



(21) 申請案號：105126071

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(51) Int. Cl. : C07D251/22 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

(30) 優先權：2015/08/17 日本

2015-160284

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

日本

(72) 發明人：三谷育生 MITANI, IKUO (JP) ; 廣野佑太郎 HIRONO, YUTARO (JP) ; 山下正樹 YAMASHITA, MASAKI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 160 頁

(54) 名稱

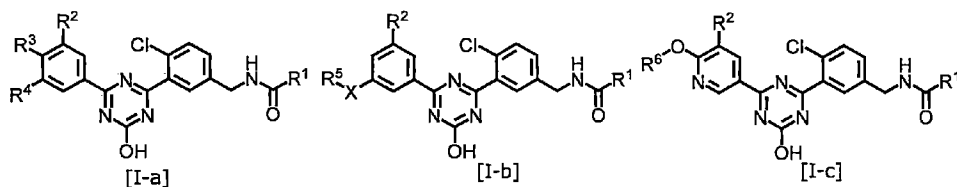
經基三吡化合物及其醫藥用途

HYDROXYTRIAZINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57) 摘要

本發明是提供具有 mPGES-1 抑制活性，對疼痛、風濕性關節炎、變形性關節症、發燒、阿茲海默氏症、多發性硬化症、動脈硬化、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或大腸癌為首的惡性腫瘤的預防或治療的之目的而有用的化合物。

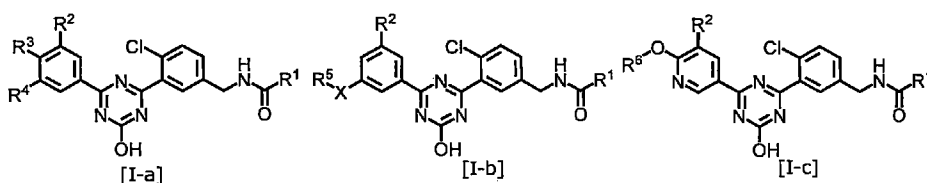
本發明是關於式 [I-a]、[I-b] 或 [I-c] 的化合物，或其在藥學上可容許的鹽。



[式中的各代號是與說明書所述的代號同義。]

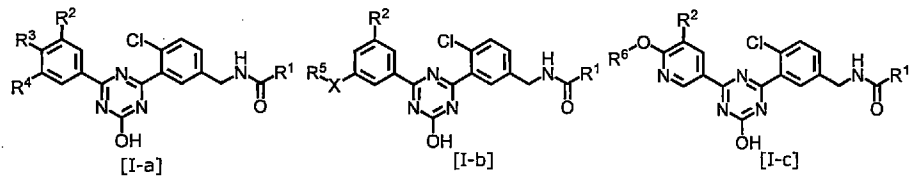
The present invention provides compounds having mPGES-1 inhibiting activity and being useful in the prophylactic and/or treatment of pain, rheumatism, arthritis deformans, fever, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, arteriosclerosis, glaucoma, hypertonic oculi, Ischemic retinopathy, systemic scleroderma and/or malignant tumor mainly on colon cancer.

The present invention is related to compounds represented by formula [I-a], [I-b] or [I-c], or pharmaceutical acceptable salt thereof.



[Each symbol shown in the formula has the same meanings as it is disclosed in the specification.]

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105126071

※ 申請日：105.8.16

※ IPC 分類：C07D 251/2 (2006.01)

C07D 401/4 (2006.01)

A61K 31/3 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

羥基三吡化合物及其醫藥用途

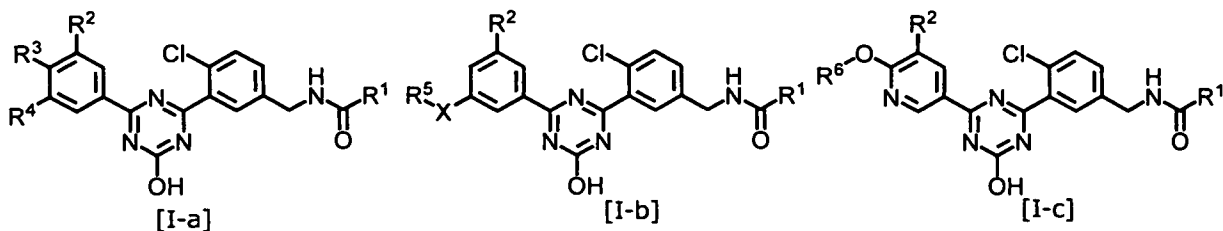
HYDROXYTRIAZINE COMPOUND AND

PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【中文】

本發明是提供具有 mPGES-1 抑制活性，對疼痛、風濕性關節炎、變形性關節症、發燒、阿茲海默氏症、多發性硬化症、動脈硬化、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或大腸癌為首的惡性腫瘤的預防或治療的之目的而有用的化合物。

本發明是關於式 [I-a]、[I-b] 或 [I-c] 的化合物，或其藥學上可容許的鹽。

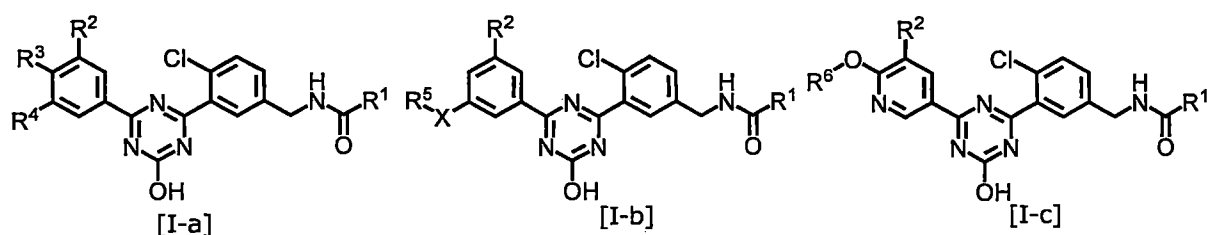


[式中的各代號是與說明書所述的代號同義。]

【英文】

The present invention provides compounds having mPGES-1 inhibiting activity and being useful in the prophylactic and/or treatment of pain, rheumatism, arthritis deformans, fever, Alzheimer' s disease, multiple sclerosis, arteriosclerosis, glaucoma, hypertonic oculi, Ischemic retinopathy, systemic *scleroderma* and/or malignant tumor mainly on colon cancer.

The present invention is related to compounds represented by formula [I-a], [I-b] or [I-c], or pharmaceutical acceptable salt thereof.



[Each symbol shown in the formula has the same meanings as it is disclosed in the specification.]

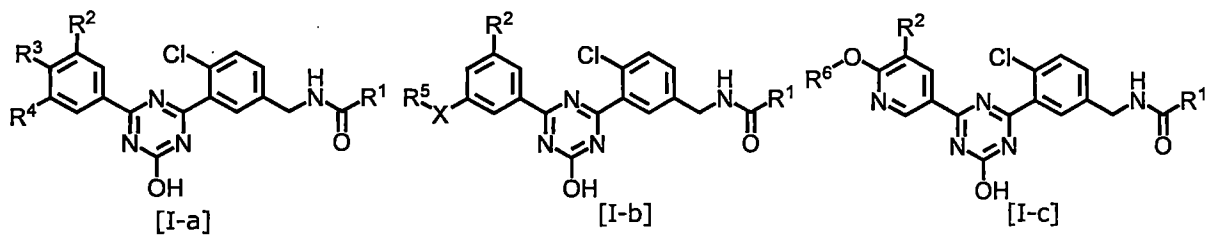
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

羥基三吡化合物及其醫藥用途

HYDROXYTRIAZINE COMPOUND AND
PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於具有微粒體前列腺素 E2 合成酶 -1(mPGES-1)抑制活性的羥基三吡化合物或其在藥學上可容許的鹽，含有該等的醫藥組成物，及其醫藥用途等。

【先前技術】

【0002】 非類固醇性抗炎症藥(NSAIDs：Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)是適用於併發炎症、發燒及疼痛的疾病，例如，風濕性關節炎、變形性關節炎、頭痛等的治療。NSAIDs 是，抑制環氧合酶(COX：cyclooxygenase)而抑制類前列腺素的產生，而發揮抗炎症作用、解熱作用及鎮痛作用。

【0003】 COX 係有普遍分布、經常性表現的 COX-1，及由各種各樣的炎症促進性刺激，例如經介白素 -1 β (IL-1 β ：interleukin-1 β)等的細胞介素誘導而表現的 COX-2 的 2 種的同功型(isoform)的存在。COX-1 及 COX-2 係將來自於生體膜的花生油酸變換為類前列腺素的前驅體的前列腺素 H₂(PGH₂)的酶。由 PGH₂ 變換為各類前列腺素(前列腺素 E₂(PGE₂)、前列腺素 F₂ α (PGF₂ α)、前列腺素 I₂(PGI₂)、

前列腺素 D₂(PGD₂)及凝血脂素 A₂(TXA₂ : thromboxane)等),係由各分別的特異性類前列腺素合成酶所承擔。該等的類前列腺素具有各種各樣的生理活性,例如炎症誘發/抑制、血管擴張/收縮、支氣管的擴張/收縮、催眠/覺醒及發燒等。PGE₂是在生體內存在最多的前列腺素,已知與炎症、疼痛、發燒有密切的關聯。由此,抑制 PGE₂的產生被認為是 NSAIDs 的主要的作用機制。

【0004】 COX-1 或 COX-2 的抑制,會抑制其下游的所有類前列腺素的產生。此被認為是 NSAIDs 的副作用的原因。將 COX 非選擇性抑制的 NSAIDs 也抑制由 COX-1 之 PGE₂的產生,由於 PGE₂對胃黏膜障礙有保護的作用,因此 NSAIDs 是抑制胃黏液的分泌及胃黏膜血流,被認為會增大胃穿孔及出血等的風險。又,COX-2 選擇性的抑制藥,在血管內皮細胞中抑制具有血管擴張作用及血小板凝集抑制作用的 PGI₂的產生,但不抑制血小板之由 COX-1 產生的血液凝固因子的 TXA₂的產生。因此,被認為會破壞血液凝固系的平衡而增大心血管障礙的風險。

【0005】 微粒體前列腺素 E₂ 合成酶 -1(mPGES-1)是,催化 PGE₂ 生合成的最終階段的酶,是屬於類花生酸及麩胱甘肽代謝家族中的膜關聯蛋白 (MAPEG family : membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism family)的酶。人 mPGES-1 基因係在 1999 年被選殖,被顯示在胎盤、前列腺、睪丸及乳腺中有經常性的表現(非專利文獻 1)。在其他的臟器,係由各種各樣的炎症性

刺激，與 COX-2 共軛，而誘導人 mPGES-1 之表現。例如，炎症性細胞介素的 IL-1 β 及腫瘤壞死因子- α (TNF α : Tumor Necrosis Factor- α)，誘導滑膜細胞、骨母細胞、內皮細胞、眼窩纖維母細胞、牙肉細胞、軟骨細胞、內皮細胞、心肌細胞等的 mPGES-1 之表現。例如，細菌內毒素的脂多醣(LPS)是誘導巨噬細胞、平滑肌等的 mPGES-1 表現。

【0006】 mPGES-1 抑制劑，被認為只在炎症的局部或有 mPGES-1 表現的組織中選擇性的抑制 PGE₂ 的產生，而不抑制 PGE₂ 以外的類前列腺素(PGI₂、PGD₂、PGF₂ α 、TXA₂等)的產生(非專利文獻 2, 3)。於是，mPGES-1 抑制劑是有與 NSAIDs 同等的有效性，但被認為可成為不具有起因於 PGE₂ 以外的類前列腺素產生降低的 NSAIDs 的副作用的藥劑。

【0007】 又，在花生油酸串級(arachidonic acid cascade)中遮斷 PGH₂ 更下游的代謝路徑的一部分時，PGH₂ 會變換為被遮斷的路徑以外的類前列腺素，即，已知會發生分流(shunt)。在來自於經 LPS 刺激的 mPGES-1 基因剔除小鼠的巨噬細胞中的 PGE₂ 產生量係比來自於經 LPS 刺激的野生型(WT)小鼠的巨噬細胞中的 PGE₂ 產生量更降低，但已知來自於經 LPS 刺激的 mPGES-1 基因剔除小鼠的巨噬細胞中的 TXB₂、PGI₂、PGD₂ 及 PGF₂ α 產生量是比來自於經 LPS 刺激的 WT 小鼠的巨噬細胞中的各分別的產生量增加(非專利文獻 4)。由於 mPGES-1 抑制劑係伴隨 PGE₂ 產生抑制而增加其他的類前列腺素的產生，而可認為在與 NSAIDs 不

一樣的疾病也會顯示有效性。

【0008】 以下，說明 mPGES-1 抑制劑的用途。

(1) 疼痛

在 mPGES-1 基因剔除小鼠，與 WT 小鼠比較時，急性炎症性疼痛模型的以 LPS 刺激的痛覺反應的評估中，腹腔內 PGE₂ 產生量及每單位時間的痛覺反應次數顯著降低。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為對急性炎症性疼痛的鎮痛藥(非專利文獻 3, 6)。

(2) 風濕性關節炎

瑞典人女性的 mPGES-1 基因中，有會提高風濕性關節炎發症的風險及重症度的若干的單鹼基多型存在。在具有增加重症度的單鹼基多型(Reference SNP ID number : rs23202821)的風濕性關節炎患者的滑膜，與沒有變異的患者比較，mPGES-1 表現的增加是經免疫組織學的確認(非專利文獻 5)。在 mPGES-1 基因剔除小鼠中，與 WT 小鼠比較，對風濕性關節炎的動物模型的膠原誘發關節炎模型的關節內的炎症性細胞的浸潤，關節的破壞及四肢的腫脹受到顯著的抑制(非專利文獻 6)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為風濕性關節炎的治療藥。

(3) 變形性關節症

在變形性關節炎症患者的半月板軟骨細胞，mPGES-1 的 mRNA 表現有增加(非專利文獻 7)。mPGES-1 抑制劑，與 WT 小鼠比較，減輕使用一碘乙酸的變形性關節症模型的痛覺反應(專利文獻 1)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能

成為變形性關節症的治療藥。

(4)發燒

在 mPGES-1 基因剔除小鼠，與 WT 小鼠比較，有抑制由 LPS 刺激的體溫上升(非專利文獻 8)。因此，mPGES-1 抑制劑可認為能成解熱藥。

(5)阿茲海默氏症

長期間使用 NSAIDs 時可緩和阿茲海默氏症的發症及進行。在 mPGES-1 基因剔除小鼠的初代培養腦神經細胞，與 WT 小鼠的腦神經細胞比較，類澱粉 β 肽處置時的 PGE2 產生受抑制，不發生神經細胞死亡(非專利文獻 9)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為阿茲海默氏症的治療藥。

(6)多發性硬化症

在多發性硬化症患者的 EP4 基因，有升高發症風險的若干單鹼基多型存在(Reference SNP ID number: rs9292777、rs4613763、rs1044063、rs6896969)。在多發性硬化症患者腦室周圍的脫髓領域存在的巨噬細胞，確認有 mPGES-1 蛋白的表現。在 mPGES-1 基因剔除小鼠，與 WT 小鼠比較，多發性硬化症的動物模型的實驗的自體免疫性腦脊髓炎模型小鼠的脊髓中 PGE2 產生受抑制，麻痺的進行受抑制(非專利文獻 10)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為多發性硬化症的治療藥。

(7)動脈硬化

在 mPGES-1 基因剔除小鼠，與 WT 小鼠比較，由動脈粥狀性動脈硬化症模型的高脂肪餌負荷低密度脂蛋白質受

體缺損小鼠的血管內皮細胞的 PGE₂ 的產生降低，動脈粥狀形成會延遲。由血管內皮細胞，已知有血小板機能抑制作用的 PGI₂ 的產生增加(非專利文獻 11)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為動脈硬化的預防或治療藥。

(8) 青光眼，高眼壓症

青光眼就是在視神經及視野產生特徵性的變化的疾病，該視神經障礙係通常藉由充分降低眼壓而改善或抑制。青光眼是可分類為隅角開放型青光眼及隅角閉鎖型青光眼。

mPGES-1 基因在人結膜為經常性的高表現 (GEO accession No : GSE2513(Gene Expression Omnibus : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>))。在青光眼患者的視網膜，與健康人比較之 mPGES-1 表現有增加。青光眼模型的高眼壓狗及高眼壓小鼠的視網膜，與正常動物比較之 mPGES-1 表現有增加 (GEO accession No : 人 GSE2378，狗 GSE21879，小鼠 GSE3554)。

在健康人點眼 PGE₂，點眼後歷時 2 小時可看到隨血管擴張的眼壓上升(非專利文獻 12)。將 PGE₂ 在兔結膜下投藥時，睫狀體的腫脹及房水產生的增加而眼壓會上升(非專利文獻 13)。mPGES-1 抑制時可能增加的前列腺素 PGF₂ α 及 PGD₂ 是可使兔的眼壓降低(非專利文獻 14)。PGF₂ α 製劑是使用當作促進眼房水排出，降低眼壓的青光眼治療藥。PGI₂ 是對兔眼壓不顯示明確的作用。即，因 mPGES-1 抑制使 PGE₂ 降低而抑制房水產生，及/或因分流使 PGD₂

及 $\text{PGF2}\alpha$ 的增加而促進房水流出，而降低眼壓。再者，將 mPGES-1 抑制劑對正常眼壓的食蟹猴點眼投藥時，眼壓有顯著的降低(專利文獻 2)。

又，PGE2 是使由視網膜的血管內皮細胞成長因子(VEGF)的表現亢進(非專利文獻 15)。由於在視網膜產生的 VEGF 移行到前眼部而在虹彩產生血管的新生，閉鎖隅角而產生眼壓上升的血管新生青光眼，mPGES-1 抑制劑是對血管新生青光眼也可認為可顯示改善/預防的效果。再者，可以考慮因 PGE2 產生受抑制的抗炎症作用，既存的前列腺素製劑(拉坦前列腺素(latanoprost)等)是需要慎重投藥的，有眼內炎症的病人也可考慮可適應。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為對具有各種各樣的背景疾病的青光眼也能成為有效的治療藥。

(9)缺血性視網膜疾病

糖尿病視網膜症、糖尿病黃斑浮腫、視網膜靜脈閉塞症等缺血性視網膜疾病中，VEGF 的過多的分泌扮演重要的角色。由於 PGE2 使 VEGF 的表現亢進(非專利文獻 15)，因而可考慮 mPGES-1 抑制劑能改善該等的病態。

(10)全身性硬皮症

在全身性硬皮症患者的皮膚中，與健康人比較之 mPGES-1 表現有增加。同樣地，在全身性硬皮症模型的博來黴素(bleomycin)誘發硬皮症模型小鼠的皮膚中，與正常小鼠的皮膚比較之 mPGES-1 表現有增加。mPGES-1 基因剔除小鼠，與 WT 小鼠比較，在博來黴素誘發硬皮症模型小

鼠的病變部的皮膚中的巨噬細胞的集聚降低，表皮的肥厚，細胞外基質的沈積及膠原纖維量的增加有減輕(非專利文獻 16)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為全身性硬皮症的治療藥。

(11)惡性腫瘍

mPGES-1 基因剔除小鼠中，與 WT 小鼠比較，大腸癌的動物模型的氧化偶氮甲烷(azoxymethane)誘發大腸癌模型小鼠中的息肉數及尺寸顯著地受抑制。mPGES-1 基因剔除小鼠中，與 WT 小鼠比較，在大腸腫瘍組織的 PGE₂ 的產生降低，抑制癌細胞的接著的 PGI₂ 及經以過氧化物酶體增植物激活受體 γ (PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ) 而誘導細胞死亡的 PGD₂ 的產生量增加。在 mPGES-1 基因剔除小鼠的脾臟移植大腸癌或肺癌細胞的結果，與 WT 小鼠比較，確認移植後的脾臟腫瘍重量及向肝臟的轉移率的降低。與來自於 mPGES-1 基因剔除小鼠的骨髓巨噬細胞的體外共培養系中肺癌細胞的增殖與來自於 WT 小鼠的骨髓巨噬細胞的共培養系的比較為降低，顯示來自於宿主巨噬細胞的 PGE₂ 有參與癌細胞的增殖 (非專利文獻 17)。因此，mPGES-1 抑制劑是可認為能成為抑制大腸癌為首的癌的增殖及轉移的抗癌藥。

(12)PGE₂ 產生抑制顯示有效性的疾病

NSAIDs 顯示有效性的炎症性症狀及/或與其狀態有關連的痛，例如，可舉關節炎、痛風、腎結石、尿路結石、頭痛、月經痛、牙痛、腰痛症、肌肉痛、肩關節周圍炎、

頸肩腕症候群、顎關節症、及手術後、外傷後以及拔牙後的炎症/痛。其他，可例舉眼的急性及慢性的非細菌性炎症，例如，葡萄膜炎、過敏性結膜炎及內眼部手術之術後的炎症/眼痛。

NSAIDs 發揮有效性的主要的機制，被認為是由於炎症促進性物質的 PGE₂ 的產生抑制。mPGES-1 抑制劑也有 PGE₂ 的產生抑制作用，可認為能成為該等的疾病的治療藥。

【0009】 mPGES-1 抑制劑，被認為對疼痛、風濕性關節炎、變形性關節症、發燒、阿茲海默氏症、多發性硬化症、動脈硬化、青光眼，高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症、大腸癌為首的惡性腫瘤及/或 PGE₂ 顯示產生抑制的有效性的疾病的預防或治療有益。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0010】

[專利文獻 1]國際公開第 2012/151955 號

[專利文獻 2]國際公開第 2015/125842 號

[非專利文獻]

【0011】

[非專利文獻 1]JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 22 1999, Vol.96, No.13, pages

7220-7225.

[非專利文獻 2]SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev.* Sep 2007, Vol.59, No.3, pages 207-224.

[非專利文獻 3]KAMEI, D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. *J Biol Chem.* Aug 6 2004, Vol.279, No.32, pages 33684-33695.

[非專利文獻 4]TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. *J Biol Chem.* Apr 29 2005, Vol.280, No.17, pages 16579-16585.

[非專利文獻 5]KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet.* Aug 2011, Vol.19, No.8, pages 908-914.

[非專利文獻 5]TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible microsomal prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jul 22 2003, Vol.100, No.15, pages 9044-9049.

[非專利文獻 7]SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010, Vol.11, pages 19.

[非專利文獻 8]ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced

pyresis. Nat Neurosci. Nov 2003, Vol.6, No.11, pages 1137-1138.

[非專利文獻 9]KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. Biochem Biophys Res Commun. Aug 3 2012, Vol.424, No.3, pages 409-413.

[非專利文獻 10]KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. Dec 22 2009, Vol.106, No.51, pages 21807-21812.

[非專利文獻 11]WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. Sep 26 2006, Vol.103, No.39, pages 14507-14512.

[非專利文獻 12]FLACH, AJ et al. Topical microsomal prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. Spring 1988, Vol.4, No.1, pages 13-18.

[非專利文獻 13]NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. Apr 1992, Vol.96, No.4, pages 455-461.

[非專利文獻 14]GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. Br J Ophthalmol. Jun 1988, Vol.72, No.6, pages 461-464.

[非專利文獻 15]YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nov 2009, Vol.50, No.11, pages 5479-5486.

[非專利文獻 16]MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. Arthritis Res Ther. 2011, Vol.13, No.1, pages R6.

[非專利文獻 17]SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis. Oncogene. Jun 14 2012, Vol.31, No.24, pages 2943-2952.

【發明內容】

【0012】 本發明的目的是提供具有 mPGES-1 抑制活性的羥基三吡啶化合物或其在藥學上可容許的鹽，含有該等的醫藥組成物，及其醫藥用途等為目的。作為對象的疾病而言，例如，可舉疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症、大腸癌為首的惡性腫瘤及 PGE2 產生抑制顯示有效性的疾病。

【0013】 本發明者等發現具有下述式 [I-a]、[I-b] 或 [I-c] 代表的 mPGES-1 抑制活性的羥基三吡啶化合物，而完成

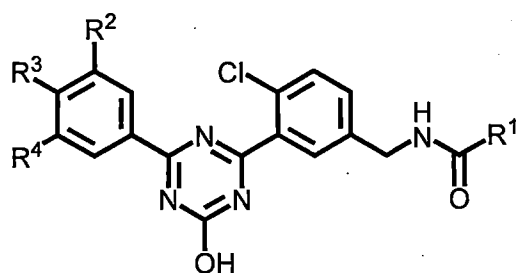
本發明。

【0014】 即，本發明如下述。

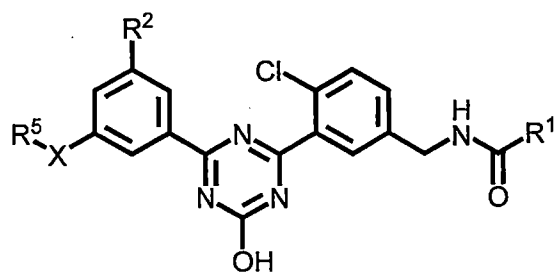
[1]

式 [I-a]、[I-b] 或 [I-c] 的化合物，或其在藥學上可容許的鹽：

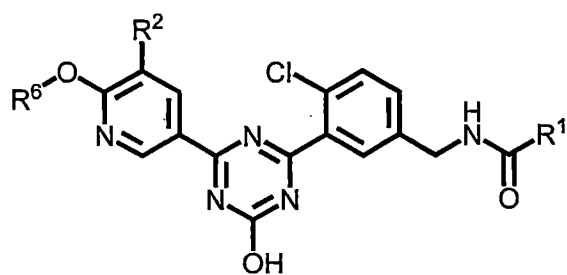
【0015】



[I-a]



[I-b]



[I-c]

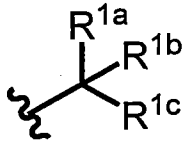
【0016】

[式中，

R¹ 是

(1) 式：

【0017】



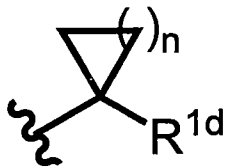
【0018】

(式中，

 R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基， R^{1b} 是 C_{1-4} 烷基或三氟甲基， R^{1c} 是(a) C_{1-4} 烷基，(b) C_{1-4} 氟烷基，(c) C_{1-4} 烷氧基，或(d) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基)，或

(2) 式：

【0019】



【0020】

(式中，

 n 是 1、2、3、4 或 5， R^{1d} 是

(a) 氟，

(b) C_{1-4} 烷基，(c) C_{1-4} 氟烷基，(d) C_{1-4} 烷氧基，或

(e) C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基)，

R² 是氫或 C₁₋₄ 烷基，

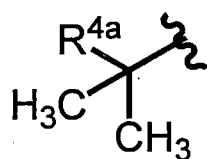
R³ 是

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) C₁₋₄ 烷基，或
- (4) C₁₋₄ 烷氧基，

R⁴ 是

(1) 式：

【0021】

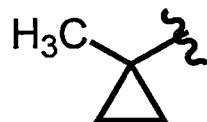


【0022】

(式中，R^{4a} 是氫，C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基)或

(2) 式：

【0023】



【0024】 R⁵ 是 C₁₋₆ 烷基，

R⁶ 是

- (1) C₁₋₆ 烷基，
- (2) C₃₋₅ 環烷基，或
- (3) C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基，

X 是 CH_2 或 O(氧)。

但，在式 [I-a] 中 R^2 是 C_{1-4} 烷基時， R^3 是氫。

【0025】

[2]

如 [1] 所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，在其式 [I-a] 中，

R^2 及 R^3 都是氫，且

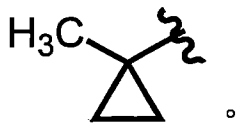
【0026】

R^4 是

(1) 異丙基或三級丁基，或

(2) 式：

【0027】



【0028】

[3]

