

(21) 申請案號：111112513

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 31 日

(51) Int. Cl.:

C07D495/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D495/14 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/04/01 日本

2021-062790

(71) 申請人：日商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：吉田篤史 YOSHIDA, ATSUSHI (JP)；百武龍一 HYAKUTAKE, RYUICHI (JP)；永島臨 NAGASHIMA, NOZOMU (JP)；三須良介 MISU, RYOSUKE (JP)；森翔平 MORI, SHOHEI (JP)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 152 頁

(54) 名稱

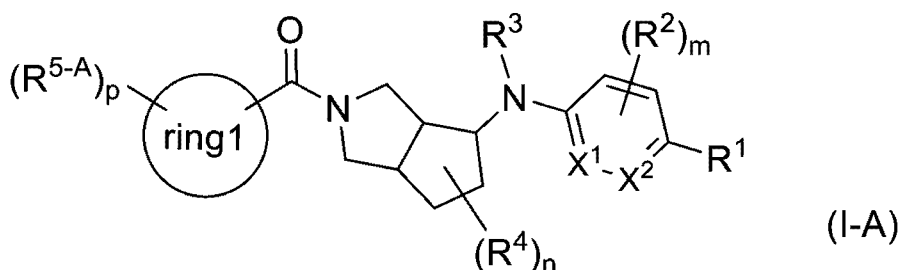
ABHD6 拮抗劑

(57) 摘要

本發明提供一種以具有 ABHD6 抑制活性之化合物為有效成分之藥劑，用於 ABHD6 相關疾病之預防及/或治療。

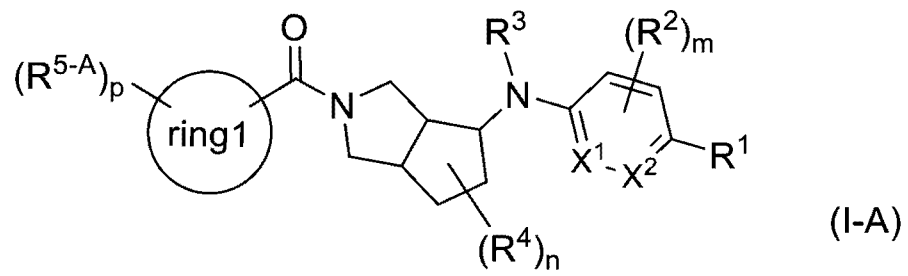
通式(I-A)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽具有 ABHD6 抑制活性，因此，於 ABHD6 相關疾病之預防及/或治療中，可用作具有強力之 ABHD6 抑制活性之藥劑成分。

[化1]



(式中，所有符號表示與說明書中記載之符號相同之含義)

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

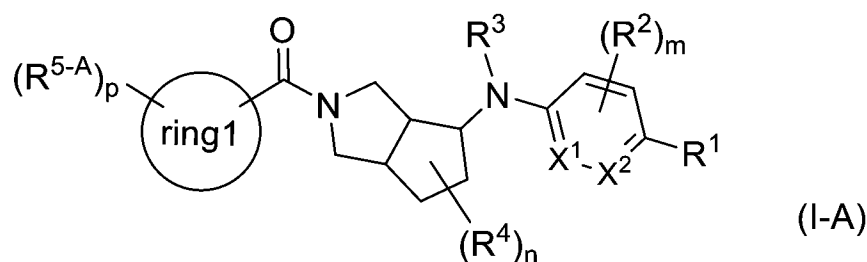
ABHD6拮抗劑

【中文】

本發明提供一種以具有ABHD6抑制活性之化合物為有效成分之藥劑，用於ABHD6相關疾病之預防及/或治療。

通式(I-A)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽具有ABHD6抑制活性，因此，於ABHD6相關疾病之預防及/或治療中，可用作具有強力之ABHD6抑制活性之藥劑成分。

[化1]



(式中，所有符號表示與說明書中記載之符號相同之含義)

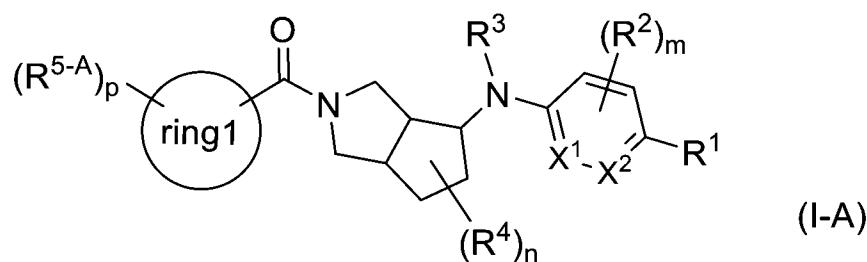
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

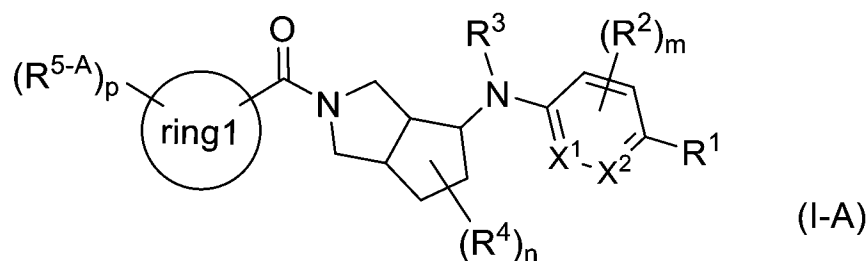
ABHD6拮抗劑

【技術領域】

【0001】

本發明關於一種具有ABHD6抑制活性之化合物或其藥學上容許之鹽、及含有該等作為有效成分之醫藥。詳細而言，關於一種通式(I-A)：

[化1]



(式中，所有符號表示與下文相同之含義)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽(以下稱為本發明化合物)、及含有該等作為有效成分之醫藥組合物等。

【先前技術】

【0002】

已知ABHD6(alpha/beta-Hydrolase domain containing 6，含 α/β 水解酶域之蛋白6)係一種絲胺酸水解酶，為內源性類大麻酚2-花生四烯醯甘油(2-AG)的代謝酶之一。2-AG作為類二十烷酸訊號通路之重要之脂質前體發揮作用，亦具有作為用以激活類大麻酚受體1及2(分別為CB1及CB2)之內源性訊號傳遞脂質之功能，因此，已知ABHD6及2-AG參與包括痛覺、神經傳導、炎症、胰島素分泌、脂肪褐變、攝餌量、自體免疫性疾病、神經疾病及代謝疾病之各種生理學過程之調節(非專利文獻1)。

【0003】

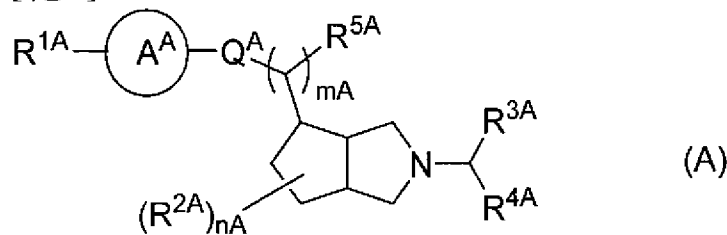
又，已知藉由抑制ABHD6，於創傷性腦損傷及多發性硬化症之動物模型中，顯著減輕神經炎症，發揮神經保護作用，認為對ABHD6之抑制可用於預防及/或治療各種炎症性及神經性疾病而不會引起類大麻酚系統介導之中樞性副作用(非專利文獻2)。

【0004】

另一方面，專利文獻1中記載下述通式(A)所表示之化合物為具有mAChR(Muscarinic Acetylcholine Receptor，蕈毒鹼型乙醯膽鹼受體)受體拮抗活性之化合物。

通式(A)如下所示：

[化2]



(式中，環A^A表示具有選自N、O、S中之1~3個雜原子之5-6員雜芳環，

Q^A表示NR^{aA}或O，

m^A表示0、1或2，

R^{1A}選自雜芳基、芳基、雜環基、環烷基、鹵素、-OR^{bA}、-NR^{cA}R^{dA}及NHCOR^{eA}，

n^A表示1或2，

R^{2A}選自氫、C1-4烷基、鹵素及-OR^{fA}，

R^{3A}選自氫、及C1-4烷基，

R^{4A} 選自 $-(CR^{gA}R^{hA})_{pA}-Y^{A'}$ 、氫、C1-8烷基及C1-8烯基，

R^{5A} 選自氫、C1-4烷基、鹵素、C1-4鹵烷基、C1-4烷氧基及C1-4鹵烷氧基，

$Y^{A'}$ 選自環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基，

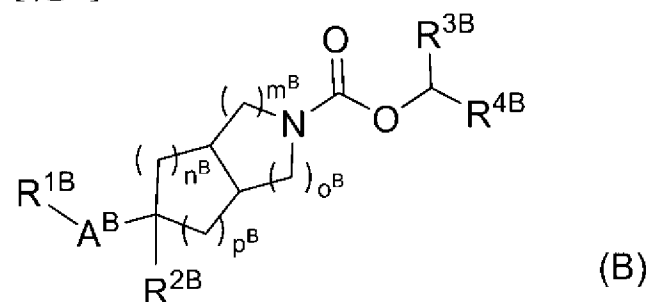
p^A 表示0至4之整數(摘錄了基之定義之一部分))。

【0005】

又，專利文獻2中記載下述通式(B)所表示之化合物為具有FAAH(Fatty Acid Amide Hydrolase，脂肪酸醯胺水解酶)抑制作用之化合物。

通式(B)如下所示：

[化3]



(式中， R^{2B} 表示氫、氟、羥基、氰基、三氟甲基、C1-6烷基、C1-6烷氧基或 $NR^{8B}R^{9B}$ 基，

m^B 、 n^B 、 o^B 及 p^B 表示相互獨立地為0至3、且使 $m^B + o^B$ 及 $n^B + p^B$ 分別為4以下之數，

A^B 表示共價鍵、氧原子、C1-6伸烷基或-O-C1-6伸烷基(於該情形時，氧原子所表示之末端與基 R^{1B} 鍵結、伸烷基所表示之末端與二環之碳鍵結)，

R^{1B} 表示未經取代、或者經1個以上之 R^{6B} 及/或 R^{7B} 取代之 R^{5B} ，

R^{5B} 表示選自苯基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三吡基、萘

$(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}-\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{G}^{2\text{C}}$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}-\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})-\text{C}(\text{O})$ (烷基)、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}-\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})-\text{SO}_2\text{R}^{6\text{C}}$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}-\text{N}(\text{R}^{4\text{C}})(\text{R}^{5\text{C}})$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}-\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})$ -(烷基)或 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}-\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5\text{C}})-\text{G}^{2\text{C}}$ ，

或者 $\text{L}^{2\text{C}}-\text{R}^{2\text{C}}$ 作為整體表示烷基、 $\text{G}^{2\text{C}}$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{\text{c}})(\text{G}^{2\text{C}})(\text{G}^{3\text{C}})$ ；

$\text{G}^{1\text{C}}$ 、 $\text{G}^{2\text{C}}$ 及 $\text{G}^{3\text{C}}$ 分別獨立地為芳基、環烷基、環烯基、雜芳基或雜環， $\text{G}^{1\text{C}}$ 、 $\text{G}^{2\text{C}}$ 及 $\text{G}^{3\text{C}}$ 分別獨立地未經取代、或者經1、2、3、4或5個取代基取代， $\text{G}^{1\text{C}}$ 不包括喹啉、喹啉二酮或吡啶并嘧啶二酮；

$\text{R}^{3\text{C}}$ 表示氫、烷基、鹵烷基、環烷基或環烷基烷基(摘錄了基之定義之一部分))。

【0007】

然而，各先前技術文獻均未記載或暗示本發明化合物具有ABHD6抑制活性。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0008】

[專利文獻1]國際公開第2019/089676號公報

[專利文獻2]國際公開第2010/130944號公報

[專利文獻3]國際公開第2010/062927號公報

[非專利文獻]

【0009】

[非專利文獻1]《歐洲藥物化學雜誌》，第198卷，文章編號112353，2020年(European Journal of Medicinal Chemistry 198 (2020) 112353)

[非專利文獻2]《神經炎症雜誌》，第15卷，文章編號9，2018年
(Journal of Neuroinflammation (2018) 15:9)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0010】

本發明之課題在於提供一種對ABHD6具有抑制活性之化合物。

[解決問題之技術手段]

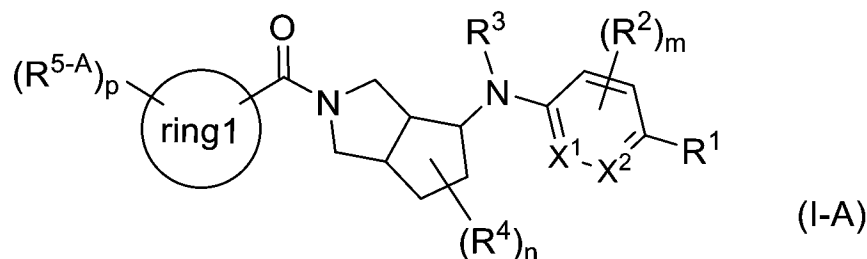
【0011】

本發明者等人為了解決上述課題，經過銳意研究，結果發現下述通式(I-A)所表示之化合物對ABHD6具有強力之抑制活性。

即，本發明於一形態中提供如下等之實施形態：

[1]一種化合物或其藥學上容許之鹽，該化合物係以通式(I-A)表示：

[化5]



(式中，

X^1 、 X^2 分別獨立地表示(1)CH、(2) CR^X 、或(3)N，其中， X^1 及 X^2 中之至少一者表示N，

R^1 表示鹵素原子，

R^X 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

R^2 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

於 m 為2以上時，複數個 R^2 分別可相同亦可不同，

R^3 表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)3-10員環狀基、(5)-(C1-6伸烷基)-(3-10員環狀基)、(6)-(C1-6鹵伸烷基)-(3-10員環狀基)，該C1-6烷基、C1-6鹵烷基、C1-6伸烷基及C1-6鹵伸烷基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

R^3 中之3-10員環狀基可經1~5個 R^{301} 取代，

R^{301} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C1-4鹵烷基、(5)C1-4鹵烷氧基、(6)COOR³⁰²、(7)CONR³⁰³R³⁰⁴、(8)C3-6環烷基、(9)羥基、(10)硝基、(11)氰基、(12)-NR³⁰⁵R³⁰⁶、(13)-SR³⁰⁷、(14)-SOR³⁰⁸、(15)-SO₂R³⁰⁹、或(16)側氧基，

於經2個以上之 R^{301} 取代時，複數個 R^{301} 分別可相同亦可不同，

R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 或 R^{309} 分別獨立地表示(1)氫原子、或(2)C1-4烷基，

於 R^2 表示 R^2 中之(2)~(9)、 R^3 表示C1-6烷基時， R^2 及 R^3 可與所鍵結之原子一起形成5-6員環狀基，

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、或(9)C1-6鹵烷氧基，

於 n 為2以上時，複數個 R^4 分別可相同亦可不同，

於同一碳原子上存在之兩個 R^4 表示C1-6烷基時，可與所鍵結之碳原

子一起形成C3-6環烷基，

ring1表示3-15員環狀基，

R^{5-A} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6烷基硫基、(7)C1-6烷基亞磺醯基、(8)C1-6烷基磺醯基、(9)C2-6醯基、(10)3-6員環狀基、(11)-L^{R5}-(3-6員環狀基)、(12)羥基、(13)硝基、(14)氰基、(15)側氧基、(16)-NR⁵⁰¹R⁵⁰²、(17)-COOR⁵⁰³、(18)-CONR⁵⁰⁴R⁵⁰⁵、或(19)-SO₂NR⁵⁰⁶R⁵⁰⁷，該C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C1-6烷氧基、C1-6烷基硫基、C1-6烷基亞磺醯基、C1-6烷基磺醯基、C2-6醯基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

於p為2以上時，複數個 R^{5-A} 分別可相同亦可不同，

R^{5-A} 中之(2)~(11)之基可經1~9個 R^{508} 取代，

R^{508} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6醯基、(5)C3-6環烷基、(6)羥基、或(7)-NR⁵⁰⁹R⁵¹⁰，

於經2個以上之 R^{508} 取代時，複數個 R^{508} 分別可相同亦可不同，

L^{R5}表示(1)-O-、(2)-(C1-4伸烷基)-、(3)-O-(C1-4伸烷基)-、(4)-(C1-4伸烷基)-O-、(5)-NR⁵¹¹-、或(6)-SO₀₋₂-，

R^{501} 、 R^{502} 、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、 R^{506} 、 R^{507} 、 R^{509} 、 R^{510} 或 R^{511} 分別獨立地表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6醯基、或(4)C1-6烷基磺醯基，

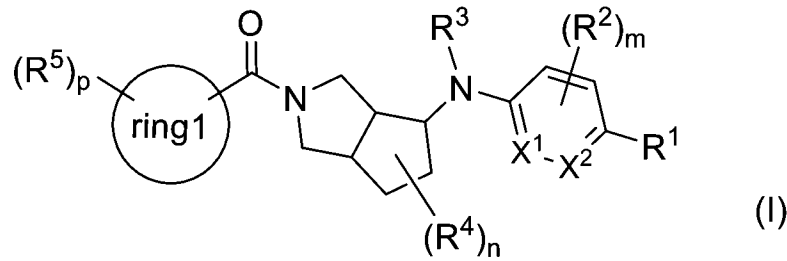
m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數，

p表示0~5之整數)。

[2]一種化合物或其藥學上容許之鹽，該化合物係以通式(I)表示：

[化6]



(式中， R^5 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6烷基硫基、(7)C1-6烷基亞磺醯基、(8)C1-6烷基磺醯基、(9)C2-6醯基、(10)3-6員環狀基、(11)- L^{R^5} -(3-6員環狀基)、(12)羥基、(13)硝基、(14)氰基、(15)側氧基、(16)- $NR^{501}R^{502}$ 、(17)- $COOR^{503}$ 、(18)- $CONR^{504}R^{505}$ 、或(19)- $SO_2NR^{506}R^{507}$ ，

於 p 為2以上時，複數個 R^5 分別可相同亦可不同，

R^5 中之(2)~(11)之基可經1~9個 R^{508} 取代，

其他符號表示與上述[1]中記載之符號相同之含義)。

[3]一種醫藥組合物，其含有如上述[1]或[2]記載之化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分，進而含有藥學上容許之載體。

[4]如上述[3]記載之醫藥組合物，其為ABHD6抑制劑。

[發明之效果]

【0012】

本發明化合物對ABHD6具有抑制活性，因此可用作ABHD6相關疾病之預防及/或治療劑之有效成分。

【實施方式】

【0013】

以下，對本發明進行詳細說明。

本說明書中，作為鹵素原子，可列舉：氟、氯、溴、及碘原子。

【0014】

本說明書中，作為C1-4烷基，可列舉：甲基、乙基、丙基、丁基及該等之異構物。

本說明書中，作為C1-6烷基，可列舉：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及該等之異構物。

【0015】

本說明書中，作為C2-6烯基，可列舉：乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基及該等之異構物。

【0016】

本說明書中，作為C2-6炔基，可列舉：乙炔基、丙炔基、丁炔基、丁二炔基、戊炔基、戊二炔基、己炔基、己二炔基及該等之異構物。

【0017】

本說明書中，作為C1-4伸烷基，可列舉：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基及該等之異構物。

本說明書中，作為C1-6伸烷基，可列舉：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基及該等之異構物。

【0018】

本說明書中，所謂C1-4鹵烷基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之烷基，具體而言，可列舉：氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1-氟丙基、2-氯丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、4,4,4-三氟丁基、4-溴丁基及該等之異構物等。

本說明書中，所謂C1-6鹵烷基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之烷基，具體而言，可列舉：氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1-氟丙基、2-氯丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、4,4,4-三氟丁基、4-溴丁基、5,5,5-三氟戊基、6,6,6-三氟己基及該等之異構物等。

【0019】

本說明書中，所謂C1-6鹵伸烷基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之伸烷基，具體而言，可列舉：氟亞甲基、氯亞甲基、溴亞甲基、碘亞甲基、二氟亞甲基、1-氟伸乙基、2-氟伸乙基、2-氯伸乙基、五氟伸乙基、1-氟伸丙基、2-氯伸丙基、3-氟伸丙基、3-氯伸丙基、4-溴伸丁基、5-氟伸戊基、6-氟伸己基及該等之異構物等。

【0020】

本說明書中，所謂C2-6鹵烯基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之烯基，具體而言，可列舉：1-氟乙烯基、2-氟乙烯基、2-氯乙烯基、1-氟丙烯基、2-氯丙烯基、3-氟丙烯基、3-氯丙烯基、4-溴丁烯基、5,5,5-三氟戊烯基、6,6,6-三氟己烯基及該等之異構物等。

【0021】

本說明書中，所謂C2-6鹵炔基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之炔基，具體而言，可列舉：2-氟乙炔基、2-氯乙炔基、3-氟丙炔基、3-氯丙炔基、4-溴丁炔基、5,5,5-三氟戊炔基、6,6,6-三氟己炔基及該等之異構物等。

【0022】

本說明書中，作為C1-4烷氧基，可列舉：甲氧基、乙氧基、丙氧

基、丁氧基及該等之異構物。

本說明書中，作為C1-6烷氧基，可列舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基及該等之異構物。

【0023】

本說明書中，所謂C1-4鹵烷氧基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之烷氧基，具體而言，可列舉：氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、五氟乙氧基、1-氟丙氧基、2-氯丙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、4-溴丁氧基及該等之異構物等。

本說明書中，所謂C1-6鹵烷氧基，意指例如經1個或複數個鹵素原子取代之烷氧基，具體而言，可列舉：氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、五氟乙氧基、1-氟丙氧基、2-氯丙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、4-溴丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基、6,6,6-三氟己氧基及該等之異構物等。

【0024】

本說明書中，作為C1-6烷基硫基，可列舉：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基及該等之異構物。

【0025】

本說明書中，作為C1-6烷基亞磺醯基，可列舉：甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基、己基亞磺醯基及該等之異構物。

【0026】

四氫異噁唑(異噁唑啉)、二氫噻唑、四氫噻唑(噻唑啉)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(異噻唑啉)、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫噁二唑、四氫噁二唑(噁二唑啉)、二氫噁吡、四氫噁吡、二氫噁二吡、四氫噁二吡、二氫噻二唑、四氫噻二唑(噻二唑啉)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、嗎啉、硫代嗎啉、氧硫吡、二氧雜環戊烷、二噁烷、二硫雜環戊烷、及二噻烷環等。

【0030】

本說明書中，所謂5-6員環狀基，表示C5-6碳環及5-6員雜環。

本說明書中，作為C5-6碳環，例如可列舉：環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、及苯環等。

本說明書中，作為5-6員雜環，例如可列舉：吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啉、吡啶、吡嗪、噻吩、噻喃、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咕、噁二唑、噁吡、噁二吡、噻二唑、噻吡、噻二吡、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、咪唑啉、三唑啉、三唑啉、四唑啉、四唑啉、吡唑啉、吡唑啉、二氫吡啉、四氫吡啉、哌啉、二氫吡嗪、四氫吡嗪、全氫噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、全氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫噁唑、四氫噁唑(噁唑啉)、二氫異噁唑、四氫異噁唑(異噁唑啉)、二氫噻唑、四氫噻唑(噻唑啉)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(異噻唑啉)、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫噁二唑、四氫噁二唑(噁二唑啉)、二氫噁吡、四氫噁吡、二氫噁二吡、四氫噁二吡、二氫噻二唑、四氫噻二唑(噻二唑啉)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、嗎啉、硫代嗎啉、氧硫吡、二氧雜環戊烷、二噁烷、二硫雜環戊

烷、及二噻烷環等。

【0031】

本說明書中，所謂3-10員環狀基，表示C3-10碳環及3-10員雜環。

本說明書中，作為C3-10碳環，例如可列舉：環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、環壬烯、環癸烯、環丁二烯、環戊二烯、環己二烯、環庚二烯、環辛二烯、苯、并環戊二烯、全氫并環戊二烯、萘、全氫萘、蒽、全氫蒽、茛、全氫茛、茛滿、萘、二氫萘、四氫萘、全氫萘、雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.1.1]己烯、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烯、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[3.1.1]庚烯、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[2.2.2]辛烯、雙環[3.2.1]辛烷、及雙環[3.2.1]辛烯環等。

本說明書中，作為3-10員雜環，例如可列舉：上述3-6員雜環、及氮呋、二氮呋、嗎庚因、噻庚因、嗎氮呋、嗎二氮呋、噻氮呋、噻二氮呋、吡啶、異吡啶、吡啶啞、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、異苯并噻吩、二噻萘、吡啶、喹啉、異喹啉、喹啶、嘌呤、吡啶、噻啶、喹啶、噻啶、吡啶、苯并噻啶、苯并噻啶、苯并咪啶、吡啶、苯并呋啶、苯并噻二啶、苯并三啶、二氮氮呋、四氮氮呋、全氮氮呋、二氮二氮呋、四氮二氮呋、全氮二氮呋、二氮嗎庚因、四氮嗎庚因、全氮嗎庚因、二氮噻庚因、四氮噻庚因、全氮噻庚因、二氮嗎氮呋、四氮嗎氮呋、全氮嗎氮呋、二氮嗎二氮呋、四氮嗎二氮呋、全氮嗎二氮呋、二氮噻氮呋、四氮噻氮呋、全氮噻氮呋、二氮噻二氮呋、四氮噻二氮呋、全氮噻二氮呋、吡啶啞、異吡啶啞、二氮苯并呋喃、全氮苯并呋喃、二氮異苯并呋喃、全氮異苯并呋喃、二氮苯并噻吩、全氮苯并噻吩、二氮異苯并噻吩、全氮異

苯并噻吩、二氫吡啶、全氫吡啶、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、全氫異喹啉、二氫吡嗪、四氫吡嗪、全氫吡嗪、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫吡啶、四氫吡啶、全氫吡啶、苯并氧硫吡、二氫苯并吡嗪、二氫苯并噻吩、吡嗪并嗎啉、二氫苯并吡嗪、全氫苯并吡嗪、二氫苯并噻吩、全氫苯并噻吩、二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二氧茛滿、苯并二吡啶、吡啶、苯并二硫雜環戊烷、苯并二噻烷、氮雜螺[4.4]壬烷、氧雜螺[4.4]壬烷、二氧雜螺[4.4]壬烷、氮雜螺[4.5]癸烷、硫雜螺[4.5]癸烷、二硫雜螺[4.5]癸烷、二氧雜螺[4.5]癸烷、氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、氧雜雙環[3.2.1]辛烷、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻吩并[2,3-d]噻吩、噻吩并[2,3-d][1.2.3]三唑、二氫哌喃并[3,4-d]噻吩、二氫噻吩并[2,3-b]哌喃、二氫噻吩并[3,2-c]哌喃、二氫噻吩并[3,2-b]哌喃、二氫噻吩并[3,2-c]噻喃、四氫噻吩并[3,2-b]吡啶、四氫噻吩并[3,2-c]吡啶、及噻吩并[3,2-c]吡啶環等。

【0032】

本說明書中，所謂3-15員環狀基，表示C3-15碳環及3-15員雜環。

本說明書中，作為C3-15碳環，例如可列舉：上述C3-10碳環、及薰、聯伸苯、as-苯并二茛、s-苯并二茛、乙烯合萘、乙烷合萘、萸、萸、菲、及蔥環等。

本說明書中，作為3-15員雜環，例如可列舉：上述3-10員雜環、及苯并吡二氮呋、苯并噻二氮呋、苯并吡氮呋、苯并噻氮呋、苯并二氮呋、二氫苯并二氮呋、四氫苯并二氮呋、苯并二氧雜環庚烷、二氫苯并吡氮呋、四氫苯并吡氮呋、苯并吡庚因、苯并噻庚因、苯并氮呋、二氫苯并氮

