



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118678949 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202380018988.1

(22) 申请日 2023.01.26

(30) 优先权数据

2022-011030 2022.01.27 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/002387 2023.01.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/145804 JA 2023.08.03

(71) 申请人 田边三菱制药株式会社

地址 日本

(72) 发明人 轰木秀宪 斋藤崇史 下冈一成

山田孝博 福永谦二 菅野廉太郎

今津拓也

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

专利代理师 鲁雯雯 金龙河

(51) Int.Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

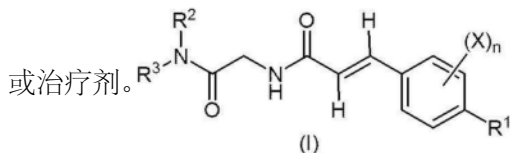
权利要求书8页 说明书140页

(54) 发明名称

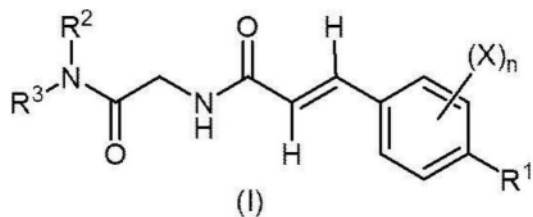
新的B0AT1抑制剂

(57) 摘要

本发明的目的在于提供新的B0AT1抑制剂。本发明涉及式(I)所示的化合物或其盐。[式中,各符号如说明书所记载的那样。]。另外,本发明涉及包含上述化合物的B0AT1抑制剂、以及含有上述化合物的苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症的预防和/



1. 一种B0AT1抑制剂,其包含式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,



式(I)中,

R^1 表示卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基;

n 个 X 各自独立地表示氟原子或氯原子;

n 表示0至2的整数;以及

R^2 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基且 R^3 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基或可被选自取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,或者 R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基,

(取代基组a):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基;

C_{1-6} 烷基-羰基;

C_{1-6} 烷氧基-羰基;

可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基,该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自由羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代;

二 C_{1-6} 烷基氨基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基;以及

可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基,

(取代基组b):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

氧代基;

硫代基;

可被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；

可被选自卤素原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基，该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；

被选自可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基；

三取代甲硅烷基；

三取代甲硅烷氧基；

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基；

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基；以及

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基，

(取代基组c)：

卤素原子；

羟基；

氰基；

羧基；

可被选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基，该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；

可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基；以及

可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。

2. 根据权利要求1所述的BOAT1抑制剂，其中，式(I)中，

R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基，并且

n为0。

3. 根据权利要求1或2所述的B0AT1抑制剂, 其中, 式(I)中,

R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的B0AT1抑制剂, 其中, 式(I)中,

R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自所述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基。

5. 根据权利要求1~3中任一项所述的B0AT1抑制剂, 其中, 式(I)中,

R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自所述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

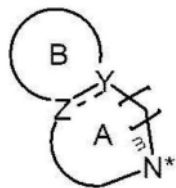
6. 根据权利要求1~3中任一项所述的B0AT1抑制剂, 其中, 式(I)中,

R^2 为被选自所述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 并且

R^3 为可被选自取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

7. 根据权利要求1~3中任一项所述的B0AT1抑制剂, 其中, 式(I)中,

R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自所述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的基团:



式中, Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子;

---表示单键或双键; 环A表示5至8元的非芳香族杂环; 环B表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环、或者苯环; m表示0至3的整数; 以及, *表示与羰基的键合位点。

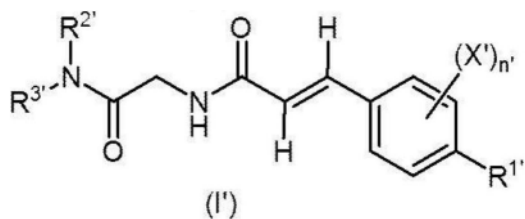
8. 一种用于预防和/或治疗症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病的药物组合物, 其含有权利要求1~7中任一项所述的B0AT1抑制剂和药理学上可接受的载体。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中, 症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病为氨基酸代谢异常症。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物, 其中, 氨基酸代谢异常症为苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症或异戊酸血症。

11. 根据权利要求9所述的药物组合物, 其中, 氨基酸代谢异常症为苯丙酮尿症。

12. 一种式(I')所示的化合物或其盐,



式(I')中,

$\text{R}^{1'}$ 表示 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

n' 个 X' 各自独立地表示氟原子或氯原子;

n' 表示0至2的整数;以及

$\text{R}^{2'}$ 表示被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,且 $\text{R}^{3'}$ 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基或可被选自取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,或者

$\text{R}^{2'}$ 和 $\text{R}^{3'}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基,

(取代基组a):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基;

C_{1-6} 烷基-羰基;

C_{1-6} 烷氧基-羰基;

可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基,该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自由羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代;

二 C_{1-6} 烷基氨基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基;以及

可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基,

(取代基组b):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

氧代基;

硫代基;

可被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；

可被选自卤素原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基，该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；

被选自可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基；

三取代甲硅烷基；

三取代甲硅烷氧基；

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基；

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基；以及

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基，

(取代基组c)：

卤素原子；

羟基；

氰基；

羧基；

可被选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

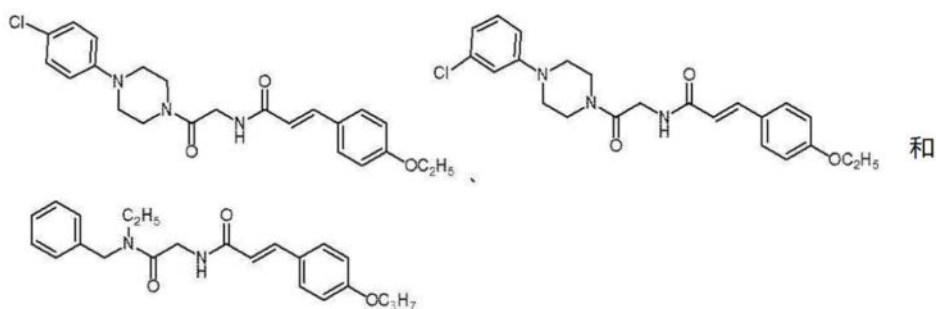
C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基，该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；

可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基；以及

可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基，

其中，下式所示的化合物除外，



13. 根据权利要求12所述的化合物或其盐,其中,式(I')中,

$R^{1'}$ 为卤代 C_{1-4} 烷基,并且

n' 为0。

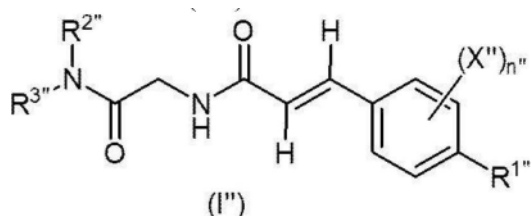
14. 根据权利要求12或13所述的化合物或其盐,其中,式(I')中,

$R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起为可分别被选自所述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基。

15. 根据权利要求12或13所述的化合物或其盐,其中,式(I')中,

$R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自所述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

16. 一种式(I'')所示的化合物或其盐,



式(I'')中,

$R^{1''}$ 表示卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基;

n'' 个 X'' 各自独立地表示氟原子或氯原子;

n'' 表示0至2的整数;以及

$R^{2''}$ 表示可被选自下述(i)和(ii)组成的组中的基团取代且还可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,且 $R^{3''}$ 表示被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基:

(i) 可被选自取代基组c的取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基;

(ii) 可被选自取代基组b的取代基取代的5至6元的单环式含氮非芳香族杂环基,

或者, $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组b的取代基取代的稠合含氮非芳香族杂环基,其中,四氢喹啉基和四氢异喹啉基除外,

(取代基组a):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;

可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基;

C₁₋₆烷基-羰基;

C₁₋₆烷氧基-羰基;

可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基,该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代;

二C₁₋₆烷基氨基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基;以及

可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基,

(取代基组b):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

氧代基;

硫代基;

可被选自由C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-羰基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基;

可被选自由卤素原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的C₁₋₆烷基;

可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;

可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基;

可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基-羰基;

C₁₋₆烷氧基-羰基;

可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基,该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代;

被选自由可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基;

三取代甲硅烷基;

三取代甲硅烷氧基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基;

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基;以及

可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基,

(取代基组c):

卤素原子;

羟基;

氰基;

羧基;

可被选自由 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基;

C_{1-6} 烷基-羰基;

C_{1-6} 烷氧基-羰基;

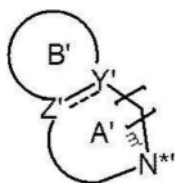
可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基,该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自由羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代;

可被选自由卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基;以及

可被选自由卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。

17. 根据权利要求16所述的化合物或其盐,其中,式(I'')中,

$R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自所述取代基组b的1至3个取代基取代的下述式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:



式中, Y' 和 Z' 各自独立地表示碳原子或氮原子;

==表示单键或双键;环A'表示5至8元的非芳香族杂环;环B'表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环; m' 表示0至3的整数;以及 $*$ 表示与羰基的键合位点。

18. 一种药物组合物,其含有权利要求12~17中任一项所述的化合物或其盐和药理学上可接受的载体。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防氨基酸代谢异常症。

20. 根据权利要求18所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防选自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病。

21. 根据权利要求18所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防苯丙酮尿症。

新的BOAT1抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有中性氨基酸转运体BOAT1的抑制作用、对于BOAT1所参与的氨基酸代谢异常症的预防和/或治疗有用的新的肉桂酰甘氨酸化合物。

背景技术

[0002] 哈特纳普 (Hartnup) 病的致病基因SLC6A19局部存在于5p15.33,由12个外显子构成。作为其基因产物的中性氨基酸转运体BOAT1由634个氨基酸构成,具有12个跨膜位点(非专利文献1、2)。BOAT1为小肠和肾脏中的中性氨基酸的主要转运体,负责甘氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸等在小肠中的吸收和在肾脏中的重吸收(非专利文献3~5)。已知BOAT1敲除小鼠会显示尿中氨基酸高值(非专利文献6),在临床中,BOAT1功能缺陷呈现出上述被称为哈特纳普病的重度中性氨基酸尿(非专利文献7)。因此认为,通过抑制BOAT1,可能会改善(缓解)作为转运底物的中性氨基酸所参与的各种疾病或病情。

[0003] 另外,还报道了通过抑制BOAT1功能而实现的疾病治疗效果的相关具体例,例如,对于苯丙酮尿症的模型小鼠,使BOAT1发生先天性地缺损或给药与mRNA结合的核酸化合物而后天地抑制表达,从而其病情得到改善(非专利文献4)等。

[0004] 在此背景下,抑制BOAT1的化合物作为用于预防和/或治疗转运底物即中性氨基酸所参与的各种疾病或病情、具体而言氨基酸代谢异常症的药物日益受到关注。

[0005] 作为氨基酸代谢异常症,可列举例如苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等指定难治性疾病,作为它们的治疗方法,已知主要有连续性的饮食疗法。作为饮食疗法以外的方法,还已知给药增加辅酶和酶的药剂、注射酶的治疗方法,但都不是根治性治疗方法(例如,非专利文献8等)。

[0006] 因此,需要开发用于预防和/或治疗能够通过抑制BOAT1而使中性氨基酸代谢正常、使症状得到缓解的疾病、具体而言氨基酸代谢异常症的药剂。

[0007] 到目前为止,作为具有BOAT1抑制活性的化合物,已知有例如具有与BOAT1的RNA部分一致或完全一致的序列的核酸(非专利文献4)、作为现有市售品的尼美舒利和其衍生物(非专利文献9、10)、作为公知化合物的桂溴胺(非专利文献11)、通过文库筛选而被发现的碱性化合物(非专利文献12、13)等。但是,本发明的肉桂酰甘氨酸化合物显示BOAT1抑制作用这一点迄今为止尚无报道。

[0008] 现有技术文献

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:Nat.Genet.,2004;36:p.999-1002

[0011] 非专利文献2:Nat.Genet.,2004;36:p.1003-1007

[0012] 非专利文献3:The Journal of Biological Chemistry 2004;279:p.24467-24476

[0013] 非专利文献4:JCI Insight.,2018;3(14):p.e121762

- [0014] 非专利文献5:IUBMB Life,2009;61(6):p.591-599
- [0015] 非专利文献6:MOLECULAR METABOLISM,2015:p.406-417
- [0016] 非专利文献7:Biochem.J.,2005;389:p.745-751
- [0017] 非专利文献8:难治性疾病信息中心,苯丙酮尿症(指定难治性疾病240)(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4747>)
- [0018] 非专利文献9:Biochemical Pharmacology,2014;89:p.422-430
- [0019] 非专利文献10:Bioorganic and Medicinal chemistry letters,2021;53:p.128421
- [0020] 非专利文献11:SLASDiscovery,2019;24(2):p.111-120
- [0021] 非专利文献12:British Journal of Pharmacology,2017;174:p.468-482
- [0022] 非专利文献13:Frontiers in Pharmacology,2020;11:p.140

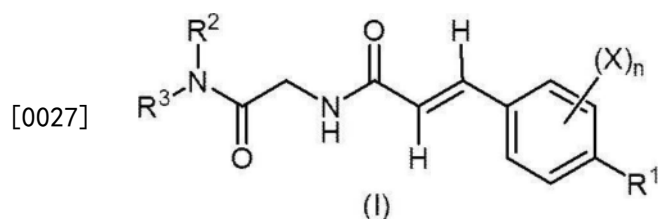
发明内容

[0023] 发明所要解决的问题

[0024] 本发明的课题在于,提供显示优良的BOAT1抑制作用、能够预防和/或治疗能够通过该作用使症状得到缓解的疾病、具体而言氨基酸代谢异常症的药物。

[0025] 用于解决问题的方法

[0026] 本发明人们为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现,下述式(I)所示的化合物(以下有时也简称为“化合物(I)”)或其药学上可接受的盐对中性氨基酸转运体BOAT1具有优良的抑制作用,从而完成了本发明。



[0028] [式中,

[0029] R^1 表示卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基;

[0030] n 个 X 各自独立地表示氟原子或氯原子;

[0031] n 表示0至2的整数;以及

[0032] R^2 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基且 R^3 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基或可被选自取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,或者 R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基。

[0033] (取代基组a):

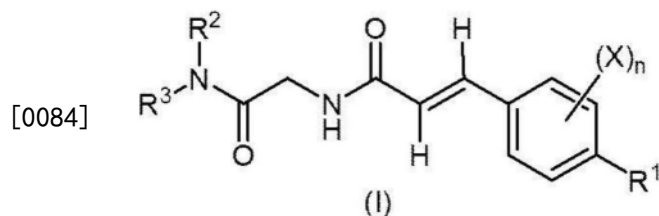
[0034] 卤素原子;

[0035] 羟基;

[0036] 氰基;

- [0037] 羧基；
- [0038] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；
- [0039] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；
- [0040] C₁₋₆烷基-羰基；
- [0041] C₁₋₆烷氧基-羰基；
- [0042] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0043] 二C₁₋₆烷基氨基；
- [0044] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；
- [0045] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；
- [0046] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基；以及
- [0047] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基。
- [0048] (取代基组b)：
- [0049] 卤素原子；
- [0050] 羟基；
- [0051] 氰基；
- [0052] 羧基；
- [0053] 氧代基；
- [0054] 硫代基；
- [0055] 可被选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-羰基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；
- [0056] 可被选自卤素原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的C₁₋₆烷基；
- [0057] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；
- [0058] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；
- [0059] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基-羰基；
- [0060] C₁₋₆烷氧基-羰基；
- [0061] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0062] 被选自可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基；
- [0063] 三取代甲硅烷基；
- [0064] 三取代甲硅烷氧基；
- [0065] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；
- [0066] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及
- [0067] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。
- [0068] (取代基组c)：
- [0069] 卤素原子；
- [0070] 羟基；
- [0071] 氰基；

- [0072] 羧基；
- [0073] 可被选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；
- [0074] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0075] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；
- [0076] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；
- [0077] C_{1-6} 烷基-羰基；
- [0078] C_{1-6} 烷氧基-羰基；
- [0079] 可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基，该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0080] 可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基；以及
- [0081] 可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。]
- [0082] 即，本发明如下所述。
- [0083] [1]一种B0AT1抑制剂，其包含式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐。



- [0085] [式中，
- [0086] R^1 表示卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基；
- [0087] n 个 X 各自独立地表示氟原子或氯原子；
- [0088] n 表示0至2的整数；以及
- [0089] R^2 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基且 R^3 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基或可被选自取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，或者 R^2 和 R^3 相互键合并与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基。
- [0090] (取代基组a)：
- [0091] 卤素原子；
- [0092] 羟基；
- [0093] 氰基；
- [0094] 羧基；
- [0095] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；
- [0096] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；
- [0097] C_{1-6} 烷基-羰基；
- [0098] C_{1-6} 烷氧基-羰基；

- [0099] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基,该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代;
- [0100] 二C₁₋₆烷基氨基;
- [0101] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基;
- [0102] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基;
- [0103] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基;以及
- [0104] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基。
- [0105] (取代基组b):
- [0106] 卤素原子;
- [0107] 羟基;
- [0108] 氰基;
- [0109] 羧基;
- [0110] 氧代基;
- [0111] 硫代基;
- [0112] 可被选自由C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-羰基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基;
- [0113] 可被选自由卤素原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的C₁₋₆烷基;
- [0114] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;
- [0115] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基;
- [0116] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基-羰基;
- [0117] C₁₋₆烷氧基-羰基;
- [0118] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基,该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代;
- [0119] 被选自由可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基;
- [0120] 三取代甲硅烷基;
- [0121] 三取代甲硅烷氧基;
- [0122] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基;
- [0123] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基;以及
- [0124] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。
- [0125] (取代基组c):
- [0126] 卤素原子;
- [0127] 羟基;
- [0128] 氰基;
- [0129] 羧基;
- [0130] 可被选自由C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基;
- [0131] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基;
- [0132] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;
- [0133] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基;

[0134] C_{1-6} 烷基-羰基;

[0135] C_{1-6} 烷氧基-羰基;

[0136] 可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基,该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代;

[0137] 可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基;以及

[0138] 可被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。]

[0139] [2]根据上述[1]所述的B0AT1抑制剂,其中,式(I)中,

[0140] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基,并且n为0。

[0141] [3]根据上述[1]或[2]所述的B0AT1抑制剂,其中,式(I)中,

[0142] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基。

[0143] [4]根据上述[1]~[3]中任一项所述的B0AT1抑制剂,其中,式(I)中,

[0144] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基。

[0145] [5]根据上述[1]~[3]中任一项所述的B0AT1抑制剂,其中,式(I)中,

[0146] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

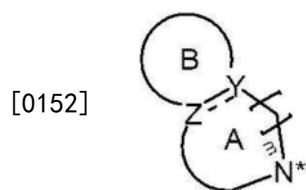
[0147] [6]根据上述[1]~[3]中任一项所述的B0AT1抑制剂,其中,式(I)中,

[0148] R^2 为被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,并且

[0149] R^3 为可被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0150] [7]根据上述[1]~[3]中任一项所述的B0AT1抑制剂,其中,式(I)中,

[0151] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的基团:



[0153] (式中,Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0154] --- 表示单键或双键;环A表示5至8元的非芳香族杂环;环B表示5至6元的非芳香族

杂环或芳香族杂环、或者苯环；m表示0至3的整数；以及*表示与羰基的键合位点。)

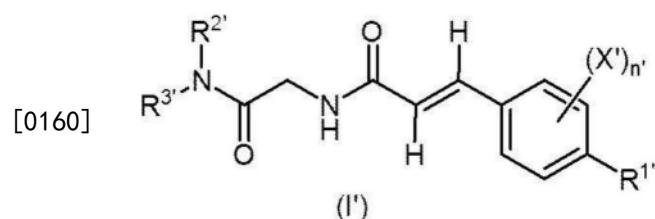
[0155] [8]一种用于预防和/或治疗症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病的药物组合物，其含有上述[1]~[7]中任一项所述的B0AT1抑制剂和药理学上可接受的载体。

[0156] [9]根据上述[8]所述的药物组合物，其中，症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病为氨基酸代谢异常症。

[0157] [10]根据上述[9]所述的药物组合物，其中，氨基酸代谢异常症为苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症或异戊酸血症。

[0158] [11]根据上述[9]所述的药物组合物，其中，氨基酸代谢异常症为苯丙酮尿症。

[0159] [12]一种式(I')所示的化合物(以下有时也简称为“化合物(I')”)。或其盐。



[0161] [式中，

[0162] R^1 表示 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基；

[0163] n' 个 X' 各自独立地表示氟原子或氯原子；

[0164] n' 表示0至2的整数；以及

[0165] R^2 表示被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基且

[0166] R^3 表示可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基或可被选自取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，或者

[0167] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基。

[0168] (取代基组a)：

[0169] 卤素原子；

[0170] 羟基；

[0171] 氰基；

[0172] 羧基；

[0173] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0174] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；

[0175] C_{1-6} 烷基-羰基；

[0176] C_{1-6} 烷氧基-羰基；

[0177] 可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基，该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自由羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；

[0178] 二 C_{1-6} 烷基氨基；

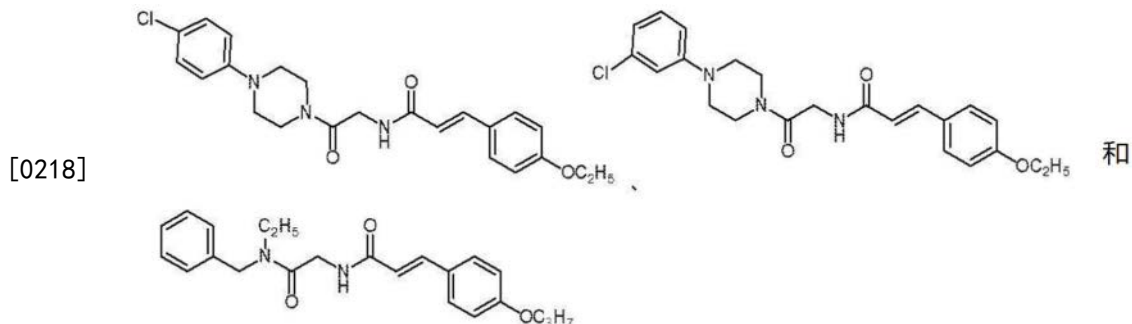
- [0179] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；
- [0180] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；
- [0181] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基；以及
- [0182] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基。
- [0183] (取代基组b)：
- [0184] 卤素原子；
- [0185] 羟基；
- [0186] 氰基；
- [0187] 羧基；
- [0188] 氧代基；
- [0189] 硫代基；
- [0190] 可被选自由C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-羰基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；
- [0191] 可被选自由卤素原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的C₁₋₆烷基；
- [0192] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；
- [0193] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；
- [0194] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基-羰基；
- [0195] C₁₋₆烷氧基-羰基；
- [0196] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0197] 被选自由可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基；
- [0198] 三取代甲硅烷基；
- [0199] 三取代甲硅烷氧基；
- [0200] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；
- [0201] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及
- [0202] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。
- [0203] (取代基组c)：
- [0204] 卤素原子；
- [0205] 羟基；
- [0206] 氰基；
- [0207] 羧基；
- [0208] 可被选自由C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；
- [0209] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基；
- [0210] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；
- [0211] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；
- [0212] C₁₋₆烷基-羰基；
- [0213] C₁₋₆烷氧基-羰基；
- [0214] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基

基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；

[0215] 可被选自由卤素原子、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及

[0216] 可被选自由卤素原子、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。]

[0217] 其中，下式所示的化合物除外。



[0219] [13]根据上述[12]所述的化合物或其盐，其中，式(I')中，

[0220] R^{1'} 为卤代C₁₋₄烷基，并且n' 为0。

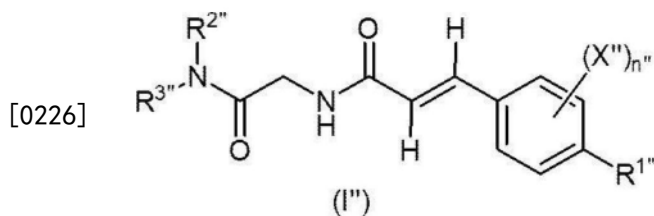
[0221] [14]根据上述[12]或[13]所述的化合物或其盐，其中，式(I')中，

[0222] R^{2'} 和R^{3'} 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基。

[0223] [15]根据上述[12]或[13]所述的化合物或其盐，其中，式(I')中，

[0224] R^{2'} 和R^{3'} 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

[0225] [16]一种式(I'')所示的化合物(以下有时也简称为“化合物(I'')”)。或其盐。



[0227] [式中，

[0228] R^{1''} 表示卤素原子、可被取代的C₁₋₆烷基、可被取代的C₃₋₈环烷基、可被取代的C₁₋₆烷氧基、可被取代的C₃₋₈环烷基氧基、可被取代的C₁₋₆烷基硫基、可被取代的C₃₋₈环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的C₆₋₁₄芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基；

[0229] n' 个X'' 各自独立地表示氟原子或氯原子；

[0230] n'' 表示0至2的整数；以及

[0231] $R^{2''}$ 表示可被选自下述 (i) 和 (ii) 组成的组中的基团取代且还可被选自取代基组 a 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 且 $R^{3''}$ 表示被选自取代基组 a 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基:

[0232] (i) 可被选自取代基组 c 的取代基取代的 5 至 6 元的单环式含氮芳香族杂环基; 和

[0233] (ii) 可被选自取代基组 b 的取代基取代的 5 至 6 元的单环式含氮非芳香族杂环基,

[0234] 或者, $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自取代基组 b 的取代基取代的稠合含氮非芳香族杂环基 (其中, 四氢喹啉基和四氢异喹啉基除外)。

[0235] (取代基组 a):

[0236] 卤素原子;

[0237] 羟基;

[0238] 氰基;

[0239] 羧基;

[0240] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0241] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基;

[0242] C_{1-6} 烷基-羰基;

[0243] C_{1-6} 烷氧基-羰基;

[0244] 可被 1 至 2 个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基, 该 1 至 2 个 C_{1-6} 烷基可被选自由羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代;

[0245] 二 C_{1-6} 烷基氨基;

[0246] 可被选自取代基组 c 的 1 至 3 个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基;

[0247] 可被选自取代基组 c 的 1 至 3 个取代基取代的 C_{6-14} 芳基;

[0248] 可被选自取代基组 c 的 1 至 3 个取代基取代的含氮芳香族杂环基; 以及

[0249] 可被选自取代基组 b 的 1 至 3 个取代基取代的非芳香族杂环基。

[0250] (取代基组 b):

[0251] 卤素原子;

[0252] 羟基;

[0253] 氰基;

[0254] 羧基;

[0255] 氧代基;

[0256] 硫代基;

[0257] 可被选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的 1 至 2 个取代基取代的氨基;

[0258] 可被选自由卤素原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0259] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0260] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基;

[0261] 可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基-羰基;

[0262] C_{1-6} 烷氧基-羰基;

[0263] 可被 1 至 2 个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基, 该 1 至 2 个 C_{1-6} 烷基可被选自由羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代;

[0264] 被选自由可分别被选自取代基组 c 的 1 至 3 个取代基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和

非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基；

[0265] 三取代甲硅烷基；

[0266] 三取代甲硅烷氧基；

[0267] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；

[0268] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及

[0269] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。

[0270] (取代基组c)：

[0271] 卤素原子；

[0272] 羟基；

[0273] 氰基；

[0274] 羧基；

[0275] 可被选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；

[0276] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基；

[0277] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；

[0278] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；

[0279] C₁₋₆烷基-羰基；

[0280] C₁₋₆烷氧基-羰基；

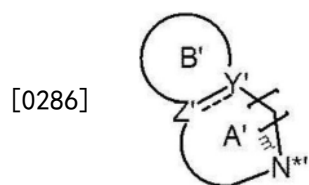
[0281] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基,该1至2个C₁₋₆烷基可被选自羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；

[0282] 可被选自卤素原子、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及

[0283] 可被选自卤素原子、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基。]

[0284] [17]根据上述[16]所述的化合物或其盐,其中,式(I'')中,

[0285] R^{2''}和R^{3''}相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下述式所示的稠合含氮非芳香族杂环基：



[0287] (式中,Y'和Z'各自独立地表示碳原子或氮原子；

[0288] ==表示单键或双键；环A'表示5至8元的非芳香族杂环；环B'表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环；m'表示0至3的整数；以及*表示与羰基的键合位点。)

[0289] [18]一种药物组合物,其含有上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐和药理学上可接受的载体。

[0290] [19]根据上述[18]所述的药物组合物,其用于治疗和/或预防氨基酸代谢异常症。

[0291] [20]根据上述[18]所述的药物组合物,其用于治疗和/或预防选自苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病。

[0292] [21]根据上述[18]所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防苯丙酮尿症。

[0293] [22]根据上述[8] ~ [11]和[18] ~ [21]中任一项所述的药物组合物,其特征在于,与其它药剂组合给药。

[0294] [23]根据上述[22]所述的药物组合物,其中,其它药剂为B0AT1抑制剂。

[0295] [24]根据上述[22]的药物组合物,其中,其它药剂为维生素剂、用于缓解氨基酸代谢异常症的各种症状的药剂、抗抑郁药、抗焦虑药或ADHD治疗药。

[0296] [25]根据上述[22] ~ [24]中任一项所述的药物组合物,其特征在于,上述[8] ~ [11]和[18] ~ [21]中任一项所述的药物组合物和其它药剂分别给药。

[0297] [26]根据上述[22] ~ [24]中任一项所述的药物组合物,其特征在于,上述[8] ~ [11]和[18] ~ [21]中任一项所述的药物组合物和其它药剂同时给药或依次给药。

[0298] [27]根据上述[22] ~ [26]中任一项所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防氨基酸代谢异常症。

[0299] [28]根据上述[22] ~ [26]中任一项所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防选自自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病。

[0300] [29]一种药物组合物,其含有上述[8] ~ [11]和[18] ~ [21]中任一项所述的药物组合物和其它药剂。

[0301] [30]根据上述[29]所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防氨基酸代谢异常症。

[0302] [31]根据上述[29]所述的药物组合物,其用于治疗 and/或预防选自自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病。

[0303] [32]一种哺乳动物的氨基酸代谢异常症的预防或治疗方法,其特征在于,将上述[1] ~ [7]中任一项所述的B0AT1抑制剂以有效量给药于该哺乳动物。

[0304] [33]一种哺乳动物的选自自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病的预防或治疗方法,其特征在于,将上述[1] ~ [7]中任一项所述的B0AT1抑制剂以有效量给药于该哺乳动物。

[0305] [34]一种哺乳动物的氨基酸代谢异常症的预防或治疗方法,其特征在于,将上述[12] ~ [17]中任一项所述的化合物或其盐以有效量给药于该哺乳动物。

[0306] [35]一种哺乳动物的选自自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病的预防或治疗方法,其特征在于,将上述[12] ~ [17]中任一项所述的化合物或其盐以有效量给药于该哺乳动物。

[0307] [36]一种哺乳动物的氨基酸代谢异常症的预防或治疗方法,其特征在于,将上述[8] ~ [11]和[18] ~ [21]中任一项所述的药物组合物和其它药剂以有效量同时或依次给药于该哺乳动物。

[0308] [37]一种哺乳动物的选自自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病的预防或治疗方法,其特征在于,将上述[8] ~ [11]和[18] ~ [21]中任

一项所述的药物组合物和其它药剂以有效量同时或依次给药于该哺乳动物。

[0309] [38]上述[1]~[7]中任一项所述的BOAT1抑制剂的用于制造氨基酸代谢异常症的治疗剂或预防剂的应用。

[0310] [39]上述[1]~[7]中任一项所述的BOAT1抑制剂的用于制造选自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病的治疗剂或预防剂的应用。

[0311] [40]上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐的用于制造氨基酸代谢异常症的治疗剂或预防剂的应用。

[0312] [41]上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐的用于制造选自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病的治疗剂或预防剂的应用。

[0313] [42]根据上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐,其用于预防或治疗氨基酸代谢异常症。

[0314] [43]根据上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐,其用于预防或治疗选自由苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症和异戊酸血症组成的组中的疾病。

[0315] [44]上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐的制造方法。

[0316] [45]上述[12]~[17]中任一项所述的化合物或其盐的前药。

[0317] 发明效果

[0318] 本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐对BOAT1具有优良的抑制活性,因此含有该化合物的药物组合物对于症状能够通过BOAT1抑制作用而缓解的疾病的治疗和/或预防有用。作为该疾病,可列举例如苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症。这些氨基酸代谢异常症是需要终生持续进行非常严格的饮食疗法(氨基酸限制饮食)等长期疗养的指定难治性疾病,因此,本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐可提供新型且有效的预防和/或治疗药。

具体实施方式

[0319] 以下对本说明书中使用的术语和各符号的定义进行说明。

[0320] 本说明书中,“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0321] 本说明书中,“烷(基)”是指从烷烃的任意碳原子上除去了1个氢原子而形成的直链状或支链状的碳数1个以上的1价基团,碳数范围没有特别限定时,为 C_{1-20} 烷基,其中优选 C_{1-6} 烷基。

[0322] 本说明书中,“ C_{1-20} 烷(基)”是指碳原子数1~20的烷基,可列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、二十烷基等。

[0323] 本说明书中,“ C_{1-6} 烷(基)”是指碳原子数1~6的烷基,可列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、仲戊基(戊烷-2-基)、3-戊

基(戊烷-3-基)、叔戊基(1,1-二甲基丙基)、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

[0324] 本说明书中,“C₁₋₄烷(基)”是指碳原子数1~4的烷基,可列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0325] 本说明书中,“卤代烷(基)”是指上述烷基中的1个以上(优选为1至6个,更优选为1至3个。)氢原子被卤素取代而形成的基团。具体而言,可列举例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基、6,6,6-三氟己基等。其中,优选“卤代C₁₋₆烷基”,更优选“卤代C₁₋₄烷基”。

[0326] 本说明书中,“环烷(基)”是指环状烷基,碳数范围没有特别限定时,优选为C₃₋₈环烷基。

[0327] 本说明书中,“C₃₋₈环烷(基)”是指碳原子数3~8的环状烷基,可列举例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。其中,优选C₃₋₆环烷基。

[0328] 本说明书中,“C₃₋₈环烷基氧(基)”是指上述C₃₋₈环烷基键合于氧原子而形成的基团,具体而言,可列举例如环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基、环辛基氧基等。

[0329] 本说明书中,“C₃₋₈环烷基硫(基)”是指上述C₃₋₈环烷基键合于硫原子而形成的基团,具体而言,可列举例如环丙基硫基、环丁基硫基、环戊基硫基、环己基硫基、环庚基硫基、环辛基硫基等。

[0330] 本说明书中,“烷氧(基)”是指直链或支链的烷基与氧原子键合而形成的基团,碳数范围没有特别限定时,为C₁₋₂₀烷氧基,优选为C₁₋₆烷氧基。

[0331] 本说明书中,“C₁₋₆烷氧(基)”是指碳原子数1~6的烷氧基,可列举例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基等。其中,优选C₁₋₄烷氧基。

[0332] 本说明书中,“卤代烷氧(基)”是指上述烷氧基中的1个以上氢原子被卤素取代而形成的基团。具体而言,可列举例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、2-碘乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2,2,3,3-四氟丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基、6,6,6-三氟己氧基等。其中,优选“卤代C₁₋₆烷氧基”,更优选“卤代C₁₋₄烷氧基”。

[0333] 本说明书中,“烷基硫(基)”是指直链或支链的烷基与硫原子键合而形成的基团,优选为C₁₋₆烷基硫基。

[0334] 本说明书中,“C₁₋₆烷基硫(基)”是指碳原子数1~6的烷基硫基,可列举例如甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基、戊基硫基、异戊基硫基、新戊基硫基、己基硫基等。

[0335] 本说明书中,“卤代烷基硫(基)”是指上述烷基硫基中的1个以上氢原子被卤素取代而形成的基团。具体而言,可列举例如氟甲基硫基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、2-氯乙基硫基、2-溴乙基硫基、2-碘乙基硫基、2-氟乙基硫基、2,2-二氟乙基硫基、2,2,2-三氟乙基硫基、五氟乙基硫基、2,2,3,3-四氟丙基硫基、3,3,3-三氟丙基硫基、4,4,4-三氟丁基硫基、5,5,5-三氟戊基硫基、6,6,6-三氟己基硫基等。其中,优选“卤代C₁₋₆烷基硫基”。

[0336] 本说明书中,“C₁₋₆烷基磺酰(基)”是指在磺酰基(-S(=O)₂-)上键合上述“C₁₋₆烷基”而形成的基团、即碳数为1~6的直链或支链烷基磺酰基。作为该“C₁₋₆烷基磺酰(基)”,可列举例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、1-乙基丙基磺酰基、己基磺酰基等。

[0337] 本说明书中,“烷基-羰(基)”是指上述烷基键合于羰基而形成的基团,碳数范围没有特别限定,优选为C₁₋₆烷基-羰基。

[0338] 本说明书中,“烷氧基-羰(基)”是指上述烷氧基键合于羰基而形成的基团,碳数范围没有特别限定,优选为C₁₋₆烷氧基-羰基。

[0339] 本说明书中,“可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰(基)”是指氨甲酰基(-CONH₂)的1或2个氢原子可各自独立地被取代为上述C₁₋₆烷基的基团,优选为单-或二-C₁₋₆烷基-氨甲酰基。

[0340] 本说明书中,“芳(基)”是指显示芳香族性的单环式或多环式(稠合)的烃基,具体而言,可列举例如苯基、1-萘基、2-萘基、联苯基、2-蒎基、苊基等C₆₋₁₄芳基,其中优选C₆₋₁₀芳基。

