羥基、羧基、可由1個以上氧代基所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ (其中， o 及 p 為各獨立為選自2~4整數)、及可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{12} 各獨立為選自鹵素原子、羥基、可由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基)羰基、5~10員雜環烷基、及5~10員雜芳基；

R^{13} 各獨立為5~10員雜環烷基；

Rb為可由C₁₋₃烷氧基所取代之C₁₋₄烷氧基、或鹵素原子；

R¹⁴為選自鹵素原子、氰基、硝基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)羰基、基-NR²⁷R²⁸(其中，R²⁷及R²⁸各獨立為選自氫原子、及(C₁₋₃烷氧基)羰基所取代之C₁₋₄烷基)、基-SO₂NR³⁵R³⁶(其中，R³⁵及R³⁶各獨立為選自氫原子、及C₁₋₃烷基)、C₁₋₃烷基硫、及5~10員雜環烷基之上述(5-1)或(5-2)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-4) Re為可由1個以上Ra所取代之C₆₋₁₀芳基的上述(5-1)~(5-3)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-5) Ar¹為苯基、或5~6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由Rb、Rc及/或Rd所取代；

Rb為選自鹵素原子、及可由C₁₋₃烷氧基所取代之C₁₋₄烷氧基；及/或

Rc為選自鹵素原子、及可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₁₀烷基；及/或

Rd為選自可由1個以上R¹⁴所取代之5~6員雜環烷基、可由1個以上R¹⁴所取代之苯基、及可由1個以上R¹⁴所取代之5~6員雜芳基的上述(5-1)~(5-4)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-6) Ar¹為苯基、或5~6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代；

Rb為選自鹵素原子；及/或

Rc為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之
C₁₋₁₀烷基、及基-SF₅；及/或

Rd為選自氰基、羥基、及鹵素原子的上述(5-1)~(5-5)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-7) Rd為苯基、噻吩、吡啶基、嘧啶基、或喹啉，其中該基為可由1個以上R¹⁴所取代的上述(5-1)~(5-6)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-8) R¹為直鏈狀C₁₋₆烷基的上述(5-1)~(5-7)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-9) R²為氫原子的上述(5-1)~(5-8)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-10) R¹為直鏈狀C₁₋₆烷基；

R²為氫原子；

R³為可由Re所取代之C₁₋₄烷基；

Re為可由1個以上Ra所取代之苯基；

Ra各獨立為選自鹵素原子及可由R¹²所取代之C₁₋₈烷氧基；

R¹²各獨立為5~6員雜環烷基；

Ar¹為可由選自Rb、Rc及Rd的1~3個取代基所取代之苯基；

Rb為可由C₁₋₃烷氧基所取代之C₁₋₄烷氧基、或鹵素原子；及/或

Rc為選自鹵素原子及可由1個以上鹵素原子所取代之

C₁₋₁₀烷基；及/或

R^d為可由1個以上R¹⁴所取代之5～6員雜芳基；

R¹⁴各獨立為可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷基的上述(5-1)～(5-9)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

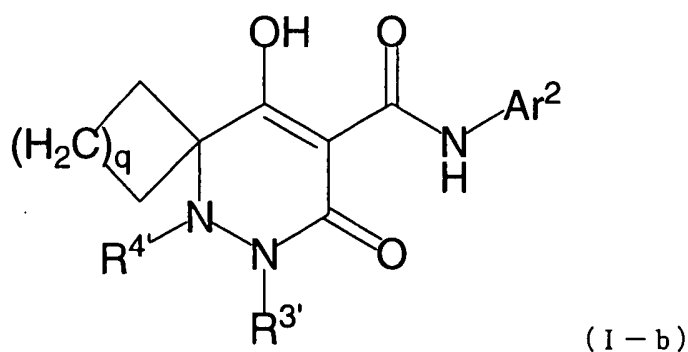
(5-11) R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、及R¹⁵各獨立為選自四氫呋喃基、吡咯基、嗎啉基、環戊基及吡啶基的上述(5-1)～(5-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(5-12) R³為可將苯環上由1個以上R_a所取代之苯甲基的(5-1)～(5-11)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供一種上述式(I)所示之以下化合物(6-1)～(6-10)。

(6-1) 式I-b；

【化8】



[式中，

R^{4'}為C₁₋₄烷基；

q為選自0～3之整數；

R^{3'}為R_{e'}所取代之C₁₋₄烷基；

R_{e'}為C₆₋₁₀芳基，其中該芳基各獨立為可由選自鹵素

原子、可由1個以上 $R^{12'}$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基、4~6員雜環烷氧基(該雜環烷氧基為可由 C_{1-4} 烷基所取代,該 C_{1-4} 烷基為可由 C_{1-4} 烷氧基所取代)、基 $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41'}R^{42'}$ (其中, $q1$ 為選自1~4的整數, $q2$ 為選自2~6的整數)、基 $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43'}R^{44'}$ (其中, $r1$ 為選自1~4的整數, $r2$ 為選自1~4的整數)、基 $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45'}-C(O)R^{46'}$ (其中, $s1$ 及 $s2$ 為各獨立為選自2~4)、基 $-C(O)NR^{47'}R^{48'}$ 、吡啶基、吡咯、基 $-NR^{49'}R^{50'}$ 、及基 $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51'}R^{52'}$ (其中, $y1$ 為選自1~4的整數, $y2$ 為選自1~4的整數)的1~3個取代基所取代;

$R^{12'}$ 各獨立為選自(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、5~6員雜環烷基、及基 $-NR^{39'}R^{40'}$;其中,前述5~6員雜環烷基為可由選自氧代基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基(其中該烷基可由1個以上羥基所取代)、(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-4} 烷基、(其中該烷氧基部分可由1個以上羥基所取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基硫、嗎啉代、(C_{1-3} 烷基)磺醯基、及 $-C(O)NR^{53'}R^{54'}$ 的1個以上取代基所取代;

$R^{39'}$ 為氫原子或可由 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷基;

$R^{40'}$ 為氫原子、可由 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷基、((C_{1-4} 烷氧基)羰基) C_{1-6} 烷基、由羥基所取代之 C_{1-6} 烷基、基 $-(CH_2)_u-NR^{55'}R^{56'}$ (其中, u 為選自1~4的整數)、基 $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57'})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57'}$ (其中, $v1$ 為選自0~2的整數, $v2$ 為可選自1~3的整數)、基 $-(CH_2)_w-SO_3H$ (其中, w 為選自1~4的整數)、基 $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-$

$(\text{CH}_2)_{x_2}-\text{SO}_3\text{H}$ (其中, x_1 為選自0~2的整數, x_2 為可選自1~3的整數)、3~6員氧雜環烷基、及基 $-(\text{CH}_2)_{t_1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{t_2}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{58'}\text{R}^{59'}$ (其中, t_1 及 t_2 各獨立為選自1~3的整數);

$\text{R}^{41'}$ 為氫原子或 C_{1-3} 烷基;

$\text{R}^{42'}$ 為可由1個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基、或(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基;

$\text{R}^{43'}$ 為氫原子或 C_{1-3} 烷基;

$\text{R}^{44'}$ 為由1個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基;

其中, $\text{R}^{43'}$ 與 $\text{R}^{44'}$ 可與這些所結合之氮原子一起形成嗎啉代;

$\text{R}^{45'}$ 為氫原子或 C_{1-3} 烷基;

$\text{R}^{46'}$ 為由1個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷基;

$\text{R}^{47'}$ 為 C_{1-3} 烷基;

$\text{R}^{48'}$ 為(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基;

$\text{R}^{49'}$ 為氫原子或 C_{1-4} 烷基;

$\text{R}^{50'}$ 為 $-(\text{CH}_2)_z-\text{NR}^{60'}\text{R}^{61'}$, 其中 z 為選自1~4的整數, $\text{R}^{60'}$ 為氫原子或 C_{1-4} 烷基, $\text{R}^{61'}$ 為(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基, 或 $\text{R}^{60'}$ 與 $\text{R}^{61'}$ 可與這些所結合之氮原子一起形成嗎啉代;

$\text{R}^{51'}$ 為氫原子或 C_{1-4} 烷基;

$\text{R}^{52'}$ 為可由1個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基;

$\text{R}^{53'}$ 及 $\text{R}^{54'}$ 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷基;

$\text{R}^{55'}$ 為氫原子或 C_{1-4} 烷基;

$\text{R}^{56'}$ 為(C_{1-4} 烷基)羰基;

$\text{R}^{57'}$ 為氫原子或 C_{1-4} 烷基;

$R^{58'}$ 為氫原子或 C_{1-3} 烷基；

$R^{59'}$ 為可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-8} 烷基；

Ar^2 為苯基、或 5～6 員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由選自 Rb' 、 Rc' 及 Rd' 的 1～3 個取代基所取代；

Rb' 、 Rc' 及 Rd' 各獨立為選自可由 C_{1-4} 烷氧基所取代的 C_{1-5} 烷氧基、鹵素原子、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、及可由 1 個以上 $R^{14'}$ 所取代之 5～6 員雜芳基；

$R^{14'}$ 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 烷基硫]所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-2) $R^{4'}$ 為 C_{1-4} 烷基；

q 為選自 0～3 之整數；

$R^{3'}$ 為由 Re' 所取代之 C_{1-4} 烷基；

Re' 為 C_{6-10} 芳基，其中該芳基各獨立為可由選自鹵素原子、及可由 1 個以上 $R^{12'}$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基的 1～3 個取代基所取代；

$R^{12'}$ 各獨立為選自 5～6 員雜環烷基、及基 $-NR^{39'}R^{40'}$ ；

$R^{39'}$ 及 $R^{40'}$ 各獨立為選自氫原子、及 C_{1-4} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷基；

Ar^2 為苯基、或選自 5～6 員雜芳基，其中該苯基及雜芳基為可由選自 Rb' 、 Rc' 及 Rd' 的 1～3 個取代基所取代；

Rb' 、 Rc' 及 Rd' 各獨立為選自鹵素原子、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、可由 1 個以上 $R^{14'}$ 所取代之 5～6 員雜芳基；

$R^{14'}$ 各獨立為選自鹵素原子、氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫]所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-3) Rb' 為鹵素原子；

Rc' 為選自鹵素原子、可由1個以上鹵素原子所取代之 C_{1-4} 烷基；

Rd' 為選自鹵素原子、可由1個以上 $R^{14'}$ 所取代之5~6員雜芳基的上述(6-1)或(6-2)所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-4) $R^{3'}$ 為苯甲基，其中該苯甲基的苯基各獨立為可由選自鹵素原子、及可由1個以上 $R^{12'}$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基的1~3個取代基所取代之上述(6-1)~(6-3)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-5) Re' 為苯基，該苯基可由選自 Ri' 、 Rj' 、及 Rk' 的1個取代基；選自 Ri' 及 Rj' 、 Ri' 及 Rk' 、以及 Rj' 及 Rk' 之組合的2個取代基；或 Ri' 、 Rj' 及 Rk' 之3個取代基所取代；

Ri' 及 Rj' 為鹵素原子；

Rk' 為可由1個以上 $R^{12'}$ 所取代之 C_{1-4} 烷氧基的上述(6-1)~(6-4)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-6) Ar^2 為苯基、或吡啶基；

Rd' 為吡啶基、嘧啶基；

$R^{12'}$ 為嗎啉基、或 $-NR^{39'}R^{40'}$ 之上述(6-1)~(6-5)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-7) $R^{12'}$ 為選自嗎啉基、 $[N-((C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-

N-(C₁₋₃烷基)胺基]、及[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]的上述(6-1)~(6-6)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-8) Ra為選自鹵素原子、(嗎啉代)C₁₋₄烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、及[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基的上述(6-1)~(6-3)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-9) Rk為選自(嗎啉代)C₁₋₄烷氧基、[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基、及[N,N-二(C₁₋₃烷基)胺基]C₁₋₄烷氧基的上述(6-5)或(6-6)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

(6-10) R^{12'}為基-NR^{39'}R^{40'}的上述(6-1)~(6-5)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供一種含有上述(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)及(6-1)~(6-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之醫藥。

本發明的另一面為提供一種含有上述(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)及(6-1)~(6-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之醫藥組成物。

本發明的另一面為提供一種使用於預防及/或治療選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭的疾病之上述(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)及(6-1)~(6-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供一種含有上述(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)及(6-1)~(6-10)中任一所記載的化合物、其

鹽或彼等溶劑合物的NaPi-IIb的阻礙劑。

本發明的另一面為提供一種含有上述(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)及(6-1)~(6-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物作為有效成分之選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭的疾病之預防劑及/或治療劑。

本發明的另一面為提供一種含有將上述(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)及(6-1)~(6-10)中任一所記載的化合物、其鹽或彼等溶劑合物之有效治療量投與於患者的選自高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、及慢性腎功能衰竭之疾病的預防及/或治療方法。

[發明的效果]

有關本發明之化合物、其鹽或彼等溶劑合物具有優良NaPi-IIb阻礙作用、PiT-1阻礙作用、PiT-2阻礙作用，作為高磷血症之預防劑及/或治療劑使用時為有用。且，有關本發明之化合物、其鹽或彼等溶劑合物作為二次性副甲狀腺功能亢進症及慢性腎功能衰竭之預防及/或治療劑使用時為有用。

[實施發明之形態]

以下對於本發明的化合物、其鹽或彼等溶劑合物、以及彼等製法、含有該化合物之醫藥做說明。

定義

所謂本發明中之「鹵素原子」表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。本發明中，鹵素原子為芳基、雜芳基等取代基時，作為較佳鹵素原子，可舉出氟原子、氯原子及溴原子。本發明中之鹵素原子成為烷基、或成為該一部份含有烷基之基(烷氧基、烯基、烷基硫等)的取代基時，作為較佳鹵素原子，可舉出氟原子。作為取代基具有鹵素原子的基之具體例，可舉出三氟甲基、五氟乙基、三氟甲氧基、五氟乙氧基、三氟甲基硫代基、及五氟乙基硫代基等。

本發明中所謂「C₁₋₃烷基」為自碳數1~3的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體可舉出甲基、乙基、n-丙基、及異丙基等。

本發明中所謂「C₁₋₄烷基」為自碳數1~4的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體可舉出甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、t-丁基、及1-甲基丙基等。

所謂本發明中之「C₁₋₅烷基」為自碳數1~5的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體可舉出甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、t-丁基、1-甲基丙基、n-戊基、異戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、及1-乙基丙基等。

所謂本發明中之「C₁₋₆烷基」為自碳數1~6的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價

基。具體可舉出甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基、*sec*-丁基、*t*-丁基、1-甲基丙基、*n*-戊基、異戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基、及2-乙基丁基等。

所謂本發明中之「 C_{1-8} 烷基」為自碳數1~8的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體可舉出前述之「 C_{1-6} 烷基」所定義者以外，亦可舉出*n*-庚基、5-甲基己基、1-丙基丁基、2-乙基-2-甲基丁基、*n*-辛基、5-甲基庚基、2,3-二甲基己基、1-甲基-1-丙基丁基、及2,2-二乙基丁基等。

所謂本發明中之「 C_{1-10} 烷基」為自碳數1~10的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體為可舉出前述「 C_{1-8} 烷基」所定義者以外，亦可舉出7-甲基辛基、5-乙基庚基、*n*-癸基、8-甲基壬基、5,5-二甲基辛基、及4-乙基-6-甲基庚基等。

所謂本發明中之「直鏈狀 C_{1-6} 烷基」為自碳數1~6的直鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體表示甲基、乙基、*n*-丙基、*n*-丁基、*n*-戊基、及*n*-己基。

所謂本發明中之「直鏈狀 C_{1-10} 烷基」為自碳數1~10的直鏈狀飽和脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。具體表示甲基、乙基、*n*-丙基、*n*-丁基、*n*-戊基、*n*-己基、*n*-庚基、*n*-辛基、*n*-壬基、及*n*-癸基。

所謂本發明中之「嗎啉代」表示嗎啉-4-基。

所謂本發明中之「(嗎啉代) C_{1-6} 烷基」為表示由嗎啉代所取代之 C_{1-6} 烷基，「 C_{1-6} 烷基」如前述者。具體可舉出嗎啉代甲基、嗎啉代乙基、嗎啉代-n-丙基、嗎啉代異丙基、嗎啉代-n-丁基、嗎啉代異丁基、嗎啉代-sec-丁基、嗎啉代-t-丁基、嗎啉代-1-甲基丙基、嗎啉代-n-戊基、嗎啉代異戊基、嗎啉代-2-甲基丁基、嗎啉代-1,1-二甲基丙基、嗎啉代-1-乙基丙基、嗎啉代己基、嗎啉代-4-甲基戊基、及嗎啉代-2-乙基丁基等，較佳為可舉出嗎啉代甲基。

所謂本發明中之「(嗎啉代) C_{1-4} 烷基」為表示由嗎啉代所取代之 C_{1-4} 烷基，「 C_{1-4} 烷基」如前述者。具體可舉出嗎啉代甲基、嗎啉代乙基、嗎啉代-n-丙基、嗎啉代異丙基、嗎啉代-n-丁基、嗎啉代異丁基、嗎啉代-sec-丁基、嗎啉代-t-丁基、嗎啉代-1-甲基丙基等，較佳可舉出嗎啉代甲基。

所謂本發明中之「(氧雜環丁烷基) C_{1-4} 烷基」表示由氧雜環丁烷基所取代之 C_{1-4} 烷基，「 C_{1-4} 烷基」如前述者。具體可舉出氧雜環丁烷基甲基、氧雜環丁烷基乙基、氧雜環丁烷基-n-丙基、氧雜環丁烷基異丙基、氧雜環丁烷基-n-丁基、氧雜環丁烷基異丁基、氧雜環丁烷基-sec-丁基、氧雜環丁烷基-t-丁基、氧雜環丁烷基-1-甲基丙基等，較佳可舉出氧雜環丁烷基甲基。

所謂本發明中之「(4~6員雜環烷基) C_{1-4} 烷基」表示由4~6員雜環烷基所取代之 C_{1-4} 烷基，「 C_{1-4} 烷基」如前

述者。「4~6員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1~3個雜原子，由4~6個的環構成原子所成之飽和雜環基。

「(4~6員雜環烷基) C_{1-4} 烷基」中含有、「(嗎啉代) C_{1-4} 烷基」及「(氧雜環丁烷基) C_{1-4} 烷基」。

所謂本發明中之「(羧基) C_{1-8} 烷基」表示由羧基所取代之 C_{1-8} 烷基，「 C_{1-8} 烷基」如前述者。具體可舉出羧基-n-己基、羧基-n-庚基、羧基-5-甲基己基、羧基-1-丙基丁基、羧基-2-乙基-2-甲基丁基、羧基-n-辛基、羧基-5-甲基庚基、羧基-2,3-二甲基己基、羧基-1-甲基-1-丙基丁基、及羧基-2,2-二乙基丁基等，較佳為可舉出羧基-n-己基、羧基-n-庚基、羧基-n-辛基。

所謂本發明中之「(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-8} 烷基」表示由 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-8} 烷基，「 C_{1-6} 烷氧基」及「 C_{1-8} 烷基」如前述及下述者。具體可舉出乙氧基-n-丙基、n-丙氧基-n-丙基、n-丁氧基-n-丙基、n-庚氧基丙基、n-丙氧基-n-己基、n-丁氧基-n-己基、n-丙氧基-n-庚基、n-丁氧基-n-庚基等，較佳可舉出n-丙氧基-n-丙基、n-丁氧基-n-庚基等。

所謂本發明中之「(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基」表示由 C_{1-3} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷基，「 C_{1-3} 烷氧基」及「 C_{1-4} 烷基」如前述及下述者。具體可舉出甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基-n-丙基、乙氧基-n-丙基、甲氧基-n-丁基、乙氧基-n-丁基等。

所謂本發明中之「(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-4} 烷基」表示由 C_{1-4}

烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷基，「 C_{1-4} 烷氧基」及「 C_{1-4} 烷基」如前述及下述者。具體可舉出「 $(C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基」以外，亦可舉出n-丁氧基甲基、n-丁氧基乙基、n-丁氧基-n-丙基、n-丁氧基-n-丁基等。

所謂本發明中之「 $(C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基」表示由 C_{1-3} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷基，「 C_{1-3} 烷氧基」及「 C_{1-6} 烷基」如前述及下述者。具體可舉出「 $(C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基」及「 $(C_{1-4}$ 烷氧基) C_{1-4} 烷基」所記載者，較佳可舉出甲氧基-n-丙基。

所謂本發明中之「 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{1-6}$ 烷基」為由基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ 所取代之 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基如先前所記載者。作為該具體例，可舉出 $[HO-((CH_2)_2O)_3]$ 丙基等。

所謂本發明中之「 C_{1-5} 伸烷基」為自碳數1~5的直鏈狀及分支鏈狀飽和脂肪族烴除去2個任意氫原子所衍生的2價基。「 C_{1-5} 伸烷基」中含有「 C_{1-3} 伸烷基」。作為該具體例，可舉出 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、及 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 等，以 $-CH_2-$ 為佳。

本發明中，取代5~8員飽和雜環之2個以上 R^2 一起形成連結這些所結合的環原子之 C_{1-5} 伸烷基時，飽和雜環形成聯環、三環等。

所謂本發明中之「 C_{2-10} 炔基」為自具有至少1個參鍵(2個隣接SP碳原子)之碳數2~10的直鏈狀或分支鏈狀脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。作為具體例，例

如可舉出乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-己炔基、庚炔基、庚二炔基、辛炔基、及辛二炔基等。

所謂本發明中之「可被取代之 C_{2-10} 炔基」表示無取代之前述 C_{2-10} 炔基、或炔基上之1個以上氫原子由所定取代基所取代之 C_{2-10} 炔基。具有2個以上取代基時，各取代基可為相同或相異。1個碳原子可由複數取代基所取代。

所謂本發明中之「 C_{2-6} 炔基」為自具有至少1個參鍵(2個隣接SP碳原子)之碳數2~6的直鏈狀或分支鏈狀脂肪族烴除去1個任意氫原子所衍生的1價基。作為具體例，例如可舉出乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、及1-己炔基等。

所謂本發明中之「可被取代之 C_{2-6} 炔基」表示無取代之前述 C_{2-6} 炔基、或炔基上的1個以上氫原子由所定取代基所取代之 C_{2-6} 炔基。具有2個以上取代基時，各取代基可為相同或相異。1個碳原子可由複數取代基所取代。

所謂本發明中之「(羧基) C_{2-6} 炔基」表示由羧基所取代之 C_{2-6} 炔基， C_{2-6} 炔基如前述者。作為具體例，例如可

舉出羧基乙炔基、羧基-1-丙炔基、羧基-2-丙炔基、羧基-1-丁炔基、羧基-2-丁炔基、羧基-3-丁炔基、羧基-1-甲基-2-丙炔基、羧基-1-戊炔基、羧基-2-戊炔基、羧基-3-戊炔基、羧基-4-戊炔基、羧基-1-甲基-2-丁炔基、羧基-1-甲基-3-丁炔基、羧基-2-甲基-3-丁炔基、羧基-3-甲基-1-丁炔基、羧基-1,1-二甲基-2-丙炔基、及羧基-1-己炔基等，較佳可舉出羧基-1-戊炔基、羧基-1-己炔基等。

所謂本發明中之「(C₁₋₆烷氧基)C₂₋₈炔基」表示由C₁₋₆烷氧基所取代之C₂₋₈炔基，C₁₋₆烷氧基及C₂₋₈炔基如前述者。作為具體例，例如可舉出乙氧基-1-丙炔基、丙氧基-1-丙炔基、丁氧基-1-丙炔基、丙氧基-1-丁炔基、丙氧基-1-己炔基、丁氧基-1-己炔基、丙氧基-1-庚炔基、丁氧基-1-庚炔基等，較佳可舉出乙氧基-1-丙炔基、丙氧基-1-丙炔基、丁氧基-1-丙炔基、丙氧基-1-丁炔基、丙氧基-1-己炔基、丁氧基-1-庚炔基等。

所謂本發明中之「(嗎啉代)C₂₋₆炔基」表示由嗎啉代所取代之C₂₋₆炔基，C₂₋₆炔基如前述者。作為具體例，例如可舉出嗎啉代乙炔基、嗎啉代-1-丙炔基、嗎啉代-2-丙炔基、嗎啉代-1-丁炔基、嗎啉代-2-丁炔基、嗎啉代-3-丁炔基、嗎啉代-1-戊炔基、嗎啉代-2-戊炔基、嗎啉代-3-戊炔基、嗎啉代-4-戊炔基、及嗎啉代-1-己炔基等，較佳可舉出嗎啉代-1-丙炔基、嗎啉代-1-丁炔基、嗎啉代-1-庚炔基。

作為所謂本發明中之「由氧代基所取代之(嗎啉代)

C₂₋₆炔基」的例子，可舉出由1或2個氧代基所取代之(嗎啉代)C₂₋₆炔基。較佳可舉出3-(3-氧代基嗎啉-4-基)-1-丙炔基、(1,1-二氧代基硫代嗎啉-4-基)-1-丙炔基。

所謂本發明中之「(3~6員氧雜環烷基)C₂₋₆炔基」表示由3~6員氧雜環烷基所取代之C₂₋₆炔基，3~6員氧雜環烷基、C₂₋₆炔基本案說明書所定義。

所謂本發明中之「(氧雜環丁烷基)C₂₋₆炔基」表示由氧雜環丁烷基所取代之C₂₋₆炔基，C₂₋₆炔基如前述者。作為具體例，可舉出氧雜環丁烷基乙炔基、氧雜環丁烷基-1-丙炔基、氧雜環丁烷基-2-丙炔基、氧雜環丁烷基-1-丁炔基、氧雜環丁烷基-2-丁炔基、氧雜環丁烷基-3-丁炔基、氧雜環丁烷基-1-戊炔基、氧雜環丁烷基-2-戊炔基、氧雜環丁烷基-3-戊炔基、氧雜環丁烷基-4-戊炔基、及氧雜環丁烷基-1-己炔基等，較佳可舉出氧雜環丁烷基-1-丙炔基、氧雜環丁烷基-1-丁炔基、氧雜環丁烷基-1-戊炔基。

所謂本發明中之「(吡咯烷基)C₂₋₆炔基」表示由吡咯烷基所取代之C₂₋₆炔基，C₂₋₆炔基如前述者。作為具體例，例如可舉出吡咯烷基乙炔基、吡咯烷基-1-丙炔基、吡咯烷基-2-丙炔基、吡咯烷基-1-丁炔基、吡咯烷基-2-丁炔基、吡咯烷基-3-丁炔基、吡咯烷基-1-戊炔基、吡咯烷基-2-戊炔基、吡咯烷基-3-戊炔基、吡咯烷基-4-戊炔基、及吡咯烷基-1-己炔基等，較佳可舉出吡咯烷基-1-丙炔基。

作為所謂本發明中之「由氧代基所取代之(吡咯烷基) C_{2-6} 炔基」的例子，可舉出由1個氧代基所取代之(吡咯烷基) C_{2-6} 炔基。較佳可舉出3-(2-氧代基吡咯烷-1-基)-1-丙炔基。

所謂本發明中之「(3~6員雜環烷基) C_{2-6} 炔基」表示由3~6員雜環烷基所取代之 C_{2-6} 炔基，3~6員雜環烷基、 C_{2-6} 炔基如本案說明書所定義。「(3~6員雜環烷基) C_{2-6} 炔基」中含有(嗎啉代) C_{2-6} 炔基、(氧雜環丁烷基) C_{2-6} 炔基、及(吡咯烷基) C_{2-6} 炔基。

所謂本發明中之「(C_{3-6} 環烷基) C_{2-6} 炔基」表示由 C_{3-6} 環烷基所取代之 C_{2-6} 炔基， C_{3-6} 環烷基及 C_{2-6} 炔基如前述者。作為具體例，例如可舉出環丙基乙炔基、環丁基乙炔基、環戊基乙炔基、環己基乙炔基、環丙基-1-丙炔基、環丁基-1-丙炔基、環戊基-1-丙炔基、環己基-1-丙炔基、環丙基-1-丁炔基、環丁基-1-丁炔基、環戊基-1-丁炔基、環己基-1-丁炔基等，較佳可舉出環丙基乙炔基、環丁基乙炔基、環戊基乙炔基、環丙基-1-丙炔基、環丁基-1-丙炔基、環戊基-1-丙炔基。

所謂本發明中之「 $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{2-8}$ 炔基」表示由基- $(O(CH_2)_o)_p-OH$ 所取代之 C_{2-8} 炔基， C_{2-8} 炔基如前述者。該具體例可舉出 $[HO-((CH_2)_2O)_3]$ 丙炔基、 $[HO-((CH_2)_2O)_2]$ 丙炔基等。

所謂本發明中之「 $[N-((C_{1-3} \text{ 烷氧基})C_{1-4} \text{ 烷基})-N-(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{ 胺基}]C_{2-6}$ 炔基」表示由 $N-((C_{1-3} \text{ 烷氧基})C_{1-4} \text{ 烷基})-N-$

(C₁₋₃烷基)胺基所取代之C₂₋₆炔基。其中，「[N-((C₁₋₃烷氧基)C₁₋₄烷基)-N-(C₁₋₃烷基)胺基]」及C₂₋₆炔基如本案說明書所定義。具體例可舉出[N-(2-(甲氧基)乙基)-N-(甲基)胺基]乙炔基、[N-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙基)-N-(甲基)胺基]乙炔基、[N-(2-甲氧基-2,2-二甲基乙基)-N-(甲基)胺基]乙炔基等。

所謂本發明中之「C₁₋₃烷氧基」表示C₁₋₃烷基-O-基，其中C₁₋₃烷基如已定義者。具體例含有甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、及2-丙氧基等。

所謂本發明中之「C₁₋₄烷氧基」表示C₁₋₄烷基-O-基，其中C₁₋₄烷基如已定義者。具體例含有甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、n-丁氧基、i-丁氧基、sec-丁氧基、及t-丁氧基等。

所謂本發明中之「C₁₋₅烷氧基」表示C₁₋₅烷基-O-基，其中C₁₋₅烷基如已定義者。具體例中含有甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、n-丁氧基、i-丁氧基、sec-丁氧基、t-丁氧基、及1-戊氧基等。

所謂本發明中之「C₁₋₆烷氧基」表示C₁₋₆烷基-O-基，其中C₁₋₆烷基如已定義者。具體例中含有甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、n-丁氧基、i-丁氧基、sec-丁氧基、t-丁氧基、1-戊氧基、及1-己氧基等。

所謂本發明中之「C₁₋₈烷氧基」表示C₁₋₈烷基-O-基。具體例中含有「C₁₋₆烷氧基」之定義中所舉出者以外，亦含有1-庚氧基、及1-辛氧基等。

所謂本發明中之「(羧基) C_{1-8} 烷氧基」表示由1個羧基所取代之 C_{1-8} 烷氧基，「 C_{1-8} 烷氧基」如前述者。具體可舉出羧基-n-丙氧基、羧基-n-丁氧基、羧基-n-戊氧基、羧基-n-己氧基等。

所謂本發明中之「(嗎啉代) C_{1-6} 烷氧基」表示由嗎啉代所取代之 C_{1-6} 烷氧基，「 C_{1-6} 烷氧基」如前述者。具體可舉出嗎啉代甲氧基、嗎啉代乙氧基、嗎啉代-1-丙氧基、嗎啉代-2-丙氧基、嗎啉代-n-丁氧基、嗎啉代-i-丁氧基、嗎啉代-sec-丁氧基、嗎啉代-t-丁氧基、嗎啉代-1-戊氧基、及嗎啉代-1-己氧基等，較佳可舉出、嗎啉代乙氧基。

所謂本發明中之「(3~6員氧雜環烷基) C_{1-4} 烷氧基」表示由3~6員氧雜環烷基所取代之 C_{1-4} 烷氧基，「 C_{1-4} 烷氧基」如前述者。所謂3~6員氧雜環烷基表示由含有1~2個(較佳為1個)氧原子之3~6個環構成原子所成的飽和雜環基。所謂「(3~6員氧雜環烷基) C_{1-4} 烷氧基」表示含有(氧雜環丙烷) C_{1-4} 烷氧基、(氧雜環丁烷基) C_{1-4} 烷氧基、(氧雜環戊烷) C_{1-4} 烷氧基。作為具體例，可舉出氧雜環丙烷甲氧基、氧雜環丙烷乙氧基、氧雜環丙烷-1-丙氧基、氧雜環丙烷-n-丁氧基、氧雜環丁烷基甲氧基、氧雜環丁烷基乙氧基、氧雜環丁烷基-1-丙氧基、氧雜環丁烷基-n-丁氧基、氧雜環戊烷甲氧基、氧雜環戊烷乙氧基、氧雜環戊烷-1-丙氧基、氧雜環戊烷-n-丁氧基等，較佳可舉出、氧雜環戊烷甲氧基、氧雜環丙烷甲氧基、氧雜環丁烷基甲氧

基。

所謂本發明中之「3～6員氧雜環烷氧基」表示3～6員氧雜環烷基-O-，「3～6員氧雜環烷基」如前述者。具體可舉出氧雜環丙烷氧基、氧雜環丁烷氧基、氧雜環戊烷氧基、噁烷氧基，氧雜環丁烷氧基、氧雜環戊烷氧基、噁烷氧基為佳。

所謂本發明中之「4～6員含氮雜環烷氧基」表示4～6員含氮雜環烷基-O-。4～6員含氮雜環烷基表示由含有1或2個氮原子之4～6個環構成原子所成的飽和雜環基。具體可舉出吡咯氧基、氮雜環丁氧基。

所謂本發明中之「(吡啶基) C_{1-4} 烷氧基」表示由吡啶基所取代之 C_{1-4} 烷氧基，「 C_{1-4} 烷氧基」如前述者。具體可舉出吡啶基甲氧基、吡啶基乙氧基、吡啶基-1-丙氧基、吡啶基-n-丁氧基等，較佳可舉出、吡啶基甲氧基。

所謂本發明中之「(嘧啶基) C_{1-4} 烷氧基」表示由嘧啶基所取代之 C_{1-4} 烷氧基，「 C_{1-4} 烷氧基」如前述者。具體可舉出嘧啶基甲氧基、嘧啶基乙氧基、嘧啶基-1-丙氧基、嘧啶基-n-丁氧基等，較佳可舉出、嘧啶基甲氧基。

所謂本發明中之「(1,2,4-三唑基) C_{1-4} 烷氧基」表示由1,2,4-三唑基所取代之 C_{1-4} 烷氧基，「 C_{1-4} 烷氧基」如前述者。具體可舉出1,2,4-三唑基甲氧基、1,2,4-三唑基乙氧基、1,2,4-三唑基-1-丙氧基、1,2,4-三唑基-n-丁氧基等，較佳可舉出、1,2,4-三唑基乙氧基。

所謂本發明中之「(3～6員雜環烷基) C_{1-6} 烷氧基」表

示由3～6員雜環烷基所取代之 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基如本案說明書所定義。3～6員雜環烷基表示由含有選自O、S及N的1～3個雜原子，3～6個的環構成原子所成的飽和雜環基， C_{1-6} 烷氧基如前述者。「(3～6員雜環烷基) C_{1-6} 烷氧基」中含有(嗎啉代) C_{1-6} 烷氧基、(3～6員氧雜環烷基) C_{1-4} 烷氧基、(吡咯基) C_{1-4} 烷氧基、(氮雜環丁基) C_{1-4} 烷氧基、(哌啶基) C_{1-4} 烷氧基等。具體可舉出嗎啉代甲氧基、嗎啉代乙氧基、嗎啉代-1,1-二甲基-乙氧基(嗎啉代-t-丁氧基)、嗎啉代-1-甲基-乙氧基(嗎啉代-2-丙氧基)、四氫呋喃基甲氧基、吡咯基甲氧基、吡咯基乙氧基、氮雜環丁基甲氧基、氮雜環丁基乙氧基、哌啶基甲氧基、哌啶基乙氧基、哌嗪基甲氧基、哌嗪基乙氧基等。

本發明中，所謂「(5～6員雜芳基) C_{1-4} 烷氧基」表示由5～6員雜芳基所取代之 C_{1-4} 烷氧基，5～6員雜芳基、 C_{1-4} 烷氧基如本案說明書所定義。具體可舉出1,2,4-三唑基乙氧基等。

所謂本發明中之「(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基」表示由 C_{1-6} 烷氧基所取代之 C_{1-6} 烷氧基，「 C_{1-6} 烷氧基」如前述者。「(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基」中含有「(C_{1-4} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基」、「 C_{1-3} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)」等。具體可舉出甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、丙氧基乙氧基、丙氧基丙氧基、甲氧基丁氧基、乙氧基丁氧基、丙氧基丁氧基、丁氧基甲氧基、丁氧基乙氧基、丁氧

基丙氧基、丁氧基丁氧基、甲氧基戊氧基、乙氧基戊氧基、丙氧基戊氧基、丁氧基戊氧基、戊氧基甲氧基、戊氧基乙氧基、戊氧基丙氧基、戊氧基丁氧基、戊氧基戊氧基、甲氧基己氧基、乙氧基己氧基、丙氧基己氧基、丁氧基己氧基、戊氧基己氧基、己氧基甲氧基、己氧基乙氧基、己氧基丙氧基、己氧基丁氧基、己氧基戊氧基、己氧基己氧基等，較佳可舉出、丙氧基丁氧基、丙氧基戊氧基、丙氧基己氧基等。

所謂本發明中之「 $(C_{1-6}\text{烷氧基})C_{1-8}\text{烷氧基}$ 」表示由 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 所取代之 $C_{1-8}\text{烷氧基}$ ，「 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 」及「 $C_{1-8}\text{烷氧基}$ 」如前述者。具體可舉出「 $(C_{1-6}\text{烷氧基})C_{1-6}\text{烷氧基}$ 」之定義所舉者，亦可舉出己氧基庚氧基、己氧基辛氧基等。

所謂本發明中之「 $(C_{1-3}\text{烷氧基}(C_{1-4}\text{烷氧基}))C_{1-4}\text{烷氧基}$ 」表示由 $(C_{1-3}\text{烷氧基}(C_{1-4}\text{烷氧基}))$ 所取代之 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 。「 $C_{1-3}\text{烷氧基}(C_{1-4}\text{烷氧基})$ 」表示由 $C_{1-3}\text{烷氧基}$ 所取代之 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ ，「 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 」及「 $C_{1-3}\text{烷氧基}$ 」如前述者。具體可舉出甲氧基乙氧基乙氧基、乙氧基乙氧基乙氧基、甲氧基乙氧基甲氧基等。

所謂本發明中之「 $[N-((C_{1-3}\text{烷氧基})C_{1-4}\text{烷基})-N-(C_{1-3}\text{烷基})\text{胺基}]C_{1-4}\text{烷氧基}$ 」表示由 $N-((C_{1-3}\text{烷氧基})C_{1-4}\text{烷基})-N-(C_{1-3}\text{烷基})\text{胺基}$ 所取代之 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 。其中，「 $[N-((C_{1-3}\text{烷氧基})C_{1-4}\text{烷基})-N-(C_{1-3}\text{烷基})\text{胺基}]$ 」表示由 $(C_{1-3}\text{烷氧基})C_{1-4}\text{烷基}$ 及 $C_{1-3}\text{烷基}$ 所取代之胺基， $(C_{1-3}\text{烷氧基})C_{1-4}\text{烷}$

基、及 C_{1-3} 烷基如前述者。「[N-((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基」之具體例中可舉出[N-(甲氧基乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基、[N-(甲氧基-1,1-二甲基乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基、[N-(甲氧基-2,2-二甲基乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基等。作為進一步具體例，可舉出[N-(2-甲氧基乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基、[N-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基、[N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基」表示由 N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基所取代之 C_{1-4} 烷氧基。其中，「[N-(3~6員氧雜環烷基)-N-(C_{1-3} 烷基)胺基]」表示由(3~6員氧雜環烷基及 C_{1-3} 烷基所取代之胺基，3~6員氧雜環烷基如本案說明書所定義。具體例可舉出[N-四氫呋喃基-N-(甲基)胺基]乙氧基、[N-四氫吡喃基-N-(甲基)胺基]乙氧基、[N-氧雜環丁烷基-N-(甲基)胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N,N-二((羥基) C_{1-4} 烷基)-胺基] C_{1-4} 烷氧基」表示由 N,N-二((羥基) C_{1-4} 烷基)-胺基所取代之 C_{1-4} 烷氧基。「[N,N-二((羥基) C_{1-4} 烷基)-胺基]」表示由2個((羥基) C_{1-4} 烷基)所取代之胺基，(羥基) C_{1-4} 烷基表示由1個羥基所取代之 C_{1-4} 烷基。具體可舉出[N,N-二(2-羥基乙基)胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N-((C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基」表示由 N-((C_{1-3} 烷氧基)羰

基) C_{1-3} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基所取代之 C_{1-4} 烷氧基。[N-((C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基]表示由((C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基所取代之胺基，「((C_{1-3} 烷氧基)羰基) C_{1-3} 烷基」表示由(C_{1-3} 烷氧基)羰基所取代之 C_{1-3} 烷基。具體例可舉出[N-((甲氧基)羰基)甲基-N-甲基胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N-(羥基) C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基」表示由N-(羥基) C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基所取代之 C_{1-4} 烷氧基。「N-(羥基) C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基」表示由(羥基) C_{1-4} 烷基及 C_{1-3} 烷基所取代之胺基，「(羥基) C_{1-4} 烷基」表示由1個羥基所取代之 C_{1-4} 烷基。具體例可舉出[N-(2-羥基乙基)-N-甲基胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N,N-二((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)胺基] C_{1-6} 烷氧基」表示由N,N-二((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)胺基所取代之 C_{1-6} 烷氧基。「N,N-二((C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基)胺基」表示由2個(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基所取代之胺基，

「(C_{1-3} 烷氧基) C_{1-4} 烷基」如已定義者。具體例可舉出[N,N-二((甲氧基)乙氧基)胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-6} 烷氧基」表示由N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基所取代之 C_{1-6} 烷氧基。所謂「N,N-二(C_{1-3} 烷基)胺基」表示由2個 C_{1-3} 烷基所取代之胺基， C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-3} 烷基如已定義者。具體可舉出3-[N,N-二(甲基)胺基]-2,2-二甲基-丙氧基等。

所謂本發明中之「[N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)

胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基」表示由N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基所取代之 C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧基如已定義者。

「N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基」表示由N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷基與 C_{1-3} 烷基所取代之胺基， C_{1-3} 烷基如已定義者。「[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷基」表示由N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基]所取代之 C_{1-4} 烷基。「N-(C_{1-4} 烷基)羰基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基」表示由(C_{1-4} 烷基)羰基與 C_{1-3} 烷基所取代之胺基。具體可舉出2-[N-[2-(N-乙醯基-N-(甲基)胺基)乙基]-N-(甲基)胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「[N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基] C_{1-4} 烷氧基」表示由N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基所取代之 C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧基如已定義者。「N-[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基-N-(C_{1-3} 烷基)胺基」表示由[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基與 C_{1-3} 烷基所取代之胺基， C_{1-3} 烷基如已定義者。「[N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基] C_{1-4} 烷基」表示由1個N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基所取代之 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基如已定義者。「N-(C_{1-4} 烷基)羰基-胺基」表示由1個(C_{1-4} 烷基)羰基所取代之胺基。具體可舉出2-[N-(2-乙醯基胺基乙基)-N-(甲基)胺基]乙氧基等。

所謂本發明中之「 C_{1-3} 烷基硫」表示 C_{1-3} 烷基-S-基，其中 C_{1-3} 烷基如已定義者。具體例含有甲基硫代基、乙基

硫代基、n-丙基硫代基、及i-丙基硫代基等。

所謂本發明中之「C₁₋₄烷基硫」表示C₁₋₄烷基-S-基，其中C₁₋₄烷基如已定義者。具體含有甲基硫代基、乙基硫代基、n-丙基硫代基、i-丙基硫代基、n-丁基硫代基、i-丁基硫代基、t-丁基硫代基等。

所謂本發明中之「(嗎啉代)C₁₋₄烷基硫」表示由嗎啉代所取代之C₁₋₄烷基硫，C₁₋₄烷基硫如前述者。具體可舉出嗎啉代甲基硫代基、嗎啉代乙基硫代基、嗎啉代-n-丙基硫代基、嗎啉代-i-丙基硫代基、嗎啉代-n-丁基硫代基、嗎啉代-i-丁基硫代基、嗎啉代-t-丁基硫代基等，較佳可舉出、2-嗎啉代乙基硫代基。

所謂本發明中之「(5~6員雜環烷基)C₁₋₄烷基硫」表示由5~6員雜環烷基所取代之C₁₋₄烷基硫，5~6員雜環烷基、C₁₋₄烷基硫如本案說明書所定義。「(5~6員雜環烷基)C₁₋₄烷基硫」中含有「(嗎啉代)C₁₋₄烷基硫」。較佳可舉出2-嗎啉代乙基硫代基。

所謂本發明中之「(C₁₋₆烷基)羰基」表示C₁₋₆烷基-C(O)-基，其中，C₁₋₆烷基如已定義者。「(C₁₋₆烷基)羰基」中含有「(C₁₋₄烷基)羰基」。具體為含有甲基羰基、乙基羰基、n-丙基羰基、i-丙基羰基、n-丁基羰基、i-丁基羰基、sec-丁基羰基、t-丁基羰基、1-甲基丙基羰基、n-戊基羰基、異戊基羰基、2-甲基丁基羰基、1,1-二甲基丙基羰基、1-乙基丙基羰基、己基羰基、4-甲基戊基羰基、及2-乙基丁基羰基等。

所謂本發明中之「(二(C₁₋₃烷基)胺基)羰基」表示二(C₁₋₃烷基)胺基經取代之羰基。「二(C₁₋₃烷基)胺基」表示由2個C₁₋₃烷基所取代之胺基。具體為含有二甲基胺基羰基、二乙基胺基羰基等。

所謂本發明中之「(C₁₋₃烷基)磺醯基」表示C₁₋₃烷基-SO₂-基，其中C₁₋₃烷基如已定義者。具體可舉出甲基磺醯基、乙基磺醯基、n-丙基磺醯基等，較佳可舉出甲基磺醯基。

所謂本發明中之「(C₁₋₆烷氧基)羰基」表示C₁₋₆烷基-O-C(O)-基，其中C₁₋₆烷基如已定義者。具體含有後述之「(C₁₋₄烷氧基)羰基」的定義所記載者、以及n-戊氧基羰基、異戊氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、1-乙基丙氧基羰基、己氧基羰基、4-甲基戊氧基羰基、及2-乙基丁氧基羰基等。

所謂本發明中之「(C₁₋₄烷氧基)羰基」表示C₁₋₄烷基-O-C(O)-基，其中C₁₋₄烷基如已定義者。具體例含有甲氧基羰基、乙氧基羰基、n-丙氧基羰基、i-丙氧基羰基、n-丁氧基羰基、i-丁氧基羰基、sec-丁氧基羰基、t-丁氧基羰基、及1-甲基丙氧基羰基等。

所謂本發明中之「(C₁₋₃烷氧基)羰基」表示C₁₋₃烷基-O-C(O)-基，其中C₁₋₃烷基如已定義者。具體例含有甲氧基羰基、乙氧基羰基、n-丙氧基羰基、及i-丙氧基羰基。

所謂本發明中之「((C₁₋₄烷氧基)羰基)C₁₋₆烷基」表示(C₁₋₄烷氧基)羰基經取代之C₁₋₆烷基，其中(C₁₋₄烷氧基)羰

基及 C_{1-6} 烷基如已定義者。具體可舉出甲氧基羰基甲基、甲氧基羰基乙基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基乙基、*n*-丙氧基羰基甲基、及 *i*-丙氧基羰基甲基等，較佳可舉出甲氧基羰基甲基、甲氧基羰基乙基。

所謂本發明中之「 $((C_{1-3}\text{烷氧基})\text{羰基})C_{1-3}\text{烷氧基}$ 」表示由 $(C_{1-3}\text{烷氧基})\text{羰基}$ 所取代之 $C_{1-3}\text{烷氧基}$ ，其中「 $(C_{1-3}\text{烷氧基})\text{羰基}$ 」及 $C_{1-3}\text{烷基}$ 如已定義者。具體例可舉出甲氧基羰基甲氧基、甲氧基羰基乙氧基、乙氧基羰基甲氧基、乙氧基羰基乙氧基、*n*-丙氧基羰基甲氧基、及 *i*-丙氧基羰基甲氧基等，較佳可舉出甲氧基羰基甲氧基、甲氧基羰基乙氧基。

所謂本發明中之「 $C_{6-10}\text{芳基}$ 」表示 1 價芳香族烴環基。作為 $C_{6-10}\text{芳基}$ ，例如可舉出苯基、1-萘基、及 2-萘基等。

所謂本發明中之「 $(C_{6-10}\text{芳基})\text{羰基}$ 」表示 $C_{6-10}\text{芳基}-C(O)-$ 基，其中 $C_{6-10}\text{芳基}$ 如已定義者。具體含有苯基羰基、1-萘基羰基、及 2-萘基羰基。

所謂本發明中之「5~10 員雜芳基」表示環構成原子 5~10 個中含有 1 或複數個(例如 1~5 個，較佳為 1~3 個)雜原子之芳香族環基。環可為單環或 2 環式的環。作為「5~10 員雜芳基」之例子，可舉出「5~6 員雜芳基」。「5~10 員雜芳基」的具體例可舉出噻吩、噻嗪基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、異噁唑基、吡唑基、喹啉、異喹啉基、苯並噻唑基、苯並噁唑

基、苯並咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、咪唑基、呋喃基、噻唑基、吡咯、四唑基、氧代基嘧啶基、蔡基、苯並二噁烷基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、吲唑基、苯並噻吩基、苯並呋喃基、苯並吡喃、及三唑基等。

所謂本發明中之「5~6員雜芳基」表示於構成環之原子5或6個中含有1或複數個(例如1~4個，較佳為1~3個，更佳為1或2個)之雜原子的芳香族環基。具體可舉出噻吩、噻嗪基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、異噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基、及三唑基等。

所謂本發明中之「C₃₋₆飽和碳環」表示構成環之碳原子為3~6個之環烷烴環，例如含有環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷。式(I)中，R¹及R⁵為與這些所結合之碳原子一起形成C₃₋₆飽和碳環時，C₃₋₆飽和碳環形成螺環。式(I)中，R¹及R⁵為與這些所結合之碳原子一起形成C₃₋₆飽和碳環時，該飽和碳環以環丁烷、環戊烷、環己烷為佳，以環丁烷、環戊烷為特佳。

所謂本發明中之「5~8員飽和雜環」表示作為雜原子含有1個N，由5~8個的環構成原子所成的飽和雜環基。具體可舉出吡咯烷、哌啶、氮雜環庚烷、氮雜環辛烷等，特別舉出吡咯烷、哌啶。

本發明中，n以1~3為佳，以1或2為特佳。

本發明中，Re(或Rx)為可由1個以上Ra(或Ry)所取代之C₆₋₁₀芳基或可由1個以上Ra(或Ry)所取代之5~10員雜芳

基時，作為該 C_{6-10} 芳基，以苯基為佳，作為該 5~10 員雜芳基以吡啶基為佳。特別為 R^4 與 R^5 與各結合的碳原子及氮原子一起不形成 5~8 員飽和雜環時，作為 R^e 以苯基為佳。

本發明中，作為 Ar^1 (或 Ar^{101})，以苯基、萘基、呋喃基、噻吩、噻嗪基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、異噁唑基、吡唑基、喹啉、異喹啉基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、苯並咪唑基、吡啶基、嘧啶基、及吡啶基為佳。這些基可由選自 R^b (或 Rz^1)、 R^c (或 Rz^2) 及 R^d (或 Rz^3) 的 1~3 個取代基所取代。 R^4 與 R^5 與各結合之碳原子及氮原子一起形成 5~8 員飽和雜環時，或式 (II) 所示化合物中，作為 Ar^1 (或 Ar^{101}) 以苯基、呋喃基、吡啶基、及嘧啶基為更佳。

R^4 與 R^5 與各結合之碳原子及氮原子一起未形成 5-8 員飽和雜環時，作為 Ar^1 ，以苯基、吡啶基、嘧啶基為佳。

本發明中，作為 R^d (或 Rz^3)，以苯基、噻吩、吡啶基、嘧啶基、喹啉、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、呋喃基、噻二唑基、噻唑基、噁二唑基、吡咯、四唑基、氧代基嘧啶基、萘基、苯並二噁烷基、異喹啉、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、吡啶基、吡唑基、苯並噻吩基、苯並呋喃基、苯並吡喃、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯基、二氧代基吡咯基、二氧代基哌啶基、二氧代基四氫嘧啶基、氧代基咪唑烷基、及二氧代基咪唑烷基為佳。這些基可由 1 個以上 R^{14} 所取代。 R^4

與 R^5 與各結合之碳原子及氮原子一起形成5~8員飽和雜環時，或式(II)所示化合物中，作為 Rd (或 Rz^3)，以苯基、噻吩、吡啶基、嘧啶基、喹啉、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、及哌嗪基為佳，苯基、噻吩、吡啶基、嘧啶基、喹啉、及哌啶基為更佳。 R^4 與 R^5 與各結合之碳原子及氮原子一起未形成5-8員飽和雜環時，作為 Rd (或 Rz^3)，以苯基、吡啶基、嘧啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、及哌嗪基為佳，以苯基、吡啶基、及嘧啶基為更佳。

所謂本發明中之「 C_{3-6} 環烷基」表示碳數為3~6的環狀飽和脂肪族烴基。具體可舉出環丙基、環丁基、環戊基、及環己基等。

所謂本發明中之「 C_{3-7} 環烷基」表示碳數為3~7的環狀飽和脂肪族烴基。具體可舉出環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

所謂本發明中之「3~10員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1~3個雜原子，由3~10個的環構成原子所成之飽和雜環基。該雜環烷基可為單環、或2環或者螺環式雜環烷基。作為「3~10員雜環烷基」之具體例，可舉出後述「4~10員雜環烷基」之定義所記載者、以及氧雜環丙烷等。

所謂本發明中之「4~10員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1~3個雜原子，由4~10個的環構成原子所成之飽和雜環基。該雜環烷基可為單環、或2環或者螺環式雜環烷基。作為「4~10員雜環烷基」之例子，可舉出「5

「5~10員雜環烷基」、「5~8員雜環烷基」、「6~8員雜環烷基」、「5~6員雜環烷基」等。作為「4~10員雜環烷基」之具體例，可舉出後述「5~10員雜環烷基」的定義所記載者以及氧雜環丁烷基、氮雜環丁基及3,7-二氧雜-9-氧雜聯環[3.3.1]壬烷基。

所謂本發明中之「5~10員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1~3個雜原子，由5~10個的環構成原子所成的飽和雜環基。該雜環烷基可為單環、或2環或者螺環式雜環烷基。作為「5~10員雜環烷基」之例，可舉出「6~8員雜環烷基」及「5~6員雜環烷基」等。作為「5~10員雜環烷基」之具體例，可舉出哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、及2-噻-6-氮雜螺[3.3]庚基等。

所謂本發明中之「4~8員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1~3個雜原子，由4~8個的環構成原子所成的飽和雜環基。該雜環烷基可為單環、或2環或者螺環式雜環烷基。具體可舉出後述「5~8員雜環烷基」所舉者。

所謂本發明中之「5~8員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1~3個雜原子，由5~8個的環構成原子所成的飽和雜環基。

該雜環烷基可為單環、或2環或者螺環式雜環烷基。作為「5~8員雜環烷基」之例子，可舉出「6~8員雜環烷基」及「5~6員雜環烷基」等。作為「5~8員雜環烷基」

之具體例，可舉出作為「6～8員雜環烷基」之具體例所舉者。

所謂本發明中之「6～8員雜環烷基」為含有選自O、S及N之1～3個雜原子，由6～8個環構成原子所成的飽和雜環基。該雜環烷基可為單環、或者2環或者螺環式雜環烷基。具體可舉出哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫呋喃基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、及2-噻-6-氮雜螺[3.3]庚基等，特別可舉出2-氧代基-6-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、及2-噻-6-氮雜螺[3.3]庚基。

所謂本發明中之「3～6員雜環烷基」表示含有選自O、S及N之1～3個雜原子，由3～6個的環構成原子所成之飽和雜環基。具體可舉出後述「5～6員雜環烷基」所舉者以外，亦可舉出氧雜環丁烷基等。

所謂本發明中之「4～6員雜環烷基」表示含有選自O、S及N之1～3個雜原子，由4～6個的環構成原子所成之飽和雜環基。具體可舉出在後述「5～6員雜環烷基」所舉者。

所謂本發明中之「5～6員雜環烷基」表示含有選自O、S及N的1～3個雜原子，由5或6個的環構成原子所成之飽和雜環基。作為該雜環烷基，具體可舉出哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯基、四氫吡喃基、及四氫呋喃基等。

所謂本發明中之「3～6員氧雜環烷基」表示含有1或2個氧原子，由3～6個的環構成原子所成之飽和雜環基。具體可舉出氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、及四氫吡喃基等。

所謂本發明中之「3～10員雜環烷氧基」表示3～10員雜環烷基-O-基，其中3～10員雜環烷基如已定義者。具體可舉出氧雜環丙烷氧基、氧雜環丁烷氧基、四氫呋喃氧基、四氫吡喃基氧基等，以四氫吡喃基氧基為佳。

所謂本發明中之「5～10員雜環烷氧基」表示5～10員雜環烷基-O-基，其中5～10員雜環烷基如已定義者。作為「5～10員雜環烷氧基」，以四氫吡喃基氧基、四氫呋喃氧基為佳，以四氫吡喃基氧基為特佳。

所謂本發明中之「4～6員雜環烷氧基」表示4～6員雜環烷基-O-基，其中4～6員雜環烷基如已定義者。

所謂本發明中之「5～6員雜環烷氧基」表示5～6員雜環烷基-O-基，其中5～6員雜環烷基如已定義者。

所謂本發明中之「3～6員雜環烷氧基」表示3～6員雜環烷基-O-基，其中3～6員雜環烷基如已定義者。

本發明中「3～10員雜環烷基」、「4～10員雜環烷基」、「5～10員雜環烷基」、「5～8員雜環烷基」、「6～8員雜環烷基」、「4～8員雜環烷基」、「3～6員雜環烷基」、「5～6員雜環烷基」、「5～10員雜環烷氧基」、「3～6員雜環烷氧基」、「5～6員雜環烷氧基」、或「4～6員含氮雜環烷氧基」為由所定取代基所取代時，該取代基為介著構成該雜環烷基或該雜環烷氧基的環之碳

原子或雜原子而取代為這些基。

Re (或 Rx)為可由1個以上 Ra (或 Ry)所取代之5~10員雜芳基時，該基作為環之構成原子，例如含有1~3個氮原子。

Ra (或 Ry)為5~10員雜環烷氧基、3~6員雜環烷氧基、或4~6員雜環烷氧基時，該基作為環之構成原子，例如含有1~3個氧原子或1個氮原子。作為該雜環烷氧基，可舉出四氫吡喃基氧基、氧雜環丁烷氧基、吡咯氧基、氮雜環丁氧基、哌啶基氧基等。

R^{10} (或 R^{110})為3~10員雜環烷基、4~10員雜環烷基、5~10員雜環烷基、3~6員雜環烷基、或5~6員雜環烷基時，該基作為環之構成原子，例如含有選自氮原子、氧原子及硫原子，較佳為選自氮原子及氧原子的1~3個雜原子。 R^{10} (或 R^{110})為3~10員雜環烷基、4~10員雜環烷基、5~10員雜環烷基、3~6員雜環烷基、或5~6員雜環烷基時，該基以嗎啉基、高嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯基、氮雜環丁基、四氫吡喃基、及四氫呋喃基為佳，嗎啉基為更佳。這些基可由作為前述雜環烷基之取代基所記載的取代基所取代。

R^{11} (或 R^{111})為3~10員雜環烷基、4~10員雜環烷基、5~10員雜環烷基或5~6員雜環烷基時，該基作為環之構成原子，例如含有選自氮原子及氧原子之1~3個雜原子。

R^{11} (或 R^{111})為 C_{3-6} 環烷基、3~10員雜環烷基、4~10員雜環烷基、5~10員雜環烷基、或5~6員雜環烷基時，

該基以環戊基、嗎啉基、吡咯基、高嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、四氫吡喃基、及四氫呋喃基為佳，以環戊基、嗎啉基、吡咯基為更佳。這些基可由作為前述環烷基或雜環烷基之取代基所記載之取代基所取代。

R^{12} (或 R^{112})為3～10員雜環烷基、4～10員雜環烷基、5～10員雜環烷基、3～6員雜環烷基、或5～6員雜環烷基時，該基作為環之構成原子，例如含有氮原子、氧原子及硫原子，較佳為含有選自氮原子及氧原子之1～3個雜原子。