如 [1] 所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其式 [I-a] 中，

R^2 是氫，

R^3 是氫，且

R^4 是異丙基。

【0029】

[4]

如 [1] 所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其式

[I-b]中，

X 是 O(氧)。

【0030】

[5]

如[1]所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其式

[I-c]中，

R^2 是氫，且

R^6 是 1-甲基丁基或正己基。

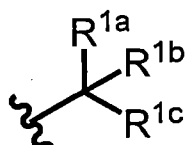
【0031】

[6]

[1]至[5]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽

其中 R^1 是式：

【0032】



【0033】

(式中，

R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基，

R^{1b} 是 C_{1-4} 烷基或三氟甲基，且

R^{1c} 是

(b) 二氟甲基或三氟甲基，或

(c) 甲氧基)。

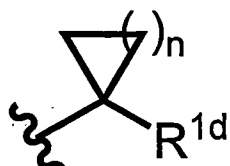
【0034】

[7]

如[1]至[5]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其中

R¹ 是式：

【0035】



【0036】

(式中，

n 是 3、4 或 5，且

R^{1d} 是，

(a) 氟，

(c) C₁₋₄ 氟烷基，

(d) 甲氧基，或

(e) 甲氧基甲基。)

【0037】

[8]如[7]所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其中

n 是 3 或 4，且

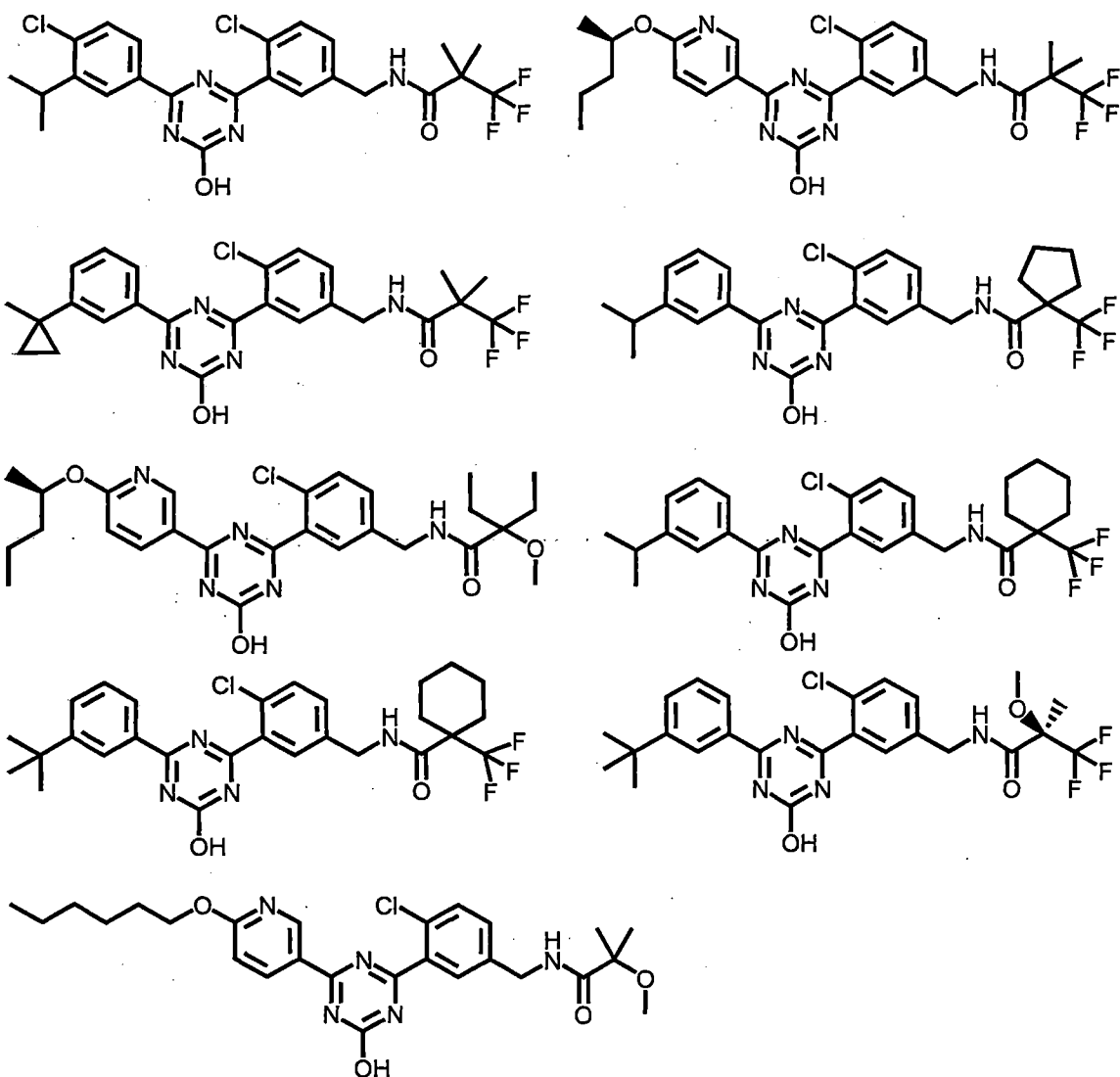
R^{1d} 是單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

【0038】

[9]

由下述式：

【0039】



【0040】 選出的化合物或其在藥學上可容許的鹽。

【0041】

[10]

醫藥組成物，其係含有[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，及藥學上可容許的載體。

【0042】

[11]

一種 mPGES-1 抑制劑，其係含有[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽。

【0043】

[12]

疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或惡性腫瘤的治療劑或預防劑，其係含有[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽。

【0044】

[13]

青光眼及/或高眼壓症的治療劑或預防劑，其係由[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，及一種類以上的其他的青光眼治療劑組合而成。

【0045】

[14]

一種 mPGES-1 之抑制方法，其係包含對人投藥藥學上有效量之[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽。

【0046】

[15]

疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或惡性腫瘤的治療方法或預防方法，其係包含將藥學上有效量之[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽對人投藥。

【0047】

[16]

一種青光眼及/或高眼壓症的治療方法或預防方法，係將藥學上有效量之[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽及一種類以上的其他的青光眼治療劑對人投藥。

【0048】

[17]

[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽的使用，係用於製造 mPGES-1 抑制劑。

【0049】

[18]

[1]至[9]的任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽的使用，其係用於製造疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或惡性腫瘤的治療劑或預防劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0050】 在本發明中使用的用語的定義如下述。

【0051】 「鹵素」就是氟、氯、溴或碘。

【0052】 「C₁₋₄烷基」意指有碳數 1 至 4 個的直鏈或支鏈狀的烷基。例如，可舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基等。

較佳的「C₁₋₄ 烷基」是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基。

【0053】 「C₁₋₆ 烷基」意指有碳數 1 至 6 個的直鏈或支鏈狀的烷基。例如，可舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。較佳是甲基、乙基、丙基，二級丁基、戊基、己基，1-甲基丁基、2,2-二甲基丁基。

【0054】 「C₁₋₄ 烷氧基」意指烷基部分是上述定義的「C₁₋₄ 烷基」的烷氧基。例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基等。較佳是甲氧基。

【0055】 「C₁₋₄ 氟烷基」意指經 1 至 3 個氟取代之有碳數 1 至 4 個的直鏈或支鏈狀的烷基。例如，可舉單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基等。較佳是單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基。

【0056】 「C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基」意指經上述定義的「C₁₋₄ 烷氧基」取代的上述定義的「C₁₋₄ 烷基」。例如，可舉甲氧基甲基、4-甲氧基丁基、3-乙氧基丙基、2-丙氧基乙基等。較佳是 4-甲氧基丁基、3-乙氧基丙基、2-丙氧基乙基。

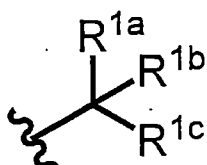
【0057】 「C₃₋₅ 環烷基」意指 3 至 5 員的單環的環烷基。例如，可舉環丙基、環丁基、環戊基。較佳是環丁基。

【0058】 式[I-a]、[I-b]及[I-c]的化合物中，佳者的方式是式[I-c]的化合物。

【0059】 較佳態樣之一，在式[I-c]的化合物中， R^1 是

(1) 式：

【0060】



【0061】

(式中，

R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基，

R^{1b} 是 C_{1-4} 烷基或三氟甲基，

R^{1c} 是

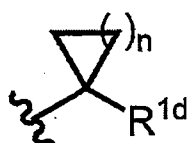
(b) C_{1-4} 氟烷基，

(c) C_{1-4} 烷氧基，或，

(d) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基)，或，

(2) 式：

【0062】



【0063】

(式中，

n 是 1、2、3、4 或 5，

R^{1d} 是

- (a) 氟，
- (b) C_{1-4} 烷基，
- (c) C_{1-4} 氟烷基，
- (d) C_{1-4} 烷氧基，或
- (e) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基)，

R^2 是氫，

R^6 是

- (1) C_{1-6} 烷基，
- (2) C_{3-5} 環烷基，或
- (3) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基化合物。

【0064】 式[I-a]、[I-b]或[I-c]的化合物(以下，也稱為本發明化合物)的藥學上可容許的鹽，只要與本發明化合物形成無毒的鹽則任何鹽都可以，例如，可舉與無機酸的鹽、與有機酸的鹽、與無機鹼的鹽、與有機鹼的鹽、與胺基酸的鹽等。

各種各樣的形態的藥學上可容許的鹽是在該領域所周知，例如在以下的參考文獻所述。

- (a) Berge 等，J. Pharm. Sci., 66, p 1-19(1977)，
- (b) Stahl 等，「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)，
- (c) Paulekuhn 等，J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007)

與無機酸的鹽而言，例如，可舉與鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、溴化氫酸等的鹽。

與有機酸的鹽而言，例如，可舉與草酸、馬來酸、檸檬酸、富馬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸等的鹽。

再者，作為與有機酸的鹽而言，例如，可舉與己二酸、海藻酸、4-胺基水楊酸、脫水亞甲基檸檬酸、苯甲酸、乙二胺四乙酸鈣、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、碳酸、乙二胺四乙酸、乙烷-1,2-二磺酸、十二烷基硫酸、乙基磺酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖醛酸，羥乙醯基胺苯亞砷酸(glycolyl arsanilic acid)、己基二羥苯甲酸(hexyl resorcylic acid)、氟化氫酸、碘化氫酸、羥基萘甲酸、2-羥基-1-乙基磺酸、乳糖醛酸(lactobionic acid)、杏仁酸(mandelic acid)、甲基硫酸、甲基硝酸、亞甲基雙(水楊酸)、半乳糖二酸、萘-2-磺酸，2-萘甲酸、1,5-萘二磺酸、油酸、撲酸(pamoic acid)、泛酸、果膠酸、苦味酸、丙酸、聚半乳糖醛酸、水楊酸、硬脂酸、單寧酸、茶氯酸(teoclic acid)、硫氰酸、或十一烷酸等的鹽。

與無機鹼的鹽而，例如，可舉鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽等。

再者，無機鹼的鹽而言，例如可舉與鋁、鋇、鉍、鋰、或鋅的鹽。

與有機鹼的鹽而言，例如，可舉與甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羥甲基)甲胺、二環己胺，N,N'-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲基吡啶、膽鹼、辛可寧(cinchonine)、葡甲胺(meglumine)

等的鹽。

再者，與有機鹼的鹽而言，例如，也可舉檳榔鹼 (urecholine)、甜菜鹼、克咪西林 (clemizole)、N-甲基還原葡萄糖胺 (N-methyl glucamine)、N-苄基苯乙胺，或，三(羥甲基)甲胺的鹽。

與胺基酸的鹽而言，例如，可舉與離胺酸、精胺酸、天門冬酸、麩胺酸等的鹽。

上述的鹽中，較佳是與鹽酸、硫酸或對甲基苯磺酸的鹽。

遵從公知的方法，將本發明化合物與無機鹼、有機鹼、無機酸、有機酸、或胺基酸反應，而可得各別的鹽。

【0065】 本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽也可成為溶媒合物而存在。「溶媒合物」是在本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，有溶媒的分子配位的化合物，也包含水合物。溶媒合物較佳是藥學上可容許的溶媒合物。例如，可舉本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽的水合物、乙醇合物、二甲基亞碲合物等。具體而言，可舉本發明化合物的半水合物、1水合物、2水合物或1乙醇合物；或本發明化合物的鈉鹽的1水合物或2鹽酸鹽的2/3乙醇合物等。

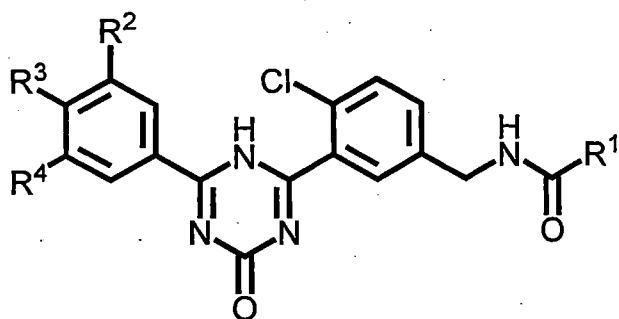
遵從公知的方法，可得其溶媒合物。

【0066】 又，本發明化合物可以同位元素(例如， ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等)標誌。

【0067】 本發明化合物也有成為互變異構物而存在

的情況。這種情況時，本發明化合物可成為各個互變異構物或互變異構物的混合物而存在。例如，式[I-a]代表的化合物可存在下面所示的互變異構物：

【0068】



【0069】 該互變異構物也包含式[I-a]代表的化合物。

本發明化合物亦有碳雙鍵的情況。這時，本發明化合物可為 E 體、Z 體，或 E 體與 Z 體的混合物而存在。

本發明化合物有應以可辨識為順/反異構物的立體異構物而存在的情況。這時，本發明化合物可以為順體、反體、或順體與反體的混合物而存在。

本發明化合物有 1 或多個不對稱碳的情況。這時，本發明化合物可為單一的鏡像異構物、單一的非鏡像異構物，鏡像異構物的混合物或非鏡像異構物的混合物而存在的情況。

本發明化合物有成為構型異構物(atropisomer)而存在的情況。這時，本發明化合物可為各個的構型異構物或構型異構物的混合物而存在。

本發明化合物有同時含有複數個產生上述的異構物的構造上的特徵的情況。又，本發明化合物可以任何比率而含有上述的異構物。

【0070】 本申請說明書沒有特定立體化學而表述的式，化學構造或化合物名，如無其他的註解等的提及時，含有所有可能存在的上述的異構物。

【0071】 非鏡像異構物混合物，可以由層析法及結晶化等慣用方法，分離為各分別的非鏡像異構物。又，使用立體化學上單一起始物質，或由使用立體選擇性的反應的合成方法而製作各分別的非鏡像異構物。

【0072】 將鏡像異構物的混合物分離成為各分別的單一鏡像異構物，可由在本領域熟知的方法實施。

例如，非鏡像異構物混合物可將鏡像異構物的混合物，與實質上純粹的鏡像異構物以手性佐劑(chiral auxiliary)所知的化合物反應而調製。該非鏡像異構物混合物，可如前所述分別分離成為各分別的非鏡像異構物。由經分離的非鏡像異構物，將加成的手性佐劑裂開而除去，而可變換為目的之鏡像異構物。

又，由使用在本領域熟知的手性固定相的層析法，也可直接將化合物的鏡像異構物的混合物分離。

或者，亦可將化合物的任一方的鏡像異構物，由使用實質上純粹的光學活性起始原料，或，對前手性(prochiral)的中間體實施使用手性佐劑或不對稱觸媒的立體選擇性的合成(不對稱誘導)得到。

【0073】 絕對立體配置是由結晶性的生成物或中間體的 X 線結晶解析而可決定。這時，必要時亦可使用由立體配置已知的有不對稱中心的試藥誘導化的結晶性的生成

物或中間體。

【0074】 本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽而言，實質上經精製過的，本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽為佳。更較佳是經精製成為 80%以上的純度的本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽。

【0075】 「醫藥組成物」而言，可舉錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、喉錠劑、糖漿劑、乳劑、懸浮劑等經口劑，或者是外用劑、栓劑、注射劑、點眼劑、經鼻劑、經肺劑等非經口劑。

【0076】 本發明醫藥組成物，依照在醫藥製劑的技術領域中本身公知的方法，將本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，或將其溶媒合物，與至少 1 種以上的藥學上可容許的載體(carrier)等，適宜，適量混合等，而可製造。該醫藥組成物中的本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，或其溶媒合物的含量，因劑形、投藥量等而有不同，但例如，組成物全體的 0.00001 至 100 重量%。

【0077】 該「藥學上可容許的載體(carrier)」而言，可舉作為製劑素材而慣用的各種有機或無機載體(carrier)物質，可舉例如，在固形製劑中的賦形劑、崩壞劑、結合劑、流動化劑、滑澤劑等，或者是在液狀製劑的溶劑、溶解佐劑、懸浮化劑、等張化劑、緩衝劑、無痛化劑、界面活性劑、pH 調整劑、黏稠劑等。再有必要時，可使用保存劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等添加物。

【0078】 「賦形劑」而言，例如，可舉乳糖、白糖、

D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、玉米澱粉、糊精、微結晶纖維素、結晶纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、低取代度羥基丙基纖維素、阿拉伯樹膠等。

【0079】 「崩壞劑」而言，例如，可舉羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉，交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、低取代度羥基丙基纖維素、羧基丙基甲基纖維素、結晶纖維素等。

【0080】 「結合劑」而言，例如，可舉羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、結晶纖維素、白糖、糊精、澱粉，明膠、羧甲基纖維素鈉、阿拉伯樹膠等。

【0081】 「流動化劑」而言，例如，可舉輕質無水矽酸、硬脂酸鎂等。

【0082】 「滑澤劑」而言，例如，可舉硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等。

【0083】 「溶劑」而言，例如，可舉精製水、乙醇、丙二醇，聚乙二醇(macrogol)、胡麻油、玉米油、橄欖油等。

【0084】 「溶解佐劑」而言，例如，可舉丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

【0085】 「懸浮化劑」而言，例如，可舉氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)、羧甲基纖維素、羥基丙基纖維素、丙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、

單硬脂酸甘油酯等。

【0086】 「等張化劑」而言，例如，可舉葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、D-甘露糖醇等。

【0087】 「緩衝劑」而言，例如，可舉磷酸氫鈉、乙酸鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

【0088】 「無痛化劑」而言，例如，可舉苯甲醇等。

【0089】 「界面活性劑」而言，例如，可舉聚氧乙烯硬化蓖麻油 60 等聚氧乙烯硬化蓖麻油、單硬脂酸聚乙二醇酯、聚山梨糖醇酯 80 等脂肪酸聚氧乙烯山梨糖醇酯、烷基二胺基乙基甘胺酸、烷基苯磺酸鹽、氯化本索寧 (benzethonium chloride) 等。

【0090】 「pH 調整劑」而言，例如，可舉鹽酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、乙酸、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀，氫氧化鈉、單乙醇胺、三乙醇胺等。

【0091】 「黏稠劑」而言，例如，可舉聚乙烯醇、羧乙烯聚合物、甲基纖維素、羥基乙基纖維素，聚乙二醇、聚葡萄糖等。

【0092】 「保存劑」而言，例如，可舉對羥基苯甲酸乙酯、氯丁醇、苯甲醇、去氫乙酸鈉、山梨酸等。

【0093】 「抗氧化劑」而言，例如，可舉亞硫酸鈉、抗壞血酸等。

【0094】 「著色劑」而言，例如，可舉食用色素(例：食用紅色 2 號或 3 號，食用黃色 4 號或 5 號等)， β -胡蘿蔔素等。

【0095】 「甘味劑」而言，例如，可舉糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜等。

【0096】 本發明醫藥組成物，對人是當然，對人以外的哺乳動物(例：倉鼠、天竺鼠、貓、狗、豬、牛、馬、羊、猴等)，也可經口的或非經口的(例：局部、直腸、靜脈投藥等)投藥。投藥量是隨投藥對象、疾病、症狀、劑形、投藥路徑等而有不同，但例如，對成人的病人(體重：約60kg)經口投藥時的投藥量，以本發明化合物的有效成分，每1日，通常約0.1 μ g至10g的範圍。將該等的量可分成1次至數次而投藥。

【0097】 將本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，或其溶媒合物，可以在醫藥領域實行的一般性的方法，與1劑或複數種的其他的藥劑(以下，也稱為併用藥劑)組合而使用(以下，也稱為併用)。

【0098】 本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，或其溶媒合物，及併用藥劑的投藥時期是沒有限定，該等對於投藥對象，可作為配合劑而投藥，亦可將兩製劑同時或隔一定的間隔而投藥。又，亦可做為包含本發明的醫藥組成物及併用藥劑的套組為特徵的醫藥而使用。併用藥劑的投藥量，遵照臨床上使用的投藥量即可，由投藥對象、疾病、症狀、劑形、投藥路徑、投藥時間、組合等而可適宜選擇。併用藥劑的投藥形態，沒有特別的限定，將本發明化合物或其鹽，或其溶媒合物及併用藥劑組合即可。

【0099】 併用藥劑而言，可舉前列腺素製劑、 β 阻

斷藥、 α 受體促效藥、交感神經刺激劑、 α 阻斷藥、碳酸脫水酶抑制劑、抗膽鹼酯酶劑、Rho 激酶抑制劑等青光眼治療劑。

【0100】 作為前列腺素製劑而言，例如，可舉異丙基烏諾前列酮(isopropyl unoprostone)，拉坦前列腺素，曲伏前列素(travoprost)，他氟前列素(tafluprost)，比馬前列素(bimatoprost)等。

β 阻斷藥，例如，可舉馬來酸梯莫洛(timolol maleate)、鹽酸苯呋洛爾(befunolol hydrochloride)、鹽酸卡替洛爾(carateolol hydrochloride)、鹽酸貝特舒洛(betaxolol hydrochloride)，尼普地洛(nipradiol)，鹽酸左布諾洛爾(levobuolol hydrochloride)等。

【0101】 α 受體促效藥，例如，可舉酒石酸溴莫尼定(brimonidine tartrate)等。

【0102】 交感神經刺激劑，例如，可舉鹽酸地匹福林(dipivefrin)，鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)等。

【0103】 α 阻斷藥，例如，可舉鹽酸布那唑嗪(bunazosin hydrochloride)等。

【0104】 碳酸脫水酶抑制劑，例如，可舉鹽酸多佐胺(dorzolamide hydrochloride)，布林唑胺(brinzolamide)等。

【0105】 抗膽鹼酯酶劑，例如，可舉溴地斯的明(distigmine bromide)等。

【0106】 Rho 激酶抑制劑是，例如，可舉利帕蘇迪鹽

酸鹽水合物(ripasudil hydrochloride hydrate)等。

【0107】 具體的藥劑的組合而言，例如，可舉由拉坦前列腺素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)、他氟前列素(tafluprost)、馬來酸梯莫洛(timolol maleate)、鹽酸多佐胺(dorzolamide hydrochloride)，及布林唑胺(brinzolamide)選出的 1 種藥劑，與本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，或其溶媒化合物的組合。

【0108】 本發明化合物或其製藥上可容許的鹽，由於具有 mPGES-1 抑制作用，有用於對藉由 mPGES-1 抑制活性的調節而可期待改善的各種疾病或狀態，例如疼痛、風濕性關節炎、變形性關節症、發燒、阿茲海默氏症、多發性硬化症、動脈硬化、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症、大腸癌為首的惡性腫瘤的治療及/或預防。

本說明書中的藉由 mPGES-1 抑制活性的調節可期待改善的各種疾病或狀態，較佳是青光眼及高眼壓症。

【0109】 本發明化合物是以溶液或懸浮液投藥為佳，以溶液投藥較佳。

本發明化合物，以點眼投藥為佳。

為了要將溶液點眼投藥，化合物是具有高溶解度為佳。對於作為點眼劑而使用的溶媒，溶解度是 0.03% 以上的化合物為佳，溶解度是 0.07% 以上的化合物為較佳。溶解度是 0.13% 以上的化合物為更佳。

做為點眼劑使用的溶媒而言，水為佳。作為點眼劑而

使用的溶媒，亦可含有聚山梨糖醇酯 80、單硬脂酸聚乙二醇酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油等添加劑。

為了以點眼投藥之目的，化合物的溶液的 pH 是 7.0 至 8.5 為佳。

【0110】 化合物的溶解度，可遵從公知的方法測定。例如，可舉以下的方法。

(1) 將化合物懸浮於 pH7.0 至 8.0 緩衝液(例如 Britton-Robinson buffer 等)。必要時亦可使用聚山梨糖醇酯 80、單硬脂酸聚乙二醇酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油等添加劑。

(2) 在室溫振盪一定時間後，將懸浮液以膜過濾器過濾。將濾液適宜稀釋而作為試料溶液。

(3) 調製化合物的標準溶液，以液相層析法測定。

(4) 將試料溶液以液相層析法測定，以外部標準法算出化合物的溶解度。

【0111】 在本說明書中，「抑制 mPGES-1」意指使 mPGES-1 之機能消失或減弱之意，較佳是依據後述的試驗例 1 之條件，或在人的臨床的應用，使人 mPGES-1 之機能消失或減弱。

【0112】 在本說明書中，「治療」係症狀的改善、重症化的防止、緩解的維持、復發的防止、再者也包含再發症的防止。

在本說明書中，「預防」意指抑制症狀的發症。

【0113】 本發明的別的態樣之一，係提供包含本發明化合物或其製藥上可容許的鹽的降低眼壓的藥劑。本發

明的另外的態樣之一，係提供包含本發明化合物或其製藥上可容許的鹽及一種類以上的其他的青光眼治療劑的降低眼壓的藥劑。

【0114】 本發明的另外的態樣之一，係提供將包含本發明化合物或其製藥上可容許的鹽對人投藥的降低眼壓的方法。本發明的再另外的態樣之一，係提供包含將本發明化合物或其製藥上可容許的鹽及一種類以上的其他的青光眼治療劑對人投藥的降低眼壓的方法。

在本說明書中，「降低眼壓」意指降低眼內壓(intraocular pressure)之意。

【0115】 在本說明書中，本發明的化合物、方法、使用及組成物的較佳態樣及選項的提示，以該等是只要可以組合而無矛盾的範圍內，亦包含較佳態樣及選項的組合的提示。

【0116】 在下面說明本發明化合物或其製藥上可容許的鹽的製造方法。但是，本發明化合物或其製藥上可容許的鹽的製造方法，並不限定於該等的製造方法。在各製程所得的化合物，必要時，可以使用蒸餾、再結晶、管柱層析法等公知的方法而單離、精製，看情況而可不經單離、精製而進入下一個製程。