[0341] 本说明书中,作为“C₆₋₁₀芳(基)”,可列举例如苯基、1-萘基、2-萘基,其中优选苯基。

[0342] 本说明书中,“芳基-羰(基)”是指上述芳基键合于羰基而形成的基团,碳数范围没有特别限定,优选为C₆₋₁₄芳基-羰基。

[0343] 本说明书中,“C₆₋₁₄芳基氧(基)”是指上述C₆₋₁₄芳基键合于氧原子而形成的基团,具体而言,可列举例如苯基氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基、联苯基氧基、2-蒎基氧基等。其中,特别优选苯基氧基。

[0344] 本说明书中,“C₆₋₁₄芳基磺酰(基)”是指上述C₆₋₁₄芳基键合于磺酰基(-S(=O)₂-)的硫原子而形成的基团,可列举例如苯基磺酰基、1-萘基磺酰基、2-萘基磺酰基等。

[0345] 本说明书中,“C₆₋₁₄芳基磺酰基氧(基)”是指上述C₆₋₁₄芳基键合于磺酰基氧基(-S(=O)₂-O-)的硫原子而形成的基团,可列举例如苯基磺酰基氧基、1-萘基磺酰基氧基、2-萘基磺酰基氧基等。

[0346] 本说明书中,“C₇₋₁₈芳烷基(基)”是指上述C₆₋₁₄芳基键合于上述C₁₋₄烷基而形成的基团,具体而言,可列举例如苄基、苄乙基、萘甲基、联苯基甲基等。其中,优选C₇₋₁₀芳烷基,特别优选苄基。

[0347] 本说明书中,“C₇₋₁₈芳烷基氧(基)”是指上述C₇₋₁₈芳烷基键合于氧原子而形成的基团,具体而言,可列举例如苄基氧基、苄乙基氧基、萘甲基氧基、联苯甲基氧基等。其中,特别优选苄基氧基。

[0348] 本说明书中,“酰(基)”是指甲酰基、直链或支链状的烷基-羰基、或芳基-羰基,碳数范围没有特别限定,优选为甲酰基、C₁₋₆烷基-羰基、或C₆₋₁₄芳基-羰基。作为酰(基)的优选的具体例,可列举甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁基羰基(特戊酰基)、己酰基、庚酰基、苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基等。

[0349] 本说明书中,“酰基氧(基)”是指上述酰基与氧原子键合而形成的基团,优选为C₁₋₆烷基-羰基氧基、或C₆₋₁₄芳基-羰基氧基。

[0350] 本说明书中,“可被选自由 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨(基)”是指非取代的氨基或氨基的1至2个氢原子被取代为上述 C_{1-6} 烷基和/或 C_{1-6} 烷氧基-羰基的基团。

[0351] 本说明书中,作为“杂环(基)”,可列举例如:作为成环原子,除了碳原子以外分别含有选自氮原子、硫原子和氧原子中的1至4个杂原子的(i)芳香族杂环基、(ii)非芳香族杂环基、(iii)6至10元的桥环式非芳香族杂环基、和(iv)6至12元的螺环式的非芳香族杂环基。

[0352] 本说明书中,作为“芳香族杂环基”,可列举例如:作为成环原子,除了碳原子以外还含有选自氮原子、硫原子和氧原子中的1至4个杂原子的5至14元的芳香族杂环基。

[0353] 作为该“芳香族杂环基”的优选例,可列举:噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、**噁**唑基、异**噁**唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-**噁**二唑基、1,3,4-**噁**二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基等5或6元的单环式芳香族杂环基;苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并**噁**唑基、苯并异**噁**唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、**噁**唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、**噁**唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、萘并[2,3-b]噻吩基、吩**噁**噻基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、呋唑基、 β -呋啉基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩**噁**嗪基等8至14元的稠合芳香族杂环基(稠合多环式(优选2或3环式)芳香族杂环基)。

[0354] 本说明书中,作为“非芳香族杂环基”,可列举例如:作为成环原子,除了碳原子以外还含有选自氮原子、硫原子和氧原子中的1至4个杂原子的3至14元的非芳香族杂环基。

[0355] 作为该“非芳香族杂环基”的优选例,可列举:氮丙啶基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、**噁**唑啉基、**噁**唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢**噁**唑基、四氢异**噁**唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氮杂**草**基、氧杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基等3至10元单环式非芳香族杂环基(优选5至8元单环式非芳香族杂环基);

[0356] 四氢三唑并吡啶基、四氢三唑并吡嗪基、四氢吡唑并吡嗪基、二氢吡唑并吡咯基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、二氢咪唑并吡啶基、二氢咪唑并吡咯基、四氢咪唑并吡嗪基、二氢嘧啶并吡咯基、二氢吡啶并吡咯基、四氢吡啶并吡啶基、四氢**噁**唑并吡嗪基、四氢吡啶并吡啶基、四氢三唑并二氮杂**草**基、八氢-1,4-**噁**嗪并吡嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并**噁**唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹啉基、吲哚啉基、异吲哚啉基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂**草**基、四氢喹喔啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩**噁**嗪基、四氢酞嗪基、四氢萘啶基、四氢喹唑啉基、四氢噌啉基、四氢呋唑基、四氢- β -呋啉基、四氢吡啶

基、四氢吩嗪基、四氢噻吨酮基、八氢异喹啉基等9至14元的稠合非芳香族杂环基(稠合多环式(优选2环式)非芳香族杂环基)。

[0357] 作为该“非芳香族杂环基”的更优选的例子,可列举吡咯烷基、哌啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基等。其中,特别优选5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基等稠合非芳香族杂环基。

[0358] 本说明书中,作为“6至10元的桥环式的非芳香族杂环基”的优选例,可列举3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、奎宁环基等。

[0359] 本说明书中,作为“6至12元的螺环式的非芳香族杂环基”的优选例,可列举2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基等。

[0360] 本说明书中,“含氮芳香族杂环基”或“含氮非芳香族杂环基”是指上述芳香族杂环基或非芳香族杂环基中具有至少1个氮原子作为成环原子的基团。

[0361] 本说明书中,“被选自由可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰(基)”是指:氨磺酰基($-S(=O)_2-NH_2$)的1个氢原子被可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的上述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或非芳香族杂环基取代而形成的基团。

[0362] 本说明书中,“三取代甲硅烷基(基)”是指被相同或不同的3个取代基(例如 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基等)取代的甲硅烷基,作为该基团,可列举例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等三烷基甲硅烷基(优选三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基)、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0363] 本说明书中,“三取代甲硅烷基氧(基)”是指三取代甲硅烷基键合于氧原子而形成的基团,作为该基团,可列举例如三甲基甲硅烷氧基、三乙基甲硅烷氧基、三异丙基甲硅烷氧基、叔丁基二甲基甲硅烷氧基等三烷基甲硅烷氧基(优选三 C_{1-6} 烷基甲硅烷氧基)、叔丁基二苯基甲硅烷氧基、三苯基甲硅烷氧基等。

[0364] 本说明书中,“可被取代”是指非取代或在可取代的任意位置处被特定取代基取代(任意的氢原子与取代基进行置换)。作为该“取代基”,没有特别限定,可列举选自下述(取代基组a)、(取代基组a')、(取代基组a'')、(取代基组b)、(取代基组c)和(取代基组d)组成的组中的取代基。未特别指定取代基组时,是指可被选自下述(取代基组d)的1个以上取代基取代。取代基的个数为可取代的个数即可,没有特别限定,通常为1至5个,优选为1至3个。存在两个以上取代基时,各取代基可以相同或不同。

[0365] (取代基组a):

[0366] 卤素原子;

[0367] 羟基;

[0368] 氰基;

[0369] 羧基;

- [0370] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；
- [0371] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；
- [0372] C₁₋₆烷基-羰基；
- [0373] C₁₋₆烷氧基-羰基；
- [0374] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0375] 二C₁₋₆烷基氨基；
- [0376] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；
- [0377] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；
- [0378] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基(优选为5至6元的含氮芳香族杂环基)；以及
- [0379] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基(优选为5至6元的非芳香族杂环基)。
- [0380] (取代基组a')：
- [0381] 羟基；
- [0382] 羧基；
- [0383] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)；
- [0384] 可被可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基(例如，甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基)；
- [0385] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基(例如，甲基磺酰基)；
- [0386] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基(例如，哒嗪基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、~~噁~~二唑基、咪唑基)；以及
- [0387] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的5至6元的非芳香族杂环基(例如，四氢吡喃基、四氢呋喃基)
- [0388] (取代基组a'')：
- [0389] 羟基；
- [0390] 羧基；
- [0391] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)；
- [0392] 可被可被选自由羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基(例如，甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基)；以及
- [0393] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基(例如，甲基磺酰基)。
- [0394] (取代基组b)：
- [0395] 卤素原子；
- [0396] 羟基；
- [0397] 氰基；
- [0398] 羧基；
- [0399] 氧代基；
- [0400] 硫代基；
- [0401] 可被选自由C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-羰基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代

基取代的氨基；

[0402] 可被选自卤素原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代的C₁₋₆烷基；

[0403] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；

[0404] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；

[0405] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基-羰基；

[0406] C₁₋₆烷氧基-羰基；

[0407] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；

[0408] 被选自可分别被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基和非芳香族杂环基组成的组中的1个取代基取代的氨磺酰基；

[0409] 三取代甲硅烷基；

[0410] 三取代甲硅烷氧基；

[0411] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₃₋₈环烷基；

[0412] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及

[0413] 可被选自取代基组c的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基（优选为5至6元的含氮芳香族杂环基）。

[0414] （取代基组c）：

[0415] 卤素原子；

[0416] 羟基；

[0417] 氰基；

[0418] 羧基；

[0419] 可被选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；

[0420] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基；

[0421] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基；

[0422] 可被卤素原子取代的C₁₋₆烷基磺酰基；

[0423] C₁₋₆烷基-羰基；

[0424] C₁₋₆烷氧基-羰基；

[0425] 可被1至2个C₁₋₆烷基取代的氨甲酰基，该1至2个C₁₋₆烷基可被选自羟基、二C₁₋₆烷基氨基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的取代基取代；

[0426] 可被选自卤素原子、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的C₆₋₁₄芳基；以及

[0427] 可被选自卤素原子、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的1至3个取代基取代的含氮芳香族杂环基（优选为5至6元的含氮芳香族杂环基）。

[0428] （取代基组d）：

[0429] 卤素原子；

[0430] 羟基；

[0431] 羧基；

[0432] 硝基；

[0433] 氰基；

- [0434] 可被选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基组成的组中的1至2个取代基取代的氨基；
- [0435] 可被选自取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0436] 可被选自取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；
- [0437] C_{1-6} 烷氧基-羰基；
- [0438] 可被选自取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基；
- [0439] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基；
- [0440] 可被选自取代基组a的1至3个取代基取代的酰基；
- [0441] 可被选自取代基组a的1至3个取代基取代的酰基氧基；
- [0442] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基；
- [0443] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基氧基；
- [0444] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基；
- [0445] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基氧基；
- [0446] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{7-18} 芳烷基；
- [0447] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的 C_{7-18} 芳烷基氧基；
- [0448] 可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基,该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0449] 可被1至2个 C_{1-6} 烷基取代的氨甲酰基氧基,该1至2个 C_{1-6} 烷基可被选自羟基、二 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的取代基取代；
- [0450] 氧代基；
- [0451] 硫代基；
- [0452] 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基；
- [0453] 叠氮基；
- [0454] 三取代甲硅烷基；
- [0455] 三取代甲硅烷氧基；
- [0456] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的芳香族杂环基；以及
- [0457] 可被选自取代基组b的1至3个取代基取代的非芳香族杂环基。
- [0458] 其中, (取代基组d) 表示“可被取代的 C_{1-6} 烷基”或“可被取代的 C_{1-6} 烷氧基”中的任意取代基时,是指除“可被选自取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基”和“可被选自取代基组b的取代基取代的 C_{7-18} 芳烷基”以外的取代基。
- [0459] 本说明书中,“其药学上可接受的盐”是指可作为药物使用的盐。本发明的化合物(I)具有酸性基团或碱性基团时,可以通过与碱或酸反应而形成碱式盐或酸式盐,因此示出该盐。盐优选为水溶性盐。
- [0460] 作为本发明的化合物(I)的药学上可接受的“碱式盐”,可列举例如:钠盐、钾盐、锂盐等碱金属盐;镁盐、钙盐等碱土金属盐;铵盐、四甲基铵盐等铵盐;N-甲基吗啉盐、三乙基胺盐、三丁基胺盐、二异丙基乙基胺盐、二环己基胺盐、N-甲基哌啶盐、吡啶盐、4-吡咯烷基吡啶盐、甲基吡啶盐等有机碱盐等,优选碱金属盐。
- [0461] 作为本发明的化合物(I)的药学上可接受的“酸式盐”,可列举例如:氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等氢卤酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐;甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等低级烷烃磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等芳基磺酸盐、

乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等有机酸盐等,优选氢卤酸盐(特别是盐酸盐)。

[0462] 本说明书中,“其盐”是指包括上述“其药学上可接受的盐”的全部盐。

[0463] 本说明书中,“预防”包括防止疾病的发生、推迟疾病的发生、和防止病情的发生。“预防有效量”是指足以达到预防目的的有效成分的用量。

[0464] 本说明书中,“治疗”包括使疾病痊愈、改善疾病的病情(例如一种或两种以上症状)、和抑制疾病(的严重程度)进展。“治疗有效量”是指足以达到治疗目的的有效成分的用量。因此,“改善”是包含在“治疗”中的概念。

[0465] 本说明书中,“对象”是指给药含有用于预防和/或治疗(或改善)疾病或疾病的病情所需的有效量的有效成分的药物(药物组合物)的对象。作为该“对象”,可列举人或非人动物(特别是哺乳动物(例如小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴等))。

[0466] 本说明书中,“B0AT1抑制剂”是指包含具有抑制肾脏中负责苯丙氨酸等中性氨基酸的重吸收的转运体B0AT1的作用的化合物的药剂。特别地,本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐对B0AT1显示优良的抑制活性。B0AT1的抑制活性例如可以通过非专利文献11(SLAS Discovery, 2019; 24 (2) : p. 111-120)中记载的方法、后述的试验例中记载的方法来测定。

[0467] 本说明书中,“症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病”是指:起因于由于氨基酸代谢途径相关基因的突变等而血中的中性氨基酸水平亢进的疾病。作为该疾病,具体而言,可列举例如苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症。

[0468] 本说明书中,式(I)(也包括式(I')、式(I''))中和各实施例化合物的化学式中的双键的构型不论化学式中有无记载均为E构型。

[0469] (本发明的化合物(化合物(I)、化合物(I')和化合物(I'')))

[0470] 以下对化合物(I)的上述式(I)中的各基团进行说明。

[0471] R^1 表示卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基。

[0472] R^1 优选为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基,更优选为卤代 C_{1-4} 烷基。

[0473] n个X各自独立地表示氟原子或氯原子。

[0474] X优选为氯原子。

[0475] n表示0至2的整数。

[0476] n优选为0或1,更优选为0。

[0477] R^2 表示可被选自上述取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0478] R^2 优选为被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,更优选为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,进一步优选为被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

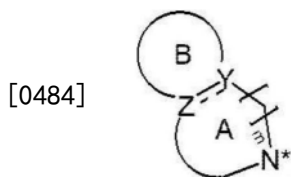
[0479] R^3 表示可被选自上述取代基组a的取代基取代的 C_{1-6} 烷基或可被选自上述取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0480] R^3 优选为可被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,更优选为可被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,进一步优选为可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0481] R^2 和 R^3 可相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基。

[0482] 在该情况下, R^2 和 R^3 优选相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元(优选5至8元)的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基,更优选为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基,进一步优选为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基,特别优选为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基。

[0483] 另外,作为稠合含氮非芳香族杂环基的优选方式, R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:

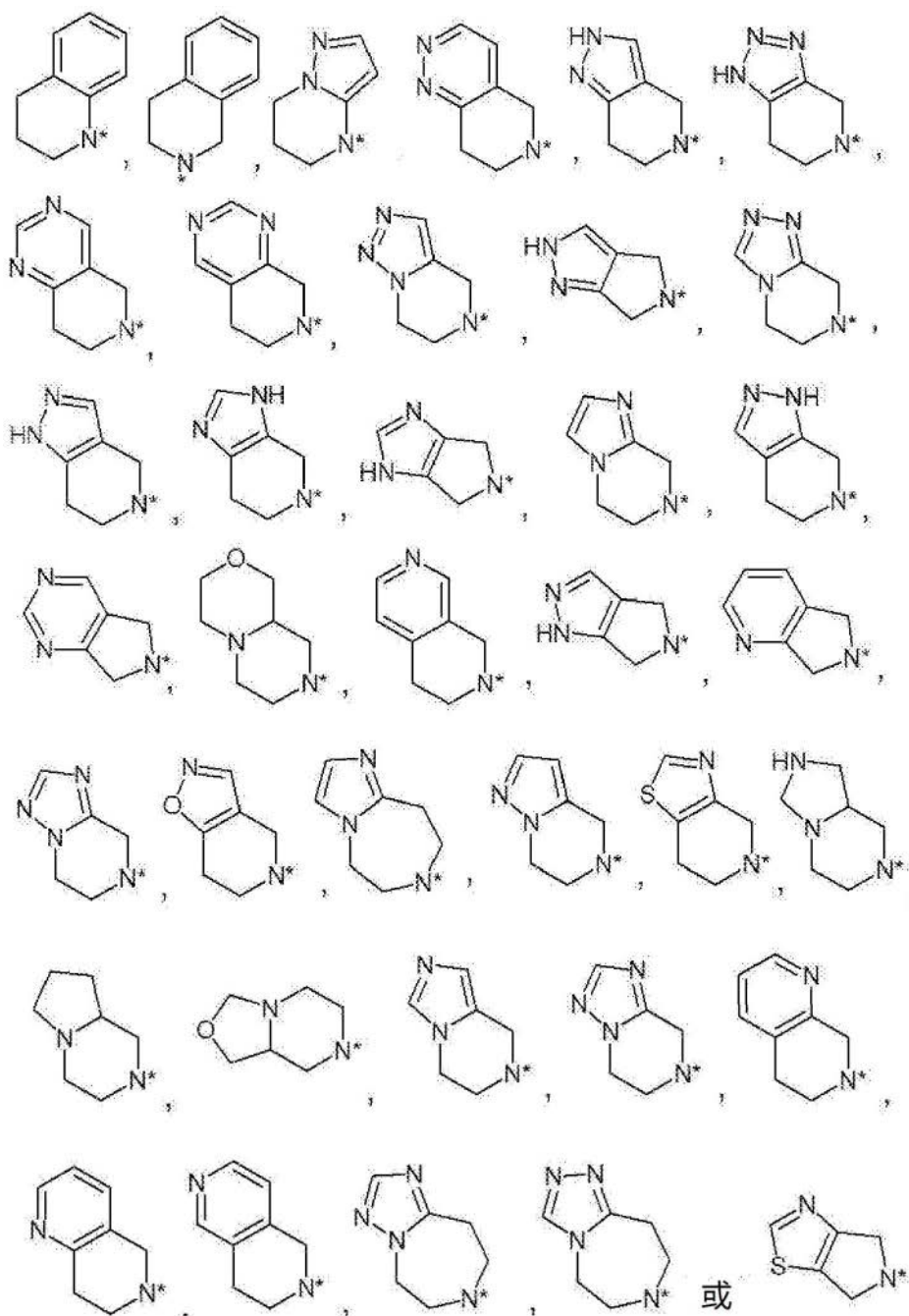


[0485] (式中,Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0486] ==表示单键或双键;环A表示5至8元的非芳香族杂环;环B表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环、或者苯环;m表示0至3的整数;以及*表示与羰基的键合位点。)

[0487] 所述稠合含氮非芳香族杂环基例如为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:

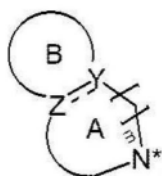
[0488]



[0489] (式中,*表示与羰基的键合位点。)

[0490] 作为另一优选方式, R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:

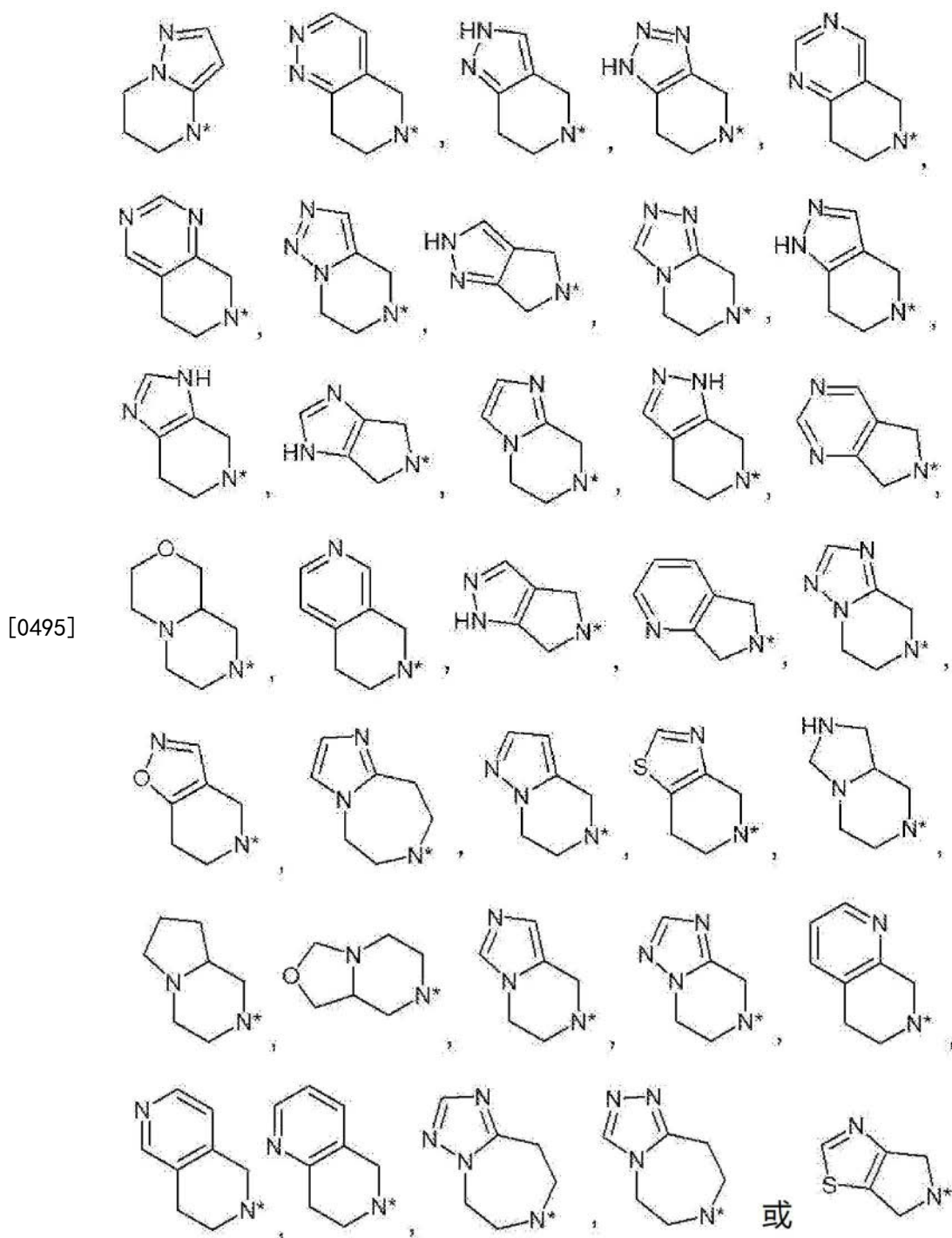
[0491]



[0492] (式中,Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0493] ==表示单键或双键;环A表示5至8元的非芳香族杂环;环B表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环;m表示0至3的整数;以及*表示与羰基的键合位点。)

[0494] 所述耦合含氮非芳香族杂环基例如为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的耦合含氮非芳香族杂环基:



[0496] (式中,*表示与羰基的键合位点。)

[0497] 作为化合物(I),优选以下的化合物。

[0498] [化合物(IA)]

[0499] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0500] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂

环基;

[0501] n个X各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0502] n为0至2的整数(优选为0或1);

[0503] R^2 为被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基;且

[0504] R^3 为可被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0505] [化合物(IB)]

[0506] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0507] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0508] n为0;

[0509] R^2 为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基;且

[0510] R^3 为可被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0511] [化合物(IC)]

[0512] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0513] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0514] n为0;

[0515] R^2 为被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基;且

[0516] R^3 为可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0517] [化合物(ID)]

[0518] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0519] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0520] n个X各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0521] n为0至2的整数(优选为0或1);并且

[0522] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元(优选5至8元)的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基等)。

[0523] [化合物(IE)]

[0524] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0525] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0526] n 为0;并且

[0527] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元(优选5至8元)的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基等)。

[0528] [化合物(IF)]

[0529] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0530] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0531] n 个X各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0532] n 为0至2的整数(优选为0或1);并且

[0533] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的、稠合含氮非芳香族杂环基。

[0534] [化合物(IG)]

[0535] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0536] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0537] n 为0;并且

[0538] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的、9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基。

[0539] [化合物(IH)]

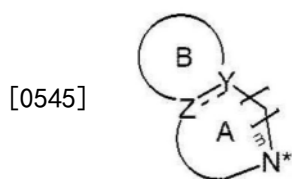
[0540] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0541] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0542] n 个X各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0543] n 为0至2的整数(优选为0或1);并且

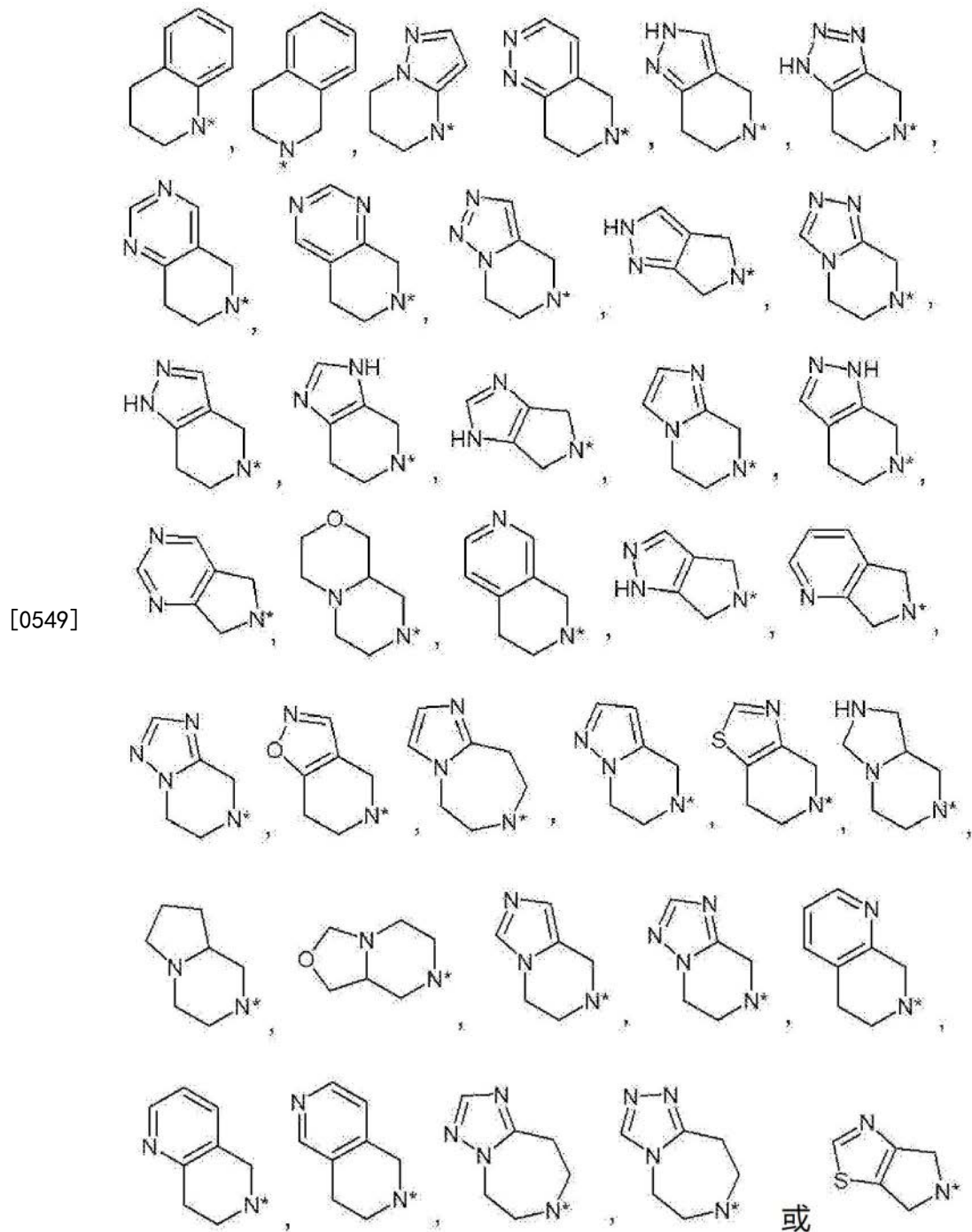
[0544] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基,



[0546] (式中,Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0547] $\equiv$ 表示单键或双键;环A表示5至8元的非芳香族杂环;环B表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环、或者苯环;m表示0至3的整数;以及*表示与羰基的键合位点。)

[0548] 所述9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基例如为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:



[0550] (式中,*表示与羰基的键合位点。)

[0551] [化合物(IJ)]

[0552] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

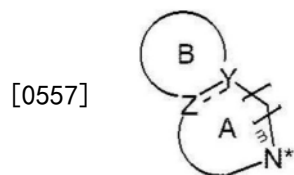
[0553] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧

基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基；

[0554] n 个X各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子)；

[0555] n 为0至2的整数(优选为0或1)；并且

[0556] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基，

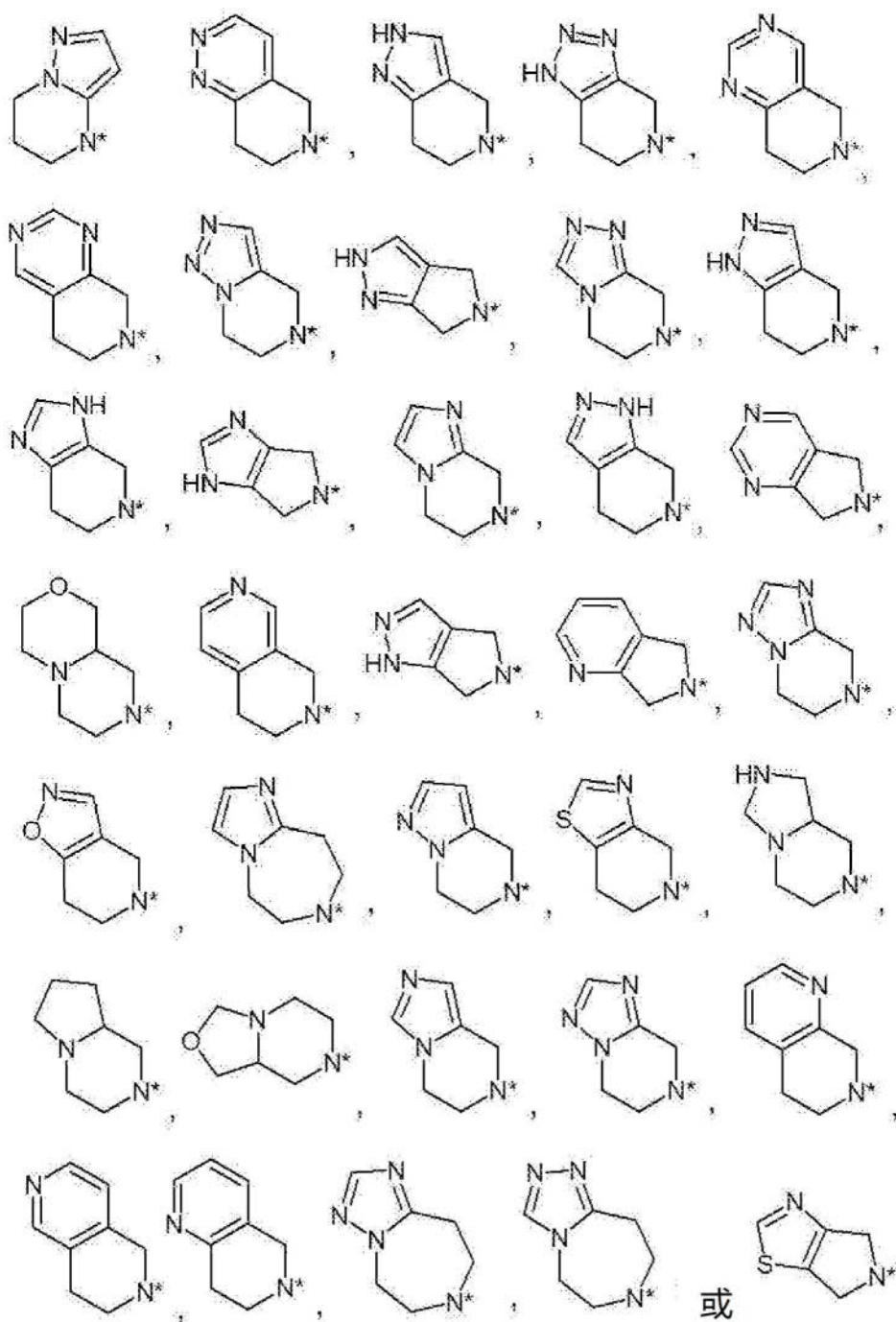


[0558] (式中,Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子；

[0559] --- 表示单键或双键；环A表示5至8元的非芳香族杂环；环B表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环； m 表示0至3的整数；以及*表示与羰基的键合位点。)

[0560] 所述9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基例如为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基：

[0561]



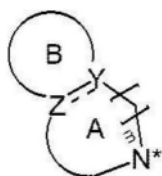
[0562] (式中,*表示与羰基的键合位点)。

[0563] [化合物(IIK)]

[0564] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0565] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;[0566] n 为0;并且[0567] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基,

[0568]

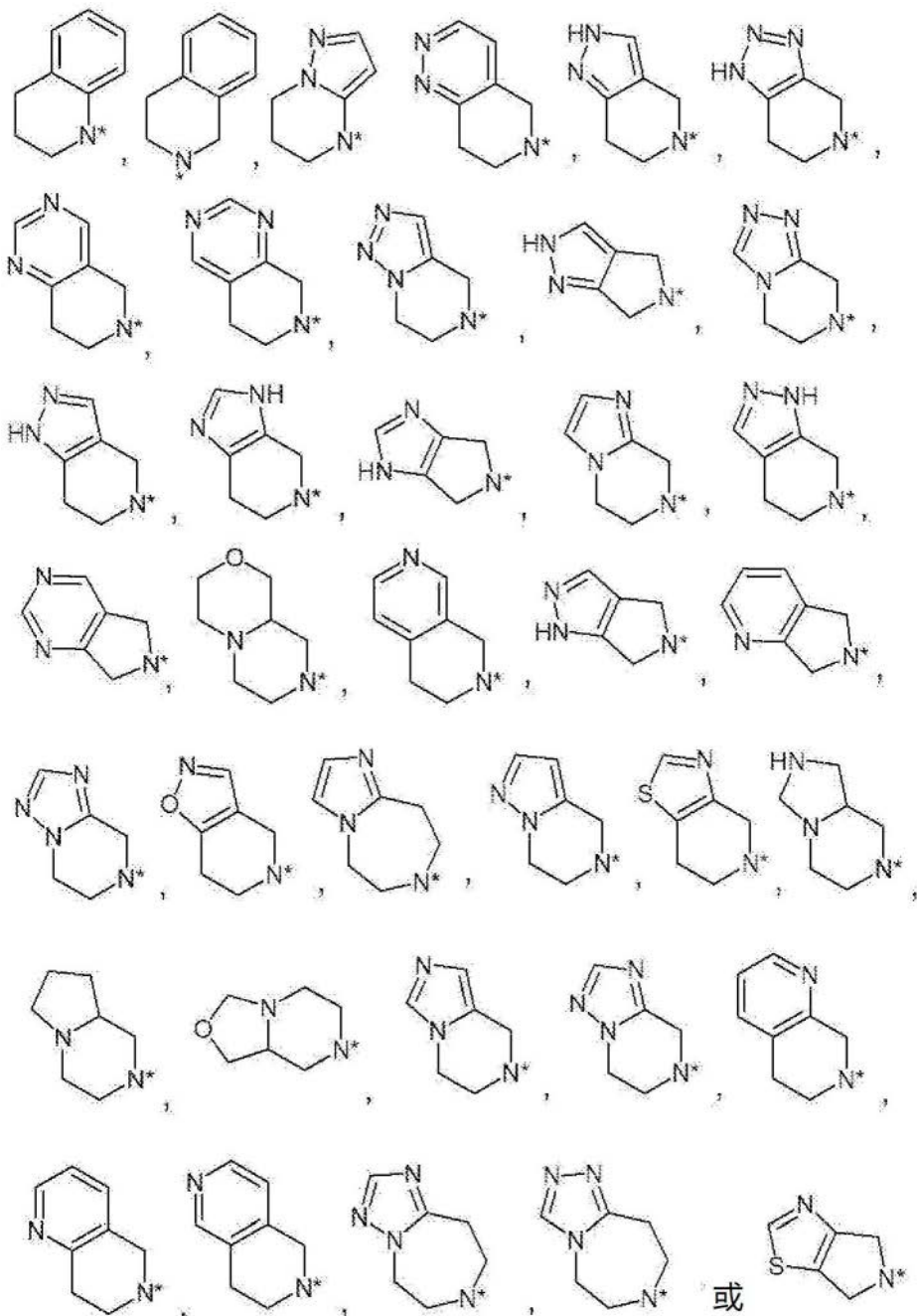


[0569] (式中,Y和Z各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0570] ---表示单键或双键;环A表示5至8元的非芳香族杂环;环B表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环、或者苯环;m表示0至3的整数;以及*表示与羰基的键合位点。)