R^{12} (或 R^{112})為5～10員雜芳基或5～6員雜芳基時，該基作為環之構成原子，例如含有氮原子、氧原子及硫原子，較佳為含有選自氮原子及氧原子之1～3個雜原子，更佳為作為雜原子含有1個氮原子。

R^{12} (或 R^{112})為3～10員雜環烷基、4～10員雜環烷基、5～10員雜環烷基、3～6員雜環烷基、5～6員雜環烷基、5～10員雜芳基、或5～6員雜芳基時，該基以嗎啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環丁基、硫代嗎啉基、氧雜環丁烷基、吡啶基、1,2,4-三唑基為佳，以嗎啉基、四氫呋喃基、吡啶基、1,2,4-三唑基為更佳。這些基可由作為前述雜環烷基、前述雜芳基之取代基所記載之取代基所取代。

R^{13} (或 R^{113})為3～10員雜環烷基、4～10員雜環烷基、5～10員雜環烷基或5～6員雜環烷基時，該基作為環的構

成原子，例如含有氮原子、氧原子及硫原子，較佳為含有選自氮原子及氧原子的1~3個雜原子。

R^{13} (或 R^{113})為4~10員雜環烷基5~10員雜環烷基、或5~6員雜環烷基時該基以嗎啉基、高嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯基、氮雜環丁基、及四氫吡喃基為佳，以嗎啉基為更佳。這些基可由作為前述雜環烷基之取代基所記載之取代基所取代。

R^{10} (或 R^{110})、 R^{11} (或 R^{111})、 R^{12} (或 R^{112})、 R^{13} (或 R^{113})、及 R^{15} (或 R^{115})為可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基、3~10員雜環烷基、3~8員雜環烷基、5~6員雜環烷基、(該雜環烷基為可由作為氧代基、鹵素原子、及 C_{1-4} 烷基(其中 C_{1-4} 烷基可由1個以上羥基所取代)、等前述雜環烷基的取代基所記載之1個以上取代基所取代)、5~10員雜芳基時，該環烷基以環戊基、環己基、環丁基(這些基可由1個以上羥基所取代)為佳，該雜環烷基以四氫呋喃基、吡咯基、嗎啉基、高嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環丁基、四氫吡喃基(這些基可由上述1個以上取代基所取代)為佳，該雜芳基以吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、1,2,4-三唑基為佳。且該環烷基以環戊基(該基可由1個以上羥基所取代)、該雜環烷基以四氫呋喃基、吡咯基、嗎啉基(這些基可由上述1個以上取代基所取代)為佳，該雜芳基以吡啶基為佳。

Ar^1 (或 Ar^{101})為5~10員雜芳基、或5~6員雜芳基時，該基作為環之構成原子，例如含有選自氮原子、氧原子及

硫原子的 1~3 個雜原子。 Ar^1 (或 Ar^{101})可由選自 Rb (或 Rz^1 , 以下相同)、 Rc (或 Rz^2 , 以下相同)及 Rd (或 Rz^3 , 以下相同)之 1~3 的取代基所取代, 即可由 Rb 、 Rc 、或者 Rd 所取代; 可由 Rb 與 Rc 、 Rc 與 Rd 、或者 Rb 與 Rd 所取代; 或可由 Rb 、 Rc 及 Rd 所取代。

Rd (或 Rz^3)為可由 1 個以上 R^{14} (或 R^{114})所取代之 5~10 員雜環烷基時, 該基作為環之構成原子, 例如含有選自氮原子、氧原子及硫原子之 1~3 個雜原子。

Rd (或 Rz^3)為可由 1 個以上 R^{14} (或 R^{114})所取代之 5~10 員雜芳基、或 5~6 員雜芳基時, 該基作為環之構成原子, 例如含有選自氮原子及硫原子的 1~3 個雜原子。

R^{14} (或 R^{114} , 以下相同)為 5~10 員雜環烷基時, 該基作為環之構成原子, 例如含有選自氮原子及氧原子之 1~3 個雜原子。 R^{14} 為 5~10 員雜環烷基時, 該基以 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、及 2-噻-6-氮雜螺[3.3]庚基為佳, 以 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基為特佳。

Re (或 Rx)為可由 1 個以上 Ra (或 Ry)所取代之 C_{6-10} 芳基(例如苯基)、可由 1 個以上 Ra (或 Ry)所取代之 5~10 員雜芳基時, 該基例如由 1~4 個 Ra (或 Ry)所取代, 以由 1~3 個 Ra (或 Ry)所取代為佳。

R^{10} (或 R^{110} , 以下相同)、 R^{11} (或 R^{111} , 以下相同)、 R^{12} (或 R^{112} , 以下相同)、 R^{13} (或 R^{113} , 以下相同)或 R^{15} (或 R^{115} , 以下相同)為可由 1 個以上羥基所取代之 C_{1-6} 烷氧基

時，該基例如由1～5個羥基所取代，以由1～4個羥基所取代者為佳。

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{15} 為可由1個以上氧代基所取代之5～10員雜環烷基時，該基例如由1～3個氧代基所取代，以由1或2個氧代基所取代者為佳。

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{15} 為可由1個以上羥基所取代之 C_{3-6} 環烷基時，該基例如由1～3個羥基所取代，以由1或2個羥基所取代者為佳。

R^b 、 R^c 或 R^d 為可由1個以上 R^{14} 所取代之5～10員雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、或可由1個以上 R^{14} 所取代之5～10員雜芳基時，該基例如由1～4個 R^{14} 所取代，以由1～3個 R^{14} 所取代者為佳。

R^4 為可由1個以上 R^g 所取代之 C_{6-10} 芳基時，該 C_{6-10} 芳基以苯基為佳。

基- $NR^{39}R^{40}$ 中， R^{39} 以氫原子或 C_{1-3} 烷基為佳，甲基為更佳。 R^{40} 以由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基所取代之 C_{1-4} 烷基、基- $CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ 、4～6員雜環烷基、基- $(CH_2)_w-SO_3H$ 、基- $(CH_2)_x1-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ 為佳，以甲氧基乙基、2-甲氧基-1,1-二甲基乙基、2-甲氧基-2,2-二甲基乙基、基- $C_2H_3-(COOH)_2$ 、基- $C_3H_5-(COOH)_2$ 、氧雜環丁烷基、甲基、基- $C_2H_4-SO_3H$ 、及基- $CH(COOH)-CH_2-SO_3H$ 為更佳。作為基- $NR^{39}R^{40}$ 之例子，可舉出 $N-((C_{1-3} \text{ 烷氧基})C_{1-4} \text{ 烷基})-N-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 胺基。其中，「 $[N-((C_{1-3} \text{ 烷氧基})C_{1-4} \text{ 烷基})-N-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 胺基]」如前述

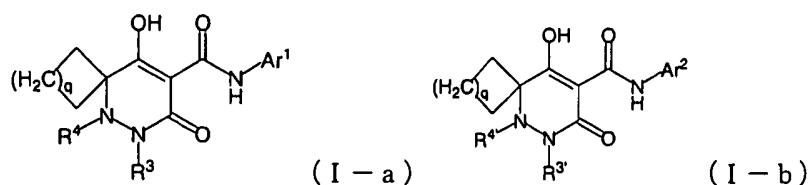
者。作為基 $-NR^{39}R^{40}$ ，以 N -(2-(甲氧基)乙基)- N -(甲基)胺基、 $[N$ -(2-甲氧基-1,1-二甲基乙基)- N -(甲基)胺基]乙氧基、 $[N$ -(2-甲氧基-2,2-二甲基乙基)- N -(甲基)胺基]乙氧基、基 $-NH-CH(COOH)-CH_2(COOH)$ 、基 $-NH-CH(CH_2COOH)-CH_2COOH$ 、 N -氧雜環丁烷基- N -甲基胺基、二甲基胺基、基 $-NH-C_2H_4-SO_3H$ 、及基 $-NH-CH(COOH)-CH_2-SO_3H$ 為佳。

基 $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ 中， $q1$ 以 2 為佳， $q2$ 以 2~5 為佳。 R^{41} 以氫原子或甲基為佳， R^{42} 以由 1~5 個羥基(較佳為 5 個羥基)所取代的 C_{1-6} 烷基(較佳為 n -己基)、或甲氧基乙基為佳。

基 $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ 中， $r1$ 以 2 或 3 為佳， $r2$ 以 1 為佳。 R^{43} 以甲基為佳。 R^{44} 以由 1~5 個羥基(較佳為 5 個羥基)所取代之 C_{1-6} 烷基(較佳為 n -己基)為佳。

對於式(I)之化合物， R^1 及 R^5 為與這些所結合之碳原子一起形成 C_{3-6} 飽和碳環時，式(I)的化合物可由以下式(I-a)或(I-b)所示。

【化9】

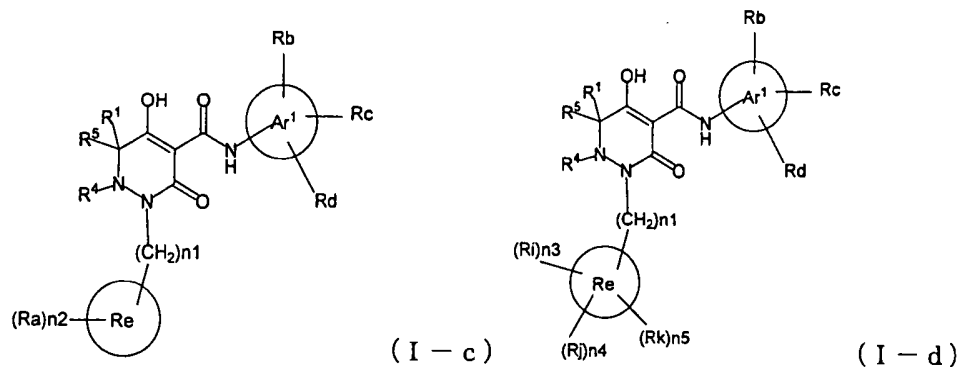


基 $-(CH_2)_q-$ 中， q 為 0 時，該基表示單鍵。

本發明中， R^3 為可由 Re 所取代之 C_{1-4} 烷基時，式(I)的化合物可由以下式(I-c)所示。又，本發明中， R^3 為可由 Re 所取代之 C_{1-4} 烷基， Re 為由 1~3 個 Ra 所取代，1~3 個 Ra 為

選自 R_i 、 R_j 、及 R_k 的 1 個取代基；選自 R_i 及 R_j 、 R_i 及 R_k 、以及 R_j 及 R_k 之組合的 2 個取代基；或 R_i 、 R_j 及 R_k 之 3 個取代基時，式 (I) 的化合物可由以下式 (I-d) 所示。

【化 10】



(式 (I-c) 中， n_1 為選自 1~4 的整數， n_2 為 0 以上的整數， R^1 、 R^4 、 R^5 、 Ar^1 、 Ra 、 Rb 、 Rc 、 Rd 、及 Re 如 (1-1)~(1-48)、(2-1)~(2-25)、(3-1)~(3-12)、(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)、(6-1)~(6-10) 中任一所記載。式 (I-d) 中， n_3 、 n_4 、及 n_5 各獨立為選自 0 或 1 的整數，但 n_3 、 n_4 及 n_5 中至少 1 個為 1， n_1 如先前所敘述， R^1 、 R^4 、 R^5 、 Ar^1 、 Rb 、 Rc 、 Rd 、 Re 、 R_i 、 R_j 及 R_k 如 (1-1)~(1-48)、(2-1)~(2-25)、(3-1)~(3-12)、(4-1)~(4-12)、(5-1)~(5-12)、(6-1)~(6-10) 中任一所記載。)

本發明中， n_2 以選自 1~4 之整數為佳，以選自 1~3 的整數為更佳。

本發明中，作為式 (I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c) 或 (I-d) 所示化合物的鹽，可舉出酸加成鹽或鹼加成鹽。作為酸加成鹽，例如可舉出鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、磷酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽等；甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、及 p-甲苯磺酸鹽等磺酸鹽；及乙酸鹽、檸

檬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、水楊酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、安息香酸鹽、丙二酸鹽、乙醇酸鹽、草酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、己二酸鹽、戊二酸鹽、酮戊二酸鹽、及馬尿酸鹽等羧酸鹽等。作為鹼加成鹽，例如含有鈉鹽、及鉀鹽等鹼金屬鹽；鎂鹽、及鈣鹽等鹼土類金屬鹽；及銨鹽、烷基銨鹽、二烷基銨鹽、三烷基銨鹽、及四烷基銨鹽等銨鹽、賴胺酸鹽、精胺酸鹽、甘胺酸鹽、纈胺酸鹽、蘇胺酸鹽、絲胺酸鹽、脯胺酸鹽及丙胺酸鹽等胺基酸鹽等。這些鹽係由該化合物與可使用於醫藥品的製造之酸或鹼進行接觸而製造。

本發明中之式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物或其鹽可為無水合物，亦可形成水合物等溶劑合物。其中所謂「溶劑合物」表示化合物分子與溶劑分子形成複合體之固體，例如若溶劑為水時稱為水合物。作為水合物以外之溶劑合物，包含含有醇(例如甲醇、乙醇、n-丙醇)、二甲基甲醯胺等固體。

又，式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物及其鹽中，可存在幾個互變異構物，例如可在酮體及烯醇體、亞胺體及烯胺體、以及彼等混合物下存在。互變異構物在溶液中作為互變異構物之混合物形式存在。固體之形態一般為一方的互變異構物為優勢。有時雖記載一方互變異構物，但本發明中包含本發明之化合物所有互變異構物。

本發明中，含有式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-

c)或(I-d)所示化合物的所有立體異構物(例如對映異構物、非對映體(含有順及反式幾何異構物))、前述異構物之消旋體、及其他混合物。例如本發明的化合物可具有1個以上不對稱點，本發明之化合物中，含有如此化合物之外消旋混合物、非對映體混合物、及對映異構物。

式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物以自由體形式獲得時，於可形成該化合物之鹽或彼等水合物或者溶劑合物之狀態下，可依據常法變換。

又，式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物以該化合物之鹽、水合物、或溶劑合物形式獲得時，化合物的自由體可依據常法變換。

構成式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物之元素可為任意同位體，本發明為包含含有同位元素之式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)的化合物。該化合物之同位體為由至少1個原子為原子號碼(陽子數)相同，質量數(陽子與中性子之合計數)為相異的原子所取代者。作為於本發明的醫藥所含之同位體的例子，有氫原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子等，各含有 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等。特別如 ^3H 或 ^{14}C 之發出放射能崩壞的放射性同位體在醫藥品或者化合物之體內組織分布試驗等上為有用。安定同位體不會引起崩壞，存在量幾乎不會改變，因未有放射能，故可安全地使用。本發明的醫藥有效成分之化合物的同位體，藉由將使用於合成

之試藥取代為含有對應之同位體的試藥，可依據常法變換。

又，式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物可以前體藥的形式進行投與，本發明中亦包含式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物之前體藥。其中，所謂本發明之「前體藥」表示，於投與後，生理條件下藉由酵素或非酵素性分解，可變換為式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之化合物或製藥上可被許可之彼等鹽的式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之化合物的衍生物。前體藥為可在對患者投與時顯示惰性，但在活體內可變換為具有活性之式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)的化合物而存在者。

例如，前體藥在特定pH時、或者藉由酵素作用可轉化為所望藥物形態。典型前體藥為在活體內生成游離酸之化合物，其為具有水解性酯基之化合物。如此水解性酯基並未限定於此等，例如有式-COOR_x所示基，R_x為選自C₁₋₄烷基、C₂₋₇烷酯基氧基甲基、1-(C₄₋₉烷酯基氧基)乙基、1-甲基-1-(C₅₋₁₀烷酯基氧基)-乙基、(C₃₋₆烷氧基)羰氧基甲基、1-[(C₄₋₇烷氧基)羰氧基]乙基、1-甲基-1-[(C₅₋₈烷氧基)羰氧基]乙基、N-[(C₃₋₉烷氧基)羰基]胺基甲基、1-(N-[(C₄₋₁₀烷氧基)羰基]胺基)乙基、3-酞基、4-丁烯內酯、γ-丁內酯-4-基、[N,N-二(C₁₋₂烷基)胺基]C₂₋₃烷基(例如N,N-二甲基胺基乙基)、(胺基甲酯基)C₁₋₂烷基、[N,N-二(C₁₋₂烷基)胺基甲酯基]C₁₋₂烷基、(哌啶基)C₂₋₃烷基、(吡咯烷基)C₂₋₃烷

基、或(嗎啉代) C_{2-3} 烷基。

本發明之醫藥

本發明的另一面為提供含有式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物、其鹽或彼等溶劑合物之醫藥及醫藥組成物。

本發明的醫藥含有活性成分之式(I)、(II)、(III)、(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)所示化合物以外，亦含有藥學上可被許可之載體。本說明書中，所謂「藥學上可被許可之載體」之用語表示一種以上之適合性固體或液體的賦形稀釋劑或膠囊化材料，適合對哺乳類進行投與者。本說明書中所謂「藥學上可被許可」之用語表示由有效性、安全性等觀點來看可作為醫藥使用者。藥學上可被許可之載體由安全性之觀點來看，可適合對處置對象之動物，較佳為哺乳類進行投與，使用具有充分高純度者。

作為使用作為藥學上可被許可之載體的材料之例子，可舉出乳糖、葡萄糖、蔗糖等糖類；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉類；纖維素及羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素等衍生物；黃蓍膠粉末；麥芽；明膠；滑石；硬酯酸或硬酯酸鎂等固形潤滑劑；硫酸鈣；花生油、綿實油、芝麻油、橄欖油、玉米油、可可油等植物油；丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇等多價醇；褐藻酸；如TWEEN之乳化劑；如卵磷脂之濕潤劑；著色劑；香料；錠劑化劑(tableting agent)；安定化劑；抗氧化劑；

防腐劑；無熱原水；等張鹽水溶液；及磷酸緩衝液等。

將本發明的化合物作為 NaPi-IIb 阻礙劑、或高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、或慢性腎功能衰竭之預防劑。治療劑使用時，該投與方法可舉出經口性、直腸性、非經口性(靜脈內性、肌肉內性、皮下性)、槽內性、陰道性、腹腔內性、膀胱內性、或局部性(點滴、散劑、軟膏、凝膠或乳霜)投與及吸入(口腔內或鼻噴霧)等。作為該投與形態，例如可舉出錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、丸劑、水性及非水性之經口用溶液及懸濁液、及各投與量分為小部份填充於適當容器中作為非經口用溶液。又，投與形態可適應包含如皮下移植的經調節之釋出處方物之種種投與方法者。

上述製劑可使用賦形劑、滑澤劑(塗敷劑)、結合劑、崩壞劑、安定劑、矯味矯臭劑、稀釋劑等添加劑以周知方法製造。

例如，作為賦形劑可舉出澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉等澱粉、乳糖、結晶纖維素、磷酸氫鈣等。

作為塗敷劑，例如可舉出乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、蟲膠、滑石、巴西棕櫚蠟、石蠟等。

作為結合劑，例如可舉出聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇及與前述賦形劑同樣之化合物。

作為崩壞劑，例如可舉出與前述賦形劑同樣之化合物及如交聯羧甲基纖維素鈉、羧基甲基澱粉鈉、交聯聚乙烯

基吡咯烷酮之經化學修飾的澱粉・纖維素類。

作為安定劑，例如可舉出如甲基對羥基苯甲酸酯、丙基對羥基苯甲酸酯之對氧安息香酸酯類；如氯丁醇、苯甲基醇、苯基乙醇之醇類；如氯化苯甲烴銨；酚、甲酚之酚類；硫柳汞；脫氫乙酸；及山梨酸。

作為矯味矯臭劑，例如可舉出一般使用的甜味料、酸味料、香料等。

又，作為使用於製造液劑之溶劑，可使用乙醇、酚、氯甲酚、純化水、蒸餾水等。

作為界面活性劑或乳化劑，例如可舉出硬酯酸聚氧基40、聚桂醇等。

將本發明的化合物作為NaPi-IIb阻礙劑、PiT-1阻礙劑、PiT-2阻礙劑、或者高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、或慢性腎功能衰竭之預防劑及/或治療劑使用時，本發明的醫藥之使用量可依據症狀、年齡、體重、相對的健康狀態、其他投藥之存在、投與方法等而不同。例如對於患者(溫血動物，特別為人類)，一般有效量為，作為有效成分(式(I)所示本發明的化合物)，經口劑時，每日每體重1kg以較佳為1～20mg，更佳為每體重1kg為1～10mg，每日使用量對於普通體重之成人患者而言，較佳為60～1200mg之範圍。

以下表示本發明之化合物的一般製造方法及實施例。

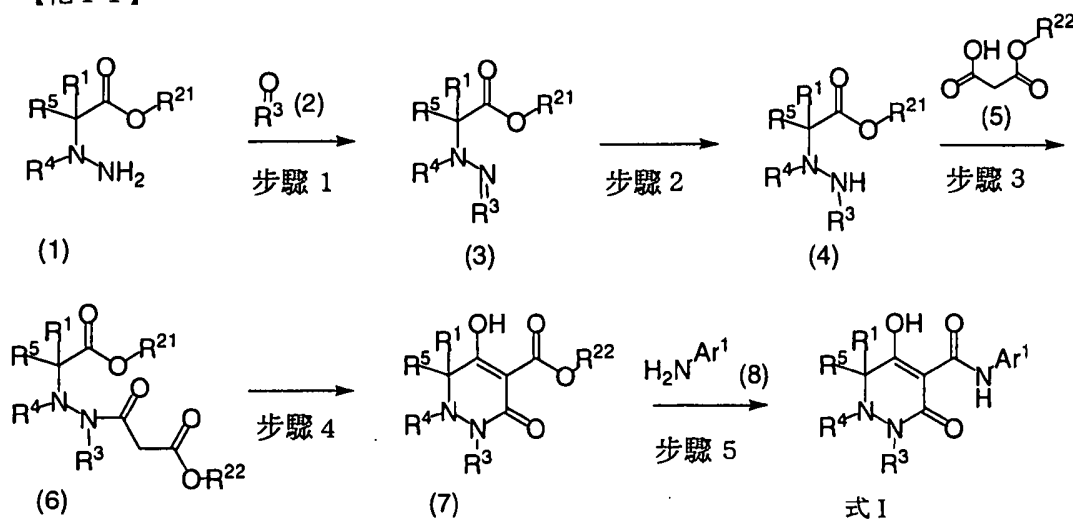
一般的合成法

本發明的化合物可藉由種種方法進行合成，將該一部份以以下流程做說明。流程僅為例示，本發明並未限定於該明示之化學反應及條件。以下流程中，欲解釋清楚除去一部分的取代基，但並不表示僅限定於該流程所揭示的範圍。本發明之代表性化合物，可使用適當中間體、公知化合物、及試藥進行合成。對於下述一般合成法中之式， R^1 、 R^2 等所示可變基及n等所示變數，與本說明書所定義之一般式所示化合物中之 R^1 、 R^2 等所示可變基及n等所是變數為相同意義。

本發明的化合物可藉由以下所是製造法而合成。

流程1(方法A)

【化11】



(式中， R^{21} 表示 C_{1-3} 烷基， R^{22} 表示 C_{1-5} 烷基， $R^3=O(2)$ 表示以 R^3 所是烷基的連結位置之碳原子變換為羰基而形成之醛或酮)

步驟1為，甲醇或二氯甲烷等在適當溶劑中藉由將式(1)的化合物與醛或酮(2)進行反應而可合成。在反應溫度

例如為 0°C ~ 室溫下進行，反應時間例如為 0.5 小時至 24 小時。所得之脙衍生物 (3) 可藉由一般技術分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

對於流程 1 所是聯胺 (1) 的合成法，有多數的可適應之方法已被報告 (本反應可參考例如 *Synthetic communications*, 40, 654-660 ; 2010、*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 24(3), 725-731 ; 1987, *Synthesis*, (6), 423-424 ; 1979 進行)。

步驟 2 為將脙 (3) 在甲醇或乙酸等適當溶劑中，在氰基氫化硼鈉或硼烷吡啶等還原劑存在下，進行還原，得到聯胺 (4) 之方法。在反應溫度例如為 0°C ~ 50°C 下進行，反應時間，例如為 0.5 小時 ~ 60 小時。所得之聯胺 (4) 可藉由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

步驟 3 為在聯胺 (4) 在二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、四氫呋喃或乙酸乙酯等適當的溶劑中，藉由 N,N'-二環己基碳二亞胺 (DCC)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啶鎘氯化物 n-水合物 (DMT-MM)、O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽 (HATU)、溴-參-吡咯烷基-鎘六氟磷酸鹽 (PyBrop) 或 1-丙烷膦酸環狀無水物 (T3P) 等縮合劑，與半酯 (5) 進行反應之方法。在反應溫度例如 0°C ~ 50°C 下進行，反應時間例如為 0.5 小時 ~ 24 小時。所得之酯體 (6) 可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行

純化。

流程1所是半酯(5)可由米氏酸與醇進行合成(本反應例如可參考 *Organic Letters*, 7(3), 463-465; 2005進行)。

步驟4為將酯體(6)在甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、二乙基醚或四氫呋喃等適當的溶劑中，藉由碳酸鉀、碳酸銨、鈉甲氧化物或氫化鈉等鹼進行環化之方法。在反應溫度例如0℃～110℃下進行，反應時間例如為0.5小時～24小時。所得之環化體(7)可藉由一般技術進行分離，若必要，可藉由結晶化或層析法進行純化。

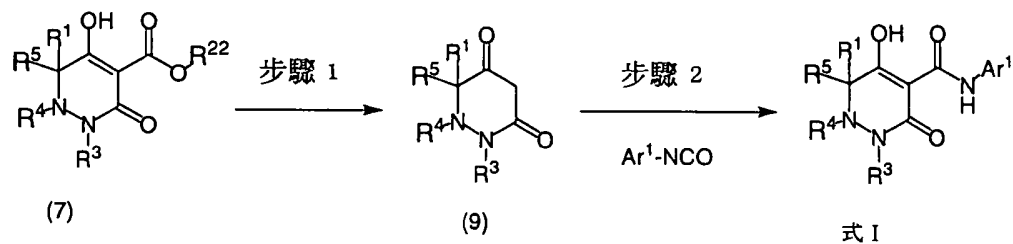
步驟5為將環化體(7)在苯、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或二甲基亞砷等適當的溶劑中，反應各種胺(8)之方法。在反應溫度例如50℃～120℃下進行，反應時間例如為0.5小時～5小時。所得之醯胺體(式I)可藉由一般技術進行分離，若必要，可藉由結晶化或層析法進行純化。

作為R²¹以甲基為佳，作為R²²以甲基或i-丁基為佳。

式I之化合物可藉由如流程2(方法B)的酮體(9)與異氰酸酯之反應進行合成。

流程2(方法B)

【化 1 2】



(式中，R²²如流程1所述者。)

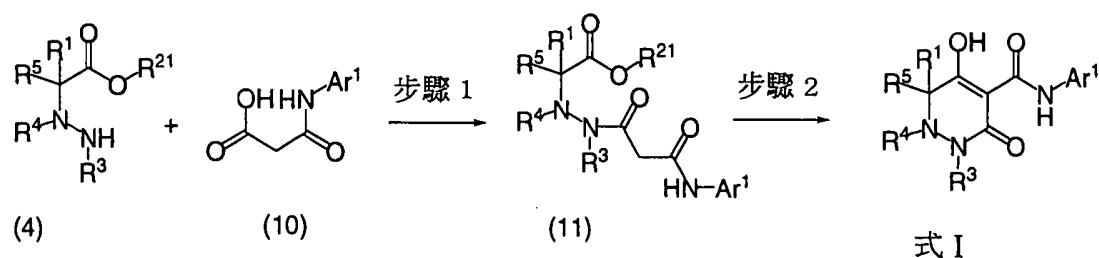
步驟1中之生成物酮體(9)為可將酯體(7)進行脫碳酸後合成(本反應例如可參考Synthesis, (15), 2487-2491; 2009進行)。

步驟2為將酮體(9)在氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銨等鹼存在下，在N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃等適當的溶劑中，使異氰酸酯進行反應之方法。在反應溫度例如0℃～50℃下進行，反應時間例如為0.5小時～5小時。所得之醯胺體(式I)可藉由一般技術進行分離，若必要，可藉由結晶化或層析法進行純化。

式I之化合物可藉由如流程3(方法C)之醯胺體的環化而合成。

流程3(方法C)

【化 1 3】



(式中，R²¹如流程1中所述者。)

步驟1為將聯胺(4)在二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、四氫呋喃或乙酸乙酯等適當的溶劑中，在N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎘氯化物·n-水合物(DMT-MM)、O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)、溴-參-吡咯烷基-鎘六氟磷酸鹽(PyBrop)或1-丙烷膦酸環狀無水物(T3P)等縮合劑存在下，使半醯胺(10)進行反應之方法。在反應溫度例如0℃～50℃下進行，反應時間例如為0.5小時～24小時。所得之醯胺體(11)可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

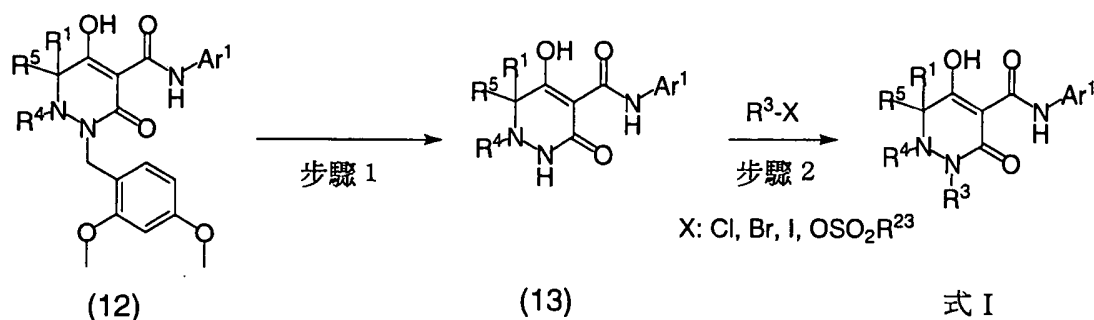
流程3所示半醯胺(10)，可由米氏酸與胺進行合成(本反應例如可參考Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(13), 3632-3636; 2009等進行)。

步驟2為在醯胺體(11)溶解於甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或四氫呋喃等適當的溶劑中，藉由鈉甲氧化物、碳酸鉀、碳酸銨或氫化鈉等鹼進行環化之方法。在反應溫度例如0℃～110℃下進行，反應時間例如為0.5小時～24小時。所得之式I藉由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

式I之化合物亦可藉由如流程4(方法D)之烷基化合成。

流程4(方法D)

【化 1 4】



步驟 1 中，3 種方法例如以下所示。

方法 1 為在氫環境下，將化合物 (12) 使用鈀 (0) 碳或氫氧化鈀 (II) 碳等鈀觸媒或氧化鈀 (PtO₂) 等鈀觸媒，在甲醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺等適當的溶劑中，進行脫苯甲基化之方法。在反應溫度例如室溫～溶劑的沸點下進行，反應時間例如為 1 小時～24 小時。

方法 2 為在 2,3-二氯-5,6-二氰基-p-苯醌或六硝酸酯銻 (IV) 酸銨等酸化劑存在下，於二氯甲烷或乙腈等適當的溶劑中進行反應之方法。在反應溫度例如室溫～溶劑的沸點下進行，反應時間例如為 1 小時～60 小時。

方法 3 為在三氟乙酸或三氟甲烷磺酸等有機酸存在下，於二氯甲烷或甲醇等適當的溶劑中進行反應之方法。在反應溫度例如 0℃～溶劑之沸點下進行，反應時間例如為 0.5 小時～5 小時。所得之 NH 體 (13) 可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

步驟 2 為將 NH 體 (13) 在氫化鈉、鉀-t-丁氧化物或鉀戊氧化物等適當鹼存在下，於 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二甲基亞砷等適當的溶劑中，與鹵素化烷基、烷基磺酸酯等烷基化劑進行反應之方法。在反

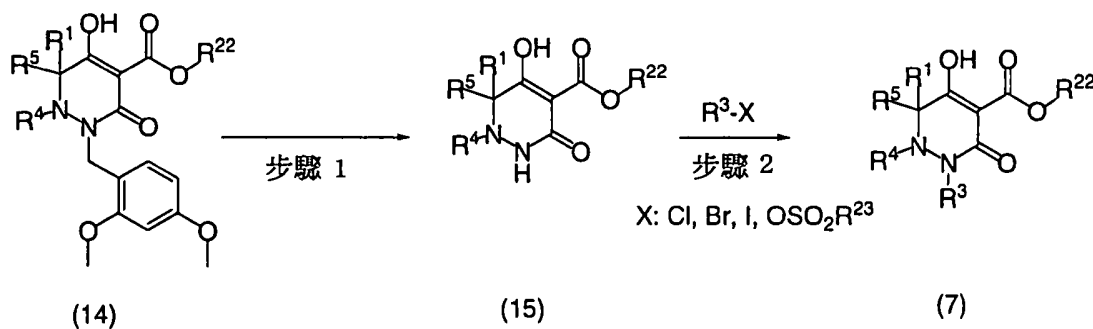
應溫度例如 0°C ~ 溶劑之沸點下進行，反應時間例如為 0.5 小時至 24 小時。所得之式 I 可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

對於流程中所是 $-\text{OSO}_2\text{R}^{23}$ ， R^{23} 為可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C_{1-5} 烷基、或芳基，該芳基為可由 1 個以上鹵素原子或烷基所取代者。作為 R^{23} 的具體例，可舉出甲基、三氟甲基、苯基、4-甲基苯基等。

式 I 之化合物可同樣地藉由如流程 5(方法 E) 之烷基化進行合成。

流程 5(方法 E)

【化 15】



(式中， R^{22} 如流程 1 中所述者。)

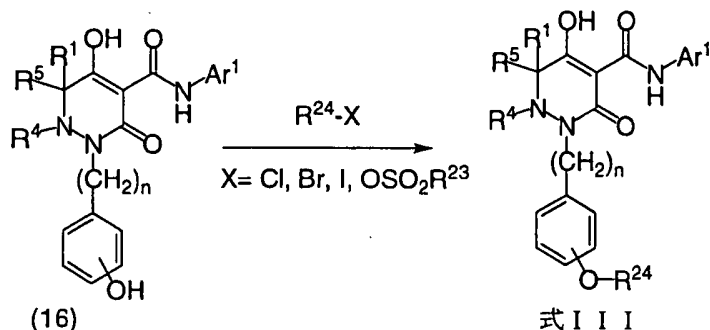
流程 5(方法 E) 步驟 1 的反應可藉由與流程 4(方法 D) 之步驟 1 的同樣方法進行。

流程 5(方法 E) 步驟 2 的反應可藉由與流程 4(方法 D) 之步驟 2 的同樣方法進行。自所得之酯體 (7) 可藉由與流程 1 之步驟 5 的同樣方法得到式 I 之化合物。

側鏈導入法

流程 6(方法 F)

【化 1 6】

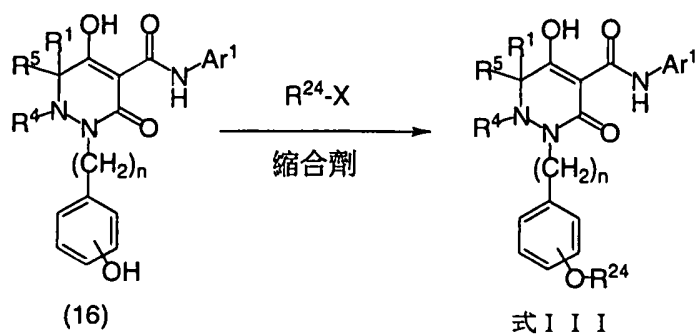


(式中， n 為選自 1~10 之整數， R^{24} 為可由 1 個以上 R^{12} 所取代之 C_{1-8} 烷氧基。)

流程 6(方法 F)為將酚衍生物(16)在氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銨、鉀-*t*-丁氧化物或鉀戊氧化物等適當鹼存在下，於四氫呋喃、乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-乙醯胺、二甲基亞砷或丙酮等適當的溶劑中，與鹵素化烷基、烷基磺酸酯等烷基化劑進行反應之方法。在反應溫度例如 0°C ~ 溶劑之沸點下進行，反應時間例如為 0.5 小時至 12 小時。所得之式 III 所是化合物可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。流程 6 所得之化合物視必要可進行各種保護基之脫保護反應等後合成衍生物。

流程 7(方法 G)

【化 1 7】

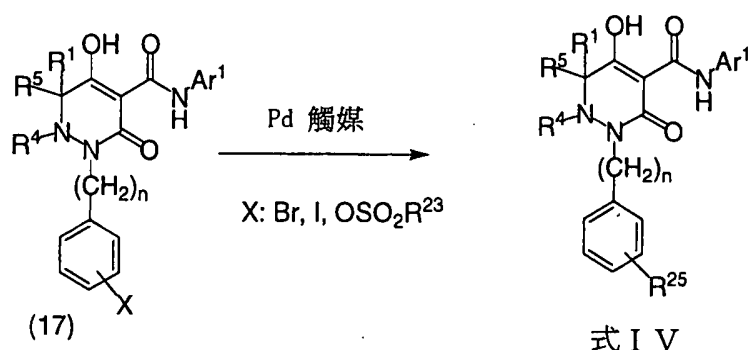


(式中， n 及 R^{24} 如流程6所述者。)

流程7(方法G)為將酚衍生物(16)在二乙基偶氮二羧酸酯(DEAD)，二異丙基偶氮二羧酸酯(DIAD)、N,N,N',N'-四異丙基偶氮二羧醯胺(TIPA)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(TMAD)等適當光延試藥與三苯基膦或三丁基膦等適當三價有機磷試藥共存下，於二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈、甲苯或苯等適當的溶劑中，與種種醇進行反應之方法。在反應溫度例如 0°C ～溶劑之沸點下進行，反應時間例如為0.5小時至24小時。所得之式III所示化合物可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。流程7所得之化合物視必要可進行各種保護基之脫保護反應等而合成衍生物。

流程8(方法H)

【化18】



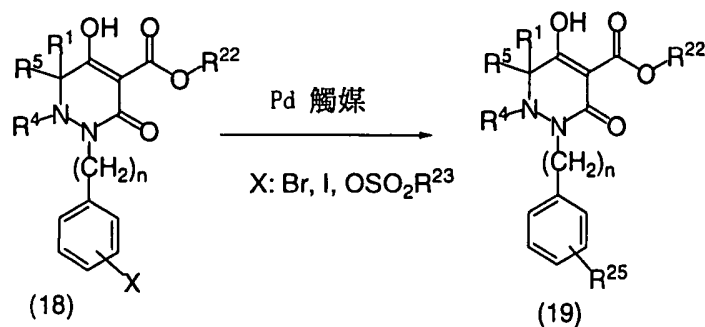
(式中， n 為選自1~10之整數， R^{25} 為 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基、可由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基、可由1個以上 R^{11} 所取代之 C_{2-10} 炔基、可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫。)

流程8(方法H)為將溴或碘苯衍生物(17)在肆三苯基膦鈀(0) ($Pd(Ph_3P)_4$)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ($Pd_2(dba)_3$)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯體 ($PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$)、乙酸鈀(II) ($Pd(OAc)_2$)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II) ($PdCl_2(Ph_3P)_2$)等鈀觸媒中，視必要加入三苯基膦(Ph_3P)、三-*t*-丁基膦(tBu_3P)或三-*o*-甲苯膦($(o-tol)_3P$)等膦配位體、碘化銅(I)等銅觸媒及碳酸鈉、三乙基胺、碳酸鉀等適當鹼，導入二氯甲烷、四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、甲苯、苯、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、乙醇或乙腈等適當的溶劑中、硫、烷烴、炔烴、或烷氧基羰基之反應。 R^{25} 為 $(C_{1-4}$ 烷氧基)羰基時，作為反應試藥，例如可使用一氧化碳與 C_{1-4} 醇等。 R^{25} 為由1個以上 R^{10} 所取代之 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 炔基時，作為反應試藥，例如可使用乙炔、或 $(C_{1-8}$ 烷基)- $C \equiv CH$ 等。 R^{25} 為可由1個以上 R^{13} 所取代之 C_{1-4} 烷基硫

時，作為反應試藥，例如可使用C₁₋₄烷基硫醇等。在反應溫度例如0℃～溶劑之沸點下進行，反應時間例如為0.5小時至60小時。所得之式IV所示化合物可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。流程8所得之化合物視必要可進行雙鍵及參鍵之氫化反應、硫原子之氧化反應或烷基化、各種保護基之脫保護反應等而合成衍生物。

流程9(方法I)

【化19】

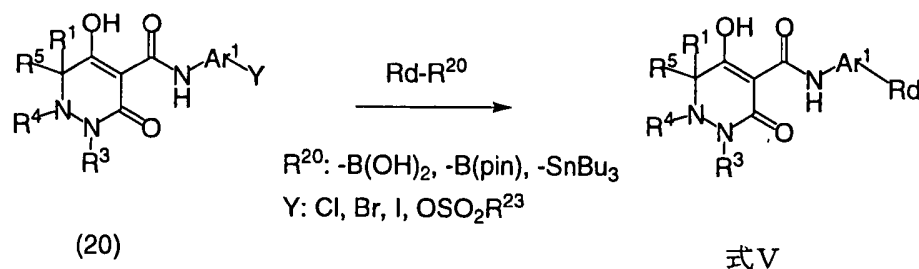


(式中，R²²、R²³及R²⁵如流程1及流程8所述。)

流程9(方法I)之反應為，將化合物(18)作為起始原料，可藉由與流程8之同樣方法進行。自所得之酯體(19)可藉由與流程1之步驟5的同樣方法得到式IV之化合物。

流程10(方法J)

【化20】



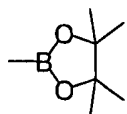
(式中， Ar^1 為 C_{6-10} 芳基、或5~10員雜芳基；

該基為可由Rb及/或Rc所取代；

Rd為選自可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜環烷基、可由1個以上 R^{14} 所取代之 C_{6-10} 芳基、及可由1個以上 R^{14} 所取代之5~10員雜芳基。)

作為上述式中之-B(pin)，可舉出以下結構；

【化21】

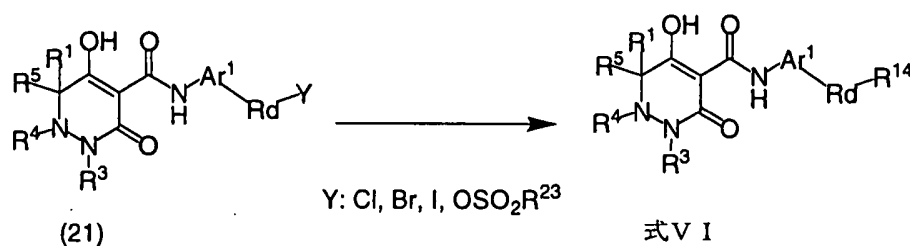


流程10(方法J)為，氮環境下將芳基鹵化物衍生物(20)在肆三苯基膦鈀(0) ($Pd(Ph_3P)_4$)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ($Pd_2(dba)_3$)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯體 ($PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$)、乙酸鈀(II) ($Pd(OAc)_2$)等鈀觸媒中，視必要加入三苯基膦(Ph_3P)、三-t-丁基膦(tBu_3P)或三-o-甲苯膦($(o-tol)_3P$)等膦配位體及碳酸鈉、三乙基胺、碳酸鉀等適當鹼，於四氫呋喃、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,2-二甲氧基乙烷(DME)或1,4-二噁烷等適當溶劑中，與芳基硼酸、雜芳基硼酸、雜環烷基硼酸、芳基硼酸酯、雜芳基硼酸酯、雜環烷基硼酸酯、芳基三烷基錫、雜芳基三烷基

錫、雜環烷基三烷基錫等進行反應而導入芳基之方法。在反應溫度例如室溫～溶劑的沸點下進行，反應時間為例如0.5小時至12小時。所得之雙芳基體(式V)可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

流程 11(方法 K)

【化 2 2】



(式中，R²³如已定義者；

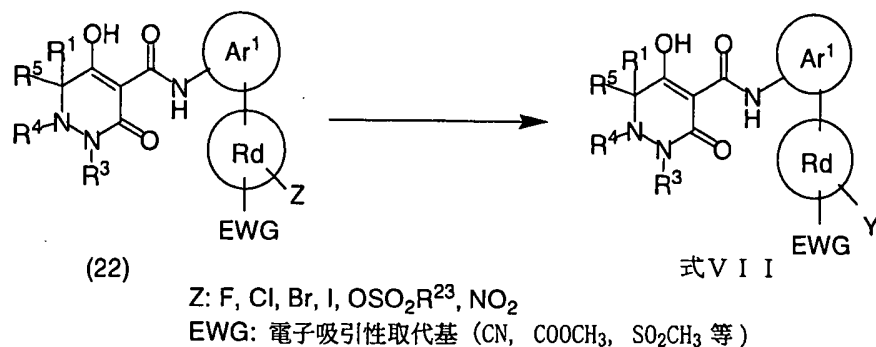
Ar¹及Rd如流程10所述者；

R¹⁴為選自氰基、可由1個以上鹵素原子所取代之C₁₋₄烷氧基、-NR²⁷R²⁸(R²⁷及R²⁸各獨立為選自可由(C₁₋₃烷氧基)羰基所取代之C₁₋₄烷基)。

流程 11(方法 K)為將雜芳基鹵化物或磺酸雜芳基酯(21)，視必要於氫化鈉、鈉烷氧化物、碳酸鉀、碳酸鈉、三乙基胺、二異丙基乙基胺、二氧雜聯環十一碳烯(DBU)等鹼存在下，在N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二甲基亞砷等適當溶劑中，與胺、腓或醇等求核劑進行反應之方法。在反應溫度例如室溫～溶劑的沸點下進行，反應時間例如為0.5小時至24小時。所得之雙芳基體(式VI)可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

流程 12(方法 L)

【化 2 3】



(式中，R²³如流程 11 所述者；

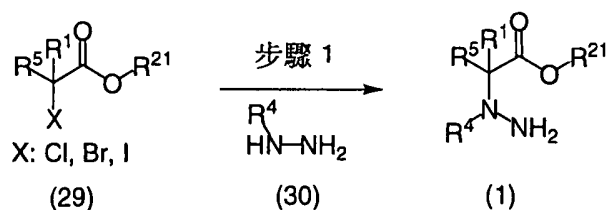
Rd 為 5～10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5～10 員雜芳基；

Y 為選自氰基、可由 1 個以上鹵素原子所取代之 C₁₋₄ 烷氧基、-NR²⁷R²⁸ (R²⁷ 及 R²⁸ 各獨立為可由 (C₁₋₄ 烷氧基) 羰基所取代之 C₁₋₄ 烷基)。

流程 12(方法 L) 為將具有電子求引性取代基 (EWG) 之雜芳基鹵化物、磺酸雜芳基酯或硝基雜芳基 (22)，視必要在氫化鈉、鈉烷氧化物、碳酸鉀、碳酸鈉、三乙基胺、二異丙基乙基胺、二氧雜聯環十一碳烯 (DBU) 等鹼存在下、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二甲基亞砷或醇系等適當的溶劑中，使胺、腓或醇等求核劑進行反應之方法。在反應溫度例如室溫～溶劑的沸點下進行，反應時間例如為 0.5 小時至 24 小時。所得之雙芳基體 (式 VII) 可由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

原料合成

【化 2 5】

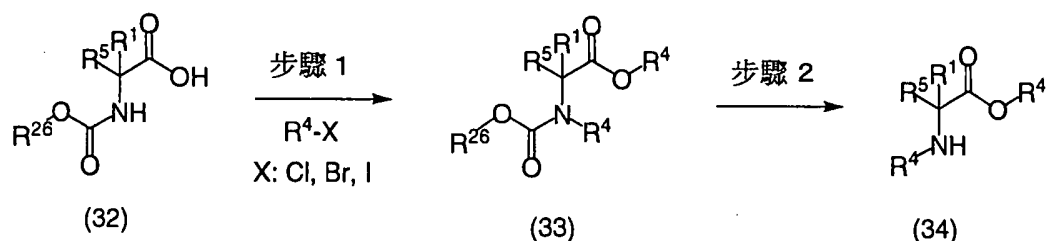


(式中， R^1 、 R^4 、 R^5 及 R^{21} 如先前所敘述。)

流程 14(方法 N)為使用於流程 1 之步驟的反應之聯胺的合成方法。化合物 (1) 可參考 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13(2003) 2413-2418 等進行合成。

流程 15(方法 O)

【化 2 6】



(式中， R^{26} 為苯甲基、甲基、t-丁基， R^1 、 R^4 、及 R^5 如先前所敘述。)

流程 15 為使用於流程 1 之步驟 1 反應的聯胺 (1) 合成時的胺 (34) 之合成方法。

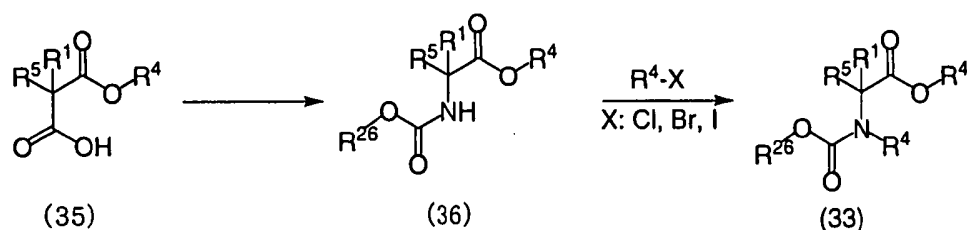
步驟 1 為將胺基酸胺基甲酸酯保護體在 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二甲基亞砜等適當的溶劑中，於鹵素化烷基存在下，使用氫化鈉、碳酸鉀或碳酸銨等適當鹼試藥或氧化銀(I)等銀鹽的 N-烷基化方法。在反應溫度例如為 $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 下進行，反應時間例如為 0.5 小時 $\sim$ 5 小時。所得之 N-烷基體 (33) 可藉由一般技術進行

分離，視必要可藉由結晶化或層析法進行純化。

步驟2為將胺基甲酸酯(33)，例如在鹽酸、三氟乙酸等酸或鈀等觸媒存在下，接觸氫還原後進行脫保護之方法。在反應溫度例如0℃～50℃下進行，反應時間例如為0.5小時至24小時。反應溶劑僅為酸條件下即可，例如使用二氯甲烷或乙腈等適當溶劑，僅為接觸氫還原即可，例如使用乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷或甲醇等溶劑。所得之N-烷基體(34)可藉由一般技術進行分離，若必要可藉由結晶化或層析法進行純化。自胺(34)之流程1所示聯胺(1)的合成，例如可參考Synthetic communications, 40, 654-660；2010、Journal of Heterocyclic Chemistry, 24(3), 725-731；1987, Synthesis, (6), 423-424；1979進行。

流程16(方法P)

【化27】



(式中， R^1 、 R^4 、 R^5 及 R^{26} 如先前所敘述。)

流程16為合成使用於流程15的步驟1之反應的化合物(33)時的胺基酸胺基甲酸酯保護體(36)之合成方法。化合物36對於羧酸(35)可使用Curtius轉位而合成(本反應，例如可參考J. Org. Chem., 1994, 59(26), 8215-8219等進行合

成)。化合物 33 可藉由與流程 15 之步驟 1 同樣方法進行合成。

以下將本發明藉由使用參考例及實施例做詳細說明，但本發明並未限定於此等實施例。

【實施方式】

實施例

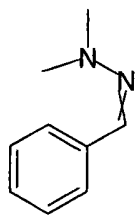
將本發明的內容藉由以下實施例及參考例做進一步說明，但本發明並未限定於此內容。所有的起始物質及試藥由產商得到，或者使用公知方法合成。化合物在 HPLC 純化時使用 Auto Purification HPLC/MS System (Waters 製) 進行。¹H-NMR、¹³C-NMR 光譜作為內部標準物質使用 Me₄Si，使用 Agilent400-MR(安捷倫科技公司製)或 AVANCE3 Cryo-TCI (Bruker 製) 進行測定(s=單峰、brs=寬單峰、d=雙峰、t=三峰、q=四峰、dd=雙雙峰、ddd=雙雙雙峰、dt=雙三峰、td=三雙峰、m=多重峰)。質量分析使用質量分析裝置、SQD (Waters 製)、2020 (Shimadzu 製)、2010EV (Shimadzu 製) 進行測定。LCMS 藉由以下裝置及分析條件進行保持時間之測定與質量分析。

[表 1]

L CMS 分析 條件號碼	裝置	管柱	移動相及梯度
SMD-TFA05	nexera/2020	Kinetex 2.1mm I.D. x 50mm	0.05%TFA/0.05%TFA MeCN =95/5 → 0/100(1.5min) → 0/100(0.5min), 1mL/min
SMD-TFA50	nexera/2020	Kinetex 2.1mm I.D. x 50mm	0.05%TFA/0.05%TFA MeCN =50/50 → 0/100(1min) → 0/100(1min), 1mL/min
SMD-FA05	nexera/2020	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	H ₂ O(0.1%FA)/MeCN(0.1%FA) 95/5 → 0/100(1.5min) → 100(0.6min), 1mL/min
SQD-AA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	10mM AcONH ₄ /MeOH =95/5 → 0/100(1min) → 100(0.4min), 1mL/min
SQD-AA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	10mM AcONH ₄ /MeOH =50/50 → 0/100(0.7min) → 100(0.7min), 1mL/min
SQD-FA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	H ₂ O(0.1%FA)/MeCN(0.1%FA) =95/5 → 0/100(1min) → 100(0.4min), 1mL/min
SQD-FA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	H ₂ O(0.1%FA)/MeCN(0.1%FA) =50/50 → 0/100(0.7min) → 100(0.7min), 1mL/min
SMD-AA05	nexera/2020	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	10mM AcONH ₄ /MeOH =95/5 → 0/100(1.5min) → 100(0.7min), 1mL/min
QC-SMD-TFA05	nexera/2020	Acquity 2.1mm I.D. x 50mm,	0.05%TFA/0.05%TFA MeCN =95/5 → 0/100(1.5min) → 0/100(0.5min), 1mL/min
Ph-SMD-TFA05	UPLC-MS 2010EV	shim-pack XR-ODS 3.0mm I.D. x 50mm	0.05%TFA/0.05%TFA MeCN =95/5 → 0/100(2min) → 0/100(1.1min), 1mL/min
ZQ-01	2525BGM/2996PDA/ZQ2000	Chromolith Flash RP-18e 4.6mm I.D. x 25mm	10mM AcONH ₄ /MeOH =95/5 → 0/100(3min) → 100(2min), 2mL/min
SQD-TFA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I.D. x 50mm	H ₂ O(0.1%TFA)/MeCN(0.1%TFA) =95/5 → 0/100(1min) → 100(0.4min), 1mL/min

且脲結構式中之 C=N 鍵如下式；

【化 2 8】



對於如上述所示化合物，未確認為順式體、反式體、或彼等混合物下使用於以下反應。

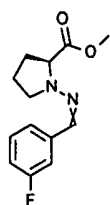
<實施例 1>

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-4a,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 醯胺

第一步驟

(S)-1-[(3-氟-苯亞甲基)-胺基]-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯

【化 2 9】



將L-脯胺酸 甲基酯鹽酸鹽(5.00g, 30.2 mmol)懸浮於二氯甲烷(60.4mL)，加入p-甲苯磺酸·一水合物(6.03g, 31.7 mmol)，氮環境下，在室溫下進行10分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，加入甲苯使其共沸後，懸浮於二氯甲烷(60.4mL)，加入亞硝酸鈉(2.19g, 31.7 mmol)，氮環境下，在室溫下進行2小時攪拌。過濾反應混合物後，使其減壓濃縮，得到(S)-1-亞硝基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之

粗生成物。將所得之粗生成物溶解於乙酸(30.2mL)與水(30.2mL)，在0℃加入鋅(19.7g，302 mmol)，氮環境下，在室溫下進行1小時攪拌。於反應混合物中0℃下加入碳酸氫鈉後，加入甲醇(60.4mL)與3-氟-苯甲醛(3.20mL、30.2 mmol)，氮環境下，在室溫下進行2小時攪拌。過濾反應混合物後，使其減壓濃縮，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(5.68g，75%)。

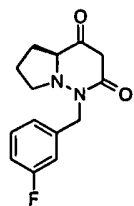
LCMS；m/z 251[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.97分鐘(分析條件SQD-AA05)。

第二步驟

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4a,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮

【化30】



將(S)-1-[(3-氟-苯亞甲基)-胺基]-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(5.68g，22.7 mmol)溶解於乙酸(22.7mL)與甲醇(22.7mL)，加入氰基氫化硼鈉(5.70g，90.8 mmol)，氮環境下，在室溫進行14小時攪拌。於反應混合物加入飽和碳酸氫鈉水，經減壓濃縮後以乙酸乙酯進行萃取。將有機層

以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後得到(S)-1-(3-氟-苯甲基胺基)-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物。將所得之粗生成物溶解於四氫呋喃(22.7mL)，將磷酸三鉀(9.64g, 45.4 mmol)與氯羰基-乙酸 甲基酯(2.67mL, 45.4 mmol)在0℃加入，氮環境下，在室溫進行3小時攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水與飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後得到(S)-1-[(3-氟-苯甲基)-(2-甲氧基羰基-乙醯基)-胺基]-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物。將所得之粗生成物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(22.7mL)，加入碳酸銨(22.2g, 68.1 mmol)，在氮環境下在80℃進行9小時攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水與飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後得到(S)-1-(3-氟-苯甲基)-4-羥基-2-氧代基-1,2,4a,5,6,7-六氫-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 甲基酯之粗生成物。將所得之粗生成物溶解於乙腈(227mL)，加入水(0.41mL, 22.7 mmol)，在氮環境下進行2小時加熱迴流。將反應混合物經減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(4.01g, 67%)。

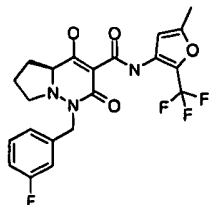
LCMS; m/z 263[M+H]⁺

HPLC保持時間; 0.81分鐘(分析條件SQD-AA05)。

第三步驟

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-4a,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化31】



將(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4a,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮(1.50g, 5.72 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4.00mL)，加入3-異氰酸酯-5-甲基-2-三氟甲基-呋喃(1.20g, 6.29 mmol)與氫化鈉(50%重量，礦物油分散，0.33g, 6.86 mmol)，氮環境下，在室溫進行90分鐘攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水與飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(1.62g, 63%)。

LCMS；m/z 454[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.10分鐘(分析條件SQD-AA05)。

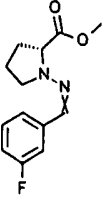
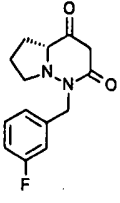
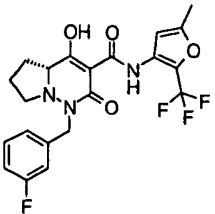
<實施例2>

(4aR)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-4a,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

與實施例1之第一步驟～第三步驟同樣地，由D-脯胺

酸 甲基酯鹽酸鹽與3-氟-苯甲醛合成下表之化合物。

[表 2]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-吡咯 烷-2-羧酸 甲基 酯	SQD-AA05	0.97	251
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4a,5,6,7- 四氫吡咯並[1,2-b] 嚕嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	0.81	263
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4-羥基- N-[5-甲基-2-(三氟 甲基)呋喃-3-基]-2- 氧代基-4a,5,6,7-四 氫吡咯並[1,2-b]嚕 嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.10	454

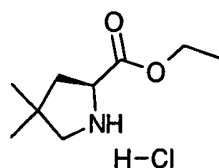
<實施例 3>

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-6,6-二甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,7-二氫-4aH-吡咯並[1,2-b]嚕嗪-3-羧醯胺

第一步驟

(S)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯鹽酸鹽

【化 3 2】

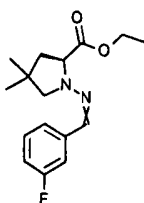
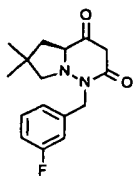
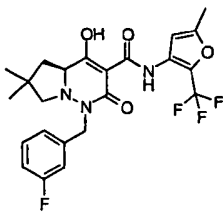


