



(21)申請案號：112102823

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D243/08 (2006.01)

C07C237/22 (2006.01)

C07D213/40 (2006.01)

C07D279/06 (2006.01)

C07D265/30 (2006.01)

C07D217/16 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D211/46 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

A61K31/445 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/5375(2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

A61K31/54 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/27 日本

2022-011030

(71)申請人：日商田邊三菱製藥股份有限公司(日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：轟木秀憲 TODOROKI, HIDENORI (JP)；齋藤崇史 SAITO, TAKAFUMI (JP)；下岡一成 SHIMOOKA, KAZUNARI (JP)；山田孝博 YAMADA, TAKAHIRO (JP)；福永謙二 FUKUNAGA, KENJI (JP)；菅野廉太郎 KANNO, RENTARO (JP)；今津拓也 IMAZU, TAKUYA (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

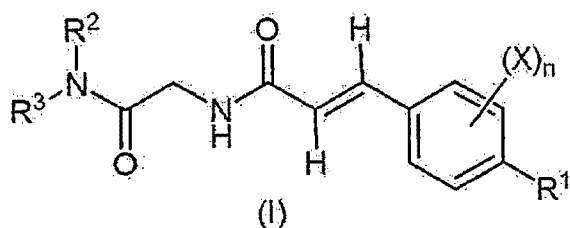
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 221 頁

(54)名稱

新穎之 B O A T 1 抑制劑

(57)摘要

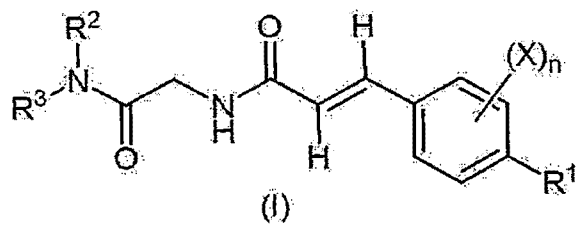
本發明之目的在於提供一種新穎的 B0AT1 抑制劑。本發明係關於式(I)所示之化合物或其鹽；



[式中，各記號如說明書所記載]。

而且，本發明係關於由前述化合物所成之 B0AT1 抑制劑、及含有前述化合物之胺基酸代謝異常症的預防及/或治療劑，前述胺基酸代謝異常症為苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等。

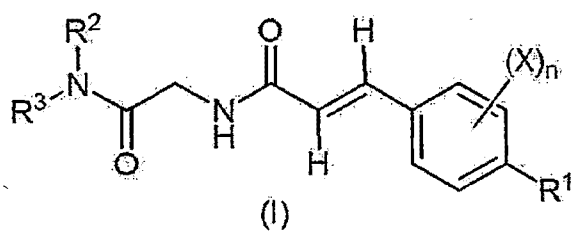
The purpose of the present invention is to provide a novel B0AT1 inhibitor. The present invention is related to a compound represented by formula (I) or salt thereof:



In the formula, each symbol is the same as described in the specification.

Further, the present invention is related to a B0AT1 inhibitor comprising the compound and an agent containing the above compound for prophylaxis and/or treatment of amino acid metabolic syndromes such as phenylketonuria, hypertyrosinaemia (1-3 types), hypermethioninemia, maple syrup urine disease, homocystinuria, nonketotic hyperglycinemia, propionic acidemia, methylmalonic academia, isovaleric acidemia and the likes.

特徵化學式：



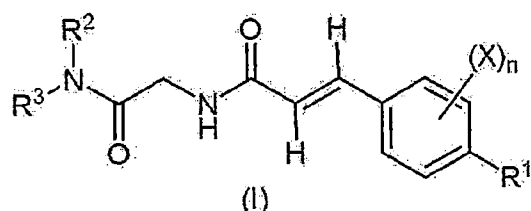
【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎之B0AT1抑制劑

【英文發明名稱】 NOVEL B0AT1 INHIBITOR

【中文】

本發明之目的在於提供一種新穎的 B0AT1 抑制劑。本發明係關於式(I)所示之化合物或其鹽；

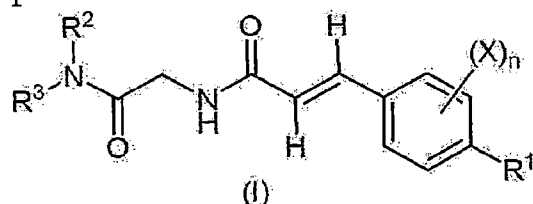


[式中，各記號如說明書所記載]。

而且，本發明係關於由前述化合物所成之 B0AT1 抑制劑、及含有前述化合物之胺基酸代謝異常症的預防及／或治療劑，前述胺基酸代謝異常症為苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等。

【英文】

The purpose of the present invention is to provide a novel B0AT1 inhibitor. The present invention is related to a compound represented by formula (I) or salt thereof:



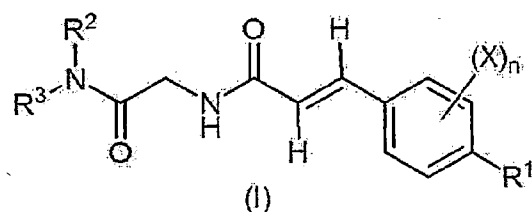
In the formula, each symbol is the same as described in the specification.

Further, the present invention is related to a B0AT1 inhibitor comprising the compound and an agent containing the above compound for prophylaxis and/or treatment of amino acid metabolic syndromes such as phenylketonuria, hypertyrosinaemia (1-3 types), hypermethioninemia, maple syrup urine disease, homocystinuria, nonketotic hyperglycinemia, propionic acidemia, methylmalonic academia, isovaleric acidemia and the likes.

【指定代表圖】 本案無圖式

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 新穎之B0AT1抑制劑

【英文發明名稱】 NOVEL B0AT1 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎的桂皮酸甘胺鹽胺化合物，其具有中性胺基酸轉運蛋白 B0AT1 的抑制作用，而有用於 B0AT1 參與之胺基酸代謝異常症的預防及／或治療。

【先前技術】

【0002】 Hartnup 氏病的致病基因 SLC6A19 係定位於 5p15.33，由 12 個外顯子所成。其基因產物之中性胺基酸轉運蛋白 B0AT1 係由 634 個胺基酸所構成，具有 12 跨膜位點(非專利文獻 1、2)。B0AT1 為小腸和腎臟中之中性胺基酸的主要轉運蛋白，負責甘胺酸、白胺酸、苯丙胺酸等在小腸的吸收與在腎臟的將其再吸收(非專利文獻 3 至 5)。已知 B0AT1 基因剔除小鼠之尿中胺基酸係顯示高的值(非專利文獻 6)，臨床上之 B0AT1 的功能障礙也表現為嚴重的中性胺基酸尿，而為已知之前述 Hartnup 氏病(非專利文獻 7)。因此，咸認藉由抑制 B0AT1 可能會改善(緩和)輸送基質之中性胺基酸參與之各種疾病或病症。

【0003】 而且，也有報告為藉由使苯酮尿症之模型小鼠先天性缺失 B0AT1、或對苯酮尿症之模型小鼠投予結合於 mRNA 之核酸化合物來後天性抑制表現，以改善苯酮尿症之病症(非專利文獻 4)等，藉由 B0AT1 功能抑制之疾病的治療效果之具體例。

【0004】 在這樣的背景下，抑制 B0AT1 的化合物係作為用以預防及／或治療為輸送基質之中性胺基酸參與之各種疾病或病症(具體而言為胺基酸代謝異常症)的醫藥而正受到關注。

【0005】 胺基酸代謝異常症可列舉例如：苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等指定難治疾病，就該等疾病的治療法而言，已知主要為持續性飲食療法。除了飲食療法以外，亦已知有增加輔酵素、酵素之藥劑的投予、注射酵素之治療法，惟此等皆非治本的治療法(例如，非專利文獻 8 等)。

【0006】 是以，正尋求開發可藉由 B0AT1 的抑制來使中性胺基酸代謝正常化，以緩和症狀之疾病，具體而言，正尋求開發用以預防及／或治療胺基酸代謝異常症之藥劑。

【0007】 迄今為止，就具有 B0AT1 抑制活性化合物而言，已知例如：具有與 B0AT1 之 RNA 部分一致或完全一致之序列的核酸(非專利文獻 4)、既存的上市產品之尼美舒利(nimesulide)及其衍生物(非專利文獻 9、10)、公知化合物之桂溴胺(cinromide)(非專利文獻 11)、由資料庫篩選(library screening)所發現的鹼性化合物(非專利文獻 12、13)等。但是，至今為止未曾有報告指出本發明之桂皮酸甘胺鹽胺化合物表現出 B0AT1 抑制作用。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0008】

[非專利文獻 1]Nat. Genet., 2004; 36: p.999-1002

[非專利文獻 2]Nat. Genet., 2004; 36: p.1003-1007

[非專利文獻 3]The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: p.24467-24476

[非專利文獻 4]JCI Insight., 2018; 3(14): p.e121762

[非專利文獻 5]IUBMB Life, 2009; 61(6): p.591-599

[非專利文獻 6]MOLECULAR METABOLISM, 2015: p.406-417

[非專利文獻 7]Biochem. J., 2005; 389: p.745-751

[非專利文獻 8]日本難治疾病情報中心，苯酮尿症(指定難治疾病 240)

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4747>)

[非專利文獻 9]Biochemical Pharmacology, 2014; 89: p.422-430

[非專利文獻 10]Bioorganic and Medicinal chemistry letters, 2021; 53: p.128421

[非專利文獻 11]SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120

[非專利文獻 12]British Journal of Pharmacology, 2017; 174: p.468-482

[非專利文獻 13]Frontiers in Pharmacology, 2020; 11: p.140

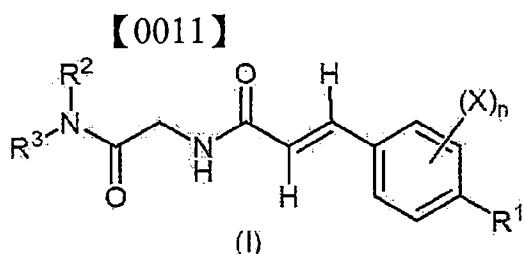
【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0009】本發明之課題在於提供一種醫藥，其係顯示出優異的 B0AT1 抑制作用，並可預防及／或治療可藉由該作用而緩和症狀之疾病，具體而言，可預防及／或治療胺基酸代謝異常症。

[解決課題之手段]

【0010】 本發明者等為了解決上述課題而精心檢討，結果發現下述式(I)所示之化合物(以下亦簡稱為「化合物(I)」)、或其藥學上容許之鹽係對於中性胺基酸轉運蛋白 B0AT1 具有優異的抑制作用，遂完成本發明。



【0012】 [式中，

R^1 表示鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n 表示 0 至 2 之整數；以及

R^2 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，及 R^3 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基或可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基，或是 R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 之取代基所取代的含氮非芳香族雜環基。

(取代基群 a)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

二 C_{1-6} 烷胺基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基。

(取代基群 b)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

側氧基；

硫酮基；

可被選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被選自由鹵素原子、羥基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺醯基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代；

三取代矽基；

三取代矽基氧基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₃₋₈ 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基；以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。

(取代基群 c)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被選自由 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

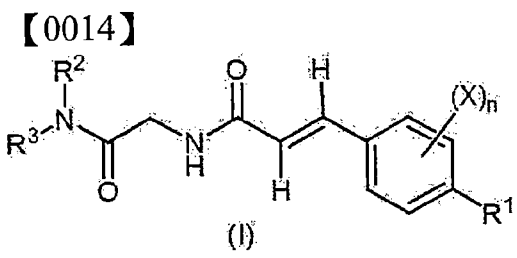
可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基；以及

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。]

【0013】 亦即，本發明係如以下所述。

[1] 一種 B0AT1 抑制劑，其係由式(I)所示之化合物、或其藥學上容許之鹽所成者；



【0015】 [式中，R¹表示鹵素原子、可被取代之 C₁₋₆ 烷基、可被取代之 C₃₋₈ 環烷基、可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基、可被取代之 C₃₋₈ 環烷氧基、可被取代之 C₁₋₆ 烷

基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n 表示 0 至 2 之整數；以及

R^2 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，及 R^3 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基或可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基，或是 R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 之取代基所取代的含氮非芳香族雜環基。

(取代基群 a)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

二 C_{1-6} 烷胺基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；以及
可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基。

(取代基群 b)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

側氧基；

硫酮基；

可被選自由 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1
至 2 個取代基所取代之胺基；

可被選自由鹵素原子、羥基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之
C₁₋₆ 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二
C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代
基取代的胺磺醯基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取
代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代；

三取代矽基；

三取代矽基氧基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。

(取代基群 c)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

可被選自由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；以及

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。]

[2] 如上述[1]所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R¹ 為 C₂₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烷氧基、鹵 C₂₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷氧基、C₂₋₆烷基硫基、鹵 C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C₆₋₁₄芳基、或可被鹵素原子或是 C₁₋₆烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基，且

n 為 0。

[3] 如上述[1]或[2]所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R¹ 為鹵 C₁₋₄烷基。

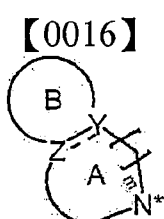
[4] 如上述[1]至[3]項中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R² 及 R³ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基。

[5] 如上述[1]至[3]項中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R² 及 R³ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基或 2,6-二氮雜螺[3.3]庚基。

[6] 如上述[1]至[3]項中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R^2 為經選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，且

R^3 為可被選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基。

[7] 如上述[1]至[3]項中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被前述選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之基：



【0017】 (式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0018】 --- 表示單鍵或雙鍵；

【0019】 環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或是芳香族雜環、或苯環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，

*表示與羰基鍵結之部位)。

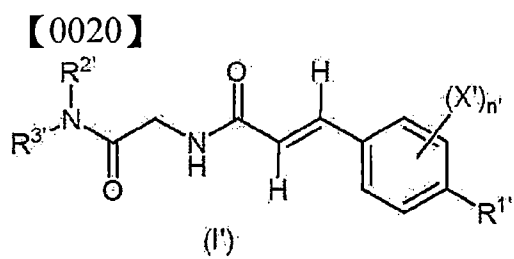
[8] 一種醫藥組成物，用於可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和之疾病的預防及/或治療，該醫藥組成物含有上述[1]至[7]中任一項所述之 B0AT1 抑制劑、及藥理學上容許之載體。

[9] 如上述[8]所述之醫藥組成物，其中，可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和之疾病為胺基酸代謝異常症。

[10] 如上述[9]所述之醫藥組成物，其中，胺基酸代謝異常症為苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症或異戊酸血症。

[11] 如上述[9]所述之醫藥組成物，其中，胺基酸代謝異常症為苯酮尿症。

[12] 一種式(I')所示之化合物(以下亦簡稱為「化合物(I')」)或其鹽；



【0021】 [式中， $\text{R}^{1'}$ 表示 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n' 個 X' 係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n' 表示 0 至 2 之整數；以及

$\text{R}^{2'}$ 表示經選自取代基群 a 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基，及 $\text{R}^{3'}$ 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-4} 烷基、或可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基，或是

$\text{R}^{2'}$ 及 $\text{R}^{3'}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 之取代基所取代的含氮非芳香族雜環基；

(取代基群 a)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺鹽基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲鹽基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

二 C_{1-6} 烷胺基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基。

(取代基群 b)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

側氧基；

硫酮基；

可被選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被選自由鹵素原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺鹽基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲鹽基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺鹽基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代；

三取代矽基；

三取代矽基氧基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₃₋₈ 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基；以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。

(取代基群 c)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

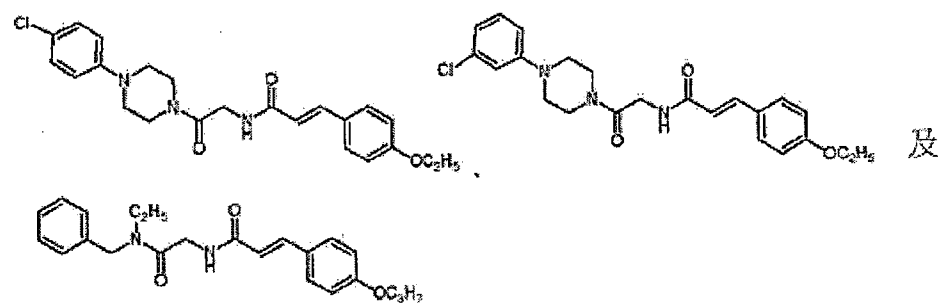
羧基；

可被選自由 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基；

- 可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；
- 可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；
- C₁₋₆ 烷基-羰基；
- C₁₋₆ 烷氧基-羰基；
- 可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；
- 可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基；以及
- 可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基]，
- 但排除下式所示之化合物；

【0022】



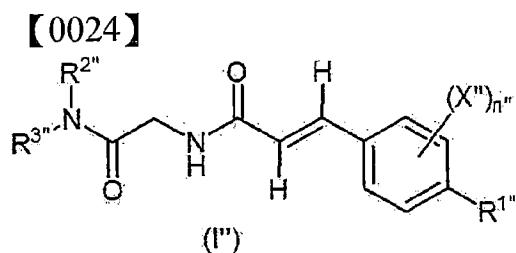
【0023】 [13] 如上述[12]所述之化合物或其鹽，其中，式(I')中之 R^{1'}為鹵 C₁₋₄ 烷基，且 n'為 0。

[14] 如上述[12]或[13]所述之化合物或其鹽，其中，式(I')中之 R^{2'}及 R^{3'}係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環

式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基。

[15] 如上述[12]或[13]所述之化合物或其鹽，其中，式(I')中之 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基或 2,6-二氮雜螺[3.3]庚基。

[16] 一種式(I'')所示之化合物(以下亦簡稱為「化合物(I'')」)或其鹽；



【0025】 [式中， $R^{1''}$ 表示鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n'' 個 X'' 係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n'' 表示 0 至 2 之整數；以及

$R^{2''}$ 表示經選自由下述(i)及(ii)所組成群組中之基所取代，且可進一步被選自取代基群 a 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基，

(i)可被選自取代基群 c 的取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基

(ii)可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮非芳香族雜環基；及

R^3 表示經選自取代基群 a 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基，或是

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 的取代基所取代之縮合含氮非芳香族雜環基，惟排除四氫喹啉基及四氫異喹啉基。

(取代基群 a)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

二 C_{1-6} 烷胺基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；以及
可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基。

(取代基群 b)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

側氧基；

硫酮基；

可被選自由 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1
至 2 個取代基所取代之胺基；

可被選自由鹵素原子、羥基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之
C₁₋₆ 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二
C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代
基取代的胺磺醯基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取
代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代；

三取代矽基；

三取代矽基氧基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₃₋₈環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄芳基；以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。

(取代基群 c)：

鹵素原子；

經基；

氰基；

羧基；

可被選自由 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆烷磺醯基；

C₁₋₆烷基-羰基；

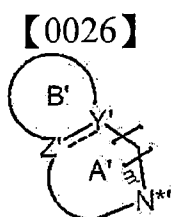
C₁₋₆烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆烷基可被選自由經基、二 C₁₋₆烷胺基及 C₁₋₆烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄芳基；以及

可被選自由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基]。

[17] 如上述[16]所述之化合物或其鹽，其中，式(I'')中之 $R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：



【0027】 (式中， Y' 及 Z' 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0028】 $---$ 表示單鍵或雙鍵；

【0029】 環 A' 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B' 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環； m' 表示 0 至 3 之整數；以及， $*$ 表示與羰基鍵結之部位)。

[18] 一種醫藥組成物，其係含有上述[12]至[17]項中任一項所述之化合物或其鹽、及藥理學上容許之載體。

[19] 如上述[18]所述之醫藥組成物，其係用於胺基酸代謝異常症的治療、及／或預防。

[20] 如上述[18]所述之醫藥組成物，其係用於選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的治療及／或預防。

[21] 如上述[18]所述之醫藥組成物，其係用於苯酮尿症的治療及／或預防。

[22] 如上述[8]至[11]及[18]至[21]中任一項所述之醫藥組成物，其係與其它藥劑組合而投予。

[23] 如上述[22]項所述之醫藥組成物，其中，其它藥劑為 B0AT1 抑制劑。

[24] 如上述[22]項所述之醫藥組成物，其中，其它藥劑為維生素劑、用於緩和胺基酸代謝異常症的各種症狀之藥劑、抗憂鬱藥物、抗焦慮藥或 ADHD 治療藥

[25] 如上述[22]至[24]中任一項所述之醫藥組成物，其係將上述[8]至[11]及[18]至[21]中任一項所述之醫藥組成物與其它藥劑分別地進行投予。

[26] 如上述[22]至[24]中任一項所述之醫藥組成物，其係將上述[8]至[11]及[18]至[21]中任一項所述之醫藥組成物與其它藥劑同時地或依次地進行投予。

[27] 如上述[22]至[26]中任一項所述之醫藥組成物，其係用於胺基酸代謝異常症的治療、及／或預防。

[28] 如上述[22]至[26]中任一項所述之醫藥組成物，其係用於選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的治療及/或預防。

[29] 一種醫藥組成物，其係含有上述[8]至[11]及[18]至[21]中任一項所述之醫藥組成物與其它藥劑。

[30] 如上述[29]所述之醫藥組成物，其係用於胺基酸代謝異常症的治療及／或預防。

[31] 如上述[29]所述之醫藥組成物，其係用於用於選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高

甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的治療及/或預防。

[32] 一種哺乳動物之胺基酸代謝異常症的預防或治療方法，其係對前述哺乳動物投予有效量之上述[1]至[7]中任一項所述之 B0AT1 抑制劑。

[33] 一種哺乳動物之選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的預防或治療方法，其係對前述哺乳動物投予有效量之上述[1]至[7]中任一項所述之 B0AT1 抑制劑。

[34] 一種哺乳動物之胺基酸代謝異常症的預防或治療方法，其係對前述哺乳動物投予有效量之上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽。

[35] 一種哺乳動物之選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的預防或治療方法，其係對前述哺乳動物投予有效量之上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽。

[36] 一種哺乳動物之胺基酸代謝異常症的預防或治療方法，其係同時地或依次地對前述哺乳動物投予有效量之上述[8]至[11]及[18]至[21]中任一項所述之醫藥組成物與其它藥劑。

[37] 一種哺乳動物之選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中者之疾病的預防或治療方法，其係同時地或依次地對前述哺乳動物投予有效量之上述[8]至[11]及[18]至[21]中任一項所述之醫藥組成物與其它藥劑。

[38] 一種如上述[1]至[7]中任一項所述之 B0AT1 抑制劑之用途，其係用以製造胺基酸代謝異常症的治療劑或預防劑。

[39] 一種如上述[1]至[7]中任一項所述之 B0AT1 抑制劑之用途，其係用以製造選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的治療劑或預防劑。

[40] 一種如上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽之用途，其係用以製造胺基酸代謝異常症的治療劑或預防劑。

[41] 一種如上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽之用途，其係用以製造選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的治療劑或預防劑。

[42] 如上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽，其係用於胺基酸代謝異常症的預防或治療。

[43] 如上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽，其係用於選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中之疾病的預防或治療。

[44] 一種製造方法，其係上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽之製造方法。

[45] 一種前驅藥(prodrug)，其係上述[12]至[17]中任一項所述之化合物或其鹽之前驅藥。

[發明之效果]

【0030】 本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽對於 B0AT1 具有優異的抑制活性，因此含有該化合物之醫藥組成物對於可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和之疾病的治療、及／或預防為有用者。該疾病可列舉例如：苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等胺基酸代謝異常症。此等胺基酸代謝異常症是必須終生地持續非常嚴格的飲食療法(胺基酸限制飲食)等長期療養之指定難治疾病，因此，本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽係可提供新穎且具效果的預防及／或治療藥。

【實施方式】

【0031】 以下說明本說明書中所使用之用語及各記號之定義。

【0032】 本說明書中，「鹵素原子」意指氟原子、氯原子、溴素原子或碘原子。

【0033】 本說明書中，「烷(基)」意指從烷烴的任意碳原子去除 1 個氫原子之直鏈狀或分枝鏈狀的碳數 1 以上之 1 價基，在未特別限定碳數範圍的情況下，為 C₁₋₂₀ 烷基，其中尤以 C₁₋₆ 烷基為較佳。

【0034】 本說明書中，「C₁₋₂₀ 烷(基)」意指碳原子數 1 至 20 的烷基，可列舉例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、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、十一基、十二基、十三基、二十基等。

【0035】本說明書中，「C₁₋₆烷(基)」意指碳原子數 1 至 6 的烷基，可列舉例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第二戊基(戊烷-2-基)、3-戊基(戊烷-3-基)、第三戊基(1,1-二甲基丙基)、己基、異己基、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。

【0036】本說明書中，「C₁₋₄烷(基)」意指碳原子數 1 至 4 的烷基，可列舉例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

【0037】本說明書中，「鹵烷(基)」意指前述烷基中之 1 個以上(較佳為 1 至 6 個，更佳為 1 至 3 個)的氫原子經鹵素取代之基。具體而言，可列舉例如：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，尤以「鹵 C₁₋₆烷基」為較佳，以「鹵 C₁₋₄烷基」為更佳。

【0038】本說明書中，「環烷(基)」意指環狀烷基，在未特別限定碳數範圍的情況下，較佳為 C₃₋₈環烷基。

【0039】本說明書中，「C₃₋₈環烷(基)」意指碳原子數 3 至 8 之環狀烷基，可列舉例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。其中，尤以 C₃₋₆環烷基為較佳。

【0040】本說明書中，「C₃₋₈環烷基氧(基)」意指前述 C₃₋₈環烷基與氧原子結合後之基，具體而言，可列舉例如：環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基、環庚基氧基、環辛基氧基等。

【0041】本說明書中，「C₃₋₈環烷基硫(基)」意指前述 C₃₋₈環烷基與硫原子結合後之基，具體而言，可列舉例如：環丙基硫基、環丁基硫基、環戊基硫基、環己基硫基、環庚基硫基、環辛基硫基等。

【0042】本說明書中，「烷氧(基)」意指直鏈或分枝鏈的烷基與氧原子結合後之基，在未特別限定碳數範圍的情況下，為 C₁₋₂₀烷氧基，較佳為 C₁₋₆烷氧基。

【0043】本說明書中，「C₁₋₆烷氧(基)」意指碳原子數 1 至 6 之烷氧基，可列舉例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基等。其中，尤以 C₁₋₄烷氧基為較佳。

【0044】本說明書中，「鹵烷氧(基)」意指前述烷氧基中之 1 個以上的氫原子經鹵素取代之基。具體而言，可列舉例如：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可列舉。其中，尤以「鹵 C₁₋₆烷氧」為較佳，「鹵 C₁₋₄烷氧」為更佳。

【0045】本說明書中，「烷基硫(基)」意指直鏈或分枝鏈的烷基與硫原子結合後之基，較佳為 C₁₋₆烷基硫基。

【0046】本說明書中，「C₁₋₆烷基硫(基)」意指碳原子數 1 至 6 的烷基硫基，可列舉例如：甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、異丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基、戊基硫基、異戊基硫基、新戊基硫基、己基硫基等。

【0047】本說明書中，「鹵烷基硫(基)」意指前述烷基硫基中之 1 個以上的氫原子經鹵素取代之基。具體而言，可列舉例如：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，尤以「鹵 C₁₋₆烷基硫基」為較佳。

【0048】本說明書中，「C₁₋₆烷磺醯(基)」意指磺醯基(-S(=O)₂-)與前述「C₁₋₆烷基」結合後之基，亦即，碳數為 1 至 6 之直鏈或分枝鏈烷磺醯基。該「C₁₋₆烷磺醯(基)」可列舉例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、異丁基磺醯基、第二丁基磺醯基、第三丁基磺醯基、戊基磺醯基、異戊基磺醯基、新戊基磺醯基、1-乙基丙基磺醯基、己基磺醯基等可列舉。

【0049】本說明書中，「烷基-羰(基)」意指前述烷基與羰基結合後之基，雖未特別限定碳數範圍，惟較佳為 C₁₋₆烷基-羰基。

【0050】本說明書中，「烷氧基-羰(基)」意指前述烷氧基與羰基結合後之基，雖未特別限定碳數範圍，惟較佳為 C₁₋₆烷氧基-羰基。

【0051】本說明書中，「可被 1 至 2 個 C₁₋₆烷基所取代之胺甲醯(基)」意指胺甲醯基(-CONH₂)的 1 個或 2 個的氫原子係各自獨立地為可被前述 C₁₋₆烷基所取代之基，較佳為單-C₁₋₆烷基-胺甲醯基或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基。

【0052】本說明書中，「芳(基)」意指顯示出芳香族性之單環式或多環式(縮合)的烴基，具體而言，可列舉例如：苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、2-蒎基、萘基等 C₆₋₁₄芳基，其中尤以 C₆₋₁₀芳基為較佳。

【0053】本說明書中，「C₆₋₁₀芳(基)」可列舉例如：苯基、1-萘基、2-萘基可列舉，其中尤以苯基為較佳。

【0054】本說明書中，「芳基-羰(基)」意指前述芳基與羰基結合後之基，雖未特別限定碳數範圍，惟較佳為 C₆₋₁₄ 芳基-羰基。

【0055】本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳基氧(基)」意指前述 C₆₋₁₄ 芳基與氧原子結合後之基，具體而言，可列舉例如：苯基氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基、聯苯基氧基、2-蒎基氧基等。其中，尤以苯基氧基為特佳。

【0056】本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳基磺醯(基)」意指前述 C₆₋₁₄ 芳基與磺醯基(-S(=O)₂-)的硫原子結合後之基，可列舉例如：苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等。

【0057】本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳基磺醯氧(基)」意指前述 C₆₋₁₄ 芳基與磺醯氧基(-S(=O)₂-O-)的硫原子結合後之基，可列舉例如：苯基磺醯氧基、1-萘基磺醯氧基、2-萘基磺醯氧基等。

【0058】本說明書中，「C₇₋₁₈ 芳烷(基)」意指前述 C₆₋₁₄ 芳基與前述 C₁₋₄ 烷基結合後之基，具體而言，可列舉例如：苯甲基、苯乙基、萘甲基、聯苯基甲基等。其中，尤以 C₇₋₁₀ 芳烷基為較佳，苯甲基為特佳。

【0059】本說明書中，「C₇₋₁₈ 芳烷氧(基)」意指前述 C₇₋₁₈ 芳烷基與氧原子結合後之基，具體而言，可列舉例如：苯甲基氧基、苯乙基氧基、萘甲基氧基、聯苯基甲基氧基等。其中，尤以苯甲基氧基為特佳。

【0060】本說明書中，「醯(基)」意指甲醯基、直鏈或分枝鏈狀的烷基-羰基、或芳基-羰基，雖未特別限定碳數範圍，惟較佳為甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基或 C₆₋₁₄ 芳基-羰基。醯(基)的合適具體例可列舉：甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、

異丁醯基、戊醯基、第三丁基羰基(三甲基乙醯基)、己醯基、庚醯基、苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等。

