



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201309698 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101100483

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/14 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/18

日本

2011-060765

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大畑正 OHATA, AKIRA (JP)；中谷真悟 NAKATANI, SHINGO (JP)；杉山哲也

SUGIYAMA, TETSUYA (JP)；森元崇史 MORIMOTO, TAKASHI (JP)

(74)代理人：憐軼群；陳文郎

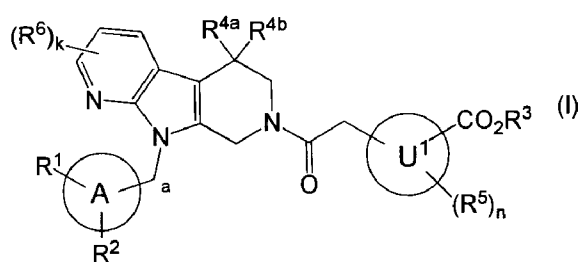
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 231 頁

(54)名稱

四氫吡啶衍生物

(57)摘要

本發明的課題係提供一種對與既存藥不同的標的即 ENPP2 具有抑制活性的藥劑，以作為對以既存藥治療會效果不足的排尿障礙患者有用的醫藥品。本發明的解決手段在於提供一種具有 ENPP2 抑制活性之以通式(I)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或其等之前藥以及包含其等作為有效成分之排尿障礙的預防、治療及/或症狀改善劑：



(式中，各基團之定義表示與說明書中之記載內容相同的意義。)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201309698 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101100483

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/14 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/18

日本

2011-060765

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大畑正 OHATA, AKIRA (JP)；中谷真悟 NAKATANI, SHINGO (JP)；杉山哲也

SUGIYAMA, TETSUYA (JP)；森元崇史 MORIMOTO, TAKASHI (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

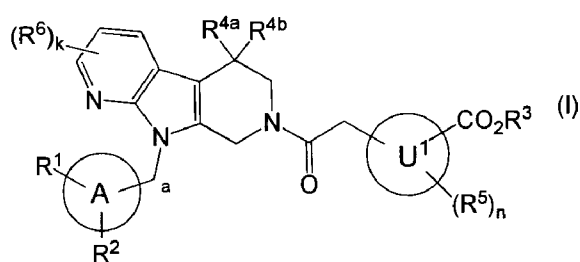
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 231 頁

(54)名稱

四氫吡啶衍生物

(57)摘要

本發明的課題係提供一種對與既存藥不同的標的即 ENPP2 具有抑制活性的藥劑，以作為對以既存藥治療會效果不足的排尿障礙患者有用的醫藥品。本發明的解決手段在於提供一種具有 ENPP2 抑制活性之以通式(I)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或其等之前藥以及包含其等作為有效成分之排尿障礙的預防、治療及/或症狀改善劑：



(式中，各基團之定義表示與說明書中之記載內容相同的意義。)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 101100483

※ 申請日：※IPC分類： 101.1.5

C07D471/14 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4575 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

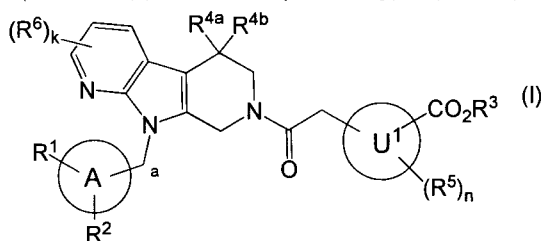
一、發明名稱：(中文/英文)

四氫吡啶衍生物

二、中文發明摘要：

本發明的課題係提供一種對與既存藥不同的標的即ENPP2具有抑制活性的藥劑，以作為對以既存藥治療會效果不足的排尿障礙患者有用的醫藥品。

本發明的解決手段在於提供一種具有ENPP2抑制活性之以通式(I)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或其等之前藥以及包含其等作為有效成分之排尿障礙的預防、治療及/或症狀改善劑：



(式中，各基團之定義表示與說明書中之記載內容相同的意義。)

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

技術領域

本發明係有關於一種具有ENPP2抑制活性的四氫吡啶衍生物、其鹽或其溶劑合物或其等之前藥以及其用途。

【先前技術】

背景技術

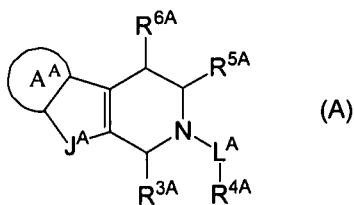
排尿障礙係指難以排出尿液的障礙，其原因為因神經性膀胱所造成之膀胱收縮降低或因前列腺肥大所造成之尿道壓迫等。在主要先進國家中，具有伴隨著前列腺肥大之排尿障礙的患者據說至少超過1500萬人。現今，主流之排尿障礙治療藥為 $\alpha 1$ 拮抗劑，但有報告指出其在約半數患者中係藥效不足，且會因長期使用而使效果減弱。然而，現狀下對該等患者有效的治療藥之開發仍不足夠。

另外，ENPP2(Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2，外核苷酸焦磷酸水解酶/磷酸二酯酶2)亦稱為自分泌運動因子(Autotaxin)或是LysoPLD，係於血液中產生身為溶血磷脂質(lysophospholipid)之溶血磷脂酸(以下略記為LPA。)的酵素(參照非專利文獻1)。由於ENPP2會在很多癌組織中大量表現，而促進癌細胞的運動性，因此當初係掌握到其係與癌轉移或浸潤相關的分子(參照非專利文獻2)，但之後有報告確認到其為LPA之主要產生酵素，而可能與LPA相關的各種生理機能有關(參照非專利文獻3及參照專利文獻1)。例如，由於LPA係與前列腺或尿道之收

縮有關，因此身為其產生酵素之ENPP2則具有成為治療排尿障礙的新標的之可能性。然而，迄今已發表的關於ENPP2抑制劑之習知技術文獻，例如，非專利文獻4至6、關於咪唑衍生物之專利文獻2、關於哌啶及哌啶衍生物之專利文獻3、關於噻唑衍生物之專利文獻4中，皆未揭示其作為排尿障礙治療劑之用途。

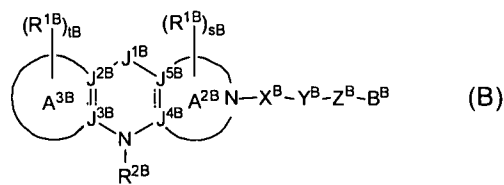
另一方面，與本發明化合物相關的習知技術係有以下所述者。即，由以通式(A)

【化1】



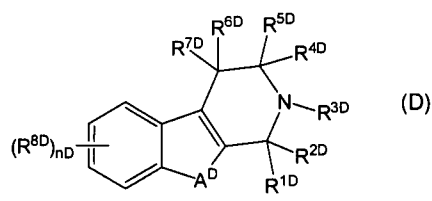
(式中，環A^A表示可被任意可取代的環原子所取代的芳基或雜芳基；J^A表示-NR^{2A'}-等(於此，R^{2A'}表示亦可被取代的芳烷基等。)；R^{3A}表示氫原子等；L^A表示-(CO)-等；R^{4A}表示C1-C8脂肪族基等；以R^{4A}表示的基團係被-(CO)OR^A等(於此，R^A表示氫原子等。)取代；且R^{5A}及R^{6A}係各自獨立表示氫原子等(摘錄一部分之基團定義)。)表示的化合物構成的具有磷酸泛醌硫氫乙胺腺苷轉移酶(PPAT)抑制活性之抗菌劑(參照專利文獻5)；由以通式(B)

【化2】



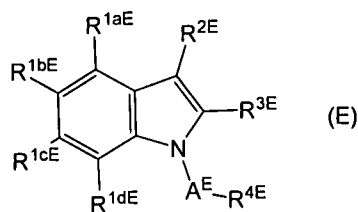
(式中，環A^{2B}表示單環含氮雜環；環A^{3B}表示單環碳環或單環雜環；複數的R^{1B}係各自獨立表示取代基；R^{2B}表示氫原子或取代基；tB及sB雖各自獨立表示0~5之整數，但tB及sB之和在5以下；J^{1B}表示亦可具有取代基的碳原子等；J^{2B}、J^{3B}、J^{4B}及J^{5B}係各自獨立表示碳原子等；X^B、Y^B及Z^B係各自獨立表示主鏈之原子數1~3之間隔基等；B^B表示亦可具有取代基的烴基等(摘錄一部分之基團定義)。)表示的化合物所構成的粒線體苯并二氮呋(MBR)受體拮抗劑(參照專利文獻6)；由以通式(D)

【化3】



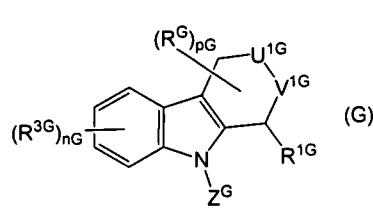
(式中，A^D表示-N(R^{9D})-等；R^{1D}及R^{2D}係各自獨立表示氫原子等；R^{3D}表示-C(O)R^{10D}(於此，R^{10D}表示氫原子等。)等；R^{4D}、R^{5D}、R^{6D}及R^{7D}係各自獨立表示氫原子等；R^{8D}係各自獨立表示鹵素原子、-C(O)OR^{23D}(於此，R^{23D}表示氫原子等。)或-OR^{27D}(於此，R^{27D}表示因應需要而取代的烷基等。)等；R^{9D}表示因應需要而取代的烷基等(摘錄一部分之基團定義)。)表示的化合物所構成的孤核受體促效劑(參照專利文獻7)；由以通式(E)

【化4】



(式中，R^{1aE}、R^{1bE}、R^{1cE}及R^{1dE}各自獨立地表示氫原子、鹵素或C1~4烷基等；R^{2E}及R^{3E}係在共同形成-CH₂-CH₂-N(-CO-R^{20E})-CH₂-(於此，R^{20E}為苯基、苯基-C1~4烷基-、吡啶基或吡啶基-C1~4烷基-，且苯基亦可被R^{15aE}取代，吡啶基亦可在其氮原子上被R^{14E}取代。)；A^E表示-C1~4烷基-等；R^{4E}表示具有取代基的苯基或亦可具有取代基的吡啶基等(摘錄一部分之基團定義)。)表示的化合物所構成的Xa因子抑制劑(參照專利文獻8)；以及由以通式(G)

【化5】



(式中，U^{1G}表示-CH₂-等；V^{1G}表示-N(COR^{4G})-等(於此，R^{4G}表示亦可具有取代基的芳基或亦可具有取代基的芳烷基等。)；Z^G表示-C1~3烷基-R^{8G}等(於此，R^{8G}表示亦可具有取代基的苯基。)；R^{3G}表示鹵素或烷基等；R^G表示C1~3烷基；nG及pG各自表示0~3之整數(摘錄一部分之基團定義)。)表示的化合物所構成的膽囊收縮素或胃泌素受體結合劑之合成中間產物(參照專利文獻9)。

此外，與本發明化合物相關的習知技術，亦有PDE抑

制劑(參照專利文獻10~15)、組織胺受體拮抗劑(參照專利文獻16)、5-HT₂拮抗劑(參照專利文獻17)、組織胺H₃拮抗劑(參照專利文獻18)、5-HT₆拮抗劑(參照專利文獻19)、PPAT抑制劑(參照專利文獻20)、HDAC抑制劑(參照專利文獻21)、sPLA₂抑制劑(參照專利文獻22)、法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑(參照專利文獻23)、血管收縮素II轉化酶抑制劑(參照專利文獻24)、EDG-5拮抗劑(參照專利文獻25)、PTPase抑制劑(參照專利文獻26)、ADAM-TS抑制劑(參照專利文獻27)、抗癌劑(參照專利文獻28)、驅動蛋白相關蛋白質抑制劑(參照專利文獻29)、FabI抑制劑(參照專利文獻30)、褪黑激素衍生物(參照專利文獻31)、VEGF表現抑制劑(參照專利文獻32)及胰島素受體拮抗劑(參照專利文獻33)等。

然而，本發明化合物並未被任何習知技術所記載，且各習知技術所記載的化合物亦未被暗示具有ENPP2抑制活性或是對起因於LPA之排尿障礙有效。

習知技術文獻

專利文獻

專利文獻1：國際公開第02/062389號小冊

專利文獻2：國際公開第09/046804號小冊

專利文獻3：國際公開第09/046841號小冊

專利文獻4：國際公開第09/046842號小冊

專利文獻5：國際公開第04/968802號小冊

專利文獻6：國際公開第04/113300號小冊

專利文獻7：國際公開第03/099821號小冊

- 專利文獻8：國際公開第99/033800號小冊
- 專利文獻9：國際公開第97/032860號小冊
- 專利文獻10：國際公開第02/064590號小冊
- 專利文獻11：國際公開第02/064591號小冊
- 專利文獻12：國際公開第00/012076號小冊
- 專利文獻13：國際公開第02/088123號小冊
- 專利文獻14：國際公開第01/087038號小冊
- 專利文獻15：國際公開第02/098875號小冊
- 專利文獻16：國際公開第09/055828號小冊
- 專利文獻17：美國專利第6350757號說明書
- 專利文獻18：國際公開第09/003003號小冊
- 專利文獻19：國際公開第07/028460號小冊
- 專利文獻20：國際公開第09/102377號小冊
- 專利文獻21：國際公開第04/113336號小冊
- 專利文獻22：國際公開第00/037022號小冊
- 專利文獻23：歐洲專利申請案公開第675112號說明書
- 專利文獻24：特開昭60-246385號公報
- 專利文獻25：國際公開第04/002531號小冊
- 專利文獻26：國際公開第03/033496號小冊
- 專利文獻27：國際公開第01/087883號小冊
- 專利文獻28：國際公開第08/103470號小冊
- 專利文獻29：國際公開第05/070930號小冊
- 專利文獻30：國際公開第00/072846號小冊
- 專利文獻31：國際公開第95/026723號小冊

專利文獻32：國際公開第06/058088號小冊

專利文獻33：國際公開第00/016798號小冊

非專利文獻

非專利文獻1：Journal of Cell Biology, 2002年，第158冊, p.227-233

非專利文獻2：Journal of Biological Chemistry, 2004年，第279冊，第17號, p.17634-17639

非專利文獻3：Biochim Biophys Acta., 2008年，第1781號，第9冊, p.513-518

非專利文獻4：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年，第17冊，第6號, p.1634-1640

非專利文獻5：Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, 2008年，第327冊，第3號，p.809-19

非專利文獻6：Biochimica et Biophysica Acta, 2008年，第1781冊，第9號, p.588-94

【發明內容】

發明概要

發明欲解決之課題

本發明之課題在於為了提供一種有用於對以既存藥治療效果不足的排尿障礙患者的醫藥品，而開發一種對與既存藥不同的標的即ENPP2具有抑制活性的化合物。

用以解決課題的手段

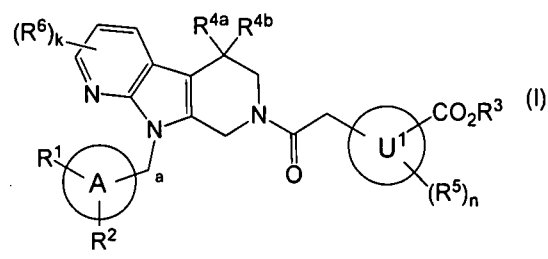
本發明人著眼於ENPP2以作為用於排尿障礙之預防、

治療或症狀改善的新標的，且為了發現其抑制化合物而全心研究，結果發現了以選自於通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)及通式(VI)任一者表示的化合物(以下，略記為「以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物」)、其鹽或是其溶劑合物或其等之前藥(於本說明書中，稱為本發明化合物。)。此外，發現到該等化合物對於排尿障礙之預防、治療或症狀改善很有效，從而完成了本發明。

即，本發明係如以下所述者：

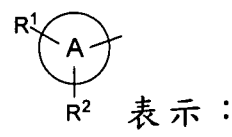
[1]一種以通式(I)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或其等之前藥：

【化6】

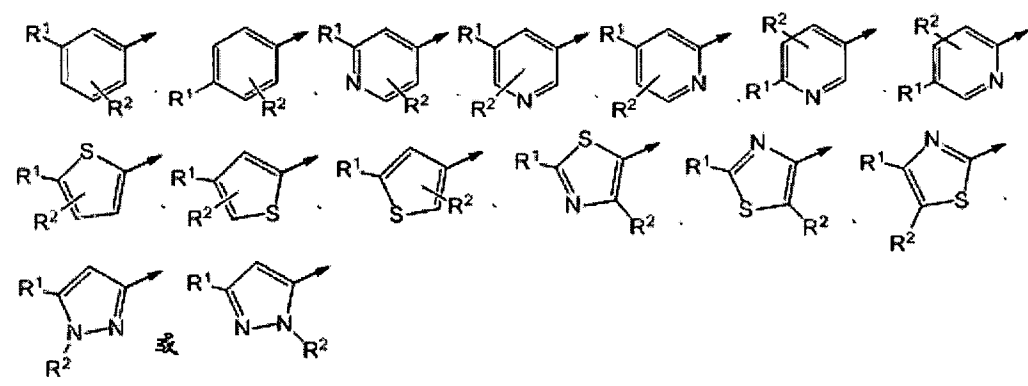


[式中，

【化7】

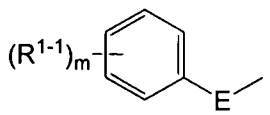


【化8】



(基團中，R¹表示C2~4烷基、二鹵甲基、三鹵甲基、二鹵甲氧基、三鹵甲氧基或

【化9】

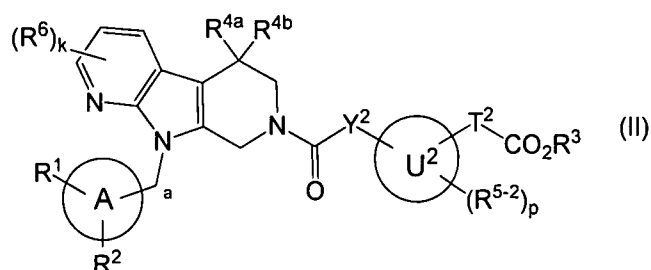


(式中，E表示鍵結或氧原子；R¹⁻¹表示二鹵甲基、三鹵甲基、二鹵甲氧基或三鹵甲氧基；m表示0或1之整數。); R²表示氮原子、鹵原子或甲基；以箭頭表示的鍵結係鍵結於通式(I)中以a表示的亞甲基。但，當環A為苯時，與鄰接之碳原子鍵結之R¹及R²亦可與所鍵結的苯共同形成噻吩，當環A為噻吩時，與鄰接之碳原子鍵結之R¹及R²亦可與所鍵結的碳原子共同形成苯。); R³表示氮原子或C1~4烷基；R^{4a}及R^{4b}各自獨立表示氮原子或甲基；環U¹表示苯、環己烷、吡啶、環丁烷、環戊烷、噻吩、雙環[2,2,2]辛烷、雙環[2,2,1]庚烷、金剛烷、哌啶、哌啶、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷或是四氮吡啶；R⁵表示鹵原子、甲基、甲氧基或乙氧基；R⁶表示鹵原子或甲基；k表示0~3之整數；n表示0~3之整數。但，複數的R⁵及R⁶所表示的基團可分別相同亦可相異。]

[2]一種以通式(II)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或

其等之前藥：

【化10】



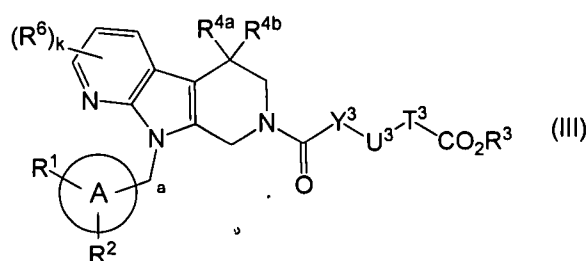
[式中，環 U^2 表示哌啶、哌啉、噻吩、苯、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷或四氫吡啶； Y^2 表示亞甲基、伸乙基或氧基亞甲基； T^2 表示鍵結、氧基亞甲基或亦可以1或2個 R^7 取代之亞甲基(基團中， R^7 表示甲基。)]； R^{5-2} 表示甲基； p 表示0~2之整數；其他記號表示與上述相同的意義。但，當 Y^2 表示伸乙基或氧基亞甲基時， T^2 不表示氧基亞甲基。]

[3]如前述[2]所記載之化合物，其中 Y^2 為亞甲基，且 T^2 為氧基亞甲基。

[4]如前述[2]所記載之化合物，其中 Y^2 為氧基亞甲基，且 T^2 為鍵結或亦可以1或是2個 R^7 取代之亞甲基(基團中， R^7 表示與前述相同的意義。)]。

[5]一種以通式(III)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或其等之前藥：

【化11】



[式中， U^3 表示亞甲基或氧原子； Y^3 表示亞甲基或伸乙基； T^3 表示亦可以1或是2個 R^7 取代之亞甲基或伸乙基(基團中， R^7 表示甲基；2個 R^7 亦可與各自所鍵結的同一碳原子共同形成環丙基。)；其他記號表示與上述相同的意義。但，當 Y^3 表示伸乙基時， T^3 不表示亦可以1或2個 R^7 取代的伸乙基。]。

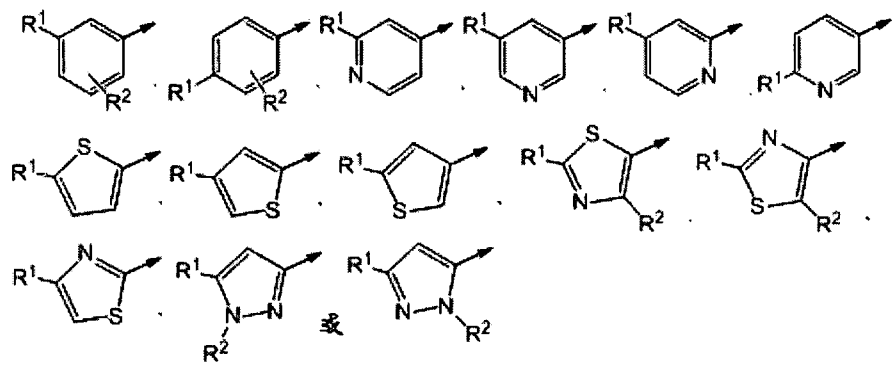
[6]如前述[1]至[5]中任一項所記載的化合物，其中k為0(零)。

[7]如前述[1]至[6]中任一項所記載的化合物，其中通式(I)至通式(III)中的

【化12】



【化13】



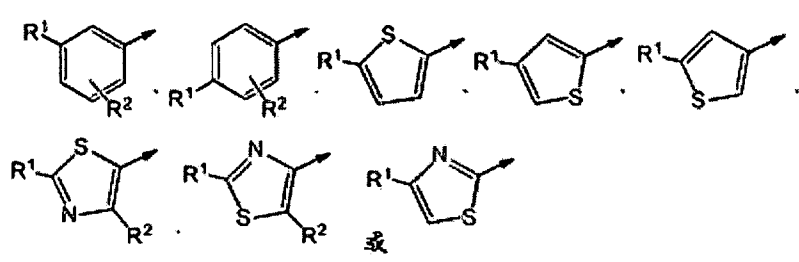
(基團中，所有記號表示與前述相同的意義。)

[8]如前述[1]至[6]中任一項所記載的化合物，其中通式(I)至通式(III)中的

【化14】



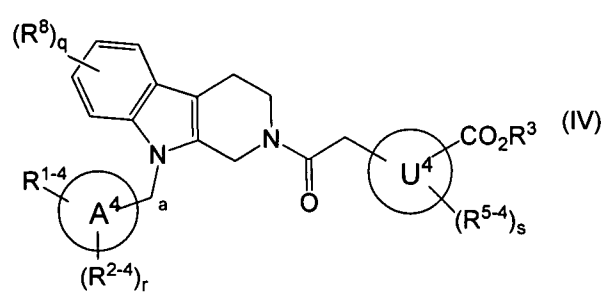
【化15】



(基團中，所有記號表示與前述相同的意義。)

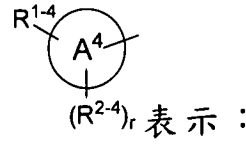
[9]一種以通式(IV)表示的化合物、其鹽或是其溶劑合物或其等之前藥：

【化16】

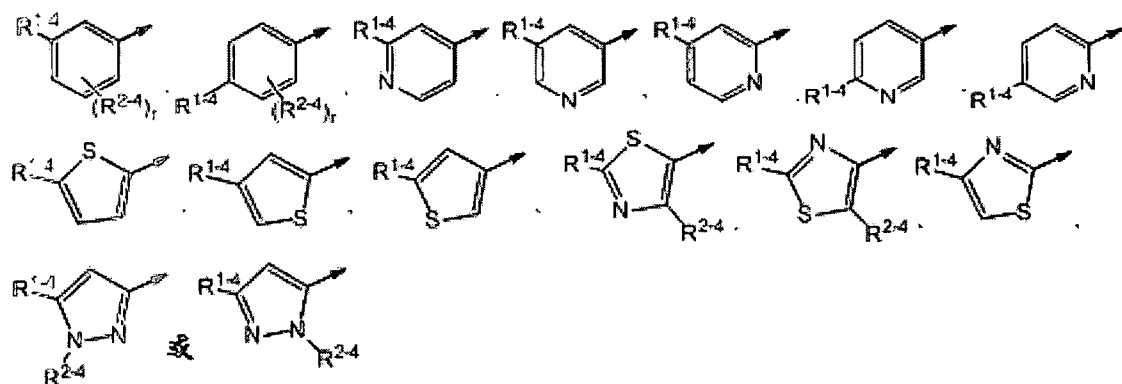


[式中，

【化17】



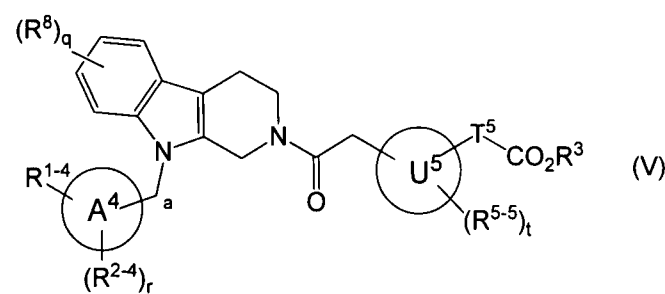
【化18】



(基團中， R^{1-4} 表示鹵原子、二鹵甲基、三鹵甲基、二鹵甲氧基、三鹵甲氧基、苯基或苯氧基； R^{2-4} 表示鹵原子或甲基； r 表示0~2之整數。但，複數的 R^{2-4} 所表示的基團可分別相同亦可相異。)；環 U^4 表示苯、環戊烷、雙環[2,2,2]辛烷、雙環[2,2,1]庚烷或哌啶； R^{5-4} 表示甲基或甲氧基； R^8 表示鹵原子； q 表示0~2之整數； s 表示0~3之整數；其他記號表示與上述相同的意義。但，複數的 R^{5-4} 所表示的基團可分別相同亦可相異。]。