於 (S)-4,4-二甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-tert-丁基酯 2-乙基酯 (500mg, 1.84 mmol) 加入氯化氫的 1,4-二噁烷溶液 (4M、5.00mL)，氮環境下，在室溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，加入甲苯使其共沸後得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例 1 之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由所得之 (S)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯鹽酸鹽與 3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 3]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(S)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-4,4-二 甲基-吡咯烷-2-羧 酸 乙基 酯	SQD-AA05	1.09	293
	(4aS)-1-[(3-氟苯基) 甲基]-6,6-二甲基- 5,7-二氫-4aH-吡咯 並[1,2-b]喹嗪-2,4- 二酮	SQD-AA05	0.94	291
	(4aS)-1-[(3-氟苯基) 甲基]-4-羥基-6,6- 二甲基-N-[5-甲基- 2-(三氟甲基)呋喃- 3-基]-2-氧代基- 5,7-二氫-4aH-吡咯 並[1,2-b]喹嗪-3-羧 醯胺	SQD-AA05	1.15	482

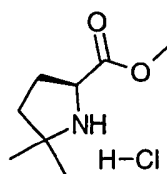
<實施例 4>

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-7,7-二甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6-二氫-4aH-吡咯並[1,2-b]喹嗪-3-羧醯胺

第一步驟

(S)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化 3 3】



將 (S)-5,5-二甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-tert-丁基酯

(500mg, 2.06 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2.06mL)，加入碳酸銨(1.00g, 3.08 mmol)與碘甲烷(0.154mL, 2.47 mmol)，氮環境下，在室溫下進行2小時攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、及飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後得到(S)-5,5-二甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-tert-丁基酯 2-甲基酯之粗生成物。於所得之粗生成物中，加入氯化氫的1,4-二噁烷溶液(4M, 5.00mL)，氮環境下，在室溫下進行1小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，加入甲苯使其共沸後得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例1之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由所得之(S)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 4]

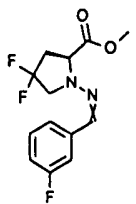
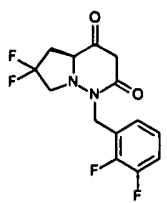
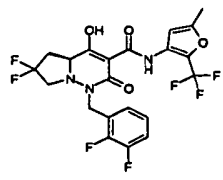
結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(S)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-5,5- 二甲基-吡咯烷-2- 羧酸 甲基 酯	SQD-AA05	1.10	279
	(4aS)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-7,7-二甲 基-5,6-二氫-4aH- 吡咯並[1,2-b]噻 嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	0.93	291
	(4aS)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4-羥基- 7,7-二甲基-N-[5- 甲基-2-(三氟甲 基)呋喃-3-基]-2- 氧代基-5,6-二氫- 4aH-吡咯並[1,2- b]噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.13	482

<實施例 5>

(4aS)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-6,6-二氟-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,7-二氫-4aH-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

將(S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二羧酸 2-甲基 1-tert-丁基二酯作為起始原料，將2,3-二氟苯甲醛作為試藥使用，進行與實施例3同樣之操作而合成下表化合物。

[表 5]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(S)-1-((2,3-二氟苯亞甲基)胺基)-4,4-二氟吡咯烷-2-羧酸 甲基 酯	SMD-TFA05	1.24	305
	(4aS)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-6,6-二氟-5,7-二氫-4aH-吡咯並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮	SMD-TFA05	1.04	317
	(4aS)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-6,6-二氟-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,7-二氫-4aH-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	SMD-TFA05	1.55	508

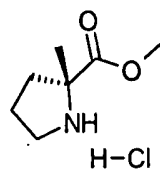
<實施例 6>

(4aR)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

第一步驟

(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化 3 4】



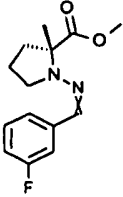
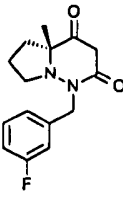
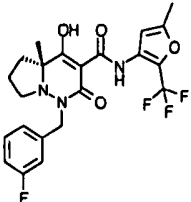
將(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸(300mg, 2.32 mmol)溶解

於二噁烷(1.20mL)與水(0.60mL)，將氫氧化鈉(139mg，3.48 mmol)與二碳酸 二-tert-丁基(608mg，2.79 mmol)在0℃下加入，在室溫下進行2小時攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將減壓濃縮後得到(R)-2-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-tert-丁基酯之粗生成物。與實施例4第一步驟同樣地，藉由所得之(R)-2-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-tert-丁基酯得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例1之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由所得之(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 6]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-2-甲基 -吡咯烷-2-羧酸 甲 基 酯	SQD-AA05	1.04	265
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4a-甲基- 6,7-二氫-5H-吡咯 並[1,2-b]噻嗪-2,4- 二酮	SQD-AA05	0.89	277
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4-羥基- 4a-甲基-N-[5-甲基- 2-(三氟甲基)呋喃- 3-基]-2-氧代基- 6,7-二氫-5H-吡咯 並[1,2-b]噻嗪-3-羧 醯胺	SQD-AA05	1.15	468

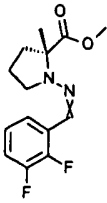
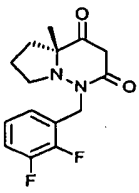
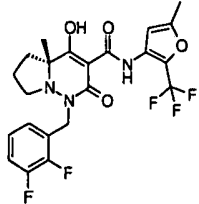
<實施例 7>

(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

第一步驟

與實施例 1 之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由實施例 6 第一步驟所得之 (R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與 2,3-二氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 7]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(2,3-二氟-苯亞甲基)-胺基]-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸甲基酯	SQD-AA05	1.08	283
	(4aR)-1-[(2,3-二氟-苯基)甲基]-4a-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-2,4-二酮	SQD-AA05	0.89	295
	(4aR)-1-[(2,3-二氟-苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.16	486

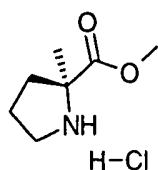
<實施例 8>

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧醯胺

第一步驟

(S)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化 3 5】

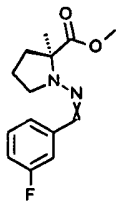
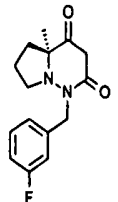
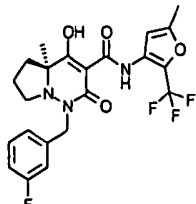


與實施例6第一步驟同樣地，藉由(S)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例1之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由第一步驟所得之(S)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與3-氟苯甲醛合成下表化合物。

[表 8]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(S)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-2-甲基 -吡咯烷-2-羧酸 甲 基 酯	SQD-AA05	1.04	265
	(4aS)-1-[(3-氟苯基) 甲基]-4a-甲基-6,7- 二氫-5H-吡咯並 [1,2-b]噻嗪-2,4-二 酮	SQD-AA05	0.92	277
	(4aS)-1-[(3-氟苯基) 甲基]-4-羥基-4a-甲 基-N-[5-甲基-2-(三 氟甲基)呋喃-3-基]- 2-氧代基-6,7-二氫- 5H-吡咯並[1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.15	468

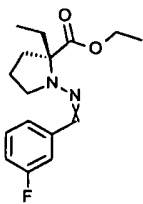
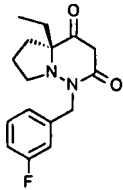
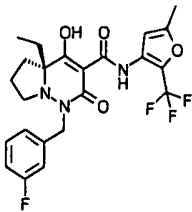
<實施例 9>

(4aR)-4a-乙基-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三
氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻

噻-3-羧醯胺

藉由(S)-2-乙基-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯鹽酸鹽與3-氟苯甲醛，進行與實施例1第一步驟～第三步驟同樣操作，合成下表化合物。

[表9]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-2-乙基-1-[(3-氟-苯亞甲基)-胺基]-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯	SQD-AA05	1.14	293
	(4aR)-4a-乙基-1-[(3-氟苯基)甲基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	0.96	291
	(4aR)-4a-乙基-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.22	482

<實施例10>

(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4a-乙基-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

藉由(R)-2-乙基-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯鹽酸鹽與2、

3-二氟苯甲醛，進行與實施例1第一步驟～第三步驟之同樣操作，合成下表化合物。

[表 10]

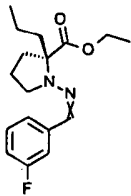
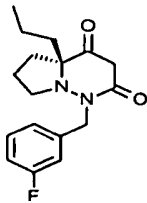
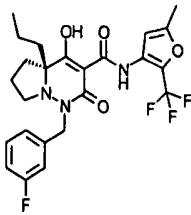
結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(2,3-二氟-苯亞甲基)-胺基]-2-乙基-吡咯烷-2-羧酸乙基酯	SQD-AA05	1.08	283
	(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4a-乙基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	0.89	295
	(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4a-乙基-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.20	500

<實施例 11>

(4aR)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-4a-丙基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

藉由(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯鹽酸鹽與3-氟苯甲醛，進行與實施例1第一步驟～第三步驟之同樣操作，合成下表化合物。

[表 11]

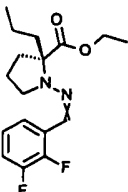
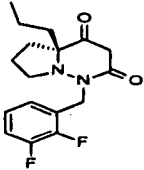
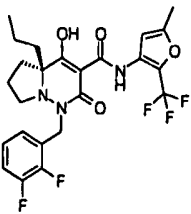
結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-2-丙基 -吡咯烷-2-羧酸 乙 基 酯	SQD-AA05	1.16	307
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4a-丙基- 6,7-二氫-5H-吡咯 並[1,2-b]喹嗪-2,4- 二酮	SQD-AA05	0.99	305
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4-羥基- N-[5-甲基-2-(三氟 甲基)呋喃-3-基]-2- 氧代基-4a-丙基- 6,7-二氫-5H-吡咯 並[1,2-b]喹嗪-3-羧 醯胺	SQD-AA05	1.22	496

<實施例 12>

(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-4a-丙基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹嗪-3-羧醯胺

藉由(R)-2-丙基-吡咯烷-2-羧酸 乙基酯鹽酸鹽與2、3-二氟苯甲醛，進行與實施例1第一步驟～第三步驟之同樣操作，合成下表化合物。

[表 12]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(2,3-二氟-苯基)亞甲基]-2-丙基-吡咯烷-2-羧酸乙基酯	SQD-AA05	1.25	325
	(4aR)-1-[(2,3-二氟-苯基)甲基]-4a-丙基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]嚕嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	1.03	323
	(4aR)-1-[(2,3-二氟-苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-4a-丙基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]嚕嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.23	514

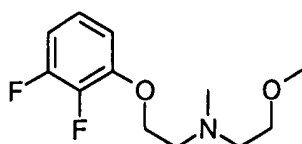
<實施例 13>

6-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

第一步驟

2,3-二氟-1-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯

【化 36】



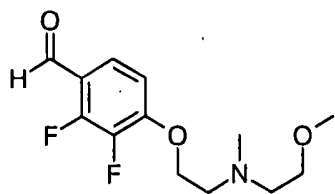
將 2,3-二氟-1-[2-氯乙氧基]苯 (4.20g, 22.0 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (32.9mL)，將 N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺 (4.35g, 48.8 mmol)、碘化鉀 (6.08g, 36.6 mmol)、磷酸三鉀 (7.77g, 36.6 mmol) 在 25℃ 下加入，氮環境下在 100℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物在 25℃ 下冷卻後，加入水 (47.0mL)，藉由乙酸異丙酯 (47.0mL) 進行萃取。於有機層加入 1N 鹽酸 (47.0mL) 並萃取，將所得之水溶液加入 5N 氫氧化鈉水溶液 (14.1mL) 使其成為鹼性，藉由乙酸異丙酯 (47.0mL) 進行萃取。將有機層經減壓濃縮後得到標題化合物 (5.15g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.16-7.10 (1H, m), 7.06-7.03 (1H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 4.15 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.28 (3H, s)。

第二步驟

2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯甲醛

【化 3 7】



將 N,N-二異丙基胺 (5.92mL) 溶解於四氫呋喃 (62.6mL)，將 n-丁基鋰的己烷溶液 (1.6M、26.2mL、41.9 mmol) 在 -20℃ 下滴入。經 30 分鐘之 -20℃ 攪拌後，冷卻至 -

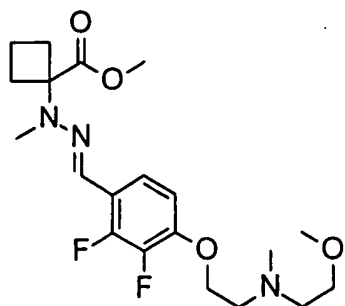
50℃，滴入2,3-二氟-1-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯(5.15g, 21.0 mmol)的四氫呋喃(21.0mL)溶液。在-40℃進行2小時攪拌後，加入N,N-二甲基甲醯胺(4.94mL)並進行30分鐘攪拌。將反應溶液升溫至-15℃後，加入乙酸(7.31mL)之水(26.1mL)溶液與甲苯(15.7mL)進行液-液萃取。將有機層經減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷/三乙基胺)進行純化，得到標題化合物(2.90g, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.04 (1H, s), 7.69-7.64 (1H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 4.28 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.28 (3H, s)。

第三步驟

1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基酯

【化38】



將1-(甲基胺基)環丁烷羧酸甲基對甲苯磺酸鹽(1.75g, 5.54 mmol) (參考例86參照)溶解於乙酸(1.60mL, 27.7 mmol)與水(9.0mL)，將亞硝酸鈉(0.45g, 6.59 mmol)

溶解於水(1.00mL)之溶液在25℃下加入，氮環境下進行30分鐘攪拌。於反應混合物加入乙酸乙酯(3.50mL)及氯化鈉(1.00g)，將液-液萃取後之有機層以15%磷酸氫二鉀水溶液洗淨。於洗淨後之有機層加入甲醇(10.0mL)，將12N鹽酸(3.60mL)在-10℃下加入。於反應混合物將鋅粉末(0.73g，11.1 mmol)在-30℃下加入並進行1小時攪拌。於反應混合物加入28%氨水(3.66mL)，將2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯甲醛(1.00g，3.66 mmol)的乙酸乙酯(2.75mL)溶液在0℃下加入並進行30分鐘攪拌。濃縮反應混合物後，加入乙酸乙酯及15%磷酸二氫鉀水溶液，使其液-液萃取後，將有機層以15%亞硫酸氫鈉水溶液及15%磷酸氫二鉀水溶液洗淨。將有機層經減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，得到標題化合物(1.07g，70%)。

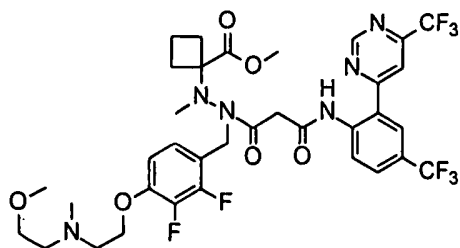
LCMS；m/z 414[M+H]⁺。

HPLC保持時間；0.65分鐘(SQD-TFA05)。

第四步驟

1-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基

【化 3 9】



將 1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基 (1.00g, 2.42 mmol) 溶解於乙酸乙酯 (8.1mL)，將甲烷磺酸 (1.18mL, 18.1 mmol) 在 0℃ 下加入，氮環境下進行 10 分鐘攪拌。於反應混合物將 (5-乙基-2-甲基吡啶-1-鎢-1-基) 三氫硼酸 (0.72mL, 4.84 mmol) 在 0℃ 下加入，氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物將甲醇 (0.81mL) 在 0℃ 加入後，加入 5M 氫氧化鈉水溶液 (2.44mL)，在 0℃ 進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入 25% 磷酸三鉀水溶液並進行液-液萃取。將有機層以 15% 氯化鈉水溶液洗淨，減壓濃縮後得到 1-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基之粗生成物。

將所得之粗生成物與 3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙烷酸 (參考例 82) (1.05g, 2.66 mmol) 溶解於乙酸乙酯 (8.00mL) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (4.00mL)，將吡啶 (1.00mL) 與 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物 (1.7M 乙酸乙酯溶液, 2.85mL, 4.84 mmol) 在 -10℃ 下加入，氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入 10% 氯化鈉水溶液，進行液-

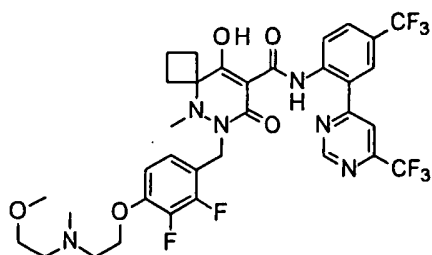
液萃取。將有機層以15%磷酸氫二鉀水溶液洗淨，並減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，得到標題化合物(1.90g，97%)。

LCMS； m/z 791 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間；0.81分鐘(SQD-TFA05)。

第五步驟

6-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺
【化40】



將1-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基(2.06g，2.60 mmol)懸浮於異丙醇(28.8mL)，加入碳酸鉀(718mg，5.20 mmol)，在氮環境下，在50℃下進行8小時攪拌。濃縮反應混合物後，加入1M鹽酸(2.60mL、2.60 mmol)並以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以10%磷酸二氫鉀水溶液及10%氯化鈉水溶液洗淨後並濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，得到標題化合物(1.72g，87%)。

標題化合物中存在互變異構物，藉由測定溶劑存在可觀測出異構物之情況，與不被觀測到之情況。例如主互變異構物(重氮仿)之 ^1H -NMR與 ^{13}C -NMR如以下所示。

LCMS ; m/z 759 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

HPLC保持時間 ; 0.91分鐘(SQD-TFA05)。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ; 16.57 (1H, s), 12.81 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.7, 1.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, ddd, $J=9.1, 7.2, 1.8\text{Hz}$), 6.72 (1H, ddd, $J=8.7, 7.2, 1.3\text{Hz}$), 5.08-5.03 (1H, m), 4.19-4.16 (1H, m), 4.19-4.16 (1H, m), 3.54-3.51 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.93 (2H, brs), 2.73 (2H, brs), 2.56 (1H, m), 2.43 (3H, brs), 2.41 (3H, s), 1.86 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.58 (1H, m)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ ; 186.1 (qC), 169.8 (qC), 165.7 (qC), 162.8 (qC), 159.3 (CH), 156.6 (qC, q, $J_{\text{CF}}=36.3\text{Hz}$), 150.4 (qC, dd, $J_{\text{CF}}=248.4, 10.5\text{Hz}$), 147.9 (qC), 141.1 (qC, dd, $J_{\text{CF}}=248.0, 15.0\text{Hz}$), 138.8 (qC), 128.3 (CH, q, $J_{\text{CF}}=3.3\text{Hz}$), 127.8 (qC), 127.1 (CH), 126.9 (qC, q, $J_{\text{CF}}=33.6\text{Hz}$), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (qC, q, $J_{\text{CF}}=271.8\text{Hz}$), 120.5 (qC, q, $J_{\text{CF}}=275.4\text{Hz}$), 117.9 (qC, d, $J_{\text{CF}}=11.8\text{Hz}$), 115.9 (CH), 109.2 (CH, s), 92.3 (qC), 70.5 (CH_2), 68.1 (CH_2), 64.1 (qC), 58.9 (CH_3), 57.4 (CH_2), 56.3 (CH_2), 43.4 (CH_3), 41.5 (CH_2), 35.0 (CH_3), 32.4 (CH_2), 24.4 (CH_2), 13.4 (CH_2)。

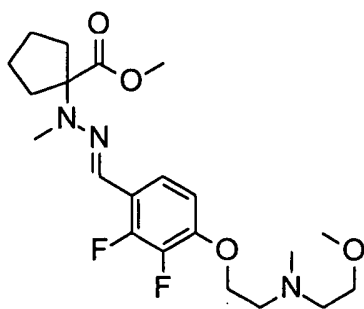
<實施例 14>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

第一步驟

1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基

【化 4 1】



將 1-(甲基胺基)環戊烷羧酸甲基對甲苯磺酸鹽 (3.60g, 10.9 mmol) (參考例 88 參照) 溶解於乙酸 (3.10mL、54.2 mmol) 與水 (18.0mL)，將亞硝酸鈉 (0.91g, 13.2 mmol) 溶解於水 (2.00mL) 之溶液在 25℃ 下加入，氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入乙酸乙酯 (7.00mL) 及氯化鈉 (2.00g)，將液-液萃取後之有機層以 15% 磷酸氫二鉀水溶液洗淨。於洗淨後之有機層加入甲醇 (20.0mL)，將 12N 鹽酸 (7.30mL) 在 -10℃ 下加入。於反應混合物將鋅粉末 (1.44g, 22.0 mmol) 在 -30℃ 下加入並進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入 28% 氨水 (7.30mL)，將 2,3-二氟-4-[2-[2-

甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯甲醛(2.00g, 7.30 mmol) (實施例13第二步驟)之乙酸乙酯(5.40mL)溶液在0℃下加入並進行30分鐘攪拌。濃縮反應混合物後，加入乙酸乙酯及15%磷酸二氫鉀水溶液並進行液-液萃取後，將有機層以15%亞硫酸氫鈉水溶液及15%磷酸氫二鉀水溶液洗淨。將有機層經減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，得到標題化合物(2.82g, 90%)。

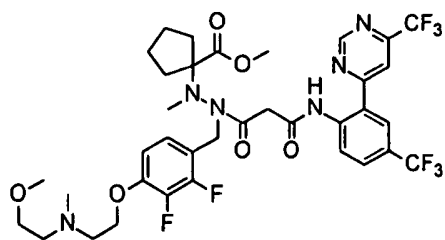
LCMS; m/z 428[M+H]⁺。

HPLC保持時間; 0.61分鐘(SQD-FA05)。

第二步驟

1-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基

【化42】



將1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基(1.00g, 2.34 mmol)溶解於乙酸乙酯(10.0mL)，將甲烷磺酸(1.14mL, 17.6 mmol)在0℃下加入，氮環境下進行10分鐘攪拌。於反應混合物中將(5-乙基-2-甲基吡啶-1-鎘-1-基)三氫硼酸(0.70mL, 4.70 mmol)在0℃下加入，氮環境下

進行30分鐘攪拌。於反應混合物將甲醇(1.00mL)在0℃加入後，加入5M氫氧化鈉水溶液(3.00mL)，在0℃下進行1小時攪拌。於反應混合物加入25%磷酸三鉀水溶液並進行液-液萃取。將有機層以15%氯化鈉水溶液洗淨，經減壓濃縮後得到1-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基之粗生成物。

將所得之粗生成物與3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙烷酸(1.00g, 2.54 mmol)溶解於乙酸乙酯(8.00mL)與N,N-二甲基甲醯胺(4.00mL)，將吡啶(1.00mL)與2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷2,4,6-三氧化物(1.7M乙酸乙酯溶液、2.75mL、4.68 mmol)在-10℃下加入，氮環境下進行30分鐘攪拌。於反應混合物中加入10%氯化鈉水溶液，進行液-液萃取。將有機層以15%磷酸氫二鉀水溶液洗淨，並進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，得到標題化合物(1.82g, 97%)。

LCMS; m/z 805 $[M+H]^+$ 。

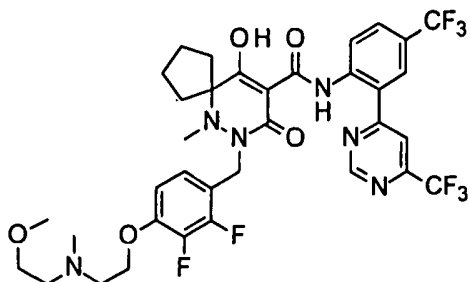
HPLC保持時間; 0.74分鐘(SQD-FA05)。

第三步驟

7-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯

胺

【化43】



將 1-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基(500mg, 0.62 mmol)懸浮於異丙醇(7.00mL)，加入碳酸鉀(175mg, 1.27 mmol)，在氮環境下 60℃ 進行 8 小時攪拌。濃縮反應混合物後，加入 1M 鹽酸(1.24mL, 1.24 mmol)並以乙酸乙酯萃取。將有機層以 10% 磷酸二氫鉀水溶液及 10% 氯化鈉水溶液洗淨後濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，得到標題化合物(432mg, 90%)。

標題之化合物中存在互變異構物，藉由測定溶劑存在可觀測到異構物之情況與不可觀測到之情況。例如主互變異構物(重氮仿)的 $^1\text{H-NMR}$ 與 $^{13}\text{C-NMR}$ 如下所示。

LCMS; m/z 773 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

HPLC 保持時間; 0.95 分鐘(SQD-FA05)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 16.55 (1H, s), 12.83 (1H, s), 9.62 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 7.04 (1H,

dd, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.19-4.18 (1H, m), 4.19 (2H, brs), 3.55 (2H, brs), 3.37 (3H, s), 2.96 (2H, s), 2.76 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.15 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.30 (1H, m)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ ; 187.8 (qC), 169.9 (qC), 165.7 (qC), 163.1 (qC), 159.3 (CH), 156.6 (qC, q, $J=36.3\text{Hz}$), 150.4 (qC, dd, $J_{CF}=248.6, 10.6\text{Hz}$), 147.9 (qC), 141.1 (qC, dd, $J_{CF}=248.3, 14.7\text{Hz}$), 138.8 (qC), 128.3 (CH), 127.8 (qC), 127.1 (CH), 126.9 (qC, q, $J_{CF}=33.4\text{Hz}$), 125.5 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (qC, q, $J_{CF}=272.1\text{Hz}$), 120.5 (qC, q, $J_{CF}=275.4\text{Hz}$), 117.6 (qC, q, $J_{CF}=12.7\text{Hz}$), 116.0 (CH), 109.3 (CH), 93.1 (qC), 71.4 (qC), 70.4 (CH_2), 68.0 (CH_2), 58.9 (CH_3), 57.3 (CH_2), 56.3 (CH_2), 43.3 (CH_3), 41.6 (CH_2), 37.6 (CH_2), 36.8 (CH_3), 31.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 23.3 (CH_2)。

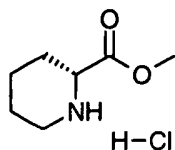
<實施例 15>

(4aR)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫-4aH-吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

第一步驟

(R)-吡啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化 4 4】

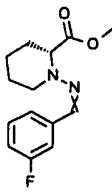
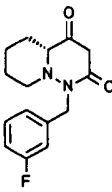
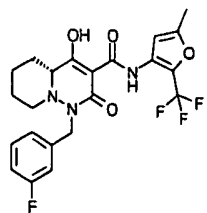


將 (R)-哌啶-2-羧酸 (300mg, 2.32 mmol) 溶解於 甲醇 (4.64mL)，將 氯化亞砷 (0.508mL、6.97 mmol) 在 0℃ 下滴入，在 50℃ 下進行 18 小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，加入 甲苯使其共沸後得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例 1 之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由所得之 (R)-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與 3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 13]

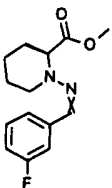
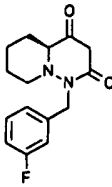
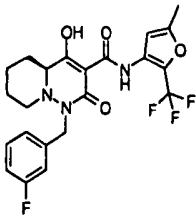
結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(R)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-哌啶- 2-羧酸 甲基 酯	SQD-AA05	1.02	265
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-5,6,7,8-四 氫-4aH-吡啶並 [1,2-b]噻嗪-2,4-二 酮	SQD-AA05	0.90	277
	(4aR)-1-[(3-氟苯 基)甲基]-4-羥基- N-[5-甲基-2-(三氟 甲基)呋喃-3-基]-2- 氧代基-5,6,7,8-四 氫-4aH-吡啶並 [1,2-b]噻嗪-3-羧醯 胺	SQD-AA05	1.17	468

<實施例 16>

(4aS)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫-4aH-吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

與實施例 1 之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由(S)-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與 3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 14]

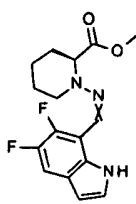
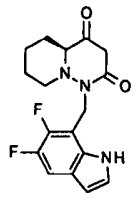
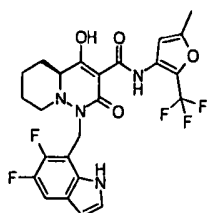
結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(S)-1-[(3-氟-苯亞 甲基)-胺基]-哌啶- 2-羧酸 甲基 酯	SQD-AA05	1.03	265
	(4aS)-1-[(3-氟苯基) 甲基]-5,6,7,8-四氫- 4aH-吡啶並[1,2-b] 噻嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	0.91	277
	(4aS)-1-[(3-氟苯基) 甲基]-4-羥基-N-[5- 甲基-2-(三氟甲基) 呋喃-3-基]-2-氧代 基-5,6,7,8-四氫- 4aH-吡啶並[1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.16	468

<實施例 17>

(4aS)-1-[(5,6-二氟-1H-吡啶-7-基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫-4aH-吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

與實施例 1 之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由(S)-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與 5,6-二氟-1H-吡啶-7-甲醛合成下表化合物。

[表 15]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(S)-1-[(5,6-二氟-1H-吲哚-7-基)伸甲基]-胺基-哌啶-2-羧酸 甲基 酯	SQD-AA05	1.03	323
	(4aS)-1-[(5,6-二氟-1H-吲哚-7-基)甲基]-5,6,7,8-四氫-4aH-吡啶並[1,2-b]嚕嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	1.00	334
	(4aS)-1-[(5,6-二氟-1H-吲哚-7-基)甲基]-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫-4aH-吡啶並[1,2-b]嚕嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.16	525

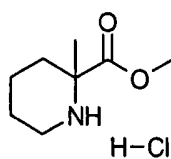
<實施例 18>

1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫吡啶並[1,2-b]嚕嗪-3-羧醯胺

第一步驟

2-甲基-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化 4 5】



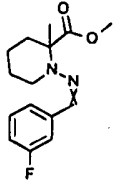
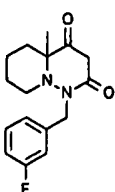
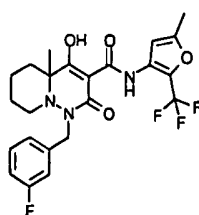
與實施例 4 第一步驟同樣地，藉由 2-甲基-哌啶-1,2-二

羧酸 1-tert-丁基酯得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例1之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由所得之2-甲基-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 16]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	1-[(3-氟-苯亞甲基)-胺基]-2-甲基-哌啶-2-羧酸 甲基酯	SQD-AA05	1.07	279
	1-[(3-氟苯基)甲基]-4a-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮	ZQ-01	2.53	291
	1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.18	482

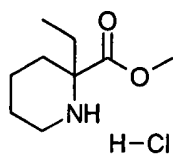
<實施例 19>

1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4a-乙基-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

第一步驟

2-乙基-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化46】

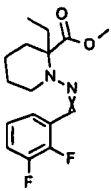
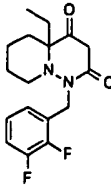
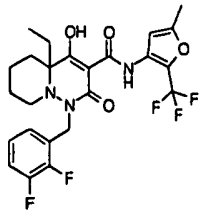


與實施例6第一步驟同樣地，藉由2-乙基-哌啶-2-羧酸鹽酸鹽得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例1之第一步驟～第三步驟同樣地，藉由所得之2-乙基-哌啶-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與2,3-二氟-苯甲醛合成下表化合物。

[表 17]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	1-{[1-(2,3-二氟-苯基)-甲基-(Z)-亞基]-胺基}-2-乙基-哌啶-2-羧酸 甲基酯	SQD-AA05	1.16	311
	1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4a-乙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[1,2-b]噻嗪-2,4-二酮	SQD-AA05	1.00	323
	1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4a-乙基-4-羥基-N-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]-2-氧代基-5,6,7,8-四氫吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	SQD-AA05	1.23	514

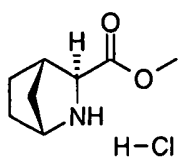
<實施例 20>

(4aS,5S,8R)-1-(3-氟苯基)-4-羥基-N-(5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基)-2-氧代基-2,4a,5,6,7,8-六氫-1H-5,8-甲烷吡啶並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

第一步驟

(1S,3S,6R)-2-氮雜-聯環[2.2.1]庚烷-3-羧酸 甲基酯鹽酸鹽

【化 4 7】



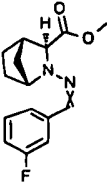
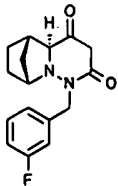
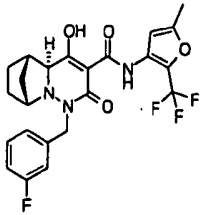
將 (1R,3S,4S)-2-氮雜-聯環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸 2-

tert-丁基酯 (500mg, 2.07 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.07mL), 加入碳酸鉍 (1.01g, 3.11 mmol) 與碘甲烷 (0.155mL, 2.49 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入 1N 鹽酸, 以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、10% 硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 將減壓濃縮後得到 (1R,3S,4S)-2-氮雜-聯環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸 2-tert-丁基酯 3-甲基酯之粗生成物。於所得之粗生成物中, 加入氯化氫的 1,4-二噁烷溶液 (4M, 5.00mL), 在氮環境下, 在室溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 加入甲苯使其共沸後得到標題化合物之粗生成物。

第二步驟

與實施例 1 之第一步驟～第三步驟同樣地, 藉由所得之 (1S,3S,6R)-2-氮雜-聯環[2.2.1]庚烷-3-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與 3-氟-苯甲醛合成下表化合物。

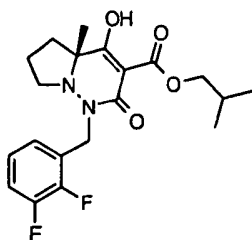
[表 18]

結構	化合物名	分析條件	HPLC保持時間(分)	m/z
	(1R,3S,4S)-2-[(3-氟- -苯亞甲基)-胺基]- 2-氮雜-聯環[2.2.1] 庚烷-3-羧酸 甲基 酯	SQD-AA05	1.02	277
	(4aS,5S,8R)-1-(3- 氟苯甲基)四氫- 1H-5,8-甲烷吡啶並 [1,2-b]噻嗪- 2,4(3H,4aH)-二酮	SQD-AA05	0.90	289
	(4aS,5S,8R)-1-(3- 氟苯甲基)-4-羥基- N-(5-甲基-2-(三氟 甲基)呋喃-3-基)-2- 氧代基- 2,4a,5,6,7,8-六氫- 1H-5,8-甲烷吡啶並 [1,2-b]噻嗪-3-羧醯 胺	SQD-AA05	1.17	480

<參考例 1-1>

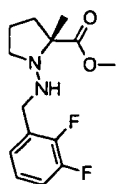
(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-
6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯

【化 48】



第一步驟

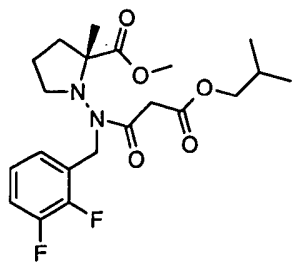
【化49】



將(R)-1-((2,3-二氟苯亞甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(1.31g, 4.63 mmol)溶解於甲醇(4.6ml)及乙酸(4.6ml)，加入氰基氫化硼鈉(1.19g, 18.98 mmol)，在室溫進行3小時攪拌。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓下將溶劑餾去後得到(R)-1-((2,3-二氟苯甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物(1.34g, 102%)。

第二步驟

【化50】



將(R)-1-((2,3-二氟苯甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(3.24g, 11.39 mmol)及3-丁氧基-3-丙酸(2.19g, 13.67 mmol)溶解於二氯甲烷(17.7ml)，加入溴三(吡咯烷-1-基)磷六氟磷酸酯(6.9g, 14.81 mmol)及三乙胺(6.37ml, 45.6 mmol)，在室溫下進行30分鐘攪拌。於反應混合物中加入二氯甲烷及1N鹽酸，在室溫進行10分鐘攪

拌。將有機層經分離並減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到(R)-1-(N-(2,3-二氟苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(4.58g，94%)。

LCMS；m/z 427[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.33分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

將(R)-1-(N-(2,3-二氟苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(30.4g，71.2 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(142ml)，加入碳酸鉍(69.6g，214 mmol)，在80℃進行1小時攪拌。冷卻後減壓濃縮，加入2N鹽酸並以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(0～80%乙酸乙酯/己烷)進行純化，得到標題化合物(25.33g，90%)。

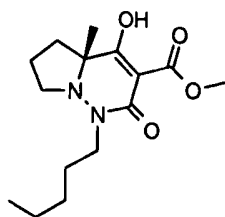
LCMS；m/z 395[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.05分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例1-2>

(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-1-戊基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸甲基

【化 5 1】



將正戊基醛(0.959g, 11.1 mmol)作為試藥使用，進行與參考例 1-1 第一步驟之同樣操作，得到(R)-1-(戊基胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(1.73g)之粗生成物。將所得之聯胺衍生物溶解於四氫呋喃(14mL)，加入磷酸三鉀(6.41g, 30.2 mmol)與3-氯-3-氧代基丙烷酸甲基(1.62mL, 15.1 mmol)，在室溫進行一夜攪拌。於反應溶液加入乙酸乙酯(100mL)，將有機層以1N鹽酸、水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。過濾後將濾液減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到(R)-1-(3-甲氧基-3-氧代基-N-戊基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(1.84g, 84%)的黃色油狀物。將所得之醯胺體(1.84g, 5.59 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(25mL)，加入碳酸鉀(5.47g, 16.8 mmol)，在80℃進行2小時攪拌。冷卻至室溫後，於反應溶液加入乙酸乙酯(50mL)，將有機層以1N鹽酸、水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。過濾後將濾液減壓下濃縮得到標題化合物(1.84g)。

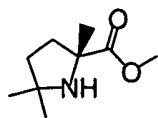
LCMS; m/z 297 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.22分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例 2>

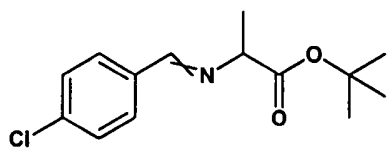
(R)-2,5,5-三甲基吡咯烷-2-羧酸甲基酯

【化 5 2】



第一步驟

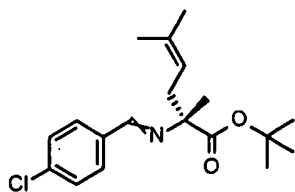
【化 5 3】



於 2-氨基丙烷酸 *tert*-丁基酯 (0.80g, 5.51 mmol) 與硫酸鎂 (0.66g, 5.51 mmol) 之二氯甲烷 (7.3mL) 懸濁液中加入 4-氯苯甲醛 (0.736g, 5.23 mmol)，在室溫下進行 2 天攪拌。將反應混合物過濾後所得之濾液經減壓下濃縮。將殘渣溶解於二乙基醚，以水與飽和食鹽水洗淨，將有機層以硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液經減壓下濃縮後得到 2-((4-氯苯亞甲基)氨基)丙烷酸 *tert*-丁基酯 (1.29g) 之粗生成物。

第二步驟

【化 5 4】

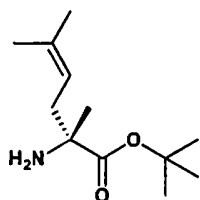


將第一步驟所得之 2-((4-氯苯亞甲基)氨基)丙烷酸 *tert*-丁基酯 (2.18g, 12.2 mmol) 與 (S)-4,4-二丁基-2,6-雙(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氫-3H-二苯[7,6,1,2-cde]氮雜鎘溴化物 (91mg, 0.122 mmol) 溶解於甲苯 (85mL)，將 1-溴-3-甲

基-2-丁烯(1.71mL, 14.61 mmol)與氫氧化鉀(9.13g, 60.9 mmol)在0℃下加入。將反應混合物在0℃進行4小時攪拌後，加入水並以二氯甲烷進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥並過濾。將所得之濾液經減壓下濃縮後得到(R)-2-((4-氯苯亞甲基)胺基)-2,5-二甲基己-4-烯酸 tert-丁基酯之粗生成物。

第三步驟

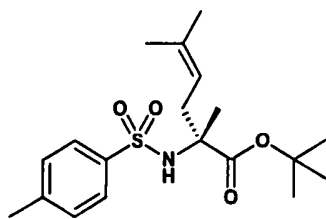
【化55】



於在第二步驟所得之(R)-2-((4-氯苯亞甲基)胺基)-2,5-二甲基己-4-烯酸 tert-丁基酯(4.09g, 12.2 mmol)之二乙基醚溶液(97mL)中，慢慢加入1N鹽酸(97mL, 97 mmol)。將反應溶液在室溫進行4小時之激烈攪拌。分離有機層，將水層以二乙基醚洗淨。將水層調整至pH9後，以二氯甲烷進行萃取。合併萃取液後使其乾燥、過濾，將濾液減壓下濃縮後得到(R)-2-胺基-2,5-二甲基己-4-烯酸 tert-丁基酯之粗生成物。

第四步驟

【化 5 6】



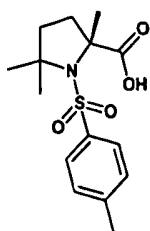
將在第三步驟所得之(R)-2-胺基-2,5-二甲基己-4-烯酸 *tert*-丁基酯(1.03g, 4.83 mmol)溶解於二氯甲烷(9.7mL), 加入 *p*-甲苯磺醯基氯化物(1.11g, 5.79 mmol)、三乙基胺(0.81mL、5.79 mmol)與4-二甲基胺基吡啶(5.90mg, 0.048 mmol), 在室溫進行一夜攪拌。於反應溶液加入1N鹽酸, 以二氯甲烷進行萃取。合併萃取液, 以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉乾燥過濾後, 將濾液減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到(R)-2,5-二甲基-2-(4-甲基苯基磺醯胺)己-4-烯酸 *tert*-丁基酯(1.47g, 83%)的黃色油狀物。

LCMS; m/z 368 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.40分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第五步驟

【化 5 7】

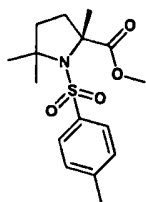


將在第四步驟所得之(R)-2,5-二甲基-2-(4-甲基苯基磺醯胺)己-4-烯酸 *tert*-丁基酯(1.47g, 4.00 mmol)溶解於氯

仿 (16.0mL)，冷卻至 0℃。在 0℃ 加入三氟甲烷磺酸 (0.14mL, 1.60 mmol)，將反應混合物在 0℃ 進行 1 小時攪拌，在室溫下進行 2 小時攪拌。於反應溶液中加入飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷進行萃取。合併萃取液並以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮後得到 (R)-2,5,5-三甲基-1-甲苯磺醯基吡咯烷-2-羧酸之粗生成物。

第六步驟

【化 5 8】



於在第五步驟所得之 (R)-2,5,5-三甲基-1-甲苯磺醯基吡咯烷-2-羧酸 (1.25g, 4.00 mmol) 與碳酸鉀 (829mg, 6.00 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (16.0mL) 的懸濁溶液中加入碘甲烷 (2.99mL, 4.80 mmol)。將反應混合物在室溫下進行 1 小時攪拌。加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取。合併萃取液以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 進行純化後得到 (R)-2,5,5-三甲基-1-甲苯磺醯基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯 (1.24g, 3.81 mmol) 的淡黃色固體。

LCMS ; m/z 326 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.20 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

第七步驟

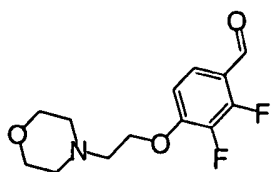
將在第六步驟所得之(R)-2,5,5-三甲基-1-甲苯磺醯基吡咯烷-2-羧酸甲基酯(1.24g, 3.81 mmol)溶解於甲醇(38.1mL)，加入鎂(1.85g, 76 mmol)。將反應混合物在室溫進行28小時攪拌。加入1N鹽酸，將水層以二氯甲烷洗淨。將水層調整至pH9，以二氯甲烷進行萃取。合併萃取液，以硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮得到標題化合物(611mg, 3.57 mmol)之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (3H, s), 2.36-2.30 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m), 1.69-1.53 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s)。

<參考例3>

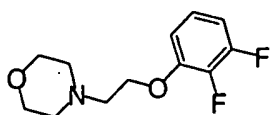
2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲醛

【化59】



第一步驟

【化60】



於2,3-二氟酚(3.00g, 23.1 mmol)之乙腈(46.1mL)溶液中，加入4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(4.72g, 25.4 mmol)、碳

酸鉀 (18.8g, 57.7 mmol) 及碘化四丁基銨 (0.511g, 1.38 mmol)，在 65°C 進行 4 小時攪拌。冷卻至室溫後，將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓下濃縮。將殘渣溶解於乙酸乙酯，以水、2N 氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後將濾液減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到 4-(2-(2,3-二氟苯氧基)乙基)嗎啉 (5.60g, 99%) 之無色油狀物。

LCMS ; m/z 244 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 0.68 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

將 4-(2-(2,3-二氟苯氧基)乙基)嗎啉 (1.00g, 4.11 mmol) 與 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.62mL, 4.11 mmol) 的四氫呋喃 (13.7mL) 溶液冷卻至 -78°C，加入 n-丁基鋰 (2.14mL, 5.34 mmol)。在 -78°C 進行 1 小時攪拌後，將 N,N-二甲基甲醯胺 (0.35mL, 4.52 mmol) 在 -78°C 下慢慢加入。將反應溶液慢慢升溫至 -10°C，以飽和氯化銨水溶液使反應停止。將水層以乙酸乙酯萃取，合併萃取液以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，將殘渣以 C18 逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到標題化合物 (758mg, 68%) 的黃色油狀物。

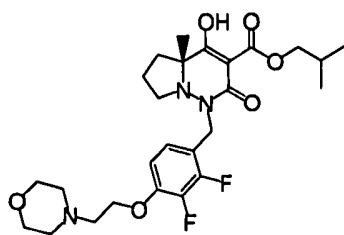
LCMS ; m/z 272 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 0.62 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<參考例 4>

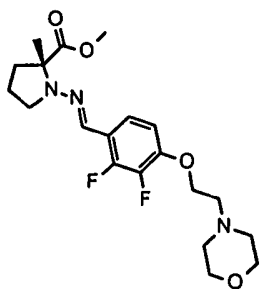
(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯

【化 6 1】



第一步驟

【化 6 2】



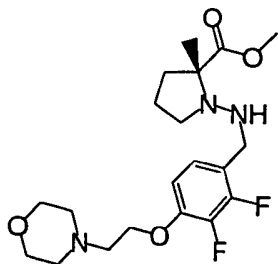
使用 2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲醛與(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基鹽酸鹽，進行與實施例 1 第一步驟～第三步驟之同樣操作，合成(2R)-1-[(E)-[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]亞甲基胺基]-2-甲基吡咯烷-2-羧酸甲基。

LCMS； m/z 412[M+H]⁺

HPLC 保持時間； 0.95 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

【化63】



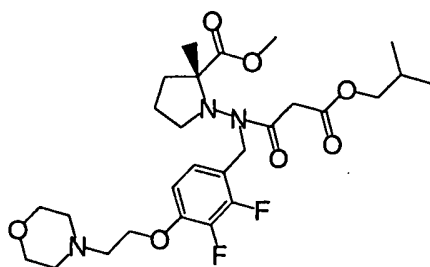
使用(R)-1-((2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯亞甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯，進行與參考例1-1之第一步驟的同樣操作，得到(R)-1-((2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物。

LCMS； m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；0.63分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

【化64】



使用(R)-1-((2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯與3-丁氧基-3-丙酸，進行與參考例1-2之同樣操作，合成(R)-1-(N-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯。

LCMS； m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.03分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第四步驟

使用(R)-1-(N-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯，進行與參考例1-2之同樣操作，得到標題化合物。

LCMS； m/z 524[M+H]⁺

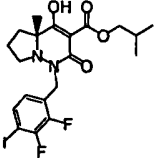
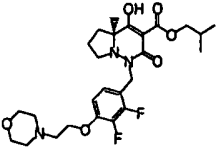
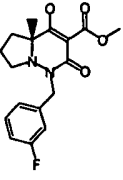
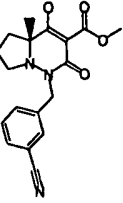
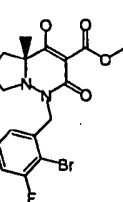
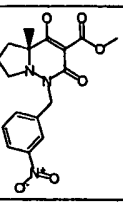
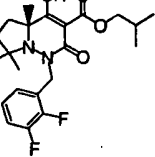
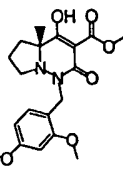
HPLC保持時間；1.04分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

使用對應之醛試藥及脯胺酸衍生物，藉由與參考例1-1或者參考例1-2之同樣操作，合成下表所示酯中間體。

[表 19-1]

[表 19-2]

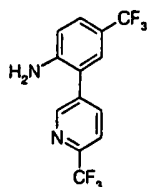
[表 19]

参考例號碼	酯	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	酯中間體 m/z
5		SQD-FA05	1.12	521 [M+H] ⁺
6		SQD-FA05	0.62	524 [M+H] ⁺
7		SMD-TFA50	0.47	335 [M+H] ⁺
8		SMD-TFA05	1.08	342 [M+H] ⁺
9		SMD-TFA50	0.88	413 [M+H] ⁺
10		SQD-FA05	0.82	362 [M+H] ⁺
11		SQD-FA05	1.12	423 [M+H] ⁺
12		SMD-TFA05	1.14	377 [M+H] ⁺

<參考例 13>

4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯胺

【化 6 5】



氮環境下，於2-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(60.00g, 209 mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50.80g, 225 mmol)、肆(三苯基膦)鈾(9.000g, 7.79 mmol)及碳酸鉀(129.0g, 930 mmol)，加入甲苯(900ml)、乙醇(226ml)及水(450ml)，在110℃進行3小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，加入水(1000ml)並以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水洗淨，以硫酸鈉乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到標題化合物(63g, 98%)。

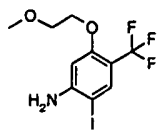
LCMS; m/z 307 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 0.99分鐘(分析條件SQD-AA05)。

<參考例 14>

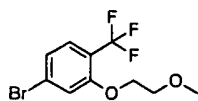
2-碘-5-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯胺

【化 6 6】



第一步驟

【化 6 7】



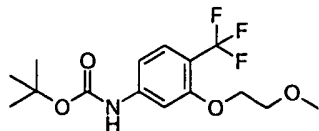
氮環境下，將 2-甲氧基乙醇 (0.097ml、1.24 mmol) 溶解於 N-甲基吡咯烷酮 (2ml)，加入氫化鈉 (60% 重量，礦物油分散，30mg，1.24 mmol)，在室溫下進行 30 分鐘攪拌後，加入 4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯 (0.118ml、0.823 mmol)，在室溫進行 7 天攪拌。於反應混合物加入 0.37M 磷酸二氫鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥過濾，並減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (0-10% 乙酸乙酯/己烷) 進行純化後得到 4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(三氟甲基)苯 (231.2mg，94%)。

HPLC 保持時間；0.63 分鐘 (分析條件 SQD-AA50)。

TLC (矽膠板) R_f 值；0.37 (10% 乙酸乙酯/己烷)。

第二步驟

【化 6 8】



將 4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(三氟甲基)苯 (231.2mg，0.773 mmol)、胺基甲酸 t-丁基 (109mg，0.928 mmol)、乙酸鈹 (II) (5.21mg，0.023 mmol)、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (33.2mg，0.07 mmol) 及碳酸銨 (353mg，1.08 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (5.2ml)，氮環

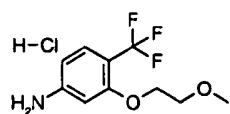
境下，在100℃進行一夜攪拌。於反應混合物加入0.37M磷酸二氫鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(0-20%乙酸乙酯/己烷)進行純化後得到(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯基)胺基甲酸tert-丁基(192.5mg，74%)。

LCMS；m/z 334[M-H]⁻

HPLC保持時間；1.02分鐘(分析條件SQD-AA05)。

第三步驟

【化69】



於(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯基)胺基甲酸tert-丁基酯(192.5mg，0.574 mmol)加入4N氯化氫/1,4-二噁烷溶液(3.9ml)，在室溫下進行一夜攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，於所得之殘渣加入醚/己烷(1/3)，過濾取出析出之固體，真空乾燥後得到3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯胺鹽酸鹽(128.1mg，82%)。

LCMS；m/z 236[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.83分鐘(分析條件SQD-AA05)。

第四步驟

將3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯胺鹽酸鹽(55.9mg，0.206 mmol)溶解於乙酸(1.03ml)，加入N-碘琥

珀酸鹽亞胺(50.9mg, 0.226 mmol), 在室溫進行2小時20分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 加入乙酸乙酯, 以0.5N氫氧化鈉及食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(0-40%乙酸乙酯/己烷)進行純化, 得到標題化合物(69.2mg, 93%)。

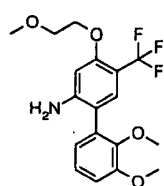
LCMS; m/z 362 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.19分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例15>

2',3'-二甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-2-胺

【化70】



於2-碘-5-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯胺(69.2mg, 0.192 mmol)、(2,3-二甲氧基苯基)硼酸(34.9mg, 0.192 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯鈾(II) (7.9mg, 0.0096 mmol)中加入甲苯(2.7ml)及乙醇(1.1ml), 加入2M碳酸鉀水溶液(0.38ml), 氮環境下於100℃下進行1小時攪拌。於反應混合物中加入0.37M磷酸二氫鉀水溶液, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(0-40%乙酸乙酯/己烷)進行純化, 得到標題化合物(41.1mg, 58%)。

LCMS ; m/z 372[M+H]⁺

HPLC保持時間 ; 1.21分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

使用下表所示硼酸衍生物及鹵素化物，藉由與參考例13或者參考例15之同樣操作，合成下表所示苯胺中間體。

[表 20-1]

[表 20-2]

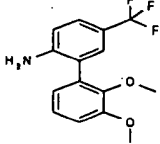
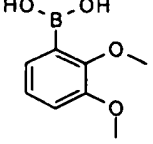
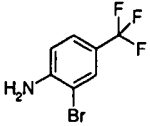
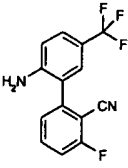
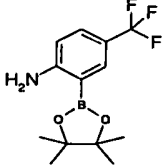
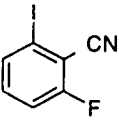
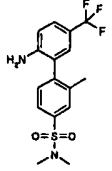
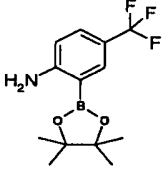
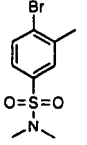
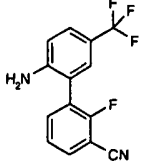
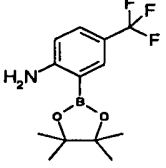
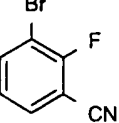
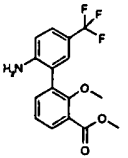
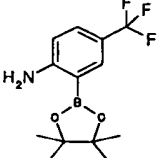
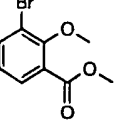
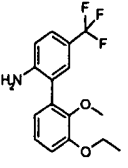
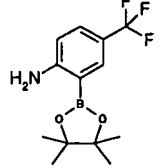
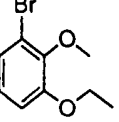
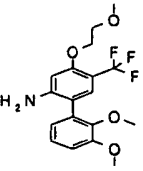
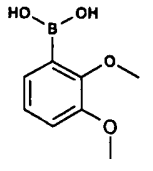
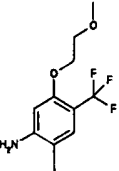
[表 20-3]

[表 20-4]

[表 20-5]

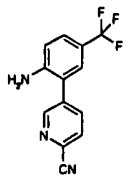
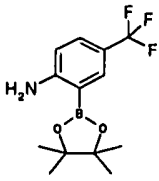
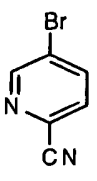
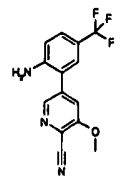
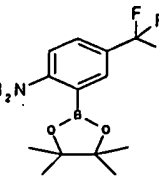
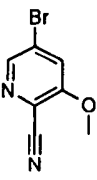
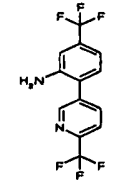
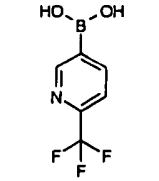
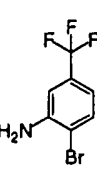
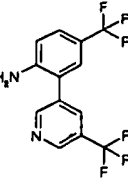
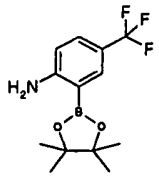
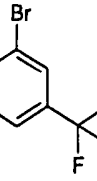
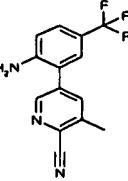
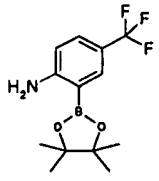
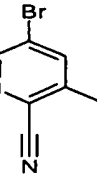
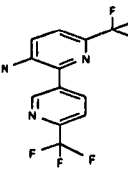
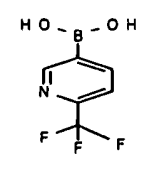
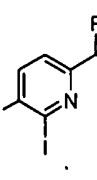
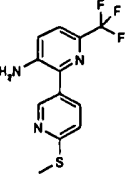
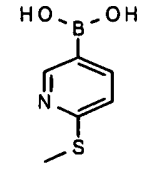
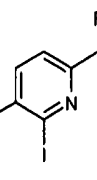
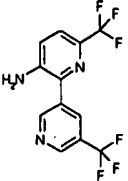
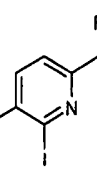
[表 20-6]

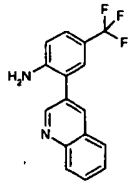
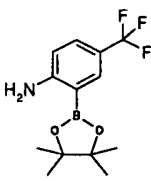
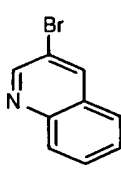
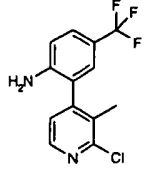
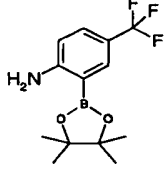
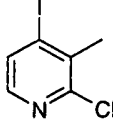
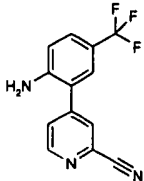
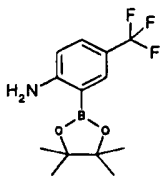
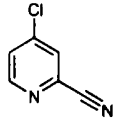
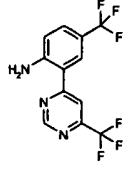
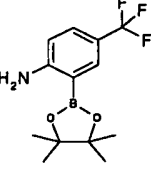
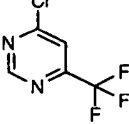
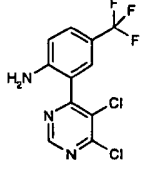
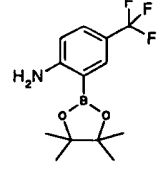
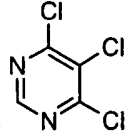
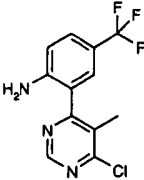
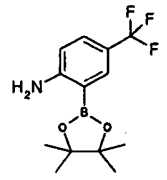
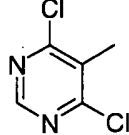
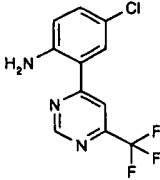
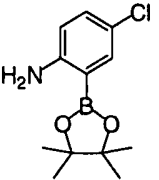
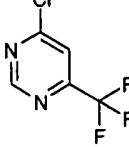
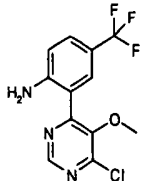
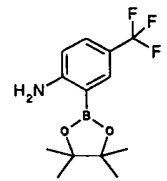
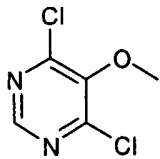
[表 20]

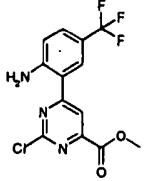
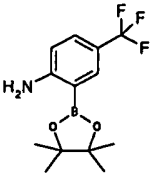
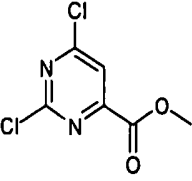
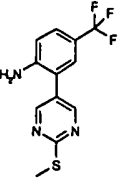
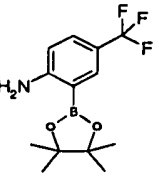
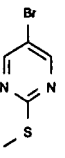
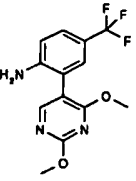
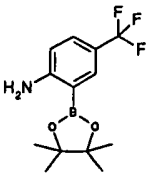
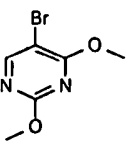
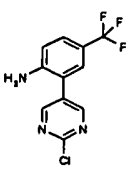
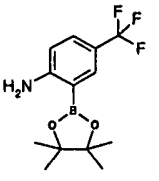
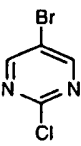
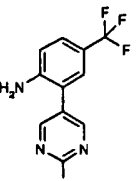
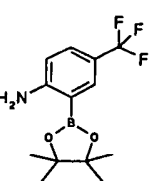
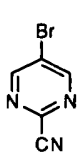
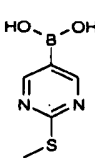
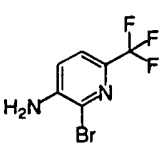
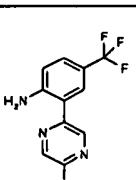
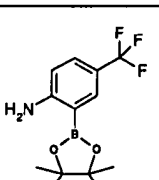
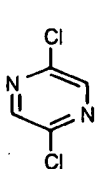
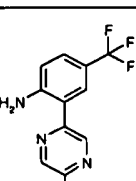
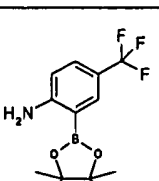
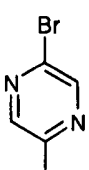
参考例號碼	苯胺	硼酸衍生物	鹵化物	苯胺中間體 m/z
16				298 [M+H] ⁺
17				281 [M+H] ⁺
18				359 [M+H] ⁺
19				281 [M+H] ⁺
20				326 [M+H] ⁺
21				312 [M+H] ⁺
22				372 [M+H] ⁺