【0061】本說明書中，「醯基氧(基)」意指前述醯基與氧原子結合後之基，較佳為 C_{1-6} 烷基-羰氧基或 C_{6-14} 芳基-羰氧基。

【0062】本說明書中，「可被選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺(基)」意指無取代之胺基、或胺基的 1 至 2 個氫原子被前述 C_{1-6} 烷基及／或 C_{1-6} 烷氧基-羰基所取代之基。

【0063】本說明書中，「雜環(基)」可列舉例如：除了含有碳原子以外，還分別含有選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子來作為環結構原子之 (i) 芳香族雜環基、(ii) 非芳香族雜環基、(iii) 6 至 10 員的橋環式非芳香族雜環基及 (iv) 6 至 12 員的螺環式之非芳香族雜環基。

【0064】本說明書中，「芳香族雜環基」可列舉例如：除了含有碳原子以外，還含有選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子來作為環結構原子之 5 至 14 員的芳香族雜環基。

【0065】就該「芳香族雜環基」的較合適的例子而言，可列舉：

噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、塔嗪基、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 員的單環式芳香族雜環基；

苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、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

噻基、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、啡噁噻基、呋喃基、異呋喃基、1H-呋喃基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、吡嗪基、萘啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡嗪基、 β -吡啶基、啡啶基、吡啶基、啡噻基、啡噁基、啡噁基等 8 至 14 員的縮合芳香族雜環基[縮合多環式(較佳為 2 或 3 環式)芳香族雜環基]。

【0066】本說明書中，就「非芳香族雜環基」而言，可列舉例如：除了含有碳原子以外，還含有選自氮原子、硫原子及氧原子的 1 至 4 個雜原子作為環結構原子之 3 至 14 員的非芳香族雜環基。

【0067】該「非芳香族雜環基」的較合適的例子可列舉：氮丙啶基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫硫雜哌喃基、四氫嘧啶基、四氫嘧嗪基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫硫雜哌喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、氮雜環庚三烯基、氧雜環庚烷基、氮雜環辛烷基(azocanyl)、二氮雜環辛烷基等 3 至 10 員單環式非芳香族雜環基(較佳為 5 至 8 員單環式非芳香族雜環基)；

四氫三唑并吡啶基、四氫三唑并吡嗪基、四氫吡唑并吡嗪基、二氫吡唑并吡咯基、四氫吡唑并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、二氫咪唑并吡啶基、二氫咪唑并吡咯基、四氫咪唑并吡嗪基、二氫嘧啶并吡咯基、二氫吡啶并吡咯基、四氫吡啶并吡啶基、四氫噁唑并吡嗪基、四氫吡啶并吡啶基、四氫三唑并二氮雜環庚三烯

基、八氫-1,4-噁嗪并吡嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并噁唑基、二氫苯并噻唑基、二氫苯并異噻唑基、二氫萘并[2,3-b]噻吩基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、4H-喹嗪基、吡啶基、異吡啶基、四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氫苯并氮雜環庚三烯基、四氫噻吩基、四氫啡啶基、六氫啡嗪基、六氫啡噁基、四氫呋喃基、四氫萘啶基、四氫喹啉基、四氫吡啶基、四氫呋喃基、四氫- β -吡啶基、四氫吡啶基、四氫啡嗪基、四氫噻吩基、八氫異喹啉基等 9 至 14 員的縮合非芳香族雜環基[縮合多環式(較佳為 2 環式)非芳香族雜環基]。

【0068】該「非芳香族雜環基」之更合適的例子係可列舉：吡咯啶基、哌啶基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶基等。其中，尤以 5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶基等縮合非芳香族雜環基為特佳。

【0069】本說明書中，「6 至 10 員的橋環式之非芳香族雜環基」的較合適的例子可列舉：3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛基、7-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、奎寧環基(quinuclidinyl)等。

【0070】本說明書中，「6 至 12 員的螺環式之非芳香族雜環基」的較合適的例子可列舉：2,8-二氮雜螺[4.5]癸基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基等。

【0071】本說明書中，「含氮芳香族雜環基」或「含氮非芳香族雜環基」意指前述芳香族雜環基或非芳香族雜環基中，具有至少 1 個氮原子作為環結構原子之基。

【0072】本說明書中，「經選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺鹽(基)，該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代」意指胺磺鹽基($-S(=O)_2-NH_2$)之 1 個的氮原子經可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代的前述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或非芳香族雜環基取代的基。

【0073】本說明書中，「三取代矽(基)」意指被相同或相異的 3 個取代基(例如， C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基等)所取代之矽基，該基可列舉例如：三甲基矽基、三乙基矽基、三異丙基矽基、第三丁基二甲基矽基等三烷基矽基(較佳為三 C_{1-6} 烷基矽基)、第三丁基二苯基矽基、三苯基矽基等。

【0074】本說明書中，「三取代矽基氧(基)」意指三取代矽基與氧原子結合後之基，該基可列舉例如：三甲基矽基氧基、三乙基矽基氧基、三異丙基矽基氧基、第三丁基二甲基矽基氧基等三烷基矽基氧基(較佳為三 C_{1-6} 烷基矽基氧基)、第三丁基二苯基矽基氧基、三苯基矽基氧基等。

【0075】本說明書中，「可被取代」意指無取代、或在能夠取代的任意位置被特定的取代基所取代(任意的氫原子置換為取代基)。該「取代基」並無特別限定，而可列舉：選自由下述(取代基群 a)、(取代基群 a')、(取代基群 a'')、(取代基群 b)、(取代基群 c)及(取代基群 d)所組成群組中之取代基。當未特別指定取代基群之情況下，意指可被選自下述(取代基群 d)之 1 個以上的取代基所取代。

取代基的數目若為能夠取代之數目即無特別限定，通常為 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個。存在複數個取代基時，各取代基可為相同或相異。

【0076】 (取代基群 a)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

C_{1-6} 烷基-羰基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

二 C_{1-6} 烷胺基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基(較佳為 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基)；以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基(較佳為 5 至 6 員的非芳香族雜環基)。

【0077】 (取代基群 a')：

羥基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲鹽基(例如，甲基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基)，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺鹽基(例如，甲基磺鹽基)；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基(例如，嗒嗒基、吡啶基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、噁二唑基、咪唑基)；以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的非芳香族雜環基(例如，四氫吡喃基、四氫呋喃基)

【0078】(取代基群 a'')：

羥基；

羧基；

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲鹽基(例如，甲基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基)，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；以及

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺鹽基(例如，甲基磺鹽基)。

【0079】(取代基群 b)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

側氧基；

硫酮基；

可被選自由 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被選自由鹵素原子、羥基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺醯基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代；

三取代矽基；

三取代矽基氧基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₃₋₈ 環烷基；

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基；以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基(較佳為 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基)。

【0080】(取代基群 c)：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羧基；

可被選自由 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

C₁₋₆ 烷基-羰基；

C₁₋₆ 烷氧基-羰基；

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基；以及

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基(較佳為 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基)。

【0081】(取代基群 d)：

鹵素原子；

羥基；

羧基；

硝基；

氰基；

可被選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基；

可被選自取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基；

可被選自取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-6} 烷氧基；

C_{1-6} 烷氧基-羰基；

可被選自取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-6} 烷磺鹽基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基；

可被選自取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之鹽基；

可被選自取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之鹽基氧基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳氧基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳磺鹽基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳磺鹽氧基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{7-18} 芳烷基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{7-18} 芳烷氧基；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲鹽基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲鹽基氧基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中的取代基所取代；

側氧基；

硫酮基；

單-或是二- C_{1-6} 烷基胺基；

疊氮基；

三取代矽基；

三取代矽基氧基；

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之芳香族雜環基；以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基。

惟，(取代基群 d)表示「可被取代之 C_{1-6} 烷基」或「可被取代之 C_{1-6} 烷氧基」之任意取代基時，意指「可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基」及「可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 C_{7-18} 芳烷基」以外之取代基。

【0082】 本說明書中，「其藥學上容許之鹽」意指可作為醫藥使用之鹽。本發明之化合物(I)具有酸性基或鹼性基時，因為可藉由與鹼或酸反應而成為鹼性鹽或酸性鹽，故表示其鹽。鹽係以水溶性者為較佳。

【0083】 本發明之化合物(I)的藥學上容許之「鹼性鹽」可列舉例如：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽等鹼土金屬鹽；銨鹽、四甲基銨鹽等銨鹽；N-甲基嗎啉鹽、三乙胺鹽、三丁基胺鹽、二異丙基乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N-甲基哌啶鹽、吡啶鹽、4-吡咯烷基吡啶鹽、甲吡啶鹽等有機鹼鹽等，較佳為鹼金屬鹽。

【0084】本發明之化合物(I)的藥學上容許之「酸性鹽」可列舉例如：氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等氫鹵酸鹽，硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽等低級烷烴磺酸鹽，苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等芳基磺酸鹽，乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等有機酸鹽等，較佳為氫鹵酸鹽(尤其是鹽酸鹽)。

【0085】本說明書中，「其鹽」意指包含前述「其藥學上容許之鹽」之所有的鹽。

【0086】本說明書中，「預防」係包括防止疾病的發病、延遲疾病的發病及防止產生病症。「預防的有效量」係指足以達成預防目的之有效成分之用量。

【0087】本說明書中，「治療」包括疾病的治癒、疾病的病症(例如，1個或複數個症狀)之改善、及疾病(的嚴重程度)之進展的抑制。「治療的有效量」係指足以達成治療目的之有效成分之用量。因此，「改善」包括「治療」之概念。

【0088】本說明書中，「對象」意指將含有用以預防及／或治療(或改善)疾病或疾病的病症所必須之有效量的有效成分之醫藥(醫藥組成物)進行投予之對象。該「對象」可列舉人類或非人類動物[尤其是哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、天竺鼠、倉鼠、兔、貓、犬、牛、羊、猴等)]。

【0089】本說明書中，「B0AT1 抑制劑」係意指由具有抑制 B0AT1 之作用的化合物所成之藥劑，該 B0AT1 係負責在腎臟之苯丙胺酸等中性胺基酸的再吸收之轉運蛋白。尤其，本發明之化合物(I)、或其藥學上容許之鹽對於 B0AT1 顯示優異的抑制活性。B0AT1 的抑制活性係可藉由例如非專利文獻 11(SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120)所述之方法和後述試驗例所述之方法來進行測定。

【0090】本說明書中，「可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和之疾病」意指由於與胺基酸代謝途徑相關之基因突變等，造成血中之中性胺基酸量級亢進而引起之疾病。該疾病具體而言，可列舉例如：苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等胺基酸代謝異常症。

【0091】本說明書中，式(I)[亦包括式(I')、式(I'')])中及各實施例化合物的化學式中之雙鍵的配置，無論有無記載於化學式中，均為 E 配置。

【0092】(本發明之化合物[化合物(I)、化合物(I')及化合物(I'')])

以下說明化合物(I)的前述式(I)中之各基。

【0093】 R^1 表示鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基。

【0094】 R^1 較佳為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基，

更佳為鹵 C_{1-4} 烷基。

【0095】 n 個 X 係各自獨立地表示氟原子或氯原子。

【0096】X 較佳為氯原子。

【0097】 n 表示 0 至 2 之整數。

【0098】 n 較佳為 0 或 1，更佳為 0。

【0099】 R^2 表示可被選自前述取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基。

【0100】 R^2 較佳為經選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，

更佳為經選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，

又更佳為經選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0101】 R^3 表示可被選自前述取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基或可被選自前述取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基。

【0102】 R^3 較佳為可被選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基，

更佳為可被選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基，

又更佳為可被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基。

【0103】 R^2 及 R^3 係互相鍵結，並且可與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之取代基所取代的含氮非芳香族雜環基。

【0104】 於該情況下， R^2 及 R^3 較佳為互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員(較佳為 5 至 8 員)的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基；

更佳為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

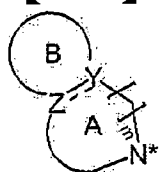
基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶基或 2,6-二氫雜螺[3.3]庚基，

又更佳為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啶基、哌啶基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶基，

尤佳為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶基。

【0105】 而且，就縮合含氮非芳香族雜環基的較佳態樣而言， R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被前述選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0106】



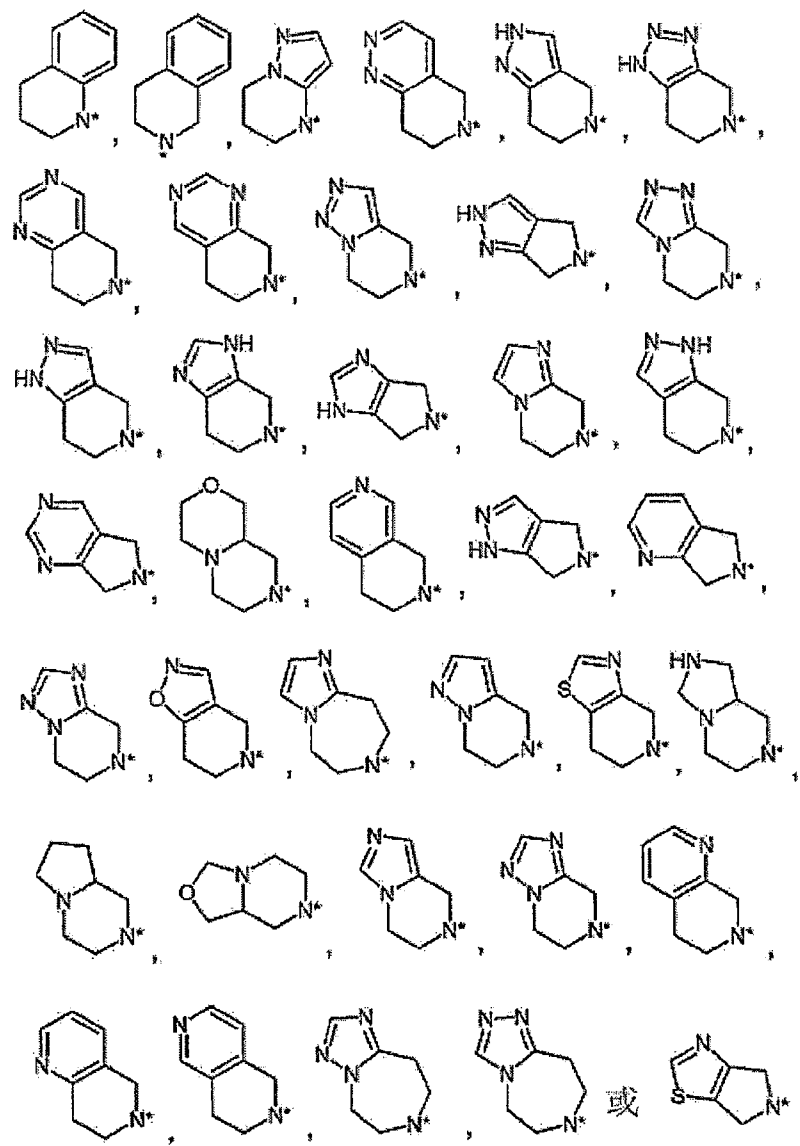
【0107】 (式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0108】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0109】 環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或是芳香族雜環、或苯環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。)

[該縮合含氮非芳香族雜環基例如係可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

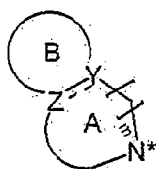
【0110】



【0111】 (式中，*表示與羧基鍵結之部位。)]

就其他的較佳態樣而言，R²及 R³ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 的取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0112】

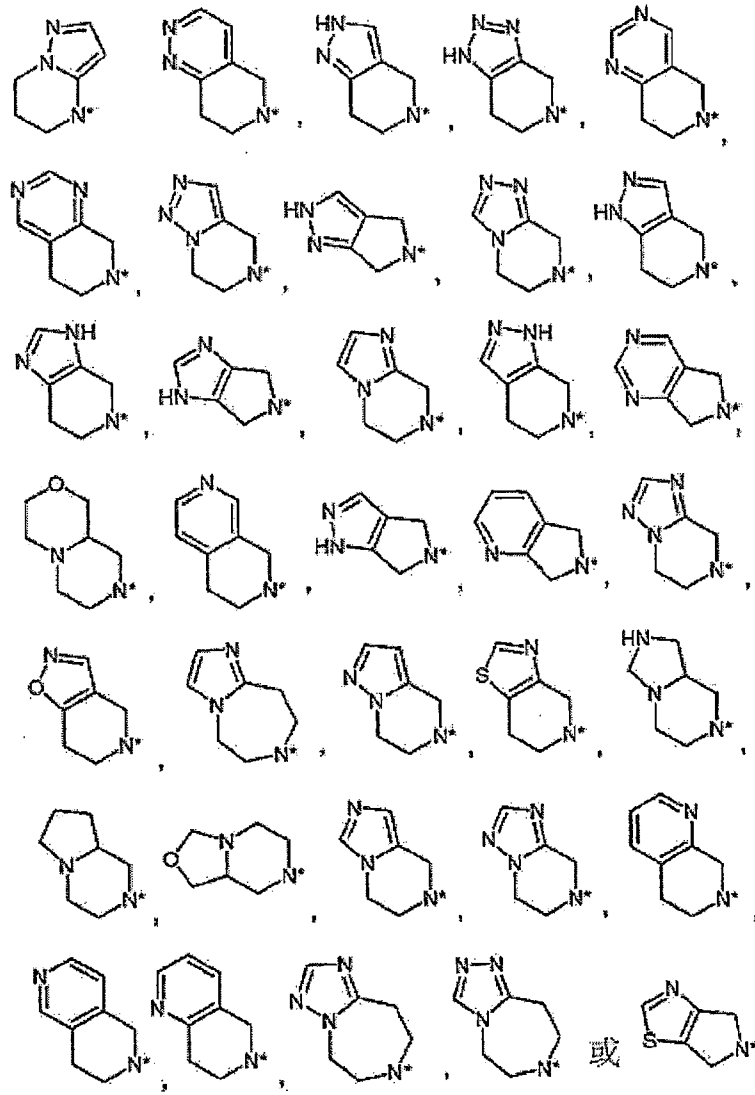


【0113】 (式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0114】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0115】 環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。)
[前述縮合含氮非芳香族雜環基例如為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0116】



【0117】 (式中，*表示與羰基鍵結之部位)。

【0118】 化合物(I)宜為以下的化合物。

[化合物(IA)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；

R^2 為經選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基；及

R^3 為可被選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基。

【0119】 [化合物(IB)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 為 0；

R^2 為經選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基；及

R^3 為可被選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-4} 烷基。

【0120】 [化合物(IC)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為鹵 C_{1-4} 烷基；

n 為 0；

R^2 為經選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基；及

R^3 可被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-4} 烷基。

【0121】 [化合物(ID)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，而與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員(較佳為 5 至 8 員)的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基(例如，吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3- a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5- a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基等)。

【0122】 [化合物(IE)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為鹵 C_{1-4} 烷基；

n 為 0；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，而與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員(較佳為 5 至 8 員)的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基(例如，吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基等)。

【0123】 [化合物(IF)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的縮合含氮非芳香族雜環基。

【0124】 [化合物(IG)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為鹵 C_{1-4} 烷基；

n 為 0；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基。

【0125】 [化合物(IH)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

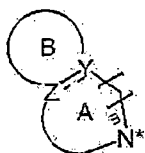
R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基：

【0126】



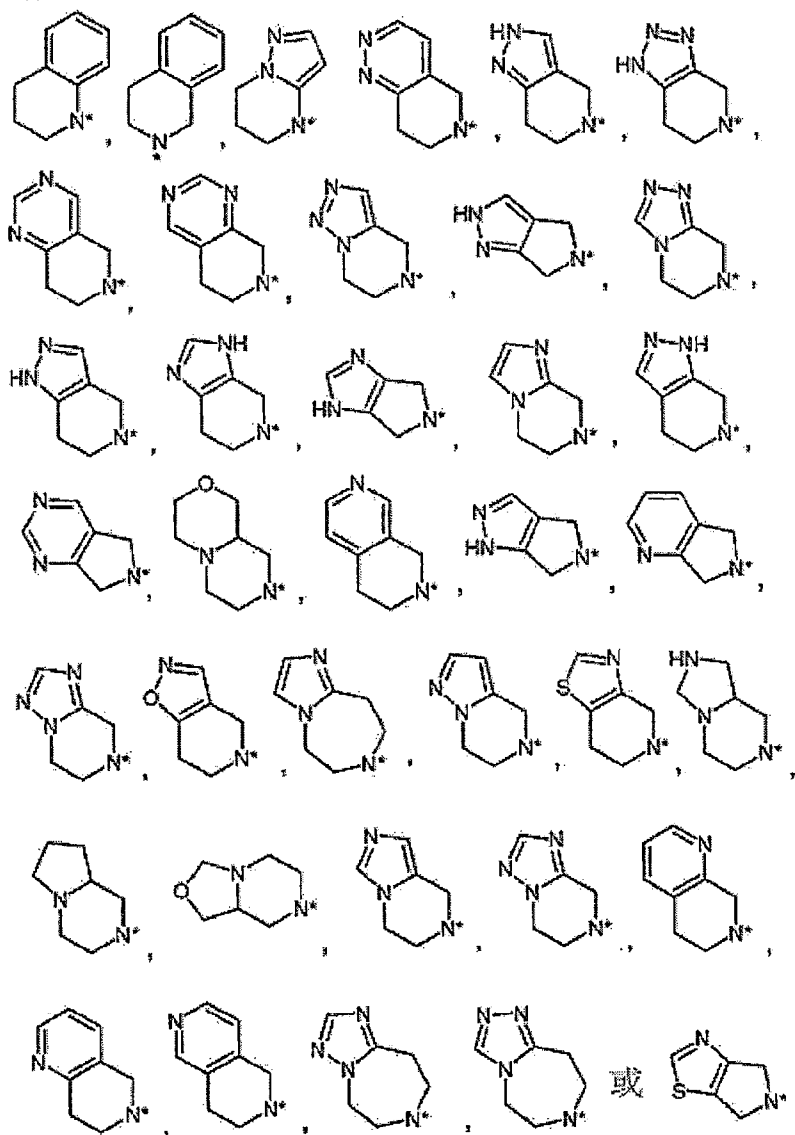
【0127】 (式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0128】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0129】 環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或是芳香族雜環、或苯環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。)

[前述所示之 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基例如係可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0130】



【0131】 (式中，* 表示與羰基鍵結之部位。)]。

【0132】 [化合物(IJ)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

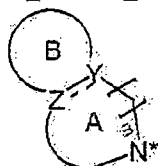
R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 個 X 各自獨立地表示氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基：

【0133】



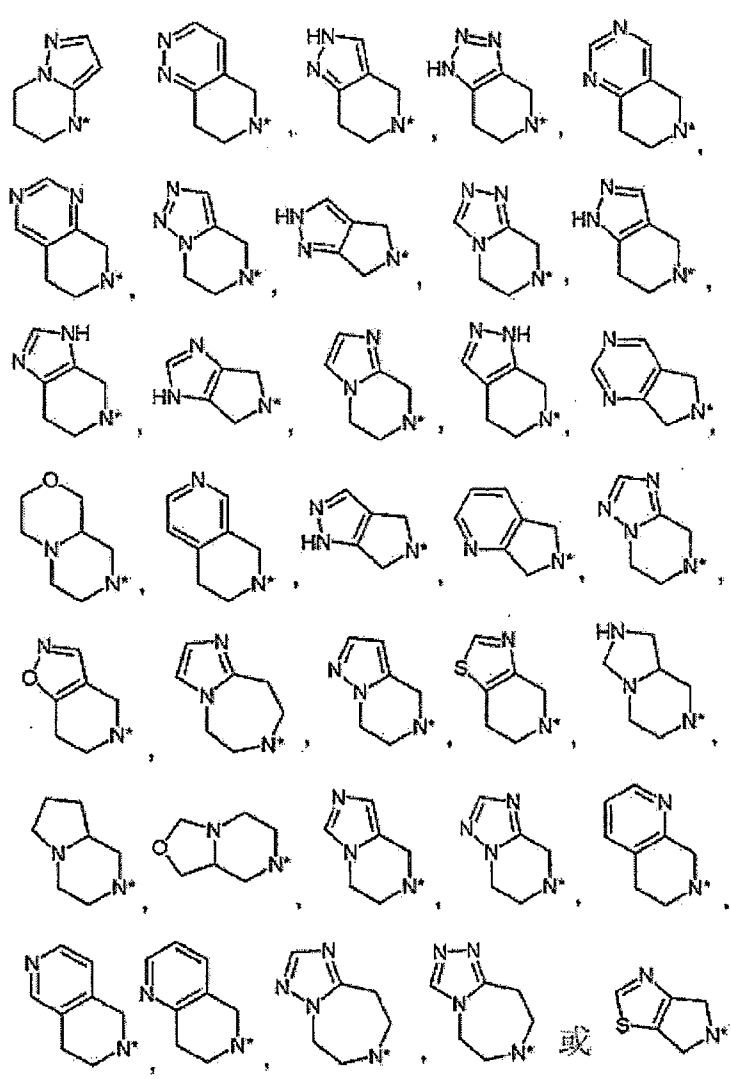
【0134】 (式中， Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0135】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0136】 環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環； m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。)

[前述 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基例如係可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0137】



【0138】 (式中，*表示與羰基鍵結之部位。)]。

【0139】 [化合物(IK)]

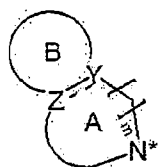
化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R¹ 為鹵 C₁₋₄ 烷基；

n 為 0；以及

R² 及 R³ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0140】



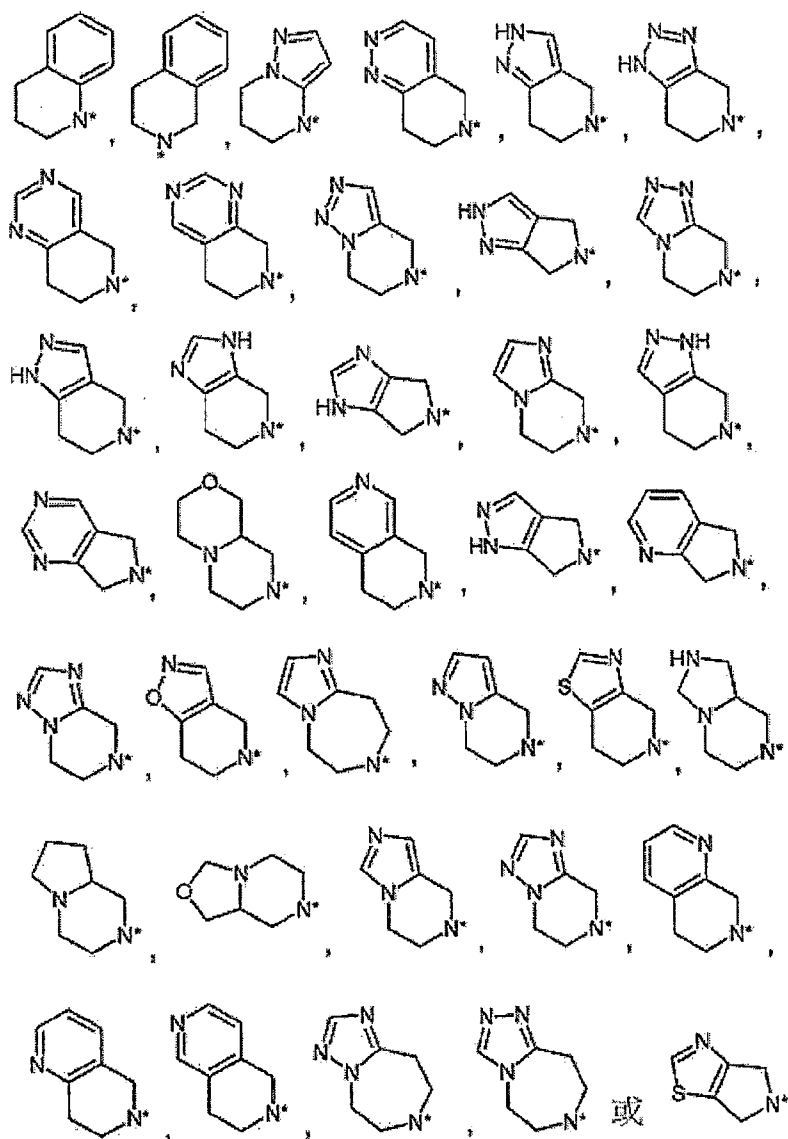
【0141】(式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0142】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0143】環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或是芳香族雜環、或苯環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。)

[前述所示之縮合含氮非芳香族雜環基例如係可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0144】



【0145】 (式中，*表示與羰基鍵結之部位。)]。

【0146】 [化合物(II)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

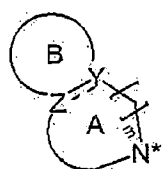
R¹為鹵 C₁₋₄烷基；

n為0；以及

R²及 R³係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代

基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0147】

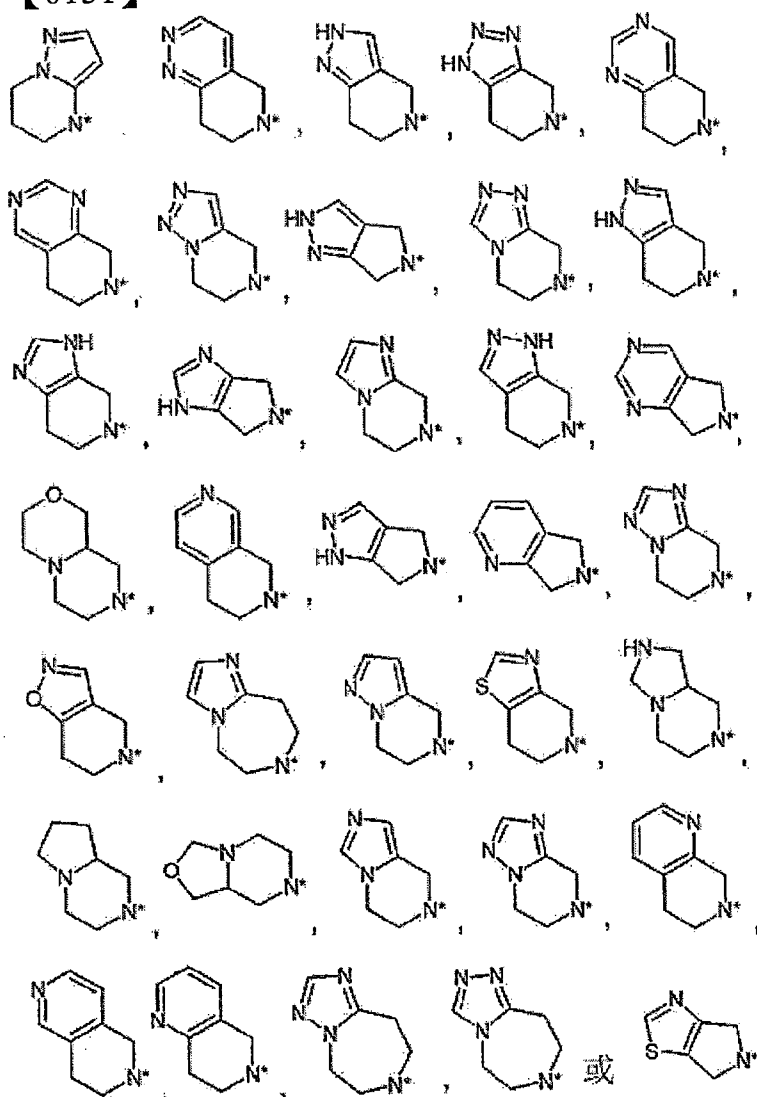


【0148】 (式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0149】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0150】 環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。)[前述縮合含氮非芳香族雜環基例如係可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0151】