[0571] 所述耦合含氮非芳香族杂环基例如为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的耦合含氮非芳香族杂环基:

[0572]



[0573] (式中,*表示与羰基的键合位点。)

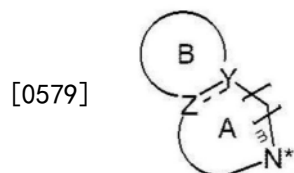
[0574] [化合物 (IL)]

[0575] 化合物 (I) 或其药学上可接受的盐, 其中,

[0576] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0577] n 为 0; 并且

[0578] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组 b 的 1 至 3 个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基,

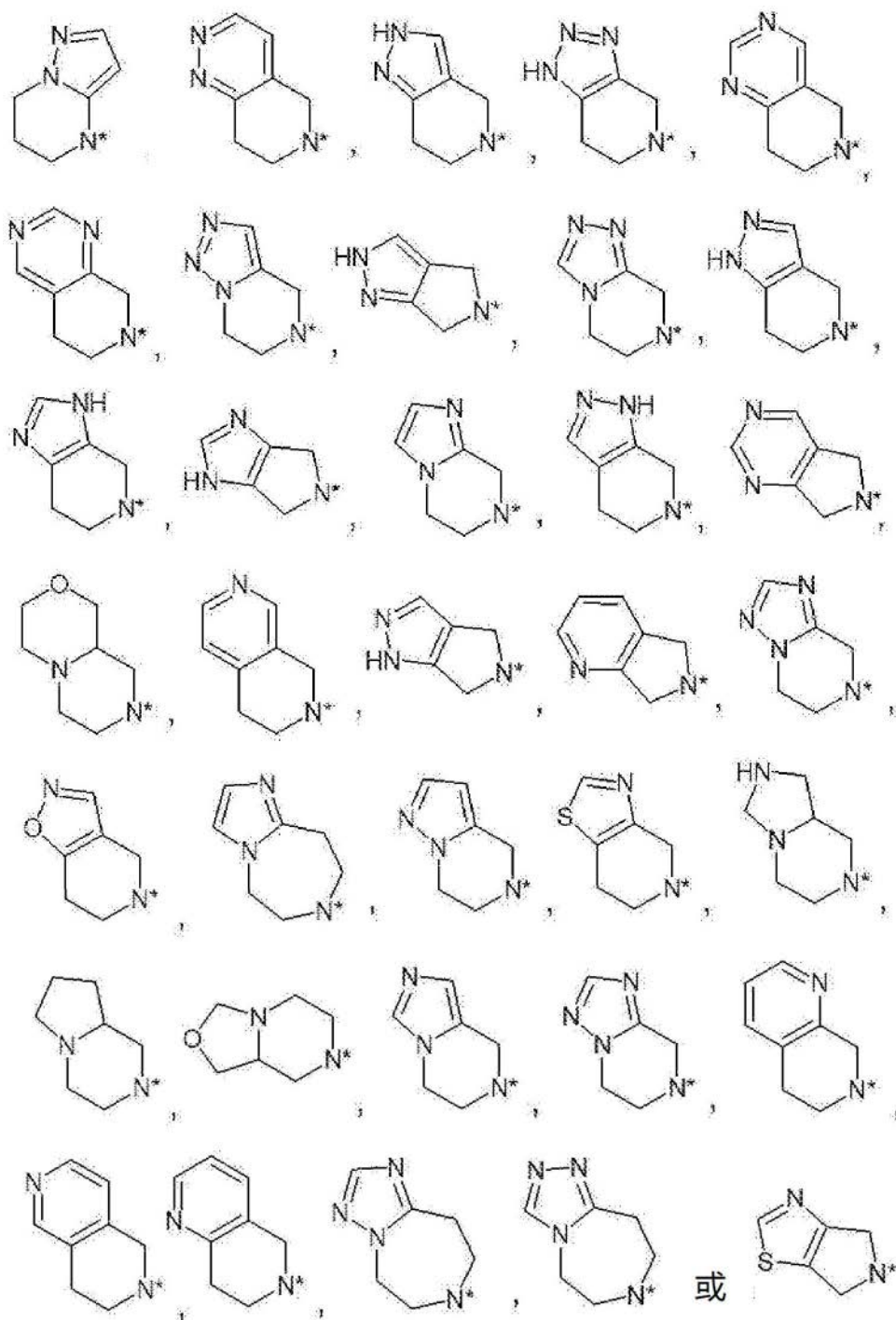


[0580] (式中, Y 和 Z 各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0581] $---$ 表示单键或双键; 环 A 表示 5 至 8 元的非芳香族杂环; 环 B 表示 5 至 6 元的非芳香族杂环或芳香族杂环; m 表示 0 至 3 的整数; 以及 * 表示与羰基的键合位点。)

[0582] 所述稠合含氮非芳香族杂环基例如为可分别被选自上述取代基组 b 的 1 至 3 个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:

[0583]



[0584] (式中,*表示与羰基的键合位点)。

[0585] [化合物(IM)]

[0586] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0587] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0588] n个X各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0589] n为0至2的整数(优选为0或1);并且

[0590] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基(优选为5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基)。

[0591] [化合物(IN)]

[0592] 化合物(I)或其药学上可接受的盐,其中,

[0593] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0594] n 为0;并且

[0595] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基(优选为5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基)。

[0596] 本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐中的上述式(I')和上述式(I'')所示的化合物(即,化合物(I')和化合物(I''))或它们的盐为新化合物。

[0597] 以下对上述式(I')中的各基团进行说明。

[0598] R^1 表示 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基。

[0599] R^1 优选为卤代 C_{1-4} 烷基。

[0600] n' 个 X' 各自独立地表示氟原子或氯原子。

[0601] X' 优选氯原子。

[0602] n' 表示0至2的整数。

[0603] n' 优选为0或1,更优选为0。

[0604] R^2 表示被选自上述取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0605] R^2 优选为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0606] R^3 表示可被选自上述取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基或可被选自上述取代基组b的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0607] R^3 优选为可被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,更优选为可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0608] 另外,作为另一方式, R^2 和 R^3 可相互键合并且与 R^2 和 R^3 所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的取代基取代的含氮非芳香族杂环基。

[0609] 所述方式中, R^2 和 R^3 优选相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别

被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元(优选5至8元)的单环式的含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式的含氮非芳香族杂环基、6至12元的螺环式的含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合非芳香族杂环基,更优选为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基,进一步优选为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基,特别优选为可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基。

[0610] 作为化合物(I'), 优选以下化合物。

[0611] [化合物(I' A)]

[0612] 化合物(I')或其盐, 其中,

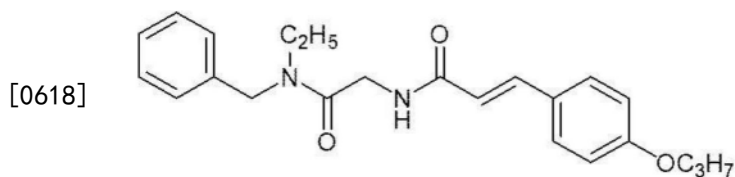
[0613] R^1 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0614] n' 个 X' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0615] n' 为0至2的整数(优选为0或1);

[0616] R^2 为被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

[0617] R^3 为可被选自上述取代基组a的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基(其中, 下式所示的化合物除外)。



[0619] [化合物(I' B)]

[0620] 化合物(I')或其盐, 其中,

[0621] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0622] n' 个 X' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0623] n' 为0至2的整数(优选为0或1, 更优选为0);

[0624] R^2 为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

[0625] R^3 为可被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0626] [化合物(I' C)]

[0627] 化合物(I')或其盐,其中,

[0628] $R^{1'}$ 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0629] n' 为0;

[0630] $R^{2'}$ 为被选自上述取代基组a"的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基;并且

[0631] $R^{3'}$ 为可被选自上述取代基组a"的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0632] [化合物(I' D)]

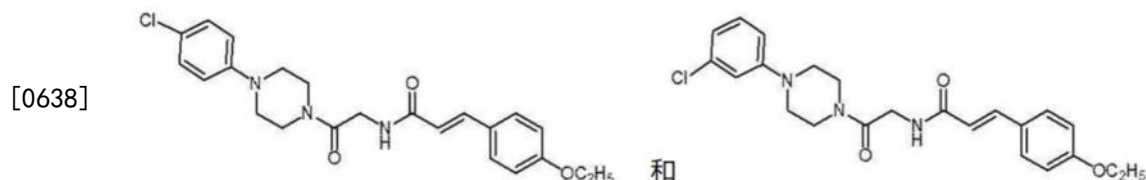
[0633] 化合物(I')或其盐,其中,

[0634] $R^{1'}$ 为 C_{2-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基硫基、五氟硫基、可被卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基、或者可被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的5至6元的含氮芳香族杂环基;

[0635] n' 个 X' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0636] n' 为0至2的整数(优选为0或1);并且

[0637] $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 相互键合并且与 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的含氮非芳香族杂环基(其中,下式所示的化合物除外)。



[0639] [化合物(I' E)]

[0640] 化合物(I')或其盐,其中,

[0641] $R^{1'}$ 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0642] n' 个 X' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0643] n' 为0至2的整数(优选为0或1,更优选为0);

[0644] $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、或6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基。

[0645] [化合物(I' F)]

[0646] 化合物(I')或其盐,其中,

[0647] $R^{1'}$ 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0648] n' 个 X' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0649] n' 为0至2的整数(优选为0或1,更优选为0);

[0650] $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的3至10元的单环式含氮非芳香族杂环基、6至10元的桥环式含氮非芳香族杂环基、或6至12元的螺环式含氮非芳香族杂环基、或9至14元的稠合含氮非芳香族杂环基(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂环庚烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、

5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基等)。

[0651] [化合物(I' G)]

[0652] 化合物(I')或其盐,其中,

[0653] R^1 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0654] n' 个 X' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0655] n' 为0至2的整数(优选为0或1,更优选为0);

[0656] R^2 和 R^3 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的吡咯烷基、哌啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基(优选为5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基或1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基)。

[0657] 然后,对上述式(I'')中的各基团进行说明。

[0658] R^1 表示卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基。

[0659] R^1 优选为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、五氟硫基、或可被取代的 C_{6-14} 芳基,更优选为卤代 C_{1-4} 烷基。

[0660] n'' 个 X'' 各自独立地表示氟原子或氯原子。

[0661] X'' 优选为氯原子。

[0662] n'' 表示0至2的整数。

[0663] n'' 优选为0或1,更优选为0。

[0664] R^2 表示可被选自由下述(i)和(ii)组成的组中的基团取代、并且还可被选自上述取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基:

[0665] (i) 可被选自上述取代基组c的取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基;
和

[0666] (ii) 可被选自上述取代基组b的取代基取代的5至6元的单环式含氮非芳香族杂环基。

[0667] R^2 优选为可被选自上述取代基组c的1至3个取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基(例如,哒嗪基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、噁二唑基、咪唑基)取代、并且还可被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

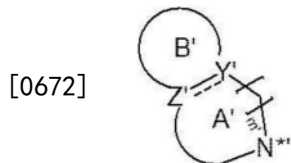
[0668] R^3 表示被选自上述取代基组a的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0669] R^3 优选为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,更优选为被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0670] 另外,作为另一方式, R^2 和 R^3 可相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的取代基取代的稠合含氮非芳香族杂环基(其中,四氢喹啉基和四氢

异喹啉基除外。)

[0671] 所述方式中, $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 优选它们相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:

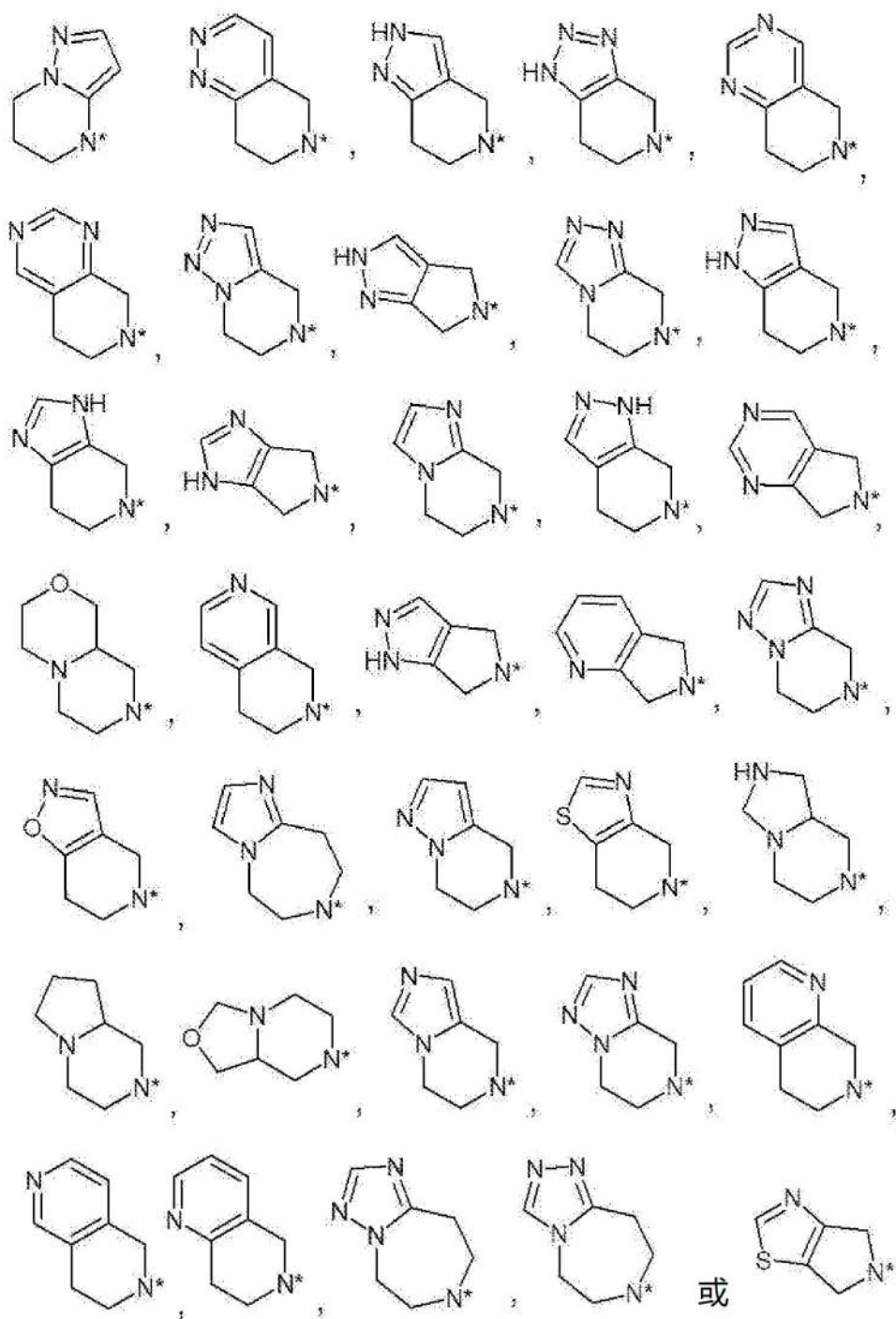


[0673] (式中, Y' 和 Z' 各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0674] $---$ 表示单键或双键;环 A' 表示5至8元的非芳香族杂环;环 B' 表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环; m' 表示0至3(优选为0至2)的整数;并且, $*$ 表示与羰基的键合位点。)

[0675] 更优选形成可分别被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基:

[0676]



[0677] (式中,*表示与羰基的键合位点)。

[0678] 作为化合物(I''),优选以下化合物。

[0679] [化合物(I''A)]

[0680] 化合物(I'')或其盐,其中,

[0681] $R^{1''}$ 为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基;

[0682] n'' 个 X'' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);[0683] n'' 为0至2的整数(优选为0或1);

[0684] $R^{2''}$ 为可被可被选自上述取代基组c的1至3个取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基(例如, 哒嗪基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、**噁**二唑基、咪唑基)取代且还可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

[0685] $R^{3''}$ 为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0686] [化合物(I''B)]

[0687] 化合物(I'')或其盐, 其中,

[0688] $R^{1''}$ 为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、五氟硫基、或可被取代的 C_{6-14} 芳基;

[0689] n'' 个X''各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0690] n'' 为0至2的整数(优选为0或1);

[0691] $R^{2''}$ 为可被可被选自上述取代基组c的1至3个取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基(例如, 哒嗪基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、**噁**二唑基、咪唑基)取代且还可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

[0692] $R^{3''}$ 为被选自上述取代基组a'的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0693] [化合物(I''C)]

[0694] 化合物(I'')或其盐, 其中,

[0695] $R^{1''}$ 为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、五氟硫基、或可被取代的 C_{6-14} 芳基;

[0696] n'' 为0;

[0697] $R^{2''}$ 为可被可被选自上述取代基组c的1至3个取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基(例如, 哒嗪基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、**噁**二唑基、咪唑基)取代且还可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

[0698] $R^{3''}$ 为被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0699] [化合物(I''D)]

[0700] 化合物(I'')或其盐, 其中,

[0701] $R^{1''}$ 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0702] n'' 为0;

[0703] $R^{2''}$ 为可被可被选自上述取代基组c的1至3个取代基取代的5至6元的单环式含氮芳香族杂环基(例如, 哒嗪基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、**噁**二唑基、咪唑基)取代且还可被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

[0704] $R^{3''}$ 为被选自上述取代基组a''的1至3个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0705] [化合物(I''E)]

[0706] 化合物(I'')或其盐, 其中,

[0707] $R^{1''}$ 为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基;

[0708] n'' 个X''各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0709] n'' 为0至2的整数(优选为0或1); 并且

[0710] $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b

的1至3个取代基取代的稠合含氮非芳香族杂环基(其中,四氢喹啉基和四氢异喹啉基除外。)

[0711] [化合物(I" F)]

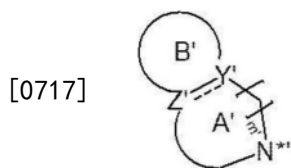
[0712] 化合物(I")或其盐,其中,

[0713] $R^{1''}$ 为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、可被取代的 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基硫基、五氟硫基、可被取代的 C_{6-14} 芳基、或可被取代的5至6元的芳香族杂环基;

[0714] n'' 个 X'' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0715] n'' 为0至2的整数(优选为0或1);并且

[0716] $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基,



[0718] (式中, Y' 和 Z' 各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0719] $---$ 表示单键或双键;环 A' 表示5至8元的非芳香族杂环;环 B' 表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环; m' 表示0至3(优选为0至2)的整数;并且, $*$ 表示与羰基的键合位点。)

[0720] [化合物(I" G)]

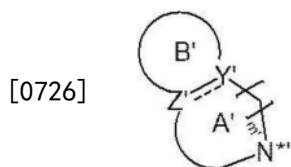
[0721] 化合物(I")或其盐,其中,

[0722] $R^{1''}$ 为卤素原子、可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基、可被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可被取代的 C_{3-8} 环烷基氧基、五氟硫基、或可被取代的 C_{6-14} 芳基;

[0723] n'' 个 X'' 各自独立地为氟原子或氯原子(优选氯原子);

[0724] n'' 为0至2的整数(优选为0或1);并且

[0725] $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基,



[0727] (式中, Y' 和 Z' 各自独立地表示碳原子或氮原子;

[0728] $---$ 表示单键或双键;环 A' 表示5至8元的非芳香族杂环;环 B' 表示5至6元的非芳香族杂环或芳香族杂环; m' 表示0至3(优选为0至2)的整数;并且, $*$ 表示与羰基的键合位点。)

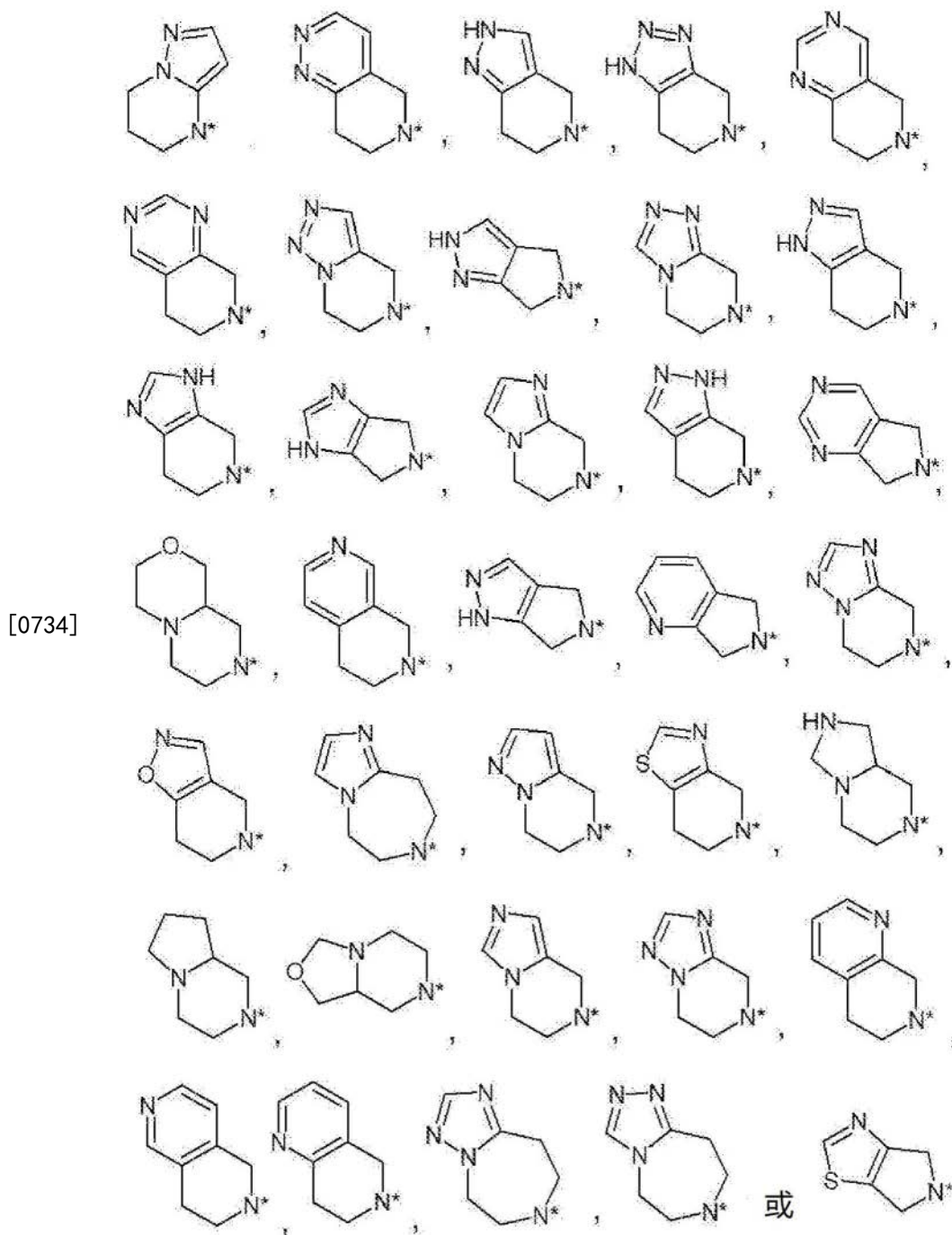
[0729] [化合物(I" H)]

[0730] 化合物(I")或其盐,其中,

[0731] $R^{1''}$ 为卤代 C_{1-4} 烷基;

[0732] n'' 为0;并且

[0733] $R^{2''}$ 和 $R^{3''}$ 相互键合并且与它们所键合的氮原子一起形成可被选自上述取代基组b的1至3个取代基取代的下式所示的稠合含氮非芳香族杂环基,



[0735] (式中,*表示与羰基的键合位点。)

[0736] 优选的化合物(I)的具体例为后述的实施例1~283的化合物(化合物(I-1)~化合物(I-283))或它们的药学上可接受的盐(或其盐)。

[0737] 本发明的化合物(I)在分子内具有不对称碳原子时,可能存在基于该不对称碳原子的多种立体异构体(即,非对映异构体、光学异构体),本发明也包括这些中的任一立体异构体和以任意比率含有这些多种立体异构体的混合物中的任一者。另外,构象或互变异构有时也会产生异构体,这样的异构体或其混合物也包括在本发明的化合物(I)中。

[0738] 本发明的化合物(I)可以为用同位素(例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³²P、³⁵S、¹²⁵I等)等进行了标记或置换的化合物,用同位素进行了标记或置换的化合物例如可作为用于正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography,PET)的示踪剂(PET示踪剂)来使用,在医

疗诊断等领域中 useful。

[0739] 本发明的化合物 (I) 或其药学上可接受的盐可以为晶体, 晶型可以为单一晶型, 也可以为多种晶型的混合物。

[0740] 本发明的化合物 (I) 或其药学上可接受的盐还可包括其分子内盐、加成物、它们的溶剂化物。它们的溶剂化物是指溶剂的分子与化合物 (I) 或其盐配位而形成的物质, 也包括水合物。可列举例如化合物 (I) 或其盐的水合物、乙醇化物、二甲基亚砷化物等。

[0741] 本发明的化合物 (I) 可以为前药。

[0742] 本发明的化合物 (I) 的前药是指可在生物体内通过基于酶、胃酸等的反应而转化为化合物 (I) 的化合物。作为化合物 (I) 的前药, 可考虑作为磷酸基的单酯或二酯、并且其酯官能团优选具有给药于患者后容易水解或代谢的结构的前药。作为所述前药的酯官能团的具体例, 可列举例如可被酰氧基取代的 C_{1-6} 烷基酯、苯基酯、苄基酯等 (参照 *Bioorganic Chemistry*, 1984; 12: p. 118-129)。另外, 作为除上述磷酸基的单酯或二酯以外的前药, 可列举例如 *Current opinion in investigational drugs*, 2006; 7: p. 109-117、*J. Med. Chem.* 1994; 37: p. 1857-1864、和 *J. Med. Chem.* 2000; 43: p. 4570-4574 中记载的具有来自磷酸基的基团等的化合物。

[0743] 作为化合物 (I) 的前药的其它方式, 可列举例如: 化合物 (I) 具有氨基时, 该氨基被酰基化、烷基化、磷酸化的化合物 (例如, 化合物 (I) 的氨基被二十烷酰基化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯 (dioxolen)-4-基) 甲氧基羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、特戊酰氧基甲基化、乙酰氧基甲基化、叔丁基化的化合物等); 化合物 (I) 具有羟基时, 该羟基被酰基化、烷基化、磷酸化、硼酸化的化合物 (例如, 化合物 (I) 的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、特戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化、二甲基氨基甲基羰基化的化合物等); 化合物 (I) 具有羧基时, 该羧基被酯化、酰胺化的化合物 (例如, 化合物 (I) 的羧基被乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、特戊酰氧基甲基酯化、1-[(乙氧羰基) 氧基] 乙基酯化、邻苯二甲酰基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基酯化、1-[(环己氧基) 羰基] 氧基] 乙基酯化、甲基酰胺化的化合物等); 等。这些化合物可以通过其本身公知的方法来制造。进而, 化合物 (I) 的前药可以为水合物和非水合物中的任一者。另外, 化合物 (I) 的前药可以为在广川书店 1990 年刊“药品的开发”第 7 卷“分子设计”163~198 页记载的、在生理条件下转化为化合物 (I) 所示的化合物的前药。

[0744] (本发明的化合物 (I) 的制造方法)

[0745] 以下对本发明的化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的制造方法进行说明。本发明的化合物 (I') 和化合物 (I'') 也包括在化合物 (I) 中, 因此, 以下, 包括化合物 (I') 和化合物 (I'') 的制造方法在内, 也称为化合物 (I) 的制造方法。

[0746] 作为化合物 (I) 的制造方法的例子, 以下记载代表性制造方法 (A) ~ (E), 但是制造方法不限于这些。另外, 以下的制造方法、工序可相互组合。

[0747] 化合物 (I) (例如, 后述实施例中记载的化合物 (I-1) ~ 化合物 (I-283)) 可以通过下述的制造方法 (A) ~ (E)、后述的参考例、实施例或基于这些的方法等来制造。

[0748] 各原料化合物只要不抑制反应则可以形成盐, 作为所述盐, 可列举与化合物 (I) 的盐同样的盐。

[0749] 关于原料化合物, 在未示出具体制造方法时, 可以容易地获得、使用市售品, 或者

可以按照本身公知的方法或基于其的方法进行制造。另外,以下的制造方法中生成的中间体可以通过柱色谱、重结晶、蒸馏等方法单离纯化,或者,也可以不单离而直接用于后续工序。

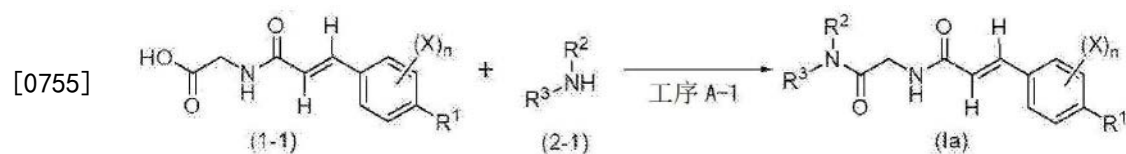
[0750] 本说明书中,明示地引用的全部专利文献、非专利文献或参考文献的内容全部可作为本说明书的一部分而引用于此。

[0751] [制造方法(A)]

[0752] 本制造方法为通过使化合物(1-1)与化合物(2-1)缩合而得到化合物(Ia)的方法。

[0753] 化合物(1-1)可以优选使用通过本身公知的方法(例如,参照美国专利第10836736号说明书等)合成的化合物。

[0754] 制造方法(A)



[0756] (式中的符号与上述含义相同。)

[0757] (工序A-1)

[0758] 本工序为通过使化合物(1-1)与化合物(2-1)在缩合剂存在下缩合而制造化合物(Ia)的工序。

[0759] 关于化合物(2-1)的使用量,相对于化合物(1-1)1摩尔为1~5摩尔、优选为1~3摩尔。

[0760] 作为缩合剂,可列举邻-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(WSC盐酸盐)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷(PyBop)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-5-氯-1H-苯并三唑3-氧化物六氟磷酸盐(HCTU)、0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟硼酸盐(HBTU)等,优选为HATU或WSC盐酸盐。

[0761] 关于缩合剂的使用量,相对于化合物(1-1)1摩尔通常可以使用1~10摩尔,优选为1~5摩尔。

[0762] 可以在作为缩合添加剂的1-羟基苯并三唑(HOBt)、1-羟基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(HOEt)、1-羟基-7-偶氮苯并三唑(HOAt)等共存下进行反应。

[0763] 关于缩合添加剂的使用量,相对于化合物(1-1)1摩尔通常为0~1.5摩尔。

[0764] 作为碱,可列举三乙基胺、吡啶、N,N-二异丙基乙基胺等有机碱,其中,优选三乙基胺或N,N-二异丙基乙基胺。

[0765] 关于碱的使用量,相对于化合物(1-1)1摩尔通常为1~5摩尔、优选为1.5摩尔。

[0766] 本反应可以在不影响反应的溶剂中进行。作为反应溶剂,没有特别限定,可列举例如:甲苯、二甲苯等芳香族烃类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等酰胺系溶剂;乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷等醚类;氯仿、二氯甲烷等卤代烃类;乙腈等腈类等;或它们的混合物。

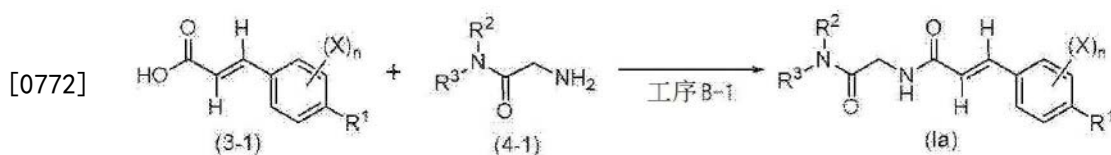
[0767] 反应温度通常为-78℃~室温、优选为0℃~室温,反应时间通常为1~48小时。

[0768] [制造方法(B)]

[0769] 本制造方法为通过使化合物(3-1)与化合物(4-1)缩合而得到化合物(Ia)的方法。

[0770] 化合物(3-1)可以优选使用市售品或通过本身公知的方法合成的化合物。

[0771] 制造方法(B)



[0773] (式中的符号与上述含义相同。)

[0774] (工序B-1)

[0775] 本工序为通过使化合物(3-1)与化合物(4-1)在缩合剂存在下缩合而制造化合物(Ia)的工序。

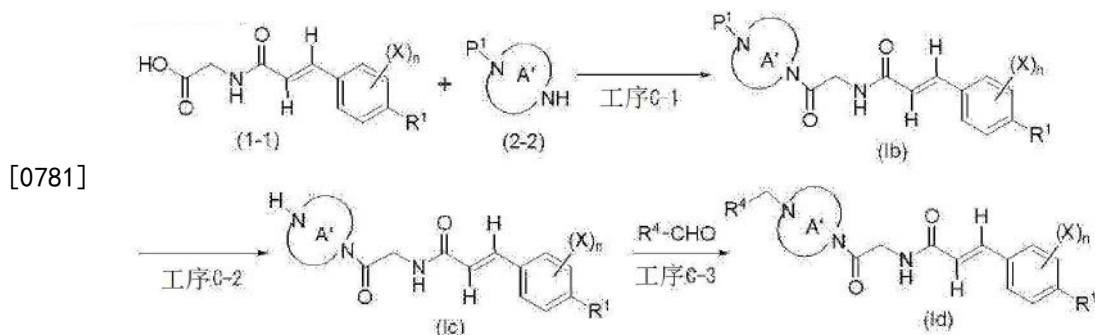
[0776] 关于化合物(4-1)的使用量,相对于化合物(3-1)1摩尔为1~5摩尔、优选为1~3摩尔。

[0777] 除了使用化合物(3-1)代替化合物(1-1)且使用化合物(4-1)代替化合物(2-1)以外,工序B-1可以在与上述工序A-1相同的条件下进行反应。

[0778] [制造方法(C)]

[0779] 本制造方法为如下方法:使化合物(1-1)与化合物(2-2)在缩合剂存在下缩合而得到化合物(Ib)后,对氨基的保护基(P¹)进行脱保护而转化为化合物(Ic),在还原剂存在下与R⁴-CHO进行还原氨基化反应而得到本发明的化合物(Id)。

[0780] 制造方法(C)



[0782] (式中,P¹表示保护基,R⁴表示氢原子或者可被卤素原子、羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₂₋₅烷基,环A'表示可还具有杂原子作为成环原子且可被选自上述取代基组b的取代基进一步取代的含氮非芳香族杂环基,其它符号与上述含义相同。)

[0783] (工序C-1)

[0784] 本工序为通过使化合物(1-1)与化合物(2-2)在缩合剂存在下缩合而制造化合物(Ib)的工序。

[0785] 除了使用化合物(2-2)代替化合物(2-1)以外,工序C-1可以在与上述工序A-1相同的条件下进行反应。

[0786] 关于化合物(2-2)的使用量,相对于化合物(1-1)1摩尔为1~5摩尔、优选为1~3摩尔。

[0787] (工序C-2)

[0788] 本工序为通过氨基的保护基(P^1)的脱保护而得到化合物(Ic)的工序。

[0789] 工序C-2的脱保护工序可根据保护基(P^1)的种类而选择反应条件。关于脱保护反应条件,可以基于本身公知的方法、例如Wiley-Interscience公司2007年刊“Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.”(Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts著); Thieme公司2004年刊“Protecting Groups 3rd Ed.”(P.J. Kocienski著)等中记载的方法或后述实施例记载的方法来进行。

[0790] (工序C-3)

[0791] 本工序为通过使化合物(Ic)在不影响反应的溶剂中在还原剂和酸存在下与 R^4 -CHO反应(还原氨基化反应)而得到本发明的化合物(Id)的工序。

[0792] 关于 R^4 -CHO的使用量,相对于化合物(Ic)1摩尔为1~3摩尔、优选为1~2摩尔。

[0793] 作为还原剂,可列举例如三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠等。

[0794] 关于还原剂的使用量,相对于化合物(Ic)1摩尔为1~10摩尔、优选为1~3摩尔。

[0795] 作为酸,可列举例如:乙酸等有机酸;氯化钛(IV)、钛酸四异丙酯等路易斯酸等。

[0796] 关于酸的使用量,相对于化合物(Ic)1摩尔为1~10摩尔、优选为1~3摩尔。

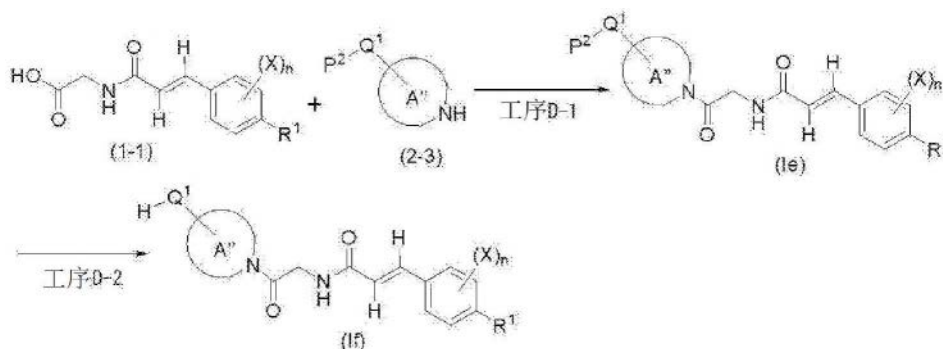
[0797] 作为反应溶剂,没有特别限定,可列举例如:苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;甲醇、乙醇等醇类;四氢呋喃等醚类;氯仿、二氯甲烷等卤代烃类等;或它们的混合物。

[0798] 反应温度通常为 -10°C ~ 100°C 、优选为 10°C ~ 50°C ,反应时间通常为1小时~48小时。

[0799] [制造方法(D)]