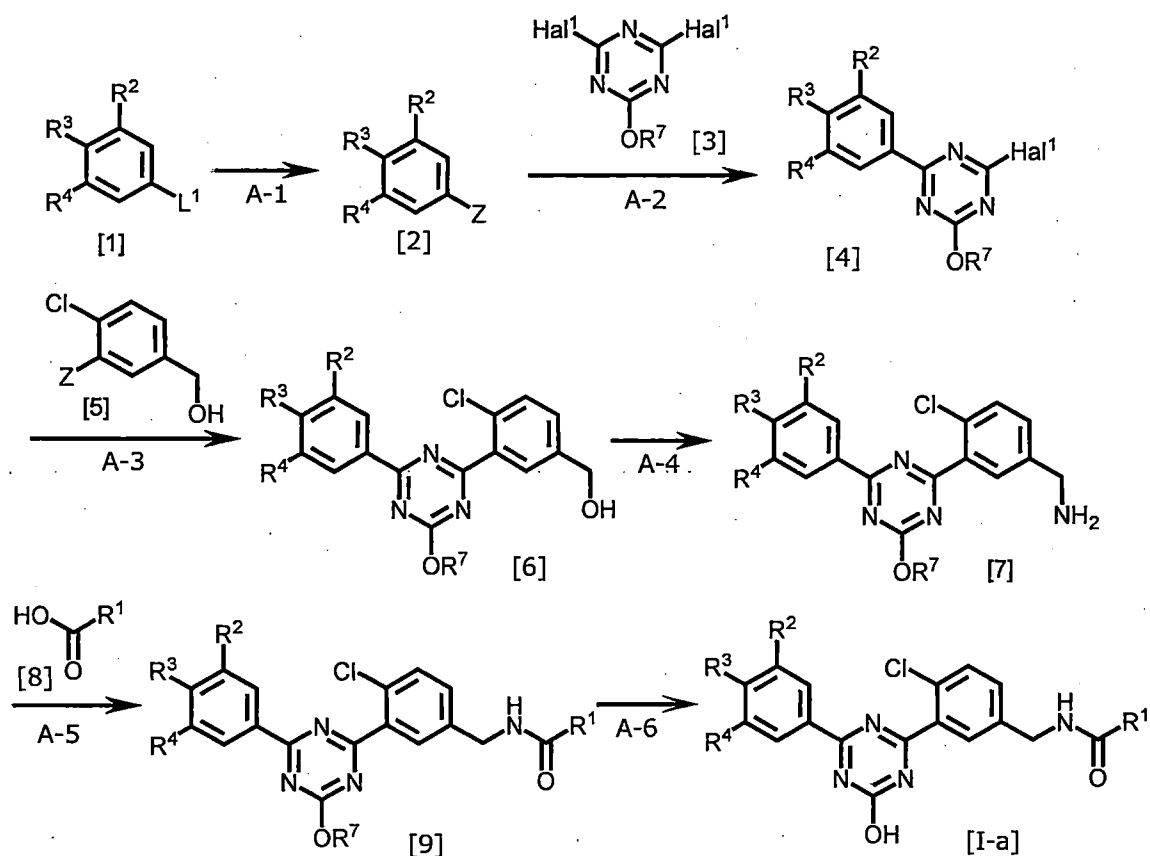
【0117】

[製造方法 A]

化合物[I-a]是可由製造方法 A 而得。

【0118】

[製造方法 A]



【0119】

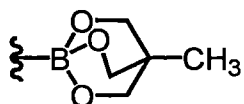
(式中，

L¹ 是溴、碘、三氟甲磺酰氧基 (trifluoromethanesulfonyloxy) 等脫離基；

Hal¹ 是氯或溴；

Z 是 -B(OH)₂、-B(OR⁸)₂ (這裡的 R⁸ 是 C₁₋₄ 烷基或亦可一方的 R⁸ 與他方的 R⁸ 結合而形成環)、-BF₃、式

【0120】



【0121】 等用於鈴木耦合反應的硼取代基；

R⁷ 是甲基、乙基等 C₁₋₆ 烷基或苄基，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是與在前述式 [I-a] 中的定義同義。)

【0122】

(製程 A-1)

由化合物 [1] 的硼化可得化合物 [2]。例如，在溶媒中，加熱下在鹼及鈮觸媒的存在下，將化合物 [1] 與硼試藥反應而可得化合物 [2]。必要時亦可添加配位子。

反應所使用的硼試藥而言，可舉 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)，5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷(dioxaborinane)，四氫基二硼，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環戊烷等。

反應所用的鈮觸媒而言，例如，可舉乙酸鈮、四(三苯基磷)鈮、雙(三苯基磷)二氯化鈮、(雙(二苯基磷基)鐵萃)二氯化鈮-二氯甲烷錯合物等。

反應所用的鹼而言，可舉磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、氟化鈾等鹼金屬鹽等無機鹼，三乙胺等有機鹼。

反應所用的配位子而言，可舉三苯基磷、三環己基磷、2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘、2-二環己基磷基-2',6'-二甲氧基聯苯等有機磷系配位子等。

反應所用的溶媒而言，可舉 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚，1,2-二甲氧基乙烷，環戊基甲基醚等醚系溶媒；甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等醇系溶媒；甲苯、二甲苯、己烷等烴系溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷，乙腈等極性溶媒；該等的混合溶媒，及該等

與水的混合溶媒。

又，在化合物[1]中 L^1 是溴或碘時，將化合物[1]在溶媒中，在 -78°C 至室溫下添加有機金屬試藥後，將生成物在 -78°C 至室溫下與硼化合物反應，可得化合物[2]。

反應所用的有機金屬試藥而言，可舉正丁基鋰、三級丁基鋰、異丙基氯化鎂等。

反應所用的硼試藥而言，可舉硼酸三甲酯、硼酸三異丙酯、2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷等。

反應所用的溶媒而言，可舉 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚系溶媒；甲苯、二甲苯、己烷等烴系溶媒，及該等的混合溶媒。

化合物[1]可為 5-溴-2-氯異丙基苯等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得的化合物。

【0123】

(製程 A-2)

藉由化合物[2]及化合物[3]的鈴木耦合反應，可得化合物[4]。例如，在溶媒中，加熱下在鹼及鈀觸媒的存在下，將化合物[2]與化合物[3]反應，而可得化合物[4]。必要時亦可添加配位子。為了預防所得的化合物(化合物[4])與化合物[2]的鈴木耦合反應，對化合物[2]使用 1.5 當量以上的化合物[3]為佳。

反應所用的鈀觸媒而言，例如，可舉乙酸鈀、四(三苯基膦)鈀、雙(三苯基膦)二氯化鈀、(雙(二苯基膦基)鐵莘)

二氯化鈮-二氯甲烷錯合物等。

反應所用的鹼而言，可舉磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、氟化鈉等鹼金屬鹽等無機鹼，三乙胺等有機鹼。

反應所用的配位子而言，可舉三苯基膦、三環己基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯等有機磷系配位子等。

反應所用的溶媒而言，可舉 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚系溶媒；甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等醇系溶媒；甲苯、二甲苯、己烷等烴系溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、乙腈等極性溶媒；該等的混合溶媒，及該等與水的混合溶媒。

化合物[2]可為 3-異丙基苯基硼酸或 3-三級丁基苯基硼酸等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得的化合物。

化合物[3]可為如 2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得者。

有關鈴木耦合反應，已知有例如下列的總說(SUZUKI, A et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol.95, pages 2457-2483.)。

【0124】

(製程 A-3)

藉由化合物[4]與硼化合物[5]的鈴木耦合反應，而可得化合物[6]。例如，在溶媒中，加熱下在鹼及鈀觸媒的存在下，將化合物[4]與硼化合物[5]反應而可得化合物[6]。必要時亦可添加配位子。

反應所用的鈀觸媒而言，例如，可舉乙酸鈀、四(三苯基膦)鈀、氯化雙(三苯基膦)鈀二、(雙(二苯基膦基)鐵辛)鈀-二氯甲烷錯合物等。

反應所用的鹼而言，可舉磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、氟化銫等鹼金屬鹽等無機鹼，三乙胺等有機鹼。

反應所用的配位子而言，可舉三苯基膦、三環己基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯等有機磷系配位子等。

反應所用的溶媒而言，可舉 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚系溶媒；甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等醇系溶媒；甲苯、二甲苯、己烷等烴系溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、乙腈等極性溶媒；該等的混合溶媒，及該等與水的混合溶媒。

化合物[5]可為 2-氯-5-羥甲基苯基硼酸等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得者。

【0125】

(製程 A-4)

將化合物[6]的羥基經疊氮化後，經還原變換為胺基，

而可得化合物[7]。例如，將化合物[6]在溶媒中，在鹼的存在下，與疊氮化劑反應，而可得對應的疊氮。將所得的疊氮與磷反應後，在系中添加水，加熱而加水分解而可得化合物[7]。

化合物[7]是由常法，較佳可為與無機酸或有機酸的鹽。

反應所用的疊氮化劑而言，可舉二苯基磷醯疊氮、雙(對硝基苯基)疊氮磷酸酯等。

反應所用的溶媒而言，可舉四氫呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺等。

疊氮化所用的鹼而言，可舉 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。

磷而言，可舉三苯基磷、三丁基磷等。

形成化合物[7]的鹽所用的酸而言，可舉鹽酸。

【0126】

(製程 A-5)

藉由化合物[7]與化合物[8]的醯胺結合形成反應，可得化合物[9]。例如，將化合物[7]在溶媒中，在縮合劑及添加劑的存在下，與化合物[8]反應，而可得化合物[9]。必要時亦可添加鹼。

反應所用的縮合劑而言，可舉二環己基碳二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC·HCl)、二異丙基碳二亞胺、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎂

(HATU)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂(PyBOP)或二苯基磷醯疊氮等。

反應所用的添加劑而言，可舉 1-羥基苯并三唑(HOBT)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)、N-羥基琥珀酸醯亞胺(HOSu)、4-二甲基胺基吡啶等。

反應所用的鹼而言，可舉吡啶，三乙胺等的有機鹽基。

反應所用的溶媒而言，可舉 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚系溶媒；甲苯、己烷、二甲苯等烴系溶媒；二氯甲烷、三氯甲烷等鹵系溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、乙腈、吡啶等極性溶媒，該等可單獨或 2 種以上混合而使用。

化合物[8]可為如 3,3,3-三氟甲基-2,2-二甲基丙酸及 1-三氟甲基環戊烷羧酸等商品，或可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得者。

【0127】

(製程 A-6)

藉由將化合物[9]的烷氧基經加水分解變換為羥基，可得化合物[I-a]。例如，R⁷是 C₁₋₆ 烷基時，將化合物[9]在溶媒中，在鹼的存在下，在室溫至加熱下反應後，將所得的溶液成為中性而可得化合物[I-a]。

反應所用的鹼而言，可舉氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲氧基鈉等。

反應所用的溶媒而言，可舉甲醇、乙醇，1-丙醇、2-

丙醇等醇系溶媒與水的混合溶媒；或該等及 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基甲烷、環戊基甲基醚等醚系溶媒的混合溶媒。

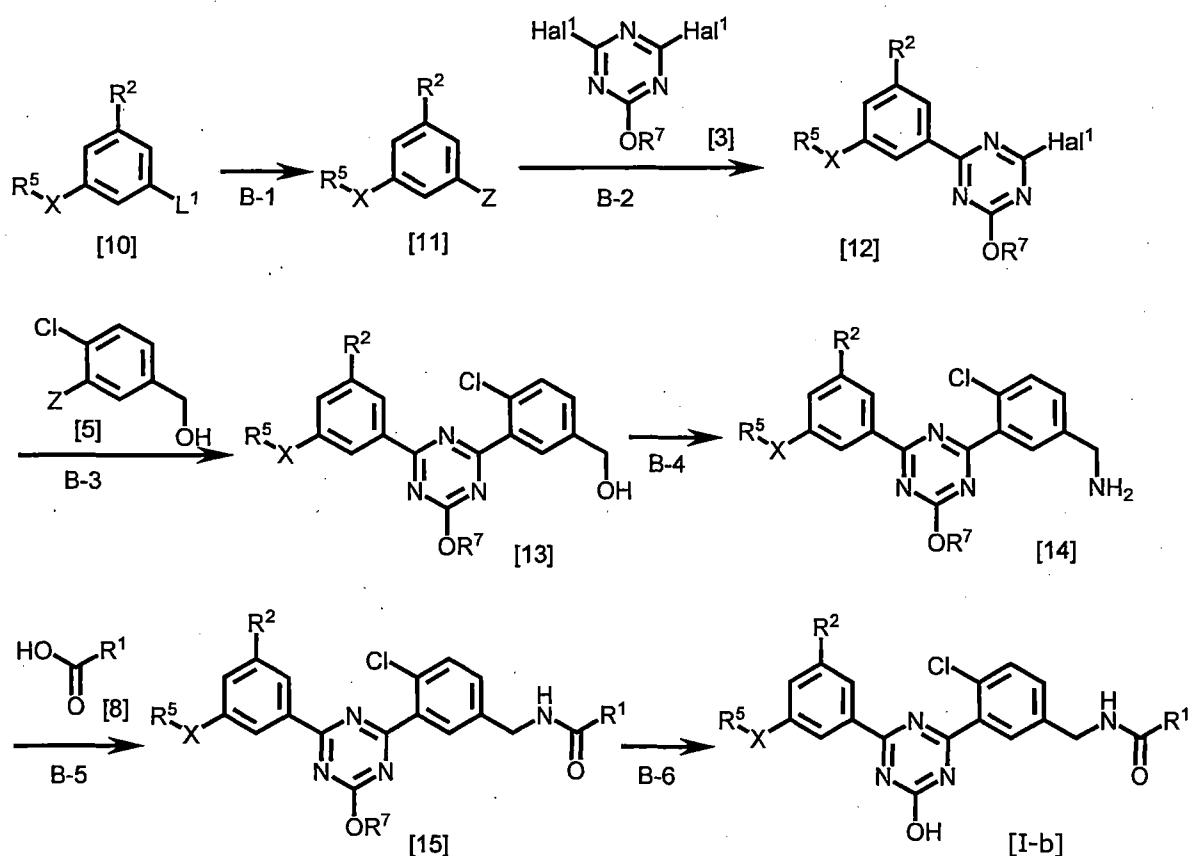
【0128】

[製造方法 B]

化合物[I-b]是可由製造方法 B 而得。

【0129】

[製造方法 B]



【0130】

(式中， R^1 、 R^2 、 R^5 及 X 是與前述式[I-b]的定義同義， L^1 ， Hal^1 ， Z 及 R^7 是與前述製造方法 A 的定義同義。)

【0131】

(製程 B-1)

與製造方法 A 的製程 A-1 同樣的方法，將化合物[10] 硼化而可得化合物[11]。

化合物[10]可為如 3-溴苯基乙基醚等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得者。

【0132】

(製程 B-2)

與製造方法 A 的製程 A-2 同樣的方法，由化合物[11] 及化合物[3]的鈴木耦合反應，可得化合物[12]。

【0133】

(製程 B-3)

與製造方法 A 的製程 A-3 同樣的方法，由化合物[12] 與硼化合物[5]的鈴木耦合反應，可得化合物[13]。

【0134】

(製程 B-4)

與製造方法 A 的製程 A-4 同樣的方法，將化合物[13] 的羥基經疊氮化後，由還原變換成為胺基，可得化合物[14]。

【0135】

(製程 B-5)

與製造方法 A 的製程 A-5 同樣的方法，由化合物[14] 及化合物[8]的醯胺化反應，可得化合物[15]。

【0136】

(製程 B-6)

與製造方法 A 的製程 A-6 同樣的方法，藉由將化合物 [15]的烷氧基經加水分解變換為羥基，而可得化合物[I-b]。

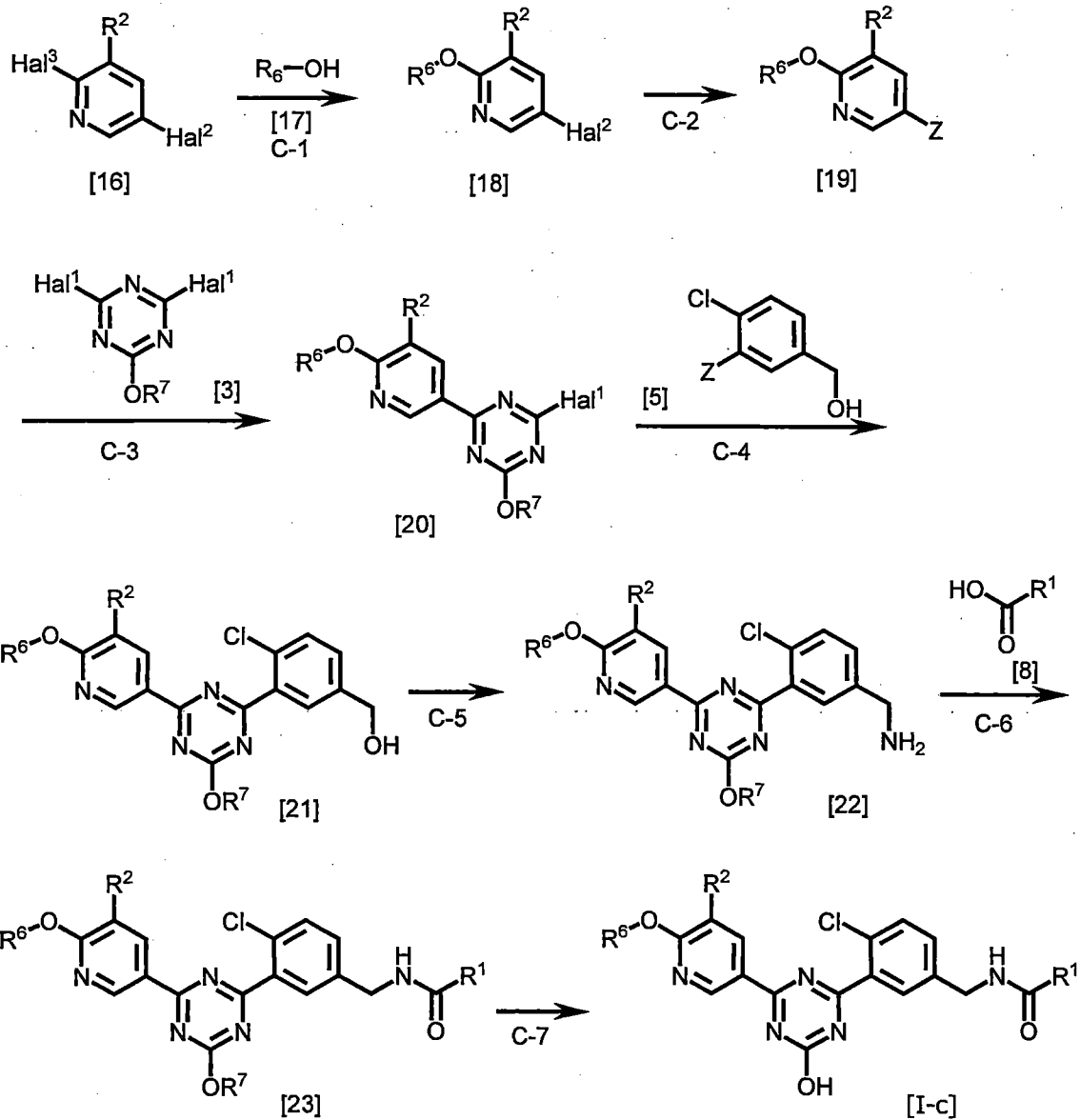
【0137】

[製造方法 C]

化合物[I-c]是可由製造方法 C 而得。

【0138】

[製造方法 C]



【0139】

(式中，

 Hal^2 是溴或碘； Hal^3 是氟、氯或溴；

R^1 、 R^2 及 R^6 是與在前述式 [I-c] 的定義同義， R^7 、Z、 Hal^1 是與前述製造方法 A 的定義同義。)

【0140】

(製程 C-1)

由化合物 [16] 與化合物 [17] 的芳香族親核取代反應，可得化合物 [18]。例如，將化合物 [16] 在溶媒中，在鹼及添加劑的存在下，與化合物 [17] 反應，而可得化合物 [18]。

化合物 [16] 可為如 5-溴-2-氯吡啶等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得者。

化合物 [17] 可為如正己醇等商品，或亦可為將商品適宜以本業者周知的方法變換而得者。

反應所用的溶媒而言，可舉 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚系溶媒；甲苯，二甲苯等烴系溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯酮、二甲基亞砷、乙腈、吡啶等極性溶媒。

反應所用的鹼而言，可舉氫化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三級丁氧基鈉、三級丁氧基鉀、磷酸鉀，碳酸鈉，碳酸氫鈉、碳酸鉀、鈉等。

反應所用的添加劑而言，可舉溴化四正丁基銨、18-冠-6、碘化銅等。

【0141】

(製程 C-2)

與製造方法 A 的製程 A-1 同樣的方法，將化合物 [18]

硼化而可得化合物[19]。

【0142】

(製程 C-3)

與製造方法 A 的製程 A-2 同樣的方法，由化合物[19]及化合物[3]的鈴木耦合反應，可得化合物[20]。

【0143】

(製程 C-4)

與製造方法 A 的製程 A-3 同樣的方法，由化合物[20]及硼化合物[5]的鈴木耦合反應，可得化合物[21]。

【0144】

(製程 C-5)

與製造方法 A 的製程 A-4 同樣的方法，將化合物[21]的羥基經疊氮化後，由還原變換為胺基，可得化合物[22]。

【0145】

(製程 C-6)

與製造方法 A 的製程 A-5 同樣的方法，由化合物[22]與化合物[8]的醯胺化反應，可得化合物[23]。

【0146】

(製程 C-7)

與製造方法 A 的製程 A-6 同樣的方法，將化合物[23]的烷氧基經由加水分解變換為羥基，可得化合物[I-c]。

[實施例]

【0147】 以下舉實施例及試驗例更具體的說明本發明，但本發明不受該等所限定。

又，實施例中，代號如下。

WSC·HCl: 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

HOBt·H₂O: 1-羥基-1H-苯并三唑 1 水合物

DMSO: 二甲基亞砜

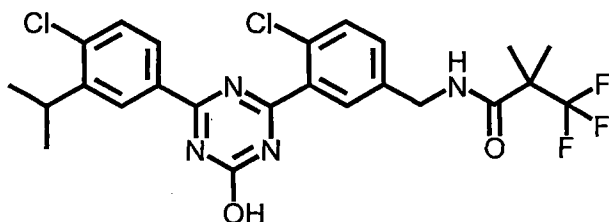
M: 莫耳/公升

N: 規定濃度

【0148】

[製造例 1]: N-{4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-羥基-1,3,5-三吡啶-2-基]苄基}-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺的合成(實施例編號 48)

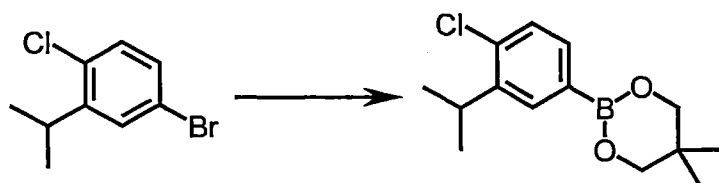
【0149】



【0150】

(1)2-(4-氯-3-異丙基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷

【0151】



【0152】 在氬氣環境下，將 4-溴-1-氯-2-異丙基苯 (0.50g)、5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷 (0.77g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯化鈣(II)二氯甲烷

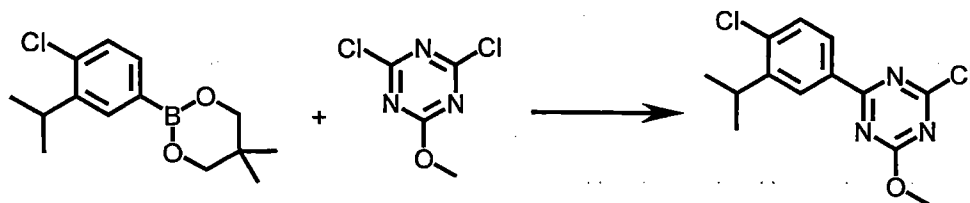
加成物(0.087 g)及乙酸鉀(0.63 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(5.0 mL)懸浮液在 85°C，攪拌 16 小時。於室溫，在此反應液添加乙酸乙酯(10 mL)。將該反應液以矽藻土(celite)過濾，以乙酸乙酯溶出。將濾液減壓濃縮，將殘渣以矽膠層析法(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(0.53 g, 收率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, s), 1.27 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.76 (4H, s), 7.31 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

【0153】

(2)-2-氯-4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡

【0154】



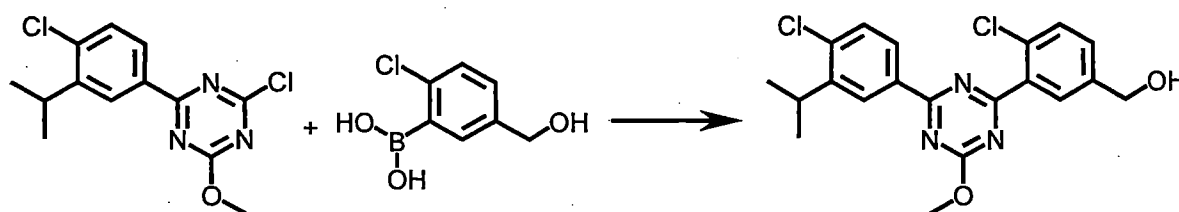
【0155】 在氫氣環境下，將在上述(1)所得的 2-(4-氯-3-異丙基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷(0.53 g)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡(1.1 g)、四(三苯基膦)鈾(0)(0.23 g)及磷酸三鉀(2.1 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(8.6 mL)及蒸餾水(3.2 mL)懸浮液在 85°C 攪拌 2.5 小時。在室溫，在該反應液添加水及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得含標題化合物的粗生成物(0.36 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 3.41-3.51 (1H, m), 4.17 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

【0156】

(3){4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}甲醇

【0157】



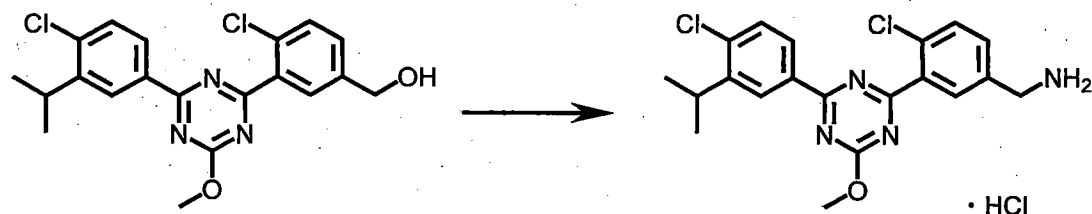
【0158】 在氫氣環境下，將在上述(2)所得的 2-氯-4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡的粗生成物(0.36 g)、2-氯-5-羥甲基苯基硼酸(0.27 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵萃]二氯化鈮(II)二氯甲烷加成物(0.050 g)及磷酸三鉀(0.78 g)的乙腈(3.6 mL)及蒸餾水(1.8 mL)的懸浮液在 85 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1.5 小時。在室溫，在該反應液添加水及乙酸乙酯，而分液。之後，將有機層以水，繼而以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.29 g, 收率 35%(2 步驟))。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.76 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 3.42-3.53 (1H, m), 4.22 (3H, s), 4.78 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

【0159】

(4)-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基胺鹽酸鹽

【0160】



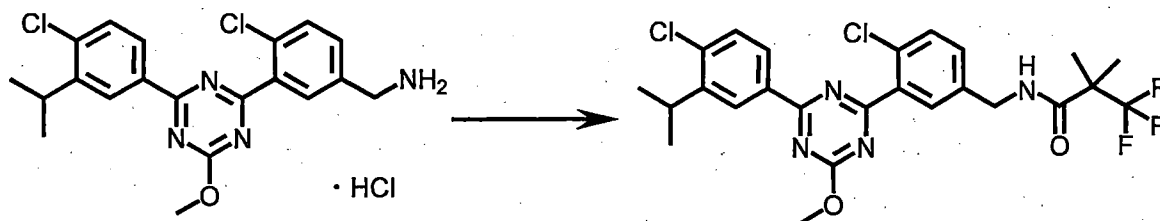
【0161】 在氫氣環境下，在上述(3)所得的{4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基} 甲醇(0.29 g)的甲苯(1.2 mL)溶液，在水冷下添加二苯基磷醯疊氮(0.18 mL)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(0.13 mL)。將該反應液在室溫攪拌15小時。在該反應液在室溫，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.35 mL)及蒸餾水(0.35 mL)，攪拌1分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(0.70 mL)，攪拌1分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(0.70 mL)。將該反應液攪拌1分鐘後，除去水層。在該反應液，在室溫添加三苯基磷(0.24 g)及蒸餾水(0.029 mL)。將該反應液，在64°C攪拌1小時。在該反應液，在冰冷下添加乙腈(1.2 mL)及濃鹽酸(0.075 mL)，攪拌30分鐘。由該懸浮液濾取固體，減壓乾燥而得標題化合物(0.27 g，收率87%)。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.36-3.44 (1H, m), 4.16 (2H, s), 4.17 (3H, s), 7.67 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 8.3, 2.1 Hz), 7.76 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.17 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.29 (3H, br s), 8.34 (1H, dd, J= 8.3, 2.1 Hz), 8.52

(1H, d, J= 2.1 Hz).