[10]一種以通式(V)表示的化合物、其鹽或是其溶劑合物或其等之前藥：

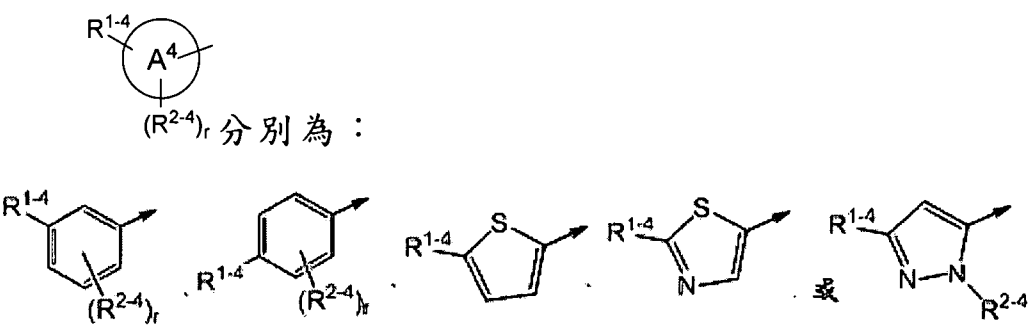
【化19】



[式中，環 U^5 表示哌啶、哌啶或苯； T^5 表示氧基亞甲基或亦可以1或是2個 R^7 取代之亞甲基(基團中， R^7 表示與前述相同的意義。)； R^{5-5} 表示甲基； t 表示0~3之整數；其他記號表示與前述相同的意義。]。

[11]如前述[9]或[10]所記載之化合物，其中通式(IV)或通式(V)中的

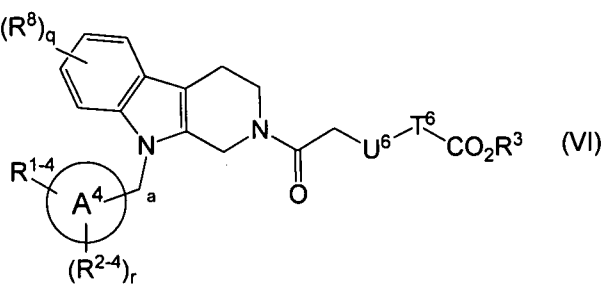
【化20】



(基團中，所有記號表示與前述相同的意義。)

[12]一種以通式(VI)表示的化合物、其鹽或是其溶劑合物或其等之前藥：

【化21】



[式中，U⁶表示亞甲基或氧原子；T⁶表示亦可以1或是2個R⁷取代之伸乙基(基團中，R⁷表示與前述相同的意義。);其他記號表示與前述相同的意義。]

[13]如前述[1]至[8]中任一項所記載的化合物，其中通式(I)至通式(III)中的R¹為乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、苯基或苯氧基。

[14]如前述[9]至[12]中任一項所記載的化合物，其中通式(IV)至通式(VI)中的R¹⁻⁴為鹵原子、二氟甲基、三氟甲基、

二氟甲氧基、三氟甲氧基、苯基或苯氧基。

[15]如前述[1]至[14]中任一項所記載的化合物，其中R³為氫原子。

[16]如前述[13]記載之化合物，其中以通式(I)表示的化合物係(1) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、(2) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、(3) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、(4) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(5) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(6) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(7) 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(8) 4-{2-[9-(3-異丙氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(9) 4-(2-{9-[(4-甲基-2-

苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
 [4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環
 [2.2.1]庚烷-1-羧酸、(10) 4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲
 基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
 -7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(11) 5-(2-側
 氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
 [4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、(12)
 4-(2-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫
 -7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙
 基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、(13) 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三
 氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
 [2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、(14) 1-(2-側氧基
 -2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
 [4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-吡啶羧酸、(15)
 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]
 甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡
 啶-7-基)乙基]環己烷羧酸或(16) 2-甲氧基-4-(2-側氧基
 -2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
 [4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸。

[17]如前述[13]所記載之化合物，其中以通式(III)表示
 之化合物係(1) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲
 基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
 [4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸或(2) 2,2-二甲
 基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫

-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸。

[18]一種醫藥組成物，係包含有以選自於以通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥作為有效成分。

[19]一種排尿障礙、癌症、間質性肺炎或是肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、硬皮病、疼痛、纖維肌痛或類風溼性關節炎之預防及/或治療劑，係包含有以選自於以通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥作為有效成分。

[20]一種ENPP2抑制劑，係包含有以選自以於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥作為有效成分。

[21]一種以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥，係用於排尿障礙、癌症、間質性肺炎或是肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、硬皮病、疼痛、纖維肌痛或類風溼性關節炎之預防及/或治療。

[22]一種以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥用於製造排尿障礙、癌症、間質性肺炎或是肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、硬皮病、疼痛、纖維肌痛或類風溼性關節炎之預防及/或治療劑的用途。

[23]一種排尿障礙、癌症、間質性肺炎或是肺纖維化、

腎纖維化、肝纖維化、硬皮病、疼痛、纖維肌痛或類風溼性關節炎之預防及/或治療方法，係由以下所構成：對必須要預防及/或治療該等疾病之患者，投予有效投予量之以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

[24]一種ENPP2抑制方法，係由以下所構成：對可藉由抑制ENPP2活性來預防及/或治療的疾病之患者投予有效投予量之以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

發明效果

本發明化合物可成為對排尿障礙(特別是伴隨著前列腺肥大的排尿障礙)有效的預防、治療及/或症狀改善劑。

【實施方式】

用以實施發明之形態

以下詳細說明本發明。

於本發明說明書中，鹵素原子可列舉氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

於本發明說明書中，C1~4烷基可列舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基。

於本發明說明書中，C2~4烷基可列舉乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基。

於本發明說明書中，二鹵甲基可舉例如二氟甲基、氯氟甲基。

於本發明說明書中，三鹵甲基可舉例如三氟甲基、二

氯氟甲基、二氯溴甲基、三氟甲基、二氟氯甲基、溴二氟甲基、三溴甲基、二溴氯甲基、二溴氟甲基。

於本發明說明書中，二鹵甲氧基可舉例如二氟甲氧基、氯氟甲氧基。

於本發明說明書中，三鹵甲氧基可舉例如三氟甲氧基、二氯氟甲氧基、二氯溴甲氧基、三氟甲氧基、二氟氯甲氧基、溴二氟甲氧基、三溴甲氧基、二溴氯甲氧基、二溴氟甲氧基。

於本發明說明書中，氧基亞甲基可列舉-CH₂O-及-OCH₂-。

於本發明中，只要未特別說明，如對熟習此藝者而言可明瞭地，記號

【化22】



表示鍵結於相對紙面的另一側(即 α -配置)；

【化23】



示鍵結於紙面前方側(即 β -配置)；

【化24】



則是表示 α -配置、 β -配置或其等之任意混合物。

本發明化合物之中，作為以通式(I)表示的化合物較佳

者為：

(1) 順-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(2) 順-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(3) 順-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(4) 順-4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(5) 順-4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(6) 反-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(7) 反-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(8) 反-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(9) 反-4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(10) 順-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(11) 反-4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(12) 反-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(13) 順-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(14) 反-4-(2-{9-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(15) 反-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(16) 反-4-[2-(9-{[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸、

(17) 順-4-[2-(9-{[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸、

(18) 反-4-[2-側氧基-2-(9-{[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(19) 順-4-[2-側氧基-2-(9-{[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(20) 順-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(21) 反-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(22) 順-4-(2-{9-[4-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(23) 反-4-(2-{9-[4-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸、

(24) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基)乙基]苯甲酸、

(25) 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(26) 2-乙氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(27) 4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(28) 順-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環丁烷羧酸、

(29) 反-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環丁烷羧酸、

(30) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環戊烷羧酸、

(31) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(32) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡

啉-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(33) 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(34) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(35) 4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(36) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸、

(37) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸、

(38) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸、

(39) (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1,2,2-三甲基環戊烷羧酸、

(40) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并

[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸、

(41) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(42) 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(43) (1S,3S)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基)環戊烷羧酸、

(44) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基)環戊烷羧酸、

(45) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基)環戊烷羧酸、

(46) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基)環戊烷羧酸、

(47) 4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(48) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]

甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(49) 4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(50) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(51) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(52) 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(53) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(54) 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(55) 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(56) 4-{2-[9-(3-異丙氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶

并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環
[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(57) 4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(58) 4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(59) 4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(60) 4-{2-[9-(4-聯苯基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(61) 4-{2-側氧基-2-[9-(3-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(62) 5-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-2-吡啶羧酸、

(63) 5-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、

(64) 5-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)甲

基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-吡啶羧酸、

(65) 4-(2-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(66) 3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1-金剛烷羧酸、

(67) 5-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-吡啶羧酸、

(68) 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、

(69) 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、

(70) 5-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}-2-吡啶羧酸、

(71) 5-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-2-吡啶羧酸、

(72) 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并

[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基}-2-甲基苯甲酸、

(73) 2-甲基-4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}苯甲酸、

(74) 4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-甲基苯甲酸、

(75) 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(76) 1-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(77) 1-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶羧酸、

(78) 1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(79) 1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(80) 1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲

基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(81) 1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(82) 4-甲基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-4-哌啶羧酸、

(83) 4-羥基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-4-哌啶羧酸、

(84) 4-甲氧基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-4-哌啶羧酸、

(85) rel-{(3R,5S)-3,5-二甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1-哌啶基}乙酸、

(86) 1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1,2,3,6-四氫-4-吡啶羧酸、

(87) 1-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-4-哌啶羧酸、

(88) 1-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶羧酸、

(89) 順-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(90) 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(91) 反-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-甲基環己烷羧酸、

(92) 反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(93) 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(94) 順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(95) 順-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-甲基環己烷羧酸、

(96) 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(97) 順-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(98) 順-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(99) 順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(100) 順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(101) 順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(102) 順-1-甲基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸、

(103) 反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(104) 反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(105) 反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸、

(106) 反-1-甲基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸、

(107) 順-1-羥基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(108) 反-1-羥基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、

(109) 2-氟-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噁吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]羧酸、

(110) 2-氟-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噁吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(111) 2-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噁吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(112) 2-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(113) 3-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(114) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-甲氧苯甲酸、

(115) 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(116) 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(117) 2-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(118) 2-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(119) 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(120) 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(121) 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(122) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-甲基苯甲酸、

(123) 2-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(124) 2-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(125) 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(126) 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(127) 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(128) 2-甲氧基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]苯甲酸、

(129) 2-甲基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]苯甲酸、

(130) 2,6-二甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(131) 2,6-二甲氧基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]苯甲酸、

(132) 2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(133) 2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(134) 2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(135) 2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、

(136) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2,6-二甲氧苯甲酸、

(137) 2,6-二甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(138) 2,6-二甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸、

(139) 2-甲氧基-4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)苯甲酸、

(140) 2-甲氧基-4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}苯甲酸、

(141) 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}-2-甲氧苯甲酸、或是

(142) 1-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥，且更佳者為：

(1) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環

[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(2) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(3) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(4) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(5) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(6) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(7) 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(8) 4-{2-[9-(3-異丙氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(9) 4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(10) 4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(11) 5-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、

(12) 4-(2-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(13) 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、

(14) 1-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶羧酸、

(15) 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸，或是

(16) 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

本發明化合物之中，作為以通式(II)表示的化合物較佳

者為：

(1) [4-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(2) {3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯基}乙酸、

(3) 4-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]苯甲酸、

(4) 3-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]苯甲酸、

(5) 2-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]苯甲酸、

(6) 5-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]-2-噻吩羧酸、

(7) {4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯基}乙酸、

(8) {2-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基)乙基]苯基}乙酸、

(9) (4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-1-哌啶基)乙酸、

(10) [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(11) [4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(12) [1-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(13) [1-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(14) [1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(15) [1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(16) [1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(17) [1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(18) [4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(19) [4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(20) [4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(21) [4-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(22) [4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(23) [4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(24) rel-{(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶

并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1-哌啶基}乙酸、

(25) (1-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(26) [4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(27) [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(28) [1-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(29) [1-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(30) [(1S,4S)-5-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]乙酸、

(31) 2-甲基-2-{4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯基}丙酸、

(32) [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲

基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)苯氧基]乙酸、

(33) [4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙氧基}苯基)乙酸、

(34) [4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)苯基]乙酸、

(35) [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)苯基]乙酸、

(36) [3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)苯基]乙酸、

(37) [3-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)苯基]乙酸、

(38) [3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯氧基]乙酸、

(39) [3-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)苯氧基]乙酸、

(40) {4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]

甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]苯基}乙酸、

(41) {3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]苯基}乙酸，或是

(42) {4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯氧基}乙酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

本發明化合物之中，作為以通式(III)表示的化合物較佳者為：

(1) 6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(2) 6-(9-{[3-(2-呋喃基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸、

(3) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(4) 6-[9-(1-苯并噁吩-2-基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(5) 6-[9-(1-苯并噁吩-3-基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側

氧己酸、

(6) 6-[9-(1-苯并噻吩-5-基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(7) 6-(9-{[3-(2-呋喃基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(8) 2,2-二甲基-6-{9-[(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸、

(9) 2,2-二甲基-6-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸、

(10) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(11) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(12) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(13) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}己烷酸、

(14) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(15) 6-{9-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(16) 6-{9-[4-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(17) 6-{9-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(18) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(19) 6-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(20) 6-{9-[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(21) 2,2-二甲基-6-{9-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}-6-側氧己酸、

(22) 6-{9-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(23) 6-{9-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(24) 6-{9-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(25) 6-{9-[3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(26) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(27) 6-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(28) 6-{9-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(29) 6-{9-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

基-6-側氧己酸、

(30) 6-{9-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(31) 6-{9-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(32) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(33) 6-{9-[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(34) 6-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(35) 6-{9-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(36) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(37) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并

[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(38) 6-(9-{[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(39) 6-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(40) 6-{9-[4-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(41) 6-[9-(4-異丙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(42) 6-[9-(4-異丙氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(43) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-[9-(3-苯氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]己烷酸、

(44) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-[9-(4-苯氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]己烷酸、

(45) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯

并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(46) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(47) 2,2-二甲基-6-(9-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸、

(48) 2,2-二甲基-6-(9-{[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸、

(49) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(50) 6-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(51) 2,2-二甲基-6-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸、

(52) 2,2-二甲基-6-[9-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-6-側氧己酸、

(53) 2,2-二甲基-6-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并

[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸、

(54) 6-{9-[4-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3,3-二甲基-6-側氧己酸、

(55) 3,3-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(56) 3,3-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(57) 6-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3,3-二甲基-6-側氧己酸、

(58) 6-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3,3-二甲基-6-側氧己酸、

(59) 3,3-二甲基-6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸、

(60) 3,3-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(61) 3,3-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并

[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸、

(62) 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸、

(63) 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸、

(64) 3-(2-{9-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)-2,2-二甲基丙酸、

(65) 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸、

(66) 3-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)-2,2-二甲基丙酸、

(67) 3-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)-2,2-二甲基丙酸、

(68) 2,2-二甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]丙酸、

(69) 2,2-二甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并

[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]丙酸、

(70) 2,2-二甲基-3-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)丙酸、

(71) 2,2-二甲基-3-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙氧基}丙酸、

(72) 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸、

(73) 3-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸、

(74) 2-甲基-2-(3-側氧基-3-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}丙氧基)丙酸、

(75) 2-(3-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3-側氧丙氧基)-2-甲基丙酸、

(76) 2-(3-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3-側氧丙氧基)-2-甲基丙酸、

(77) 2-甲基-2-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]

吡啶-7-基)丙氧基]丙酸、

(78) 2-甲基-2-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙氧基]丙酸、

(79) 1-[4-側氧基-4-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丁基]環丙烷羧酸、

(80) 1-[4-側氧基-4-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丁基]環丙烷羧酸、

(81) 1-[4-側氧基-4-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丁基]環丙烷羧酸、或是

(82) 1-[4-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-側氧丁基]環丙烷羧酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥，且更佳者為：

(1) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸，或是

(2) 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

本發明化合物之中，作為以通式(IV)表示的化合物較佳者為：

(1) 順-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)乙基]環己烷羧酸、

(2) 4-{2-[9-(2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙基}苯甲酸、

(3) 4-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)-2-側氧乙基]苯甲酸、

(4) 4-{2-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙基}羧酸、

(5) 4-{2-[9-(2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(6) (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)乙基]環戊烷羧酸、

(7) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(8) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

(9) (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-1,2,2-三甲基環戊烷羧酸、

(10) 4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲

基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]

庚烷-1-羧酸、

(11) 4-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(12) 4-[2-(6-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(13) 4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(14) 4-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(15) 4-{2-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、

(16) 1-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶羧酸、

(17) 1-(2-{8-氟-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(18) 1-{2-[9-(3,5-二氯苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶羧酸、

(19) 1-(2-{8-氟-9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(20) 1-(2-{9-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫

-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(21) 1-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶羧酸、

(22) 1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)乙基]-4-哌啶羧酸、

(23) 1-(2-{9-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-甲基-4-哌啶羧酸、

(24) 4-甲基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)乙基]-4-哌啶羧酸、

(25) 1-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-甲基-4-哌啶羧酸、

(26) 1-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸、

(27) 1-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶羧酸、

(28) 4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-2-甲氧苯甲酸、

(29) 4-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-2-甲氧苯甲酸、

(30) 4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]

甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-2-甲氧
苯甲酸、

(31) 4-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -
-咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-2-甲氧苯甲酸，或是

(32) 4-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四
氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-2-甲氧苯甲酸、其等之鹽
或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

本發明化合物之中，作為以通式(V)表示的化合物較佳
者為：

(1) {4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]
甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶
基}乙酸、

(2) {4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲
基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶基}
乙酸、

(3) [1-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(4) [1-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四
氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(5) (1-{2-[9-(3-氟-2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫
-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(6) [1-(2-{8-氟-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四
氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(7) (1-{2-[9-(3,5-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-

β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(8) [1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(9) [1-(2-{8-氟-9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(10) [1-(2-{9-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(11) {1-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶基}乙酸、

(12) (4-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-1-哌啶基)乙酸、

(13) [4-(2-{8-氟-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(14) (4-{2-[9-(3,5-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-1-哌啶基)乙酸、

(15) [4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(16) [4-(2-{8-氟-9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(17) {1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)乙基]-4-哌啶基}乙酸、

(18) {4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)乙基]-1-哌啶基}乙酸、

(19) rel-{(2R,6S)-4-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)-2-側氧乙基]-2,6-二甲基-1-哌啶基}乙酸、

(20) rel-{(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)乙基]-1-哌啶基}乙酸、

(21) rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-2,6-二甲基-1-哌啶基]乙酸、

(22) (1-{2-[9-(2,4-二氟苯基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(23) [4-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(24) [1-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸、

(25) (1-{2-[8-氟-9-(3-氟苯基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(26) (1-{2-[8-氟-9-(4-氟苯基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(27) {4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]

甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶基}乙酸、

(28) {1-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶基}乙酸、

(29) {4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶基}乙酸、

(30) (4-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-1-哌啶基)乙酸、

(31) (1-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸、

(32) {1-[2-(6-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶基}乙酸、

(33) [4-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸、

(34) [1-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸，或是

(35) {4-[2-(6-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]苯氧基}乙酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

本發明化合物之中，作為以通式(VI)表示的化合物較佳者為：

(1) 6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}己烷酸、

(2) 6-[6-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(3) 6-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(4) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)己烷酸、

(5) 6-{9-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(6) 6-{9-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸、

(7) 3,3-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)己烷酸、

(8) 3-{2-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸、

(9) 3-{2-[9-(2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸、

(10) 3-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)-2-側氧乙氧基]-2,2-二甲基丙酸、或是

(11) 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)己烷酸、其等之鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥。

於本發明中，只要無特別指示，即包含所有異構物。例如，烷基係包含直鏈者及支鏈者。此外，由於不對稱碳的存在等而形成的異構物(R、S體、 α 、 β 配置、鏡像異構物、非鏡像異構物)、具有旋光性的光學活性體(D、L、d、l體)、藉由層析法分離的極性體(高極性體、低極性體)、平衡化合物(例如，產生於醯胺鍵的互變異構物等)、回轉異構物、其等之任意比例混合物、外消旋混合物皆包含在本發明中。

以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物係可以眾所皆知的方法變換成對應的鹽。鹽係以水溶性者為佳。適當的鹽可舉例如酸加成鹽(例如，鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽、硫酸鹽、磷酸、硝酸鹽般的無機酸鹽；乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羧基乙磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽般的有機酸鹽等)、鹼金屬(鉀、鈉等)之鹽、鹼土金屬(鈣、鎂等)之鹽、銨鹽或藥學上容許的有機胺(例如，四甲銨、三乙胺、甲胺、二甲胺、環戊基胺、苯甲胺、苯乙胺、吡啶、單乙醇胺、二乙醇胺、參(羥基甲基)胺基甲烷、離胺酸、精胺酸、N-甲基-D-葡萄糖胺等)之鹽等。

以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物及其鹽亦可變換成溶劑合物。溶劑合物係以低毒性且水溶性者為佳。適當的溶劑合物可舉例如：與水、醇系溶劑(例如，乙醇等)之溶劑合物。

又，以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化

物之前藥係指在生物體內會因藉由酵素、胃酸等所引起之反應而變換成以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物之化合物。具體而言，當以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物具有胺基時，可舉例如，該胺基經二十醯基化、丙胺醯基化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃化、吡咯啉基甲基化、特戊醯氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化的化合物；當以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物具有羥基時，可舉例如，該羥基經乙醯化、十六醯基化、丙醯基化、特戊醯基化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化、二甲基胺基甲基羰基化的化合物；當以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物具有羧基時，可舉例如，該羧基經乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、特戊醯氧基甲酯化、乙氧羰氧基乙酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羰基乙酯化、甲基醯胺化的化合物，該等化合物可藉由眾所皆知的方法製造。又，以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物之前藥亦可為水合物及非水合物之任一者。又，以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物之前藥亦可為於生理條件會變化成以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物(如廣川書店1990年刊「醫藥品之開發」第7冊「分子設計」163~198頁所記載者)。

此外，構成以通式(I)表示的化合物的各原子亦可以其

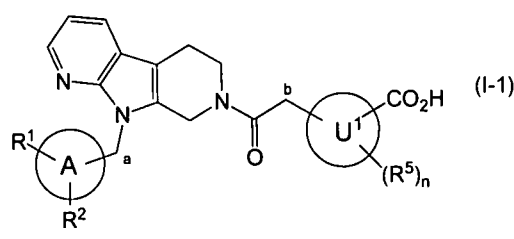
同位素(例如，²H、³H、¹³C、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)等取代。

[本發明化合物之製造方法]

以選自於通式(I)至通式(VI)中任一者表示的化合物，舉例而言可依循以下所示方法、實施例所示方法或以其等為準的方法來製造。

以通式(I)表示的化合物之中，以通式(I-1)：

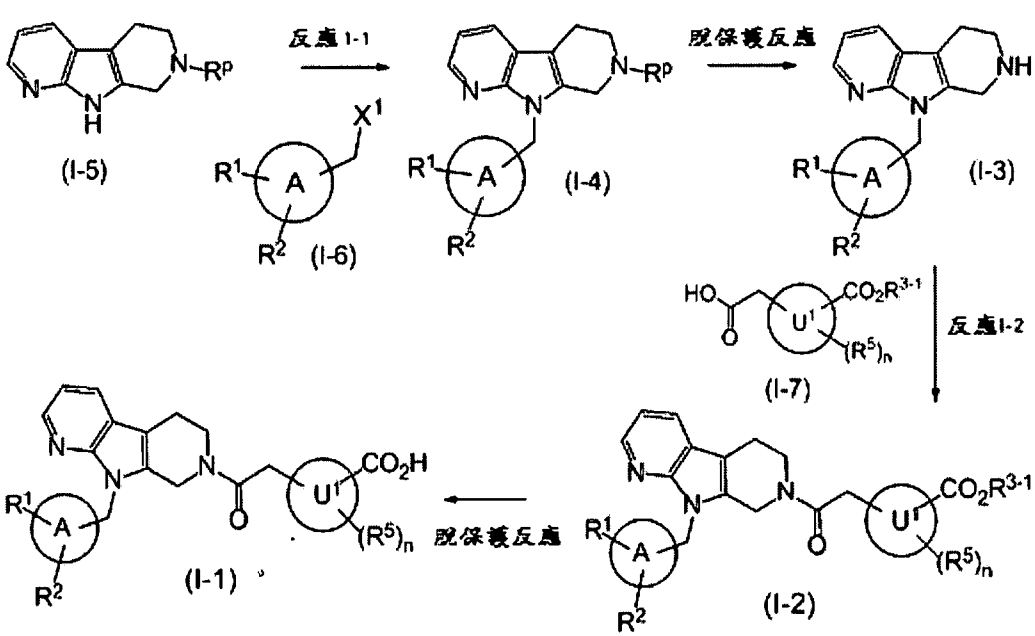
【化25】



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物(但，除了通式(I-1)中鍵結於以b表示的亞甲基之環U¹上原子為氮原子之化合物之外。)可藉由以下反應公式1所示方法來製造。

【化26】

反應公式 1



(式中， R^p 為胺基之保護基(例如，第三丁氧羰基、苯甲氧基羰基、苄基羰基、三苯甲基、鄰硝基苯硫苯基等)表示， X^1 表示鹵原子； R^{3-1} 表示C1~4烷基；其他記號表示與前述相同的意義。)

於反應公式1中，反應1-1係眾所皆知，例如，可藉由在鹼(例如，碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉍、氫化鈉等)存在下，在有機溶劑(例如，四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷、環己烷、二乙醚、二噁烷、丙酮、乙基甲基酮、乙腈、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙酸乙酯等)中，以及催化劑(例如，碘化鉀、碘化鈉、碘化四丁基銨等)的存在下或非存在下，使以通式(I-5)表示的化合物與以通式(I-6)表示的化合物在0°C~回流溫度下反應來進行。

於反應公式1中，反應1-2係眾所皆知，例如，可以使用縮合劑的方法、使用酸鹵化物的方法及使用混合酸酐的方法等來進行。

使用縮合劑的方法，例如可藉由在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、二乙醚、四氫呋喃等)中或無溶劑下，於鹼(例如，吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶等)之存在下或非存在下，使用縮合劑(例如，1,3-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、二氯乙烯(EDC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、2-氯-1-甲基吡啶鎢碘、1-丙基膦酸環狀酐(PPA)等)，且使用或不使用1-羥基苯并三唑(HOBt)，在0°C~回流溫度下使以通式(I-3)表示的化合物與以通式(I-7)

表示的化合物反應來進行。

使用酸鹵化物的方法，例如可藉由在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、二甲氧乙烷等)中或無溶劑下，於 -20°C ~回流溫度下使以通式(I-7)表示的化合物與酸鹵化劑(例如，草酸醯氯、亞硫醯氯等)反應，且在鹼(例如，吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙胺等)之存在下，在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、乙腈、乙酸乙酯等)中，且於 0°C ~回流溫度下使所得到的酸鹵化物與以通式(I-3)表示的化合物反應來進行。又，亦可藉由在有機溶劑(例如，二噁烷、四氫呋喃、二氯甲烷等)中，且於相間移動催化劑(例如，四丁基銨氯化物、三乙基苯甲銨氯化物、三辛基甲基銨氯化物、三甲基癸基銨氯化物、四甲基銨溴化物等四級銨鹽等)之存在下或非存在下，使用鹼水溶液(例如，碳酸氫鈉水或氫氧化鈉溶液等)，在 0°C ~回流溫度下使所得到的酸鹵化物與以通式(I-3)表示的化合物反應來進行。

另一方面，使用混合酸酐的方法，例如可藉由在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃等)中或無溶劑下，且於鹼(例如，吡啶、三乙胺、二甲苯胺、二甲胺基吡啶、二異丙基乙胺等)之存在下，於 0°C ~回流溫度下使以通式(I-7)表示的化合物與酸鹵化物(例如，特戊醯基氯化物、甲苯磺醯基氯化物、甲基磺醯基氯化物等)或酸衍生物(例如，氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯等)反應，且在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃等)中，於 0°C ~