[0800] 本制造方法为如下方法:使化合物(1-1)与化合物(2-3)缩合而得到化合物(Ie)后,通过对保护基(P^2)进行脱保护而转化为本发明的化合物(If)。

[0801] 制造方法(D)



[0803] (式中, P^2 表示保护基, Q^1 表示氧原子或 $C(=O)O^*$ ($*$ 表示与 P^2 的键合位点。),环 A'' 表示可还具有杂原子作为成环原子且可被选自上述取代基组b的取代基进一步取代的含氮非芳香族杂环基,其它符号与上述含义相同。)

[0804] (工序D-1)

[0805] 本工序为通过使化合物(1-1)与化合物(2-3)在缩合剂存在下缩合而制造化合物(Ie)的工序。

[0806] 除了使用化合物(2-3)代替化合物(2-1)以外,工序D-1可以在与上述工序A-1相同的条件下进行反应。

[0807] 关于化合物(2-3)的使用量,相对于化合物(1-1)1摩尔为1~5摩尔、优选为1~3摩

尔。

[0808] (工序D-2)

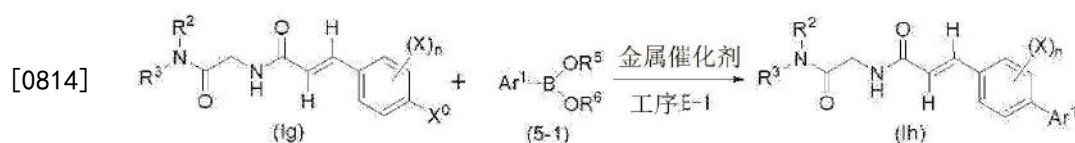
[0809] 本工序为通过化合物(Ie)的保护基(P²)的脱保护而得到化合物(If)的工序。

[0810] 工序D-2的脱保护工序可根据保护基(P²)的种类来选择反应条件。脱保护反应条件可以基于本身公知的方法、例如Wiley-Interscience公司2007年刊“Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.”(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著); Thieme公司2004年刊“Protecting Groups 3rd Ed.”(P. J. Kocienski著)等中记载的方法或后述实施例中记载的方法来进行。

[0811] [制造方法(E)]

[0812] 本制造方法为在金属催化剂和碱的存在下通过化合物(Ig)与化合物(5-1)的交叉偶联反应得到本发明的化合物(Ih)的方法。

[0813] 制造方法(E)



[0815] (式中, X⁰表示卤素原子, Ar¹表示可被取代的C₆₋₁₄芳基, R⁵和R⁶各自独立地表示氢原子或烷基, 或者R⁵和R⁶可以相互键合并且与硼原子一起形成硼酸的频哪醇酯等环状硼酸酯, 其它符号与上述含义相同。)

[0816] [工序E-1]

[0817] 本工序可以在不影响反应的溶剂中在金属催化剂(例如钯催化剂)和碱的存在下通过化合物(Ig)与芳基硼酸或芳基硼酸酯(例如, 芳基硼酸的频哪醇酯等)(化合物(5-1))的交叉偶联反应(铃木偶联反应)来进行。

[0818] 化合物(Ig)可以通过上述制造方法(A)或(B)或者基于这些的方法来制造。

[0819] 化合物(5-1)可以使用市售品, 或者通过本身公知的方法[例如“Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.”(Jerry March著)、“Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.”(Richard C. Larock著)中记载的方法]或基于这些的方法来制造。

[0820] 关于化合物(5-1)的使用量, 相对于化合物(Ig)1摩尔通常为1~4摩尔。

[0821] 作为金属催化剂, 可列举: 乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(三环己基膦)二氯化钯(II)、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)、双(二亚苺基丙酮)钯(0) (Pd₂(dba)₃)、四(三苯基膦)钯(0)、氯化钯(II)·二苯基膦二茂铁(PdCl₂(dppf))、PdCl₂(dppf)二氯甲烷络合物、钯碳(0)、双(三苯基膦)二氯化钯等钯催化剂; 碘化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、氯化铜(II)等铜催化剂; 乙酰丙酮铁(III)等铁催化剂; 双(1,5-环辛二烯)镍(0)、双(乙酰丙酮)镍(II)等镍催化剂; 二氯(对甲基异丙苯)钪(II)二聚体、钪氧化铝等钪催化剂等, 优选为钯催化剂, 其中更优选双(三环己基膦)二氯化钯(II)。

[0822] 另外, 根据需要, 可以添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(dppf)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(SPhos)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(RuPhos)、3,6-二甲氧基-2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(BrettPhos)、三叔丁基膦、三环己基膦、[4-(N,N-二甲基氨基)苯基]二叔丁基膦

(AmPhos)、(S)-1-[(RP)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二叔丁基膦(JosiPhos)等膦配体;菲咯啉等。

[0823] 关于金属催化剂的使用量,相对于化合物(Ig)1摩尔通常为0.01摩尔~1摩尔,优选为0.05摩尔~0.1摩尔。

[0824] 关于配体的使用量,相对于化合物(Ig)1摩尔通常为0.05摩尔~1摩尔、优选为0.1摩尔~0.4摩尔。

[0825] 作为碱,可列举例如:二异丙基酰胺锂、酰胺钠、双三甲基甲硅烷基酰胺锂等碱金属酰胺类;碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸碱金属盐类;磷酸钠、磷酸钾等磷酸碱金属盐类;三乙基胺、N,N-二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基吗啉等胺类。

[0826] 关于碱的使用量,相对于化合物(Ig)1摩尔通常为1摩尔~5摩尔、优选为2摩尔~4.5摩尔。

[0827] 本工序可以在添加剂存在下或不存在下实施。作为添加剂,可列举例如氟化钾等碱金属卤化物。

[0828] 关于添加剂的使用量,相对于化合物(Ig)1摩尔通常为1摩尔~5摩尔、优选为1.5摩尔~2.5摩尔。

[0829] 作为反应溶剂,没有特别限定,可列举例如:N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等酰胺类;四氢呋喃和1,4-二氧杂环己烷等醚类;氯仿、二氯甲烷等卤代烃类;甲苯、二甲苯等芳香族烃类;乙腈等腈类;水;或这些的混合物等。

[0830] 反应温度通常为-78℃~200℃、优选为-78℃~120℃。

[0831] 反应时间通常为0.5~12小时。

[0832] 通过上述那样的制造方法得到的化合物(I)或其药学上可接受的盐例如可以通过重结晶、蒸馏、色谱等常规分离手段来进行分离、纯化。

[0833] 本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐以基于不对称碳的光学异构体形式存在时,可以通过常规光学拆分手段(例如分步结晶法、使用手性柱的拆分方法)分离为各光学异构体。另外,也可以使用光学纯的起始物质来合成光学异构体。进而,也可以通过利用不对称辅助基、不对称催化剂立体选择性地各反应而合成光学异构体。

[0834] (本发明的药物(药物组合物))

[0835] 本发明的药物为含有化合物(I)、或其药学上可接受的盐、或包含化合物(I)或其药学上可接受的盐的B0AT1抑制剂作为有效成分的用于预防和/或治疗症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病的药物。

[0836] 需要说明的是,作为新化合物的化合物(I')和化合物(I'')也包括在化合物(I)中,因此含有化合物(I')或化合物(I'')作为有效成分的药物也包括在含有化合物(I)或其药学上可接受的盐作为有效成分的药物中。

[0837] 本发明的药物可以为仅包含化合物(I)、或其药学上可接受的盐(或包含化合物(I)或其药学上可接受的盐的B0AT1抑制剂)的药物或配合了该化合物(I)或其药学上可接受的盐以及医药上可接受的载体等的药物组合物中的任一者。可以将预防有效量或治疗有效量的本发明的药物给药于对象(例如小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴、人等)。

[0838] 作为医药上可接受的载体,可列举例如赋形剂(例如淀粉、乳糖、砂糖、碳酸钙、磷酸钙等)、粘合剂(例如淀粉、阿拉伯胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、结晶纤维素等)、润滑

剂(例如硬脂酸镁、滑石等)、崩解剂(例如羧甲基纤维素、滑石等)、溶剂(例如注射用水、生理盐水、林格氏液、酒精、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油、棉籽油等)、助溶剂(例如聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠、乙酸钠等)、助悬剂(例如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵、单硬脂酸甘油酯等表面活性剂;聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等亲水性高分子;聚山梨醇酯类、聚氧乙烯氢化蓖麻油等)、等渗剂(例如氯化钠、甘油、D-甘露醇、D-山梨醇、葡萄糖等)、缓冲剂(例如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等缓冲液等)、无痛化剂(例如苄甲醇等)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等)、抗氧化剂(例如亚硫酸盐、抗坏血酸盐等)、着色剂(例如水溶性食用焦糖色素(例如食用红色2号和3号、食用黄色4号和5号、食用蓝色1号和2号等食用色素)、水不溶性色淀色素(例如上述水溶性食用焦糖色素的铝盐)、天然色素(例如 β -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红)等)、甜味剂(例如糖精钠、甘草酸二钾、甜菊糖等)等。

[0839] 本发明的药物(药物组合物)可以在将上述各成分混合后将混合物按照本身公知的手段制成例如片剂、细粒剂、颗粒剂、胶囊剂、干糖浆等经口给药用制剂或注射剂(例如皮下注射剂、静脉内注射剂、肌肉内注射剂、腹腔内注射剂、点滴剂等)、外用剂(例如经皮吸收型制剂、软膏剂、洗剂、贴剂)、栓剂(例如直肠栓剂、阴道栓剂)、丸剂、经鼻剂、经肺剂(吸入剂)、滴眼剂、埋入剂、微胶囊剂、脂质体制剂等非经口给药用制剂。

[0840] 作为本发明的药物,其中优选片剂等经口给药用制剂。

[0841] 本发明的药物(药物组合物)中的本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐的含量根据制剂形态而不同,通常,相对于制剂整体为约0.01至100重量%的范围,优选为约0.1至50重量%的范围,进一步优选为约0.5至20重量%左右的范围。

[0842] 本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐的给药量可根据给药对象(对象的年龄、体重、一般的健康状态、性别、病情程度等)、给药途径、疾病种类、联用药的种类等适宜地选择。关于化合物(I)或其药学上可接受的盐的每日给药量,例如人类的情况下,经口给药于成年患者(体重约60kg)时,换算成作为有效成分的化合物(I)时,通常可以将0.001mg~1000mg、优选0.01mg~100mg以一天一次至数次进行给药,餐前、餐后、餐中均可。给药期没有特别限定。

[0843] 本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐在症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病、尤其是苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症的预防或治疗用途中特别有效。

[0844] 只要不损害其药效,则本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐可以与其它药剂(联用药)组合给药(联用)。联用药没有特别限定,可以适当使用例如上述所例示的“症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病”的治疗中以往所使用的1种以上的公知药剂。

[0845] 具体而言,作为将本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐用于治疗和/或预防苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症时的联用药,可列举例如维生素剂(例如叶酸(维生素B9)、烟酰胺(维生素B3)、硫胺素(维生素B1)、吡哆醇

(维生素B6)等)、用于缓解氨基酸代谢异常症的各种症状的药剂(例如L-多巴、5-羟基色氨酸等LNAA、盐酸沙丙蝶呤、培伐利酶、烟酸、尼替西农、S-腺苷甲硫氨酸、甜菜碱、阿司匹林、双嘧达莫、苯甲酸钠、右美沙芬、氯胺酮、抗抑郁药、抗焦虑药、ADHD治疗药等)等。

[0846] 使用联用药时,给药时期没有限定,可以将这些同时药于给药对象,也可以间隔时间差地给药于给药对象。基于时间差的给药可以先给药本发明的药物、后给药联用药,也可以是先给药联用药、后给药本发明的药物。各自的给药方法可以相同也可以不同。另外,也可以制成组合含有本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐以及联用药的单一制剂而给药。

[0847] 联用药的给药量可以基于临床使用的用量适宜地选择。另外,本发明的化合物或其药学上可接受的盐等与联用药的配合比可以根据给药对象(对象的年龄、体重、一般健康状况、性别、病情程度等)、给药途径、疾病种类、联用药的种类等适宜地选择。

[0848] 化合物(I)或其药学上可接受的盐与联用药的质量比没有特别限定。

[0849] 另外,补足和/或增强化合物(I)或其药学上可接受的盐的治疗效果的联用药还包括基于上述机制将来被发现的、目前尚未发现的药物。

[0850] 进而,为了补足和/或增强化合物(I)或其药学上可接受的盐的治疗效果,与避免摄取特定氨基酸的饮食疗法、酶补充疗法组合使用也是有效的。

[0851] 本发明的药物或药物组合物可以与给药方法等的说明书一起以试剂盒的形态提供。试剂盒中所含的药剂通过容器来供给,所述容器是用可使药物或药物组合物的构成成分的活性长期持续有效、不会吸附于容器内侧、另外不会使构成成分变质的材质制造的。例如,密封的玻璃安瓿可以含有在氮气之类中性且不显示反应性的气体存在下封入的缓冲液等。

[0852] 另外,试剂盒中可附有使用说明书。本试剂盒的使用说明可以印刷于纸等,也可以保存于CD-ROM、DVD-ROM等电磁可读介质而提供给使用者。

[0853] 实施例

[0854] 以下基于参考例、实施例和试验例详细地说明本发明,但是本发明不受实施例和试验例限定,可以在不脱离本发明的范围的范围内加以改变。另外,本发明中使用的试剂、装置、材料在没有特别说明时,可商购获得。

[0855] 关于%,收率的情况下表示mol/mol%,其它情况下如无特别声明则表示重量%。另外,室温如无特别声明则表示15°C至30°C的温度。以下,结构式中的*表示外消旋碳。本文中使用的其它简称表示下述含义。

[0856] THF:四氢呋喃

[0857] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0858] HATU:邻-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐

[0859] WSC:1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0860] DABSO:双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加成物

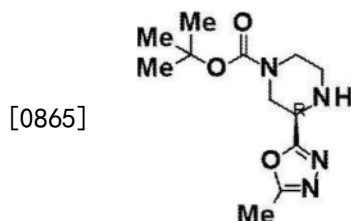
[0861] HOBT:1-羟基苯并三唑

[0862] 下述参考例和实施例中使用的原料化合物如无特别声明则为公知化合物,使用按照本身公知的方法(例如,美国专利第10836736号说明书;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2017,27(21),4805-4811;J.Med.Chem.,2014,57,3687-3706;国际公

开第2013/067274号)或基于其的方法合成、鉴定的化合物。

[0863] 参考例1:

[0864] (3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制造



[0866] (1) 向(2R)-1-苄氧羰基-4-叔丁氧羰基哌嗪-2-羧酸(28.9g)的氯仿(160ml)溶液中,依次加入乙酰肼(7.05g)、WSC盐酸盐(22.8g)、1-羟基苯并三唑一水合物(18.2g)、三乙基胺(16g),将反应混合物在室温下搅拌3小时40分钟。向反应混合物中加入水180ml,将有机层用氯仿萃取,将合并的有机层用水和饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,减压干燥,由此以浅黄色无定形体的形式得到01-苄基-04-叔丁基(2R)-2-(乙酰胺氨基甲酰基)哌嗪-1,4-二羧酸酯(35.3g;收率100%)。

[0867] MS (ESI) m/z : 421.1 $[M+H]^+$

[0868] (2) 向上述(1)中得到的01-苄基-04-叔丁基(2R)-2-(乙酰胺氨基甲酰基)哌嗪-1,4-二羧酸酯(35.3g)的THF(150ml)中,加入N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯(19.1g),在70℃下搅拌1小时。接着,加入N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯(1.70g),在70℃下搅拌40分钟。进而加入N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯(1.89g),在70℃下搅拌50分钟。放冷后,减压馏去溶剂,向残渣中加入乙酸乙酯和饱和盐水,将有机层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~99/1)纯化,由此以淡黄色油的形式得到01-苄基-04-叔丁基(2R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1,4-二羧酸酯(29.6g;收率93%)。

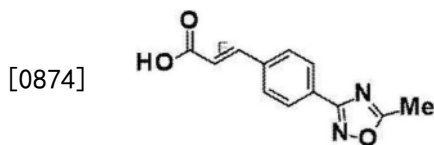
[0869] MS (ESI) m/z : 403.3 $[M+H]^+$

[0870] (3) 向上述(2)中得到的01-苄基-04-叔丁基(2R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1,4-二羧酸酯(29.6g)的乙醇(250ml)溶液中加入将5%钨/碳(2.96g)添加于水并调整成54%水悬浮液的溶液(6.4g),在氢气气氛下在室温下将反应混合物搅拌6.5小时。对烧瓶进行氮气置换后,将反应液进行硅藻土过滤,用乙醇(50ml)冲洗3次。将得到的滤液减压浓缩,将残渣用硅胶柱色谱(溶剂:氯仿/甲醇=50/1~40/1、接着是含有1%氨水的氯仿/甲醇=40/1~10/1)纯化。将含有杂质的级分浓缩,将残渣再次用硅胶柱色谱(溶剂:氯仿/甲醇=99/1~97/3)纯化。将含有目标物的级分与通过第1次柱色谱得到的高纯度的级分混合,减压浓缩,将得到的残渣再次用硅胶柱色谱(溶剂:氯仿/甲醇=99/1~97/3~95/5)纯化,由此以无色晶体的形式得到标题化合物(6.6g;收率34%)。

[0871] MS (ESI) m/z : 269.2 $[M+H]^+$

[0872] 参考例2:

[0873] (E)-3-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]丙-2-烯羧酸的制造

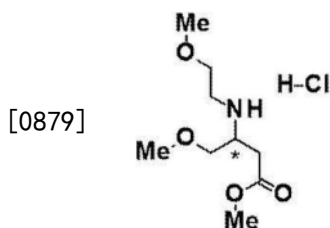


[0875] 向4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛(1g)的乙醇(12ml)溶液中加入丙二酸(610mg)和吡啶(0.12ml),在加热回流下搅拌5小时。滤取析出的固体,减压干燥,由此以白色固体的形式得到标题化合物(520mg;收率43%)。

[0876] MS (ESI) m/z : 231.1 $[M+H]^+$

[0877] 参考例3:

[0878] 4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基氨基)丁酸甲酯盐酸盐的制造

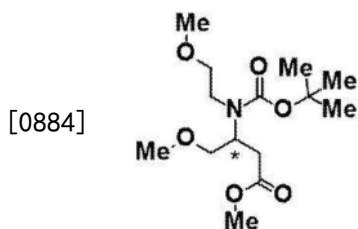


[0880] 将4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯(885 μ l)、2-甲氧基乙胺(590 μ l)、乙酸(390 μ l)的氯仿(20ml)溶液在室温下搅拌10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.73g),在室温下将反应混合物搅拌50分钟。将反应混合物冷却到0 $^{\circ}$ C,缓慢地加入盐酸(4mol/l的乙酸乙酯溶液)(15ml)。在室温下搅拌一会后,将反应液浓缩,加入二异丙基醚,进行超声处理。将该溶液浓缩,加入乙酸乙酯,进行超声处理。再将该溶液浓缩,加入乙醚,进行超声处理。滤取析出的固体,用乙醚清洗后,在60 $^{\circ}$ C下真空干燥,由此以黄色固体的形式得到标题化合物1.17g(收率71%)。

[0881] MS (ESI) m/z : 205.9 $[M+H]^+$

[0882] 参考例4:

[0883] 3-[叔丁氧羰基(2-甲氧基乙基)氨基]-4-甲氧基丁酸甲酯的制造

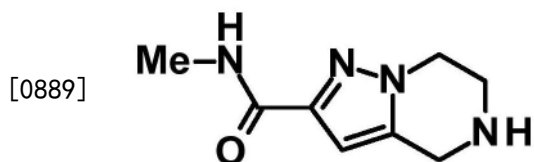


[0885] 向参考例3中得到的4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基氨基)丁酸甲酯盐酸盐(240mg)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入叔丁氧羰基碳酸叔丁酯(467mg)和三乙基胺(650 μ l),将反应混合物在室温下搅拌70分钟。向其中进一步加入叔丁氧羰基碳酸叔丁酯(265mg),将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。加入水,将水层用氯仿萃取。将合并的有机层用相分离器过滤后浓缩,将残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以无色油状物的形式得到3-[叔丁氧羰基(2-甲氧基乙基)氨基]-4-甲氧基丁酸甲酯(127mg;收率42%)。

[0886] MS (ESI) m/z : 206.2 $[M+H-Boc]^+$

[0887] 参考例5:

[0888] N-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酰胺的制造

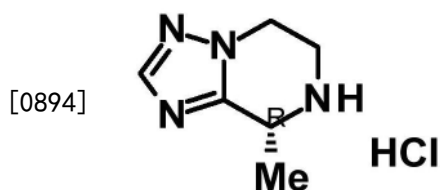


[0890] (1) 向5-苯基甲氧羰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸(200mg)的DMF(4ml)溶液中加入甲基胺水溶液(9.5mol/l, 1ml)、HATU(253mg)、N,N-二异丙基乙基胺(0.35ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,减压干燥,由此得到2-(甲基氨甲酰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸苄酯的粗产物(208.6mg)。

[0891] (2) 向上述(1)中得到的2-(甲基氨甲酰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸苄酯的粗产物(208.6mg)的乙醇(5ml)溶液中,在氮气气氛下加入10%钯/碳(200mg),进行氢气置换后,在室温下将反应混合物搅拌3小时。对烧瓶进行氮气置换后,将反应液进行硅藻土过滤,将得到的滤液减压浓缩,减压干燥,由此得到标题化合物的粗产物(119.6mg)。

[0892] 参考例6:

[0893] (8R)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪盐酸盐的制造



[0895] (1) 向(2R)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]丙酸(503mg)、甲脒盐酸盐(235mg)的DMF(15ml)溶液中加入HATU(1.24g)、N,N-二异丙基乙基胺(1.4ml),将反应混合物在室温下搅拌20分钟。向其中加入乙酸(1.55ml)和2-胍基乙醇(0.36ml),将反应混合物在室温下搅拌19小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,在0°C下缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液后,将有机层分离,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,然后将残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以黄色油状物的形式得到N-[(1R)-1-[2-(2-羟基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(515mg;收率29%)。

[0896] MS(ESI)m/z: 257.1 [M+H]⁺

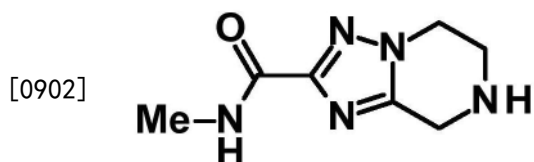
[0897] (2) 向上述(1)中得到的N-[(1R)-1-[2-(2-羟基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(408mg)的1,4-二氧杂环己烷(12ml)溶液中加入氰基亚甲基三丁基膦(0.82ml),在氮气气氛下将反应混合物用微波反应装置加热到150°C,搅拌60分钟。将反应混合物减压浓缩,将残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以黄色粘性油状物的形式得到(8R)-8-甲基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧酸叔丁酯(291mg;收率158%)。

[0898] MS(ESI)m/z: 239.0 [M+H]⁺

[0899] (3) 向上述(2)中得到的(8R)-8-甲基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧酸叔丁酯(290mg)的乙酸乙酯溶液中加入氯化氢-乙酸乙酯溶液(4mol/ml),将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物的粗产物(135mg)。

[0900] 参考例7:

[0901] N-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酰胺的制造



[0903] (1) 向5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(500mg)的THF(12ml)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(1.4ml)、氯甲酸苄酯(0.54ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入氯化铵水溶液,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,然后将残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以无色粘性体的形式得到7-0-苄基2-0-乙基6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,7-二羧酸酯(910mg;收率108.1%)。

[0904] MS(ESI)m/z:331.1[M+H]⁺

[0905] (2) 向上述(1)中得到的7-0-苄基2-0-乙基6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,7-二羧酸酯(857mg)的乙醇(6ml)溶液中加入氢氧化钠水溶液(1mol/1,4ml),将反应混合物在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入盐酸进行中和,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,减压干燥,由此以无色粘性油状物的形式得到7-苄基甲氧羰基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸(620mg;收率79.1%)。

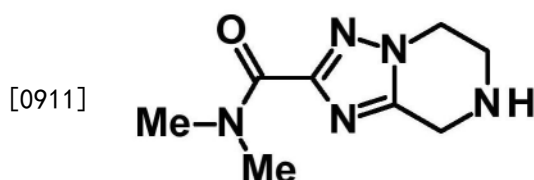
[0906] MS(ESI)m/z:303.1[M+H]⁺

[0907] (3) 向上述(2)中得到的7-苄基甲氧羰基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸(200mg)和HATU(377mg)的DMF(4ml)溶液中加入甲基胺水溶液(9.5mol/1,1.67ml)、N,N-二异丙基乙基胺(0.4ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,减压干燥,由此得到2-(甲基氨甲酰基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧酸苄酯的粗产物(209mg)。

[0908] (4) 向上述(3)中得到的2-(甲基氨甲酰基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧酸苄酯的粗产物(209mg)的乙醇(5ml)溶液中,在氮气气氛下加入10%钯/碳(100mg),进行氢气置换后,在室温下将反应混合物搅拌3小时。对烧瓶进行氮气置换后,将反应液进行硅藻土过滤,将得到的滤液减压浓缩,减压干燥,由此得到标题化合物的粗产物(119.9mg)。

[0909] 参考例8:

[0910] N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酰胺的制造



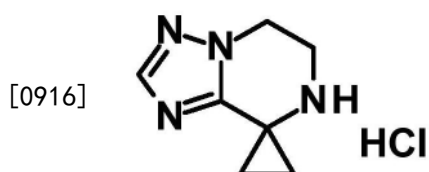
[0912] (1) 向参考例7的(2)中得到的7-苄基甲氧羰基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸(200mg)和HATU(377mg)的DMF(4ml)溶液中加入二甲基胺水溶液(9.5mol/1,0.35ml)、N,N-二异丙基乙基胺(0.35ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合

物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,减压干燥,由此得到2-(二甲基氨基甲酰基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧酸苄酯的粗产物(217.9mg)。

[0913] (2)向上述(1)中得到的2-(二甲基氨基甲酰基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧酸苄酯的粗产物(217.9mg)的乙醇(4ml)溶液中,在氮气气氛下加入10%钨/碳(150mg),进行氢气置换后,在室温下将反应混合物搅拌3小时。对烧瓶进行氮气置换后,将反应液进行硅藻土过滤,将得到的滤液减压浓缩,减压干燥,由此得到标题化合物的粗产物(129.1mg)。

[0914] 参考例9:

[0915] 螺[6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8,1'-环丙烷]盐酸盐的制造



[0917] (1)向1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]环丙烷-1-羧酸(965mg)、甲脒盐酸盐(435mg)的DMF(30ml)溶液中加入HATU(2.20g)、N,N-二异丙基乙基胺(2.5ml),将反应混合物在室温下搅拌70分钟。向其中加入乙酸(2.75ml)和2-胍基乙醇(0.65ml),将反应混合物在室温下搅拌19小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,在0℃下缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液后,将有机层分离,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,然后将残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以黄色油状物的形式得到N-[1-[2-(2-羟基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]环丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.12g;收率39.2%)。

[0918] MS(ESI)m/z:269.2[M+H]⁺

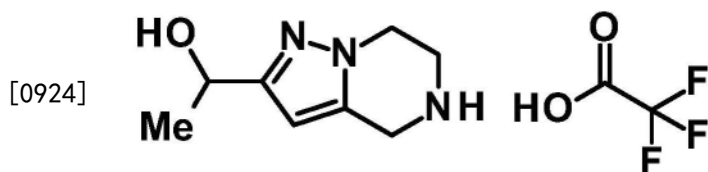
[0919] (2)向上述(1)中得到的N-[1-[2-(2-羟基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]环丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.12g)的1,4-二氧杂环己烷(30ml)溶液中加入氰基亚甲基三丁基膦(2.6ml),在氮气气氛下将反应混合物用微波反应装置加热到150℃,搅拌60分钟。将反应混合物减压浓缩,将残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以茶色油状物的形式得到螺[5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8,1'-环丙烷]-7-羧酸叔丁酯(280mg;收率59.6%)。

[0920] MS(ESI)m/z:251.1[M+H]⁺

[0921] (3)向上述(2)中得到的螺[5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8,1'-环丙烷]-7-羧酸叔丁酯(275mg)中加入氯化氢-乙酸乙酯溶液(4mol/1.37ml),将反应混合物在室温下搅拌5天。滤取析出的固体,用乙酸乙酯清洗后,在50℃下减压干燥,由此得到标题化合物的粗产物(189mg)。

[0922] 参考例10:

[0923] 1-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙醇三氟乙酸盐的制造



[0925] (1)将2-甲酰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸叔丁酯(346mg)的THF

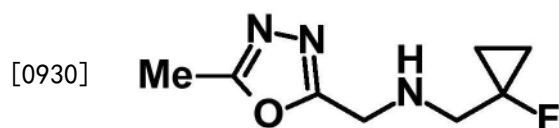
(6ml) 溶液冷却到 -78°C , 加入甲基溴化镁乙醚溶液 (3mol/l, 0.5ml), 一边将反应混合物自然升温一边搅拌过夜。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 然后将残渣用硅胶柱色谱纯化, 由此以无色无定形体的形式得到 2-(1-羟基乙基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸叔丁酯 (240mg; 收率 71.1%)。

[0926] MS (ESI) m/z : 268.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0927] (2) 向上述 (1) 中得到的 2-(1-羟基乙基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸叔丁酯 (250mg) 的二氯甲烷 (4ml) 悬浮液中加入三氟乙酸 (4ml), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 减压干燥, 由此得到标题化合物的粗产物 (263mg)。

[0928] 参考例 11:

[0929] N-[(1-氟环丙基)甲基]-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺的制造



[0931] (1) 向 (1-氟环丙基)甲胺盐酸盐 (250mg) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中, 在冰冷却下加入三乙基胺 (0.83ml)、2-硝基苯磺酰氯 (662mg), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入氯化铵水溶液, 用氯仿萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 然后将残渣用硅胶柱色谱纯化, 由此以淡黄色固体的形式得到 N-[(1-氟环丙基)甲基]-2-硝基苯磺酰胺 (291mg; 收率 53.3%)。

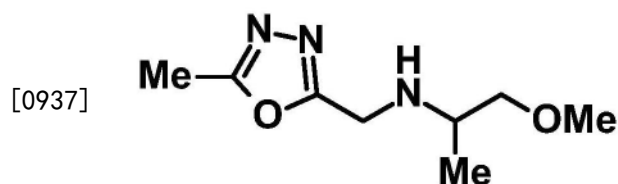
[0932] MS (ESI) m/z : 273.0 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

[0933] (2) 向上述 (1) 中得到的 N-[(1-氟环丙基)甲基]-2-硝基苯磺酰胺 (290mg) 的 DMF (6ml) 溶液中, 在冰冷却下加入氢化钠 (约 60% w/w, 64mg) 和 2-(溴甲基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑 (281mg), 将反应混合物在 80°C 下搅拌 4 小时。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 然后将残渣用硅胶柱色谱纯化, 由此得到 N-[(1-氟环丙基)甲基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-2-硝基苯磺酰胺的粗产物 (240mg)。

[0934] (3) 向上述 (2) 中得到的 N-[(1-氟环丙基)甲基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-2-硝基苯磺酰胺的粗产物 (240mg) 的乙腈 (6ml) 溶液中加入 4-乙基苯硫醇 (0.22ml) 和碳酸铯 (448mg), 将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用硅藻土过滤, 减压浓缩后减压干燥, 由此得到标题化合物的粗产物 (196mg)。

[0935] 参考例 12:

[0936] 1-甲氧基-N-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]丙烷-2-胺的制造



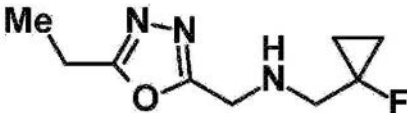
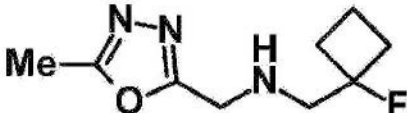
[0938] 向 (5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺盐酸盐 (300mg) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入三乙基胺 (0.31ml)、1-甲氧基丙-2-酮 (180mg)、乙酸 (0.11ml) 和三乙酰氧基硼氢化钠

(640mg), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后减压干燥, 由此得到标题化合物的粗产物 (371mg)。

[0939] 参考例13~14:

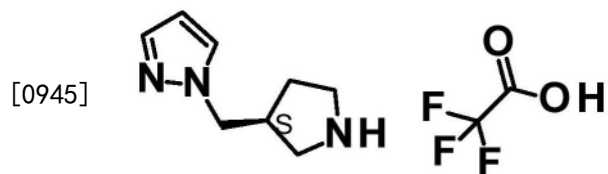
[0940] 与参考例12同样地处理对应的原料化合物, 由此得到下表1-1中记载的化合物的粗产物。

[0941] [表1-1]

参考例编号	结构式
1 3	
1 4	

[0943] 参考例15:

[0944] 1-[[(3S) -吡咯烷-3-基]甲基]吡唑三氟乙酸盐的制造



[0946] (1) 将 (3S) -3- (羟基甲基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (202mg)、氰基亚甲基三丁基膦 (0.47ml) 和1H-吡唑 (68mg) 依次加入到1,4-二氧杂环己烷 (10ml) 溶液中, 将反应混合物在外温125℃下搅拌2小时。将反应溶液浓缩干固, 向得到的残渣中加入甲苯, 馏去溶剂。将残渣用反相HPLC (10mmol/L碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60) 纯化, 由此以橙色无定形体的形式得到 (3S) -3- (吡唑-1-基甲基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (145mg; 收率57%)。

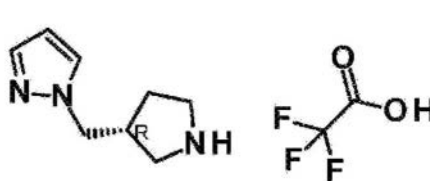
[0947] MS (ESI) m/z: 364.4 [M+H-tBu]⁺

[0948] (2) 向上述 (1) 中得到的 (3S) -3- (吡唑-1-基甲基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (146mg) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入三氟乙酸 (0.2ml), 在室温下搅拌2小时。将反应溶液浓缩干固, 向得到的残渣中加入甲苯, 馏去溶剂, 由此得到标题化合物的粗产物 (154.1mg)。

[0949] 参考例16:

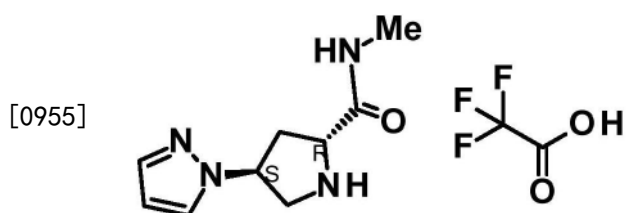
[0950] 与参考例15同样地处理对应的原料化合物, 由此得到下表1-2中记载的化合物的粗产物。

[0951] [表1-2]

参考例编号	结构式
16	

[0953] 参考例17:

[0954] (2R,4S)-N-甲基-4-吡唑-1-基吡咯烷-2-羧酰胺三氟乙酸盐的制造



[0956] (1) 将1-O-叔丁基2-O-甲基(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(302mg)、氰基亚甲基三丁基膦(0.54ml)和1H-吡唑(85mg)依次加入到二氧杂环己烷(6ml)中,将反应混合物在外温110℃下搅拌2小时。将反应溶液浓缩干固,将残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以黄色无定形体的形式得到1-O-叔丁基2-O-甲基(2R,4S)-4-吡唑-1-基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(251mg;收率69%)。

[0957] MS(ESI)m/z:196.1[M+H]⁺

[0958] (2) 向上述(1)中得到的1-O-叔丁基2-O-甲基(2R,4S)-4-吡唑-1-基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(247mg)的甲醇(5.5ml)溶液中加入1mol/l氢氧化钠水溶液(1.6ml),将反应混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入1mol/l盐酸(1.6ml),浓缩干固,将残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=100/0~70/30)纯化,由此以无色晶体的形式得到(2R,4S)-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-4-吡唑-1-基吡咯烷-2-羧酸(162mg;收率69%)。

[0959] MS(ESI)m/z:282.1[M+H]⁺

[0960] (3) 向上述(2)中得到的(2R,4S)-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-4-吡唑-1-基吡咯烷-2-羧酸(75mg)、甲胺盐酸盐(18mg)和HATU(111mg)的DMF(1.5ml)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.14ml),将反应混合物在室温下搅拌2小时。馏去反应混合物的溶剂,将残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)纯化,由此以无色无定形体的形式得到(2R,4S)-2-(甲基氨甲酰基)-4-吡唑-1-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(37mg;收率47%)。

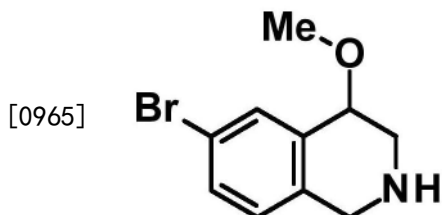
[0961] MS(ESI)m/z:295.1[M+H]⁺

[0962] (4) 向上述(3)中得到的(2R,4S)-2-(甲基氨甲酰基)-4-吡唑-1-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(34mg)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入三氟乙酸(0.1ml),在室温下搅拌2小时。将反应溶液浓缩干固,向得到的残渣中加入甲苯,馏去溶剂,由此得到标题化合物的粗产物

(36mg)。

[0963] 参考例19:

[0964] 6-溴-4-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的制造



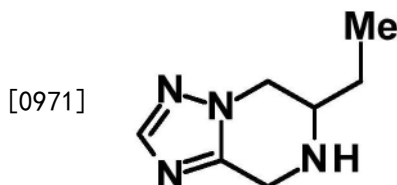
[0966] (1) 向6-溴-2-(2-硝基苯基)磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-4-醇(300mg)的甲苯(2ml)溶液中加入四丁基硫酸氢铵(25mg)、碘甲烷(206mg)和氢氧化钾(50%w/v, 2ml),将反应混合物在50℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入水,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将减压浓缩后的残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以无色粘性体的形式得到6-溴-4-甲氧基-2-(2-硝基苯基)磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉(295mg;收率95%)。