【0152】(式中，*表示與羰基鍵結之部位。)]。

【0153】[化合物(IM)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n 個 X 各自獨立地表示氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基(較佳為 5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基)。

【0154】[化合物(IN)]

化合物(I)或其藥學上容許之鹽，其中，

R^1 為鹵 C_{1-4} 烷基；

n 為 0；以及

R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基(較佳為 5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基)。

【0155】 本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽當中，前述式(I')及前述式(I'')所示之化合物[亦即，化合物(I')及化合物(I'')]或此等之鹽為新穎的化合物。

【0156】 以下說明前述式(I')中之各基。

【0157】 $R^{1'}$ 表示 C_{2-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烷氧基、鹵 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烷基硫基、鹵 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基、或可被鹵素原子或是 C_{1-6} 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基。

【0158】 $R^{1'}$ 較佳為鹵 C_{1-4} 烷基。

【0159】 n' 個 X' 係各自獨立地表示氟原子或氯原子。

【0160】 X' 較佳為氯原子。

【0161】 n' 表示 0 至 2 之整數。

【0162】 n' 較佳為 0 或 1，更佳為 0。

【0163】 $R^{2'}$ 表示經選自前述取代基群 a 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0164】 $R^{2'}$ 較佳為經選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0165】 $R^{3'}$ 表示可被選自前述取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-4} 烷基或可被選自前述取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基。

【0166】 $R^{3'}$ 較佳為可被選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基，

更佳為可被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基。

【0167】 而且，其他態樣可為、 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結，並與 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 的取代基所取代之含氮非芳香族雜環基。

【0168】 於該態樣中， $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 較佳為互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員 (較佳為 5 至 8 員) 的單環式之含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式之含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式之含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合非芳香族雜環基，

更佳為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3- a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5- a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基或 2,6-二氮雜螺[3.3]庚基，

又更佳為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之、吡咯啉基、哌啉基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基，尤佳為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基。

【0169】 化合物(I')宜為以下的化合物。

[化合物(I'A)]

化合物(I')或其鹽，其中，

R^{1'} 為 C₂₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₆ 烷氧基、鹵 C₂₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷氧基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烷基硫基、鹵 C₁₋₆ 烷基硫基、C₃₋₆ 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C₆₋₁₄ 芳基、或可被鹵素原子或是 C₁₋₆ 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n' 個 X' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

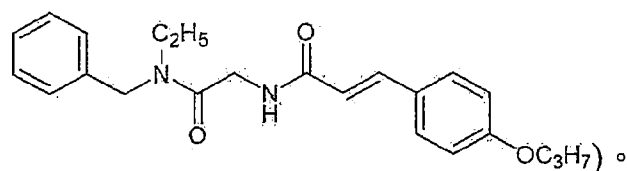
n' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；

R^{2'} 為經選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；及

R^{3'} 為可被選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₁₋₄ 烷基；

【0170】 (但排除下式所示之化合物；

【0171】



【0172】 [化合物(I'B)]

化合物(I')或其鹽，其中，

R^{1'}係鹵 C₁₋₄烷基；

n'個 X'係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1，更佳為 0)；

R^{2'}為經選自前述取代基群 a'之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₄烷基；及

R^{3'}為可被選自前述取代基群 a'之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₄烷基。

【0173】 [化合物(I'C)]

化合物(I')或其鹽，其中，

R^{1'}係鹵 C₁₋₄烷基；

n'為 0；

R^{2'}為經選自前述取代基群 a''之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₄烷基；及

R^{3'}為可被選自前述取代基群 a''之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₄烷基。

【0174】 [化合物(I'D)]

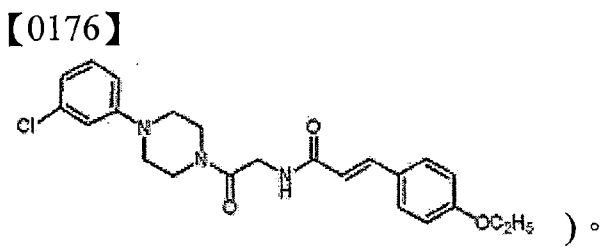
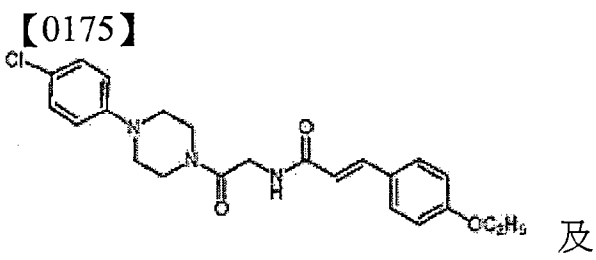
化合物(I')或其鹽，其中，

R^{1'}為 C₂₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烷氧基、鹵 C₂₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷氧基、C₂₋₆烷基硫基、鹵 C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C₆₋₁₄芳基、或可被鹵素原子或是 C₁₋₆烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n' 個 X' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

$R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結， $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 並與所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述
取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮非芳香族雜環基，
(但排除下式所示之化合物；



【0177】 [化合物(I'E)]

化合物(I')或其鹽，其中，

$R^{1'}$ 係鹵 C_{1-4} 烷基；

n' 個 X' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1，更佳為 0)；

$R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述
取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員的單環式含氮非芳香族雜環
基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、或 6 至 12 員的螺環式含氮非芳香
族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基。

【0178】 [化合物(I'F)]

化合物(I')或其鹽，其中，

R^{1'}係鹵 C₁₋₄烷基；

n'個 X'係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1，更佳為 0)；

R^{2'}及 R^{3'}係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、或 6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基

(例如，吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基等)。

【0179】 [化合物(I'G)]

化合物(I')或其鹽，其中，

R^{1'}係鹵 C₁₋₄烷基；

n'個 X'係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1，更佳為 0)；

R^{2'}及 R^{3'}係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-

蔡啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-蔡啉基(較佳為 5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-蔡啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-蔡啉基或 1,2,3,4-四氫-2,7-蔡啉基)。

【0180】 其次說明前述式(I'')中之各基。

【0181】 $R^{1''}$ 表示鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基。

【0182】 $R^{1''}$ 較佳為鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、五氟硫基、或可被取代之 C_{6-14} 芳基，更佳為鹵 C_{1-4} 烷基。

【0183】 n'' 個 X'' 係各自獨立地表示氟原子或氯原子。

【0184】 X'' 較佳為氯原子。

【0185】 n'' 表示 0 至 2 之整數。

【0186】 n'' 較佳為 0 或 1，更佳為 0。

【0187】 $R^{2''}$ 表示經選自由下述(i)及(ii)所組成群組中之基所取代、且可進一步被選自取代基群 a 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基，

(i)可被選自前述取代基群 c 的取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基、及

(ii)可被選自前述取代基群 b 的取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮非芳香族雜環基。

【0188】 $R^{2''}$ 較佳為經可被選自前述取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基(例如，嗒嗒基、吡啶基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、噁二唑基、咪唑基)所取代之 C_{1-4} 烷基，且可進一步被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代。

【0189】 $R^{3''}$ 表示經選自前述取代基群 a 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

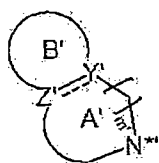
【0190】 $R^{3''}$ 較佳為經選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，

更佳為經選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0191】 而且，其他態樣可為 $R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 的取代基所取代之縮合含氮非芳香族雜環基(惟，排除四氫喹啉基及四氫異喹啉基)。

【0192】 於該態樣中， $R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 較佳為此等係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0193】



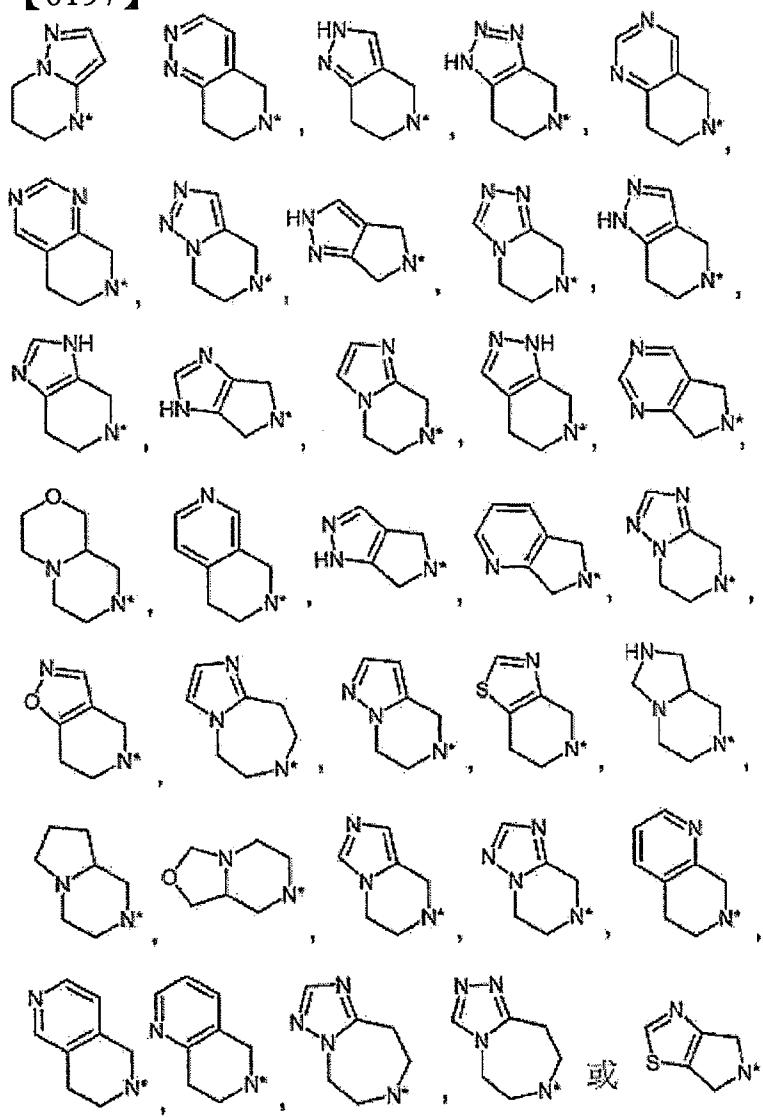
【0194】 (式中， Y' 及 Z' 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0195】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0196】 環 A' 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B' 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環； m' 表示 0 至 3(較佳為 0 至 2)之整數；以及， $*$ 表示與羰基鍵結之部位。)；

更佳為形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基：

【0197】



【0198】 (式中，*表示與羰基鍵結之部位)。

【0199】 化合物(I'')宜為以下的化合物。

[化合物(I''A)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

R^{1''}為鹵素原子、可被取代之 C₁₋₆烷基、可被取代之 C₃₋₈環烷基、可被取代之 C₁₋₆烷氧基、可被取代之 C₃₋₈環烷氧基、可被取代之 C₁₋₆烷基硫基、可被取代

之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n'' 個 X'' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；

$R^{2''}$ 為經可被選自前述取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基(例如，嗒嗒基、吡啶基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、噁二唑基、咪唑基)所取代之 C_{1-4} 烷基，且可進一步被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代；及

$R^{3''}$ 為經選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0200】 [化合物(I''B)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

$R^{1''}$ 為鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、五氟硫基、或可被取代之 C_{6-14} 芳基；

n'' 個 X'' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；

$R^{2''}$ 為經可被選自前述取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基(例如，嗒嗒基、吡啶基、噻唑基、吡啶基、三唑基、嘧啶基、噁二唑基、咪唑基)所取代之 C_{1-4} 烷基，且可進一步被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代；及

$R^{3''}$ 為經選自前述取代基群 a' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0201】 [化合物(I''C)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

$R^{1''}$ 為鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、五氟硫基、或可被取代之 C_{6-14} 芳基；
 n'' 為 0；

$R^{2''}$ 為經可被選自前述取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基(例如，嗒嗒基、吡啶基、噻啶基、吡啶基、三啶基、噻啶基、噁二啶基、咪啶基)所取代之 C_{1-4} 烷基，且可進一步被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代；及

$R^{3''}$ 為經選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0202】 [化合物(I''D)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

$R^{1''}$ 係鹵 C_{1-4} 烷基；

n'' 為 0；

$R^{2''}$ 為經可被選自前述取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基(例如，嗒嗒基、吡啶基、噻啶基、吡啶基、三啶基、噻啶基、噁二啶基、咪啶基)所取代之 C_{1-4} 烷基，且可進一步被選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基所取代；及

$R^{3''}$ 為經選自前述取代基群 a'' 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0203】 [化合物(I''E)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

$R^{1''}$ 為鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代

之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n'' 個 X'' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

$R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的縮合含氮非芳香族雜環基(惟，排除四氫喹啉基及四氫異喹啉基)而成。

【0204】 [化合物(I''F)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

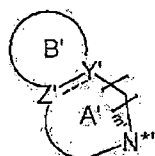
$R^{1''}$ 為鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n'' 個 X'' 係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n'' 為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

$R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基，

【0205】



【0206】 (式中， Y' 及 Z' 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0207】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0208】環 A'表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B'表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環；m'表示 0 至 3(較佳為 0 至 2)之整數；以及，*'表示與羰基鍵結之部位)。

【0209】[化合物(I''G)]

化合物(I'')或其鹽，其中，

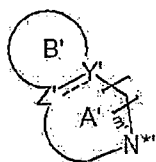
R^{1''}為鹵素原子、可被取代之 C₁₋₆烷基、可被取代之 C₃₋₈環烷基、可被取代之 C₁₋₆烷氧基、可被取代之 C₃₋₈環烷氧基、五氟硫基、或可被取代之 C₆₋₁₄芳基；

n''個 X''係各自獨立地為氟原子或氯原子(較佳為氯原子)，

n''為 0 至 2 之整數(較佳為 0 或 1)；以及

R^{2''}及 R^{3''}係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基而成，

【0210】



【0211】(式中，Y'及 Z'係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

【0212】 $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0213】環 A'表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B'表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環；m'表示 0 至 3(較佳為 0 至 2)之整數；以及，*'表示與羰基鍵結之部位)。

【0214】[化合物(I''H)]

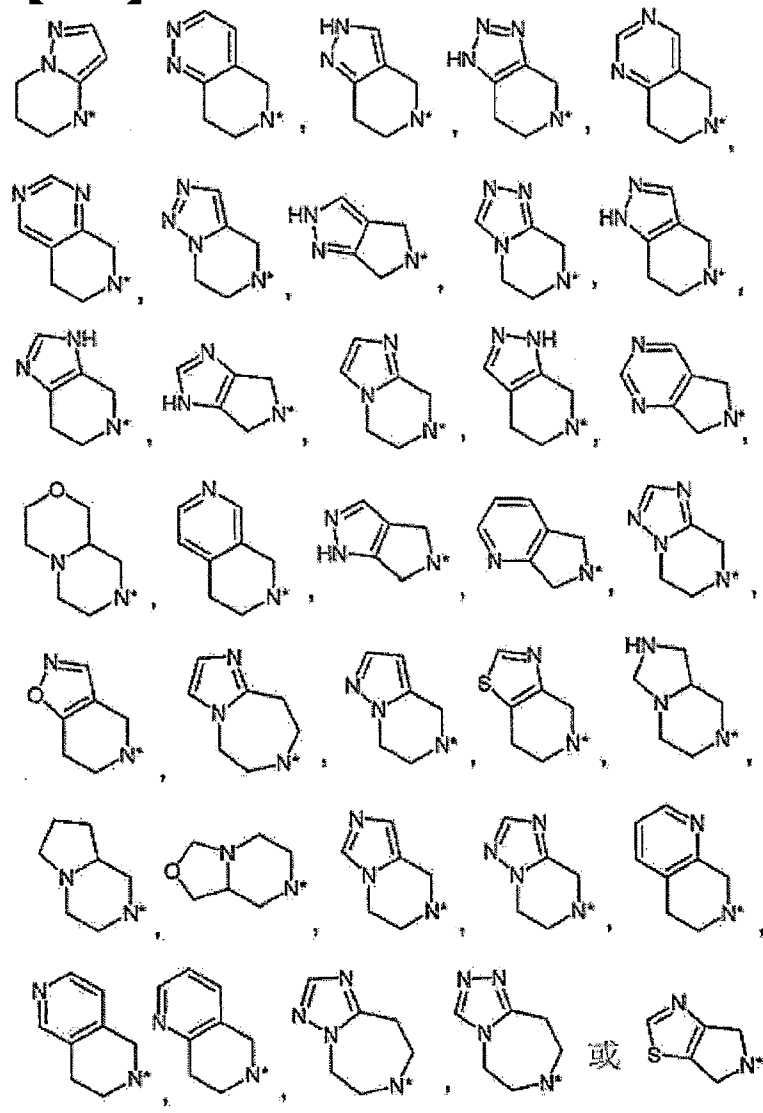
化合物(I'')或其鹽，其中，

R^{1''}係鹵 C₁₋₄烷基；

n''為 0；以及

R^{2''}及 R^{3''}係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基而成，

【0215】



【0216】(式中，*表示與羰基鍵結之部位)。

【0217】合適的化合物(I)之具體例為後述實施例 1 至 283 之化合物(化合物(I-1)至化合物(I-283))、或此等的藥學上容許之鹽(或其鹽)。

【0218】 本發明之化合物(I)於分子內具有不對稱碳原子之情形下，能夠基於該不對稱碳原子而存在複數個立體異構物(亦即，非鏡像異構物、光學異構物)，本發明係包括此等立體異構物當中之任一立體異構物、及以任意比率包含該等複數個立體異構物的任何混合物者。而且，雖有生成構形或互變異構性所致之異構物之情形，但本發明之化合物(I)亦包括如此之異構物或其混合物。

【0219】 本發明之化合物(I)可為經同位素(例如， ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等標記或取代之化合物，經同位素標記或取代之化合物係例如可用來作為正子斷層造影法(Positron Emission Tomography, PET)所使用之追蹤劑(PET 追蹤劑，PET tracer)，而有用於醫療診斷等領域。

【0220】 本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽可為結晶，結晶形可為單一種，亦可為複數種結晶形之混合物。

【0221】 於本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽中，亦可包含其分子內鹽和加成物、此等的溶媒合物。此等的溶媒合物係溶媒的分子配位於化合物(I)或其鹽而成者，亦包含水合物。可列舉例如：化合物(I)或其鹽之水合物、乙醇合物、二甲基亞碲合物等。

【0222】 本發明之化合物(I)亦可為前驅藥。

【0223】 本發明之化合物(I)的前驅藥，係指藉由活體內的酵素和胃酸等所致之反應而被轉換為化合物(I)之化合物。咸認化合物(I)的前驅藥是磷酸基之單酯或是二酯，且其酯官能基較佳為具有在對患者投予後容易水解或是被代謝之構造者。該前驅藥的酯官能基之具體例可列舉例如：可被醯基氧基取代之 C_{1-6} 烷基酯、苯基酯、苯甲酯等(Bioorganic Chemistry, 1984; 12: p.118-129 參照)。而且，上述磷酸基之單酯或是二酯以外的前驅藥可列舉例如：Current opinion in

investigational drugs, 2006; 7: p.109-117、J. Med. Chem.1994; 37: p.1857-1864、及 J. Med. Chem. 2000; 43: p.4570-4574 所記載之具有源自磷酸基的基等之化合物。

化合物(I)的前驅藥之其他態樣可列舉例如：當化合物(I)具有胺基之情形下，該胺基經醯化、烷化、磷酸化之化合物(例如，化合物(I)的胺基經二十烷醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰化、(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化之化合物等)；當化合物(I)具有羥基之情形下，該羥基經醯化、烷化、磷酸化、硼酸化之化合物(例如，化合物(I)的羥基經乙醯基化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯基化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化、二甲基胺基甲基羰化之化合物等)；當化合物(I)具有羧基之情形下，該羧基經酯化、經醯胺化之化合物(例如，化合物(I)的羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、1- {(乙氧基羰基)氧基} 乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、1- {[(環己氧基)羰基] 氧基} 乙基酯化、甲基醯胺化之化合物等)等。此等化合物可藉由本身為公知之方法來製造。再者，化合物(I)的前驅藥可為水合物及非水合物之任意者。而且，化合物(I)的前驅藥係如廣川書店 1990 年刊行之「醫藥品之開發」第 7 卷「分子設計」163 至 198 頁所記載般，可為因生理條件而轉變為化合物(I)所示之化合物者。

【0224】(本發明之化合物(I)之製造方法)

以下，說明本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽之製造方法。因化合物(I)亦包括本發明之化合物(I')及化合物(I'')，因此以下亦將化合物(I')及化合物(I'')之製造方法包含在內而稱作化合物(I)之製造方法。

就化合物(I)之製造方法的例子而言，以下係敘述代表性的製造方法(A)至(E)，惟製造方法並不限定於此等製造方法。而且，以下之製造方法和步驟亦可互相組合。

化合物(I)[例如，後述實施例所述之化合物(I-1)至化合物(I-283)]係可藉由下述之製造方法(A)至(E)、後述之參考例、實施例、或依據該等所得的方法等來進行製造。

【0225】 各原料化合物若不會抑制反應，則形成鹽亦無妨，該鹽可列舉與化合物(I)之鹽相同者。

若未敘述原料化合物的具體製法時，該原料化合物係可容易地取得並使用市售品，或者可以依據本身已為公知之方法或依照該公知方法的方法來製造。而且，在以下之製造方法中所產生的中間體，係可以管柱層析、再結晶、蒸餾等方法進行單離精製，或是可以不進行單離而用於後續步驟。

【0226】 於本說明書中，所載明引用之全部專利文獻、非專利文獻還有參考文獻之內容，均藉由引用而併入為本說明書的一部分。

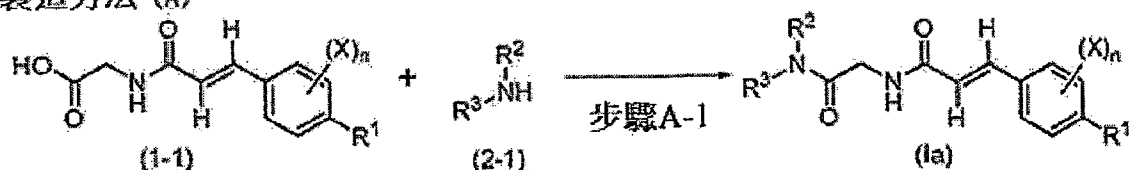
【0227】 [製造方法(A)]

本製造方法係使化合物(1-1)與化合物(2-1)縮合而得到化合物(Ia)之方法。

化合物(1-1)可適合使用藉由本身已為公知之方法(例如參照美國專利第10,836,736號說明書等)所合成者。

【0228】

製造方法 (A)



【0229】(式中之記號係與前述為相同意義。)

【0230】(步驟 A-1)

本步驟係藉由使化合物(1-1)與化合物(2-1)於縮合劑存在下縮合，製造化合物(Ia)之步驟。

【0231】相對於化合物(1-1)1 莫耳，化合物(2-1)之使用量為 1 至 5 莫耳，較佳為 1 至 3 莫耳。

【0232】縮合劑可列舉：鄰-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU)、1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDC/HCl)(WSC 鹽酸鹽)、二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIC)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎗(PyBop)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-5-氯-1H-苯并三唑鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(HCTU)、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟硼酸鹽(HBTU)等，較佳為 HATU 或WSC 鹽酸鹽。

就縮合劑之使用量而言，相對於化合物(1-1)1 莫耳，通常可使用 1 至 10 莫耳，較佳為 1 至 5 莫耳。

【0233】作為縮合添加劑，係可在 1-羥基苯并三唑(HOBt)、1-羥基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙基酯(HOEt)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)等的共存下進行反應。

相對於化合物(1-1)1 莫耳，縮合添加劑之使用量通常為 0 至 1.5 莫耳。

【0234】鹼可列舉：三乙胺、吡啶、N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼，其中較佳為三乙胺或 N,N-二異丙基乙基胺。

相對於化合物(1-1)1 莫耳，鹼之使用量通常為 1 至 5 莫耳，較佳為 1.5 莫耳。

【0235】 本反應可在不對反應造成影響之溶媒中進行。反應溶媒並無特別限定，可列舉例如：甲苯、二甲苯等芳香族烴類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等醯胺系溶媒；二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類；氯仿、二氯甲烷等鹵素化烴類；乙腈等腈類等或此等的混合物。

【0236】 反應溫度通常為-78℃至室溫，較佳為 0℃至室溫；反應時間通常為 1 至 48 小時。

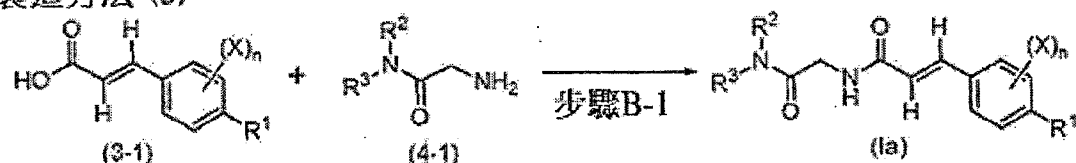
【0237】 [製造方法(B)]

本製造方法係使化合物(3-1)與化合物(4-1)縮合而得到化合物(Ia)之方法。

化合物(3-1)可適合使用市售品、或藉由本身已為公知之方法所合成者。

【0238】

製造方法 (B)



【0239】 (式中之記號係與前述為相同意義。)

【0240】 (步驟 B-1)

本步驟係藉由使化合物(3-1)與化合物(4-1)於縮合劑存在下縮合，製造化合物(Ia)之步驟。

相對於化合物(3-1)1 莫耳，化合物(4-1)之使用量為 1 至 5 莫耳，較佳為 1 至 3 莫耳。

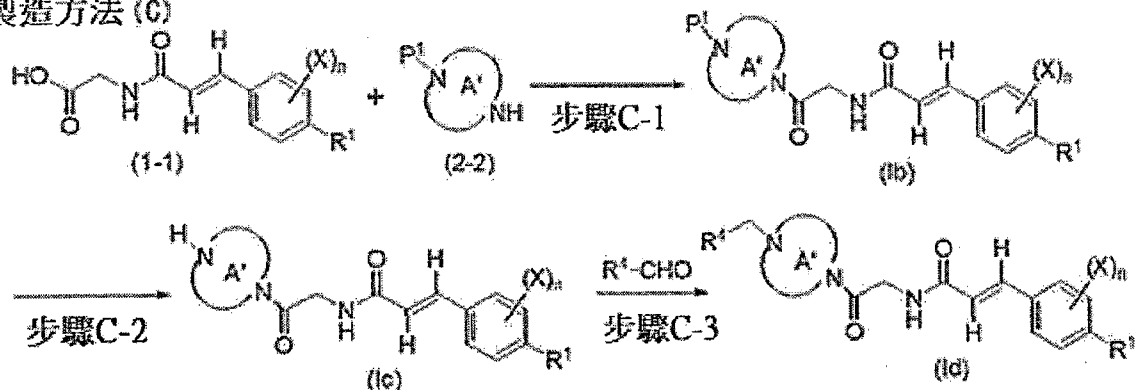
【0241】 步驟 B-1 除了使用化合物(3-1)取代化合物(1-1)、且使用化合物(4-1)取代化合物(2-1)以外，係可於與前述步驟 A-1 相同的條件下進行反應。

【0242】 [製造方法(C)]

本製造方法係使化合物(1-1)與化合物(2-2)於縮合劑存在下縮合而得到化合物(Ib)後，藉由將胺基的保護基(P¹)脫保護而轉換為化合物(Ic)，並於還原劑存在下，藉由與 R⁴-CHO 之還原的胺化反應來得到本發明之化合物(Id)之方法。

【0243】

製造方法 (C)



【0244】 (式中，P¹表示保護基，R⁴表示氫原子或是可被鹵素原子、羥基或 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₂₋₅ 烷基，環 A' 表示可進一步具有作為環結構原子之雜原子、且可被選自前述取代基群 b 之取代基進一步取代之含氮非芳香族雜環基，其他記號係與前述為相同意義。)

【0245】 (步驟 C-1)

本步驟係藉由使化合物(1-1)與化合物(2-2)於縮合劑存在下縮合，製造化合物(Ib)之步驟。

【0246】 步驟 C-1 除了使用化合物(2-2)來取代化合物(2-1)以外，係可於與前述步驟 A-1 相同的條件下進行反應。

相對於化合物(1-1)1 莫耳，化合物(2-2)之使用量為 1 至 5 莫耳，較佳為 1 至 3 莫耳。

【0247】 (步驟 C-2)

本步驟係藉由胺基的保護基(P¹)之脫保護而得到化合物(Ic)之步驟。

【0248】 步驟 C-2 之脫保護步驟係可依保護基(P¹)之種類而選擇反應條件。脫保護反應條件係可依據本身已為公知之方法，例如 Wiley-Interscience 公司 2007 年刊行之「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)；Thieme 公司 2004 年刊行之「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著)等所記載的方法、或後述實施例所記載的方法來進行。

【0249】 (步驟 C-3)

本步驟係使化合物(Ic)於不對反應造成影響之溶媒中，於還原劑及酸之存在下，藉由與 R⁴-CHO 反應(還原的胺化反應)，而得到本發明之化合物(Id)之步驟。

【0250】 相對於化合物(Ic)1 莫耳，R⁴-CHO 之使用量為 1 至 3 莫耳，較佳為 1 至 2 莫耳。

【0251】 還原劑可列舉例如：三乙醯氧基硼氫化鈉、硼氫化鈉等。

相對於化合物(Ic)1 莫耳，還原劑之使用量為 1 至 10 莫耳，較佳為 1 至 3 莫耳。

【0252】 酸可列舉例如：乙酸等有機酸；氯化鈦(IV)、鈦酸四異丙酯等路易斯酸(Lewis acid)等。

相對於化合物(Ic)1 莫耳，酸之使用量為 1 至 10 莫耳，較佳為 1 至 3 莫耳。

【0253】 反應溶媒並無特別限定，而可列舉例如：苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；甲醇、乙醇等醇類；四氫呋喃等醚類；氯仿、二氯甲烷等鹵素化烴類等或此等的混合物。