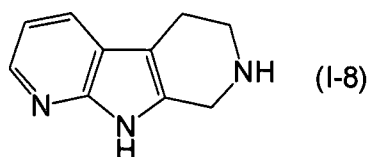
回流溫度下使所得到的混合酸酐與以通式(I-3)表示的化合物反應來進行。

該等反應任一者皆希望能在惰性氣體(氫、氮等)環境氣體下，以無水條件進行。

脫保護反應，例如在藉由鹼水解之脫保護反應的情況下，例如可在有機溶劑(例如，甲醇、四氫呋喃、二噁烷等)中，使用鹼金屬之氫氧化物(例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(例如，氫氧化鋇、氫氧化鈣等)或碳酸鹽(例如，碳酸鈉、碳酸鉀等)或是其水溶液或是其等之混合物，於0~40°C下進行。

又，以通式(I-1)表示的化合物(但，除了鍵結於通式(I-1)中以b表示的亞甲基之環U¹上原子為氮原子之化合物之外)可藉由將以通式(I-8)

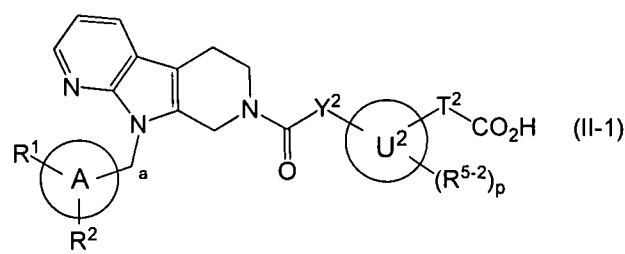
【化27】



表示的化合物與以通式(I-7)表示的化合物實行與反應公式1中反應1-2相同的反應，又，使用以通式(I-6)表示的化合物實行與反應公式1中反應1-1相同的反應，再實行脫保護反應來製造。

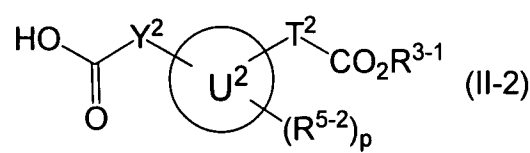
在以通式(II)表示的化合物之中，以通式(II-1)

【化28】



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物
(但，除了鍵結於通式(II-1)中Y²之環U²上原子為氮原子之化合物之外。)，可藉由將以通式(I-3)表示的化合物及以通式(II-2)

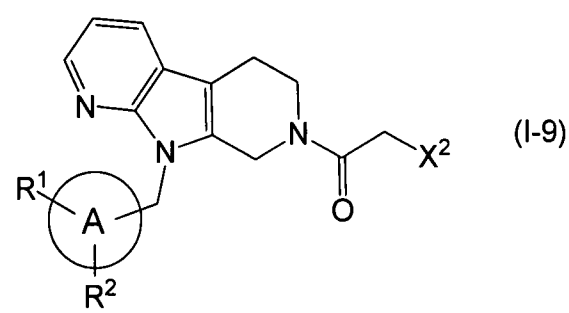
【化29】



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物，
實行與反應公式1中反應1-2相同的反應，再實行脫保護反應來製造。

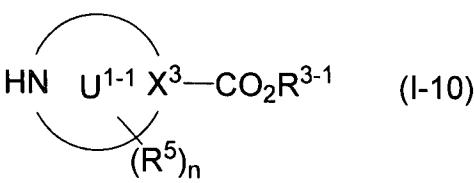
另一方面，在以通式(I-1)表示的化合物之中，鍵結於以b表示的亞甲基上的環U¹上原子為氮原子之化合物，可藉由將以通式(I-9)

【化30】



(式中，X²表示鹵原子；其他記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物及以通式(I-10)

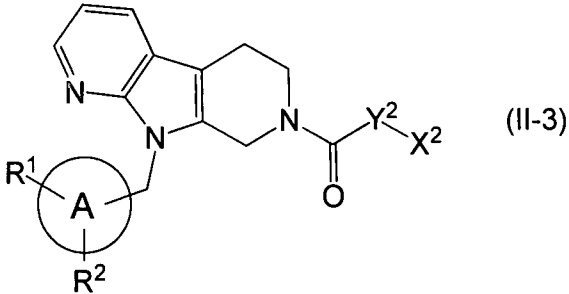
【化31】



(式中，環U¹⁻¹表示哌啶、哌啉、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷或四氮吡啶；X³表示碳原子或氮原子；其他記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物，實行與反應公式1中反應1-1相同的反應，再實行脫保護反應來製造。

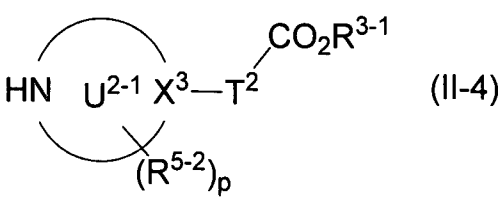
相同地，在以通式(II-1)表示的化合物之中，鍵結於Y²之環U²上原子為氮原子之化合物，係可藉由將以通式(II-3)

【化32】



(式中，所有其他記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物及以通式(II-4)

【化33】

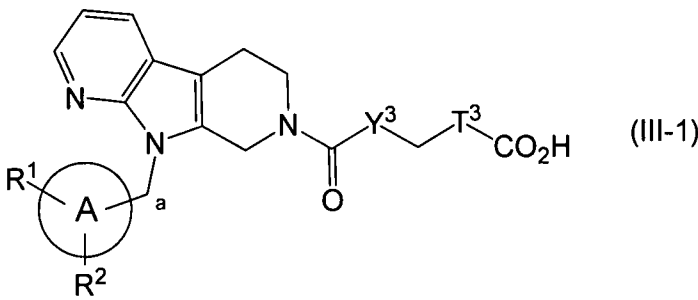


(式中，環U²⁻¹表示哌啶、哌啉、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷或四氮吡啶；其他記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物，實行與反應公式1中反應1-1相同的反應，再實行脫保

護反應來製造。

在以通式(III)表示的化合物之中，以通式(III-1)

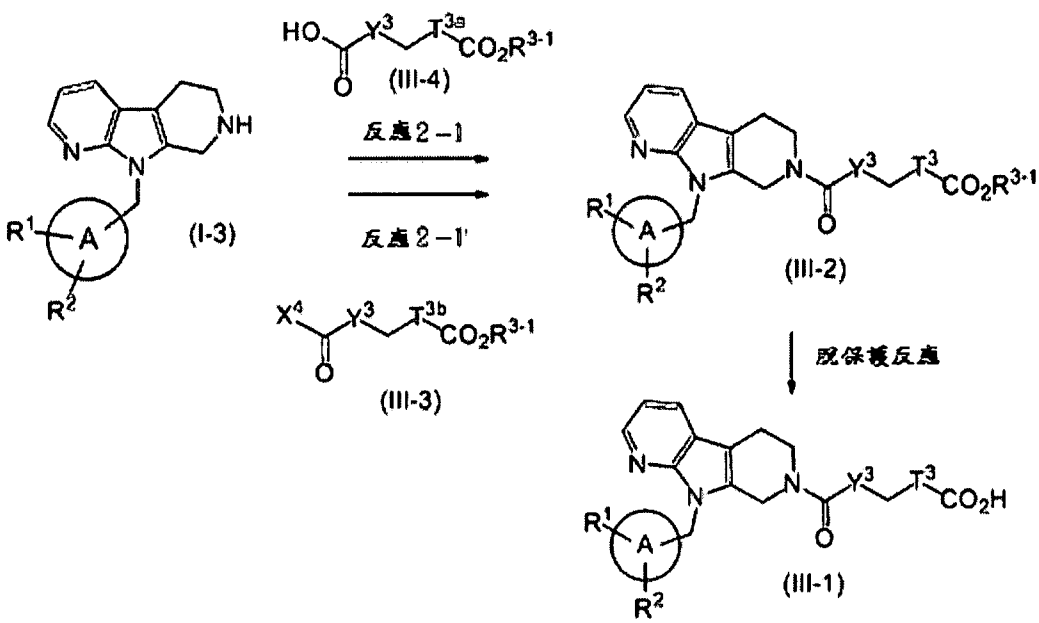
【化34】



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物可藉以下反應公式2所示的方法來製造。

【化35】

反應公式 2



(式中， X^4 表示鹵原子； T^{3a} 表示以1或是2個 R^7 取代的亞甲基或伸乙基； T^{3b} 表示無取代的亞甲基或伸乙基；其他記號表示與前述相同的意義。)

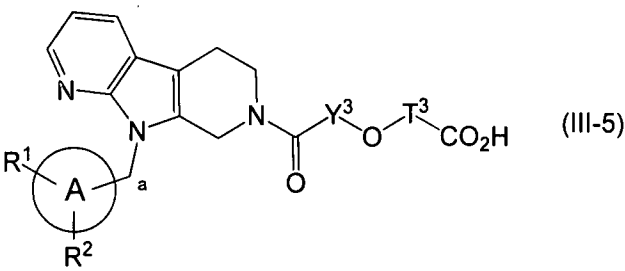
於反應公式2中，反應2-1'係眾所皆知，例如可藉由在鹼(例如，吡啶、三乙胺、二甲苯胺、二甲胺基吡啶、二異

丙基乙胺等)的存在下，且在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃等)中，使以通式(I-3)表示的化合物與以通式(III-3)表示的化合物在-20℃~回流溫度進行反應來進行。或者，亦可藉由在有機溶劑(例如，二噁烷、四氫呋喃、二乙醚等)中，使用鹼水溶液(例如，碳酸氫鈉水或氫氧化鈉溶液等)，使以通式(I-3)表示的化合物與以通式(III-3)表示的化合物在0℃~回流溫度進行反應來進行。再者，脫保護反應可藉由與上述相同的方法來實施。

另一方面，於反應公式2中，反應2-1可藉由與上述反應1-2相同的方法來實施。

在以通式(III)表示的化合物之中，以通式(III-5)

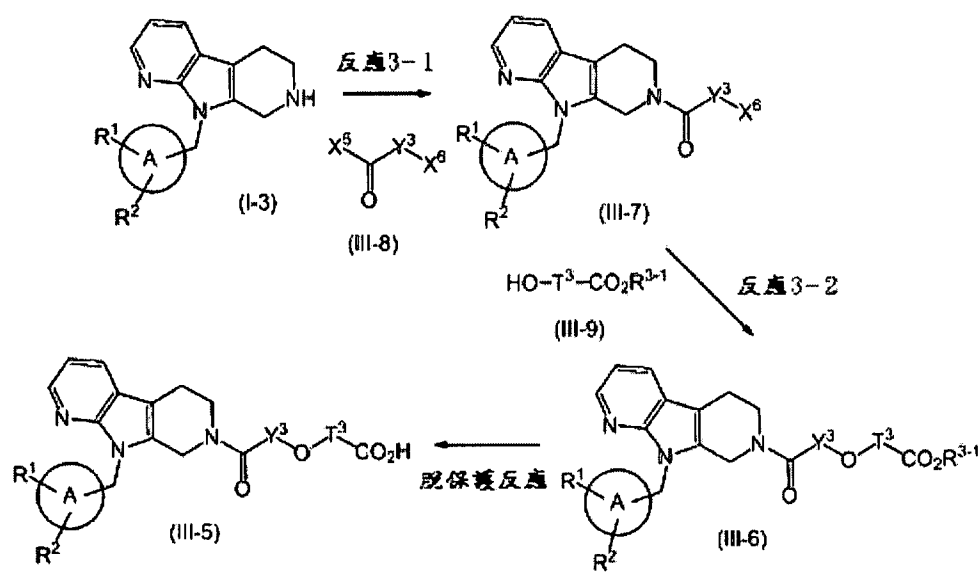
【化36】



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物可藉由以下反應公式3所示的方法來製造。

【化37】

反應公式 3

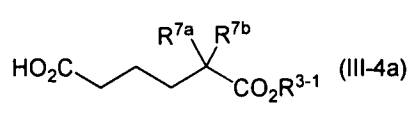


(式中， X^5 及 X^6 係各自獨立表示鹵原子；其他記號表示與前述相同的意義。)

於反應公式3中，反應3-1係可以與上述反應2-1'相同的方法來進行；反應3-2係可以與上述反應1-1相同的方法來進行。

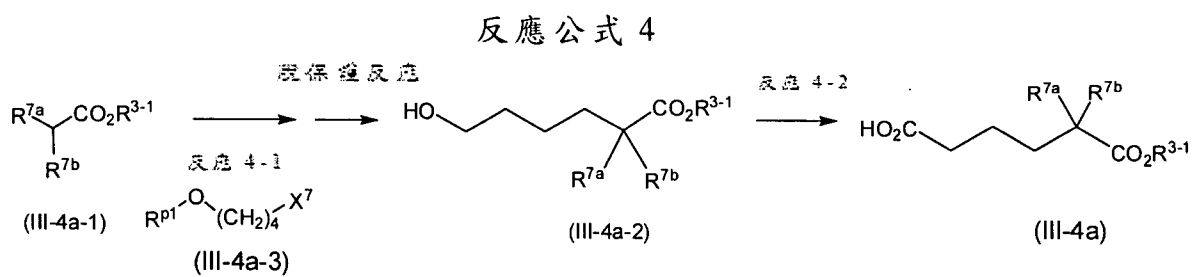
在反應公式2中以通式(III-4)表示的化合物之中，以通式(III-4a)

【化38】



(式中， R^{7a} 及 R^{7b} 分別表示甲基；其他記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物係可藉由以下反應公式4所示方法來製造。

【化39】

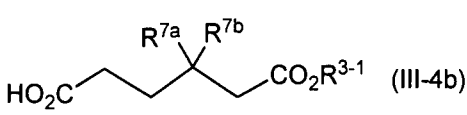


(式中，X⁷表示離去基(例如，鹵原子等)；R^{p1}表示羥基之保護基(例如，甲氧甲基、苯甲基或四氫吡喃基等)；其他記號表示與前述相同的意義。)

於反應公式4中，反應4-1係眾所皆知，例如可藉由在鹼(例如，六甲基二矽胺化鋰、鋰二異丙基醯胺及六甲基二矽胺化鈉等)的存在下，於有機溶劑(例如，四氫呋喃、苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷、環己烷、二乙醚、二噁烷、二甲基亞砜、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等)中，於-78℃~回流溫度下使以通式(III-4a-1)表示的化合物與以通式(III-4a-3)表示的化合物反應來進行。

另一方面，以通式(III-4)表示的化合物之中，以通式(III-4b)

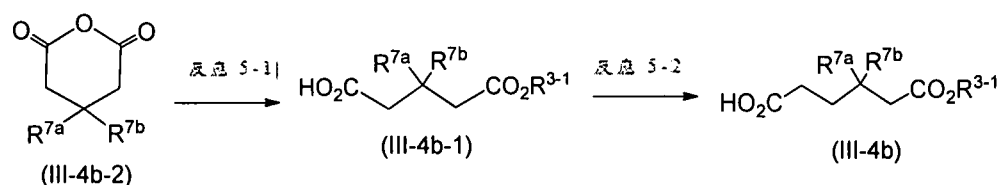
【化40】



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)表示的化合物可藉由以下反應公式5所示方法來製造。

【化41】

反應公式 5



(式中，所有記號表示與前述相同的意義。)

於反應公式5中，反應5-1係眾所皆知，例如可藉由實行在鹼(例如，甲氧鈉、乙氧鈉等)的存在下或非存在下，於有機溶劑(例如，甲醇、乙醇等)中，且在0℃~回流溫度下來行。又，反應5-2係眾所皆知，例如可藉由在有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、二甲氧乙烷等)中或無溶劑，在-20℃~回流溫度使以通式(III-4b-1)表示的化合物與酸鹵化物化劑(例如，草酸醯氯、亞硫醯氯等)反應，且使所得到的酸鹵化物在偶氮甲基化劑(例如，偶氮甲烷、三甲基矽烷基偶氮甲烷等)之存在下，於有機溶劑(例如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、乙腈、乙酸乙酯等)中，在-20℃~回流溫度下反應，並使所得到的偶氮甲基酮於有機溶劑(例如，二噁烷、四氫呋喃、二氯甲烷等)中或無溶劑，在鹼(例如，吡啶、三乙胺、二甲苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙胺等)的存在下，於催化劑(例如，氧化銀、乙酸銀等)存在下或非存在下，並於醇(例如，甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、苯甲醇等)之存在下，在-20℃~回流溫度下反應來進行。

另一方面，以通式(IV)表示的化合物係可藉由與以通式

(I-1)或通式(II-2)表示的化合物之前述製造方法相同的方法來製造。以通式(V)表示的化合物係可藉由與以通式(II-1)表示的化合物之前述製造方法相同的方法來製造。以通式(VI)表示的化合物係可藉由與以通式(III-1)或是通式(III-2)或通式(III-5)或是通式(III-6)表示的化合物之前述製造方法相同的方法來製造。

於上述反應公式中，將保護基導入胺基的方法，可進行T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999所記載的方法，例如在將R^P導入第三丁氧羰基、苯甲氧基羰基、苄基羰基、三苯甲基、鄰硝基苯硫苯基等保護基中，係分別使用二第三丁基二羧酸酯、苯甲氧基羰基氯化物、苄基羰基氯化物、三苯甲基氯化物、鄰硝基苯硫化氯等，且在二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、二噁烷、甲苯、乙酸乙酯或水等溶劑中，於-50~100°C使其反應來進行。此時，可因應需要，使用三乙胺、二異丙基乙胺等胺類、2-乙基己酸鈉及2-乙基己酸鉀等有機酸鹽或氫氧化鈉及碳酸鉀等無機鹼等鹼來進行。

於上述反應公式中，羧基、羥基或胺基之保護基團之脫保護反應，眾所周知地，可舉例如：藉由鹼水解進行的脫保護反應、酸性條件下的脫保護反應、藉由加氫分解進行的脫保護反應、矽烷基團之脫保護反應、使用金屬的脫保護反應、使用有機金屬的脫保護反應等。

舉例而言，藉由鹼水解進行的脫保護反應，例如可在有機溶劑(甲醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷等單獨，或是其等

中複數的溶劑之由任意比例組成的混合溶劑)中，使用鹼金屬之氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(氫氧化鋇、氫氧化鈣等)或碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等)或是其水溶液或其等之混合物，於0~40℃之溫度下進行。

另一方面，於酸條件下的脫保護反應，例如可在有機溶劑(二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、苯甲醚等單獨，或是其等中複數的溶劑之由任意比例組成的混合溶劑)中，且在有機酸(乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸等)或無機酸(鹽酸、硫酸等)或其等之混合物(溴化氫/乙酸等)中，於0~100℃之溫度下進行。

藉由加氫分解進行的脫保護反應，例如可藉由在溶劑(醚系(四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧乙烷、二乙醚等)、醇系(甲醇、乙醇等)、苯系(苯、甲苯等)、酮系(丙酮、甲基乙基酮等)、腈系(乙腈等)、鹽胺系(N,N-二甲基甲鹽胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸或其等之2種以上混合溶劑等)中，且於催化劑(鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、氧化鉑、雷尼鎳等)之存在下，並在常壓或加壓下之氫環境氣體下或甲酸銨存在下，於0~200℃之溫度下進行。

矽烷基之脫保護反應，例如可在可與水混合的有機溶劑(四氫呋喃、乙腈等單獨，或是其等中複數的溶劑之由任意比例組成的混合溶劑)中，使用四丁基銨氟化物，且於0~40℃之溫度下進行。

使用金屬的脫保護反應，例如可在酸性溶劑(乙酸、

pH4.2~7.2之緩衝液或該等溶液與四氫呋喃等有機溶劑之混合液)中，於粉末鋅之存在下，施加超音波或不施加超音波，於0~40℃之溫度下進行。

使用金屬錯合物的脫保護反應，例如可在有機溶劑(二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、1,4-二噁烷、乙醇等)、水或其等之混合溶劑中，於捕獲劑(氯化三丁基錫、三乙基矽烷、雙甲酮(dimedone)、咪啉、二乙胺、吡咯啉等)、有機酸(乙酸、甲酸、2-乙基己酸等)及/或有機酸鹽(2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)之存在下，且在膦系試劑(三苯基膦等)之存在下或非存在下，使用金屬錯合物(肆三苯基膦鈹(0)、二氯化雙(三苯基膦)鈹(II)、乙酸鈹(II)、氯化參(三苯基膦)銻(I)等)，於0~40℃之溫度下進行。

又，除了上述之外，可藉由例如，T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999所記載的方法來進行脫保護反應。

羧基之保護基可舉例如：甲基、乙基、第三丁基、三氯乙基、苯甲基(Bn)、苯甲醯基、對甲氧苯甲基、三苯甲基、2-氯三苯甲基等。

胺基之保護基可舉例如：苯甲氧基羰基、第三丁氧羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-聯苯)乙氧羰基(Bpoc)、三氯乙醯基、9-芴基甲氧羰基、苯甲基(Bn)、對甲氧苯甲基、苯甲氧基甲基(BOM)、2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基(SEM)等。

羥基之保護基可舉例如：甲基、三苯甲基、甲氧甲基

(MOM)、1-乙氧乙基(EE)、甲氧乙氧甲基(MEM)、2-四氫吡喃基(THP)、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、乙醯基(Ac)、特戊醯基、苯甲醯基、苯甲基(Bn)、對甲氧苯甲基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基(Troc)等。

於本發明化合物之中，關於上述所示者之外的化合物，可藉由組合使用眾所皆知的方法，例如，Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition(Richard C.Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)等所記載的方法，或部分改變眾所皆知的方法而成的方法等來製造。

於本說明書中的各反應中，以通式(I-9)及(II-3)表示的化合物係可藉由與反應公式3中製造以通式(III-7)表示的化合物的方法相同的方法來製造。

於本說明書中的各反應之中，作為原料使用的分別以通式(I-5)、通式(I-6)、通式(I-7)、通式(I-8)、通式(I-10)、通式(II-2)、通式(II-4)、通式(III-3)、通式(III-4)、通式(III-4a-1)、通式(III-4a-3)、通式(III-4b-2)、通式(III-8)及通式(III-9)表示的化合物係眾所皆知，或是可藉由Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.22, p.4059-4061及WO2000/52032等眾所皆知的方法輕易製造。

於本說明書中的各反應之中，伴隨著加熱的反應，如對熟習此藝者而言可明瞭地，可使用水浴、油浴、砂浴或

微波來進行。

於本說明書中的各反應之中，亦可適當地使用擔持於高分子聚合物(例如，聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)之固相擔持試劑。

於本說明書中的各反應之中，反應生成物可藉由通常的純化手段，例如，常壓下或減壓下中的蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂的高速液體層析法、薄層層析法、離子交換樹脂、清除樹脂(Scavenger resin)或是管柱層析法或洗淨、再結晶等方法來純化。純化可於每個反應進行，亦可在數個反應結束後再進行。

[毒性]

由於本發明化合物之毒性很低，因此可安全地作為醫藥品使用。

[對醫藥品之適用]

本發明化合物作為排尿障礙，特別是伴隨著前列腺肥大的排尿障礙之預防、治療劑及/或伴隨著排尿障礙之症狀(例如，尿勢降低、尿流分叉、尿流中斷、排尿延遲、腹壓排尿、尿末滴瀝等)之改善劑係十分有用。又，本發明化合物作為癌症、間質性肺炎或肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、硬皮病、疼痛、纖維肌痛或類風溼性關節炎之治療劑亦十分有用。

本發明化合物，為了例如(1)補完及/或增強其預防、治療及/或症狀改善效果；(2)改善其動態、吸收，及低減投予量；及/或(3)減輕其副作用，亦可與其他藥劑一起組合投予。

舉例而言，在將本發明化合物作為排尿障礙的預防、治療及/或伴隨著排尿障礙之症狀改善劑使用時，亦可與以下所述者一起組合投予： $\alpha 1$ 阻斷劑(例如，坦索羅辛(Tamsulosin)、西洛多辛(Silodosin)、唑嗪(Prazosin)、特拉唑嗪(Terazosin)、布那唑嗪(Bunazosin)、阿夫唑嗪(Alfuzosin)、吲哚拉明(Indoramin)、萘哌地爾(Naftopidil)、甲磺酸多沙唑嗪(Doxazosin mesylate)、烏拉地爾(Urapidil)、AIO-8507L等)等、乙醯膽鹼酯酶抑制藥(例如，地斯的明(Distigmine)、新斯的明(Neostigmine)等)、 5α -還原酶抑制藥(例如，菲那雄胺(Finasteride)、GI-998745等)或抗雄性素劑(例如，奧生多龍(Oxendolone)、乙酸奧沙特隆(Osaterone acetate)、比卡魯胺(Bicalutamide)等)。

本發明化合物與該等其他藥劑之併用劑，可以1個製劑中摻合有兩成分之摻合劑形態來投予，亦可採取作成各別的製劑來投予的形態。在作成各別的製劑來投予時，係包含同時投予及依時間差之投予。又，依時間差之投予可先投予本發明化合物，之後再投予其他藥劑，亦可先投予其他藥劑，之後再投予本發明化合物，各投予方法係可相同亦可相異。

前述其他藥劑之投予量係可以臨床上所使用的用量作為基準來適當選擇。又，本發明化合物與其他藥劑之摻合比，可依投予對象之年齡及體重、投予方法、投予時間、對象疾病、症狀、組合等來適當選擇。例如，相對於本發明化合物1質量份，可使用0.01至100質量份其他藥劑。其

他藥劑可以適當比例組合任意2種以上來投予。又，前述其他藥劑中不僅包含至今已發現者，亦包含今後將發現者。

以上述目的使用本發明化合物或本發明化合物及其他藥劑之併用劑時，通常係全身或局部地以口服或非口服的形式投予。

本發明化合物之投予量雖依年齡、體重、症狀、治療效果、投予方法、處理時間等而異，但通常每一個成人一次，以 $1\mu\text{g}$ 至 1g 之範圍，一日口服投予一次至數次，或者每一個成人一次、以 $0.1\mu\text{g}$ 至 300mg 之範圍一日非口服投予一次至數次，或者一日在1小時至24小時之範圍內於靜脈內持續投予。

當然，如前述所述，投予量係依種種條件變動，因此亦會有以比上述投予量少的量投予即足夠的情況，且亦會有超過該範圍投予的必要情況。

在投予本發明化合物或本發明化合物與其他藥劑之併用劑時，可作為用於口服投予之內服用固形劑或內服用液劑、口服投予中的緩釋性製劑或用於非口服投予之注射劑、外用劑、吸入劑或栓劑等來使用。

用於口服投予之內服用固形劑，例如，可包括錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑及顆粒劑等。膠囊劑中包括硬膠囊及軟膠囊。

於如此的內服用固形劑中，一種或一種以上的活性物質可直接，或者與賦形劑(例如，乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、微結晶纖維素、澱粉等)、結合劑(例如，羥基丙基纖維素、

聚乙烯吡咯啉酮、鎂鋁偏矽酸鹽等)、崩解劑(例如，纖維素二醇酸鈣等)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂等)、穩定劑、溶解補助劑(例如，麩胺酸、天門冬胺酸等)等混合，依循一般方法進行製劑化來使用。又，亦可因應需要而以塗布劑(例如，白糖、明膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯等)被覆，且亦可被覆2層以上。此外，亦可包含明膠般可吸收之物質的膠囊。

用於口服投予之內服用液劑包括藥劑上容許的水劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑及酏劑等。在如此的液劑中，係將一種或一種以上的活性物質溶解、懸浮或乳化於一般使用的稀釋劑(例如，純化水、乙醇、或其等之混液等)中。此外，此液劑亦可含有濕潤劑、懸浮化劑、乳化劑、甘味劑、風味劑、芳香劑、保存劑或緩衝劑等。

又，口服投予中的緩釋性製劑亦很有效。使用於該等緩釋性製劑之凝膠形成物質，係指可包含溶劑而膨潤，使其膠體粒子互相連結，而採取三維網目構造，以形成失去流動性的凝膠狀物體之物質。製劑上主要是作為結合劑、增黏劑及緩釋性基劑使用。例如，可使用阿拉伯膠、洋菜、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、海藻酸丙二醇酯、羧基乙烯基聚合物、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、古亞膠、明膠、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯醇、甲基纖維素或羥基乙基甲基纖維素。