[0967] MS(ESI)m/z: 397.1/399.1[M+H]⁺

[0968] (2) 向上述(1)中得到的6-溴-4-甲氧基-2-(2-硝基苯基)磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉(295mg)的DMF(2ml)溶液中加入碳酸钾(191mg)和苯基甲硫醇(172mg),在室温下将反应混合物搅拌3小时。向反应混合物中加入水,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后减压干燥,由此以褐色粘性油状物的形式得到标题化合物的粗产物(167mg;收率99%)。

[0969] 参考例20:

[0970] 6-乙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪的制造



[0972] (1) 向6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(500mg)、碳酸铯(1.6g)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(580mg)的1,4-二氧杂环己烷(4ml)溶液中加入水(1ml),将反应混合物用微波反应装置加热到140℃,搅拌60分钟。将反应混合物减压浓缩,减压干燥。将减压浓缩后的残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以黄色固体的形式得到6-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(238mg;收率65%)。

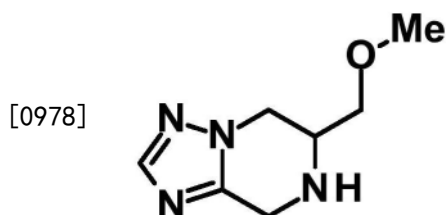
[0973] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ9.27(d, 1H), 8.50-8.41(m, 2H), 6.79(dd, 1H), 6.40(dd, 1H), 5.59(dd, 1H)。

[0974] (2) 向上述(1)中得到的6-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(238mg)的乙醇(2ml)溶液中加入乙酸(1ml)和氢氧化钡(25mg),在氢气气氛下将反应混合物加热到50℃,搅拌4小时。将反应混合物进行硅藻土过滤,用饱和碳酸氢钠水溶液中和后,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将减压浓缩后的残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以黄色粘性体的形式得到6-乙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(172mg;收率49%)。

[0975] MS (ESI) m/z : 152.9 $[M+H]^+$

[0976] 参考例21:

[0977] 6-(甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪的制造



[0979] (1) 向6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪 (250mg) 的THF (1ml) 溶液中加入三丁基(甲氧基甲基)锡 (605mg) 和 (2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) 甲磺酸盐 (106mg), 将反应混合物加热到80°C, 搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩, 减压干燥。将减压浓缩后的残渣用硅胶柱色谱纯化, 由此以白色固体的形式得到6-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪 (52mg; 收率19%)。

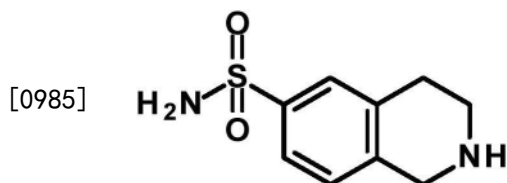
[0980] MS (ESI) m/z : 165.1 $[M+H]^+$

[0981] (2) 向上述(1)中得到的6-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪 (52mg) 的乙醇 (2.4ml) 溶液中加入乙酸 (4.7ml) 和氢氧化钡 (10mg), 在氢气气氛下将反应混合物加热到70°C, 搅拌3小时。将反应混合物进行硅藻土过滤, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和后, 将水层用氯仿/甲醇=4:1的混合溶液萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 由此以褐色粘性体的形式得到6-(甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪 (38mg; 收率94%)。

[0982] MS (ESI) m/z : 168.9 $[M+H]^+$

[0983] 参考例22:

[0984] 1,2,3,4-四氢异喹啉-6-磺酰胺的制造



[0986] (1) 向6-溴-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯 (300mg) 的2-丙醇 (3ml) 溶液中加入DABSO (210mg)、N-环己基-N-甲基环己胺 (2.8mmol, 600μl) 和双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II) (31mg), 将反应混合物用微波反应装置加热到110°C, 搅拌60分钟。将反应混合物用冰冷却后, 加入次氯酸钠 (10% w/v, 1.4ml) 和氨 (9.8mol/l 甲醇溶液, 0.18ml), 搅拌30分钟。进一步加入次氯酸钠 (10% w/v, 1.4ml) 后, 升温到室温, 搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。将减压浓缩后的残渣用硅胶柱色谱纯化, 由此以黄色粘性油状物的形式得到6-氨磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯 (58mg; 收率19%)。

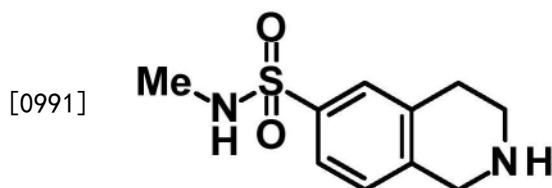
[0987] MS (ESI) m/z : 345.2 $[M-H]^-$

[0988] (2) 向上述(1)中得到的6-氨磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯 (58mg) 的甲醇 (1ml) 溶液中加入氢氧化钡 (20mg), 在氢气气氛下将反应混合物在60°C下搅拌2小时。

将反应混合物进行硅藻土过滤,将滤液减压浓缩,由此以无色粘性体的形式得到标题化合物的粗产物(36mg)。

[0989] 参考例23:

[0990] N-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-磺酰胺的制造



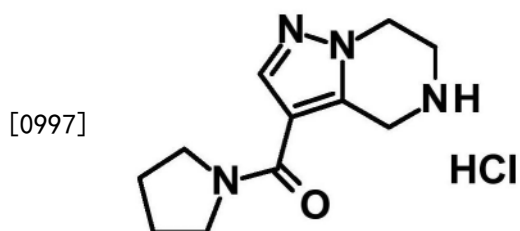
[0992] (1) 向6-溴-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯(200mg)的2-丙醇(2ml)溶液中加入DABSO(140mg)、N-环己基-N-甲基环己胺(2.8mmol,370 μ l)和双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(21mg),将反应混合物用微波反应装置加热到110 $^{\circ}$ C,搅拌60分钟。将反应混合物用冰冷却后,加入次氯酸钠(10%w/v,1ml)、甲基胺(9.8mol/l甲醇溶液,0.11ml),搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和硫代硫酸钠水溶液,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将减压浓缩后的残渣用硅胶柱色谱纯化,由此以黄色油状物的形式得到6-(甲基氨磺酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯(64mg;收率31%)。

[0993] MS(ESI)m/z:359.3[M-H]⁻

[0994] (2) 向上述(1)中得到的6-甲基氨磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯(64mg)的甲醇(1ml)溶液中加入氢氧化钡(10mg),在氢气气氛下将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。将反应混合物进行硅藻土过滤,将滤液减压浓缩,由此以褐色粘性油状物的形式得到标题化合物的粗产物(40mg)。

[0995] 参考例24:

[0996] 吡咯烷-1-基(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮盐酸盐的制造



[0998] (1) 向5-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸(90mg)的乙腈(1.1ml)溶液中加入HOBt(55mg)、N,N-二异丙基乙基胺(70 μ l)、吡咯烷(30 μ l)和WSC盐酸盐(76mg),将反应混合物在室温下搅拌60分钟。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液后,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,由此以无色油状物的形式得到3-(吡咯烷-1-羰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸叔丁酯的粗产物(108mg)。

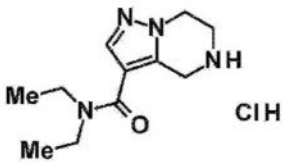
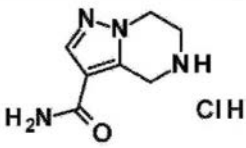
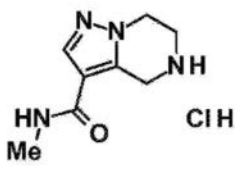
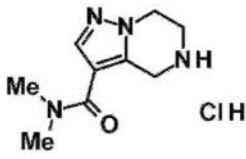
[0999] (2) 向上述(1)中得到的3-(吡咯烷-1-羰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸叔丁酯(108mg)的乙酸乙酯(1ml)溶液中加入氯化氢(4mol/l乙酸乙酯溶液,1ml),在室温下搅拌60分钟。将反应混合物减压浓缩,向残渣中添加二异丙基醚,滤取析出的固体,由此以白色固体的形式得到标题化合物(70mg;收率69%)。

[1000] MS (ESI) m/z : 221.2 $[M+H]^+$

[1001] 参考例25~28:

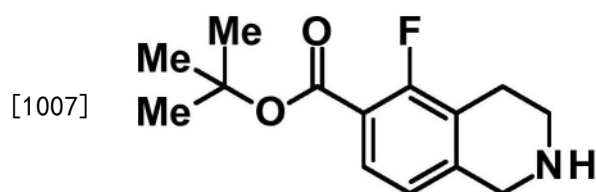
[1002] 与参考例24同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表1-3中记载的化合物。

[1003] [表1--33]

参考例编号	结构式	仪器分析数据
25		MS (ESI) m/z : 223.2 $[M+H]^+$
26		MS (ESI) m/z : 167.1 $[M+H]^+$
27		MS (ESI) m/z : 181.1 $[M+H]^+$
28		MS (ESI) m/z : 195.1 $[M+H]^+$

[1005] 参考例29:

[1006] 5-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸叔丁酯的制造



[1008] (1) 将6-溴-5-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1g) 溶解于1,4-二氧杂环己烷 (15ml) 和水 (7.5ml), 添加碳酸氢钠 (730mg) 和氯甲酸苄酯 (930mg), 在室温下搅拌5小时。向反应溶液中加入水后, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗, 干燥, 浓缩。将残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 己烷/乙酸乙酯=100/0~65/35) 纯化, 由此以无色油状物的形式得到6-溴-5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯 (1.4g; 84%)。

[1009] MS (ESI) m/z : 363.8/365.8 $[M+H]^+$

[1010] (2) 将上述 (1) 中得到的6-溴-5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯 (1.4g) 溶解于乙腈 (6ml) 和甲醇 (3ml), 加入双(三叔丁基膦) 钯 (98mg) 和六羰基钼 (1.1g)、二氮杂双环十一碳烯 (1.2ml), 用微波反应装置加热到150°C, 搅拌30分钟。将反应溶液浓缩, 将残留物

用硅胶柱色谱(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)纯化,由此以灰色油状物的形式得到2-0-苄基6-0-甲基5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二羧酸酯(992mg;66%)。

[1011] MS(ESI)m/z:344.1[M+H]⁺

[1012] (3)将上述(2)中得到的2-0-苄基6-0-甲基5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二羧酸酯(992mg)溶解于甲醇(8.5ml),添加4M氢氧化锂溶液(2.5ml),在室温下搅拌3小时。将反应液用1M盐酸中和后,浓缩。将残留物用甲苯共沸后,减压干燥,由此得到5-氟-2-苯基甲氧羰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-羧酸的粗产物(837mg)。

[1013] (4)将上述(3)中得到的5-氟-2-苯基甲氧羰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-羧酸的粗产物(837mg)溶解于甲苯(8.5ml),加入1,1-二叔丁氧基-N,N-二甲基-甲胺(44ml),在120℃下搅拌1小时。将反应液浓缩,将残留物用硅胶柱色谱纯化,由此以无色油状物的形式得到2-0-苄基6-0-叔丁基5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二羧酸酯(238mg;22%)。

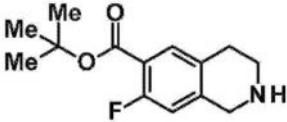
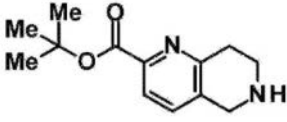
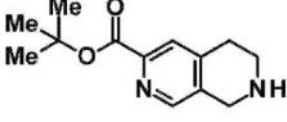
[1014] MS(ESI)m/z:386.2[M+H]⁺

[1015] (5)将上述(4)中得到的2-0-苄基6-0-叔丁基5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二羧酸酯(238mg)溶解于乙醇(2ml),添加二羟基钼(24mg),在氢气气氛下在室温下搅拌3小时。将反应溶液浓缩,由此得到标题化合物的粗产物(155mg)。

[1016] 参考例30~32:

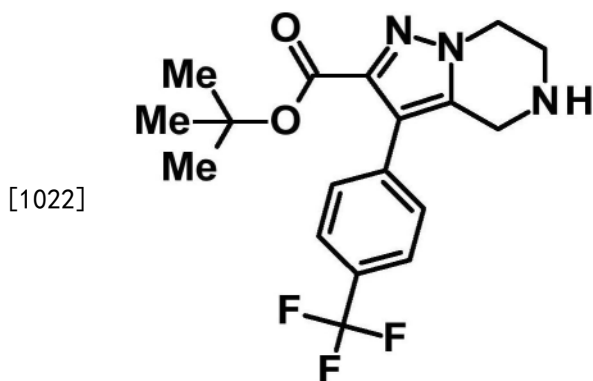
[1017] 与参考例29同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表1-4中记载的化合物的粗产物。

[1018] [表1-4]

参考例编号	结构式
30	
31	
32	

[1020] 参考例33:

[1021] 3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯的制造



[1023] (1) 向4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(1.0g)和二氯甲烷(20ml)的混合物中加入三乙基胺(0.8ml)和氯甲酸苄酯(0.76ml),在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用氯仿萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,由此得到5-O-苄基2-O-乙基6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯的粗产物。

[1024] (2) 向上述(1)中得到的5-O-苄基2-O-乙基6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯的粗产物和乙醇(20ml)的混合物中加入4N氢氧化钠水溶液(1.5ml),在室温下搅拌2小时。将反应混合物用1N盐酸中和后,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,然后减压浓缩,由此得到5-苄基甲氧羰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸的粗产物。

[1025] (3) 向上述(2)中得到的5-苄基甲氧羰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸的粗产物和甲苯(15ml)的混合溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛(6ml),在氮气气氛下在120℃下搅拌30分钟。冷却到室温后,将反应混合物减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(溶剂:正己烷/乙酸乙酯=65/35~45/55)纯化,由此以黄色油状物的形式得到5-O-苄基2-O-叔丁基6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(1.46g;收率80%)。

[1026] MS (ESI) m/z: 302.2 [M-tBu+2H]⁺

[1027] (4) 向上述(3)中得到的5-O-苄基2-O-叔丁基6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(480mg)和乙腈(7ml)的混合物中加入N-溴琥珀酰亚胺(270mg),在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和硫代硫酸钠水溶液、1N碳酸钾水溶液,用氯仿萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(溶剂:正己烷/乙酸乙酯=67/33~52/48)纯化,由此以无色油状物的形式得到5-O-苄基2-O-叔丁基3-溴-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(490mg;收率84%)。

[1028] MS (ESI) m/z: 380.1/382.1 [M-tBu+2H]⁺

[1029] (5) 向上述(4)中得到的5-O-苄基2-O-叔丁基3-溴-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(110mg)和1,4-二氧杂环己烷(1.8ml)的混合物中加入4-(三氟甲基)苯基硼酸频哪醇(112mg)、[4-(二叔丁基膦)-N,N-二甲基苯胺-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II)(17mg)和2N-碳酸钠水溶液(0.9ml),在微波反应装置中,在140℃下搅拌1小时。冷却到室温后,向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(溶剂:正己烷/乙酸乙酯=60/40~40/60)纯化,由此以黄色油状物的形式得到5-O-苄基2-O-叔丁基3-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(123mg;收率97%)。

[1030] MS (ESI) m/z: 446.4 [M-tBu+2H]⁺

[1031] (6) 向上述 (5) 中得到的5-0-苄基2-0-叔丁基3-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(123mg)与甲醇(1.5ml)和THF(0.5ml)的混合物中加入20%氢氧化钡(20mg),在氢气气氛下在50℃下搅拌2小时。将反应混合物进行硅藻土过滤后,减压浓缩,由此以黄色油状物的形式得到标题化合物的粗产物(90mg)。

[1032] MS(ESI)m/z:368.06[M+H]⁺

[1033] 参考例34~36:

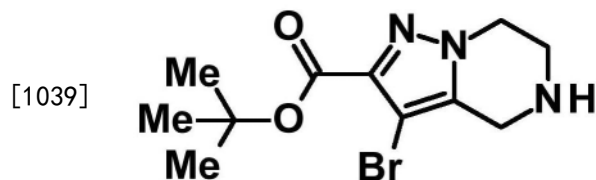
[1034] 与参考例33同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表1-5中记载的化合物的粗产物。

[1035] [表1-5]

参考例编号	结构式
34	
35	
36	

[1037] 参考例37:

[1038] 3-溴-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯的制造

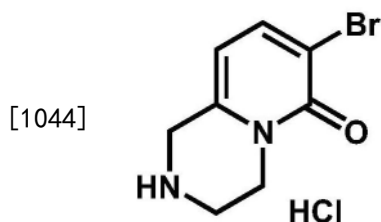


[1040] 向乙酸钡(12mg)和二氯甲烷(6ml)的混合物中,在氮气气氛下加入三乙基胺(0.03ml)、三乙基硅烷(0.2ml)和参考例33(4)中得到的5-0-苄基2-0-叔丁基3-溴-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(490mg),在室温下搅拌1小时。将反应混合物进行硅藻土过滤,减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(溶剂:正己烷/乙酸乙酯=70/30~0/100)纯化,由此以淡黄色固体的形式得到标题化合物(90mg;收率27%)。

[1041] MS(ESI)m/z:246.1/248.1[M-tBu+2H]⁺

[1042] 参考例38:

[1043] 7-溴-1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮盐酸盐的制造



[1045] (1) 向6-氧代-3,4-二氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(182mg)的二氯甲烷(1.8ml)溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(65mg),在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(溶剂:正己烷/乙酸乙酯=100/0~40/60)纯化,由此以无色无定形体的形式得到7-溴-6-氧代-3,4-二氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(42.2mg;收率18%)。

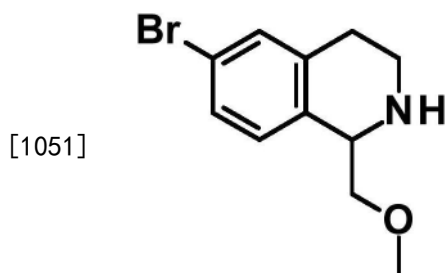
[1046] MS (ESI) m/z : 329.2/331.2 $[M+H]^+$

[1047] (2) 向上述(1)中得到的7-溴-6-氧代-3,4-二氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(42.2mg)中加入4N盐酸-乙酸乙酯溶液(0.8ml),在室温下搅拌18小时。将反应混合物减压浓缩,由此以白色固体的形式得到标题化合物(33.2mg;收率98%)。

[1048] MS (ESI) m/z : 229.0/231.0 $[M+H]^+$

[1049] 参考例39:

[1050] 6-溴-1-(甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制造



[1052] (1) 向2-(3-溴苯基)乙胺(1g)、2-甲氧基乙酸(540mg)和HATU(2.4g)的二氯甲烷(17ml)溶液中加入三乙基胺(1.4ml),在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用1N盐酸和1N氢氧化钠水溶液依次清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,由此以黄色油状物的形式得到N-[2-(3-溴苯基)乙基]-2-甲氧基乙酰胺的粗产物(1.36g)。

[1053] (2) 向上述(1)中得到的N-[2-(3-溴苯基)乙基]-2-甲氧基乙酰胺的粗产物(1.36g)的甲苯(17ml)溶液中加入五氧化二磷,在140℃下搅拌2小时。冷却到0℃后,向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,由此以茶色油状物的形式得到6-溴-1-(甲氧基甲基)-3,4-二氢异喹啉的粗产物(1.27g)。

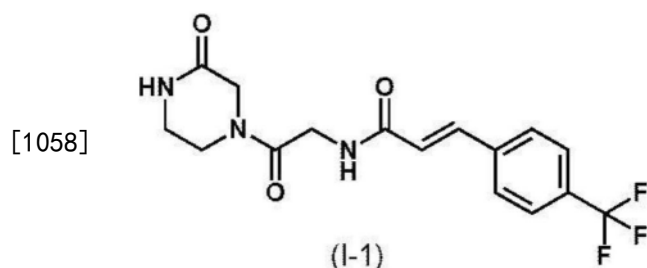
[1054] (3) 向上述(2)中得到的6-溴-1-(甲氧基甲基)-3,4-二氢异喹啉的粗产物(1.27g)的甲醇(17ml)溶液中加入硼氢化钠(756mg),在室温下搅拌18小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将残渣用

硅胶柱色谱(溶剂:正己烷/乙酸乙酯=100/0~0/100)纯化,由此以橙色油状物的形式得到标题化合物(64.1mg;收率5.0%)。

[1055] MS (ESI) m/z : 256.1/258.1 $[M+H]^+$

[1056] 实施例1:

[1057] (E)-N-[2-氧代-2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-1))的制造



[1059] 向2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酸(2.00g)的DMF(25ml)溶液中,在室温下加入哌嗪-2-酮(770mg)、N,N-二异丙基乙基胺(1.5ml)、HATU(3.36g),将反应混合物在室温下搅拌2小时。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液,在室温下搅拌一会后,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸镁干燥后,用棉塞过滤。减压馏去溶剂,将得到的残渣用硅胶柱色谱(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~96/4)纯化。将含有目标物的级分合并,浓缩,然后将残渣用二异丙基醚和乙酸乙酯悬浮清洗,在60℃下减压干燥,由此以白色固体的形式得到标题化合物(1.90g;收率73%)。

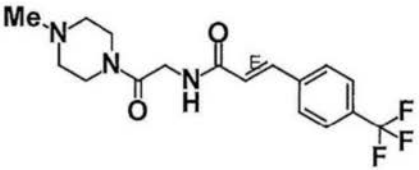
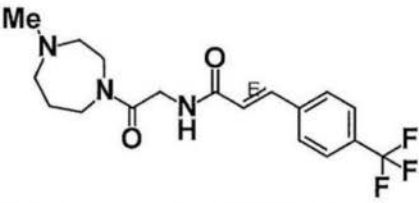
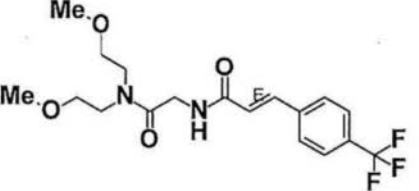
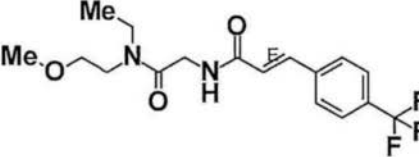
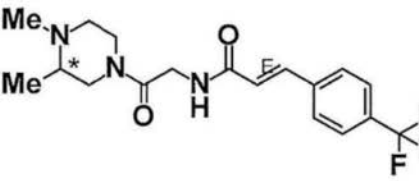
[1060] MS (ESI) m/z : 356.3 $[M+H]^+$

[1061] 实施例2~102:

[1062] 与实施例1同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表2-1~表2-21中记载的化合物。

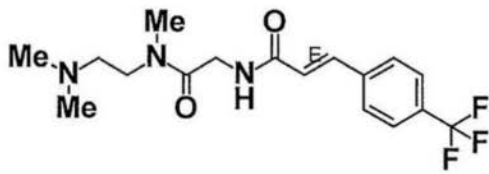
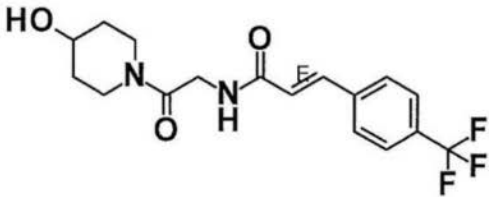
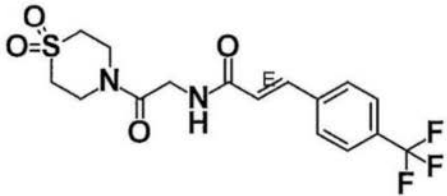
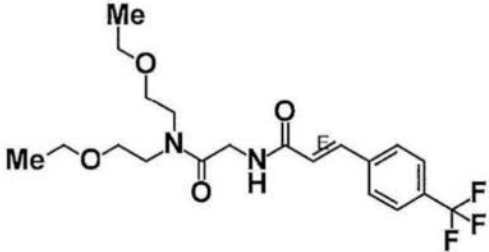
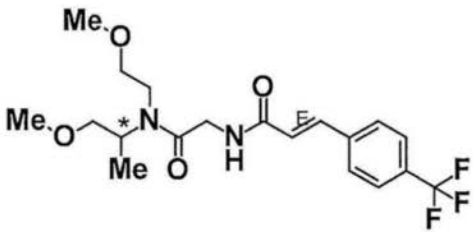
[1063] 【表2-1】

[1064]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 (I-2)		MS (ESI) m/z : 356.2 [M+H] ⁺
3 (I-3)		MS (ESI) m/z : 370.3 [M+H] ⁺
4 (I-4)		MS (ESI) m/z : 389.1 [M+H] ⁺
5 (I-5)		MS (ESI) m/z : 359.1 [M+H] ⁺
6 (I-6)		MS (ESI) m/z : 370.5 [M+H] ⁺

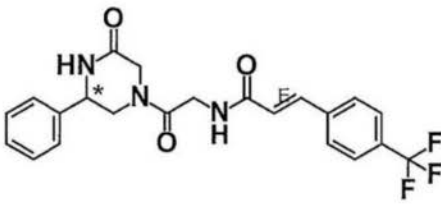
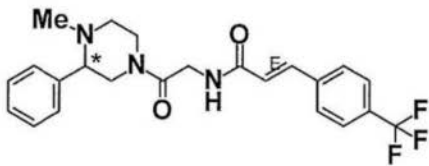
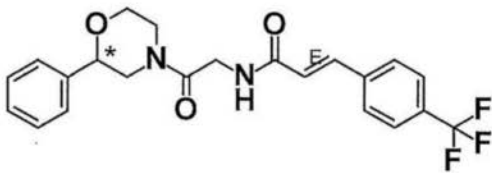
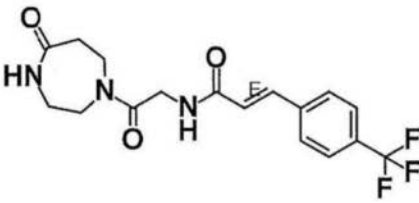
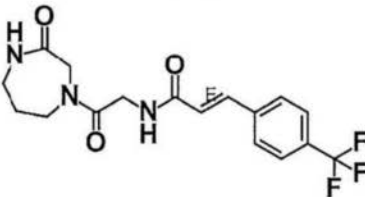
[1065] 【表2-2】

[1066]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
7 (I-7)		MS (ESI) m/z : 358.3 [M+H] ⁺
8 (I-8)		MS (ESI) m/z : 357.2 [M+H] ⁺
9 (I-9)		MS (ESI) m/z : 391.3 [M+H] ⁺
10 (I-10)		MS (ESI) m/z : 417.4 [M+H] ⁺
11 (I-11)		MS (ESI) m/z : 403.0 [M+H] ⁺

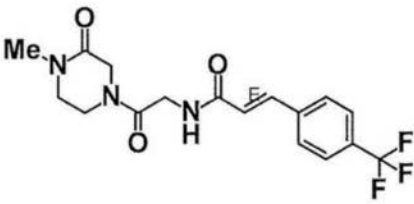
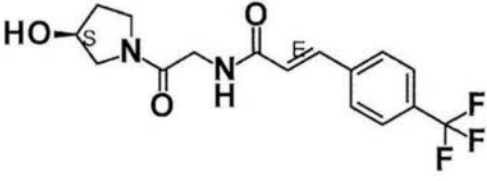
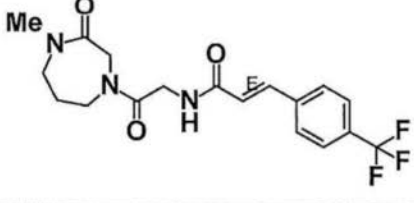
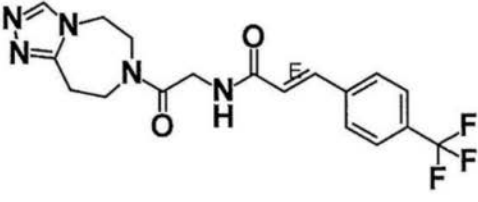
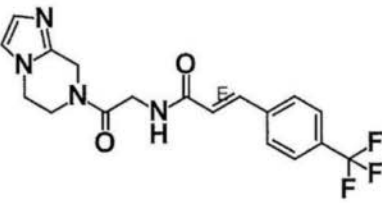
[1067] 【表2-3】

[1068]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
1 2 (I-1 2)		MS (ESI) m/z : 432.1 [M+H] ⁺
1 3 (I-1 3)		MS (ESI) m/z : 432.1 [M+H] ⁺
1 4 (I-1 4)		MS (ESI) m/z : 419.1 [M+H] ⁺
1 5 (I-1 5)		MS (ESI) m/z : 370.1 [M+H] ⁺
1 6 (I-1 6)		MS (ESI) m/z : 370.1 [M+H] ⁺

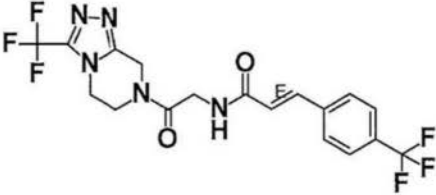
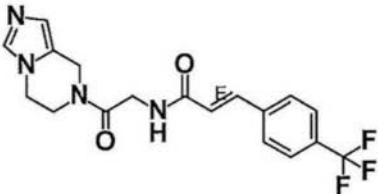
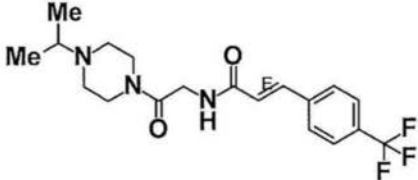
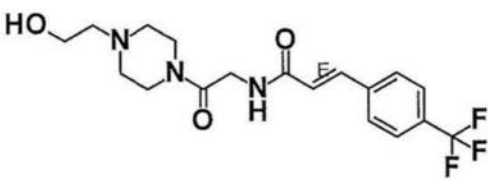
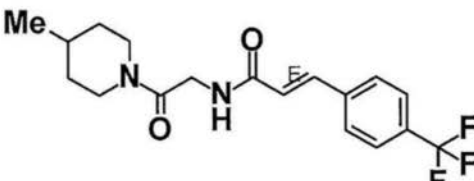
[1069] 【表2-4】

[1070]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
17 (I-17)		MS (ESI) m/z : 370.1 [M+H] ⁺
18 (I-18)		MS (ESI) m/z : 343.1 [M+H] ⁺
19 (I-19)		MS (ESI) m/z : 384.0 [M+H] ⁺
20 (I-20)		MS (ESI) m/z : 394.1 [M+H] ⁺
21 (I-21)		MS (ESI) m/z : 379.3 [M+H] ⁺

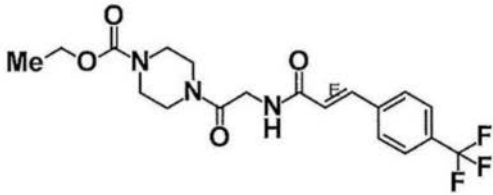
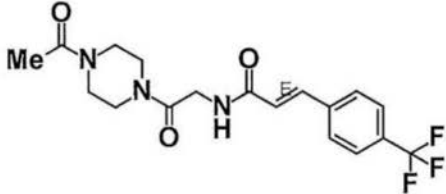
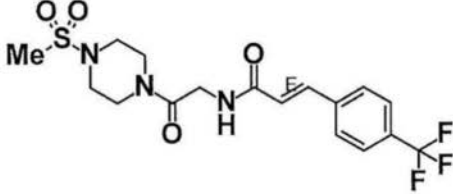
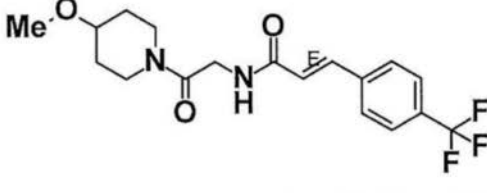
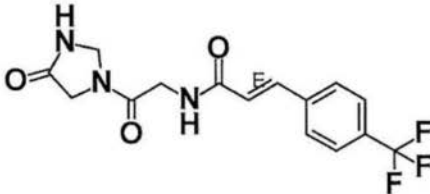
[1071] 【表2-5】

[1072]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
22 (I-22)		MS (ESI) m/z : 448.2 [M+H] ⁺
23 (I-23)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺
24 (I-24)		MS (ESI) m/z : 384.1 [M+H] ⁺
25 (I-25)		MS (ESI) m/z : 386.1 [M+H] ⁺
26 (I-26)		MS (ESI) m/z : 355.1 [M+H] ⁺

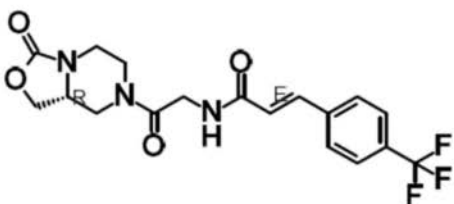
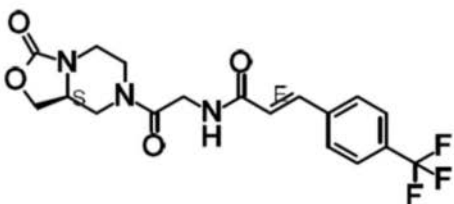
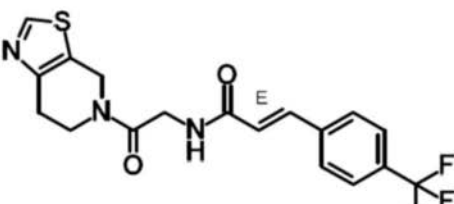
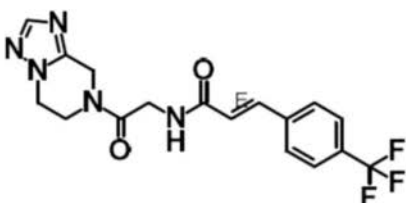
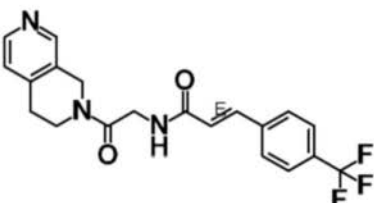
[1073] 【表2-6】

[1074]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
27 (I-27)		MS (ESI) m/z : 414.1 [M+H] ⁺
28 (I-28)		MS (ESI) m/z : 384.1 [M+H] ⁺
29 (I-29)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺
30 (I-30)		MS (ESI) m/z : 371.2 [M+H] ⁺
31 (I-31)		MS (ESI) m/z : 342.1 [M+H] ⁺

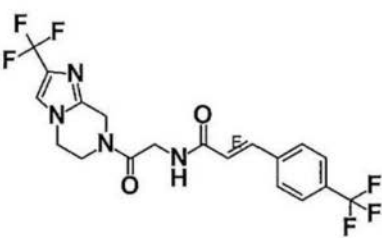
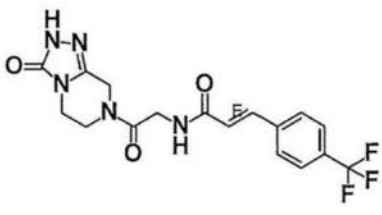
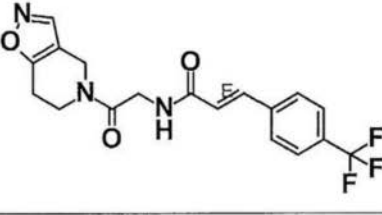
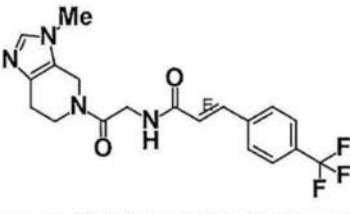
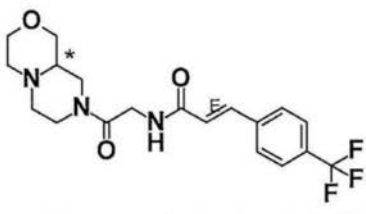
[1075] 【表2-7】

[1076]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
3 2 (I - 3 2)		MS (ESI) m/z: 398.1 [M+H] ⁺
3 3 (I - 3 3)		MS (ESI) m/z: 398.1 [M+H] ⁺
3 4 (I - 3 4)		MS (ESI) m/z: 396.0 [M+H] ⁺
3 5 (I - 3 5)		MS (ESI) m/z: 378.1 [M-H] ⁻
3 6 (I - 3 6)		MS (ESI) m/z: 390.2 [M+H] ⁺

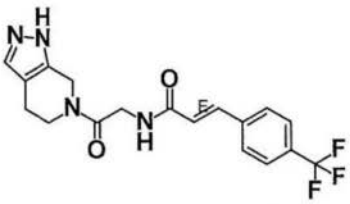
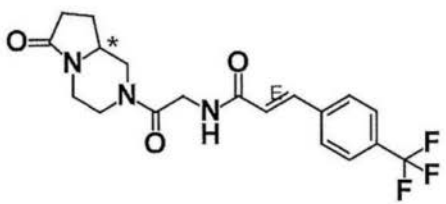
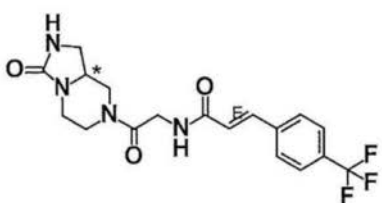
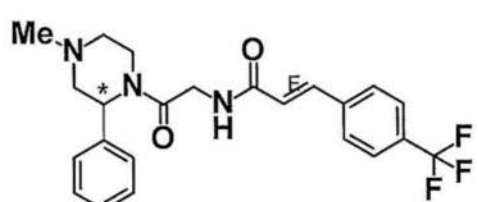
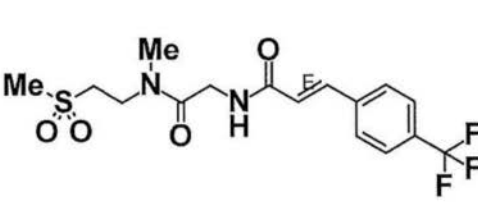
[1077] 【表2-8】