【0162】

(5)N-{4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]苄基}-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0163】



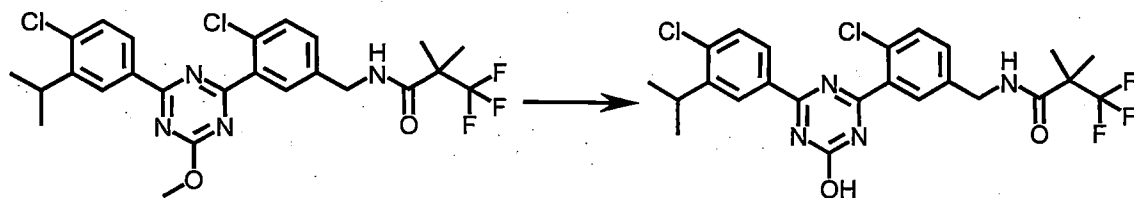
【0164】 在氫氣環境下，在上述(4)所得的 4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]苄基胺鹽酸鹽(0.080 g)、3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(0.042 g)、HOBt·H₂O(0.042 g)及WSC·HCl(0.052 g)的N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液，在室溫添加三乙胺(0.076 mL)，攪拌 16 小時。在該反應液添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.089 g, 收率 90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.44 (6H, s), 3.43-3.52 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.55 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.23 (1H, br s), 7.36 (1H, dd, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.48 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.3, 2.2 Hz), 8.57 (1H, d, J= 2.2 Hz).

【0165】

(6)N-{4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-羥基-1,3,5-三吡-2-基]苄基}-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0166】

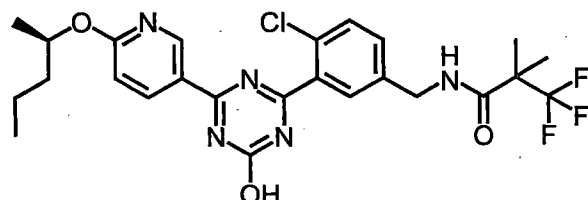


【0167】 在氫氣環境下，在上述(5)所得的 N-{4-氯-3-[4-(4-氯-3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基}-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺(0.089 g)的甲醇(1.4 mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，在 65°C 攪拌 2.5 小時。在該反應液，在室溫添加 2N 鹽酸(0.49 mL)及水，攪拌。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾燥，而得標題化合物(0.075 g，收率 86%)。

【0168】

[製造例 2]：N-(4-氯-3-{4-羥基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺的合成(實施例編號 25)

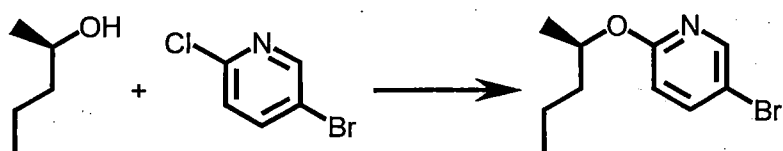
【0169】



【0170】

(1)5-溴-2-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶

【0171】



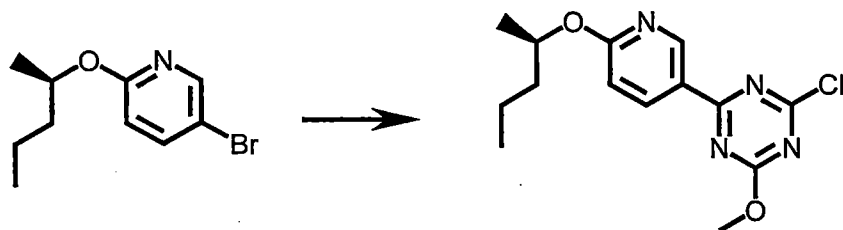
【0172】 在氬氣環境下，在 5-溴-2-氯吡啶(1.0 g)及 (R)-戊烷-2-醇(0.69 g)的四氫呋喃(10 mL)溶液，在室溫添加氫化鈉(0.31g, 60 重量%油分散液)，攪拌 10 分鐘。在 80 °C 攪拌 1 小時後，在室溫，在該反應液添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(1.3 g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.33-1.48 (2H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0173】

(2)-氯-4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡

【0174】



【0175】 在氬氣環境下，在上述(1)所得的 5-溴-2-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶(1.3 g)的甲苯(8.5 mL)及四氫呋喃(2.0 mL)的混合溶液，在 -78°C ，滴下正丁基鋰(1.6 M 正

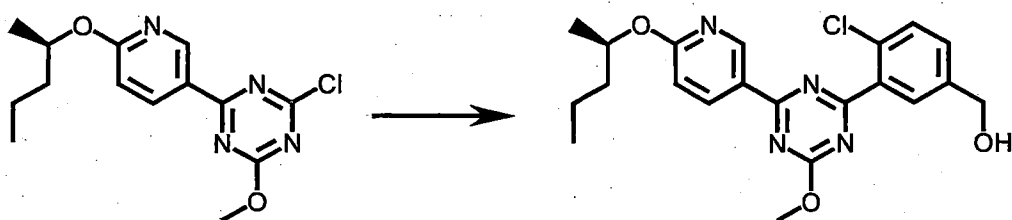
己烷溶液, 4.4 mL)。攪拌 15 分後, 將硼酸三異丙酯(1.6 mL)分 2 次添加。升溫至室溫, 攪拌 30 分鐘。在該反應混合物添加 10% 檸檬酸水溶液, 攪拌 10 分鐘。在該反應混合物添加乙酸乙酯而分層。之後, 將有機層以水, 繼而以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後, 過濾除去硫酸鈉, 減壓濃縮。在該所得的殘渣的 1,2-二甲氧基乙烷(28 mL)及蒸餾水(14 mL)的混合溶液, 添加 2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶(2.8 g)、[1,1'-雙(二苯膦基)鐵辛]二氯化鈹(II)二氯甲烷加成物(0.21 g)及磷酸三鉀(3.9 g), 在 90°C 攪拌 1.5 小時。在室溫, 在該反應液添加水及乙酸乙酯, 分液之後, 將有機層以水及飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後, 過濾除去硫酸鈉, 減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒: 正己烷/乙酸乙酯)而得含標題化合物的粗生成物(1.1 g, 收率約 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.38-1.50 (2H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 4.15 (3H, s), 5.31-5.40 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz), 9.27 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

【0176】

(3)-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苯基)甲醇

【0177】



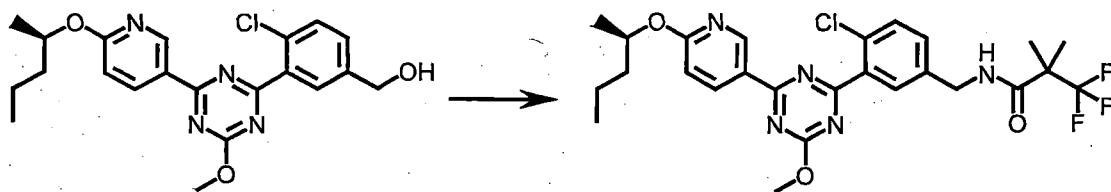
【0178】 在氫氣環境下，將在上述(2)所得的 2-氯-4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡的粗生成物(1.1 g)、2-氯-5-羥甲基苯基硼酸(0.76 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵萃] 二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(0.14 g)及磷酸三鉀(2.2 g)的乙腈(11 mL)及蒸餾水(6.0 mL)的懸浮液在 80°C 攪拌 1.5 小時。在室溫，在該反應液添加水及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.89 g, 收率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.39-1.50 (2H, m), 1.57-1.64 (1H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 4.19 (3H, s), 4.77 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.31-5.40 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.2, 2.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.66 (1H, dd, $J=8.9, 2.1$ Hz), 9.39 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

【0179】

(4)*N*-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0180】



【0181】 在氫氣環境下，在上述(3)所得的(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)甲醇(0.16 g)的四氫呋喃(1.6 mL)溶液，在室溫添加二苯基磷醯疊氮(0.12 mL)。在該反應液，在冰冷下添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(0.080 mL)，攪拌 15 分鐘。將該反應液，在 60°C 攪拌 20 分鐘。在該反應液，在室溫添加三苯基膦(0.22 g)及蒸餾水(0.080 mL)，在 60°C 攪拌 1 小時。在該反應液，在室溫添加 N,N-二甲基甲醯胺(1.6 mL)、3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(1.9M, 0.30 mL)、HOBt·H₂O(0.12 g)及 WSC·HCl(0.15 g)，攪拌 15 分鐘。將該反應液，在室溫，靜置 15 小時。在該反應液，添加水及乙酸乙酯而分層。之後，將有機層以水，繼而以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將該殘渣以製備薄層層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.19 g, 收率 91%)。

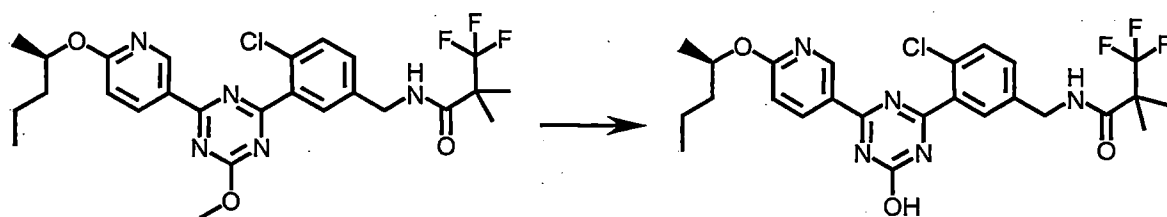
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.35 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.55-1.64 (1H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 4.19 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 5.8 Hz), 5.32-5.40 (1H, m), 6.22 (1H, br), 6.78 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.52 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.93 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.65

(1H, dd, J= 8.8, 2.4 Hz), 9.38 (1H, d, J= 2.4 Hz).

【0182】

(5)N-(4-氯-3-{4-羥基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0183】

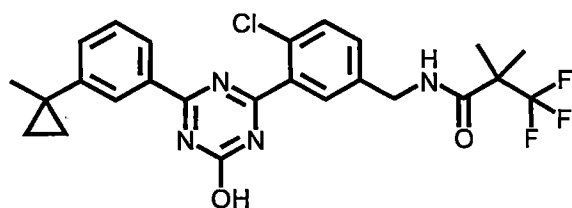


【0184】 在氫氣環境下，在上述(4)所得的 N-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺(0.19 g) 的甲醇(2.0 mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(0.35 mL)，在 65°C 攪拌 1.5 小時。在該反應液，在室溫添加 2N 鹽酸(0.70 mL)及水，攪拌。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾燥，而得標題化合物(0.14 g, 收率 77%)。

【0185】

[製造例 3]: N-(4-氯-3-{4-羥基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺的合成(實施例編號 49)

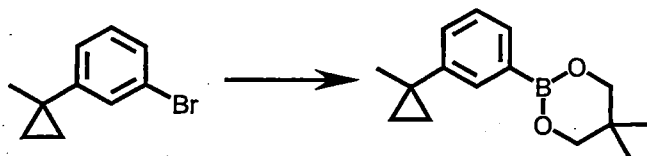
【0186】



【0187】

(1) 5,5-二甲基-2-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷

【0188】



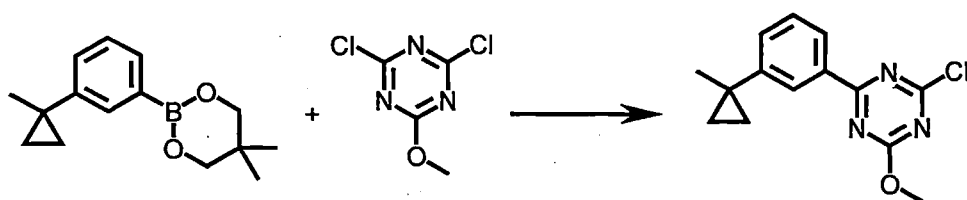
【0189】 在氫氣環境下，將 1-溴-3-(1-甲基環丙基)苯 (0.50 g)、5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷 (0.85 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物 (0.096 g) 及乙酸鉀 (0.70 g) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (5.0 mL) 懸浮液在 85°C 攪拌 15 小時。在該反應液，在室溫添加乙酸乙酯 (10 mL)。將該反應液以矽藻土過濾，以乙酸乙酯溶出。將濾液減壓濃縮，將殘渣以矽膠層析法精製 (展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯) 而得標題化合物 (0.56 g, 收率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68-0.71 (2H, m), 0.86-0.89 (2H, m), 1.02 (6H, s), 1.41 (3H, s), 3.77 (4H, s), 7.27 (1H, td, $J=7.5$, 0.5 Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.60 (1H, dt, $J=7.5$, 1.3 Hz), 7.70-7.72 (1H, m).

【0190】

(2) 2-氯-4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡

【0191】



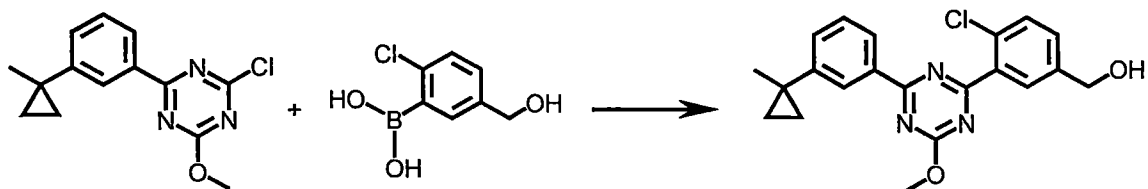
【0192】 在氬氣環境下，將在上述(1)所得的 5,5-二甲基-2-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷 (0.56 g)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶 (1.1 g)、四(三苯膦)鈾(0)(0.26 g)及磷酸三鉀(2.4 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(9.8 mL)及蒸餾水(3.7 mL)懸浮液，在 85°C 攪拌 2.5 小時。在室溫，在該反應液添加水及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)得含標題化合物的粗生成物(0.47 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-0.81 (2H, m), 0.91-0.95 (2H, m), 1.46 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.41 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.51 (1H, dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 8.29 (1H, dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, t, $J=1.6$ Hz).

【0193】

(3)(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苯基)甲醇

【0194】



【0195】 在氬氣環境下，將在上述(2)所得的 2-氯-4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶的粗生成物 (0.47 g)、2-氯-5-羥甲基苯基硼酸(0.38 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯化鈾(II)二氯甲烷加成物(0.069 g)及磷酸三

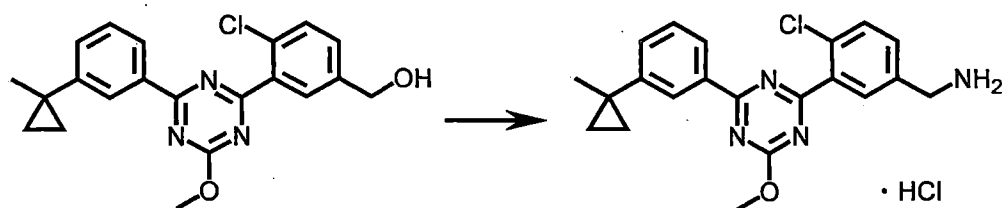
鉀(1.1 g)的乙腈(4.7 mL)及蒸餾水(2.3 mL)的懸浮液，在 85 °C 攪拌 1.5 小時。在室溫，在該反應液添加水及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.42 g, 收率 48% (2 步驟))。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-0.81 (2H, m), 0.93-0.97 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.80 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 4.22 (3H, s), 4.78 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.42 (1H, td, $J=7.7, 0.5$ Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.40 (1H, dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 8.50 (1H, t, $J=1.6$ Hz).

【0196】

(4)-氯-3-{4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基胺鹽酸鹽

【0197】



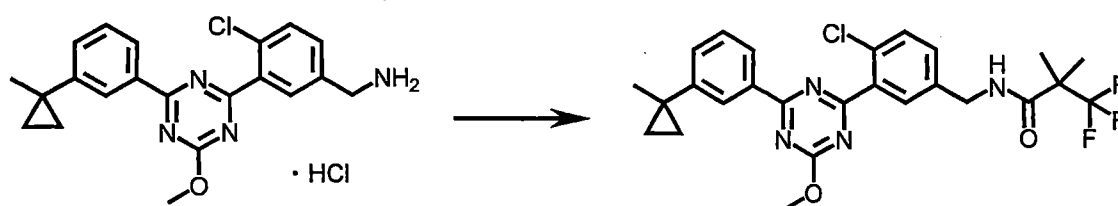
【0198】 在氫氣環境下，在上述(3)所得的(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)甲醇(0.42g)的甲苯(1.9mL)溶液，在冰冷下添加二苯基磷醯疊氮(0.29mL)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(0.20 mL)。將該反應液，在室溫攪拌 15 小時。在該反應液在室溫添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.50mL)及蒸餾水(0.50 mL)，

攪拌 1 分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(1.0 mL)，攪拌 1 分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(1.0 mL)。將該反應液，攪拌 1 分鐘後，除去水層。在該反應液，在室溫添加三苯基膦(0.38g)及蒸餾水(0.042mL)。將該反應液，在 64°C 攪拌 1 小時。在該反應液，在冰冷下添加乙腈(1.7mL)及濃鹽酸(0.12mL)，攪拌 30 分鐘。由該懸浮液濾取固體，減壓乾燥而得標題化合物(0.41 g, 收率 88%)。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.83-0.88 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 1.45 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.16 (3H, s), 7.49-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.27-8.34 (4H, m), 8.38-8.40 (1H, m).

【0199】

(5)N-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0200】



【0201】 在氫氣環境下，在上述(4)所得的 4-氯-3-{4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基胺鹽酸鹽(0.080 g)、3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(0.045 g)、HOBt·H₂O(0.044 g)及WSC·HCl(0.055 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液，在室溫添加三乙胺(0.080 mL)，攪拌 16 小時。在該反應液添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯，

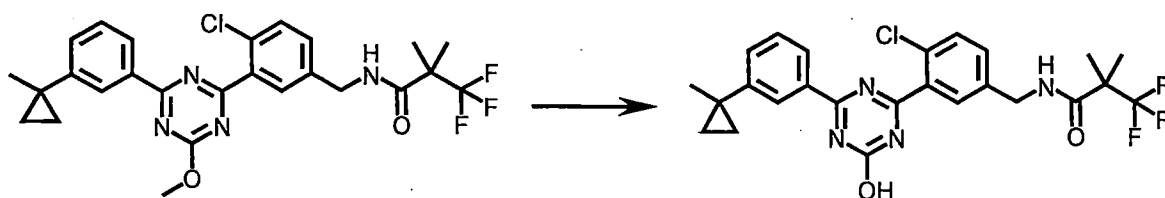
分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.093 g, 收率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-0.81 (2H, m), 0.93-0.96 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.47 (3H, s), 4.21 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.18-6.26 (1H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.49 (1H, dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.39 (1H, dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 8.49 (1H, t, $J=1.6$ Hz).

【0202】

(6)*N*-(4-氯-3-{4-羥基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0203】

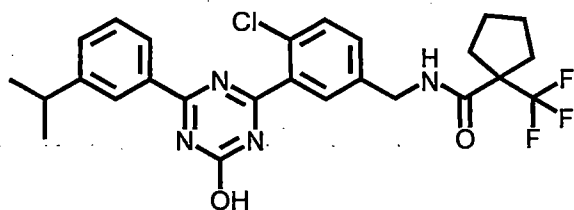


【0204】 在氫氣環境下，在上述(5)所得的 *N*-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[3-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺(0.093 g)的甲醇(1.5 mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(0.27 mL)，在 65°C 攪拌 2.5 小時。在該反應液，在室溫添加 2N 鹽酸(0.54 mL)及水，攪拌。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾燥，而得標題化合物(0.086 g, 收率 94%)。

【0205】

[製造例 4]: 1-三氟甲基環戊烷羧酸 4-氯-3-[4-羥基-6-(3-異丙基苯基)-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺的合成(實施例編號 52)

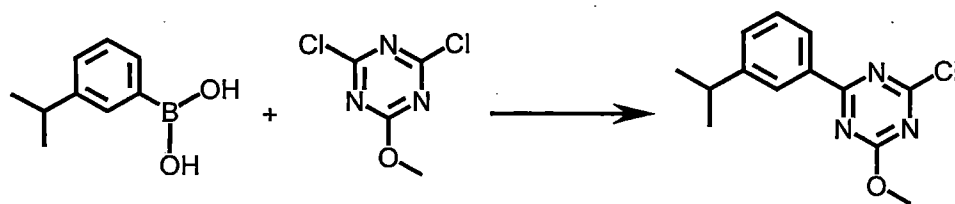
【0206】



【0207】

(1)2-氯-4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡

【0208】

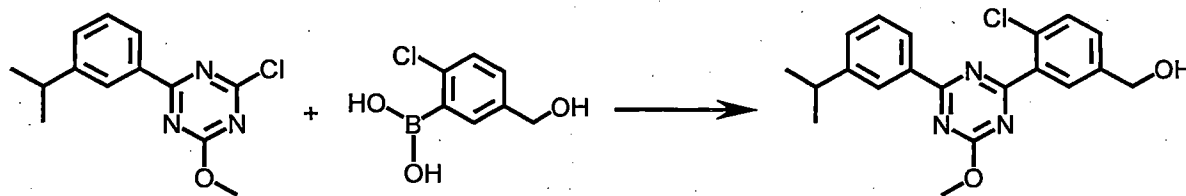


【0209】 在氬氣環境下，將 3-異丙基苯基硼酸(6.1 g)，2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡(10g)、四(三苯基磷)鈾(0)(1.7 g)及碳酸鈉(12 g)的甲苯(60 mL)及蒸餾水(60 mL)懸浮液，在 80°C 攪拌 3 小時。在室溫，將該反應液過濾，以正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒及水清洗。在該濾液，添加正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，以過濾除去硫酸鈉。將該濾液減壓濃縮而得含有標題化合物的混合物(11 g)。

【0210】

(2){4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}甲醇

【0211】



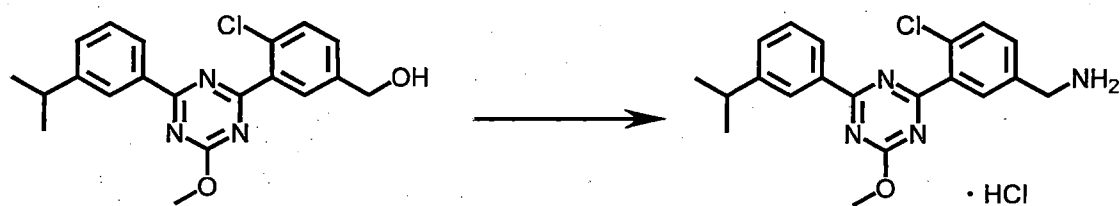
【0212】 在氬氣環境下，將在上述(1)所得的 2-氯-4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡的混合物(14 g)、2-氯-5-羥甲基苯基硼酸(12 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(1.3 g)及磷酸三鉀(23 g)的乙腈(98 mL)及蒸餾水(42 mL)的懸浮液，在 80°C 攪拌 3 小時。在室溫，在該反應液添加飽和食鹽水及正己烷:乙酸乙酯 = 1:1 的混合溶媒，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒:正己烷/乙酸乙酯，及三氯甲烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(9.2 g, 收率約 47% (2 步驟))。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 2.04 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 2.98-3.08 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.41-7.48 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.40-8.44 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m).

【0213】

(3)4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苯基胺鹽酸鹽

【0214】



【0215】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的{4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}甲醇(9.2 g)的甲苯(37 mL)溶液，在冰冷下添加二苯基磷醯疊氮(6.4 mL)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(4.5 mL)。將該反應液，在室溫攪拌15小時。在該反應液在室溫添加飽和碳酸氫鈉水溶液(18 mL)及蒸餾水(18 mL)，攪拌1分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(36 mL)，攪拌1分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(36 mL)。將該反應液，攪拌1分鐘後，除去水層。在該反應液，在冰冷下添加三苯基膦(8.5 g)，攪拌15分鐘。將該反應液，在室溫攪拌15分鐘後，添加蒸餾水(0.92 mL)。將該反應液，在60°C攪拌1小時。在該反應液，在室溫添加乙腈(37 mL)及濃鹽酸(2.6 mL)，攪拌1小時。由該懸浮液濾取固體，減壓乾燥而得標題化合物(8.4 g，收率83%)。

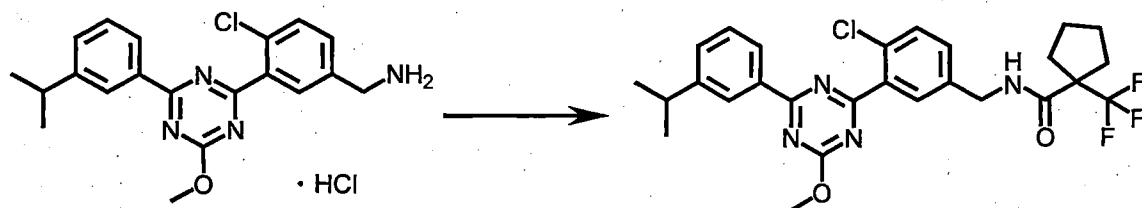
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.00-3.09 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 4.16 (3H, s), 7.54 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 8.16 (1H, br s), 8.35 (1H, dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 8.39 (1H, br s), 8.48 (3H, br s).

【0216】

(4)-1-三氟甲基環戊烷羧酸 4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲

氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺

【0217】



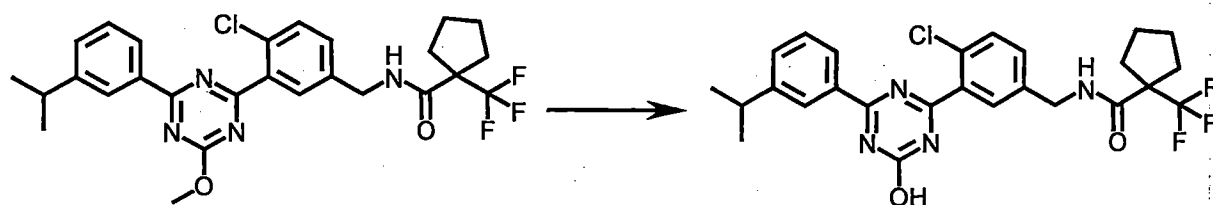
【0218】 在氬氣環境下，在上述(3)所得的 4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基胺鹽酸鹽(0.080 g)、1-(三氟甲基)環戊烷羧酸(0.047 g)、HOBt·H₂O(0.045g)及WSC·HCl(0.057 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(0.70 mL)溶液，在室溫添加三乙胺(0.082 mL)，攪拌 18 時間。在該反應液添加水及正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.094 g，收率 90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.71-1.75 (4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.56 (2H, d, J= 5.6 Hz), 6.23 (1H, br s), 7.35 (1H, dd, J= 8.1, 2.4 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J= 2.4 Hz), 8.40-8.43 (1H, m), 8.46 (1H, br s).