23				351 [M+H] ⁺
24				323 [M+H] ⁺
25				323 [M+H] ⁺
26				346 [M+H] ⁺
27				264 [M+H] ⁺
28				267 [M-H] ⁻
29				285 [M+H] ⁺
30				273 [M+H] ⁺

3 1				2 7 4 [M+H] ⁺
3 2				2 6 4 [M+H] ⁺
3 3				2 9 8 [M+H] ⁺
3 4				2 8 3 [M+H] ⁺
3 5				3 0 7 [M+H] ⁺
3 6				2 6 9 [M+H] ⁺
3 7				3 8 5 [M+H] ⁺
3 8				3 0 7 [M-H] ⁻

39				264 [M+H] ⁺
40				294 [M+H] ⁺
41				307 [M+H] ⁺
42				307 [M+H] ⁺
43				278 [M+H] ⁺
44				308 [M+H] ⁺
45				286 [M+H] ⁺
46				308 [M+H] ⁺

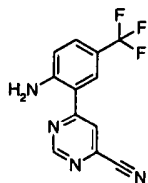
47				289 [M+H] ⁺
48				287 [M+H] ⁺
49				264 [M+H] ⁺
50				308 [M+H] ⁺
51				308 [M+H] ⁺
52				288 [M+H] ⁺
53				274 [M+H] ⁺
54				304 [M+H] ⁺

5 5				3 3 2 [M+H] ⁺
5 6				2 8 6 [M+H] ⁺
5 7				3 0 0 [M+H] ⁺
5 8				2 7 4 [M+H] ⁺
5 9				2 6 3 [M-H] ⁻
6 0				2 8 7 [M+H] ⁺
6 1				2 7 4 [M+H] ⁺
6 2				3 1 9 [M+H] ⁺

<參考例 63>

6-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲腈

【化 7 1】



將 2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (1.0g, 3.65 mmol) 及 1,4-二氫雜聯環 [2.2.2] 辛烷 (0.246g, 2.19 mmol) 溶解於二甲基亞砜 (3ml)，在 0℃ 加入氰化鉀 (0.95g, 14.6 mmol) 之水溶液 (3ml)，於室溫進行一夜攪拌。於反應混合物加入 0.37M 磷酸二氫鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以 C18 逆相管柱層析法 (40-100% 乙腈 / 水) 進行純化，得到標題化合物 (365.6mg, 38%)。

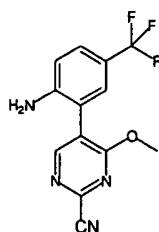
LCMS; m/z 265 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.16 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<參考例 64>

5-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基嘧啶-2-甲腈

【化 7 2】



將 2-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (89mg, 0.293 mmol), 鋅二氰化物 (20.65mg, 0.176 mmol),

1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(18.07mg, 0.032 mmol)與參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)·氯仿加成體(30.3mg, 0.029 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)混合物在氮環境下，於80℃進行1小時加熱攪拌。再將反應混合物於110℃進行9小時加熱攪拌。將反應混合物以C18逆相管柱層析法(乙腈-水，0.03%甲酸)進行純化，得到5-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基嘧啶-2-甲腈(57mg, 66%)。

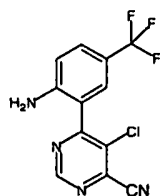
LCMS ; m/z 295 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 0.82分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例65>

6-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-5-氯嘧啶-4-甲腈

【化73】



使用2-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺，進行與參考例63之同樣操作，合成標題化合物。

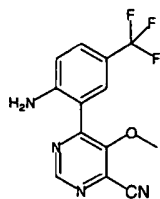
LCMS ; m/z 299 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 0.82分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例66>

6-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-甲腈

【化 7 4】



使用 2-(6-氨基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺，
進行與參考例 63 之同樣操作，得到標題化合物。

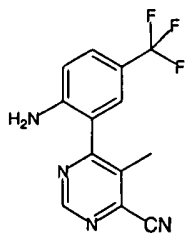
LCMS； m/z 295 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 0.81 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

<參考例 67>

6-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-甲腈

【化 7 5】



使用 2-(6-氨基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺，進
行與參考例 63 之同樣操作，合成標題化合物。

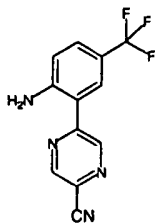
LCMS； m/z 279 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 0.78 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

<參考例 68>

5-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲腈

【化 7 6】



將 2-(5-溴吡嗪-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (27.6mg, 0.087 mmol)、鋅二氰化物 (6.1mg, 0.052 mmol) 與 肆(三苯基膦)鈰 (0) (5mg, 0.0043 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (0.4ml) 混合物在氮環境下，在 80℃ 進行 18 小時加熱攪拌。將反應混合物以 C18 逆相管柱層析法 (乙腈-水, 0.03% 甲酸) 進行純化，得到 5-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲腈。

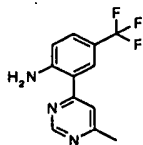
LCMS ; m/z 265 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 0.81 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

<參考例 69>

2-(6-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【化 7 7】



將 2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (51.9mg, 0.19 mmol)、三甲基環硼氧烷 (0.053ml, 0.379 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈰 (II) (13.3mg, 0.019 mmol) 及磷酸三鉀 (161mg, 0.759 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (0.95ml, 在 90℃ 進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入 0.37M 磷酸二氫鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無

水硫酸鎂乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(0-30%乙酸乙酯/己烷)進行純化，得到標題化合物(27.4mg，57%)。

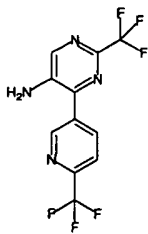
LCMS； m/z 254[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.93分鐘(分析條件SQD-AA05)。

<參考例 70>

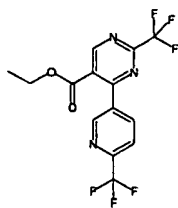
2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-胺

【化 7 8】



第一步驟

【化 7 9】



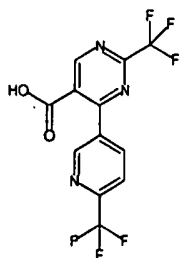
使用 4-碘-2-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸 乙基酯及(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸，進行與參考例 13 之同樣操作，合成 2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酸乙基酯。

LCMS； m/z 366[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.26分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

【化80】



將在第一步驟所得之2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酸乙基酯(36mg, 0.10 mmol)溶解於乙醇(1mL)與水(1mL)之混合溶液，將氫氧化鈉(7.9mg, 0.20 mmol)在室溫下加入。在室溫進行1小時攪拌後，將溶劑減壓下濃縮，於殘渣加入1N鹽酸(5mL)。以乙酸乙酯萃取後，將有機層以硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酸粗生成物(30mg)。

LCMS; m/z 338 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.05分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

於在第二步驟所得之2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酸(30mg, 0.09 mmol)、三乙基胺(8.9mg, 0.09 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA, 24.3mg, 0.09 mmol)加入N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)，在60℃進行3小時攪拌。於反應混合物加入水(1.5mL)，在80℃進行3小時攪拌。將反應混合物恢復至室溫，加入1N氫氧化鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取後以硫酸鎂乾燥並過濾。

將濾液在減壓下濃縮，得到標題化合物(26mg)之粗生成物。

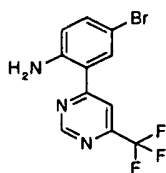
LCMS ; m/z 309 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.08分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例 71>

4-溴-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺

【化 8 1】



將2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯胺與4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶作為試藥及起始原料使用，進行與參考例13之同樣操作，得到2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺。於2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺(89mg, 0.372 mmol)之乙酸(0.94mL)/水(0.0067mL)溶液，將1-溴吡咯烷-2,5-二酮(66.2mg, 0.372 mmol)在室溫加入。將反應混合物在55℃加熱進行3.5小時攪拌。將反應溶液冷卻至室溫，與甲苯進行3次共沸。將殘渣以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到標題化合物(60mg, 50%)之黃色固體物。

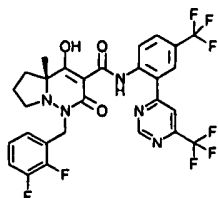
LCMS ; m/z 318 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.24分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例 21>

(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化82】



將(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(20mg, 0.0567 mmol)及4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺(參考例50、18mg, 0.0596 mmol)溶解於甲苯(0.2ml), 在90℃進行3.5小時攪拌。冷卻後減壓濃縮, 將所得之殘渣以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化後得到標題化合物(36mg, 99%)。

LCMS; m/z 628[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.17分鐘(分析條件SQD-AA05)。

主互變異構物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 16.47 (1H, s), 12.91 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.05-7.03 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.47 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 3.33 (1H, ddd, $J=9.0, 9.0, 3.2$ Hz), 2.76 (1H, ddd, $J=9.0, 8.7, 8.7$ Hz), 2.56-2.54 (1H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.69-1.64 (2H, m), 1.00 (3H, s)。

副互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 18.22 (1H, s), 12.98 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.14-7.06 (3H, m), 5.10 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.29-3.25 (1H, m), 2.78-2.75 (1H, m), 2.64-2.59 (1H, m), 1.73-1.66 (2H, m), 1.49-1.46 (1H, m), 0.84 (3H, s)。

使用參考例13、及15~71之適當苯胺試藥及參考例1-1及1-2以及參考例4~12的適當酯中間體，藉由與實施例21之同樣操作，合成下表所示化合物。且實施例59、60中，取代甲苯使用N,N-二甲基甲醯胺作為溶劑。

[表 21-1]

[表 21-2]

[表 21-3]

[表 21-4]

[表 21-5]

[表 21-6]

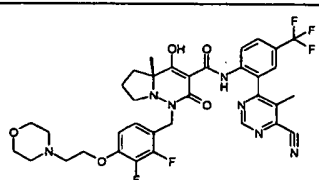
[表 21-7]

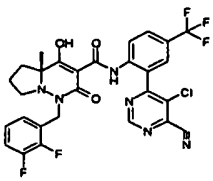
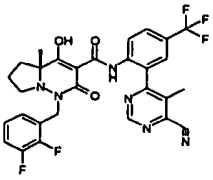
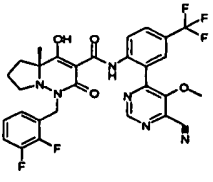
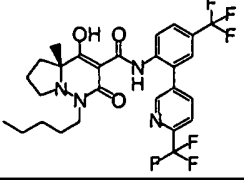
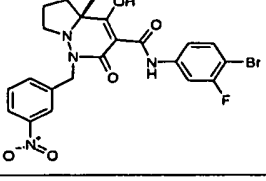
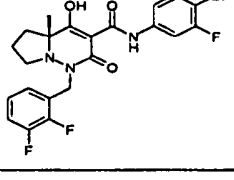
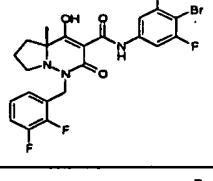
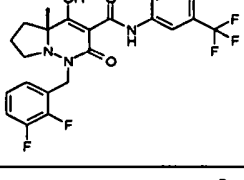
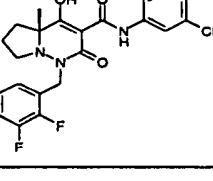
[表 21-8]

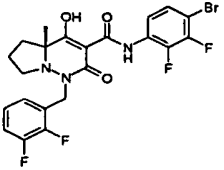
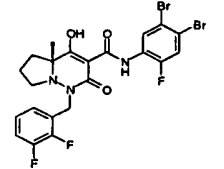
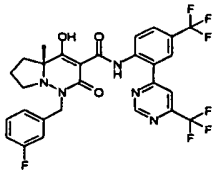
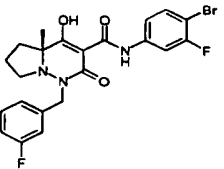
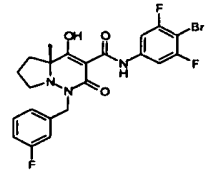
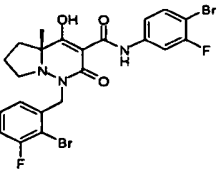
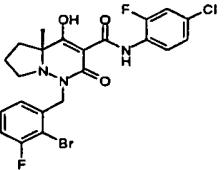
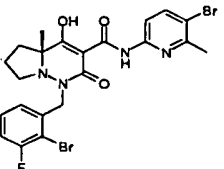
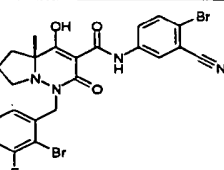
[表 21-9]

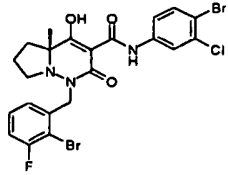
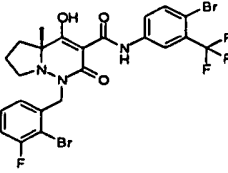
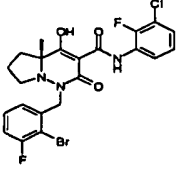
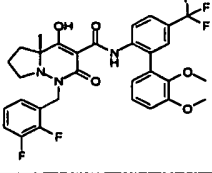
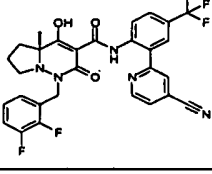
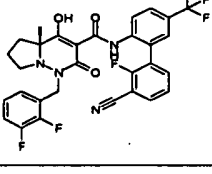
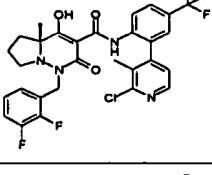
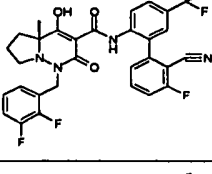
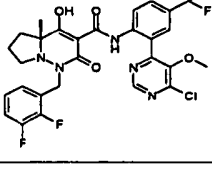
[表 21-10]

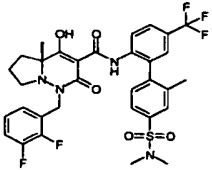
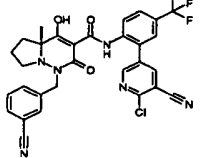
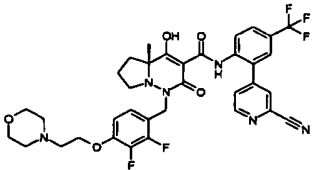
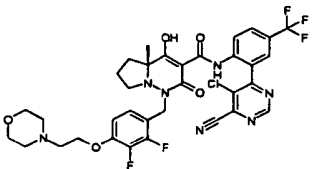
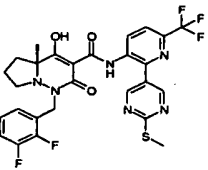
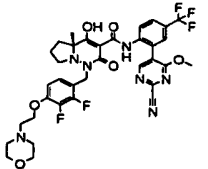
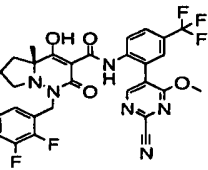
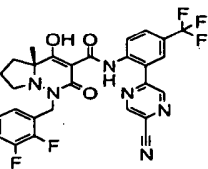
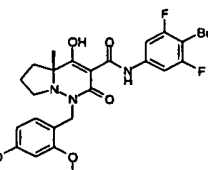
[表 21]

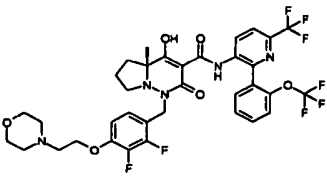
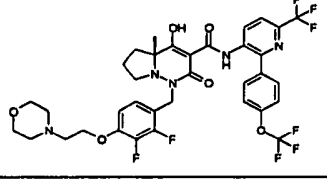
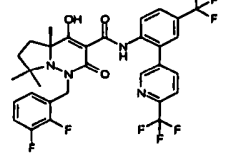
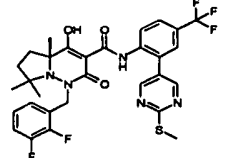
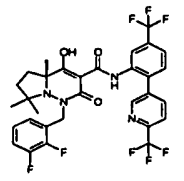
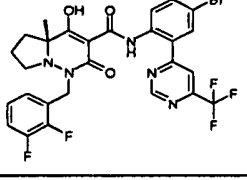
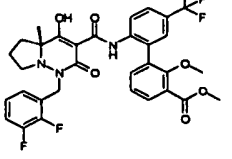
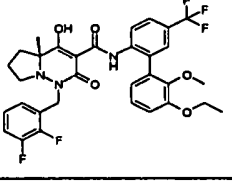
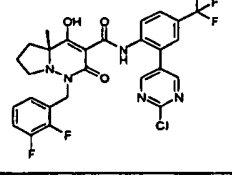
實施例號碼	構造式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
22		QC-SMD- TFA05	1.26	728

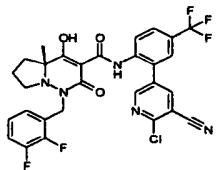
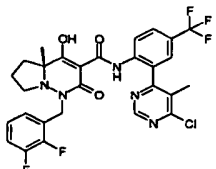
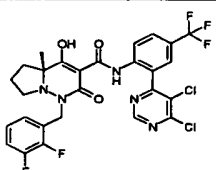
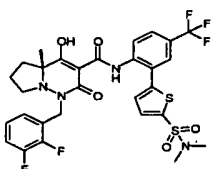
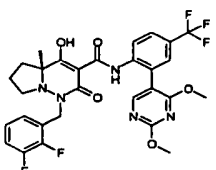
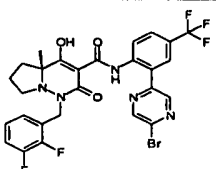
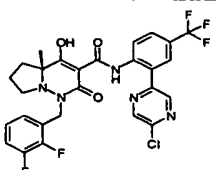
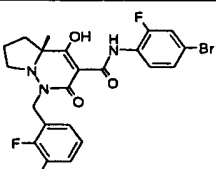
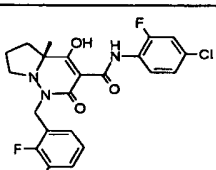
23		QC-SMD-TFA05	1.65	619
24		QC-SMD-TFA05	1.63	599
25		QC-SMD-TFA05	1.61	615
26		QC-SMD-TFA05	1.75	571
27		QC-SMD-TFA05	1.63	519
28		SQD-AA05	1.18	510
29		SQD-AA05	1.16	528
30		SQD-AA05	1.17	560
31		SQD-AA05	1.22	526

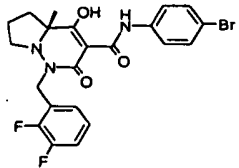
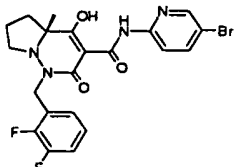
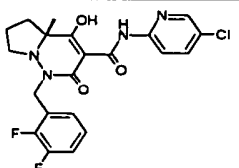
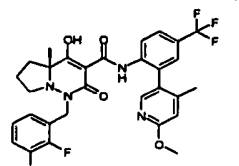
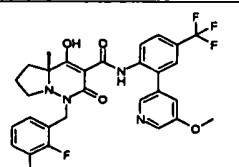
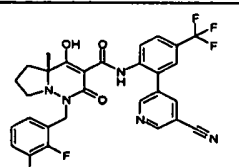
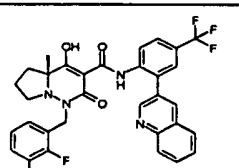
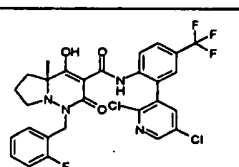
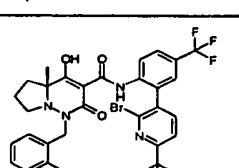
32		QC-SMD-TFA05	1.64	528
33		SQD-AA05	1.17	588
34		SQD-AA05	1.17	610
35		SQD-AA05	1.19	492
36		SQD-AA05	1.16	510
37		QC-SMD-TFA05	1.74	570
38		QC-SMD-TFA05	1.72	526
39		QC-SMD-TFA05	1.76	567
40		SQD-AA05	1.11	577

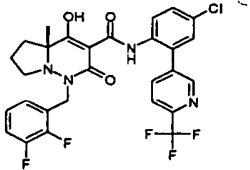
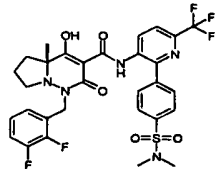
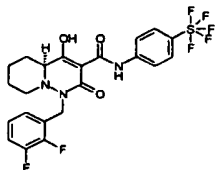
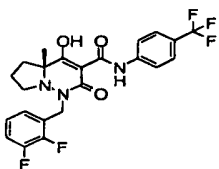
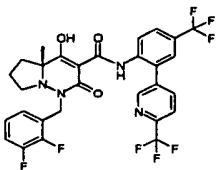
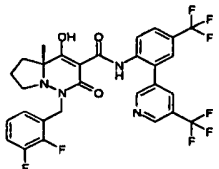
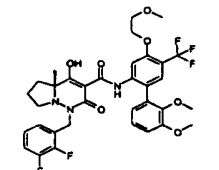
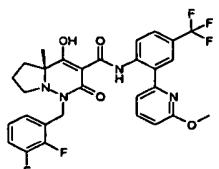
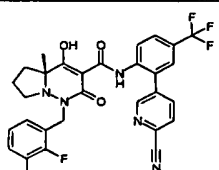
4 1		QC-SMD-TFA05	1. 8	5 8 6
4 2		QC-SMD-TFA05	1. 7 7	6 2 0
4 3		QC-SMD-TFA05	1. 7 1	5 2 6
4 4		SQD-AA05	1. 2 2	6 1 8
4 5		SQD-AA05	1. 1 6	5 8 4
4 6		SQD-AA05	1. 1 7	6 0 1
4 7		QC-SMD-TFA05	1. 7 1	6 0 7
4 8		QC-SMD-TFA05	1. 6 1	6 0 1
4 9		QC-SMD-TFA05	1. 6 4	6 2 4

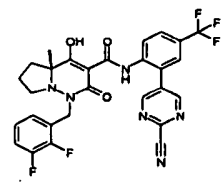
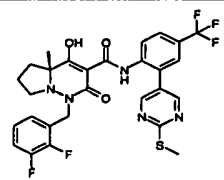
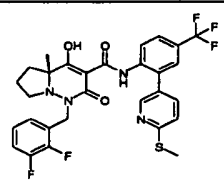
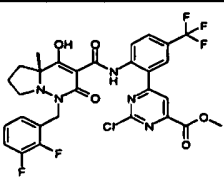
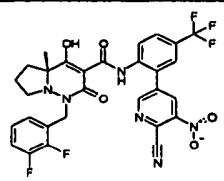
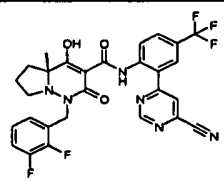
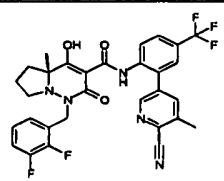
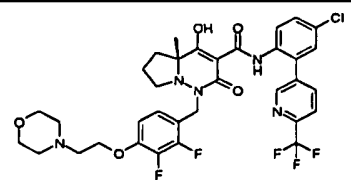
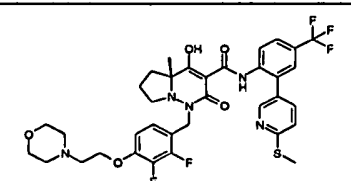
50		QC-SMD-TFA05	1.68	679
51		QC-SMD-TFA05	1.59	607
52		QC-SMD-TFA05	1.25	713
53		QC-SMD-TFA05	1.29	748
54		QC-SMD-TFA05	1.62	607
55		QC-SMD-TFA05	1.29	744
56		QC-SMD-TFA05	1.64	615
57		QC-SMD-TFA05	1.62	585
58		QC-SMD-TFA05	1.65	552

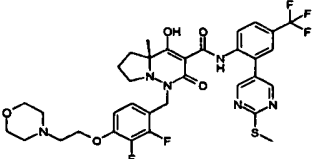
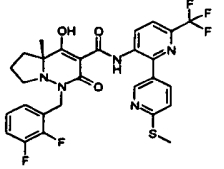
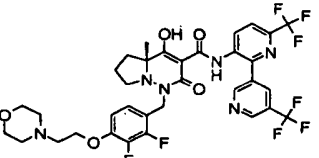
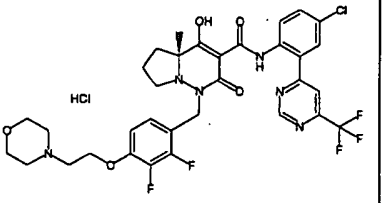
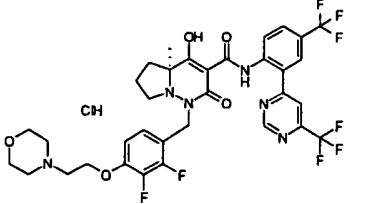
59		QC-SMD-TFA05	1.3	772
60		QC-SMD-TFA05	1.35	772
61		QC-SMD-TFA05	1.73	655
62		QC-SMD-TFA05	1.72	634
63		QC-SMD-TFA05	1.73	655
64		QC-SMD-TFA05	1.65	638
65		QC-SMD-TFA05	1.67	646
66		QC-SMD-TFA05	1.73	632
67		QC-SMD-TFA05	1.61	594

68		SQD-AA05	1.14	618
69		QC-SMD-TFA05	1.67	608
70		QC-SMD-TFA05	1.70	628
71		QC-SMD-TFA05	1.69	671
72		QC-SMD-TFA05	1.65	620
73		QC-SMD-TFA05	1.72	638
74		QC-SMD-TFA05	1.71	594
75		SQD-AA05	1.20	510
76		SQD-AA05	1.19	466

77		SQD-AA05	1.24	492
78		SQD-AA05	1.11	493
79		SQD-AA05	1.10	449
80		QC-SMD-TFA05	1.67	603
81		QC-SMD-TFA05	1.40	589
82		QC-SMD-TFA05	1.58	584
83		SQD-AA05	1.19	609
84		SQD-AA05	1.19	627
85		QC-SMD-TFA05	1.70	705

86		QC-SMD-TFA05	1.66	593
87		QC-SMD-TFA05	1.60	666
88		SQD-AA05	1.16	540
89		SQD-AA05	1.19	482
90		SQD-AA05	1.17	627
91		SMD-AA05	1.71	627
92		QC-SMD-TFA05	1.66	692
93		QC-SMD-TFA05	1.72	589
94		QC-SMD-TFA05	1.59	584

95		QC-SMD-TFA05	1.60	585
96		QC-SMD-TFA05	1.68	606
97		QC-SMD-TFA05	1.71	605
98		QC-SMD-TFA05	1.65	652
99		QC-SMD-TFA05	1.60	629
100		QC-SMD-TFA05	1.64	585
101		QC-SMD-TFA05	1.65	598
102		QC-SMD-TFA05	1.29	722
103		QC-SMD-TFA05	1.30	734

104		QC-SMD-TFA05	1.28	735
105		QC-SMD-TFA05	1.64	606
106		QC-SMD-TFA05	1.25	757
107		SMD-TFA05	1.27	723
108		QC-SMD-TFA05	1.30	757

表中之化合物中存在互變異構物，例如實施例22、及52之 ^1H -NMR如以下所示。

<實施例22>

主互變異構物

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 16.12 (1H, s), 11.93 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 4.81 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.32 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$),

4.20 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.29 (1H, ddd, $J=8.8, 8.7, 3.0\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.67 (1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 8.8\text{Hz}$), 2.61-2.59 (4H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.74-1.71 (1H, m), 1.67-1.62 (2H, m), 0.99 (3H, s)。

副互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 17.93 (1H, s), 12.03 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=18.5, 10.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.24-3.22 (1H, m), 2.84 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.70-2.66 (1H, m), 2.60 (4H, s), 2.55-2.49 (1H, m), 2.40 (3H, s), 1.67-1.62 (2H, m), 1.44-1.41 (1H, m), 0.79 (3H, s).

<實施例 52>

主互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 16.13 (1H, s), 11.97 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 3.31 (1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 3.0\text{Hz}$), 2.85-2.83 (2H, m), 2.69 (1H, ddd, $J=8.8, 8.8,$

8.8Hz), 2.61 (4H, brs), 2.56-2.51 (1H, m), 1.75-1.72 (1H, m), 1.67-1.65 (2H, m), 0.99 (3H, s)。

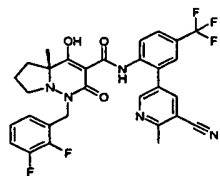
副互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 17.91 (1H, s), 12.05 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs), 7.06 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.43 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.19 (2H, dd, $J=12.1, 6.2\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 3.27-3.24 (1H, m), 2.84 (2H, s), 2.74-2.72 (1H, m), 2.61 (3H, brs), 2.50-2.46 (1H, m), 1.78-1.63 (3H, m), 1.45-1.42 (1H, m), 0.81 (3H, s)。

<實施例 109>

(4aR)-N-[2-(5-氰基-6-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 83】



將(4aR)-N-[2-(6-氯-5-氰基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例68)作為起始原料使用，進行與

參考例69之同樣操作，得到標題化合物。

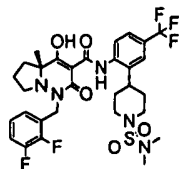
LCMS ; m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.63 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 110>

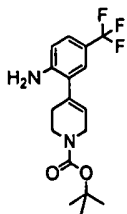
(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-N-[2-[1-(二甲基胺磺基)哌啶-4-基]-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧基胺

【化 8 4】



第一步驟

【化 8 5】



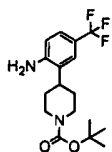
將 2-溴-4-(三氟甲基)苯胺與(1-(tert-丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)硼酸作為試藥及起始原料使用，進行與參考例 13 之同樣操作，得到 4-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸 tert-丁基。

LCMS ; m/z 243 $[M+H-C_4H_9OCO]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.31 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

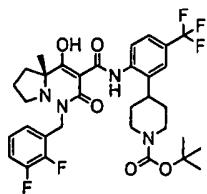
【化 8 6】



將在第一步驟所得之苯胺衍生物(0.73g, 2.13 mmol)溶解於甲醇(21.2mL)，加入氫氧化鈣-碳(20wt%、0.15g, 0.21 mmol)，氫環境下在室溫進行一夜攪拌。將反應混合物以矽藻土過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到4-(2-胺基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羧酸 tert-丁基酯(0.70g, 91%)之粗生成物。

第三步驟

【化 8 7】



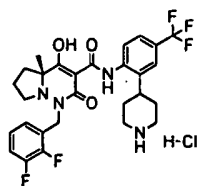
將在第二步驟所得之苯胺衍生物與參考例1-1所記載的化合物作為試藥及起始原料使用，進行與實施例21之同樣操作，得到4-[2-[[[(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羰基]胺基]-5-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-羧酸 tert-丁基。

LCMS ; m/z 565 $[M+H-C_4H_9OCO]^+$

HPLC保持時間；1.78分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第四步驟

【化 8 8】



於在第三步驟所得之醯胺衍生物(0.81g, 1.23 mmol)將4N氯化氫/二噁烷溶液(5mL)在0℃下加入，在室溫下進行1小時攪拌。將反應混合物減壓下濃縮，得到(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-哌啶-4-基-4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺鹽酸鹽(776mg)之黃色無定形固體物。

LCMS; m/z 565 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.24分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第五步驟

將在第四步驟所得之鹽酸鹽(0.030g, 0.050 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.25mL)，將三乙基胺(0.021mL, 0.15 mmol)與二甲基胺磺醯基氯化物(0.0054mL, 0.050 mmol)在室溫下加入，進行2小時攪拌。將反應混合物直接以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到標題化合物(24mg, 71%)之白色無定形固體物。

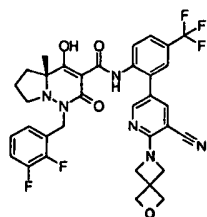
LCMS; m/z 672 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.66分鐘(分析條件QC-SMD-TFA05)。

<實施例111>

(4aR)-N-[2-[5-氰基-6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶-3-基]-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化89】



氮環境下，將(4aR)-N-[2-(6-氯-5-氰基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例68) (20mg, 0.032 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.32ml)，加入2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 草酸鹽(24.5mg, 0.129 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.068ml, 0.388 mmol)，在室溫進行一夜攪拌，在60℃進行2天攪拌。於反應混合物加入0.37M磷酸二氫鉀水溶液與二氯甲烷，並激烈攪拌後，以三相分離器分離水層，將有機層減壓濃縮。所得之殘渣をC18逆相管柱層析法(30-95%乙腈/水)進行純化，得到標題化合物(19.7mg, 89%)。

LCMS; m/z 681 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 0.99分鐘(分析條件SMD-TFA50)。

<實施例112>

2-[[5-[2-[[[(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-

拌。於反應混合物加入 0.37M 磷酸二氫鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，無水硫酸鎂乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以 C18 逆相管柱層析法 (30-90% 乙腈 (0.1% 甲酸)/水 (0.1% 甲酸)) 進行純化，得到標題化合物 (17.7mg, 49%)。

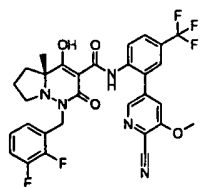
LCMS; m/z 630 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.04 分鐘 (分析條件 SMD-TFA50)。

<實施例 114>

(4aR)-N-[2-(6-氟基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 9 2】



鈉甲氧化物作為試藥使用，進行與實施例 113 之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS; m/z 614 $[M+H]^+$

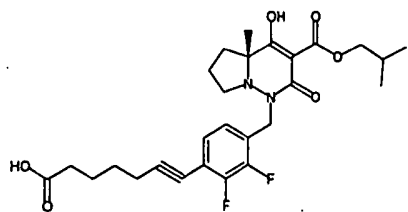
HPLC 保持時間; 1.62 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<參考例 72>

7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟

苯基]庚-6-炔酸

【化93】



將(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(參考例5)(250mg, 0.480 mmol)、庚-6-炔酸(0.182mL、1.44 mmol)、碘化銅(I)(18.3mg, 0.0960 mmol)、三乙基胺(0.335mL、2.40 mmol)及雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物(33.7mg, 0.0480 mmol)的四氫呋喃(0.961mL)懸濁液在氮氣流下, 於室溫進行2.5小時攪拌。於同時以其他容器在相同規模下進行完全相同反應, 合併兩者以C18逆相管柱層析法進行純化, 得到標題化合物(328mg, 66%)的黃色油狀物。

LCMS; m/z 519[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.00分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例73>

7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚烷酸

使用 7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚烷酸(參考例 73)與 2-(6-(甲基硫代基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 21 之同樣操作，合成標題化合物。

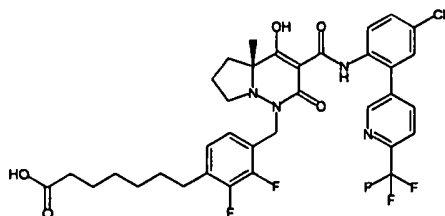
LCMS； m/z 733 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.25 分鐘(分析條件 SQD-FA05)。

<實施例 116>

7-[4-[[[(4aR)-3-[[4-氯-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚烷酸

【化 96】

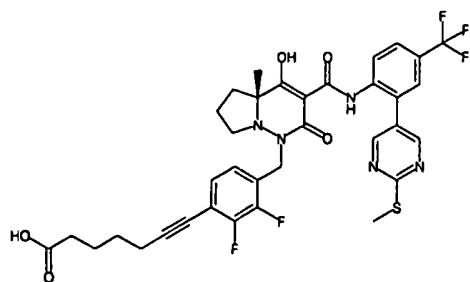


使用 7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚烷酸(參考例 73)與 4-氯-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺，進行與實施例 21 之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS； m/z 721 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.22 分鐘(分析條件 SQD-FA05)。

【化98】



使用 7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸(參考例 72)與 2-(2-(甲基硫代基)嘧啶-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 21 之同樣操作，合成標題化合物。

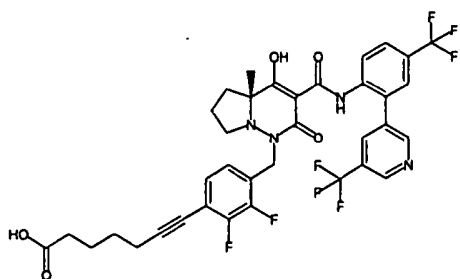
LCMS ; m/z 730 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.58 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 119>

7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸

【化99】



使用 7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸(參考例 72)與 4-(三氟甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺，進行與實施例 21 之同樣操作，合成標題化合物。

(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺，進行與實施例21之同樣操作，合成標題化合物。

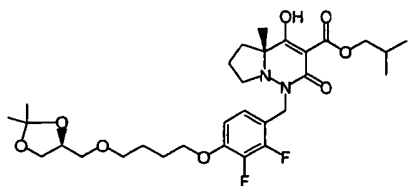
LCMS； m/z 751 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.60分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例74>

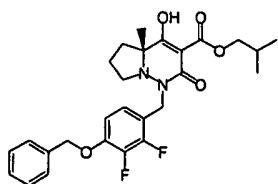
(4aR)-1-[[4-[4-[[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯

【化100】



第一步驟

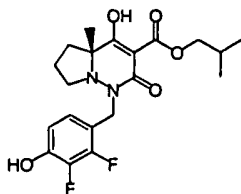
【化101】



將4-(苯甲氧基)-2,3-二氟苯甲醛與(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽作為試藥及起始原料使用，進行與實施例1第1步驟及參考例1-1之同樣操作，合成(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-苯基甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯。

第二步驟

【化102】



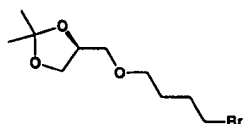
於(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-苯基甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(1.56g, 3.12 mmol)之乙酸乙酯(100mL)溶液加入鈰-碳(10wt%、120mg)，在氫環境下，在室溫進行30分鐘攪拌。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)進行純化後得到(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(1.02g, 80%)。

LCMS； m/z 411[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.24分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

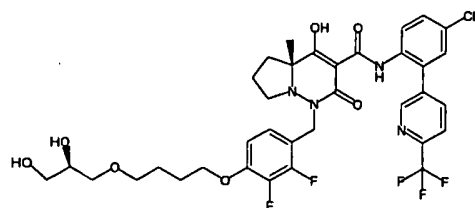
【化103】



於(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲醇(2.00g, 15.1 mmol)與1,4-二溴丁烷(5.42mL, 45.4 mmol)之混合物中加入60%氫氧化鈉溶液(2mL, 30.3 mmol)。於該混合

[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化105】



使用(4aR)-1-[[4-[4-[[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(參考例74)與4-氯-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺，進行與實施例120之同樣操作，合成標題化合物。

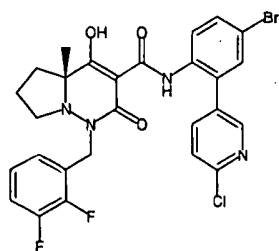
LCMS ; m/z 755 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.50 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例122>

(4aR)-N-[4-溴-2-(6-氯吡啶-3-基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化106】



於(4aR)-N-(4-溴-2-碘苯基)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例331)(14.8mg, 0.02 mmol)、碳酸鉀(9.7mg, 0.07 mmol)、肆(三苯基磷)鈰(2.3mg, 0.002 mmol)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(3.1mg, 0.02 mmol)中加入二甲氧基乙烷(0.2mL)、乙二醇(0.2mL)、水(0.1mL), 在100℃進行2小時攪拌。過濾不溶物, 將濾液直接以HPLC(YMC-Actus ODS-A 20x100mm 0.005mm、0.1%甲酸 乙腈/0.1%甲酸 水)進行純化, 得到標題化合物(4.8mg, 40%)之白色無定形固體物。

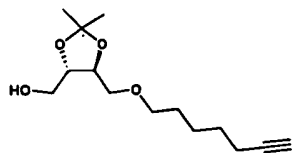
LCMS; m/z 604[M+H]⁺

HPLC保持時間; 0.89分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例75>

((4S,5S)-5-((庚-6-炔-1-氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲醇

【化107】



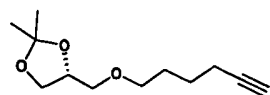
於((4S,5S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)二甲醇(133mg, 0.824 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1.1mL)的溶液中, 將氫化鈉(60%重量, 礦物油分散, 36mg, 0.824 mmol)在室溫下加入。將反應混合物在室溫下進行30分鐘攪拌後, 加入甲炔磺酸庚-6-炔-1-基(105mg, 0.550

mmol)，在室溫進行一夜攪拌。於反應溶液慢慢加入水，以乙酸乙酯萃取。收集有機層，減壓下濃縮後，將殘渣以矽膠管柱層析法進行純化後得到((4S,5S)-5-((庚-6-炔-1-氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲醇(99.6mg, 71%)。

<參考例 76>

(R)-4-((3-溴丙氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷

【化108】



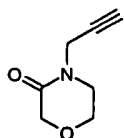
將(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇(615mg, 4.66 mmol)6-溴-1-己炔500mg, 3.1 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)，加入氫化鈉(60重量%、礦物油分散、186mg, 4.66 mmol)，在室溫進行12小時攪拌。將反應混合物加入於水中，以二乙基醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到(R)-4-((己-5-炔-1-氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(390mg, 59%)之透明液體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.24 (1H, dt, $J=12.0, 6.4\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=8.0, 6.4\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=8.3, 6.4\text{Hz}$), 3.54-3.44 (3H, m), 3.41 (1H, dd, $J=11.0, 5.0\text{Hz}$), 2.20 (4H, td, $J=7.0, 3.0\text{Hz}$), 1.92 (4H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 1.72-1.64 (2H, m), 1.62-1.53 (2H, m), 1.40 (3H, s), 1.34 (3H, s)。

<參考例 77>

4-(丙-2-炔-1-基)嗎啉-3-酮

【化 109】



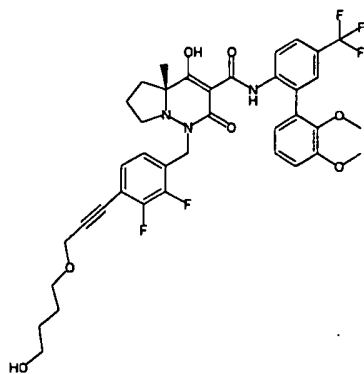
於嗎啉-3-酮(430mg, 4.25 mmol)的四氫呋喃(5ml)溶液中，將氫化鈉(60重量%、礦物油分散、187mg, 4.68 mmol)在0℃加入，在室溫進行10分鐘攪拌後，加入3-溴丙-1-炔(607mg, 5.1 mmol)，在室溫下進行2小時攪拌。將反應混合物以乙酸乙酯(50ml)稀釋，以飽和氯化銨水溶液、水、及飽和食鹽水之順序洗淨，以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。所得之殘渣以矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(312mg, 53%)之透明油狀物質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.29 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 4.19 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 2.25 (1H, m)。

<實施例 123>

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-[3-(4-羥基丁氧基)丙-1-炔基]苯基]甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 110】



於 (4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺 (實施例 321) (30mg, 0.040 mmol)、雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物 (2.83mg, 0.0404 mmol) 與碘化銅(I) (1.54mg, 0.0081 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (0.40mL) 溶液中，氮環境下將 4-(丙-2-炔-1-氧基)丁烷-1-醇 (15.5mg, 0.121 mmol) 與三乙基胺 (0.020mL, 0.141 mmol) 在 0℃ 下加入。將反應混合物在室溫下進行 14 小時攪拌。於反應溶液中加入甲酸，直接以 C18 逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物 (15mg, 50%) 之白色無定形固體物。

LCMS; m/z 744 $[M+H]^+$

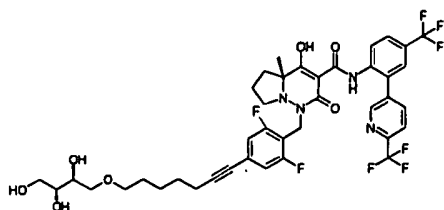
HPLC 保持時間; 1.63 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 124>

(4aR)-1-[[2,6-二氟-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁氧基]庚-1-炔基]苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲

基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並
[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化111】



將(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例322)(35mg, 0.047 mmol)、雙(三苯基膦)鈦(II)氯化物(3.27mg, 0.0465 mmol)與碘化銅(I) (1.77mg, 0.0093 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(0.47mL)溶液在氮環境下，將((4S,5S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)二甲醇(23.9mg, 0.093 mmol)與三乙基胺(0.019mL、0.140 mmol)在0℃下加入。將反應混合物在室溫進行一夜攪拌。於反應溶液加入三氟乙酸/水(1:1, 1.4mL)及二甲基亞砷(0.7mL)，在室溫下進行1小時攪拌。將反應溶液直接以C18逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(32mg, 82%)之橘色無定形固體物。

LCMS; m/z 841[M+H]⁺

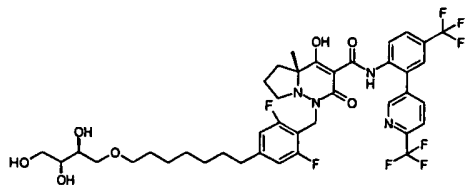
HPLC保持時間; 0.90分鐘(分析條件SMD-TFA50)。

<實施例125>

(4aR)-1-[[2,6-二氟-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁氧基]庚

基]苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化112】



將(4aR)-1-[[2,6-二氟-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁氧基]庚-1-炔基]苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例124) (20mg, 0.024 mmol)與氫氧化鈣-碳(20wt%、3.34mg, 0.00476 mmol)之乙酸乙酯懸濁液, 在氫環境下, 於室溫下進行10小時攪拌。將反應溶液以矽藻土過濾, 將濾液減壓下濃縮。將殘渣以C18逆相管柱層析法進行純化, 得到標題化合物(11.5mg, 57%)之無色無定形固體物。

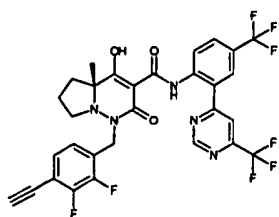
LCMS; m/z 845 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.60 分鐘(分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例126>

(4aR)-1-[(4-乙炔基-2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化113】



將三異丙基甲矽烷基乙炔作為試藥使用，進行與實施例123之第一步驟之同樣操作，得到(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-[2-三(丙烷-2-基)甲矽烷基乙炔基]苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺之粗生成物。將所得之粗生成物溶解於四氫呋喃(0.15mL)，加入四丁基銨氟化物之1M四氫呋喃溶液(0.12mL)，在室溫下進行1小時攪拌。於反應混合物中加入三氟乙酸(0.5mL)、水(0.5mL)、及二甲基亞砜(1mL)，以C18逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(22mg，84%)之白色無定形固體物。

LCMS； m/z 652[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.87分鐘(分析條件SQD-FA50)。

使用實施例319～323之適當碘體及適當末端炔烴試藥，進行與實施例123之同樣操作合成下表化合物。

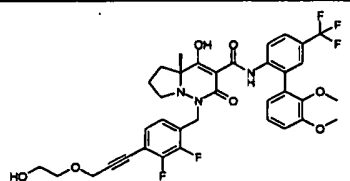
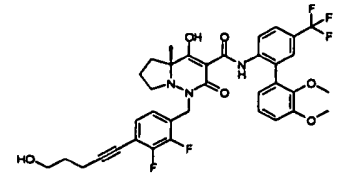
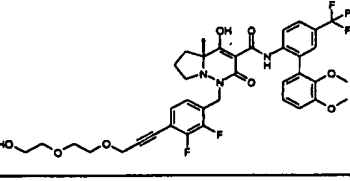
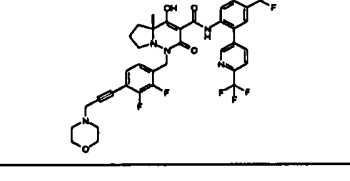
[表22-1]

[表22-2]

[表22]

實施例號碼	構造式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
127		SQD-AA05	1.18	730

128		QC-SMD-TFA05	1.60	753
129		QC-SMD-TFA05	1.62	738
130		QC-SMD-TFA05	1.69	735
131		SQD-AA05	1.14	631
132		QC-SMD-TFA05	1.33	750
133		QC-SMD-TFA05	1.56	648
134		QC-SMD-TFA05	1.60	686
135		QC-SMD-TFA05	1.65	714
136		QC-SMD-TFA05	1.57	804

137		QC-SMD-TFA05	1.58	716
138		QC-SMD-TFA05	1.62	700
139		QC-SMD-TFA05	1.57	760
140		QC-SMD-TFA05	1.34	750

於表中化合物中有存在互變異構物之化合物，藉由測定溶劑存在著異構物被觀測到之情況與不被觀測到之情況。例如實施例129(重二甲基亞砷)、實施例140(重氯仿)之¹H-NMR如以下所示。

<實施例129>

¹H-NMR (DMSO-D₆)δ ; 16.58 (1H, brs), 12.80 (1H, brs), 12.15 (1H, brs), 9.59 (1H, s), 8.59-8.56 (1H, brm), 8.48-8.38 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J=9.8Hz), 7.28 (1H, q, J=6.8Hz), 7.24 (1H, q, J=7.3Hz), 5.11 (1H, d, J=14.7Hz), 4.47-4.38 (1H, m), 3.41-3.30 (2H, m), 2.73 (1H, q, J=8.6Hz), 2.54 (2H, t, J=6.4Hz), 2.49-2.36 (1H, m), 2.40 (2H, t, J=7.8Hz), 1.84-1.75 (2H, m), 1.63 (2H, brs), 0.92

(3H, brs)。

<實施例140>

主互變異構物

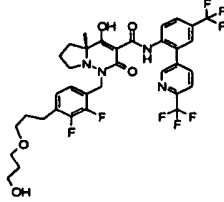
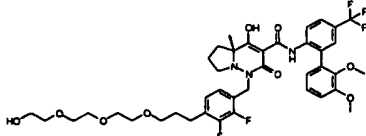
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.82 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.15-7.11 (1H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.32 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.85-3.79 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.27 (1H, td, $J=8.7, 3.2\text{Hz}$), 2.83-2.77 (4H, m), 2.73-2.64 (1H, m), 2.58-2.48 (1H, m), 1.80-1.58 (3H, m), 0.99 (3H, s)。

副互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.91 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.96-7.92 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.75-7.71 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.99-6.93 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.47 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 3.79-3.85 (4H, m), 3.67 (2H, s), 3.30-3.20 (1H, m), 2.83-2.77 (4H, m), 2.73-2.64 (1H, m), 2.58-2.48 (1H, m), 1.81-1.58 (3H, m), 0.79 (3H, s)。

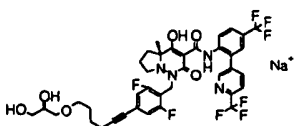
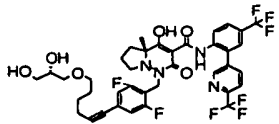
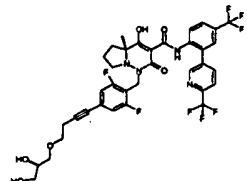
使用實施例319~323之適當碘體及適當末端炔烴試藥，進行與實施例123及實施例125之同樣操作，合成下表化合物。

[表 23]

實施例號碼	結構式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
141		QC-SMD- TFA05	1.61	743
142		QC-SMD- TFA05	1.59	808

使用含有實施例 319～323 之適當碘體及參考例 76 的適當末端炔烴試藥，進行與實施例 124 之同樣操作，合成下表化合物。

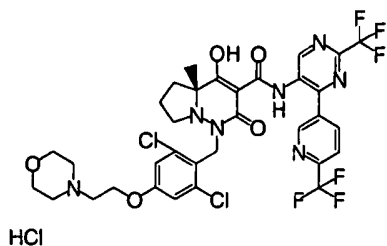
[表 24]

實施例號碼	結構式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
143		QC-SMD- TFA05	1.56	797
144		QC-SMD- TFA05	1.58	797
145		QC-SMD- TFA05	1.51	769

<實施例 146>

(4aR)-1-[[2,6-二氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺鹽酸鹽

【化 1 1 4】



將(4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例 328) (22mg, 0.032 mmol)、4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽 (12.1mg, 0.065 mmol)、四 n-丁基銨碘化物 (1.2mg, 0.0033 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.2ml), 加入碳酸鉀 (64mg, 0.20 mmol), 氮環境下在 60℃ 進行 3 小時攪拌。於反應混合物將二甲基亞碲 (0.4ml)、濃鹽酸 (0.1ml) 在 0℃ 加入, 並進行 5 分鐘攪拌後, 直接以 C-18 逆相矽膠管柱層析法 (水/乙腈) 進行純化, 得到標題化合物 (23mg, 88%) 之白色無定形固體物。

LCMS; m/z 790 $[M+H]^+$

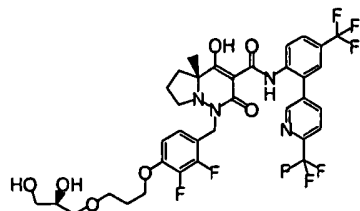
HPLC 保持時間; 1.26 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 147>

(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丙氧基]-2,3-二氯

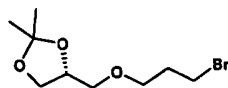
苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化115】



第一步驟

【化116】



於1、3-二溴丙烷(9.17g, 45.4 mmol)、(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲醇(1.5g, 11.4 mmol), 硫酸氫四 n-丁基銨(0.19g, 0.57 mmol)中, 加入水10ml與氫氧化鈉(1.75g, 43.8 mmol), 氮環境下在室溫進行16小時攪拌。於反應混合物加入水30ml, 以二乙基醚進行萃取後, 將有機層以硫酸鎂進行乾燥並過濾。將濾液經減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到(S)-4-((3-溴丙氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(640mg, 22%)之透明液體。

第二步驟

將(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例

324) (1.0g, 1.56 mmol)與(S)-4-((3-溴丙氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(0.47g, 1.87 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺3ml, 加入碳酸銨(0.86g, 6.23 mmol), 氮環境下在80℃進行2小時攪拌。於反應混合物加入二乙基醚(30ml), 過濾不溶物, 並減壓濃縮。於所得之殘渣加入甲醇(10ml)後, 在0℃滴入濃鹽酸(2ml), 進行2小時之室溫下攪拌。對於反應混合物, 吹入1小時之氮氣, 除去過剩量氯化氫後, 加入二甲基亞碲(5ml), 將甲醇減壓除去後所得之殘渣以C-18逆相矽膠管柱層析法(水/乙腈)進行純化, 得到標題化合物(1.2g, 95%)之白色無定形固體物。

LCMS; m/z 775 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.49分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

主互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 16.21 (1H, s), 11.91 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J=7.8, 7.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=7.8, 7.5\text{Hz}$), 4.73 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.89-3.87 (1H, m), 3.72-3.69 (3H, m), 3.65-3.64 (1H, m), 3.57-3.54 (2H, m), 3.27-3.24 (1H, m), 2.70-2.62 (1H, m), 2.56-2.55 (1H, m), 2.53-2.50 (1H, m), 2.12-2.08 (3H, m), 1.73-1.70 (1H, m), 1.67-1.61 (2H, m), 1.00 (3H, s)。

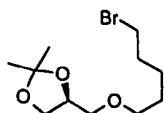
副互變異異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 17.97 (1H, s), 11.89 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.06-7.04 (1H, m), 6.73-6.70 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.89-3.88 (1H, m), 3.72-3.69 (3H, m), 3.65-3.64 (1H, m), 3.57-3.54 (2H, m), 3.25-3.24 (1H, m), 2.70-2.62 (2H, m), 2.41-2.39 (1H, m), 2.12-2.08 (3H, m), 1.67-1.61 (2H, m), 1.43-1.37 (1H, m), 0.77 (3H, s)。

<參考例 78>

(S)-4-(((5-溴戊基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷

【化 1 1 7】



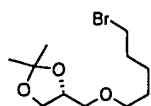
使用 1、5-二溴戊烷與 (S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲醇，進行與實施例 147 之第一步驟同樣操作，得到 (S)-4-(((己-5-炔-1-氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷之透明液體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.25 (1H, dt, $J=12.0, 6.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, dd, $J=6.4, 8.0\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=6.4, 8.0\text{Hz}$), 3.53-3.37 (6H, m), 1.87 (2H, dt, $J=14.2, 7.1\text{Hz}$), 1.64-1.54 (2H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s)。

<參考例 79>

(R)-4-(((5-溴戊基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷

【化 118】

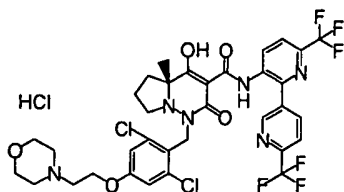


使用 1、5-二溴戊烷與 (R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲醇，進行與實施例 147 之第一步驟同樣操作，得到 (R)-4-(((5-溴戊基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷。

<實施例 148>

(4aR)-1-[[2,6-二氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[6-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺鹽酸鹽

【化 119】



使用 (4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[6-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺 (實施例 329) 與 4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽，藉由與實施例 146 之同樣操作，合成標題化合物。

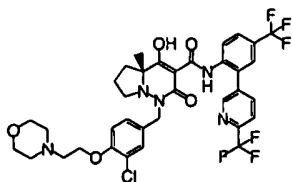
LCMS ; m/z 789 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.29 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 149>

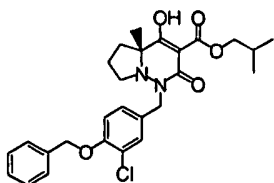
(4aR)-1-[[3-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 120】



第一步驟

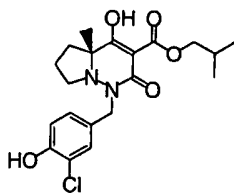
【化 121】



使用 4-(苯甲氧基)-3-氯苯甲醛與 (R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽，進行與參考例 4 之同樣操作，合成 (4aR)-1-[(3-氯-4-苯基甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯。

第二步驟

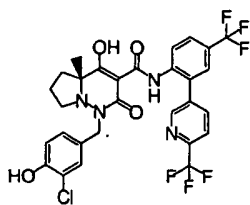
【化 1 2 2】



使用 (4aR)-1-[(3-氯-4-苯基甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧酸 2-甲基丙基酯，進行與參考例 74 第二步驟之同樣操作，合成 (4aR)-1-[(3-氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧酸 2-甲基丙基酯。

第三步驟

【化 1 2 3】



使用 (4aR)-1-[(3-氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧酸 2-甲基丙基酯與 4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺(參考例 13)，進行與實施例 21 之同樣操作，合成 (4aR)-1-[(3-氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧醯胺。

第四步驟

使用(4aR)-1-[(3-氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺與4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽，藉由與實施例146之同樣操作，合成標題化合物。

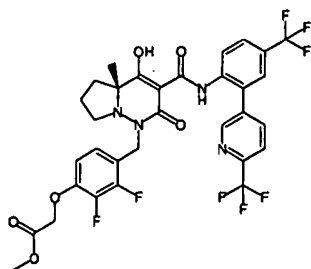
LCMS ; m/z 754[M+H]⁺

HPLC 保持時間 ; 1.32 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例150>

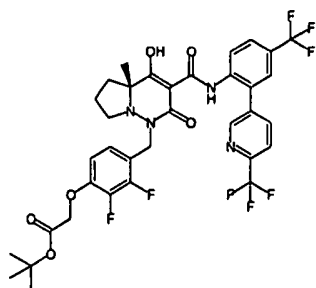
2-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯氧基]乙酸甲基

【化124】



第一步驟

【化125】



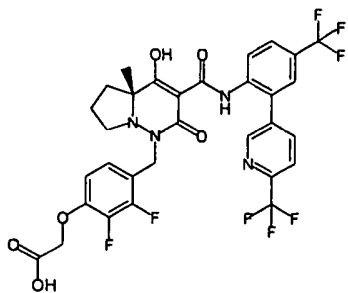
使用(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例324)與溴乙酸 *tert*-丁基酯，藉由與實施例146之同樣操作，合成2-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯氧基]乙酸 *tert*-丁基酯。

LCMS ; m/z 757 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 1.23分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第二步驟