[1078]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
37 (I-37)		MS (ESI) m/z : 447.2 [M+H] ⁺
38 (I-38)		MS (ESI) m/z : 394.2 [M-H] ⁻
39 (I-39)		MS (ESI) m/z : 378.2 [M-H] ⁻
40 (I-40)		MS (ESI) m/z : 393.2 [M+H] ⁺
41 (I-41)		MS (ESI) m/z : 398.2 [M+H] ⁺

[1079] 【表2-9】

[1080]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
4 2 (I-4 2)		MS (ESI) m/z : 379. 2 [M+H] ⁺
4 3 (I-4 3)		MS (ESI) m/z : 396. 1 [M+H] ⁺
4 4 (I-4 4)		MS (ESI) m/z : 397. 1 [M+H] ⁺
4 5 (I-4 5)		MS (ESI) m/z : 432. 1 [M+H] ⁺
4 6 (I-4 6)		MS (ESI) m/z : 393. 4 [M+H] ⁺

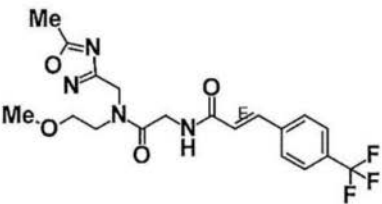
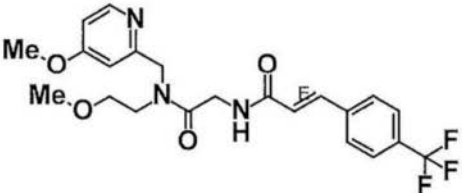
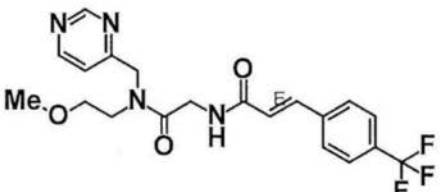
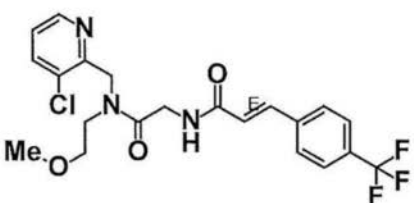
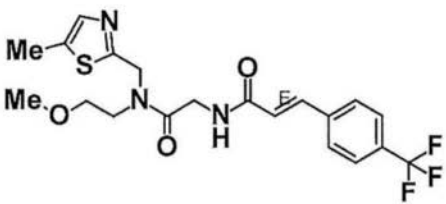
[1081] 【表2-10】

[1082]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
47 (I-47)		MS (ESI) m/z: 405.1 [M+H] ⁺
48 (I-48)		MS (ESI) m/z: 415.6 [M+H] ⁺
49 (I-49)		MS (ESI) m/z: 429.3 [M+H] ⁺
50 (I-50)		MS (ESI) m/z: 422.6 [M+H] ⁺
51 (I-51)		MS (ESI) m/z: 437.3 [M+H] ⁺

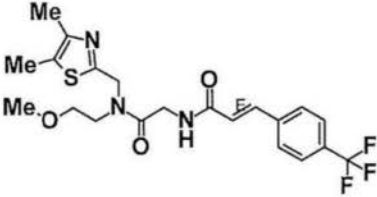
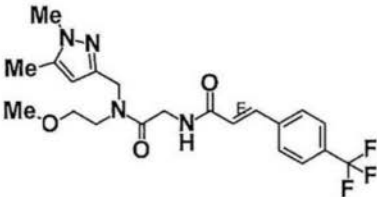
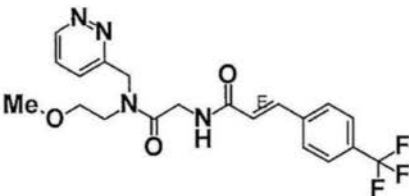
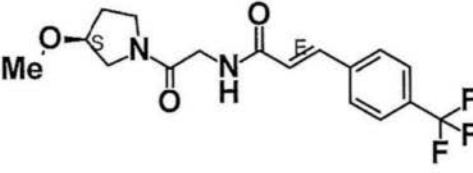
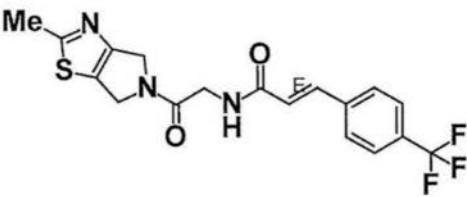
[1083] 【表2-11】

[1084]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
5 2 (I-5 2)		MS (ESI) m/z : 427.3 [M+H] ⁺
5 3 (I-5 3)		MS (ESI) m/z : 452.5 [M+H] ⁺
5 4 (I-5 4)		MS (ESI) m/z : 423.2 [M+H] ⁺
5 5 (I-5 5)		MS (ESI) m/z : 454.2/ 456.2 [M-H] ⁻
5 6 (I-5 6)		MS (ESI) m/z : 442.2 [M+H] ⁺

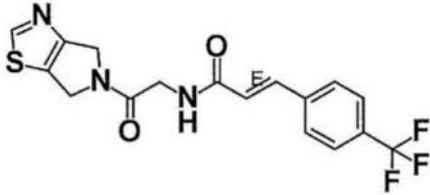
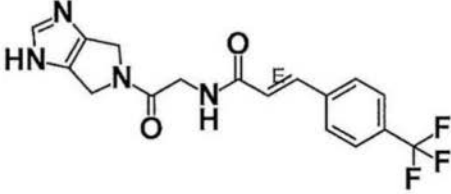
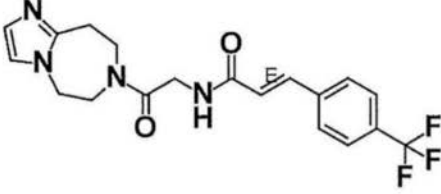
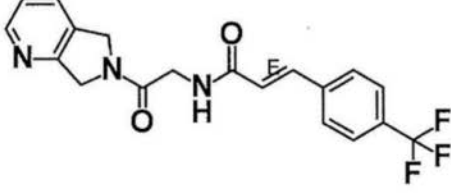
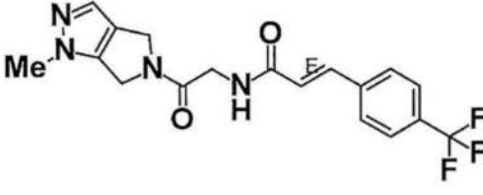
[1085] 【表2-12】

[1086]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
57 (I-57)		MS (ESI) m/z : 456.3 [M+H] ⁺
58 (I-58)		MS (ESI) m/z : 439.2 [M+H] ⁺
59 (I-59)		MS (ESI) m/z : 423.2 [M+H] ⁺
60 (I-60)		MS (ESI) m/z : 357.1 [M+H] ⁺
61 (I-61)		MS (ESI) m/z : 396.0 [M+H] ⁺

[1087] 【表2-13】

[1088]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
6 2 (I-6 2)		MS (ESI) m/z : 382.0 [M+H] ⁺
6 3 (I-6 3)		MS (ESI) m/z : 365.1 [M+H] ⁺
6 4 (I-6 4)		MS (ESI) m/z : 391.3 [M-H] ⁻
6 5 (I-6 5)		MS (ESI) m/z : 376.2 [M+H] ⁺
6 6 (I-6 6)		MS (ESI) m/z : 379.3 [M+H] ⁺

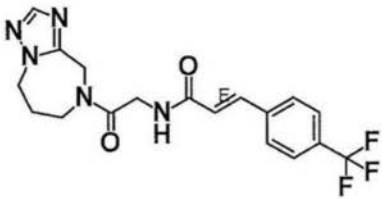
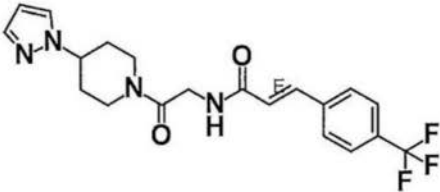
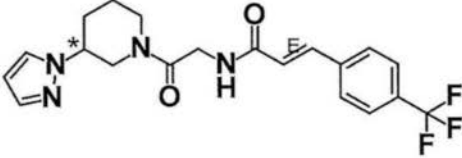
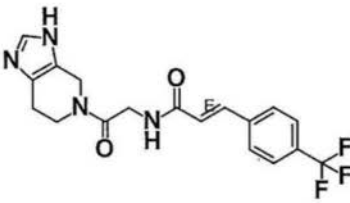
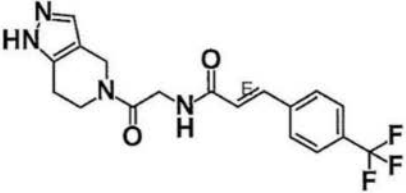
[1089] 【表2-14】

[1090]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
67 (I-67)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺
68 (I-68)		MS (ESI) m/z : 377.1 [M+H] ⁺
69 (I-69)		MS (ESI) m/z : 409.3 [M+H] ⁺
70 (I-70)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺
71 (I-71)		MS (ESI) m/z : 402.2 [M-H] ⁻

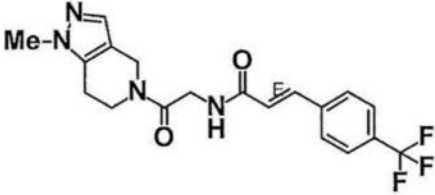
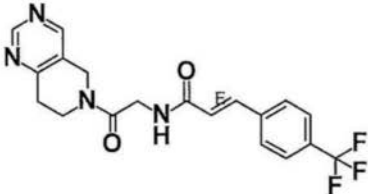
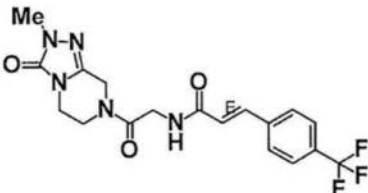
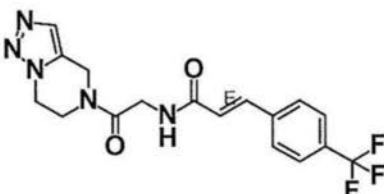
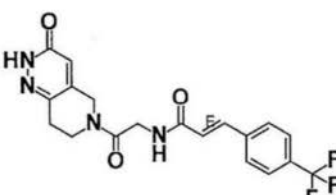
[1091] 【表2-15】

[1092]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
72 (I-72)		MS (ESI) m/z : 394.2 [M+H] ⁺
73 (I-73)		MS (ESI) m/z : 407.2 [M+H] ⁺
74 (I-74)		MS (ESI) m/z : 407.2 [M+H] ⁺
75 (I-75)		MS (ESI) m/z : 379.1 [M+H] ⁺
76 (I-76)		MS (ESI) m/z : 379.3 [M+H] ⁺

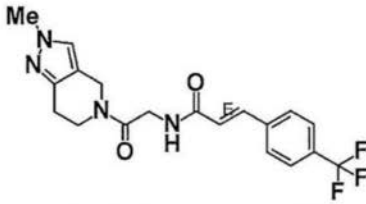
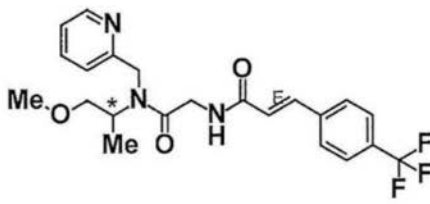
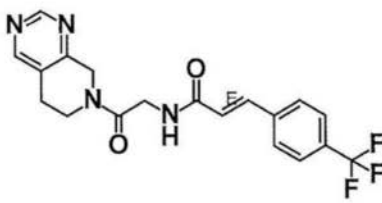
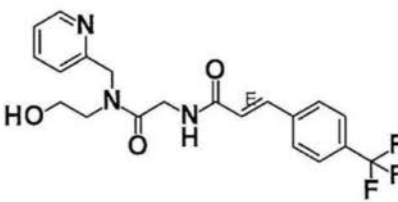
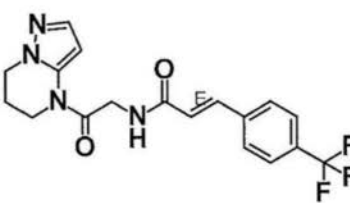
[1093] 【表2-16】

[1094]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
77 (I-77)		MS (ESI) m/z : 393.2 [M+H] ⁺
78 (I-78)		MS (ESI) m/z : 391.1 [M+H] ⁺
79 (I-79)		MS (ESI) m/z : 410.2 [M+H] ⁺
80 (I-80)		MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H] ⁺
81 (I-81)		MS (ESI) m/z : 407.2 [M+H] ⁺

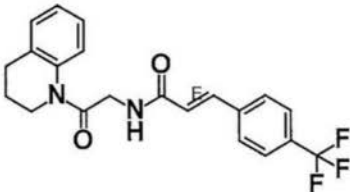
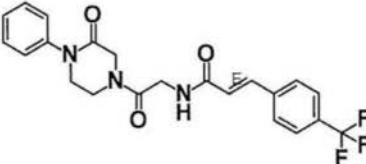
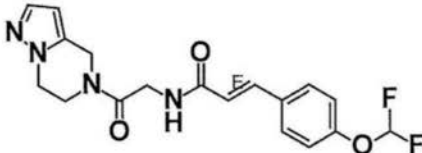
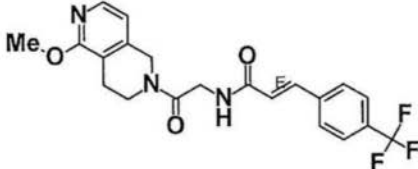
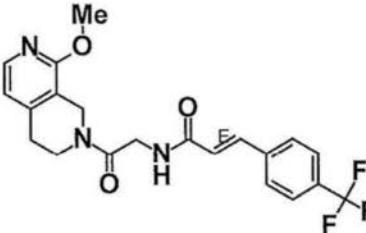
[1095] 【表2-17】

[1096]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
82 (I-82)		MS (ESI) m/z : 393.2 [M+H] ⁺
83 (I-83)		MS (ESI) m/z : 436.3 [M+H] ⁺
84 (I-84)		MS (ESI) m/z : 391.2 [M+H] ⁺
85 (I-85)		MS (ESI) m/z : 408.2 [M+H] ⁺
86 (I-86)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺

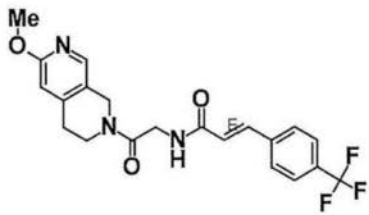
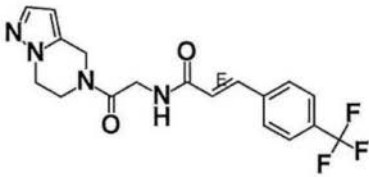
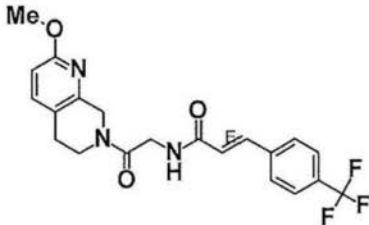
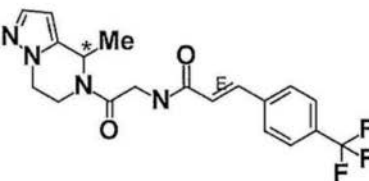
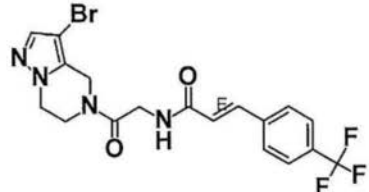
[1097] 【表2-18】

[1098]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
87 (I-87)		MS (ESI) m/z : 389.2 [M+H] ⁺
88 (I-88)		MS (ESI) m/z : 432.2 [M+H] ⁺
89 (I-89)		MS (ESI) m/z : 377.5 [M+H] ⁺
90 (I-90)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺
91 (I-91)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺

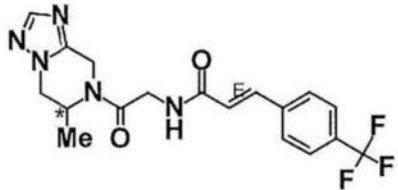
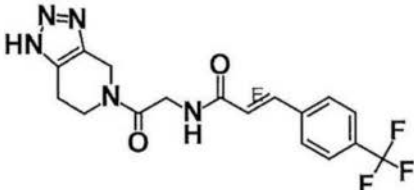
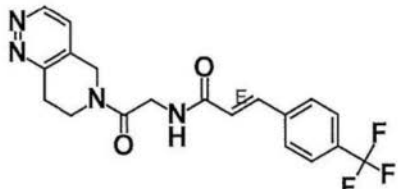
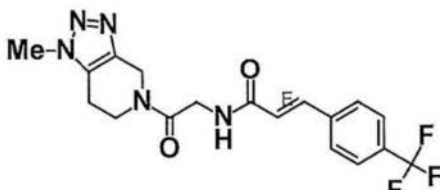
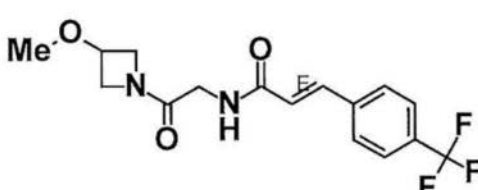
[1099] 【表2-19】

[1100]

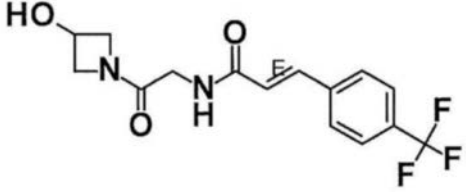
实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
92 (I-92)		MS (ESI) m/z : 420.3 [M+H] ⁺
93 (I-93)		MS (ESI) m/z : 379.1 [M+H] ⁺
94 (I-94)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺
95 (I-95)		MS (ESI) m/z : 437.3 [M+H] ⁺
96 (I-96)		MS (ESI) m/z : 455.1, 457.1 [M-H] ⁻

[1101] 【表2-20】

[1102]

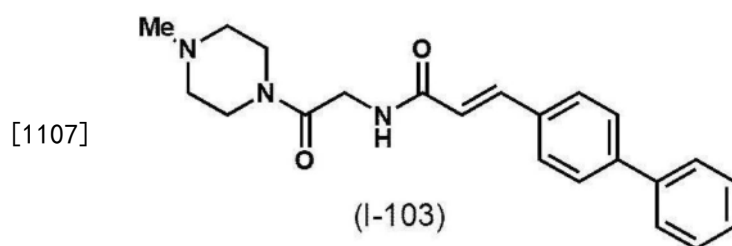
实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
97 (I-97)		MS (ESI) m/z : 394.1 [M+H] ⁺
98 (I-98)		MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H] ⁺
99 (I-99)		MS (ESI) m/z : 391.2 [M+H] ⁺
100 (I-100)		MS (ESI) m/z : 394.2 [M+H] ⁺
101 (I-101)		MS (ESI) m/z : 343.0 [M+H] ⁺

[1103] 【表2-21】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
[1104] 102 (I-102)		MS (ESI) m/z : 329.0 [M+H] ⁺

[1105] 实施例103:

[1106] (E)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(4-苯基苯基)丙-2-烯酰胺(化合物(I-103))的制造



[1108] 向(E)-3-(4-苯基苯基)丙-2-烯羧酸(50mg)、2-氨基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮盐酸盐(56mg)、HATU(110mg)的DMF(3ml)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.23ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿,搅拌,用相分离器过滤。将滤液减压浓缩,将残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以淡黄色固体的形式得到标题化合物(62mg;收率77%)。

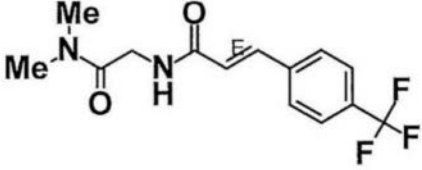
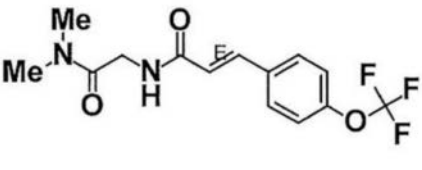
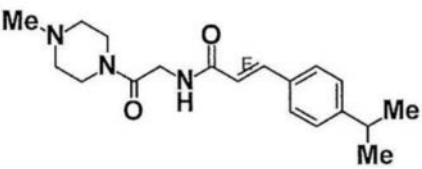
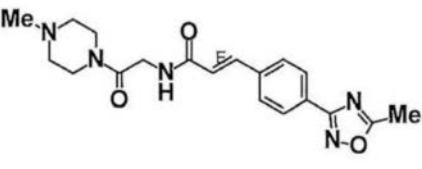
[1109] MS (ESI) m/z : 364.4 [M+H]⁺

[1110] 实施例104~118:

[1111] 与实施例103同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表3-1~表3-3中记载的化合物。

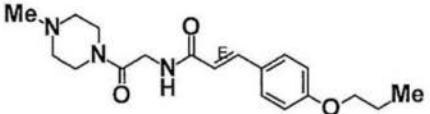
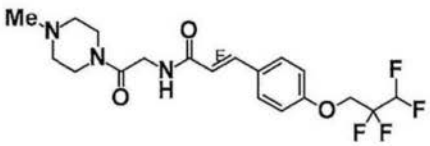
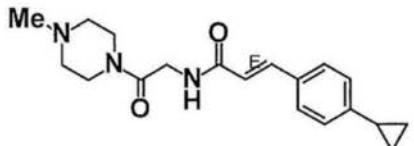
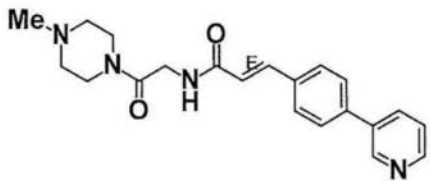
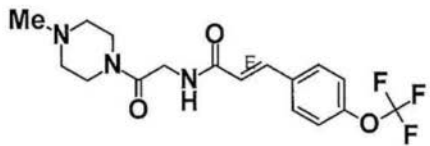
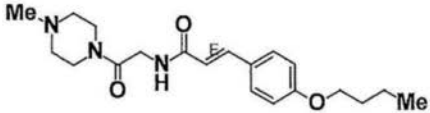
[1112] 【表3-1】

[1113]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
104 (I-104)		MS (ESI) m/z: 301.0 [M+H] ⁺
105 (I-105)		MS (ESI) m/z: 317.0 [M+H] ⁺
106 (I-106)		MS (ESI) m/z: 330.4 [M+H] ⁺
107 (I-107)		MS (ESI) m/z: 370.3 [M+H] ⁺

[1114] 【表3-2】

[1115]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
108 (I-108)		MS (ESI) m/z: 346.2 [M+H] ⁺
109 (I-109)		MS (ESI) m/z: 418.5 [M+H] ⁺
110 (I-110)		MS (ESI) m/z: 328.0 [M+H] ⁺
111 (I-111)		MS (ESI) m/z: 365.2 [M+H] ⁺
112 (I-112)		MS (ESI) m/z: 372.3 [M+H] ⁺
113 (I-113)		MS (ESI) m/z: 360.4 [M+H] ⁺

[1116] 【表3-3】

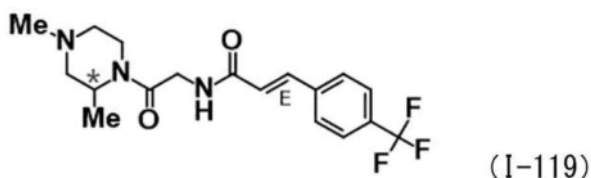
[1117]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
114 (I-114)		MS (ESI) m/z : 358.1 [M+H] ⁺
115 (I-115)		MS (ESI) m/z : 342.2 [M+H] ⁺
116 (I-116)		MS (ESI) m/z : 342.1 [M+H] ⁺
117 (I-117)		MS (ESI) m/z : 332.2 [M+H] ⁺
118 (I-118)		MS (ESI) m/z : 386.1 [M+H] ⁺

[1118] 实施例119:

[1119] (E)-N-[2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-119))的制造

[1120]



[1121] (1) 向后述实施例152中得到的3-甲基-4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-羧酸叔丁酯(453mg)的乙腈(2ml)溶液中加入盐酸(4mol/l的乙酸乙酯溶液)(3ml),在室温下将反应混合物搅拌2小时。减压馏去溶剂,由此以橙色无定形

体的形式得到(E)-N-[2-(2-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺盐酸盐的粗产物(400mg)。

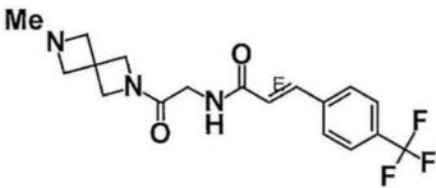
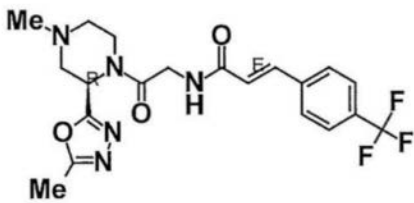
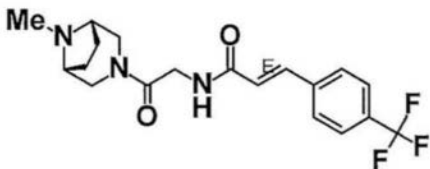
[1122] (2)向上述(1)中得到的(E)-N-[2-(2-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺盐酸盐的粗产物(400mg)的二氯甲烷(3.5ml)溶液中加入甲醛(37重量%浓度的甲醇溶液)(150 μ l)、乙酸(500 μ l)、三乙酰氧基硼氢化钠(330mg),在室温下将反应混合物搅拌1小时。向反应混合物中加入0.5mol/l NaOH水溶液,将水层用氯仿萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,用棉塞过滤。减压馏去溶剂,将得到的残渣用硅胶柱色谱(溶剂:氯仿/甲醇=98/2~91/9)纯化,由此以白色无定形体的形式得到标题化合物(240mg;收率64%)。

[1123] MS(ESI) m/z : 370.2 $[M+H]^+$

[1124] 实施例120~122:

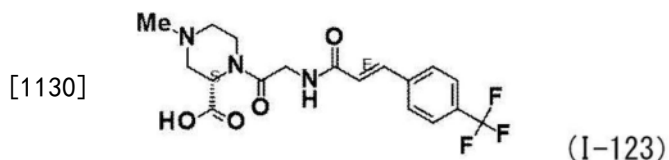
[1125] 与实施例119同样地处理对应的实施例153~155的化合物(化合物(I-153)~化合物(I-155)),由此得到下表4中记载的化合物。

[1126] 【表4】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
120 (I-120)		MS(ESI) m/z : 368.0 $[M+H]^+$
121 (I-121)		MS(ESI) m/z : 438.1 $[M+H]^+$
122 (I-122)		MS(ESI) m/z : 382.1 $[M+H]^+$

[1128] 实施例123:

[1129] (2S)-4-甲基-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸(化合物(I-123))的制造



[1131] 向后述实施例156中得到的 (2S)-4-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯 (化合物 (I-156)) (318mg) 的甲醇 (1.6ml) 溶液中加入 1mol/l 氢氧化钠水溶液 (1.6ml), 将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 1mol/l 盐酸 (1.6ml)、1mol/l 氢氧化钠水溶液 (1ml) 后, 将该溶液用反相 HPLC (溶剂: 10mmol/l 碳酸铵水溶液/乙腈=80/20 ~ 65/35) 纯化, 由此以白色粉末的形式得到标题化合物 (169mg; 收率 55%)。

[1132] MS (ESI) m/z : 400.1 $[M+H]^+$

[1133] 实施例 124 ~ 125:

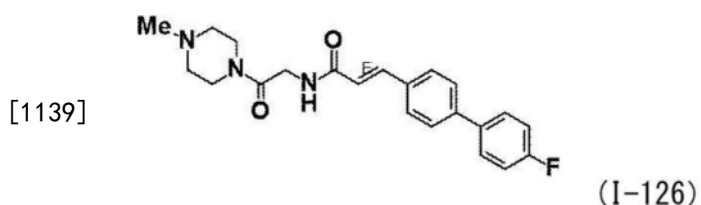
[1134] 与实施例 123 同样地处理后述实施例 157 ~ 158 的化合物 (化合物 (I-157) ~ 化合物 (I-158)), 由此得到下表 5 中记载的化合物。

[1135] 【表 5】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
124 (I-124)		MS (ESI) m/z : 398.3 $[M-H]^-$
125 (I-125)		MS (ESI) m/z : 371.1 $[M+H]^+$

[1137] 实施例 126:

[1138] (E)-3-[4-(4-氟苯基)苯基]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]丙-2-烯酰胺 (化合物 (I-126)) 的制造



[1140] 将 (E)-3-(4-溴苯基)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]丙-2-烯酰胺 (100mg)、(4-氟苯基)硼酸 (57mg)、双(三环己基膦)二氯化钯 (II) (20mg)、磷酸钾 (174mg) 悬

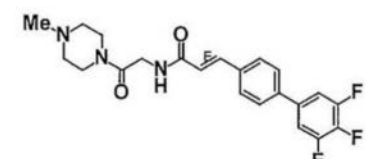
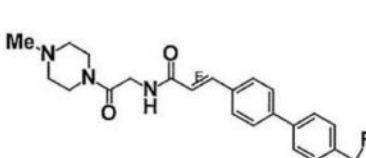
浮于甲苯(3ml)和水(0.3ml),将反应混合物在110℃下搅拌5小时。将反应混合物放冷后,一边用乙酸乙酯冲洗一边进行硅藻土过滤,将滤液减压浓缩。将残渣用反相HPLC(溶剂:10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以白色固体的形式得到标题化合物(91mg;收率87%)。

[1141] MS (ESI) m/z : 382.2 $[M+H]^+$

[1142] 实施例127~128:

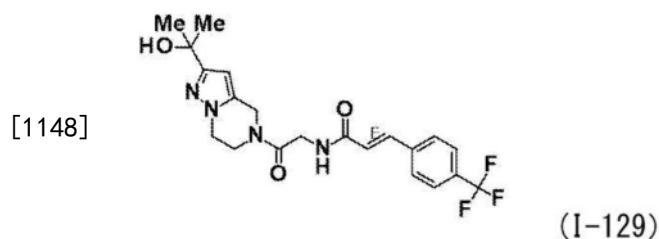
[1143] 与实施例126同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表6中记载的化合物。

[1144] 【表6】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
127 (I-127)		MS (ESI) m/z : 418.2 $[M+H]^+$
128 (I-128)		MS (ESI) m/z : 432.2 $[M+H]^+$

[1146] 实施例129:

[1147] (E)-N-[2-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-129))的制造



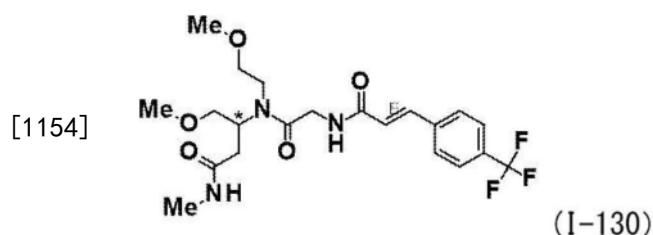
[1149] (1) 向05-苄基02-乙基6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二羧酸酯(150mg)的THF(5ml)溶液中,在-78℃下加入甲基溴化镁(3mol/l的THF溶液)(0.5ml),在-78℃下搅拌1小时后,一边逐渐升温到室温一边搅拌过夜。向反应溶液中加入水后,减压浓缩,由此得到2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪的粗产物。

[1150] (2) 向上述(1)中得到的2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪的粗产物中依次加入DMF(5ml)、[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酸(130mg)、HATU(226mg)、N,N-二异丙基乙基胺(0.4ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将水层用乙酸乙酯分液。将合并的有机层用饱和盐水清洗,用硫酸钠干燥后,减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~95/5)纯化,由此以无色固体的形式得到标题化合物(25mg;收率13%)。

[1151] MS (ESI) m/z : 437.3 $[M+H]^+$

[1152] 实施例130:

[1153] 4-甲氧基-3-[2-甲氧基乙基-2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]氨基]-N-甲基丁酰胺(化合物(I-130))的制造



[1155] (1) 向参考例4中得到的3-[叔丁氧羰基(2-甲氧基乙基)氨基]-4-甲氧基丁酸甲酯(127mg)的THF(4ml)溶液中加入1mol/l的氢氧化钠水溶液(500 μ l),将反应混合物在室温下搅拌16小时。向反应混合物中加入1mol/l的盐酸(500 μ l)后,减压浓缩,用甲苯共沸2次,得到3-[叔丁氧羰基(2-甲氧基乙基)氨基]-4-甲氧基丁酸的粗产物。

[1156] (2) 将上述(1)中得到的3-[叔丁氧羰基(2-甲氧基乙基)氨基]-4-甲氧基丁酸的粗产物溶解于DMF(4ml),从其中取出2ml。向其中加入单甲基胺(310 μ l)、HATU(94.9mg),将反应溶液在室温下搅拌40分钟。向反应溶液中加入水,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥后,过滤,将滤液减压浓缩,由此得到N-(2-甲氧基乙基)-N-[1-(甲氧基甲基)-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯的粗产物(130mg)。

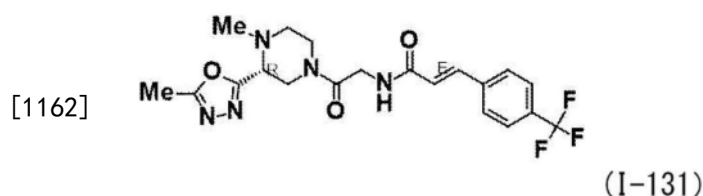
[1157] (3) 向上述(2)中得到的N-(2-甲氧基乙基)-N-[1-(甲氧基甲基)-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯的粗产物(130mg)中加入盐酸(4mol/l的1,4-二氧杂环己烷溶液)(2ml),将反应混合物在室温下搅拌80分钟。将反应液浓缩,由此得到4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基氨基)-N-甲基丁酰胺盐酸盐的粗产物。

[1158] (4) 将上述(3)中得到的4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基氨基)-N-甲基丁酰胺盐酸盐的粗产物和2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酸(57.9mg)与实施例1同样地进行处理,由此以无色无定形体的形式得到标题化合物(29.8mg;总收率31%)。

[1159] MS (ESI) m/z : 460.1 $[M+H]^+$

[1160] 实施例131

[1161] (E)-N-[2-[(3R)-4-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-131))的制造

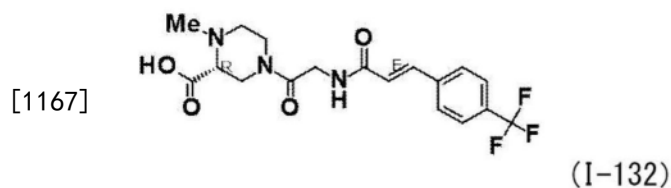


[1163] 将后述实施例167中得到的(E)-N-[2-[(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-167))(103mg)与实施例119的(2)同样地进行处理,由此以无色无定形体的形式得到标题化合物(88mg;收率92%)。

[1164] MS (ESI) m/z : 438.2 $[M+H]^+$

[1165] 实施例132:

[1166] (2R)-1-甲基-4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸(化合物(I-132))的制造

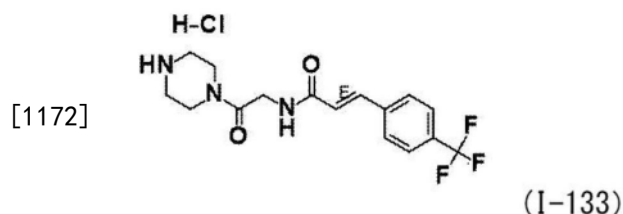


[1168] 将后述实施例171中得到的(2R)-1-甲基-4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯(化合物(I-171))与实施例119的(2)同样地进行处理,由此以白色粉末的形式得到标题化合物(83mg;收率21%)。

[1169] MS (ESI) m/z : 400.1 $[M+H]^+$

[1170] 实施例133:

[1171] (E)-N-(2-氧代-2-哌嗪-1-基乙基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺盐酸盐(化合物(I-133))的制造

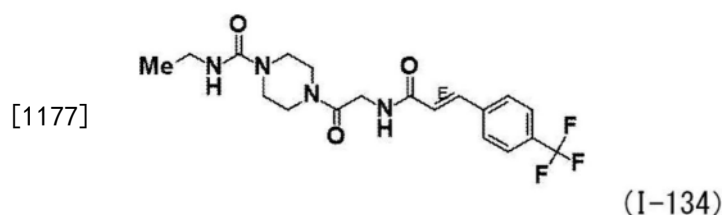


[1173] 向后述实施例160中得到的4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物(I-160))(600mg)的甲醇(5ml)溶液中加入盐酸(4mol/l的1,4-二氧杂环己烷溶液)(10ml),在室温下搅拌1小时。对溶剂进行减压浓缩,向得到的残渣中加入乙腈,悬浮清洗,减压过滤。将得到的固体加热干燥,由此以白色固体的形式得到标题化合物(410mg;收率80%)。

[1174] MS (ESI) m/z : 342.1 $[M+H]^+$

[1175] 实施例134:

[1176] N-乙基-4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-1-羧酰胺(化合物(I-134))的制造

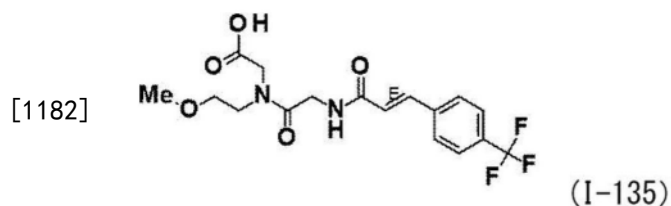


[1178] 向实施例133中得到的(E)-N-(2-氧代-2-哌嗪-1-基乙基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺盐酸盐(化合物(I-133))(150mg)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入三乙基胺(0.15ml)、异氰酸乙酯(0.04ml),在室温下搅拌2小时。向反应液中加入水后,用氯仿萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用硫酸镁干燥后,减压浓缩。向得到的残渣中加入二异丙基醚,悬浮清洗,减压过滤。将得到的固体加热干燥,由此以白色固体的形式得到标题化合物(137mg;收率84%)。