呋、四氫苯并氮呋、呋啶、 β -呋啶、二氫呋啶、四氫呋啶、二氫二苯并呋啶、二氫二苯并噻吩、四氫二苯并呋啶、四氫二苯并噻吩、呋啶、二苯并呋啶、二苯并噻吩、啡噻啶、啡啶、啡啶、噻啶、啡啶、啡啶、吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶、吡啶、啡啶、及二氫吡咯并[1,2-b]噻吩并[2,3-d]吡啶環等。

【0033】

本說明書中，所謂「1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代」，意指該取代基中之位於結構上可能之位置之1個或2個碳原子(-CH₂-)可被氧原子(-O-)或可經氧化之硫原子(-S-、-SO-、或-SO₂-)取代，具體而言，於C1-6烷基之情形時，例如可列舉：CH₃-O-CH₂-基、CH₃-CH₂-O-CH₂-基、CH₃-O-CH₂-CH₂-基、CH₃-O-CH₂-CH₂-CH₂-基及CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₂-基等。

【0034】

於本發明中，作為X¹、X²，較佳為N。

【0035】

於本發明中作為，R¹，較佳為氯原子或溴原子。

【0036】

於本發明中，作為R²，較佳為鹵素原子、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C1-6鹵烷基、或氰基，更佳為氯原子、甲氧基、三氟甲基、或氰基。

【0037】

於本發明中，R^x作為，較佳為鹵素原子、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C1-6鹵烷基、或氰基，更佳為氯原子、甲氧基、三氟甲基、或氰基。

【0038】

於本發明中，作為 R^3 ，較佳為氫原子、C1-6烷基、C1-6鹵烷基、3-10員環狀基、或 $-C(=O)-$ (3-10員環狀基)，更佳為氫原子、C1-6烷基、C1-6鹵烷基、環丙基、 $-C(=O)-$ 苯、 $-C(=O)-$ 吡啶、或 $-C(=O)-$ 咪唑并[2,1-b]噻唑。

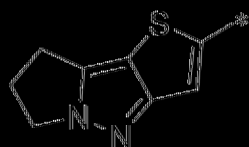
[0039]

於本發明中，作為 R^4 ，較佳為鹵素原子、或C1-6烷基，更佳為氫原子或甲基。

[0040]

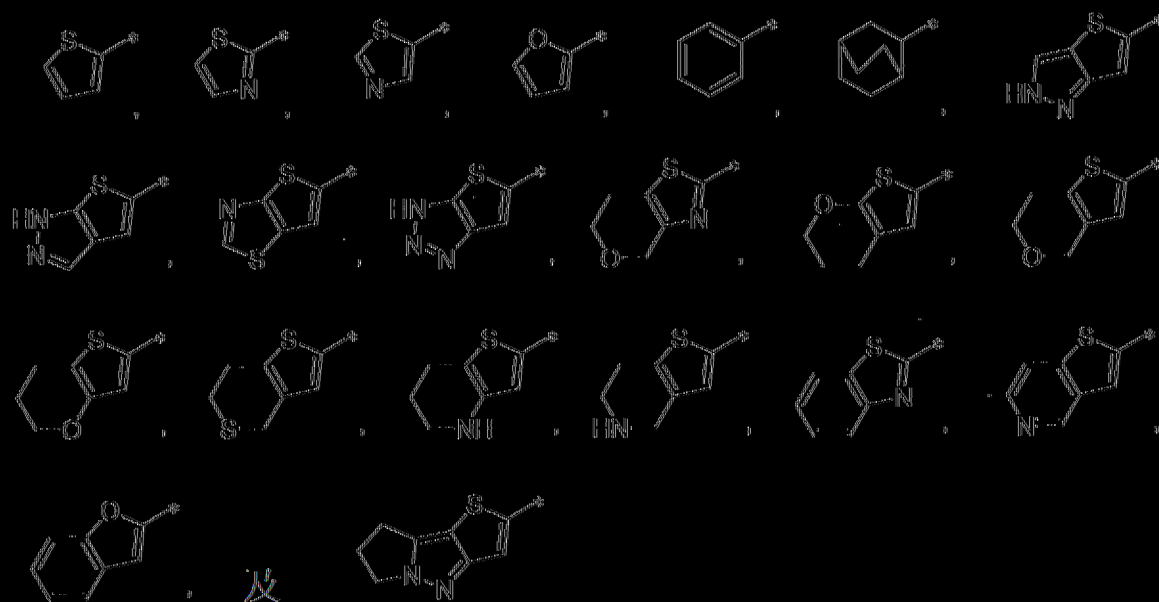
於本發明中，作為ring1，較佳為3-10員環狀基、或

[化7]



(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置)，更佳為選自由

[化8]

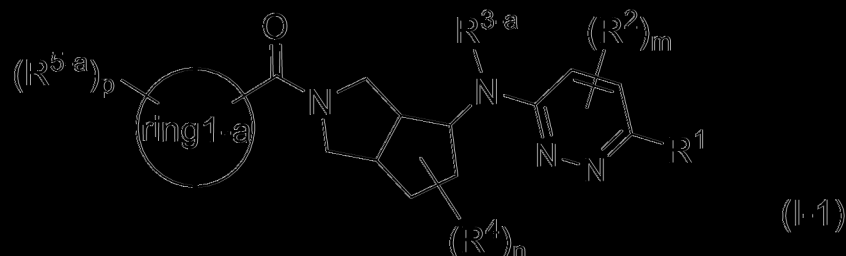


(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，NH所表示之氮原子可被 R^{5A} 或 R^5 取代)所組成之群中之環結構，進而較佳為選自由

[化9]

於本發明中，作為通式(I-A)或通式(I)所表示之化合物，較佳為通式(I-1)所表示之化合物，

[化10]

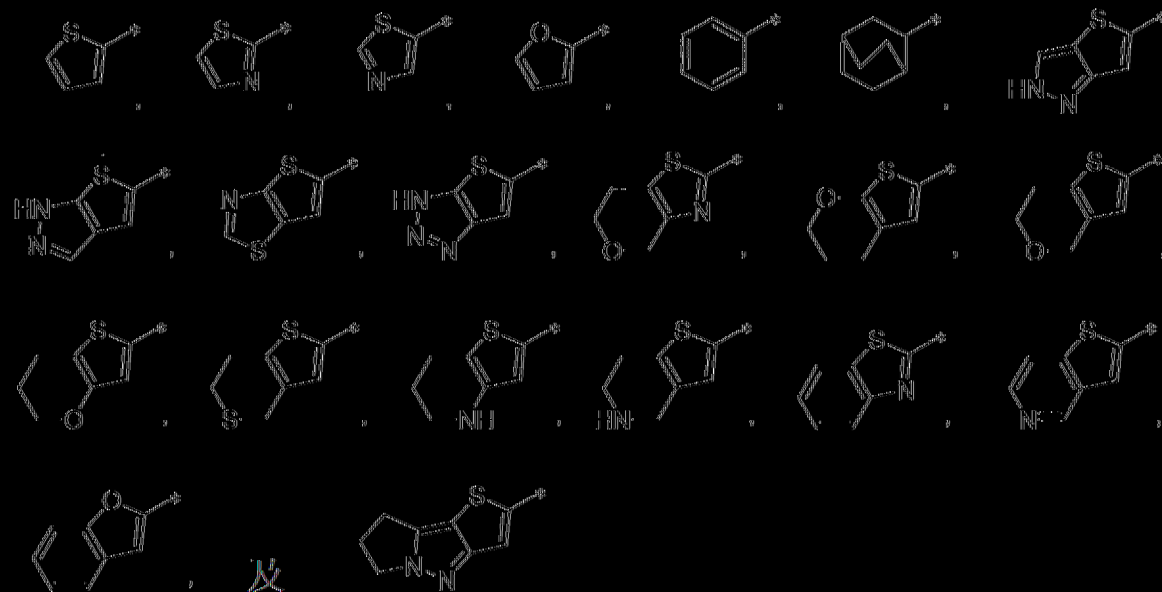


(式中， R^{3a} 表示(1)氟原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)環丙基、或(5) $-CH_2-Q$ ，

Q表示(1)苯、(2)吡啶、或(3)咪唑并[2,1-b]噻唑，

ring1-a表示選自由下述環結構：

[化11]



(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，N(H)所表示之氮原子可被 R^{5a} 取代)所組成之群中之環結構，

R^{5a} 表示(1)C1-6烷基、(2)C1-6烷氧基、(3)C1-6鹵烷基、(4)C1-6鹵烷氧基、(5)環丙基、(6)呋喃環、(7)N-甲基吡嗪環、(8)側氧基、(9)二甲胺基、或(10) $-COOCH_3$ ，

其他符號表示與上述符號相同之含義)。

【0046】

於本發明中，作為通式(I-A)所表示之化合物，較佳為上述 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5-A} 、ring1、n、m及p各自之較佳定義之組合。

【0047】

於本發明中，作為通式(I)所表示之化合物，較佳為上述之 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、ring1、n、m及p各自之較佳定義之組合。

【0048】

於本發明中，作為通式(I-A)或通式(I)所表示之化合物之其他形態，最佳為後述實施例中記載之實施例化合物或其藥學上容許之鹽。

【0049】

於本發明中，只要無特別說明，包含所有之異構物。例如烷基、烷氧基及伸烷基等包含直鏈者及支鏈者。進而，雙鍵、環、縮合環中之異構物(E/Z異構物、順式/反式異構物)、不對稱碳之存在等引起之異構物(R/S異構物、 α/β 異構物、鏡像/非鏡像異構物)、具有旋光性之光學活性體(D/L/d/l異構物)、藉由層析分離獲得之極性異構物(高極性/低極性異構物)、平衡化合物、旋轉異構物、該等之任意比率之混合物、外消旋混合物均包含於本發明中。又，於本發明中，亦包含所有之互變異構物。

【0050】

本說明書中，名稱中帶有「rel-」之化合物表示複數個不對稱中心之立體組態為相對組態。

【0051】

於本發明中，只要無特別說明，下述符號按照業者通常之理解，

[化12]



表示鍵結於紙面之對向側(即 α -組態)。

[化13]



表示鍵結於紙面之近前側(即 β -組態)。

[化14]



表示 α -組態與 β -組態之任意之混合物。

【0052】

[鹽]

藉由公知之方法將通式(I-A)所表示之化合物轉化為鹽。

鹽為藥學上容許之鹽。

鹽較佳為水溶性鹽。

【0053】

作為藥學上容許之鹽，例如可列舉：酸加成鹽、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、或胺鹽等。

作為酸加成鹽，例如可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽之類的無機酸鹽；或者乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、三氟乙酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、或葡萄糖酸鹽之類的有機酸鹽。

作為鹼金屬鹽，例如可列舉：鉀鹽及鈉鹽等。

作為鹼土金屬鹽，例如可列舉：鈣鹽及鎂鹽等。

作為銨鹽，例如可列舉：四甲基銨鹽等。

作為胺鹽，例如可列舉：三乙基胺鹽、甲基胺鹽、二甲基胺鹽、環戊基胺鹽、苄基胺鹽、苯乙基胺鹽、哌啶鹽、單乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三(羥基甲基)胺基甲烷鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、及N-甲基-D-葡萄糖胺鹽等。

【0054】

又，本發明化合物可藉由任意之方法成為N-氧化物。所謂N-氧化物，表示通式(I-A)所表示之化合物之氮原子經氧化而成者。

【0055】

通式(I-A)所表示之化合物及其藥學上容許之鹽可呈未經溶劑合之形態存在，亦可與水、乙醇等藥學上容許之溶劑呈溶劑合之形態存在。作為溶劑合物，較佳為水合物。通式(I-A)所表示之化合物及其藥學上容許之鹽可轉化為溶劑合物。

【0056】

通式(I-A)所表示之化合物可與適宜之共晶體形成劑形成共晶體。作為共晶體，較佳為與藥學上容許之共晶體形成劑形成之藥學上容許者。共晶體典型而言定義為2種以上之不同分子藉由異於離子鍵之分子間相互作用所形成之結晶。又，共晶體亦可為中性分子與鹽之複合體。共晶體可利用公知之方法，例如藉由熔融晶化、藉由自溶劑中再結晶、或藉由將成分一併進行物理粉碎而製備。作為適宜之共晶體形成劑，包括WO2006/007448中所記載者。

【0057】

於本發明中，本發明化合物之相關記述均包含通式(I-A)所表示之化

合物、其藥學上容許之鹽、其N-氧化物、其溶劑合物(例如水合物)、或其共晶體、或者通式(I-A)所表示之化合物的藥學上容許之鹽之N-氧化物、其溶劑合物(例如水合物)、或其共晶體各者。

【0058】

[前藥]

所謂通式(I-A)所表示之化合物之前藥，指於生物體內經過由酵素或胃酸等介導之反應轉化為通式(I-A)所表示之化合物之化合物。作為通式(I-A)所表示之化合物之前藥，例如於通式(I-A)所表示之化合物含有胺基之情形時，可列舉：該胺基進行醯化、烷化、磷酸化而成之化合物(例如通式(I-A)所表示之化合物之胺基進行二十烷醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰化、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、第三丁基化而成之化合物等)；於通式(I-A)所表示之化合物含有羥基之情形時，可列舉：該羥基進行醯化、烷化、磷酸化、硼酸化而成之化合物(例如通式(I-A)所表示之化合物之羥基進行乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、特戊醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化、二甲基胺基甲基羰化而成之化合物等)；於通式(I-A)所表示之化合物含有羧基之情形時，可列舉：該羧基進行酯化、醯胺化而成之化合物(例如通式(I-A)所表示之化合物之羧基進行乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、特戊醯氧基甲酯化、1-{(乙氧基羰基)氧基}乙酯化、酞酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、1-{[(環己氧基)羰基]氧基}乙酯化、甲基醯胺化而成之化合物等等)。該等化合物可藉由其本身公知之方法而製造。又，通式(I-A)所表示之化合物之前藥可為水合物及非水合物之任意者。又，通式(I-

A)所表示之化合物之前藥亦可為於如廣川書店1990年刊《醫藥品之開發》第7卷《分子設計》第163~198頁記載之生理條件下轉化為通式(I-A)所表示之化合物者。

【0059】

進而，構成通式(I-A)所表示之化合物之各原子可經其同位素(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{77}Br 、 ^{125}I 等)等取代。

【0060】

[本發明化合物之製造方法]

本發明化合物可藉由採用公知之方法，例如以下揭示之方法、依據該等之方法、《綜合有機轉化：官能團製備指南(Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations)》，第三版(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 2018)中記載之方法、或實施例所示之方法等經適當改良、組合而製造。起始原料亦可使用鹽。各反應之進行順序可根據所導入之保護基或反應條件而適當調換調整。

【0061】

又，關於含胺基、羧基或羥基之化合物，可使用視需要經該等基通用之保護基(例如T. W. Greene, 《有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)》，Wiley, New York, 第5版, 2014中記載之保護基)保護之化合物，於適宜之反應步驟後進行公知之去保護反應而製造。

【0062】

作為羧基之保護基，例如可列舉：甲基、乙基、第三丁基、三氯乙基、苄基(Bn)、苯甲醯甲基、對甲氧基苄基、三苯甲基、2-氯三苯甲基

等。

【0063】

作為胺基或四唑基之保護基，例如可列舉：苄氧基羰基、第三丁氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙醯基、9-芴基甲氧基羰基、苄基(Bn)、對甲氧基苄基、苄氧基甲基(BOM)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)等。

【0064】

作為羥基或羥肟酸之保護基，例如可列舉：甲基、三苯甲基、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧基乙氧基甲基(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、苄基(Bn)、對甲氧基苄基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

【0065】

去保護反應可藉由公知之以下方法進行。例如可列舉：

- (1)藉由鹼水解進行之去保護反應、
- (2)酸性條件下之去保護反應、
- (3)藉由氫解進行之去保護反應、
- (4)矽烷基之去保護反應、
- (5)使用金屬之去保護反應、
- (6)使用金屬錯合物之去保護反應等。

該等方法之具體說明如下：

- (1)藉由鹼水解進行之去保護反應例如於有機溶劑(例如甲醇、四氫呋

喃(以下稱為THF)、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)、或者碳酸鹽(例如碳酸鈉、碳酸鉀等)或其水溶液、或者該等之混合物，於0~40°C下進行。

(2)酸條件下之去保護反應例如於有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、異丙醇、THF、苯甲醚等)中，於有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)、或無機酸(例如鹽酸、硫酸等)、或者該等之混合物(例如氫溴酸/乙酸等)中，於2,2,2-三氟乙醇之存在下或非存在下，於0~100°C下進行。

(3)藉由氫解進行之去保護反應例如於溶劑(例如醚系(例如THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚等)、醇系(例如甲醇、乙醇等)、苯系(例如苯、甲苯等)、酮系(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈系(例如乙腈等)、醯胺系(例如N,N-二甲基甲醯胺(以下稱為DMF)等)、水、乙酸乙酯、乙酸、或者該等之2種以上之混合溶劑等)中，於觸媒(例如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀-碳、氧化鉑、雷氏鎳等)之存在下，於常壓或加壓下之氫氣氛圍中、或者甲酸銨存在下，於0~200°C下進行。

(4)矽烷基之去保護反應例如於能夠與水混合之有機溶劑(例如THF、乙腈等)中，使用四丁基氟化銨，於0~40°C下進行。又，例如於有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)、或無機酸(例如鹽酸、硫酸等)、或者該等之混合物(例如氫溴酸/乙酸等)中，於-10~100°C下進行。

(5)使用金屬之去保護反應例如於酸性溶劑(例如乙酸、pH4.2~7.2之緩衝液、或該等溶液與THF等有機溶劑之混合液)中，於鋅粉末之存在

下，視需要一面施加超音波一面於0~40℃下進行。

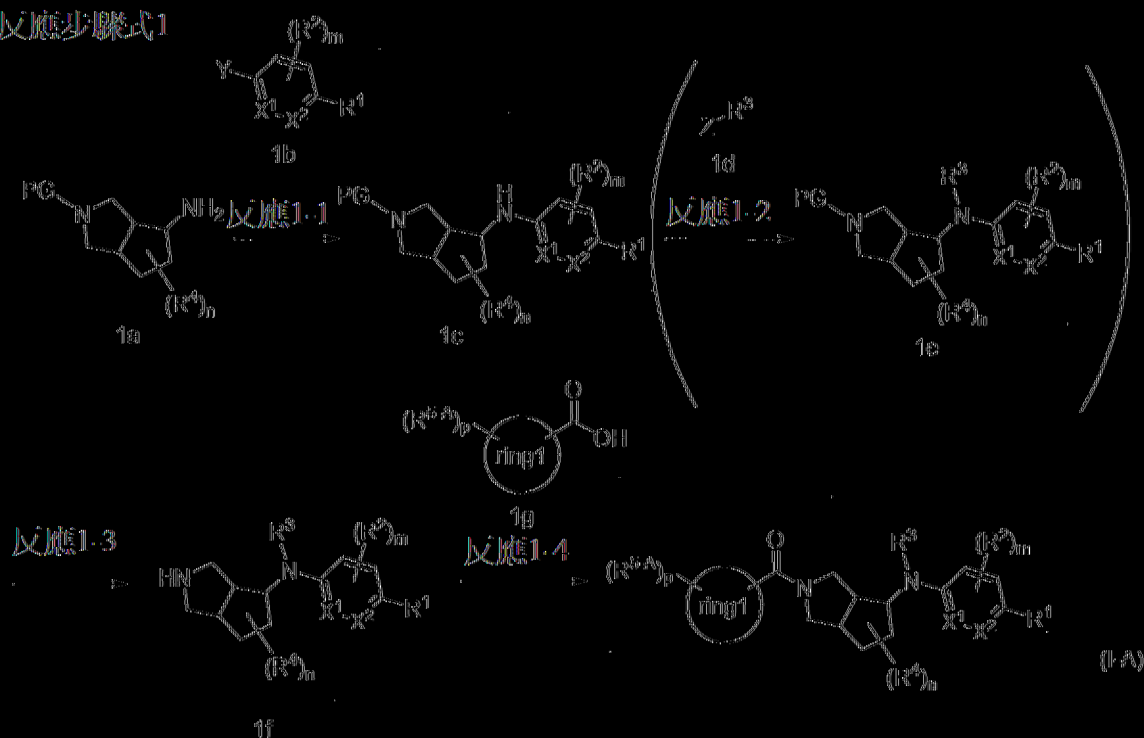
(6)使用金屬錯合物之去保護反應例如於有機溶劑(例如二氯甲烷、DMDF、THDF、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷、乙醇等)、水、或者該等之混合溶劑中，於捕捉劑(例如氯化三(三)基錫、三(三)基碲烷、達米酮、嗎啉、三乙胺、吐咯啉等)、有機酸(例如乙酸、甲酸、2-乙基己酸等)及/或有機酸鹽(例如2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)之存在下，於膦系試劑(例如三苯基膦等)之存在下或非存在下，使用金屬錯合物(例如四(三)苯基膦)鈣(0)、二氯化雙(三)苯基膦)鈣(00)、乙酸鈣(00)、氯化三(三)苯基膦)鎳(0)等，於0~40℃下進行。

[0066]

類式(II-A)所表示之化合物可按照反應步驟式1製造。

[化15]

反應步驟式1



(反應步驟式1中，PG表示胺基之保護基，Y表示鹵素原子，Z表示鹵素原子，其他符號表示與上述相同之含義)

【0067】

反應步驟式1中之反應1-1為鹵素取代反應或交叉偶合反應。鹵素取代反應為公知，例如藉由在有機溶劑(DMF、二甲基亞砒、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF、甲基第三丁基醚等)中，於鹼(乙醇鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸銻、磷酸三鉀、氟化銻、氫氧化鋇、氟化四丁基銻等)或其水溶液或該等之混合物之存在下，於0~200°C下反應而進行。

【0068】

交叉偶合反應為公知，例如藉由在有機溶劑(苯、甲苯、DMF、二噁烷、THF、甲醇、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮等)中，於鹼(乙醇鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙基胺、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸鉍、磷酸三鉀、氟化銻、氫氧化鋇、氟化四丁基銻等)或其水溶液或該等之混合物、及觸媒(四(三苯基膦)鈀($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二氯化雙(三苯基膦)鈀($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、乙酸鈀($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、鈀黑、1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀($\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$)、二氯化二烯丙基鈀($\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$)、碘化苯基雙(三苯基膦)鈀($\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$)等)之存在下，於室溫~120°C下反應而進行。

【0069】

反應步驟式1中之反應1-2為N-烷化反應。N-烷化反應為公知，例如藉由在有機溶劑(DMF、二甲基亞砒、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF、甲基第三丁基醚等)中，於鹼金屬之氫氧化物(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)或其水溶液或該等之混合物之存在下，於0~100°C下反應而進行。

【0070】

反應步驟式1中之反應1-3為去保護反應，可藉由與上述相同之方法實施。

【0071】

反應步驟式1中之反應1-4為醯胺化反應。醯胺化反應為公知，例如可列舉：

- (1)使用醯鹵之方法；
- (2)使用混合酸酐之方法；
- (3)使用縮合劑之方法；等。

該等方法之具體說明如下：

(1)使用醯鹵之方法例如可藉由使羧酸與醯鹵化劑(草醯氯、亞硫醯氯等)於有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF等)中或無溶劑下，於-20℃～回流溫度下反應，使獲得之醯鹵與胺於鹼(吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙基胺等)之存在下，於有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF等)中，於0～40℃之溫度下反應而進行。又，亦可藉由使獲得之醯鹵與胺於有機溶劑(二噁烷、THF等)中，使用鹼性水溶液(碳酸氫鈉水或氫氧化鈉溶液等)，於0～40℃下反應而進行。

(2)使用混合酸酐之方法例如可藉由使羧酸與醯鹵(特戊醯氯、甲苯磺醯氯、甲磺醯氯等)或酸衍生物(氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯等)於有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF等)中或無溶劑下，於鹼(吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙基胺等)之存在下，於0～40℃下反應，使獲得之混合酸酐與胺於有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF等)中，於0～40℃下反應而進行。

(3)使用縮合劑之方法例如可藉由使羧酸與胺於有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、DMDF、二乙醚、DCEB等)中或無溶劑下，於鹼(吡啶、三乙基胺、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(1,3-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳二醯亞胺(EDC)、1,1'-羧基-2咪唑(CDI)、2-羧-1-甲基吡啶鎘碘化物、1-丙基膦酸環狀酐(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)、O-(7-氮雜苯并[3,2-d:1'-b']呋喃-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(OAATU)，於1-羥基苯并[3,2-d:1'-b']呋喃(OIB1)之存在下或非存在下，於0~40°C下反應而進行。

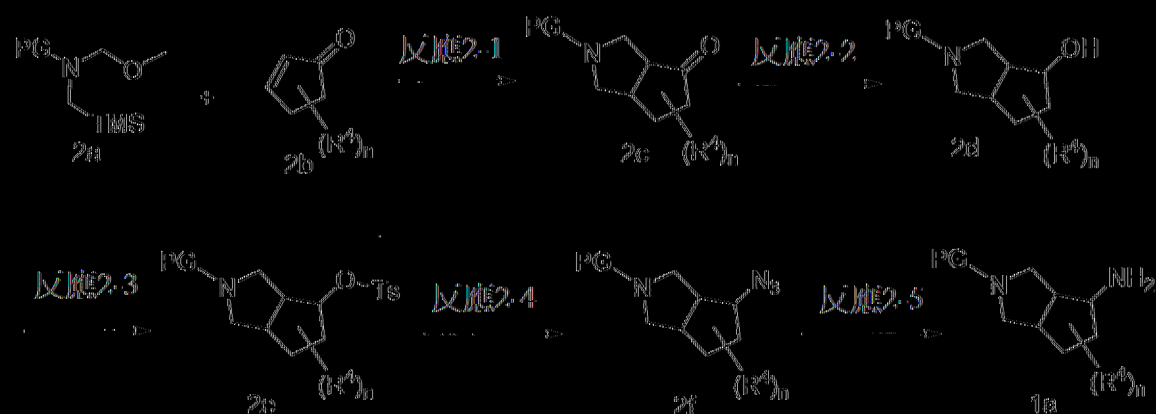
該等(1)、(2)及(3)之反應均較理想為於惰性氣體(氮氣、氬氣等)氛圍中、無水條件下進行。

[(00/2)]

類式1a所表示之化合物可按照反應步驟式2製造。

[化16]

反應步驟式2



(反應步驟式2中，全部符號表示與上述相同之含義)

[(00/3)]

反應步驟式2中之反應2.1為環化反應，例如於有機溶劑(DMDF、二甲基亞砷、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、DCEB、甲基第三丁基醚等)中，於酸

(三氟乙酸等)之存在下，於0~100°C之溫度下進行。

【0074】

反應步驟式2中之反應2-2為羰基之還原反應，於有機溶劑(二氯乙烷、二氯甲烷、DMF、THF、及該等之混合物等)中，於還原劑(硼氫化鈉等)之存在下，於0~40°C之溫度下進行。

【0075】

反應步驟式2中之反應2-3為甲苯磺醯化反應，可藉由使對甲苯磺醯氯於有機溶劑(例如二氯甲烷、二乙醚、THF、乙腈、苯、甲苯)中，於鹼(例如吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙基胺等)之存在下，於0~100°C之溫度下反應而實施。