【化126】



於2-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯氧基]乙酸 *tert*-丁基酯(14.7mg, 0.019 mmol)之二氯甲烷(0.075ml)，將三氟乙酸(0.3ml、4 mmol)在室溫下加入，在室溫下進行2小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，將所得之殘渣以逆層管柱層析法(0.1%甲酸、乙腈/水)進行純

化，得到 2-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯氧基]乙酸 (12.3mg, 90%)。

LCMS; m/z 701[M+H]⁺

HPLC 保持時間; 1.08 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第三步驟

於 2-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯氧基]乙酸 (9mg, 0.013 mmol) 之苯 (0.13ml)-甲醇 (0.08ml) 溶液中，將 (二偶氮甲基)三甲基矽烷 (0.0125ml, 0.025 mmol) 於室溫下加入，在室溫下進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入甲酸 (0.005ml) 後減壓濃縮，將所得之殘渣以逆層管柱層析法 (0.1% 甲酸、乙腈/水) 進行純化，得到標題化合物 (8.3mg, 90%) 之白色無定形固體物。

LCMS; m/z 715[M+H]⁺

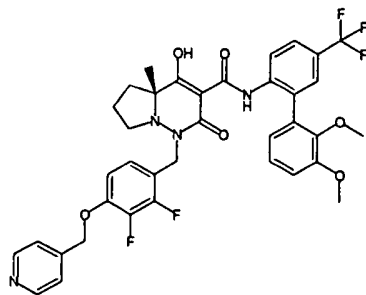
HPLC 保持時間; 1.60 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 151>

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-

氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化127】



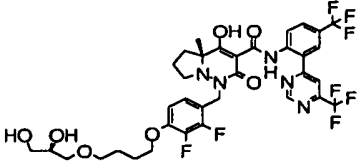
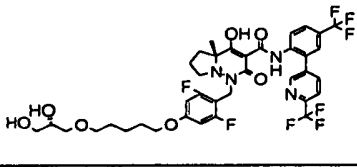
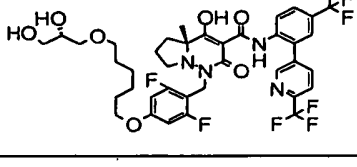
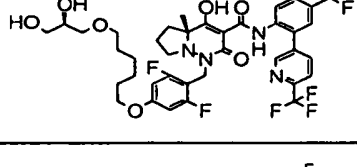
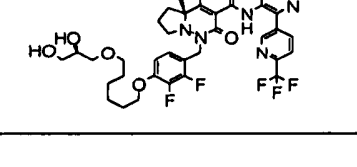
使用(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例325)與4-(溴甲基)吡啶 氫溴酸鹽，藉由與實施例146之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS； m/z 725 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.37 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

使用含有實施例326、327、及330之酚衍生物及參考例78及79的溴化烷基試藥，藉由與實施例147第二步驟之同樣操作，合成下表所示實施例化合物。

[表 25]

實施例號碼	構造式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
152		QC-SMD-TFA05	1.53	790
153		QC-SMD-TFA05	1.56	803
154		QC-SMD-TFA05	1.60	817
155		QC-SMD-TFA05	1.60	817
156		QC-SMD-TFA05	1.49	819

表中化合物中有著存在互變異構物之化合物，藉由測定溶劑存在可觀測出異構物之情況，與不被觀測到之情況。例如實施例152(重氯仿)，156(重二甲基亞砷)之¹H-NMR如以下所示。

<實施例152>

主互變異構物

¹H-NMR (CDCl₃)δ; 16.43 (1H, s), 12.92 (1H, s), 9.61

(1H, s), 8.47 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.87 (1H, brs), 3.73-3.71 (1H, m), 3.66-3.64 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.53-3.52 (2H, m), 3.33-3.31 (1H, m), 2.74 (1H, ddd, $J=8.5, 8.5, 8.5\text{Hz}$), 2.55-2.53 (2H, m), 2.11 (1H, brs), 1.92-1.88 (2H, m), 1.82-1.77 (2H, m), 1.74-1.73 (1H, m), 1.68-1.62 (2H, m), 1.01 (2H, s)。

副互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 18.16 (1H, s), 12.97 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=17.3\text{Hz}$), 4.45 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.87 (1H, s), 3.72 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.54 (4H, dt, $J=19.0, 6.0\text{Hz}$), 3.26 (1H, s), 2.74 (1H, dd, $J=16.6, 8.5\text{Hz}$), 2.63-2.61 (2H, m), 2.11 (1H, s), 1.92-1.88 (2H, m), 1.74-1.73 (2H, m), 1.67-1.65 (2H, m), 1.50-1.47 (1H, m), 0.85 (3H, s)。

<實施例 156>

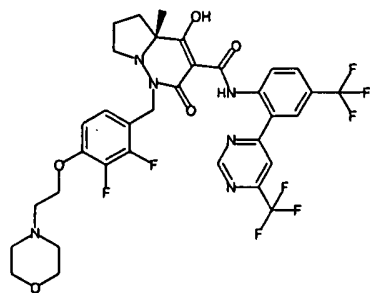
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ; 15.77 (1H, brs), 12.17 (1H, brs), 9.71 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.16

(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, brs), 7.00 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.99-4.17 (3H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.59-3.54 (1H, m), 3.41-3.24 (6H, m), 2.70 (1H, q, $J=8.1\text{Hz}$), 2.41 (1H, brs), 1.79-1.48 (8H, m), 1.47-1.31 (4H, m), 0.92 (3H, brs)。

<實施例 157>

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 128】



於(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例 327) (10.6mg, 0.016 mmol)的四氫呋喃(0.2ml)溶液中加入三苯基膦(17.2mg, 0.066 mmol)、N-(2-羥基乙基)嗎啉(7.5mg, 0.057 mmol)與偶氮二羧酸二乙基(0.03ml, 0.065 mmol)，在室溫進行1.5小時攪拌。濃縮反應混合物後，將殘渣以逆相矽膠管柱層析法進行純化，得到標題化合物(8.0mg, 0.011 mmol)之白色固體。該固體由 $^1\text{H-NMR}$ 與 $^{13}\text{C-}$

NMR之測定確認到含有2種互變異構物。

LCMS ; m/z 757 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 1.30分鐘(SMD-TFA05)。

主互變異構物

^1H -NMR (CDCl_3) δ ; 16.44 (1H, s), 12.92 (1H, s), 9.61 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, ddd, $J=9.0, 6.8, 2.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, ddd, $J=9.0, 7.5, 1.2\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.40 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.19 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.32 (1H, ddd, $J=8.9, 8.9, 3.5\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.74 (1H, ddd, $J=8.9, 8.9, 8.9\text{Hz}$), 2.61-2.59 (4H, m), 2.56-2.54 (1H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.68-1.63 (2H, m), 1.00 (3H, s)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ ; 187.4 (qC), 169.8 (qC), 165.7 (qC), 162.5 (qC), 159.3 (CH), 156.6 (qC, $J_{CF}=36.3\text{Hz}$), 150.3 (qC, $J_{CF}=248.7, 10.5\text{Hz}$), 147.8 (qC, $J_{CF}=5.5\text{Hz}$), 141.3 (qC, $J_{CF}=247.9, 14.6\text{Hz}$), 138.7 (qC), 128.3 (CH, $J_{CF}=3.3\text{Hz}$), 128.0 (qC), 127.1 (CH, $J_{CF}=3.8\text{Hz}$), 127.0 (qC, $J_{CF}=33.5\text{Hz}$), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 123.6 (qC, $J_{CF}=272.0\text{Hz}$), 120.5 (qC, $J_{CF}=275.4\text{Hz}$), 118.4 (qC, $J_{CF}=12.7\text{Hz}$), 116.0 (CH, $J_{CF}=2.5\text{Hz}$), 109.5 (CH, $J_{CF}=2.5\text{Hz}$), 93.6 (qC), 68.0 (CH_2), 66.9 ($\text{CH}_2 \times 2$), 64.2 (qC), 57.5 (CH_2), 54.1 ($\text{CH}_2 \times 2$), 51.9 (CH_2), 43.2 (CH_2),

31.9 (CH₂), 22.4 (CH₃), 19.1 (CH₂)。

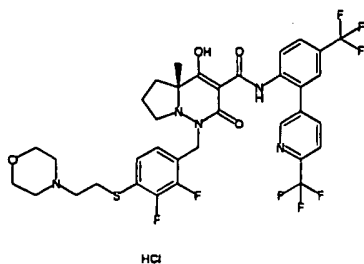
副互變異構物

¹H-NMR (CDCl₃)δ ; 18.17 (1H, s), 12.97 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=8.7Hz), 7.93 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=2.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.05 (1H, ddd, J=9.0, 6.8, 2.2Hz), 6.71 (1H, ddd, J=9.0, 7.5, 1.2Hz), 5.02 (1H, d, J=14.5Hz), 4.45 (1H, d, J=14.5Hz), 4.19 (2H, t, J=5.7Hz), 3.74 (4H, t, J=4.6Hz), 3.25 (1H, ddd, J=8.8, 8.8, 3.2Hz), 2.84 (2H, t, J=5.7Hz), 2.74 (1H, ddd, J=8.9, 8.9, 8.9Hz), 2.61-2.59 (4H, m), 2.56-2.54 (1H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.49-1.47 (1H, m), 0.84 (3H, s)。

¹³C-NMR (CDCl₃)δ ; 191.8 (qC), 170.2 (qC), 168.1 (qC), 165.5 (qC), 159.3 (CH), 156.6 (qC, J_{CF}=36.3Hz), 150.3 (qC, J_{CF}=248.7, 10.5Hz), 147.8 (qC, J_{CF}=5.5Hz), 141.3 (qC, J_{CF}=247.9, 14.6Hz), 138.7 (qC), 128.2 (CH, J_{CF}=3.3Hz), 128.2 (qC), 127.1 (CH, J_{CF}=3.8Hz), 127.0 (qC, J_{CF}=33.5Hz), 125.1 (CH), 125.4 (CH), 123.6 (qC, J_{CF}=272.0Hz), 120.5 (qC, J_{CF}=275.4Hz), 118.4 (qC, J_{CF}=12.7Hz), 116.0 (CH, J_{CF}=2.5Hz), 109.5 (CH, J_{CF}=2.5Hz), 84.3 (qC), 68.0 (CH₂), 66.9 (CH₂x2), 64.2 (qC), 57.5 (CH₂), 54.1 (CH₂x2), 50.7 (CH₂), 44.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 21.8 (CH₃), 18.6 (CH₂)。

使用實施例 324、325、及 327 之適當酚中間體及適當

【化 1 2 9】



於(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例320)(30mg, 0.04 mmol)、乙酸鈣(1.79mg, 0.0080 mmol)、三苯基膦(8.37mg, 0.032 mmol)、三異丙基矽烷硫醇(9.87mg, 0.052 mmol)之甲苯溶液(0.399ml)加入碳酸鉍(67mg, 0.206 mmol), 在100℃進行2小時45分鐘攪拌。其後, 進一步添加乙酸鈣(1.79mg, 0.0080 mmol)、三異丙基矽烷硫醇(9.87mg, 0.052 mmol)、1,4-二噁烷(0.4ml), 在110℃進行2小時攪拌。

將反應混合物冷卻至室溫後, 對於該反應溶液, 加入4-(2-氯乙基)嗎啶鹽酸鹽(37.1mg, 0.199 mmol), 在100℃經數小時加熱後, 冷卻至室溫。將該反應溶液以C18逆相管柱層析法進行純化。對於所得之化合物, 加入4N氯化氫1,4-二噁烷溶液, 將該溶液經濃縮、乾燥後得到標題化合物(17mg, 53%)之白色固體。

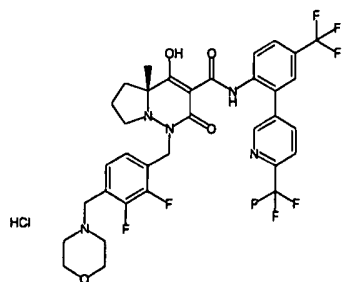
LCMS; m/z 772 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.35 分鐘(分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 164>

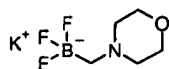
(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺鹽酸鹽

【化 130】



第一步驟

【化 131】



將(溴甲基)三氟硼酸鉀(100mg, 0.50 mmol)、嗎啉(45.7mg, 0.525 mmol)與碳酸鉀(69.1mg, 0.50 mmol)的四氫呋喃溶液(0.50ml)在80℃進行1小時加熱後，冷卻至室溫。過濾反應混合物，以丙酮(15ml)洗淨後，將該溶液經乾燥，得到三氟(嗎啉代甲基)硼酸鉀(68mg, 66%)之粗生成物。

第二步驟

於在第一步驟所得之三氟(嗎啉代甲基)硼酸鉀(28.2mg, 0.136 mmol)、(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟

甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例320) (41mg, 0.054 mmol)之二噁烷與水的混合溶液(0.495ml與0.0495ml)中, 將乙酸鈹(2.45mg, 0.0109 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯基]-2-基)膦(10.39mg, 0.022 mmol)與碳酸銨(89mg, 0.272 mmol)分2次加入, 在80℃進行一晚加熱攪拌。將反應溶液冷卻至室溫後, 將該反應溶液以逆相管柱層析法進行純化。將所得之化合物溶解於乙醇, 繼續加入4N氯化氫/二噁烷溶液, 將該溶液於乾燥後得到標題化合物(28mg, 68%)之白色固體。

LCMS; m/z 726[M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.28 分鐘(分析條件 QC-SMD-TFA05)。

主互變異構物

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 13.60 (1H, s), 11.74 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=2.0Hz), 8.44 (1H, d, J=8.6Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.54 (1H, d, J=1.8Hz), 7.17 (1H, t, J=6.7Hz), 4.86 (1H, d, J=14.9Hz), 4.37-4.22 (4H, m), 3.97 (2H, dd, J=13.2, 2.6Hz), 3.35 (2H, d, J=10.4Hz), 3.27 (1H, dt, J=8.7, 3.2Hz), 2.92 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J=16.7, 8.7Hz), 2.60-2.51 (1H, m), 1.87-1.58 (4H, m), 1.04 (3H, s)。

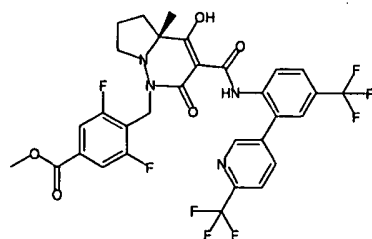
副互變異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.91 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.48-4.38 (4H, m), 0.80 (3H, s)。

<實施例165>

4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-3,5-二氟安息香酸甲基

【化132】



於(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例322) (40mg, 0.053 mmol)之甲醇(2mL)溶液中，加入鉬六羰基(70.2mg, 0.266 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯鈣(II) (1 ; 1二氯甲烷複合物) (4.4mg, 0.0053 mmol)、1,8-二氫雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.0024mL, 0.159 mmol)，在氮環境70℃下進行4小時攪拌。將反應混合物加入於1N鹽酸，以二氯甲烷萃取，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後過濾並減壓濃縮。將所得之殘渣以製備性TLC(己烷；乙酸乙酯=2；1)進行純化，得到淡褐色油狀標題化合物(29.3mg,

81%)。

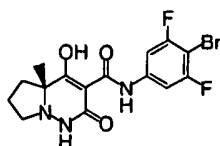
LCMS ; m/z 685 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.68 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<參考例 80>

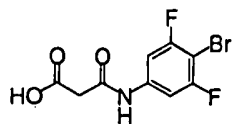
(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-1,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 1 3 3】



第一步驟

【化 1 3 4】



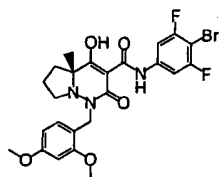
將 4-溴-3,5-二氟苯胺 (2.00g , 9.62 mmol) 與 米氏酸 (2.77g , 19.2 mmol) 的 甲苯 (18mL) 溶液在 90℃ 進行 3 小時攪拌。將反應溶液冷卻至 0℃ 後，過濾取出析出物。將所得之固體物以逆相管柱層析法 (0.1% 甲酸 水/乙腈) 進行純化，得到 3-((4-溴-3,5-二氟苯基)胺基)-3-氧代基丙烷酸 (2.00g , 71%) 之白色粉末。

LCMS ; m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 0.66 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第二步驟

【化135】



使用2,4-二甲氧基苯甲醛、(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸甲基酯鹽酸鹽及3-((4-溴-3,5-二氟苯基)胺基)-3-氧代基丙烷酸，進行與參考例1-1之同樣操作，合成(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噁嗪-3-羧醯胺。

LCMS；m/z 554[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.64分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第三步驟

將(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噁嗪-3-羧醯胺(910mg, 1.65 mmol)與三異丙基矽烷(0.68ml, 3.29 mmol)溶解於三氟乙酸(6ml)，冷卻至0℃後，滴入三氟甲烷磺酸(0.15ml, 1.65 mmol)。在30分鐘室溫進行攪拌後，將反應混合物加入於冰冷水50ml，並異碳酸鉀(5.5g, 39.8 mmol)中和，以乙酸乙酯(100mL)進行3次萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液減壓濃縮後，將所得之殘渣以C-18逆相管柱層析法(0.1%甲酸 水/乙腈)進行純化，得到標題化合物(590mg, 89%)之白色固體。

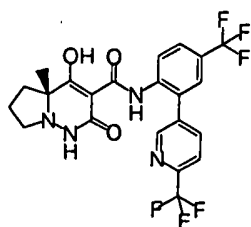
LCMS ; m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 0.70分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例 81>

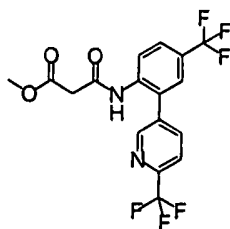
(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化136】



第一步驟

【化137】



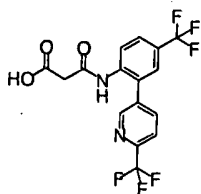
將4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺(參考例 42) (2.0g)溶解於四氫呋喃(30mL)，加入磷酸三鉀(4.16g)，在室溫進行3分鐘攪拌。加入3-氯-3-氧代基丙烷酸甲基(1.40mL)，在室溫進行10分鐘攪拌。加入乙酸乙酯(100mL)、水(100mL)並分液，有機層以12%食鹽水洗淨，減壓下濃縮後得到丙烷二酸 3-O-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基] 1-O-甲基之粗生成物。

LCMS ; m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；0.81分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第二步驟

【化138】



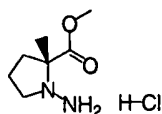
於在第一步驟所得之丙烷二酸 3-O-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基] 1-O-甲基中，加入甲醇(20mL)、10N氫氧化鈉水溶液(1.96mL)，在室溫下進行10小時攪拌。加入6N鹽酸並使pH成為3，加入乙酸乙酯、水並分液，將有機層以無水硫酸鎂乾燥、減壓餾去。所得之殘渣中機入己烷(90mL)及乙酸乙酯(10mL)並攪拌後過濾，所得之固體經乾燥後得到3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)胺基)丙烷酸(2.34g，2步驟91%)。

LCMS；m/z 393[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.29分鐘(分析條件SQD-FA50)。

第三步驟

【化139】



將(R)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽(8.4g，46.8 mmol)懸浮於二氯甲烷(50ml)，加入p-甲苯磺酸·一

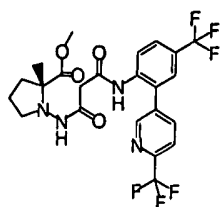
水合物(9.34g, 49.1 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行10分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 加入甲苯使其共沸後, 懸浮於二氯甲烷(50ml), 加入亞硝酸鈉(3.55g, 69.0 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行2小時攪拌。過濾反應混合物後, 使其減壓濃縮, 得到(S)-1-亞硝基-吡咯烷-2-羧酸甲基酯之粗生成物。所得之粗生成物溶解於乙酸(200ml)與甲醇(30ml), 氮氣流下在0℃下分數次加入鋅粉末(29.4g, 4501 mmol)並進行1小時攪拌。於反應混合物加入甲醇100ml, 以矽藻土過濾後, 將濾液減壓下濃縮。將同樣操作重複進行2次後, 將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)進行純化。於所得之部份中加入4N氯化氫/1,4-二噁烷溶液後, 進行減壓濃縮得到(R)-1-胺基-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽(6.4g, 70%)。

LCMS; m/z 158.9[M+H]⁺

HPLC保持時間; 0.33分 質量色譜圖(分析條件SMD-TFA05)。

第四步驟

【化140】



將(R)-2-甲基-1-(3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)胺基)丙烷醯胺)吡咯烷-2-羧酸 甲

基酯與(R)-1-胺基-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽作為試藥及起始原料使用，進行與參考例1-1之第二步驟的同樣操作，合成(R)-2-甲基-1-(3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)胺基)丙烷醯胺)吡咯烷-2-羧酸 甲基酯。

LCMS； m/z 531[M-H]⁻

HPLC保持時間； 0.88分鐘(SQD-FA05)。

第五步驟

使用(R)-2-甲基-1-(3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)胺基)丙烷醯胺)吡咯烷-2-羧酸 甲基酯，進行與參考例1-1第三步驟之同樣操作，合成標題化合物。

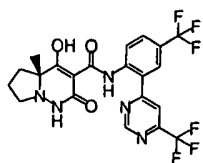
LCMS； m/z 501[M+H]⁺

HPLC保持時間； 1.03分鐘(SQD-FA05)。

<參考例 82>

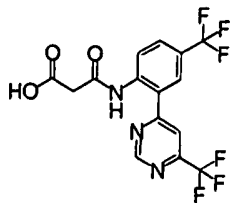
(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基]-1,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化141】



第一步驟

【化 1 4 2】



使用 4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺(參考例 50)與米氏酸，進行與參考例 80 之第二步驟的同樣操作，合成 3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)胺基)丙烷酸。

第二步驟

使用 (R)-1-胺基-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與 3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)胺基)丙烷酸，進行與參考例 81 第四及第五步驟之同樣操作，合成標題化合物。

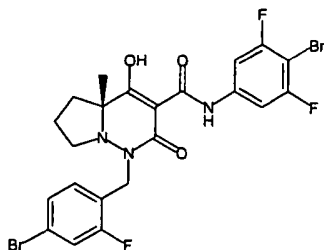
LCMS； m/z 502 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.02 分鐘 (SQD-FA05)。

<實施例 166>

(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化143】



於 (4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-1,5,6,7-四氫吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺 (參考例 80) (20.0mg, 0.050 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (0.249ml) 溶液中，加入 4-溴-1-(溴甲基)-2-氟苯 (14.7mg, 0.055 mmol) 與鉀 2,2-二甲基丙烷-1-酚鹽之 1.7N 甲苯溶液 (0.0644ml, 0.109 mmol)，在室溫進行 15 分鐘攪拌。將反應溶液直接以 18 逆相管柱層析法 (0.1% 甲酸 乙腈/水) 進行純化，得到標題化合物 (6.0mg, 20%) 之灰白色無定形固體物。

LCMS; m/z 588 $[M-H]^-$

HPLC 保持時間; 1.32 分鐘 (SQD-FA05)。

使用參考例 80~82 之適當噻嗪酮中間體及適當鹵素化苯甲基試藥，進行與實施例 166 之同樣操作，合成下表之實施例化合物。

[表 27-1]

[表 27-2]

[表 27-3]

[表 27-4]

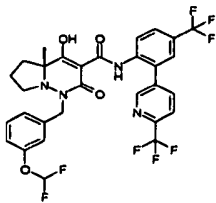
[表 27-5]

[表 27-6]

[表 27-7]

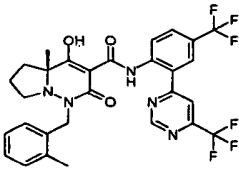
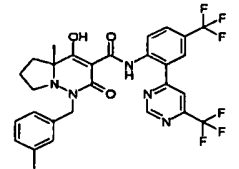
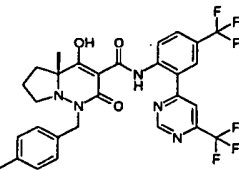
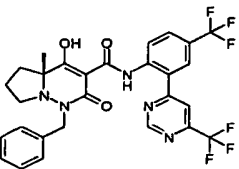
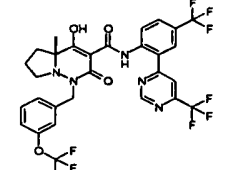
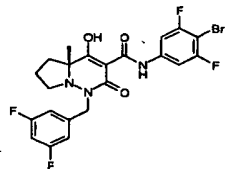
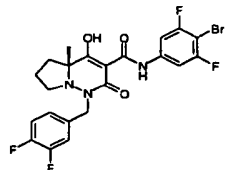
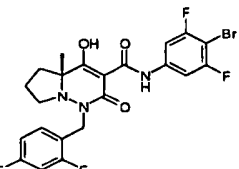
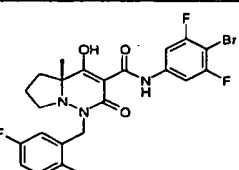
[表 27-8]

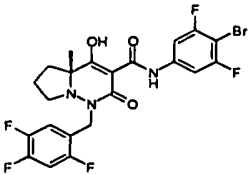
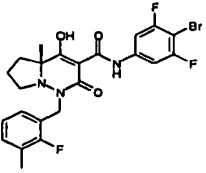
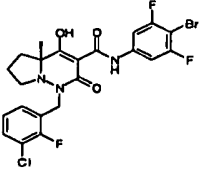
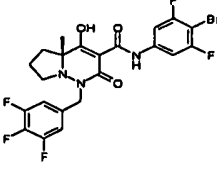
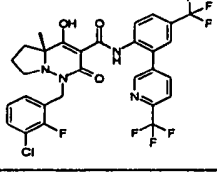
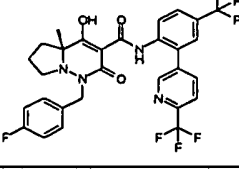
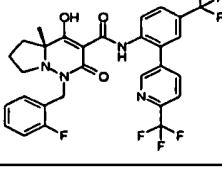
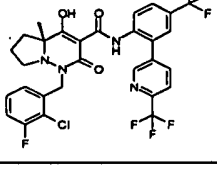
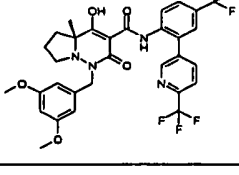
[表 27]

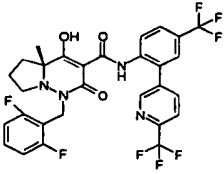
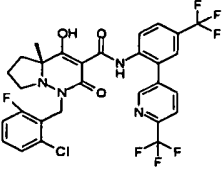
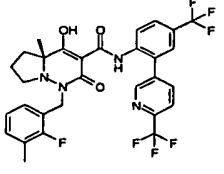
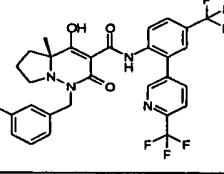
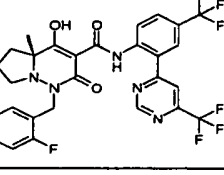
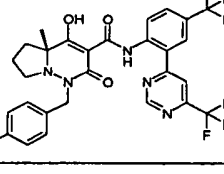
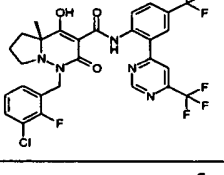
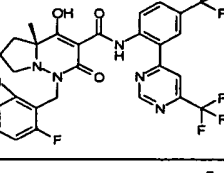
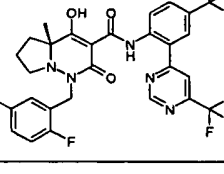
實施例 號碼	構造式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
167		QC-SMD- TFA05	1.65	657

168		SQD-AA05	1.20	625
169		SQD-AA05	1.19	625
170		QC-SMD-TFA05	1.67	627
171		QC-SMD-TFA05	1.68	627
172		SQD-AA05	1.16	627
173		QC-SMD-TFA05	1.67	627
174		QC-SMD-TFA05	1.74	544
175		QC-SMD-TFA05	1.66	651
176		SQD-AA05	1.18	651

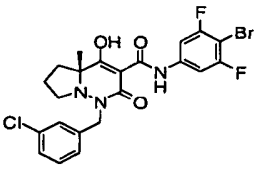
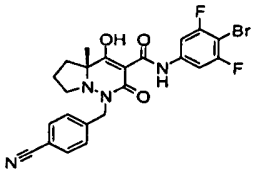
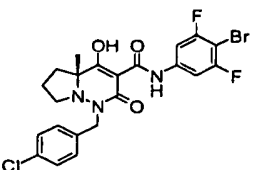
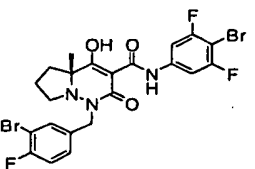
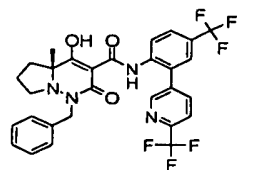
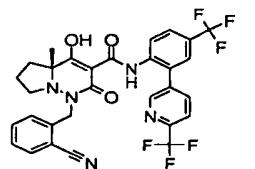
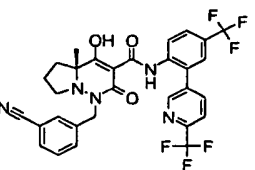
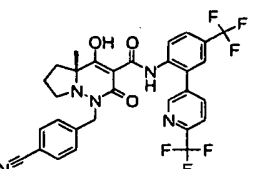
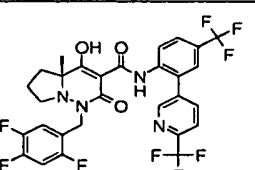
177		QC-SMD-TFA05	1.68	658
178		QC-SMD-TFA05	1.65	617
179		QC-SMD-TFA05	1.64	617
180		QC-SMD-TFA05	1.76	626
181		QC-SMD-TFA05	1.76	626
182		QC-SMD-TFA05	1.76	626
183		QC-SMD-TFA05	1.68	650
184		QC-SMD-TFA05	1.76	688

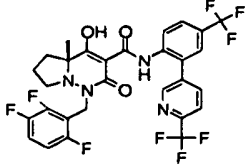
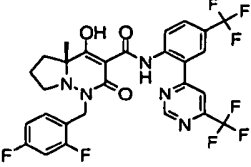
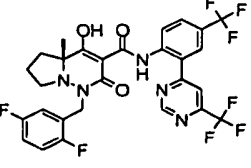
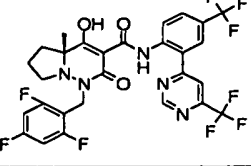
185		QC-SMD-TFA05	1.76	606
186		QC-SMD-TFA05	1.76	606
187		QC-SMD-TFA05	1.77	606
188		QC-SMD-TFA05	1.72	592
189		QC-SMD-TFA05	1.76	676
190		SQD-AA05	1.15	528
191		SQD-AA05	1.16	528
192		QC-SMD-TFA05	1.70	528
193		SQD-AA05	1.15	528

194		SQD-AA05	1.15	546
195		QC-SMD-TFA05	1.76	524
196		QC-SMD-TFA05	1.75	544
197		QC-SMD-TFA05	1.73	546
198		SQD-AA05	1.18	643
199		QC-SMD-TFA05	1.67	609
200		QC-SMD-TFA05	1.67	609
201		SQD-AA05	1.18	643
202		SQD-AA05	1.17	651

203		QC-SMD-TFA05	1.66	627
204		QC-SMD-TFA05	1.71	643
205		SQD-AA05	1.21	623
206		QC-SMD-TFA05	1.67	609
207		QC-SMD-TFA05	1.68	610
208		QC-SMD-TFA05	1.68	610
209		QC-SMD-TFA05	1.72	644
210		QC-SMD-TFA05	1.72	644
211		QC-SMD-TFA05	1.71	644

212		QC-SMD-TFA05	1.70	628
213		QC-SMD-TFA05	1.71	628
214		QC-SMD-TFA05	1.71	628
215		QC-SMD-TFA05	1.76	624
216		QC-SMD-TFA05	1.78	571
217		QC-SMD-TFA05	1.77	589
218		QC-SMD-TFA05	1.62	517
219		QC-SMD-TFA05	1.76	526
220		QC-SMD-TFA05	1.62	517

2 2 1		QC-SMD-TFA05	1. 7 6	5 2 6
2 2 2		QC-SMD-TFA05	1. 6 2	5 1 7
2 2 3		QC-SMD-TFA05	1. 7 6	5 2 6
2 2 4		SQD-AA05	1. 1 8	5 8 9
2 2 5		QC-SMD-TFA05	1. 6 8	5 9 0
2 2 6		QC-SMD-TFA05	1. 6 1	6 1 5
2 2 7		SQD-AA05	1. 1 1	6 1 5
2 2 8		SQD-AA05	1. 1 1	6 1 5
2 2 9		QC-SMD-TFA05	1. 6 7	6 4 4

230		QC-SMD-TFA05	1.66	644
231		QC-SMD-TFA05	1.71	627
232		QC-SMD-TFA05	1.70	627
233		QC-SMD-TFA05	1.70	645

表中化合物亦含有各互變異構物，例如實施例196之¹H-NMR如以下所示。

主互變異構物

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)δ ; 16.40 (1H, s), 12.00 (1H, s), 7.40-7.28 (4H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 5.14 (1H, d, *J*=14.1Hz), 4.47 (1H, d, *J*=14.1Hz), 3.37-3.32 (1H, m), 2.82-2.76 (1H, m), 2.61-2.54 (1H, m), 1.76-1.61 (3H, m), 1.01 (3H, s)。

副互變異構物

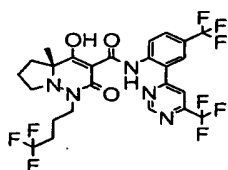
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)δ ; 16.40 (1H, s), 12.18 (1H, s), 7.40-7.28 (4H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 5.11 (1H, d, *J*=14.4Hz), 4.53 (1H, d, *J*=14.4Hz), 3.32-3.26 (1H, m), 2.84-2.77 (1H, m), 2.65-2.61 (1H, m), 1.81-1.70 (3H, m),

0.88 (3H, s)。

<實施例234>

(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-1-(4,4,4-三氟丁基)-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化144】



使用(4aR)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸甲基(參考例12)、1,1,1-三氟-4-碘丁烷，藉由連續進行與參考例80之第三步驟、實施例166及實施例21之同樣操作，得到標題化合物。

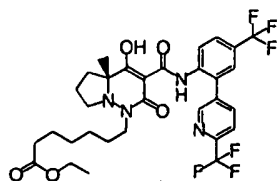
LCMS；m/z 612[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.63分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例235>

7-[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-3-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]庚烷酸乙基

【化 1 4 5】



使用 (4aR)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸甲基(參考例 12)、7-溴庚烷酸乙基，進行與實施例 234 之同樣操作，得到標題化合物。

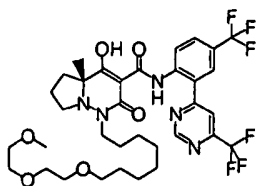
LCMS ; m/z 657 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.70 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 236>

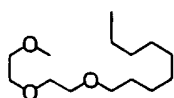
(4aR)-4-羥基-1-[8-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]辛基]-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 1 4 6】



第一步驟

【化 1 4 7】



於 1-溴-8-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)辛烷 (1.00 g, 3.21 mmol) 之丙酮溶液加入碘化鈉，在 60℃ 進行 2 小時攪

拌。冷卻至室溫後，過濾分出沈澱物，將濾液以硫代硫酸鈉與飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後將濾液減壓下濃縮，得到1-碘-8-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)辛烷(1.05g, 91%)之黃色油狀物。

第二步驟

使用(4aR)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸甲基(參考例12)及第一步驟所得之碘體，進行與實施例234之同樣操作，得到標題化合物。

LCMS; m/z 732[M+H]⁺

HPLC 保持時間; 1.76 分鐘(分析條件 QC-SMD-TFA05)。

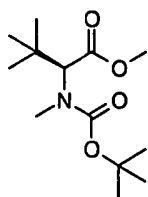
<實施例237>

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺

第一步驟

(2S)-3,3-二甲基-2-[甲基-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]羰基]胺基]丁烷酸 甲基

【化148】



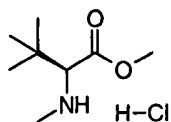
將 (S)-2-((tert-丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁烷酸 (11.3g, 48.9 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (114mL)，加入氧化銀 (34.0g, 147 mmol) 與碘甲烷 (18.3mL, 294 mmol)，氮環境下在 45℃ 進行一夜攪拌。將反應混合物以乙酸乙酯 (200mL) 稀釋並過濾，加入水以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 進行純化，得到標題化合物 (12.7g, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.75 (1H, s), 3.71 (3H, s), 2.94 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.08 (9H, s)。

第二步驟

(S)-3,3-二甲基-2-(甲基胺基)丁烷酸 甲基鹽酸鹽

【化149】



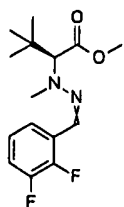
於 ((2S)-3,3-二甲基-2-[甲基-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]胺基]丁烷酸 甲基 (12.69g) 加入鹽酸 (二噁烷溶液, 122mL, 489 mmol)，在室溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，得到標題化合物 (9.58g, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ; 9.00 (1H, brs), 3.89-3.86 (1H, m), 3.79 (3H, s), 2.54 (3H, s), 1.02 (9H, s)。

第三步驟

(2S)-2-[[(2,3-二氟苯基)亞甲基胺基]-甲基胺基]-3,3-二甲基丁烷酸 甲基

【化150】



將 (S)-3,3-二甲基-2-(甲基胺基)丁烷酸 甲基鹽酸鹽 (70.0mg, 0.358 mmol) 溶解於乙酸 (3.58 mmol, 205 μ L) 與水 (716 μ L), 將亞硝酸鈉 (33.4mg, 0.393 mmol) 在 0 $^{\circ}$ C 下加入, 氮環境下進行 1 小時攪拌。於反應混合物中, 將鋅 (19.7g, 302 mmol) 在 0 $^{\circ}$ C 下加入, 氮環境下進行 4 小時攪拌。過濾反應混合物後, 加入甲醇 (3.58mL) 與 2,3-二氟苯甲醛 (39.1 μ L, 0.358 mmol), 在室溫進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 以乙酸乙酯稀釋, 將有機層以飽和碳酸氫鈉水及以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 進行純化, 得到標題化合物 (44.2mg, 41%)。

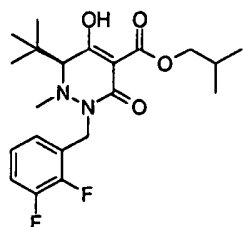
LCMS ; m/z 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.13 分鐘 (分析條件 SQD-AA05)。

第四步驟

(3S)-3-tert-丁基-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噁嗪-5-羧酸 2-甲基丙基酯

【化151】



將((2S)-2-[[[(2,3-二氟苯基)亞甲基胺基]-甲基胺基]-3,3-二甲基丁烷酸 甲基(44.2mg, 0.148 mmol)溶解於鹽酸(甲醇溶液、442 μ L)，將硼烷-吡啶(29.9 μ L、0.296 mmol)在0 $^{\circ}$ C下加入，氮環境下進行2小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，以乙酸乙酯稀釋，將有機層以1N磷酸氫二鉀水溶液及飽和食鹽水洗淨，以三相分離器分離水層，將減壓濃縮後得到(2S)-2-[[[(2,3-二氟苯基)甲基胺基]-甲基胺基]-3,3-二甲基丁烷酸 甲基之粗生成物。將所得之粗生成物溶解於乙酸乙酯(750 μ L)，將3-異丁氧基-3-氧代基丙烷酸(0.026g, 0.163 mmol)、吡啶(35.8 μ L、0.444 mmol)與2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(乙酸乙酯溶液、174 μ L、0.296 mmol)在0 $^{\circ}$ C下加入，氮環境下進行1小時攪拌。於反應混合物加入水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以1N磷酸氫二鉀水溶液與飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將減壓濃縮後得到(2S)-2-[[[(2,3-二氟苯基)甲基-[3-(2-甲基丙氧基)-3-氧代基丙醯基]胺基]-甲基胺基]-3,3-二甲基丁烷酸 甲基之粗生成物。將

所得之粗生成物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(750 μ L)，加入碳酸鉍(121mg, 0.370 mmol)，氮環境下在80 $^{\circ}$ C進行2小時攪拌。於反應混合物中0 $^{\circ}$ C下加入1N鹽酸，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將減壓濃縮後所得之殘渣以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到標題化合物(48.1mg, 79%)。

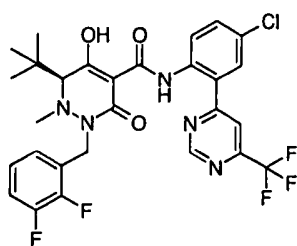
LCMS; m/z 411.5[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.03分鐘(分析條件SQD-AA05)。

第五步驟

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噁嗪-5-羧醯胺

【化152】



將(3S)-3-tert-丁基-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噁嗪-5-羧酸 2-甲基丙基酯(6.3mg, 0.015 mmol)溶解於甲苯(200 μ L)，加入4-氯-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺(參考例53)(4.2mg, 0.015 mmol)，進行1小時加熱。濃縮反應混合物，將所得之殘渣以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到標題化合物(8.0mg, 85%)。

LCMS ; m/z 610.3[M+H]⁺

HPLC 保持時間 ; 1.72 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

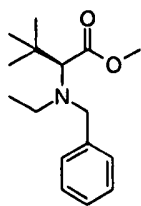
<參考例 83>

(S)-2-(乙基胺基)-3,3-二甲基丁烷酸 甲基鹽酸鹽

第一步驟

(2S)-2-[苯甲基(乙基)胺基]-3,3-二甲基丁烷酸 甲基

【化 1 5 3】



將 (2S)-2-胺基-3,3-二甲基丁烷酸 甲基鹽酸鹽 (5.27g, 29.0 mmol) 懸浮於二氯乙烷 (250mL)，加入苯甲醛 (2.93mL, 29.0 mmol) 與三乙醯氧基氫硼酸鈉 (12.3g, 58.0 mmol)，氮環境下在室溫進行 10 小時攪拌。將反應混合物以乙酸乙酯 (200mL) 稀釋並過濾，加入水，以乙酸乙酯萃取。於反應混合物中在 0℃ 加入飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將減壓濃縮後得到 (2S)-2-(苯甲基胺基)-3,3-二甲基丁烷酸 甲基酯 (6.82g) 之粗生成物。將所得之粗生成物的一部分 (2.00g, 8.50 mmol) 溶解於二氯甲烷 (42.5mL)，加入乙醯醛 (2.39mL, 42.5 mmol) 與三乙醯氧基氫硼酸鈉 (3.60g, 17.0 mmol)，氮環境下在室溫進行 24 小

時攪拌。於反應混合物，在0℃加入飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(1.65g，88%)。

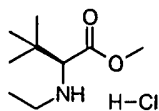
LCMS； m/z 264.3[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.14分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

(S)-3,3-二甲基-2-(甲基胺基)丁烷酸 甲基鹽酸鹽

【化154】



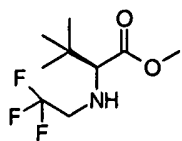
將(2S)-2-[苯甲基(乙基)胺基]-3,3-二甲基丁烷酸 甲基(1.64g，6.23 mmol)溶解於乙酸乙酯(6.23mL)，加入氫氧化鈣-碳(20wt%、328mg)，氫環境下，在室溫進行6小時攪拌。過濾反應混合物，加入鹽酸(二噁烷溶液、4.67mL、18.7 mmol)後，減壓濃縮後得到標題化合物(922mg，71%)。

¹H-NMR (DMSO-D₆)δ；8.98 (1H, brs), 8.76 (1H, brs), 3.88 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 2.94 (2H, q, $J=6.0$ Hz), 1.22 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.04 (9H, s)。

<參考例84>

(2S)-3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基胺基)丁烷酸 甲基

【化155】



將 (2S)-2-((tert-丁氧基羰基)-3,3-二甲基丁烷酸) 甲基鹽酸鹽 (1.00g, 5.50 mmol) 懸浮於四氫呋喃 (250mL)，加入三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基 (1.59mL, 11.0 mmol) 與二異丙基乙基胺 (4.79mL, 27.5 mmol)，氮環境下，在 60℃ 進行 27 小時攪拌。冷卻至室溫後，過濾反應混合物，加入濃鹽酸，經減壓濃縮後將所得之殘渣以 C18 逆相管柱層析法 (乙腈/水) 進行純化，得到標題化合物之乙腈/水溶液。

LCMS; m/z 228.3 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.19 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

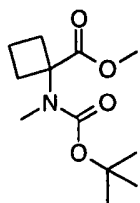
<參考例 85>

1-((tert-丁氧基羰基)(甲基)胺基)環丁烷羧酸 甲基鹽酸鹽

第一步驟

1-((tert-丁氧基羰基)(甲基)胺基)環丁烷羧酸 甲基

【化156】



將 1-((tert-丁氧基羰基)胺基)環丁烷羧酸 (1.00g, 4.65 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (9.29mL)，將氫化鈉 (55%、0.61g, 13.9 mmol) 與碘化甲基 (1.45mL, 23.3

mmol)在0℃下加入，氮環境下，在室溫進行3小時攪拌。於反應混合物將1N鹽酸水溶液在0℃下加入，以二乙基醚進行萃取。將有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、10wt%硫代硫酸鈉水溶液及以飽和食鹽水洗淨，以三相分離器進行水層分離，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(1.13g，100%)。

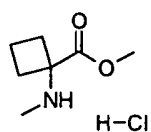
LCMS；m/z 266.3[M+Na]⁺

HPLC保持時間；0.92分鐘(分析條件SQD-AA05)。

第二步驟

1-(甲基胺基)環丁烷羧酸 甲基鹽酸鹽

【化157】



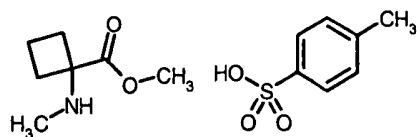
與實施例237第二步驟同樣地，藉由1-((tert-丁氧基羰基)(甲基)胺基)環丁烷羧酸 甲基合成標題化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆)δ；9.97 (2H, brs), 3.86 (3H, s), 2.60-2.57 (2H, m), 2.50-2.46 (5H, m), 2.06-2.03 (2H, m)。

<參考例86>

1-(甲基胺基)環丁烷羧酸 甲基 4-甲苯磺酸鹽

【化158】



將1-(甲基胺基)環丁烷羧酸 甲基鹽酸鹽(1.39g，7.75

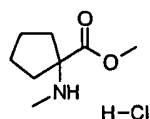
mmol)溶解於乙酸乙酯(15mL)，加入4-甲苯磺酸一水合物(1.47g，7.75 mmol)並減壓濃縮，加入乙酸乙酯(15mL)，過濾標題化合物(1.96g，80%)後得到。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ；9.10 (2H, brs), 7.48 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 2.56-2.31 (7H, m), 2.29 (3H, s), 2.05-1.99 (2H, m)。

<參考例 87>

1-(甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基鹽酸鹽

【化 1 5 9】



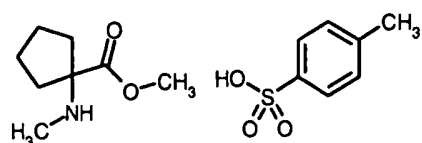
與參考例 85 第一步驟～第二步驟同樣地，藉由 1-((tert-丁氧基羰基)胺基)環戊烷羧酸合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ；9.71 (2H, brs), 3.79 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.20-2.13 (2H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.89-1.86 (2H, m), 1.74-1.71 (2H, m)。

<參考例 88>

1-(甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基 4-甲苯磺酸鹽

【化 1 6 0】



將 1-(甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基鹽酸鹽(1.50g，7.75

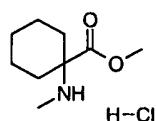
mmol)溶解於乙酸乙酯(15mL)，加入4-甲苯磺酸一水合物(1.47g, 7.75 mmol)並減壓濃縮，加入乙酸乙酯(15mL)後過濾標題化合物(2.00g, 78%)而得。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.18 (2H, brs), 7.48 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 2.57 (3H, brs), 2.29 (3H, s), 2.24-2.10 (2H, m), 1.99-1.86 (2H, m), 1.86-1.65 (2H, m)。

<參考例 89>

1-(甲基胺基)環己烷羧酸 甲基鹽酸鹽

【化 161】



與參考例 85 第一步驟～第二步驟同樣地，藉由 1-((tert-丁氧基羰基)胺基)環己烷羧酸合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.43 (2H, brs), 3.84 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.15-2.12 (2H, m), 1.77-1.73 (4H, m), 1.58-1.55 (1H, m), 1.47-1.44 (2H, m), 1.35-1.29 (1H, m)。

LCMS; m/z 172.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

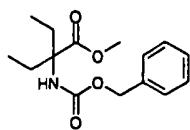
<參考例 90>

2-乙基-2-(甲基胺基)丁烷酸 甲基鹽酸鹽

第一步驟

2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-乙基丁烷酸 甲基酯

【化162】



將 2-乙基-2-(甲氧基羰基)丁烷酸 (307.0mg, 1.76 mmol) 溶解於甲苯 (11.7mL)，加入三乙基胺 (295 μ L, 2.12 mmol) 及二苯基磷醯基疊氮化物 (458 μ L, 2.12 mmol)，在室溫進行 1.5 小時攪拌，在 95 $^{\circ}$ C 進行 0.5 小時攪拌。加入苯甲基醇 (1.1mL, 10.6 mmol)，在 95 $^{\circ}$ C 進行一夜攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，以二乙基醚稀釋，以 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水及食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/己烷) 進行純化，得到標題化合物 (488.1mg, 99%)。

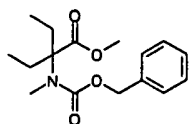
LCMS; m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.11 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-乙基丁烷酸 甲基

【化163】



於氫化鈉 (83mg, 3.45 mmol) 中，將 2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-乙基丁烷酸 甲基 (481.3mg, 1.72 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (3.4mL) 溶液在 0 $^{\circ}$ C 加入後，加入碘化甲基 (269 μ L, 4.31 mmol)，在室溫下進行 2 小時攪拌。將反

應混合物以二乙基醚稀釋，以1N鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水、硫代硫酸鈉水溶液及食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)進行純化，得到標題化合物(438.5mg, 87%)。

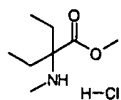
LCMS; m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.14分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

2-乙基-2-(甲基胺基)丁烷酸 甲基鹽酸鹽

【化164】



於2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-乙基丁烷酸 甲基(434.5mg, 1.48 mmol)之甲醇(7.4mL)溶液中，加入鈹-碳(10wt%、15.8mg)，氬環境下，在室溫下進行1小時攪拌。於反應混合物中加入鹽酸-甲醇溶液(0.5M、14.8mL)並過濾，減壓濃縮後得到標題化合物(281.9mg, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 3.92 (3H, s), 3.34 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.04 (4H, m), 0.99 (6H, t)。

LCMS; m/z 160 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 0.49分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

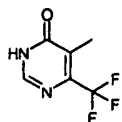
<參考例91>

4-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶

第一步驟

5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4(3H)-酮

【化165】



將 4,4,4-三氟-2-甲基-3-氧代基丁烷酸乙基 (200mg, 1.01 mmol) 及 甲脒鹽酸鹽 (122mg, 1.51 mmol) 溶解於乙醇 (2.0mL)，在室溫下進行 2 小時攪拌。加入 鈉乙氧化物 (172mg, 2.52 mmol)，在 80℃ 進行 4 小時攪拌。於反應混合物加入 1N 鹽酸、水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以二乙基醚洗淨，得到標題化合物 (158mg, 88%)。

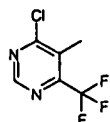
LCMS; m/z 179 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 0.46 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第二步驟

4-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶

【化166】



於 5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4(3H)-酮 (135mg, 0.758 mmol) 加入 氯化磷醯基 (1.06mL, 11.4 mmol)，在 100℃ 進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉

進行乾燥並過濾後減壓濃縮，標題化合物之粗生成物。

LCMS； m/z 197 $[M+H]^+$

HPLC保持時間； 0.95分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

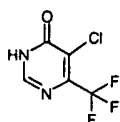
<參考例 92>

4,5-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶

第一步驟

5-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4(3H)-酮

【化 1 6 7】



將 6-(三氟甲基)嘧啶-4(3H)-酮 (1.0g， 6.1 mmol) 及 N-氯琥珀醯亞胺 (1.1g， 7.9 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (5.0mL)，在 50℃ 進行 9 小時攪拌。將反應溶液以乙酸乙酯稀釋，以水及食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾後減壓濃縮。將所得之殘渣以 C18 逆相管柱層析法 (水 / 乙腈、0.1% 甲酸) 進行純化，得到標題化合物 (368.5mg， 31%)。

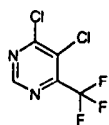
LCMS； m/z 199 $[M+H]^+$

HPLC保持時間； 0.68分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

4,5-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶

【化 1 6 8】



於 5-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4(3H)-酮 (150.0mg, 0.756 mmol) 中加入氯化磷醯基 (1.4mL, 15.1 mmol), 在 100℃ 進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物加入冰水, 以二氯甲烷萃取, 將有機層以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾後減壓濃縮, 得到標題化合物 (121.5mg) 之粗生成物。

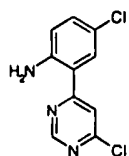
LCMS; m/z 217 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.03 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<參考例 93>

4-氯-2-(6-氯嘧啶-4-基)苯胺

【化 1 6 9】



於 2-胺基-4-氯-苯基硼酸頻那醇酯 (608mg, 2.4 mmol)、4,6-二氯吡啶 (892mg, 6.0 mmol)、肆(三苯基磷)鈰 (138mg, 0.12 mmol)、及磷酸鉀 (2.03g, 9.6 mmol) 中加入二噁烷 (9.6mL), 在 90℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物以水稀釋, 以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮, 將所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/己烷) 進行純化, 得到標題化合物 (349.6mg, 59%)。

LCMS; m/z 240 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.14分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

使用下表所示硼酸衍生物及鹵素化物，藉由與參考例93之同樣操作，合成下表所示苯胺中間體。

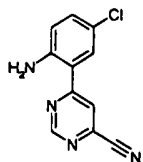
[表 28]

參考例號碼	苯胺	硼酸衍生物	鹵素化物	苯胺中間體 m/z
9 4				2 5 1 [M+H] ⁺
9 5				2 5 5 [M+H] ⁺
9 6				3 2 2 [M+H] ⁺
9 7				3 4 2 [M+H] ⁺
9 8				3 4 5 [M+H] ⁺

<參考例 99>

6-(2-胺基-5-氯苯基)嘧啶-4-甲腈

【化 1 7 0】



使用 4-氯-2-(6-氯嘧啶-4-基)苯胺，進行與參考例 63 之同樣操作，合成標題化合物。

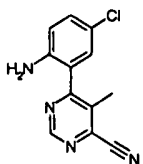
LCMS； m/z 265 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間；1.16 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)

<參考例 100>

6-(2-胺基-5-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-甲腈

【化 1 7 1】



使用 4-氯-2-(6-氯嘧啶-4-基)苯胺，進行與參考例 63 之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS； m/z 245 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間；0.75 分鐘(分析條件 SQD-FA05)。

<實施例 238～300>

使用表 30 之參考例 94～100 的適當苯胺試藥、參考例 3 及文獻既知或市販的適當苯甲醛衍生物、及參考例 85～90

及文獻既知或市販之適當胺，藉由與實施例237第三步驟～第五步驟之同樣操作，合成下表所示化合物。

純化條件：HPLC

移動相：

MeCN/水(無添加物)、MeCN/水(0.1% 甲酸)、MeCN/水(0.1% NEt_3)、或 CHCl_3

管柱：

YMC-Actus ODS-A(100x20mm I.D., S-5 μm , 12nm)

YMC-Actus Triart C18(100x30mm I.D., S-5 μm , 12nm)

YMC-Actus Triart C18(50x30mm I.D., S-5 μm , 12nm)

JAI JAIGEL-H(600x20mm I.D., GPC)

[表 29-1]

[表 29-2]

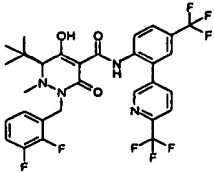
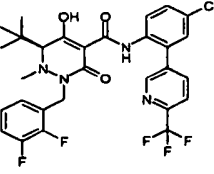
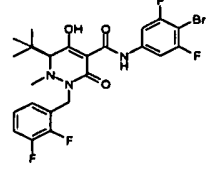
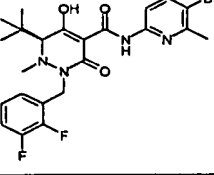
[表 29-3]

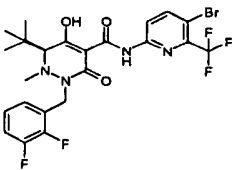
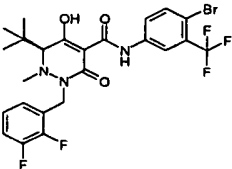
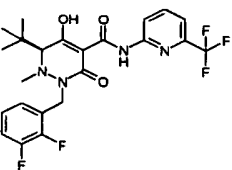
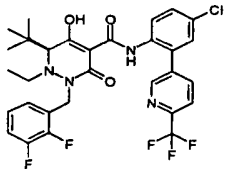
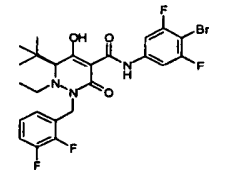
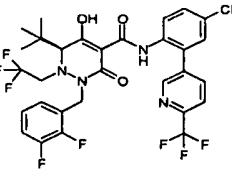
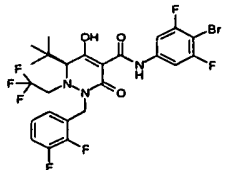
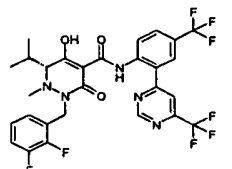
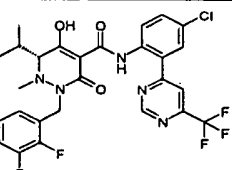
[表 29-4]

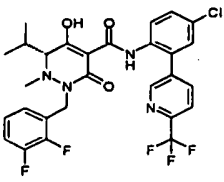
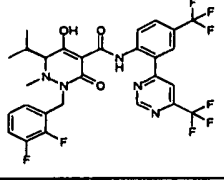
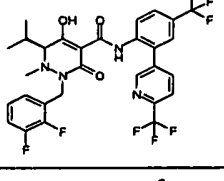
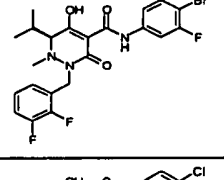
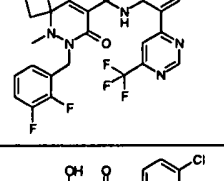
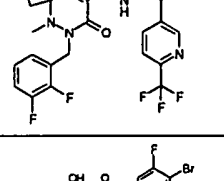
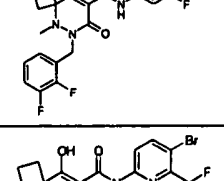
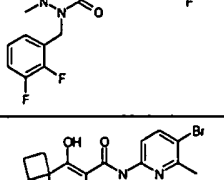
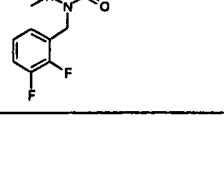
[表 29-5]

[表 29-6]

[表 29-7]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件 號碼	保持 時間 (分)	m/z [M+ H] ⁺
238		QC-S MD- TFA0 5	1.71	643
239		QC-S MD- TFA0 5	1.71	609
240		SQD- AA05	1.72	544
241		QC-S MD- TFA0 5	1.74	523