[1179] MS (ESI) m/z : 413.2 $[M+H]^+$

[1180] 实施例135:

[1181] 2-[2-甲氧基乙基-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酸(化合物(I-135))的制造

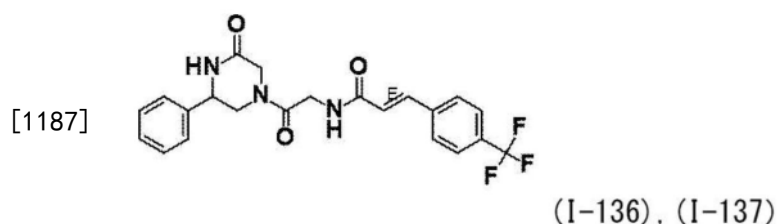


[1183] 向后述实施例161中得到的2-[2-甲氧基乙基-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酸乙酯(化合物(I-161)) (350mg) 的甲醇(3ml)溶液中加入1mol/l氢氧化钠水溶液(2.5ml),将反应混合物在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入1mol/l盐酸(2.5ml)和水(10ml),搅拌过夜。滤取析出的固体,用二异丙基醚悬浮清洗后,减压干燥,由此以白色固体的形式得到标题化合物(253mg;收率78%)。

[1184] MS (ESI) m/z : 389.1 $[M+H]^+$

[1185] 实施例136、137:

[1186] (E)-N-[2-氧代-2-[3-氧代-5-苯基哌嗪-1-基]乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺的两种对映体(化合物(I-136)、化合物(I-137))的制造



[1188] 将实施例12中制造的外消旋体的(E)-N-[2-氧代-2-(3-氧代-5-苯基哌嗪-1-基)乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-12)) (166mg)用手性HPLC进行光学拆分,由此得到如下表7所示的标题化合物的2个对映体。

[1189] [表7]

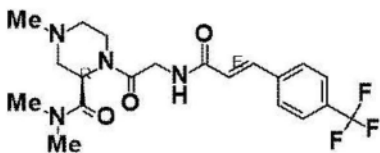
[1190]

实施例编号 (化合物编号)	仪器分析数据	分析条件
136 (I-136)	MS (ESI) m/z : 432.2 [M+H] ⁺	柱 : CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 流动相: 乙醇 流速: 0.5mL/分钟 温度: 25℃ 分析通道 : PDA270.0nm 保留时间 (分钟) : 8.990
137 (化合物 (I-136) 的对映体) (I-137)	MS (ESI) m/z : 432.2 [M+H] ⁺	柱 : CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 流动相: 乙醇 流速: 0.5mL/分钟 温度: 25℃ 分析通道 : PDA270.0nm 保留时间 (分钟) : 12.299

[1191] 实施例138:

[1192] (2R)-N,N,4-三甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酰胺(化合物(I-138))的制造

[1193]



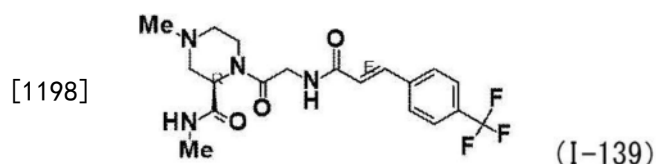
(I-138)

[1194] 向后述实施例169中得到的(2R)-4-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸(化合物(I-169))(30mg)的DMF(0.5ml)溶液中加入9.5mol/l二甲基胺水溶液(12μl)、N,N-二异丙基乙基胺(20μl)、HATU(43mg),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入水和DMSO,用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以白色粘性体的形式得到标题化合物(17mg;收率54%)。

[1195] MS(ESI)m/z:427.3[M+H]⁺

[1196] 实施例139:

[1197] (2R)-N,N,4-二甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酰胺(化合物(I-139))的制造

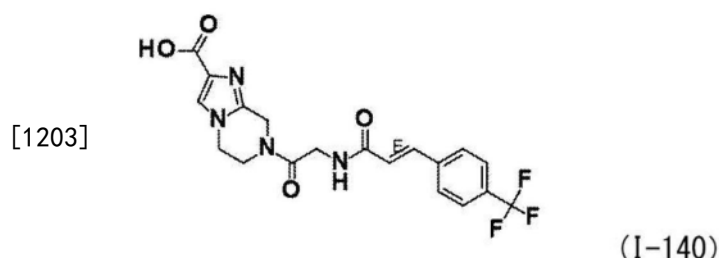


[1199] 向后述实施例169中得到的(2R)-4-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸(化合物(I-169))(30mg)的DMF(0.5ml)溶液中加入9.5mol/l二甲基胺水溶液(10 μ l)、N,N-二异丙基乙基胺(18 μ l)、HATU(40mg),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入水和DMSO,用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)纯化,由此以白色粘性体的形式得到标题化合物(18mg;收率58%)。

[1200] MS(ESI)m/z:413.2[M+H]⁺

[1201] 实施例140:

[1202] 7-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸(化合物(I-140))的制造

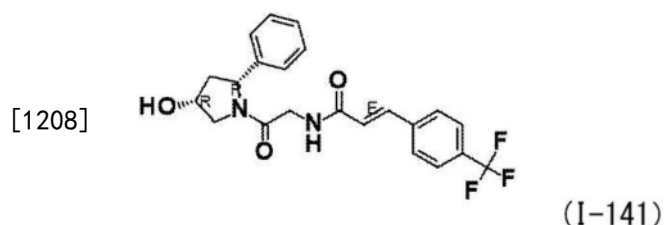


[1204] 向后述实施例162中得到的7-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(化合物(I-162))(500mg)的甲醇(4ml)溶液中加入1mol/l氢氧化钠水溶液(1.2ml),将反应混合物在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入1mol/l盐酸(1.2ml),滤取析出的固体,用二异丙基醚悬浮清洗。将得到的固体用反相HPLC(溶剂:10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=90/10~60/40)纯化,将由此得到的固体悬浮于1mol/l盐酸,然后滤取,用二异丙基醚悬浮清洗,减压干燥,由此以白色粉末的形式得到标题化合物(120mg;收率26%)。

[1205] MS(ESI)m/z:423.2[M+H]⁺

[1206] 实施例141:

[1207] (E)-N-[2-[(2R,4R)-4-羟基-2-苯基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-141))的制造



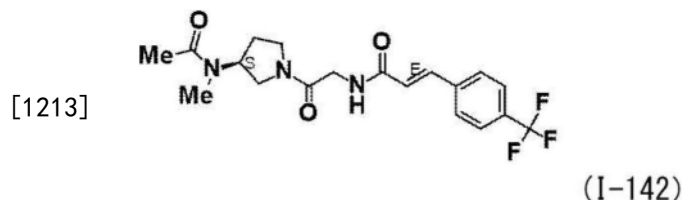
[1209] 向后述实施例163中得到的(E)-N-[2-[(2R,4R)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-苯基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-163))的粗产物的THF(2ml)溶液中加入1mol/l四正丁基氟化铵-THF溶液(0.6ml),在室温下搅拌17小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水

硫酸镁干燥后,滤出不溶物。将滤液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)纯化,将含有目标物的级分减压浓缩。将得到的固体用乙酸乙酯清洗、过滤,由此以白色固体的形式得到标题化合物(75mg;收率30%)。

[1210] MS (ESI) m/z : 419.2 $[M+H]^+$

[1211] 实施例142:

[1212] (E)-N-[2-[(3S)-3-[乙酰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-142))的制造



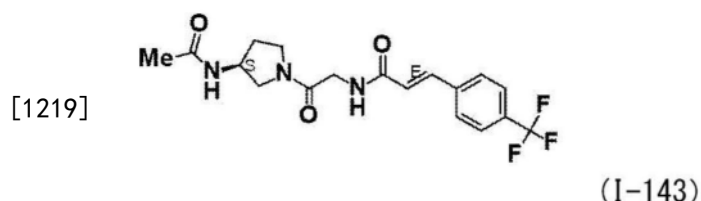
[1214] (1) 将后述实施例164中得到的N-甲基-N-[(3S)-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物(I-164))(79mg)溶解于二氯甲烷(3ml),加入2,2,2-三氟乙酸(0.05ml),在室温下搅拌3小时。对溶剂进行减压浓缩,向得到的残渣中加入甲苯进行共沸,由此以浅黄色固体的形式得到(E)-N-[2-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的粗产物。

[1215] (2) 将上述(1)中得到的(E)-N-[2-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的粗产物溶解于二氯甲烷(1ml),加入三乙基胺(0.07ml)和乙酰氯(17mg),在室温下搅拌1小时。向反应液中加入甲醇使反应停止后,对溶剂进行减压浓缩,将得到的残渣用反相HPLC(溶剂:10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)纯化,由此以无色粘性体的形式得到标题化合物(62.5mg;收率94%)。

[1216] MS (ESI) m/z : 398.2 $[M+H]^+$

[1217] 实施例143:

[1218] (E)-N-[2-[(3S)-3-乙酰胺吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-143))的制造



[1220] (1) 将后述实施例165中得到的N-[(3S)-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物(I-165))(68mg)溶解于二氯甲烷(3ml),加入2,2,2-三氟乙酸(0.1ml),在室温下搅拌3小时。对溶剂进行减压浓缩,向得到的残渣中加入甲苯进行共沸,由此以浅黄色固体的形式得到(E)-N-[2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的粗产物。

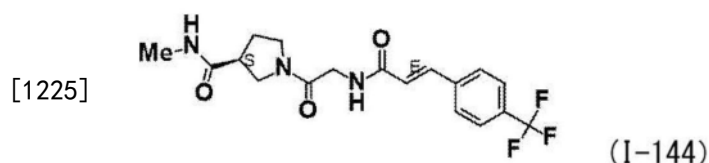
[1221] (2) 将上述(1)中得到的(E)-N-[2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-3-

[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的粗产物溶解于二氯甲烷(1ml),加入三乙基胺(0.07ml)和乙酰氯(15mg),在室温下搅拌1小时。向反应液中加入甲醇使反应停止后,对溶剂进行减压浓缩,将得到的残渣用反相HPLC(溶剂:10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)纯化,由此以无色固体的形式得到标题化合物(42mg;收率71%)。

[1222] MS (ESI) m/z : 384.2 $[M+H]^+$

[1223] 实施例144:

[1224] (3S)-N-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-羧酰胺(化合物(I-144))的制造

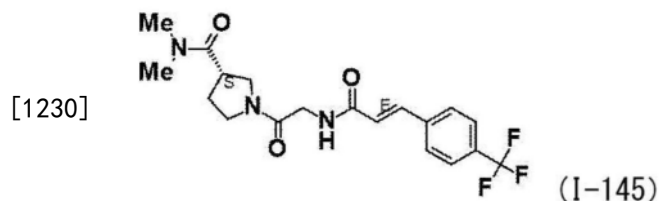


[1226] 将后述实施例158中得到的(3S)-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-羧酸甲酯(化合物(I-158))(42mg)溶解于甲基胺(2mol/l的THF溶液)(3ml),在室温下搅拌3小时。将反应溶液减压浓缩,将得到的残渣用反相HPLC(溶剂:10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以无色粉末的形式得到标题化合物(38mg;收率91%)。

[1227] MS (ESI) m/z : 384.2 $[M+H]^+$

[1228] 实施例145:

[1229] (3S)-N,N-二甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-羧酰胺(化合物(I-145))的制造

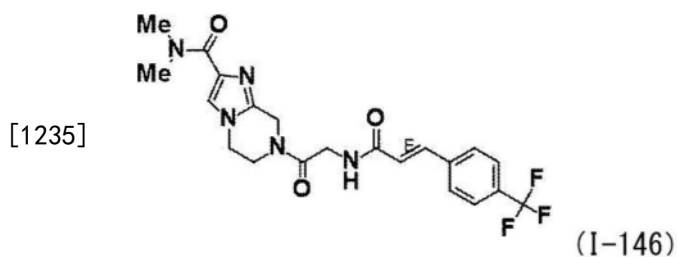


[1231] 向实施例125中得到的(3S)-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-羧酸(化合物(I-125))(40mg)的DMF(1ml)溶液中加入甲基胺盐酸盐(9mg)、HATU(45mg),滴加N,N-二异丙基乙基胺(0.056ml),在室温下搅拌1小时。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液,用氯仿萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,将得到的残渣用反相HPLC(溶剂:10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以无色粉末的形式得到标题化合物(42mg;收率98%)。

[1232] MS (ESI) m/z : 398.2 $[M+H]^+$

[1233] 实施例146:

[1234] (3S)-N,N-二甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-羧酰胺(化合物(I-146))的制造

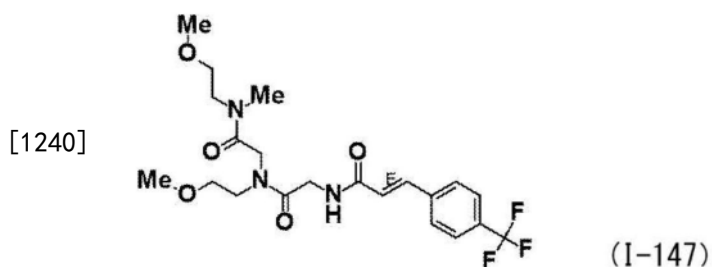


[1236] 向实施例140中制造的7-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-2-羧酸(化合物(I-140))(50mg)的DMF(0.5ml)溶液中加入9.5mol/l二甲基胺水溶液(15 μ l)、*N,N*-二异丙基乙基胺(25 μ l)、HATU(68mg),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入10%碳酸钾水溶液,用氯仿:甲醇(90:10)混合溶剂萃取。将有机层合并,用无水硫酸镁干燥,滤出不溶物。将滤液减压浓缩,将得到的残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以白色粉末的形式得到标题化合物(36mg;收率68%)。

[1237] MS(ESI) m/z : 450.2 [M+H]⁺

[1238] 实施例147:

[1239] (*E*)-*N*-[2-[2-甲氧基乙基-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-147))的制造

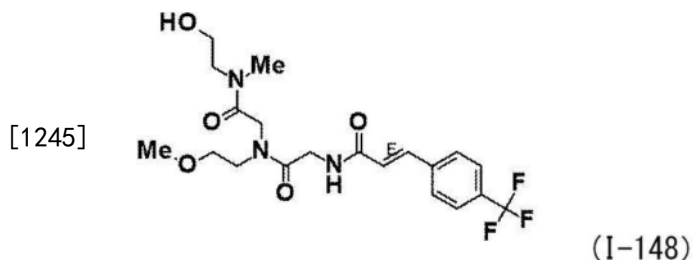


[1241] 向实施例135中制造的2-[2-甲氧基乙基-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酸(50mg)(化合物(I-135))的DMF(0.6ml)溶液中加入2-甲氧基-*N*-甲基乙胺(18mg)、*N,N*-二异丙基乙基胺(33 μ l)、HATU(73mg),将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液用水稀释,用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以无色粘性体的形式得到标题化合物(49mg;收率83%)。标题化合物(49mg;收率83%)。

[1242] MS(ESI) m/z : 460.1 [M+H]⁺

[1243] 实施例148:

[1244] (*E*)-*N*-[2-[[2-[2-羟基乙基(甲基)氨基]-2-氧代乙基]-(2-甲氧基乙基)氨基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-148))的制造



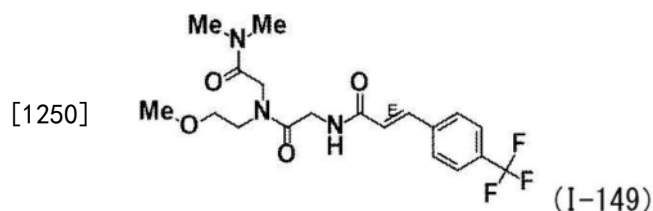
[1246] 向实施例135中制造的2-[2-甲氧基乙基-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-

烯酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酸(化合物(I-135))(50mg)的DMF(0.6ml)溶液中加入2-(甲基氨基)乙醇(15mg)、N,N-二异丙基乙基胺(33 μ l)、HATU(73mg),将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液用水稀释,用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)纯化,由此以无色粘性体的形式得到标题化合物(43mg;收率75%)。

[1247] MS(ESI)m/z:446.1[M+H]⁺

[1248] 实施例149:

[1249] (E)-N-[2-[[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-(2-甲氧基乙基)氨基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-149))的制造

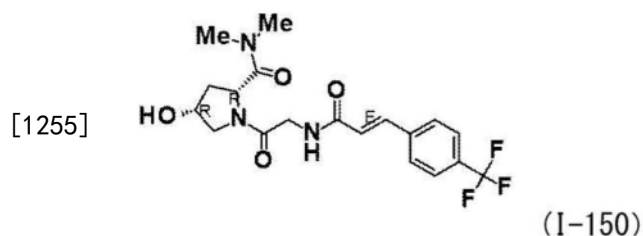


[1251] 向实施例135中制造的2-[2-甲氧基乙基]-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酸(化合物(I-135))(50mg)的DMF(0.6ml)溶液中加入9.5mol/l二甲基胺水溶液(22 μ l)、N,N-二异丙基乙基胺(33 μ l)、HATU(73mg),将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液用水稀释,用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以无色粘性体的形式得到标题化合物(47mg;收率88%)。

[1252] MS(ESI)m/z:416.1[M+H]⁺

[1253] 实施例150:

[1254] (2R,4R)-4-羟基-N,N-二甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-2-羧酰胺(化合物(I-150))的制造



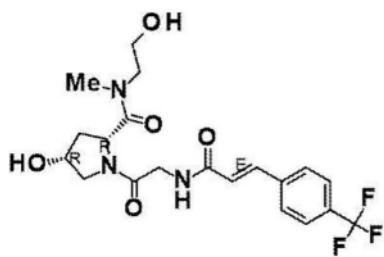
[1256] 向所述实施例170中得到的(2R,4R)-4-羟基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-2-羧酸(化合物(I-170))(70mg)的DMF(1ml)溶液中加入9.5mol/l二甲基胺水溶液(21 μ l)、N,N-二异丙基乙基胺(40 μ l)、HATU(84mg),将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液用水稀释,用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)纯化,由此以白色固体的形式得到标题化合物(50mg;收率67%)。

[1257] MS(ESI)m/z:414.2[M+H]⁺

[1258] 实施例151:

[1259] (2R,4R)-4-羟基-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-2-羧酰胺(化合物(I-151))的制造

[1260]



(I-151)

[1261] 向后述实施例170中得到的 (2R,4R)-4-羟基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-2-羧酸 (化合物 (I-170)) (70mg) 的DMF (1ml) 溶液中加入2-(甲基氨基)乙醇 (16 μ l)、N,N-二异丙基乙基胺 (40 μ l)、HATU (84mg), 将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液用水稀释, 用反相HPLC (10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50) 纯化, 由此以无色粘性体的形式得到标题化合物 (57mg; 收率71%)。

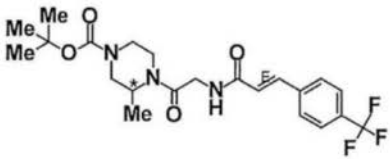
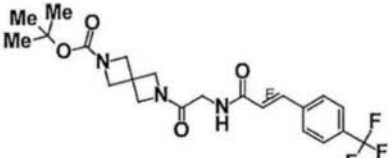
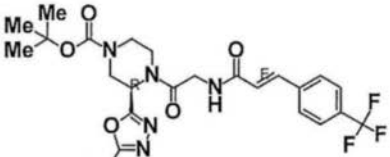
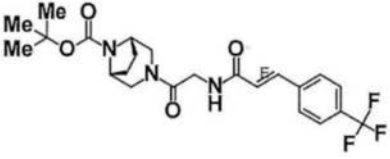
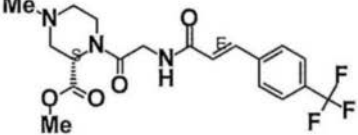
[1262] MS (ESI) m/z: 444.3 [M+H]⁺

[1263] 实施例152~166的制造:

[1264] 与实施例1同样地处理对应的原料化合物, 由此得到下表8-1~表8-3中记载的化合物。

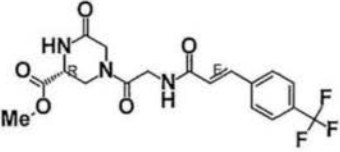
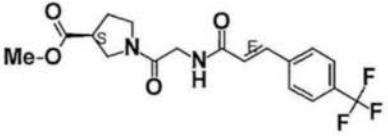
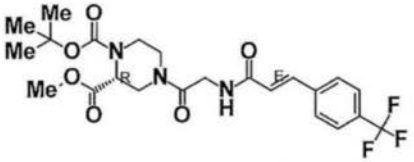
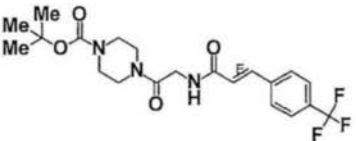
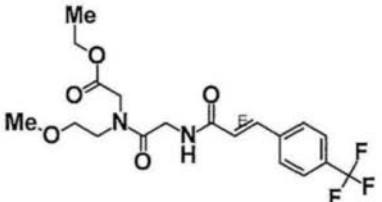
[1265] 【表8-1】

[1266]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
152 (I-152)		MS (ESI) : 456.3 [M+H] ⁺
153 (I-153)		MS (ESI) : 398.3 [M+H-tert-Bu] ⁺
154 (I-154)		MS (ESI) : 524.2 [M+H] ⁺
155 (I-155)		MS (ESI) : 468.2 [M+H] ⁺
156 (I-156)		MS (ESI) : 414.1 [M+H] ⁺

[1267] 【表8-2】

[1268]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
157 (I-157)		MS (ESI) : 414.3 [M+H] ⁺
158 (I-158)		MS (ESI) : 386.0 [M+H] ⁺
159 (I-159)		MS (ESI) : 500.3 [M+H] ⁺
160 (I-160)		MS (ESI) : 442.3 [M+H] ⁺
161 (I-161)		MS (ESI) : 417.2 [M+H] ⁺

[1269] 【表8-3】

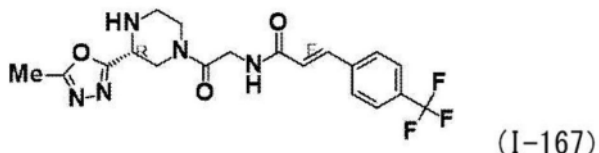
[1270]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
162 (I-162)		MS (ESI): 451.2 [M+H] ⁺
163 (I-163)		MS (ESI): 533.4 [M+H] ⁺
164 (I-164)		MS (ESI): 456.3 [M+H] ⁺
165 (I-165)		MS (ESI): 442.2 [M+H] ⁺
166 (I-166)		MS (ESI): 401.1 [M+H] ⁺

[1271] 实施例167:

[1272] (E)-N-[2-[(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-167))的制造

[1273]



[1274] (1) 向参考例1中得到的(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(150mg)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入三氟乙酸(0.1ml),将反应混合物在室温下搅拌1小时。进一步加入三氟乙酸(0.1ml),将反应混合物在室温下搅拌过夜后,在50℃下搅拌3小时。将反应液放冷后,加入甲苯并进行浓缩,由此以淡黄色晶体的形式得到2-甲基-5-

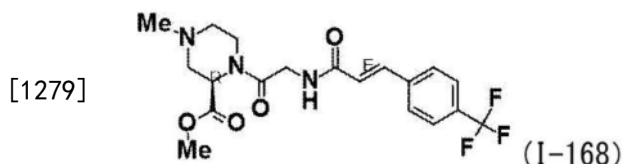
[(2R)-哌嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑三氟乙酸盐的粗产物。

[1275] (2) 将上述(1)中得到的2-甲基-5-[(2R)-哌嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑三氟乙酸盐的粗产物和2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酸(100mg)与实施例1同样地进行处理,由此以无色固体的形式得到标题化合物(103mg;收率43%)。

[1276] MS (ESI) m/z : 424.2 $[M+H]^+$

[1277] 实施例168:

[1278] (2R)-4-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯(化合物(I-168))的制造



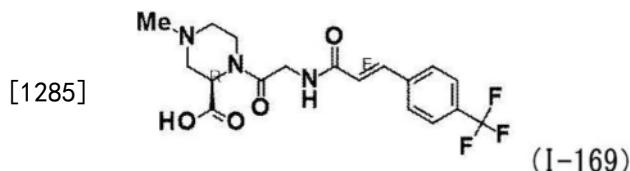
[1280] (1) 向01-叔丁基02-甲基(2R)-4-甲基哌嗪-1,2-二羧酸酯(1.34g)的二氯甲烷(7ml)溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(3ml),在室温下搅拌3小时。将反应溶液浓缩干固,滤取得到的固体,在60°C下减压干燥,由此得到(2R)-4-甲基哌嗪-2-羧酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐的粗产物(1.50g)。

[1281] (2) 将上述(1)中得到的(2R)-4-甲基哌嗪-2-羧酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐的粗产物(1.07g)和2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酸(1.0g)与实施例1同样地进行处理,由此以无色油的形式得到标题化合物(350mg;收率23%)。

[1282] MS (ESI) m/z : 414.6 $[M+H]^+$

[1283] 实施例169:

[1284] (2R)-4-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸(化合物(I-169))的制造

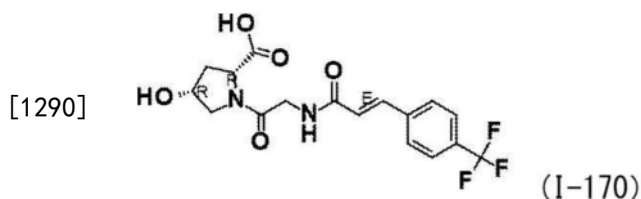


[1286] 将实施例168中得到的(2R)-4-甲基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯(化合物(I-168))(350mg)与实施例123同样地进行处理,由此以白色固体的形式得到标题化合物(75mg;收率22%)。

[1287] MS (ESI) m/z : 400.1 $[M+H]^+$

[1288] 实施例170:

[1289] (2R,4R)-4-羟基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-2-羧酸(化合物(I-170))的制造

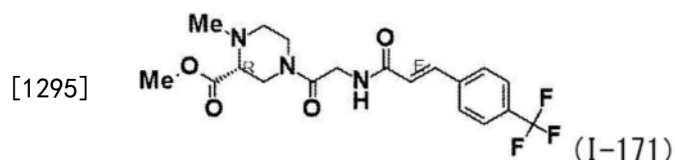


[1291] 将实施例166中得到的(2R,4R)-4-羟基-1-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]吡咯烷-2-羧酸甲酯(化合物(I-166))(488mg)与实施例123同样地进行处理,由此以白色固体的形式得到标题化合物(422mg;收率90%)。

[1292] MS (ESI) m/z : 387.1 $[M+H]^+$

[1293] 实施例171:

[1294] (2R)-1-甲基-4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯(化合物(I-171))的制造



[1296] 将实施例159中得到的10-叔丁基20-甲基(2R)-4-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]哌嗪-1,2-二羧酸酯(化合物(I-159))(416mg)与实施例119同样地进行处理,由此以淡黄色无定形体的形式得到标题化合物(416mg;收率98%)。

[1297] MS (ESI) m/z : 414.1 $[M+H]^+$

[1298] 实施例172~260:

[1299] 与实施例1同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表9-1~表9-18中记载的化合物。

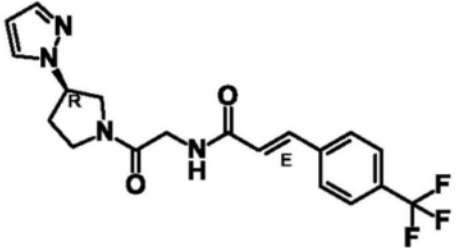
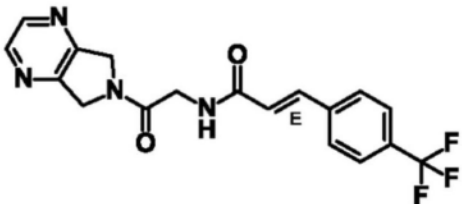
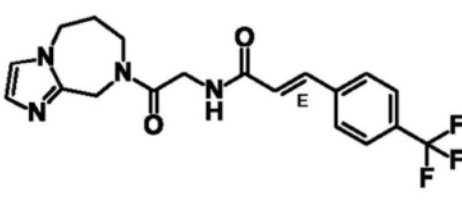
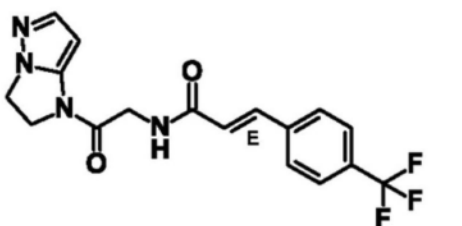
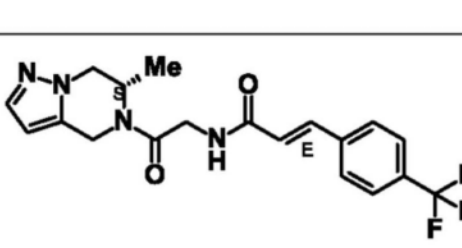
[1300] 【表9-1】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
172 (I-172)		MS (ESI) : 446.2 [M-H] ⁻
173 (I-173)		MS (ESI) : 409.2 [M+H] ⁺
174 (I-174)		MS (ESI) : 394.2 [M+H] ⁺
175 (I-175)		MS (ESI) : 423.5 [M+H] ⁺
176 (I-176)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺

[1301]

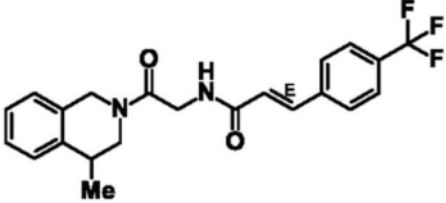
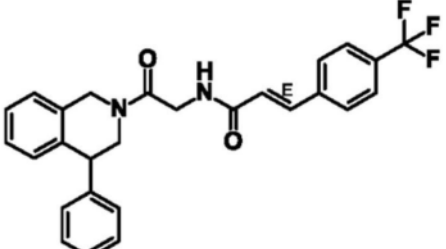
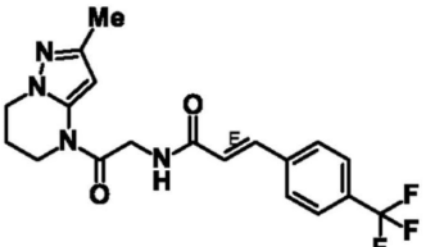
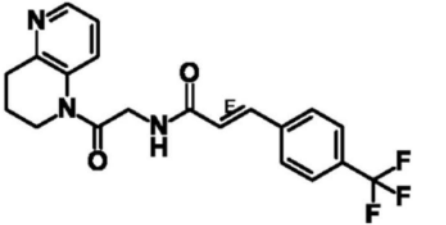
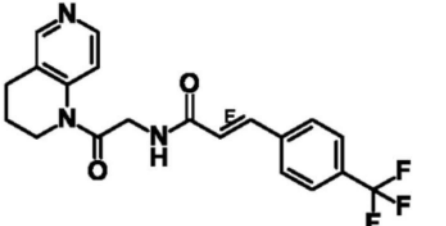
[1302] 【表9-2】

[1303]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
177 (I-177)		MS (ESI): 393.2 [M+H] ⁺
178 (I-178)		MS (ESI): 377.1 [M+H] ⁺
179 (I-179)		MS (ESI): 393.2 [M+H] ⁺
180 (I-180)		MS (ESI): 363.0 [M-H] ⁻
181 (I-181)		MS (ESI): 393.2 [M+H] ⁺

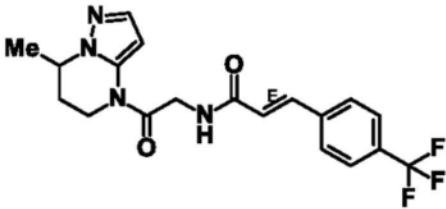
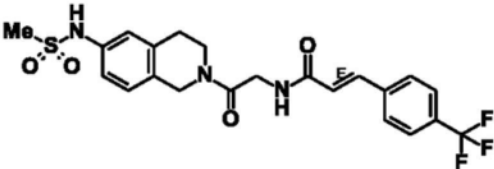
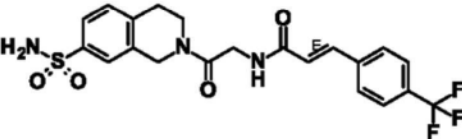
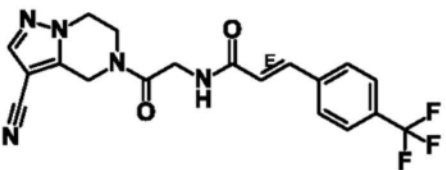
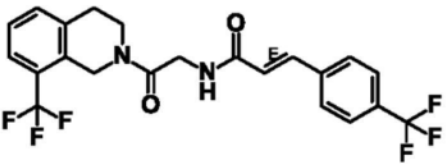
[1304] 【表9-3】

[1305]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
182 (I-182)		MS (ESI): 403.3 [M+H] ⁺
183 (I-183)		MS (ESI): 465.3 [M+H] ⁺
184 (I-184)		MS (ESI): 393.3 [M+H] ⁺
185 (I-185)		MS (ESI): 390.6 [M+H] ⁺
186 (I-186)		MS (ESI): 390.2 [M+H] ⁺

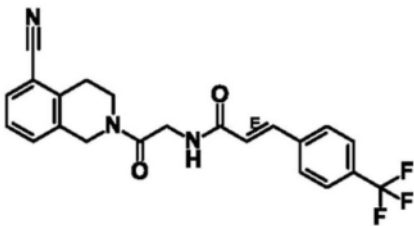
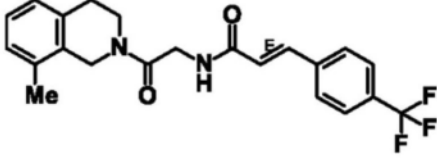
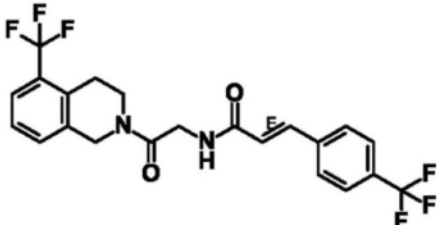
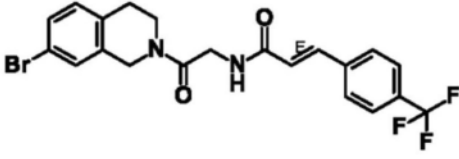
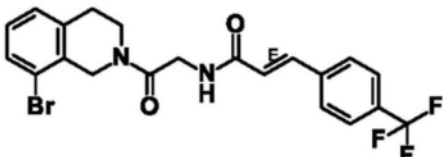
[1306] 【表9-4】

[1307]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
187 (I-187)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺
188 (I-188)		MS (ESI) : 480.0 [M-H] ⁻
189 (I-189)		MS (ESI) : 466.1 [M-H] ⁻
190 (I-190)		MS (ESI) : 402.1 [M-H] ⁻
191 (I-191)		MS (ESI) : 457.2 [M+H] ⁺

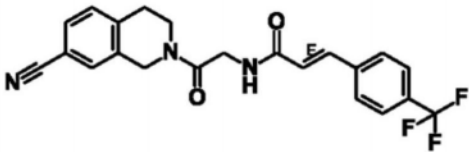
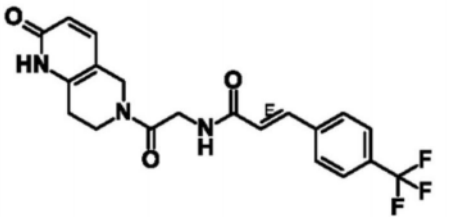
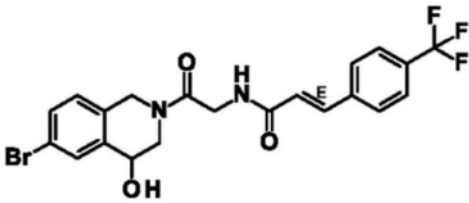
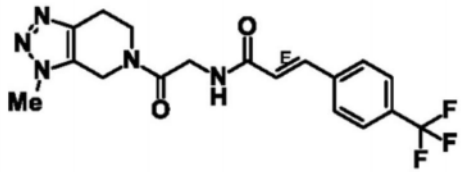
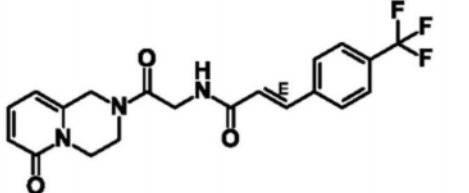
[1308] 【表9-5】

[1309]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
192 (I-192)		MS (ESI) : 414.2 [M+H] ⁺
193 (I-193)		MS (ESI) : 403.2 [M+H] ⁺
194 (I-194)		MS (ESI) : 457.2 [M+H] ⁺
195 (I-195)		MS (ESI) : 467.2/469.2 [M+H] ⁺
196 (I-196)		MS (ESI) : 467.2/469.2 [M+H] ⁺

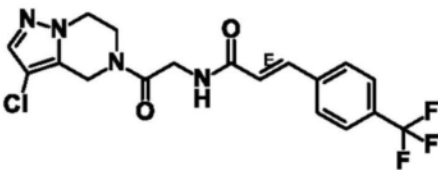
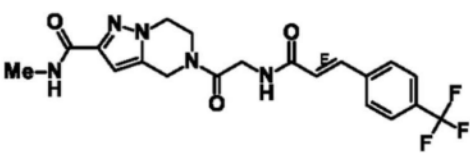
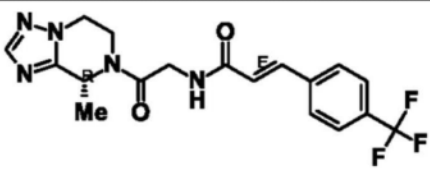
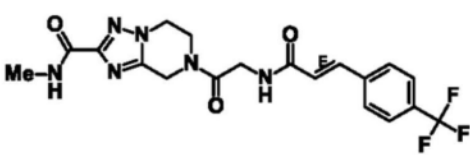
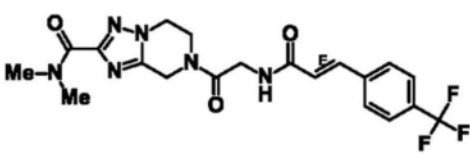
[1310] 【表9-6】