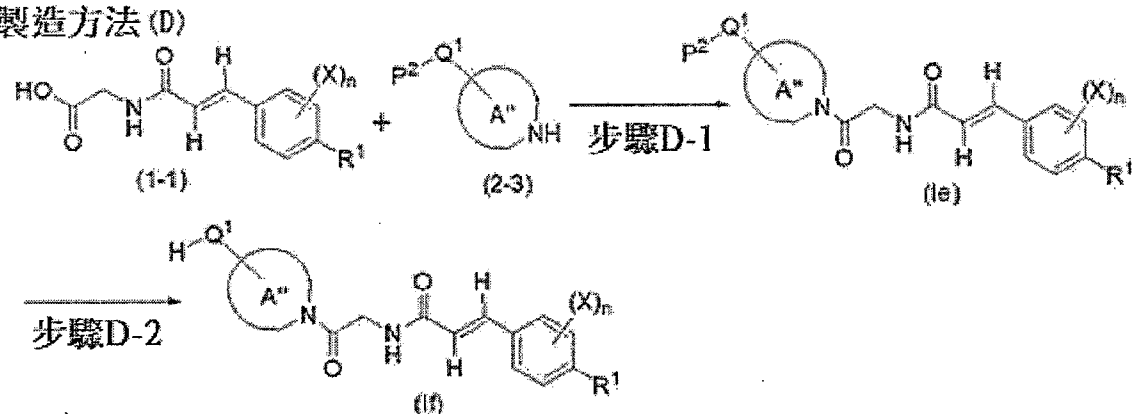
【0254】 反應溫度通常為-10℃至 100℃，較佳為 10℃至 50℃；反應時間通常為 1 小時至 48 小時。

【0255】 [製造方法(D)]

本製造方法係使化合物(1-1)與化合物(2-3)縮合而得到化合物(Ie)後，藉由將保護基(P²)進行脫保護而轉換為本發明之化合物(I_f)之方法。

【0256】

製造方法 (D)



【0257】 [式中，P²表示保護基，Q¹表示氧原子或 C(=O)O*(*表示與 P² 鍵結之部位。)，環 A''表示可進一步具有作為環結構原子之雜原子、且可被選自前述取代基群 b 之取代基進一步取代之含氮非芳香族雜環基，其他記號係與前述為相同意義。]

【0258】 (步驟 D-1)

本步驟係藉由使化合物(1-1)與化合物(2-3)於縮合劑存在下縮合，製造化合物(Ie)之步驟。

【0259】 步驟 D-1 除了使用化合物(2-3)取代化合物(2-1)以外，係可於與前述步驟 A-1 相同的條件下進行反應。

相對於化合物(1-1)1 莫耳，化合物(2-3)之使用量為 1 至 5 莫耳，較佳為 1 至 3 莫耳。

【0260】 (步驟 D-2)

本步驟係藉由化合物(Ie)的保護基(P²)之脫保護來得到化合物(I_f)之步驟。

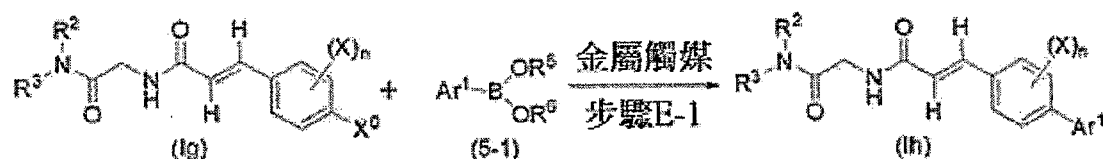
【0261】 步驟 D-2 之脫保護步驟係可依保護基(P²)之種類而選擇反應條件。脫保護反應條件係依據本身已為公知之方法，例如，Wiley-Interscience 公司 2007 年刊行之「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)；Thieme 公司 2004 年刊行之「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著)等所記載的方法、或後述實施例所記載的方法來進行。

【0262】 [製造方法(E)]

本製造方法係於金屬觸媒及鹼之存在下，藉由化合物(Ig)與化合物(5-1)之交叉偶合反應而得到本發明之化合物(I_h)之方法。

【0263】

製造方法 (E)



【0264】 (式中，X⁰表示鹵素原子，Ar¹表示可被取代之 C₆₋₁₄ 芳基，R⁵ 及 R⁶ 係各自獨立地表示氫原子或是烷基，或是 R⁵ 及 R⁶ 係互相鍵結，並與硼原子一同形成硼酸的頻哪醇酯等環狀硼酸酯，其他記號係與前述為相同意義)。

【0265】 [步驟 E-1]

本步驟可以係在不對反應造成影響之溶媒中，於金屬觸媒(例如，鈀觸媒)及鹼之存在下，藉由化合物(Ig)與芳基硼酸或芳基硼酸酯(例如，芳基硼酸的頻哪醇酯等)(化合物(5-1))之交叉偶合反應(鈴木偶合((suzuki coupling)反應)來進行。

化合物(Ig)係可藉由前述製造方法(A)或(B)或依照此等方法之方法來製造。

化合物(5-1)係可使用市售品、或者可以本身已為公知之方法[例如，「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock 著)所述之方法]或依照此等方法之方法來製造。

相對於化合物(Ig)1 莫耳，化合物(5-1)之使用量通常為 1 至 4 莫耳。

【0266】金屬觸媒可列舉：乙酸鈮(II)、氯化鈮(II)、二氯雙(三環己基膦)鈮(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0)、雙(二亞苯甲基丙酮)鈮(0)($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、肆(三苯基膦)鈮(0)、氯化鈮(II)/二苯基膦基二茂鐵($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 二氯甲烷錯合物、鈮碳(0)、雙(三苯基膦)二氯化鈮等鈮觸媒；碘化亞銅(I)、溴化亞銅(I)、氯化亞銅(I)、氯化銅(II)等銅觸媒；鐵(III)乙醯丙酮基等鐵觸媒；雙(1,5-環辛二烯)鎳(0)、雙(乙醯丙酮基)鎳(II)等鎳觸媒；二氯(對異丙基甲苯)鈦(II)二聚物、鈦氧化鋁等鈦觸媒等，較佳為鈮觸媒，其中尤以二氯雙(三環己基膦)鈮(II)為更佳。

而且，亦可視所需而添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(dppf)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(RuPhos)、3,6-二甲氧基-2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(BrettPhos)、三-第三丁基膦、三環己基膦、[4-(N,N-二甲基胺基)苯基]二-第三丁基膦(AmPhos)、(S)-1-[(RP)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二-第三丁基膦(JosiPhos)等膦配位體；啡啉等。

相對於化合物(Ig)1 莫耳，金屬觸媒之使用量通常為 0.01 莫耳至 1 莫耳，較佳為 0.05 莫耳至 0.1 莫耳。

相對於化合物(Ig)1 莫耳，配位體之使用量通常為 0.05 莫耳至 1 莫耳，較佳為 0.1 莫耳至 0.4 莫耳。

【0267】鹼可列舉例如：二異丙基胺基鋰、胺基鈉、雙(三甲基矽基)胺基鋰等鹼金屬胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等碳酸鹼金屬鹽類；磷酸鈉、磷酸鉀等磷酸鹼金屬鹽類；三乙胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶、N-甲基嗎啉等胺類。

相對於化合物(Ig)1 莫耳，鹼之使用量通常為 1 莫耳至 5 莫耳，較佳為 2 莫耳至 4.5 莫耳。

【0268】本步驟可於添加劑之存在下或不存在下實施。添加劑可列舉例如氟化鉀等鹼金屬鹵素化物。

相對於化合物(Ig)1 莫耳，添加劑之使用量通常為 1 莫耳至 5 莫耳，較佳為 1.5 莫耳至 2.5 莫耳。

【0269】反應溶媒並無特別限定，而可列舉例如：N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮等醯胺類；四氫呋喃及 1,4-二噁烷等醚類；氯仿、二氯甲烷等鹵素化烴類；甲苯、二甲苯等芳香族烴類；乙腈等腈類；水；或此等的混合物等。

【0270】反應溫度通常為-78℃至 200℃，較佳為-78℃至 120℃。

反應時間通常為 0.5 至 12 小時。

【0271】藉由如上所述之製造方法所得到的化合物(I)或其藥學上容許之鹽，例如可藉由再結晶、蒸餾、層析等通常的分離手段來進行單離、精製。

【0272】本發明之化合物(I)或其藥學上容許之鹽存在基於不對稱碳之光學異構物之情形下，可藉由通常的光學分割手段(例如，分段結晶法、使用掌性管柱(chiral column)之分割法)來將各個光學異構物分離。而且，亦可使用光學上為純粹之起始物質來合成光學異構物。再者，也可以藉由利用手性佐劑和不對稱觸媒(asymmetric catalyst)來立體選擇性地進行各反應來合成光學異構物。

【0273】 (本發明之醫藥(醫藥組成物))

本發明之醫藥係用以預防及／或治療可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和的疾病之醫藥，其係含有化合物(I)、或其藥學上容許之鹽、或者由化合物(I)或其藥學上容許之鹽所成之 B0AT1 抑制劑作為有效成分。

又，化合物(I)亦包括為新穎化合物之化合物(I')及化合物(I'')，因此，含有化合物(I')或化合物(I'')作為有效成分之醫藥亦包括含有化合物(I)、或其藥學上容許之鹽作為有效成分之醫藥。

【0274】 本發明之醫藥，可為僅由化合物(I)或其藥學上容許之鹽(或者，由化合物(I)或其藥學上容許之鹽所成之 B0AT1 抑制劑)所成之醫藥、或是調配有該化合物(I)或其藥學上容許之鹽與醫藥上容許之載體等的醫藥組成物之任意者。本發明之醫藥係可以其預防有效量或治療有效量向對象(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、犬、牛、羊、猴、人類等)進行投予。

【0275】 醫藥上容許之載體可列舉例如：賦形劑(例如，澱粉、乳糖、砂糖、碳酸鈣、磷酸鈣等)、黏結劑(例如，澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素等)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石等)、崩解劑(例如，羧甲基纖維素、滑石等)、溶劑(例如，注射用水、生理食鹽水、林格氏液(Ringer's solution)、醇(alcohol)、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油、棉籽油等)、助溶劑(例如，聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、安息香酸苯甲酯、乙醇、參胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉、水楊酸鈉、乙酸鈉等)、懸浮化劑(例如，硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、單硬脂酸甘油等界面活性劑；聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、

羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等親水性高分子；聚山梨醇酯類、聚氧乙烯氫化蓖麻油等)、等張化劑(例如，氯化鈉、甘油、D-甘露醇、D-山梨醇、葡萄糖等)、緩衝劑(例如，磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等緩衝液等)、緩和劑(soothing agent)(例如，苯甲醇等)、防腐劑(例如，對羥基安息香酸酯類、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇(phenethyl alcohol)、去氫乙酸、山梨酸等)、抗氧化劑(例如，亞硫酸鹽、抗壞血酸鹽等)、著色劑(例如，水溶性食用焦油色素(例如，食用紅色 2 號及 3 號、食用黃色 4 號及 5 號、食用藍色 1 號及 2 號等食用色素)、水不溶性色澱色素(例如，前述水溶性食用焦油色素的鋁鹽)、天然色素(例如， β -胡蘿蔔素、葉綠素、鐵丹)等)、甜味劑(例如，糖精鈉、甘草酸二鉀、甜菊素等)等。

【0276】本發明之醫藥(醫藥組成物)可係將上述諸成分混合之後，將混合物依本身已為公知之手段而作成例如：錠劑、細粒劑、顆粒劑、膠囊劑、乾糖漿(dry syrup)等經口投予用、或注射劑(例如，皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌肉內注射劑、腹腔內注射劑、點滴劑等)、外用劑(例如，經皮吸收型製劑、軟膏劑、乳液劑、貼附劑)、栓劑(例如，直腸栓劑、陰道栓劑)、丸粒(pellet)、經鼻劑、經肺劑(吸入劑)、點眼劑、植入劑、微膠囊劑、微脂體製劑等非經口投予用之製劑。

本發明之醫藥尤以錠劑等經口投予用之製劑為較佳。

【0277】本發明之醫藥(醫藥組成物)中之本發明之化合物(I)、或其藥學上容許之鹽的含量係因製劑之形態而異，惟通常相對於製劑整體為約 0.01 至 100 重量%之範圍，較佳為約 0.1 至 50 重量%之範圍，又更佳為約 0.5 至 20 重量%左右之範圍。

【0278】本發明之化合物(I)、或其藥學上容許之鹽的投予量，係可因應投予對象(對象的年齡、體重、一般的健康狀態、性別、病狀的程度等)、投予途徑、

疾病的種類、併用藥的種類等而適宜地選擇。化合物(I)、或其藥學上容許之鹽的每1日投予量，例如就人類而言，在對成人患者(體重約60kg)進行經口投予之情形下，有效成分換算為化合物(I)則通常可將0.001mg至1000mg(較佳為0.01mg至100mg)於1日中分為1次至數次來進行投予，而不論是於飯前、飯後、隨餐進行。投予期間並無特別限定。

【0279】本發明之化合物(I)、或其藥學上容許之鹽對於可藉由B0AT1抑制作用而使症狀緩和之疾病，尤其是在苯酮尿症、高酪胺酸血症(第1至3型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等胺基酸代謝異常症的預防或治療用途方面特別有效。

【0280】本發明的化合物(I)，或其藥學上容許之鹽，只要不損害其藥效，可與其他藥劑(併用藥)組合投予(併用)。併用藥並無特別限制，例如可適合使用以往使用於上述所例示的「藉由B0AT1抑制作用可使症狀緩和的疾病」的治療之1種以上公知的藥劑。

【0281】具體而言，就將本發明的化合物(I)或其藥學上容許之鹽使用於苯酮尿症、高酪胺酸血症(第1至3型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等胺基酸代謝異常症的治療及/或預防時的併用藥而言，可舉例如，維生素劑(例如，葉酸(維生素B9)、菸鹼鹽胺(維生素B3)、噻胺(維生素B1)、吡哆醇(維生素B6)等)或用於緩和胺基酸代謝異常症之各種症狀的藥劑(例如，左旋多巴、5-羥基色胺酸等的大型中性胺基酸(LNAA)、沙丙蝶呤鹽酸鹽(sapropterin hydrochloride)、聚乙二醇化苯丙胺酸胺解酶(Pegvaliase)、菸鹼酸、尼替西農(nitisinone)、S-腺苷甲硫胺酸、

甜菜鹼、阿司匹靈、雙吡大莫(Dipyridamole)、苯甲酸鈉、右美沙芬(Dextromethorphan)、氯胺酮(Ketamine)、抗憂鬱藥、抗焦慮藥、ADHD治療藥等)等。

【0282】 在使用併用藥時，投予時期並無限制，對於投予目標，可將此等同時投予，亦可有時間地差投予。以時間差的投予係可先投予本發明的醫藥，而後投予併用藥，亦可先投予併用藥，而後投予本發明的醫藥。分別的投予方法可相同或不同。又，可作為組合本發明的化合物(I)或其藥學上容許之鹽與併用藥組並含有的單一製劑投予。

【0283】 併用藥的投予量能以臨床上所使用的用量作為基準適宜選擇。又，本發明的化合物或其藥學上容許之鹽等與併用藥的調配比可視投予目標(目標的年齡、體重、一般的健康狀態、性別、病狀的程度等)、投予途徑、疾病的種類、併用藥的種類等適宜選擇。

【0284】 化合物(I)或其藥學上容許之鹽與併用藥的質量比並無特別限制。

【0285】 又，補充及/或增強化合物(I)或其藥學上容許之鹽的治療效果的併用藥依據上述機制，不僅是至今被發現者，亦包含今後被發現者。

【0286】 更且，為了補充及/或增強化合物(I)或其藥學上容許之鹽的治療效果，與避免特定胺基酸的攝取之飲食療法或酵素補充療法的併用亦有效。

【0287】 本發明的醫藥或醫藥組成物能與投予方法等的說明書一同以套組的形態提供。套組中所含有的藥劑係長期間有效地持續醫藥或醫藥組成物之構成成分的活性，不吸附於容器內側，又，藉由以不使構成成分變質的材質製造的容器供給。例如，密封的玻璃安瓿在如氮氣之在中性顯示不反應性的氣體的存在下可含有封入的緩衝液等。

又，亦可於套組附有使用說明書。本套組的使用說明可為印刷於紙等者，亦可保存於CD-ROM、DVD-ROM等於電磁可讀取的介質，而供給使用者。

(實施例)

【0288】 以下依據參考例、實施例及試驗例詳述本發明，本發明並不因實施例及試驗例限制，在不脫離本發明之範圍內可進行變化。又，本發明中使用的試藥或裝置，材料只要沒有特別說明，可從商業上取得。

【0289】 %在針對產率時表示mol/mol%，針對其他時只要沒有特別記載，表示重量%。又，室溫只要沒有特別記載，表示15°C至30°C的溫度。以下，結構式中的*表示消旋碳。其他在本文中所使用的省略號表示下述的含義。

THF:四氫呋喃

DMF:N,N-二甲基甲醯胺

HATU:O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽

WSC:1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳二亞胺

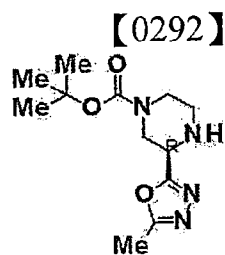
DABSO:雙(二氧化硫)-1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷加成物

HOBt:1-羥基苯并三唑

【0290】 在下述參考例及實施例所使用的原料化合物只要沒有特別說明，為公知化合物，使用本身公知的方法(例如美國專利第10,836,736號說明書；Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(21), 4805-4811；J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706；國際公開第2013/067274號)，或依照依其為標準的方法所合成、鑑別者。

【0291】 參考例1：

(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-1-羧酸第三丁基酯之製造



【0293】 (1)於(2R)-1-苯甲氧基羰基-4-第三丁氧基羰基吡啶-2-羧酸(28.9g)的氯仿(160ml)溶液，依序添加乙醯基聯胺(7.05g)、WSC鹽酸鹽(22.8g)，1-羥基苯并三唑1水和物(18.2g)、三乙胺(16g)，於室溫攪拌反應混合物3小時40分鐘。於反應混合物添加水180ml並以氯仿萃取有機層，以水及飽和食鹽水洗淨混合的有機層後，藉由以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮、減壓乾燥，得到淺黃色非晶質的(2R)-2-(乙醯胺基胺甲醯基)吡啶-1,4-二羧酸O1-苯甲基酯-O4-第三丁基酯(35.3g；產率100%)。

MS(ESI)m/z：421.1[M+H]⁺

【0294】 (2)於前述(1)得到的(2R)-2-(乙醯胺基胺甲醯基)吡啶-1,4-二羧酸O1-苯甲基酯-O4-第三丁基酯(35.3g)的THF(150ml)，添加 N-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲基酯(19.1g)，在70°C攪拌1小時。接著，添加 N-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲基酯(1.70g)，於70°C攪拌40分鐘。進一步添加 N-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲基酯(1.89g)，於70°C攪拌50分鐘。放冷後，將溶劑進行減壓蒸餾，於殘渣添加乙酸乙酯與飽和食鹽水並以乙酸乙酯萃取有機層。以飽和食鹽水洗淨混合的有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：氯仿/甲醇=100/0至99/1)精製所得到的殘渣，得到淡黃色油的(2R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-1,4-二羧酸O1-苯甲基酯-O4-第三丁基酯(29.6g；產率93%)。

MS(ESI)m/z：403.3[M+H]⁺

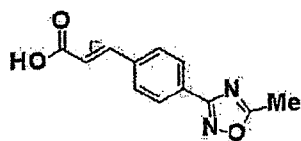
【0295】 (3)於前述(2)得到的(2R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1,4-二羧酸O1-苯甲基酯-O4-第三丁基酯(29.6g)的乙醇(250ml)溶液，添加[於5%鈹/碳(2.96g)添加水而調製成54%水懸濁液者(6.4g)]，氫氣下於室溫攪拌反應混合物6.5小時。將燒瓶進行氮置換後，將反應液進行矽藻土(Celite)過濾，以乙醇(50ml)進行3次洗入。將得到的濾液進行減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(溶劑：氯仿/甲醇=50/1至40/1之後，含有氨水1%的氯仿/甲醇=40/1至10/1)精製殘渣。將含有不純物的部分進行濃縮，再次以矽膠管柱層析法(溶劑：氯仿/甲醇=99/1至97/3)精製殘渣。混合含有目的物的部分與在第一次的管柱層析法得到的高純度的部分並進行減壓濃縮，藉由再次以矽膠管柱層析法(溶劑：氯仿/甲醇=99/1至97/3至95/5)精製所得到的殘渣，得到無色結晶的標題化合物(6.6g；產率34%)。

MS(ESI)m/z：269.2[M+H]⁺

【0296】 參考例2：

(E)-3-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]丙-2-烯羧酸之製造

【0297】



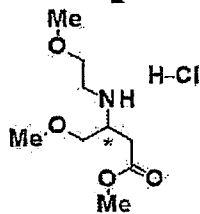
【0298】 於4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛(1g)的乙醇(12ml)溶液，添加丙二酸(610 mg)與吡啶(0.12 ml)，於加熱回流下攪拌5小時。藉由濾取析出的固體並進行減壓乾燥，得到白色固體的標題化合物(520mg；產率43%)。

MS(ESI)m/z：231.1[M+H]⁺

【0299】 參考例3：

4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基氨基)丁酸甲基酯鹽酸鹽之製造

【0300】



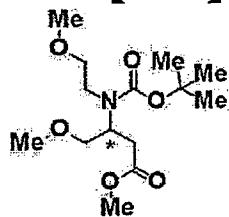
【0301】 在室溫攪拌4-甲氧基-3-側氧丁酸甲基酯(885 μ l)、2-甲氧基乙胺(590 μ l)、乙酸(390 μ l)的氯仿(20ml)溶液10分鐘後，添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(1.73g)，於室溫攪拌反應混合物50分鐘。將反應混合物冷卻至0°C，緩慢地添加鹽酸(4mol/l的乙酸乙酯溶液)(15 ml)。暫時於室溫攪拌後，將反應液進行濃縮，添加二異丙醚並進行超音波振動(sonication)。將該溶液進行濃縮，添加乙酸乙酯並進行超音波振動。進一步將該溶液進行濃縮，添加二乙基醚並進行超音波振動。濾取析出的固體，以二乙基醚洗淨後，藉由在60°C進行真空乾燥，得到黃色固體的標題化合物1.17g(產率71%)。

MS(ESI)m/z : 205.9[M+H]⁺

【0302】 參考例4：

3-[第三丁氧基羰基(2-甲氧基乙基)胺基]-4-甲氧基丁酸甲基酯之製造

【0303】



【0304】 於參考例3得到的4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基胺基)丁酸甲基酯鹽酸鹽(240mg)的二氯甲烷(5ml)溶液，添加二碳酸二第三丁基酯(467mg)與三乙胺(650 μ l)，於室溫攪拌反應混合物70分鐘。進一步於其添加二碳酸二第三丁基酯(265mg)，於室溫攪拌反應混合物1.5小時。添加水，並以氯仿萃取水層。以相分

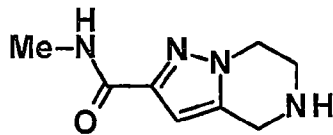
離器過濾混合的有機層後進行濃縮，藉由以矽膠管柱層析法精製殘渣，得到無色油狀物的3-[第三丁氧基羰基(2-甲氧基乙基)胺基]-4-甲氧基丁酸甲基酯(127mg；產率42%)。

MS(ESI)m/z：206.2[M+H-Boc]⁺

【0305】 參考例5：

N-甲基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧醯胺之製造

【0306】



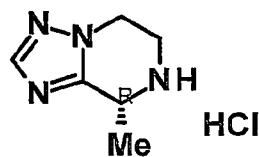
【0307】 (1)於5-苯基甲氧基羰基-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(200mg)的DMF(4ml)溶液，添加甲胺水溶液(9.5mol/l,1ml)、HATU(253mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.35ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮、減壓乾燥，而得2-(甲基胺甲醯基)-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-5-羧酸苯甲基酯的粗生成物(208.6mg)。

【0308】 (2)於前述(1)得到的2-(甲基胺甲醯基)-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-5-羧酸苯甲基酯之粗生成物(208.6mg)的乙醇(5ml)溶液，氮氣下，添加10%鈣/碳(200mg)，進行氫取代後，以室溫攪拌反應混合物3小時。將燒瓶進行氮置換後，藉由將反應液進行矽藻土過濾，將得到的過濾液進行減壓濃縮、減壓乾燥，而得標題化合物的粗生成物(119.6mg)。

【0309】 參考例6：

(8R)-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽之製造

【0310】



【0311】 (1)於(2R)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基胺基]丙酸(503mg)、甲脒鹽酸鹽(235mg)的DMF(15ml)溶液，添加HATU(1.24g)、N,N-二異丙基乙胺(1.4ml)，於室溫攪拌反應混合物20分鐘。於其添加乙酸(1.55ml)與2-胍基乙醇(0.36ml)，於室溫攪拌反應混合物19小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，於0°C緩慢地添加飽和碳酸氫鈉水後分離有機層，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由混合有機層並以無水硫酸鈉乾燥，並以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到黃色油狀物的N-[(1R)-1-[2-(2-羥基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]乙基]胺甲酸第三丁基酯(515mg；產率29%)。

MS(ESI)m/z：257.1[M+H]⁺

【0312】 (2)於前述(1)得到的N-[(1R)-1-[2-(2-羥基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]乙基]胺甲酸第三丁基酯(408mg)的1,4-二噁烷(12ml)溶液，添加氰基亞甲基三甲基膦(0.82ml)，氮氣下，以微波反應裝置將反應混合物加熱至150°C，並攪拌60分鐘。藉由將反應混合物進行減壓濃縮，並以矽膠管柱層析法精製殘渣，得到黃色黏性油狀物的(8R)-8-甲基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁基酯(291mg；產率158%)。

MS(ESI)m/z：239.0[M+H]⁺

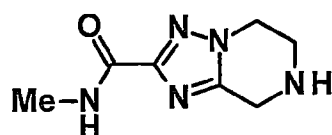
【0313】 (3)於前述(2)得到的(8R)-8-甲基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁基酯(290mg)的乙酸乙酯溶液，添加氯化氫-乙酸乙酯溶液

(4mol/ml)，於室溫攪拌反應混合物18小時。將反應混合物進行減壓濃縮，得到標題化合物的粗生成物(135mg)。

【0314】 參考例7：

N-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啞-2-羧醯胺之製造

【0315】



【0316】 (1)於 5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啞-2-羧酸乙基酯(500mg)的THF(12ml)溶液，添加N,N-二異丙基乙胺(1.4ml)、氯甲酸苯甲基酯(0.54ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到無色黏性體的6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啞-2,7-二羧酸7-O-苯甲基酯 2-O-乙基酯(910mg；產率108.1%)。

MS(ESI)m/z：331.1[M+H]⁺

【0317】 (2)於在前述(1)得到的6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啞-2,7-二羧酸7-O-苯甲基酯 2-O-乙基酯(857mg)的乙醇(6ml)溶液，添加氫氧化鈉水溶液(1mol/l,4ml)，於室溫攪拌反應混合物3小時。於反應混合物添加鹽酸並進行中和，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮及減壓乾燥，得到無色黏性油狀物的7-苯基甲氧基羰基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啞-2-羧酸(620mg；產率79.1%)。

MS(ESI)m/z：303.1[M+H]⁺

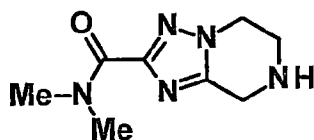
【0318】 (3)於前述(2)得到的7-苯基甲氧基羰基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-羧酸(200mg)與HATU(377mg)的DMF(4ml)溶液，添加甲胺水溶液(9.5mol/l,1.67ml)、N,N-二異丙基乙胺(0.4ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮、減壓乾燥，得到2-(甲基胺甲醯基)-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-羧酸苯甲基酯的粗生成物(209mg)。

【0319】 (4)於前述(3)得到的2-(甲基胺甲醯基)-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-羧酸苯甲基酯的粗生成物(209mg)的乙醇(5ml)溶液，氬氣下，添加10%鈀/碳(100mg)，進行氫置換後，以室溫攪拌反應混合物3小時。將燒瓶進行氫置換後，藉由將反應液進行矽藻土過濾，並將得到的過濾液進行減壓濃縮、減壓乾燥，得到標題化合物的粗生成物(119.9mg)。

【0320】 參考例8：

N,N-二甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-羧醯胺之製造

【0321】



【0322】 (1)於參考例7之(2)得到的7-苯基甲氧基羰基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啉-2-羧酸(200mg)與HATU(377mg)的DMF(4ml)溶液，添加二甲胺水溶液(9.5mol/l,0.35ml)、N,N-二異丙基乙胺(0.35ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮、減壓乾燥，得到2-(二甲基胺

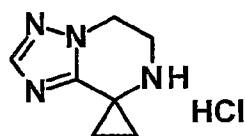
甲醯基)-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-羧酸苯甲基酯的粗生成物(217.9mg)。

【0323】 (2)於前述(1)得到的2-(二甲基胺甲醯基)-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-羧酸苯甲基酯的粗生成物(217.9mg)的乙醇(4ml)溶液，氮氣下，添加10%鈦/碳(150mg)，進行氫置換後，以室溫攪拌反應混合物3小時。將燒瓶進行氫置換後，藉由將反應液進行矽藻土過濾，並將得到的過濾液進行減壓濃縮、減壓乾燥，得到標題化合物的粗生成物(129.1mg)。

【0324】 參考例9：

螺環[6,7-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8,1'-環丙烷]鹽酸鹽之製造

【0325】



【0326】 (1)於1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基胺基]環丙烷-1-羧酸(965mg)、甲脒鹽酸鹽(435mg)的DMF(30ml)溶液，添加HATU(2.20g)、N,N-二異丙基乙胺(2.5ml)，於室溫攪拌反應混合物70分鐘。於其添加乙酸(2.75ml)與2-胍基乙醇(0.65ml)，於室溫攪拌反應混合物19小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，於0°C緩慢地添加飽和碳酸氫鈉水後分離有機層，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由混合有機層並以無水硫酸鈉乾燥，並以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到黃色油狀物的N-[1-[2-(2-羥基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]環丙基]胺甲酸第三丁基酯(1.12g；產率39.2%)。

MS(ESI)m/z：269.2[M+H]⁺

【0327】 (2)於前述(1)得到的N-[1-[2-(2-羥基乙基)-1,2,4-三唑-3-基]環丙基]胺甲酸第三丁基酯(1.12g)的1,4-二噁烷(30ml)溶液，添加氰基亞甲基三甲基膦(2.6ml)，氮氣下，以微波反應裝置將反應混合物加熱至150℃，並攪拌60分鐘。藉由將反應混合物進行減壓濃縮，並以矽膠管柱層析法精製殘渣，得到茶色油狀物的螺環[5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8,1'-環丙烷]-7-羧酸第三丁基酯(280mg；產率59.6%)。