【0076】

反應步驟式2中之反應2-4為疊氮化反應，例如可藉由使疊氮化鈉於有機溶劑(DMF、二甲基亞砷、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、THF、甲基第三丁基醚等)中，於0~100°C之溫度下反應而實施。

【0077】

反應步驟式2中之反應2-5為疊氮基之還原反應，於有機溶劑(例如THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚、甲醇、乙醇、苯、甲苯、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、DMF、乙酸乙酯、乙酸、或該等之2種以上之混合溶劑等)中，於氫化觸媒(鈀-碳、鈀黑、鈀、氫氧化鈀、二氧化鈀、鈀-碳、鎳、雷氏鎳、氯化鈎等)之存在下，於酸(鹽酸、硫酸、次氯酸、硼酸、四氟硼酸、乙酸、對甲苯磺酸、草酸、三氟乙酸、甲酸等)之存在下或非存在下，於常壓或加壓下之氫氣氛圍中，於0~200°C下進行。

【0078】

於本說明書中之各反應中，用作起始原料之各通式1b、通式1d、通式1g、式2a及通式2b所表示之化合物為公知，或可藉由組合使用公知方法例如《綜合有機轉化：官能團製備指南(Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations)》，第三版(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 2018)等中記載之方法、或將公知方法之一部分改變之方法等容易地製造。

【0079】

本發明化合物中之具有光學活性之化合物可藉由使用具有光學活性之起始原料或試劑而製造，或可藉由對外消旋體之製造中間物進行光學拆分後導入至本發明化合物而製造，或可藉由對外消旋體之本發明化合物進行光學拆分而製造。

該光學拆分為公知，例如可列舉：與其他光學活性之化合物形成鹽、錯合物等，再結晶後，單離目標化合物，或直接使用手性管柱等進行分離之方法等。

【0080】

於本說明書中之各反應中，伴隨加熱之反應如業者所知，可採用水浴、油浴、砂浴或微波進行。

【0081】

於本說明書中之各反應中，適當可使用擔載於高分子聚合物(例如聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)之固相擔載試劑。

【0082】

於本說明書中之各反應中，反應產物可藉由通常之純化手段，例如藉由常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂之高效液相層析、薄層層

析、離子交換樹脂、清除樹脂或管柱層析或清洗、再結晶等方法純化。純化可針對各反應逐一進行，亦可於若干個反應結束後進行。

【0083】

[毒性]

本發明化合物之毒性較低，因此，可安全地作為醫藥品使用。

【0084】

[於醫藥品中之應用]

本發明化合物對ABHD6具有抑制活性，因此，可用作ABHD6相關疾病例如疼痛、神經疾病、炎症性疾病、自體免疫疾病、代謝疾病、惡性腫瘤等之預防及/或治療劑。

【0085】

更具體而言，作為疼痛，例如可列舉：伴隨變形性關節病出現之疼痛、癌性疼痛、伴隨化學療法出現之疼痛、慢性腰痛症、伴隨骨質疏鬆症出現之腰痛、骨折痛、伴隨類風濕性關節炎出現之疼痛、神經損傷性疼痛、帶狀疱疹後疼痛、伴隨糖尿病性神經損傷出現之疼痛、纖維肌痛症、伴隨胰臟炎出現之疼痛、伴隨間質性膀胱炎、膀胱痛症候群出現之疼痛、伴隨子宮內膜疾病出現之疼痛、伴隨急躁性腸症候群出現之疼痛、偏頭痛、伴隨齒髓炎出現之疼痛等。

【0086】

作為神經疾病，例如可列舉：震顫、運動失能症(dyskinesia)、肌張力不全症(dystonia)、攣縮(contracture)、強迫觀念(obsessions)及強迫行為(compulsions)、抑鬱症、包括焦慮症之精神疾病(例如恐慌症、急性應激反應、創傷後壓力症、強迫症、懼空曠症、社交焦慮症)、情感疾病、

癲癇、創傷性腦損傷、脊髓損傷、多發性硬化症、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨爾頓氏舞蹈病、阿茲海默症、睡眠障礙等。

【0087】

作為炎症性疾病，例如可列舉：關節炎、類風濕性關節炎、變形性關節病、脊椎炎、痛風、血管炎、克隆氏症(Crohn's disease)、急躁性腸症候群等。

【0088】

作為自體免疫疾病，例如可列舉：牛皮癬、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、多發性硬化症、修格蘭氏症候群、全身性紅斑狼瘡、艾滋病(AIDS)等。

【0089】

作為代謝疾病，例如可列舉：肥胖症、新陳代謝症候群、脂質異常症、糖尿病、脂肪肝等。

【0090】

作為惡性腫瘤，例如可列舉：乳癌、卵巢癌、大腸癌(例如結腸癌等)、肺癌(例如非小細胞肺癌等)、前列腺癌、頭頸部癌(例如口腔鱗狀上皮細胞癌、頭頸部鱗狀上皮細胞癌、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、甲狀腺癌、前庭神經鞘瘤(vestibular schwannoma)等)、淋巴瘤(例如B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤等)、葡萄膜惡性黑色素瘤、胸腺瘤、間皮瘤、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰腺癌、腎細胞癌、腎盂·尿道癌、膀胱癌、陰莖癌、睪丸癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、皮膚癌(例如惡性黑色素瘤等)、惡性骨腫瘤、軟組織肉瘤、軟骨肉瘤、白血病(例如急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性

淋巴性白血病等)、骨髓化生不良症候群、腦瘤或多發性骨髓瘤等。

【0091】

本說明書中，惡性腫瘤之預防及/或治療包括基於以下目的進行之治療，例如(a)為了減少癌細胞之增殖；(b)為了減輕癌症引發之症狀，為了提昇癌患者之生活質量；(c)為了減小已投予之其他抗癌劑或癌治療輔助藥之劑量；(d)為了抑制癌症發展；(e)為了癌症復發；及/或(f)為了延長癌患者之存活期。又，所謂「抑制癌症發展」，意指延遲癌症進展、使癌相關症狀保持穩定及延緩症狀進展。所謂「抑制復發」，意指針對經過治療或外科切除手術完全或實質上消除或去除癌病變之患者，預防性地抑止癌症復發。

【0092】

將本發明化合物用於上述疾病之預防及/或治療之目的時，通常將作為有效成分之該物質與各種添加劑或溶劑等藥學上容許之載體一起進行製劑化後，以經口或非經口之形式對全身或局部投予。此處，所謂藥學上容許之載體，意指於醫藥品之製劑中通常可使用之有效成分以外之物質。藥學上容許之載體較佳為以其於製劑中之投予量不會引起藥理作用、無害、且不影響有效成分之治療效果者。又，藥學上容許之載體亦可基於提高有效成分及製劑之有用性、易於製劑化、實現品質之穩定化、或優化使用性等目的而使用。具體而言，根據目的，適當選擇如藥事日報社2000年刊《醫藥品添加物事典》(日本醫藥品添加劑協會編集)等中記載之物質即可。

【0093】

將本發明化合物以藥學上之有效量對哺乳動物(較佳為人類、更佳為

人類患者)進行投予。

【0094】

本發明化合物之投予量取決於年齡、體重、症狀、所期望之治療效果、投予路徑、治療期長短等，因此必然會產生變動。一般而言，針對患者每人每次於0.1 ng至1000 mg之範圍內經口投予，或者針對患者每人每次於0.01 ng至100 mg之範圍內非經口投予、或靜脈內持續投予。

【0095】

當然，如上所述，投予量視各種條件而變動，亦存在較上述投予量少之量即足夠之情況、或所需量超出上述範圍之情況。

【0096】

作為投予採用之劑型，例如可列舉：經口投予用製劑(例：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、經口服液劑、糖漿劑、經口凍膠劑等)、口腔用製劑(例：口腔用錠劑、口腔用噴霧劑、口腔用半固體劑、含嗽劑等)、注射用製劑(例：注射劑等)、透析用製劑(例：透析用劑等)、吸入用製劑(例：吸入劑等)、眼科用製劑(例：滴眼劑、眼軟膏劑等)、耳科用製劑(例：滴耳劑等)、鼻科用製劑(例：滴鼻劑等)、直腸用製劑(例：栓劑、直腸用半固體劑、注腸劑等)、陰道用製劑(例：陰道用錠劑、陰道用栓劑等)、及皮膚用製劑(例：外用固體劑、外用液劑、噴霧劑、軟膏劑、霜劑、凝膠劑、貼附劑等)等。

【0097】

[經口投予用製劑]

經口投予用製劑包括例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、經口服液劑、糖漿劑、經口凍膠劑等。又，經口投予用製劑存在未對有效成分自製

劑之釋出性進行特別調節之速崩性製劑、以及根據目的而藉由固有之製劑設計及製法對釋出性進行調節之例如腸溶性製劑或緩釋性製劑等釋出調節製劑。腸溶性製劑係指為了防止有效成分於胃內分解、或減輕有效成分對胃之刺激作用等，設計成避免有效成分於胃內釋出而主要於小腸內釋出之製劑，通常可藉由使用酸不溶性之腸溶性基劑形成皮膜而製造。緩釋性製劑係指為了謀求減少投予次數或減輕副作用等，對有效成分自製劑之釋出速度、釋出時間、釋出部位進行調節之製劑，通常可藉由使用適宜之緩釋化劑而製造。對於經口投予用製劑中之膠囊劑、顆粒劑、錠劑等，為了便於服用、或防止有效成分分解等，亦可使用糖類或糖醇類、高分子化合物等適宜之膜衣劑形成劑皮。

【0098】

(1) 錠劑

錠劑係經口投予之具有一定形狀之固體製劑，包括素錠、膜衣錠、糖衣錠、多層錠、有核錠等一般稱為錠劑者，以及口腔內速崩錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠、溶解錠等。製造素錠時，通常採用下述(a)、(b)或(c)之手法：

(a)對有效成分添加賦形劑、結合劑、崩解劑等添加劑，混合成均質，使用水或含結合劑之溶液，藉由適宜之方法製成粒狀後，添加潤滑劑等並混合，進行壓縮成形；

(b)將對有效成分添加賦形劑、結合劑、崩解劑等添加劑並混合成均質者進行直接壓縮成形，或者對預先由添加劑製成之顆粒添加有效成分及潤滑劑等並混合成均質後進行壓縮成形；

(c)對有效成分添加賦形劑、結合劑等添加劑，混合成均質並經溶劑

潤濕而製成混練物，使其流入一定之模具進行成形後，採用適宜之方法乾燥。

膜衣錠通常可藉由使用高分子化合物等適宜之膜衣劑於素錠上形成薄劑皮而製造。糖衣錠通常可藉由使用包含糖類或糖醇之膜衣劑於素錠上形成劑皮而製造。多層錠可藉由採用適宜之方法呈層狀堆積不同組成之粉粒體並壓縮成形而製造。有核錠可藉由利用與內核錠組成不同之外層包覆內核錠而製造。又，錠劑亦可採用公知適宜之手法製成腸溶錠或緩釋錠。口腔內速崩錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠及溶解錠係藉由選擇適宜之添加劑而對錠劑賦予獨特之功能者，可按照上述錠劑之製造手法製造。再者，所謂口腔內速崩錠，指可於口腔內快速溶解或崩解服用之錠劑；所謂咀嚼錠，指咀嚼服用之錠劑；所謂發泡錠，指一面於水中急速發泡一面溶解或分散之錠劑；所謂分散錠，指分散於水中服用之錠劑；所謂溶解錠，指溶解於水中服用之錠劑。發泡錠可藉由在添加劑中使用適宜之酸性物質、碳酸鹽、碳酸氫鹽等而製造。

【0099】

(2) 膠囊劑

膠囊劑係填充於膠囊內或利用膠囊基劑進行包覆而成形之製劑，包括硬膠囊劑、軟膠囊劑等。硬膠囊劑可藉由將對有效成分添加賦形劑等添加劑並混合成均質者、或者利用適宜之方法製成粒狀或成形物者，直接或輕微成形後填充於膠囊內而製造。軟膠囊劑可藉由利用添加甘油、D-山梨糖醇等以增強塑性之明膠等適宜之膠囊基劑，包覆對有效成分添加有添加劑者而將其成形為一定形狀而製造。膠囊劑亦可採用公知適宜之手法製成腸溶性膠囊劑或緩釋性膠囊劑，又，亦可於膠囊基劑中添加著色劑或保存

劑等。

【0100】

(3) 顆粒劑

顆粒劑係造粒成粒狀之製劑，包括一般稱為顆粒劑者、以及發泡性顆粒劑等。製造顆粒劑時，通常採用下述(a)、(b)或(c)之手法：

(a) 對粉末狀之有效成分添加賦形劑、結合劑、崩解劑或其他添加劑，混合成均質後，藉由適宜之方法製成粒狀；

(b) 對預先製成粒狀之有效成分添加賦形劑等添加劑，混合成均質；

(c) 對預先製成粒狀之有效成分添加賦形劑等添加劑並混合，藉由適宜之方法製成粒狀。

視需要亦可對顆粒劑形成劑皮，又，亦可採用公知適宜之手法製成腸溶性顆粒劑或緩釋性顆粒劑。發泡顆粒劑可藉由在添加劑中使用適宜之酸性物質、碳酸鹽、碳酸氫鹽等而製造。再者，所謂發泡顆粒劑，指一面於水中急速發泡一面溶解或分散之顆粒劑。顆粒劑亦可藉由調節粒子之大小而製成細粒劑。

【0101】

(4) 散劑

散劑係粉末狀之製劑，通常可藉由對有效成分添加賦形劑或其他添加劑並混合成均質而製造。

【0102】

(5) 經口液劑

經口液劑係液狀製劑或具有流動性之黏稠之凝膠狀製劑，包括一般稱為經口液劑者，以及醃劑、懸浮劑、乳劑、檸檬劑(lemonade)等。經口

液劑通常可藉由對有效成分添加純化水及添加劑，進行混合使均質地溶解、乳化或懸浮，視需要進行過濾而製造。所謂醃劑係指具有甜味及香氣之含乙醇之澄明之液狀經口液劑，通常可藉由對固體之有效成分或其浸出液添加乙醇、純化水、著香劑、以及白糖、其他糖類、或甜味劑，使其溶解，利用過濾或其他方法製成澄明之液體而製造。所謂懸浮劑係指使有效成分微細均質地懸浮而成之經口液劑，通常可藉由對固體之有效成分添加懸浮化劑或其他添加劑以及純化水或油，利用適宜之方法懸浮，使整體成為均質狀態而製造。所謂乳劑係指使有效成分微細均質地乳化而成之經口液劑，通常可藉由對液狀之有效成分添加乳化劑及純化水，利用適宜之方法乳化，使全體成為均質狀態而製造。再者，所謂檸檬劑係指具有甜味及酸味之澄明之液狀經口液劑。

【0103】

(6)糖漿劑

糖漿劑係包含糖類或甜味劑之具有黏稠性之液狀或固體製劑，包括糖漿用劑等。糖漿劑通常可藉由對白糖、其他糖類、或甜味劑之溶液、或單糖漿添加有效成分，使其溶解、混合、懸浮或乳化，視需要將混液煮沸後，進行熱過濾而製造。所謂糖漿用劑係指加水成為糖漿劑之顆粒狀或粉末狀之製劑，有時亦稱為乾糖漿劑。糖漿用劑通常可使用糖類或甜味劑作為添加劑，按照上述顆粒劑或散劑之製造手法製造。

【0104】

(7)經口凍膠劑

經口凍膠劑係無流動性之經成形之凝膠狀製劑，通常可藉由對有效成分添加混合添加劑及高分子凝膠基劑，利用適宜之方法使其凝膠化並成

形為一定形狀而製造。

【0105】

[注射用製劑]

(1)注射劑

注射劑係於皮下、肌肉內或血管等體內組織或器官直接投予之溶液、懸浮液或乳濁液、或者用時溶解或用時懸浮使用之固體無菌製劑，包括一般稱為注射劑者，以及冷凍乾燥注射劑、粉末注射劑、預填充式注射劑、針筒裝注射劑(cartridge)、輸液劑、埋入注射劑、及持續性注射劑等。製造注射劑時，通常採用下述(a)或(b)之手法：

(a)使有效成分直接、或對有效成分添加有添加劑者於注射用水、其他水性溶劑或非水性溶劑等中溶解、懸浮或乳化成為均質狀態，填充於注射劑用之容器內並進行密封、滅菌；

(b)對使有效成分直接、或對有效成分添加有添加劑者於注射用水、其他水性溶劑或非水性溶劑等中溶解、懸浮或乳化成為均質狀態者進行無菌過濾，或者無菌製備後進行均質化處理，填充於注射劑用之容器內並進行密封。

冷凍乾燥注射劑通常可藉由將有效成分直接冷凍乾燥、或使有效成分及賦形劑等添加劑溶解於注射用水，進行無菌過濾，填充於注射劑用之容器後冷凍乾燥，或者利用專門容器冷凍乾燥後填充於直接之容器而製造。粉末注射劑通常可藉由將經過無菌過濾處理後晶析獲得之粉末或對該粉末添加有經滅菌處理之添加劑者，填充於注射劑用之容器而製造。預填充式注射劑通常可藉由直接使用有效成分、或使用有效成分及添加劑製備溶液、懸浮液或乳濁液後填充於注射筒而製造。所謂針筒裝注射劑係指將

填充有藥液之針筒安裝於專用注射器中使用之注射劑，填充有藥液之針筒通常可藉由直接使用有效成分、或使用有效成分及添加劑製備溶液、懸浮液或乳濁液後填充於針筒而製造。所謂輸液劑係指靜脈內投予之通常100 mL以上之注射劑。所謂埋入注射劑係指為了長期地釋出有效成分，使用埋入用器具或藉由手術於皮下、肌肉內等注射所適用之固體或凝膠狀藥劑。埋入注射劑通常可藉由使用生物降解性高分子化合物製成顆粒、微球(microsphere)或凝膠狀而製造。所謂持續性注射劑係指為了長期地釋出有效成分而應用於肌肉內等之注射劑，通常可藉由使有效成分溶解或懸浮於植物油等，或製成使用生物降解性高分子化合物之微球之懸浮液而製造。

【0106】

本發明化合物亦可與其他藥劑組合成為併用劑投予，從而

- 1)輔助及/或增強該化合物之預防及/或治療效果；
- 2)改善該化合物之藥代動力、吸收，減少投予量；及/或
- 3)減輕該化合物之副作用。

【0107】

作為本發明化合物與其他藥劑之併用劑，可採用在一製劑中調配兩種成分之複合劑之形態投予，或亦可採用製成獨立製劑分別投予之形態。於該製成獨立製劑分別投予之情形時，包括同時投予及隔開時間差投予。又，隔開時間差投予時，可先投予本發明化合物而後投予其他藥劑，亦可先投予其他藥劑而後投予本發明化合物。各自之投予方法可相同亦可不同。

【0108】

藉由上述併用劑而發揮預防及/或治療效果之疾病並無特別限定，可

以是藉由上述併用劑輔助及/或增強本發明化合物之預防及/或治療效果之疾病。

【0109】

作為用以輔助及/或增強本發明化合物對疼痛之預防及/或治療效果之其他藥劑，例如可列舉：乙醯胺酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗抑鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥、及雙膦酸鹽類藥等。

作為非類固醇系抗炎症藥，例如可列舉：水楊醯水楊酸、水楊酸鈉、阿斯匹靈、阿斯匹靈-雙鋁酸鹽複合劑等阿斯匹靈製劑、二氟尼柳、吲哚美辛、舒洛芬、烏芬那酯、二甲基異丙基萘、丁苯羥酸、聯苯乙酸、雙氯芬酸、托美汀鈉、舒林酸、芬特明、萘丁美酮、丙谷美辛、吲哚美辛法尼酯、阿西美辛、順丁烯二酸丙谷美辛、氨芬酸鈉、莫苯唑酸、依託度酸、布洛芬、布洛芬吡甲酯、萘普生、氟比洛芬、氟比洛芬酯、酮洛芬、非諾洛芬鈣、噻洛芬、奧沙普秦、普拉洛芬、洛索洛芬鈉、阿明洛芬、紮托布洛芬、甲芬那酸、甲芬那酸鋁、托芬那酸、夫洛非寧、酮保泰松、羥布宗、吡羅昔康、替諾昔康、安吡昔康、Napageln軟膏、依匹唑、鹽酸噻拉米特、鹽酸替諾立定、依莫法宗、斯爾比林、米格來寧(migrenin)、散利痛、Sedes G、Amipyllo-N、Sorbon、比林(pyrene)系感冒藥、乙醯胺酚、非那西汀、甲磺酸二甲替吡、美洛昔康、塞來昔布、羅非昔布、伐地昔布、西美曲特複合劑、及非比林(pyrene)系感冒藥等。

作為類鴉片藥，例如可列舉：可待因、吩坦尼、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左旋嗎泛、配西汀(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮(oxymorphone)、普帕西芬

(propoxyphene)、及曲馬多等。

作為抗抑鬱藥，例如可列舉：三環系抗抑鬱藥(例如鹽酸阿米曲替林、鹽酸丙咪吡、鹽酸氯米帕明、鹽酸度硫平、鹽酸去甲替林、鹽酸洛非帕明、順丁烯二酸曲米帕明、阿莫沙平等)、四環系抗抑鬱藥(例如鹽酸麥普替林、鹽酸米安色林、順丁烯二酸司普替林等)、單胺氧化酶(MAO)抑制藥(鹽酸沙夫肼(safrazine hydrochloride))、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制藥(SNRI)(例如鹽酸米那普侖、鹽酸文拉法辛等)、選擇性血清素再吸收抑制藥(SSRI)(例如順丁烯二酸氟伏沙明、鹽酸帕羅西汀、鹽酸氟西汀、鹽酸西酞普蘭等)、及血清素再吸收抑制藥(例如鹽酸曲唑酮等)等。

作為抗癲癇藥，例如可列舉：苯巴比妥、普利多敏(puridomin)、苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethosuximide)、唑尼沙胺、硝西洋、氯硝西洋(clonazepam)、卡巴氮平、丙戊酸鈉、乙醯唑胺、及舒嚙美等。

作為N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥，例如可列舉：鹽酸氯胺酮、鹽酸金剛烷胺、鹽酸美金剛胺、右美沙芬、美沙酮(methadone)等。

作為肌肉鬆弛藥，例如可列舉：琥珀膽鹼(succinylcholine)、琥珀膽鹼(suxamethonium)、維庫溴銨(vecuronium bromide)、泮庫溴銨(pancuronium bromide)、及丹曲洛林鈉等。

作為抗心律不整藥，例如可列舉：普魯卡因胺、丙吡胺、西苯唑啉、吡美諾、利多卡因、美西律、阿普林定、吡西卡尼、氟卡尼、普羅帕酮、普萘洛爾、阿替洛爾、比索洛爾、胺碘酮、索他洛爾、維拉帕米、地爾硫卓、及苧普地爾等。

作為類固醇藥，例如，作為外用藥，可列舉：丙酸氯倍他索、乙酸雙氟拉松、氟欣諾能(fluocinonide)、糠酸莫米松、二丙酸倍他米松、丁

酸丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、二氟潑尼酯、布地奈德、戊酸二氟米松、安西奈德、氯氟舒松、地塞米松、丙酸地塞米松、戊酸地塞米松、乙酸地塞米松、乙酸氫化可體松、丁酸氫化可體松、丁酸丙酸氫化可體松、丙酸地潑羅酮、戊酸乙酸潑尼松龍、氟輕鬆、丙酸倍氯米松、曲安奈德、特戊酸氟米松、丙酸阿氯米松、丁酸氯倍他松、潑尼松龍、丙酸倍氯米松、及氟氫縮松等。

作為內服藥或注射藥，可列舉：乙酸可體松、氫化可體松、磷酸氫化可體松鈉、琥珀酸氫化可體松鈉、乙酸氟氫可體松、潑尼松龍、乙酸潑尼松龍、琥珀酸潑尼松龍鈉、丁基乙酸潑尼松龍、磷酸潑尼松龍鈉、乙酸鹵潑尼松、甲基潑尼松龍、乙酸甲基潑尼松龍、琥珀酸甲基潑尼松龍鈉、去炎松、乙酸去炎松、曲安奈德、地塞米松、乙酸地塞米松、磷酸地塞米松鈉、棕櫚酸地塞米松、乙酸帕拉米松、及倍他米松等。

作為吸入藥，可列舉：丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、布地奈德、氟尼縮松、去炎松、ST-126P、環索奈德、棕櫚酸地塞米松、糠酸莫米松、磺酸普拉羧酮、地夫可特、磺庚甲基潑尼松龍、及甲基潑尼松龍琥珀酸鈉等。

作為雙膦酸鹽類藥，例如可列舉：依替膦酸鹽、帕米膦酸鹽、阿侖膦酸鹽、利塞膦酸鹽、唑來膦酸鹽、及米諾膦酸鹽等。

可將任意兩種以上之其他藥劑組合投予。

【0110】

又，用以輔助及/或增強本發明化合物之預防及/或治療效果之其他藥劑不僅包括基於上述機制現已發現者，亦包括今後發現者。

【0111】

只要未作其他解釋，本說明書中使用之所有之技術/科學用語、及簡稱具有與本發明所屬領域之業者之一般性理解相同之含義。

【0112】

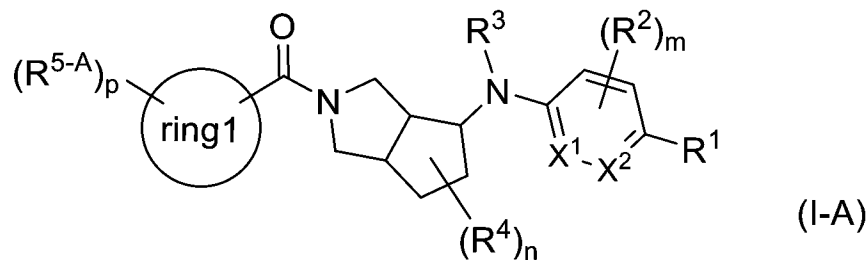
又，本說明書中明確引用之所有之專利文獻及非專利文獻或參考文獻之內容全部可作為本說明書之一部分而引用於此。

【0113】

本發明於一形態中，提供下述實施形態。

[1]一種化合物或其藥學上容許之鹽，該化合物係以通式(I-A)表示：

[化17]



(式中，

X^1 、 X^2 分別獨立地表示(1)CH、(2) CR^X 、或(3)N，其中， X^1 及 X^2 中之至少一者表示N，

R^1 表示鹵素原子，

R^X 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

R^2 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

於m為2以上時，複數個 R^2 分別可相同亦可不同，

R^3 表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)3-10員環狀基、(5)-(C1-6伸烷基)-(3-10員環狀基)、(6)-(C1-6鹵伸烷基)-(3-10員環狀基)，該C1-6烷基、C1-6鹵烷基、C1-6伸烷基及C1-6鹵伸烷基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

R^3 中之3-10員環狀基可經1~5個 R^{301} 取代，

R^{301} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C1-4鹵烷基、(5)C1-4鹵烷氧基、(6)COOR³⁰²、(7)CONR³⁰³R³⁰⁴、(8)C3-6環烷基、(9)羥基、(10)硝基、(11)氰基、(12)-NR³⁰⁵R³⁰⁶、(13)-SR³⁰⁷、(14)-SOR³⁰⁸、(15)-SO₂R³⁰⁹、或(16)側氧基，