用於非口服投予之注射劑包含溶液、懸浮液、乳濁液及使用時溶解或懸浮於溶劑中來使用的固狀之注射劑。注

射劑係可使一種或一種以上的活性物質溶解、懸浮或乳化於溶劑中來使用。溶劑例如可使用注射用蒸餾水、生理食鹽水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、乙醇般的醇類等及其等之組合。此外，此注射劑亦可包含穩定劑、溶解補助劑(例如，麩胺酸、天門冬胺酸、聚山梨糖醇酯80(註冊商標)等)、懸浮化劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑或保存劑等。其等於最終步驟中係藉由滅菌或藉由無菌操作法來製造。又，亦可作為無菌之固形劑(例如，製造凍結乾燥品，且在其使用前使其溶解於無菌化或無菌的注射用蒸餾水或其他溶劑中。)使用。

用於非口服投予之外用劑的劑型，例如可包含噴霧劑、吸入劑、噴塗劑、氣溶膠劑、軟膏劑、膠劑、乳劑、敷劑、貼片劑、擦劑及點鼻劑等。其等包含一種或一種以上的活性物質，且藉由眾所皆知的方法或通常使用的處方來製備。

噴霧劑、吸入劑及噴塗劑除了一般所使用的稀釋劑之外亦可包含有如亞硫酸氫鈉之穩定劑與如賦予等張性之緩衝劑，例如，氯化鈉、檸檬酸鈉或是檸檬酸般的等張劑。噴塗劑之製造方法例如已於美國專利第2868691號及美國專利第3095355號中詳細記載。

用於非口服投予之吸入劑係包含氣溶膠劑、吸入用粉末劑或吸入用液劑，該吸入用液劑亦可為在使用時使其溶解或懸浮於水或其他適當的介質來使用的形態。

其等之吸入劑係可以眾所皆知的方法為準來製造。

例如，當為吸入用液劑的情況下，可因應需要來適當選擇防腐劑(例如，氯化苄烷銨、對羥苯甲酸酯等)、著色劑、緩衝化劑(例如，磷酸鈉、乙酸鈉等)、等張化劑(例如，氯化鈉、濃甘油等)、增黏劑(例如，羧基乙烯基聚合物等)、吸收促進劑等來製備。

當為吸入用粉末劑之情況下，可因應需要來適當選擇潤滑劑(例如，硬脂酸及其鹽等)、結合劑(例如，澱粉、環糊精等)、賦形劑(例如，乳糖、纖維素等)、著色劑、防腐劑(例如，氯化苄烷銨、對羥苯甲酸酯等)或吸收促進劑等來製備。

當在投予吸入用液劑時，通常係使用噴霧器(例如，噴霧機(atomizer)、霧化器(nebulizer)等)，而在投予吸入用粉末劑時通常係使用粉末藥劑用吸入投予器。

軟膏劑可藉由眾所皆知或通常使用的處方來製造。例如，使一種或一種以上的活性物質混合或熔融於基劑中來製備。軟膏基劑可選自於眾所皆知或是通常使用者。例如，可單獨使用或混合2種以上使用選自於以下者：高級脂肪酸或高級脂肪酸酯(例如，己二酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、油酸酯等)、蠟類(例如，蜜蠟、鯨蠟、地蠟等)、界面活性劑(例如，聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)、高級醇(例如，十六醇、硬脂醇、十八十六醇等)、矽油(例如，二甲基聚矽氧烷等)、烴類(例如，親水凡士林、白色凡士林、純化羊毛脂、流動石蠟等)、二醇類(例如，乙二醇、二乙二醇、丙二醇、

聚乙二醇、聚乙二醇(Macrogol)等)、植物油(例如，蓖麻籽油、橄欖油、芝麻油、松節油等)、動物油(例如，貂油、蛋黃油、Scwaran、Swaren等)、水、吸收促進劑或抗疹藥。此外，亦可含有保濕劑、保存劑、穩定化劑、抗氧化劑或香料等。

膠劑係可藉由眾所皆知或通常使用的處方來製造。例如，使一種或一種以上的活性物質熔融於基劑中來製備。膠基劑可選自於眾所皆知或是通常使用者。例如，可單獨使用或混合2種以上使用選自於以下者：低級醇(例如，乙醇、異丙醇等)、膠化劑(例如，羧基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、乙基纖維素等)、中和劑(例如，三乙醇胺、二異丙醇胺等)、界面活性劑(例如，單硬脂酸聚乙二醇等)、膠類、水、吸收促進劑及抗疹藥。此外，亦可含有保存劑、抗氧化劑或香料等。

乳劑係可藉由眾所皆知或通常使用的處方來製造。例如，使一種或一種以上的活性物質熔融或乳化於基劑中來製造。乳基劑可選自於眾所皆知或是通常使用者。例如，可單獨使用或混合2種以上使用選自於以下者：高級脂肪酸酯、低級醇、烴類、多元醇(例如，丙二醇、1,3-丁二醇等)、高級醇(例如，2-己基癸醇、十六醇等)、乳化劑(例如，聚氧乙烯烷基醚類、脂肪酸酯類等)、水、吸收促進劑及抗疹藥。此外，亦可含有保存劑、抗氧化劑或香料等。

敷劑係可藉由眾所皆知或通常使用的處方來製造。例如，使一種或一種以上的活性物質熔融於基劑中，作成攪

和物而展延塗布在支持體上來製造。敷基劑可選自於眾所皆知或是通常使用者。例如，可單獨使用或混合2種以上使用選自於以下者：增黏劑(例如，聚丙烯酸、聚乙烯吡咯啉酮、阿拉伯膠、澱粉、明膠、甲基纖維素等)、濕潤劑(例如，尿素、甘油、丙二醇等)、填充劑(例如，高嶺土、氧化鋅、滑石、鈣、鎂等)、水、溶解補助劑、增黏劑及抗疹藥。此外，亦可含有保存劑、抗氧化劑或香料等。

貼片劑係可藉由眾所皆知或通常使用的處方來製造。例如，使一種或一種以上的活性物質熔融於基劑中，展延塗布在支持體上來製造。貼片劑用基劑可選自於眾所皆知或是通常使用者。例如，可單獨使用或混合2種以上使用選自於以下者：高分子基劑、油脂、高級脂肪酸、增黏劑及抗疹藥。此外，亦可含有保存劑、抗氧化劑或香料等。

擦劑係可藉由眾所皆知或通常使用的處方來製造。例如，使一種或一種以上的活性物溶解、懸浮或乳化於選自於以下者(單獨或2種以上)：水、醇(例如，乙醇、聚乙二醇等)、高級脂肪酸、甘油、肥皂、乳化劑及懸浮化劑等來製備。此外，亦可含有保存劑、抗氧化劑或香料等。

用於非口服投予之其他組成物可包括：包含一種或一種以上的活性物質，且藉由一般方法處方之用於直腸內投予的栓劑及用於陰道投予的子宮托等。

本說明書中明示引用的所有專利文獻及非專利文獻或參考文獻之內容係全部引用至此作為本說明書之一部分。

實施例

以下，藉由實施例及生物學上的實施例詳述本發明。
本發明雖不為其等所限定，但參考製造例及參考例所示化合物並不包含在本發明化合物中。本發明之化合物名及實施例所示的化合物名係依據ACD/Name(6.00版，Advanced Chemistry Development Inc.公司製)命名。

藉由層析法分離處及TLC所示括號內的溶劑係表示所使用的洗提溶劑或展開溶劑，比例係表示體積比。NMR處所示的數值係於使用所記載的測定溶劑時的¹H-NMR之測定值。

用於測定HPLC保持時間之逆相高速液體層析法分析條件係如下所述。

使用機器：Waters LC/MS

質量分析計：Waters公司製ZMD4000

ELSD檢測器：Sedex公司製75 ELS檢測器

管柱：UNIZON US-C18,5um,50x4.6mm

管柱溫度：50℃

流速：3mL/分

移動相A：0.1%(三氟乙酸-5%甲醇)/水溶液

移動相B：0.1%三氟乙酸-甲醇溶液

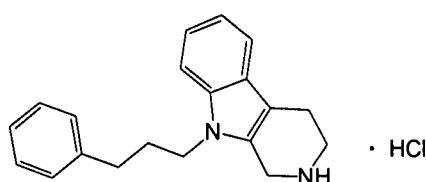
LC-MS/ELS 梯度：

【表1】

時間(分)	% A	% B
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

參考製造例1: 9-(3-苯基丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉
鹽酸鹽

【化42】



將 1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-羧酸第三丁酯 (CAS No.168824-94-0)(545mg) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (5mL) 中，且依序添加 (3-溴丙基) 苯 (478mg)、四丁基銨溴化物 (32mg)、碳酸銨 (782mg)，並於 60°C 攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，注入水，並以乙酸乙酯進行萃取。以水及飽和食鹽水依序洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1) 純化殘渣。此外，於室溫下添加 4N 氯化氫二噁烷溶液 (3mL) 至所得到的化合物 (162mg)，並攪拌 1 小時。濃縮反應混合物，而得到具有下述物性值之標題化合物 (121mg)。

TLC : R_f 0.47 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.94 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.41 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 4.12 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 1 H),

7.10 - 7.22 (m, 4 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 9.67 (s, 2 H)。

參考製造例2：6-側氧基-6-[9-(3-苯基丙基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]己酸甲酯

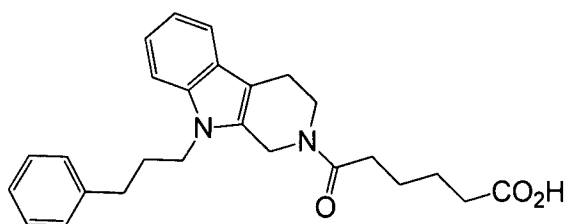
於室溫下添加6-氯-6-側氧己酸甲酯(0.052mL)至以參考製造例1製得之化合物(100mg)之吡啶(1mL)溶液中，攪拌2小時。加水至反應混合物中，並以乙酸乙酯進行萃取。以水、飽和食鹽水依序洗淨，且以無水硫酸鎂乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=6:4)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(90mg)。

TLC : R_f 0.45 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.57 - 1.86 (m, 4 H) 2.00 - 2.25 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.59 - 2.96 (m, 4 H) 3.62 - 3.71 (m, 3 H) 3.71 - 3.97 (m, 2 H) 3.97 - 4.12 (m, 2 H) 4.41 - 4.87 (m, 2 H) 7.05 - 7.36 (m, 8 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H)。

參考製造例3：6-側氧基-6-[9-(3-苯基丙基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]己烷酸

【化43】



於室溫下添加1N氫氧化鈉水溶液(1mL)至以參考製造例2製得之化合物(83mg)之乙二醇二甲醚(1mL)及甲醇(1mL)

混合溶液中，攪拌2小時。添加1N鹽酸(1mL)及水至反應混合物中，並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(氯仿:甲醇:水=50:10:1)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(66mg)。

TLC : Rf 0.50 (氯仿 : 甲醇 : 水 = 50 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.61 - 1.89 (m, 4 H) 1.99 - 2.21 (m, 2 H) 2.30 - 2.59 (m, 4 H) 2.60 - 2.76 (m, 2 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.69 - 3.97 (m, 2 H) 3.87 - 4.11 (m, 2 H) 4.42 - 4.84 (m, 2 H) 5.52 - 6.86 (m, 1 H) 7.03 - 7.38 (m, 8 H) 7.42 - 7.54 (m, 1 H)。

實施例1: 6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基}己烷酸

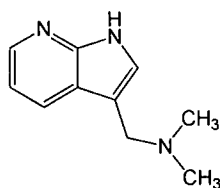
使用藉由以參考製造例1為準的操作製得之 β -吡啶衍生物，且使用對應的羧酸鹵化物代替6-氯-6-側氧己酸甲酯，實行以參考製造例2為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC: Rf 0.46 (氯仿: 甲醇: 水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.32 - 1.66 (m, 4 H) 2.07 - 2.49 (m, 4 H) 2.59 - 2.90 (m, 2 H) 3.66 - 3.88 (m, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 5.46 - 5.56 (m, 2 H) 6.96 - 7.67 (m, 8 H) 11.69 - 12.28 (m, 1 H)。

參考製造例4: N,N-二甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲烷胺

【化44】



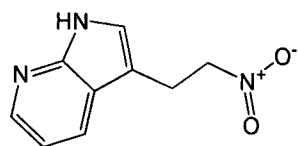
於7-氮雜吲哚(150g)、二甲基胺鹽酸鹽(114g)及1-丁醇(1.275L)混合物中添加37%甲醛水溶液(103g)，且於120℃油浴上攪拌2.5小時。將反應液冷卻至40℃左右後，將其投入水(1.35L)中，並添加濃鹽酸(54mL)及甲基第三丁基醚(MTBE)(630mL)且攪拌，進行分液來採取水層。將此水層進一步以MTBE洗淨後，添加48%氫氧化鈉水溶液。將其以氯仿萃取，並於萃取液中添加少量甲醇後，以無水硫酸鈉進行乾燥。過濾去除乾燥劑後進行減壓濃縮，而得到具有下述物性值之標題化合物(179g)。

TLC:Rf 0.29 (氯仿:甲醇:水= 50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.27 (s, 6 H) 3.60 (s, 2 H) 7.08 (dd, $J=8.00, 5.00$ Hz, 1 H) 8.06 (dd, $J=8.00, 1.50$ Hz, 1 H) 8.31 (dd, $J=5.00, 1.50$ Hz, 1 H) 9.80 (s, 1 H)。

參考製造例5：3-(2-硝基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【化45】



將以參考製造例4製得之化合物(70.8g)溶解於甲醇(600mL)與硝基甲烷(600mL)之混合液中，並冷卻至6℃後，以約30秒添加硫酸二甲酯(42mL)，且於其後，在冰浴上攪

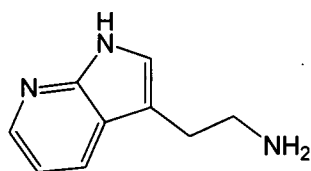
拌約4分鐘。於室溫攪拌15分鐘後再度冰冷之，以14分鐘滴下28%甲氧鈉/甲醇溶液(90.6mL)。卸除冰浴並攪拌1.5小時，且過濾去除析出的淡黃白色粉末。於濾液中添加甲苯(600mL)後，於30℃水浴上進行減壓濃縮，而得到黃白色的糊狀物。於其中添加乙酸乙酯(600mL)及飽和碳酸氫鈉水(1200mL)並好好地振盪混合，使用矽藻土過濾去除不溶物(淡黃白色粉末)後進行分液。以乙酸乙酯(600mL)萃取水層，且與有機層一起以飽和食鹽水(300mL)洗淨，並以無水硫酸鈉進行乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，而得到具有下述物性值之標題化合物(51.25g)。

TLC:Rf 0.68 (氯仿:甲醇:水= 50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.49 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.67 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.12 (dd, $J=8.00, 5.00$ Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.00, 1.50$ Hz, 1 H) 8.34 (dd, $J=5.00, 1.50$ Hz, 1 H) 9.60 (s, 1 H)。

參考製造例6：2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙烷胺

【化46】



將以參考製造例5製得之化合物(114.9g)懸浮於乙醇(1.15L)中，添加20%氫氧化鈉/碳(50%含水晶，57.7g)。在氫環境氣體下於70℃水浴上攪拌約8小時。使其回到室溫並在氫環境氣體下徹夜靜置後，再度進行氫取代操作，並在

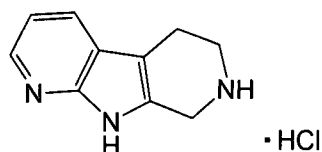
氫環境氣體下於70°C水浴上攪拌約8小時。使其回到室溫後使用矽藻土過濾去除催化劑。減壓濃縮濾液，而得到具有下述物性值之標題化合物(99.6g)。

TLC:Rf 0.14 (氯仿:甲醇:水=90:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.89 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H) 3.01 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.07 (dd, $J=8.00, 5.00$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.00, 1.50$ Hz, 1 H) 8.29 (dd, $J=5.00, 1.50$ Hz, 1 H) 10.12 (s, 1 H)。

參考製造例7: 6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶 鹽酸鹽

【化47】



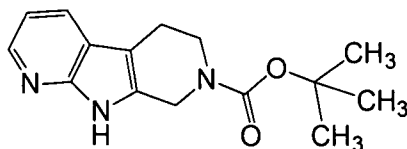
將以參考製造例6製得之化合物(99.6g)溶解於乙醇(2.89L)中，且添加4M氯化氫/1,4-二噁烷溶液(150.5mL)及37%甲醛水溶液(53.65g)進行加熱回流3小時。將其放置冷卻至小於40°C後，以二異丙基醚(IPE)(3.4L)及MTBE(2.38L)稀釋，而濾取結晶。以約500mL MTBE洗淨該結晶後進行減壓乾燥，而得到具有下述物性值之標題化合物(85.72g)。

TLC:Rf 0.27 (氯仿:甲醇:28%氬水=90:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.94 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H) 3.40 - 3.44 (m, 2 H) 4.33 (s, 2H), 7.14 (dd, $J=8.00, 5.00$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=8.00, 1.50$ Hz, 1 H) 8.23 (dd, $J=5.00, 1.50$ Hz, 1 H) 9.75 (s, 2 H), 11.87 (s, 1 H)。

參考製造例8：5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-羧酸第三丁酯

【化48】



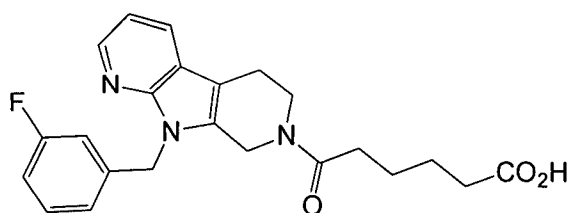
將以參考製造例7製得之化合物(95.9g)懸浮於1,4-二噁烷(1.94L)中，並添加1M氫氧化鈉水溶液(480mL,0.48mol)。冰冷該溶液，並添加二羧酸二第三丁酯(104.8g)後，於室溫攪拌12.5小時。將反應液投入飽和碳酸氫鈉水溶液(6L)中，並以乙酸乙酯(2L)萃取3次。以飽和食鹽水(2L)洗淨萃取液後，使用無水硫酸鈉進行乾燥，並進行減壓濃縮。以矽膠管柱(乙酸乙酯)處理所得到的淡褐色固體，而採取目的餾分。減壓蒸餾去除溶劑，且添加己烷(880mL)而混合後，於室溫徹夜靜置。濾取結晶，並使用己烷:乙酸乙酯(10:1)之混合液(150mL)洗淨後，於室溫進行減壓乾燥，而得到具有下述物性值之標題化合物(72.1g)。

TLC:Rf 0.60 (氯仿:甲醇:28%氨水=90:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.51 (s, 9 H), 2.79 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 4.71 (s, 2H), 7.05 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.79 (m, 1 H) 8.23 (m, 1 H) 10.10 - 10.75 (m, 1 H)。

參考製造例9：6-[9-(3-氟苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-6-側氧己酸

【化49】



使用以參考製造例8製得之化合物來代替1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-羧酸第三丁酯，並使用1-(溴甲基)-3-氟苯來代替(3-溴丙基)苯，且藉由實行以參考製造例1→參考製造例2→參考製造例3為準的操作，而得到具有下述物性值之標題化合物(81.5mg)。

TLC:Rf 0.43 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.31 - 1.66 (m, 4 H) 2.09 - 2.48 (m, 4 H) 2.57 - 2.89 (m, 2 H) 3.63 - 3.89 (m, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 5.42 - 5.54 (m, 2 H) 6.85 - 7.15 (m, 4 H) 7.26 - 7.40 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H)。

實施例2(1)~實施例2(2)

使用對應的烷基鹵化物代替1-(溴甲基)-3-氟苯，且使用藉參考製造例8製得之化合物代替1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-羧酸第三丁酯，實行以參考製造例1為準的操作，再使用對應的酯代替6-氯-6-側氧己酸甲酯來實行以參考製造例2→參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例2(1)：6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.47 (乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.46 - 1.86 (m, 4 H), 2.10 - 2.56 (m, 4 H), 2.73 - 2.97 (m, 2 H), 3.67 - 4.00 (m, 2 H), 4.35 - 4.78 (m, 2 H), 5.41 - 5.61 (m, 2 H), 7.02 - 7.16 (m, 1 H), 7.17 - 7.32 (m, 1 H), 7.32 - 7.62 (m, 3 H), 7.74 - 7.92 (m, 1 H), 8.22 - 8.40 (m, 1 H)。

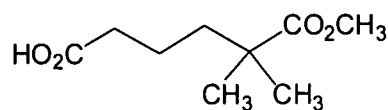
實施例2(2): 6-(9-([3-(2-呋喃基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸

HPLC保持時間(分): 4.04;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=462$ ($M + H$)⁺。

參考製造例10: 6-甲氧基-5,5-二甲基-6-側氧己酸

【化50】



於四氫呋喃(THF)(180mL)中添加2.0M鋰二異丙基醯胺/THF-乙基苯-庚烷溶液(272mL)，於乾冰-甲醇浴冷卻至-68℃，並以50分鐘、-64℃以下滴下將異酪酸甲酯(55.38g)之THF(180mL)溶液。於-65℃左右攪拌1小時，接著以約30分鐘、-62℃以下滴下[(4-溴丁氧基)甲基]苯(40.0g)及六甲基磷酸三醯胺(29.48g)之THF(90mL)溶液。於同溫度攪拌30分鐘後卸除乾冰浴，並攪拌約1.5小時。將反應液投入飽和氯化銨水溶液(1.4L)中，並以己烷:乙酸乙酯(3:1)混合液(1.6L)萃取。以水及飽和食鹽水清洗萃取液，並以無水硫酸鈉進行乾燥，進行減壓濃縮。以矽膠管柱(己烷:乙酸乙酯=15:1)

處理將所得到的橙色液體。將所得到的化合物(82.0g)溶於甲醇(820mL)中，於氮環境氣體下添加4N氯化氫/1,4-二噁烷溶液(82mL)及10%鈹碳(50%含水晶，8.2g)，並在50℃之水浴上一邊攪拌3.5小時，一邊將氫吹入液中。冷卻至室溫後將系統內進行氮取代，且使用矽藻土過濾去除催化劑，並進行減壓濃縮。進行2次於殘渣中添加甲苯並再度減壓濃縮的操作後，以矽膠管柱(己烷:乙酸乙酯=4:1→2:1)純化。將所得到的化合物(23.88g)、四氯化碳(170mL)及過碘酸鈉(65.9g)加至水(255mL)及乙腈(170mL)之混合液中並攪拌，接著以約3分鐘每次少量地添加三氯化鈦(n水合物)(716mg)3分鐘。於室溫攪拌4小時後，將反應混合物分散於水(0.8L)中，並以乙酸乙酯進行萃取。水洗萃取液後，添加飽和食鹽水並攪拌，且在矽藻土過濾後進行分液。以無水硫酸鈉乾燥有機層後進行減壓濃縮。將所得到的殘渣溶解於甲苯中進行2次濃縮操作，而得到具有下述物性值之標題化合物(27.2g)。

TLC : Rf 0.36 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.18 (s, 6 H) 1.51 - 1.64 (m, 4 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H)。

參考製造例11：6-[9-(3-氟苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸甲酯

在以參考製造例10製得之化合物(77mg)及藉由以參考製造例1為準的操作製得的9-(3-氟苯甲基)-6,7,8,9-四氫

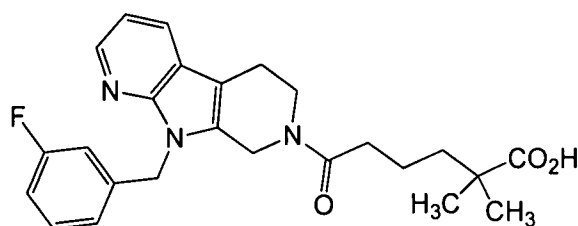
-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶 (120mg)之N,N-二甲基甲醯胺(2.5mL)溶液中，於室溫添加三乙胺(0.075mL)、EDC(115mg)及HOBT(67mg)，並攪拌3小時。於反應混合物中添加飽和氫鈉水溶液及水，並以乙酸乙酯進行萃取。以水、飽和食鹽水依序洗淨，且以無水硫酸鎂乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=6:4)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(133mg)。

TLC:Rf 0.55 (己烷:乙酸乙酯=1:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.11 - 1.23 (m, 6 H) 1.42 - 1.72 (m, 4 H) 2.09 - 2.49 (m, 2 H) 2.71 - 2.93 (m, 2 H) 3.57 - 3.68 (m, 3 H) 3.68 - 3.96 (m, 2 H) 4.39 - 4.71 (m, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 2 H) 6.71 - 6.82 (m, 1 H) 6.83 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 - 7.14 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 - 8.34 (m, 1 H)。

參考製造例12：6-[9-(3-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

【化51】



將以參考製造例11製得之化合物實行以參考製造例3為準的操作，而得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.49 (氯仿:甲醇:水= 50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H) 1.32 - 1.53 (m, 4 H) 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 6.85 - 7.14 (m, 4 H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.18 - 8.23 (m, 1 H) 12.00 (s, 1 H)。

實施例3(1)~實施例3(58)及參考例1

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物(5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-羧酸第三丁酯)或是對應的 β -咔啉衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例10製得的化合物(或是使用對應的酯代替之)，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例3(1)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.70 (乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.07 - 1.28 (m, 6 H), 1.42 - 1.76 (m, 4 H), 2.08 - 2.53 (m, 2 H), 2.72 - 2.95 (m, 2 H), 3.67 - 4.00 (m, 2 H), 4.36 - 4.74 (m, 2 H), 5.42 - 5.59 (m, 2 H), 7.02 - 7.15 (m, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 1 H), 7.32 - 7.59 (m, 3 H), 7.73 - 7.89 (m, 1 H), 8.21 - 8.41 (m, 1 H)。

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=466$ ($M + H$)⁺。

實施例3(2) : 6-[9-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

HPLC保持時間(分) : 4.48 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=476$ ($M + H$)⁺。

實施例3(3) : 6-[9-(1-苯并噻吩-3-基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

HPLC保持時間(分) : 4.46 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=476$ ($M + H$)⁺。

實施例3(4) : 6-[9-(1-苯并噻吩-5-基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

HPLC保持時間(分) : 4.40 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=476$ ($M + H$)⁺。

實施例3(5) : 6-(9-{[3-(2-呋喃基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2,2-二甲基-6-側氧己酸

HPLC保持時間(分) : 4.26 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=490$ ($M + H$)⁺。

實施例3(6) : 2,2-二甲基-6-{9-[(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.34 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.93 - 1.14 (m, 6 H) 1.29 - 1.54 (m, 4 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 2.62 - 2.87 (m, 2 H) 3.70 - 3.85 (m, 2 H) 3.85 - 3.96 (m, 3 H) 4.65 - 4.85 (m, 2 H) 5.54 - 5.66 (m, 2 H) 6.30 - 6.54 (m, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.00, 5.00$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.39 (m, 3 H) 7.62 - 7.75 (m, 2 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.20 - 8.28 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(7): 2,2-二甲基-6-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.53 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.99 - 1.12 (m, 6 H) 1.38 - 1.53 (m, 4 H) 2.34 - 2.47 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.65 - 3.88 (m, 2 H) 4.77 (br. s., 2 H) 5.54 - 5.79 (m, 2 H) 7.13 (dd, $J=8.00, 5.00$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 3 H) 7.74 - 7.84 (m, 2 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(8): 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.30(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.99 - 1.12 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.28 - 2.46 (m, 2 H), 2.65 - 2.84 (m, 2 H), 3.69 - 3.85 (m, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 2 H), 5.62 - 5.70 (m, 2