【0219】

(5)1-三氟甲基環戊烷羧酸 4-氯-3-[4-羥基-6-(3-異丙基苯基)-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺

【0220】

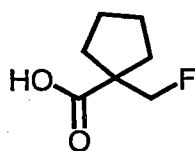


【0221】 在氫氣環境下，在上述(4)所得的 1-三氟甲基環戊烷羧酸 4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺(0.093 g)的甲醇(0.80 mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(0.13 mL)，在 60°C 攪拌 3 小時。在該反應液，在室溫添加 2N 鹽酸(0.26 mL)及水，攪拌。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾燥，而得標題化合物(0.083 g, 收率 92%)。

【0222】

[製造例 5]：1-氟甲基環戊烷羧酸的合成

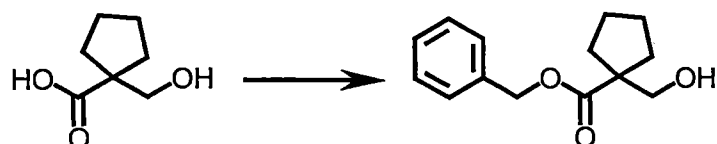
【0223】



【0224】

(1)1-羥甲基環戊烷羧酸苄酯

【0225】



【0226】 氫氣環境下，1-羥甲基環戊烷羧酸(1.1 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液，在室溫添加溴甲苯(0.94 mL)。在該反應液，在冰冷下添加碳酸鉀(1.3 g)，在室溫攪拌 3 小時。將該反應液，靜置 20 小時。在該反應液，添加

水及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，以過濾除去硫酸鈉。將該濾液減壓濃縮而得含有標題化合物的混合物(2.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.60-1.80(6H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 3.59 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

【0227】

(2)1-三氟甲磺醯氧基甲基環戊烷羧酸苄酯

【0228】



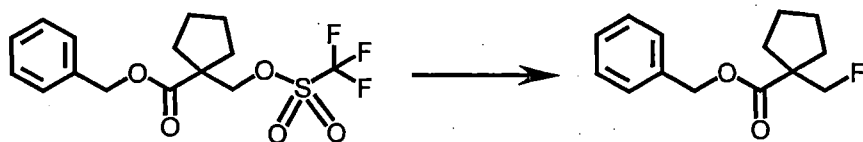
【0229】 在氬氣環境下，在上述(1)所得的含有 1-羥甲基環戊烷羧酸苄酯的混合物(0.70 g)的三氯甲烷(3.5 mL)溶液，在冰冷下添加 2,6-二甲基吡啶(0.47 mL)及三氟甲基磺酸酐(0.50 mL)。將該反應液，在室溫攪拌 10 分鐘。在該反應液，在室溫添加水、10%檸檬酸水溶液及三氯甲烷，而分液。將該有機層以 2%檸檬酸水溶液清洗，以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉。將該濾液，減壓濃縮而得含有標題化合物的混合物(1.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.64-1.88 (6H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m).

【0230】

(3)1-氟甲基環戊烷羧酸苄酯

【0231】



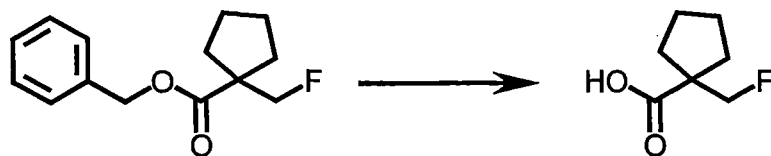
【0232】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的含 1-三氟甲磺醯氧基甲基環戊烷羧酸苄酯的混合物(1.1 g)的四氫呋喃(5.0 mL)溶液，在冰冷下添加氟化四丁基銨(約 1mol/L 的四氫呋喃溶液，3.0 mL)。將該反應液，靜置 63 小時後，添加水及乙酸乙酯而分層。將該有機層以水，繼而以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥後，以過濾除去硫酸鈉。將該濾液減壓濃縮，將所得的殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.39 g, 收率 62% (3 步驟))。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.82 (6H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 4.47 (2H, d, $J = 47.4$ Hz), 5.17 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

【0233】

(4)1-氟甲基環戊烷羧酸

【0234】



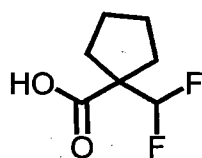
【0235】 在氫氣環境下，在上述(3)所得的 1-氟甲基環戊烷羧酸苄酯(0.39 g)的四氫呋喃(4.0 mL)溶液，在室溫添加 ASCA-2(活性碳承載的 4.5% 鈀-0.5% 白金觸媒(N.E. Chemcat(股)製，參照 Fine Chemical 2002 年 10 月 1 日號，5-14 頁)，0.12 g)。在 1 氣壓氫氣下攪拌 5 小時。在氫氣環境下添加 ASCA-2(0.20 g)。在 1 氣壓氫氣下攪拌 15 小時。

在氫氣環境下，將該反應液以矽藻土過濾，以四氫呋喃溶出。將濾液減壓濃縮而得含標題化合物的混合物(0.35 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62-1.81 (6H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 4.46 (2H, d, J= 47.2 Hz).

【0236】

[製造例 6]：1-二氟甲基環戊烷羧酸的合成

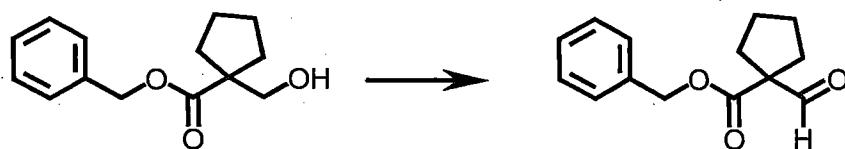
【0237】



【0238】

(1)1-甲醯基-環戊烷羧酸苄酯

【0239】



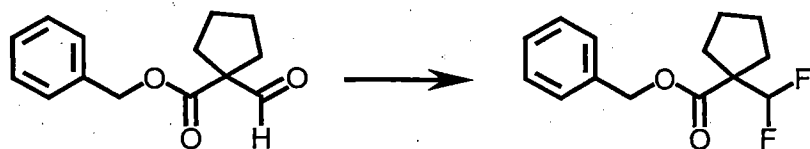
【0240】 在氫氣環境下，在上述製造例 5 的(1)所得的含 1-羥甲基環戊烷羧酸苄酯的混合物(0.70 g)的三氯甲烷(3.5 mL)及二甲基亞砷(7.0 mL)的混合溶液，添加三乙胺(1.5 mL)。在該反應液，在冰冷下添加三氧化硫-吡啶錯合物(1.3g)。將該反應液，在室溫攪拌 1 小時後，添加水及乙酸乙酯而分層。將該有機層以 2%檸檬酸水溶液，其次以約 2%次氯酸鈉水溶液，繼而以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥後，以過濾除去濾硫酸鈉。將該濾液減壓濃縮，將所得的殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.58 g, 收率約 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.79 (4H, m), 2.05-2.20 (4H, m), 5.19 (2H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 9.68 (1H, s).

【0241】

(2)1-二氟甲基環戊烷羧酸苄酯

【0242】



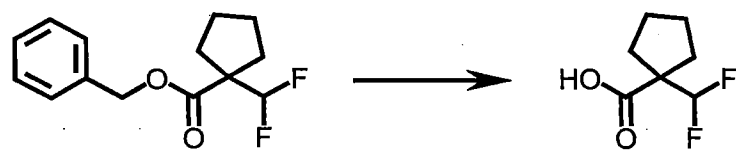
【0243】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的 1-甲醯基-環戊烷羧酸苄酯(0.10 g)的四氫呋喃(1.0 mL)溶液，在室溫添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(0.32 mL)。將該反應液，攪拌 14 小時後，添加於水，以乙酸乙酯萃取。將該有機層以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥後，以過濾除去硫酸鈉。將該濾液減壓濃縮，將所得的殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(0.094 g, 收率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.79 (4H, m), 1.87-2.13 (4H, m), 5.17 (2H, s), 6.14 (1H, t, $J=56.8$ Hz), 7.29-7.41 (5H, m).

【0244】

(3)1-二氟甲基環戊烷羧酸

【0245】



【0246】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的 1-二氟甲基環戊烷羧酸苄酯(0.094 g)的四氫呋喃(1.0 mL)溶液，在室

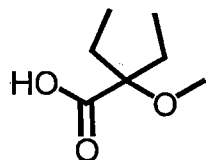
溫添加 ASCA-2(0.094 g)。在 1 氣壓氫氣下攪拌 4 小時。在氫氣環境下，將該反應液以矽藻土過濾，以四氫呋喃溶出。將濾液減壓濃縮而得含有標題化合物的混合物(0.046 g, 收率約 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.79 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 6.13 (1H, t, $J= 56.5$ Hz).

【0247】

[製造例 7]: 2-乙基-2-甲氧基酪酸的合成

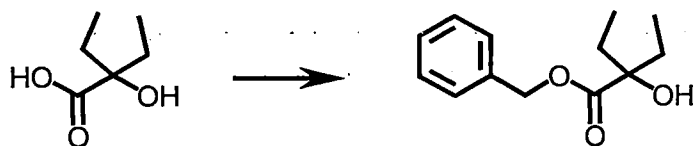
【0248】



【0249】

(1)2-乙基-2-羥基酪酸苄酯

【0250】



【0251】 在氫氣環境下，在 2-乙基-2-羥基酪酸(1.0 g)的四氫呋喃(5.0 mL)及甲苯(5.0 mL)的混合溶液，添加三苯基磷(3.4 g)。在該反應液，在冰冷下添加苯甲醇(0.78 mL)及偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙基)酯(2.1 g)。將該反應液，在室溫攪拌 1 小時。在該反應液添加冰水及正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒，分液之後，將有機層以水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而

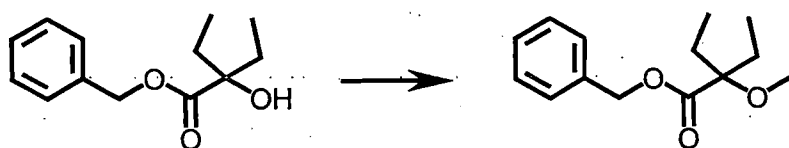
得標題化合物(1.6 g, 收率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (6H, t, $J=7.5$ Hz), 1.62-1.84 (4H, m), 3.16 (1H, s), 5.21 (2H, s), 7.32-7.40 (5H, m).

【0252】

(2)2-乙基-2-甲氧基酪酸苄酯

【0253】



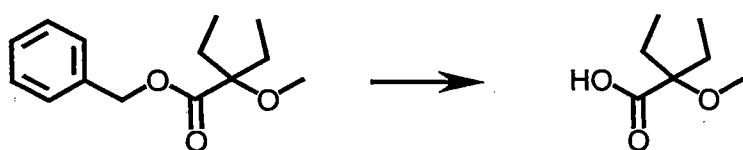
【0254】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的 2-乙基-2-羥基酪酸苄酯(1.6 g)的 N,N -二甲基甲醯胺(11 mL)溶液，在冰冷下添加碘甲烷(0.48 mL)及氫化鈉(0.31 g, 60 重量%油分散液)。將該反應液，在室溫攪拌 1 小時。在該反應液，添加冰水及正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶媒，分液之後，將有機層以水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(1.4 g, 收率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (6H, t, $J=7.5$ Hz), 1.80 (4H, q, $J=7.5$ Hz), 3.22 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

【0255】

(3)2-乙基-2-甲氧基酪酸

【0256】



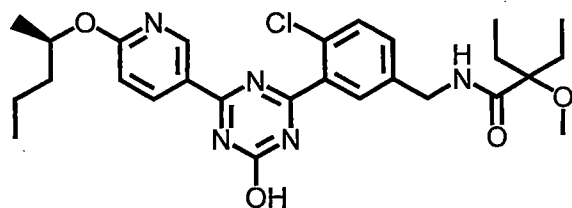
【0257】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的 2-乙基-2-甲氧基酪酸苄酯(1.4 g)的四氫呋喃(10 mL)溶液，在室溫添加 ASCA-2(0.14 g)。在 1 氣壓氫氣下攪拌 4 小時。在氫氣環境下，將該反應液以矽藻土過濾，以四氫呋喃溶出。將濾液減壓濃縮而得含有標題化合物的混合物(0.83 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J=7.5$ Hz), 1.72-1.89 (4H, m), 3.29 (3H, s).

【0258】

[製造例 8]: 2-乙基-N-(4-氯-3-{4-羥基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-2-甲氧基丁烷醯胺的合成(實施例編號 79)

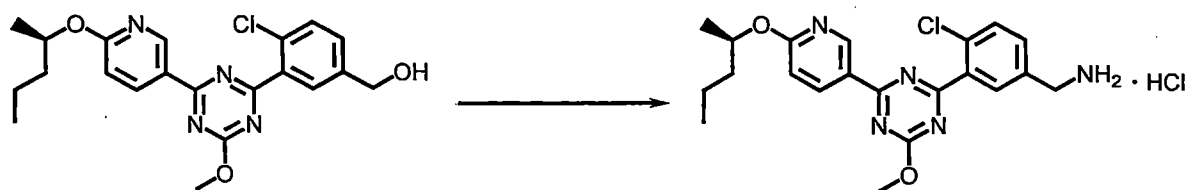
【0259】



【0260】

(1)N-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)胺鹽酸鹽

【0261】



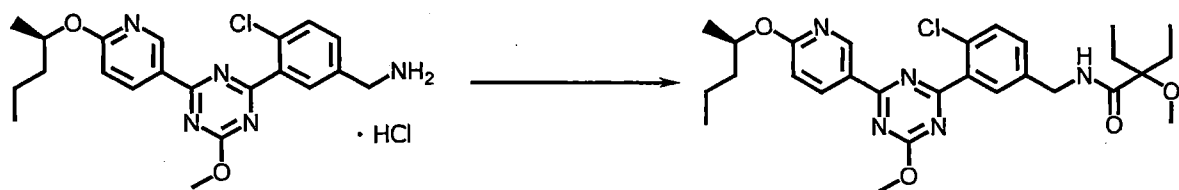
【0262】 在氫氣環境下，在製造例 2 的(3)所得的(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-

三吡啶-2-基}苄基)甲醇(84.0 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(420 mL)溶液，在冰冷下，滴下二苯基磷醯疊氮(52.4 mL)。在該反應液，在冰冷下，滴下 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(36.3 mL)。升溫至室溫後，攪拌 15 小時。在該反應液，在室溫添加甲苯(210mL)及 5% 碳酸氫鈉水溶液(84 mL)，攪拌 10 分鐘。將該反應液的水層除去，在有機層添加蒸餾水(168 mL)，攪拌 10 分鐘。將該反應液的水層除去，水冷下，將三苯基磷(69.0 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(220 mL)溶液歷時 30 分鐘滴下。攪拌 2 小時後，將內溫升溫至 61°C (水浴溫度 70°C)，攪拌 1 小時。在該反應液，在冰冷下，滴下濃鹽酸(18.6 mL)。在室溫，將該反應液攪拌 1 小時左右。濾取析出的固體，以 1,2-二甲氧基乙烷清洗，減壓乾燥而得標題化合物(77.6 g, 收率 85%)。標題化合物不經過精製而用於下一製程。

【0263】

(2)N-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)-2-乙基-2-甲氧基丁烷醯胺

【0264】



【0265】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的 N-(4-氯-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)胺 鹽酸鹽(3.5 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(21 mL)

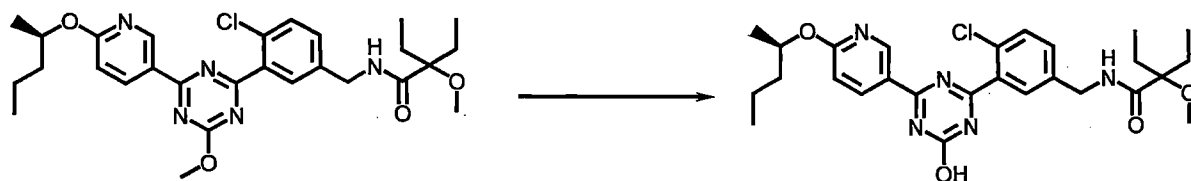
懸浮液，在室溫添加 2-乙基-2-甲氧基酪酸(1.32 g)、二異丙基乙胺(1.62 mL)、HOBt·H₂O(0.60 g)及 WSC·HCl(1.78 g)，攪拌 16 小時。在該反應液，在冰冷下添加蒸餾水(7.0 mL)及乙酸乙酯/正己烷 = 1/1 混合溶媒(35 mL)而分層。將所得的水層以乙酸乙酯/正己烷 = 1/1 混合溶媒(10 mL)萃取。將有機層合併，以蒸餾水清洗 2 次，繼而以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 1 次，以飽和食鹽水清洗 1 次。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(4.1 g, 收率 97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.77 (6H, t, J=7.4 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.39-1.50 (2H, m), 1.57-1.90 (6H, m), 3.19(3H, s), 4.18(3H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.32-5.40 (1H, m), 6.77 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.28 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J= 8.2, 2.2 Hz); 7.50 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.65 (1H, dd, J= 8.8, 2.5 Hz), 9.38 (1H, m).

【0266】

(3)-2-乙基-N-(4-氯-3-{4-羥基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡-2-基}苄基)-2-甲氧基丁烷醯胺

【0267】



【0268】 在氫氣環境下，將上述(2)所得的 N-(4-氯

-3-{4-甲氧基-6-[6-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶-3-基]-1,3,5-三吡啶-2-基}苄基)-2-乙基-2-甲氧基丁烷醯胺(4.1 g)的甲醇(16 mL)及 THF(8 mL)的混合溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(7.77 mL)，攪拌 19 小時。在該反應液，在冰冷下添加 2N 鹽酸(15.5 mL)及乙酸乙酯(20 mL)，攪拌。分層後，將水層以乙酸乙酯(16 mL)萃取。合併有機層，以蒸餾水清洗 2 次，繼而以飽和食鹽水清洗 1 次。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮而得標題化合物(4.06 g, 99%)。將標題化合物(3.4 g)的乙酸乙酯(6.8 mL)溶液，在 80°C 攪拌後，添加正庚烷(32 mL)。將該懸浮液，在 80°C 攪拌 3 小時後，在室溫攪拌 4 小時。將所得的固體濾取，乾燥，而得標題化合物的結晶(3.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.66 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.3$ Hz), 9.08 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 13.28 (1H, br s).

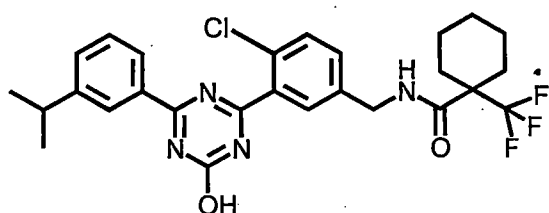
將標題化合物(1.0 g)的蒸餾水(20 mL)及乙腈(2.0 mL)的懸浮液，在室溫攪拌 18 小時。在該懸浮液，添加蒸餾水/乙腈(10/1)混合溶媒(10 mL)，在室溫攪拌 5 日。將所得的固體濾取，在室溫乾燥，而得標題化合物的 1 水合物的結晶(1.0g)。由以下的分析，將所得的結晶推定是 1 水合物。由粉末 X 線繞射光譜，可認為是與上述所得的結晶同樣的

結晶形的結晶，在熱重量/示差熱同時測定(TG/DTA)中由室溫至 50°C 的溫度上升中表現約 3.2% 的急激的重量減少，又在 25°C 的水分吸脫附測定中由 20% 至 5% 的相對濕度的降低中表現約 3.3% 的急激的重量減少。該等的結果支持測定結晶是 1 水合物。

【0269】

[製造例 9]：1-三氟甲基環己烷羧酸 4-氯-3-[4-羥基-6-(3-異丙基苯基)-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺的合成(實施例編號 71)

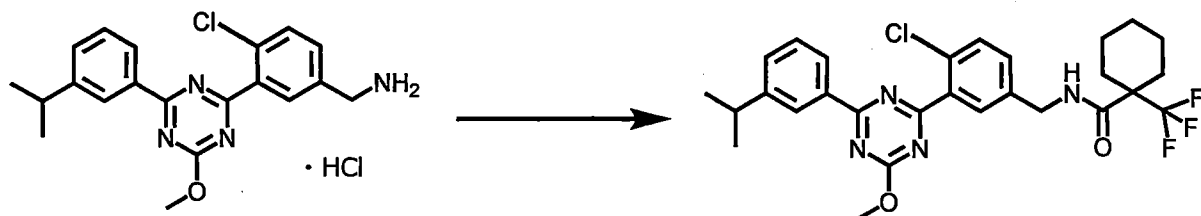
【0270】



【0271】

(1)1-三氟甲基環己烷羧酸 4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺

【0272】



【0273】 在氫氣環境下，在製造例 4 的(3)所得的 4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基胺鹽酸鹽(6.00 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)懸浮液，在室溫添加 1-(三氟甲基)環己烷-1-羧酸(4.35 g)、三乙胺(6.19

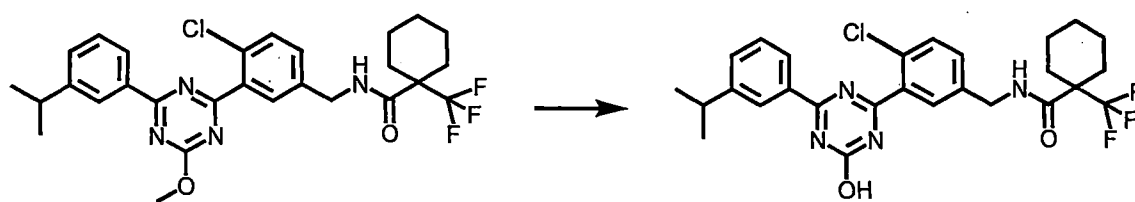
mL)、HOBt · H₂O (3.40 g)及 WSC · HCl(4.25 g)，攪拌 15 小時。在該反應液，在冰冷下添加飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)及乙酸乙酯(100 mL)而分層。將所得的有機層以飽和食鹽水清洗 3 次。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(7.65 g, 收率 94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14-1.27 (1H, m), 1.32 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.34-1.47 (2H, m), 1.57-1.77 (5H, m), 2.19-2.27 (2H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.60 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.19-6.27 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.40-8.43 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m).

【0274】

(2)1-三氟甲基環己烷羧酸 4-氯-3-[4-羥基-6-(3-異丙基苯基)-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺

【0275】



【0276】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的 1-三氟甲基環己烷羧酸 4-氯-3-[4-(3-異丙基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基醯胺(7.55 g)的甲醇(69 mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(13.8 mL)，在 64°C 攪拌 2 小時。在該反應液，在室溫添加 2N 鹽酸(27.6 mL)及水(100 mL)，攪

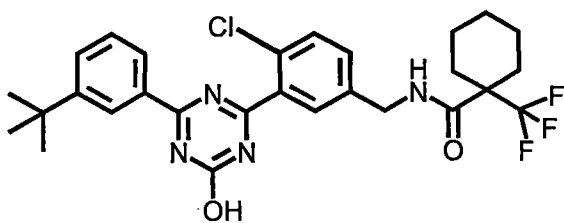
拌 3 小時。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾燥而得標題化合物 (7.05 g, 收率 95%)。在標題化合物 (1.0 g) 的丙酮 (2.0 mL) 懸浮液，在室溫添加正己烷 (8.0 mL)，在 60°C 攪拌 20 小時。將所得的固體濾取，乾燥而得標題化合物的結晶 (0.813 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.08-1.26 (3H, m), 1.25 (6H, d, $J=8.0$ Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 2.35 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.42 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.67 (1H, br s), 8.15 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.22 (1H, br s), 8.78 (1H, t, $J=5.9$ Hz).

【0277】

[製造例 10]：1-三氟甲基環己烷羧酸 3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-羥基-1,3,5-三吡-2-基]-4-氯苄基醯胺的合成(實施例編號 107)

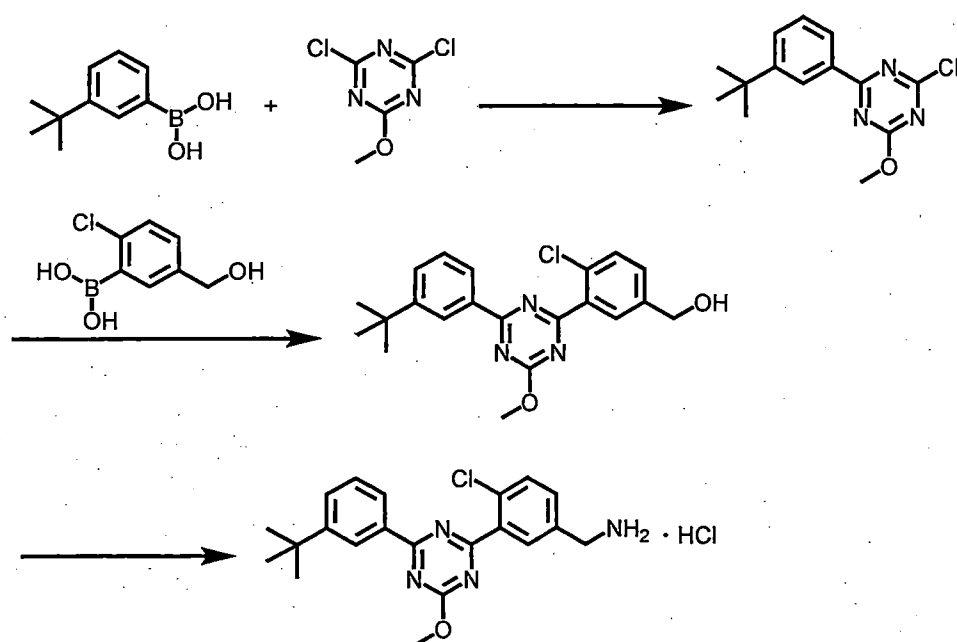
【0278】



【0279】

(1)3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]-4-氯苄基胺鹽酸鹽

【0280】



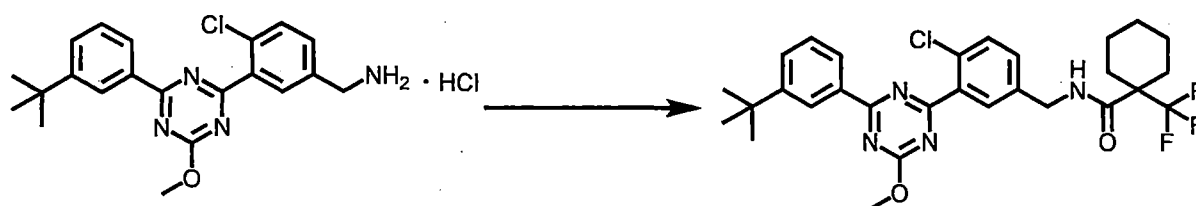
【0281】 在氫氣環境下，將 3-三級丁基苯基硼酸(6.6 g)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡(10.0 g)、四(三苯基磷)鈣(0)(0.86 g)及碳酸鈉(11.8 g)的甲苯(66 mL)及蒸餾水(66 mL)的懸浮液，在 80°C 攪拌 4 小時。在室溫，在該反應液，添加正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒及水而分層。將該有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，以過濾除去硫酸鈉。將該濾液減壓濃縮，添加乙腈(70 mL)及蒸餾水(30 mL)。在該懸浮液，添加 2-氯-5-羥甲基苯基硼酸(8.3 g)、[1,1'-雙(二苯基磷基)鐵辛]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(0.91 g)及磷酸三鉀(15.7 g)，在 80°C 攪拌 3 小時。在室溫，在該反應液添加飽和食鹽水及正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒，而分液。將該有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)，減壓濃縮。在該所得的殘渣，在氫氣環境下添加甲苯(57 mL)。在該溶液，在冰冷下添加二苯基磷醯疊氮(8.0

mL)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(5.5 mL)。將該反應液，在室溫攪拌 18 小時。在該反應液，在室溫添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)及蒸餾水(15 mL)，攪拌 1 分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(30 mL)，攪拌 1 分鐘。將該反應液的水層除去，添加蒸餾水(30mL)。將該反應液攪拌 1 分鐘後，除去水層。在該反應液，在冰冷下添加三苯基膦(10.7 g)，攪拌 5 分鐘。將該反應液，在室溫攪拌 30 分鐘後，添加蒸餾水(2.8 mL)。將該反應液攪拌 30 分鐘後，在 60°C 攪拌 1 小時。在該反應液，在室溫添加乙腈(57 mL)及濃鹽酸(3.3 mL)，攪拌 1 小時。由該懸浮液濾取固體，減壓乾燥而得標題化合物(11.3 g, 收率 73%(3 步驟))。標題化合物不經過精製而在下一個製程使用。

【0282】

(2)1-三氟甲基環己烷羧酸 3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基醯胺

【0283】



【0284】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的 3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基胺鹽酸鹽(5.0g)、1-(三氟甲基)環己烷羧酸(3.50 g)、HOBt·H₂O(2.74 g)及WSC·HCl(3.43 g)的N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液，在室溫添加三乙胺(4.99 mL)，攪拌 18 小時。在該反應液添

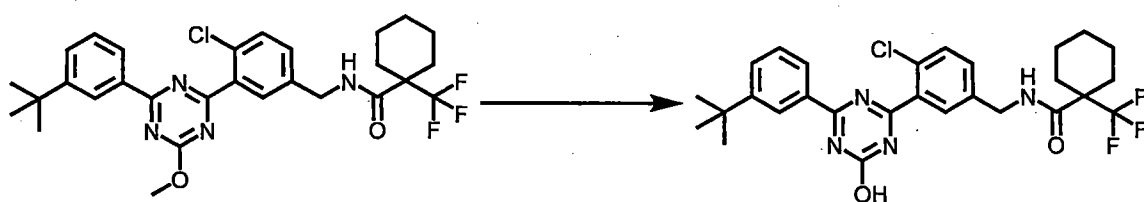
加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及乙酸乙酯(80 mL)，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(6.31 g, 收率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.26 (1H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.55-1.76 (5H, m), 2.19-2.26 (2H, m), 4.21 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.17-6.27 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.39-8.43 (1H, m), 8.66 (1H, t, $J=1.8$ Hz).