於經2個以上之 R^{301} 取代時，複數個 R^{301} 分別可相同亦可不同，

R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 或 R^{309} 分別獨立地表示(1)氫原子、或(2)C1-4烷基，

於 R^2 表示 R^2 中之(2)~(9)、 R^3 表示C1-6烷基時， R^2 及 R^3 可與所鍵結之原子一起形成5-6員環狀基，

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、或(9)C1-6鹵烷氧基，

於n為2以上時，複數個 R^4 分別可相同亦可不同，

於同一碳原子上存在之兩個 R^4 表示C1-6烷基時，可與所鍵結之碳原子一起形成C3-6環烷基，

ring1表示3-15員環狀基，

R^{5-A} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6烷基硫基、(7)C1-6烷基亞磺醯基、(8)C1-6烷基

磺醯基、(9)C2-6醯基、(10)3-6員環狀基、(11)-L^{R5}-(3-6員環狀基)、(12) 羥基、(13) 硝基、(14) 氰基、(15) 側氧基、(16)-NR⁵⁰¹R⁵⁰²、(17)-COOR⁵⁰³、(18)-CONR⁵⁰⁴R⁵⁰⁵、或(19)-SO₂NR⁵⁰⁶R⁵⁰⁷，該C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C1-6烷氧基、C1-6烷基硫基、C1-6烷基亞磺醯基、C1-6烷基磺醯基、C2-6醯基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

於p為2以上時，複數個R^{5-A}分別可相同亦可不同，

R^{5-A}中之(2)~(11)之基可經1~9個R⁵⁰⁸取代，

R⁵⁰⁸表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6醯基、(5)C3-6環烷基、(6)羥基、或(7)-NR⁵⁰⁹R⁵¹⁰，

於經2個以上之R⁵⁰⁸取代時，複數個R⁵⁰⁸分別可相同亦可不同，

L^{R5}表示(1)-O-、(2)-(C1-4伸烷基)-、(3)-O-(C1-4伸烷基)-、(4)-(C1-4伸烷基)-O-、(5)-NR⁵¹¹-、或(6)-SO₀₋₂-，

R⁵⁰¹、R⁵⁰²、R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷、R⁵⁰⁹、R⁵¹⁰或R⁵¹¹分別獨立地表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6醯基、或(4)C1-6烷基磺醯基，

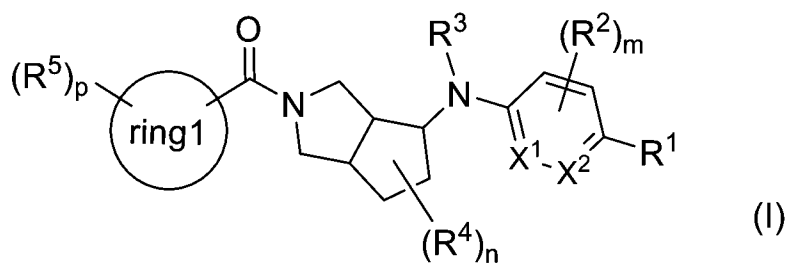
m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數，

p表示0~5之整數)。

[2]一種化合物或其藥學上容許之鹽，該化合物係以通式(I)表示：

[化18]



(式中，

X^1 、 X^2 分別獨立地表示(1)CH、(2) CR^X 、或(3)N，其中， X^1 及 X^2 中之至少一者表示N，

R^1 表示鹵素原子，

R^X 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

R^2 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

於m為2以上時，複數個 R^2 分別可相同亦可不同，

R^3 表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)3-10員環狀基、(5)-(C1-6伸烷基)-(3-10員環狀基)、(6)-(C1-6鹵伸烷基)-(3-10員環狀基)，該C1-6烷基、C1-6鹵烷基、C1-6伸烷基及C1-6鹵伸烷基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

R^3 中之3-10員環狀基可經1~5個 R^{301} 取代，

R^{301} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C1-4鹵烷基、(5)C1-4鹵烷氧基、(6)COOR³⁰²、(7)CONR³⁰³R³⁰⁴、(8)C3-6環烷基、(9)羥基、(10)硝基、(11)氰基、(12)-NR³⁰⁵R³⁰⁶、(13)-SR³⁰⁷、(14)-SOR³⁰⁸、(15)-SO₂R³⁰⁹、或(16)側氧基，

於經2個以上之 R^{301} 取代時，複數個 R^{301} 分別可相同亦可不同，

R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 或 R^{309} 分別獨立地表示(1)氫原子、或(2)C1-4烷基，

於 R^2 表示 R^2 中之(2)~(9)、 R^3 表示C1-6烷基時， R^2 及 R^3 可與所鍵結之原子一起形成5-6員環狀基，

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、或(9)C1-6鹵烷氧基，

於n為2以上時，複數個 R^4 分別可相同亦可不同，

於同一碳原子上存在之兩個 R^4 表示C1-6烷基時，可與所鍵結之碳原子一起形成C3-6環烷基，

ring1表示3-15員環狀基，

R^5 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6烷基硫基、(7)C1-6烷基亞磺醯基、(8)C1-6烷基磺醯基、(9)C2-6醯基、(10)3-6員環狀基、(11)- L^{R^5} -(3-6員環狀基)、(12)經基、(13)硝基、(14)氰基、(15)側氧基、(16)- $NR^{501}R^{502}$ 、(17)- $COOR^{503}$ 、(18)- $CONR^{504}R^{505}$ 、或(19)- $SO_2NR^{506}R^{507}$ ，

於p為2以上時，複數個 R^5 分別可相同亦可不同，

R^5 中之(2)~(11)之基可經1~9個 R^{508} 取代，

R^{508} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6醯基、(5)C3-6環烷基、(6)經基、或(7)- $NR^{509}R^{510}$ ，

於經2個以上之 R^{508} 取代時，複數個 R^{508} 分別可相同亦可不同，

L^{R^5} 表示(1)-O-、(2)-(C1-4伸烷基)-、(3)-O-(C1-4伸烷基)-、(4)-

(C1-4仲烷基)-O₁₋₂、(5)-NR⁵¹¹₁₋₂、或(6)-SO₀₋₂，

R⁵⁰¹、R⁵⁰²、R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷、R⁵⁰⁹、R⁵¹⁰或R⁵¹¹分別獨立地表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6醯基、或(4)C1-6烷基磺醯基，

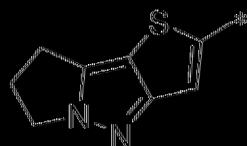
m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數，

p表示0~5之整數)。

[3]如上述[1]或[2]記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中ring1為3-10員環狀基、或

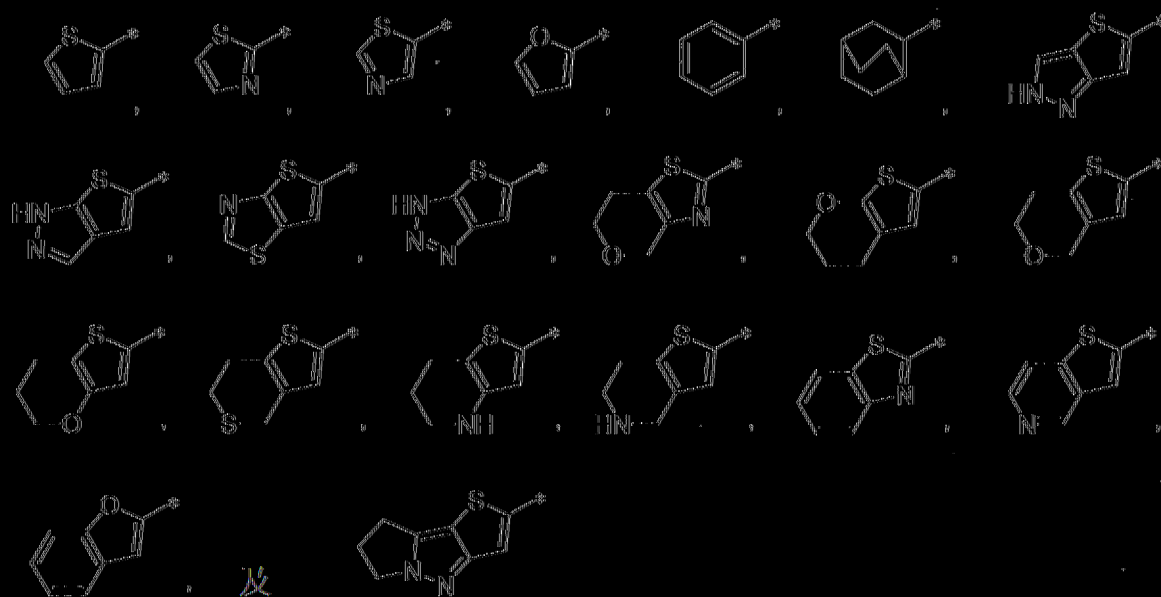
[化19]



(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置)。

[4]如上述[1]或[3]記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中ring1為選自由下述環結構：

[化20]



基、(5)C1-6鹵烷氧基、(6)3-6員環狀基、(7)側氧基、(8)-NR⁵⁰¹R⁵⁰²、或(9)-COOR⁵⁰³。

[8]如上述[1]至[7]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中R^{5-A}或R⁵為(1)C1-6烷基、(2)C1-6烷氧基、(3)C1-6鹵烷基、(4)C1-6鹵烷氧基、(5)環丙基、(6)呋喃環、(7)N-甲基吡唑環、(8)側氧基、(9)二甲基胺基、或(10)-COOCH₃。

[9]如上述[1]至[8]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中R³為(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)3-10員環狀基、或(5)-CH₂-(3-10員環狀基)。

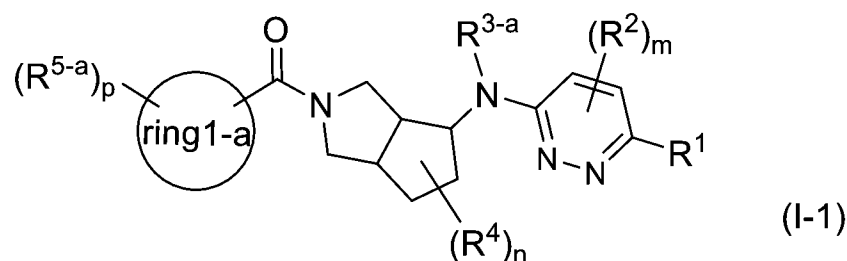
[10]如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中R³為(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)環丙基、或(5)-CH₂-Q，

Q為(1)苯、(2)吡啶、或(3)咪唑并[2,1-b]噻唑。

[11]如上述[1]至[10]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中X¹、X²均為N。

[12]如上述[1]至[11]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中通式(I-A)或通式(I)所表示之化合物為通式(I-1)：

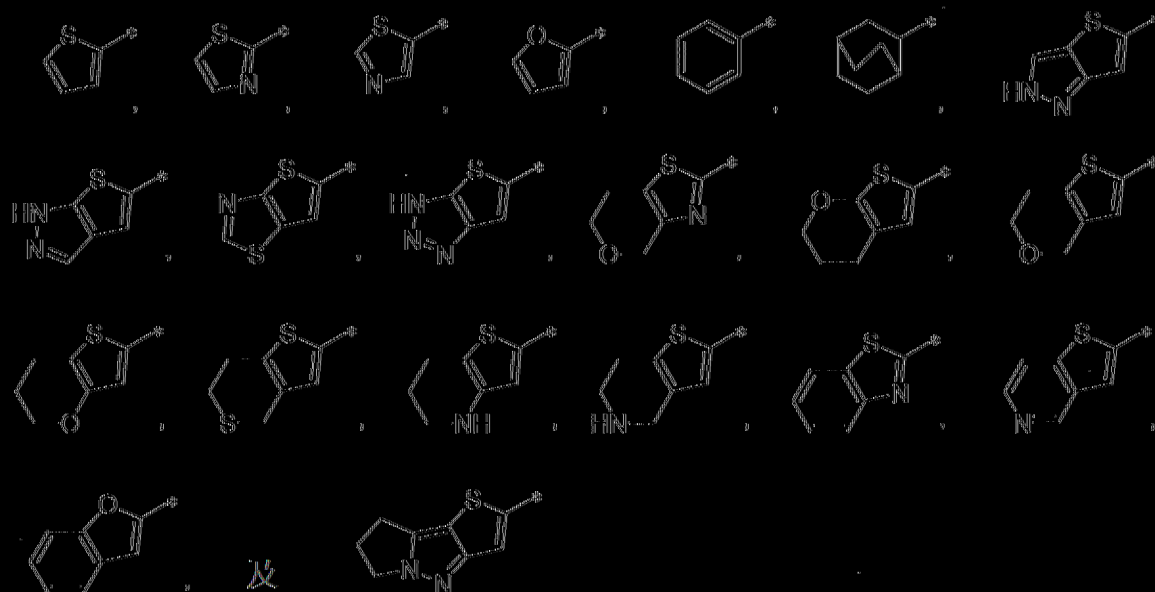
[化23]



(式中，R^{3-a}表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)環丙基、或(5)-CH₂-Q，

ring1.a表示選自由下述環結構：

[化24]



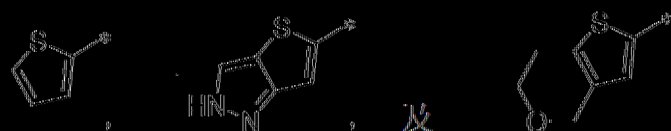
(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，NCH所表示之氮原子可被 $R^{5.a}$ 取代)所組成之群中之環結構，

$R^{5.a}$ 表示(1)C1-6烷基、(2)C1-6烷氧基、(3)C1-6鹵烷基、(4)C1-6鹵烷氧基、(5)環丙基、(6)呋喃環、(7)N-甲基吡嗪環、(8)側氧基、(9)二甲胺基、或(10) $COOCH_3$ ，

其他符號表示與上述[1]、[2]或[10]中記載之符號相同之含義)。

[13]如上述[12]記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中ring1.a為選自由下述環結構：

[化25]



(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，NCH所表示之氮原子可被 $R^{5.a}$ 取代)所組成之群中之環結構。

[14]如上述[1]或[2]記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中通式(II-

A)或通式(I)所表示之化合物為選自由下述化合物所組成之群中者：

(1){(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲酮、

(2){(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}(5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(3)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮、

(4)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(5)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮、

(6)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2-甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)甲酮、

(7)[(3aS,4R,6aR)-4-[苄基(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(8)rel-6-氯-3-((3aS,4R,6aR)-2-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]八氫環戊并[c]吡咯-4-基)胺基)-4-嗒吡甲腈、

(9){(3aR,4R,6aS)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮、及

(10)[(3aR,6R,6aS)-6-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]-4,4-二氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮。

[15]如上述[1]或[2]記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其中通式(I-A)或通式(I)所表示之化合物為選自由下述化合物所組成之群中者：

(1)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(2)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]{5-[2-(2-氟乙氧基)乙基]-2-噻吩基}甲酮、

(3)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(2-氟乙氧基)-2-噻吩基]甲酮、及

(4)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)[2-(2-氟乙氧基)乙基]胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮。

[16]一種醫藥組合物，其含有如上述[1]至[15]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分，進而含有藥學上容許之載體。

[17]如上述[16]記載之醫藥組合物，其為ABHD6抑制劑。

[18]如上述[16]或[17]記載之醫藥組合物，其為ABHD6相關疾病之治療及/或預防劑。

[19]如上述[18]記載之醫藥組合物，其中ABHD6相關疾病為疼痛、神經疾病、炎症性疾病、自體免疫疾病、代謝疾病或惡性腫瘤。

[20]如上述[18]或[19]記載之醫藥組合物，其中ABHD6相關疾病為疼痛，疼痛包括伴隨變形性關節病出現之疼痛、癌性疼痛、伴隨化學療法出現之疼痛、慢性腰痛症、伴隨骨質疏鬆症出現之腰痛、骨折痛、伴隨類風濕性關節炎出現之疼痛、神經損傷性疼痛、帶狀疱疹後疼痛、伴隨糖尿病性神經損傷出現之疼痛、纖維肌痛症、伴隨胰臟炎出現之疼痛、伴隨間質性膀胱炎、膀胱痛症候群出現之疼痛、伴隨子宮內膜疾病出現之疼痛、伴隨急躁性腸症候群出現之疼痛、偏頭痛、或伴隨齒髓炎出現之疼痛。

[21]如上述[16]至[20]中任一項記載之醫藥組合物，其特徵在於：與

選自由乙醯胺酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗抑鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及雙膦酸鹽類藥所組成之群中之至少一種以上組合投予。

[22]一種ABHD6相關疾病之治療及/或預防劑，其含有如上述[1]至[15]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽。

[23]一種ABHD6相關疾病之預防及/或治療方法，其特徵在於：對需要進行ABHD6相關疾病之預防及/或治療之患者投予如上述[1]至[15]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽、或者如上述[16]或[17]記載之醫藥組合物。

[24]如上述[1]至[15]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽，其於ABHD6相關疾病之預防及/或治療中使用。

[25]一種如上述[1]至[15]中任一項記載之化合物或其藥學上容許之鹽之用途，其用於製造ABHD6相關疾病之預防及/或治療劑。

【0114】

[合成實施例]

層析法分離之部分及TLC出現之括號內之溶劑表示所使用之溶出溶劑或展開溶劑，比率表示體積比。

【0115】

NMR之部分出現之括號內之溶劑表示測定時使用之溶劑。

【0116】

本說明書中採用之化合物名一般使用根據IUPAC規則命名之電腦程式ACD/Name(註冊商標)或Chemdraw Ultra(12.0版，Cambridge Soft公司製造)、或者根據IUPAC命名法命名。

【0117】

LC-MS/ELSD係於下述TFA條件或甲酸條件下進行。

TFA條件：

管柱：YMC Triart C₁₈(粒徑：1.9×10⁻⁶ m；柱長：30×2.0 mm I.D.)；流速：1.0 mL/min；柱溫：30℃；流動相(A)：0.1%三氟乙酸水溶液；流動相(B)：0.1%三氟乙酸-乙腈溶液；梯度(記錄流動相(A)：流動相(B)之比率)：[0分鐘]95：5、[0.1分鐘]95：5、[1.2分鐘]5：95、[1.6分鐘]5：95；檢測器：UV(PDA)、ELSD、MS。

甲酸條件：

管柱：YMC Triart C₁₈(粒徑：1.9×10⁻⁶ m；柱長：30×2.0 mm I.D.)；流速：1.0 mL/min；柱溫：30℃；流動相(A)：0.1%甲酸水溶液；流動相(B)：0.1%甲酸-乙腈溶液；梯度(記錄流動相(A)：流動相(B)之比率)：[0分鐘]95：5、[0.1分鐘]95：5、[1.2分鐘]5：95、[1.6分鐘]5：95；檢測器：UV(PDA)、ELSD、MS。

【0118】

只要未作另外說明，HPLC(High Performance Liquid Chromatography，高效液相層析)滯留時間表示上述LC-MS/ELSD中記載之條件下之滯留時間。HPLC滯留時間之部分出現之括號內之記載表示測定條件。

【0119】**參考例1：2-苄基六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮**

於N-苄基-N-(甲氧基甲基)-N-三甲基矽烷基甲基胺(CAS編號：93102-05-7，50 g)之二氯甲烷(600 mL)溶液中添加2-環戊烯酮(CAS編

號：930-30-3，17 g)及三氟乙酸(CAS編號：76-05-1，240 mg)，於室溫下攪拌16小時。於反應液中添加三乙基胺(430 mg)，進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(30 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.65(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：226(M + H)⁺。

【0120】

參考例2：(R)-N-((3aS,6aR,E)-2-苄基六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

於參考例1製造之化合物(20 g)之THF(300 mL)溶液中添加乙醇鈦(IV)(CAS編號：3037-36-3，46.6 g)及(R)-(+)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(CAS編號：196929-78-9，11.8 g)，於60°C下攪拌15小時。將反應液緩慢地注入至飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷中，進行過濾。利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(12.4 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.80(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：319(M + H)⁺。

【0121】

參考例3：(3aS,6aR)-2-苄基六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮

於參考例2製造之化合物(20 g)之THF(60 mL)溶液中添加2N鹽酸(60 mL)，於室溫下攪拌1小時。將反應液用2N氫氧化鈉中和，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0122】

參考例4：(3aS,6aR)-4-側氧基六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯

於參考例3製造之化合物之THF(60 mL)溶液中添加二碳酸二第三丁酯(CAS編號：24424-99-5，9.4 g)及20%氫氧化鈣(CAS編號：12135-22-7，700 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌15小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(7.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 3.66-3.53, 3.14, 3.06-2.98, 2.76-2.71, 2.39-2.35, 2.21-2.12, 1.87 1.45。

【0123】**參考例5：(3aS,4S,6aR)-4-羥基六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯**

於參考例4製造之化合物(7.3 g)之THF(200 mL)溶液中在 -78°C 下添加1M三第二丁基硼氫化鋰之THF溶液(CAS編號：38721-52-7，49 mL)，於 -78°C 下攪拌1小時。於反應液中在 0°C 下緩慢地添加35%過氧化氫水溶液直至不再發泡，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(6.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.30-4.25, 3.63-3.50, 3.38-3.30, 3.17-3.15, 2.67, 1.90-1.73, 1.73-1.54, 1.47。

【0124】**參考例6：(3aS,4S,6aR)-4-[[(4-甲基苯基) 磺醯基] 氧基] 六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯**

於參考例5製造之化合物(6.5 g)之二氯甲烷(100 mL)溶液中添加三乙基胺(12 mL)、對甲苯磺醯氯(CAS編號：98-59-9，8.2 g)及三甲基胺鹽酸鹽(CAS編號：75-50-3，820 mg)，於室溫下攪拌6小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(9.3 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.2(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：382(M+H)⁺。

【0125】

參考例7：(3aS,4R,6aR)-4-疊氨基六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯

於參考例6製造之化合物(9.3 g)之二甲基亞砷(72 mL)溶液中添加疊氮化鈉(CAS編號：26628-22-8，3.2 g)，於60°C下攪拌6小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮，不進行純化而用於下一反應。

【0126】

參考例8：(3aS,4R,6aR)-4-胺基六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯

於參考例7製造之化合物(6.5 g)之乙醇(240 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(930 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌15小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(4.5 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.77(TFA)；

MS(ESI, Pos.) : 227(M + H)⁺。

【0127】

參考例9：(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯

於參考例8製造之化合物(1.5 g)之N,N-二甲基乙醯胺(以下記為DMA)(25 mL)溶液中添加N,N-二異丙基乙基胺(以下記為DIPEA)(6.9 mL)及3,6-二氯嗒吡(CAS編號：141-30-0, 1.5 g)，於160°C下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(1.5 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.89(甲酸)；

MS(ESI, Pos.) : 339(M + H)⁺。

【0128】

參考例10：(3aS,4R,6aR)-N-(6-氯-3-嗒吡基)八氫環戊并[c]吡咯-4-胺二鹽酸鹽

對參考例9製造之化合物(1.2 g)添加4N鹽酸(1,4-二噁烷溶液，12 mL)，於室溫下攪拌1小時。對反應液進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(1.0 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.59(甲酸)；

MS(ESI, Pos.) : 239(M + H)⁺。

【0129】

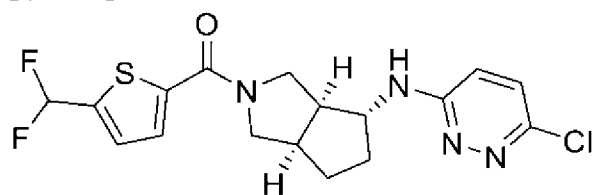
參考例10-1：rel-(3aS,4R,6aR)-N-(6-氯-3-嗒吡基)八氫環戊并[c]吡咯-4-胺二鹽酸鹽 外消旋混合物

使用參考例1製造之化合物代替參考例3製造之化合物，進行與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9→參考例10相同之操作，藉此獲得標題化合物。

【0130】

實施例1：{(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲酮

[化26]



於參考例10製造之化合物(30 mg)之DMA(0.5 mL)溶液中添加DIPEA(0.083 mL)、5-(二氟甲基)噻吩-2-羧酸(CAS編號：189330-23-2，19 mg)及O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽(以下記為HATU)(CAS編號：148893-10-1，38 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(32 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：399(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.43, 7.18, 6.83, 6.63, 4.78-4.52, 4.12, 3.88, 3.67, 3.49, 2.99-2.80, 2.79-2.61, 2.36, 2.13, 1.69-1.57。

【0131】

實施例1-1~1-6

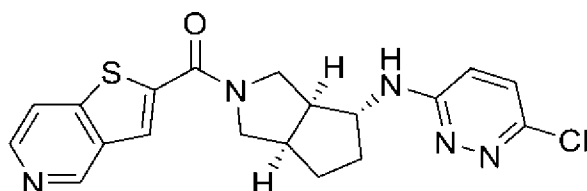
使用相應之羧酸化合物代替5-(二氟甲基)噻吩-2-羧酸，使用參考例

1.72-1.54。

【0134】

實施例1-3：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲酮

[化29]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.74(甲酸)；

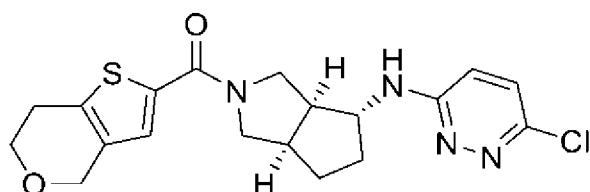
MS(ESI, Pos.)：400(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 9.46-9.25, 8.63-8.43, 8.40-8.30, 8.29-8.14, 7.43-7.30, 6.97-6.83, 4.20-4.00, 3.99-3.65, 3.15-3.04, 3.04-2.79, 2.77-2.57, 2.27-2.15, 2.14-1.98, 1.70-1.58, 1.58-1.48。

【0135】

實施例1-4：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化30]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.83(TFA)；

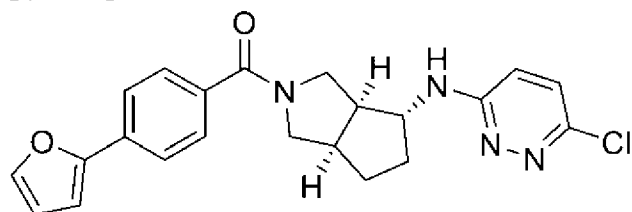
MS(ESI, Pos.)：405(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.22-7.13, 6.66, 5.04, 4.76-4.65, 4.12, 3.98, 3.86, 3.64, 2.89, 2.70, 2.39-2.28, 2.17-2.07, 1.69-1.55。

【0136】

實施例1-5：[(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基][4-(2-呋喃基)苯基]甲酮

[化31]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

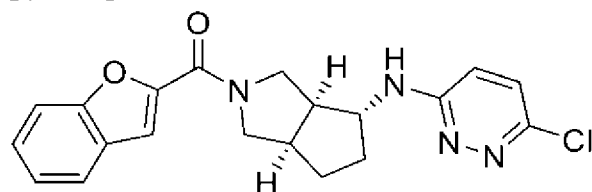
MS(ESI, Pos.)：409(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 8.14-8.07, 8.07-7.93, 7.73-7.47, 7.43-7.22, 6.98-6.88, 6.88-6.78, 4.11-3.99, 3.99-3.88, 3.76-3.65, 3.10, 2.86-2.70, 2.21-2.09, 2.09-1.98, 1.98-1.84, 1.65-1.43, 1.43-1.29。