H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 8.15 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(9)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

MS (LC-MS, ESI, Pos.) : $m/z=489$ (M + H)⁺。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.00 - 1.10 (m, 6 H), 1.36 - 1.52 (m, 4 H), 2.28 - 2.47 (m, 2 H), 2.66 - 2.83 (m, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 4.68 - 4.76 (m, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.12 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H), 7.87 - 7.94 (m, 1 H), 8.01 - 8.12 (m, 1 H), 8.19 - 8.24 (m, 1 H), 8.57 - 8.69 (m, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(10)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.56 (氯仿:甲醇:水 = 10:2:0.2)；

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.97 - 1.12 (m, 6 H), 1.32 - 1.53 (m, 4 H), 2.24 - 2.51 (m, 2 H), 2.61 - 2.85 (m, 2 H), 3.65 - 3.85 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.45 - 5.58 (m, 2 H), 7.00 - 7.30 (m, 4 H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.86 - 7.96 (m, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(11)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并

[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.33(己烷:乙酸乙酯 = 1:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.98 - 1.11 (m, 6 H), 1.33 - 1.51 (m, 4 H), 2.34 - 2.47 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.83 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.46 - 5.54 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J=7.8, 4.7$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 4 H), 7.90 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.23 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(12): 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.32(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.99 - 1.11 (m, 6 H), 1.36 - 1.52 (m, 4 H), 2.28 - 2.47 (m, 2 H), 2.65 - 2.83 (m, 2 H), 3.70 - 3.84 (m, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 5.58 - 5.66 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.59 - 8.71 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(13): 6-{9-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC: Rf 0.49(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.96 - 1.12 (m, 6 H), 1.32 - 1.55 (m, 4 H), 2.23 - 2.46 (m, 2 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.47 - 5.59 (m, 2 H), 7.10

(dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 2 H), 7.65 - 7.79 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

實施例3(14)：6-{9-[4-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.20(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.94 - 1.15 (m, 6 H), 1.31 - 1.54 (m, 4 H), 2.33 - 2.84 (m, 4 H), 3.65 - 3.85 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.37 - 5.53 (m, 2 H), 6.86 - 7.45 (m, 6 H), 7.83 - 7.94 (m, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(15)：6-{9-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.52(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.54 (m, 4 H), 2.21 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.49 - 5.61 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.72 - 7.84 (m, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

實施例3(16)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.46(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 2.30 - 2.45 (m, 2 H), 2.61 - 2.82 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.63 - 5.76 (m, 2 H), 7.07 - 7.24 (m, 2 H), 7.55 (dd, $J=3.7, 1.1$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(17): 6-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.22(己烷:乙酸乙酯 = 1:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.97 - 1.11 (m, 6 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 2.33 - 2.84 (m, 4 H), 3.65 - 3.84 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.42 - 5.54 (m, 2 H), 6.84 - 7.45 (m, 6 H), 7.84 - 7.94 (m, 1 H), 8.16 - 8.25 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(18): 6-{9-[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.54(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.96 - 1.14 (m, 6 H), 1.33 - 1.54 (m, 4 H), 2.26 - 2.46 (m, 2 H), 2.64 - 2.86 (m, 2 H), 3.67 - 3.86 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.48 - 5.66 (m, 2 H), 6.77 - 6.86 (m, 1 H), 7.10 (dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.90 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(19)：2,2-二甲基-6-{9-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.54(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.97 - 1.11 (m, 6 H), 1.29 - 1.55 (m, 4 H), 2.16 - 2.47 (m, 5 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.65 - 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.44 - 5.57 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(20)：6-{9-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.28(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H), 1.32 - 1.53 (m, 4 H), 2.22 - 2.86 (m, 4 H), 3.68 - 3.86 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 5.53 - 5.66 (m, 2 H), 6.88 - 7.00 (m, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 1 H), 8.13 - 8.22 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(21)：6-{9-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.31(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H), 1.34 -

1.55 (m, 4 H), 2.23 - 2.86 (m, 4 H), 3.67 - 3.87 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 5.45 - 5.62 (m, 2 H), 6.82 - 6.95 (m, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 2 H), 7.84 - 7.96 (m, 1 H), 8.15 - 8.25 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(23)：6-{9-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.49(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.53 (m, 4 H), 2.26 - 2.46 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 7.07 - 7.26 (m, 2 H), 7.39 - 7.52 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

實施例3(24)：6-{9-[3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.49(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.35 - 1.52 (m, 4 H), 2.26 - 2.47 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.68 - 3.83 (m, 2 H), 4.58 - 4.70 (m, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.07 - 7.28 (m, 3 H), 7.44 (s, 1 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.17 - 8.25 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

實施例3(25)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]

吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.52 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.55 (m, 4 H), 2.19 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.85 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.50 - 5.64 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例 3(26) : 6-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.52(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.32 - 1.53 (m, 4 H), 2.24 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.45 - 5.55 (m, 2 H), 7.05 - 7.16 (m, 2 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例 3(27) : 6-{9-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.43(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.99 - 1.09 (m, 6 H) 1.33 - 1.55 (m, 4 H) 2.23 - 2.85 (m, 4 H) 3.66 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.52 - 5.64 (m, 2 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 (dd, $J=7.9$,

4.8 Hz, 1 H) 7.19 - 7.33 (m, 1 H) 7.66 - 7.76 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.24 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H)。

實施例 3(28)：6-{9-[4- 氟 -3-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲 基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -7-基}-2,2-二 甲 基-6-側 氧 己 酸

TLC:Rf 0.26(己 烷:乙 酸 乙 酯 = 1:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.99 - 1.15 (m, 6 H), 1.32 - 1.54 (m, 4 H), 2.31 - 2.89 (m, 4 H), 3.64 - 3.87 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.42 - 5.58 (m, 2 H), 7.00 - 7.22 (m, 2 H), 7.33 - 7.57 (m, 2 H), 7.83 - 7.98 (m, 1 H), 8.15 - 8.28 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例 3(29)：6-{9-[3- 氟 -5-(三 氟 甲 基) 苯 甲 基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -7-基}-2,2-二 甲 基-6-側 氧 己 酸

TLC:Rf 0.37(己 烷:乙 酸 乙 酯 = 1:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.98 - 1.12 (m, 6 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 2.22 - 2.86 (m, 4 H), 3.66 - 3.85 (m, 2 H), 4.61 - 4.72 (m, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J=7.8, 4.7$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 7.87 - 7.97 (m, 1 H), 8.18 - 8.27 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例 3(30)：6-{9-[4- 氟 -3-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲 基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -7-基}-2,2-二 甲 基-6-側 氧 己 酸

TLC:Rf 0.28(己烷:乙酸乙酯 = 1:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.99 - 1.11 (m, 6 H), 1.34 - 1.52 (m, 4 H), 2.33 - 2.84 (m, 4 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.46 - 5.59 (m, 2 H), 6.99 - 7.15 (m, 2 H), 7.36 - 7.51 (m, 1 H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.17 - 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(31)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.47(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.98 - 1.11 (m, 6 H) 1.36 - 1.52 (m, 4 H) 2.24 - 2.85 (m, 4 H) 3.71 - 3.85 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 1 H) 8.19 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H)。

實施例3(32)：6-{9-[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.45(氯仿:甲醇 = 10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.97 - 1.13 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.20 - 2.52 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.65 - 3.83 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 5.49 - 5.65 (m, 2 H), 7.04 - 7.15 (m, 1 H), 7.31 - 7.56 (m, 2 H), 7.67 - 7.79 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 1 H), 8.14 - 8.25 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

實施例 3(33)：6-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.47(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H) 1.34 - 1.55 (m, 4 H) 2.30 - 2.86 (m, 4 H) 3.69 - 3.83 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.46 - 5.54 (m, 2 H) 6.89 - 7.03 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H) 7.22 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.17-8.23 (m, 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

實施例 3(34)：6-{9-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.49(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.01 - 1.11 (m, 6 H) 1.35 - 1.52 (m, 4 H) 2.23 - 2.86 (m, 4 H) 3.70 - 3.85 (m, 2 H) 4.63 - 4.70 (m, 2 H) 5.54 - 5.64 (m, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 2 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

實施例 3(35)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.39(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： $m/z=494$ ($M + H$)⁺。

實施例 3(36)：6-[6-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-

β -吡啶-2-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.33(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.34 - 1.57 (m, 4 H) 2.26 - 2.83 (m, 4 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.56 - 4.73 (m, 2 H) 5.33 - 5.49 (m, 2 H) 6.75 - 6.97 (m, 3 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.18 - 7.48 (m, 3 H) 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(37)：6-[8-氟-9-(3-氟苯基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.40(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.33 - 1.56 (m, 4 H) 2.25 - 2.87 (m, 4 H) 3.67 - 3.87 (m, 2 H) 4.60 - 4.71 (m, 2 H) 5.41 - 5.54 (m, 2 H) 6.70 - 7.14 (m, 5 H) 7.24 - 7.41 (m, 2 H) 12.04 (s, 1 H)。

實施例3(38)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)己烷酸

TLC:Rf 0.56(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： $m/z=488(\text{M} + \text{H})^+$ 。

實施例3(39)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.46(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H), 1.35 - 1.54 (m, 4 H), 2.30 - 2.50 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.60 - 5.70 (m, 2 H), 7.11

(dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 1 H), 8.22 - 8.29 (m, 1H), 12.05 (s, 1 H)。

實施例3(40): 6-{9-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.25(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z=455$ (M + H)⁺。

實施例3(41): 6-{9-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.43(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z=477$ (M + H)⁺。

實施例3(42): 6-(9-{[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ (M + H)⁺。

實施例3(43): 6-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.24(己烷:乙酸乙酯=1:2);

MS (ESI, Pos.): $m/z=470$ (M + H)⁺。

實施例3(44): 6-{9-[4-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.55(乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=470$ ($M + H$)⁺。

實施例3(45)：6-[9-(4-異丙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.70 (乙酸乙酯)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=462$ ($M + H$)⁺。

實施例3(46)：6-[9-(4-異丙氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.39 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺。

實施例3(47)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-[9-(3-苯氧基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]己烷酸

TLC:Rf 0.47 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺。

實施例3(48)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-[9-(4-苯氧基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]己烷酸

TLC:Rf 0.44 (二氯甲烷:甲醇=9:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺。

實施例3(49)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并

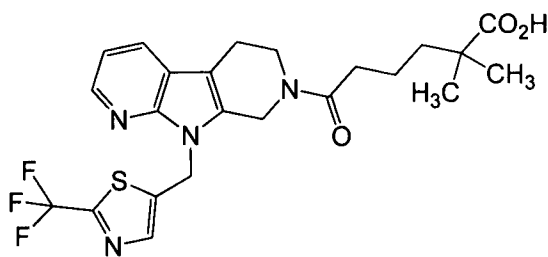
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.26 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=989$ ($2M + H$)⁺, 495 ($M + H$)⁺ .

實施例3(50)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

【化52】



TLC:Rf 0.55 (氣仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=989$ ($2M + H$)⁺, 495 ($M + H$)⁺ .

實施例3(51)：2,2-二甲基-6-(9-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.39 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=492$ ($M + H$)⁺ .

實施例3(52)：2,2-二甲基-6-(9-[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸。

TLC:Rf 0.39 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=492$ ($M + H$)⁺。

實施例3(53)：2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.39 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=495$ ($M + H$)⁺。

實施例3(54)：6-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2,2-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.18 (己烷:乙酸乙酯=1:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=448$ ($M + H$)⁺。

實施例3(55)：2,2-二甲基-6-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.39 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=517$ ($M + H$)⁺。

實施例3(56)：2,2-二甲基-6-[9-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.50 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=585$ ($M + H$)⁺。

實施例3(57)：2,2-二甲基-6-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.33 (氯仿:甲醇:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos.20V.): m/z=509 (M + H)⁺。

實施例3(58): 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)己烷酸

TLC:Rf 0.53 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS(APCI, Pos.):m/z=494 (M + H)⁺。

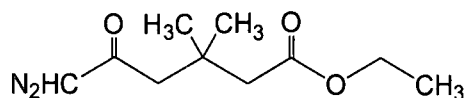
參考例1: 2,2-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[3-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.58(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 - 1.13 (m, 6 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 2.28 - 2.45 (m, 2 H), 2.64 - 2.86 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.60 - 4.74 (m, 2 H), 5.71 - 5.84 (m, 2 H), 7.13 (dd, J=7.6, 4.7 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

參考製造例13: 6-偶氮-3,3-二甲基-5-側氧己酸乙酯

【化53】



將4,4-二甲基二氫-2H-哌喃-2,6(3H)-二酮(7.11g)溶解於乙醇(50mL)中，且於100℃攪拌16小時。冷卻至室溫後減壓濃縮反應液。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，且以飽和碳

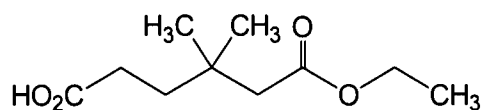
酸氫鈉水溶液萃取。於水層中添加5N鹽酸而使其成為酸性，並以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=7:3)純化殘渣。將所得到的化合物(1.50g)溶解於乙酸乙酯(13.3mL)中，且添加亞硫醯氯(1.16mL)，並於60℃攪拌8小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應液。於THF:乙腈(1:1)混合液(15mL)中添加2.0M三甲基矽烷基偶氮甲烷/己烷溶液(8.8mL)，在冷卻至0℃後，添加上述酸氯化物之THF:乙腈(1:1)混合液(6mL)，升溫至室溫，且攪拌1小時。減壓濃縮反應液，且以矽膠管柱(己烷:乙酸乙酯=90:10→70:30)處理所得到的黃色油狀物，而得到具有下述物性值之標題化合物(1.21g)。

TLC : Rf 0.28 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.12 (s, 6 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.34 - 2.47 (m, 4 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 5.38 (s, 1 H)。

參考製造例14：6-乙氧基-4,4-二甲基-6-側氧己酸

【化54】



將以參考製造例13製得之化合物(1.06g)溶解於苯甲醇(5.0mL)中，並依序添加三乙胺(1.39mL)及乙酸銀(17mg)，且在室溫攪拌15分鐘。此外，在升溫至60℃攪拌1小時後，冷卻至室溫，且將反應液投入1N鹽酸(10mL)中，並以己烷(30mL)萃取。以1N鹽酸(5mL)、飽和食鹽水(10mL)洗淨萃

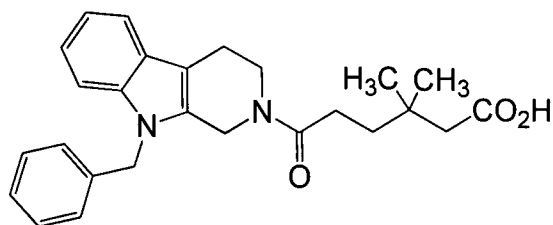
取液，並以無水硫酸鎂乾燥，進行減壓濃縮。以矽膠管柱(己烷:乙酸乙酯=100:0→90:10→85:15)處理所得到的淡黃色液體。將所得到的化合物(728mL)溶解於乙醇(5.0mL)中，且在氮環境氣體下添加10%鈀碳(50%含水晶，73mg)，並於一邊室溫攪拌，一邊將氮吹入液中1.5小時。將系統內進行氮取代後使用矽藻土過濾去除催化劑，且藉由減壓濃縮而得到具有下述物性值之標題化合物(459mg)。

TLC : Rf 0.39 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.02 (s, 6 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 2.31 - 2.44 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H)。

參考製造例15：6-(9-苯甲基-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-3,3-二甲基-6-側氧己酸

【化55】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯，實行以參考製造例1為準的操作，並使用所得到的化合物及以參考製造例14製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值的化合物。

TLC:Rf 0.38 (己烷:乙酸乙酯=2:3) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0.86 - 1.01 (m, 6 H) 1.43 - 1.62

(m, 2 H) 2.03 - 2.52 (m, 4 H) 2.64 - 2.85 (m, 2 H) 3.72 - 3.84 (m, 2 H) 4.60 - 4.69 (m, 2 H) 5.31 - 5.44 (m, 2 H) 6.96 - 7.12 (m, 4 H) 7.17 - 7.33 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 11.94 (s, 1 H)。

實施例4(1)~實施例4(9)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物或是對應的 β -咔啉衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例14製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例4(1): 6-{9-[4-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3,3-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.31(乙酸乙酯);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.84 - 1.04 (m, 6 H) 1.40 - 1.63 (m, 2 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.89 (m, 4 H) 3.68 - 3.86 (m, 2 H) 4.58 - 4.74 (m, 2 H) 5.38 - 5.56 (m, 2 H) 6.85 - 7.44 (m, 6 H) 7.85 - 7.98 (m, 1 H) 8.16 - 8.29 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

實施例4(2): 3,3-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.53(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.82 - 1.04 (m, 6 H) 1.40 - 1.65 (m, 2 H) 2.02 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.88 (m, 4 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 4.59 - 4.74 (m, 2 H) 5.45 - 5.59 (m, 2 H) 7.06 - 7.16 (m, 1 H) 7.17 - 7.40 (m, 4 H) 7.85 - 7.97 (m, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

實施例4(3)：3,3-二甲基-6-側氧基-6-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.43(乙酸乙酯:甲醇=19:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.82 - 1.02 (m, 6 H) 1.41 - 1.62 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.19 - 2.47 (m, 2 H) 2.65 - 2.88 (m, 2 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 4.58 - 4.72 (m, 2 H) 5.51 - 5.65 (m, 2 H) 7.12 (dd, $J=7.68, 4.76$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H) 7.68 (d, $J=8.23$ Hz, 2 H) 7.88 - 7.97 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

實施例4(4)：6-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3,3-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.52(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=538$ ($M + H$)⁺。

實施例4(5)：6-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-3,3-二甲基-6-側氧己酸

TLC:Rf 0.52(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=522$ (M + H)⁺。

實施例4(6) : 3,3-二甲基-6-側氧基-6-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}己烷酸

TLC:Rf 0.36(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=488$ (M + H)⁺。

實施例4(7) : 3,3-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)己烷酸

TLC:Rf 0.41(氯仿:甲醇 = 10:1) ;

MS (FAB, Pos.) : $m/z=488$ (M + H)⁺。

實施例4(8) : 3,3-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

TLC:Rf 0.42(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=494$ (M + H)⁺。

實施例4(9) : 3,3-二甲基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸

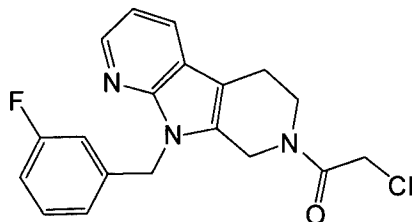
TLC:Rf 0.38(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.90 - 1.03 (m, 6 H) 1.44 - 1.65 (m, 2 H) 2.09 - 2.18 (m, 2 H) 2.31 - 2.52 (m, 2 H) 2.61 - 2.85 (m, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 2 H) 5.66 - 5.78 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.86 - 7.95

(m, 1 H) 8.23 - 8.29 (m, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

參考製造例16：7-(氯乙醯基)-9-(3-氟苯甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

【化56】



在藉由以參考製造例1為準的操作製造的9-(3-氟苯甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶(500mg)之THF(10mL)懸浮液中，依序添加三乙胺(0.59mL)及氯乙醯基氯化物(0.135mL)，且攪拌30分鐘。將反應混合物注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，且以無水硫酸鎂乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(459mg)。

TLC : Rf 0.29 (己烷：乙酸乙酯=3：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.80 - 3.02 (m, 2 H) 3.76 - 4.23 (m, 4 H) 4.50 - 4.75 (m, 2 H) 5.42 - 5.52 (m, 2 H) 6.71 - 6.85 (m, 1 H) 6.86 - 7.03 (m, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 1 H) 7.77 - 7.88 (m, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 1 H)。

參考製造例17：3-{2-[9-(3-氟苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸甲酯

於0°C添加氫化鈉(60%油中，12mg)至3-羥基-2,2-二甲

基丙酸甲酯(0.04mL)之N,N-二甲基甲醯胺(2mL)溶液中，攪拌20分鐘。將以參考製造例16製得之化合物(54mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1mL)溶液滴下至反應混合物中，且攪拌1小時。將反應混合物注入至冰水中，並以乙酸乙酯進行萃取。以水及飽和食鹽水依序洗淨有機層，並以無水硫酸鎂乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=1:2)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(28mg)。

TLC:Rf 0.48(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.04 - 1.33 (m, 6 H) 2.77 - 2.92 (m, 2 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.70 (m, 3 H) 3.74 - 3.96 (m, 2 H) 4.01 - 4.27 (m, 2 H) 4.53 - 4.67 (m, 2 H) 5.43 - 5.51 (m, 2 H) 6.71 - 7.00 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

參考製造例18: 3-{2-[9-(3-氟苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸

於室溫下添加1N氫氧化鈉水溶液(1mL)至以參考製造例17製得之化合物(28mg)之乙二醇二甲醚(1mL)及甲醇(1mL)混合溶液中，攪拌一晚。於反應混合物中添加1N鹽酸(1mL)及水，並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉進行乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(氯仿:甲醇:水=50:10:1)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(11mg)。

TLC:Rf 0.51 (氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H) 2.66 - 2.88 (m, 2 H) 3.35 - 3.50 (m, 2 H) 3.62 - 3.85 (m, 2 H) 4.07 - 4.29 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 6.84 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.11 (dd, $J=8.00, 4.50$ Hz, 1 H) 7.33 (ddd, $J=8.00, 8.00, 6.00$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.00, 1.50$ Hz, 1 H) 8.21 (dd, $J=4.50, 1.50$ Hz, 1 H) 12.19 (s, 1 H)。

實施例5(1)~5(15)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物或是對應的 β -咔啉衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，再實行以參考製造例16→參考製造例17→參考製造例18為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例5(1)：2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸

TLC:Rf 0.16(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=490 ($M + H$)⁺。

實施例5(2)：2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸

TLC:Rf 0.31(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=490 ($M + H$)⁺。

實施例5(3)：3-(2-{9-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲

基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙氧基)-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.27(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1);

MS (ESI, Pos.): $m/z=508$ (M + H)⁺。

實施例 5(4): 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲
氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸

TLC:Rf 0.29(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1);

MS (ESI, Pos.): $m/z=506$ (M + H)⁺。

實施例 5(5): 3-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙氧基)-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.24(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=540$ (M + H)⁺。

實施例 5(6): 3-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙氧基)-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.22(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=524$ (M + H)⁺。

實施例 5(7): 2,2-二甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲
基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡
咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]丙酸

TLC:Rf 0.28(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.00 - 1.18 (m, 6 H) 2.65 - 2.84

(m, 2 H) 3.32 - 3.51 (m, 2 H) 3.65 - 3.86 (m, 2 H) 4.18 - 4.28
(m, 2 H) 4.68 - 4.80 (m, 2 H) 5.63 - 5.75 (m, 2 H) 7.08 - 7.19
(m, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.22 - 8.29
(m, 1 H) 12.20 (br s, 1 H)。

實施例5(8)：2,2-二甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]丙酸

TLC:Rf 0.29(氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.97 - 1.17 (m, 6 H) 2.63 - 2.85
(m, 2 H) 3.33 - 3.52 (m, 2 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.16 - 4.30
(m, 2 H) 4.64 - 4.76 (m, 2 H) 5.40 - 5.53 (m, 2 H) 7.06 - 7.18
(m, 1 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 8.20 - 8.27
(m, 1 H) 12.20 (br s, 1 H)。

實施例5(9)：3-{2-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=457$ ($M + H$)⁺。

實施例5(10)：3-{2-[9-(2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=475$ ($M + H$)⁺。

實施例5(11)：3-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)-2-側氧乙氧基]-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=513$ ($M + H$)⁺。

實施例5(12): 2,2-二甲基-3-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)丙酸

TLC:Rf 0.42 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.): $m/z=519$ ($M + H$)⁺。

實施例5(13): 2,2-二甲基-3-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙氧基}丙酸

TLC:Rf 0.51 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例5(14): 2,2-二甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)丙酸

TLC:Rf 0.61 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.): $m/z=506$ ($M + H$)⁺。

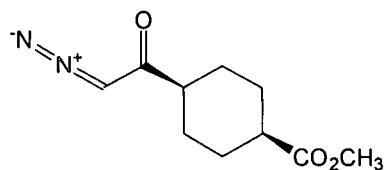
實施例5(15): 3-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙氧基}-2,2-二甲基丙酸

TLC:Rf 0.46 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.): $m/z=450$ ($M + H$)⁺。

參考製造例19: 順-4-(偶氮乙醯基)環己烷羧酸甲酯

【化57】



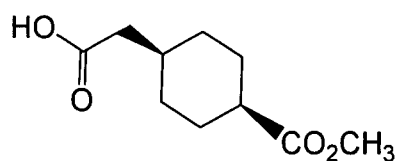
於順-4-(甲氧羰基)環己烷羧酸(5.89g)之乙酸乙酯溶液(5.0mL)中添加亞硫醯氯(4.6mL)，且在60°C攪拌6小時。冷卻至室溫後進行濃縮，且進行甲苯共沸。將所得到的油狀物之THF:乙腈(1:1)溶液(26mL)溶液添加至2.0M三甲基矽烷基偶氮甲烷(32mL)之THF:乙腈(1:1)溶液(100mL)中，且於室溫下攪拌一晚。在添加乙酸(5mL)及水(20mL)後蒸餾去除THF及乙腈，且添加飽和碳酸氫鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取並以飽和食鹽水洗淨有機層，且在以無水硫酸鈉乾燥後進行濃縮。以管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=80:20→65:35→50:50)單離純化所得到的殘渣，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(5.16g)。

TLC : 0.33 (乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.52 - 1.79 (m, 6 H) 2.00 - 2.16 (m, 2 H) 2.26 - 2.42 (m, 1 H) 2.56 (quin, $J=4.94$ Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 5.30 (s, 1 H)。

參考製造例20：[順-4-(甲氧羰基)環己基]乙酸

【化58】



於室溫下將以參考製造例19製得之化合物(6.06g)之THF:水(10:1)溶液(41mL)費時1小時滴下至三氟乙酸銀

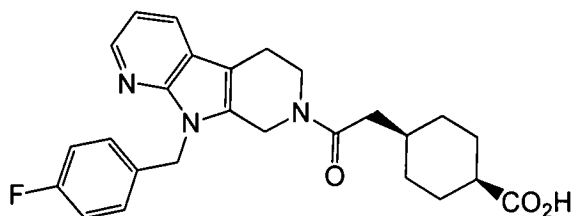
(318mg)及三乙胺(12.1mL)之THF:水(10:1)溶液(80mL)中後，於室溫攪拌一晚。蒸餾去除THF後，添加第三丁基甲基醚(120mL)並進行矽藻土過濾，且以飽和碳酸氫鈉水溶液(350mL)進行萃取。分離水相，且添加5N鹽酸(65mL)並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，並以無水硫酸鈉進行乾燥後進行濃縮，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(3.75g)。

TLC:Rf 0.70(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25 - 1.40 (m, 2 H) 1.50 - 1.74 (m, 4 H) 1.87 - 2.07 (m, 3 H) 2.30 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H) 2.57 (quin, $J=5.03$ Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H)。

參考製造例21：順-4-{2-[9-(4-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}環己烷羧酸

【化59】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例20製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操