【0285】

(3)1-三氟甲基環己烷羧酸 3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-羥基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基醯胺

【0286】



【0287】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的 1-三氟甲基環己烷羧酸 3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基醯胺(6.21g)的甲醇(55mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(11.1mL)，在 64°C 攪拌 2 小時。在該反應液，在冰冷下，滴下 2N 鹽酸(22.1mL)及水(80mL)，在室溫攪拌 3 小時。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾

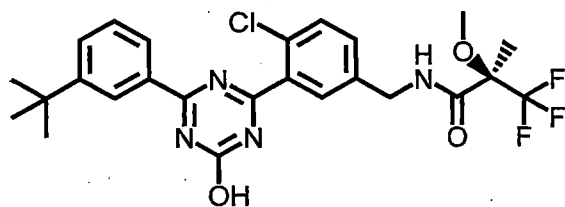
燥而得標題化合物(5.84 g, 收率 96%)。在標題化合物(1.0 g)的乙醇(4.0mL)溶液，在室溫，緩緩添加正己烷(40 mL)。將所得的固體濾取，乾燥而得標題化合物的結晶(0.78 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11-1.63 (8H, m), 1.34 (9H, s), 2.35 (2H, d, $J=13.7$ Hz), 4.42 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.38 (1H, br s), 8.78 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 13.36 (1H, br s).

【0288】

[製造例 11] : (R)-N-{3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-羥基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基}-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺的合成(實施例編號 66)

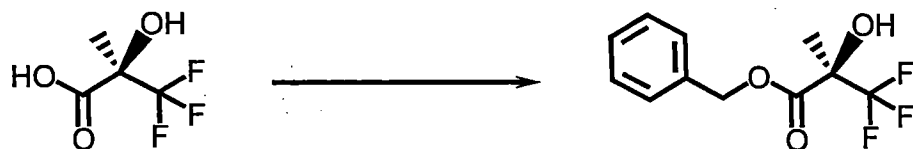
【0289】



【0290】

(1)(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸苄酯

【0291】



【0292】 在氫氣環境下，在(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(2.2 g, 14 mmol)及碳酸鉀(2.3 g, 16 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)懸浮液，在室溫添加溴甲苯(1.8 mL, 15 mmol)，攪拌 4 小時。在該反應液添加水及乙酸乙酯，

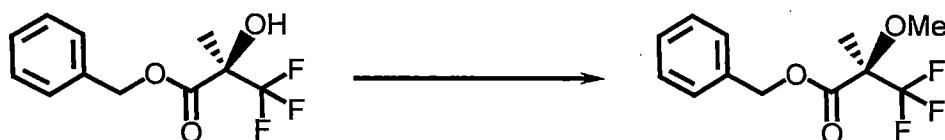
分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將該殘渣以矽膠管柱層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 6/1)而得標題化合物(3.0 g, 收率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 3.78 (1H, s), 5.31 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m).

【0293】

(2)(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙酸苄酯

【0294】



【0295】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸苄酯(3.4 g, 14 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)溶液，在冰冷下添加氫化鈉(0.60 g, 60 重量%油分散液)，攪拌 1 小時。在該反應液，添加碘甲烷(1.3 mL, 20 mmol)，在室溫攪拌 2 小時。在該反應液添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將該殘渣以矽膠管柱層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 15/1)而得標題化合物(2.8 g, 收率 78%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, s), 3.40 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.31-7.37 (5H, m).

【0296】

(3)(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙酸

【0297】



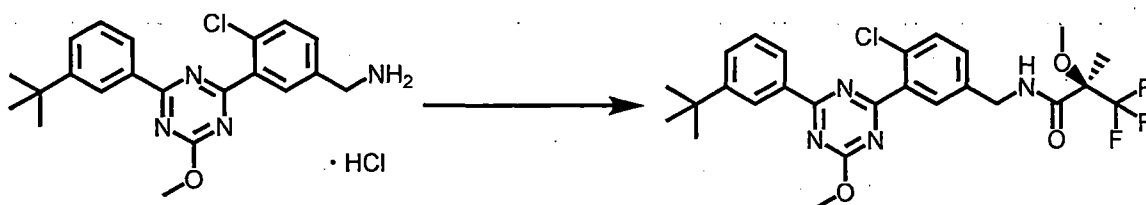
【0298】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙酸苄酯(2.8 g, 11 mmol)的乙酸乙酯(50 mL)溶液，在室溫添加 10 重量% 鈹碳(0.23 g)，在 1 氣壓氫氣環境下攪拌 5 小時。在氫氣環境下，將該反應液以矽藻土過濾，以乙酸乙酯溶出。將濾液減壓濃縮而得標題化合物(1.4 g, 收率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (3H, s), 3.54 (3H, s).

【0299】

(4)(R)-N-{3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]-4-氯苄基}-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺

【0300】



【0301】 在氫氣環境下，在上述製造例 10 的(1)所得的 3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]-4-氯苄基胺鹽酸鹽(5.2g)、在上述(3)所得的(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙酸(3.2 g)、HOBt·H₂O(2.85 g)及 WSC·HCl(3.56 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(52 mL)溶液，在室溫添加三乙胺(5.18 mL)，攪拌 16 小時。在該反應液添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及乙酸乙酯(80 mL)而分層。將該有機層以飽和

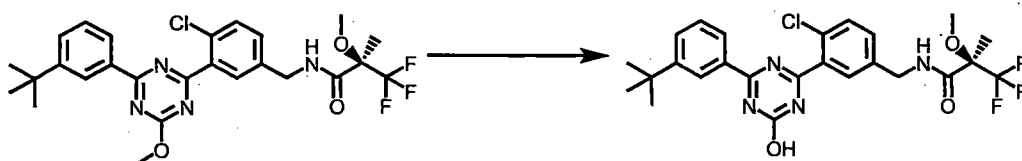
食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(6.55 g, 收率 98%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40(9H, s), 1.65-1.67 (3H, m), 3.44-3.45 (3H, m), 4.21 (3H, s), 4.47-4.63 (2H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J= 8.3, 2.3$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J= 8.3$ Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J= 2.3$ Hz), 8.39-8.43 (1H, m), 8.66 (1H, t, $J= 1.8$ Hz).

【0302】

(5)(R)-N-{3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-羥基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基}-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺

【0303】



【0304】 在氫氣環境下，在上述(4)所得的(R)-N-{3-[4-(3-三級丁基苯基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-氯苄基}-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺(6.29 g)的甲醇(58 mL)溶液，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(11.7 mL)，在 64°C 攪拌 3 小時。在該反應液，在冰冷下，滴下 2N 鹽酸(23.4 mL)及水(80 mL)而攪拌。在該反應液，添加乙酸乙酯(200 mL)及飽和食鹽水而分層。將該有機層以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(約 6.4 g)。在該標題化合物(6.15 g)

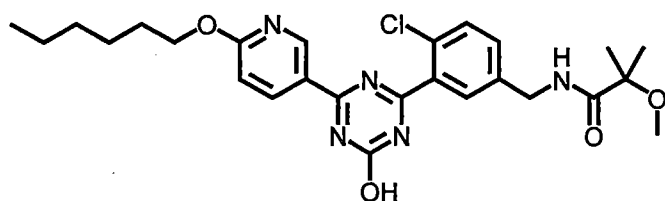
的乙酸乙酯(50mL)及正己烷(50 mL)的混合溶液，在室溫，歷時 20 分鐘滴下正己烷(100 mL)。將該懸浮液，在室溫攪拌 1.5 小時後，歷時 20 分鐘滴下正己烷(100 mL)。將該懸浮液，在室溫攪拌 16 小時。將所得的固體濾取，乾燥而得標題化合物的結晶(5.51 g, 收率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.34 (9H, s), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.38 (1H, s), 9.02 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 13.34 (1H, br s).

【0305】

[製造例 12] : N-{4-氯-3-[4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-羥基-1,3,5-三吡-2-基]苄基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺的合成(實施例編號 81)

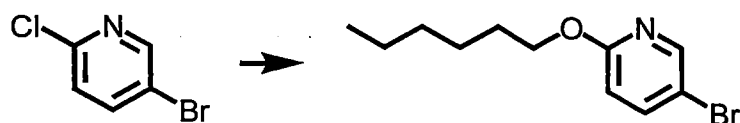
【0306】



【0307】

(1)5-溴-2-己醯氧基吡啶

【0308】



【0309】 在氬氣環境下，在 5-溴-2-氯吡啶(15 g)及正

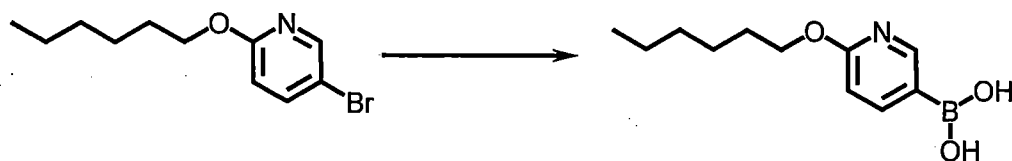
己醇(11.7 mL)的 N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)溶液，在冰冷下添加三級丁氧基鉀(13.1 g)而攪拌 30 分鐘。將該反應液，在室溫攪拌 1.5 小時。在該反應液，添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯而分層。將該水層以正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶媒萃取。合併有機層，以水及飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(18.8 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.88-0.92(3H, m), 1.29-1.37(4H, m), 1.39-1.47 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 4.24 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J= 8.7, 0.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J= 8.7, 2.6$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J= 2.6, 0.6$ Hz).

【0310】

(2)[6-(己氧基)吡啶-3-基]硼酸

【0311】



【0312】 在氫氣環境下，在上述(1)所得的 5-溴-2-己氧基吡啶(18.8g)的甲苯(124 mL)、四氫呋喃(30 mL)及硼酸三異丙酯(21.7 mL)的混合溶液，在 -73°C ，滴下正丁基鋰(1.55M 正己烷溶液, 61.2mL)。將該反應液攪拌 10 分鐘後，升溫至室溫，再攪拌 1.5 小時。在該反應液，在冰冷下，滴下 17% 檸檬酸水溶液(168 g)。將該反應液在室溫攪拌 30 分鐘。在該反應液，添加正己烷(124 mL)而分層。將該有

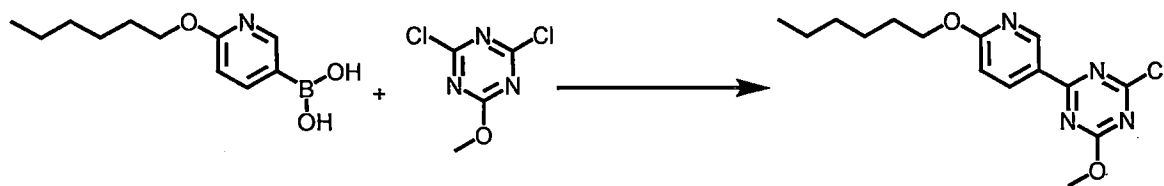
機層以水(30mL)2次萃取。合併水層，添加4N氫氧化鈉水溶液(73mL)，攪拌(pH \approx 7)。將所得的固體濾取，以水清洗，減壓乾燥而得含有標題化合物的混合物(18.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.25-1.33 (4H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.73 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.98 (1H, dd, J= 8.2, 1.8 Hz), 8.08 (2H, s), 8.49 (1H, br).

【0313】

(3)2-氯-4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡

【0314】



【0315】 在氫氣環境下，在上述(2)所得的[6-(己氧基)吡啶-3-基]硼酸的混合物(9.07 g)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡(13.1 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵莘]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(0.745 g)及磷酸鉀(23.2 g)的1,2-二甲氧基乙烷(131 mL)懸浮液，在室溫添加蒸餾水(65.6 mL)。在90 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌2小時。將該反應液在室溫分層，將水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(8.37 g, 71%)。

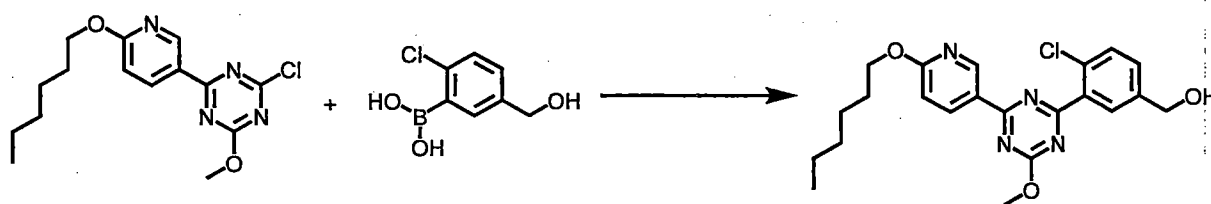
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-1.39 (4H, m),

1.43-1.51 (2H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 4.15 (3H, s), 4.40 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.8, 0.7$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 9.28 (1H, dd, $J=2.4, 0.7$ Hz).

【0316】

(4){4-氯-3-[4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}甲醇

【0317】



【0318】 在氫氣環境下，將在上述(3)所得的 2-氯-4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡(8.37 g)、2-氯-5-羥甲基苯基硼酸(5.79 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(0.529 g)及磷酸三鉀(8.25 g)的乙腈(59 mL)及蒸餾水(25 mL)的懸浮液，在 90°C 攪拌 1.5 小時。將該反應液在室溫分層。將所得的水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。在該殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)後，減壓濃縮。在該殘渣，在室溫添加正己烷:乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶媒(20 mL)，攪拌 1 小時。在該懸浮液，在室溫添加正己烷(80 mL)，攪拌 30 分鐘。將所得的固體濾取，乾燥而得標題化合物(7.26 g, 收率 65%)。

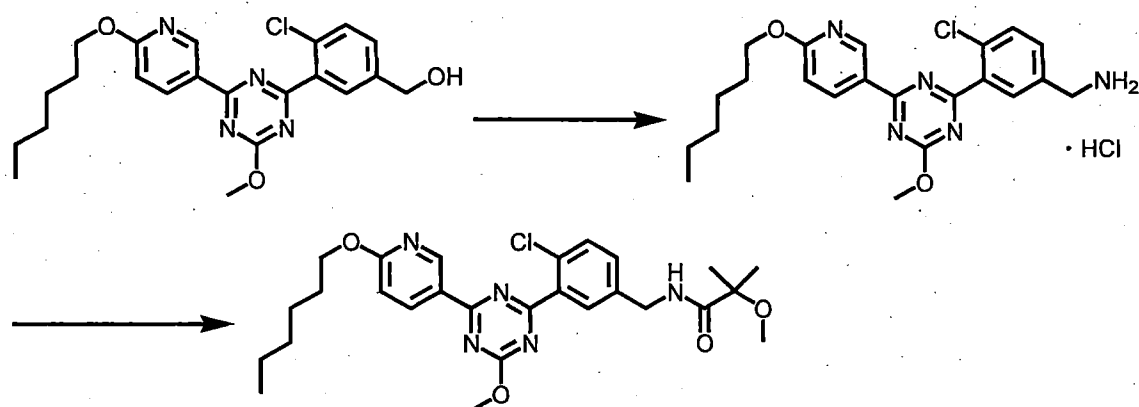
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-0.93 (3H, m), 1.31-1.40 (4H, m),

1.43-1.52 (2H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 4.19 (3H, s), 4.40 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.77 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.7, 0.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.2, 2.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 9.40 (1H, dd, $J=2.3, 0.6$ Hz).

【0319】

(5)N-{4-氯-3-[4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]苄基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺

【0320】



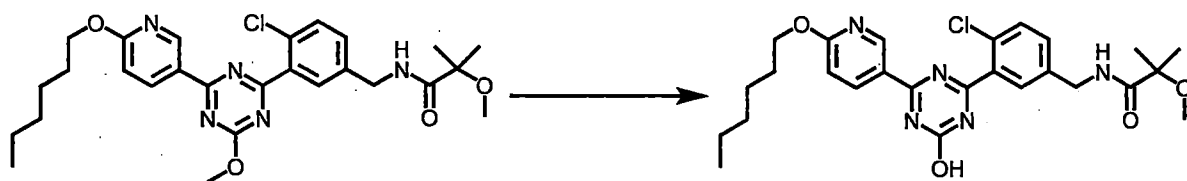
【0321】 在氫氣環境下，在上述(4)所得的{4-氯-3-[4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基]苄基}甲醇(7.16 g)的甲苯(36 mL)及 THF(7 mL)溶液，在冰冷下添加二苯基磷醯疊氮(4.32 mL)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(3.0 mL)。將該反應液攪拌 30 分鐘後，在室溫下攪拌 14 小時。將該反應液在 60°C 攪拌 1 小時。在該反應液，在室溫添加三苯基磷(5.69 g)及水(1.43 mL)，攪拌 5 分鐘。將該反應液，在 60°C，攪拌 3 小時，在室溫減壓濃縮。在該殘渣添加甲苯，再減壓濃縮。在該殘渣的 N,N-二甲基甲醯胺(21mL)溶液，在室溫添加 2-甲氧基-2-甲基丙酸(2.17g)、

HOBt · H₂O (3.07 g)及 WSC · HCl(4.80 g)，攪拌 18 小時。在該反應液添加水及乙酸乙酯，分液之後，將有機層以水及飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將殘渣以矽膠層析法精製(展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(8.28 g, 收率 94%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.32-1.38 (4H, m), 1.41 (6H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 3.27 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.40 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.50 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.82 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.08-7.11 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J= 8.2, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.95 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J= 8.8, 2.2 Hz), 9.39 (1H, d, J= 2.2 Hz).

【0322】

(6)N-{4-氯-3-[4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-羥基-1,3,5-三吡-2-基]苄基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺

【0323】



【0324】 在氫氣環境下，在上述(5)所得的 N-{4-氯-3-[4-(6-己氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基-1,3,5-三吡-2-基]苄基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺(0.11 g)的甲醇(1.0 mL)溶液，在室溫，添加 4M 氫氧化鈉水溶液(0.21 mL)，在 65°C 攪拌 2 小時。在該反應液，在室溫添加 1N 鹽酸(0.84 mL)及水而攪拌。濾取析出的固體，以水清洗，減壓乾燥而得標題化

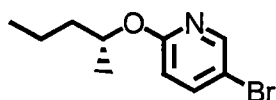
合物(0.091 g, 收率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.27 (6H, s), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.30 (4H, t, $J=6.9$ Hz), 6.81 (1H, d, $J= 8.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.54 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m), 8.99 (1H, s).

【0325】

[製造例 13] : 5-溴-2-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶的合成

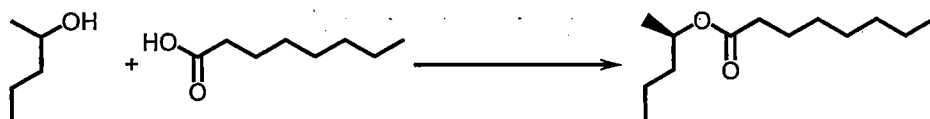
【0326】



【0327】

(1)正辛酸(R)-1-甲基丁酯

【0328】



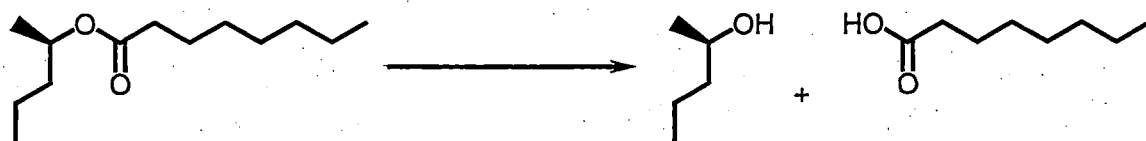
【0329】 將 2-戊醇(927 g)、正辛酸(910 g)、分子篩 4Å(464 g)、諾維信 435(novozym435)(9.27 g)混合，在內溫 41°C (水浴溫度 45°C)攪拌 7.5 小時。在該反應液，在室溫添加矽藻土(232 g)，攪拌 1 小時。將該反應液以矽藻土過濾，以苯清洗。將濾液減壓濃縮，在所得的殘渣添加甲苯(1000 mL)，減壓濃縮。在所得的殘渣添加甲苯(1000 mL)，減壓濃縮。在所得的殘渣添加甲苯(1000 mL)，減壓濃縮而得含有標題化合物(795 g, 收率 35%)及正辛酸(309 g)的殘

渣 (1.15 kg)。將此直接在下一個反應中使用。

【0330】

(2)(R)-戊烷-2-醇

【0331】



【0332】 在上述(1)所得的含有辛酸(R)-1-甲基丁酯 (795 g)的殘渣 (1.15 kg)，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液 (2.39 L)(內溫上升至 39°C)。將該反應溶液，在內溫 41°C (水浴溫 70°C)攪拌 1 小時後，在內溫 75°C (水浴溫 95°C)攪拌 16.5 小時。冰冷下，滴下濃鹽酸 (797 mL)。添加甲苯 (200 mL) 而分液之後，將水層以甲苯 (200 mL)萃取 1 次。將有機層以飽和食鹽水清洗 2 次，以硫酸鈉乾燥。將所得的溶液以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮而得含有標題化合物 (297 g, 收率 91%)及正辛酸 (876 g)的殘渣 (1.76 kg)。將其直接在下一個反應中使用。

【0333】

(3)正辛酸 (R)-1-甲基丁酯

【0334】



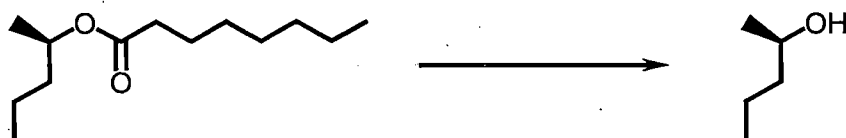
【0335】 在上述(2)所得的含有(R)-戊烷-2-醇 (297 g) 及正辛酸 (876 g)的殘渣 (1.76 kg)，添加分子篩 4Å (149 g)，諾維信 435 (2.97 g)，在內溫 40°C (水浴溫 45°C)攪拌 7 小時。

添加諾維信 435(2.97 g)，再攪拌 2 小時。添加矽藻土(50 g)，放冷至室溫後，實施矽藻土過濾，以甲苯清洗。將濾液減壓濃縮，在所得的殘渣添加甲苯(700 mL)，減壓濃縮。在所得的殘渣添加甲苯(500 mL)，減壓濃縮。在所得的殘渣添加甲苯(500 mL)，減壓濃縮而得含有標題化合物(612 g, 收率 85%)及正辛酸(449 g)的殘渣(1.09 kg)。將此直接在下一個反應中使用。

【0336】

(4)(R)-戊烷-2-醇

【0337】



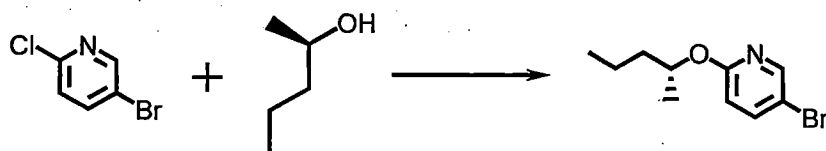
【0338】 在上述(3)所得的含有辛酸(R)-1-甲基丁酯(612 g)的殘渣(1.09kg)，在室溫添加 4M 氫氧化鈉水溶液(2.20 L)(內溫上升至 41°C)。將該反應溶液，在內溫 70°C (水浴溫度 95°C)攪拌 16 小時。放冷至室溫後，在冰冷下，滴下濃鹽酸(530 mL)。將反應溶液在內溫 98°C (油浴溫度 158°C)常壓蒸餾，而得含有標題化合物及水的混合物(約 600 mL)。將該混合物靜置而分層。分液後，將水層以二異丙基醚(20 mL)萃取 1 次。合併有機層，以 1% 碳酸氫鈉水溶液(44 mL)清洗，繼而以飽和食鹽水(約 40 mL)清洗。將有機層以硫酸鎂(20 g)乾燥，以矽藻土過濾，以二異丙基醚清洗。將濾液極小心減壓濃縮而得含有標題化合物(186 g, 收率 74%)的甲苯溶液(272 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-0.96 (3H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.28-1.52 (4H, m), 3.77-3.86 (1H, m).