【0137】

實施例1-6：1-苯并呋喃-2-基[(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基]甲酮

[化32]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：383(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.79-7.74, 7.71-7.65, 7.57-7.49, 7.49-7.43, 7.41-7.32, 7.31-7.25, 6.96-6.84, 4.14-4.01, 3.83-3.72, 3.34-3.25, 2.97-2.76, 2.73-2.66, 2.64-2.53, 2.25-2.15, 2.10-1.98, 1.65-1.57, 1.56-1.46。

【0138】

參考例11：(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸(2-甲基-2-丙基)酯

於參考例8製造之化合物(4.0 g)之DMA(25 mL)溶液中添加DIPEA(18 mL)及3,6-二溴嗒吡(CAS編號：17973-86-3，6.3 g)，於160°C下攪拌15小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(4.0 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.91(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：383(M+H)⁺。

【0139】

參考例12：(3aS,4R,6aR)-N-(6-溴-3-嗒吡基)八氫環戊并[c]吡咯-4-胺二鹽酸鹽

對參考例11製造之化合物(4.0 g)添加4N鹽酸(1,4-二噁烷溶液，12 mL)，於室溫下攪拌1小時。對反應液進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(3.7 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.59(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：283(M+H)⁺。

【0140】

參考例12-1：rel-(3aS,4R,6aR)-N-(6-溴-3-嗒吡基)八氫環戊并[c]吡咯-4-胺二鹽酸鹽 外消旋混合物

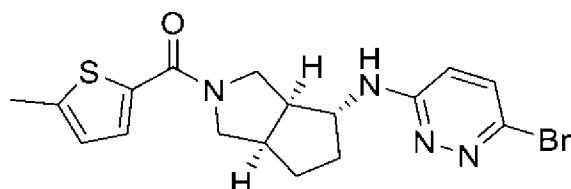
使用參考例1製造之化合物代替參考例3製造之化合物，進行與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例11→參考例12相同

之操作，藉此獲得標題化合物。

【0141】

實施例2： [(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-溴-3-噻吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化33]



於參考例12製造之化合物(3.0 g)之DMA(20 mL)溶液中添加DIPEA(2.9 mL)、5-甲基-2-噻吩羧酸(CAS編號：1918-79-2，6.6 g)及HATU(3.8 g)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(1.8 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.87(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：407(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.33-7.27, 6.75-6.72, 6.54, 5.00, 4.15-3.99, 3.98-3.78, 3.66, 2.88, 2.68, 2.50, 2.39-2.29, 2.14-2.03, 1.68-1.59。

【0142】

實施例2-1~2-14

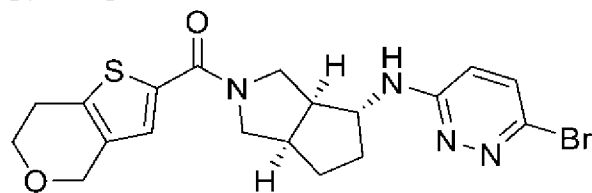
使用相應之羧酸化合物代替5-甲基-2-噻吩羧酸，進行與實施例2相同之操作，獲得標題化合物。

【0143】

實施例2-1： [(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-溴-3-噻吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-

2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化34]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.93(TFA)；

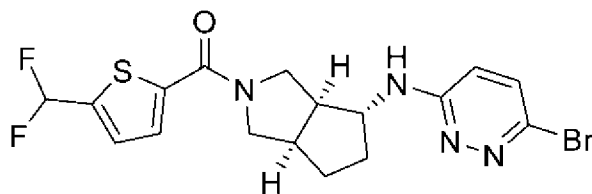
MS(ESI, Pos.)：451(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.32-7.27, 7.17, 6.54, 4.77-4.63, 4.10, 4.04-3.93, 3.87, 3.65, 2.89, 2.69, 2.40-2.29, 2.17-2.07, 1.68-1.57。

【0144】

實施例2-2：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲酮

[化35]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：443(M + H)⁺；

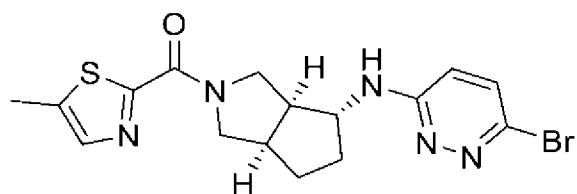
¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.63-7.56, 7.50-7.47, 7.46-7.43, 7.34-7.27, 7.32, 6.86-6.73, 4.11-3.87, 3.87-3.70, 3.71-3.54, 2.96-2.72, 2.71-2.56, 2.23-2.11, 2.09-1.95, 1.59, 1.51。

【0145】

實施例2-3：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲酮

[化36]

第 70 頁(發明說明書)



HPLC滯留時間(分鐘)：0.96(甲酸)；

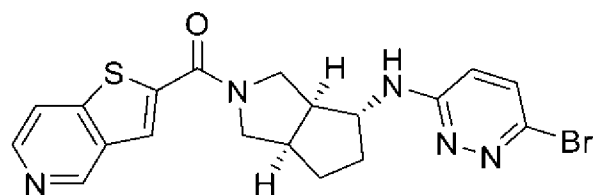
MS(ESI, Pos.)：408(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.77-7.68, 7.50-7.41, 7.41-7.28, 6.87-6.77, 4.29-3.93, 3.84-3.62, 3.18-3.04, 2.97-2.60, 2.24-2.11, 2.11-1.95, 1.66-1.54, 1.54-1.43。

【0146】

實施例2-4：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲酮

[化37]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.75(甲酸)；

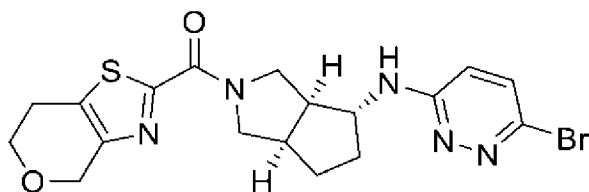
MS(ESI, Pos.)：444(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 9.42-9.26, 8.60, 8.44-8.31, 8.31-8.17, 7.52-7.42, 7.42-7.31, 6.88-6.74, 4.17-4.00, 3.89-3.67, 3.14-3.06, 2.87, 2.28-2.14, 2.13-1.97, 1.70-1.45。

【0147】

實施例2-5：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-哌喃并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基)甲酮

[化38]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.84(TFA)；

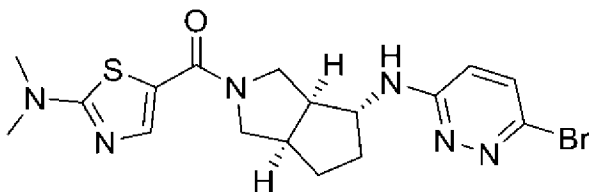
MS(ESI, Pos.)：452(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.31-7.27, 6.54, 4.85-4.78, 4.73, 4.34-4.27, 4.21, 4.15-3.97, 3.95-3.84, 3.78, 3.65, 2.97, 2.90-2.71, 2.69-2.59, 2.39-2.28, 2.18-2.01, 1.69-1.61。

【0148】

實施例2-6：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][2-(二甲基胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲酮

[化39]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.74(TFA)；

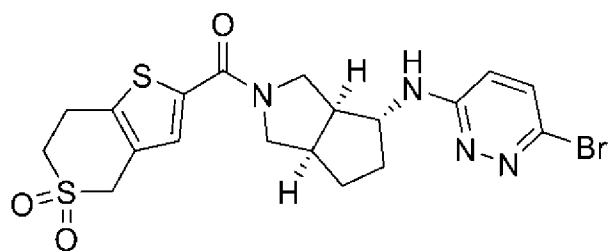
MS(ESI, Pos.)：438(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.57, 7.26, 6.55, 4.92, 4.15-4.02, 3.98-3.89, 3.87, 3.78, 3.61, 3.15, 2.89, 2.69, 2.39-2.29, 2.17-2.07, 1.62-1.55。

【0149】

實施例2-7：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5,5-二氧-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]噻喃-2-基)甲酮

[化40]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(甲酸)；

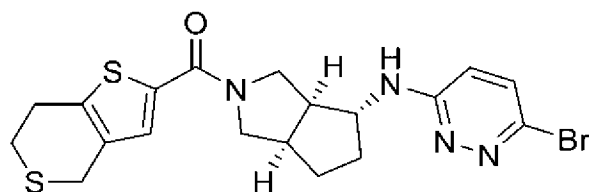
MS(ESI, Pos.)：497(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.46, 7.33, 6.82, 4.39, 4.11-3.99, 3.97-3.83, 3.81-3.65, 3.18-3.05, 2.99-2.72, 2.70-2.58, 2.24-2.09, 2.09-1.96, 1.58, 1.49。

【0150】

實施例2-8：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]噻喃-2-基)甲酮

[化41]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

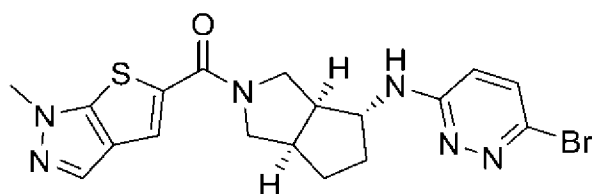
MS(ESI, Pos.)：465(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.46, 7.41-7.31, 6.86-6.77, 4.11-4.02, 4.02-3.86, 3.71, 3.69-3.58, 3.46, 3.15-3.05, 3.04-2.96, 2.94-2.88, 2.88-2.71, 2.25-2.12, 2.10-1.94, 1.68-1.54, 1.54-1.39。

【0151】

實施例2-9：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](1-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲酮

[化42]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.90(甲酸)；

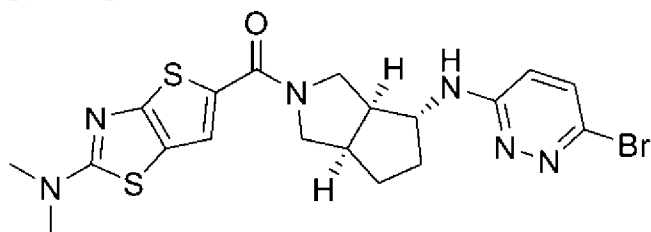
MS(ESI, Pos.)：447(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.85, 7.69-7.57, 7.52-7.43, 7.43-7.28, 6.89-6.70, 4.12-4.00, 3.96, 3.92-3.67, 3.15-3.05, 2.96-2.75, 2.75-2.57, 2.26-2.11, 2.09-1.94, 1.66-1.55, 1.55-1.44。

【0152】

實施例2-10：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][2-(二甲基胺基)噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑-5-基]甲酮

[化43]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(TFA)；

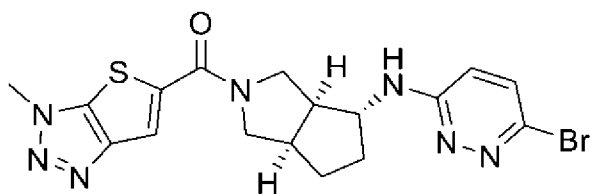
MS(ESI, Pos.)：493(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.79, 7.44, 7.25, 6.79, 4.16-3.94, 3.86, 3.74, 3.56, 3.44-3.36, 3.31-3.23, 3.13, 2.87, 2.61, 2.19, 2.07-1.98, 1.63-1.47。

【0153】

實施例2-11：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](3-甲基-3H-噻吩并[2,3-d][1,2,3]三唑-5-基)甲酮

[化44]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.87(甲酸)；

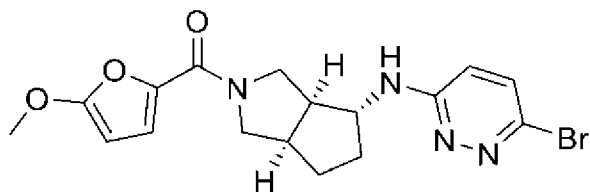
MS(ESI, Pos.)：448(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.91, 7.46, 7.44-7.36, 6.84, 4.24, 4.14-3.98, 3.95-3.61, 3.00-2.79, 2.77-2.59, 2.27-2.16, 2.11-1.98, 1.65-1.57, 1.57-1.50。

【0154】

實施例2-12：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒啉基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲氧基-2-呋喃基)甲酮

[化45]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.80(TFA)；

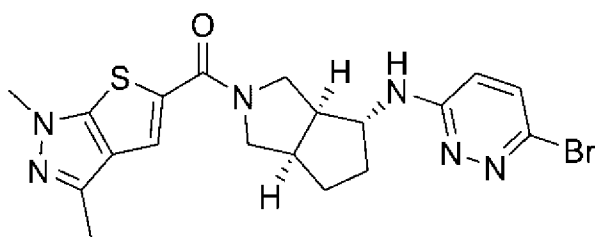
MS(ESI, Pos.)：407(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.31-7.27, 7.05, 6.54, 5.31, 4.81-4.66, 4.12, 3.92, 3.94-3.77, 3.76-3.58, 2.95-2.76, 2.72-2.52, 2.34, 2.05, 1.66-1.56。

【0155】

實施例2-13：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒啉基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](1,3-二甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲酮

[化46]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.93(甲酸)；

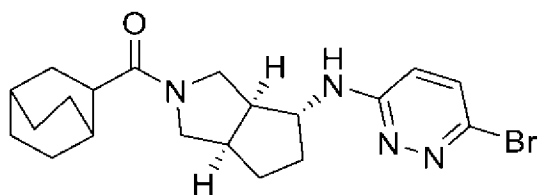
MS(ESI, Pos.)：461(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.62, 7.51-7.44, 7.45-7.36, 6.88-6.79, 4.13-4.04, 3.85, 4.01-3.66, 3.36-3.24, 2.95-2.80, 2.71-2.58, 2.37, 2.26-2.15, 2.11-2.00, 1.64-1.57, 1.56-1.48。

【0156】

實施例2-14：雙環[2.2.2]辛-2-基[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]甲酮

[化47]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.10(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：419(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.51-7.39, 7.38-7.25, 6.85-6.74, 4.07-3.85, 3.73-3.51, 3.29-3.16, 2.87-2.59, 2.18-1.82, 1.72-1.14。

【0157】

參考例13：5-[(1E)-3-乙氧基-3-側氧基-1-丙烯-1-基]-4-硝基-2-噻吩羧酸甲酯

於5-溴-4-硝基噻吩-2-羧酸甲酯(CAS編號：38239-32-6，120 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)溶液中添加DIPEA(0.083 mL)、磷酸三鉀(CAS編

號：7778-53-2，1730 mg)、(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)丙烯酸乙酯(CAS編號：1009307-13-4，300 mg)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(CAS編號：13965-03-2，63 mg)，於55°C下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(97 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.20(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：286(M+H)⁺。

【0158】

參考例14：4-胺基-5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-噻吩羧酸甲酯

於參考例13製造之化合物(50 mg)之甲醇(2 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(100 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌1小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(30 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.80(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：258(M+H)⁺。

【0159】

參考例15：5-側氧基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

於參考例14製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(CAS編號：6192-52-5，1.5 mg)，於60°C下攪拌15小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(5 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.81(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：212(M + H)⁺。

【0160】

參考例16：4-甲基-5-側氧基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

於參考例15製造之化合物(5 mg)之DMF(0.25 mL)溶液中添加氫化鈉(CAS編號：7646-69-7，2.9 mg)及碘甲烷(CAS編號：74-88-4，22 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加2N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(7 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：225(M + H)⁺。

【0161】

參考例17：4-甲基-5-側氧基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸

於參考例16製造之化合物(7 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，過濾分離析出物，獲得標題化合物(5.0 mg)。

【0162】

參考例18：5-氯-3,4-二氫-2H-哌喃-6-甲醛

於磷醯氯(CAS編號：10025-87-3，1400 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中在0°C下添加DMF(0.70 mL)，於0°C下攪拌1小時。於混合液中添加二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(CAS編號：23462-75-1，900 mg)，於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題

化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0163】

參考例19：[(6-甲醯基-3,4-二氫-2H-嘓喃-5-基)硫基]乙酸甲酯

於參考例18製造之化合物之二氯乙烷(20 mL)溶液中添加三乙基胺(2.5 mL)及硫代乙醇酸甲酯(CAS編號：2365-48-2，1100 mg)，於70°C下攪拌15小時。對反應液進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(300 mg)。

【0164】

參考例20：6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b]嘓喃-2-羧酸甲酯

於參考例19製造之化合物之甲醇(10 mL)溶液中添加28%甲醇鈉(CAS編號：124-41-4，0.85 mL)，於70°C下攪拌1小時。對反應液進行減壓濃縮，添加2N鹽酸，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(220 mg)。

【0165】

參考例21：6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b]嘓喃-2-羧酸

於參考例20製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：449(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.55-7.43, 7.10, 6.89-6.60, 4.67-4.62, 4.17-

4.07, 4.05-3.87, 3.73, 3.67, 3.42-3.40, 3.37-3.33, 3.30, 3.22-3.04, 2.79-2.70, 2.58-2.53, 2.17, 2.09-1.85, 1.71-1.37。

【0166】

參考例22：6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2,5(4H)-二羧酸二甲酯

於4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸甲酯(CAS編號：221316-61-6，50 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中在0°C下添加三乙基胺(0.11 mL)及氯甲酸甲酯(CAS編號：79-22-1，72 mg)，於室溫下攪拌15小時。於反應液中添加2N鹽酸，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0167】

參考例23：5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

於參考例22製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於50°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0168】

參考例24：4,4-二甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]哌喃

於2-(2-噻吩基)乙醇(CAS編號：160774-13-8，400 mg)之甲苯(4 mL)溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(CAS編號：77-76-9，0.38 mL)及三氟甲磺酸鐵(III)(CAS編號：63295-48-7，15.7 mg)，於70°C下攪拌17小時。於反應液中添加三乙基胺(0.22 mL)，進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(284 mg)。

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 9) ;

HPLC滯留時間(分鐘) : 1.07(TFA) ;

MS(ESI, Pos.) : 169(M + H)⁺。

【0169】

參考例25 : 4,4-二甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羧酸

於參考例24製造之化合物(284 mg)之THF(10 mL)溶液中在-78°C下添加1.6M正丁基鋰之己烷溶液(CAS編號 : 109-72-8, 1.2 mL), 於-78°C下攪拌2小時。其後, 於反應液中添加乾冰(1 g), 於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加水及1N氫氧化鈉水溶液, 利用甲基第三丁基醚將水層洗淨。對水層添加1N鹽酸水溶液將水層之pH值調整成1後, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮, 獲得標題化合物(306 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘) : 0.89(TFA) ;

MS(ESI, Pos.) : 213(M + H)⁺。

【0170】

參考例26 : 4H-哌喃并[3,4-d]噻啞-7-酮

於2-胺基-4H-哌喃并[3,4-d]噻啞-7-酮(CAS編號 : 1253281-38-7, 873 mg)之THF(17.5 mL)溶液中添加亞硝酸正戊酯(CAS編號 : 463-04-7, 0.97 mL), 於60°C下攪拌15小時。於反應液中添加水, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣, 藉此獲得標題化合物(568 mg)。

TLC : Rf 0.28(乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 2)。

【0171】

參考例27：7-亞甲基-4H-哌喃并[3,4-d]噻啞

於甲基三苯基溴化鎘(CAS編號：1779-49-3，253 mg)之THF(1.5 mL)溶液中在0°C下添加1.3N雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰之THF溶液(CAS編號：4039-32-1，0.55 mL)，於0°C下攪拌1小時。其後，添加參考例26製造之化合物(100 mg)，於0°C下攪拌40分鐘。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，利用二氯甲烷萃取水層。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(90 mg)。

TLC：Rf 0.5(乙酸乙酯：正己烷=1：2)。

【0172】

參考例28：7-甲基-6,7-二氫-4H-哌喃并[3,4-d][1,3]噻啞

於參考例27製造之化合物之甲醇(1.8 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(10 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌7小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(40 mg)。

【0173】

參考例29：7-甲基-6,7-二氫-4H-哌喃并[3,4-d][1,3]噻啞-2-羧酸

於參考例28製造之化合物(40 mg)之THF(2 mL)溶液中在-78°C下添加1.6M正丁基鋰之己烷溶液(0.16 mL)，於-78°C下攪拌1小時。其後，於反應液中添加乾冰(300 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水及1N氫氧化鈉水溶液，利用甲基第三丁基醚將水層洗淨。對水層添加1N鹽酸水溶液將水層之pH值調整成1後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽

和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮，獲得標題化合物(20 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.76(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：200(M + H)⁺。

【0174】

參考例30：5-羥基-2-噻吩羧酸甲酯

於噻吩-2-羧酸甲酯-5-硼酸(CAS編號：876189-21-8，120 mg)之聚乙二醇200(CAS編號：25322-68-3，0.64 mL)溶液中添加30%過氧化氫水溶液(CAS編號：7722-84-1，0.11 mL)，於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加水，利用甲基第三丁基醚進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(23 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.84(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：171(M + Na)⁺。

【0175】

參考例31：5-(二氟甲氧基)-2-噻吩羧酸甲酯

於參考例30製造之化合物(23 mg)之DMF(0.2 mL)溶液中添加二氟氯乙酸(CAS編號：76-04-0，0.027 mL)及碳酸銫(CAS編號：534-17-8，142 mg)，於100℃下攪拌10分鐘。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(31 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.06(TFA)；

MS(ESI, Pos.) : 209(M + H)⁺。

【0176】

參考例32：5-(二氟甲氧基)-2-噻吩羧酸

於參考例31製造之化合物(31 mg)之THF(0.2 mL)溶液中添加甲醇(0.1 mL)及1N氫氧化鋰水溶液(CAS編號：1310-65-2，0.2 mL)，於室溫下攪拌16小時。於反應液中添加1N鹽酸水溶液將水層之pH值調整成1後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮，獲得標題化合物(21 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.91(TFA)；

MS(ESI, Pos.) : 195(M + H)⁺。

【0177】

參考例33：3-碘-1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯(CAS編號：1246552-43-1，185 mg)之DMF(2 mL)溶液中添加氫氧化鉀(CAS編號：1310-58-3，140 mg)及碘(CAS編號：7553-56-2，570 mg)，於0℃下攪拌1小時。於反應液中添加2N鹽酸，添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用己烷與乙酸乙酯將獲得之殘渣洗淨，獲得標題化合物(180 mg)。

【0178】

參考例34：3-(3-羥基-1-丙炔-1-基)-1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於參考例33製造之化合物(40 mg)之THF(1 mL)溶液中添加炔丙醇(CAS編號：107-19-7，11 mg)、碘化銅(I)(CAS編號：7681-65-4，2.5 mg)、四(三苯基膦)鈀(0)(CAS編號：14221-01-3，15 mg)及三乙基胺

(0.09 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(23 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.84(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：237(M + H)⁺。

【0179】

參考例35：3-(3-羥基丙基)-1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於參考例34製造之化合物(23 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(25 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌6小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0180】

參考例36：7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-b]噻吩并[2,3-d]吡啶-2-羧酸甲酯

於參考例35製造之化合物(18 mg)之甲苯(0.5 mL)溶液中添加氰基亞甲基三丁基磷烷(CAS編號：157141-27-0，27 mg)，於60°C下攪拌1小時。利用矽膠管柱層析法進行純化，藉此獲得標題化合物(10 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.85, 4.38, 3.83, 3.10, 2.73。

【0181】

參考例37：7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-b]噻吩并[2,3-d]吡啶-2-羧酸

於參考例36製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0182】

參考例38：5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-噻吩羧酸甲酯

於4-溴-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(CAS編號：237385-15-8，30 mg)之甲苯(0.75 mL)溶液中添加水(0.37 mL)、1-甲基-1H-吡啶-4-硼酸(CAS編號：847818-55-7，48 mg)、碳酸銻(124 mg)及四(三苯基膦)鈀(0)(15 mg)，於80°C下攪拌13小時。利用乙酸乙酯對反應液進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(10 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：237(M+H)⁺。

【0183】

參考例39：5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-噻吩羧酸

於參考例38製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0184】

參考例40：2,3-二甲基-2H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸甲酯(CAS編號：873072-42-5，20 mg)之DMF(1.0 mL)溶液中添加氫化鈉(2.9 mg)及碘甲烷(22 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加2N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(10 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.69, 3.95, 3.89, 2.52。

【0185】

參考例41：2,3-二甲基-2H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸

於參考例40製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0186】

參考例42：2-甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯(2.0 g)之THF(40 mL)溶液中添加碳酸鉀(7.2 g)及碘甲烷(1.6 g)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加2N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(1.05 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.70, 7.66, 4.06, 3.93。

【0187】

參考例43：2-甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸

於參考例42製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0188】

參考例44：2-環丙基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯(1.0 g)之二氯乙烷(20 mL)溶液

中添加環丙基硼酸(CAS編號：873072-42-5，940 mg)、碳酸鈉(CAS編號：497-19-8，1200 mg)、乙酸銅(II)(CAS編號：142-71-2，1.1 g)及1,10-啡啉(CAS編號：66-71-7，1.1 g)，於70°C下攪拌15小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(200 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：223(M+H)⁺。

【0189】

參考例45：2-環丙基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸

於參考例44製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0190】

參考例46：2-(二氟甲基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg)之DMF(10 mL)溶液中添加二氟氯乙酸鈉(CAS編號：1895-39-2，2100 mg)及碳酸鉀(1900 mg)，於100°C下攪拌20小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(85 mg)。

【0191】

參考例47：2-(二氟甲基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸

於參考例46製造之化合物(20 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0192】

參考例48：(1)2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯、及(2)1-(2,2,2-三氟乙基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯

於1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯(200 mg)之DMF(5 mL)溶液中添加碳酸銫(720 mg)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(CAS編號：6226-25-1，510 mg)，於室溫下攪拌15小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此分別獲得61 mg之標題化合物(1)、71 mg之標題化合物(2)。

(1)TLC：Rf 0.31(乙酸乙酯：正己烷=1：3)；

(2)TLC：Rf 0.34(乙酸乙酯：正己烷=1：3)。

【0193】

參考例49：2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸

於參考例48(1)製造之化合物(60 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0194】

參考例50：1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸

於參考例48(2)製造之化合物(60 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於60°C下攪拌1小時。於反應液中添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0195】

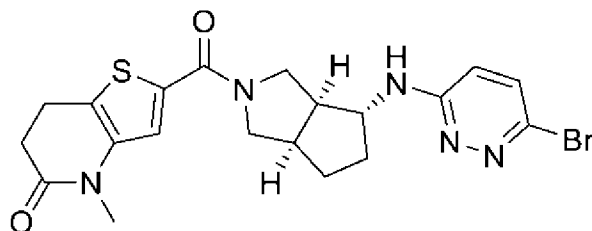
參考例51：2,3-二甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸

使用3-甲基-1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸甲酯(CAS編號：1379258-29-3)代替3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸甲酯，進行與參考例40→參考例41相同之操作，獲得標題化合物。

【0196】

實施例3：2-[[[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]羰基]-4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-b]吡啶-5(4H)-酮

[化48]



於參考例12製造之化合物(5 mg)與參考例17製造之化合物(9.2 mg)之DMA(0.25 mL)溶液中添加DIPEA(0.016 mL)及HATU(10 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(4.7 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.89(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：476(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.44, 7.38, 7.28, 6.80, 4.10-3.96, 3.24, 3.18-3.03, 3.01-2.87, 2.85, 2.71-2.57, 2.25-2.10, 2.10-1.96, 1.62-1.45。