作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(53mg)。

TLC:Rf 0.34(乙酸乙酯:甲醇=19:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.04 - 1.29 (m, 2 H) 1.32 - 1.63 (m, 4 H) 1.65 - 1.96 (m, 3 H) 2.13 - 2.47 (m, 3 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.39 - 5.54 (m, 2 H) 7.02 - 7.30 (m, 5 H) 7.81 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

實施例6(1)~實施例6(103)以及參考例2

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物或是對應的 β -吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例20製得的化合物(或是使用對應的酯代替之)，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例6(1)：順-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.45(乙酸乙酯:甲醇=19:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.02 - 1.30 (m, 2 H) 1.31 - 1.61 (m, 4 H) 1.63 - 1.95 (m, 3 H) 2.13 - 2.47 (m, 3 H) 2.63 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.86 (m, 2 H) 4.57 - 4.70 (m, 2 H) 5.49 - 5.67 (m, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 2 H) 7.63 - 7.73

(m, 2 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 12.03 (br s, 1 H)。

實施例6(2)：順-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.43(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=500 (M + H)⁺。

實施例6(3)：順-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.43(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=516 (M + H)⁺。

實施例6(4)：順-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.45(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.06 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 - 1.63 (m, 4 H) 1.68 - 1.95 (m, 3 H) 2.18 - 2.47 (m, 3 H) 2.65 - 2.87 (m, 2 H) 3.74 - 3.87 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.55 - 5.65 (m, 2 H) 6.97 - 7.14 (m, 3 H) 7.30 - 7.43 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 8.59 - 8.67 (m, 1 H) 12.03 (s, 1 H)。

實施例6(5)：順-4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.41(氯仿:甲醇=10:1) ;

MS (FAB, Pos.) : $m/z=550$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(6) : 順-4-(2-{9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.37(氯仿:甲醇=10:1) ;

MS (FAB, Pos.) : $m/z=534$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(7) : 反-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.33(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.68 - 1.09 (m, 2 H) 1.10 - 1.37
(m, 2 H) 1.44 - 1.93 (m, 5 H) 1.93 - 2.38 (m, 3 H) 2.62 - 2.87
(m, 2 H) 3.68 - 3.88 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.49 - 5.64
(m, 2 H) 7.12 (dd, J=7.78, 4.67 Hz, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 2 H)
7.63 - 7.75 (m, 2 H) 7.88 - 7.97 (m, 1 H) 8.16 - 8.26 (m, 1 H)
12.02 (br s, 1 H)。

實施例 6(8) : 反-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.57(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=500$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(9) : 反-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲

基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.57 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=516$ (M + H)⁺。

實施例 6(10): 反-4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.44(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.74 - 1.11 (m, 2 H) 1.12 - 1.40
(m, 2 H) 1.50 - 1.93 (m, 5 H) 1.97 - 2.40 (m, 3 H) 2.61 - 2.87
(m, 2 H) 3.67 - 3.90 (m, 2 H) 4.60 - 4.74 (m, 2 H) 5.45 - 5.59
(m, 2 H) 7.03 - 7.19 (m, 2 H) 7.44 - 7.60 (m, 2 H) 7.81 - 7.97
(m, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 1 H) 11.97 (br s, 1 H)。

實施例 6(11): 順-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-
噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.36(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.08 - 1.31 (m, 2 H) 1.36 - 1.63
(m, 4 H) 1.72 - 1.96 (m, 3 H) 2.21 - 2.47 (m, 3 H) 2.61 - 2.84
(m, 2 H) 3.72 - 3.87 (m, 2 H) 4.67 - 4.78 (m, 2 H) 5.39 - 5.52
(m, 2 H) 7.11 (dd, J=7.68, 4.76 Hz, 1 H) 7.50 - 7.68 (m, 2 H)
7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

實施例 6(12): 反-4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

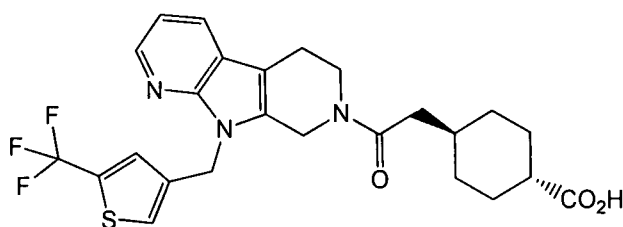
-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.39(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=534 (M+H)^+$ 。

實施例6(13): 反-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

【化60】



TLC:Rf 0.39(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.76 - 1.37 (m, 4 H), 1.50 - 1.92 (m, 5 H), 1.94 - 2.40 (m, 3 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.90 (m, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 5.34 - 5.58 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.67 (m, 2 H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.26 (m, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

實施例6(14): 順-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.37 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.07 - 1.32 (m, 2 H) 1.34 - 1.64 (m, 4 H) 1.70 - 1.99 (m, 3 H) 2.18 - 2.51 (m, 3 H) 2.59 - 2.89 (m, 2 H) 3.65 - 3.91 (m, 2 H) 4.66 - 4.88 (m, 2 H) 5.58 - 5.84 (m, 2 H) 7.02 - 7.31 (m, 2 H) 7.46 - 7.65 (m, 1 H) 7.82 - 8.04

(m, 1 H) 8.16 - 8.34 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

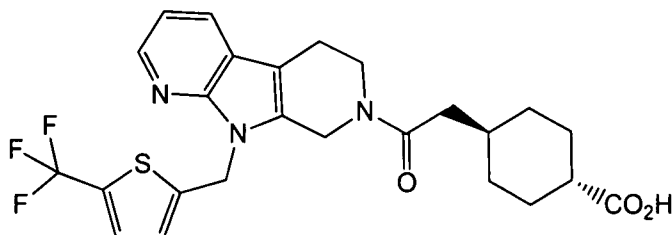
實施例 6(15)：反-4-(2-{9-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.47(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： $m/z=518$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(16)：反-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

【化61】



TLC:Rf 0.36(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.78 - 1.09 (m, 2 H) 1.12 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 - 1.94 (m, 5 H) 1.97 - 2.18 (m, 1 H) 2.21 - 2.40 (m, 2 H) 2.60 - 2.83 (m, 2 H) 3.68 - 3.87 (m, 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 2 H) 5.64 - 5.78 (m, 2 H) 7.06 - 7.26 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.22 - 8.30 (m, 1 H) 11.98 (br s, 1 H)。

實施例 6(17)：反-4-[2-(9-{[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.39(乙酸乙酯)；

MS (FAB, Pos.)： $m/z=488$ ($M + H$)⁺。

實施例6(18)：順-4-[2-(9-{[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯)；

MS (FAB, Pos.)： $m/z=488$ ($M + H$)⁺。

實施例6(19)：反-4-[2-側氧基-2-(9-{[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.56(乙酸乙酯)；

MS (FAB, Pos.)： $m/z=506$ ($M + H$)⁺。

實施例6(20)：順-4-[2-側氧基-2-(9-{[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.61(乙酸乙酯)；

MS (FAB, Pos.)： $m/z=506$ ($M + H$)⁺。

實施例6(21)：順-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.17(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (ESI, Pos.)： $m/z=482$ ($M + H$)⁺。

實施例6(22)：反-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側

氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.15(己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

MS (ESI, Pos.) : $m/z=482$ ($M + H$)⁺。

實施例6(23): 順-4-(2-{9-[4-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.46(乙酸乙酯) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=482$ ($M + H$)⁺。

實施例6(24): 反-4-(2-{9-[4-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.42(乙酸乙酯) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=482$ ($M + H$)⁺。

實施例6(25): 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.19(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos.) : $m/z=495$ ($M + H$)⁺。

實施例6(26): 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.36(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=987$ ($2M + H$)⁺, 494 ($M + H$)⁺。

實施例6(27)：[4-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯
甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡
啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.41(二氯甲烷:甲醇:28%氨水=15:5:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=559$ (M + H)⁺。

實施例6(28)：2-乙氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲
基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡
咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.60 (氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=544$ (M + H)⁺。

實施例6(29)：4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩
基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]
吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.11 (n-己烷:乙酸乙酯=1:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=532$ (M + H)⁺。

實施例6(30)：{3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩
基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]
吡啶-7-基)乙基]苯基}乙酸

TLC:Rf 0.65 (氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=514$ (M + H)⁺。

實施例6(31)：4-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩
基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]
吡啶-7-基)丙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.40 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.60 - 2.98 (m, 6 H), 3.66 - 3.86 (m, 2 H), 4.70 - 4.82 (m, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 7.06 - 7.18 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 12.7 (brs, 1 H)。

實施例6(32)：3-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.38 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.58 - 2.98 (m, 6 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.68 - 4.82 (m, 2 H), 5.60 - 5.70 (m, 2 H), 7.05 - 7.18 (m, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 - 7.90 (m, 3 H), 8.23 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 12.8 (brs, 1 H)。

實施例6(33)：順-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環丁烷羧酸

TLC:Rf 0.41 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺。

實施例6(34)：反-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環丁烷羧酸

TLC:Rf 0.21 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺。

實施例6(35)：2-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例6(36)：4-{2-[9-(2,4-二氟苯基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}苯甲酸

TLC:Rf 0.33 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=479$ ($M + H$)⁺。

實施例6(37)：4-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)-2-側氧乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.33 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=517$ ($M + H$)⁺。

實施例6(38)：4-{2-[8-氟-9-(3-氟苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}羧酸

TLC:Rf 0.27 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=461$ ($M + H$)⁺。

實施例6(39)：5-[3-側氧基-3-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丙基]-2-噻吩羧酸

TLC:Rf 0.12 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例6(40)：{4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]

吡啶-7-基)乙基]苯基}乙酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例6(41): {2-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]

吡啶-7-基)乙基]苯基}乙酸

TLC:Rf 0.30 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例6(42): 4-{2-[9-(2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.57 (n-己烷:乙酸乙酯=1:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=511$ ($M + H$)⁺。

實施例6(43): (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.34 (氯仿:甲醇:水=10:1:0.1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=534$ ($M + H$)⁺。

實施例6(44): 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯);

MS (FAB, Pos.): $m/z=508$ ($M + H$)⁺。

實施例6(45): 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻

唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.64 (乙酸乙酯) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=533$ (M + H)⁺。

實施例 6(46) : 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.70 (乙酸乙酯) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=526$ (M + H)⁺。

實施例 6(47) : 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.72 (乙酸乙酯) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=526$ (M + H)⁺。

實施例 6(48) : 4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩
基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]
吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.73 (乙酸乙酯) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=532$ (M + H)⁺。

實施例 6(49) : (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基
-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-
 β -吡啶-2-基)乙基]環戊烷羧酸

【化62】

MS (FAB, Pos.): $m/z=534$ ($M + H$)⁺ .

TLC:Rf 0.19 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

實施例6(51)：4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

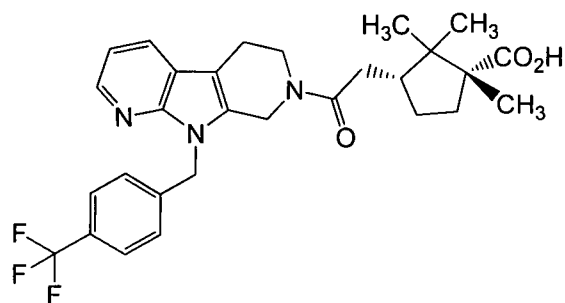
MS (FAB, Pos.): $m/z=532$ ($M + H$)⁺ .

TLC:Rf 0.32 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) $m/z=509$ ($M + H$)⁺ .

實施例 6(53)：(1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸

148



TLC:Rf 0.43 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=528$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(54) : (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.40 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=544$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(55) : (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.38 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=544$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(56) : (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1,2,2-三甲基環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.45 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=510$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(57) : (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.50 (氯仿:甲醇:水=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=528$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(58): 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.33 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=542$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(59): 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.31 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=542$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(60): (1S,3S)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.15 (n-己烷:乙酸乙酯=1:1);

MS (FAB, Pos): $m/z=535$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(61): (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.70 (乙酸乙酯);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=534$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(62): (1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-側氧基

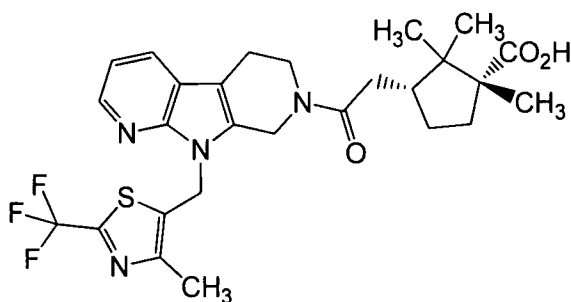
-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環戊烷羧酸

TLC:Rf 0.65 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=535$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(63)：(1R,3R)-1,2,2-三甲基-3-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環戊烷羧酸

【化 64】



TLC:Rf 0.25 (氯仿:甲醇:水=100:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=549$ ($M + H$)⁺, 255。

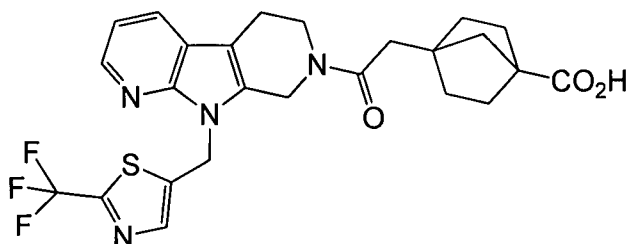
實施例 6(64)：4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.34 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=547$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(65)：4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

【化65】



TLC:Rf 0.65 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=519$ ($M + H$)⁺。

實施例6(66): 4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.31 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=533$ ($M + H$)⁺。

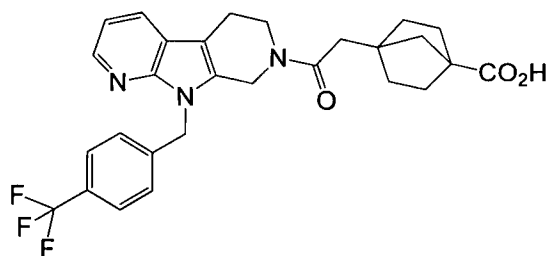
實施例6(67): 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.34 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=494$ ($M + H$)⁺。

實施例6(68): 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

【化66】



TLC:Rf 0.61 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(69) : 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.55 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 40 V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(70) : 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.61 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (ES, Pos.): $m/z=528$ ($M+H$)⁺。

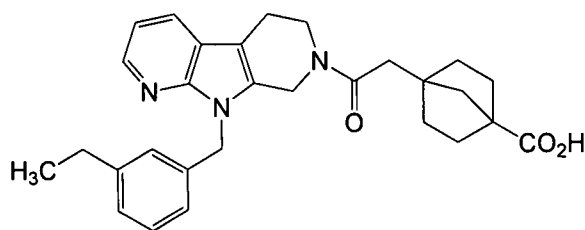
實施例 6(71) : 4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.61 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=528$ ($M + H$)⁺。

實施例 6(72) : 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

【化67】



TLC:Rf 0.42 (n-己烷:乙酸乙酯 = 1:2) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=472 (M + H)⁺。

實施例6(73)：4-{2-[9-(3-異丙氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.38 (n-己烷:乙酸乙酯 = 1:2) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=502 (M + H)⁺。

實施例6(74)：4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.30 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=541 (M + H)⁺。

實施例6(75)：4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

實施例6(76)：4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.60 (乙酸乙酯)；

MS(ESI, Pos.):m/z=510 (M + H)⁺。

實施例 6(77)：4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.38 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

實施例 6(78)：4-{2-[9-(4-聯苯基甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.38 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=520 (M + H)⁺。

實施例 6(79)：4-{2-側氧基-2-[9-(3-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.38 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

實施例 6(80)：5-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.45 (氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=519 (M + H)⁺。

實施例 6(81)：5-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.41 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=511 (M + H)⁺。

實施例 6(82) : {4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶基}乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.21 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

實施例 6(83) : 5-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.49 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=524 (M + H)⁺。

實施例 6(84) : (4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-1-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.50 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

實施例 6(85) : [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.47 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=544 (M + H)⁺。

實施例 6(86) : {4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-

基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶基}乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.28 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

實施例6(87): [4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-1-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.48 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

實施例6(88): 4-(2-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.44 (氯仿:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=541 (M + H)⁺。

實施例6(89): 4-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.47 (二氯甲烷:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺。

實施例6(90): 4-[2-(6-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.51 (二氯甲烷:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

實施例6(91): 4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻

唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]
雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.63 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=554 (M + H)⁺。

實施例 6(92) : 4-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]
庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.48 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=545(M + H)⁺。

實施例 6(93) : 4-{2-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸

TLC:Rf 0.50 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=479 (M + H)⁺。

實施例 6(94) : 3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1-金剛烷羧酸

TLC:Rf 0.56 (乙酸乙酯) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=559 (M + H)⁺。

實施例 6(95) : 5-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.24 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=493 (M + H)⁺。

實施例 6(96) : 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲

基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.36 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=495 (M + H)⁺。

實施例 6(97) : 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.32 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=511 (M + H)⁺。

實施例 6(98) : 5-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.31 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=455 (M + H)⁺。

實施例 6(99) : 5-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基)-2-吡啶羧酸

TLC:Rf 0.19 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=502 (M + H)⁺。

實施例 6(100) : 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}-2-甲基苯甲酸

TLC:Rf 0.21 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=468 (M + H)⁺。

實施例6(101)：2-甲基-4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}苯甲酸

TLC:Rf 0.18 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=532 (M + H)⁺。

實施例6(102)：4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-甲基苯甲酸

TLC:Rf 0.51 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=506 (M + H)⁺。

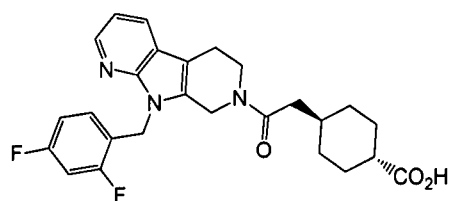
實施例6(103)：2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.49 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=537 (M + H)⁺。

參考例2：反-4-{2-[9-(2,4-二氟苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}環己烷羧酸

【化68】



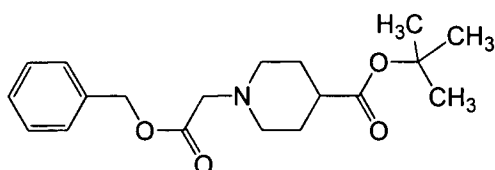
TLC:Rf 0.37(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.75 - 1.37 (m, 4 H), 1.45 -

1.92 (m, 5 H), 1.92 - 2.38 (m, 3 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.38 - 5.56 (m, 2 H), 6.86 - 7.03 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 7.21 - 7.36 (m, 1 H), 7.84 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1 H), 11.97 (s, 1 H)。

參考製造例22：1-[2-(苯甲氧基)-2-側氧乙基]哌啶-4-羧酸第三丁酯

【化69】



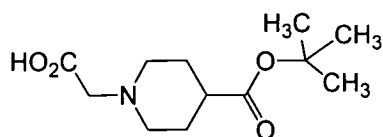
於哌啶-4-羧酸第三丁酯(2.6g)之乙腈懸浮液(39mL)中添加二異丙基乙胺(4.4mL)，接著，於室溫每次少量地添加苯甲基溴乙酸酯(2.0mL)，並攪拌4小時。加水至反應混合物中，並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉進行乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯 = 1:3 → 0:1)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(3.4g)。

TLC:Rf 0.66(己烷：乙酸乙酯 = 2：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.44 (s, 9 H) 1.68 - 1.92 (m, 4 H) 2.10 - 2.35 (m, 3 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.26 (s, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.25 - 7.41 (m, 5 H)。

參考製造例23：[4-(第三丁氧羰基)哌啶-1-基]乙酸

【化70】



將以參考製造例22製得之化合物(3.4g)溶解於乙醇(41mL)中，且在氬環境氣體下添加5%Pd/C(50%含水晶，340mg)，並於室溫一邊攪拌一邊將氬吹入液中2.5小時。將系統內進行氬取代後，使用矽藻土過濾去除催化劑，進行減壓濃縮，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(2.5g)。

TLC:Rf 0.30(氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.44 (s, 9 H) 1.97 - 2.25 (m, 4 H) 2.40 - 2.54 (m, 1 H) 2.95 - 3.45 (m, 4 H) 3.46 (s, 2 H) 7.43 - 7.96 (br.s, 1 H)。

參考製造例24：1-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}哌啶-4-羧酸第三丁酯

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例23製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(50mg)。

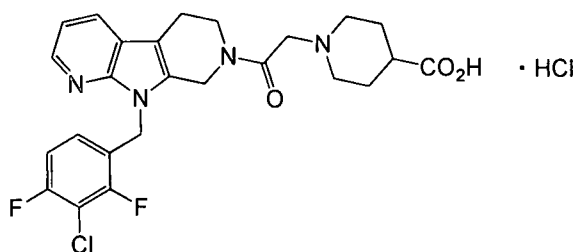
TLC:Rf 0.58(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.42 - 1.44 (m, 9 H) 1.48 - 1.95 (m, 4 H) 2.00 - 2.28 (m, 3 H) 2.68 - 2.96 (m, 4 H) 3.13 - 3.30 (m,

2 H) 3.84 - 3.98 (m, 2 H) 4.65 - 4.88 (m, 2 H) 5.47 (s, 2 H)
6.70 - 7.16 (m, 3 H) 7.81 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.23 - 8.34
(m, 1 H)。

參考製造例25：1-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯基)-5,6,8,9-
四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側
氧乙基}-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

【化71】



於室溫下依序添加4N氯化氫二噁烷溶液(4mL)及水
(0.1mL)至以參考製造例24製得之化合物(30mg)中，並徹夜
攪拌。濃縮反應混合物，且以乙酸乙酯洗淨所得到的固體，
進行濾取及乾燥，藉此得到具有下述物性值之標題化合物
(25mg)。

TLC:Rf 0.23(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.71 - 2.31 (m, 4 H) 2.64 - 4.53
(m, 12 H) 4.63 - 4.80 (m, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 2 H) 6.91 -
7.04 (m, 1 H) 7.14 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1
H) 7.87 - 8.02 (m, 1 H) 8.23 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1 H) 9.47 -
9.77 (m, 1 H)。

實施例7(1)~實施例7(78)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實

行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例23製得的化合物或是使用對應的酯代替之，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例25為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例7(1)：1-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸

TLC:Rf 0.53(二氯甲烷:甲醇:28%氨水=15:5:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.20 - 1.74 (m, 11 H), 1.80 - 2.05 (m, 2 H), 2.50 - 2.80 (m, 2 H), 3.00 - 3.20 (m, 2 H), 3.45 - 3.68 (m, 2 H), 4.50 - 4.90 (m, 2 H), 5.35 - 5.55 (m, 2 H), 7.07 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.38 (m, 4 H), 8.02-8.12 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1 H)。

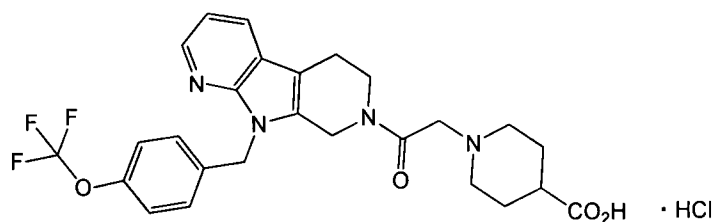
實施例7(2)：[1-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸

TLC:Rf 0.55(二氯甲烷:甲醇:28%氨水=15:5:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=559$ ($M + H$)⁺。

實施例7(3)：1-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

【化72】



TLC:Rf 0.22(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=517$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(4) : 1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.21(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=551$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(5) : 1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.20(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=535$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(6) : 1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.25(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=579$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(7) : [1-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3' :4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.34(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=531$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(8) : [1-(2-{9-[3- 氟 -4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶
-7-基}-2-側 氧 乙 基)-4-哌 啶 基]乙 酸 鹽 酸 鹽

TLC:Rf 0.38(氯 仿 :甲 醇 :水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=565$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(9) : [1-(2-側 氧 基 -2-{9-[4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-1,3,4,9-四 氫 -2H-β -吡 啶 -2-基}乙 基)-4-哌 啶 基]乙 酸
鹽 酸 鹽

TLC:Rf 0.41(氯 仿 :甲 醇 :水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(10) : 1-(2-{9-[3- 氟 -4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-5,5-二 甲 基 -5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并
[2,3-b]吡 啶 -7-基}-2-側 氧 乙 基)-4-哌 啶 基]乙 酸 鹽 酸 鹽

TLC:Rf 0.30(氯 仿 :甲 醇 :水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=563$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(11) : [1-(2-{9-[3- 氟 -4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶
-7-基}-2-側 氧 乙 基)-4-哌 啶 基]乙 酸 鹽 酸 鹽

TLC:Rf 0.25(氯 仿 :甲 醇 :水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=549$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(12) : [1-(2-{9-[3- 氟 -4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-1,3,4,9-四 氫 -2H-β -吡 啶 -2-基}-2-側 氧 乙 基)-4-哌 啶 基]
乙 酸 鹽 酸 鹽

TLC:Rf 0.32(氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=548$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(13): [1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.27(氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=593$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(14): [1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.26(氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=577$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(15): (1-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.24(氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=534$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(16): [1-(2-{8-氟-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.24(氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=548$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(17): (1-{2-[9-(3,5-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸

鹽

TLC:Rf 0.26(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=532 (M + H)^+$ 。

實施例 7(18) : [1-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-8-
 氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]

乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.24(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=582 (M + H)^+$ 。

實施例 7(19) : [1-(2-{8-氟-9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲
 基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]

乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.23(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=566 (M + H)^+$ 。

實施例 7(20) : 1-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯甲基)-8-氟
 -1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶羧酸

鹽酸鹽

TLC:Rf 0.45(氯仿:甲醇:水=50:10:1)

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=520 (M + H)^+$ 。

實施例 7(21) : 1-(2-{8-氟-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲
 基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧

酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.46(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=534 (M + H)^+$ 。

實施例 7(22) : 1-{2-[9-(3,5-二氟苯甲基)-8-氟-1,3,4,9-

四氫-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.51(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=518(M+H)^+$ 。

實施例 7(23) : 1-(2-{8-氟-9-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧
酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.43(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=552 (M+H)^+$ 。

實施例 7(24) : 1-(2-{9-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-8-氟
-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸
鹽酸鹽

TLC:Rf 0.50(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=490 (M+H)^+$ 。

實施例 7(25) : 1-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]
甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶
羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.50(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=524 (M+H)^+$ 。

實施例 7(26) : [1-(2-{9-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-8-氟
-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙
酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.48(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=504 (M+H)^+$ 。

實施例 7(27) : {1-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]

甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -吡啶-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶
基}乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.47(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=538$ (M + H)⁺。

實施例 7(28) : [4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.05(氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.65 - 2.96 (m, 2 H) 3.34 - 5.69
(m, 21 H) 7.10 - 7.39 (m, 5 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 8.25 (dd,
J=4.8, 1.3 Hz, 1 H)。

實施例 7(29) : [4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.06(氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.65 - 3.01 (m, 2 H) 3.25 - 5.92
(m, 21 H) 7.05 - 7.36 (m, 2 H) 7.45 - 7.68 (m, 2 H) 7.91 -
8.03 (m, 1 H) 8.20 - 8.40 (m, 1 H)。

實施例 7(30) : [4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲
基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶
-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.05(氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.66 - 2.96 (m, 2 H) 3.34 - 5.80
(m, 21 H) 6.93 - 7.60 (m, 4 H) 7.93 - 8.03 (m, 1 H) 8.21 -

8.27 (m, 1 H)

實施例 7(31)：[4-(2-{5,5-二甲基-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌嗪基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.17(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=560 (M + H)⁺。

實施例 7(32)：[4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌嗪基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.17(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=594 (M + H)⁺。

實施例 7(33)：[4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,5-二甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌嗪基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.15(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=578 (M + H)⁺。