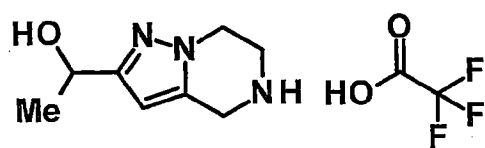
MS(ESI)m/z：251.1[M+H]⁺

【0328】 (3)於前述(2)得到的螺環[5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8,1'-環丙烷]-7-羧酸第三丁基酯(275mg)添加氯化氫-乙酸乙酯溶液(4mol/1.37ml)，於室溫攪拌反應混合物5天。藉由濾取析出的固體，以乙酸乙酯洗淨後，於50℃進行減壓乾燥，得到標題化合物的粗生成物(189mg)。

【0329】 參考例10：

1-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙醇三氟乙酸鹽之製造

【0330】



【0331】 (1)將2-甲醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸第三丁基酯(346mg)的THF(6ml)溶液冷卻至-78℃，添加溴化甲基鎂二乙基醚溶液(3mol/l, 0.5ml)，一邊使反應混合物自然升溫一邊攪拌整夜。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，進行減壓濃縮後，並以矽膠管柱層析法精製殘渣，得到無色非晶質之2-(1-羥基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸第三丁基酯(240mg；產率71.1%)。

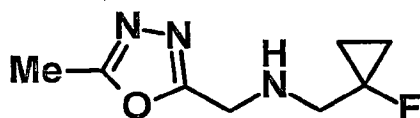
MS(ESI)m/z : 268.4[M+H]⁺

【0332】 (2)於前述(1)得到的2-(1-羥基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉-5-羧酸第三丁基酯(250mg)的二氯甲烷(4ml)懸濁液，添加三氟乙酸(4ml)，於室溫攪拌反應混合物2小時。藉由將反應混合物進行減壓濃縮、減壓乾燥，得到標題化合物的粗生成物(263mg)。

【0333】 參考例11：

N-[(1-氟環丙基)甲基]-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺之製造

【0334】



【0335】 (1)於(1-氟環丙基)甲胺鹽酸鹽(250mg)的二氯甲烷(10ml)溶液，冰冷下，添加三乙胺(0.83ml)、2-硝基苯磺醯氯(662mg)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加氯化銨水溶液，以氯仿萃取。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後，並以矽膠管柱層析法精製殘渣，得到淡黃色固體的N-[(1-氟環丙基)甲基]-2-硝基苯磺醯胺(291mg；產率53.3%)。

MS(ESI)m/z : 273.0[M-H]⁻

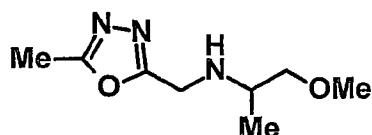
【0336】 (2)於前述(1)得到的N-[(1-氟環丙基)甲基]-2-硝基苯磺醯胺(290mg)的DMF(6ml)溶液，冰冷下，添加氫化鈉(約60%w/w，64mg)及2-(溴甲基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(281mg)，於80°C攪拌反應混合物4小時。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，進行減壓濃縮後，並以矽膠管柱層析法精製殘渣，得到N-[(1-氟環丙基)甲基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-2-硝基苯磺醯胺的粗生成物(240mg)。

【0337】 (3)於前述(2)得到的N-[(1-氟環丙基)甲基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-2-硝基苯磺醯胺的粗生成物(240mg)的乙腈(6ml)溶液，添加4-乙基苯硫酚(0.22ml)及碳酸鉍(448mg)，於室溫攪拌反應混合物3小時。藉由以矽藻土將反應混合物過濾，並進行減壓濃縮後，進行減壓乾燥，得到標題化合物的粗生成物(196mg)。

【0338】 參考例12：

1-甲氧基-N-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]丙-2-胺之製造

【0339】

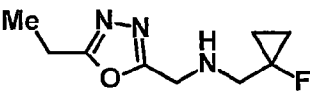
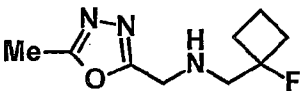


【0340】 於(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺鹽酸鹽(300mg)的二氯甲烷(10ml)溶液，添加三乙胺(0.31ml)、1-甲氧基丙烷-2-酮(180mg)、乙酸(0.11ml)及三乙醯氧基硼氫化鈉(640mg)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水，以氯仿萃取。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，並進行減壓濃縮後、進行減壓乾燥，得到標題化合物的粗生成物(371mg)。

【0341】 參考例13至14：

藉由與參考例12相同地處理對應的原料化合物，得到下表1-1所記載的化合物的粗生成物。

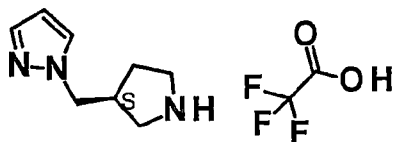
【0342】 [表1-1]

參考例編號	結構式
13	
14	

【0343】 參考例 15：

1-[[[(3S)-吡咯啉-3-基]甲基]吡唑]三氟乙酸鹽之製造

【0344】



【0345】 (1)將(3S)-3-(羥甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(202mg)、氰基亞甲基三甲基磷(0.47ml)及1H-吡唑(68mg)，依序添加於1,4-二噁烷(10ml)溶液，於外部溫度125℃攪拌反應混合物2小時。將反應溶液進行濃縮乾固，於得到的殘渣添加甲苯並蒸餾溶劑。藉由以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製殘渣，得到橙色非晶質之(3S)-3-(吡唑-1-基甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(145mg；產率57%)。

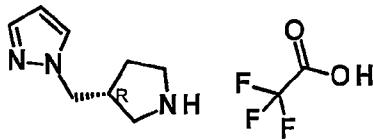
MS(ESI)m/z：364.4[M+H-tBu]⁺

【0346】 (2)於前述(1)得到的(3S)-3-(吡唑-1-基甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(146mg)的二氯甲烷(2ml)溶液，添加三氟乙酸(0.2ml)，於室溫攪拌2小時。藉由將反應溶液進行濃縮乾固，於得到的殘渣添加甲苯並蒸餾溶劑，得到標題化合物的粗生成物(154.1mg)。

【0347】 參考例16：

藉由與參考例15相同地處理對應的原料化合物，得到下表1-2所記載的化合物的粗生成物。

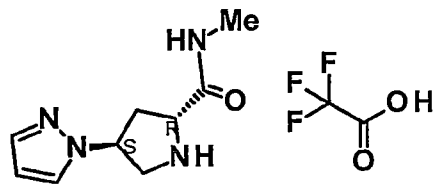
【0348】 [表1-2]

參考例編號	結構式
16	

【0349】 參考例17：

(2R,4S)-N-甲基-4-吡唑-1-基吡咯啉-2-羧醯胺三氟乙酸鹽之製造

【0350】



【0351】 (1)將(2R,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二羧酸1-O-第三丁基酯 2-O-甲基酯(302mg)、氰基亞甲基三甲基磷(0.54ml)及1H-吡唑(85mg)依序添加於二噁烷(6ml)，於外部溫度110℃攪拌反應混合物2小時。藉由將反應溶液濃縮至乾燥，並以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製殘渣，得到黃色非晶質的(2R,4S)-4-吡唑-1-基吡咯啉-1,2-二羧酸1-O-第三丁基酯 2-O-甲基酯(251mg；產率69%)。

MS(ESI)m/z：196.1[M+H]⁺

【0352】 (2)於前述(1)得到的(2R,4S)-4-吡唑-1-基吡咯啉-1,2-二羧酸1-O-第三丁基酯 2-O-甲基酯(247mg)的甲醇(5.5ml)溶液，添加1mol/l氫氧化鈉水溶液(1.6ml)，於室溫攪拌反應混合物2小時。藉由於反應混合物添加1mol/l鹽酸(1.6ml)，進行濃縮乾固，並以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=100/0至

70/30)精製殘渣，得到無色結晶的(2R,4S)-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-4-吡唑-1-基吡咯啉-2-羧酸(162mg；產率69%)。

MS(ESI)m/z：282.1[M+H]⁺

【0353】 (3)於前述(2)得到的(2R,4S)-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-4-吡唑-1-基吡咯啉-2-羧酸(75mg)、甲胺鹽酸鹽(18mg)及HATU(111mg)的DMF(1.5ml)溶液，添加N,N-二異丙基乙胺(0.14ml)，於室溫攪拌反應混合物2小時。藉由蒸餾反應混合物的溶劑，並以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製殘渣，得到無色非晶質之(2R,4S)-2-(甲基胺甲醯基)-4-吡唑-1-基吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(37mg；產率47%)。

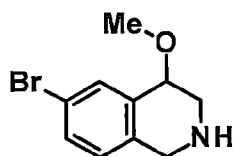
MS(ESI)m/z：295.1[M+H]⁺

【0354】 (4)於前述(3)得到的(2R,4S)-2-(甲基胺甲醯基)-4-吡唑-1-基吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(34mg)的二氯甲烷(1ml)溶液，添加三氟乙酸(0.1ml)，於室溫攪拌2小時。藉由將反應溶液濃縮至乾燥，於得到的殘渣添加甲苯並蒸餾溶劑，得到標題化合物的粗生成物(36mg)。

【0355】 參考例19：

6-溴-4-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉之製造

【0356】



【0357】 (1)於6-溴-2-(2-對硝基苯)磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-4-醇(300mg)的甲苯(2ml)溶液，添加四丁基硫酸氫銨(25mg)、碘甲烷(206mg)及氫氧化鉀

(50%w/v, 2ml)，於50°C攪拌反應混合物1小時。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取水層。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到無色黏性體的6-溴-4-甲氧基-2-(2-對硝基苯)磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉(295mg；產率95%)。

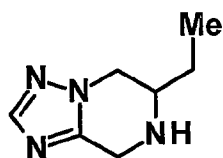
MS(ESI)m/z：397.1/399.1[M+H]⁺

【0358】 (2)於前述(1)得到的6-溴-4-甲氧基-2-(2-對硝基苯)磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉(295mg)的DMF(2ml)溶液，添加碳酸鉀(191mg)及苯基甲硫醇(172mg)，以室溫攪拌反應混合物3小時。於反應混合物加水，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，進行減壓濃縮後，並進行減壓乾燥，得到褐色黏性油狀物的標題化合物的粗生成物(167mg；產率99%)。

【0359】 參考例20：

6-乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶之製造

【0360】



【0361】 (1)於6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg)、碳酸銨(1.6g)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(580mg)的1,4-二噁烷(4ml)溶液，添加水(1ml)，將反應混合物以微波反應裝置加熱至140°C，並攪拌60分鐘。將反應混合物進行減壓濃縮、減壓乾燥。藉由以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到黃色固體的6-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(238mg；產率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 9.27 (d, 1H), 8.50-8.41 (m, 2H), 6.79(dd, 1H), 6.40(dd, 1H), 5.59(dd, 1H).

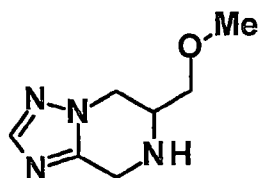
【0362】 (2)於前述(1)得到的6-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(238mg)的乙醇(2ml)溶液，添加乙酸(1ml)及氫氧化鈣(25mg)，氫氣下，將反應混合物加熱至50℃，並攪拌4小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，以飽和碳酸氫鈉水中和後，並以乙酸乙酯萃取水層。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到黃色黏性體的6-乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(172mg；產率49%)。

MS(ESI)m/z : 152.9[M+H]⁺

【0363】 參考例21：

6-(甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉之製造

【0364】



【0365】 (1)於6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(250mg)的THF(1ml)溶液，添加三丁基(甲氧基甲基)錫(605mg)及(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)甲磺酸鹽(106mg)，將反應混合物加熱至80℃，並攪拌3小時。將反應混合物進行減壓濃縮、減壓乾燥。藉由以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到白色固體的6-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(52mg；產率19%)。

MS(ESI)m/z : 165.1[M+H]⁺

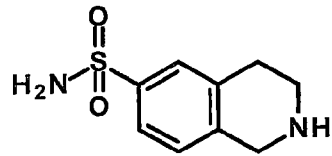
【0366】 (2)於前述(1)得到的6-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(52mg)的乙醇(2.4ml)溶液，添加乙酸(4.7ml)及氫氧化鈣(10mg)，氫氣下，將反應混合物加熱至70℃，並攪拌3小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，以飽和碳酸氫鈉水中和後，以氯仿/甲醇=4：1的混合溶液萃取水層。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮，得到褐色黏性體的6-(甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(38mg；產率94%)。

MS(ESI)m/z：168.9[M+H]⁺

【0367】 參考例22：

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-磺醯胺之製造

【0368】



【0369】 (1)於6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(300mg)的2-丙醇(3ml)溶液，添加DABSO(210mg)、N-環己基-N-甲基環己胺(2.8mmol,600μl)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氫鈣(II)(31mg)，將反應混合物以微波反應裝置加熱至110℃，並攪拌60分鐘。將反應混合物進行冰冷後，添加次氯酸鈉(10%w/v,1.4ml)及氨(9.8mol/l甲醇溶液,0.18ml)，並攪拌30分鐘。進一步添加次氯酸鈉(10%w/v,1.4ml)後，升溫至室溫攪拌30分鐘。於反應混合物添加飽和硫代硫酸鈉水，並以乙酸乙酯萃取水層。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到黃色黏性油狀物的6-胺磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(58mg；產率19%)。

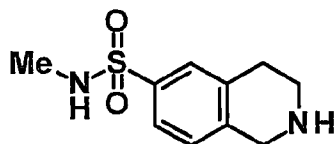
MS(ESI)m/z : 345.2[M-H]⁻

【0370】 (2)於前述(1)得到的6-胺磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(58mg)的甲醇(1ml)溶液，添加氫氧化鈣(20mg)，氫氣下，在60℃攪拌反應混合物2小時。藉由將反應混合物進行矽藻土過濾，並將過濾液減壓濃縮，得到無色黏性體的標題化合物的粗生成物(36mg)。

【0371】 參考例23：

N-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-磺醯胺之製造

【0372】



【0373】 (1)於6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(200mg)的2-丙醇(2ml)溶液，添加DABSO(140mg)、N-環己基-N-甲基環己胺(2.8mmol,370μl)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(21mg)，將反應混合物以微波反應裝置加熱至110℃，並攪拌60分鐘。將反應混合物進行冰冷後，添加次氯酸鈉(10%w/v,1ml)、甲胺(9.8mol/l甲醇溶液,0.11ml)，並攪拌30分鐘。於反應混合物添加飽和硫代硫酸鈉水，並以乙酸乙酯萃取水層。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法精製減壓濃縮後的殘渣，得到黃色油狀物的6-(甲基胺磺醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(64mg；產率31%)。

MS(ESI)m/z : 359.3[M-H]⁻

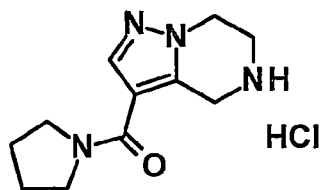
【0374】 (2)於前述(1)得到的6-甲基胺磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(64mg)的甲醇(1ml)溶液，添加氫氧化鈣(10mg)，氫氣下，於60℃攪拌反

應混合物2小時。藉由將反應混合物進行矽藻土過濾，並將過濾液進行減壓濃縮，得到褐色黏性油狀物的標題化合物的粗生成物(40mg)。

【0375】 參考例24：

吡咯啉-1-基(4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮鹽酸鹽之製造

【0376】



【0377】 (1)於5-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸(90mg)的乙腈(1.1ml)溶液，添加HOBt(55mg)、N,N-二異丙基乙胺(70μl)、吡咯啉(30μl)及WSC鹽酸鹽(76mg)，於室溫攪拌反應混合物60分鐘。於反應混合物添加飽和氯化銨水後，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由將有機層混合並以無水硫酸鈉乾燥，並進行減壓濃縮，得到無色油狀物3-(吡咯啉-1-羰基)-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-5-羧酸第三丁基酯的粗生成物(108mg)。

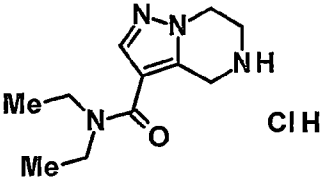
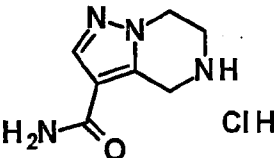
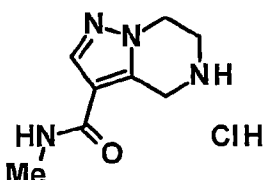
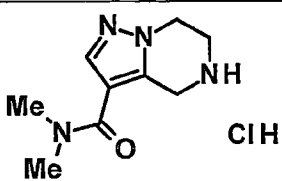
【0378】 (2)於前述(1)得到的3-(吡咯啉-1-羰基)-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-5-羧酸第三丁基酯(108mg)的乙酸乙酯(1ml)溶液，添加氯化氫(4mol/l乙酸乙酯溶液,1ml)，於室溫攪拌60分鐘。藉由將反應混合物進行減壓濃縮，於殘渣添加二異丙醚，並濾取析出的固體，得到白色固體的標題化合物(70mg；產率69%)。

MS(ESI)m/z：221.2[M+H]⁺

【0379】 參考例25至28：

藉由與參考例24相同地處理對應的原料化合物，得到記載於下表1-3的化合物。

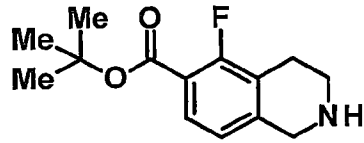
【0380】 [表1-3]

參考例編號	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

【0381】 參考例29：

5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-羧酸第三丁基酯之製造

【0382】



【0383】 (1)將6-溴-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉(1g)溶解於1,4-二噁烷(15ml)與水(7.5ml)，並添加碳酸氫鈉(730mg)與氯甲酸苯甲基酯(930mg)，於室溫攪拌5小時。於反應溶液添加水後，並以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，並進行乾燥、濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：己烷/乙酸乙酯=100/0至65/35)精製

殘留物，得到無色油狀物的6-溴-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(1.4g；84%)。

MS(ESI)m/z：363.8/365.8[M+H]⁺

【0384】 (2)將前述(1)得到的6-溴-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸苯甲基酯(1.4g)溶解於乙腈(6ml)與甲醇(3ml)，添加雙(三第三丁基膦)鈾(98mg)、六羰基鉬(1.1g)及二氫雜雙環十一烯(1.2ml)，並以微波反應裝置於150°C攪拌30分鐘。藉由將反應溶液進行濃縮，以矽膠管柱層析法(溶劑：己烷/乙酸乙酯=100/0至75/25)精製殘留物，得到灰色油狀物的5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2,6-二羧酸2-O-苯甲基酯 6-O-甲基酯(992mg；66%)。

MS(ESI)m/z：344.1[M+H]⁺

【0385】 (3)將前述(2)得到的5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2,6-二羧酸2-O-苯甲基酯 6-O-甲基酯(992mg)溶解於甲醇(8.5ml)，添加4M氫氧化鋰溶液(2.5ml)，於室溫攪拌3小時。以1M鹽酸中和反應液後，進行濃縮。藉由將殘留物以甲苯進行共沸後，進行減壓乾燥，得到5-氟-2-苯基甲氧基羰基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-羧酸的粗生成物(837mg)。

【0386】 (4)將前述(3)得到的5-氟-2-苯基甲氧基羰基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-羧酸的粗生成物(837mg)溶解於甲苯(8.5ml)，添加1,1-二第三丁氧基-N,N-二甲基-甲胺(44ml)並於120°C攪拌1小時。藉由濃縮反應液，並以矽膠管柱層析法精製殘留物，得到無色油狀物的5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2,6-二羧酸2-O-苯甲基酯 6-O-第三丁基酯(238mg；22%)。

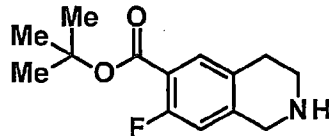
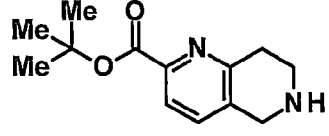
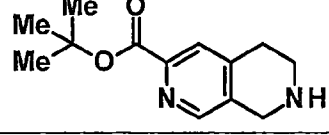
MS(ESI)m/z：386.2[M+H]⁺

【0387】 (5)於前述(4)得到的5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2,6-二羧酸2-O-苯甲基酯 6-O-第三丁基酯(238mg)溶解乙醇(2ml)，添加二羥基鋇(24mg)，氫氣下，於室溫攪拌3小時。藉由將反應溶液進行濃縮，得到標題化合物的粗生成物(155mg)。

【0388】 參考例30至32：

藉由與參考例29相同地處理對應的原料化合物，得到於下表1-4所記載的化合物的粗生成物。

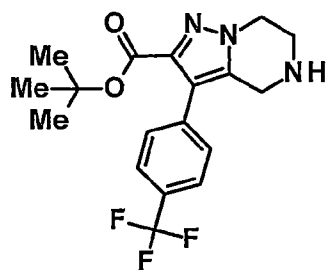
【0389】 [表1-4]

參考例編號	結構式
30	
31	
32	

【0390】 參考例33：

3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸第三丁基酯之製造

【0391】



【0392】 (1)於4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙基酯(1.0g)及二氯甲烷(20ml)的混合物，添加三乙胺(0.8ml)及氯甲酸苯甲基酯(0.76ml)，於室溫攪拌2小時。於反應混合物添加飽和氯化銨水溶液，以氯仿萃取。藉由以無水硫酸鎂乾燥有機層，並進行減壓濃縮，得到6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-乙基酯的粗生成物。

【0393】 (2)於前述(1)得到的6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-乙基酯的粗生成物及乙醇(20ml)的混合物，添加4N氫氧化鈉水溶液(1.5ml)，於室溫攪拌2小時。以1N鹽酸中和反應混合物後，以乙酸乙酯萃取。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥後，進行減壓濃縮，得到5-苯基甲氧基羰基-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸的粗生成物。

【0394】 (3)於前述(2)得到的5-苯基甲氧基羰基-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸的粗生成物及甲苯(15ml)的混合溶液，添加N,N-二甲基甲醯胺 二第三丁基縮醛(6ml)，氮氣下，於120℃攪拌30分鐘。冷卻至室溫後，將反應混合物進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：正己烷/乙酸乙酯=65/35至45/55)精製殘渣，得到黃色油狀物的6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(1.46g；產率80%)。

MS(ESI)m/z：302.2 [M—tBu+2H]⁺

【0395】 (4)於前述(3)得到的6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(480mg)及乙腈(7ml)的混合物，添加N-溴丁二醯亞胺(270mg)，於室溫攪拌2小時。於反應混合物添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，1N碳酸鉀水溶液，以氯仿萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：正己烷/乙酸乙酯=67/33至52/48)精製殘渣，得到無色油狀物的3-溴-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(490mg；產率84%)。

MS(ESI)m/z： 380.1/382.1 [M—tBu+2H]⁺

【0396】 (5)於前述(4)得到的3-溴-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(110mg)及1,4-二噁烷(1.8ml)的混合物，添加4-(三氟甲基)苯硼酸頻那醇(112mg)、[4-(二-第三丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺-2-(2'-胺基聯苯)]鈣(II)甲磺酸(17mg)及2N-碳酸鈉水溶液(0.9ml)，以微波反應裝置於140°C攪拌1小時攪拌。冷卻至室溫後，加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。以矽膠管柱層析法(溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40至40/60)精製殘渣，得到黃色油狀物3-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(123mg；產率97%)。

MS(ESI)m/z： 446.4 [M- tBu+2H]⁺

【0397】 (6)於前述(5)得到的3-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(123mg)與甲醇(1.5ml)及THF (0.5ml)的混合物添加20%氫氧化鈣(20mg)，氫氣下，於50°C攪拌2小時。藉

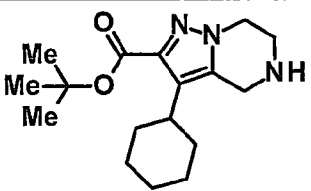
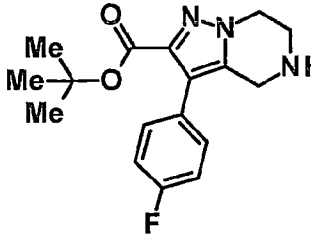
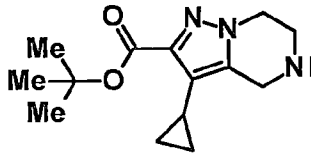
由將反應混合物進行矽藻土過濾後，進行減壓濃縮，得到黃色油狀物的標題化合物的粗生成物(90mg)。

MS(ESI)m/z：368.06[M+H]⁺

【0398】 參考例34至36：

藉由與參考例33相同地處理對應的原料化合物，得到下表1-5所記載的化合物的粗生成物。

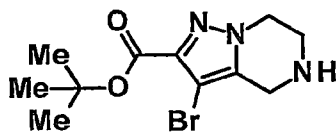
【0399】 [表1-5]

參考例編號	結構式
34	
35	
36	

【0400】 參考例37：

3-溴-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸第三丁基酯之製造

【0401】

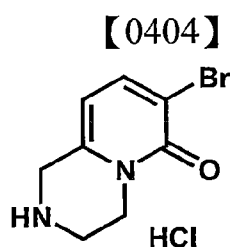


【0402】 於乙酸鈹(12mg)及二氯甲烷(6ml)的混合物，在氮氣下添加三乙胺(0.03ml)、三甲基矽烷(0.2ml)及參考例33(4)得到的3-溴-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸5-O-苯甲基酯 2-O-第三丁基酯(490mg)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30至0/100)精製殘渣，得到淡黃色固體的標題化合物(90mg；產率27%)。

MS(ESI)m/z : 246.1/248.1 [M—tBu+2H]⁺

【0403】 參考例38：

7-溴-1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]吡啶-6-酮鹽酸鹽之製造



【0405】 (1)於6-側氧基-3,4-二氫-1H-吡啶并[1,2-a]1,2-a]吡啶-2-羧酸第三丁基酯(182mg)的二氯甲烷(1.8ml)溶液添加N-溴丁二醯亞胺(65mg)，於室溫攪拌3小時。於反應混合物添加硫代硫酸鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0至40/60)精製殘渣，得到無色非晶質的7-溴-6-側氧基-3,4-二氫-1H-吡啶并[1,2-a]1,2-a]吡啶-2-羧酸第三丁基酯(42.2mg；產率18%)。

MS(ESI)m/z : 329.2/331.2[M+H]⁺

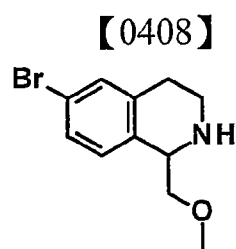
【0406】 (2)於前述(1)得到的7-溴-6-側氧基-3,4-二氫-1H-吡啶并[1,2-a]1,2-a]吡啶-2-羧酸第三丁基酯(42.2mg)添加4N鹽酸-乙酸乙酯溶液(0.8ml)，於室溫攪

拌18小時。藉由將反應混合物進行減壓濃縮，得到白色固體的標題化合物(33.2mg；產率98%)。

MS(ESI)m/z：229.0/231.0[M+H]⁺

【0407】 參考例39：

6-溴-1-(甲氧基甲基)-1,2,3,4-二氫異喹啉之製造



【0409】 (1)於2-(3-溴苯基)乙胺(1g)、2-甲氧基乙酸(540mg)及HATU(2.4g)的二氯甲烷(17ml)溶液加入三乙胺(1.4ml)，於室溫攪拌3小時。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。藉由以1N鹽酸及1N氫氧化鈉水溶液依序洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮，得到黃色油狀物的N-[2-(3-溴苯基)乙基]-2-甲氧基乙醯胺基的粗生成物(1.36g)。

【0410】 (2)於前述(1)得到的N-[2-(3-溴苯基)乙基]-2-甲氧基乙醯胺基的粗生成物(1.36g)的甲苯(17ml)溶液添加氧化磷(V)，於140°C攪拌2小時。於冷卻至0°C後加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。藉由以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮，得到茶色油狀物的6-溴-1-(甲氧基甲基)-3,4-二氫異喹啉的粗生成物(1.27g)。

【0411】 (3)於前述(2)得到的6-溴-1-(甲氧基甲基)-3,4-二氫異喹啉的粗生成物(1.27g)的甲醇(17ml)溶液添加硼氫化鈉(756mg)，於室溫攪拌18小時。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，

並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0至0/100)

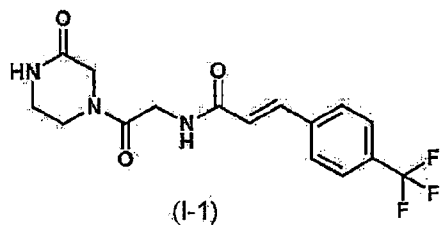
精製殘渣，得到橙色油狀物之標題化合物(64.1mg；產率5.0%)。

MS(ESI)m/z：256.1/258.1[M+H]⁺

【0412】 實施例1：

(E)-N-[2-側氧基-2-(3-側氧基哌啶-1-基)乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯
醯胺(化合物(I-1))之製造

【0413】



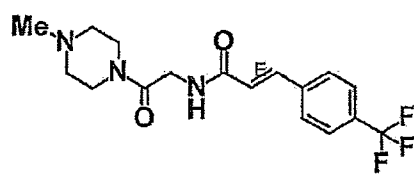
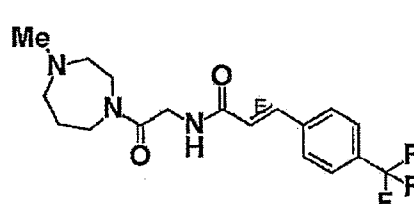
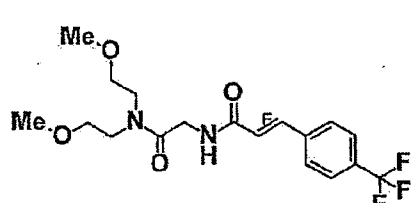
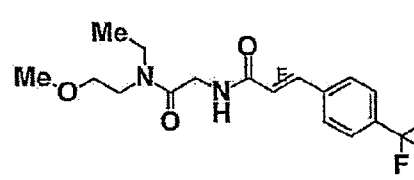
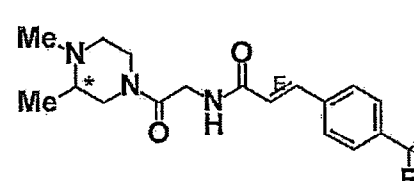
【0414】 於2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙酸(2.00g)的DMF(25ml)溶液，室溫，添加哌啶-2-酮(770mg)、N,N-二異丙基乙胺(1.5ml)、HATU(3.36g)，於室溫攪拌反應混合物2小時。於反應溶液添加飽和氯化銨水溶液並暫時於室溫攪拌後，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，並進行棉塞過濾。將溶劑進行減壓蒸餾，以矽膠管柱層析法(溶劑：氯仿/甲醇=100/0至96/4)精製所得到的殘渣。藉由混合含有目的物的部分並進行濃縮後，將殘渣以二異丙醚與乙酸乙酯進行懸濁洗淨，並於60°C進行減壓乾燥，得到白色固體的標題化合物(1.90g；產率73%)。