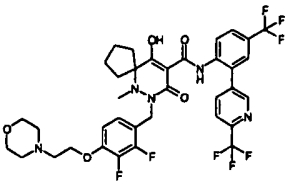
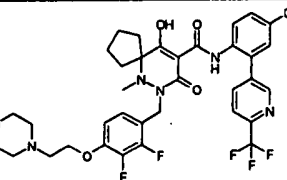
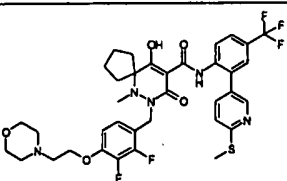
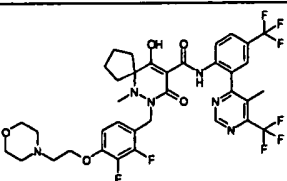
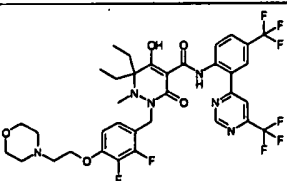
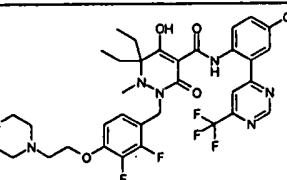
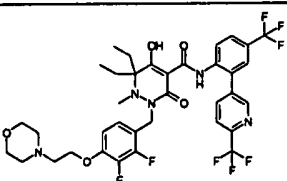
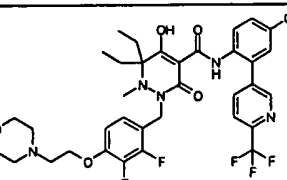
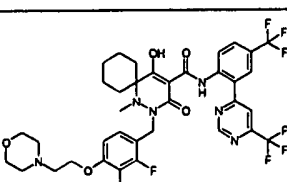
2 4 2		QC-S MD- TFAO 5	1.72	577
2 4 3		QC-S MD- TFAO 5	1.75	576
2 4 4		QC-S MD- TFAO 5	1.65	499
2 4 5		QC-S MD- TFAO 5	1.75	623
2 4 6		QC-S MD- TFAO 5	1.78	558
2 4 7		QC-S MD- TFAO 5	1.71	677
2 4 8		SQD- AAO5	1.59	612
2 4 9		QC-S MD- TFAO 5	1.69	630
2 5 0		QC-S MD- TFAO 5	1.69	596

2 5 1		QC-S MD- TFAO 5	1.67	595
2 5 2		QC-S MD- TFAO 5	1.69	630
2 5 3		QC-S MD- TFAO 5	1.68	629
2 5 4		QC-S MD- TFAO 5	1.70	530
2 5 5		QC-S MD- TFAO 5	1.69	594
2 5 6		QC-S MD- TFAO 5	1.68	593
2 5 7		QC-S MD- TFAO 5	1.71	528
2 5 8		QC-S MD- TFAO 5	1.69	561
2 5 9		QC-S MD- TFAO 5	1.70	507

260		SQD- AA05	1.20	642
261		SQD- AA05	1.23	608
262		QC-S MD- TFA0 5	1.74	521
263		QC-S MD- TFA0 5	1.72	575
264		QC-S MD- TFA0 5	1.36	773
265		QC-S MD- TFA0 5	1.35	739
266		QC-S MD- TFA0 5	1.36	772
267		QC-S MD- TFA0 5	1.34	738
268		QC-S MD- TFA0 5	1.36	750

269		QC-S MD- TFAO 5	1.33	716
270		QC-S MD- TFAO 5	1.31	744
271		QC-S MD- TFAO 5	1.30	729
272		QC-S MD- TFAO 5	1.28	696
273		QC-S MD- TFAO 5	1.26	774
274		QC-S MD- TFAO 5	1.30	710
275		QC-S MD- TFAO 5	1.33	719
276		QC-S MD- TFAO 5	1.36	753
277		QC-S MD- TFAO 5	1.34	695

278		QC-S MD- TFAO 5	1.38	787
279		QC-S MD- TFAO 5	1.33	759
280		QC-S MD- TFAO 5	1.32	758
281		QC-S MD- TFAO 5	1.30	724
282		QC-S MD- TFAO 5	1.31	756
283		QC-S MD- TFAO 5	1.27	728
284		QC-S MD- TFAO 5	1.35	791
285		QC-S MD- TFAO 5	1.33	771
286		QC-S MD- TFAO 5	1.33	737

287		QC-S MD- TFA0 5	1.34	770
288		QC-S MD- TFA0 5	1.32	736
289		QC-S MD- TFA0 5	1.34	748
290		QC-S MD- TFA0 5	1.35	785
291		QC-S MD- TFA0 5	1.36	773
292		QC-S MD- TFA0 5	1.34	739
293		QC-S MD- TFA0 5	1.35	772
294		QC-S MD- TFA0 5	1.33	738
295		SMD- TFA0 5	1.35	785

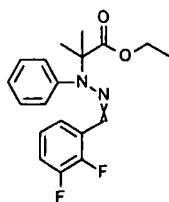
296		SMD-TFAO 5	1.35	799
297		SMD-TFAO 5	1.33	751
298		SMD-TFAO 5	1.33	718

<參考例 101>

2-(2,3-二氟苯甲基)-5-羥基-6,6-二甲基-3-氧代基-1-苯基-
1,2,3,6-四氫噻嗪-4-羧酸 甲基

第一步驟

【化172】



將苯基聯胺(0.76g, 7.1 mmol)與2-溴-2-甲基丙酸 乙基(1.93g, 9.9 mmol)溶解於N,N-二異丙基乙基胺(1.00g, 7.8 mmol), 氮環境下在110℃進行4小時加熱攪拌。將反應混合物冷卻至室溫後過濾, 並減壓濃縮, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 經減壓濃縮後得到粗生成物。於所得之粗生成物加入甲醇(6mL)與2,3-二氟-苯甲醛(0.77mL、7.1 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行1小時攪拌。將反應混合物經減

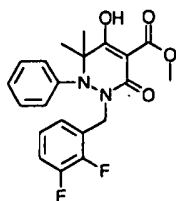
壓濃縮所得之殘渣以 C-18 逆相矽膠管柱層析法 (0.1% 甲酸水 / 0.1% 甲酸 乙腈) 進行純化，得到 2-(2-(2,3-二氟苯亞甲基)-1-苯基肼)-2-甲基丙烷酸乙酯 (0.51g，21%) 之黃色油狀物質。

LCMS ; m/z 347 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.12 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第二步驟

【化 173】



使用在第一步驟所得之 2-(2-(2,3-二氟苯亞甲基)-1-苯基肼)-2-甲基丙烷酸乙酯，進行與參考例 1-2 之同樣操作，得到標題化合物 (0.38g，65%) 之黃色油狀物質。

LCMS ; m/z 403 $[M+H]^+$

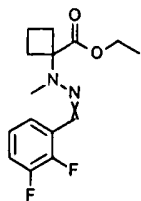
HPLC 保持時間 ; 0.97 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

<參考例 102>

6-(2,3-二氟苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-5,6-二氮雜螺 [3.5]壬-8-烯-8-羧酸 甲基

第一步驟

【化 1 7 4】



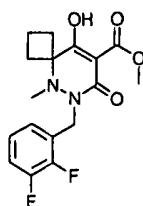
將甲基聯胺(0.10g, 2.17 mmol)與1-溴環丁烷羧酸 乙基(0.23g, 1.1 mmol)溶解於N,N-二異丙基乙基胺(0.30g, 2.3 mmol), 氮環境下, 在110℃進行15小時加熱攪拌。將反應混合物冷卻至室溫後過濾並減壓濃縮, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 得到減壓濃縮之粗生成物。將所得之粗生成物於反應混合物中加入甲醇(2mL)與2,3-二氟-苯甲醛(0.12mL, 1.1 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行1小時攪拌。將反應混合物減壓濃縮後所得之殘渣以C-18逆相矽膠管柱層析法(0.1%甲酸 水 / 0.1%甲酸 乙腈)進行純化後, 得到1-(2-(2,3-二氟苯亞甲基)-1-甲基胍)環丁烷羧酸 乙基(36mg, 11%)之無色油狀物質。

LCMS; m/z 297 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.15分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第二步驟

【化 1 7 5】



使用在第一步驟所得之1-(2-(2,3-二氟苯亞甲基)-1-甲基肼)環丁烷羧酸 乙基，進行與參考例101之第二步驟的同樣操作，得到標題化合物(50mg, 78%)之紅色油狀物質。

LCMS ; m/z 353 $[M+H]^+$

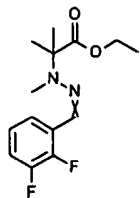
HPLC保持時間 ; 0.93分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<參考例103>

2-(2,3-二氟苯甲基)-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基-1,2,3,6-四氫噻嗪-4-羧酸 甲基

第一步驟

【化176】



將甲基聯胺(0.46g, 10.0 mmol)與2-溴-2-甲基丙酸 乙基(1.07g, 5.5 mmol)溶解於四氫呋喃(5.0mL)，加入N,N-二異丙基乙基胺(0.84g, 6.5 mmol)，氮環境下在60℃進行66小時加熱攪拌。將反應混合物冷卻至室溫後，於反應混合物中加入甲醇(60mL)與2,3-二氟-苯甲醛(0.55mL、5.0 mmol)，氮環境下，在室溫下進行1小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，將所得之殘渣以C-18逆相矽膠管柱層析法(0.1%甲酸 水/0.1%甲酸 乙腈)進行純化，得到2-[2-(2,3-二氟苯亞甲基)-1-甲基肼]-2-甲基丙酸 乙基(0.8g, 56%)之

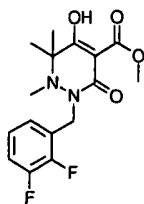
無色油狀物質。

LCMS； m/z 285 $[M+H]^+$

HPLC保持時間； 1.00分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第二步驟

【化177】



使用在第一步驟所得之2-[2-(2,3-二氟苯亞甲基)-1-甲基胍]-2-甲基丙酸 乙基，進行與參考例101之第二步驟同樣的操作，得到標題化合物(650mg，68%)之黃色油狀物質。

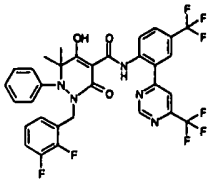
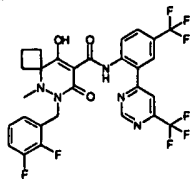
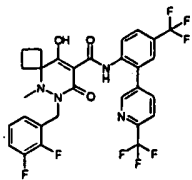
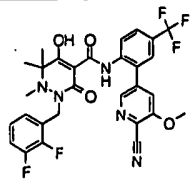
LCMS； m/z 341 $[M+H]^+$

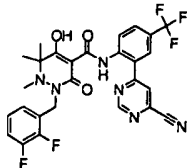
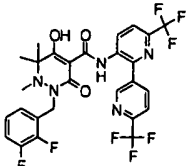
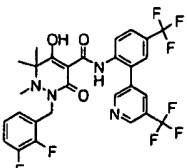
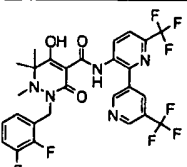
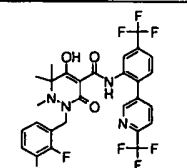
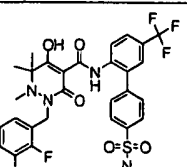
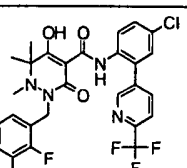
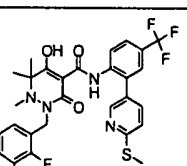
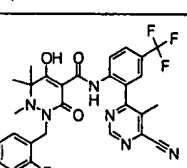
HPLC保持時間； 0.81分鐘(分析條件SQD-FA05)。

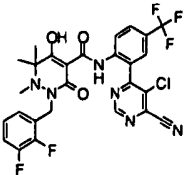
使用適當苯胺試藥及參考例101～103之適當酯中間體，藉由進行與實施例237之第五步驟的同樣操作，合成下表所示化合物。

[表30-1]

[表 30-2]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件 號碼	保持 時間 (分)	m/z [M+H] +
299		QC-SM D- TFA05	1.73	678
300		QC-SM D- TFA05	1.68	628
301		QC-SM D- TFA05	1.67	627
302		QC-SM D- TFA05	1.56	602

303		QC-SM D- TFA05	1.58	573
304		QC-SM D- TFA05	1.59	616
305		QC-SM D- TFA05	1.63	615
306		QC-SM D- TFA05	1.58	616
307		QC-SM D- TFA05	1.63	615
308		QC-SM D- TFA05	1.62	653
309		QC-SM D- TFA05	1.63	581
310		QC-SM D- TFA05	1.65	593
311		QC-SM D- TFA05	1.59	587

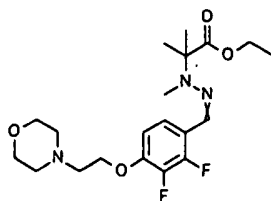
3 1 2		QC-SM D- TFA05	1. 6 2	6 0 7
-------	---	----------------------	--------	-------

<實施例 313>

2-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]噁嗪-4-羧醯胺

第一步驟

【化 1 7 8】



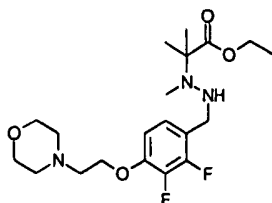
使用甲基聯胺與 2-溴-2-甲基丙酸乙酯、及參考例 3 所合成之醛試藥，進行與參考例 103 之第一步驟的同樣操作，得到 2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯亞甲基)-1-甲基胍)-2-甲基丙烷酸乙酯。

LCMS； m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 0.96 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

【化 1 7 9】



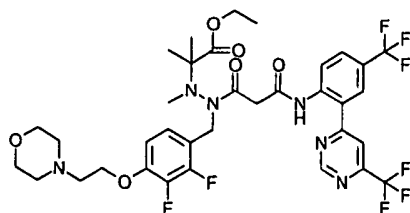
將在第一步驟所得之2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯亞甲基)-1-甲基肼)-2-甲基丙烷酸乙酯(50mg, 0.12 mmol)溶解於10%鹽酸-甲醇溶液(1.8ml)，將硼烷-吡啶(28mg, 0.30 mmol)在0℃加入並進行1.5小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮，加入1N磷酸氫二鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓下餾去溶劑，得到2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯亞甲基)-1-甲基肼)-2-甲基丙烷酸乙酯之粗生成物。

LCMS; m/z 416 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 0.63分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

【化180】



於在第二步驟所得之2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯亞甲基)-1-甲基肼)-2-甲基丙烷酸乙酯的粗生成物溶解於乙酸乙酯(800 μ L)，將參考例82之第一步驟所合成之羧酸試藥、吡啶(20 μ L、0.242 mmol)與2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(乙酸乙酯溶液、92 μ L、0.145 mmol)在0℃下加入，氮環境下進行一夜攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯萃取。將有機

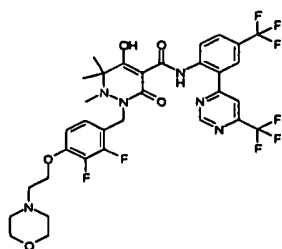
層以水與飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後得到2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)-1-甲基-2-(3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)胺基)丙醯基)肼)-2-甲基丙烷酸乙酯之粗生成物。

LCMS ; m/z 791 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.19分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第四步驟

【化181】



使用第三步驟所得之2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)-1-甲基-2-(3-氧代基-3-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)胺基)丙醯基)肼)-2-甲基丙烷酸乙酯，進行與參考例1-1之第三步驟的同樣操作，合成標題化合物(35.1mg，三步驟產率39%)。

LCMS ; m/z 745 $[M+H]^+$

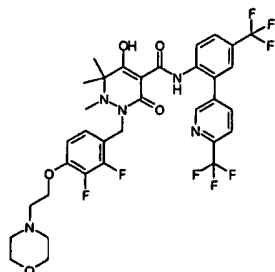
HPLC保持時間；1.27分鐘(分析條件QC-SMD-TFA05)。

<實施例314>

2-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-5-羥基-

1,6,6-三甲基-3-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]噻嗪-4-羧醯胺

【化182】



使用實施例313之第二步驟所合成之2-(2-(2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲基)-1-甲基肼)-2-甲基丙烷酸乙酯與參考例81之第一步驟所合成之羧酸試藥，進行與實施例313之同樣操作，合成標題化合物(36.6mg，三步驟產率41%)。

LCMS；m/z 744[M+H]⁺

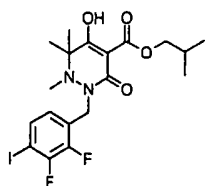
HPLC 保持時間；1.28分鐘(分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例315>

2-[[2,3-二氟-4-(3-嗎啉-4-基丙-1-炔基)苯基]甲基]-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基]噻嗪-4-羧醯胺

第一步驟

【化183】



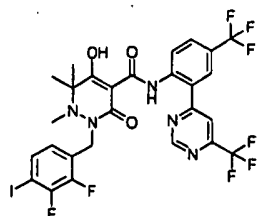
使用 2,3-二氟-4-碘苯甲醛與 3-異丁氧基-3-氧代基丙酸，進行與自參考例 103 第一步驟至第二步驟之同樣操作，合成 2-(2,3-二氟-4-碘苯甲基)-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基-1,2,3,6-四氫噻嗪-4-羧酸 異丁基。

LCMS ; m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.10 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第二步驟

【化 184】



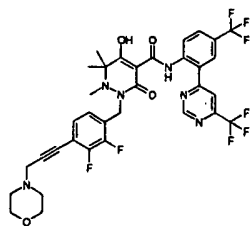
使用在第一步驟所合成之 (2-(2,3-二氟-4-碘苯甲基)-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基-1,2,3,6-四氫噻嗪-4-羧酸 異丁基酯與 4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯胺 (參考例 50)，進行與實施例 237 第五步驟之同樣操作，合成 2-(2,3-二氟-4-碘苯甲基)-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫噻嗪-4-羧醯胺。

LCMS ; m/z 742 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.25 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第三步驟

【化185】



使用第二步驟所合成之碘體及4-(丙-2-炔-1-基)嗎啉，
進行與實施例123之同樣操作，合成標題化合物。

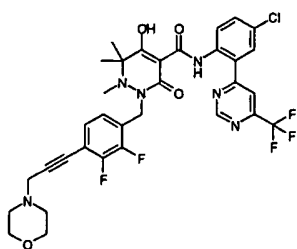
LCMS； m/z 739 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.31 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例316>

N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-2-[[2,3-二氟-4-(3-嗎啉-4-基丙-1-炔基)苯基]甲基]-5-羥基-1,6,6-三甲基-3-氧代基噁嗪-4-羧醯胺

【化186】



使用參考例53所合成之苯胺試藥，進行與實施例315
之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS； m/z 705 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.29 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

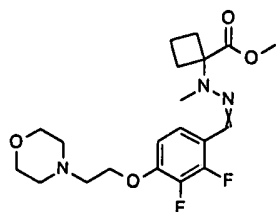
<實施例 317>

6-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

第一步驟

1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基

【化 187】



將 1-(甲基胺基)環丁烷羧酸甲基鹽酸鹽(參考例 85) (300mg, 1.67 mmol)溶解於乙酸(16.7 mmol, 956 μ L)與水(956 μ L), 將亞硝酸鈉(132mg, 1.91 mmol)在 0°C 下加入, 氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物將鋅(1.09g, 16.7 mmol)在 0°C 下加入, 氮環境下進行 1.5 小時攪拌。過濾反應混合物後, 加入甲醇(9.56mL)與 2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲醛(324mg, 1.19 mmol), 在室溫進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 以乙酸乙酯稀釋, 將有機層以 1M 磷酸氫二鉀水溶液及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(胺基二氧化矽、己烷/乙酸乙酯)進行純化, 得到標題化合物(402mg, 82%)。

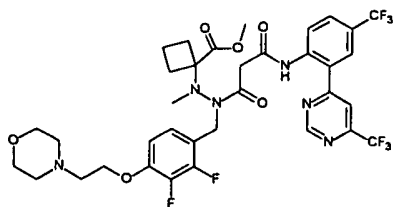
LCMS; m/z 412[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.91分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸 甲基

【化188】



將1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基(27.5g, 66.9 mmol)溶解於乙酸乙酯(158mL)，將鹽酸(4M乙酸乙酯溶液、158mL)在0℃下加入，氮環境下進行10分鐘攪拌。於反應混合物將(5-乙基-2-甲基嘓啶-1-鎗-1-基)三氫硼酸(19.9mL、134 mmol)在0℃下加入，氮環境下進行30分鐘攪拌。於反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5M、115mL)與磷酸鉀水溶液(1M、50.0mL)後，以乙酸乙酯稀釋，將有機層以1M磷酸氫二鉀水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後過濾並減壓濃縮後得到1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基之粗生成物。

將所得之粗生成物與3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯胺]丙烷酸(參考例82、第一步驟)(27.6g, 70.2 mmol)溶解於乙酸乙酯(279mL)與N,N-二甲基

甲醯胺 (139mL)，將吡啶 (5.40mL、66.9 mmol) 與 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物 (1.7M 乙酸乙酯溶液、79.0mL、134 mmol) 在 0℃ 下加入，氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1M 磷酸氫二鉀水溶液與飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後過濾，經減壓濃縮後得到標題化合物 (1.15g，100%)。

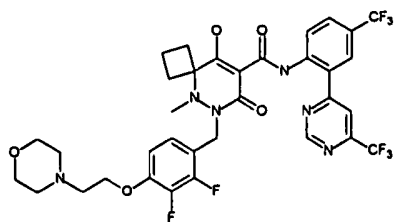
LCMS；m/z 789.1[M+H]⁺

HPLC 保持時間；1.01 分鐘 (分析條件 SMD-FA05)。

第三步驟

6-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化 189】



將 1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基 (1.14g，1.45 mmol) 溶解於甲醇 (7.27mL) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (7.27mL)，加入碳酸鉀 (602mg，4.36 mmol)，氮環境下在室溫進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物加入甲酸與水，以

C18逆相管柱層析法(甲醇/水)進行純化，得到標題化合物(840mg，76%)。

LCMS； m/z 757.4[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.27分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

標題之化合物中有存在互變異構物之化合物，藉由測定溶劑存在可觀測出異構物之情況，與不被觀測到之情況。例如重氮仿中之主互變異構物的¹H-NMR與¹³C-NMR如以下所示。

<實施例317；主互變異構物>

¹H-NMR (CDCl₃)δ；16.58 (1H, s), 12.81 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J=8.6, 1.6$ Hz), 7.02 (1H, ddd, $J=8.6, J_{CF}=7.2, 1.6$ Hz), 6.72 (1H, ddd, $J=8.6, J_{CF}=7.2, 1.6$ Hz), 5.06 (1H, brs), 4.20 (1H, brs), 4.20 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.74 (4H, t, $J=4.1$ Hz), 2.85 (2H, brs), 2.61 (4H, brs), 2.52 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.85-1.83 (3H, m), 1.73 (1H, m), 1.60 (1H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃)δ；186.1 (qC), 169.8 (qC), 165.7 (qC), 162.8 (qC), 159.3 (qC), 156.6 (qC, q, $J=36.4$ Hz), 150.4 (qC, dd, $J=248.7, 10.5$ Hz), 147.8 (qC, d, $J=5.5$ Hz), 141.3 (qC, dd, $J=248.1, 14.6$ Hz), 138.8 (qC), 128.3 (CH, q, $J=3.3$ Hz), 127.7 (qC), 127.1 (CH), 127.0 (qC, q, $J=33.4$ Hz), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (qC, q,

$J=271.8\text{Hz}$), 120.5 (qC, q, $J=275.4\text{Hz}$), 118.2 (qC, d, $J=12.4\text{Hz}$), 115.9 (CH, q, $J=2.5\text{Hz}$), 109.6 (CH, d, $J=1.9\text{Hz}$), 92.3 (qC), 67.9 (CH₂), 66.9 (CH₂x2), 64.2 (qC), 57.5 (CH₂), 54.1 (CH₂x2), 41.6 (CH₂), 35.1 (CH₃), 32.4 (CH₂), 24.5 (CH₂), 13.4 (CH₂)。

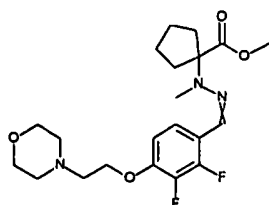
<實施例 318>

7-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

第一步驟

1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸 甲基

【化 190】



將 1-(甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基鹽酸鹽(300mg, 1.55 mmol)溶解於乙酸(15.5 mmol, 887 μ L)與水(887 μ L), 將亞硝酸鈉(122mg, 1.77 mmol)在 0℃ 下加入, 氮環境下進行 1 小時攪拌。於反應混合物將鋅(1.01g, 15.5 mmol)在 0℃ 下加入, 氮環境下進行 1.5 小時攪拌。過濾反應混合物後, 加入甲醇(8.87mL)與 2,3-二氟-4-(2-嗎啉代乙氧基)苯甲醛(300mg, 1.11 mmol), 在室溫進行 30 分鐘攪拌。將反應混

合物經減壓濃縮，以乙酸乙酯稀釋，將有機層以1M磷酸氫二鉀水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(胺基二氧化矽、己烷/乙酸乙酯)進行純化，得到標題化合物(375mg，80%)。

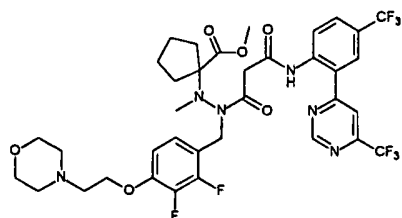
LCMS；m/z 426.2[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.93分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸

【化191】



將1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基(29.8g，70.3 mmol)溶解於乙酸乙酯(172mL)，將鹽酸(4M乙酸乙酯溶液、172mL)在0℃下加入，氮環境下進行10分鐘攪拌。於反應混合物將(5-乙基-2-甲基吡啶-1-鎢-1-基)三氫硼酸(20.9mL、141 mmol)在0℃下加入，氮環境下進行30分鐘攪拌。於反應混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5M、125mL)與磷酸鉀水溶液(1M、50.0mL)後，以乙酸乙酯稀釋，將有機層以1M磷酸

鉀水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥並過濾，經減壓濃縮後得到1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基之粗生成物。

將所得之粗生成物與3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙烷酸(參考例82、第一步驟)(29.0g, 73.8 mmol)溶解於乙酸乙酯(293mL)與N,N-二甲基甲醯胺(146mL)，將吡啶(5.67mL, 70.3 mmol)與2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(1.7M乙酸乙酯溶液, 83.0mL, 141 mmol)在0℃下加入，氮環境下進行30分鐘攪拌。於反應混合物加入飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以1M磷酸氫二鉀水溶液與飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥並過濾，經減壓濃縮後所得之殘渣以甲醇洗淨，得到標題化合物(39.4g, 70%)。

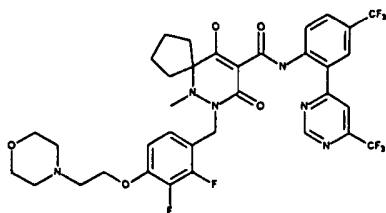
LCMS; m/z 803.1[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.03分鐘(分析條件SMD-FA05)。

第三步驟

7-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化192】



將 1-[[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基-[3-氧代基-3-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺]丙醯基]胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸(15.0g, 18.7 mmol) 溶解於甲醇(94.0mL)與N,N-二甲基甲醯胺(94.0mL)，加入碳酸鉀(7.76g, 56.1 mmol)，在氮環境下，於室溫下進行 1.5小時攪拌。於反應混合物加入甲酸與水，以C18逆相管柱層析法(甲醇/水)進行純化，得到標題化合物(13.3g, 92%)。

LCMS; m/z 771.3[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.29分鐘(分析條件SMD-TFA05)

標題之化合物中有存在互變異構物之化合物，藉由測定溶劑存在可觀測出異構物之情況，與不被觀測到之情況。例如重氮仿中之主互變異構物的¹H-NMR與¹³C-NMR如以下所示。

<實施例318; 主互變異構物>

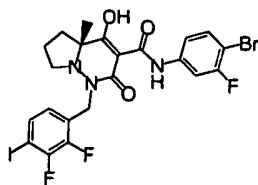
¹H-NMR (CDCl₃)δ; 16.55 (1H, s), 12.83 (1H, s), 9.62 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.1, 7.4$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J=8.1, 7.4$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.21 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.19 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.74 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.60 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.16 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (2H, m)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 187.7 (qC), 169.9 (qC), 165.7 (qC), 163.2 (qC), 159.3 (CH), 156.6 (qC, q, $J_{\text{CF}}=36.3\text{Hz}$), 150.4 (qC, dd, $J_{\text{CF}}=248.7$, 10.5Hz), 147.9 (qC, d, $J_{\text{CF}}=5.8\text{Hz}$), 141.3 (qC, dd, $J_{\text{CF}}=248.3$, 14.7Hz), 138.8 (qC), 128.3 (CH, q, $J_{\text{CF}}=3.3\text{Hz}$), 127.8 (qC), 127.1 (CH, q, $J_{\text{CF}}=3.9\text{Hz}$), 126.9 (qC, q, $J_{\text{CF}}=33.4\text{Hz}$), 125.5 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (qC, q, $J_{\text{CF}}=272.1\text{Hz}$), 120.5 (qC, q, $J_{\text{CF}}=275.4\text{Hz}$), 117.8 (qC, d, $J_{\text{CF}}=12.9\text{Hz}$), 116.0 (CH, q, $J_{\text{CF}}=2.5\text{Hz}$), 109.7 (CH), 93.1 (qC), 71.4 (qC), 68.1 (CH_2), 66.9 ($\text{CH}_2 \times 2$), 57.5 (CH_2), 54.2 ($\text{CH}_2 \times 2$), 41.7 (CH_2), 37.6 (CH_2), 36.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 23.3 (CH_2)。

<實施例 319>

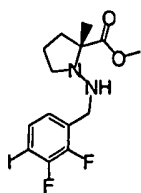
(4aR)-N-(4-溴-3-氟苯基)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 193】



第一步驟

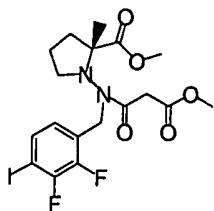
【化 194】



使用(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與2,3-二氟苯甲醛，將與實施例1之同樣操作所得之(R)-1-((2,3-二氟-4-碘苯亞甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯(2.24g, 5.49 mmol)溶解於乙酸(5.0mL)與甲醇(5.5mL)，加入氰基氫化硼鈉(1.76g, 28.0 mmol)，氮環境下，在室溫進行14小時攪拌。於反應混合物加入飽和碳酸氫鈉水，經減壓濃縮後以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將減壓濃縮後得到(R)-1-((2,3-二氟-4-碘苯甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物。

第二步驟

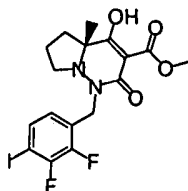
【化195】



將在第一步驟所得之粗生成物溶解於四氫呋喃(5.5mL)，將磷酸三鉀(2.38g, 11.2 mmol)與氯羧基-乙酸 甲基酯(1.00mL、9.06 mmol)在0℃下加入，氮環境下，在室溫進行3小時攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水與飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，減壓濃縮後得到(S)-1-[(3-氟-苯甲基)-(2-甲氧基羧基-乙醯基)-胺基]-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物。

第三步驟

【化196】



所得之粗生成物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)，加入碳酸鉍(672mg，2.06 mmol)，氮環境下在80℃進行5.5小時攪拌。於反應混合物加入1N鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水與飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，經減壓濃縮後得到(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸甲基之粗生成物。

第四步驟

將第三步驟所得之粗生成物(328mg，0.686 mmol)及4-溴-3-氟苯胺(145mg，0.763 mmol)溶解於甲苯(3.4ml)，在110℃進行1小時攪拌。冷卻後減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到標題化合物(402mg，92%)之灰白色固體物。

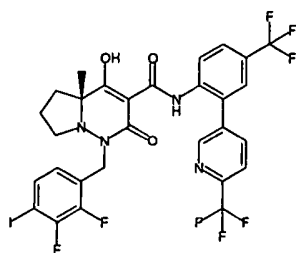
LCMS；m/z 479[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.97分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例320>

(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化197】



將(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(參考例5) (100mg, 0.192 mmol)及4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺(參考例42) (73.6mg, 0.240 mmol)溶解於甲苯(0.96ml), 在100℃進行40分鐘攪拌。冷卻後減壓濃縮, 將所得之殘渣以C18逆相管柱層析法進行純化後得到標題化合物(120mg, 83%)之白色無定形固體物。

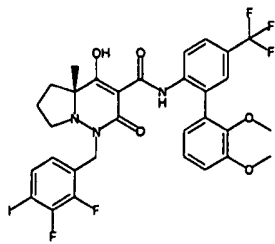
LCMS; m/z 753 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 0.93分鐘(分析條件SQD-FA50)。

<實施例321>

(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化198】



使用(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(參考例5)與2',3'-二甲氧基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-2-胺(參考例16), 進行與實施例319第四步驟之同樣操作, 合成標題化合物。

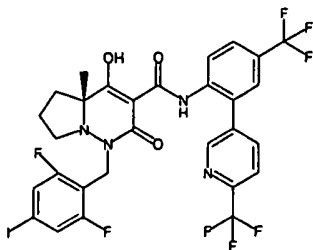
LCMS; m/z 744[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.19分鐘(SMD-TFA05)。

<實施例322>

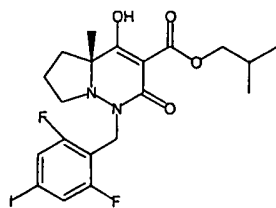
(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化199】



第一步驟

【化200】



使用2,6-二氟-4-碘苯甲醛，進行與自實施例319第一步驟至第三步驟的同樣操作，合成(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯。

LCMS ; m/z 521[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.51分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

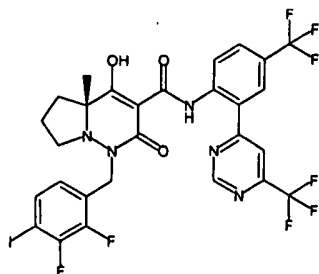
使用(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯與4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯胺(參考例42)，進行與實施例319第四步驟之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS ; m/z 753[M+H]⁺

HPLC 保持時間；1.76分鐘(分析條件QC-SMD-TFA05)。

<實施例323>

(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-



S

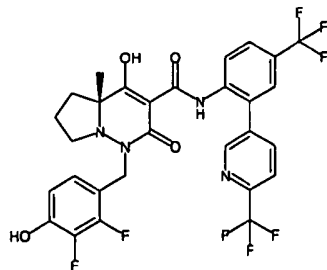
S

S

S

S

S



S

丙基酯(參考例5)(1.086g, 1.444 mmol)、碘化銅(31.2mg, 0.164 mmol)、及2-甲基-8-羥基喹啉(52.7mg, 0.331 mmol)氮環境下溶解於二甲基亞砜(4.1mL), 加入氫氧化四丁銨(4.24g, 6.54 mmol)及水(1.56ml), 氮環境下在100℃進行5小時攪拌。放冷後於反應混合物加入1N鹽酸(5.1ml)、水(30ml)、及N-乙醯基-L-半胱胺酸適量, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂進行乾燥後過濾, 經減壓濃縮後, 將所得之殘渣以矽膠管柱層析法進行純化後得到標題化合物(834mg, 90%)之淡黃色無定形固體物。

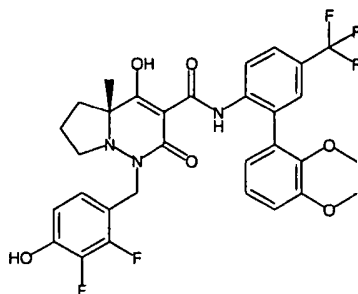
LCMS; m/z 643 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.12分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例325>

(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化203】



使用(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-N-[2-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例321),

進行與實施例324之同樣操作，合成標題化合物。

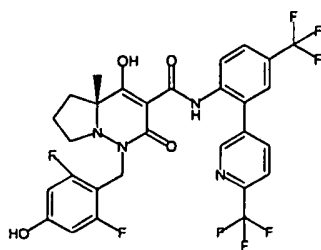
LCMS； m/z 634 $[M+H]^+$

HPLC保持時間； 1.14分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例326>

(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化204】



使用(4aR)-1-[(2,6-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例322)，進行與實施例324之同樣操作，合成標題化合物。

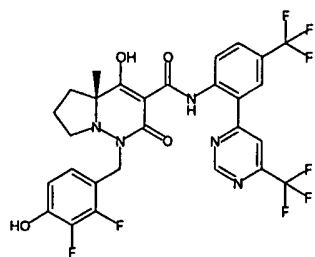
LCMS； m/z 643 $[M+H]^+$

HPLC保持時間； 1.12分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例327>

(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化205】



使用(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺(實施例323)，進行與實施例324之同樣操作，合成標題化合物。

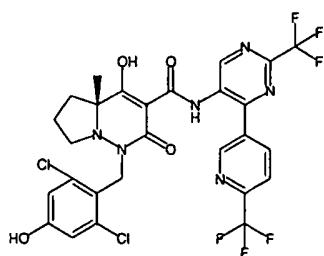
LCMS； m/z 644[M+H]⁺

HPLC保持時間； 1.11分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例328>

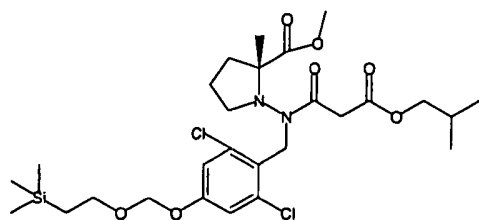
(4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化206】



第一步驟

【化207】



將(R)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基鹽酸鹽(20g, 111 mmol)懸浮於二氯甲烷(100mL), 加入p-甲苯磺酸·一水合物(25g, 145 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行10分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 加入甲苯使其共沸後, 懸浮於二氯甲烷(250mL), 加入硝酸鈉(11.4g, 165 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行2小時攪拌。過濾反應混合物後, 使其減壓濃縮, 得到(S)-1-亞硝基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯之粗生成物。將所得之粗生成物(362mg, 2.10 mmol)溶解於乙酸(10mL)與甲醇(1.0mL), 在9℃加入鋅(725mg, 11.2 mmol), 氮環境下在9℃進行1小時攪拌。將反應混合物以矽藻土過濾後, 將濾液減壓下濃縮。於所得之殘渣, 加入甲醇(1.0mL)與2,4-二氯-4-羥基苯甲醛(200mg, 1.05 mmol), 氮環境下, 在室溫下進行2小時攪拌。過濾反應混合物後, 使其減壓濃縮, 以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到(R)-1-((2,6-二氯-4-羥基苯亞甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基。將所得之生成物(5.3g, 16.0 mmol)溶解於乙腈(50ml), 加入2-(氯甲氧基)乙基三甲基矽烷(3.2g, 19.2 mmol)與碳酸鉀(6.3g, 19.3 mmol), 氮環境

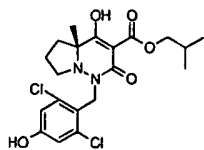
下在 25 °C 進行 24 小時攪拌。於反應混合物加入水 (100ml)，以乙酸乙酯 (100mL) 進行 3 次萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。將硫酸鈉過濾後，經減壓濃縮後得到 (R)-1-((2,6-二氯-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯亞甲基)胺基)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基之粗成生物的白色固體。使用所得之粗生成物，進行與參考例 1-1 之第一步驟及第二步驟的同樣操作，得到 (R)-1-(N-(2,6-二氯-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基。

LCMS ; m/z 461 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 4.73 分鐘 (分析條件 Ph-SMD-TFA05)。

第二步驟

【化 208】



將 (R)-1-(N-(2,6-二氯-4-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基 (7.02g, 11.6 mmol) 溶解於二氯甲烷 (85ml)，加入三氟乙酸 (35ml)，在室溫進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物經減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 進行純化後得到 (R)-1-(N-(2,6-二氯-4-羥

基苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基(5.0g, 91%)。使用所得之(R)-1-(N-(2,6-二氯-4-羥基苯甲基)-3-異丁氧基-3-氧代基丙烷醯胺)-2-甲基吡咯烷-2-羧酸 甲基(5.0g, 10.5 mmol), 進行與參考例1-1之第三步驟同樣操作, 得到(4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯。

LCMS ; m/z 443[M+H]⁺

HPLC保持時間 ; 1.32分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

使用(4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯與2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-胺(參考例70), 進行與實施例21之同樣操作, 得到標題化合物。

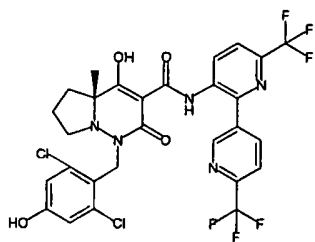
LCMS ; m/z 677[M+H]⁺

HPLC保持時間 ; 1.51分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例329>

(4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[6-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化209】



使用(4aR)-1-[(2,6-二氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(實施例328、第二步驟)與6,6'-雙(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-3-胺(參考例44)，進行與實施例328第三步驟之同樣操作，得到標題化合物。

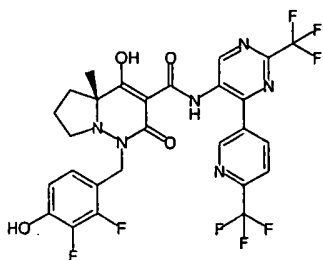
LCMS； m/z 676 $[M+H]^+$

HPLC保持時間；1.55分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例330>

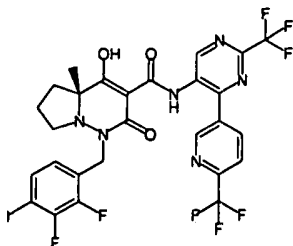
(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化210】



第一步驟

【化 2 1 1】



使用(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸甲基(實施例319、第3步驟)與2-(三氟甲基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-5-胺(參考例70)，進行與實施例319第四步驟之同樣操作，合成((4aR)-1-[(2,3-二氟-4-碘苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺。

LCMS；m/z 755[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.05分鐘(分析條件SMD-TFA50)。

第二步驟

使用以第一步驟所得之碘體，進行與實施例324之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS；m/z 645[M+H]⁺

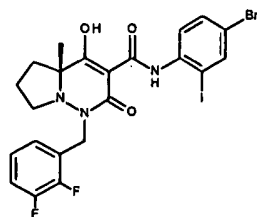
HPLC保持時間；1.43分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例331>

(4aR)-N-(4-溴-2-碘苯基)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯

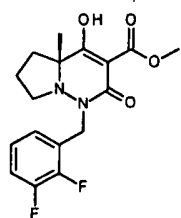
胺

【化 2 1 2】



第一步驟

【化 2 1 3】



使用(R)-2-甲基-吡咯烷-2-羧酸 甲基酯鹽酸鹽與2,3-二氟苯甲醛，進行與實施例319的第一步驟至第3步驟之同樣操作，合成(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]嗹嗹-3-羧酸甲基。

第二步驟

將(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]嗹嗹-3-羧酸甲基與4-溴-2-碘苯胺作為試藥使用，進行與實施例21之同樣操作，合成標題化合物。

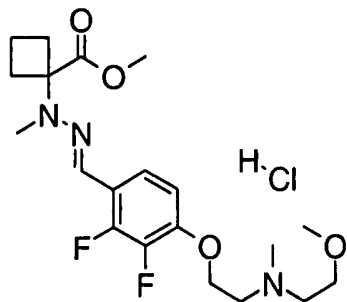
LCMS； m/z 618[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.16分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例 104>

1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基鹽酸鹽

【化 2 1 4】



將 1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基(實施例 13、第三步驟)(300mg, 0.726 mmol)溶解於 2-丁酮(1.50mL)，將吡啶鹽酸鹽(84.0mg, 0.727 mmol)在 25℃ 下加入，氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入庚烷(1.50mL)、種晶(1.00mg, 0.00222 mmol)後進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入庚烷(3.00mL)，進行 16 小時攪拌後，過濾取出析出之結晶，得到標題化合物(271mg, 88%)。

融點；108℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ；10.32 (1H, brs), 7.44 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.07 (1H, m), 4.49 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 3.55-3.36 (4H, m), 3.44 (3H, s), 2.87 (3H, brs), 2.80 (3H, s), 2.48 (4H, m), 1.93 (2H, m)。

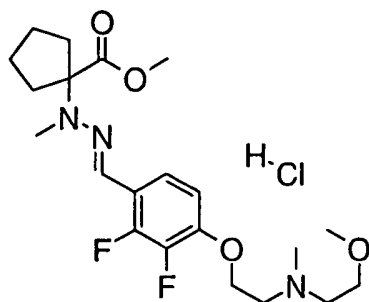
於參考例 104 使用的種晶如以下方法獲得。

將 1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基(75.3mg, 0.182 mmol)溶解二甲基亞碲(0.317mL), 加入 2M 鹽酸(93.0 μ L、0.186 mmol)。將調製之溶液(15.0 μ L)經冷凍乾燥, 於所得之粉末將 2-丁酮(15.0 μ L)、庚烷(15.0 μ L)在 25 $^{\circ}$ C 加入, 經 4 天攪拌後得到析出物。

<參考例 105>

1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基鹽酸鹽

【化 2 1 5】



將 1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基(實施例 14、第一步驟)(300mg, 0.702 mmol)溶解於 2-丁酮(3.00mL), 將吡啶鹽酸鹽(81.0mg, 0.701 mmol)在 25 $^{\circ}$ C 加入, 氮環境下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入庚烷(1.00mL)、種晶(1.00mg, 0.00215 mmol)後, 經 1 小時攪拌。於反應混合物加入庚烷(2.00mL), 進行 2 小時攪拌後, 過濾取出析出之結晶, 得到標題化合物(225mg, 69%)。

融點：97°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ：10.34 (1H, brs), 7.44 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.08 (1H, m), 4.50 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.60 (3H, s), 3.55-3.44 (4H, m), 3.35 (3H, s), 2.87 (3H, brs), 2.85 (3H, s), 2.25 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.70 (4H, m)。

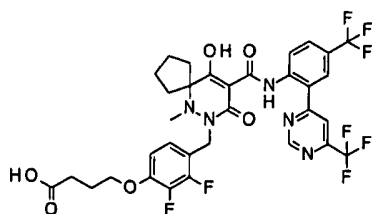
於參考例105所使用之種晶如以下方法獲得。

將1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基(50.0mg, 0.117 mmol)溶解於2-丁酮(0.500mL)，將吡啶鹽酸鹽(15.0mg, 0.130 mmol)在25°C加入，氮環境下進行30分鐘攪拌。於反應混合物加入庚烷(0.500mL)、1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環丁烷-1-羧酸甲基鹽酸鹽(1.00mg, 0.00222 mmol)後進行1小時攪拌。過濾取出析出之結晶，得到析出物(36.6mg)。

<實施例332>

4-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]丁烷酸

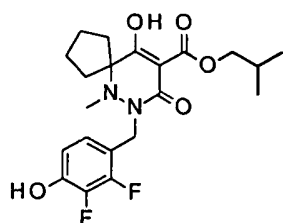
【化216】



第一步驟

7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯

【化217】



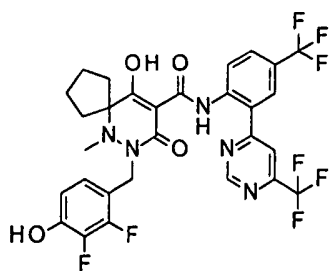
使用2,3-二氟-4-羥基苯甲醛與1-(甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基鹽酸鹽(參考例87)，以與參考例1-1之同樣方法，合成標題化合物。

LCMS； m/z 411 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間； 1.18分鐘(SMD-TFA05)。

第二步驟

【化218】



使用7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯

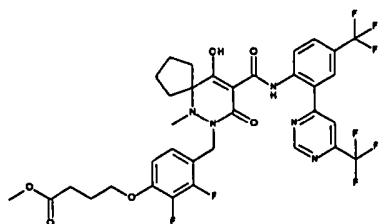
與 4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺(參考例 50)，以實施例 21 為參考，合成 7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺。

LCMS ; m/z 658 $[M+H]^+$ 。

HPLC 保持時間 ; 1.57 分鐘 (SMD-TFA05)。

第三步驟

【化 219】



於 7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (24.7mg, 0.038 mmol) 與 4-溴酪酸甲基 (24.48mg, 0.075 mmol) 之乙腈 (0.4mL) 溶液中，加入碳酸鉀 (20.4mg, 0.113 mmol)，在 70℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至 0℃，加入 1N-鹽酸水溶液 (0.063mL, 0.375 mmol)，進行 10 分鐘攪拌。以 N,N-二甲基甲醯胺 (0.6mL) 稀釋，以 HPLC 進行純化後，得到 4-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]丁烷酸甲基 (10.6mg, 37%)。

純化條件；HPLC

移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

YMC-Actus Triart C18(50x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

LCMS；m/z 758[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.72分鐘(SMD-FA05)。

第四步驟

於4-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]丁烷酸甲基(10.6mg, 0.014 mmol)的四氫呋喃(0.4mL)溶液，加入鉀三甲基矽烷醇鹽(5.38mg, 0.042 mmol)，在室溫下進行2小時攪拌。濃縮反應混合物後，以N,N-二甲基甲醯胺(0.6mL)稀釋，以HPLC進行純化後，得到標題化合物(6.2mg, 60%)。

純化條件；HPLC

移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

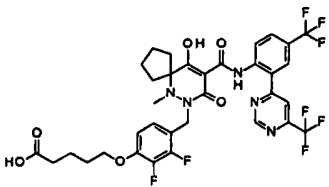
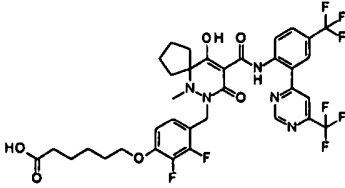
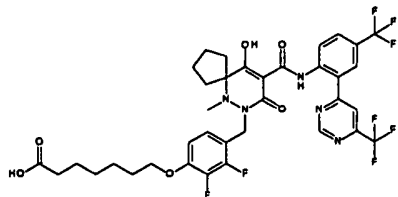
YMC-Actus Triart C18(50x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

LCMS；m/z 744[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.60分鐘(SMD-FA05)。

實施例333~335為使用適當烷基溴化物，進行與實施例332之同樣的操作合成下表化合物。

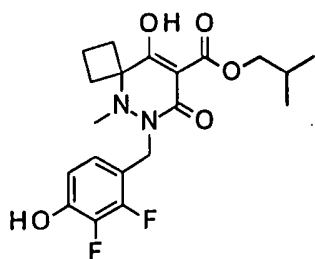
[表 31]

實施例號碼	結構式	LCMS 分析條件	保持 時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
333		SMD - F A05	1.62	758
334		SMD - T FA05	1.64	772
335		SMD - T FA05	1.67	786

<參考例 106>

6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-
5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧酸 2-甲基丙基酯

【化220】



將 1-(甲基胺基)環丁烷羧酸 甲基鹽酸鹽(參考例 85)作

為起始原料使用，藉由與實施例332之同樣方法合成標題化合物。

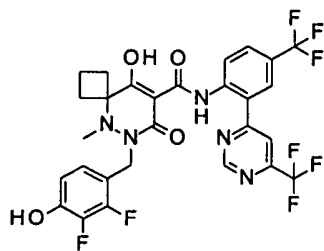
LCMS； m/z 411 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間； 1.18分鐘(SMD-TFA05)。

<參考例107>

6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化221】



將1-(甲基胺基)環丁烷-1-羧酸 甲基鹽酸鹽作為起始原料使用，藉由與實施例332之同樣方法，合成標題化合物。

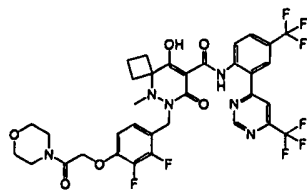
LCMS； m/z 658 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間； 1.48分鐘(SMD-TFA05)。

<實施例336>

8-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啶代-2-氧代基-乙氧基)苯基]甲基]-5-羥基-9-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-8,9-二氮雜螺[3.5]壬-5-烯-6-羧醯胺

【化 2 2 2】



藉由 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺及 2-氯-1-嗎啉-4-基-乙酮 (Kapanda, Coco N. Journal of Medicinal Chemistry, 52(22), 7310-7314; 2009), 以與實施例 322 步驟 3 之同樣方法合成標題化合物。

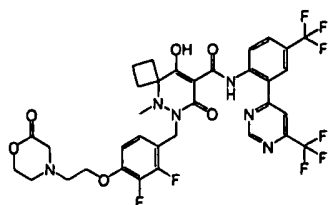
LCMS; m/z 771 $[M+H]^+$ 。

HPLC 保持時間; 1.43 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 337>

8-[[2,3-二氟-4-[2-(2-氧代基嗎啉-4-基)乙氧基]苯基]甲基]-5-羥基-9-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-8,9-二氮雜螺[3.5]壬-5-烯-6-羧醯胺

【化 2 2 3】



藉由 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺及 4-(2-羥基乙基)嗎啉-2-酮 (Khromov-Borisov, N. V. and Remizov, A. L. Zhurnal

Obshchei Khimii, 23, 598-605; 1953), 進行與實施例407之同樣操作, 得到標題化合物。

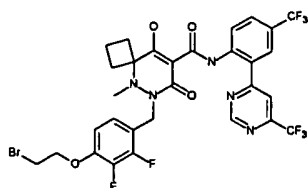
LCMS; m/z 771[M+H]⁺。

HPLC保持時間; 1.38分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例108>

6-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化224】



將6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例107) (3.00g, 4.66 mmol)溶解於丙酮(23.3mL), 加入1,2-二溴乙烷(6.85mL、79.0 mmol)與碳酸鉀(1.29g, 9.32 mmol), 氮環境下在60℃進行15小時攪拌。於反應混合物在0℃加入1N鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨, 以三相分離器分離水層, 將減壓濃縮所得之殘渣以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化, 得到標題化合物(3.19g, 91%)。

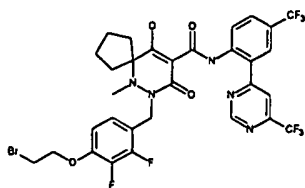
LCMS; m/z 749[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.58分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<參考例 109>

7-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化 2 2 5】



參考例 106 同樣地，藉由 7-(2,3-二氟-4-羥基苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘓啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(實施例 332)得到標題化合物。

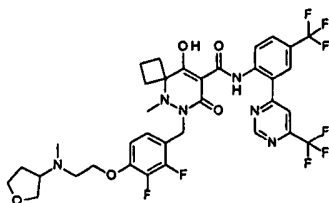
LCMS ; m/z 764 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 1.62 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 338>

6-[[2,3-二氟-4-[2-[甲基(氧雜環戊烷-3-基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化 2 2 6】



將 6-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺 (10.0mg, 13.0 μ mol) 與 N-甲基四氫呋喃-3-胺 (2.70mg, 27.0 μ mol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (100 μ L), 加入 N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺 (4.6 μ L, 27.0 μ mol) 與碘化四丁基銨 (0.5mg, 1.33 μ mol), 在 80 $^{\circ}$ C 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物以 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5mL) 稀釋, 以 HPLC 進行純化後得到標題化合物 (8.0mg, 78%)。

純化條件; HPLC

移動相; MeCN/水 (0.1% 甲酸)、

管柱; YMC-Actus Triart C18 (50x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

LCMS; m/z 771 [M+H]⁺

HPLC 保持時間; 1.31 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 339 ~ 380>

使用文獻已知或市販之各種胺, 藉由與實施例 338 之同樣操作, 合成下表所示化合物。且胺為鹽酸鹽時, 非直接使用於反應, 使氫碘酸 (57wt%、2 當量) 起作用使其成為對應之氫碘酸鹽後使用於反應。

純化條件; HPLC

移動相; MeCN/水 (0.1% 甲酸)、

管柱; YMC-Actus Triart C18 (50x30mm I.D., S-5 μ m,

12nm、100x30mmI. D., S-5μm, 12nm、)。

[表 32-1]

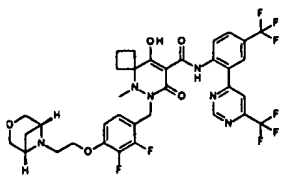
[表 32-2]

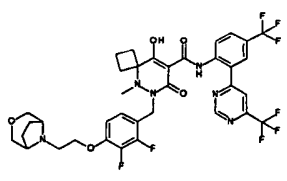
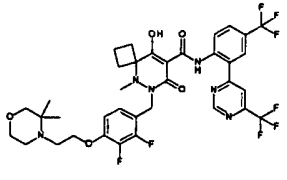
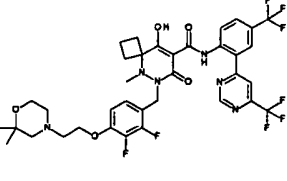
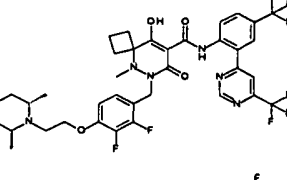
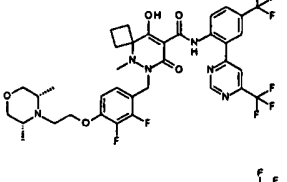
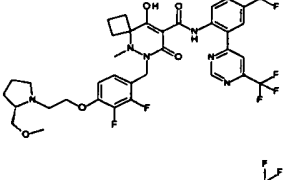
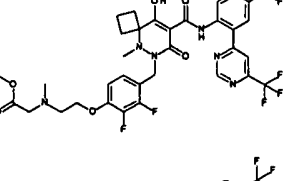
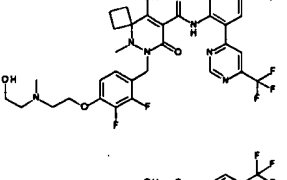
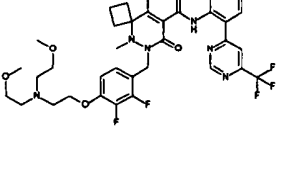
[表 32-3]

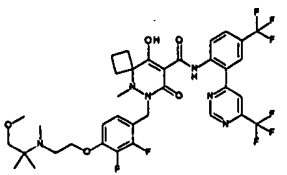
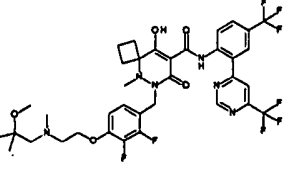
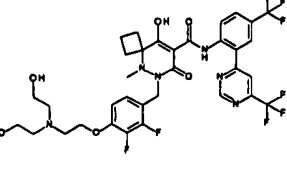
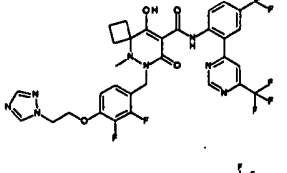
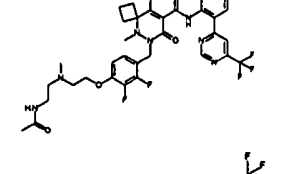
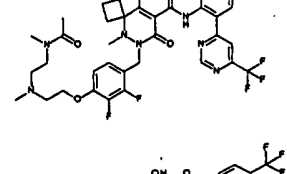
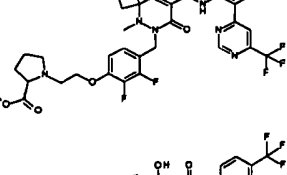
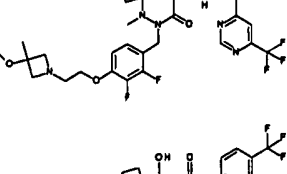
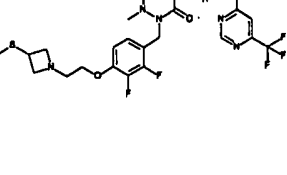
[表 32-4]

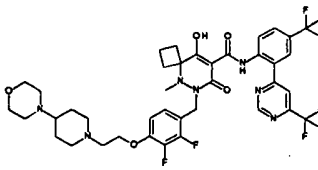
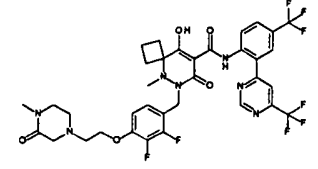
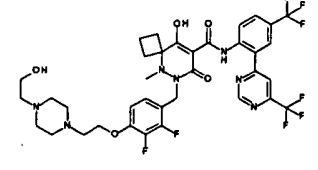
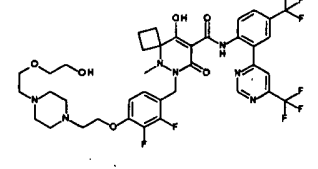
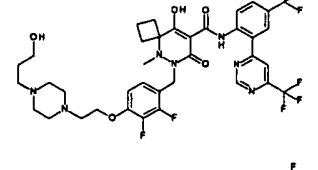
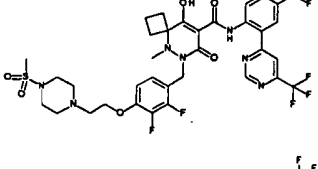
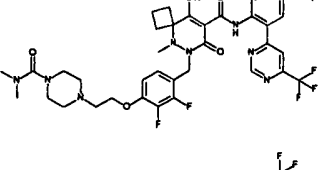
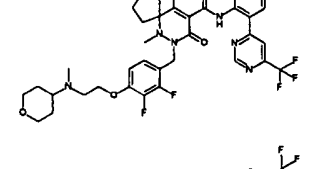
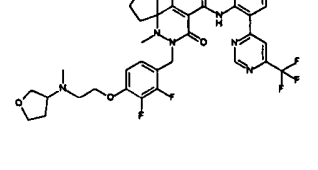
[表 32-5]