[1311]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
197 (I-197)		MS (ESI): 414.2 [M+H] ⁺
198 (I-198)		MS (ESI): 403.2 [M+H] ⁺
199 (I-199)		MS (ESI): 457.2 [M+H] ⁺
200 (I-200)		MS (ESI): 467.2/469.2 [M+H] ⁺
201 (I-201)		MS (ESI): 467.2/469.2 [M+H] ⁺

[1312] 【表9-7】

[1313]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
202 (I-202)		MS (ESI): 411.1/413.1 [M-H] ⁻
203 (I-203)		MS (ESI): 436.2 [M+H] ⁺
204 (I-204)		MS (ESI): 394.0 [M+H] ⁺
205 (I-205)		MS (ESI): 437.2 [M+H] ⁺
206 (I-206)		MS (ESI): 451.2 [M+H] ⁺

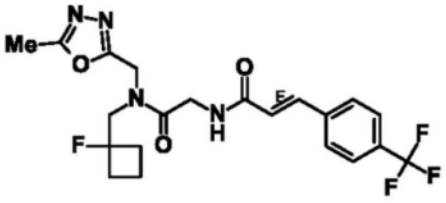
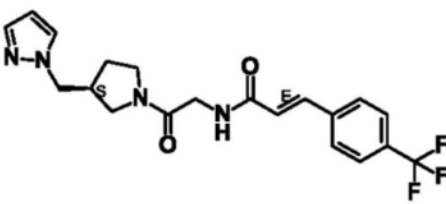
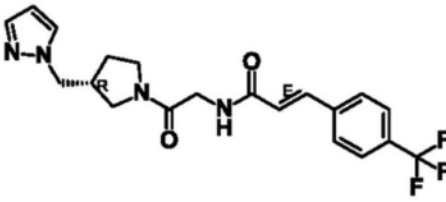
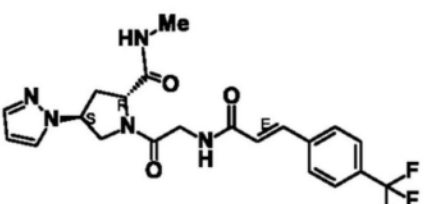
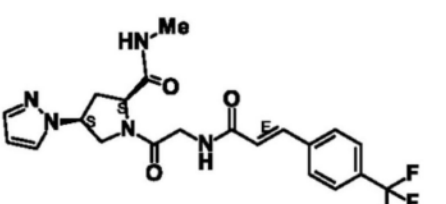
[1314] 【表9-8】

[1315]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
207 (I-207)		MS (ESI): 406.2 [M+H] ⁺
208 (I-208)		MS (ESI): 423.1 [M+H] ⁺
209 (I-209)		MS (ESI): 441.3 [M+H] ⁺
210 (I-210)		MS (ESI): 441.0 [M+H] ⁺
211 (I-211)		MS (ESI): 455.1 [M+H] ⁺

[1316] 【表9-9】

[1317]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 1 2 (I - 2 1 2)		MS (ESI) : 455. 1 [M+H] ⁺
2 1 3 (I - 2 1 3)		MS (ESI) : 407. 1 [M+H] ⁺
2 1 4 (I - 2 1 4)		MS (ESI) : 407. 1 [M+H] ⁺
2 1 5 (I - 2 1 5)		MS (ESI) : 450. 1 [M+H] ⁺
2 1 6 (I - 2 1 6)		MS (ESI) : 450. 1 [M+H] ⁺

[1318] 【表9-10】

[1319]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 1 7 (I - 2 1 7)		MS (ESI) : 497. 2/499. 2 [M+H] ⁺
2 1 8 (I - 2 1 8)		MS (ESI) : 408. 3 [M+H] ⁺
2 1 9 (I - 2 1 9)		MS (ESI) : 424. 3 [M+H] ⁺
2 2 0 (I - 2 2 0)		MS (ESI) : 466. 0 [M-H] ⁻
2 2 1 (I - 2 2 1)		MS (ESI) : 482. 3 [M+H] ⁺

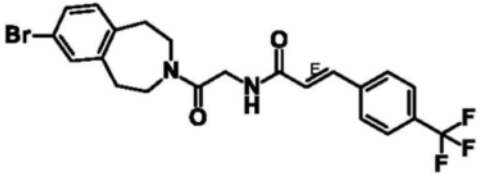
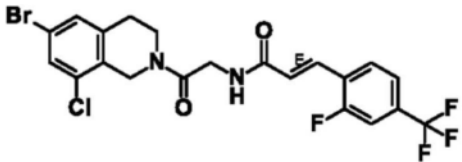
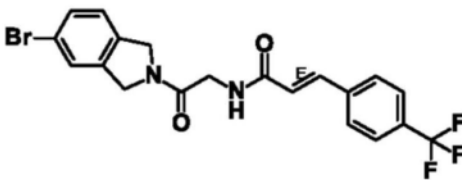
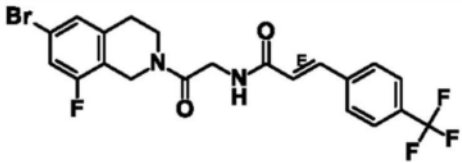
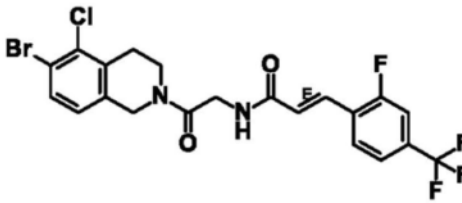
[1320] 【表9-11】

[1321]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 2 2 (I - 2 2 2)		MS (ESI) : 476. 2 [M+H] ⁺
2 2 3 (I - 2 2 3)		MS (ESI) : 478. 2 [M+H] ⁺
2 2 4 (I - 2 2 4)		MS (ESI) : 422. 2 [M+H] ⁺
2 2 5 (I - 2 2 5)		MS (ESI) : 436. 3 [M+H] ⁺
2 2 6 (I - 2 2 6)		MS (ESI) : 450. 3 [M+H] ⁺

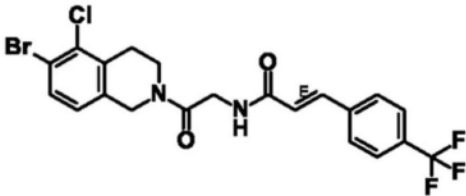
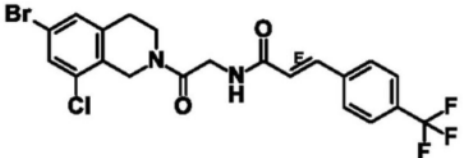
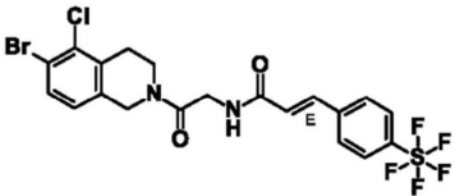
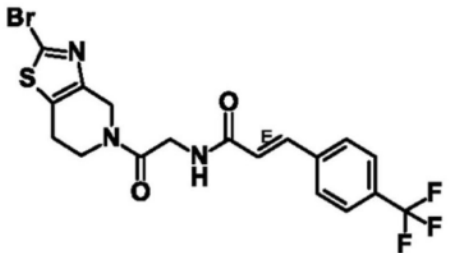
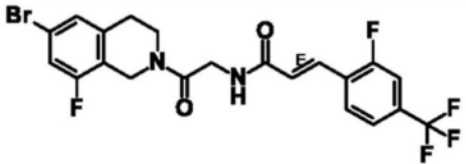
[1322] 【表9-12】

[1323]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 2 7 (I - 2 2 7)		MS (ESI) : 481. 2 [M+H] ⁺
2 2 8 (I - 2 2 8)		MS (ESI) : 519. 2 [M+H] ⁺
2 2 9 (I - 2 2 9)		MS (ESI) : 453. 0/455. 0 [M+H] ⁺
2 3 0 (I - 2 3 0)		MS (ESI) : 485. 2/487. 2 [M+H] ⁺
2 3 1 (I - 2 3 1)		MS (ESI) : 519. 2/521. 2 [M+H] ⁺

[1324] 【表9-13】

[1325]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 3 2 (I - 2 3 2)		MS (ESI) : 501. 1/503. 1 [M+H] ⁺
2 3 3 (I - 2 3 3)		MS (ESI) : 501. 1/503. 1 [M+H] ⁺
2 3 4 (I - 2 3 4)		MS (ESI) : 559. 1/561. 1 [M+H] ⁺
2 3 5 (I - 2 3 5)		MS (ESI) : 474. 2/476. 2 [M+H] ⁺
2 3 6 (I - 2 3 6)		MS (ESI) : 503. 2/505. 2 [M+H] ⁺

[1326] 【表9-14】

[1327]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 3 7 (I - 2 3 7)		MS (ESI) : 481. 1/483. 2 [M+H] ⁺
2 3 8 (I - 2 3 8)		MS (ESI) : 502. 2 [M+H] ⁺
2 3 9 (I - 2 3 9)		MS (ESI) : 425. 2/427. 2 [M+H] ⁺
2 4 0 (I - 2 4 0)		MS (ESI) : 511. 2/513. 2 [M+H] ⁺
2 4 1 (I - 2 4 1)		MS (ESI) : 519. 1/521. 1/ 523. 2 [M+H] ⁺

[1328] 【表9-15】

[1329]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
2 4 2 (I - 2 4 2)		MS (ESI) : 501. 1/503. 2/505. 1 [M+H] ⁺
2 4 3 (I - 2 4 3)		MS (ESI) : 505. 3 [M+H] ⁺
2 4 4 (I - 2 4 4)		MS (ESI) : 447. 3 [M+H] ⁺
2 4 5 (I - 2 4 5)		MS (ESI) : 505. 4 [M-H] ⁻
2 4 6 (I - 2 4 6)		MS (ESI) : 507. 2 [M+H] ⁺

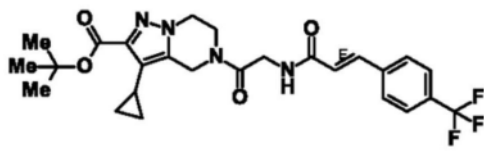
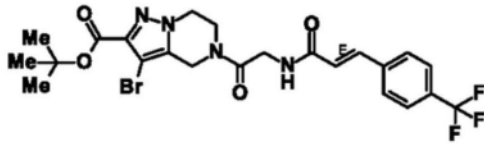
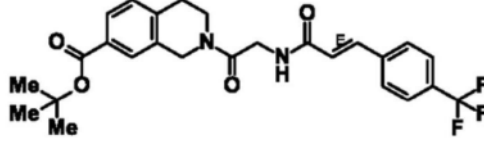
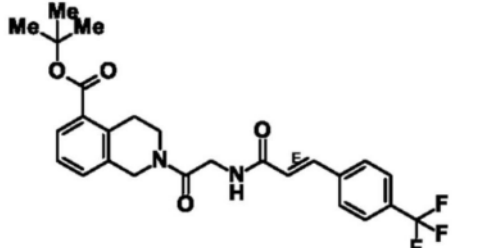
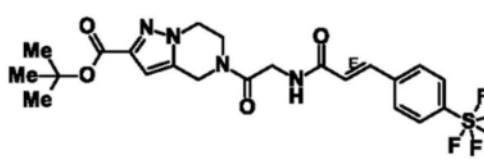
[1330] 【表9-16】

[1331]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
247 (I-247)		MS (ESI): 490.3 [M+H] ⁺
248 (I-248)		MS (ESI): 490.2 [M+H] ⁺
249 (I-249)		MS (ESI): 621.2 [M-H] ⁻
250 (I-250)		MS (ESI): 561.2 [M+H] ⁺
251 (I-251)		MS (ESI): 571.4 [M-H] ⁻

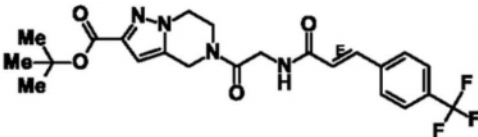
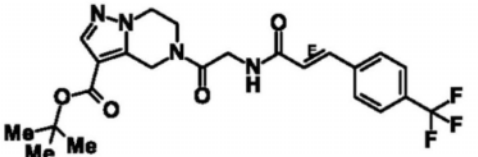
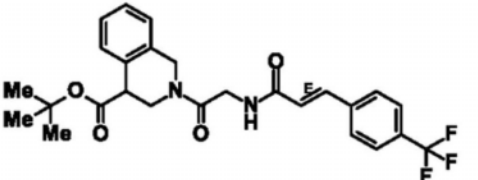
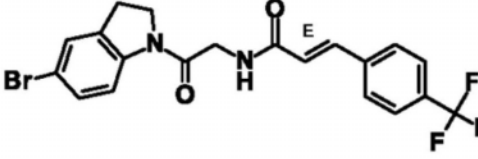
[1332] 【表9-17】

[1333]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
252 (I-252)		MS (ESI) : 519.3 [M+H] ⁺
253 (I-253)		MS (ESI) : 557.0/559.0 [M+H] ⁺
254 (I-254)		MS (ESI) : 489.3 [M+H] ⁺
255 (I-255)		MS (ESI) : 489.3 [M+H] ⁺
256 (I-256)		MS (ESI) : 537.1 [M+H] ⁺

[1334] 【表9—18】

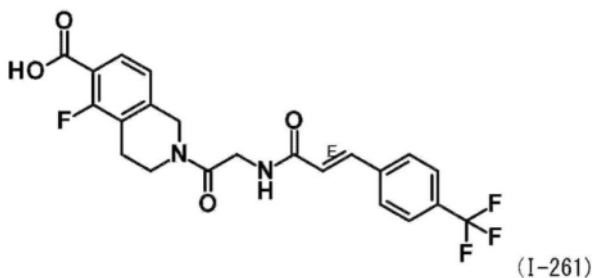
[1335]

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
257 (I-257)		MS(ESI): 479.2 [M+H] ⁺
258 (I-258)		MS(ESI): 479.1 [M+H] ⁺
259 (I-259)		MS(ESI): 489.3 [M+H] ⁺
260 (I-260)		MS(ESI): 453.1/455.1 [M+H] ⁺

[1336] 实施例261:

[1337] 5-氟-2-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-羧酸(化合物(I-261))的制造

[1338]



[1339] 将5-氟-2-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-羧酸叔丁酯(139.4mg)溶解于氯化氢-乙酸乙酯溶液(4mol/l, 0.6ml),在室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,加入甲苯,再次减压浓缩。向得到的残渣中加入二异丙基醚,滤取析出物,减压干燥,由此以无色固体的形式得到标题化合物(88.5mg;收率71.4%)。

[1340] MS(ESI) m/z: 451.2 [M+H]⁺

[1341] 实施例262~275:

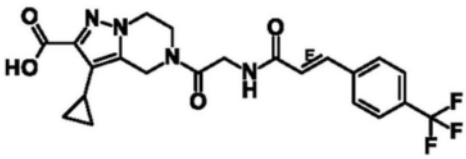
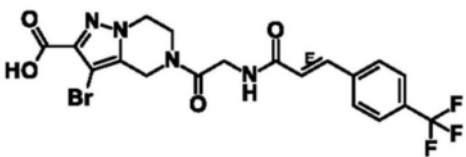
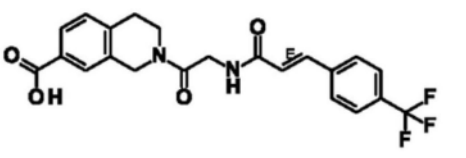
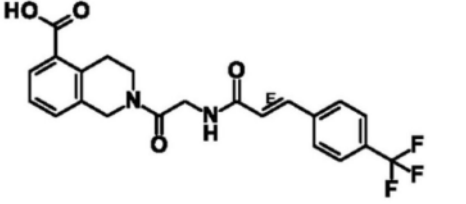
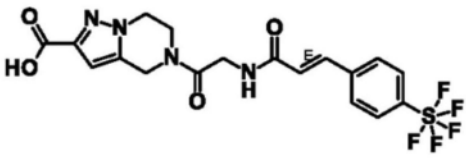
[1342] 与实施例261同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表10-1~表10-3中记载的化合物。

[1343] 【表10-1】

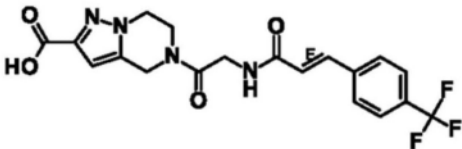
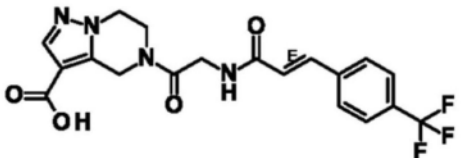
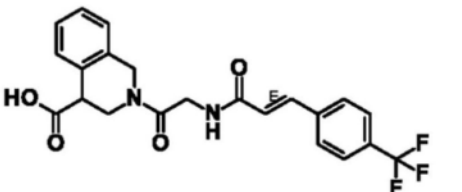
实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
262 (I-262)		MS (ESI): 451.3 [M+H] ⁺
263 (I-263)		MS (ESI): 434.3 [M+H] ⁺
264 (I-264)		MS (ESI): 433.9 [M+H] ⁺
265 (I-265)		MS (ESI): 565.1 [M-H] ⁻
266 (I-266)		MS (ESI): 503.2 [M-H] ⁻
267 (I-267)		MS (ESI): 515.1 [M-H] ⁻

[1345] 【表10-2】

[1346]

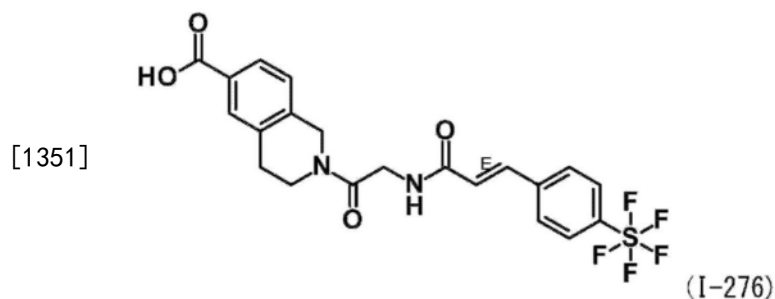
实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
268 (I-268)		MS (ESI): 461.1 [M-H] ⁻
269 (I-269)		MS (ESI): 499.0/501.0 [M-H] ⁻
270 (I-270)		MS (ESI): 433.3 [M+H] ⁺
271 (I-271)		MS (ESI): 431.4 [M-H] ⁻
272 (I-272)		MS (ESI): 479.1 [M-H] ⁻

[1347] 【表10-3】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
273 (I-273)		MS (ESI): 421.2 [M-H] ⁻
274 (I-274)		MS (ESI): 421.1 [M-H] ⁻
275 (I-275)		MS (ESI): 433.3 [M+H] ⁺

[1349] 实施例276:

[1350] 2-[2-[[(E)-3-[4-(五氟-λ6-硫基) 苯基] 丙-2-烯酰基] 氨基] 乙酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-羧酸(化合物(I-276))的制造



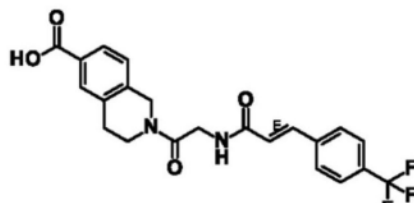
[1352] 将2-[2-[[(E)-3-[4-(五氟-λ6-硫基) 苯基] 丙-2-烯酰基] 氨基] 乙酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-羧酸甲酯(147mg)溶解于甲醇(2ml)和THF(2ml)溶液,加入氢氧化锂水溶液(4mol/l;0.23ml),在室温下搅拌3小时。将反应混合物中和后,减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~0/100)纯化,由此以无色固体的形式得到标题化合物(28.6mg;收率22.1%)。

[1353] MS (ESI) m/z: 491.2 [M+H]⁺

[1354] 实施例277:

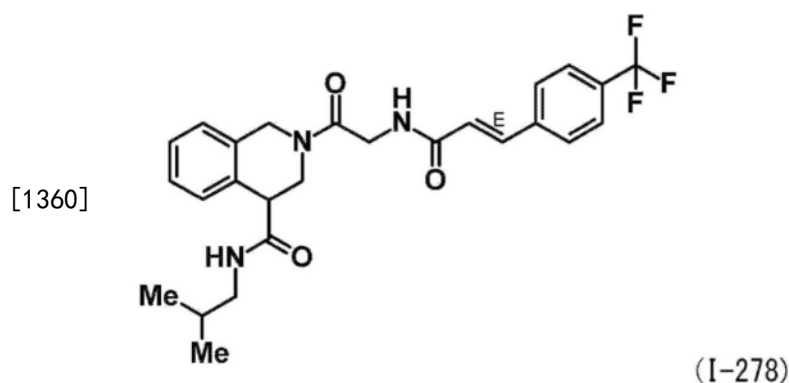
[1355] 与实施例276同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表11-1中记载的化合物。

[1356] 【表11-1】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
[1357] 277 (I-277)		MS (ESI): 433.3 [M+H] ⁺

[1358] 实施例278:

[1359] N-(2-甲基丙基)-2-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-4-羧酰胺(化合物(I-278))的制造



[1361] 向N-(2-甲基丙基)-2-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-4-羧酸(50mg)的DMF(1.5ml)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.04ml)、HATU(62mg)和2-甲基丙烷-1-胺(17mg),在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和盐水依次清洗后,减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~0/100)纯化,由此以无色固体的形式得到标题化合物(48.3mg;收率85.7%)。

[1362] MS (ESI) m/z: 488.4 [M+H]⁺

[1363] 实施例279~281:

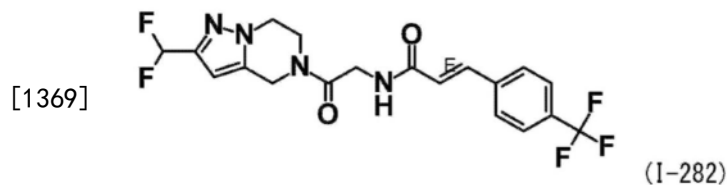
[1364] 用实施例278同样地处理对应的原料化合物,由此得到下表12-1中记载的化合物。

[1365] 【表12-1】

实施例编号 (化合物编号)	结构式	仪器分析数据
279 (I-279)		MS (ESI): 514.2/516.2 [M+H] ⁺
[1366] 280 (I-280)		MS (ESI): 512.3 [M+H] ⁺
281 (I-281)		MS (ESI): 432.3 [M+H] ⁺

[1367] 实施例282:

[1368] (E)-N-[2-[2-(二氟甲基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-2-氧代乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物(I-282))的制造

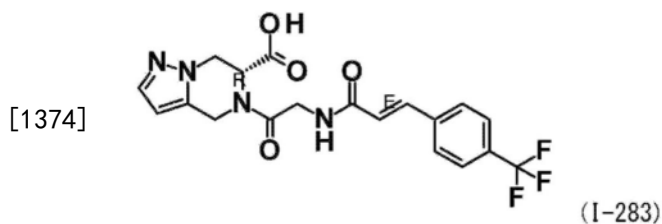


[1370] 向实施例173中制造的(E)-N-[2-[2-(羟基甲基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-2-氧代-乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(200mg)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(312mg),在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,分液后,将有机层用10%碳酸钠水溶液和饱和盐水依次清洗后,用硫酸钠干燥,过滤。减压馏去溶剂,向得到的粗产物的氯仿(5ml)溶液中,在冰冷却下加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(0.3ml),在室温下搅拌一昼夜。向反应混合物中加入水,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用硫酸钠干燥,过滤。减压馏去溶剂,将得到的残渣用NH硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)纯化,将含有目标物的级分减压浓缩,由此以白色固体的形式得到标题化合物(102mg;收率49%)。

[1371] MS(ESI)m/z: 429.2 [M+H]⁺

[1372] 实施例283:

[1373] (6R)-5-[2-[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸(化合物(I-283))的制造



[1375] (1) 向1H-吡唑-3-甲醛(192mg)的乙腈(10ml)溶液中加入(2R)-3-羟基-2-(1H-吡唑-3-基甲基氨基)丙酸叔丁酯(847mg)和N,N-二异丙基乙基胺(0.35ml)后,依次加入乙酸(0.011ml)、三乙酰氧基硼氢化钠(25mg),在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入甲醇和饱和碳酸氢钠水溶液,减压馏去溶剂,然后将得到的残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=90/10~60/40)纯化,由此以浅黄色无定形体的形式得到(2R)-3-羟基-2-(1H-吡唑-3-基甲基氨基)丙酸叔丁酯(350mg;收率73%)。

[1376] MS (ESI) m/z : 242.1 $[M+H]^+$

[1377] (2) 向(1)中得到的(2R)-3-羟基-2-(1H-吡唑-3-基甲基氨基)丙酸叔丁酯(345mg)的乙腈(7.5ml)溶液中依次加入苯甲醛(152mg)、乙酸(0.01ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(606mg),在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入甲醇和饱和碳酸氢钠水溶液,减压馏去溶剂,然后将得到的残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)纯化,由此以无色无定形体的形式得到(2R)-2-[苄基(1H-吡唑-3-基甲基)氨基]-3-羟基-丙酸叔丁酯(364mg;收率77%)。

[1378] MS (ESI) m/z : 332.2 $[M+H]^+$

[1379] (3) 向(2)中得到的(2R)-2-[苄基(1H-吡唑-3-基甲基)氨基]-3-羟基-丙酸叔丁酯(360mg)的二氧杂环己烷(6ml)溶液中加入氰基亚甲基三丁基膦(393mg),在外温110℃下搅拌7小时。向反应混合物中加入甲苯,减压馏去溶剂,然后将得到的残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=50/50~20/80)纯化,由此以黄色无定形体的形式得到(6R)-5-苄基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(133mg;收率39%)。

[1380] MS (ESI) m/z : 314.2 $[M+H]^+$

[1381] (4) 向(3)中得到的(6R)-5-苄基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(130mg)的乙醇(5ml)溶液中加入10%钨/碳(393mg),在氢气气氛下在外温60℃下搅拌3小时。对反应混合物进行氮气置换后,加入氯仿,进行硅藻土过滤,然后对滤液进行减压蒸馏,由此以无色无定形体的形式得到(6R)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(85mg;收率93%)。

[1382] MS (ESI) m/z : 224.2 $[M+H]^+$

[1383] (5) 向(4)中得到的(6R)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(55mg)的二氯甲烷(1.2ml)溶液中加入1N 2-叠氮乙酰氯的2-甲氧基-2-甲基丙烷溶液(0.25ml),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用氯仿萃取后,减压馏去溶剂,将得到的残渣用反相HPLC(10mmol/l碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)纯化,由此以黄色无定形体的形式得到(6R)-5-(2-叠氮乙酰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(72mg;收率95%)。

[1384] MS (ESI) m/z : 307.1 $[M+H]^+$

[1385] (6) 向(5)中得到的(6R)-5-(2-叠氮乙酰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-

6-羧酸叔丁酯(72mg)的THF(1ml)和水(0.05ml)混合溶液中加入三苯基膦(93mg),在外温50℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入甲苯,减压馏去溶剂,由此得到粗产物。向得到的粗产物中加入DMF(1.2ml),加入(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酸(51mg)、HATU(98mg)和N,N-二异丙基乙基胺(0.13ml),在室温下搅拌1小时。对反应混合物进行减压蒸馏,然后将得到的残渣用反相HPLC(10mmol/1碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)纯化,由此以无色无定形体的形式得到(6R)-5-[2-[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(46.3mg;收率41%)。

[1386] MS(ESI)m/z:479.2[M+H]⁺

[1387] (7)向(6)中得到的(6R)-5-[2-[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰基]氨基]乙酰基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸叔丁酯(40mg)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入三氟乙酸(0.1ml),在室温下搅拌2小时后,在外温50℃下搅拌4小时。追加三氟乙酸(0.1ml),在外温50℃下搅拌2小时。进一步追加三氟乙酸(0.1ml),在外温50℃下搅拌2小时。再次追加三氟乙酸(0.1ml),在外温50℃下搅拌2小时。对反应混合物进行减压蒸馏,加入甲苯,减压蒸馏,向得到的粗产物中加入乙醚,结晶,滤取晶体样化合物,由此以无色无定形体的形式得到标题化合物(20mg;收率57%)。

[1388] MS(ESI)m/z:423.0[M+H]⁺

[1389] 试验例1:

[1390] hBOAT1抑制试验

[1391] <实验方法>

[1392] 向孔底面含有闪烁体的固相放射能测定用96孔板中,以每孔0.5μl加入溶解于二甲基亚砜(DMSO)的试验化合物(DMSO的终浓度为0.5%)。同样地以每孔0.5μl加入作为对照用的仅DMSO、作为BOAT1非特异性摄入量测定用的含有N-(4-溴苯基)-3,5-二氯-2-羟基苯甲酰胺(终浓度10μM)的DMSO。以达到75000个/孔的方式加入90μl用缓冲液(含有96mM氯化钠、2mM氯化钾、1.8mM氯化钙、1mM氯化镁、0.01%牛血清白蛋白、10mM 2-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸的缓冲液、pH7.0)悬浮的人BOAT1稳定表达CHO细胞。在常温下静置30分钟以上后,供于苯丙氨酸摄入实验。以每孔10μl加入含有L-苯丙氨酸和[3,4,5-3H]-L-苯丙氨酸的缓冲液(苯丙氨酸的终浓度为0.25mM),在常温下用闪烁计数器经时测定板底面的放射性活性,对100~200分钟后的放射性活性值进行分析。对于结果,将从对照的摄入减去BOAT1非特异性摄入而得的值设为100%,通过基于逻辑模型的非线性回归求出各试验化合物的50%抑制的浓度(IC₅₀值)。

[1393] 将结果示于下表13-1~表13-8。

[1394] 【表13-1】

[1395]

化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-1	107
I-2	53
I-3	40
I-4	285
I-5	262
I-6	24

I-9	1593
I-10	803
I-11	282
I-12	163
I-13	111
I-14	815
I-15	228
I-16	1747
I-17	195
I-18	1659
I-20	270
I-21	65
I-22	214
I-23	112
I-24	58
I-25	81
I-26	1435
I-27	720
I-28	978
I-30	1968
I-31	106
I-32	212
I-33	319
I-34	21
I-35	51

[1396] 【表13-2】

[1397]

化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-36	15
I-37	91
I-38	46
I-39	29
I-40	29
I-41	833
I-42	73
I-43	80
I-44	261
I-45	24
I-46	181
I-47	550

I-48	536
I-49	775
I-50	81
I-51	386
I-52	56
I-53	54
I-54	438
I-55	122
I-56	67
I-57	96
I-58	353
I-59	503
I-60	918
I-61	81
I-62	77
I-63	164
I-64	195
I-65	70
I-66	122

[1398] 【表13-3】

[1399]

化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-67	141
I-68	58
I-69	1468
I-70	136
I-71	1335
I-72	317
I-73	228
I-74	1308
I-75	99
I-76	53
I-77	70
I-78	56
I-79	51
I-80	42
I-81	53
I-82	64
I-83	78
I-84	54

I-85	186
I-86	23
I-87	124
I-89	94
I-90	23
I-91	36
I-92	20
I-93	31
I-94	40
I-95	39
I-96	10
I-97	397
I-98	78

[1400] 【表13-4】

[1401]

化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-99	64
I-100	79
I-103	31
I-104	2026
I-106	276
I-107	1161
I-108	104
I-109	267
I-110	98
I-111	471
I-112	56
I-113	178
I-114	925
I-116	39
I-117	199
I-118	137
I-119	30
I-121	81
I-122	640
I-123	175
I-125	1616
I-126	38
I-127	88
I-128	678

I-129	66
I-130	486
I-131	1931
I-133	69
I-134	1235
I-136	87
I-138	406

[1402] 【表13-5】

[1403]	化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-139	133	
I-140	328	
I-141	1722	
I-143	550	
I-144	261	
I-145	1695	
I-146	93	
I-147	298	
I-148	259	
I-149	170	

[1404] [表13-6]

[1405]	化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-172	44	
I-173	30	
I-174	48	
I-175	71	
I-176	185	
I-177	87	
I-178	60	
I-179	60	
I-180	20	
I-181	60	
I-182	168	
I-183	80	
I-184	47	
I-185	31	
I-186	10	
I-187	26	
I-188	34	
I-189	35	

[1406] [表13-7]

[1407]

化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-190	21
I-191	31
I-192	30
I-193	50
I-194	140
I-195	54
I-196	17
I-197	25
I-198	49
I-199	101
I-200	41
I-201	32
I-202	22
I-203	45
I-204	819
I-205	88
I-206	77
I-207	324
I-208	50
I-209	32
I-210	165
I-211	61
I-212	43
I-213	108
I-214	728
I-215	473
I-216	161
I-217	114
I-218	355
I-219	262
I-220	43
I-221	44

[1408] [表13-8]

[1409]

化合物编号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-222	33
I-223	41
I-224	44

I-225	44
I-226	67
I-236	34
I-260	24
I-261	223
I-262	435
I-263	200
I-264	55
I-265	66
I-266	133
I-267	83
I-268	79
I-269	145
I-270	168
I-271	699
I-272	141
I-273	125
I-274	531
I-276	87
I-277	143
I-278	87
I-279	71
I-280	49
I-281	21
I-282	26
I-283	361

[1410] 本发明中所发现的B0AT1抑制药在生物体中的药效例如可以如下测定。

[1411] 试验例2:

[1412] 小鼠尿中苯丙氨酸排泄评价试验

[1413] (1) 化合物以及苯丙氨酸给药液的制备

[1414] 称量受试化合物,添加0.5%羧甲基纤维素钠盐(Sigma-Aldrich)、生理盐水溶液(腹腔内给药时)或水溶液(经口给药时)200 μ l,然后用混合磨机(Retsch)粉碎,悬浮,调整至最适浓度。然后,用超声波破碎机(Nihonseiki)进行10分钟超声波处理。在受试化合物给药当天制备给药液。对于L-苯丙氨酸(Sigma-Aldrich),在生理盐水(大塚生食注,大塚制药工场)中进行超声波处理使其溶解,制备成25mg/ml。在苯丙氨酸给药当天制备给药液。

[1415] (2) 化合物的给药和尿样品的回收

[1416] 使用体重20~30g(8~11周龄)的雄性C57BL/6J(日本查尔斯河株式会社)作为受试动物。在PC笼中成群饲养至试验2天前,确认在试验2天前动物的一般状态无异常,测定体重,将受试动物在小鼠用不锈钢代谢笼(株式会社Shinano制作所)中单独饲养,自由摄取自

来水和饲料。在受试化合物给药当天的早晨测定动物的体重,使用分组程序GPR3ver.3.0.2,通过模拟法以试验当天的体重和相对于试验2天前的体重变化量在组间达到均匀的方式进行分配。将受试化合物腹腔内给药或经口给药,收容到清洁的代谢笼中。在受试化合物的给药30分钟后,以500mg/20ml/kg腹腔内给药苯丙氨酸。回收受试化合物给药4小时或6小时或24小时后的尿,测定尿重量。需要说明的是,在回收给药4小时以及6小时的尿时,使小鼠固定不动,使其排出膀胱内的尿。通过离心处理将混入物和尿分离,采集上清。使用尿检查试纸Lifestix(Siemens Healthcare Diagnostics)测定葡萄糖、潜血、白细胞。将采集的尿在-20℃以下保存,供于苯丙氨酸浓度测定。

[1417] (3) 利用LC-MS/MS测定尿中苯丙氨酸

[1418] 向尿样品10μl中添加190μl的IS溶液(将d5-苯丙氨酸以1μg/ml的浓度溶解于乙腈/甲醇=7/3而得到的溶液)并混合后,进行离心,将上清3μl用LC-MS/MS进行分析。作为校正标准,向生理盐水10μl中添加含有IS溶液的标准溶液10μl和IS溶液180μl并混合后,离心,将上清3μl用LC-MS/MS按照以下条件进行分析。

[1419] <测定条件>

[1420] MS:Quattro Premier XE

[1421] LC:ACQUITY UPLC

[1422] 柱:ACQUITY UPLC HSS C18 Column, 100Å, 1.8μm, 2.1mm×100mm

[1423] 流动相A:0.025%七氟丁酸水溶液

[1424] 流动相B:乙腈

[1425] 梯度(B%):2-2-98-98-2(0.00-0.50-3.50-4.25-5.00分钟)

[1426] 柱温:50℃

[1427] 流速:0.40ml/分钟

[1428] 如表13-1~表13-8所示,确认到本发明的化合物(I)或其盐对B0AT1具有优良的抑制活性。

[1429] 根据以上的结果暗示了,本发明的化合物(I)或其盐对苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症可发挥预防和/或治疗效果。

[1430] 产业上的可利用性

[1431] 本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐对B0AT1具有优良的抑制活性,因此含有其的药物组合物可以用于治疗和/或预防症状能够通过B0AT1抑制作用而缓解的疾病、具体而言例如苯丙酮尿症、高酪氨酸血症(1-3型)、高甲硫氨酸血症、枫糖尿症、高胱氨酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等氨基酸代谢异常症。这些氨基酸代谢异常症是需要终生持续进行非常严格的饮食疗法(氨基酸限制饮食)等长期疗养的指定难治性疾病,因此,本发明的化合物(I)或其药学上可接受的盐可提供新型且有效的预防和/或治疗药。

[1432] 本申请以在日本于2022年1月27日提出的日本特愿2022-011030为基础,其内容全部包括在本说明书中。