實施例 7(34)：(4-{2-[9-(3-氯-2,4-二氟苯基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-1-哌嗪基)乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.29(氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=535 (M + H)⁺。

實施例 7(35)：[4-(2-{8-氟-9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌嗪基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.29(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=549$ (M + H)⁺。

實施例7(36) : (4-{2-[9-(3,5-二氯苯基)-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-1-哌啶基)乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.32(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=533$ (M + H)⁺。

實施例7(37) : [4-(2-{9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.31(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=583$ (M + H)⁺。

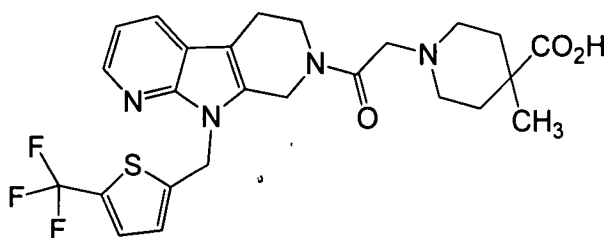
實施例7(38) : [4-(2-{8-氟-9-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.29(氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=567$ (M + H)⁺。

實施例7(39) : 4-甲基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-4-哌啶羧酸

【化73】



TLC:Rf 0.45 (氯仿:甲醇=4:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=521$ ($M + H$)⁺。

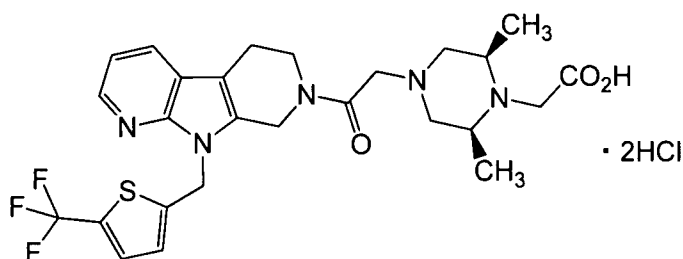
實施例 7(40) : 4-羥基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-4-哌啶羧酸

TLC:Rf 0.25 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=523$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(41) : rel-{(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1-哌嗪基}乙酸二鹽酸鹽

【化74】



TLC:Rf 0.17 (氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=550$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(42) : 4-甲氧基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-4-哌啶羧酸

TLC:Rf 0.14 (氯仿:甲醇:水=80:20:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=537$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(43) : rel-{(3R,5S)-3,5-二甲基-4-[2-側氧基

-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1-哌嗪基}乙酸

TLC:Rf 0.06 (氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=550$ ($M + H$)⁺。

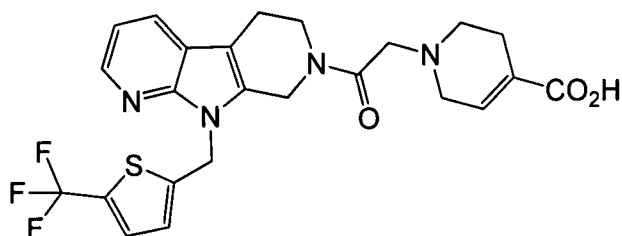
實施例7(44): {1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基)乙基]-4-哌啶基}乙
酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.27 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例7(45): 1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]-1,2,3,6-四氫-4-吡啶羧酸

【化75】



TLC:Rf 0.25 (氯仿:甲醇:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=505$ ($M + H$)⁺。

實施例7(46): 1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基)乙基]-4-哌啶羧酸
鹽酸鹽

TLC:Rf 0.16 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=506$ ($M + H$)⁺。

實施例7(47): {4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)乙基]-1-哌啶基}乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.07 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=521$ ($M + H$)⁺。

實施例7(48): 2-胺基-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)己烷酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.11 (氯仿:甲醇:水=80:20:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=481$ ($M + H$)⁺。

實施例7(49): rel-{(2R,6S)-4-[2-(8-氟-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-2,6-二甲基-1-哌啶基}乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.50 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=567$ ($M + H$)⁺。

實施例7(50): rel-{(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)乙基]-1-哌啶基}乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.49 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=549$ ($M + H$)⁺。

實施例7(51): rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-8-氟-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基}-2-側氧乙基)-2,6-二甲基-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.56 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=533$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(52)：1-(2-{9-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-8-氯-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-甲基-4-哌啶羧酸

TLC:Rf 0.31 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=504$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(53)：4-甲基-1-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)乙基]-4-哌啶羧酸

TLC:Rf 0.37 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(54)：1-[2-(8-氯-9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)-2-側氧乙基]-4-甲基-4-哌啶羧酸

TLC:Rf 0.37 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=538$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(55)：(1-{2-[9-(2,4-二氯苯基)-8-氯-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.47 (氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=500$ ($M + H$)⁺。

實施例 7(56)：1-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.51 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=525 (M + H)⁺。

實施例7(57) : 1-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.48 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=517 (M + H)⁺。

實施例7(58) : (1-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.36 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

實施例7(59) : [4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.31 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=532 (M + H)⁺。

實施例7(60) : [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.32 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=545 (M + H)⁺。

實施例7(61) : [1-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.40 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

實施例 7(62) : [1-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.44 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=544 (M + H)⁺。

實施例 7(63) : [4-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.32 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=549 (M + H)⁺。

實施例 7(64) : 1-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.39 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=534 (M + H)⁺。

實施例 7(65) : [1-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.41(氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

實施例 7(66) : (1-{2-[8-氟-9-(3-氟苯甲基)-1,3,4,9-四氫

-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.44 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=482 (M + H)⁺。

實施例7(67): (1-{2-[8-氟-9-(4-氟苯基)-1,3,4,9-四氫

-2H- β -咔啉-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.44 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=482 (M + H)⁺。

實施例7(68): {4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌啶基}乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.12 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=558 (M + H)⁺。

實施例7(69): 1-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.29 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=543 (M + H)⁺。

實施例7(70): {1-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌啶基}乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.21 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

實施例7(71): {4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-1-哌

吡基}乙酸 二鹽酸鹽

TLC:Rf 0.21 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=540 (M + H)⁺。

實施例7(72): (4-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯基)-1,3,4,9-四
氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-1-哌啶基)乙酸 二鹽酸
鹽

TLC:Rf 0.38 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

實施例7(73): (1-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯基)-1,3,4,9-四
氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-4-哌啶基)乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.47 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=556 (M + H)⁺。

實施例7(74): {1-[2-(6-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-
基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)-2-側氧乙基]-4-哌
啶基}乙酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.21 (二氯甲烷:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

實施例7(75): [4-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲
基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-1-哌啶基]
乙酸

TLC:Rf 0.10 (二氯甲烷:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=549 (M + H)⁺。

實施例7(76): [1-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲
基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶基]

乙酸

TLC:Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

實施例7(77): [(1S,4S)-5-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]乙酸

TLC:Rf 0.47 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

MS(FAB, Pos.):m/z=544 (M + H)⁺。

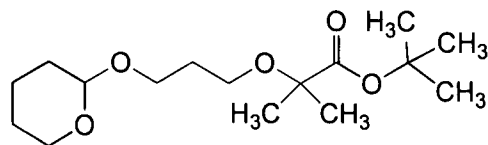
實施例7(78): 1-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-4-哌啶羧酸 鹽酸鹽

TLC:Rf 0.45 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=530 (M + H)⁺。

參考製造例26: 2-甲基-2-[3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙氧基]丙酸第三丁酯

【化76】



在冰浴下添加氫化鈉(250mg)至2-羥基-2-甲基丙酸第三丁酯(1.0g)之N,N-二甲基甲醯胺溶液(22mL)中,且於室溫攪拌1小時。之後,於冰浴下滴下2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃(0.88mL),且於室溫徹夜攪拌。於冰浴下將水及1N鹽酸添加至反應混合物中,並以第三丁基甲基醚進行萃取。

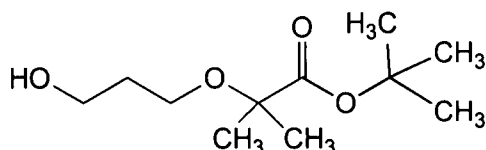
以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨有機層，並以無水硫酸鈉進行乾燥後進行濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=8:1)純化殘渣，而以與2-羥基-2-甲基丙酸第三丁酯之混合物(400mg)的形式得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.23(己烷：乙酸乙酯=8：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.37 (s, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 1.31 - 1.93 (m, 8 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 3.77 - 3.91 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 1 H)。

參考製造例27：2-(3-羥基丙氧基)-2-甲基丙酸第三丁酯

【化77】



於室溫添加對甲苯磺酸一水合物(26mg)至以參考製造例26製得之化合物(400mg:與2-羥基-2-甲基丙酸第三丁酯之混合物)之甲醇溶液(4.3mL)中，並於室溫攪拌2小時。於反應混合物中添加三乙胺(18L)，並濃縮，且以矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=8:1→4:1→2:1)純化所得到的殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(130mg)。

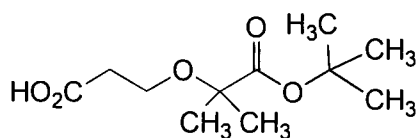
TLC:Rf 0.22(己烷:乙酸乙酯=4:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.37 (s, 6 H) 1.46 (s, 9 H) 1.64 - 1.84 (m, 2 H) 3.31 (br.s, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.73 - 3.84 (m, 2 H)。

參考製造例28：3-(2-第三丁氧基-1,1-二甲基-2-側氧乙

氧基)丙酸

【化78】



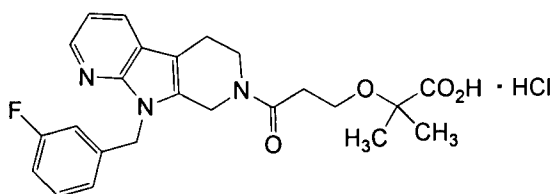
於室溫依序添加磷酸二氫鈉之緩衝溶液(2.7mL, pH:6.58)、2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基(9mg)及亞氯酸鈉(97mg)之水溶液(1.2mL)以及次亞氯酸鈉溶液(50 μ L)至以參考製造例27製得之化合物(116mg)之乙腈溶液中，昇溫至50 $^{\circ}$ C，並攪拌2.5小時。於冰浴下添加飽和亞硫酸鈉水溶液至反應混合物中，且在確認成為無色透明後進行濃縮。在所得到的殘渣中添加5N鹽酸，且以乙酸乙酯萃取2次，並以無水硫酸鈉進行乾燥後進行濃縮，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(118mg)。

TLC:Rf 0.23(己烷:乙酸乙酯=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.41 (s, 6 H) 1.48 (s, 9 H) 2.69 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.0 Hz, 2 H) .

參考製造例29：2-{3-[9-(3-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-3-側氧丙氧基}-2-甲基丙酸 鹽酸鹽

【化79】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實

行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例28製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物(59mg)。

TLC:Rf 0.09(氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.20 - 1.34 (m, 6 H) 2.23 - 2.87 (m, 4 H) 3.50 - 3.84 (m, 4 H) 4.21 - 5.05 (m, 4 H) 5.47 - 5.57 (m, 2 H) 6.87 - 7.17 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 1 H) 8.20 - 8.25 (m, 1 H)。

實施例8(1)~實施例8(5)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例28製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例25為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

實施例8(1): 2-甲基-2-(3-側氧基-3-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}丙氧基)丙酸

TLC:Rf 0.18(氯仿:甲醇:28%氨水=85:13:2)；

$^1\text{MS}(\text{ESI, Pos.})$: $m/z=506 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

實施例 8(2)：2-(3-{9-[3- 氟 -4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶
-7-基}-3-側 氧 丙 氧 基)-2-甲 基 丙 酸

TLC:Rf 0.17(氯 仿:甲 醇:28%氨 水 = 85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=540 (M + H)⁺。

實施例 8(3)：2-(3-{9-[3- 氟 -4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲
基]-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶
-7-基}-3-側 氧 丙 氧 基)-2-甲 基 丙 酸

TLC:Rf 0.15(氯 仿:甲 醇:28%氨 水 = 85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=524 (M + H)⁺。

實施例 8(4)：2-甲 基 -2-[3-側 氧 基 -3-(9-{[5-(三 氟 甲
基)-2-噻 吩 基]甲 基}-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡
咯 并 [2,3-b]吡 啶 -7-基)丙 氧 基]丙 酸

TLC:Rf 0.16(氯 仿:甲 醇:28%氨 水 = 85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=496 (M + H)⁺。

實施例 8(5)：2-甲 基 -2-[3-側 氧 基 -3-(9-{[5-(三 氟 甲
基)-3-噻 吩 基]甲 基}-5,6,8,9-四 氫 -7H-吡 啶 并 [4',3' :4,5]吡
咯 并 [2,3-b]吡 啶 -7-基)丙 氧 基]丙 酸

TLC:Rf 0.16(氯 仿:甲 醇:28%氨 水 = 85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=496 (M + H)⁺。

參考製造例 30：1-[4-(四 氫 -2H-哌 喃 -2-基 氧 基)丁 基]環
丙 烷 羧 酸 第 三 丁 酯

【化 80】

TLC : R_f 0.40 (己烷 : 乙酸乙酯 = 9 : 1) ;

參考製造例31：4-[1-(第三丁氧羰基)環丙基]丁酸

CC(C)(C)OC(=O)C1(C)CCC(=O)O1

186

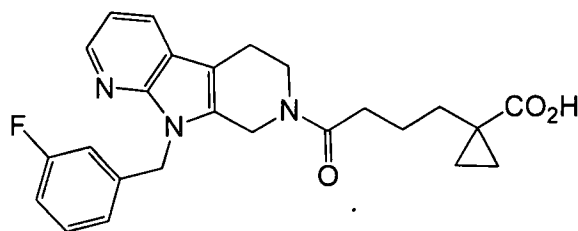
甲醇，並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，並藉由以無水硫酸鈉進行乾燥後濃縮而得到1-(4-羥基丁基)環丙烷羧酸第三丁酯(3.20g)。使其溶解於乙腈(118mL)中，並添加磷酸緩衝液(pH6.6，79mL)且在40℃攪拌。添加2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基自由基(TEMPO，227mg)、亞氯酸鈉水溶液(亞氯酸鈉2.62g、水16mL)及次亞氯酸鈉水溶液(0.5%、16mL)且攪拌15小時。放置冷卻後，添加亞硫酸鈉水溶液及2當量濃度鹽酸，並以乙酸乙酯進行萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液進行逆萃取，且添加2當量濃度鹽酸使其成為酸性，之後以乙酸乙酯進行萃取。以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉進行乾燥後進行濃縮而得到具有下述物性值之標題化合物(3.08g)。

TLC：R_f 0.38 (己烷：乙酸乙酯=2:1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.64 (2 H), 0.97 (2 H), 1.36 (s, 9 H), 1.36 - 1.46 (2 H), 1.54 - 1.70 (2 H), 2.16 (2 H), 12.0 (1 H)。

參考製造例32：1-{4-[9-(3-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-4-側氧丁基}環丙烷羧酸

【化82】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實

行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例31製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例25為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.46 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

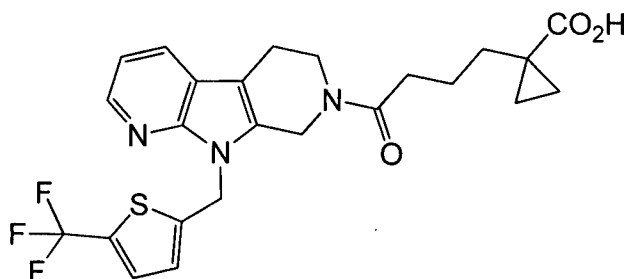
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.56 - 0.72 (m, 2 H), 0.95 - 1.06 (m, 2 H), 1.32 - 1.72 (m, 4 H), 2.22 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.42 - 5.54 (m, 2 H), 6.85 - 7.05 (m, 4 H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (dd, $J = 4.8, 1.5\text{Hz}$, 1 H), 11.97 (brs, 1 H)。

實施例9(1)~實施例9(4)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例31製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例25為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例9(1): 1-[4-側氧基-4-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丁基]環丙烷羧酸

【化83】



TLC:Rf 0.47 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.55 - 0.78 (m, 2 H), 0.90 - 1.10 (m, 2 H), 1.36 - 1.76 (m, 4 H), 2.30 - 2.58 (m, 2 H), 2.62 - 2.90 (m, 2 H), 3.63 - 3.88 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.58 - 5.78 (m, 2 H), 7.02 - 7.24 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 12.02 (brs, 1 H)。

實施例9(2): 1-[4-側氧基-4-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丁基]環丙烷羧酸

TLC:Rf 0.36 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z =492 ($M + H$)⁺。

實施例9(3): 1-[4-側氧基-4-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)丁基]環丙烷羧酸

TLC:Rf 0.33 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z =493 ($M + H$)⁺。

實施例9(4): 1-[4-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]

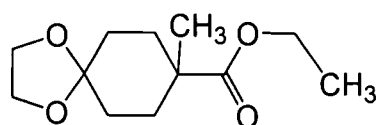
吡啶-7-基)-4-側氧丁基]環丙烷羧酸

TLC:Rf 0.38 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=507$ ($M + H$)⁺。

參考製造例33：8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸
乙酯

【化84】



使乙基-4-側氧環己烷羧酸酯(25.1g)、乙二醇(32.3g)溶解於甲苯80mL中，當在室溫攪拌中添加對甲苯磺酸一水合物(563mg)，以此溫度徹夜攪拌。反應結束後，添加己烷:乙酸乙酯=3:1溶液(150mL)進行稀釋後，添加水100mL進行萃取操作。依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨所得到的有機層且以硫酸鎂使其乾燥後，在減壓下蒸餾去除溶劑而得到粗生成物。使其與甲苯共沸而得到縮酮中間產物(32.1g)。

使鋰二異丙基醯胺(37.5mL)溶解於THF50mL中，且當在內溫-30℃攪拌中費時5分鐘滴下上述縮酮中間產物(10.7g)之THF12mL溶液。於內溫-30℃攪拌此溶液20分鐘後，於該溫度費時5分鐘滴下碘化甲基(14.2g)之THF12mL溶液。此時的內溫係上升至-5℃。攪拌1小時至此溶液成為內溫23℃，加水使反應停止，進行萃取操作(THF，1次)後，以2當量濃度鹽酸水溶液中和水層，進行再萃取操作(乙酸乙酯，2次)。依序以水、飽和食鹽水洗淨所得到的有機層

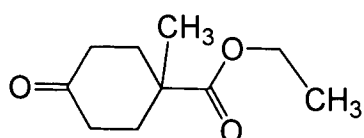
且以硫酸鎂使其乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑而得到具有下述物性值之標題化合物(12.8g)。

TLC：Rf 0.51(己烷：乙酸乙酯=4：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.43-1.71 (m, 6 H), 2.09-2.17 (m, 2 H), 3.93 (s, 4 H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

參考製造例34：1-甲基-4-側氧環己烷羧酸乙酯

【化85】



使以參考製造例33製得之化合物(12.8g)溶解於丙酮100mL中，且當在室溫攪拌中添加2當量濃度鹽酸水溶液50mL，並以該溫度徹夜攪拌。反應結束後，於減壓下蒸餾去除溶劑，且添加四丁基甲基醚100mL進行萃取操作。依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨所得到的有機層並以硫酸鎂使其乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑而得到粗生成物9.7g。將其以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷=3%→25%)純化而得到具有下述物性值之標題化合物(8.34g)。

TLC：Rf 0.41(己烷：乙酸乙酯=4：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25-1.32 (m, 6 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 2.27-2.51 (m, 6 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

參考製造例35：反-4-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷-5-基)-1-甲基環己烷羧酸乙酯

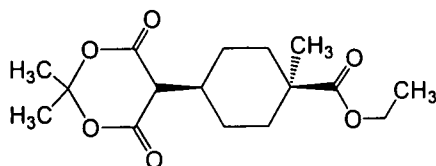
使以參考製造例34製得之化合物(3.68g)、米氏酸(Meldrum's acid)(3.17g)溶解於二甲基甲醯胺40mL中，且當在室溫攪拌中添加鈉三乙醯氧硼氫化物(5.09g)，並於該溫度攪拌4小時。反應結束後，添加水300mL，進行萃取操作(己烷:乙酸乙酯=3:1)。依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨所得到的有機層且以硫酸鎂使其乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑而得到粗生成物6.8g。將其以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷=18%→29%)純化而得到反式:順式=10:11之異構物混合物(3.36g)。使其溶解於乙酸乙酯4mL中，並於室溫靜置一晚。過濾析出的結晶，且進行減壓乾燥，藉此得到具有以下物性值的標題化合物(437mg)。

TLC: Rf 0.48(己烷: 乙酸乙酯=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.12-1.29 (m, 8 H), 1.48-1.60 (m, 2 H), 1.67-1.87 (m, 8 H), 2.24-2.46 (m, 3 H), 3.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H)。

參考製造例36: [反-4-(乙氧羰基)-4-甲基環己基]乙酸

【化86】



使以參考製造例35製得之化合物(370mg)溶解於二甲基甲醯胺2.5mL、水0.25mL中，並於115°C攪拌2小時。反應結束後，添加水30mL，進行萃取操作(己烷:乙酸乙酯=1:1)。使用飽和食鹽水洗淨所得到的有機層並以硫酸鎂使其

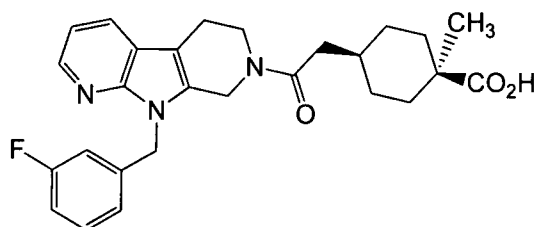
乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑而得到具有以下物性值的標題化合物(274mg)。

TLC：Rf 0.41(己烷：乙酸乙酯=2:1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.98-1.29 (m, 10 H), 1.63-1.80 (m, 3 H), 2.15-2.27 (m, 4 H), 4.13 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H)。

參考製造例37：順-4-{2-[9-(3-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}-1-甲基環己烷羧酸

【化87】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例36製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.26 (n-己烷:乙酸乙酯=1:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=464 \text{ (M + H)}^+$ 。

實施例10(1)~實施例10(20)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製

造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例36製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

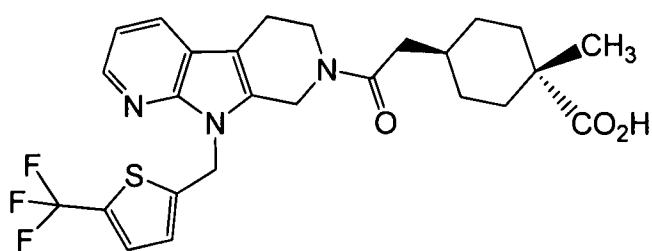
實施例10(1)：順-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.25 (n-己烷:乙酸乙酯=1:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例10(2)：反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

【化88】



TLC:Rf 0.62 (氯仿:甲醇:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例10(3)：反-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-甲基環己烷羧酸

TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺。

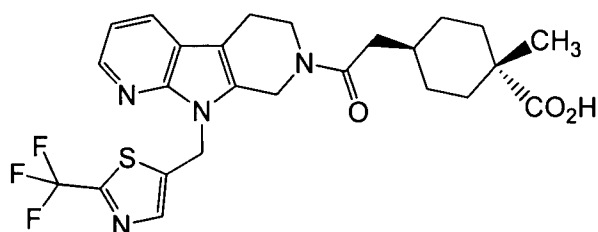
實施例10(4)：反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.36 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例10(5)：反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

【化89】



TLC:Rf 0.25 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=521$ ($M + H$)⁺。

實施例10(6)：順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.35 (乙酸乙酯:n-己烷=2:1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例10(7)：順-4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-1-甲基環己烷羧酸

TLC:Rf 0.27 (乙酸乙酯:n-己烷=2:1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺。

實施例10(8): 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.35 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例10(9): 順-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=521$ ($M + H$)⁺。

實施例10(10): 順-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.59 (乙酸乙酯);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺。

實施例10(11): 順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.61 (乙酸乙酯);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例10(12): 順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.63 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例10(13)：順-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.62 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例10(14)：順-1-甲基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.51 (乙酸乙酯)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=535$ ($M + H$)⁺。

實施例10(15)：反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.29 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例10(16)：反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.33 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例10(17)：反-1-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲

基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)環己烷羧酸

TLC:Rf 0.28 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例10(18): 反-1-甲基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.30 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=535$ ($M + H$)⁺。

實施例10(19): 順-1-羥基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.23 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos. 20 V): $m/z=523$ ($M + H$)⁺。

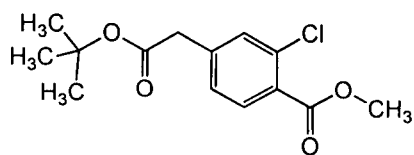
實施例10(20): 反-1-羥基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸

TLC:Rf 0.26 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.): $m/z=523$ ($M + H$)⁺。

參考製造例38: 4-(2-第三丁氧基-2-側氧乙基)-2-氯苯甲酸甲酯

【化90】



於包含活性鋅(530mg)的無水THF(4.5mL)懸浮液中添加溴乙酸第三丁酯(800 μ L)、1,2-二溴乙烷(15 μ L)，且使用Biotage公司製微波合成裝置起始器，於90 $^{\circ}$ C反應3分鐘。進行離心分離而得到上清液，藉此製備2-第三丁氧基-2-側氧乙基鋅溴化物之THF溶液。

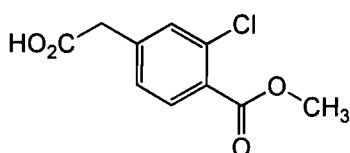
於2-氯-4-碘苯甲酸甲酯(296mg)中添加2-第三丁氧基-2-側氧乙基鋅溴化物之THF溶液(4.5mL)，隨後添加雙(三-第三丁基磷)鉀(51mg)，並使用CEM公司製微波合成裝置，以50W、80 $^{\circ}$ C反應10分鐘。將反應液注入至飽和氯化銨水溶液中，且添加乙酸乙酯。以矽藻土過濾去除不溶物後進行分液。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉進行乾燥且減壓濃縮。以中壓分取液體色層分析儀W-prep 2XY(管柱:主管柱M，注射管柱S；自動條件設定:正己烷:乙酸乙酯=4:1, R_f =0.60)純化所得到的殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(94mg)。

TLC: R_f 0.58 (n-己烷：乙酸乙酯=4:1)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

參考製造例39：4-(羧甲基)-2-氯苯甲酸甲酯

【化91】



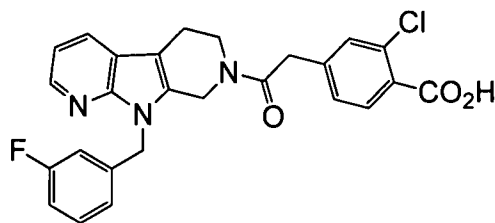
在以參考製造例38製得之化合物(87mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(0.5mL)且在室溫攪拌1小時。在減壓下使反應液、濃縮乾固而得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC : Rf 0.28 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.82 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 2H)。

參考製造例40: 2-氯-4-{2-[9-(3-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}苯甲酸

【化92】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例39製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC: Rf 0.26 (氯仿:甲醇=9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ ($M + H$) $^+$ 。

實施例11(1)~實施例11(39)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物或是對應的 β -咔啉衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例39製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

實施例11(1)：2-氯-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]羧酸

TLC:Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇=9:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=534$ ($M + H$)⁺。

實施例11(2)：2-氯-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.23 (二氯甲烷:甲醇=9:1)；

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=518$ ($M + H$)⁺。

實施例11(3)：2-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.47 (二氯甲烷:甲醇=9:1)；