MS(ESI)m/z：356.3[M+H]⁺

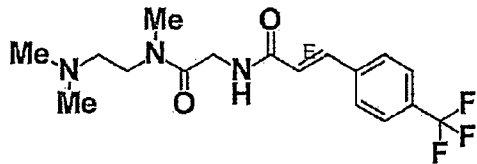
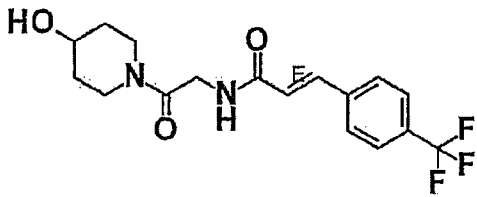
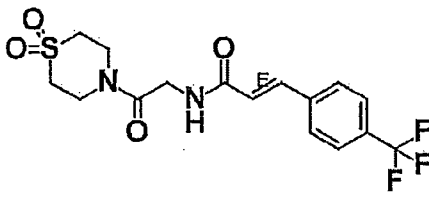
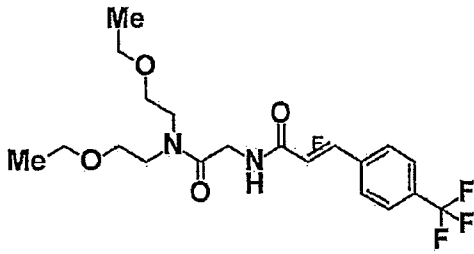
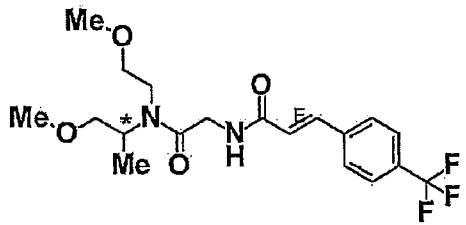
【0415】 實施例2至102：

藉由與實施例1同樣的方式處理對應的原料化合物，得到下表2-1至表2-21所記載的化合物。

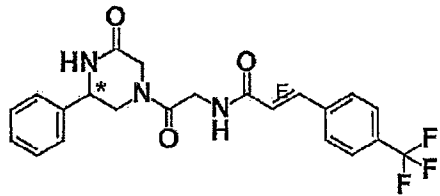
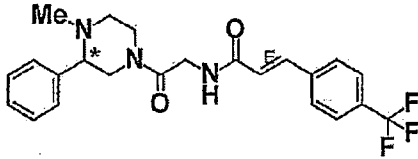
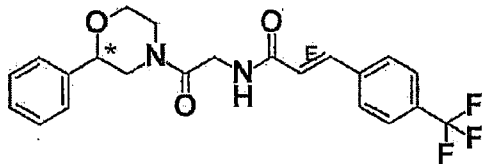
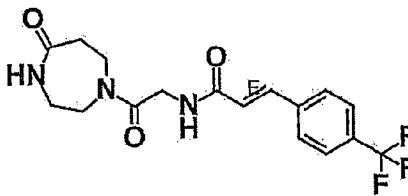
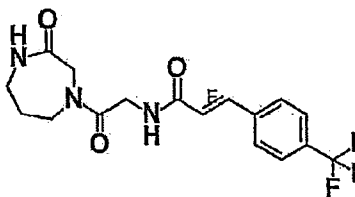
【0416】 [表2-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

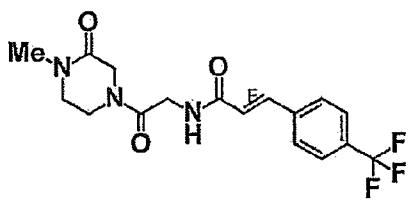
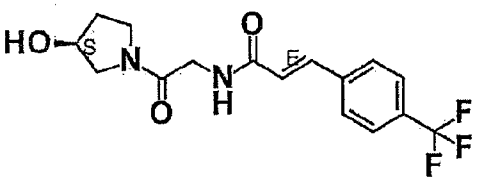
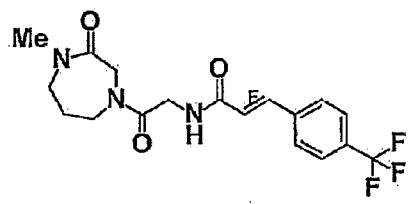
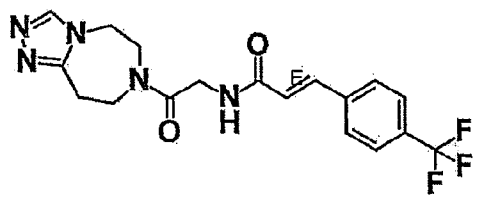
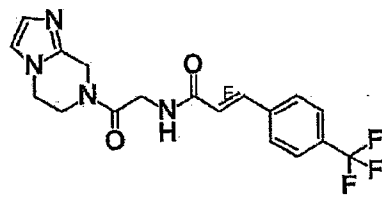
【0417】 [表2-2]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

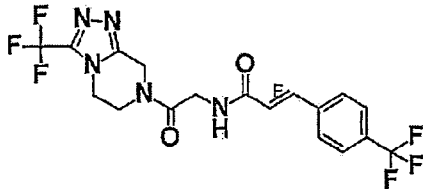
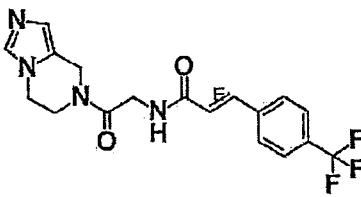
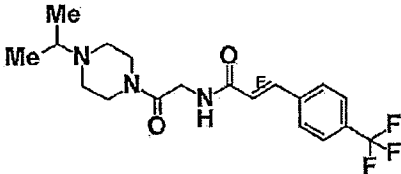
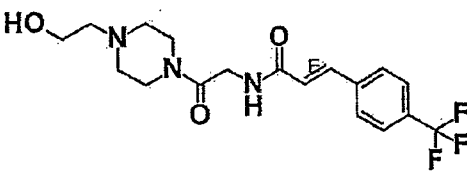
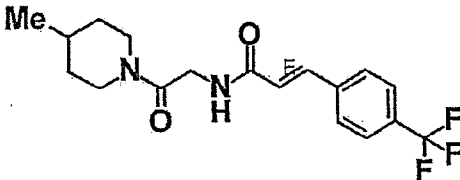
【0418】 [表2-3]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
1 2 (I-12)		MS (ESI) m/z: 432.1 [M+H] ⁺
1 3 (I-13)		MS (ESI) m/z: 432.1 [M+H] ⁺
1 4 (I-14)		MS (ESI) m/z: 419.1 [M+H] ⁺
1 5 (I-15)		MS (ESI) m/z: 370.1 [M+H] ⁺
1 6 (I-16)		MS (ESI) m/z: 370.1 [M+H] ⁺

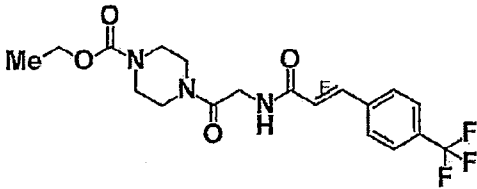
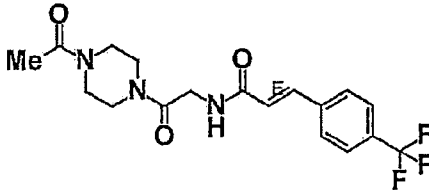
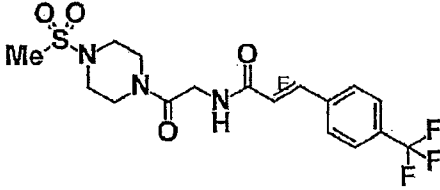
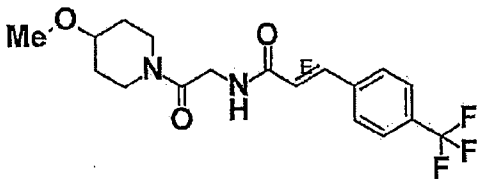
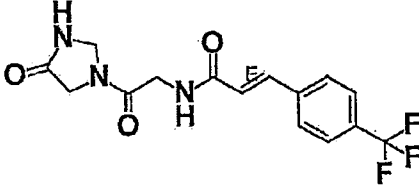
【0419】 [表2-4]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

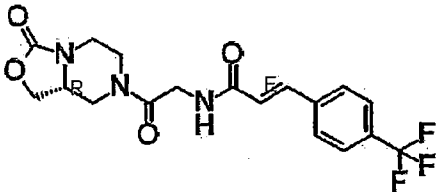
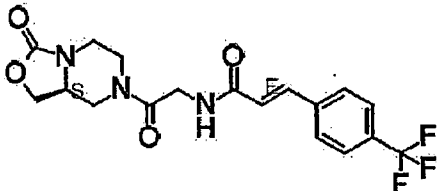
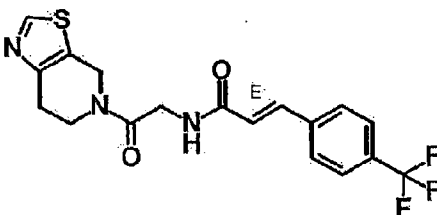
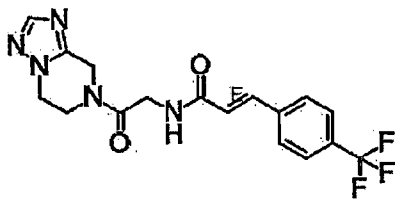
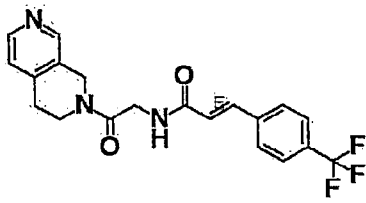
【0420】 [表2-5]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
2 2 (I - 2 2)		MS (ESI) m/z: 448.2 [M+H] ⁺
2 3 (I - 2 3)		MS (ESI) m/z: 379.2 [M+H] ⁺
2 4 (I - 2 4)		MS (ESI) m/z: 384.1 [M+H] ⁺
2 5 (I - 2 5)		MS (ESI) m/z: 386.1 [M+H] ⁺
2 6 (I - 2 6)		MS (ESI) m/z: 355.1 [M+H] ⁺

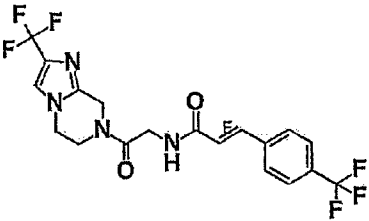
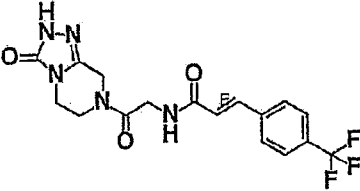
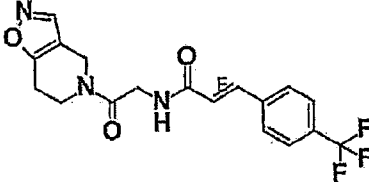
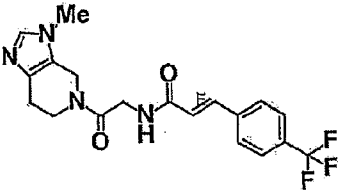
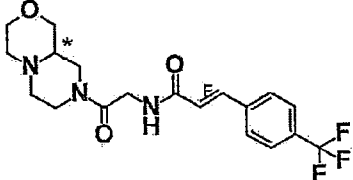
【0421】 [表2-6]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

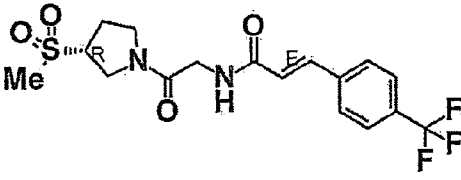
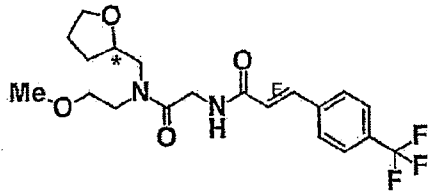
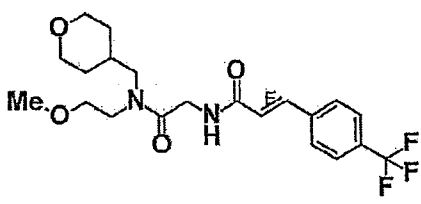
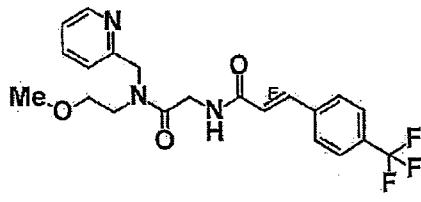
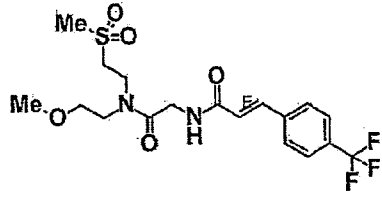
【0422】 [表2-7]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

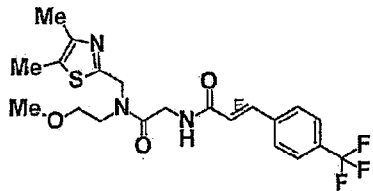
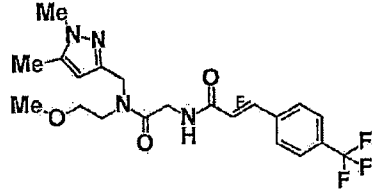
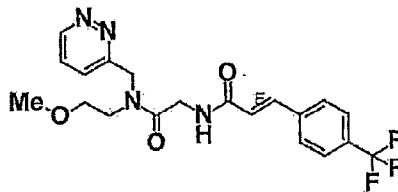
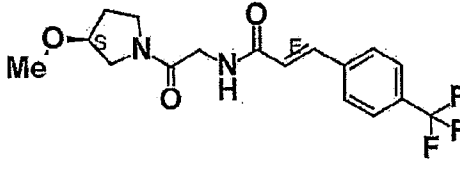
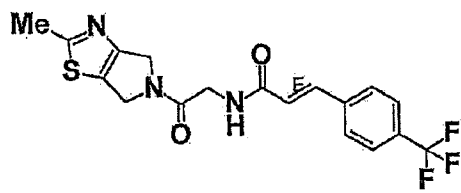
【0423】 [表2-8]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

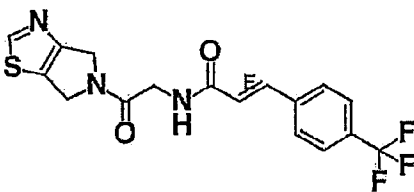
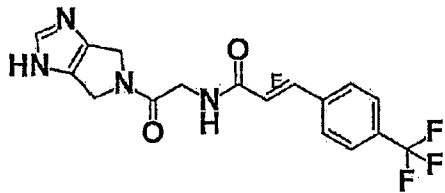
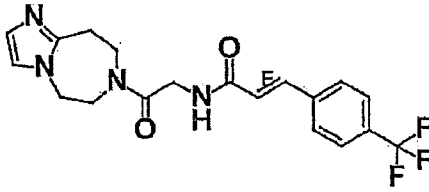
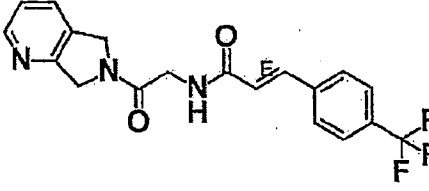
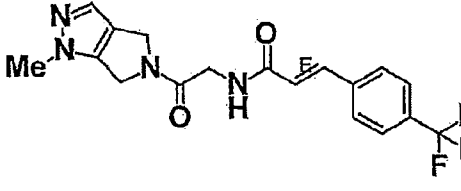
【0425】 [表2-10]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

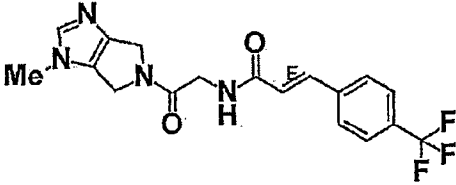
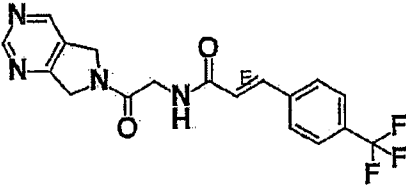
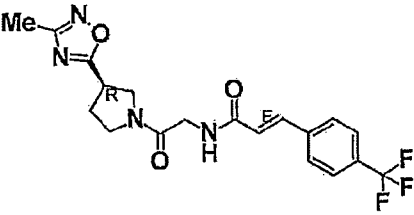
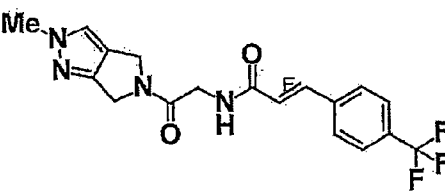
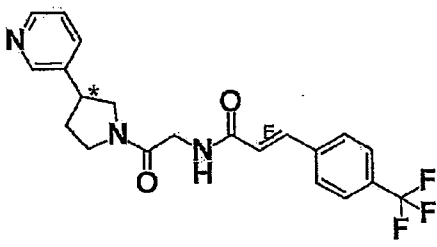
【0427】 [表2-12]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

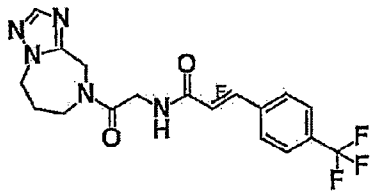
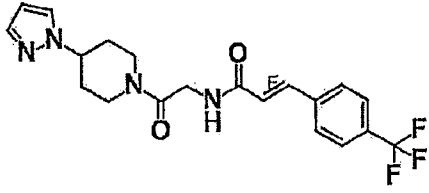
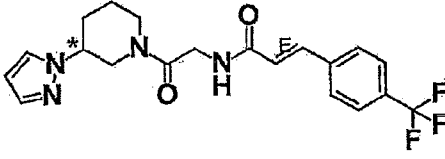
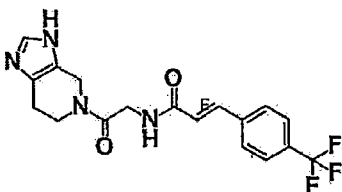
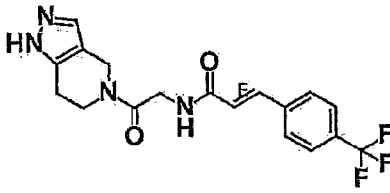
【0428】 [表2-13]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

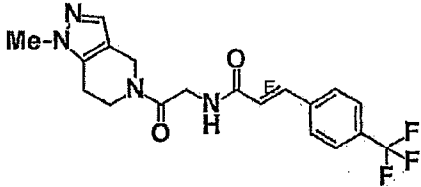
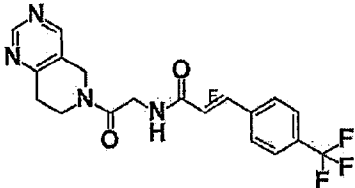
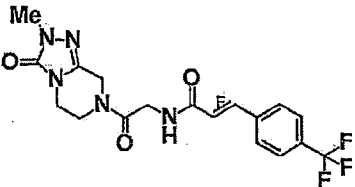
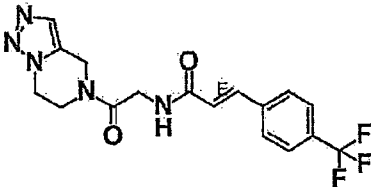
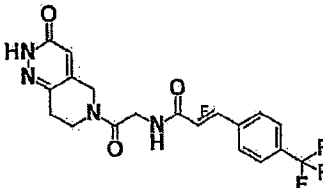
【0429】 [表2-14]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁻

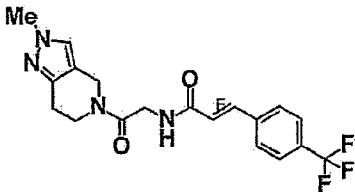
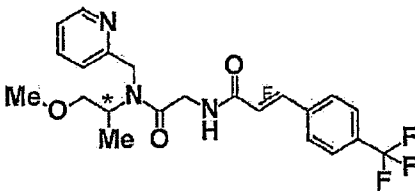
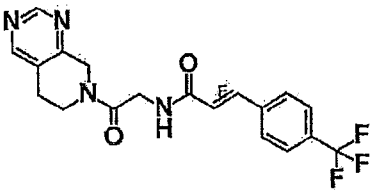
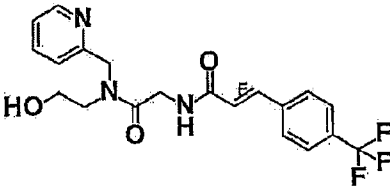
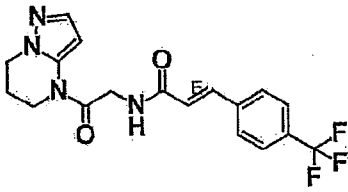
【0430】 [表2-15]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
7 2 (I - 7 2)		MS (ESI) m/z: 394. 2 [M+H] ⁺
7 3 (I - 7 3)		MS (ESI) m/z: 407. 2 [M+H] ⁺
7 4 (I - 7 4)		MS (ESI) m/z: 407. 2 [M+H] ⁺
7 5 (I - 7 5)		MS (ESI) m/z: 379. 1 [M+H] ⁺
7 6 (I - 7 6)		MS (ESI) m/z: 379. 3 [M+H] ⁺

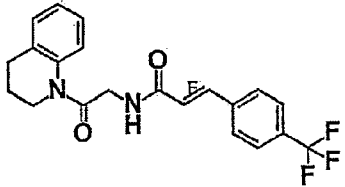
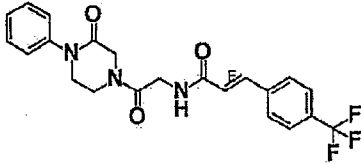
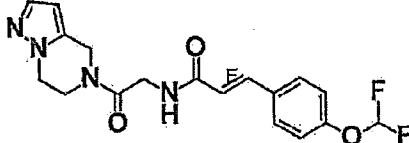
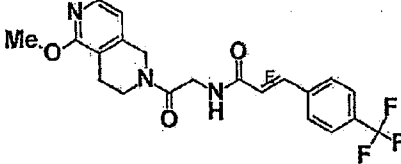
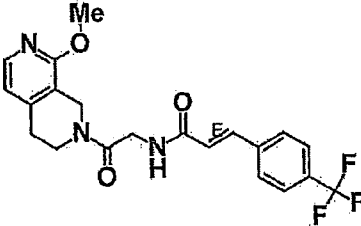
【0431】 [表2-16]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

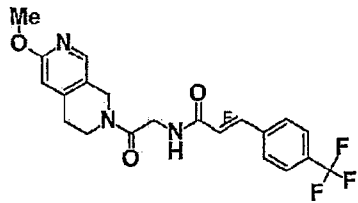
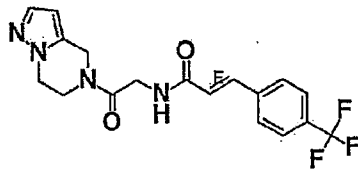
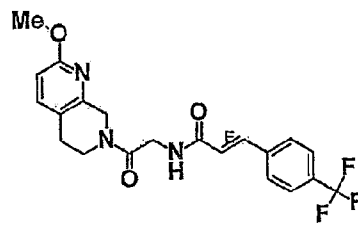
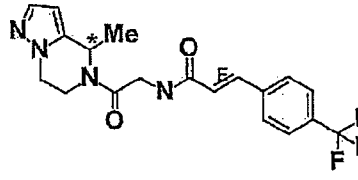
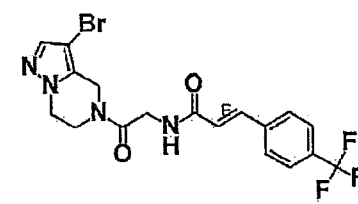
【0432】 [表2-17]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
8 2 (I - 8 2)		MS (ESI) m/z: 393. 2 [M+H] ⁺
8 3 (I - 8 3)		MS (ESI) m/z: 436. 3 [M+H] ⁺
8 4 (I - 8 4)		MS (ESI) m/z: 391. 2 [M+H] ⁺
8 5 (I - 8 5)		MS (ESI) m/z: 408. 2 [M+H] ⁺
8 6 (I - 8 6)		MS (ESI) m/z: 379. 2 [M+H] ⁺

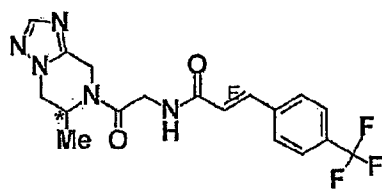
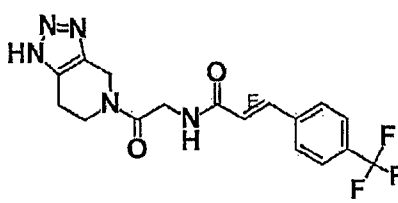
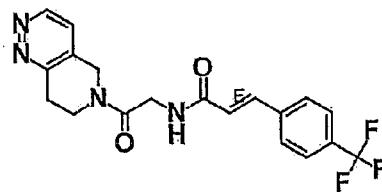
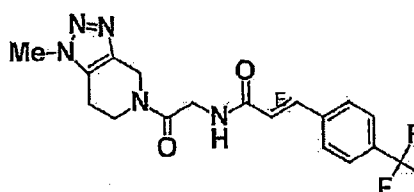
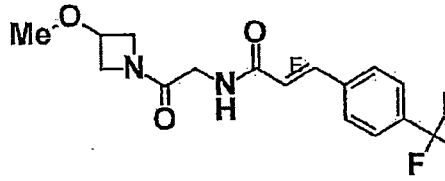
【0433】 [表2-18]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

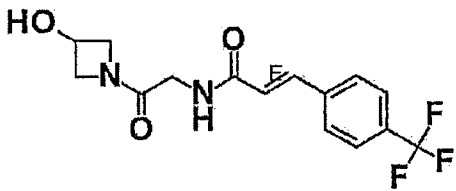
【0434】 [表2-19]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
9 2 (I - 9 2)		MS (ESI) m/z: 420. 3 [M+H] ⁺
9 3 (I - 9 3)		MS (ESI) m/z: 379. 1 [M+H] ⁺
9 4 (I - 9 4)		MS (ESI) m/z: 420. 2 [M+H] ⁺
9 5 (I - 9 5)		MS (ESI) m/z: 437. 3 [M+H] ⁺
9 6 (I - 9 6)		MS (ESI) m/z: 455. 1, 457. 1 [M-H] ⁻

【0435】 [表2-20]

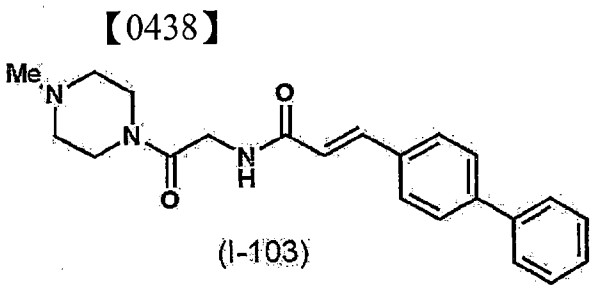
實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
97 (I-97)		MS (ESI) m/z: 394.1 [M+H] ⁺
98 (I-98)		MS (ESI) m/z: 380.1 [M+H] ⁺
99 (I-99)		MS (ESI) m/z: 391.2 [M+H] ⁺
100 (I-100)		MS (ESI) m/z: 394.2 [M+H] ⁺
101 (I-101)		MS (ESI) m/z: 343.0 [M+H] ⁺

【0436】 [表2-21]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
102 (I-102)		MS (ESI) m/z: 329.0 [M+H] ⁺

【0437】 實施例103：

(E)-N-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-3-(4-苯基苯基)丙-2-烯醯胺(化合物(I-103))之製造



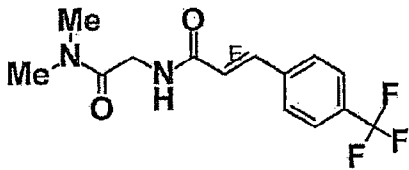
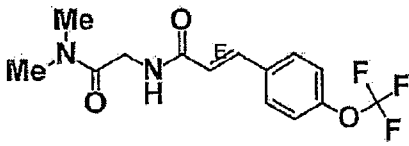
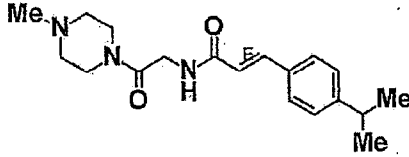
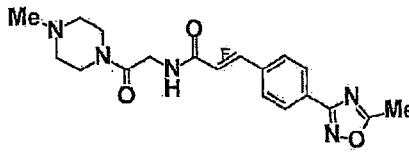
【0439】 於(E)-3-(4-苯基苯基)丙-2-烯羧酸(50mg)、2-胺基-1-(4-甲基哌啶-1-基) 乙酮鹽酸鹽(56mg)、HATU(110mg)的DMF(3ml)溶液，添加N,N-二異丙基乙胺(0.23ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水與氯仿並攪拌，以相分離器過濾。藉由將過濾液進行減壓濃縮，以逆相HPLC(10mmol/l 碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製殘渣，得到淡黃色固體的標題化合物(62mg；產率77%)。

MS(ESI)m/z：364.4[M+H]⁺

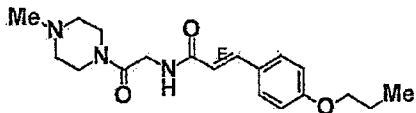
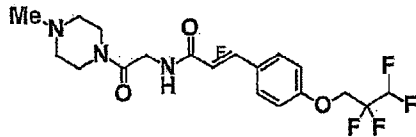
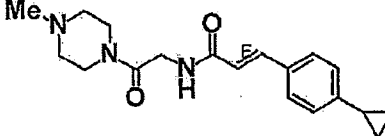
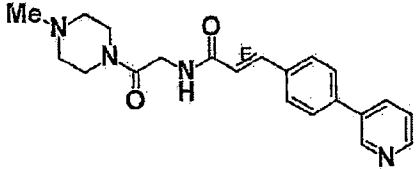
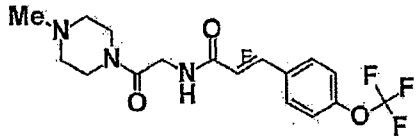
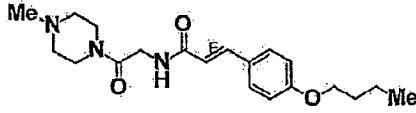
【0440】 實施例104至118：