【0197】

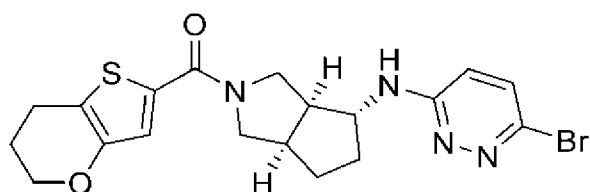
實施例3-1~3-14

使用參考例21、參考例23、參考例25、參考例29、參考例32、參考例37、參考例39、參考例41、參考例43、參考例45、參考例47、參考例49、參考例50或參考例51製造之化合物代替參考例17製造之化合物，使用參考例12製造之化合物、或使用參考例10製造之化合物代替參考例12製造之化合物，進行與實施例3相同之操作，獲得標題化合物。

【0198】

實施例3-1：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b]哌喃-2-基)甲酮

[化49]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.74(甲酸)；

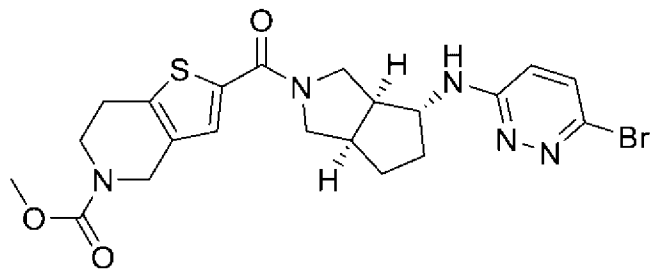
MS(ESI, Pos.)：400(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 9.46-9.25, 8.63-8.43, 8.40-8.30, 8.29-8.14, 7.43-7.30, 6.97-6.83, 4.20-4.00, 3.99-3.65, 3.15-3.04, 3.04-2.79, 2.77-2.57, 2.27-2.15, 2.14-1.98, 1.70-1.58, 1.58-1.48。

【0199】

實施例3-2：2-[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]羰基}-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-羧酸甲酯

[化50]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.97(甲酸)；

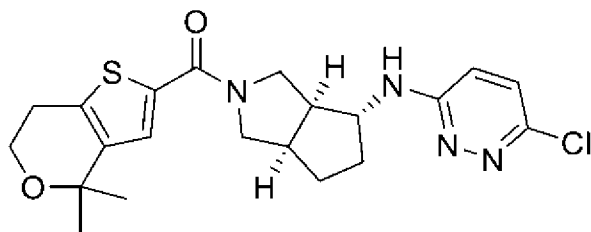
MS(ESI, Pos.)：506(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.49-7.44, 7.44-7.31, 6.86-6.78, 4.57-4.41, 4.07-4.00, 3.67, 3.64, 3.20-3.05, 2.81, 2.71-2.45, 2.27-2.12, 2.09-1.95, 1.64-1.54, 1.54-1.42。

【0200】

實施例3-3：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](4,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化51]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(TFA)；

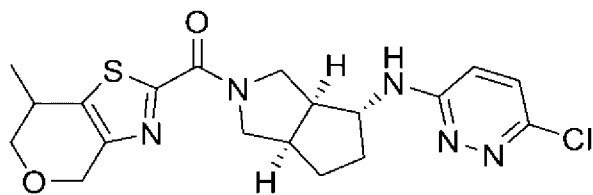
MS(ESI, Pos.)：435(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.23, 7.18, 6.63, 4.70, 4.11, 3.98, 3.95-3.83, 3.66, 3.49, 2.89, 2.83, 2.69, 2.40-2.30, 2.17-2.08, 1.68-1.58, 1.48。

【0201】

實施例3-4：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](7-甲基-6,7-二氫-4H-哌喃并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基)甲酮

[化52]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(TFA)；

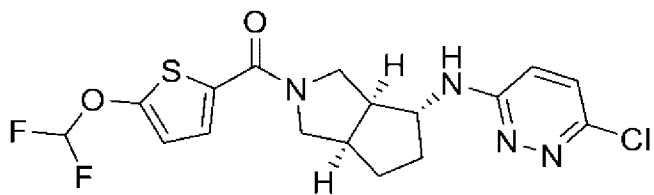
MS(ESI, Pos.)：420(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.18, 6.63, 4.85-4.66, 4.25-4.17, 4.15-4.02, 3.85, 3.55-3.46, 3.22, 3.03-2.55, 2.35, 2.13, 1.68-1.57, 1.29。

【0202】

實施例3-5：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(二氟甲氧基)-2-噻吩基]甲酮

[化53]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.91(TFA)；

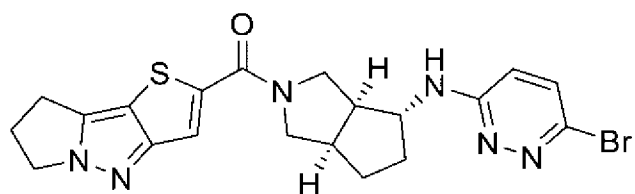
MS(ESI, Pos.)：415(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.32-7.28, 7.26-7.16, 6.67-6.61, 6.64, 4.69, 4.16-4.06, 4.02, 3.87, 3.66, 3.66, 2.88, 2.70, 2.41-2.31, 2.18-2.08, 1.69-1.58。

【0203】

實施例3-6：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-b]噻吩并[2,3-d]吡啶-2-基)甲酮

[化54]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.92(甲酸)；

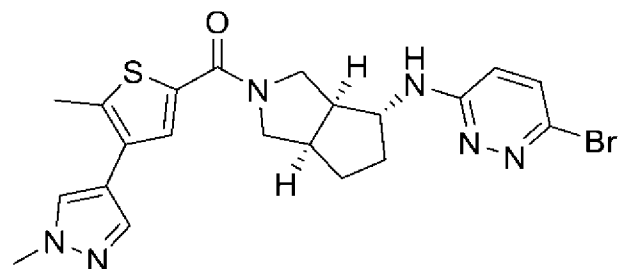
MS(ESI, Pos.)：473(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.63, 7.50-7.42, 7.41-7.28, 6.88-6.76, 4.32-4.21, 4.10-3.95, 3.91-3.61, 3.07-2.96, 2.96-2.77, 2.68-2.58, 2.24-2.14, 2.10-1.92, 1.69-1.55, 1.55-1.46。

【0204】

實施例3-7：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-噻吩基]甲酮

[化55]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(甲酸)；

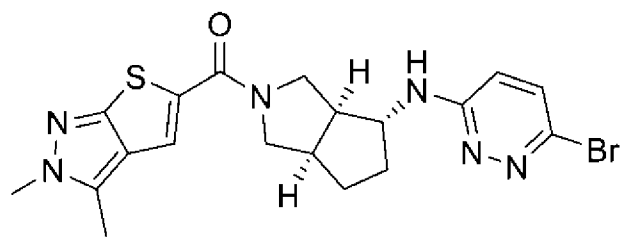
MS(ESI, Pos.)：487(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 8.05-7.98, 7.78-7.70, 7.59, 7.49-7.42, 7.42-7.32, 6.87-6.76, 4.09-4.00, 3.88, 3.34-3.18, 2.94-2.75, 2.72-2.57, 2.48, 2.26-2.14, 2.09-1.95, 1.64-1.55, 1.55-1.46。

【0205】

實施例3-8：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2,3-二甲基-2H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲酮

[化56]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.83(TFA)；

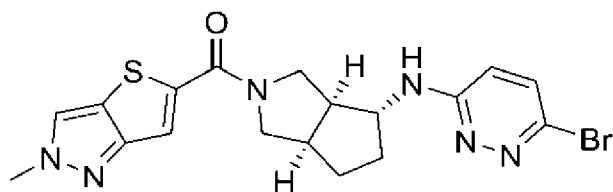
MS(ESI, Pos.)：461(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.33-7.27, 7.26, 6.55, 4.80, 4.15-4.06, 4.02-3.93, 3.91, 3.69, 2.88, 2.70, 2.55-2.47, 2.39-2.24, 2.18-2.02, 1.69-1.61。

【0206】

實施例3-9：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-噻吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2-甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)甲酮

[化57]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.87(TFA)；

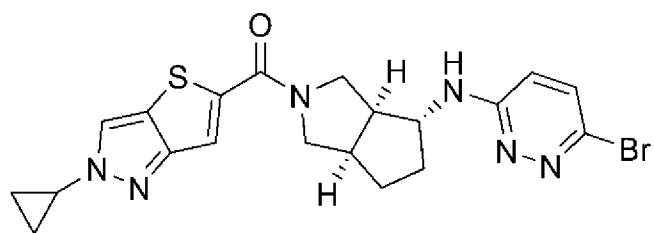
MS(ESI, Pos.)：447(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.57, 7.43, 7.33-7.27, 6.54, 4.83, 4.17-4.10, 4.10-4.02, 3.94, 3.91-3.80, 3.69, 2.92, 2.71, 2.40-2.30, 2.18-2.04, 1.70-1.61。

【0207】

實施例3-10：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-噻吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2-環丙基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)甲酮

[化58]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.86(TFA)；

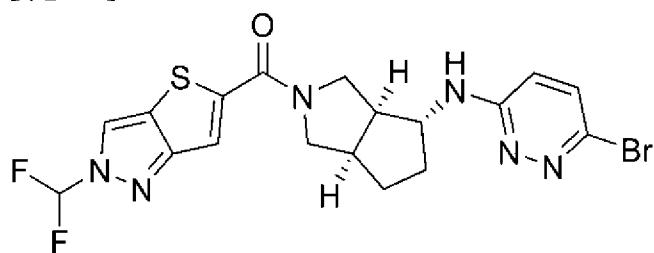
MS(ESI, Pos.)：473(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.67, 7.40, 7.34-7.27, 6.55, 4.92, 4.15-3.95, 3.93, 3.90-3.78, 3.68, 2.90, 2.70, 2.39-2.28, 2.18-2.03, 1.71-1.65, 1.30-1.09。

【0208】

實施例3-11：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][2-(二氟甲基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基]甲酮

[化59]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.90(TFA)；

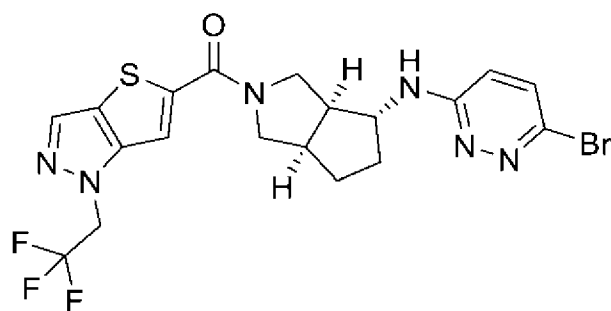
MS(ESI, Pos.)：483(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 8.02, 7.48, 7.42, 7.35-7.27, 7.18, 6.71-6.49, 4.14-3.98, 3.89, 3.69, 3.05-2.83, 2.74, 2.40-2.31, 2.15, 2.05, 1.68。

【0209】

實施例3-12：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基]甲酮

[化60]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

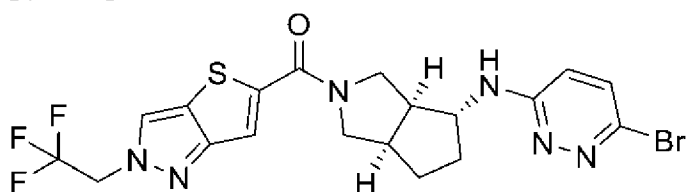
MS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.97, 7.89-7.81, 7.52-7.43, 7.43-7.33, 6.90-6.72, 5.48-5.31, 4.19-4.05, 4.04-3.92, 3.92-3.71, 3.01-2.63, 2.27-2.15, 2.12-2.00, 1.66-1.57, 1.57-1.47。

【0210】

實施例3-13：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-吡啶基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基]甲酮

[化61]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.90(TFA)；

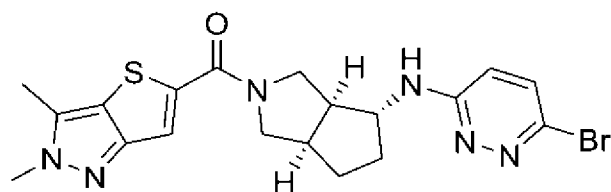
MS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.71, 7.42, 7.26, 6.55, 4.90, 4.16-3.97, 3.94, 3.86, 3.68, 2.92, 2.72, 2.40-2.30, 2.15-2.07, 1.71-1.55。

【0211】

實施例3-14：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-吡啶基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2,3-二甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)甲酮

[化62]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.91(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：461(M + H)⁺。

【0212】

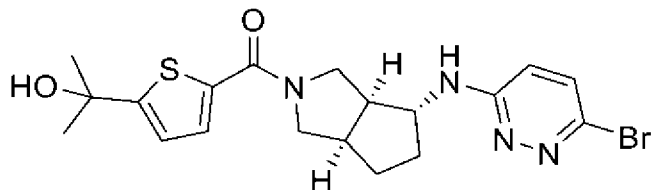
參考例52：1-(5-((3aS,4R,6aR)-4-((6-溴嗒吡啶-3-基)胺基)八氫環戊并[c]吡咯-2-羧基)噻吩-2-基)乙烷-1-酮

於參考例12製造之化合物(10 mg)之DMA(0.25 mL)溶液中添加5-乙醯基噻吩-2-羧酸(CAS：4066-41-5，6.0 mg)、DIPEA(0.030 mL)及HATU(20 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(15 mg)。

【0213】

實施例4：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡啶基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(2-羥基-2-丙基)-2-噻吩基]甲酮

[化63]



於參考例52製造之化合物(5 mg)之THF(0.3 mL)溶液中添加3M甲基溴化鎂(CAS：75-16-1，0.03 mL)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲

第 98 頁(發明說明書)

得標題化合物(1.3 mg)。

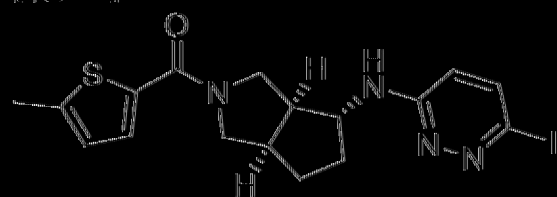
HPLC滯留時間(分鐘)：0.89(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：451(M+H)⁺。

[(0214)]

實施例5：[(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-碘-3-噻吩基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化64]



於實施例2製造之化合物(10 mg)之1,4-二噁烷(0.1 mL)溶液中添加碘化銅(I)(3.0 mg)、碘化鈉(CAS：7681-82-5，7.4 mg)及*N,N'*-二甲基乙二胺(CAS：110-70-3，2.8 mg)，於110°C下攪拌18小時。於反應液中添加氨水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(7.6 mg)。

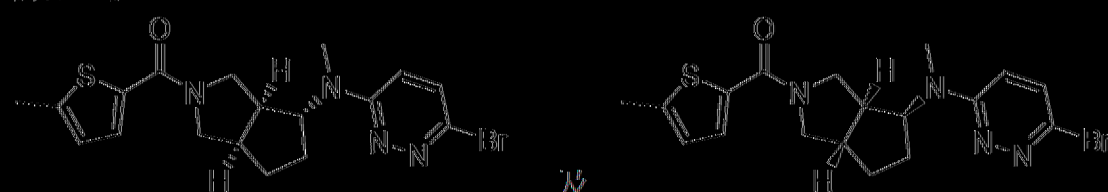
HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(TEA)；

MS(ESI, Pos.)：455(M+H)⁺。

[(0215)]

實施例6：rac-[(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-溴-3-噻吩基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮 外消旋混合物

[化65]



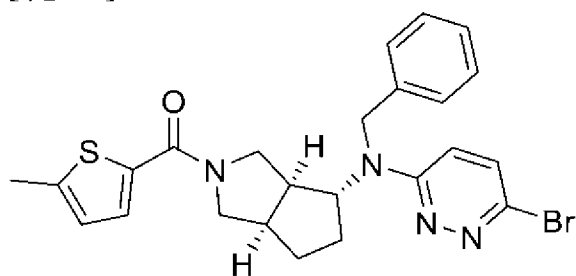
及
第 99 頁(發明說明書)

3.47, 3.45-3.43, 3.35-3.25, 3.22-3.05, 2.84, 2.45, 2.06-1.91, 1.83-1.75, 1.54-1.40, 1.38-1.23, 1.18, 0.92。

【0218】

實施例6-2：[(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[苄基(6-溴-3-噻吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化67]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.20(TFA)；

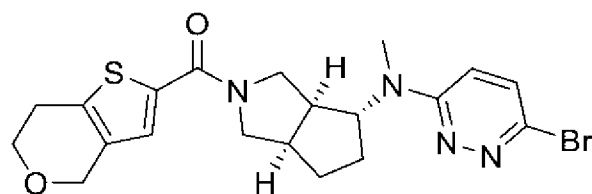
MS(ESI, Pos.)：497(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.36-7.27, 7.21-7.16, 6.73, 6.48, 5.09, 4.60, 3.92-3.73, 3.62, 2.82, 2.50, 2.29-2.21, 2.14-2.03, 1.89, 1.62-1.56。

【0219】

實施例6-3：[(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[(6-溴-3-噻吡基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基](6,7-二氫-4*H*-噻吩并[3,2-*c*]哌喃-2-基)甲酮

[化68]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：463(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-*d*₆)：δ 7.61-7.49, 7.32, 7.21-7.06, 4.95-4.81, 4.59, 3.87, 3.82-3.56, 3.37-3.29, 3.14-3.03, 2.92, 2.09-1.93, 1.84-1.71, 1.57-

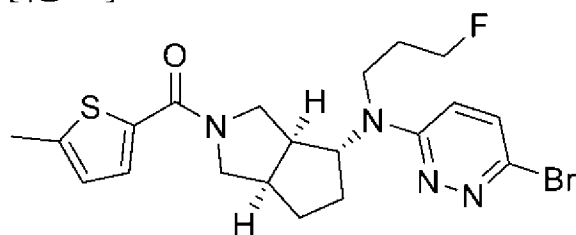
第 101 頁(發明說明書)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.91-7.84, 7.62, 7.56-7.51, 7.50-7.40, 7.43-7.22, 7.27-7.19, 4.95-4.85, 4.87-4.76, 4.02-3.87, 3.71, 3.42, 3.32-3.24, 3.14-3.05, 2.96-2.67, 2.16-2.07, 2.06-1.94, 1.57-1.38。

【0224】

實施例6-8 : [(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)(3-氟丙基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化73]



HPLC滯留時間(分鐘) : 1.10(TFA) ;

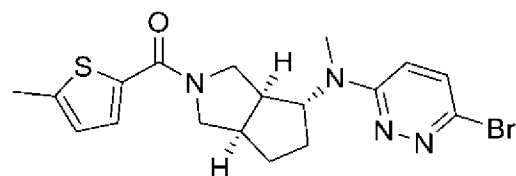
MS(ESI, Pos.) : 467(M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.32-7.28, 6.79-6.72, 4.60, 4.48, 3.82, 3.71-3.52, 2.91, 2.51, 2.20-2.02, 1.98, 1.66-1.58, 1.50, 1.33-1.19, 0.82。

【0225】

實施例6-9 : [(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化74]



HPLC滯留時間(分鐘) : 0.93(TFA) ;

MS(ESI, Pos.) : 421(M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.32-7.23, 6.78-6.65, 4.92-4.75, 4.01-3.85,

3.85-3.77, 3.64, 2.98, 2.92-2.77, 2.50, 2.17-2.05, 1.91-1.79, 1.61-1.52。

【0226】

參考例53：rel-(3aS,6aR)-六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮鹽酸鹽 外消旋混合物

使用參考例1製造之化合物代替參考例3製造之化合物，進行與參考例4→參考例10相同之操作，藉此獲得標題化合物。

【0227】

參考例53-1：(3aS,6aR)-六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮鹽酸鹽

使用參考例3製造之化合物代替參考例9製造之化合物，進行與參考例10相同之操作，藉此獲得標題化合物。

【0228】

參考例54：rel-(3aS,6aR)-2-(5-甲基噻吩-2-羰基)六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮 外消旋混合物

於參考例53製造之化合物(5.0 g)與5-甲基-2-噻吩羧酸(6.6 g)之DMA(100 mL)溶液中添加DIPEA(22 mL)及HATU(17.6 g)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加2N鹽酸，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(7.0 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：250(M+H)⁺。

【0229】

參考例54-1：(3aS,6aR)-2-(5-甲基噻吩-2-羰基)六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮

(1.0 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.20(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：447(M + H)⁺。

【0232】

參考例56：(rel-(3aS,4S,6aR)-4-羥基六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)(5-甲基噻吩-2-基)甲酮 外消旋混合物

於參考例54製造之化合物(1.4 g)之THF(42 mL)溶液中在-78°C下添加1M三第二丁基硼氫化鋰之THF溶液(8.5 mL)，於-78°C下攪拌1小時。於反應液中在0°C下緩慢地添加35%過氧化氫水溶液直至不再發泡，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(600 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.86(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：252(M + H)⁺。

【0233】

參考例57：4-甲基苯磺酸[rel-(3aS,4S,6aR)-2-(5-甲基噻吩-2-羰基)八氫環戊并[c]吡咯-4-基]酯 外消旋混合物

於參考例56製造之化合物(3.6 g)之二氯甲烷(70 mL)溶液中添加三乙基胺(4 mL)、對甲苯磺醯氯(4.1 g)及三甲基胺鹽酸鹽(280 mg)，於室溫下攪拌。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(3.6 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.16(TFA)；

於參考例60(1)製造之化合物(1.9 g)之乙腈(38 mL)溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(CAS編號：140681-55-6, 2.2 g)，於室溫下攪拌20分鐘。對反應液進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(540 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.95(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：268(M + H)⁺。

【0247】

參考例62：[(3aR,4S,6aS)-3a-氟-4-羥基-1,3,4,5,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-噻吩基)甲酮

於參考例61製造之化合物(1.9 g)之甲醇(19 mL)及THF(19 mL)溶液中在0°C下添加硼氫化鈉(CAS編號：16940-66-2, 405 mg)，於0°C下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(872 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：270(M + H)⁺。

【0248】

參考例63：4-甲基苯磺酸[(3aR,4R,6aS)-3a-氟-2-(5-甲基噻吩-2-羰基)-1,3,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊并[c]吡咯-4-基]酯

於參考例62製造之化合物(872 mg)之二氯甲烷(13 mL)溶液中添加三乙基胺(1.4 mL)、對甲苯磺醯氯(1.2 g)及三甲基胺鹽酸鹽(154 mg)，於室溫下攪拌23小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層

析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(1.0 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.16(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：424(M + H)⁺。

【0249】

參考例64： [(3aR,4R,6aS)-4-疊氨基-3a-氟-1,3,4,5,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-噻吩基)甲酮

於參考例63製造之化合物(1.4 g)之二甲基亞砷(13 mL)溶液中添加疊氮化鈉(560 mg)，於100°C下攪拌90小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.08(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：295(M + H)⁺。

【0250】

參考例65： [(3aR,4R,6aS)-4-胺基-3a-氟-1,3,4,5,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-噻吩基)甲酮

於參考例64製造之化合物(892 mg)之乙醇(18 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(1.8 g)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌15小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

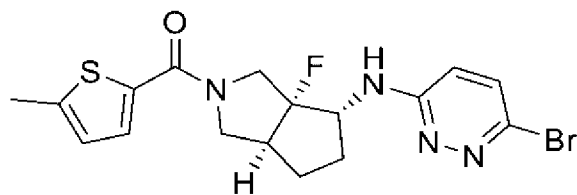
HPLC滯留時間(分鐘)：0.72(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：269(M + H)⁺。

【0251】

實施例10： [(3aR,4R,6aS)-4-[(6-溴嗒吡-3-基)胺基]-3a-氟-1,3,4,5,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化83]



於參考例65製造之化合物(470 mg)之2-甲基-2-丁醇(9.4 mL)溶液中添加DIPEA(0.91 mL)及3-溴-6-氟嗒吡啶(619 mg)，於180°C下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(141 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：427(M + H)⁺。

【0252】

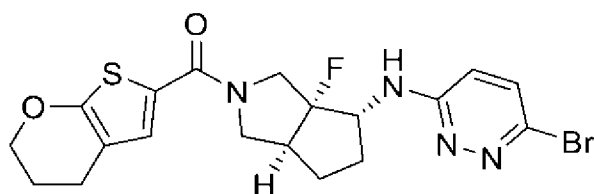
參考例66：(3aR,4R,6aS)-N-(6-溴-3-嗒吡啶基)-3a-氟八氫環戊并[c]吡咯-4-胺

於實施例10製造之化合物(40 mg)之THF(2 mL)溶液中添加甲醇(1 mL)及5N氫氧化鈉水溶液(1 mL)，於50°C下攪拌16小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0253】

實施例11：[(3aR,4R,6aS)-4-[(6-溴-3-嗒吡啶基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]嘓喃-2-基)甲酮

[化84]



於參考例66製造之化合物與6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羧酸 (14 mg)之DMA(0.22 mL)溶液中添加DIPEA(0.02 mL)及HATU(31 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加2N鹽酸，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(22 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.89(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：467(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.29, 7.24-7.16, 6.59, 4.78, 4.75-4.67, 4.56, 4.28, 4.22-4.08, 4.01-3.89, 3.61, 2.89, 2.51-2.40, 2.26-2.17, 1.86-1.75, 1.60, 1.52-1.34。

【0254】

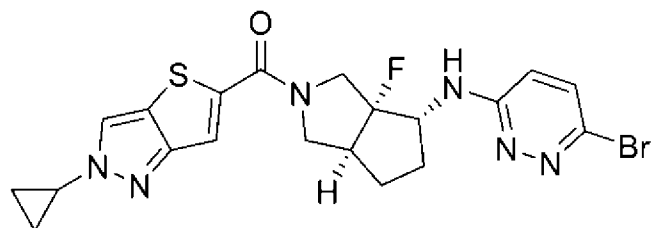
實施例11-1~11-3

使用相應之羧酸化合物代替6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羧酸，進行與實施例11相同之操作，獲得標題化合物。

【0255】

實施例11-1：[(3aR,4R,6aS)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2-環丙基-2H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)甲酮

[化85]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.91(TFA)；

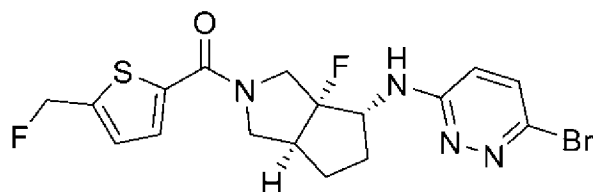
MS(ESI, Pos.)：491(M + H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 8.17, 7.64, 7.47, 7.30, 6.92, 4.55-4.41, 4.00, 2.89, 2.73-2.68, 2.56-2.53, 2.29-2.16, 2.14-2.01, 1.87-1.72, 1.47-1.35, 1.28-1.12, 1.12-1.01。

【0256】

實施例11-2：[(3aR,4R,6aS)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(氟甲基)-2-噻吩基]甲酮

[化86]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.92(TFA)；

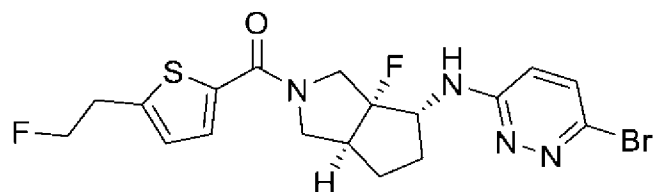
MS(ESI, Pos.)：443(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.40, 7.31, 7.28, 7.10, 6.60, 5.54, 5.42, 4.84-4.74, 4.62-4.48, 4.27-4.13, 4.01-3.93, 3.87, 3.61, 3.49, 3.00-2.83, 2.50, 2.19, 2.28-2.14, 1.61-1.58, 1.53-1.36。