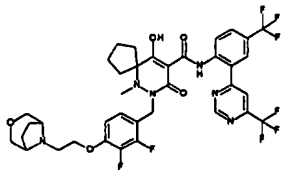
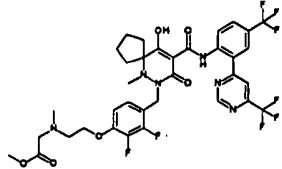
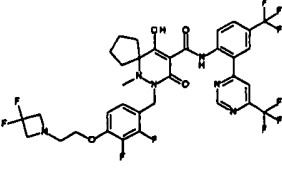
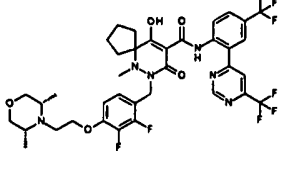
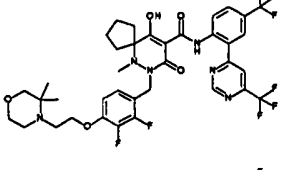
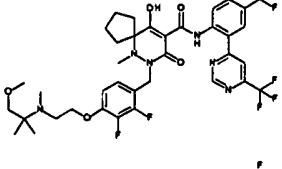
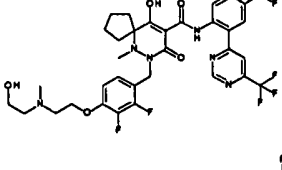
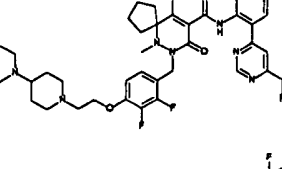
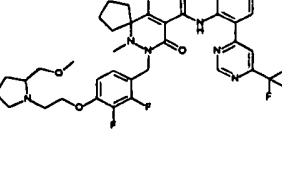
[表 32-6]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件號碼	保持 時間 (分)	m/z [M+H] +
339		SMD-TFA05	1.34	769

340		SMD-TFA05	1. 34	783
341		SMD-TFA05	1. 34	785
342		SMD-TFA05	1. 35	785
343		SMD-TFA05	1. 34	785
344		SMD-TFA05	1. 35	785
345		SMD-TFA05	1. 37	785
346		SMD-TFA05	1. 33	773
347		SMD-TFA05	1. 28	745
348		SMD-TFA05	1. 37	803

349		SMD-TFA05	1.38	787
350		SMD-TFA05	1.38	787
351		SMD-TFA05	1.27	775
352		SMD-TFA05	1.51	739
353		SMD-TFA05	1.28	786
354		SMD-TFA05	1.31	800
355		SMD-TFA05	1.35	799
356		SMD-TFA05	1.35	771
357		SMD-TFA05	1.35	773

358		SMD-TFA05	1. 16	840
359		SMD-TFA05	1. 29	784
360		SMD-TFA05	1. 22	800
361		SMD-TFA05	1. 23	844
362		SMD-TFA05	1. 23	814
363		SMD-TFA05	1. 31	834
364		SMD-TFA05	1. 30	827
365		SMD-TFA05	1. 35	799
366		SMD-TFA05	1. 34	785

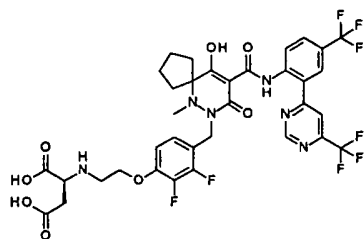
367		SMD-TFA05	1. 36	797
368		SMD-TFA05	1. 34	787
369		SMD-TFA05	1. 39	777
370		SMD-TFA05	1. 37	799
371		SMD-TFA05	1. 36	799
372		SMD-TFA05	1. 40	801
373		SMD-TFA05	1. 31	759
374		SMD-TFA05	1. 19	854
375		SMD-TFA05	1. 40	799

376		SMD-TFA05	1.25	814
377		SMD-TFA05	1.30	828
378		SMD-TFA05	1.26	858
379		SMD-TFA05	1.34	848
380		SMD-TFA05	1.37	783

<實施例 381>

(2S)-2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]丁烷二酸

【化 2 2 7】



將 L-天門冬胺酸 二甲基酯鹽酸鹽 (142mg , 0.72

mmol)溶解於甲醇(1.00mL)，加入氫碘酸(57wt%、95.0 μ L)後進行1分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮後，以甲醇與甲苯進行共沸，得到L-天門冬胺酸 二甲基酯氫碘酸鹽之組成物。所得之胺的氫碘酸鹽與7-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(110mg, 0.14 mmol) (參考例109)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(480 μ L)，加入磷酸鉀(92.0mg, 0.43 mmol)與碘化四丁基銨(5.3mg, 14.0 μ mol)，在80 $^{\circ}$ C進行2小時攪拌。將反應混合物以四氫呋喃(480 μ L)稀釋後，加入鉀 三甲基矽烷醇鹽(92.0mg, 0.72 mmol)，在50 $^{\circ}$ C進行30分鐘之攪拌，在70 $^{\circ}$ C進行2小時攪拌。將反應混合物以甲酸與水稀釋，以HPLC進行純化，得到標題化合物(71.5mg, 61%)。

純化條件；HPLC

移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

管柱；YMC-Actus Triart C18(100x30mmI.D., S-5 μ m, 12nm)

LCMS；m/z 817[M+H]⁺

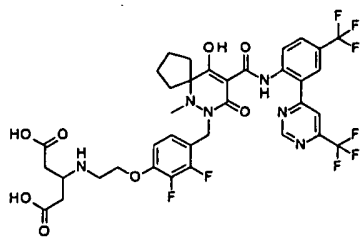
HPLC保持時間；1.32分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例382>

3-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二

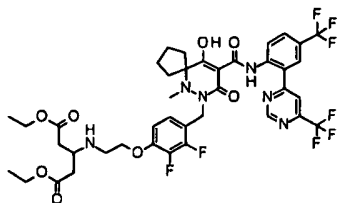
氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]戊烷二酸

【化228】



第一步驟

【化229】



將7-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(參考例109)與3-胺基戊烷二酸二乙基作為試藥使用，進行與實施例337之同樣操作，合成3-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]戊烷二酸二乙基。

第二步驟

將3-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]戊烷二酸二乙基(48.0mg, 54.0μmol)溶解於四氫呋喃

(200 μ L)，加入鉀 三甲基矽烷醇鹽(34.7mg，0.27 mmol)，在50℃進行30分鐘攪拌。將反應混合物以甲酸與水稀釋，以HPLC進行純化後得到標題化合物(32.4mg，72%)。

純化條件；HPLC

移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

管柱；YMC-Actus Triart C18(50x30mmI.D., S-5 μ m, 12nm)

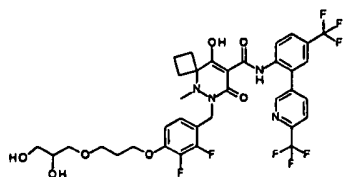
LCMS；m/z 831[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.32分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例383>

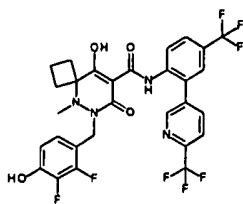
6-[[4-[3-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化230】



第一步驟

【化231】

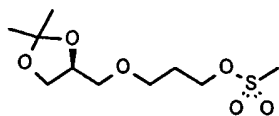


將6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧酸 2-甲基丙基酯(參

考例 106)與 4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯胺 (參考例 13)作為試藥使用，進行與實施例 149 第三步驟之同樣操作，合成 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺。

第二步驟

【化 2 3 2】



將 (S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)丙烷-1-醇 (300mg, 1.58 mmol) 與三乙基胺 (0.33mL, 2.37 mmol) 溶解於四氫呋喃 (7.88mL)，將甲烷磺醯基氯化物 (0.15mL, 1.89 mmol) 在 0℃ 下加入，在室溫進行 3 小時攪拌。於反應混合物中加入 1N 磷酸氫二鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，且減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/己烷) 進行純化，得到甲烷磺酸 3-[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲氧基]丙基 (316mg, 75%)。

LCMS ; m/z 269 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 ; 0.77 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

第三步驟

將 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(15.0mg, 23.0 μ mol)與甲烷磺酸 3-[[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲氧基]丙基(8.77mg, 33.0 μ mol)溶解於乙腈(117 μ L)，加入碳酸銨(22.8mg, 233 μ mol)，在 75℃ 進行 1.5 小時攪拌。冷卻至室溫後，於反應混合物中加入鹽酸水溶液(6N、38.9 μ L、233 μ mol)與甲醇(38.9 μ L)，在室溫下進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入 6N 氫氧化鈉水溶液，過濾並濃縮後，以 N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)稀釋，以 HPLC 進行純化後得到標題化合物(11.9mg, 66%)。

純化條件；HPLC

移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

管柱；YMC-Actus Triart C18(100x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

LCMS；m/z 775[M+H]⁺。

HPLC 保持時間；1.40 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 384~400>

使用文獻已知或市販之醇(2-(噁烷-2-氧基)乙醇、3-(噁烷-2-氧基)丙烷-1-醇)與二溴化物(1,3-二溴丙烷、1,4-二溴丁烷、1,5-二溴戊烷)，以與實施例 147 第一步驟之同樣方法進行合成之溴化物(2-[2-(3-溴丙氧基)乙氧基]噁烷、使用 2-[2-(4-溴丁氧基)乙氧基]噁烷、2-[2-(5-溴戊氧基

基)乙氧基]噁烷、2-[3-(3-溴丙氧基)丙氧基]噁烷、2-[3-(4-溴丁氧基)丙氧基]噁烷、2-[3-(5-溴戊氧基)丙氧基]噁烷)及甲烷磺酸 3-[[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲氧基]丙基(實施例383)、(S)-4-((4-溴丁氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(參考例74)、(S)-4-(((5-溴戊基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(參考例78)與7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯(實施例332)與4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯胺(參考例13)，以與實施例383第一步驟之同樣方法所合成之7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺、使用6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(實施例383)、6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例107)、或7-(2,3-二氟-4-羥基苯基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(實施例332)，以與實施例383之同樣操作，合成下表所示化合物。

純化條件；HPLC

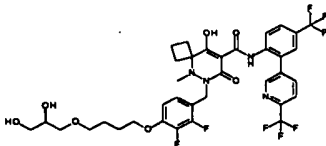
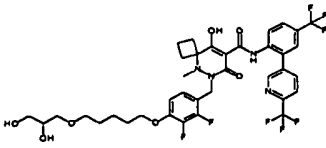
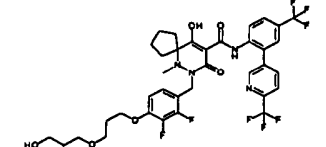
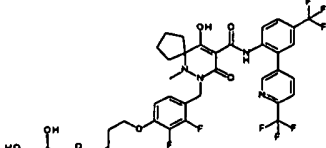
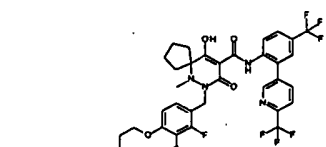
移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

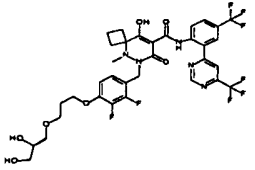
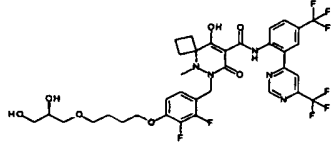
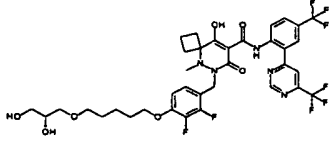
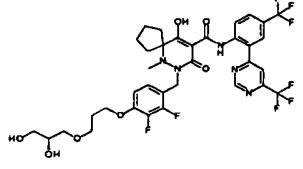
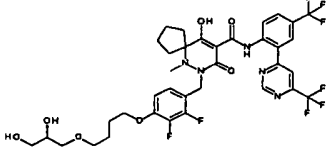
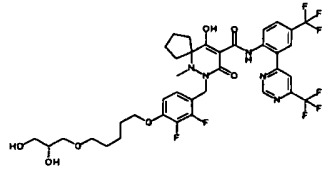
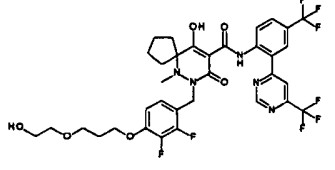
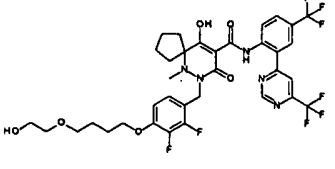
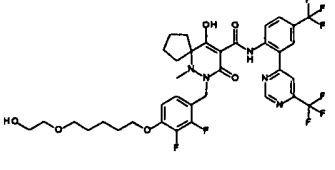
管柱；YMC-Actus Triart C18(50x30mmI.D., S-5 μ m, 12nm、100x30mmI.D., S-5 μ m, 12nm)。

[表 33-1]

[表 33-2]

[表 33-3]

實施例號碼	結構式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M + H] ⁺
384		SMD-TFA0 5	1.51	789
385		SMD-TFA0 5	1.54	803
386		SMD-TFA0 5	1.43	789
387		SMD-TFA0 5	1.54	803
388		SMD-TFA0 5	1.57	817

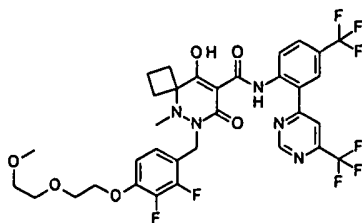
389		SMD-TFA0 5	1.50	776
390		SMD-TFA0 5	1.52	790
391		SMD-TFA0 5	1.55	804
392		SMD-TFA0 5	1.52	790
393		SMD-TFA0 5	1.55	804
394		SMD-TFA0 5	1.58	818
395		SMD-TFA0 5	1.63	760
396		SMD-TFA0 5	1.65	774
397		SMD-TFA0 5	1.68	788

398		SMD-TFA0 5	1.66	774
399		SMD-TFA0 5	1.68	788
400		SMD-TFA0 5	1.57	802

<實施例401>

6-[[2,3-二氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基]甲基]-9-
 羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧
 啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化233】



與參考例383第三步驟同樣地，藉由6-[(2,3-二氟-4-羥
 基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-
 [6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-
 8-羧醯胺(參考例107)與1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷合成
 標題化合物。

LCMS ; m/z 746 $[M+H]^+$

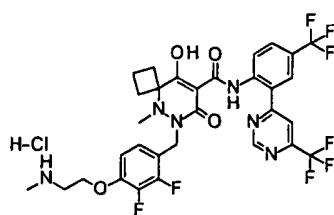
HPLC保持時間 ; 1.66分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例 402>

6-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯
 甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三
 氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯
 胺

第一步驟

【化 2 3 4】



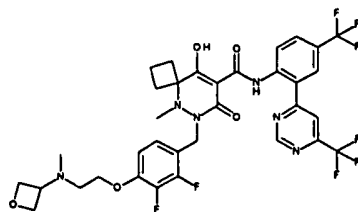
將 6-(4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯甲基)-9-羥基-5-甲基-
 7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯
 基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺 (10.0mg, 0.013
 mmol) (參考例 108) 溶解於 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
 (100 μ L), 加入 2.0M 甲基胺-四氫呋喃溶液 (400 μ L、0.800
 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺 (4.6 μ L、0.027mmol) 及 四丁
 基銨碘化物 (0.5mg, 0.001 mmol), 在 80 $^{\circ}$ C 進行 3 小時攪
 拌。將反應混合物經減壓濃縮, 加入 0.5M 鹽酸-甲醇溶液
 (80 μ L、0.040 mmol), 以正丁醇與甲苯進行共沸, 得到 6-
 (2,3-二氟-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-
 7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯
 基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺 鹽酸鹽之粗生成
 物。

LCMS; m/z 701 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間；1.27分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

【化235】



將6-(2,3-二氟-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺鹽酸鹽之粗生成物溶解於1,2-二氯乙烷(0.5mL)，加入氧雜環丁烷-3-酮(6.25 μ L、0.104 mmol)、三乙醯氧基氫化硼鈉(16.5mg, 0.078 mmol)、及乙酸(10 μ L、0.175 mmol)，在室溫下進行1小時攪拌。再加入氧雜環丁烷-3-酮(6.25 μ L、0.104 mmol)、三乙醯氧基氫化硼鈉(16.5mg, 0.078 mmol)，在室溫進行1小時攪拌。濃縮反應混合物，以N,N-二甲基甲醯胺稀釋後，以HPLC進行純化，得到標題化合物(3.8mg，二步驟產率39%)。

LCMS；m/z 757[M+H]⁺。

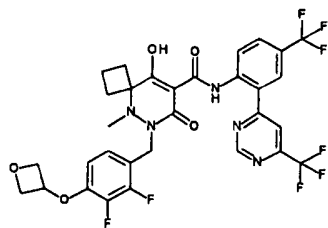
HPLC保持時間；1.25分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例403>

6-(2,3-二氟-4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯

基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化236】



將6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例107)溶解於乙腈(200 μ L)，加入4-甲基苯磺酸氧雜環丁烷-3-基(14.2mg，0.062 mmol)及碳酸銨(30.4mg，0.093 mmol)，在80 $^{\circ}$ C進行一晚攪拌。將反應混合物以N,N-二甲基甲醯胺與水稀釋後，以HPLC進行純化，得到標題化合物(14.1mg，65%)。

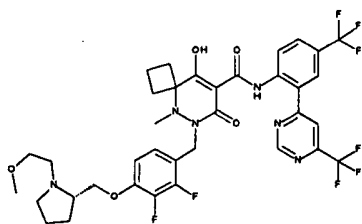
LCMS；m/z 700[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.62分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例404>

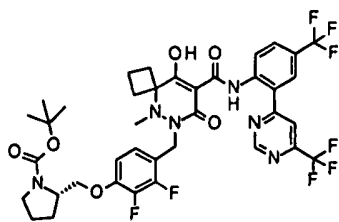
6-[[2,3-二氟-4-[[[(2S)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化237】



第一步驟

【化238】



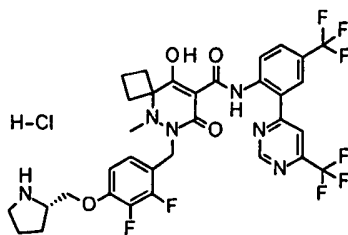
將6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例107) (100mg, 0.16 mmol)與2-(羥基甲基)吡咯烷-1-羧酸 (S)-tert-丁基 (62.6mg, 0.31 mmol)溶解於四氫呋喃(311 μ L), 加入N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(53.5mg, 0.31 mmol), 在70 $^{\circ}$ C進行1小時攪拌。將反應混合物減壓濃縮後所得之殘渣以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化後得到(2S)-2-[[[2,3-二氟-4-[[9-羥基-5-甲基-7-氧代基-8-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-6-基]甲基]苯氧基]甲基]吡咯烷-1-羧酸 tert-丁基(115mg, 90%)。

LCMS; m/z 827[M+H]⁺

HPLC保持時間; 1.68分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

【化 2.3 9】



於 (2S)-2-[[2,3-二氟-4-[[9-羥基-5-甲基-7-氧代基-8-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-6-基]甲基]苯氧基]甲基]吡咯烷-1-羧酸 tert-丁基 (104mg, 0.13 mmol), 加入鹽酸(二噁烷溶液、4N、1.00mL、4.00 mmol), 在室溫下進行1小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮後, 以甲苯進行共沸, 得到 (S)-6-(2,3-二氟-4-(吡咯烷-2-基甲氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺 鹽酸鹽 (96mg, 100%)。

LCMS; m/z 727 $[M+H]^+$

HPLC保持時間; 1.27分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第三步驟

將 (S)-6-(2,3-二氟-4-(吡咯烷-2-基甲氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺 鹽酸鹽 (10.0mg, 13.0 μ mol) 與 1-溴-2-甲氧基乙烷 (3.64mg, 26.0 μ mol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (100 μ L), 加入 N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺 (6.9 μ L, 39.0 μ mol) 與碘化四丁基銨

(0.5mg, 1.31 μ mol), 在 80℃ 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物以 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5mL) 稀釋, 以 HPLC 進行純化後得到標題化合物 (3.2mg, 31%)。

純化條件: HPLC

移動相: MeCN/水 (0.1% 甲酸)、

管柱: YMC-Actus Triart C18 (50x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

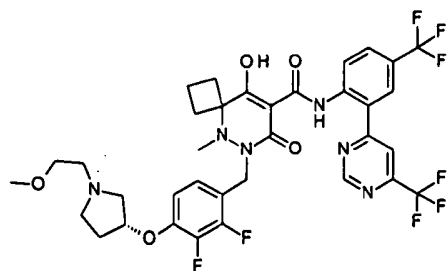
LCMS: m/z 785 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.32 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 405>

6-[[2,3-二氟-4-[(3R)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化 240】



與實施例 404 第一～三步驟同樣地, 藉由 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺 (參考例 107) 與 3-羥基吡咯烷-1-羧酸 (S)-

tert-丁基合成標題化合物。

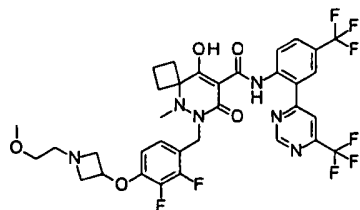
LCMS ; m/z 771 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 1.30分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例406>

6-[[2,3-二氟-4-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化241】



與實施例404第一～三步驟同樣地，藉由6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例107)與3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸tert-丁基後合成標題化合物。

LCMS ; m/z 756 $[M+H]^+$

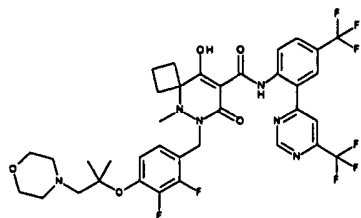
HPLC保持時間 ; 1.33分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例407>

6-[[2,3-二氟-4-(2-甲基-1-嗎啉-4-基丙烷-2-基)氧基苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三

氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺

【化242】



將6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(10mg, 0.016 mmol)、2-甲基-2-嗎啉代丙烷-1-醇 (17mg, 0.106 mmol)、及N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(18.7mg, 0.106 mmol)的四氫呋喃(0.3mL)溶液在60℃進行加熱之狀態下，將三甲基磷的四氫呋喃溶液(1M) (0.109mL、0.109 mmol)經30秒加入。將反應混合物在60℃進行16小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫後，吹入氮氣除去溶劑。將殘渣溶解於二甲基甲醯胺與甲酸，以HPLC(0.1%甲酸 水/0.1%甲酸 乙腈)進行純化後得到標題化合物(4.3mg, 34%)。

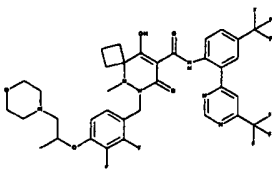
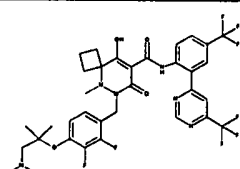
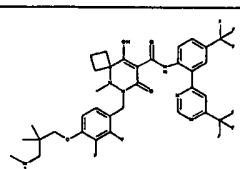
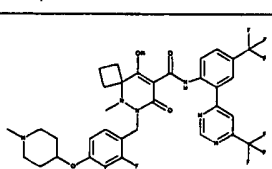
LCMS; m/z 785[M+H]⁺。

HPLC保持時間; 1.30分鐘(SMD-TFA05)。

<實施例408~411>

使用適當烷基醇，進行與實施例407之同樣操作，合成下表化合物。

[表 34]

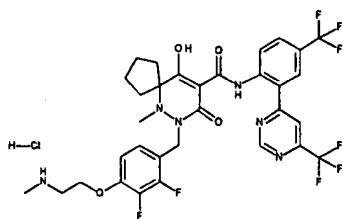
實施例號碼	結構式	LCMS 分析條件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
408		SMD-TFA 05	1.30	771
409		SMD-TFA 05	1.31	742
410		SMD-TFA 05	1.33	756
411		SMD-TFA 05	1.30	741

<實施例 412>

7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯
 甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三
 氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯
 胺

第一步驟

【化 243】



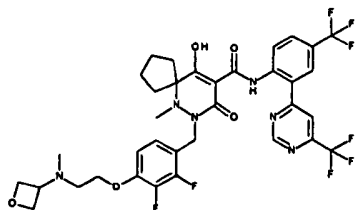
使用 7-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-

6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (20.0mg, 0.026 mmol) (參考例109), 進行與實施例402第一步驟之同樣操作, 得到7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺鹽酸鹽之粗生成物。

LCMS; m/z 715 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間; 1.29分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟



使用7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺鹽酸鹽, 進行與實施例402第二步驟之同樣操作, 得到標題化合物(11.3mg, 二步驟產率56%)。

LCMS; m/z 771 $[M+H]^+$ 。

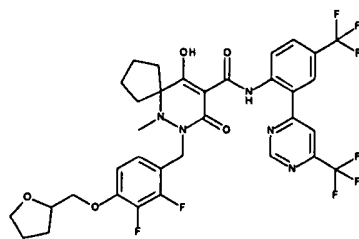
HPLC保持時間; 1.19分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ ; 12.72 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$),

5.07 (1H, d, J=13.7Hz), 4.52 (2H, t, J=6.6Hz), 4.41 (2H, t, J=6.1Hz), 4.16 (3H, t, J=5.4Hz), 3.66 (1H, q, J=6.5Hz), 2.67 (2H, t, J=5.4Hz), 2.46 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.01 (1H, m), 1.59 (3H, m), 1.27 (3H, m), 1.07 (1H, m)。

<實施例 413>

6-[[2,3-二氟-4-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺



與實施例 383 第三步驟同樣地，藉由 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例 107)與 2-(氯甲基)四氫呋喃合成標題化合物。

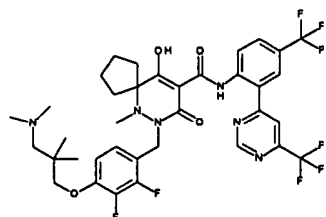
LCMS ; m/z 742[M+H]⁺

HPLC 保持時間 ; 1.61 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 414>

7-(4-(3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙氧基)-2,3-二氟苯基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三

甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺



藉由 7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺與 3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇，以與實施例 407 之同樣方法合成標題化合物。

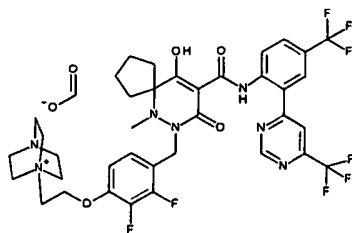
LCMS ; m/z 771 $[M+H]^+$ 。

HPLC 保持時間 ; 1.25 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 16.47 (1H, s), 12.87 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, m), 6.72 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.4.19 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.80 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.43-2.36 (8H, m), 1.85-1.32 (10H, m), 1.02 (6H, s)。

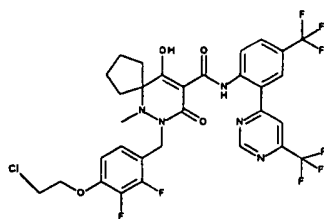
<實施例 415>

1-(2-(2,3-二氟-4-((10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-((4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基)甲基)苯氧基)乙基)-1,4-二氮雜聯環[2.2.2]辛烷-1-鎗 甲酸鹽



第一步驟

【化 2 4 4】



將 7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯與 4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯胺 (100mg, 0.152 mmol)、1,2-二氯乙烷 (151mg, 1.52 mmol)、及碳酸鉀 (42mg, 0.304 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1.01mL) 溶液在 60℃ 進行 18 小時加熱。殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺與甲酸，將反應混合物以 C-18 逆相矽膠管柱層析法 (0.1% 甲酸 水 / 0.1% 甲酸 乙腈) 進行純化後得到 7-(4-(2-氯乙氧基)-2,3-二氟苯基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (91mg, 83%)。

LCMS ; m/z 720 $[M+H]^+$ 。

HPLC 保持時間 ; 1.697 分鐘 (SMD-TFA05)。

第二步驟

將 7-(4-(2-氯乙氧基)-2,3-二氟苯基)-10-羥基-6-甲基



S

S

S

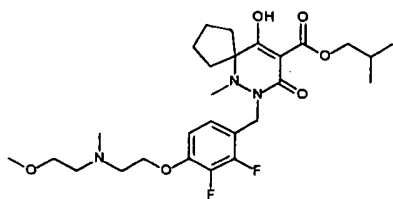
S

S



S

【化 2 4 6】



與實施例 237 第四步驟同樣地，藉由 1-[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基鹽酸鹽(參考例 105)，合成 7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯。

LCMS ; m/z 540 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間；1.11 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

與實施例 237 第五步驟同樣地，藉由 7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯與 2-(5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯胺(參考例 96)合成標題化合物。

LCMS ; m/z 787 $[M+H]^+$

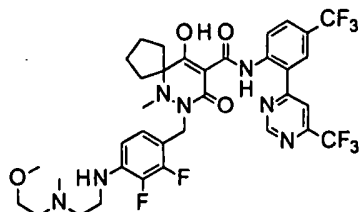
HPLC 保持時間；1.41 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 417>

7-(2,3-二氟-4-((2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙基)胺基)

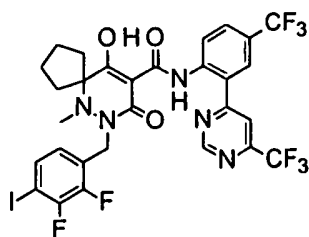
苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘓啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化247】



第一步驟

【化248】



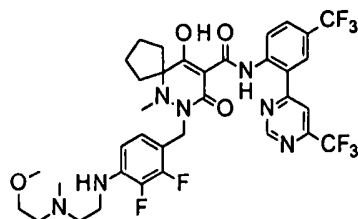
使用2,3-二氟-4-碘苯甲醛與1-(甲基胺基)環戊烷羧酸甲基鹽酸鹽，進行與實施例13之第三步驟至第五步驟的同樣操作，合成表題化合物(2.69g，三步驟產率69%)。

LCMS； m/z 768[M+H]⁺

HPLC保持時間；0.99分鐘(分析條件SQD-FA50)。

第二步驟

【化249】



於7-(2,3-二氟-4-碘苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-

N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(205mg, 0.267 mmol)、碘化銅(I) (10.2mg, 0.053 mmol)、2-((2,6-二甲基苯基)胺基)-2-氧代基乙酸(20.6mg, 0.107 mmol)、磷酸鉀(284mg, 1.336 mmol)、N1-(2-甲氧基乙基)-N1-甲基乙烷-1,2-二胺(70.6mg, 0.534 mmol)之混合物中加入二甲基亞碲(1.07ml), 氮環境下, 在90℃下進行5小時攪拌。於反應混合物加入氨水, 以乙酸乙酯進行萃取。將殘渣以C18逆相管柱層析法進行純化, 得到標題化合物(210mg, 95%)。

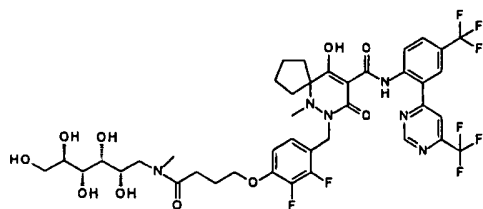
LCMS; m/z 772[M+H]⁺

HPLC保持時間; 0.83分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例418>

7-[[2,3-二氟-4-[4-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]-4-氧代基丁氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化250】



將4-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]丁烷酸(40mg,

0.054 mmol) (實施例332)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1ml)，加入(2R,3R,4R,5S)-6-(甲基胺基)己烷-1,2,3,4,5-戊醇(31.5mg, 0.161 mmol)及HATU(40.9mg, 0.108 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺(20.86mg, 0.161 mmol)，在室溫進行15小時攪拌。於反應混合物加入水(0.2ml)，以C18逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(32mg, 65%)之白色無定形固體物。

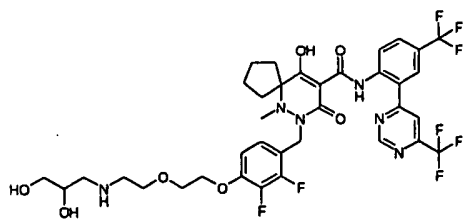
LCMS; m/z 921 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間; 1.01分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例419>

7-[[4-[2-[2-(2,3-二羥基丙基胺基)乙氧基]乙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

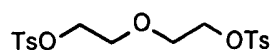
【化251】



第一步驟

4-甲基苯磺酸 2-[2-(4-甲基苯基)磺醯氧基乙氧基]乙基

【化252】



將2,2'-氧二乙醇(200mg, 1.9 mmol)、三乙基胺

(572mg, 5.65 mmol)溶解於二氯甲烷(10ml)，加入甲苯磺醯基氯化物(898mg, 4.7mol)，在室溫進行15小時攪拌。將反應混合物以矽膠層析法(己烷；乙酸乙酯=2；1)進行純化，得到標題化合物(620mg, 79%)之白色板狀結晶。

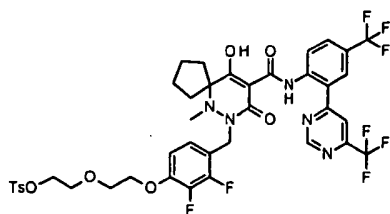
LCMS；m/z 415[M+H]⁺。

HPLC保持時間；0.88分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第二步驟

4-甲基苯磺酸 2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙基

【化253】



將7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(100mg, 0.152 mmol)溶解於乙腈(5ml)，加入在第一步驟所得之氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(4-甲基苯磺酸酯)(252mg, 0.61 mmol)及碳酸鉍(49.6mg, 0.152 mmol)，在50℃進行4小時攪拌。反應混合物以C18逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(115mg, 84%)之白色無定形固體物。

LCMS ; m/z 900 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間 ; 1.25分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第三步驟

將第二步驟所得之 4-甲基苯磺酸 2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙基(30mg, 0.033 mmol)及、3-胺基丙烷-1,2-二醇(9.11mg, 0.1 mmol)溶解於乙腈(1ml), 在50℃進行5小時攪拌。反應混合物以C18逆相管柱層析法進行純化, 得到標題化合物(18mg, 66%)之白色無定形固體物。

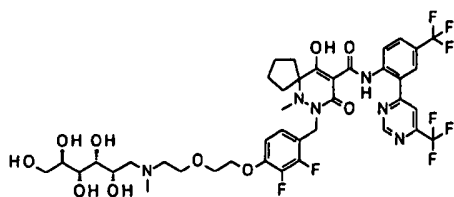
LCMS ; m/z 819 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間 ; 0.82分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例420>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化254】



將 (2R,3R,4R,5S)-6-(甲基胺基)己烷-1,2,3,4,5-戊醇作為原料使用，進行與實施例419之同樣操作而合成。

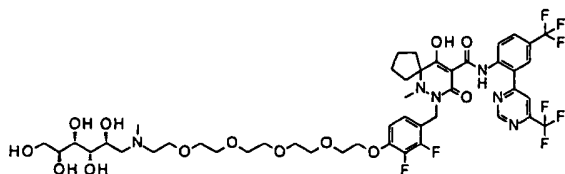
LCMS； m/z 923[M+H]⁺。

HPLC保持時間；0.79分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例421>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[2-[2-[2-[甲基-[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化255】



將 2-[2-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙醇作為原料使用，進行與實施例419之同樣操作而合成。

LCMS； m/z 1055[M+H]⁺。

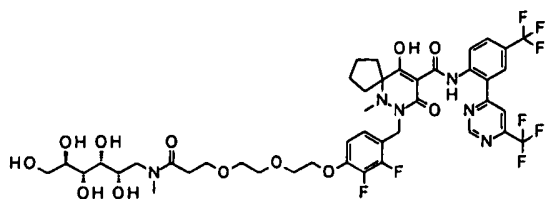
HPLC保持時間；0.81分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例422>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[3-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]-3-氧代基丙氧基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟

甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

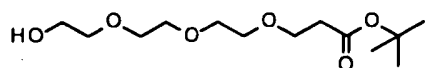
【化256】



第一步驟

3-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]丙烷酸 tert-丁基

【化257】



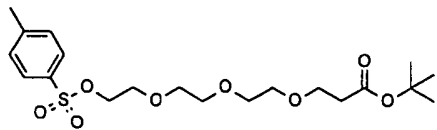
將 2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙醇 (2g, 13.3 mmol) 溶解於 THF (5ml), 加入 NaH (8mg, 0.2mol)。將混合物在室溫下進行 10 分鐘攪拌後, 將 丙-2-烯酸 tert-丁基 (0.5g, 3.9 mmol) 慢慢加入, 在室溫進行 15 小時攪拌。將反應混合物濃縮, 將所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯) 進行純化後得到表題目的化合物 (488mg, 45%) 之無色透明油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.68-3.65 (4H, m), 3.62-3.55 (10H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.44 (9H, s)。

第二步驟

3-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙烷酸 tert-丁基

【化258】



將3-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]丙烷酸 tert-丁基(488mg, 1.75 mmol)、三乙基胺(532mg, 5.26 mmol)溶解於二氯甲烷(15ml)，加入甲苯磺醯基氯化物(435mg, 2.28 mmol)。在室溫進行17小時攪拌後，將反應混合物濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(己烷；乙酸乙酯=1；2)進行純化後得到標題化合物(550mg, 73%)之無色透明油狀物。

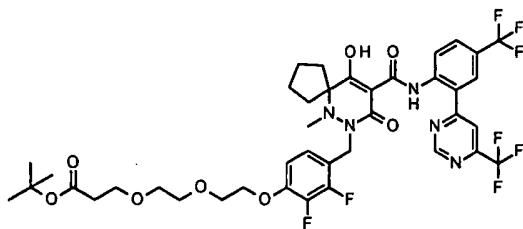
LCMS；m/z 450[M+H₂O]⁺。

HPLC保持時間；0.90分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第三步驟

3-[2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙氧基]丙烷酸 tert-丁基

【化259】



將3-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯氧基乙氧基]乙氧基]乙

氧基]丙烷酸 tert-丁基(70mg, 0.18 mmol)及 7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(79mg, 0.12 mmol)溶解於乙腈(2ml)後，加入碳酸鉍(117mg, 1.36mol)，在 70℃ 進行 2 小時攪拌。於反應混合物加入水(0.1ml)後，以 C18 逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(18mg, 66%)之白色無定形固體物。

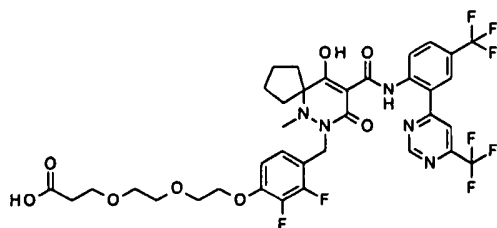
LCMS ; m/z 874[M+H]⁺。

HPLC 保持時間 ; 1.29 分鐘(分析條件 SQD-FA05)。

第四步驟

3-[2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙氧基]丙烷酸

【化 260】



將 3-[2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙氧基]丙烷酸 tert-丁基(100mg, 0.114 mmol)溶解於二氯

甲烷(2ml)，在室溫加入TFA(0.54ml)。將反應混合物在室溫進行2小時攪拌後，餾去濃縮TFA。所得之殘渣直接使用於下反應。

LCMS； m/z 818[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.15分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第五步驟

將3-[2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙氧基]丙烷酸(40mg，0.05 mmol)、3-胺基丙烷-1,2-二醇(9mg，0.1mol)、HATU(37.2mg，0.1mol)溶解於DMF(1ml)，加入二異丙基乙基胺(12.6mg，0.1 mmol)，在室溫進行15小時攪拌。於反應混合物加入水(0.1ml)，以C18逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(18mg，41%)之白色無定形固體物。

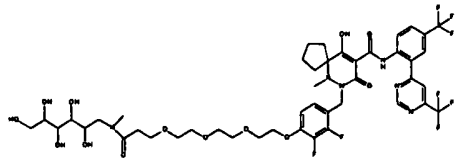
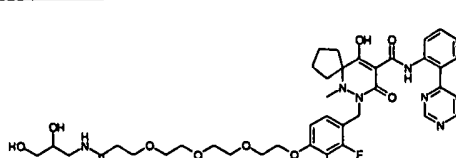
LCMS； m/z 995[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.01分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例423及424>

於起始原料使用2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙醇，藉由與實施例422之同樣步驟，實施以下表之化合物的合成。

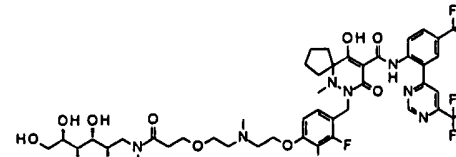
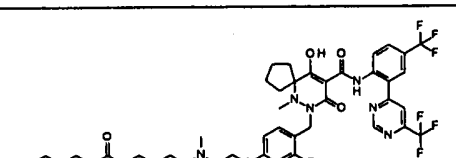
[表 35]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件	保持時間 (分)	m/z [M+H] +
423		S Q D - F A 0 5	1.02	1039
424		S Q D - F A 0 5	1.06	935

<實施例 425 及 426>

於起始原料使用 2-[2-羥基乙基(甲基)胺基]乙醇，藉由與實施例 422 之同樣步驟，實施以下表之化合物的合成。

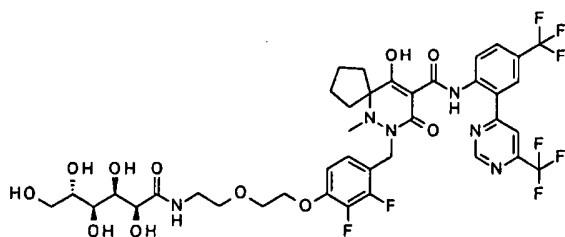
[表 36]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件	保持時間 (分)	m/z [M+H] +
425		S Q D - F A 0 5	0.77	1008
426		S Q D - F A 0 5	0.78	904

<實施例 427>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[[[(2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-五羥基己醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

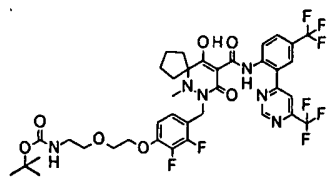
【化261】



第一步驟

N-[2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸 *tert*-丁基

【化262】



將 N-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]胺基甲酸 *tert*-丁基 (28mg, 0.137 mmol) 及 7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (30mg, 0.046 mmol)、TMAD (15.7mg, 0.091 mmol) 溶解於 THF (1ml) 後，加入三丁基磷 (18.5mg, 0.091 mmol)。將混合物在室溫下進行 5 小時攪拌後，將濃縮之殘渣以 C18 逆相

管柱層析法進行純化，得到標題化合物(28mg，74%)之白色無定形固體物。

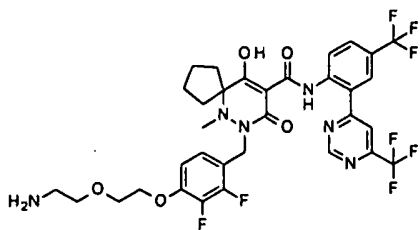
LCMS； m/z 845 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間；1.25分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第二步驟

7-[[4-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化263】



將 N-[2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸 tert-丁基(30mg，0.036 mmol)溶解乙酸乙酯(0.3ml)，加入 4N-HCl 乙酸乙酯(1ml)，在室溫進行 15 小時攪拌。將反應混合物濃縮，無須純化所得之殘渣下直接使用於下反應。

LCMS； m/z 745 $[M+H]^+$ 。

HPLC保持時間；0.81分鐘(分析條件SQD-FA05)。

第三步驟

將 7-[[4-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (42mg, 0.054 mmol)、(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)噁烷-2-酮 (19.2mg, 0.108 mmol) 溶解於甲醇 (1ml)，封管中在 70℃ 下進行 20 小時攪拌。於反應混合物中加入水 (0.1ml)，以 C18 逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物 (30mg, 61%) 之白色無定形固體物。

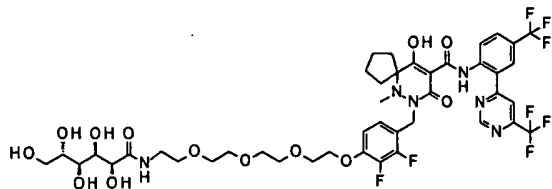
LCMS；m/z 923[M+H]⁺。

HPLC 保持時間；1.00 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

<實施例 428>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[2-[2-[[[(2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-五羥基己醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化 264】



於起始原料使用 N-[2-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸 tert-丁基，藉由與實施例 427 之同樣步驟進行合成。

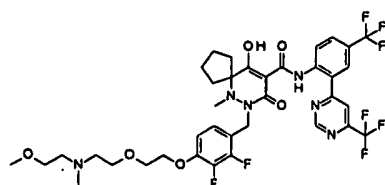
LCMS；m/z 1011[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.01分鐘(分析條件SQD-FA05)。

<實施例429>

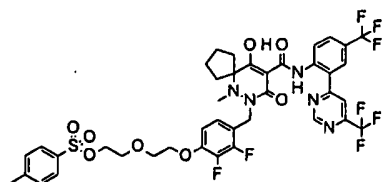
7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化265】



第一步驟

【化266】



於7-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(實施例332 第二步驟)(31.5mg, 0.048 mmol)之乙腈(1mL)溶液中，加入4-甲基苯磺酸 2-[2-(4-甲基苯基)磺醯氧基乙氧基]乙基(79mg, 0.192 mmol)與碳酸銨(15.6mg, 0.048 mmol)，在50℃進行4小時攪拌。反應終了後將反應混合物以甲酸中和，將反應混合物以C18逆相管柱層析法進行純化，得到4-甲基苯磺酸 2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-

(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙基 (35.9mg, 83%)。

LCMS ; m/z 900 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 1.73分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

於4-甲基苯磺酸 2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙氧基]乙基 (35.9mg, 0.04 mmol)之乙腈(0.6mL)溶液中，加入2-甲氧基-N-甲基乙烷胺(0.043mL、0.399 mmol)，在50℃進行6小時攪拌。反應終了後將反應混合物以C18逆相管柱層析法進行純化，得到標題化合物(22.3mg, 68%)。

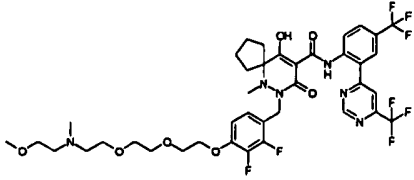
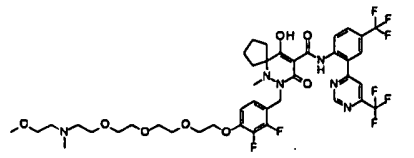
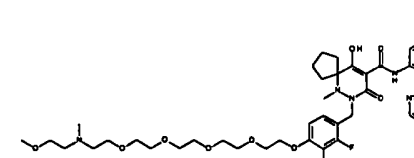
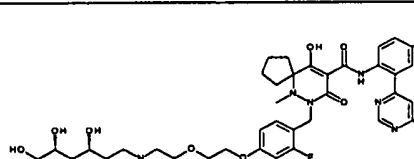
LCMS ; m/z 817 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 ; 1.43分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例430～434>

使用適當烷基化劑與市販的胺，進行與實施例429之同樣操作合成下表化合物。

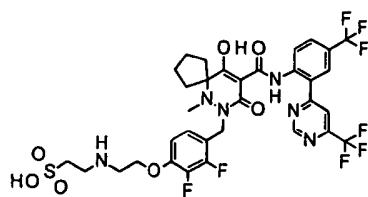
[表 37]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件	保持時間 (分)	m/z
				[M+H] +
430		SMD - TFA 0 5	1.45	861
431		SMD - TFA 0 5	1.46	905
432		SMD - TFA 0 5	1.46	949
433		SQD - F A 0 5	0.79	923
434		SQD - FA 0 5	0.81	1055

<實施例 435>

2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]乙烷磺酸

【化 2 6 7】



將 7-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (20mg, 26.0 μ mol) (參考例 109) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (200 μ L), 加入磷酸鉀 (27.8mg, 0.13 mmol) 與碘化四丁基銨 (1.0mg, 2.6 μ mol), 在 80 $^{\circ}$ C 進行 3 小時攪拌。將反應混合物以甲酸與水稀釋過濾後, 以 HPLC 進行純化後得到標題化合物 (8.0mg, 38%)。

純化條件; HPLC

移動相; MeCN/水 (0.1% 甲酸)、

管柱; YMC-Actus Triart C18 (50x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

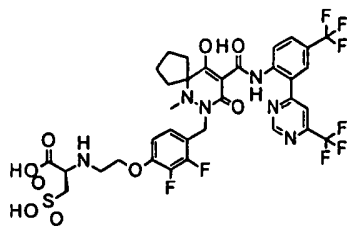
LCMS; m/z 809.1 [M+H]⁺

HPLC 保持時間; 1.32 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 436>

2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]乙烷磺酸

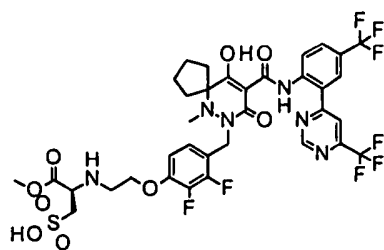
【化 2 6 8】



第一步驟

(2R)-2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]-3-甲氧基-3-氧代基丙烷-1-磺酸

【化 2 6 9】



與實施例 381 同樣地，藉由 7-[[4-(2-溴乙氧基)-2,3-二氟苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(參考例 109)與(R)-2-胺基-3-甲氧基-3-氧代基丙烷-1-磺酸 鹽酸鹽，合成(2R)-2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]-3-甲氧基-3-氧代基丙烷-1-磺酸。

LCMS ; m/z 867.0[M+H]⁺

HPLC 保持時間 ; 1.37 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

第二步驟

與參考例 381 同樣地，藉由 (2R)-2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]-3-甲氧基-3-氧代基丙烷-1-磺酸合成標題化合物。

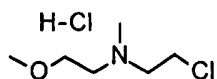
LCMS ; m/z 853.0[M+H]⁺

HPLC 保持時間 ; 1.31 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<參考例 110>

2-氯-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙烷胺 鹽酸鹽

【化 270】



第一步驟

將 2-甲氧基-N-甲基乙烷胺 (17.0g, 191 mmol) 溶解於甲苯 (381mL)，加入 2-溴乙醇 (13.6mL、191 mmol) 與三乙基胺 (26.6mL、191 mmol)，在 100℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物以硫酸鎂乾燥，經過濾並減壓下濃縮後得到 2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙醇 (16.5g) 之組成生物。

第二步驟

將 2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙醇 (16.4g, 124 mmol) 溶解於乙酸乙酯 (124mL)，將氯化亞砷 (13.4mL、186 mmol) 在 0℃ 下加入，在室溫進行 30 分鐘攪拌。將反應混合

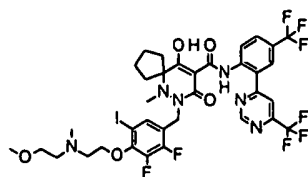
物在減壓下濃縮後得到標題化合物(20.5g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 10.36 (1H, brs), 4.00 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.51-3.43 (4H, m), 3.30 (3H, s), 2.81 (3H, s)。

<實施例 437>

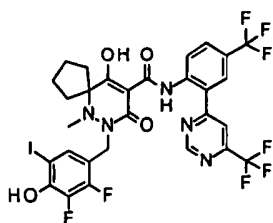
7-[[2,3-二氟-5-碘-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化 2 7 1】



第一步驟

【化 2 7 2】



將 6-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘓啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺(參考例 107) (500mg, 0.76 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2.54mL), 加入N-碘琥珀醯亞胺(222mg, 0.99 mmol), 在氮環境下, 在室溫下進行2小時攪拌。於反應混合物中加入甲醇, 以C18逆相管

柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到7-[(2,3-二氟-4-羥基-5-碘苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(569mg，96%)。

LCMS；m/z 784.1[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.67分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

將7-[(2,3-二氟-4-羥基-5-碘苯基)甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(341mg，0.43 mmol)、2-氯-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙烷胺鹽酸鹽(82.0mg，0.43 mmol)、碳酸銨(425mg，1.31 mmol)、碘化四丁基銨(16.1mg，44.0μmol)、甲醇(17.7μL)溶解於乙腈(4.35mL)，氮環境下在65℃進行1.5小時攪拌。於反應混合物中加入甲酸水溶液，以C18逆相管柱層析法(乙腈/水)進行純化，得到標題化合物(341mg，87%)。

LCMS；m/z 899.2[M+H]⁺

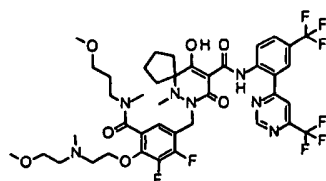
HPLC保持時間；1.46分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例438>

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]-5-[3-甲氧基丙基(甲基)胺基甲醯基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯

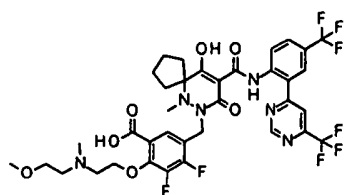
基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化273】



第一步驟

【化274】



將 7-[[2,3-二氟-5-碘-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺 (140mg, 156 μ mol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 氯仿錯體 (16.1mg, 16.0 μ mol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (9.0mg, 16.0 μ mol)、氯化鋰 (39.6mg, 0.94 mmol)、甲酸鋰 (40.5mg, 0.78 mmol)、鉀 三甲基矽烷醇鹽 (60.0mg, 0.47 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.04mL)，加入乙酸酐 (58.5 μ L, 0.62 mmol)，氮環境下在 85 $^{\circ}$ C 進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入 N,N-二甲基甲醯胺與甲醇，以 C18 逆相管柱層析法 (乙腈/水) 進行純化，得到 3,4-二氟-5-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]-2-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]安息香酸 (98.4mg, 77%)。

LCMS ; m/z 817.3[M+H]⁺

HPLC保持時間 ; 1.41分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

第二步驟

將3,4-二氟-5-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]-2-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]安息香酸(15.0mg, 18.0 μ mol)、3-甲氧基-N-甲基丙烷-1-胺(3.79mg, 37.0 μ mol)、2-(3H-[1,2,3]三唑並[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(10.5mg, 28.0 μ mol)、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺(9.6 μ L, 55.0 μ mol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 μ L), 氮環境下在40℃進行2小時攪拌。於反應混合物中加入甲酸水溶液, 以HPLC進行純化後得到標題化合物(8.0mg, 38%)。

純化條件 ; HPLC

移動相 ; MeCN/水(0.1% 甲酸)、

管柱 ; YMC-Actus Triart C18(50x30mm I.D., S-5 μ m, 12nm)

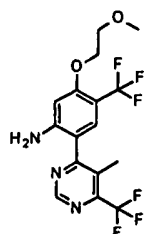
LCMS ; m/z 902.1[M+H]⁺

HPLC保持時間 ; 1.17分鐘(分析條件SMD-FA05)。

<參考例111>

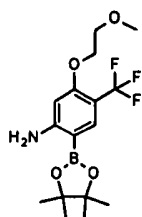
5-(2-甲氧基乙氧基)-2-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-4-(三氟甲基)苯胺

【化 2 7 5】



第一步驟

【化 2 7 6】



將 2-碘-5-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯胺 (1.30g, 3.60 mmol) (參考例 13)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (2.74g, 10.8 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯基]-2-基)膦 (172mg, 0.36 mmol)、乙酸鉀 (1.06g, 10.8 mmol)、乙酸鈮 (40.0mg, 0.18 mmol) 溶解於二噁烷 (12.0mL)，氮環境下在 110℃ 進行 4 小時攪拌。於反應混合物加入乙酸乙酯，過濾並減壓下濃縮後，將所得之殘渣以 C18 逆相管柱層析法 (乙腈/水) 進行純化後得到 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (183mg, 14%)。

LCMS; m/z 362.3 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 0.99 分鐘 (分析條件 SQD-FA05)。

第二步驟

將 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (183mg, 0.51 mmol)、4-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶 (參考例 91) (199mg, 1.01 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-鈹(II)二氯化物-二氯甲烷錯體 (41.7mg, 51.0 μ mol)、碳酸鉀 (210mg, 1.52mol) 溶解於二噁烷 (2.94mL) 與水 (0.44mL)，氮環境下在 90℃ 進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水與飽和食鹽水進行洗淨，以三相分離器分離水層，減壓濃縮後所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 進行純化，得到標題化合物 (180mg, 90%)。

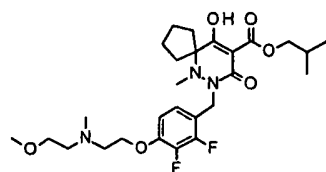
LCMS; m/z 396.1 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.24 分鐘 (分析條件 SMD-TFA05)。

<參考例 112>

7-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯

【化 277】



使用 1-[[[(E)-[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]亞甲基胺基]-甲基胺基]環戊烷-1-羧酸甲基鹽

酸鹽(參考例105)，進行與實施例237第四步驟之同樣操作，合成標題化合物。

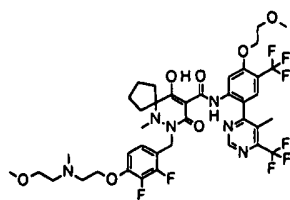
LCMS； m/z 540.2[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.11分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例439>

7-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-N-[5-(2-甲氧基乙氧基)-2-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺

【化278】



使用7-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧酸 2-甲基丙基酯與5-(2-甲氧基乙氧基)-2-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-4-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例237第五步驟之同樣操作，得到標題化合物。

LCMS； m/z 861.4[M+H]⁺

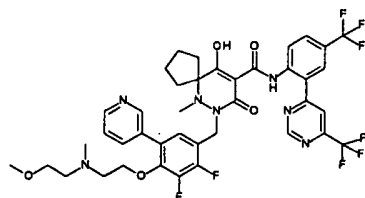
HPLC保持時間；1.40分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例440>

9-[[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]-5-(3-

吡啶基)苯基]甲基]-6-羥基-10-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-9,10-二氮雜螺[4.5]癸-6-烯-7-羧醯胺

【化279】



將7-[[2,3-二氟-5-碘-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺(10mg, 11.0 μ mol) (實施例437)溶解於1,2-二甲氧基乙烷(80 μ L)、乙醇(80 μ L)、及水(80 μ L)，加入3-吡啶基硼酸(2.1mg, 17.0 μ mol)、肆(三苯基膦)鈰(3.9mg, 3.3 μ mol)、碳酸鈉(3.9mg, 33 μ mol)，在80 $^{\circ}$ C進行16小時攪拌。將反應混合物以甲酸與水稀釋過濾後，以HPLC進行純化後得到標題化合物(2.3mg, 24%)。

純化條件；HPLC

移動相；MeCN/水(0.1% 甲酸)、

管柱；YMC-Actus Triart C18(50x30mmI.D., S-5 μ m, 12nm)

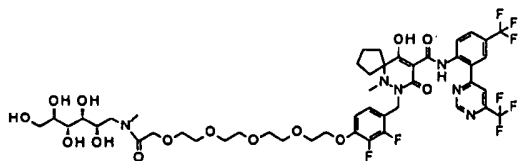
LCMS；m/z 850[M+H]⁺

HPLC保持時間；1.26分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例441>

7-[[2,3- 二 氟 -4-[2-[2-[2-[2-[2-[甲 基 -[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五 羥 基 己 基]胺 基]-2-氧 代 基 乙 氧 基]乙 氧 基]乙 氧 基]乙 氧 基]乙 氧 基]苯 基]甲 基]-10-羥 基 -6-甲 基 -8-氧 代 基 -N-[4-(三 氟 甲 基)-2-[6-(三 氟 甲 基)嘧 啶 -4-基]苯 基]-6,7-二 氮 雜 螺 [4.5]癸 -9-烯 -9-羧 醯 胺

【化 280】



於起始原料使用 2-[2-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙醇及、2-溴乙酸 tert-丁基，藉由與實施例 422之同樣步驟、操作而合成。

LCMS；m/z 1069[M+H]⁺。

HPLC保持時間；1.00分鐘(分析條件SQD-FA05)。

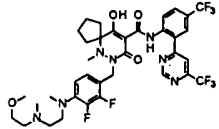
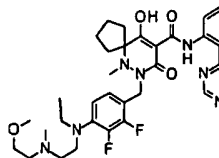
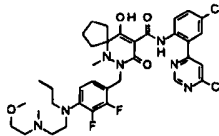
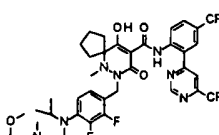
<實施例 442～445>

使用實施例 417之苯胺化合物及適當醛或者酮，進行以下操作，合成下表化合物。

將 7-(2,3-二 氟 -4-((2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙基)胺基)苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-(4-(三 氟 甲 基)-2-(6-(三 氟 甲 基)嘧 啶 -4-基)苯基)-6,7-二 氮 雜 螺 [4.5]癸 -9-烯 -9-羧 醯 胺與對應之醛或者酮溶解於四氫呋喃，將四氫呋喃的 5 分之 1 量的 18M 硫酸在 0℃ 下加入。接著將四氫硼酸鈉分 3 次加入，在 0℃ 或者室溫進行 3 小時以上攪拌。於反應混合物加入三乙基胺、水與二甲基亞碲，將該溶液以