藉由與實施例103同樣的方式處理對應的原料化合物，得到下表3-1至表3-3所記載的化合物。

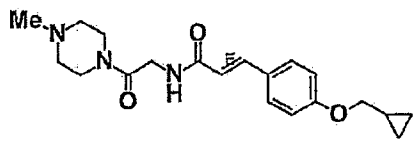
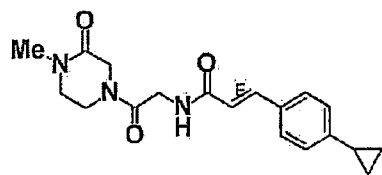
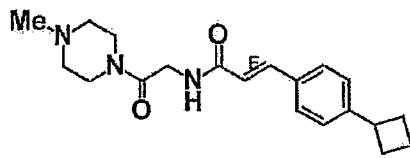
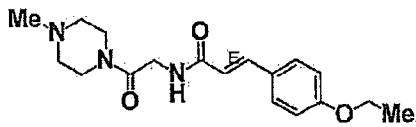
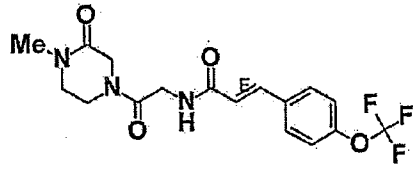
【0441】 [表3-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

【0442】 [表3-2]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

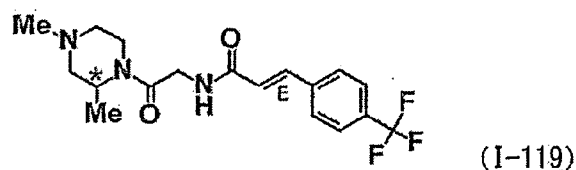
【0443】 [表3-3]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

【0444】 實施例119：

(E)-N-[2-(2,4-二甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯
醯胺(化合物(I-119))之製造

【0445】



【0446】 (1)於在後述實施例152得到的3-甲基-4-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-羧酸第三丁基酯(453mg)的乙腈(2ml)溶液，添加鹽酸(4mol/l的乙酸乙酯溶液)(3ml)，於室溫攪拌反應混合物2小時。藉由將溶劑進行減壓蒸餾，得到橙色非晶質之(E)-N-[2-(2-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺鹽酸鹽的粗生成物(400mg)。

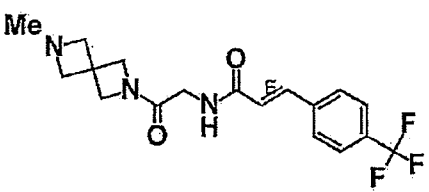
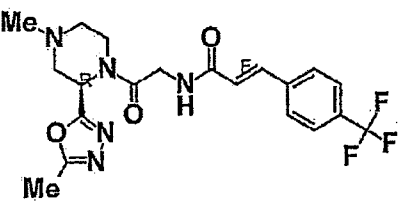
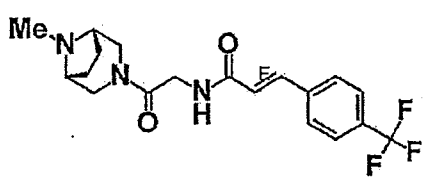
【0447】 (2)於前述(1)得到的(E)-N-[2-(2-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺鹽酸鹽的粗生成物(400mg)的二氯甲烷(3.5ml)溶液，添加甲醛(37重量%濃度的甲醇溶液)(150μl)、乙酸(500μl)、三乙醯氧基硼氫化鈉(330mg)，於室溫攪拌反應混合物1小時。於反應混合物添加0.5mol/l NaOH水溶液，以氯仿萃取水層。藉由以無水硫酸鎂乾燥有機層後，進行棉塞過濾。將溶劑進行減壓蒸餾，以矽膠管柱層析法(溶劑：氯仿/甲醇=98/2至91/9)精製所得到的殘渣，得到白色非晶質的標題化合物(240 mg；產率64%)。

MS(ESI)m/z：370.2[M+H]⁺

【0448】 實施例120至122：

藉由與實施例119同樣地處理對應的實施例153至155的化合物(化合物(I-153)至化合物(I-155))，得到下表4所記載的化合物。

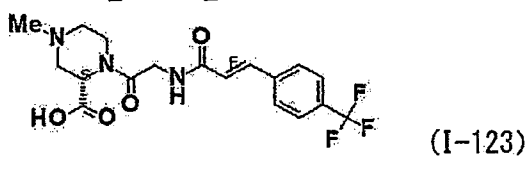
【0449】 [表4]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
1 2 0 (I - 1 2 0)		MS (ESI) m/z: 368.0 [M+H] ⁺
1 2 1 (I - 1 2 1)		MS (ESI) m/z: 438.1 [M+H] ⁺
1 2 2 (I - 1 2 2)		MS (ESI) m/z: 382.1 [M+H] ⁺

【0450】 實施例123：

(2S)-4-甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]哌咻-2-羧酸(化合物(I-123))之製造

【0451】



【0452】 於後述實施例156得到的(2S)-4-甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]哌咻-2-羧酸甲基酯(化合物(I-156))(318mg)的甲醇(1.6ml)溶液添加1mol/l氫氧化鈉水溶液(1.6ml)，於室溫攪拌反應混合物3小時。藉

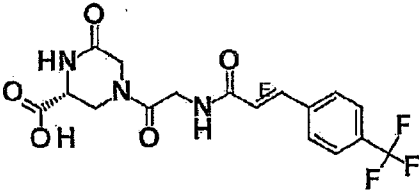
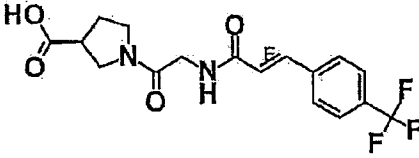
由於反應混合物添加1mol/l鹽酸(1.6ml)，1mol/l氫氧化鈉水溶液(1ml)後，以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至65/35)精製該溶液，得到白色粉末的標題化合物(169mg；產率55%)。

MS(ESI)m/z：400.1[M+H]⁺

【0453】 實施例124至125：

藉由與實施例123同樣地處理後述實施例157至158的化合物(化合物(I-157)至化合物(I-158))，得到於下表5所記載的化合物。

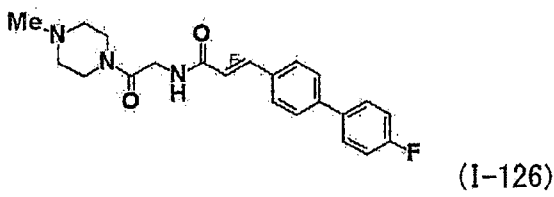
【0454】 [表5]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
1 2 4 (I - 1 2 4)		MS (ESI) m/z: 398.3 [M-H] ⁻
1 2 5 (I - 1 2 5)		MS (ESI) m/z: 371.1 [M+H] ⁺

【0455】 實施例126：

(E)-3-[4-(4-氟苯基)苯基]-N-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]丙-2-烯醯胺
(化合物(I-126))之製造

【0456】



【0457】 使(E)-3-(4-溴苯基)-N-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]丙-2-烯醯胺(100mg)、(4-氟苯基)硼酸(57mg)、雙(三環己基磷)二氯化鈮(II)(20mg)、磷酸三鉀(174 mg)於甲苯(3ml)與水(0.3ml)進行懸濁，於110℃攪拌反應混合物5小時。將反應混合物放冷後，一邊以乙酸乙酯洗入一邊進行矽藻土過濾，並將過濾液進行減壓濃縮。藉由以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製殘渣，得到白色固體的標題化合物(91mg；產率87%)。

MS(ESI)m/z：382.2[M+H]⁺

【0458】 實施例127至128：

藉由與參考例126相同地處理對應的原料化合物，得到下表6所記載的化合物。

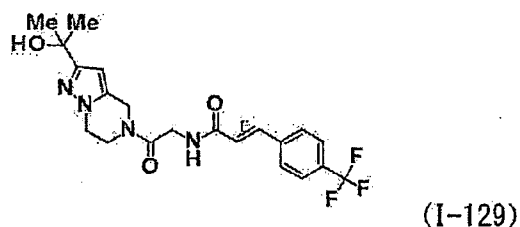
【0459】 [表 6]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
1 2 7 (I - 1 2 7)		MS (ESI) m/z: 418. 2 [M+H] ⁺
1 2 8 (I - 1 2 8)		MS (ESI) m/z: 432. 2 [M+H] ⁺

【0460】 實施例129：

(E)-N-[2-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-129))之製造

【0461】



【0462】 (1)於6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉-2,5-二羧酸O5-苯甲基酯 O2-乙基酯(150mg)的THF(5 ml)溶液，於-78°C添加溴化甲基鎂(3mol/l的THF溶液)(0.5ml)，並於-78°C攪拌1小時後，一邊慢慢地升溫至室溫一邊攪拌整夜。於反應溶液添加水後，藉由進行減壓濃縮，得到2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉的粗生成物。

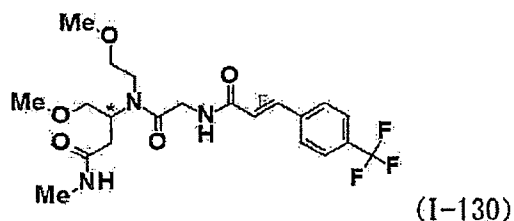
【0463】 (2)於前述(1)得到的2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉的粗生成物依序添加DMF(5ml)、[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙酸(130mg)、HATU(226mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.4ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物。於反應溶液添加飽和碳酸氫鈉水，將水層以乙酸乙酯進行進行分液。以飽和食鹽水洗淨混和的有機層，以硫酸鈉乾燥後，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：乙酸乙酯/甲醇=100/0至95/5)精製所得到的殘渣，得到無色固體的標題化合物(25mg；產率13%)。

MS(ESI)m/z：437.3[M+H]⁺

【0464】 實施例130：

4-甲氧基-3-[2-甲氧基乙基-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]胺基]-N-甲基丁醯胺(化合物(I-130))之製造

【0465】



【0466】 (1)於在參考例4得到的3-[第三丁氧基羰基(2-甲氧基乙基)胺基]-4-甲氧基丁酸甲基酯(127mg)的THF(4ml)溶液添加1mol/l的氫氧化鈉水溶液(500μl)，於室溫攪拌反應混合物16小時。於反應混合物添加1mol/l的鹽酸(500μl)後，進行減壓濃縮，以甲苯進行共沸2次，得到3-[第三丁氧基羰基(2-甲氧基乙基)胺基]-4-甲氧基丁酸的粗生成物。

【0467】 (2)將前述(1)得到的3-[第三丁氧基羰基(2-甲氧基乙基)胺基]-4-甲氧基丁酸的粗生成物溶解於DMF(4ml)，由此取出2ml。於此添加單甲胺(310μl)、HATU(94.9mg)，於室溫攪拌反應溶液40分鐘。於反應溶液添加水，並以乙酸乙酯萃取水層。藉由以硫酸鈉乾燥混合的有機層後，進行過濾，將過濾液進行減壓濃縮，得到N-(2-甲氧基乙基)-N-[1-(甲氧基甲基)-3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基]胺甲酸第三丁基酯的粗生成物(130mg)。

【0468】 (3)於前述(2)得到的N-(2-甲氧基乙基)-N-[1-(甲氧基甲基)-3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基]胺甲酸第三丁基酯的粗生成物(130mg)添加鹽酸(4mol/l的1,4-二噁烷溶液)(2ml)，於室溫攪拌反應混合物80分鐘。藉由濃縮反應液，得到4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基胺基)-N-甲基丁醯胺鹽酸鹽的粗生成物。

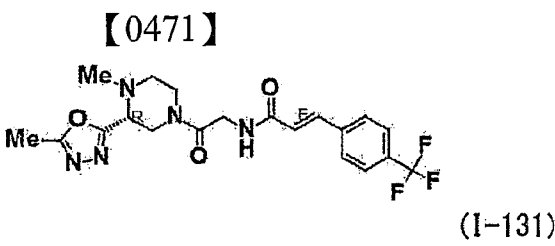
【0469】 (4)藉由與實施例1同樣的方式處理前述(3)得到的4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基胺基)-N-甲基丁醯胺鹽酸鹽的粗生成物與2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯

基]丙-2-烯醇基]胺基]乙酸(57.9mg)，得到無色非晶質之標題化合物(29.8mg；總產率31%)。

MS(ESI)m/z：460.1[M+H]⁺

【0470】 實施例131

(E)-N-[2-[(3R)-4-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-131))之製造

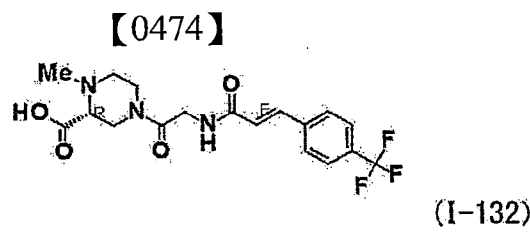


【0472】 藉由與實施例119的(2)同樣的方式處理後述實施例167得到的(E)-N-[2-[(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-167))(103mg)，得到無色非晶質之標題化合物(88mg；產率92%)。

MS(ESI)m/z：438.2[M+H]⁺

【0473】 實施例132：

(2R)-1-甲基-4-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧酸(化合物(I-132))之製造

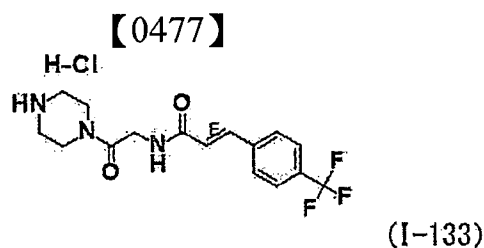


【0475】藉由與實施例119的(2)同樣的方式處理後述實施例171得到的(2R)-1-甲基-4-[2-[[*(E)*]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧酸甲酯(化合物(I-171))，得到白色粉末的標題化合物(83mg；產率21%)。

MS(ESI)*m/z*：400.1[M+H]⁺

【0476】實施例133：

(*E*)-N-(2-側氧基-2-哌啶-1-基乙基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺 鹽酸鹽(化合物(I-133))之製造



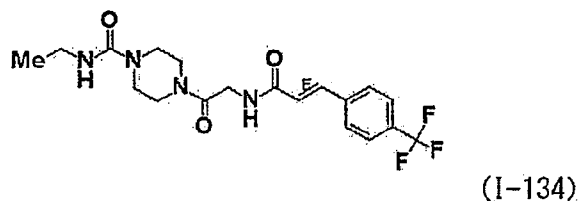
【0478】於在後述實施例160得到的4-[2-[[*(E)*]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-1-羧酸第三丁基酯(化合物(I-160))(600mg)的甲醇(5ml)溶液，添加鹽酸(4mol/l的1,4-二噁烷溶液)(10ml)，於室溫攪拌1小時。將溶劑進行減壓濃縮，於得到的殘渣機添加乙腈並進行懸濁洗淨，進行減壓過濾。藉由加熱乾燥得到的固體，得到白色固體的標題化合物(410mg；產率80%)。

MS(ESI)*m/z*：342.1[M+H]⁺

【0479】實施例134：

N-乙基-4-[2-[[*(E)*]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-1-羧醯胺(化合物(I-134))之製造

【0480】

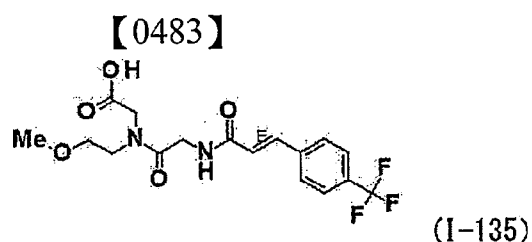


【0481】 於實施例133得到的(E)-N-(2-側氧基-2-哌啶-1-基乙基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺 鹽酸鹽(化合物(I-133))(150mg)的二氯甲烷(5ml)溶液，添加三乙胺(0.15ml)、異氰酸乙酯(0.04ml)，於室溫攪拌2小時。於反應液添加水後，以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，以硫酸鎂乾燥後，並進行減壓濃縮。於得到的殘渣添加二異丙醚進行懸濁洗淨，進行減壓過濾。藉由加熱乾燥得到的固體，得到白色固體的標題化合物(137mg；產率84%)。

MS(ESI)m/z : 413.2[M+H]⁺

【0482】 實施例135：

2-[2-甲氧基乙基-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]胺基]乙酸(化合物(I-135))之製造



【0484】 於後述實施例161得到的2-[2-甲氧基乙基-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]胺基]乙酸乙基酯(化合物(I-161))(350mg)的甲醇(3ml)溶液添加1mol/l氫氧化鈉水溶液(2.5ml)，於室溫攪拌反應混合物1小時。於反應混合物添加1mol/l鹽酸(2.5ml)與水(10ml)攪拌整夜。藉由濾取析出的固體，

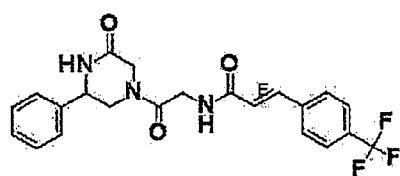
並以二異丙醚進行懸濁洗淨後，進行減壓乾燥，得到白色固體的標題化合物 (253mg；產率78%)。

MS(ESI)m/z：389.1[M+H]⁺

【0485】 實施例136，137：

(E)-N-[2-側氧基-2-[3-側氧基-5-苯基哌啶-1-基]乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺的兩鏡像異構物(化合物(I-136)，化合物(I-137))之製造

【0486】



(I-136), (I-137)

【0487】 藉由將在實施例12製造的消旋體的(E)-N-[2-側氧基-2-(3-側氧基-5-苯基哌啶-1-基)乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-12))(166mg)以手性HPLC進行光學拆分(Optical resolution)，如下表7所示，得到標題化合物之2個鏡像異構物。

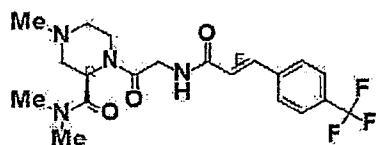
【0488】 [表7]

實施例編號 (化合物編號)	儀器分析數據	分析條件
136 (I-136)	MS(ESI)m/z:432.2[M+H] ⁺	管柱:CHIRALPAK IE-3 (4.6x150mm) 移動相: 乙醇 流速:0.5mL/min 溫度:25℃ 分析通道:PDA270.0nm 維持時間(分鐘):8.990
137 化合物(I-136)的鏡 像異構物 (I-137)	MS(ESI)m/z:432.2[M+H] ⁺	管柱:CHIRALPAK IE-3 (4.6x150mm) 移動相: 乙醇 流速:0.5mL/min 溫度:25℃ 分析通道:PDA270.0nm 維持時間(分鐘):12.299

【0489】 實施例138：

(2R)-N,N,4-三甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧醯胺(化合物(I-138))之製造

【0490】



(I-138)

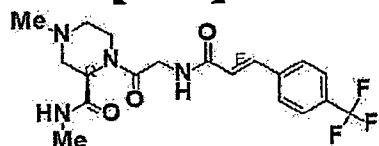
【0491】 於在後述實施例169得到的(2R)-4-甲基-1-[2-[[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯基]胺基]乙基]哌啶-2-羧酸(化合物(I-169))(30mg)的DMF(0.5ml)溶液，添加9.5mol/l二甲胺水溶液(12μl)、N,N-二異丙基乙胺(20μl)、HATU(43mg)，室溫攪拌1小時。藉由於反應混合物添加水與DMSO，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製，得到白色黏性體的標題化合物(17mg；產率54%)。

MS(ESI)m/z：427.3[M+H]⁺

【0492】 實施例139：

(2R)-N,4-二甲基-1-[2-[[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯基]胺基]乙基]哌啶-2-羧酸(化合物(I-139))之製造

【0493】



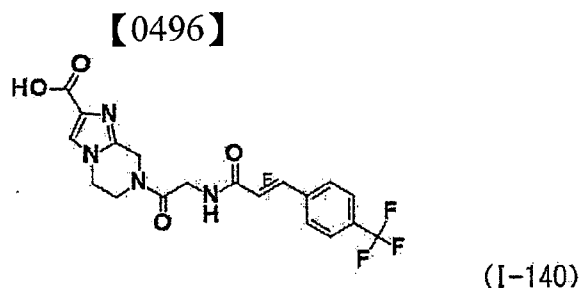
(I-139)

【0494】 於在後述實施例169得到的(2R)-4-甲基-1-[2-[[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯基]胺基]乙基]哌啶-2-羧酸(化合物(I-169))(30mg)的DMF(0.5ml)溶液，添加9.5mol/l二甲胺水溶液(10μl)、N,N-二異丙基乙胺(18μl)、HATU(40mg)，於室溫攪拌1小時。藉由於反應混合物添加水與DMSO，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製，得到白色黏性體的標題化合物(18mg；產率58%)。

MS(ESI)m/z : 413.2[M+H]⁺

【0495】 實施例140：

7-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]-6,8-二氫-5H-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸(化合物(I-140))之製造



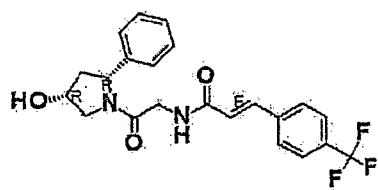
【0497】 於在後述實施例162得到的7-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]-6,8-二氫-5H-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸乙基酯(化合物(I-162))(500mg)的甲醇(4ml)溶液添加1mol/l氫氧化鈉水溶液(1.2ml)，於室溫攪拌反應混合物1小時。於反應混合物添加1mol/l鹽酸(1.2ml)，濾取析出的固體，以二異丙醚進行懸濁洗淨。藉由將以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=90/10至60/40)精製得到的固體於1mol/l鹽酸進行懸濁後濾取，並以二異丙醚進行懸濁洗淨，減壓乾燥，得到白色粉末的標題化合物(120mg；產率26%)。

MS(ESI)m/z : 423.2[M+H]⁺

【0498】 實施例141：

(*E*)-N-[2-[(2*R*,4*R*)-4-羥基-2-苯基吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-141))之製造

【0499】



(I-141)

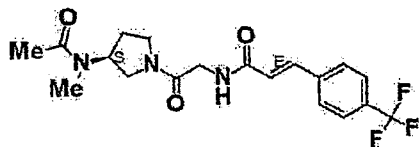
【0500】於後述實施例163得到的(E)-N-[2-[(2R,4R)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-2-苯基吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-163))的粗生成物的THF(2ml)溶液，添加1mol/l四正丁基氟化銨-THF溶液(0.6ml)，室溫下攪拌17小時。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾不溶物。將過濾液進行減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=50/50至0/100)精製所得到的殘渣，將含有目的物的部分進行減壓濃縮。以乙酸乙酯洗淨得到的固體，藉由過濾得到白色固體的標題化合物(75mg；產率30%)。

MS(ESI)m/z：419.2[M+H]⁺

【0501】實施例142：

(E)-N-[2-[(3S)-3-[乙醯基(甲基)胺基]吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-142))之製造

【0502】



(I-142)

【0503】(1)將後述實施例164得到的N-甲基-N-[(3S)-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁基酯(化合物(I-164))(79 mg)溶解於二氯甲烷(3 ml)，添加2,2,2-三氟乙酸(0.05 ml)並於室溫攪拌3

小時。藉由將溶劑進行減壓濃縮，於得到的殘渣添加甲苯並進行共沸，得到淡黃色固體的(E)-N-[2-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽的粗生成物。

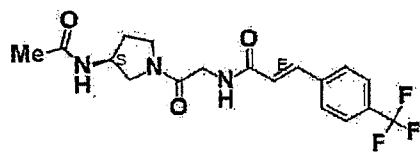
【0504】 (2)將前述(1)得到的(E)-N-[2-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽的粗生成物溶解於二氯甲烷(1ml)，添加三乙胺(0.07ml)與氯化乙醯基(17 mg)並於室溫攪拌1小時。於反應液添加甲醇並使反應停止後，藉由將溶劑進行減壓濃縮，以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製所得到的殘渣，得到無色黏性體的標題化合物(62.5mg；產率94%)。

MS(ESI)m/z：398.2[M+H]⁺

【0505】 實施例143：

(E)-N-[2-[(3S)-3-乙醯胺基吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-143))之製造

【0506】



(I-143)

【0507】 (1)將後述實施例165得到的N-[(3S)-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸 第三丁基酯(化合物(I-165))(68 mg)溶解於二氯甲烷(3ml)，添加2,2,2-三氟乙酸(0.1ml)於室溫攪拌3小時。藉由將溶劑進行減壓濃縮，並於得到的殘渣添加甲苯並進行共沸，得到淺黃色固體的

(E)-N-[2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽的粗生成物。

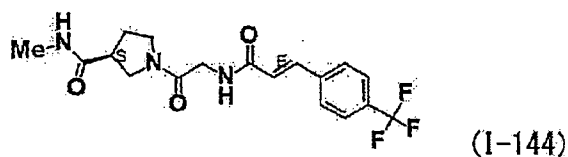
【0508】 (2)將前述(1)得到的(E)-N-[2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽的粗生成物溶解於二氯甲烷(1ml)，添加三乙胺(0.07ml)與氯化乙醯基(15mg)並於室溫攪拌1小時。於反應液添加甲醇並使反應停止後，藉由將溶劑進行減壓濃縮，以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製所得到的殘渣，得到無色固體標題化合物(42mg；產率71%)。

MS(ESI)m/z：384.2[M+H]⁺

【0509】 實施例144：

(3S)-N-甲基-1-[2-[[E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-羧醯胺(化合物(I-144))之製造

【0510】



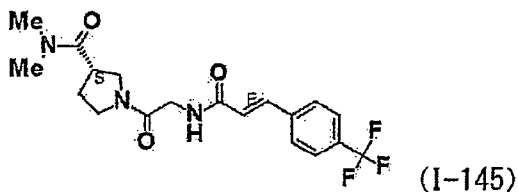
【0511】 將後述實施例158得到的(3S)-1-[2-[[E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-羧酸甲基酯(化合物(I-158))(42mg)溶解於甲胺(2mol/l的THF溶液)(3ml)，於室溫攪拌3小時。藉由將反應溶液進行減壓濃縮，以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製所得到的殘渣，得到無色粉末的標題化合物(38mg；產率91%)。

MS (ESI) m/z：384.2 [M+H]⁺

【0512】 實施例145：

(3S)-N,N-二甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-羧醯胺(化合物(I-145))之製造

【0513】



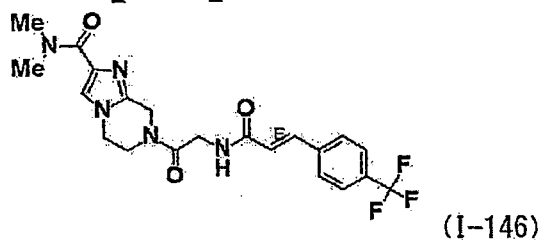
【0514】 於實施例125得到的(3S)-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-羧酸(化合物(I-125))(40 mg)的DMF(1ml)溶液，加入甲胺鹽酸鹽(9mg)、HATU(45mg)，滴加N,N-二異丙基乙胺(0.056 ml)，於室溫攪拌1小時。於反應溶液添加飽和氯化銨水溶液，以氯仿萃取。藉由以無水硫酸鈉乾燥將有機層進行減壓濃縮，以逆相HPLC(溶劑：10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製所得到的殘渣，得到無色粉末的標題化合物(42mg；產率98%)。

MS (ESI) m/z : 398.2[M+H]⁺

【0515】 實施例146：

(3S)-N,N-二甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-3-羧醯胺(化合物(I-146))之製造

【0516】



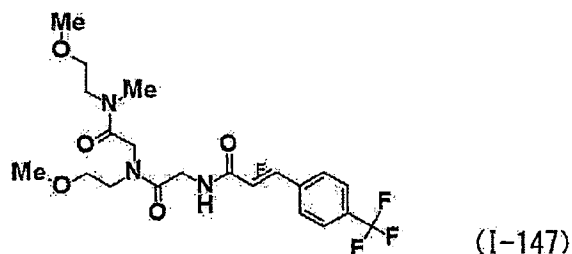
【0517】於在實施例140製造的7-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯基]氨基]乙基]-6,8-二氫-5H-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸(化合物(I-140))(50mg)的DMF(0.5ml)溶液，添加9.5mol/l二甲胺水溶液(15μl)、*N,N*-二異丙基乙胺(25μl)、HATU(68mg)，於室溫攪拌1小時。於反應混合物添加10%碳酸鉀水溶液，以氯仿：甲醇(90：10)混合溶劑萃取。混合有機層，以無水硫酸鎂乾燥，濾除不溶物。藉由將過濾液進行減壓濃縮，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製所得到的殘渣，得到白色粉末的標題化合物(36mg；產率68%)。

MS(ESI)m/z : 450.2[M+H]⁺

【0518】 實施例147：

(E)-N-[2-[2-甲氧基乙基-[2-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]-2-側氧基乙基]胺基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-147))之製造

【0519】

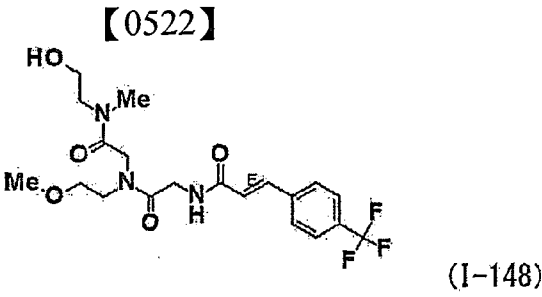


【0520】於在實施例135製造的2-[2-甲氧基乙基-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯基]胺基]乙基]胺基]乙酸(50mg)(化合物(I-135))的DMF(0.6ml)溶液，添加2-甲氧基-N-甲基乙胺(18mg)、N,N-二異丙基乙胺(33μl)、HATU(73mg)，並於室溫攪拌反應混合物1小時。藉由以水稀釋反應溶液，並以逆相HPLC(10mmol/L碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製，得到無色黏性體的標題化合物(49mg；產率83%)。

MS(ESI)m/z : 460.1[M+H]⁺

【0521】 實施例148：

(E)-N-[2-[[2-[2-羥基乙基(甲基)胺基]-2-側氧基乙基]-(2-甲氧基乙基)胺基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-148))之製造

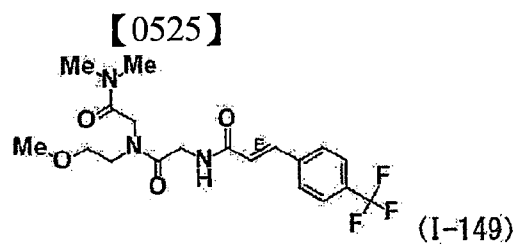


【0523】 於在實施例135製造的2-[2-甲氧基乙基]-2-[[[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]胺基]乙酸(化合物(I-135))(50mg)的DMF(0.6ml)溶液，添加2-(甲基胺基)乙醇(15mg)、N,N-二異丙基乙胺(33μl)、HATU(73mg)，於室溫攪拌反應混合物1小時。藉由以水稀釋反應溶液，並以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製，得到無色黏性體的標題化合物(43mg；產率75%)。

MS(ESI)m/z : 446.1[M+H]⁺

【0524】 實施例149：

(E)-N-[2-[[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]-(2-甲氧基乙基)胺基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-149))之製造