【0339】

(5)5-溴-2-((R)-1-甲基丁氧基)吡啶

【0340】



【0341】 在氫氣環境下，在 5-溴-2-氯吡啶 (22 g) 及上述 (4) 所得的 (R)-戊烷-2-醇 (12.1 g) 的 N,N -二甲基甲醯胺 (88 mL) 溶液，在冰冷下添加三級丁氧基鉀 (16.7 g)，攪拌 30 分鐘。將該反應液，在室溫攪拌 3 小時。在該反應液，在冰冷下，添加三級丁氧基鉀 (1.67 g)，在室溫攪拌 30 分鐘。在該反應液，添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯而分層。將該水層以正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 的混合溶媒萃取。合併有機層，以水及飽和食鹽水清洗。將該有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾除去硫酸鈉，減壓濃縮。將該殘渣的一部分以矽膠層析法精製 (展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯) 而得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.33-1.48 (2H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

使用手性管柱分析的結果，所得的標題化合物的保持時間是約 10 分鐘，這時的光學純度是 99.0% ee 以上。使

用手性管柱的分析條件如下。

測定機器；HPLC 系統 島津製作所 高速液相層析儀

Prominence

管柱；Daicel CHIRALCEL AS 0.45cm ϕ \times 15cm (10 μ m)

管柱溫度；25 $^{\circ}$ C

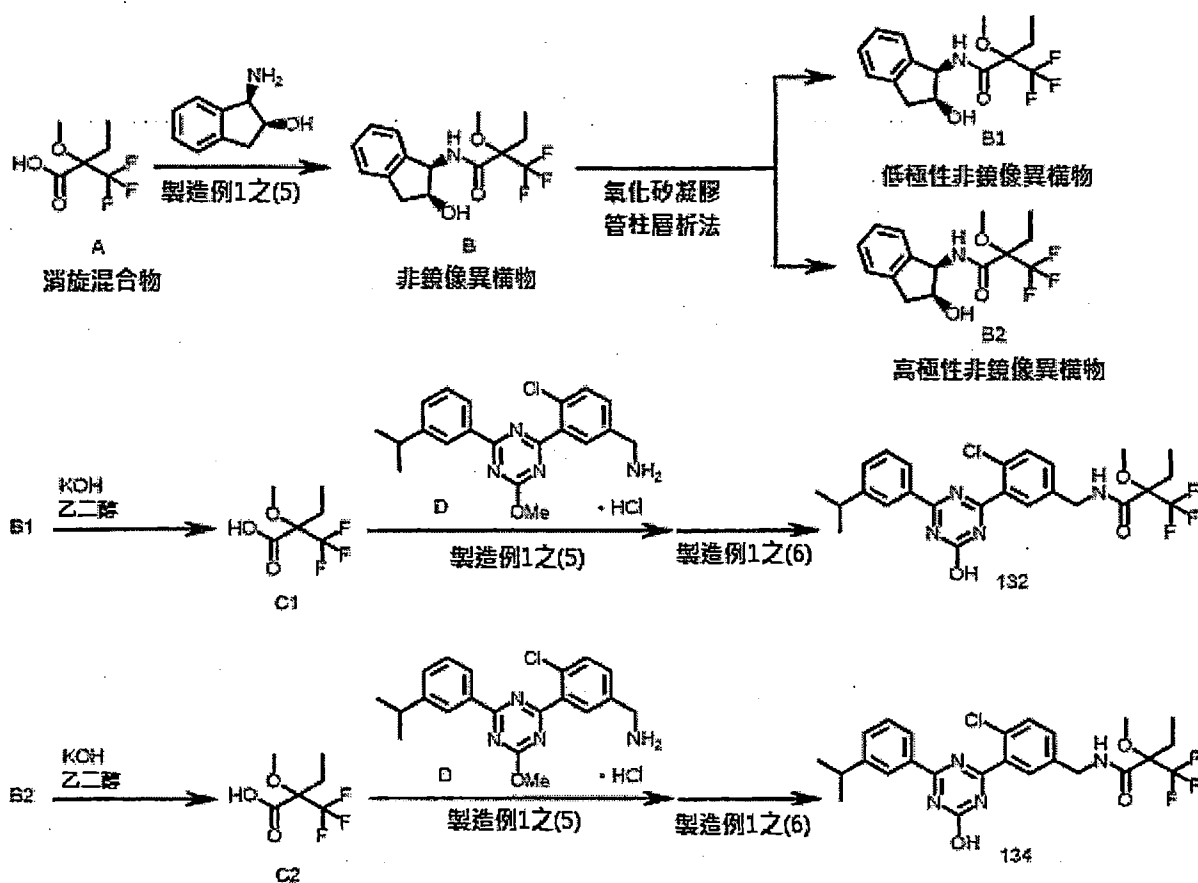
移動相；正己烷

流速；1mL/5206

檢出；UV(220nm)

【0342】 遵照上述製法而得實施例編號 1 至 145 的化合物。在第 1-1 表至第 1-19 表顯示實施例化合物的構造式及 MS 數據及 NMR 數據。表中，註釋 1 及 2 是表示以下的內容。

【0343】



【0344】 代替 2-乙基-2-羥基酪酸而使用 2-羥基-2-三氟甲基酪酸，與製造例 7 的(1)、(2)及(3)同樣的方法而得消旋混合物 A。

使用消旋混合物 A 及 (1R,2S)-(+)-1-胺基-2-茛醇(indanol)，與製造例 1 之(5)同樣的方法實施醯胺化，而得非鏡像異構物混合物 B。

將非鏡像異構物混合物 B 以矽膠管柱層析法(Merck TLC Silica gel 60G F254 25 Glassplates，展開溶媒：正己烷/乙酸乙酯 = 1/2)精製而得低極性非鏡像異構物的化合物 B1 及高極性非鏡像異構物的化合物 B2。

將單一的非鏡像異構物的化合物 B1 在乙二醇中加熱下，以 KOH 加水分解而得化合物 C1。

使用化合物 C1 及化合物 D，與製造例 1 之(5)同樣的方法實施醯胺化後，與製造例 1 之(6)同樣的方法實施加水分解，而得實施例化合物 132。

與化合物 B1 之加水分解同樣的方法，將單一的非鏡像異構物的化合物 B2 加水分解，而得化合物 C2。使用化合物 C2 及化合物 D，與製造例 1 之(5)同樣的方法實施醯胺化後，與製造例 1 之(6)同樣的方法實施加水分解，而得實施例化合物 134。

實施例化合物 132 及 134 是各分別的單一的非鏡像異構物，但醯胺的 α 碳的絕對立體配置是未決定。表中，在實施例化合物 132、133、138、139、143 及 145 中的註釋 1 是表示該化合物是使用低極性非鏡像異構物 B1 所得，在

實施例化合物 134、135、136、137、142 及 144 中的註釋 2 是表示該化合物是使用高極性非鏡像異構物 B2 所得。

【0345】 [第 1-1 表]

| 實施例編號 | 精製式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 註釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 1 | | 509 | 507 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.51 (2H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s). | |
| 2 | | 510 | 508 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.49 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 3 | | 523 | 521 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 (6H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.55-7.71 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 4 | | 551 | 549 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.37-7.48 (1H, m), 7.54-7.70 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.19 (1H, br s). | |
| 5 | | 507 | 505 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.38 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.41-7.52 (2H, m), 7.57-7.89 (2H, m), 8.13-8.18 (2H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 6 | | 453 | 451 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.08 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, br s). | |
| 7 | | 467 | 465 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08-1.16 (2H, m), 1.08 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.40-1.47 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.67 (5H, m), 8.11-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s). | |
| 8 | | 451 | 459 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.51-0.55 (2H, m), 0.87-0.95 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-1.62 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, br s). | |

【0346】 [第 1-2 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 9 | | 485 | 493 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36 (9H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s). | |
| 10 | | 523 | 521 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (9H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (6H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.39-7.49 (1H, m), 7.56-7.70 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 11 | | 521 | 519 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.33 (9H, s), 1.38 (6H, s), 2.39 (9H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.36-7.74 (4H, m), 7.84-8.01 (1H, m), 8.15-8.21 (1H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 12 | | 469 | 467 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.54-7.66 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.21 (1H, s), 13.35 (1H, br s). | |
| 13 | | 467 | 465 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.68 (2H, q, J = 3.5 Hz), 1.00 (2H, q, J = 3.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.54-7.70 (3H, m), 8.09-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s). | |
| 14 | | 524 | 522 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.84 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 4.32-4.40 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.57-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 15 | | 467 | 465 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.02 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35 (2H, td, J = 14.3, 7.3 Hz), 1.61 (2H, td, J = 14.3, 7.3 Hz), 2.97-3.03 (1H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.10-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s). | |
| 16 | | 479 | 477 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07 (9H, s), 1.15-1.50 (6H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.92-2.00 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.68 (5H, m), 8.14-8.21 (3H, m), 13.32 (1H, br s). | |

【0347】 [第 1-3 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|---|----|
| 17 | | 469 | 467 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.28 (6H, s), 2.96-3.03 (1H, m), 3.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.40-7.72 (5H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 18 | | 535 | 533 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 2.92-3.03 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.36-7.50 (2H, m), 7.54-7.74 (2H, m), 8.04 (2H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, s). | |
| 19 | | 538 | 536 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 1.38 (6H, s), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 6.9, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 20 | | 563 | 561 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (18H, s), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.50 (1H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.21 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.34 (1H, s). | |
| 21 | | 538 | 538 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.43 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.71-1.78 (2H, m), 4.33-4.38 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 22 | | 495 | 483 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.57-1.67 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 23 | | 552 | 550 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.34 (4H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.89-1.78 (2H, m), 4.28-4.38 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 6.3, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.1 Hz). | |
| 24 | | 509 | 507 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12-1.28 (1H, m), 1.34 (6H, s), 1.37-1.56 (6H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s). | |

【0348】 [第 1-4 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 25 | | 538 | 538 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 26 | | 482 | 482 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 27 | | 486 | 484 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 28 | | 484 | 482 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.16-1.25 (1H, m), 1.37-1.57 (3H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.51 (2H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.54 (2H, t, J = 6.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 29 | | 508 | 506 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.51-1.70 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 30 | | 522 | 520 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 31 | | 488 | 486 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.14-1.25 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.57 (5H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.54 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 32 | | 522 | 520 | ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51-1.68 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.37-4.45 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s). | |

【0349】 [第 1-5 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 33 | | 536 | 534 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 4.39-4.45 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 34 | | 470 | 468 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.60-1.57 (4H, m), 1.76-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57-7.74 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.58 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 35 | | 523 | 521 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.06-7.18 (1H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.53-7.75 (2H, m), 8.21-8.25 (2H, m), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.12 (1H, br s). | |
| 36 | | 537 | 535 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36-1.39 (15H, m), 3.62 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.83-7.89 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.27-8.31 (1H, m), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.14 (1H, br s). | |
| 37 | | 484 | 482 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.58-1.66 (4H, m), 1.76-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.57-7.73 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.56 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 38 | | 441 | 439 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.35 (4H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.87-3.04 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.47-7.77 (6H, m), 8.13-8.19 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.06 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 39 | | 483 | 481 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19-1.30 (1H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.53 (2H, m), 1.56-1.65 (3H, m), 1.70-1.89 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.74-8.78 (1H, m), 13.31 (1H, br s). | |
| 40 | | 510 | 508 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.32-5.42 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | |

【0350】 [第 1-6 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR | 注意 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 41 | | 469 | 467 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.69-1.80 (4H, m), 1.85-2.16 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.54-7.71 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.94-8.88 (1H, m), 13.31 (1H, br s). | |
| 42 | | 524 | 522 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.38 (6H, s), 1.59-1.77 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.16-5.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 6.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 43 | | 521 | 519 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (6H, s), 1.38 (6H, s), 1.67 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 44 | | 523 | 521 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.50 (6H, s), 3.01 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s). | |
| 45 | | 536 | 534 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (9H, t, J = 7.5 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 46 | | 550 | 548 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.09-1.27 (4H, m), 1.39-1.50 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.33-2.38 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.76 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 47 | | 498 | 496 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.74 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.20 (4H, m), 1.06 (6H, s), 1.42-1.47 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 4.30-4.34 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 48 | | 527 | 525 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 6.1, 1.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s). | |

【0351】 [第 1-7 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 49 | | 505 | 503 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.89 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.43 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.42-7.48 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 50 | | 508 | 506 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71-0.76 (2H, m), 0.78-0.85 (2H, m), 1.38 (6H, s), 4.32-4.36 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 51 | | 484 | 482 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.02-1.18 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 52 | | 519 | 517 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.63-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.87-3.04 (1H, m), 4.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.39-7.70 (5H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 53 | | 507 | 505 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 6.1, 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.24 (1H, br s). | |
| 54 | | 521 | 519 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.59 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.69-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 55 | | 553 | 551 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 6.1, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s). | |
| 56 | | 543 | 541 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.54 (3H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 6.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s). | |

【0352】 [第 1-8 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR | 送達 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 57 | | 529 | 527 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13-1.25 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38-1.67 (7H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.33-3.41 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.52 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s). | |
| 58 | | 524 | 522 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 3.10-3.21 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 59 | | 522 | 520 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.80-1.73 (1H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.40-2.47 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.20-5.28 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 60 | | 562 | 560 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07-1.28 (3H, m), 1.40-1.55 (3H, m), 1.59-1.73 (3H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.20-5.27 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 61 | | 554 | 552 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.38-4.40 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.59-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 62 | | 564 | 562 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12-1.27 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41-1.64 (6H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 63 | | 531 | 528 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s). | |
| 64 | | 545 | 543 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.10-1.28 (3H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.56 (1H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s). | |

【0354】 [第 1-10 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 73 | | 538 | 536 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 1.54-1.67 (2H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s). | |
| 74 | | 509 | 507 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.22 (1H, s), 9.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 75 | | 483 | 481 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.56-1.71 (4H, m), 2.86-3.04 (1H, m), 3.14 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 76 | | 507 | 505 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, q, J = 12.0 Hz), 2.84-3.05 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 77 | | 475 | 473 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.14 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.12-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 78 | | 500 | 498 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.51-1.76 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.27 (1H, br s). | |
| 79 | | 528 | 526 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.38 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 80 | | 554 | 552 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.55-1.74 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.27-5.35 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.59-7.74 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). | |

【0355】 [第 1-11 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 81 | | 514 | 512 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27 (6H, s), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.30 (4H, t, J = 6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m), 8.99 (1H, s). | |
| 82 | | 542 | 540 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.68 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27-1.45 (6H, m), 1.58-1.67 (3H, m), 1.68-1.76 (3H, m), 3.14 (3H, s), 4.28-4.36 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, s), 8.28-8.38 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.0 Hz). | |
| 83 | | 568 | 566 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.41 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 84 | | 516 | 514 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.8 Hz), 1.26-1.44 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.32-4.45 (6H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30-8.34 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 85 | | 534 | 532 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (6H, s), 1.26-1.48 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.33-4.37 (4H, m), 6.14 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45-8.51 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 86 | | 538 | 536 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, s), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.59-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 87 | | 541 | 539 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.50 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.94-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.42 (1H, br s). | |
| 88 | | 581 | 579 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s). | |

【0356】 [第 1-12 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 88 | | 559 | 557 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.74 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.10 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s). | |
| 90 | | 547 | 545 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 2.98-3.04 (1H, m), 4.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, s), 9.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 91 | | 561 | 559 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.74 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s). | |
| 92 | | 483 | 481 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.60 (6H, m), 1.99 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.86-3.03 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.47 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s). | |
| 93 | | 497 | 495 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.49-1.59 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.58-7.72 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s). | |
| 94 | | 495 | 493 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.87-0.97 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.62-1.59 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.47 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.45-7.67 (5H, m), 8.08-8.21 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 95 | | 517 | 515 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.59 (6H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.42 (1H, br s). | |
| 96 | | 501 | 499 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54-1.62 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s). | |

【0357】 [第 1-13 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 97 | | 535 | 533 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.52-1.62 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.85 (3H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.41 (1H, br s). | |
| 98 | | 497 | 485 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18-1.38 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41-1.55 (3H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.85-3.05 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44-7.73 (5H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s). | |
| 98 | | 511 | 509 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.38 (5H, m), 1.34 (6H, s), 1.43-1.53 (3H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43-7.76 (5H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s). | |
| 100 | | 509 | 507 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78-0.82 (2H, m), 0.89-0.91 (2H, m), 1.16-1.38 (5H, m), 1.41-1.52 (6H, s), 1.42 (3H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s). | |
| 101 | | 531 | 529 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.39 (5H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41-1.54 (3H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.15-8.18 (1H, m), 8.35-8.38 (2H, m), 13.40 (1H, br s). | |
| 102 | | 500 | 498 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.53-1.74 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.48 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s). | |
| 103 | | 528 | 526 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.69 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 104 | | 554 | 552 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.28 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.51-1.63 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68-7.73 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s). | |

【0358】 [第 1-14 表]

| 實例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|------|-----|----------|----------|--|----|
| 105 | | 502 | 500 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.2 Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.40 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.59-7.71 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 106 | | 542 | 540 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 107 | | 547 | 545 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11-1.63 (9H, m), 1.34 (9H, s), 2.35 (2H, d, J = 13.7 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.36 (1H, br s). | |
| 108 | | 549 | 547 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.10-1.36 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.48-1.59 (4H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.39 (1H, br s). | |
| 109 | | 560 | 558 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.59-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 110 | | 548 | 544 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.64 (5H, m), 1.84-1.85 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.27 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41-7.49 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 111 | | 511 | 509 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38-1.51 (10H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 112 | | 525 | 523 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (6H, s), 1.40-1.52 (10H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, s), 8.1 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, s), 13.34 (1H, br s). | |

【0360】 [第 1-16 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR | 光澤 |
|-------|-----|----------|----------|---|----|
| 121 | | 543 | 541 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.37-1.47 (6H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.7, 8.9 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.59-7.74 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.36-8.42 (2H, m), 13.34 (1H, br s). | |
| 122 | | 541 | 539 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.91 (2H, br s), 1.36-1.46 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.53-1.59 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.8, 8.8 Hz), 4.39 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.10-8.22 (2H, m), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s). | |
| 123 | | 548 | 546 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 55.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 124 | | 530 | 528 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.47-1.75 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 125 | | 564 | 562 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.64-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.38-7.49 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 9.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 126 | | 546 | 544 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.46 (2H, m), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.51-1.64 (3H, m), 1.64-1.84 (3H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.26 (1H, t, J = 56.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.49 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 127 | | 560 | 558 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.68 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s). | |
| 128 | | 542 | 540 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). | |

【0361】 [第 1-17 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 標記 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 129 | | 556 | 554 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 8.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 130 | | 548 | 546 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 8.3 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 8.21 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.87-8.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 131 | | 530 | 528 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.47-1.74 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 8.88-8.94 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.53-7.75 (2H, m), 8.38 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 132 | | 523 | 521 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.88-3.04 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.42-7.71 (6H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s). | 1 |
| 133 | | 537 | 535 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.34 (6H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.42-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s). | 1 |
| 134 | | 523 | 521 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.88-3.04 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s). | 2 |
| 135 | | 537 | 535 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (6H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s). | 2 |
| 136 | | 535 | 533 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s). | 2 |

【0362】 [第 1-18 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|---|----|
| 137 | | 557 | 555 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s). | 2 |
| 138 | | 535 | 533 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78-0.84 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s). | 1 |
| 139 | | 557 | 555 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s). | 1 |
| 140 | | 564 | 562 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.47 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.82-1.83 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.39-7.49 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). | |
| 141 | | 556 | 554 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). | |
| 142 | | 568 | 566 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | 2 |
| 143 | | 568 | 566 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | 1 |
| 144 | | 568 | 566 | ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | 2 |

【0363】 [第 1-19 表]

| 實施例編號 | 構造式 | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR | 注釋 |
|-------|-----|----------|----------|--|----|
| 145 | | 568 | 566 | <p>¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, brs).</p> | 1 |

【0364】

試驗例 1：人 mPGES-1 酶抑制活性的評估

被驗物質的人 mPGES-1 酶抑制活性是，遵照 Xu 等的報告而評估(XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep 2008, Vol.326, No.3, pages 754-763.)。即，將被驗物質存在下由人 mPGES-1 產生的 PGE₂ 量，以均相時間分辨螢光法(HTRF：homogeneous time resolved fluorescence)測定，而求得被驗物質的人 mPGES-1 酶抑制活性。

【0365】

1)人 mPGES-1 表現細胞的微粒體部分的調製

藉由聚合酶連鎖反應(PCR：Polymerase Chain Reaction)法，在本公司調製的人 mPGES-1 表現質體 DNA (pME-18S/iPGES-1)作為模版，將含有緊接在轉譯開始密碼子(codon)前面附加 BamHI 辨識切斷序列，緊接在翻譯終止密碼子後面附加 EcoRI 辨識切斷序列的人 mPGES-1 的 DNA 片段擴增。經精製的 DNA 片段以 BamHI 及 EcoRI 消化，使用同樣以 BamHI 及 EcoRI 消化的 pcDNA3.1(+)(Invitrogen，型號 V790-20) DNA 接合套組(Ligation kit ver.2.1：Takara Bio，型號 6022)接合。由以所得的接合(Ligation)產物形質轉換的大腸菌 DH5 α (TOYOBO，型號 DNA-903)，單離人 mPGES-1 表現質體 DNA。將在載體(vector)選殖的人 mPGES-1 之鹼

基序列，使用 BigDye Terminator v3.1 循環定序套組 (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit: Applied Biosystems, 產品號碼 4337455) 的游離螢光終結物 (dye terminator) 法決定。決定序列是與在美國國家生物技術信息中心參考資料庫 (NCBI Reference Database) 登錄的人 mPGES-1 (編錄號 (Accession number) NM_004878) 的蛋白質轉譯領域的序列相同。

將人 mPGES-1 表現質體 DNA，使用基因導入試藥 (FreeStyle MAX Reagent (Invitrogen, 產品號碼 16447-100)) 轉染於來自於中國倉鼠的卵巢細胞 (FreeStyle CHO-S Cell, Invitrogen, 產品號碼 R800-07)，以含有 8 mmol/L L-麩醯胺酸的培養基 (GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium, Invitrogen, 產品號碼 12651-022) 振盪培養 48 小時 (8% CO₂, 37°C)。

將 CHO-S 細胞以均質緩衝劑 (100 mmol/L 磷酸鉀 (pH 7.4), 250 mmol/L 蔗糖, 100 mmol/L EDTA, 完全無 EDTA (Roche, 產品號碼 1873580)) 懸浮。以超音波細胞粉碎機 (Ultrasonic disruptor UD-201: TOMY 精工)，輸出: 3, 負載循環 (duty cycle): 50, 將懸浮細胞破碎 30 秒鐘。以離心分離 (1,000×g, 5 分鐘, 4°C) 除去沈澱後，將上清液離心分離 (5,000×g, 10 分鐘, 4°C)。對該上清液再實施離心分離 (105,000×g, 60 分鐘, 4°C)。將所得的沈澱以再懸浮緩衝劑 (100 mmol/L 磷酸鉀 (pH 7.4), 250 mmol/L 蔗糖, 100 mmol/L EDTA, 10% 甘油) 懸浮，作為微粒體部分。

微粒體部分的蛋白質濃度，以 Bradford 法(蛋白質分析套組，Bio-Rad)測定。微粒體部分，使用液態氮急速凍凍後，在 -80°C 保存。使用兔抗 mPGES-1 多株抗體(ThermoFisher Scientific，產品號碼 PA1-10264)藉由西方墨點法(Western Blot)，檢出微粒體部分的人 mPGES-1。

【0366】

2)人 mPGES-1 酶抑制活性的評估

在 96 孔 V 底盤(Corning，產品號碼 3363)，將以 0.1 mol/L 磷酸鉀， $\text{pH } 7.4$ (以下稱為 KPB)稀釋的被驗物質溶液或 DMSO(NACALAI TESQUE，產品號碼 13407-45)每孔添加 $5\ \mu\text{L}$ 。反應時的最終 DMSO 濃度設定為 $2\%(v/v)$ 。再者，以還原型 GSH(12.5 mmol/L KPB 溶液，SIGMA，產品號碼 G6529-25G)稀釋而使蛋白濃度為 $5\ \mu\text{g/mL}$ ，而將表現人 mPGES-1 的 CHO-S 細胞的微粒體部分每孔添加 $20\ \mu\text{L}$ 。使用的微粒體部分量，係由以下所示的反應條件下產生的 PGE₂ 量及使用微粒體部分的量顯示直線性之範圍內的微粒體部分量。對照是將還原型 GSH(12.5 mmol/L KPB 溶液)每孔添加 $20\ \mu\text{L}$ 。在室溫靜置 10 分鐘後，將 PGH₂(以冷却丙酮溶解 PGH₂ 為 $100\ \mu\text{g/mL}$ ，以 D-PBS(-)(日研生物醫學研究所，產品號碼 CM6201)稀釋成為 $10\ \mu\text{g/mL}$ 的方式者，Cayman Chemical，產品號碼 17020)每孔添加 $25\ \mu\text{L}$ ，在室溫靜置 45 秒鐘。將氯化錫(II)二水合物(2 mg/mL 10 mmol/L 檸檬酸溶液，和光純藥工業，產品號碼 204-01562)每孔添加 $50\ \mu\text{L}$ ，將盤輕輕振盪，而停止酶反應。

將上述酶反應液中的 PGE2 濃度，使用 Prostaglandin E2 assay(CISbio Bioassays，產品號碼 62P2APEC)，依照使用說明書測定。標準線用標準品，使用 PGE2(Cayman Chemical，產品號碼 14010)。使用 EnVision2104 (Perkin Elmer)，測定對 337 nm 的激發光在 620 nm 及 665 nm 的時間解析螢光。PGE2 濃度是由 PGE2 標準線外插。實施各處置的孔的 PGE2 濃度的平均值作為數據。

被驗物質的 mPGES-1 酶抑制活性(%)，依照下述式 1 而算出。

[式 1]

$$\text{mPGES-1 酶抑制活性 (\%)} = (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_x) / (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_B) \times 100$$

PGE2_A：媒體溶液處置孔的 PGE2 濃度

PGE2_B：對照孔的 PGE2 濃度

PGE2_x：被驗物質處置孔的 PGE2 濃度

被驗物質的 IC₅₀ 值(50%抑制濃度)，依照下述式 2 而算出。

[式 2]

$$\text{IC}_{50} \text{ 值} = 10^{\{(\log_{10}(D/E) \times (50-G)) / (F-G) + \log_{10}(E)\}}$$

D：50%抑制上下 2 點中，顯示 50%以上的抑制活性的被驗物質濃度

E：50%抑制上下 2 點中，顯示 50%以下的抑制活性的被驗物質濃度

F：被驗物質濃度是 D 時的 mPGES-1 酶抑制活性(%)

G：被驗物質濃度是 E 時的 mPGES-1 酶抑制活性(%)

結果示於第 2-1 表至第 2-5 表。

【0367】 [第 2-1 表]

| 實施例編號 | 人 mPGES-1 酶抑制活性(nM) |
|-------|------------------------|
| 1 | 0.9 |
| 2 | 1.1 |
| 3 | 2.1 |
| 4 | 12 |
| 5 | 1.1 |
| 6 | 0.4 |
| 7 | 1.0 |
| 8 | 0.7 |
| 9 | 0.7 |
| 10 | 1.7 |
| 11 | 0.2 |
| 12 | 3.2 |
| 13 | 21 |
| 14 | 1.2 |
| 15 | 0.5 |
| 16 | 0.4 |
| 17 | 67 |
| 18 | 5.3 |
| 19 | 3.3 |
| 20 | 30 |

| | |
|----|-----|
| 21 | 3.9 |
| 22 | 0.9 |
| 23 | 7.2 |
| 24 | 1.6 |
| 25 | 3.1 |
| 26 | 0.7 |
| 27 | 0.7 |
| 28 | 1.8 |
| 29 | 0.8 |
| 30 | 0.8 |

【0368】 [第 2-2 表]

| 實施例編號 | 人 mPGES-1 酶抑制活性(nM) |
|-------|------------------------|
| 31 | 1.0 |
| 32 | 0.7 |
| 33 | 0.8 |
| 34 | 1.6 |
| 35 | 2.0 |
| 36 | 5.8 |
| 37 | 3.0 |
| 38 | 2.9 |
| 39 | 3.9 |
| 40 | 0.8 |
| 41 | 1.3 |
| 42 | 1.3 |
| 43 | 3.5 |
| 44 | 3.6 |
| 45 | 1.3 |
| 46 | 3.2 |
| 47 | 2.1 |
| 48 | 0.5 |
| 49 | 0.5 |
| 50 | 0.5 |
| 51 | 0.6 |
| 52 | 1.1 |

| | |
|----|-----|
| 53 | 0.4 |
| 54 | 0.5 |
| 55 | 1.9 |
| 56 | 0.7 |
| 57 | 2.9 |
| 58 | 1.0 |
| 59 | 0.3 |
| 60 | 0.4 |

【0369】 [第 2-3 表]

| 實施例編號 | 人 mPGES-1 酶抑制活性 (nM) |
|-------|-------------------------|
| 61 | 0.5 |
| 62 | 1.0 |
| 63 | 1.7 |
| 64 | 1.6 |
| 65 | 1.1 |
| 66 | 0.7 |
| 67 | 2.8 |
| 68 | 0.6 |
| 69 | 2.3 |
| 70 | 1.5 |
| 71 | 0.7 |
| 72 | 5.3 |
| 73 | 4.2 |
| 74 | 1.3 |
| 75 | 1.8 |
| 76 | 1.3 |
| 77 | 0.8 |
| 78 | 1.2 |
| 79 | 4.6 |
| 80 | 2.7 |
| 81 | 2.1 |
| 82 | 7.2 |

| | |
|----|-----|
| 83 | 5.0 |
| 84 | 2.0 |
| 85 | 4.9 |
| 86 | 1.8 |
| 87 | 5.2 |
| 88 | 19 |
| 89 | 3.7 |
| 90 | 2.1 |