【0257】

實施例11-3：[(3aR,4R,6aS)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(2-氟乙基)-2-噻吩基]甲酮

[化87]



HPLC滯留時間(分鐘)：0.94(TFA)；

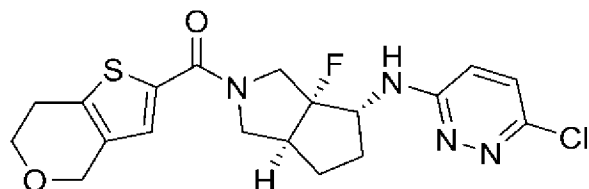
MS(ESI, Pos.)：457(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.36-7.27, 6.87, 6.59, 4.71, 4.59, 4.19, 4.01, 3.63, 3.49, 3.28-3.17, 2.98-2.79, 2.57-2.41, 2.28-2.14, 1.87-1.73, 1.61-1.57, 1.53-1.45。

【0258】

實施例12：{(3aR,4R,6aS)-4-[(6-氯-3-噻吡基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化88]



使用3,6-二氯噻吡代替3-溴-6-氟噻吡，使用相應之羧酸代替6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羧酸，進行與實施例10→參考例66→實施例11相同之操作，獲得標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.89(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：423(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.22-7.15, 6.70, 4.85, 4.71, 4.66-4.47, 4.27, 4.19-4.09, 4.03-3.90, 3.61, 2.96-2.82, 2.45, 2.27-2.15, 1.88-1.66, 1.58-1.37。

【0259】

參考例67：(3aS,5R,6aR)-5-氟-2-(5-甲基噻吩-2-羰基)-1,3,3a,5,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-4-酮

於參考例60(2)製造之化合物(1.3 g)之乙腈(25 mL)溶液中添加1-氯甲

基-4-氟-1,4-重氮化雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)(1.5 g)，於室溫下攪拌3小時。對反應液進行減壓濃縮，於獲得之殘渣中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(633 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.81(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：304(M+H)⁺。

【0260】

參考例68：[(3aS,4R,5R,6aR)-5-氟-4-羥基-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊并[c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-噻吩基)甲酮

於參考例67製造之化合物(500 mg)之甲醇(10 mL)溶液中在0°C下添加硼氫化鈉(106 mg)，於0°C下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(200 mg)。

【0261】

參考例69：4-甲基苯磺酸[(3aS,4R,5R,6aR)-5-氟-2-(5-甲基噻吩-2-羰基)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊并[c]吡咯-4-基]酯

於參考例68製造之化合物(120 mg)之乙腈(1.2 mL)溶液中添加DIPEA(0.23 mL)、對甲苯磺醯氯(127 mg)及三甲基胺鹽酸鹽(21 mg)，於室溫下攪拌24小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。濃縮後，利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(190 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.13(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：424(M + H)⁺。

【0262】

參考例70：[(3aS,4S,5R,6aR)-4-疊氨基-5-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

於參考例69製造之化合物(190 mg)之二甲基亞砷(0.8 mL)溶液中添加疊氮化鈉(145 mg)，於100°C下攪拌17小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.05(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：295(M + H)⁺。

【0263】

參考例71：[(3aS,4S,5R,6aR)-4-胺基-5-氟-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊并[c]吡咯-2-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

於參考例70製造之化合物之乙醇(2 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(50 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌2小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

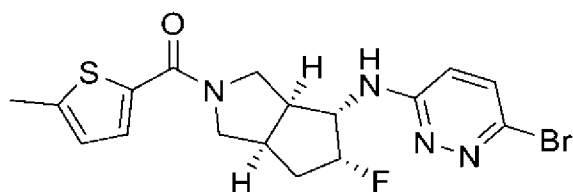
HPLC滯留時間(分鐘)：0.75(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：269(M + H)⁺。

【0264】

實施例13：[(3aS,4S,5R,6aR)-4-[(6-溴嗒吡-3-基)胺基]-5-氟-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊并[c]吡咯-2-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化89]



於參考例71製造之化合物(50 mg)之2-甲基-2-丁醇(0.23 mL)溶液中添加DIPEA(0.19 mL)及3-溴-6-氟嗒啉(132 mg)，於160°C下攪拌1小時。利用逆相管柱層析法純化反應液，藉此獲得標題化合物(8.9 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.94(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：426(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.32, 7.28-7.26, 6.73, 6.62, 5.42-5.10, 4.89, 4.51-4.38, 4.13-3.88, 3.63, 3.09-2.99, 2.82-2.75, 2.50, 1.95-1.77。

【0265】

參考例72：(3aS,6aR)-2-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基羰基)六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮

於參考例53-1製造之化合物(2.8 g)之DMA(230 mL)溶液中添加6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羧酸(4.6 g)、DIPEA(13 mL)及HATU(9.5 g)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(4.1 g)。

【0266】

參考例73：[(3aS,6aR)-6-[[二甲基(2-甲基-2-丙基)矽烷基]氧基]-3,3a,4,6a-四氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

於參考例72製造之化合物(2.0 g)之二氯甲烷(40 mL)溶液中在0°C下添加三乙基胺(2.8 mL)及第三丁基二甲基矽烷基三氟甲磺酸酯(2.3 mL)，

於50°C下攪拌22小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮而獲得標題化合物，不進行純化而用於下一反應。

【0267】

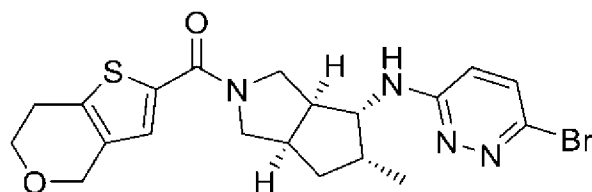
參考例74：(3aS,5R,6aR)-2-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基羰基)-5-甲基六氫環戊并[c]吡咯-4(1H)-酮

於參考例73製造之化合物之DMF(10 mL)溶液中添加碘甲烷(9.5 g)及1M四N-丁基氟化銨(CAS編號：429-41-4，0.74 mL，THF溶液)，於室溫下攪拌3小時。對反應液進行減壓濃縮，於獲得之殘渣中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(100 mg)。

【0268】

實施例14：[(3aS,4R,5R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]-5-甲基六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化90]



使用參考例74製造之化合物代替參考例61製造之化合物，進行與參考例62→參考例63→參考例64→參考例65→實施例10相同之操作，獲得標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.86(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：463(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.33-7.28, 7.13, 6.65-6.58, 5.21, 4.70, 4.04-3.83, 3.66, 2.93-2.85, 2.76, 2.55, 1.88-1.69, 0.95。

【0269】

參考例 75 : (3aS,6aR)-2-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羰基)螺[3,3a,6,6a-四氫-1H-環戊并[c]吡咯-5,1'-環丙烷]-4-酮

於參考例72製造之化合物(300 mg)之二甲基亞砷(7.5 mL)溶液中添加1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(CAS編號: 6674-22-2, 0.31 mL)及三氟甲磺酸二苯基乙炔基鎢(CAS編號: 247129-88-0, 410 mg), 於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水及1N鹽酸水溶液, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣, 藉此獲得標題化合物(100 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘): 0.90(TFA);

MS(ESI, Pos.): 318(M+H)⁺。

【0270】

參考例 76 : [(3aS,4R,6aR)-4-羥基螺[1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-5,1'-環丙烷]-2-基]-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

於參考例75製造之化合物(138 mg)之甲醇(2.8 mL)溶液中在0°C下添加硼氫化鈉(25 mg), 於0°C下攪拌30分鐘。於反應液中添加水, 利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣, 藉此獲得標題化合物(95 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘): 0.91(TFA);

MS(ESI, Pos.): 320(M+H)⁺。

【0271】

參考例77： [(3aS,4S,6aR)-4-疊氮螺[1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-5,1'-環丙烷]-2-基]-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

於參考例76製造之化合物(95 mg)之THF(0.2 mL)溶液中添加三苯基膦(CAS編號：603-35-0，102 mg)、2.2M偶氮二羧酸二乙酯溶液(CAS編號：1972-28-7，0.18 mL)及疊氮基磷酸二苯酯(CAS編號：26386-88-9，82 mg)，於室溫下攪拌30分鐘。利用矽膠管柱層析法純化反應液，藉此獲得標題化合物(43 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.08(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：345(M + H)⁺。

【0272】

參考例78： [(3aS,4S,6aR)-4-胺基螺[1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-5,1'-環丙烷]-2-基]-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

於參考例77製造之化合物(43 mg)之甲醇(1 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(20 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌30分鐘。將反應液過濾後進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法進行純化，藉此獲得標題化合物(20 mg)。

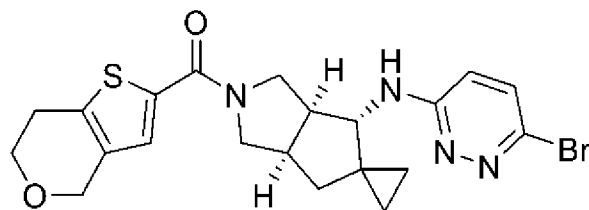
HPLC滯留時間(分鐘)：0.73(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：319(M + H)⁺。

【0273】

實施例15： [(3aS,4S,6aR)-4-[(6-溴嗒吡啶-3-基)胺基]螺[1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊并[c]吡咯-5,1'-環丙烷]-2-基]-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化91]



於參考例78製造之化合物(17 mg)之2-甲基-2-丁醇(0.5 mL)溶液中添加DIPEA(0.92 mL)及3-溴-6-氟吡啶(18.9 mg)，於180°C下攪拌4小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。利用矽膠管柱層析法純化有機層，藉此獲得標題化合物(13 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.97(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：477(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.37, 7.34-7.18, 6.84, 4.68, 4.12-3.91, 3.80, 2.97, 2.93-2.81, 2.36, 2.07-1.95, 1.50, 1.41-1.17, 0.74-0.65, 0.60, 0.53-0.35。

【0274】

參考例79：rel-[(3aS,4R,6aR)-2-苄基-6-側氧基八氫環戊并[c]吡咯-4-基]胺基甲酸(2-甲基-2-丙基)酯 外消旋混合物

於N-苄基-N-(甲氧基甲基)-N-三甲基矽烷基甲基胺(3.6 g)之二氯甲烷溶液(20 mL)中添加N-(4-側氧基環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(CAS編號：657396-97-9，17 g)及三氟乙酸(58 mg)，於室溫下攪拌16小時。於反應液中添加三乙基胺(430 mg)，進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(300 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.86(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：331(M+H)⁺。

【0275】

第 125 頁(發明說明書)

參考例80：rel-[(3aS,4R,6aR)-2-苄基-6,6-二氟八氫環戊并[c]吡咯-4-基]胺基甲酸(2-甲基-2-丙基)酯 外消旋混合物

於參考例79製造之化合物(300 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中在0°C下添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(CAS編號：202289-38-1，1.2 g)，於室溫下攪拌15小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(120 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.91(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：353(M+H)⁺。

【0276】

參考例81：rel-[(3aS,4R,6aR)-6,6-二氟八氫環戊并[c]吡咯-4-基]胺基甲酸(2-甲基-2-丙基)酯 外消旋混合物

於參考例80製造之化合物(120 mg)之乙醇(10 mL)溶液中添加20%氫氧化鈣(120 mg)，於氫氣氛圍中、室溫下攪拌2小時。將反應液過濾後進行減壓濃縮。獲得之殘渣不進行純化而用於下一反應。

【0277】

參考例82：rel-[(3aS,4R,6aR)-2-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基羰基)-6,6-二氟八氫環戊并[c]吡咯-4-基]胺基甲酸(2-甲基-2-丙基)酯 外消旋混合物

於參考例81製造之化合物之DMA(3 mL)溶液中添加6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-羧酸(112 mg)、DIPEA(0.26 mL)及HATU(210 mg)，於室溫下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管

柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(100 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(甲酸)；

MS(ESI, Pos.)：429(M + H)⁺。

【0278】

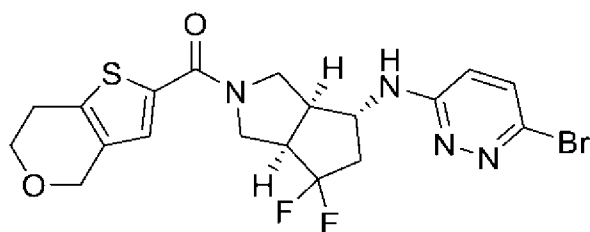
參考例 83：rel-[(3aR,6R,6aS)-6-氨基-4,4-二氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮 外消旋混合物

對參考例82製造之化合物(100 mg)添加4N鹽酸(1,4-二噁烷溶液，3 mL)，於室溫下攪拌1小時。對反應液進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(80 mg)。

【0279】

實施例 16：[(3aR,6R,6aS)-6-[(6-溴-3-嗒吡基)氨基]-4,4-二氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮

[化92]



於參考例 83 製造之化合物(80 mg)之 DMA(1 mL)溶液中添加 DIPEA(0.24 mL)及3,6-二溴嗒吡(120 mg)，於160°C下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣後，使用超臨界流體層析法(CHIRALPAK IC，CO₂：甲醇=70：30)分離兩種非鏡像異構物，取得低極性體(19 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.00(TFA)；

MS(ESI, Pos.) : 485(M + H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.54-7.45, 7.36-7.35, 7.40-7.32, 6.85, 4.62, 4.23-4.15, 3.88, 3.57-3.50, 3.38-3.31, 3.31-3.16, 2.99-2.88, 2.83, 2.30-2.17。

【0280】

參考例84：2-溴-5-[2-(2-氟乙氧基)乙基]噻吩

於2-(5-溴噻吩-2-基)乙烷-1-醇(CAS編號：57070-78-7，653 mg)之二甲基乙醯胺(15 mL)溶液中添加1-碘-2-氟乙烷(CAS編號：762-51-6，1.52 mL)及氫化鈉(757 mg)，於室溫下攪拌17小時。其後，於60°C下攪拌24小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯與正己烷之混合溶劑進行萃取。將有機層用水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(396 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.828(TFA)；

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6.86, 6.61, 4.66-4.61, 4.54-4.49, 3.77-3.66, 3.04。

【0281】

參考例85：5-[2-(2-氟乙氧基)乙基]-2-噻吩羧酸

於參考例84製造之化合物(396 mg)之THF(1 mL)溶液中添加水(0.135 mL)及反式二乙酸雙[2-(二-O-甲苯基膦基)苄基]二鈹(II)(CAS編號：172418-32-5，141 mg)、DBU(0.673 mL)、四氟硼酸三第三丁基磷(CAS編號：131274-22-1，43 mg)及六羰基鈾(CAS編號：13939-06-5，595 mg)。將反應液於120°C下加熱1小時。於反應液中添加1M鹽酸水溶液與乙酸乙酯，進行過濾。將有機層用水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減

壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物 (190 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.72, 6.91, 4.72-4.61, 4.55-4.49, 3.84-3.68, 3.15, 2.50。

【0282】

參考例86： [(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-噻吩基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]{5-[2-(2-氟乙氧基)乙基]-2-噻吩基}甲酮

於參考例12製造之化合物(10 mg)與參考例85製造之化合物(9.2 mg)之DMF(1.0 mL)溶液中添加DIPEA(0.024 mL)及六氟磷酸(1H-苯并三唑-1-基-氧基)三吡咯烷基磷(以下記為PyBOP, 22 mg, CAS編號: 128625-52-5), 於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水, 利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣, 藉此獲得標題化合物(5.0 mg)。

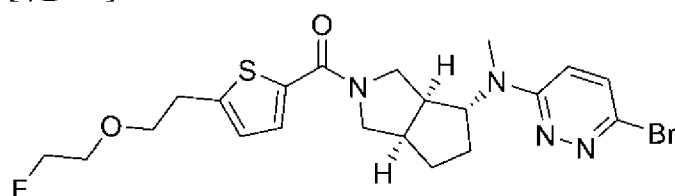
HPLC滯留時間(分鐘): 0.88(TFA);

MS(ESI, Pos.): 483(M + H)⁺。

【0283】

實施例17： [(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-噻吩基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]{5-[2-(2-氟乙氧基)乙基]-2-噻吩基}甲酮

[化93]



於參考例86製造之化合物(5.0 mg)之DMF(1.0 mL)溶液中添加氫化鈉(4.1 mg)。於室溫下攪拌15分鐘後, 添加碘甲烷(0.003 mL), 進而於室溫

下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(3.9 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.95(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：497(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.34-7.27, 6.82, 6.70, 4.84, 4.64-4.61, 4.53-4.49, 3.91, 3.83, 3.80-3.63, 3.11, 2.98, 2.92-2.77, 2.17-2.08, 1.90-1.80。

【0284】

參考例87：5-(2-氟乙氧基)-2-噻吩羧酸

於2-氟乙醇(CAS編號：371-62-0，1578 mg)之DMA(15 mL)溶液中在室溫下添加氫化鈉(1313 mg)後，添加5-氟噻吩-2-羧酸(CAS編號：4377-58-6，600 mg)。將反應液於100°C下攪拌2天。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯與正己烷之混合溶劑進行萃取。將有機層用水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。使獲得之殘渣溶解於甲醇(4 mL)，添加三甲基矽烷基重氮甲烷(CAS編號：18107-18-1，1 mL)，於室溫下攪拌1小時。利用矽膠管柱層析法純化反應液，藉此獲得甲酯化合物(60 mg)。使獲得之甲酯化合物(60 mg)溶解於甲醇(4 mL)後，添加2M氫氧化鈉水溶液(1.5 mL)。將反應液於50°C下攪拌18小時。於反應液中添加1M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮，獲得標題化合物(57 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.83(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：191(M + H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.53, 6.28, 4.84-4.79, 4.72-4.67, 4.38-4.27。

【0285】

參考例88：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-噻吩基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(2-氟乙氧基)-2-噻吩基]甲酮

於參考例12製造之化合物(10 mg)與參考例87製造之化合物(8.1 mg)之DMF(1.0 mL)溶液中添加DIPEA(0.024 mL)及PyBOP(22 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(7.0 mg)。

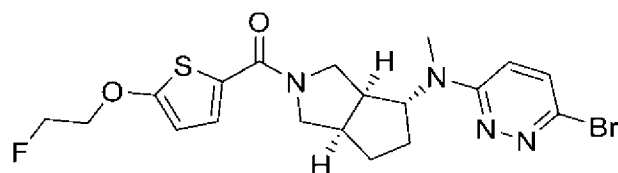
HPLC滯留時間(分鐘)：0.89(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：455(M + H)⁺。

【0286】

實施例18：[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-噻吩基)(甲基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基][5-(2-氟乙氧基)-2-噻吩基]甲酮

[化94]



於參考例88製造之化合物(7.0 mg)之DMF(1.0 mL)溶液中添加氫化鈉(6.1 mg)，於室溫下攪拌15分鐘。其後，添加碘甲烷(0.005 mL)，進而於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(3.9 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.95(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：469(M + H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.28, 7.19, 6.71, 6.24, 4.91-4.78, 4.71-4.66, 4.37-4.33, 4.30-4.26, 3.95-3.78, 3.63, 2.98, 2.92-2.77, 2.17-2.09, 1.91-1.80, 1.60。

【0287】

參考例89：4-甲基苯磺酸2-{2-[(6-溴-3-噻吩基){(3aS,4R,6aR)-2-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]八氫環戊并[c]吡咯-4-基}胺基]乙氧基}乙酯

於實施例2製造之化合物(300 mg)之DMF(7.4 mL)溶液中添加氫化鈉(88 mg)，於室溫下攪拌30分鐘。其後，添加二乙二醇二甲苯磺酸酯(CAS 編號：7460-82-4，305 mg)，於室溫下攪拌4小時。於反應液中添加碳酸氫鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。使有機層經無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(100 mg)。

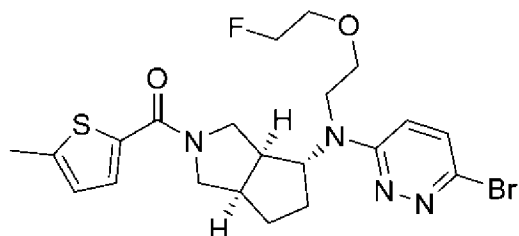
HPLC滯留時間(分鐘)：1.18(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：649(M + H)⁺。

【0288】

實施例19：[(3aS,4R,6aR)-4-{(6-溴-3-噻吩基)[2-(2-氟乙氧基)乙基]胺基}六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮

[化95]



於參考例89製造之化合物(100 mg)之乙腈(1.5 mL)溶液中添加氟化鉀(27 mg)及4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]二十六烷(CAS

編號：23978-09-8，174 mg)，於80°C下攪拌40分鐘。對反應液進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(41.6 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.05(TFA)；

MS(ESI, Pos.)：497(M+H)⁺；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 7.37-7.30, 7.28-7.21, 6.85, 6.73, 4.60-4.53, 4.48-4.41, 4.32-4.23, 3.89, 3.87-3.79, 3.78-3.61, 3.04-2.83, 2.50, 2.20-2.01, 1.98-1.87。

【0289】

藥理實驗例1：ABHD6酵素抑制活性評估

於含50 mM Tris-HCl(pH值7.4)、100 mM NaCl、0.05%BSA之分析緩衝液中，以最終濃度10 μmol/L之方式調配作為受質之1-花生四烯醯甘油(1-Arachidonoyl Glycerol)(Cayman公司)，以最終濃度0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3或10 μmol/之方式添加化合物(DMSO之最終濃度為0.3%)。又，將以最終濃度0.3%之方式添加DMSO者設為化合物非添加組。於受質與化合物之混合溶液中以最終濃度300 μg/mL之方式添加利用相同之分析緩衝液調配之重組人ABHD6(33-337)，藉此引發酵素反應。再者，重組人ABHD6(33-337)係使用帶有GST標籤，於大腸菌表現後利用谷胱甘肽-瓊脂糖凝膠(Glutathione-Sepharose)4B樹脂純化後濃縮所得者。使用384孔聚丙烯制微盤，於室溫下實施酵素反應，將酵素非添加孔設為空白對照組(Blank組)。

酵素反應開始1小時後，添加作為內部標準物質之花生四烯酸(arachidonic acid)-d8(Cayman公司)及含1%甲酸之甲醇使酵素反應停止。

將酵素反應孔盤之上部鋁封後，於室溫下560 g離心分離5分鐘後，利用RapidFire(註冊商標)-Mass Spectrometry系統定量作為酵素反應產物之花生四烯酸與作為內部標準物質之花生四烯酸-d8。取各定量值之比，將空白對照組(Blank組)之平均值設為100%抑制、化合物非添加組之平均值設為0%抑制，算出各化合物濃度下之花生四烯酸產生抑制率，求出IC₅₀值。

根據上述藥理實驗，可知本發明化合物具有強力之ABHD6抑制活性。例如將若干個本發明化合物之IC₅₀值示於下述表1。

[表1]

實施例編號	IC ₅₀ (μ M)	實施例編號	IC ₅₀ (μ M)
1	0.001	3-10	0.001
1-2	0.001	5	0.001
1-4	0.001	6	0.002
2	<0.001	6-2	0.001
2-1	0.001	8-1	0.001
2-6	0.002	9	0.002
2-14	0.002	10	<0.001
3	0.005	12	0.001
3-6	0.002	15	0.001
3-9	0.001	16	0.001

【0290】

藥理實驗例2：對人ABHD6之結合親和性測定

使用強制表現NanoLuc-人ABHD6融合蛋白之HEK293細胞，藉由使螢光性探針分子與受驗化合物競爭作用，以由探針分子與NanoLuc-人ABHD6融合蛋白之接近引起之生物發光共振能量轉移(以下簡稱為BRET)作為指標，測定受驗化合物對人ABHD6之結合親和性。

<化合物處理>

利用二甲基亞砷(DMSO)溶解受驗化合物及作為對照物質之實施例2記載之化合物，製備10 mmol/L溶液。使用時將所製備之10 mmol/L溶液

解凍，使用DMSO進行連續稀釋，以供實驗使用。

<細胞培養>

使用滅活(56°C，30分鐘)之9.8 vol%非透析FBS(含0.5 vol%遺傳黴素及1%青黴素-鏈黴素)，將表現NanoLuc-人ABHD6融合蛋白之HEK293細胞於5%CO₂存在下、37°C下靜置培養。按照以下之方法進行繼代培養。

去除培養基，利用不含Ca²⁺及Mg²⁺之磷酸緩衝生理鹽水清洗1次。添加適量之胰蛋白酶-EDTA，於室溫下培養，剝離細胞後，添加體積為胰蛋白酶-EDTA(0.05%)10倍之培養基使酵素反應停止。將細胞回收至離心管中，於室溫下120 g離心分離3分鐘後，去除上清液。使細胞懸浮於適量之培養基中，接種於培養燒瓶。

製備表現 NanoLuc- 人 ABHD6 融合蛋白之 HEK293 細胞後，以 5.0×10^6 cells/mL/vial 於 CELLBANKER2 中冷凍保存，以供實驗使用。又，製備含 20 mmol/L 之 HEPES (pH 值 7.3)、0.1% BSA 之 HBSS (+)，用作分析緩衝液。將細胞解凍，以 2×10^5 cells/mL 懸浮於分析緩衝液。於預先添加有受驗化合物之 384 孔分析盤中添加細胞懸浮液 (25 μ L)，開始反應，於 5% CO₂ 存在下、37°C 下靜置 30 分鐘後，利用分析緩衝液稀釋具有螢光團之探針分子 (10 mmol/L 之 DMSO 溶液) 使最終濃度成為 100 nmol/L 後，以每孔 15 μ L 添加於分析盤中。進而於 5% CO₂ 存在下、37°C 下靜置 30 分鐘後，利用分析緩衝液將 Nano-Glo (註冊商標) Vivazine (商標) substrate (PROMEGA 公司) 按照隨附操作說明中記載之方法稀釋後，以每孔 10 μ L 添加於分析盤中，於室溫下靜置 1 小時後，使用 GloMax (註冊商標) Discover system 進行發光及螢光強度測定。將通過 450 nm 帶通濾波器之發光強度與通過 600 nm 長通濾波器之螢光強度之比作為各樣品之測定

值，將以最終濃度30 $\mu\text{mol/L}$ 包含對照物質之組之測定值設為100%抑制、化合物非添加組之測定值設為0%抑制，由各受驗化合物濃度下之測定值求出受驗化合物之 IC_{50} 值。

於上述細胞評估系統中，確認本發明化合物具有強力之ABHD6結合活性。例如將若干個本發明化合物之 IC_{50} 值示於下述表2。

[表2]

實施例編號	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	實施例編號	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
1	0.011	3-10	0.002
1-2	0.005	5	0.003
1-4	0.002	6	0.005
2	0.001	6-2	0.001
2-1	0.003	8-1	0.005
2-6	0.025	9	0.008
2-14	0.016	10	0.002
3	0.062	12	0.001
3-6	0.006	15	0.001
3-9	0.005	16	0.004

【0291】

藥理實驗例3：ABHD6選擇性之評估

使用大鼠腦膜組分，使螢光性探針分子與受驗化合物作用，藉由電泳進行蛋白分離後，以ABHD6、MAGL(Monoacylglycerol lipase，單醯基甘油脂肪酶)、FAAH之螢光強度作為指標，測定受驗化合物之結合親和性。

<化合物處理>

利用二甲基亞砷(DMSO)溶解受驗化合物，製備10 mmol/L溶液。所製備之10 mmol/L溶液於使用時解凍，使用DMSO進行連續稀釋，調整成比最終濃度高50倍之濃度。