C18逆相管柱層析法進行純化，合成下表所示實施例化合物。

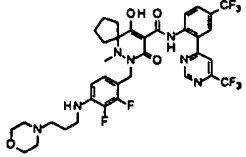
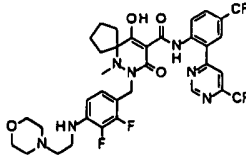
[表 38]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
4 4 2		S Q D - A A 0 5	1. 2 1	7 8 6
4 4 3		S Q D - A A 0 5	1. 2 2	8 0 0
4 4 4		S Q D - A A 0 5	1. 2 4	8 1 4
4 4 5		S Q D - A A 0 5	1. 2 3	8 1 4

<實施例 446 及 447>

使用實施例 417 之適當碘體 3-嗎啉代丙烷-1-胺以及 2-嗎啉代乙烷胺，進行與實施例 417 之同樣操作，合成下表化合物。

[表 39]

實施例 號碼	結構式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
4 4 6		S Q D - A A 5 0	0. 8 8	7 8 4
4 4 7		S Q D - A A 5 0	0. 8 7	7 7 0

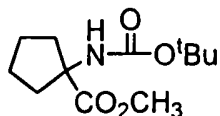
<參考例 113>

1-((甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基 4-甲苯磺酸鹽

第一步驟

1-((tert-丁氧基羰基)胺基)環戊烷羧酸 甲基

【化 2 8 1】



將 1-胺基環戊烷羧酸鹽酸鹽 (3.00g, 18.1 mmol) 溶解於甲醇 (18.0mL)，將氯化亞砷 (1.32mL, 18.1 mmol) 在 0℃ 下加入，氮環境下，在 50℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮所得之殘渣中加入水 (6.00mL) 及三乙基胺 (7.55mL, 54.3 mmol)。於該溶液加入二碳酸二-tert-丁基 (3.95g, 18.1 mmol) 及 tert-丁基甲基酯 (24.0mL)，在 50℃ 進行 1 小時攪拌。分離水層，於有機層加入四氫呋喃 (9.00mL) 並減壓濃縮。於所得之殘渣中加入四氫呋喃 (15.0mL)，並減壓濃縮後得到標記化合物之淡黃色油狀

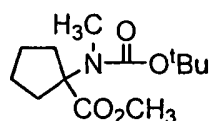
物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ; 7.28 (1H, brs), 3.58 (3H, s), 2.10-1.80 (4H, m), 1.67-1.55 (4H, m), 1.36 (9H, s)。

第二步驟

1-((tert-丁氧基羰基)甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基

【化282】



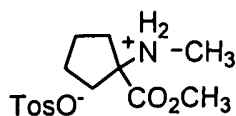
將在第一步驟所得之1-((tert-丁氧基羰基)胺基)環戊烷羧酸 甲基溶解於1-甲基 2-吡咯烷酮(24.0mL)，加入氫氧化鈉(1.45g，36.2 mmol)及碘化甲基(3.38mL、54.3 mmol)，在50℃進行7小時攪拌。於該反應溶液中室溫下加入水(30.0mL)，以乙酸異丙酯(15.0mL)萃取2次。將所得之有機層以10%硫代硫酸鈉水溶液(15.0mL)及10%氯化鈉水溶液(15.0mL)之順序洗淨。將所得之有機層經減壓濃縮後得到標題化合物(5.88g，83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ; 3.60 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.20-2.10 (2H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.75-1.60 (4H, m), 1.34 (9H, s)。

第三步驟

1-(甲基胺基)環戊烷羧酸 甲基 4-甲苯磺酸鹽

【化 2 8 3】

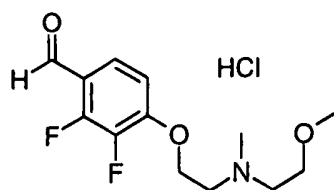


參考例 87 及參考例 88 同樣地，藉由 1-((tert-丁氧基羰基)胺基)環戊烷羧酸合成標題化合物。

<參考例 114>

2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯甲醛鹽酸鹽

【化 2 8 4】



將 2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯甲醛 (200mg, 0.73 mmol) 溶解於 1mL 之二甲氧基乙烷。加入吡啶鹽酸鹽 (85mg, 0.73 mmol) 並攪拌。過濾生成之結晶，藉由減壓乾燥得到表題化合物 (68mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.99 (1H, brs), 10.07 (1H, s), 7.73 (1H, m), 7.30 (1H, m), 4.67 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.30-3.74 (4H, m), 2.87 (3H, brd, $J=3.7\text{Hz}$)。

藥理學的試驗

試驗例 1：對大鼠小腸刷子緣膜區分小胞之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入阻礙作用

使用 Wistar 系雌性大鼠 (4-5 週齡) 的小腸上部，調製出刷子緣膜區分小胞 (brush border membrane vesicles ; BBMVs)。BBMVs 調製則依據 Murer 們的方法 (Murer H, Hopfer U, Kinne R. Sodium/proton antiport in brush-border-membrane vesicles isolated from rat small intestine and kidney. 1976. J Am Soc Nephrol. 1998 Jan ; 9(1) ; 143-50.)。小腸 BBMVs 的 $^{33}\text{PO}_4$ 輸送活性為藉由迅速過濾法進行測定。於含有 340kBq/mL 之 $^{33}\text{PO}_4$ 的緩衝液 A (110mM NaCl, 60mM 甘露醇，10mM HEPES (pH7.5)) 中，添加化合物至最終濃度 1 被驗 μM 之溶液，或者於含有 340kBq/mL 之 $^{33}\text{PO}_4$ 的緩衝液 B (110mM KCl, 60mM 甘露醇，10mM HEPES (pH7.5)) 中添加 DMSO 的溶液，各加入於 BBMVs 樣品中進行 60 秒反應。其後，加入冰冷的緩衝液 C (110mM NaCl, 1mM KH_2PO_4 , 10mM HEPES (pH7.5))，馬上以 Millipore 濾器進行吸引過濾。將濾器以緩衝液 C 洗淨後，溶解於液體閃爍劑，使用液體閃爍計量器，測定 BBMVs 之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入量。阻礙率由以下式求得。

阻礙率 (%) = $(1 - (\text{被驗化合物添加緩衝液 A 處理 BBMVs 之 } ^{33}\text{P 導入量} - \text{DMSO 添加緩衝液 B 處理 BBMVs 之 } ^{33}\text{P 導入量}) / (\text{DMSO 添加緩衝液 A 處理 BBMVs 之 } ^{33}\text{P 導入量} - \text{DMSO 添加緩衝液 B 處理 BBMVs 之 } ^{33}\text{P 導入量})) \times 100$

被驗化合物 1 μM 對大鼠小腸刷子緣膜區分小胞之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入阻礙率 (導入阻礙率) 如表 40-1 ~ 表 40-8 所示。

[表 40-1]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
1	28
2	19
3	11
4	32
5	54
6	48
7	69
8	37
9	63
10	37
11	22
12	27
13	58
14	29
15	42
16	38
17	33
18	12
19	41
20	21
21	61
22	50
23	84
24	76
25	82
26	72
27	76
28	72
29	75
30	71
31	76

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
32	73
33	77
34	99
35	79
36	80
37	89
38	90
39	90
40	87
41	84
42	67
43	79
44	94
45	73
46	71
47	91
48	87
49	85
50	79
51	72
52	57
53	72
54	72
55	85
56	88
57	71
58	46
59	84
60	78
61	71
62	73

[表 40-2]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
63	72
64	77
65	98
66	96
67	91
68	84
69	74
70	79
71	97
72	92
73	74
74	82
75	74
76	77
77	80
78	71
79	71
80	75
81	74
82	100
83	90
84	91
85	71
86	83
87	84
88	39
89	67
90	91
91	87
92	81
93	56

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
94	73
95	80
96	83
97	89
98	53
99	82
100	69
101	57
102	65
103	78
104	73
105	72
106	79
107	54
108	54
109	52
110	57
111	56
112	43
113	84
114	86
115	85
116	72
117	78
118	81
119	71
120	66
121	72
122	82
123	87
124	81

[表 40-3]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
125	76
126	71
127	95
128	72
129	63
130	72
131	87
132	71
133	83
134	94
135	90
136	80
137	92
138	93
139	88
140	77
141	83
142	76
143	71
144	72
145	78
146	71
147	57
148	75
149	80
150	87
151	92
152	54
153	73
154	73
155	77

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
156	59
157	89
158	84
159	89
160	77
161	94
162	73
163	79
164	64
165	75
166	73
167	73
168	72
169	73
170	73
171	78
172	72
173	73
174	87
175	85
176	75
177	85
178	81
179	83
180	75
181	85
182	86
183	82
184	79
185	83
186	88

[表 40-4]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
187	80
188	93
189	73
190	84
191	87
192	88
193	82
194	80
195	76
196	90
197	82
198	75
199	79
200	80
201	77
202	75
203	91
204	87
205	86
206	76
207	73
208	90
209	76
210	71
211	72
212	98
213	79
214	91
215	86
216	76
217	83

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
218	82
219	95
220	96
221	82
222	97
223	77
224	74
225	76
226	71
227	82
228	77
229	73
230	75
231	80
232	79
233	75
234	73
235	65
236	60
237	51
238	47
239	48
240	72
241	86
242	69
243	63
244	71
245	40
246	52
247	51
248	45

[表 40-5]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
249	50
250	52
251	43
252	53
253	40
254	58
255	80
256	79
257	71
258	87
259	52
260	70
261	77
262	43
263	66
264	48
265	52
266	62
267	71
268	63
269	80
270	75
271	60
272	43
273	41
274	43
275	42
276	68
277	41
278	69
279	53

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
280	50
281	41
282	55
283	45
284	46
285	62
286	50
287	47
288	61
289	55
290	59
291	47
292	44
293	47
294	40
295	21
296	17
297	36
298	10
299	45
300	74
301	79
302	79
303	42
304	51
305	66
306	58
307	41
308	63
309	68
310	63

[表 40-6]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
311	65
312	74
313	65
314	72
315	63
316	64
317	57
318	43
332	3
333	29
334	22
335	30
336	44
337	47
338	66
339	66
340	63
341	64
342	43
343	68
344	58
345	73
346	42
347	28
348	31
349	55
350	45
351	22
352	27
353	26

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
354	31
355	36
356	58
357	45
358	34
359	37
360	21
361	20
362	17
363	11
364	36
365	34
366	38
367	43
368	26
369	43
370	41
371	38
372	38
373	27
374	42
375	31
376	33
377	29
378	35
379	37
380	43
381	28?
382	21?
383	26

[表 40-7]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
384	39
385	39
386	36
387	23
388	15
389	29
390	58
391	42
392	47
393	45
394	45
395	39
396	38
397	40
398	34
399	42
400	36
401	39
402	54
403	71
404	43
405	30
406	27
407	30
408	47
409	43
410	49
411	32
412	52
413	34

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
414	27
415	21
416	50
417	48
418	29
419	22
420	19
421	24
422	29
423	5
424	17
425	5
426	24
427	12
428	14
429	41
430	29
431	26
432	11
433	19
434	24
435	11
436	12
437	45
438	
439	35
440	28
441	22
442	24
443	28

[表 40-8]

實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)	實施例號碼	導入阻礙率 (%) (1 μ M)
444	24	446	31
445	29	447	50

試驗例2：對人類NaPi-IIb表現細胞之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入阻礙作用

將人類NaPi-IIb表現質體轉感染於CHO細胞，使用G418取得人類NaPi-IIb安定表現細胞株。將人類NaPi-IIb表現細胞特播種於96格板，以 CO_2 恆溫培養器進行過夜恆溫培養。將培養基由緩衝液A(145mM氯化膽鹼，3mM KCl, 1mM CaCl_2 , 0.5mM MgCl_2 , 5mM葡萄糖，5mM MES(pH6.5))取代後，由添加被驗化合物至最終濃度1, 3, 10, 30 μ M之緩衝液B(145mM NaCl, 3mM KCl, 1mM CaCl_2 , 0.5mM MgCl_2 , 5mM葡萄糖，5mM MES(pH6.5))、或者添加DMSO的緩衝液A取代。一定時間後添加含有 $^{33}\text{PO}_4$ 的緩衝液Aを1/20量，在室溫進行反應。以冰冷緩衝液A進行洗淨後，添加液體閃爍劑，以TopCount測定 $^{33}\text{PO}_4$ 導入量。阻礙率如以下式求得。

阻礙率(%)=(1-(被驗化合物添加緩衝液B處理格之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入量-DMSO添加緩衝液A處理格之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入量)/(DMSO添加緩衝液B處理格之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入量-DMSO添加緩衝液A處理格之 $^{33}\text{PO}_4$ 導入量)) $\times$ 100

IC_{50} 值(μ M)由夾竹50%阻礙率的2點所連結的直線算出。對於幾項化合物的人類NaPi-IIb表現細胞中之 $^{33}\text{PO}_4$ 導

入的IC₅₀值表示於表41-1～表41-7。

[表 41-1]

實施例號碼	IC50 (μM)
13	7.3
14	8.9
21	2.8
22	7.9
23	6.9
24	8.1
25	10.1
26	2.2
27	9.0
28	4.1
29	2.0
30	2.3
31	3.3
32	2.8
33	6.0
34	7.0
35	12.6
36	6.1
37	3.7
38	6.7
39	8.5
40	6.5
41	6.6
42	5.0
43	8.3
44	30.0
45	13.0
46	14.1
47	7.1
48	16.3
49	12.9
50	8.3

實施例號碼	IC50 (μM)
51	16.0
52	16.8
53	9.5
54	2.3
55	15.3
56	7.2
57	10.3
58	30.0
59	7.4
60	8.8
61	5.6
62	6.4
63	8.7
64	6.5
65	16.2
66	17.3
67	2.0
68	2.6
69	8.9
70	8.4
71	7.8
72	8.3
73	2.3
74	4.1
76	6.6
77	8.9
78	5.2
79	6.7
80	12.5
81	17.5
82	11.1
83	10.6

[表 41-2]

實施例號碼	IC50 (μ M)
84	7.9
85	6.2
86	5.3
87	8.3
89	4.8
90	2.4
91	15.7
92	20.2
93	17.4
94	8.8
95	5.4
96	2.8
97	2.7
98	10.6
99	4.3
100	6.7
101	9.4
102	10.9
103	11.0
104	10.8
105	6.3
106	12.0
107	25.9
108	26.1
109	9.4
110	19.8
111	20.0
112	30.0
113	15.5
114	7.9
115	6.9

實施例號碼	IC50 (μ M)
116	8.1
117	9.5
118	9.1
119	9.2
120	20.5
121	16.0
122	8.6
123	14.8
124	2.5
125	1.3
126	5.5
127	17.6
128	12.0
129	13.7
130	8.9
131	15.3
132	5.0
133	13.1
134	19.7
135	12.3
136	17.6
137	19.7
138	11.9
139	17.0
140	16.2
141	7.8
142	17.6
143	6.7
144	2.1
145	7.1
146	10.2

[表 41-3]

實施例號碼	IC50 (μ M)
147	21.5
148	8.5
149	19.7
150	9.0
151	8.4
152	20.6
153	6.2
154	2.5
155	2.3
156	3.2
157	19.1
158	12.8
159	11.4
160	7.3
161	11.5
162	15.1
163	6.8
164	5.0
165	1.8
166	10.5
167	4.3
168	2.6
169	2.6
170	2.2
171	2.2
172	2.4
173	1.9
174	2.2
175	3.4
176	4.0
177	11.1

實施例號碼	IC50 (μ M)
178	8.2
179	18.9
180	5.7
181	4.8
182	5.1
183	9.1
184	3.1
185	4.9
186	5.5
187	6.7
188	6.1
189	5.5
190	5.1
191	14.5
192	16.5
193	6.4
194	19.3
195	4.6
196	2.8
197	7.0
198	2.4
199	1.8
200	1.3
201	1.3
202	6.1
203	2.0
204	1.0
205	1.6
206	2.0
207	6.5
208	6.6

[表 41-4]

實施例號碼	IC50 (μ M)
209	4.8
210	1.7
211	5.7
212	2.9
213	6.4
214	7.0
215	6.2
216	8.0
217	4.7
218	7.2
219	4.2
220	12.2
221	6.6
222	17.6
223	17.9
224	7.2
225	5.1
226	3.1
227	3.7
228	5.7
229	1.5
230	2.1
231	5.6
232	4.2
233	2.3
234	9.4
235	4.8
236	24.7
237	12.8
238	8.5
239	8.5

實施例號碼	IC50 (μ M)
240	9.1
241	16.5
242	7.8
243	7.4
244	7.3
245	7.7
246	8.6
247	8.2
248	17.6
249	9.8
250	17.9
251	7.6
252	9.5
253	4.4
254	9.7
255	9.8
256	4.4
257	6.0
258	2.7
259	10.0
260	6.4
261	7.7
262	9.9
263	3.0
264	19.4
265	13.3
266	11.6
267	7.5
268	7.4
269	4.5
270	14.6

[表 41-5]

實施例號碼	IC ₅₀ (μ M)
271	17.3
272	19.5
273	13.2
274	17.0
275	16.8
276	15.8
277	17.8
278	6.6
279	18.7
280	11.9
281	18.8
282	11.1
283	17.7
284	7.8
285	8.5
286	15.8
287	8.0
288	11.0
289	16.3
290	7.0
291	14.7
292	18.4
293	10.7
294	13.4
295	17.0
296	10.0
297	18.3
298	>30
299	18.8
300	9.3
301	2.6
302	7.8

實施例號碼	IC ₅₀ (μ M)
303	16.0
304	3.5
305	5.9
306	8.4
307	4.6
308	12.6
309	6.5
310	4.7
311	8.2
312	6.3
313	18.3
314	11.8
315	9.8
316	14.2
317	9.6
318	8.6
332	23.9
333	19.5
334	10.3
335	8.7
336	19.7
337	17.0
338	13.4
339	19.1
340	10.0
341	7.6
342	8.8
343	21.0
344	13.7
345	7.7
346	6.9
347	25.2

[表 41-6]

實施例號碼	IC ₅₀ (μM)
348	26.1
349	8.3
350	16.9
351	25.5
352	16.7
353	23.9
354	26.0
355	15.0
356	21.9
357	21.8
358	9.2
359	18.4
360	23.1
361	20.2
362	18.8
363	28.0
364	20.9
365	12.2
366	16.3
367	14.0
368	14.7
369	21.8
370	18.2
371	8.5
372	16.3
373	23.5
374	16.4
375	17.8
376	21.4
377	8.7
378	18.0

實施例號碼	IC ₅₀ (μM)
379	27.3
380	20.2
381	22.0
382	21.0
383	20.9
384	11.0
385	6.2
386	18.9
387	10.7
388	6.9
389	24.6
390	7.8
391	7.0
392	15.8
393	8.1
394	6.7
395	15.2
396	9.5
397	8.6
398	9.9
399	7.8
400	9.2
401	14.5
402	12.8
403	6.3
404	10.1
405	27.7
406	23.1
407	6.9
408	14.6
409	10.5

[表 41-7]

實施例號碼	IC ₅₀ (μM)	實施例號碼	IC ₅₀ (μM)
410	8.4	435	17.1
411	12.8	436	14.0
412	19.0	437	19.5
413	11.3	438	21.9
414	4.6	439	18.9
415	18.5	440	22.6
416	5.8	441	21.4
417	2.2	442	6.3
418	10.9	443	8.9
419	24.8	444	7.4
420	18.6	445	9.2
421	19.5	446	11.1
423	20.0	447	15.8
424	29.0		
425	28.1		
426	26.1		
427	17.4		
428	23.0		
429	7.7		
430	4.6		
431	6.2		
432	6.3		
433	18.6		
434	19.5		

試驗例3：對人類PiT-1表現細胞之³³PO₄導入阻礙作用

將人類PiT-1表現質體或者空載體轉感染於CHO細胞，製作出人類PiT-1表現細胞以及空載體表現細胞。將人類PiT-1表現細胞以及空載體表現細胞播種於96格板，以CO₂恆溫培養器進行過夜恆溫培養。將培養基由緩衝液

A(145mM氯化膽鹼, 3mM KCl, 1mM CaCl₂, 0.5mM MgCl₂, 5mM葡萄糖, 5mM MES(pH6.5))取代後, 由添加化合物至最終濃度0.24, 1.2, 6, 30μM之緩衝液B(145mM NaCl, 3mM KCl, 1mM CaCl₂, 0.5mM MgCl₂, 5mM葡萄糖, 5mM MES(pH6.5))、或者添加DMSO的緩衝液B取代。一定時間後添加含有³³PO₄的緩衝液A之1/20量, 在室溫進行反應。以冰冷緩衝液A洗淨後, 添加液體閃爍劑, 以TopCount測定³³PO₄導入量。阻礙率如以下式求得。

$$\text{阻礙率(\%)} = (1 - [(\text{化合物添加人類PiT-1表現細胞格之}^{33}\text{PO}_4\text{導入量}) - (\text{化合物添加空載體表現細胞格之}^{33}\text{PO}_4\text{導入量})] / [(\text{DMSO添加人類PiT-1表現細胞格之}^{33}\text{PO}_4\text{導入量}) - (\text{DMSO添加空載體表現細胞格之}^{33}\text{PO}_4\text{導入量})]) \times 100$$

IC₅₀值(μM)由夾住50%阻礙率的2點所連結的直線算出。幾項化合物的人類PiT-1表現細胞中之³³PO₄導入的IC₅₀值如表42所示。

[表 42]

實施例號碼		IC ₅₀ (μM)
13	RO6953966-000	1.9
14	RO6954789-000	2.2
21	RO6836451-000	3.3
22	RO6869852-000	1.8
52	RO6869873-000	3.1
129	RO6859359-000	6.5
140	RO6865711-000	3.8
147	RO6858415-000	4.4
152	RO6864699-000	5.3
156	RO6877824-000	3.9
157	RO6858772-000	3.8
164	RO6869347-001	4.1
196	RO6852440-000	5.6
264	RO6901730-000	4.6
265	RO6914104-001	4.6
267	RO6914106-000	4.1
269	RO6914313-000	7.9
270	RO6914314-000	3.4
317	RO6916363-000	3.3
318	RO6922787-000	3.3
333	RO7012565-000	3.6
345	RO6953687-000	1.2
410	RO7010594-000	2.9
414	RO6955198-000	1.9
416	RO7021080-000	0.9
418	RO7021284-000	4.1

試驗例 4：對人類 PiT-2 表現細胞之 33PO₄ 導入阻礙作用

將人類 PiT-2 表現質體或者空載體轉感染於 CHO 細胞，製作出人類 PiT-2 表現細胞以及空載體表現細胞。將人類 PiT-2 表現細胞以及空載體表現細胞播種於 96 格板，以 CO₂ 恆溫培養器進行過夜恆溫培養。將培養基由緩衝液

A(145mM氯化膽鹼, 3mM KCl, 1mM CaCl₂, 0.5mM MgCl₂, 5mM葡萄糖, 5mM MES(pH6.5))取代後, 由添加化合物至最終濃度 0.24, 1.2, 6, 30μM之化合物的緩衝液B(145mM NaCl, 3mM KCl, 1mM CaCl₂, 0.5mM MgCl₂, 5mM葡萄糖, 5mM MES(pH6.5))、或者添加DMSO之緩衝液B取代。一定時間後添加含有³³PO₄的緩衝液A之1/20量, 在室溫進行反應。以冰冷緩衝液A洗淨後, 添加液體閃爍劑, 以TopCount測定³³PO₄導入量。阻礙率如以下式求得。

阻礙率(%)=(1-[(化合物添加人類PiT-2表現細胞格之³³PO₄導入量)-(化合物添加空載體表現細胞格之³³PO₄導入量)]/(DMSO添加人類PiT-2表現細胞格之³³PO₄導入量-DMSO添加空載體表現細胞格之³³PO₄導入量))×100

IC₅₀值(μM)由夾住50%阻礙率之2點所連結的直線算出。幾項化合物的人類PiT-2表現細胞中之³³PO₄導入的IC₅₀值如表43所示。

[表 43]

實施例號碼		IC ₅₀ (μM)
13	RO6953966-000	2.7
14	RO6954789-000	2.6
21	RO6836451-000	3.6
22	RO6869852-000	3.2
52	RO6869873-000	4.0
129	RO6859359-000	8.7
140	RO6865711-000	3.8
147	RO6858415-000	8.4
152	RO6864699-000	3.5
156	RO6877824-000	7.2
157	RO6858772-000	3.9
164	RO6869347-001	4.1
196	RO6852440-000	6.2
264	RO6901730-000	3.8
265	RO6914104-001	4.3
267	RO6914106-000	4.7
269	RO6914313-000	10.6
270	RO6914314-000	3.6
317	RO6916363-000	2.9
318	RO6922787-000	3.7
333	RO7012565-000	10.4
345	RO6953687-000	1.4
410	RO7010594-000	3.3
414	RO6955198-000	1.2
416	RO7021080-000	1.4
418	RO7021284-000	4.6

試驗例 5：腺嘌呤腎障礙大鼠之血清磷濃度上昇抑制作用

於 Wistar 系雄性大鼠 (7-8 週齡) 強制經口投與腺嘌呤使腎功能降低，製作出高磷血症模型 (Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, Fukushima N. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification

and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003 Aug; 64(2); 441-50.)。將被驗化合物以重量濃度 0.1% 的比率混合於餌飼料中，以一定量經 3 天給動物餌飼料。作為標準病態群使用給予未添加被驗化合物之餌飼料群，作為正常群使用未投與腺嘌呤之給予未添加被驗化合物之餌飼料群。被驗化合物投與開始 3 天後藉由頸靜脈採血並收集血清，將血清磷濃度以 Fiske-Sabaro 法進行測定。血清磷濃度上昇抑制率如以下式求得。

血清磷濃度上昇抑制率(%) = $(1 - [(被驗化合物處理病態群血清磷濃度) - (正常群血清磷濃度)] / [(標準病態群血清磷濃度) - (正常群血清磷濃度)]) \times 100$

該結果確認到被驗化合物具有血清磷濃度上昇抑制作用。於表 44 表示被驗化合物之血清磷濃度上昇抑制率(%)。

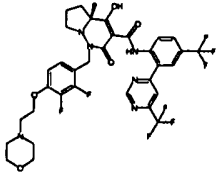
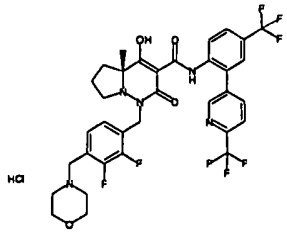
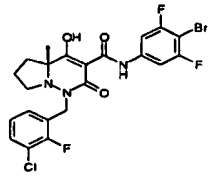
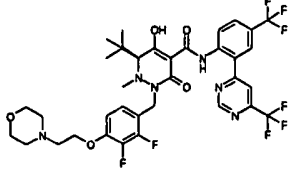
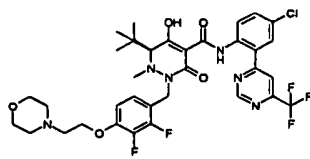
[表 44-1]

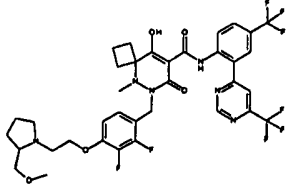
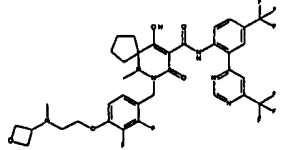
實施例 號碼	結構式	化合物名	抑制 率(%)
13		6-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲 基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基 -5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)- 2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]- 5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺	25%
14		7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲 基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥 基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲 基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯 基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧 醯胺	39%
21		(4aR)-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥 基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲 基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯 基]-6,7-二氮-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪 -3-羧醯胺	24%
22		(4aR)-N-[2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4- 基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟 -4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]- 4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氮- 5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	26%
52		(4aR)-N-[2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-(三 氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎 啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基- 4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氮-5H-吡 咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺	20%

[表 44-2]

129		6-[4-[[4-(4aR)-4-羟基-4a-甲基-2-氧代基-3-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲酯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]己-5-炔酸	17%
140		(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(3-吗啉-4-基丙-1-炔基)苯基]甲基]-4-羟基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-3-基]苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-羧酰胺	39%
147		(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]丙氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羟基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-3-基]苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-羧酰胺	35%
152		(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羟基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-羧酰胺	26%
156		(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]己氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羟基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)嘧啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-羧酰胺	21%

[表 44-3]

157		(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧醯胺	30%
164		(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧醯胺；鹽酸鹽	14%
196		(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-[(3-氯-2-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]喹啉-3-羧醯胺	35%
264		(3S)-3-tert-丁基-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-3H-喹啉-5-羧醯胺	15%
265		(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-喹啉-5-羧醯胺；	11%

345		6-[[2,3-二氟-4-[2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺	19%
410		7-[[2,3-二氟-4-[2-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺	25%

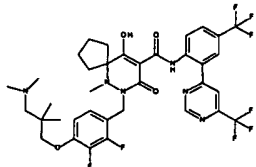
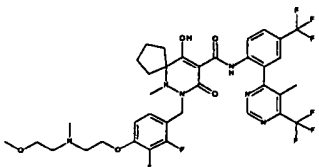
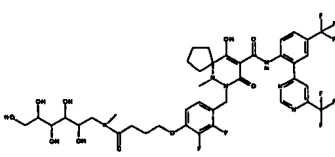
試驗例6：腺嘌呤腎障礙大鼠之血清磷濃度上昇抑制作用

與試驗例5同樣地作成腺嘌呤腎功能衰竭大鼠，將被驗化合物以重量濃度0.05%的比率與餌飼料混合，以一定量給動物餌飼料8天。作為標準病態群使用給予未添加被驗化合物之餌飼料群，作為正常群使用未投與腺嘌呤而給予未添加被驗化合物之餌飼料群。被驗化合物投與開始8天後藉由頸靜脈採血並收集血清，將血清磷濃度以Fiske-Sabaro法進行測定。血清磷濃度上昇抑制率以以下式求得。

血清磷濃度上昇抑制率(%)=(1-[(被驗化合物處理病態群血清磷濃度)-(正常群血清磷濃度)]/[(標準病態群血清磷濃度)-(正常群血清磷濃度)])×100

該結果確認被驗化合物具有血清磷濃度上昇抑制作用。於表45表示被驗化合物之血清磷濃度上昇抑制率(%)。

[表 45]

實施例 號碼	結構式	化合物名	抑制 率(%)
414		7-(4-(3-(二甲基胺基)-2,2-二 甲基丙氧基)-2,3-二氟苯甲 基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代基 -N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟 甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二 氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺	37%
416		6-[[2,3-二氟-4-[1-(2-甲氧基乙 基)氮雜環丁烷-3-基]氧基苯 基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧 代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6- (三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]- 5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8- 羧醯胺	38%
418		7-[[2,3-二氟-4-[4-[甲基- [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥 基己基]胺基]-4-氧代基丁氧 基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲 基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲 基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4- 基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸 -9-烯-9-羧醯胺	38%

發明摘要

※申請案號：103109058

※申請日：103 年 03 月 13 日

【發明名稱】(中文/英文)

二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物

※IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

【中文】

本發明為提供一種含有二氫噻嗪-3,5-二酮衍生物或者該鹽或彼等溶劑合物、及該化合物作為有效成分之醫藥、醫藥組成物、鈉依賴性磷轉運子阻礙劑、高磷血症、二次性副甲狀腺功能亢進症、慢性腎功能衰竭之預防劑及/或治療劑、以及預防方法及/或治療方法。

【英文】

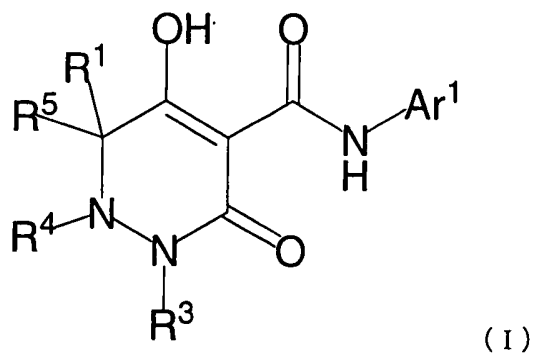
【代表圖】

【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】：[化 1]

【化 1】



4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-[(3-氯-2-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-3-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-(6-甲基氫硫基嘧啶-3-基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[2-(6-氟基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]己氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[2-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-5-基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR)-N-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-[(3-氯-2-氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-(6-甲基氫硫基吡啶-3-基)]

苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

6-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺；

6-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；及

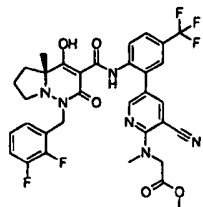
7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺之化合物、其鹽或彼等溶劑合物。

本發明的另一面為提供以下化合物(3-1)~(3-13)。

(3-1) 式(I)；

2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羰基]胺基]-5-(三氟甲基)苯基]-3-氰基吡啶-2-基]-甲基胺基]乙酸甲基

【化 90】



將 N-甲基甘胺酸 甲基酯作為試藥使用，進行與實施例 111 之同樣操作，合成標題化合物。

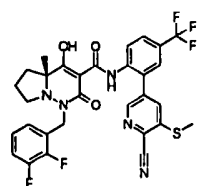
LCMS； m/z 685 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間； 1.65 分鐘 (分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例 113>

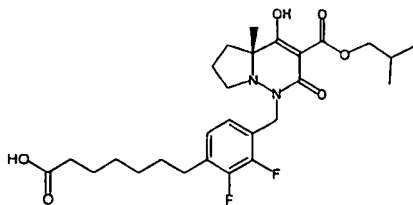
(4aR)-N-[2-(6-氰基-5-甲基氫硫基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 91】



將 (4aR)-N-[2-(6-氰基-5-硝基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[(2,3-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺 (實施例 99) (26.1mg, 0.042 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.3ml)，加入硫甲氧化鈉 (2.91mg, 0.042 mmol)，在室溫進行 3 天攪

【化 9 4】



將 7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸(參考例 72) (358mg, 0.69 mmol)與氫氧化鉀-碳(20wt%、約 50%水濕潤, 145mg)之 2,2,2-三氟乙醇(7ml)溶液在氬環境下, 於室溫進行 2 小時攪拌。進一步加入氫氧化鉀-碳(20wt%、約 50%水濕潤, 145mg), 將反應混合物在室溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物以矽藻土過濾後, 將濾液濃縮後得到標題化合物(361mg, 100%)之淡茶色油狀物。

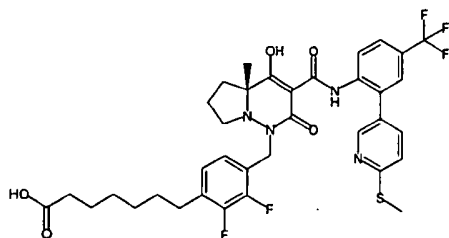
LCMS; m/z 523 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間; 1.05 分鐘(分析條件 SQD-AA05)。

<實施例 115>

7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-[[2-(6-甲基氫硫基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]胺基甲醯基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚烷酸

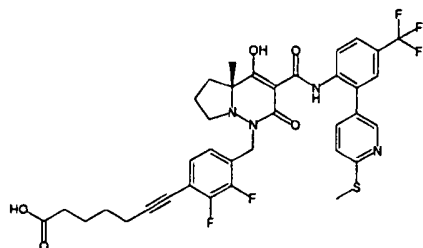
【化 9 5】



<實施例 117>

7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-[[2-(6-甲基氫硫基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基]胺基甲醯基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸

【化 97】



將 7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-(2-甲基丙氧基羰基)-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸(參考例 72)為起始原料、2-(6-(甲基硫代基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯胺作為試藥使用，進行與實施例 21 之同樣操作，合成標題化合物。

LCMS； m/z 729 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間；1.61 分鐘(分析條件 SMD-TFA05)。

<實施例 118>

7-[4-[[[(4aR)-4-羥基-4a-甲基-3-[[2-(2-甲基氫硫基嘧啶-5-基)-4-(三氟甲基)苯基]胺基甲醯基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-1-基]甲基]-2,3-二氟苯基]庚-6-炔酸

物中加入硫酸氫四丁基銨(257mg, 0.757 mmol)，在室溫下進行一夜激烈攪拌。加入水後，將水層以己烷/二乙基醚(1；4)萃取4次，合併有機層後以硫酸鎂乾燥。過濾後將濾液減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後得到(S)-4-((4-溴丁氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(2.54g, 63%)之無色油狀物。

第四步驟

於(4aR)-1-[(2,3-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(500mg, 1.22 mmol)與(S)-4-((4-溴丁氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(374mg, 1.40 mmol)之乙腈(15.2mL)溶液中加入碳酸銨(1.20mg, 3.65 mmol)，在70℃進行1小時攪拌。冷卻至室溫後，加入0.37M磷酸二氫鉀水溶液，將水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)進行純化，得到標題化合物(414mg, 57%)。

LCMS；m/z 597[M+H]⁺

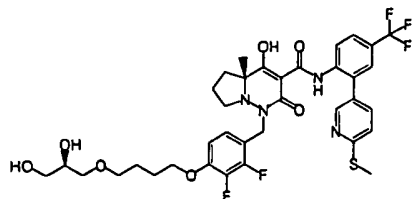
HPLC保持時間；1.52分鐘(分析條件SMD-TFA05)。

<實施例 120>

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-N-[2-(6-甲基氫硫基吡啶-3-

基)-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺

【化 104】



將(4aR)-1-[[4-[4-[[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲氧基]丁氧基]-2,3-二氟苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸 2-甲基丙基酯(參考例74) (10.6mg, 0.018 mmol)及2-(6-(甲基硫代基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯胺(5.1mg, 0.018 mmol)溶解於甲苯(0.5ml), 在100℃進行1小時攪拌。將反應混合物經減壓濃縮, 將所得之殘渣溶解於甲醇(0.5ml), 加入p-甲苯磺酸·一水合物(3.4mg, 0.018 mmol), 在室溫進行1小時30分鐘攪拌。於反應混合物中加入水, 將所得之白濁液以C18逆相管柱層析法(30-90%乙腈(0.1%三氟乙酸)/水(0.1%三氟乙酸))進行純化, 得到標題化合物(6.3mg, 46%)之淡茶色無定形固體物。

LCMS; m/z 767[M+H]⁺

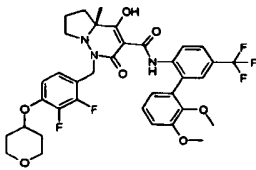
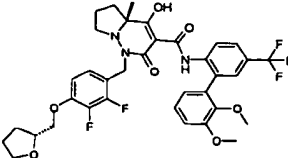
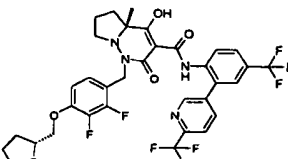
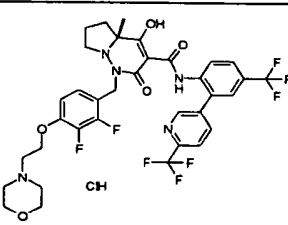
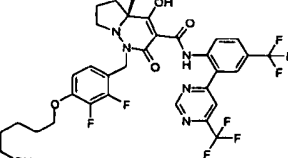
HPLC 保持時間; 1.51 分鐘(分析條件 QC-SMD-TFA05)。

<實施例121>

(4aR)-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-[[4-[4-

醇試藥，藉由與實施例 156 之同樣操作，合成下表所示實施例化合物。

[表 26]

實施例號碼	構造式	LCMS 分析條件號碼	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
158		QC-SMD-TFA05	1.68	718
159		QC-SMD-TFA05	1.69	718
160		SMD-TFA50	1.17	727
161		QC-SMD-TFA05	1.32	756
162		QC-SMD-TFA05	1.61	730

<實施例 163>

(4aR)-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙基氫硫基)苯基]甲基]-4-羥基-4a-甲基-2-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b]噻嗪-3-羧醯胺鹽酸鹽

[表 44-4]

267		(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺	18%
269		(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-(6-甲基氫硫基吡啶-3-基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺	15%
270		(3S)-3-tert-丁基-N-[2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代基-3H-噻嗪-5-羧醯胺	20%
317		6-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺	22%
318		7-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代基-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-9-羧醯胺	32%
333		5-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代基-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-9-烯-7-基]甲基]苯氧基]戊烷酸	8%

申請專利範圍

1. 一種選自以下化合物或其鹽者；

(4aR) -1- [(2,3-二氟苯基) 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR) -N- [2- (6-氟基-5-甲基嘧啶-4-基) -4- (三氟甲基) 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR) -N- [2- (2-氟基吡啶-4-基) -4- (三氟甲基) 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺；

6- [4- [(4aR) -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-3- [[4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] 胺基甲醯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-1-基] 甲基] -2,3-二氟苯基] 己-5-炔酸；

(4aR) -1- [[2,3-二氟-4- (3-嗎啉-4-基丙-1-炔基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 吡啶-3-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR) -1- [[4- [3- [(2R) -2,3-二羥基丙氧基] 丙氧基] -2,3-二氟苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 吡啶-3-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺；

(4aR) -1- [[4- [4- [(2R) -2,3-二羥基丙氧基] 丁氧基] -2,3-二氟苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺 ;

(4aR) -1- [[4- [6- [(2R) -2,3-二羥基丙氧基] 己氧基] -2,3-二氟苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [2- (三氟甲基) -4- [6- (三氟甲基) 吡啶-3-基] 嘧啶-5-基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺 ;

(4aR) -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺 ;

(4aR) -1- [[2,3-二氟-4- (嗎啉-4-基甲基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 吡啶-3-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺 ;

(4aR) -N- (4-溴-3,5-二氟苯基) -1- [(3-氯-2-氟苯基) 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺 ;

(3S) -3-tert-丁基-1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -3H-噻嗪-5-羧醯胺 ;

(3S) -3-tert-丁基-N- [4-氯-2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯

胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[4-氯-2-(6-甲磺醯基吡啶-3-基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

(3S)-3-tert-丁基-N-[2-(6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺；

6-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]

甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺；

6-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[

4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -
6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-9-羧醯胺、

4- [2,3-二氟-4- [[10-羥基-6-甲基-8-氧代-9- [[4-
(三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] 胺
基甲醯基] -6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-7-基] 甲基] 苯
氧基] 丁烷酸；

5- [2,3-二氟-4- [[10-羥基-6-甲基-8-氧代-9- [[4-
(三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] 胺
基甲醯基] -6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-7-基] 甲基] 苯
氧基] 戊烷酸；

6- [2,3-二氟-4- [[10-羥基-6-甲基-8-氧代-9- [[4-
(三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] 胺
基甲醯基] -6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-7-基] 甲基] 苯
氧基] 己烷酸；

7- [2,3-二氟-4- [[10-羥基-6-甲基-8-氧代-9- [[4-
(三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] 胺
基甲醯基] -6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-7-基] 甲基] 苯
氧基] 庚烷酸；

7- [[2,3-二氟-4- [2- [(2S) -2- (甲氧基甲基) 吡
咯烷-1-基] 乙氧基] 苯基] 甲基] -10-羥基-6-甲基-8-氧
代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基]
苯基] -6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-9-羧醯胺；

(2S) -2- [2- [2,3-二氟-4- [[10-羥基-6-甲基-8-氧
代-9- [[4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-
基] 苯基] 胺基甲醯基] -6,7-二氮雜螺 [4.5] 癸-8-烯-7-
基] 甲基] 苯氧基] 乙基胺基] 丁烷二酸；

3-〔 2-〔 2,3-二氟-4-〔〔 10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-〔〔 4-(三氟甲基)-2-〔 6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔 4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕乙基胺基〕戊烷二酸；

6-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺〔 3.5〕壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺〔 4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺；

7-(4-(3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙氧基)-2,3-二氟苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺〔 4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺；

6-〔〔 2,3-二氟-4-〔 1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基〕氧基苯基〕甲基〕-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-〔 4-(三氟甲基)-2-〔 6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕-5,6-二氮雜螺〔 3.5〕壬-8-烯-8-羧醯胺；

7-〔〔 2,3-二氟-4-〔 4-〔 甲基-〔 (2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基〕胺基〕-4-氧代丁氧基〕苯基〕甲基〕-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-〔 4-(三氟甲基)-2-〔 6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕-6,7-二氮雜螺〔 4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺；

7-〔〔 2,3-二氟-4-〔 2-〔 2-〔 甲基-〔 (2S,3R,4R,

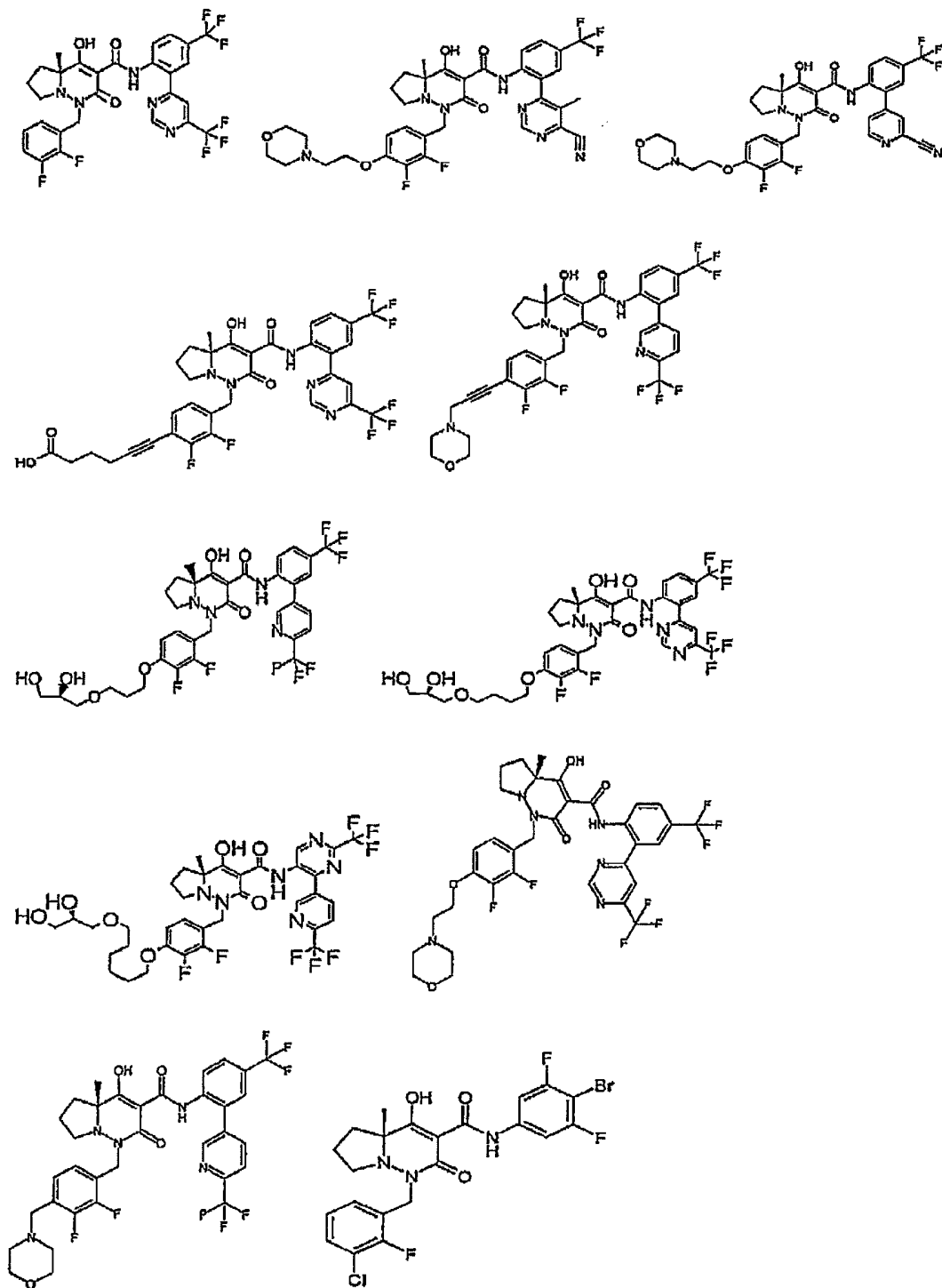
5R) -2,3,4,5,6-五羥基己基〕胺基〕乙氧基〕乙氧基〕苯基〕甲基〕-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺；

7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[2-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基〕乙氧基〕乙氧基〕乙氧基〕乙氧基〕苯基〕甲基〕-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺；及

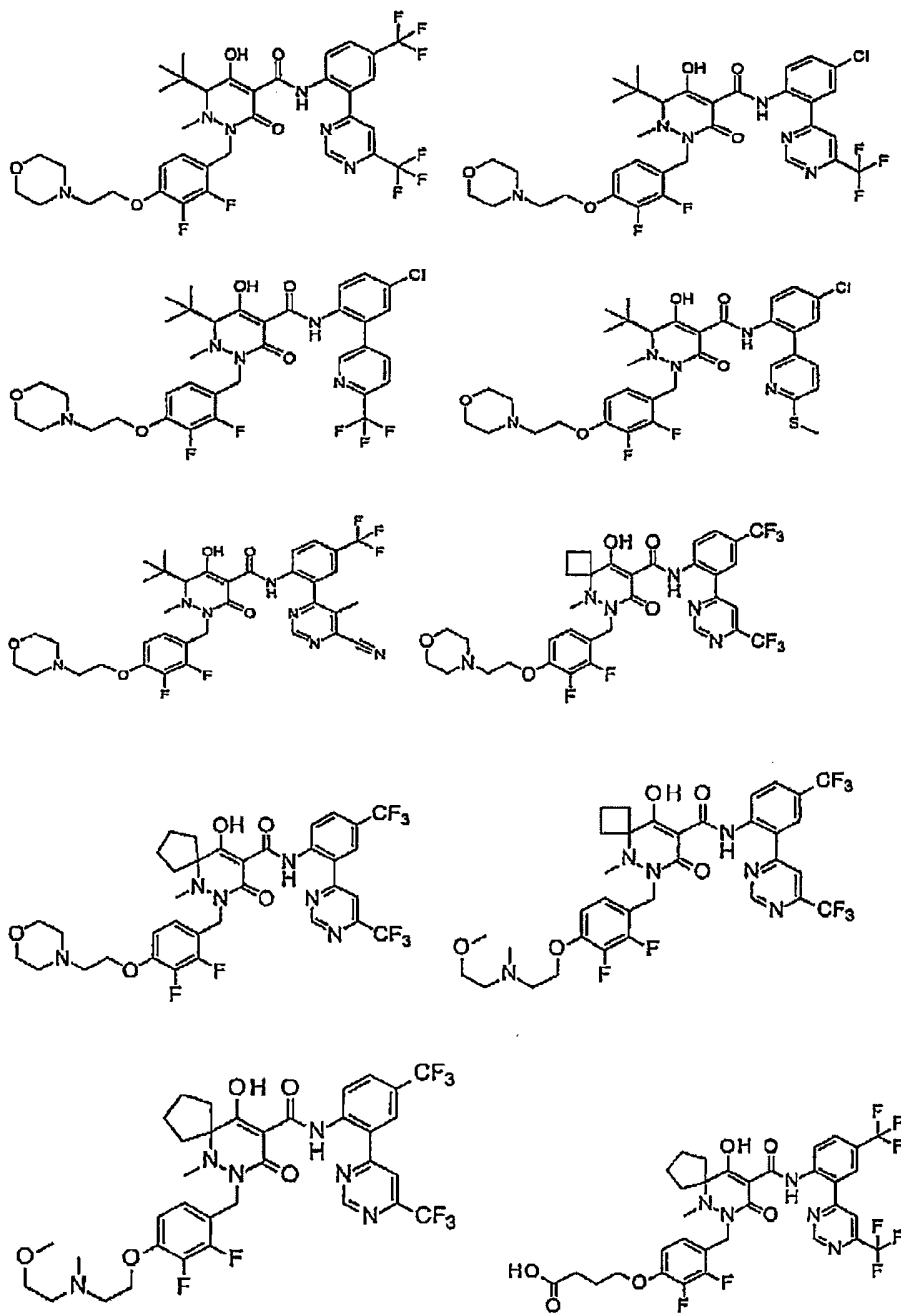
2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕乙基胺基〕乙磺酸。

2.一種如下式所示化合物或其鹽；

【化 1】

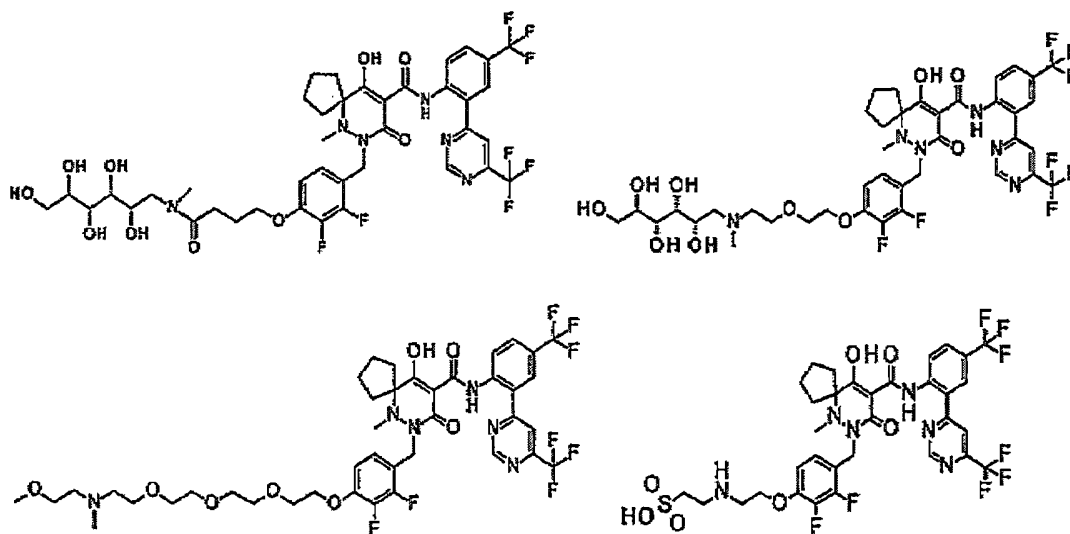


【化 2】



[illegible]

【化 4】



3. 一種 (4aR) -1- [(2,3-二氟苯基) 甲基] -4-羥基 -4a-甲基-2-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

4. 一種 (4aR) -N- [2- (6-氟基-5-甲基嘧啶-4-基) -4- (三氟甲基) 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

5. 一種 (4aR) -N- [2- (2-氟基嘧啶-4-基) -4- (三氟甲基) 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

6. 一種 6- [4- [[(4aR) -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-3- [[4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] 胺基甲醯基] -6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-1-基] 甲基] -2,3-二氟苯基] 己-5-炔酸或其鹽。

7. 一種 (4aR) -1- [[2,3-二氟-4- (3-嗎啉-4-基丙-1-

炔基〕苯基〕甲基〕-4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N-〔4-〔三氟甲基〕-2-〔6-〔三氟甲基〕吡啶-3-基〕苯基〕-6,7-二氫-5H-吡咯並〔1,2-b〕噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

8. 一種 (4aR) -1-〔〔4-〔3-〔(2R) -2,3-二羥基丙氧基〕丙氧基〕-2,3-二氟苯基〕甲基〕-4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N-〔4-〔三氟甲基〕-2-〔6-〔三氟甲基〕吡啶-3-基〕苯基〕-6,7-二氫-5H-吡咯並〔1,2-b〕噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

9. 一種 (4aR) -1-〔〔4-〔4-〔(2R) -2,3-二羥基丙氧基〕丁氧基〕-2,3-二氟苯基〕甲基〕-4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N-〔4-〔三氟甲基〕-2-〔6-〔三氟甲基〕嘧啶-4-基〕苯基〕-6,7-二氫-5H-吡咯並〔1,2-b〕噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

10. 一種 (4aR) -1-〔〔4-〔6-〔(2R) -2,3-二羥基丙氧基〕己氧基〕-2,3-二氟苯基〕甲基〕-4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N-〔2-〔三氟甲基〕-4-〔6-〔三氟甲基〕吡啶-3-基〕嘧啶-5-基〕-6,7-二氫-5H-吡咯並〔1,2-b〕噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

11. 一種 (4aR) -1-〔〔2,3-二氟-4-〔(2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基〕甲基〕-4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N-〔4-〔三氟甲基〕-2-〔6-〔三氟甲基〕嘧啶-4-基〕苯基〕-6,7-二氫-5H-吡咯並〔1,2-b〕噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

12. 一種 (4aR) -1-〔〔2,3-二氟-4-〔(嗎啉-4-基甲基) 苯基〕甲基〕-4-羥基-4a-甲基-2-氧代-N-〔4-〔三氟甲基〕-2-〔6-〔三氟甲基〕吡啶-3-基〕苯基〕-6,7-二氫-5H-吡咯並〔1,2-b〕噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

13. 一種 (4aR) -N- (4-溴-3,5-二氟苯基) -1- [(3-氯-2-氟苯基) 甲基] -4-羥基-4a-甲基-2-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯並 [1,2-b] 噻嗪-3-羧醯胺或其鹽。

14. 一種 (3S) -3-tert-丁基-1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -3H-噻嗪-5-羧醯胺或其鹽。

15. 一種 (3S) -3-tert-丁基-N- [4-氯-2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺或其鹽。

16. 一種 (3S) -3-tert-丁基-N- [4-氯-2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-3-基] 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺或其鹽。

17. 一種 (3S) -3-tert-丁基-N- [4-氯-2- (6-甲磺醯基嘧啶-3-基) 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺或其鹽。

18. 一種 (3S) -3-tert-丁基-N- [2- (6-氰基-5-甲基嘧啶-4-基) -4- (三氟甲基) 苯基] -1- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -4-羥基-2-甲基-6-氧代-3H-噻嗪-5-羧醯胺或其鹽。

19. 一種 6- [[2,3-二氟-4- (2-嗎啉-4-基乙氧基) 苯基] 甲基] -9-羥基-5-甲基-7-氧代-N- [4- (三氟甲基) -2- [6- (三氟甲基) 嘧啶-4-基] 苯基] -5,6-二氮雜螺 [

3.5〕壬-8-烯-8-羧醯胺或其鹽。

20.一種 7-〔〔2,3-二氟-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基〕甲基〕-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

21.一種 6-〔〔2,3-二氟-4-〔2-〔2-甲氧基乙基(甲基)胺基〕乙氧基〕苯基〕甲基〕-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕-5,6-二氮雜螺〔3.5〕壬-8-烯-8-羧醯胺或其鹽。

22.一種 7-〔〔2,3-二氟-4-〔2-〔2-甲氧基乙基(甲基)胺基〕乙氧基〕苯基〕甲基〕-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

23.一種 4-〔2,3-二氟-4-〔〔10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-〔〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕丁烷酸或其鹽。

24.一種 5-〔2,3-二氟-4-〔〔10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-〔〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕戊烷酸或其鹽。

25.一種 6-〔2,3-二氟-4-〔〔10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-〔〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕己烷酸或其鹽。

26.一種 7-〔2,3-二氟-4-〔〔10-羥基-6-甲基-8-氧代-

9-〔〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕庚烷酸或其鹽。

27.一種 7-〔〔2,3-二氟-4-〔2-〔(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基〕乙氧基〕苯基〕甲基〕-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

28.一種 (2S)-2-〔2-〔2,3-二氟-4-〔〔10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-〔〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕乙基胺基〕丁烷二酸或其鹽。

29.一種 3-〔2-〔2,3-二氟-4-〔〔10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-〔〔4-(三氟甲基)-2-〔6-(三氟甲基)嘧啶-4-基〕苯基〕胺基甲醯基〕-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-7-基〕甲基〕苯氧基〕乙基胺基〕戊烷二酸或其鹽。

30.一種 6-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯甲基)-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-5,6-二氮雜螺〔3.5〕壬-8-烯-8-羧醯胺或其鹽。

31.一種 7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)乙氧基)苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-(4-(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺〔4.5〕癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

32.一種 7-(4-(3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙氧基)-2,3-二氟苯甲基)-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-(4-

(三氟甲基)-2-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯基)-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

33. 一種 6-[[2,3-二氟-4-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基苯基]甲基]-9-羥基-5-甲基-7-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-5,6-二氮雜螺[3.5]壬-8-烯-8-羧醯胺或其鹽。

34. 一種 7-[[2,3-二氟-4-[4-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]-4-氧代丁氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

35. 一種 7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[甲基-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基己基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

36. 一種 7-[[2,3-二氟-4-[2-[2-[2-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯基]甲基]-10-羥基-6-甲基-8-氧代-N-[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-9-羧醯胺或其鹽。

37. 一種 2-[2-[2,3-二氟-4-[[10-羥基-6-甲基-8-氧代-9-[[4-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯基]胺基甲醯基]-6,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基]甲基]苯氧基]乙基胺基]乙磺酸或其鹽。