【0370】 [第 2-4 表]

| 實施例編號 | 人 mPGES-1 酶抑制活性(nM) |
|-------|------------------------|
| 91 | 4.6 |
| 92 | 0.5 |
| 93 | 1.3 |
| 94 | 1.0 |
| 95 | 1.9 |
| 96 | 0.8 |
| 97 | 3.8 |
| 98 | 1.2 |
| 99 | 1.7 |
| 100 | 0.9 |
| 101 | 2.1 |
| 102 | 1.1 |
| 103 | 2.4 |
| 104 | 5.4 |
| 105 | 1.5 |
| 106 | 3.6 |
| 107 | 2.6 |
| 108 | 2.4 |
| 109 | 3.2 |
| 110 | 3.7 |
| 111 | 1.5 |
| 112 | 3.3 |

| | |
|-----|-----|
| 113 | 1.8 |
| 114 | 3.1 |
| 115 | 1.3 |
| 116 | 1.2 |
| 117 | 1.6 |
| 118 | 0.4 |
| 119 | 1.8 |
| 120 | 1.8 |

【0371】 [第 2-5 表]

| 實施例編號 | 人 mPGES-1 酶抑制活性(nM) |
|-------|------------------------|
| 121 | 3.3 |
| 122 | 1.8 |
| 123 | 4.0 |
| 124 | 2.6 |
| 125 | 6.0 |
| 126 | 3.1 |
| 127 | 2.4 |
| 128 | 2.2 |
| 129 | 5.7 |
| 130 | 3.8 |
| 131 | 2.9 |
| 132 | 0.8 |
| 133 | 1.4 |
| 134 | 1.7 |
| 135 | 2.0 |
| 136 | 1.2 |
| 137 | 4.7 |
| 138 | 1.5 |
| 139 | 5.4 |
| 140 | 10 |
| 141 | 14 |
| 142 | 7.7 |

| | |
|-----|-----|
| 143 | 3.9 |
| 144 | 3.9 |
| 145 | 4.5 |

【0372】

試驗例 2：使用 A549 細胞之 PGE2 產生抑制作用的評估

將來自於人肺癌細胞株 A549 細胞(財團法人 Human Science 振興財團·研究資源銀行)以分析用培養基(2% FBS (Hyclone Laboratories, 產品號碼 SH30910.03), 在含有 100 units/mL 盤尼西林及 100 μ g/mL 鏈黴素(Invitrogen, 產品號碼 15140-122)的 Ham's F-12K(和光純藥工業, 產品號碼 080-08565))懸浮, 在 96 孔平底盤(Corning, 產品號碼 353072)以 2.5×10^4 細胞/100 μ L/孔播種, 在設定 37°C 的 CO₂ 保溫箱內靜置 20 小時。被驗物質是以 DMSO(NACALAI TESQUE, 產品號碼 13407-45)階段稀釋後以分析用培養基稀釋 20 倍, 調製最終濃度的 10 倍濃度的被驗物質適用液。反應時的最終 DMSO 濃度是設定為 0.5%(v/v)。由播種細胞的盤除去培養基後添加新的分析用培養基 160 μ L/孔, 在 CO₂ 保溫箱內靜置 10 分鐘。繼而添加被驗物質適用液 20 μ L/孔, 在 CO₂ 保溫箱內靜置 30 分鐘。再者, 添加由 mPGES-1 之 mRNA 表現的增加而使 PGE2 產生亢進的刺激劑的重組人 IL-1 β (R&D Systems, 產品號碼 201-LB) 20 μ L/孔(最終濃度為 1 ng/mL)而在 CO₂ 保溫箱內靜置 18 小時。將上清液每孔回收 180 μ L, 將 PGE2 濃度, 使用 Prostaglandin E2 assay(CISbio

Bioassays，產品號碼 62P2APEC)，依照使用說明書測定。標準線用標準品，使用 PGE2(Cayman Chemical，產品號碼 14010)。使用 EnVision2104(PerkinElmer)，測定對 337 nm 的激發光的 620 nm 及 665 nm 的時間解析螢光。PGE2 濃度是由 PGE2 標準線外插而得。經各處置的孔的 PGE2 濃度的平均值作為數據。

被驗物質的 PGE2 產生抑制活性(%)是，遵從下述式 3 算出。

[式 3]

$$\text{PGE2 產生抑制活性(\%)} = (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_x) / (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_B) \times 100$$

PGE2_A：媒體溶液處置孔的 PGE2 濃度

PGE2_B：對照孔(未添加重組人 IL-1 β)的 PGE2 濃度

PGE2_x：被驗物質處置孔的 PGE2 濃度

被驗物質的 IC₅₀ 值(50%抑制濃度)是，依照下述式 4 算出。

[式 4]

$$\text{IC}_{50} \text{ 值} = 10^{\{\log_{10}(D / E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E)\}}$$

D：50%抑制上下 2 點中，顯示 50%以上的抑制活性的被驗物質濃度

E：50%抑制上下 2 點中，顯示 50%以下的抑制活性的被驗物質濃度

F：被驗物質濃度是 D 時的 PGE2 產生抑制活性(%)

G：被驗物質濃度是 E 時的 PGE2 產生抑制活性(%)

結果示於第 3-1 表至第 3-5 表。

【0373】 [第 3-1 表]

| 實施例編號 | 細胞 PGE2 產生 抑制活性(μ M) |
|-------|------------------------------|
| 1 | 0.027 |
| 2 | 0.0086 |
| 3 | 0.027 |
| 4 | 0.0029 |
| 5 | 0.030 |
| 6 | 0.023 |
| 7 | 0.068 |
| 8 | 0.014 |
| 9 | 0.037 |
| 10 | 0.049 |
| 11 | 0.017 |
| 12 | 0.35 |
| 13 | 1.0 |
| 14 | 0.0047 |
| 15 | 0.12 |
| 16 | 0.034 |
| 17 | 1.3 |
| 18 | 0.26 |
| 19 | 0.0017 |
| 20 | 0.15 |
| 21 | 0.0022 |

| | |
|----|--------|
| 22 | 0.016 |
| 23 | 0.0024 |
| 24 | 0.0082 |
| 25 | 0.0029 |
| 26 | 0.26 |
| 27 | 0.079 |
| 28 | 0.1 |
| 29 | 0.069 |
| 30 | 0.033 |

【0374】 [第 3-2 表]

| 實施例編號 | 細胞 PGE2 產生 抑制活性(μ M) |
|-------|------------------------------|
| 31 | 0.086 |
| 32 | 0.040 |
| 33 | 0.011 |
| 34 | 1.0 |
| 35 | 0.014 |
| 36 | 0.010 |
| 37 | 0.17 |
| 38 | 0.13 |
| 39 | 0.057 |
| 40 | 0.045 |
| 41 | 0.023 |
| 42 | 0.0079 |
| 43 | 0.0065 |
| 44 | 0.026 |
| 45 | 0.0080 |
| 46 | 0.0041 |
| 47 | 0.10 |
| 48 | 0.0027 |
| 49 | 0.0073 |
| 50 | 0.17 |
| 51 | 0.41 |
| 52 | 0.0060 |

| | |
|----|--------|
| 53 | 0.0037 |
| 54 | 0.0029 |
| 55 | 0.0026 |
| 56 | 0.0026 |
| 57 | 0.0045 |
| 58 | 0.15 |
| 59 | 0.053 |
| 60 | 0.0083 |

【0375】 [第 3-3 表]

| 實施例編號 | 細胞 PGE2 產生 抑制活性 (μ M) |
|-------|-------------------------------|
| 61 | 0.079 |
| 62 | 0.050 |
| 63 | 0.014 |
| 64 | 0.0053 |
| 65 | 0.0097 |
| 66 | 0.0038 |
| 67 | 0.0039 |
| 68 | 0.011 |
| 69 | 0.0081 |
| 70 | 0.056 |
| 71 | 0.0034 |
| 72 | 0.0059 |
| 73 | >0.03 (47%) |
| 74 | 0.029 |
| 75 | 0.032 |
| 76 | 0.088 |
| 77 | 0.044 |
| 78 | 0.0092 |
| 79 | 0.0026 |
| 80 | 0.0020 |
| 81 | 0.0050 |
| 82 | 0.0022 |

| | |
|----|--------|
| 83 | 0.0027 |
| 84 | 0.0060 |
| 85 | 0.0035 |
| 86 | 0.0021 |
| 87 | 0.0029 |
| 88 | 0.0016 |
| 89 | 0.0025 |
| 90 | 0.0039 |

【0376】 [第 3-4 表]

| 實施例編號 | 細胞 PGE2 產生 抑制活性(μ M) |
|-------|------------------------------|
| 91 | 0.0040 |
| 92 | 0.090 |
| 93 | 0.030 |
| 94 | 0.059 |
| 95 | 0.017 |
| 96 | 0.061 |
| 97 | 0.0090 |
| 98 | 0.043 |
| 99 | 0.011 |
| 100 | 0.043 |
| 101 | 0.0079 |
| 102 | 0.025 |
| 103 | 0.0065 |
| 104 | 0.0049 |
| 105 | 0.015 |
| 106 | 0.0050 |
| 107 | 0.0021 |
| 108 | 0.0024 |
| 109 | 0.0018 |
| 110 | 0.0027 |
| 111 | 0.054 |
| 112 | 0.024 |

| | |
|-----|-------------|
| 113 | 0.095 |
| 114 | 0.013 |
| 115 | 0.0066 |
| 116 | 0.0072 |
| 117 | 0.0042 |
| 118 | 0.017 |
| 119 | 0.0030 |
| 120 | >0.03 (43%) |

【0377】 [第 3-5 表]

| 實施例編號 | 細胞 PGE2 產生 抑制活性 (μ M) |
|-------|-------------------------------|
| 121 | 0.0079 |
| 122 | 0.019 |
| 123 | 0.0015 |
| 124 | 0.0025 |
| 125 | 0.0016 |
| 126 | 0.0025 |
| 127 | 0.0009 |
| 128 | 0.0013 |
| 129 | 0.0022 |
| 130 | 0.0012 |
| 131 | 0.0019 |
| 132 | 0.0048 |
| 133 | 0.0024 |
| 134 | 0.019 |
| 135 | 0.0054 |
| 136 | 0.010 |
| 137 | 0.0026 |
| 138 | 0.0084 |
| 139 | 0.0021 |
| 140 | 0.0008 |
| 141 | 0.0038 |
| 142 | 0.0021 |

| | |
|-----|--------|
| 143 | 0.0016 |
| 144 | 0.0016 |
| 145 | 0.0017 |

【0378】

試驗例 3：對食蟹猴眼房液中前列腺素組成的作用評估

將被驗物質溶解於含有 0.5% 聚山梨糖醇酯 80(Fluka) 的生理食鹽水，而調製點眼溶液(pH 7.0 至 8.0)。在將點眼溶液點眼前將雄性食蟹猴以 Escain(登錄商標)吸入麻醉藥(Pfizer 公司，一般名：異氟醚(Isoflurane))麻醉，將兩眼的角膜以連接於矽質導管的 30G 的注射針穿刺而採取眼房液。在眼房液採取後即刻使用微吸管將媒體或被驗物質的點眼溶液點眼 1 次(每次每眼 30 μ L)，將下眼瞼輕壓約 15 秒鐘而將淚囊部輕輕固定。在 5 分鐘後在前房內將脂多醣(LPS)投藥後，在麻醉下採取眼房液。另一隻眼也同樣處理。將眼房液中的前列腺素類的濃度以 LC/MS/MS 系統(超高速液相層析儀：股份公司島津製作所社製 Nexera(登錄商標)，質量分析計：AB SCIEX 社製 QTRAP(登錄商標)5500)測定，算出對於全前列腺素的濃度之和的各前列腺素的濃度比。

【0379】

試驗例 4：mPGES-1 抑制劑對食蟹猴的正常眼壓的作用評估

本試驗是使用雄性食蟹猴而實施。

【0380】 為了排除殘留被驗物質的影響，各試驗之

間設 1 週的清除期間。試驗日的給餌是在最終測定後實施。

將被驗物質溶解於含有 0.5% 聚山梨糖醇酯 80(Fluka) 的生理食鹽水，而調製點眼溶液。對照物質群，與被驗物質同樣的方法將媒體(含有 0.5% 聚山梨糖醇酯生理食鹽水)投藥。作為陽性對照物質而使用舒而坦(xalatan)(登錄商標)點眼液 0.005%(Pfizer 社，一般名：拉坦前列腺素(latanoprost))。被驗物質是使用微吸管每一眼投藥 $30 \mu\text{L}$ 1 次。媒體群及陽性對照物質群是各分別投藥 1 次。點眼後，將下眼瞼輕壓淚囊部約 15 秒鐘而輕輕地固定。另一隻眼也同樣處理。眼壓測定是，在緊接投藥之前，投藥 2、4、8、12 及 24 小時後實施。眼壓測定前是，將動物固定於猴椅，將眼科用表面麻醉劑盼娜液(benxyl(登錄商標)點眼液 0.4%，參天製藥股份公司，一般名：奧布卡因(oxybuprocaine)鹽酸鹽)點眼投藥而做局部麻醉。裝配開瞼器(股份公司半田屋)後，使用空壓壓平式眼壓計(Model 30 Classic, Reichert.社)測定兩眼的眼壓。

對各測定眼求得在各測定時點與緊接投藥之前值的眼壓差(ΔmmHg ；求到小數點第 1 位)後，算出左右眼的平均值作為該個體的評估數據。算出每一群的眼壓差的平均值及標準偏差(求到小數點第 2 位)。

【0381】

試驗例 5: 溶解度的測定

(1) pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液的飽和溶液

將被驗物質秤量於玻璃製微管，添加 1.5mL 的 pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液而分散，調製懸浮液，在 20℃ 振盪

18 小時。其次，將懸浮液以膜過濾器(0.45 μ m)過濾，將濾液作為樣品而使用。

(2) 含有 0.5W/V% 聚山梨糖醇酯 80 的 pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液

將被驗物質秤量於玻璃製微管，添加 1.5mL 的含有 0.5W/V% 聚山梨糖醇酯 80 pH8.5 Britton-Robinson 緩衝液而分散，調製懸浮液，在 20°C 振盪 18 小時。其次，將懸浮液以膜過濾器(0.45 μ m)過濾，將濾液作為樣品而使用。

(3) 標準溶液及試料溶液的調製及溶解度測定

試料溶液是將樣品適宜以水/乙腈混液(1:1)稀釋而調製。標準溶液是將被驗物質精密秤量，以水/乙腈混液(1:1)稀釋而調製。

將標準溶液及試料溶液以液相層析法測定，以外部標準法算出樣品中的被驗物質含量，而求溶解度。

結果示於第 4 表。

【0382】 [第 4 表]

| 實施例編號 | 0.5% 聚山梨糖醇酯 80 pH8.5 的溶解度(%) |
|-------|---------------------------------|
| 66 | 0.136 |
| 71 | 0.057 |
| 79 | 0.157 |
| 81 | 0.071 |
| 107 | 0.032 |
| 131 | 0.109 |

【0383】 本發明的製劑例而言，例如可舉下述的製劑。但是，本發明不受該等製劑例所限定。

【0384】

製劑例 1(膠囊的製造)

| | |
|-----------------|-------|
| 1)實施例編號 48 的化合物 | 30 mg |
| 2)微結晶纖維素 | 10 mg |
| 3)乳糖 | 19 mg |
| 4)硬脂酸鎂 | 1 mg |

將 1)、2)、3)及 4)混合，充填於明膠膠囊。

【0385】

製劑例 2(錠劑的製造)

| | |
|-----------------|------|
| 1)實施例編號 48 的化合物 | 10 g |
| 2)乳糖 | 50 g |
| 3)玉米澱粉 | 15 g |
| 4)羧甲基纖維素鈣 | 44 g |
| 5)硬脂酸鎂 | 1 g |

將 1)、2)、3)的全量及 30 g 的 4)以水捏和，真空乾燥後，實施整粒。在該整粒末混合 14 g 的 4)及 1 g 的 5)，以打錠機打錠。如此，得每 1 錠含有實施例編號 48 的化合物 10 mg 的錠劑 1000 錠。

【0386】

製劑例 3(點眼劑的製造)

點眼劑 100 mL 中

| | |
|-----------------|--------|
| 1)實施例編號 48 的化合物 | 100 mg |
|-----------------|--------|

| | |
|-------------|--------|
| 2)聚山梨糖醇酯 80 | 500mg |
| 3)氯化鈉 | 900 mg |
| 4)氫氧化鈉 | 適量 |
| 5)滅菌精製水 | 適量 |

將以上的成分無菌地混合而成為 pH 7.9 至 8.1，作為點眼劑。

【0387】

製劑例 4(點眼劑的製造)

點眼劑 100 mL 中

| | |
|-----------------|--------|
| 1)實施例編號 48 的化合物 | 100 mg |
| 2)聚山梨糖醇酯 80 | 100 mg |
| 3)磷酸二氫鈉二水合物 | 100 mg |
| 4)氯化鈉 | 900 mg |
| 5)氯化烷基二甲基苄基銨 | 5 mg |
| 6)氫氧化鈉 | 適量 |
| 7)滅菌精製水 | 適量 |

將以上的成分無菌地混合成為 pH 7.9 至 8.1，作為點眼劑。

【0388】

製劑例 5(點眼劑的製造)

點眼劑 100 mL 中

| | |
|-----------------|--------|
| 1)實施例編號 48 的化合物 | 100 mg |
| 2)硼酸 | 700 mg |
| 3)硼砂 | 適量 |

| | |
|--------------|-----------|
| 4)氯化鈉 | 500 mg |
| 5)乙二胺四乙酸鈉 | 0.05 mg |
| 6)氯化烷基二甲基苄基銨 | 0.0005 mg |
| 7)滅菌精製水 | 適量 |

將以上的成分無菌地混合成為 pH 7.9 至 8.1，作為點眼劑。

[產業上的利用可能性]

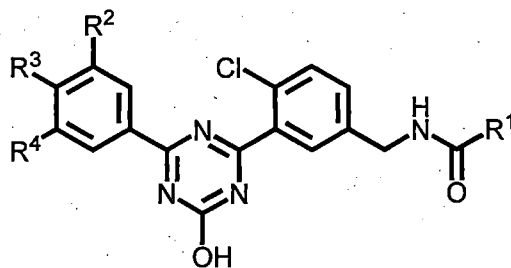
【0389】 本發明化合物或其在藥學上可容許的鹽，因為有 mPGES-1 抑制活性之故，可以對疼痛、風濕性關節炎、變形性關節症、發燒、阿茲海默氏症、多發性硬化症、動脈硬化、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症、大腸癌為首的惡性腫瘤及/或 PGE₂ 產生抑制會顯示有效性的疾病的預防或治療之目的可以成為有效的藥劑。

【符號說明】

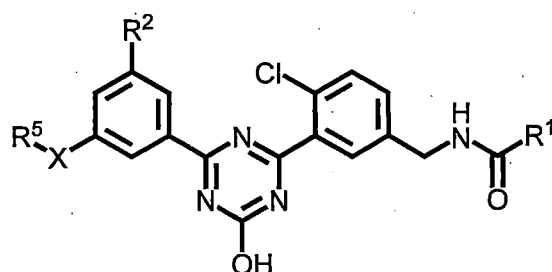
無

申請專利範圍

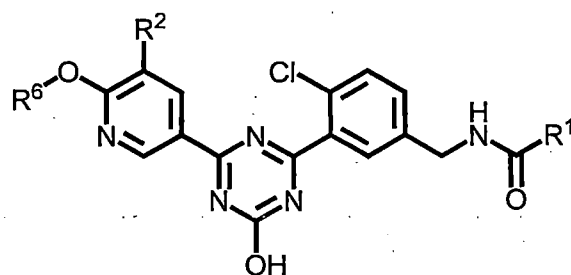
1. 一種化合物或其在藥學上可容許的鹽，該化合物為式 [I-a]、[I-b]或[I-c]之化合物



[I-a]



[I-b]

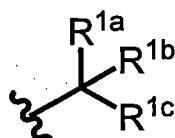


[I-c]

[式中，

R¹ 是

(1)式：



(式中，

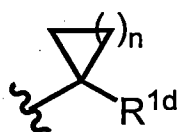
R^{1a} 是 C₁₋₄ 烷基，

R^{1b} 是 C₁₋₄ 烷基或三氟甲基，

R^{1c} 是

- (a) C_{1-4} 烷基，
- (b) C_{1-4} 氟烷基，
- (c) C_{1-4} 烷氧基，或
- (d) C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷基)，或

(2) 式：



(式中，

n 是 1、2、3、4 或 5，

R^{1d} 是

- (a) 氟，
- (b) C_{1-4} 烷基，
- (c) C_{1-4} 氟烷基，
- (d) C_{1-4} 烷氧基，或
- (e) C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷基)，

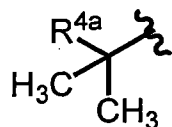
R^2 是氢或 C_{1-4} 烷基，

R^3 是

- (1) 氢，
- (2) 卤素，
- (3) C_{1-4} 烷基，或
- (4) C_{1-4} 烷氧基，

R^4 是

- (1) 式：



(式中， R^{4a} 是氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基)或

(2) 式：



R^5 是 C_{1-6} 烷基，

R^6 是

(1) C_{1-6} 烷基，

(2) C_{3-5} 環烷基，或

(3) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，

X 是 CH_2 或 O]，

但，在式 [I-a] 中 R^2 是 C_{1-4} 烷基時， R^3 是氫。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其係在式 [I-a] 中，

R^2 及 R^3 是都是氫，且

R^4 是

(1) 異丙基或三級丁基，或

(2) 式：



3. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其係在式 [I-a] 中，

R^2 是氫，

R^3 是氯，且

R^4 是異丙基。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其係在式 [I-b] 中，

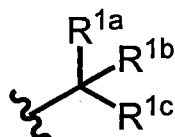
X 是 O。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其係在式 [I-c] 中，

R^2 是氫，且

R^6 是 1-甲基丁基或正己基。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其中， R^1 是式：



(式中，

R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基，

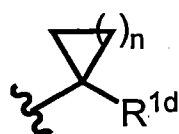
R^{1b} 是 C_{1-4} 烷基或三氟甲基，且

R^{1c} 是

(b) 二氟甲基或三氟甲基，或

(c) 甲氧基)。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其中， R^1 是式：



(式中，

n 是 3、4 或 5，且

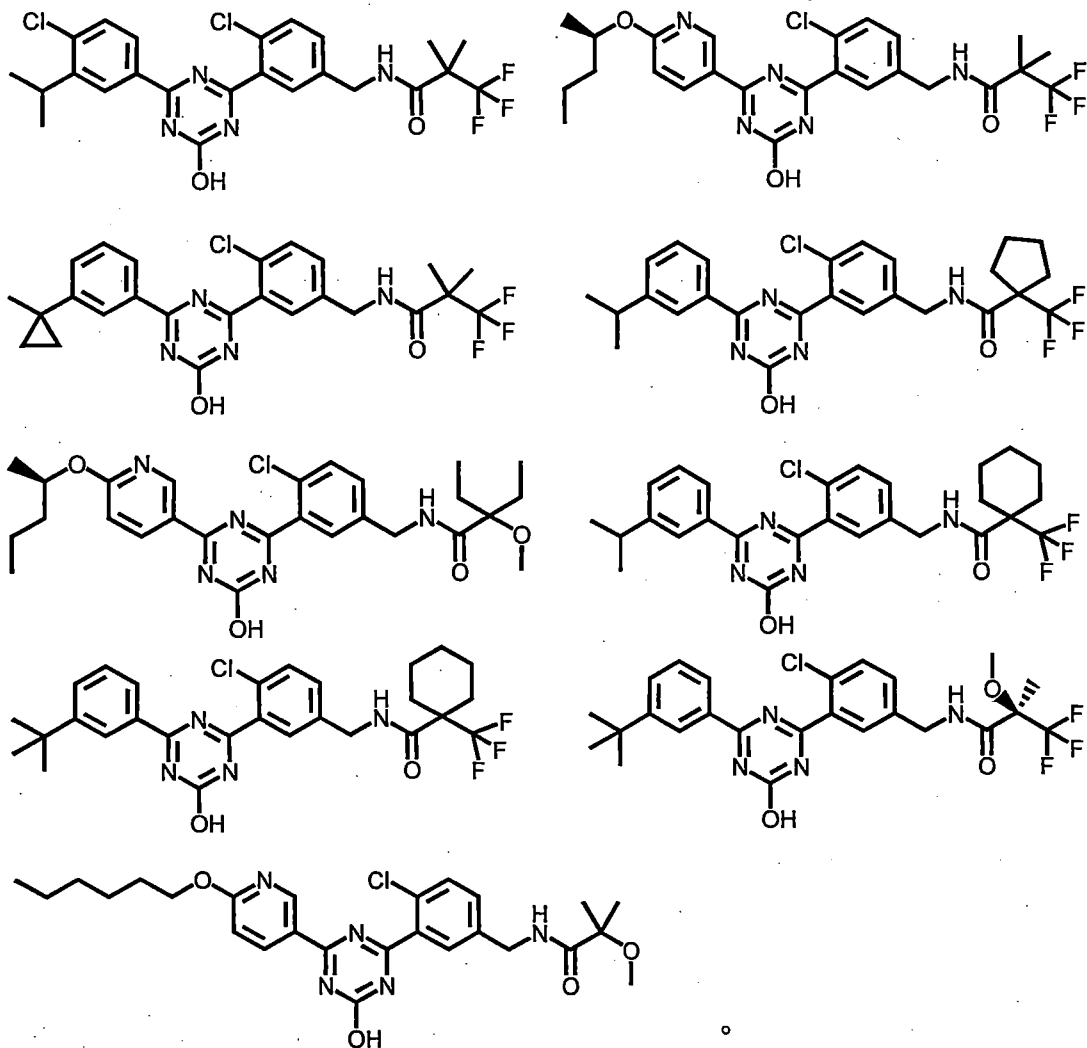
R^{1d} 是

- (a) 氟，
- (c) C₁₋₄ 氟烷基，
- (d) 甲氧基，或
- (e) 甲氧基甲基)。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，其中，n 是 3 或 4，且

R^{1d} 是單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

9. 一種化合物或其在藥學上可容許的鹽，其中，該化合物係選自下述式：



10. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，及藥學上可容許的載體。
11. 一種 mPGES-1 抑制劑，其係含有申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽。
12. 一種疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或惡性腫瘤的治療劑或預防劑，其係含有申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽。
13. 一種青光眼及/或高眼壓症的治療劑或預防劑，其係將申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽，及一種類以上的其他的青光眼治療劑組合而成者。
14. 一種 mPGES-1 之抑制方法，其係包含將藥學上有效量的申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽對人投藥。
15. 一種疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或惡性腫瘤的治療方法或預防方法，其係包含將藥學上有效量的申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽對人投藥。

16. 一種青光眼及/或高眼壓症的治療方法或預防方法，其係包含將藥學上有效量的申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽及一種類以上的其他的青光眼治療劑對人投藥。
17. 一種申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽的用途，其係用於製造 mPGES-1 抑制劑。
18. 一種申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物或其在藥學上可容許的鹽的用途，其係用於製造對疼痛、風濕性關節炎、發燒、變形性關節症、動脈硬化、阿茲海默氏症、多發性硬化症、青光眼、高眼壓症、缺血性視網膜疾病、全身性硬皮症及/或惡性腫瘤的治療劑或預防劑。