<大鼠腦膜組分製備>

將大鼠於麻醉下放血後，將腦摘出。每200 mg腦重量添加1 mL經冰

浴冷卻之磷酸鹽緩衝液(PBS, pH值7.5), 使用均質機進行均質化。將1000 g均質溶液於4°C下進行10分鐘離心分離後, 回收上清液。將100000 g獲得之上清液於4°C下進行45分鐘離心分離, 對沉渣添加經冰浴冷卻之PBS, 使其再次懸浮, 製成腦組分。對所製備之腦膜組分溶液蛋白質濃度進行定量, 使用前保存於-80°C冷凍室中。

< ABPP(Activity-based protein profiling, 基於活性之蛋白譜學分析)>

利用PBS將腦膜組分溶液調整成3 mg/mL。於3 mg/mL膜組分溶液50 μ L中添加DMSO或化合物溶液1 μ L, 於37°C下反應30分鐘。其後, 添加1 μ L具有螢光團之探針分子(ActivX(商品名)TAMRA-FP Serine Hydrolase Probe, 最終濃度1 μ mol/L, DMSO溶液), 於室溫下反應30分鐘。利用4 \times SDS-PAGE(十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳)上樣緩衝液使反應停止。對樣品進行95°C、5分鐘加熱處理後, 使用10%丙烯醯胺凝膠, 藉由SDS-PAGE進行蛋白分離。SDS-PAGE後之凝膠藉由化學發光成像系統(chemiluminescence imaging system)使螢光可視化。

於ABHD6、MAGL、FAAH之各條帶中, 將對照組(DMSO處置組)之螢光條帶強度設為0%抑制, 由各受驗化合物濃度下之螢光強度求出受驗化合物之IC₅₀值。根其結果可知, 相較於對MAGL及FAAH, 本發明化合物對ABHD6具有選擇性之抑制活性。

藥理實驗例4：對單碘乙酸鈉誘發模型大鼠之鎮痛作用

使用單碘乙酸鈉(以下簡稱為MIA)(Sigma-Aldrich Japan)誘發模型大鼠, 評估本發明化合物之鎮痛作用。

(1)MIA誘發模型大鼠之製作

於異氟醚麻醉下剃除大鼠右後肢膝周邊之毛, 使用附有29G注射針之

注射筒(BD Rhoads，日本Becton Dickinson公司)於右後肢關節腔內投予120 mg/mL之MIA溶液25 μ L。正常對照組投予生理鹽水25 μ L。

(2)組別及分組

設置正常對照組、發病對照組、受驗物質投予組、及曲馬多投予組或嗎啡投予組。除正常對照組外，測定按照上述(1)之方法製作之MIA誘發13或14天後之模型大鼠之右後肢負載重量比率(測定方法如下所述)，以使右後肢負載重量比率於各組中沒有偏差之方式進行分組。

(3)受驗物質、曲馬多或嗎啡之投予

使用助溶介質(Kolliphor：PEG = 7：3溶液)溶解作為受驗物質之本發明化合物，製成0.4或8 mg/mL溶液。利用蒸餾水將所製備之溶液稀釋4倍，製成0.1或2 mg/mL溶液(助溶介質之最終濃度：25%)。使用生理鹽水溶解作為陽性對照藥之曲馬多，製成2 mg/mL溶液。或使用生理鹽水溶解作為陽性對照藥之嗎啡，製成0.6 mg/mL溶液。於距評估開始5小時前以5 mL/kg經口投予受驗物質，於距評估開始1小時前以5 mL/kg皮下投予曲馬多及嗎啡。

(4)右後肢負載重量比率之測定

使用Linton Incapacitance Tester(MJS Technology INC.,UK)測定左右後肢之負載重量。即，將大鼠轉移至Linton Incapacitance Tester上之專用籠內，矯正姿勢使其左右後肢分別站在2對重量測定感測器上。確認大鼠之姿勢於左右及前後平衡後，分別測定左右後肢之負載重量3秒。每一個體重複3次負載重量之測定。為了獲得穩定之測定值，於MIA誘發當日至誘發14天後之期間有5天以上將大鼠置於專用籠內適應20分鐘以上。進而，於即將進行負載重量測定之前亦使大鼠適應約10分鐘，其後測定負載

重量。測定於MIA誘發14天後之分組前、以及14天後之正常對照組、發病對照組、受驗物質投予組(投予5小時後)、曲馬多投予組(投予1小時後)及嗎啡投予組(投予1小時後)之左右後肢負載重量。基於左右後肢負載重量之平均值，由下述數式1算出兩後肢之負載重量中的右後肢之負載重量比率。基於MIA誘發14天後之各組之右後肢負載重量比率，由下述數式2算出投予作為受驗物質之本發明化合物時的右後肢負載重量比率之改善率，據此評估受驗物質(本發明化合物)之鎮痛作用。

[數1]

$$\text{右後肢負載重量比率B(\%)} = \{ A_R / (A_R + A_L) \times 100 \}$$

A_R ：右後肢之負載重量(同一個體3次測定值之平均值)

A_L ：左後肢之負載重量(同一個體3次測定值之平均值)

[數2]

$$\text{受驗物質之改善率(\%)} = \{ 1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_C) \} \times 100$$

B_C ：正常對照組之右後肢負載重量比率平均值

B_N ：發病對照組之右後肢負載重量比率平均值

B_T ：受驗物質投予組之右後肢負載重量比率平均值

根據其結果可知，本發明化合物具有與通常用作鎮痛藥之曲馬多及嗎啡同等以上之鎮痛作用。

【0292】

[製劑例]

製劑例

藉由常規方法將以下之各成分混合後進行打錠，獲得約1萬錠之一錠中含有10 mg活性成分之錠劑。

- {(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲酮 ……100 g
- 羧甲基纖維素鈣(崩解劑) …… 20 g
- 硬脂酸鎂(潤滑劑) …… 10 g
- 微晶纖維素 ……870 g

[產業上之可利用性]

【0293】

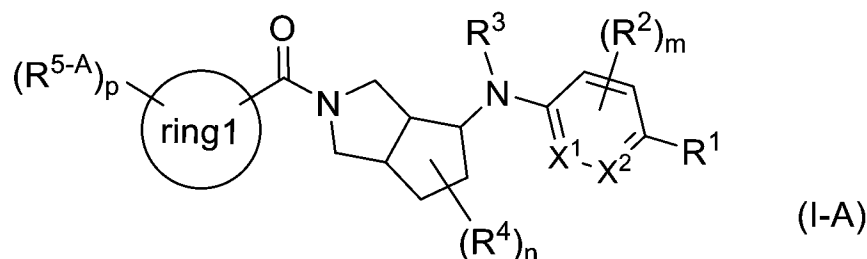
本發明化合物具有ABHD6抑制活性，因此，含有本發明化合物作為有效成分之醫藥品可用作ABHD6相關疾病之預防及/或治療劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其藥學上容許之鹽，該化合物係以通式(I-A)表示：

[化1]



(式中，

X^1 、 X^2 分別獨立地表示(1)CH、(2) CR^X 、或(3)N，其中， X^1 及 X^2 中之至少一者表示N，

R^1 表示鹵素原子，

R^X 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

R^2 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

於m為2以上時，複數個 R^2 分別可相同亦可不同，

R^3 表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)3-10員環狀基、(5)-(C1-6伸烷基)-(3-10員環狀基)、(6)-(C1-6鹵伸烷基)-(3-10員環狀基)，該C1-6烷基、C1-6鹵烷基、C1-6伸烷基及C1-6鹵伸烷基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

R^3 中之3-10員環狀基可經1~5個 R^{301} 取代，

R^{301} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C1-4鹵烷基、(5)C1-4鹵烷氧基、(6)COOR³⁰²、(7)CONR³⁰³R³⁰⁴、(8)C3-6環烷基、(9)羥基、(10)硝基、(11)氰基、(12)-NR³⁰⁵R³⁰⁶、(13)-SR³⁰⁷、(14)-SOR³⁰⁸、(15)-SO₂R³⁰⁹、或(16)側氧基，

於經2個以上之 R^{301} 取代時，複數個 R^{301} 分別可相同亦可不同，

R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 或 R^{309} 分別獨立地表示(1)氫原子、或(2)C1-4烷基，

於 R^2 表示 R^2 中之(2)~(9)、 R^3 表示C1-6烷基時， R^2 及 R^3 可與所鍵結之原子一起形成5-6員環狀基，

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、或(9)C1-6鹵烷氧基，

於n為2以上時，複數個 R^4 分別可相同亦可不同，

於同一碳原子上存在之兩個 R^4 表示C1-6烷基時，可與所鍵結之碳原子一起形成C3-6環烷基，

ring1表示3-15員環狀基，

R^{5-A} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6烷基硫基、(7)C1-6烷基亞磺醯基、(8)C1-6烷基磺醯基、(9)C2-6醯基、(10)3-6員環狀基、(11)-L^{R5}-(3-6員環狀基)、(12)羥基、(13)硝基、(14)氰基、(15)側氧基、(16)-NR⁵⁰¹R⁵⁰²、(17)-COOR⁵⁰³、(18)-CONR⁵⁰⁴R⁵⁰⁵、或(19)-SO₂NR⁵⁰⁶R⁵⁰⁷，該C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C1-6烷氧基、C1-6烷基硫基、C1-6烷基亞磺醯基、C1-6烷基磺醯基、C2-6醯基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之

硫原子取代，

於 p 為2以上時，複數個 R^{5-A} 分別可相同亦可不同，

R^{5-A} 中之(2)~(11)之基可經1~9個 R^{508} 取代，

R^{508} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6醯基、(5)C3-6環烷基、(6)羥基、或(7)- $NR^{509}R^{510}$ ，

於經2個以上之 R^{508} 取代時，複數個 R^{508} 分別可相同亦可不同，

L^{R^5} 表示(1)-O-、(2)-(C1-4伸烷基)-、(3)-O-(C1-4伸烷基)-、(4)-(C1-4伸烷基)-O-、(5)- NR^{511} -、或(6)- SO_{0-2} -，

R^{501} 、 R^{502} 、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、 R^{506} 、 R^{507} 、 R^{509} 、 R^{510} 或 R^{511} 分別獨立地表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6醯基、或(4)C1-6烷基磺醯基，

m 表示0~2之整數，

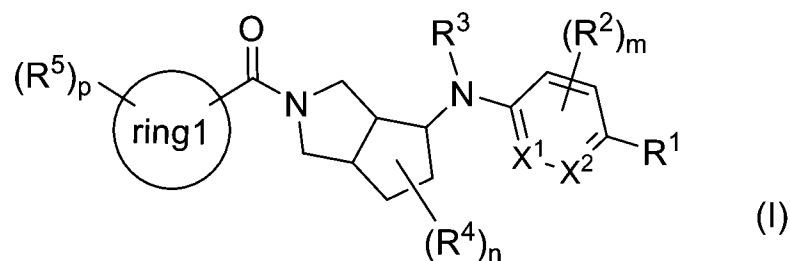
n 表示0~5之整數，

p 表示0~5之整數)。

【請求項2】

一種化合物或其藥學上容許之鹽，該化合物係以通式(I)表示：

[化2]



(式中，

X^1 、 X^2 分別獨立地表示(1)CH、(2) CR^X 、或(3)N，其中， X^1 及 X^2 中之至少一者表示N，

R^1 表示鹵素原子，

R^x 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

R^2 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、(9)C1-6鹵烷氧基、或(10)氰基，

於m為2以上時，複數個 R^2 分別可相同亦可不同，

R^3 表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)3-10員環狀基、(5)-(C1-6伸烷基)-(3-10員環狀基)、(6)-(C1-6鹵伸烷基)-(3-10員環狀基)，該C1-6烷基、C1-6鹵烷基、C1-6伸烷基及C1-6鹵伸烷基中之1~2個碳原子可被氧原子或可經氧化之硫原子取代，

R^3 中之3-10員環狀基可經1~5個 R^{301} 取代，

R^{301} 表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C1-4鹵烷基、(5)C1-4鹵烷氧基、(6)COOR³⁰²、(7)CONR³⁰³R³⁰⁴、(8)C3-6環烷基、(9)羥基、(10)硝基、(11)氰基、(12)-NR³⁰⁵R³⁰⁶、(13)-SR³⁰⁷、(14)-SOR³⁰⁸、(15)-SO₂R³⁰⁹、或(16)側氧基，

於經2個以上之 R^{301} 取代時，複數個 R^{301} 分別可相同亦可不同，

R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 或 R^{309} 分別獨立地表示(1)氫原子、或(2)C1-4烷基，

於 R^2 表示 R^2 中之(2)~(9)、 R^3 表示C1-6烷基時， R^2 及 R^3 可與所鍵結之原子一起形成5-6員環狀基，

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、

(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6鹵烷基、(7)C2-6鹵烯基、(8)C2-6鹵炔基、或(9)C1-6鹵烷氧基，

於n為2以上時，複數個R⁴分別可相同亦可不同，

於同一碳原子上存在之兩個R⁴表示C1-6烷基時，可與所鍵結之碳原子一起形成C3-6環烷基，

ring1表示3-15員環狀基，

R⁵表示(1)鹵素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)C1-6烷基硫基、(7)C1-6烷基亞磺醯基、(8)C1-6烷基磺醯基、(9)C2-6醯基、(10)3-6員環狀基、(11)-L^{R5}-(3-6員環狀基)、(12)羥基、(13)硝基、(14)氰基、(15)側氧基、(16)-NR⁵⁰¹R⁵⁰²、(17)-COOR⁵⁰³、(18)-CONR⁵⁰⁴R⁵⁰⁵、或(19)-SO₂NR⁵⁰⁶R⁵⁰⁷，

於p為2以上時，複數個R⁵分別可相同亦可不同，

R⁵中之(2)~(11)之基可經1~9個R⁵⁰⁸取代，

R⁵⁰⁸表示(1)鹵素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6醯基、(5)C3-6環烷基、(6)羥基、或(7)-NR⁵⁰⁹R⁵¹⁰，

於經2個以上之R⁵⁰⁸取代時，複數個R⁵⁰⁸分別可相同亦可不同，

L^{R5}表示(1)-O-、(2)-(C1-4伸烷基)-、(3)-O-(C1-4伸烷基)-、(4)-(C1-4伸烷基)-O-、(5)-NR⁵¹¹-、或(6)-SO₀₋₂-，

R⁵⁰¹、R⁵⁰²、R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷、R⁵⁰⁹、R⁵¹⁰或R⁵¹¹分別獨立地表示(1)氫原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6醯基、或(4)C1-6烷基磺醯基，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數，

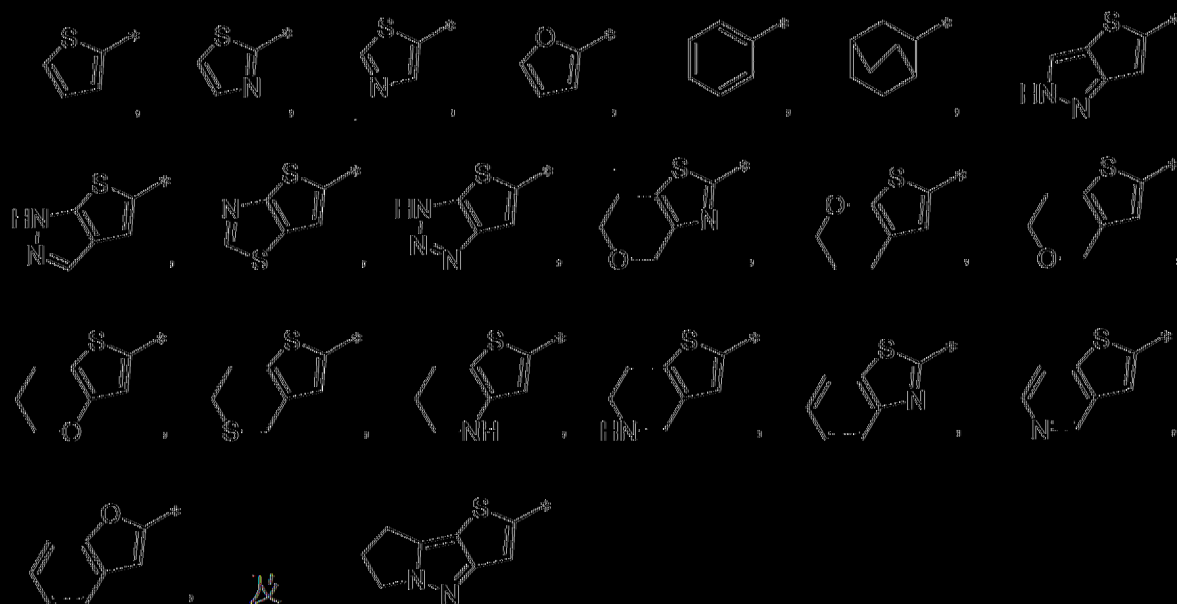
p表示0~5之整數)。

[請求項3]

如請求項1之化合物或其藥學上容許之鹽，其中ring1為選自由下述環

結構：

[化3]



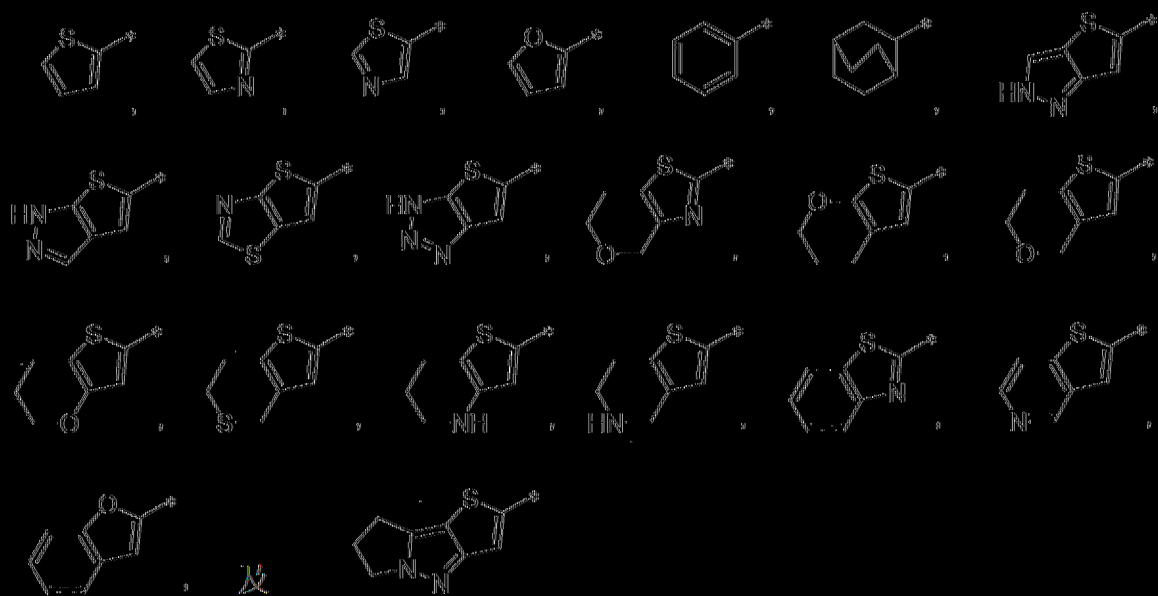
(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，NCl所表示之氮原子可被 R^{5A} 取代)所組成之群中之環結構。

[請求項4]

如請求項2之化合物或其藥學上容許之鹽，其中ring1為選自由下述環

結構：

[化4]



(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，NCC所表示之氮原子可被R⁵取代)所組成之群中之環結構。

[請求項5]

如請求項1或3之化合物或其藥學上容許之鹽，其中R^{5-A}為(1)C1-6烷基、(2)C1-6烷氧基、(3)C1-6鹵烷基、(4)C1-6鹵烷氧基、(5)環丙基、(6)呋喃環、(7)N-甲基吡嗪環、(8)側氧基、(9)二甲基胺基、或(10)-COOCH₃。

[請求項6]

如請求項2或4之化合物或其藥學上容許之鹽，其中R⁵為(1)C1-6烷基、(2)C1-6烷氧基、(3)C1-6鹵烷基、(4)C1-6鹵烷氧基、(5)環丙基、(6)呋喃環、(7)N-甲基吡嗪環、(8)側氧基、(9)二甲基胺基、或(10)-COOCH₃。

[請求項7]

如請求項1至6中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽，其中R³為(1)氮原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)環丙基、或(5)-C(=O)-Q，

Q為(1)苯、(2)吡啶、或(3)咪唑并[2,1-b]噻唑。

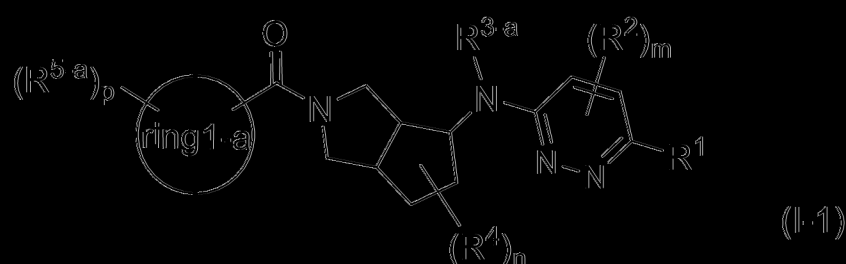
〔請求項8〕

如請求項1至7中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽，其中 X^1 、 X^2 均為N。

〔請求項9〕

如請求項1至8中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽，其中通式(I-A)或通式(I)所表示之化合物為通式(I-1)：

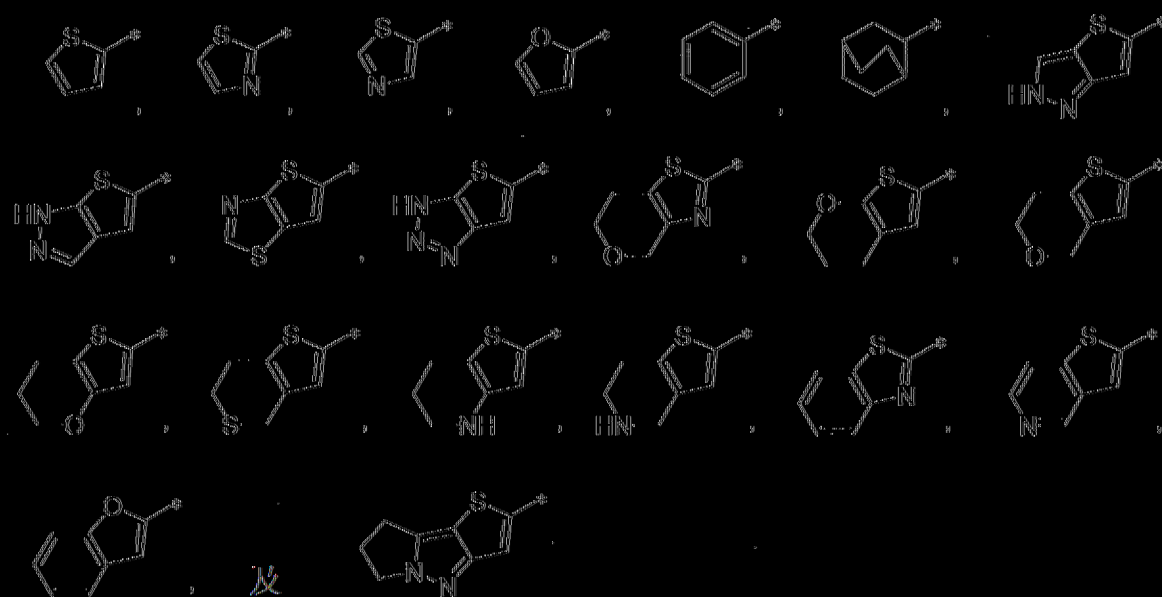
〔化5〕



(式中， R^{3a} 表示(1)氮原子、(2)C1-6烷基、(3)C1-6鹵烷基、(4)環丙基、或(5) $-CH_2-Q$ ，

ring1-a表示選自由下述環結構：

〔化6〕



(式中，星號(*)表示與羰基之鍵結位置，NH所表示之氮原子可被

R^{5-A}取代)所組成之群中之環結構，

R^{5-a}表示(1)C1-6烷基、(2)C1-6烷氧基、(3)C1-6鹵烷基、(4)C1-6鹵烷氧基、(5)環丙基、(6)呋喃環、(7)N-甲基吡唑環、(8)側氧基、(9)二甲基胺基、或(10)-COOCH₃，

其他符號表示與請求項1、2或7中之符號相同之含義)。

【請求項10】

如請求項1或2之化合物或其藥學上容許之鹽，其中通式(I-A)或通式(I)所表示之化合物為選自由下述化合物所組成之群中者：

(1){(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}[5-(二氟甲基)-2-噻吩基]甲酮、

(2){(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}(5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(3)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮、

(4)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(5)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮、

(6)[(3aS,4R,6aR)-4-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](2-甲基-2H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基)甲酮、

(7)[(3aS,4R,6aR)-4-[苄基(6-溴-3-嗒吡基)胺基]六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基](5-甲基-2-噻吩基)甲酮、

(8)rel-6-氯-3-((3aS,4R,6aR)-2-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]八氫環戊并

[c]吡咯-4-基}胺基)-4-嗒吡甲脞、

(9){(3aR,4R,6aS)-4-[(6-氯-3-嗒吡基)胺基]-3a-氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}(6,7-二氫-4H-噁吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮、及

(10)[(3aR,6R,6aS)-6-[(6-溴-3-嗒吡基)胺基]-4,4-二氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基}(6,7-二氫-4H-噁吩并[3,2-c]哌喃-2-基)甲酮。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至10中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分，進而含有藥學上容許之載體。

【請求項12】

如請求項11之醫藥組合物，其為ABHD6抑制劑。

【請求項13】

如請求項11或12之醫藥組合物，其為ABHD6相關疾病之治療及/或預防劑。

【請求項14】

如請求項13之醫藥組合物，其中ABHD6相關疾病為疼痛、神經疾病、炎症性疾病、自體免疫疾病、代謝疾病或惡性腫瘤。

【請求項15】

如請求項13或14之醫藥組合物，其中ABHD6相關疾病為疼痛，疼痛包括伴隨變形性關節病出現之疼痛、癌性疼痛、伴隨化學療法出現之疼痛、慢性腰痛症、伴隨骨質疏鬆症出現之腰痛、骨折痛、伴隨類風濕性關節炎出現之疼痛、神經損傷性疼痛、帶狀疱疹後疼痛、伴隨糖尿病性神經損傷出現之疼痛、纖維肌痛症、伴隨胰臟炎出現之疼痛、伴隨間質性膀胱炎、膀胱痛症候群出現之疼痛、伴隨子宮內膜疾病出現之疼痛、伴隨急躁

性腸症候群出現之疼痛、偏頭痛、或伴隨齒髓炎出現之疼痛。

【請求項16】

如請求項11至15中任一項之醫藥組合物，其與選自由乙醯胺酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗抑鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及雙膦酸鹽類藥所組成之群中之至少一種以上組合投予。

【請求項17】

一種ABHD6相關疾病之治療及/或預防劑，其含有如請求項1至10中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽。

【請求項18】

一種ABHD6相關疾病之預防及/或治療方法，其特徵在於：對需要進行ABHD6相關疾病之預防及/或治療之患者投予如請求項1至10中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽、或者如請求項11或12之醫藥組合物。

【請求項19】

如請求項1至10中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽，其於ABHD6相關疾病之預防及/或治療中使用。

【請求項20】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其藥學上容許之鹽之用途，其用於製造ABHD6相關疾病之預防及/或治療劑。