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例11(4)：2-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡

咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.51 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例11(5): 3-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.43 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

實施例11(6): 2-甲基-2-{4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯基}丙酸

TLC:Rf 0.48 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=542$ ($M + H$)⁺。

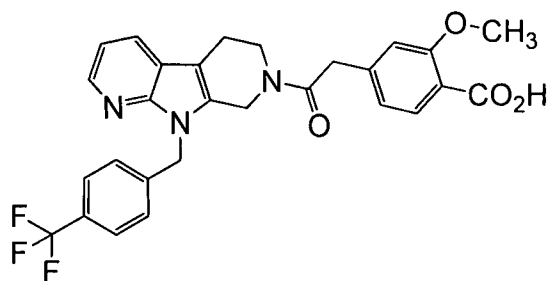
實施例11(7): 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.50 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=506$ ($M + H$)⁺。

實施例11(8): 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

【化93】



TLC:Rf 0.45 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=524$ ($M + H$)⁺。

實施例11(9): 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.43 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=524$ ($M + H$)⁺。

實施例11(10): 2-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噁吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.46 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=530$ ($M + H$)⁺。

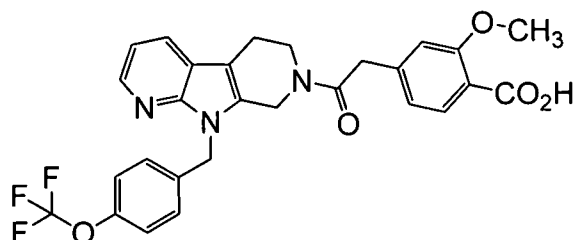
實施例11(11): 2-甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.44 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=531$ ($M + H$)⁺。

實施例11(12): 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

【化94】



TLC:Rf 0.50 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=540$ ($M + H$)⁺。

實施例11(13): 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.50 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS (AB, Pos.): $m/z=540$ ($M + H$)⁺。

實施例11(14): 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.39 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=508$ ($M + H$)⁺。

實施例11(15): 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)-2-甲基苯甲酸

TLC:Rf 0.39 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=490$ ($M + H$)⁺。

實施例11(16): 2-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡

咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.45 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=514$ ($M + H$)⁺。

實施例11(17): 2-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲
基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.44 (二氯甲烷:甲醇:水) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=515$ ($M + H$)⁺。

實施例11(18): 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧
基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.35 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=524$ ($M + H$)⁺。

實施例11(19): 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧
基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.35 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=524$ ($M + H$)⁺。

實施例11(20): 2-甲基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲基)
苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]
吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.47 (氯仿:甲醇=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=508$ ($M + H$)⁺。

實施例11(21): 2-甲氧基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲

基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.55 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=545$ ($M + H$)⁺。

實施例 11(22): 2-甲基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟甲
基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.57 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=529$ ($M + H$)⁺。

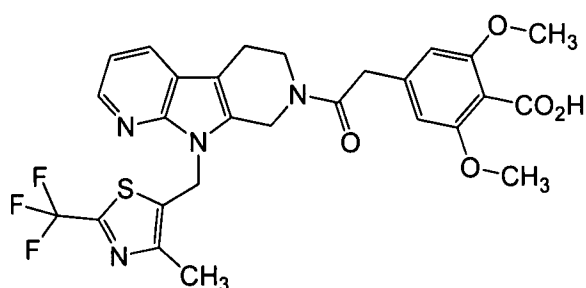
實施例 11(23): 2,6-二甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三
氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.50 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=560$ ($M + H$)⁺。

實施例 11(24): 2,6-二甲氧基-4-[2-(9-{[4-甲基-2-(三氟
甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-側氧乙基]苯甲酸

【化95】



TLC:Rf 0.10 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=575$ ($M + H$)⁺。

實施例11(25)：2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三
 氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
 [2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.12 (氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=554$ (M + H)⁺。

實施例11(26)：2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三
 氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并
 [2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.12 (氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=554$ (M + H)⁺。

實施例11(27)：2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三
 氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯
 并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.12 (氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=570$ (M + H)⁺。

實施例11(28)：2,6-二甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三
 氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯
 并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.12 (氯仿:甲醇:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=570$ (M + H)⁺。

實施例11(29)：4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-
 四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側
 氧乙基)-2,6-二甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.42 (二氯甲烷:甲醇:水=90:10:1)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=536$ ($M + H$)⁺。

實施例11(30): 2,6-二甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.91 (乙酸乙酯:乙酸:水=3:1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=560$ ($M + H$)⁺。

實施例11(31): 2,6-二甲氧基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯甲酸

TLC:Rf 0.85 (乙酸乙酯:乙酸:水=3:1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=561$ ($M + H$)⁺, 255。

實施例11(32): 4-[2-(8-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-咔啉-2-基)-2-側氧乙基]-2-甲氧基苯甲酸

TLC:Rf 0.30 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

MS(ESI, Pos.): $m/z=548$ ($M + H$)⁺, 530。

實施例11(33): 2-甲氧基-4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)苯甲酸

TLC:Rf 0.52 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

MS(APCI, Pos.): $m/z=553$ ($M + H$)⁺。

實施例11(34): 2-甲氧基-4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙基}苯甲酸

TLC:Rf 0.56 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS(APCI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

實施例 11(35) : 4-(2-{8-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-2-甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.80 (氯仿:甲醇:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

實施例 11(36) : 4-[2-(6,8-二氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基)-2-側氧乙基]-2-甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.45 (二氯甲烷:甲醇=20:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

實施例 11(37) : 4-{2-[8-氟-9-(4-苯氧苯甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基]-2-側氧乙基}-2-甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.40 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=565 (M + H)⁺。

實施例 11(38) : 4-(2-{6-氟-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,3,4,9-四氫-2H-β-吡啶-2-基}-2-側氧乙基)-2-甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.42 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557(M + H)⁺。

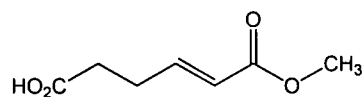
實施例 11(39) : 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}-2-甲氧苯甲酸

TLC:Rf 0.76 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=484 (M + H)⁺。

參考製造例40：(4E)-6-甲氧基-6-側氧基-4-己烯酸

【化96】



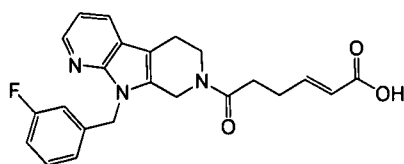
使4-側氧丁酸(5.0mL，約15%水溶液)、磷醯基乙酸三甲酯(7.8g)溶解於水10mL中，且當在0℃攪拌中添加碳酸鉀(4.06g)，並於60℃徹夜攪拌。於此溶液中添加飽和碳酸氫鈉水100mL且進行逆萃取操作(乙酸乙酯，3次)後，以1當量濃度鹽酸水溶液使水層成為酸性(pH4)後進行萃取操作(乙酸乙酯，3次)。以硫酸鎂使所得到的有機層乾燥後，在減壓下蒸餾去除溶劑而得到具有下述物性值之標題化合物(1.01g)。

TLC：Rf 0.45 (己烷：乙酸乙酯=1:3)；

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.52-2.57 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 5.83-5.91 (m, 1 H), 6.89-7.02 (m, 1 H)。

參考製造例41：(2E)-6-[9-(3-氟苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-6-側氧基-2-己烯酸

【化97】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例40製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.29 (n-己烷:乙酸乙酯=1:3)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=408$ ($M + H$)⁺。

實施例12(1)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例40製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到以下化合物。

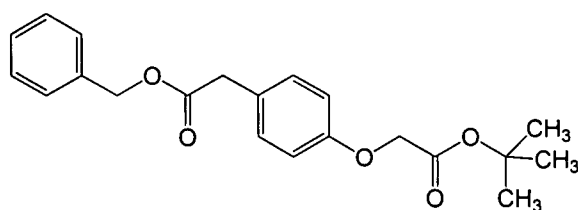
實施例12(1)：(2E)-6-側氧基-6-(9-{[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-己烯酸

TLC:Rf 0.26 (n-己烷:乙酸乙酯=1:3)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=464$ ($M + H$)⁺。

參考製造例42：{4-[2-(苯甲氧基)-2-側氧乙基]苯氧基}乙酸第三丁酯

【化98】



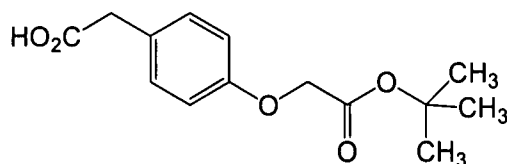
於室溫下將碳酸鉀(1.38g)及溴乙酸第三丁酯(1.07g)添加至(4-羥基苯基)乙酸苯甲酯(1.21g)之脫水N,N-二甲基甲醯胺(17mL)溶液中，並攪拌1小時。之後，於冰浴下加水至反應混合物中，且以己烷：乙酸乙酯=2：1進行萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨所得到的有機相後，以無水硫酸鈉進行乾燥，並進行減壓濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=9：1→8：2)純化殘渣，而得到具有下述物性值之標題化合物(1.75g)。

TLC : R_f 0.64 (己烷：乙酸乙酯=2：1)；

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.49 (s, 9 H) 3.61 (s, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.80 - 6.89 (m, 2 H) 7.16 - 7.40 (m, 7 H)。

參考製造例43：[4-(2-第三丁氧基-2-側氧乙氧基)苯基]乙酸

【化99】



將藉參考製造例42製得之化合物(0.89g)溶解於乙醇(8.3mL)中，且在氬環境氣體下添加5%鈀碳(50%含水晶，

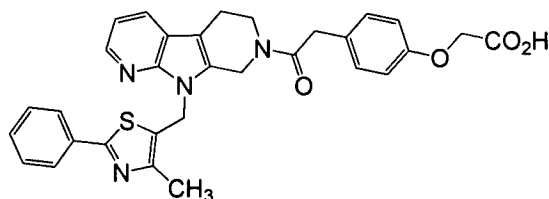
89mg)，一邊於室溫攪拌一邊將氫吹入液中40分鐘。在將系統內進行氫取代後，使用矽藻土過濾去除催化劑，且進行減壓濃縮以得到具有下述物性值之標題化合物(0.64g)。

TLC : Rf 0.12 (己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1)；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.49 (s, 9 H) 3.59 (s, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2 H)。

實施例13：[4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)苯氧基]乙酸

【化100】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例43製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.11 (氯仿:甲醇 = 9:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=553 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

實施例13(1)~實施例13(4)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實

行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物或是對應的 β -咔啉衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例43製得的化合物(或是使用對應的酯代替之)，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，以得到以下化合物。

實施例13(1)：[3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯氧基]乙酸

TLC:Rf 0.15 (氯仿:甲醇=9:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=540(M + H)⁺。

實施例13(2)：[3-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)苯氧基]乙酸

TLC:Rf 0.13 (氯仿:甲醇=9:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=553(M + H)⁺。

實施例13(3)：{4-[2-(6-氟-9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-1,3,4,9-四氫-2H- β -咔啉-2-基)-2-側氧乙基]苯氧基}乙酸

TLC:Rf 0.48 (二氯甲烷:甲醇=9:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

實施例13(4)：{4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯

并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]苯氧基}乙酸

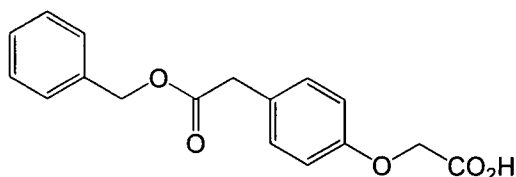
TLC:Rf 0.18 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

參考製造例44: {4-[2-(苯甲氧基)-2-側氧乙基]苯氧基}

乙酸

【化101】



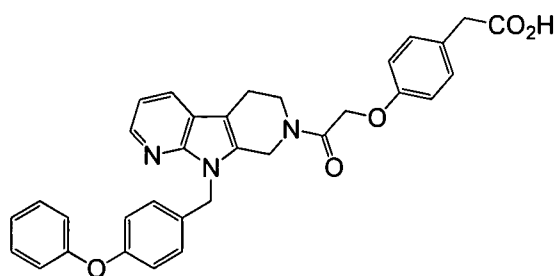
於室溫將4N氯化氫二噁烷溶液(4mL)添加至藉參考製造例42製得之化合物(0.76g)中，且攪拌2.5小時。濃縮反應混合物後，添加二氯甲烷(4mL)、三氟乙酸(1mL)，再於室溫攪拌5小時。濃縮反應混合物，且以己烷:乙酸乙酯=2:1洗淨所得到的粗生成物後濾取之，以得到具有下述物性值之標題化合物(0.50g)。

TLC: Rf 0.11 (己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.62 (s, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.83 - 6.95 (m, 2 H) 7.20 - 7.42 (m, 7 H)。

實施例14: (4-{2-側氧基-2-[9-(4-苯氧苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]乙氧基}苯基)乙酸

【化102】



使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例44製得的化合物，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

TLC:Rf 0.54 (氯仿:甲醇=9:1)；

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

實施例14(1)~實施例14(5)

使用對應的烷基鹵化物取代(3-溴丙基)苯以及藉由實行以參考製造例4→參考製造例5→參考製造例6→參考製造例7→參考製造例8為準的操作而製得的之四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物，實行以參考製造例1為準的操作，且使用所得到的化合物及以參考製造例44製得的化合物(或是使用對應的酯代替之)，實行以參考製造例11為準的操作，再實行以參考製造例3為準的操作，藉此得到具有下述物性值之標題化合物。

實施例14(1)：[4-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶

-7-基}乙氧基)苯基]乙酸

TLC:Rf 0.46 (氯仿:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=540 (M + H)⁺。

實施例14(2) : [4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)苯基]乙酸

TLC:Rf 0.48 (氯仿:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺。

實施例14(3) : [3-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙氧基)苯基]乙酸

TLC:Rf 0.28 (氯仿:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=540 (M + H)⁺。

實施例14(4) : [3-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙氧基)苯基]乙酸

TLC:Rf 0.30 (氯仿:甲醇 = 9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺。

實施例14(5) : {4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]苯基}乙酸

TLC:Rf 0.50 (氯仿:甲醇:水 = 50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

實施例14(5) : {3-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-

噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙氧基]苯基}乙酸

TLC:Rf 0.48 (氯仿:甲醇:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

實施例 15：9-(3-氟苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

使藉由以參考製造例 1 為準的操作製得的 9-(3-氟苯甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶 (100mg)、三乙胺(263 μ L)溶解於二氯甲烷 3mL 中，且當在室溫攪拌中添加三甲基矽烷基異氰酸酯(311mg)，並於室溫攪拌 10 分鐘。於此溶液中添加飽和碳酸氫鈉水進行萃取操作(二氯甲烷，1 次)。以硫酸鎂使所得到的有機層乾燥後，且在減壓下蒸餾去除溶劑而得到粗生成物。以乙酸乙酯將其發汗洗淨後，在減壓下乾燥而得到具有下述物性值之標題化合物(72mg)。

TLC：Rf 0.28 (氯仿:甲醇=10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.67-2.73 (m, 2 H), 3.58-3.67 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 6.17 (s, 2 H), 6.90-7.37 (m, 5 H), 7.84-7.91 (m, 1 H), 8.17-8.21 (m, 1 H)。

實施例 15(1)~實施例 15(2)

使用對應的四氫吡啶并吡咯并吡啶衍生物來代替 9-(3-氟苯甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶，來實行以實施例 15 為準的操作，而得到以下化合物。

實施例 15(1)：9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲

基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

TLC:Rf 0.36 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=382$ ($M + H$)⁺。

實施例15(2): 9-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

TLC:Rf 0.37 (氯仿:甲醇:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=396$ ($M + H$)⁺。

實施例16: 人類ENPP2抑制活性測定

混合各濃度的被檢驗化合物溶液(10%二甲基亞砷)10 μ L及5 μ g/mL之人類ENPP2溶液(緩衝液A:100mmol/L Tris-HCl(pH9.0)、500mmol/L NaCl、5mmol/L MgCl₂、0.05% TritonX-100)40 μ L, 再添加2mmol/L之16:0-溶血磷脂醯膽鹼(LPC)溶液(緩衝液A)50 μ L, 在37°C下使其反應24小時。接著, 於該反應溶液10 μ L中添加測定緩衝液(0.5mmol/L 胺基安替比林(aminoantipyrin)、0.3mmol/L N-乙基-N-(2-羥基-3-磺丙基)-3-甲基苯胺、1U/mL 過氧化酶、3U/mL 膽鹼氧化酶、100mmol/L Tris-HCl(pH8.5)、5mmol/L CaCl₂)90 μ L, 於37°C下使其反應20分鐘, 並於555nm進行分光光度測定。

使用標準曲線, 計算出各被檢驗化合物中的膽鹼產生量(酵素活性), 令未添加被檢驗化合物之陽性對照組中的酵素活性為0%抑制率, 且令未添加被檢驗化合物及人類ENPP2之陰性對照中的酵素活性為100%抑制, 來計算各被

檢驗化合物之抑制活性百分率。此外，關於表3中所示的本發明化合物，係從各濃度之抑制活性百分率算出IC₅₀值。

[結果]

從表2及表3可確認到本發明化合物即便於1μM亦具有顯著的ENPP2抑制活性。

【表2】

實施例編號	ENPP2活性抑制率(%) (1 μ M)
6(13)	99.21
6(16)	99.05
6(49)	99.09
7(39)	99.49
10(5)	97.36
6(68)	99.20
6(72)	99.31

【表3】

實施例編號	ENPP2抑制活性 IC ₅₀ (μ M)
3(50)	0.0045
6(53)	0.01
6(63)	0.008
6(65)	0.0051
7(3)	0.028
7(41)	0.0049
7(45)	0.016
9(1)	0.012
10(2)	0.017
10(5)	0.0038
11(12)	0.0054
11(24)	0.0084
參考例2	0.014

實施例17:以麻醉下大鼠進行的尿道內壓測定

藉由在頸背部皮下投予1.5g/kg胺基甲酸乙酯來麻醉從實驗前日傍晚即已絕食之SD系雄性大鼠(Crl:CD(SD)，日本Charles River，7~10週齡)。正中切開腹部，於十二指腸管

腔內插入充滿生理食鹽液的十二指腸導管後，以線固定。接著，將前端安裝細布且充滿生理食鹽水的尿道內壓測定用尿道導管從經切開的膀胱頂部插入至尿道內，且於膀胱頸部結紮固定。將尿道導管連接於壓力轉換器(日本光電製)，而測定尿道內壓。關於尿道內壓，首先於尿道內注入生理食鹽水而調整至約20mmHg後，確認尿道內壓降低且穩定(10分鐘之壓力降低在0.75mmHg以內)，而將穩定時內壓在10mmHg以上之個體使用於實驗中。將實施例6(72)的化合物(投予量:1.0mg/kg)各於十二指腸內投予，且在約30分鐘後於十二指腸內投予戊巴比妥鈉(Somnopentyl)1mL。尿道內壓降低率(%)係將從化合物投予前(0分)之尿道內壓高減除死亡後基準線值(戊巴比妥鈉投予後10分鐘中的尿道內壓最低值)的數值作為100%，而基於化合物投予後之尿道內壓來計算出。

[結果]

實施例6(72)之化合物於1.0mg/kg，係使尿道內壓降低25%。

實施例18：於清醒下大鼠的血壓、心跳率測定

將Crl：CD(Sparague-Dawley)系雄性大鼠(日本Charles River，8週齡)進行異氟醚吸入麻醉。於大腿動脈內插入留置導管(INTRAMEDIC POLYETHYLENE Tubing PE50, CLAY ADAMS)，且將另一端從背部皮下露出。置入血壓測定用飼育籠內，在埋入導管後經過2小時以上之後，分別強制口服投予參考例2之化合物及實施例6(72)之化合物(投予

量：100,300mg/kg)，且測定無麻醉、無拘束下的血壓。血壓係藉由連接插入大腿動脈的導管與血壓轉換器(DX-360，日本光電工業)，且以血壓測定用放大器(耦合器・放大器PP-101H・AP-101H，日本光電工業)來測定。血壓信號係藉由多種波動掃描器系統(PEG-1000，日本光電工業)而載入至數據取得解析系統(HEM 3.5, NOTOCORD SYSTEM S.A.)，來進行血壓(收縮壓、舒張壓、平均血壓)及心跳率(由血壓脈波計測)之測定。測定時點係設為投予前、投予後15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165、180分。數值數據係全部以平均值±標準誤差(整數值)來表示。以各測定時點鐘的實測值以及令投予前值作為100之%變化值的方式來總計。

[結果]

雖觀察到參考例2之化合物於經試驗的投予量中對循環器官的影響，但並未觀察到本發明化合物之實施例6(72)化合物對循環器官的影響。

製劑例1

藉由一般方法混合以下各成分後進行打錠，而得到一錠中含有5mg活性成分之錠劑1萬錠。

- ・ 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸 . . . 50g
- ・ 羧基甲基纖維素鈣(崩解劑) . . . 20g
- ・ 硬脂酸鎂(潤滑劑) . . . 10g

• 微結晶纖維素 . . . 920g

製劑例2

藉由一般方法混合以下各成分後，藉由一般方法將溶液滅菌，以每5mL填充至安瓿，並藉由一般方法凍結乾燥，而得到1安瓿中含有20mg活性成分之安瓿1萬管。

• 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸 . . . 200g

• 甘露糖醇 . . . 20g

• 蒸餾水 . . . 50L

產業上之可利用性

本發明化合物具有ENPP2抑制活性，作為排尿障礙之預防、治療及/或症狀改善劑係十分有用。

【圖式簡單說明】

無

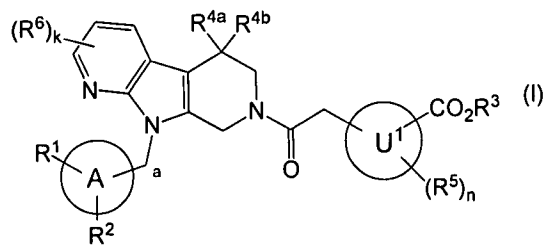
【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

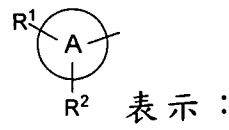
1. 一種以通式(I)表示的化合物、其鹽或其溶劑合物或是其等之前藥：

【化1】

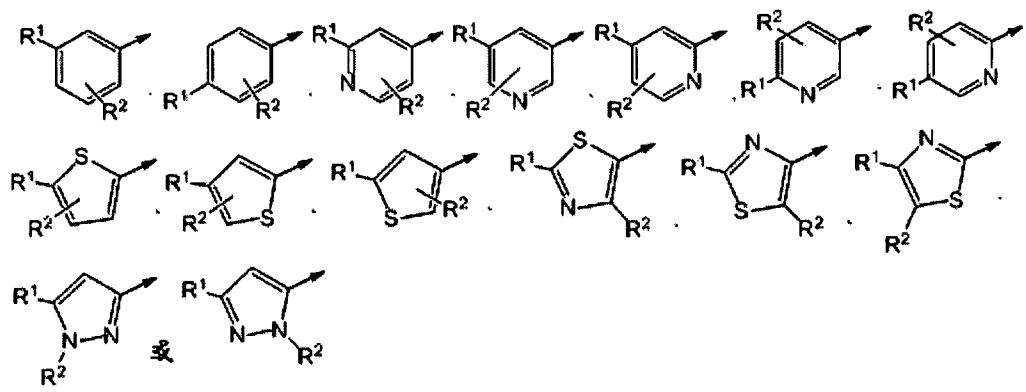


[式中，

【化2】

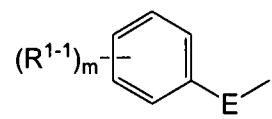


【化3】



(基團中， R^1 表示C2~4烷基、二鹵甲基、三鹵甲基、二鹵甲氧基、三鹵甲氧基或

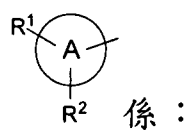
【化4】



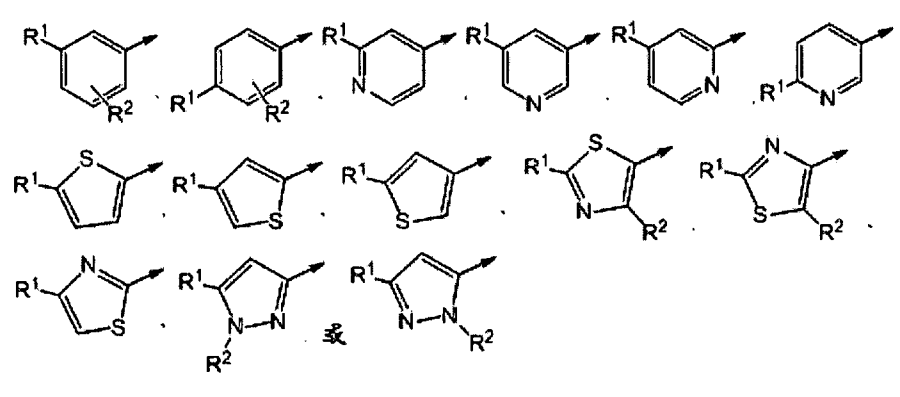
(式中，E表示鍵結或氧原子； R^{1-1} 表示二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；m表示0或1之整數)； R^2 表示氫原子、鹵原子或甲基；以箭頭表示的鍵結係鍵結於通式(I)中以a表示的亞甲基上；但，當環A為苯時，與鄰接之碳原子鍵結之 R^1 及 R^2 亦可與所鍵結的碳原子共同形成噻吩；當環A為噻吩時，與鄰接之碳原子鍵結之 R^1 及 R^2 亦可與所鍵結的碳原子共同形成苯)； R^3 表示氫原子或C1~4烷基； R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立表示氫原子或甲基；環 U^1 表示苯、環己烷、吡啶、環丁烷、環戊烷、噻吩、雙環[2,2,2]辛烷、雙環[2,2,1]庚烷、金剛烷、哌啶、哌啶、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷或是四氫吡啶； R^5 表示鹵原子、甲基、甲氧基或乙氧基； R^6 表示鹵原子或甲基；k表示0~3之整數；n表示0~3之整數；但，複數的 R^5 及 R^6 所表示的基團可分別相同亦可相異]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中通式(I)中的

【化5】



【化6】



(基團中，所有記號均表示與申請專利範圍第1項相同的意義)。

- 3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R¹ 為乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、苯基或苯氧基。
- 4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R³ 為氫原子。
- 5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中以通式(I)表示的化合物為

- (1) 4-(2-{9-[3-(二氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、
- (2) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、
- (3) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸、

- (4) 4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (5) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (6) 4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (7) 4-{2-[9-(3-乙基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (8) 4-{2-[9-(3-異丙氧基苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-2-側氧乙基}雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (9) 4-(2-{9-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (10) 4-(2-{9-[3-(二氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (11) 5-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、

- (12) 4-(2-{9-[(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}-2-側氧乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、
- (13) 5-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-2-吡啶羧酸、
- (14) 1-(2-側氧基-2-{9-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)-4-哌啶羧酸、
- (15) 反-1-甲基-4-[2-側氧基-2-(9-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)乙基]環己烷羧酸、或是
- (16) 2-甲氧基-4-(2-側氧基-2-{9-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基}乙基)苯甲酸。
6. 一種醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 1 項之以通式 (I) 表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥作為有效成分。
7. 一種排尿障礙、癌症、間質性肺炎或是肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、硬皮病、疼痛、纖維肌痛或類風溼性關節炎之預防及/或治療劑，含有如申請專利範圍第 1 項之以通式 (I) 表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥作為有效成分。
8. 一種 ENPP2 抑制劑，含有如申請專利範圍第 1 項之以

通式(I)表示的化合物、其鹽或其等之溶劑合物或是其等之前藥作為有效成分。