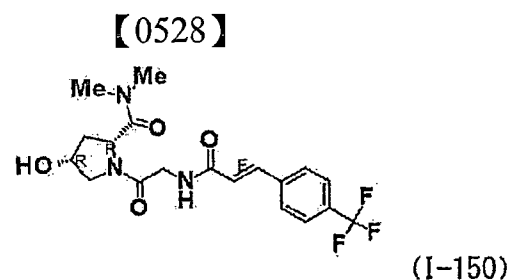


【0526】 於在實施例135製造的2-[2-甲氧基乙基-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]胺基]乙酸(化合物(I-135))(50mg)的DMF(0.6ml)溶液，添加9.5mol/l二甲胺水溶液(22 μ l)、N,N-二異丙基乙胺(33 μ l)、HATU(73mg)，於室溫攪拌反應混合物1小時。藉由以水稀釋反應溶液，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製，得到無色黏性體的標題化合物(47mg；產率88%)。

MS(ESI)m/z：416.1[M+H]⁺

【0527】 實施例150：

(2R,4R)-4-羥基-N,N-二甲基-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-2-羧醯胺(化合物(I-150))之製造



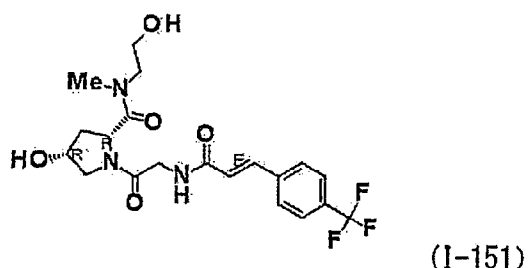
【0529】 於後述實施例170得到的(2R,4R)-4-羥基-1-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-2-羧酸(化合物(I-170))(70mg)的DMF(1ml)溶液，添加9.5mol/l二甲胺水溶液(21 μ l)、N,N-二異丙基乙胺(40 μ l)、HATU(84mg)，於室溫攪拌反應混合物1小時。藉由以水稀釋反應溶液，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製，得到白色固體的標題化合物(50mg；產率67%)。

MS(ESI)m/z：414.2[M+H]⁺

【0530】 實施例151：

(2R,4R)-4-羥基-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-2-羧醯胺(化合物(I-151))之製造

【0531】



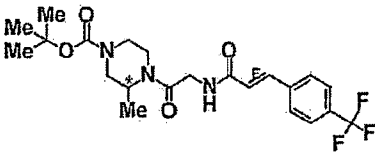
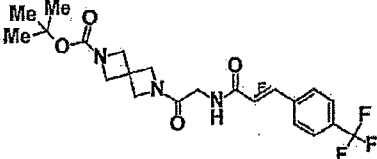
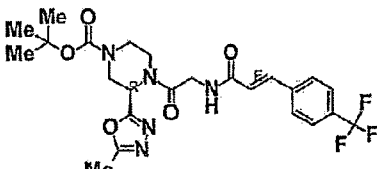
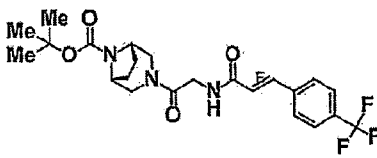
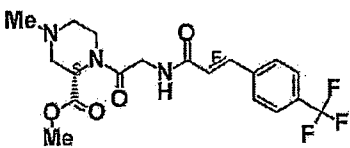
【0532】 於後述實施例170得到的(2R,4R)-4-羥基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-2-羧酸(化合物(I-170))(70mg)的DMF (1ml)溶液，添加2-(甲基胺基)乙醇(16μl)、N,N-二異丙基乙胺(40μl)、HATU(84mg)，於室溫攪拌反應混合物1小時。藉由以水稀釋反應溶液，以逆相HPLC(10mmol/l 碳酸銨水溶液/乙腈=80/20至50/50)精製，得到無色黏性體的標題化合物(57mg；產率71%)。

MS(ESI)m/z：444.3[M+H]⁺

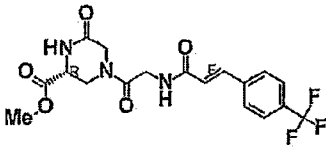
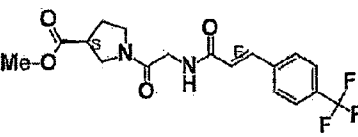
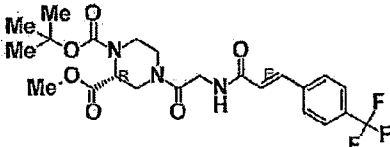
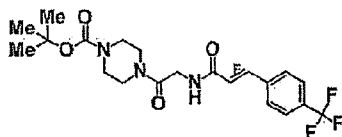
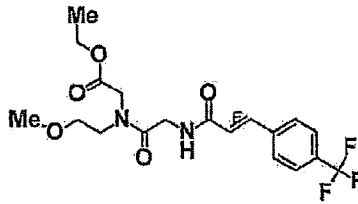
【0533】 實施例152至166之製造：

藉由與實施例1同樣的方式處理對應的原料化合物，得到於下表8-1至表8-3所記載的化合物。

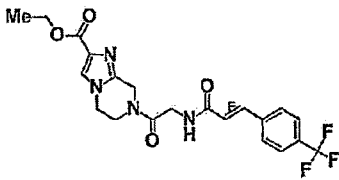
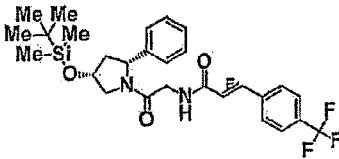
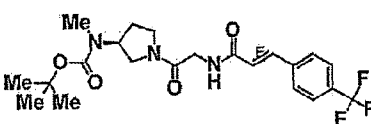
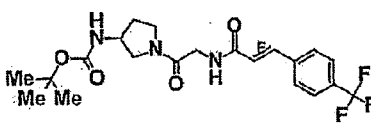
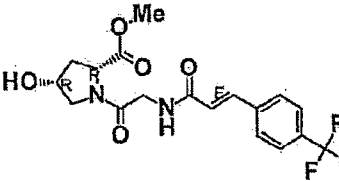
【0534】 [表8-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

【0535】 [表8-2]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

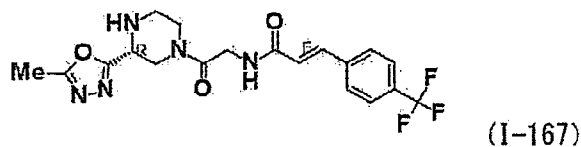
【0536】 [表8-3]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
1 6 2 (I - 1 6 2)		MS (ESI) : 451. 2 [M+H] ⁺
1 6 3 (I - 1 6 3)		MS (ESI) : 533. 4 [M+H] ⁺
1 6 4 (I - 1 6 4)		MS (ESI) : 456. 3 [M+H] ⁺
1 6 5 (I - 1 6 5)		MS (ESI) : 442. 2 [M+H] ⁺
1 6 6 (I - 1 6 6)		MS (ESI) : 401. 1 [M+H] ⁺

【0537】 實施例167：

(E)-N-[2-[(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-167))之製造

【0538】



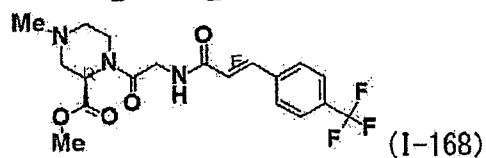
【0539】 (1)於參考例1得到的(3R)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(150mg)的二氯甲烷(1ml)溶液添加三氟乙酸(0.1ml)，於室溫攪拌反應混合物1小時。進一步添加三氟乙酸(0.1ml)，於室溫整夜攪拌反應混合物後，於50°C攪拌3小時。將反應液放冷後，藉由添加甲苯並濃縮，得到淡黃色結晶的2-甲基-5-[(2R)-哌啶-2-基]-1,3,4-噁二唑 三氟乙酸鹽的粗生成物。

【0540】 (2)藉由與實施例1同樣的方式處理前述(1)得到的2-甲基-5-[(2R)-哌啶-2-基]-1,3,4-噁二唑 三氟乙酸鹽的粗生成物與2-[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙酸(100mg)，得到無色固體的標題化合物(103mg；產率43%)。MS(ESI)m/z：424.2[M+H]⁺

【0541】 實施例168：

(2R)-4-甲基-1-[2-[[E]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧酸甲基酯(化合物(I-168))之製造

【0542】



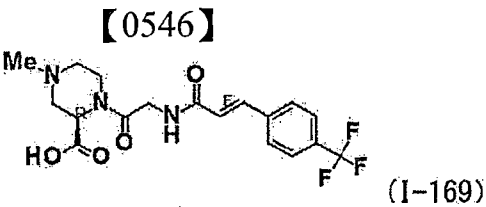
【0543】 (1)於(2R)-4-甲基哌啶-1,2-二羧酸O1-第三丁基酯 O2-甲基酯(1.34g)的二氯甲烷(7ml)溶液添加2,2,2-三氟乙酸(3ml)，於室溫攪拌3小時攪拌。藉由將反應溶液濃縮至乾燥，濾取得到的固體並於60°C進行減壓乾燥，得到(2R)-4-甲基哌啶-2-羧酸甲基酯 2,2,2-三氟乙酸鹽的粗生成物(1.50g)。

【0544】 (2)藉由與實施例1同樣的方式處理前述(1)得到的(2R)-4-甲基哌啶-2-羧酸甲基酯2,2,2-三氟乙酸鹽的粗生成物(1.07g)與2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙酸(1.0g)，得到無色油標題化合物(350mg；產率23%)。

MS(ESI)*m/z*：414.6[M+H]⁺

【0545】 實施例169：

(2R)-4-甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧酸(化合物(I-169))之製造

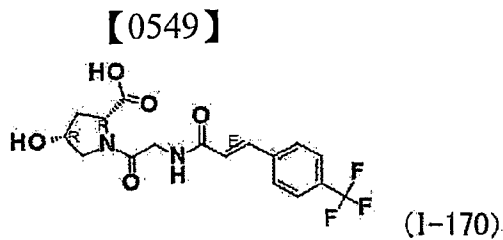


【0547】 藉由與實施例123同樣的方式處理在實施例168得到的(2R)-4-甲基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧酸甲基酯(化合物(I-168))(350mg)，得到白色固體的標題化合物(75mg；產率22%)。

MS(ESI)*m/z*：400.1[M+H]⁺

【0548】 實施例170：

(2R,4R)-4-羥基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啶-2-羧酸(化合物(I-170))之製造

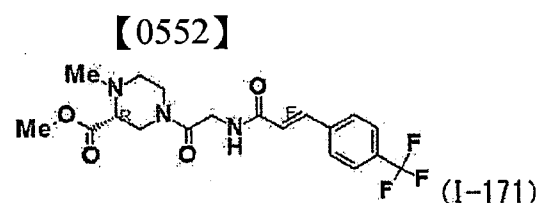


【0550】 藉由與實施例123同樣的方式處理在實施例166得到的(2R,4R)-4-羥基-1-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]吡咯啉-2-羧酸甲基酯(化合物(I-166))(488mg)，得到白色固體的標題化合物(422mg；產率90%)。

MS(ESI)m/z：387.1[M+H]⁺

【0551】 實施例171：

(2R)-1-甲基-4-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-2-羧酸甲基酯(化合物(I-171))之製造



【0553】 藉由與實施例119同樣的方式處理在實施例159得到的(2R)-4-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]哌啶-1,2-二羧酸1O-第三丁基酯 2O-甲基酯(化合物(I-159))(416mg)，得到淡黃色非晶質的標題化合物(416mg；產率98%)。

MS(ESI)m/z：414.1[M+H]⁺

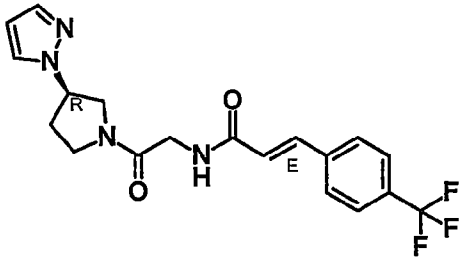
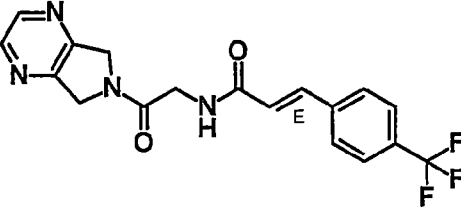
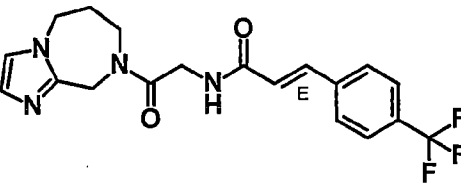
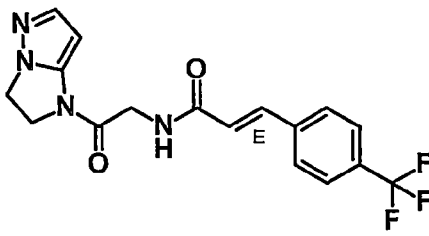
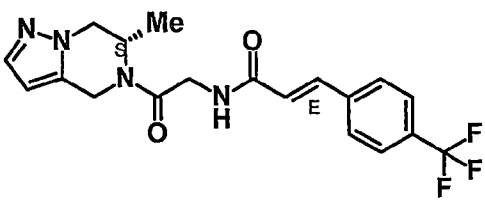
【0554】 實施例172至260：

藉由與實施例1同樣的方式處理對應的原料化合物，下表9-1至表9-18所記載的化合物。

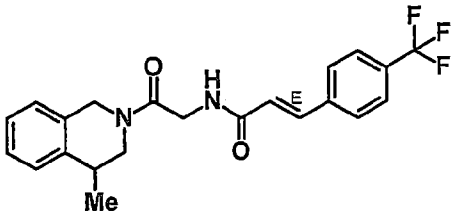
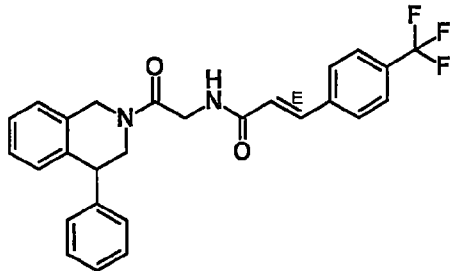
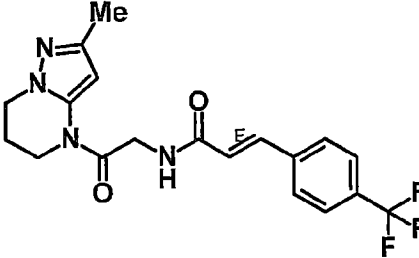
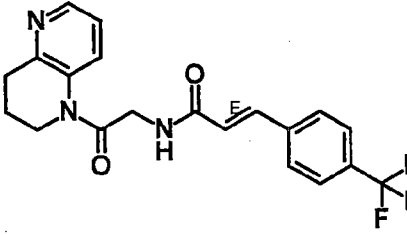
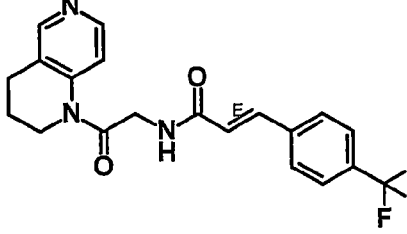
【0555】 [表9-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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]+

【0556】 [表9-2]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

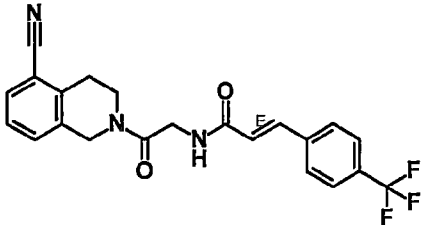
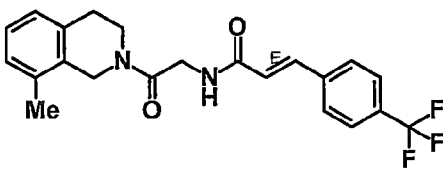
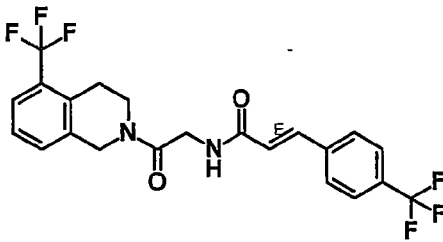
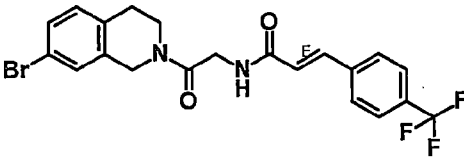
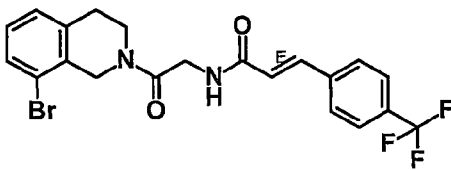
【0557】 [表9-3]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

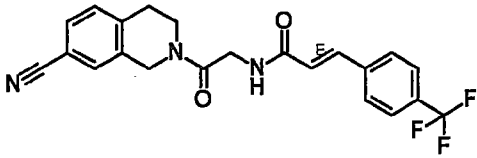
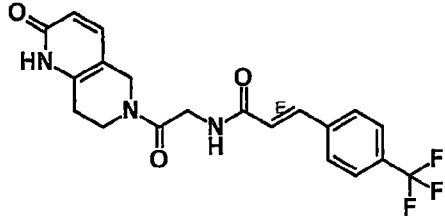
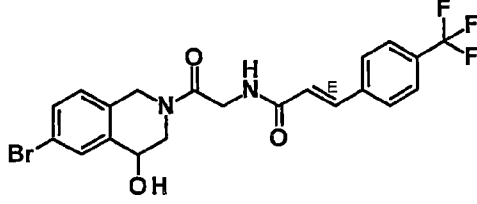
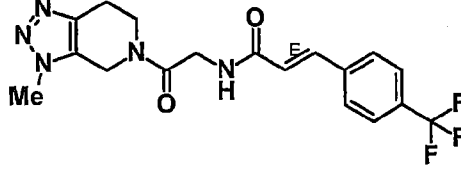
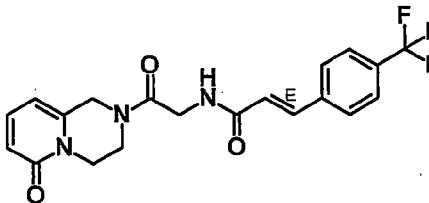
【0558】 [表9-4]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

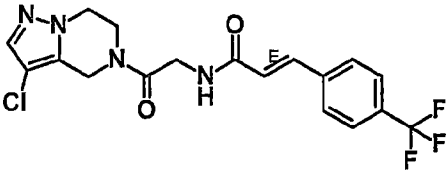
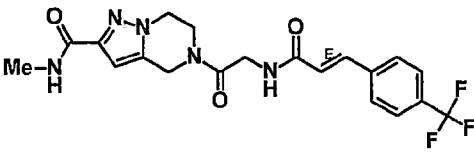
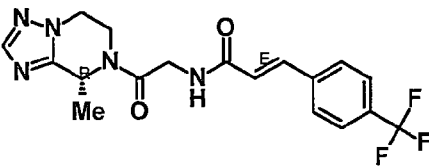
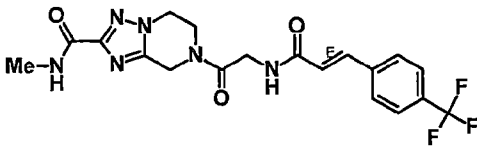
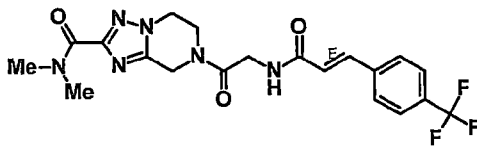
【0559】 [表9-5]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

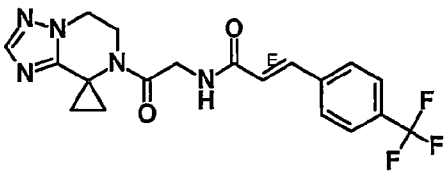
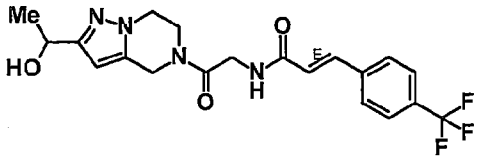
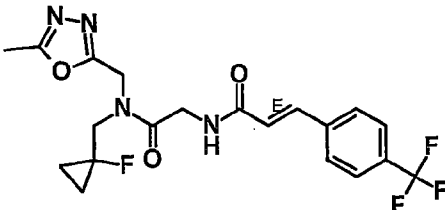
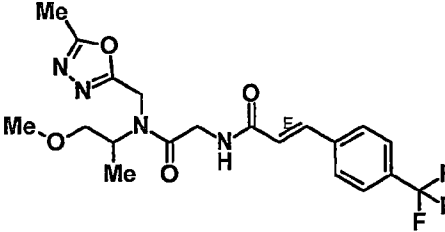
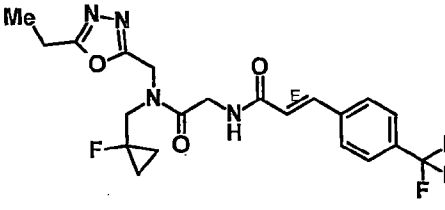
【0560】 [表9-6]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

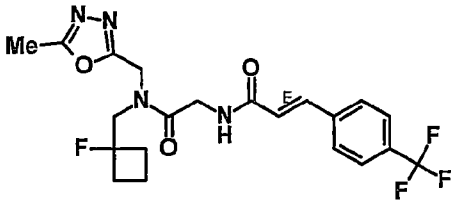
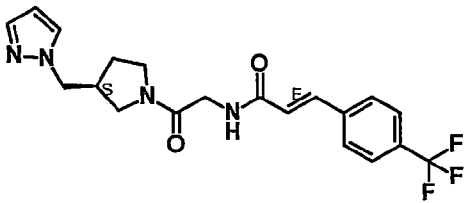
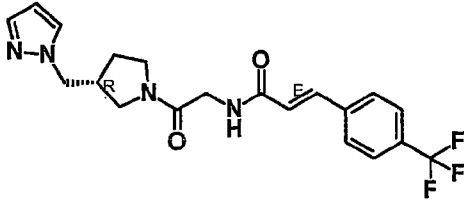
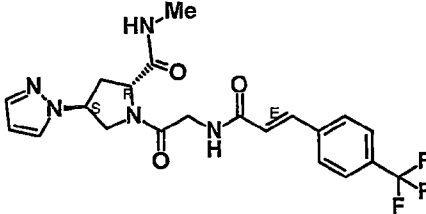
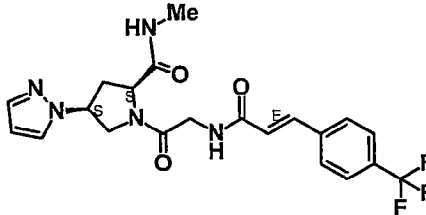
【0561】 [表9-7]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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]+

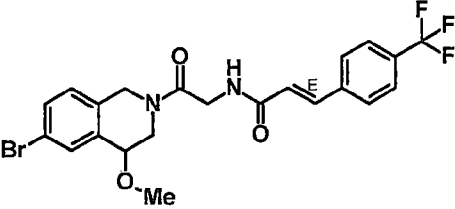
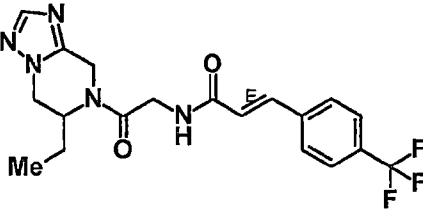
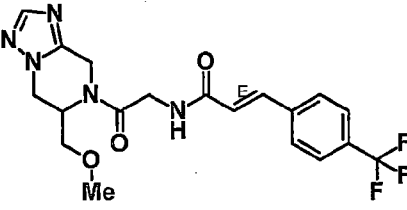
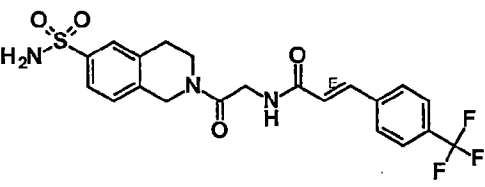
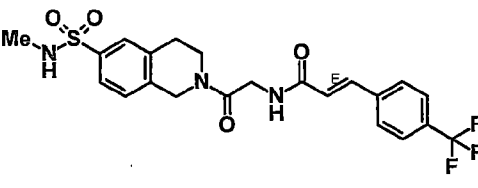
【0562】 [表9-8]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

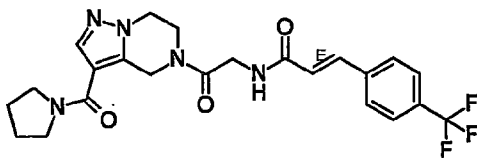
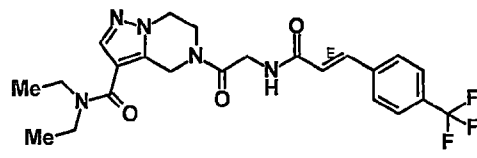
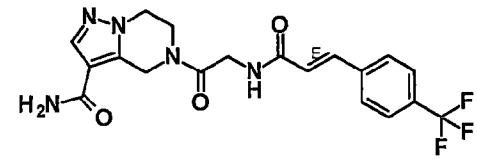
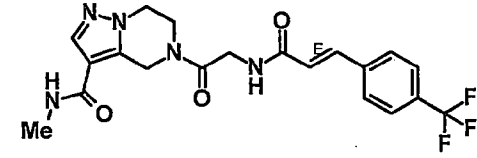
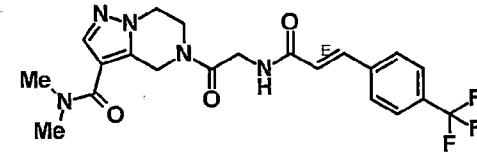
【0563】 [表9-9]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
212 (I-212)		MS(ESI) : 455.1 [M+H] ⁺
213 (I-213)		MS(ESI) : 407.1 [M+H] ⁺
214 (I-214)		MS(ESI) : 407.1 [M+H] ⁺
215 (I-215)		MS(ESI) : 450.1 [M+H] ⁺
216 (I-216)		MS(ESI) : 450.1 [M+H] ⁺

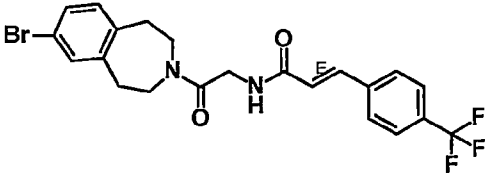
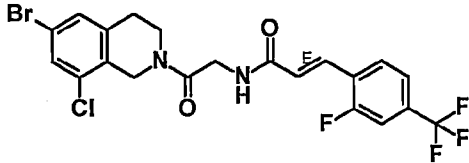
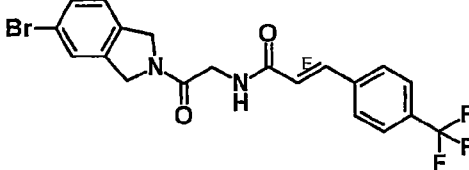
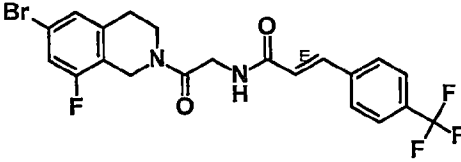
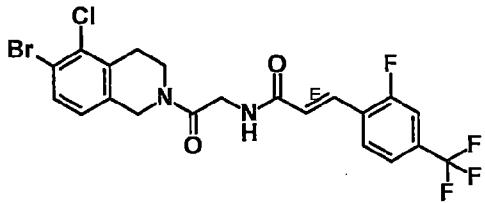
【0564】 [表9-10]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
217 (I-217)		MS(ESI) : 497.2/499.2 [M+H] ⁺
218 (I-218)		MS(ESI) : 408.3 [M+H] ⁺
219 (I-219)		MS(ESI) : 424.3 [M+H] ⁺
220 (I-220)		MS(ESI) : 466.0 [M-H] ⁻
221 (I-221)		MS(ESI) : 482.3 [M+H] ⁺

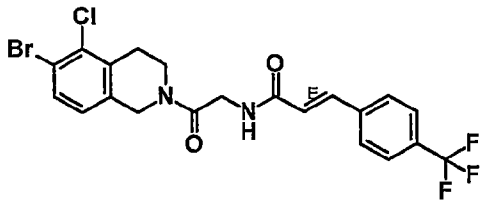
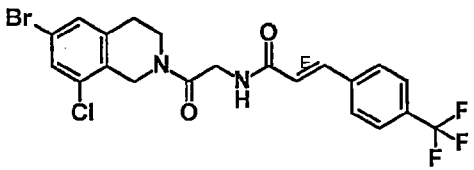
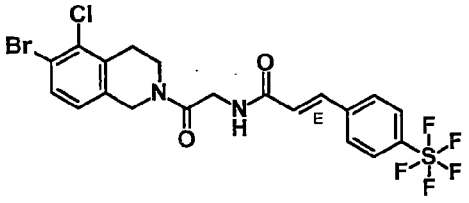
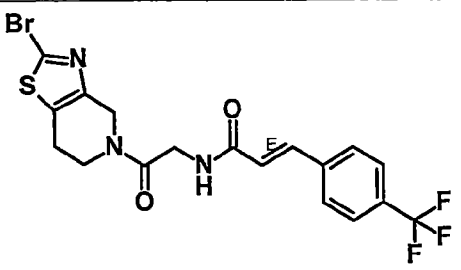
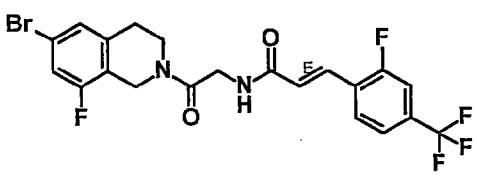
【0565】 [表9-11]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
222 (I-222)		MS(ESI) : 476.2 [M+H] ⁺
223 (I-223)		MS(ESI) : 478.2 [M+H] ⁺
224 (I-224)		MS(ESI) : 422.2 [M+H] ⁺
225 (I-225)		MS(ESI) : 436.3 [M+H] ⁺
226 (I-226)		MS(ESI) : 450.3 [M+H] ⁺

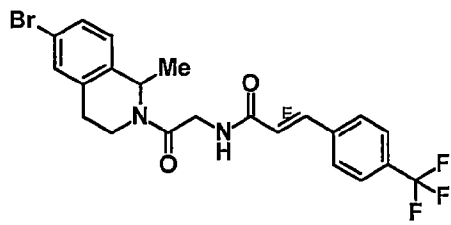
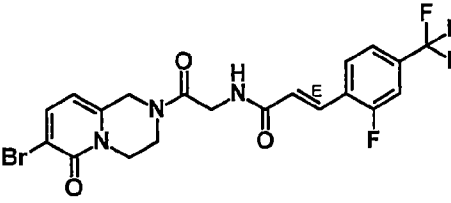
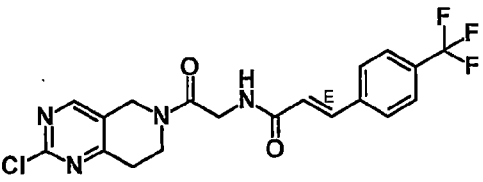
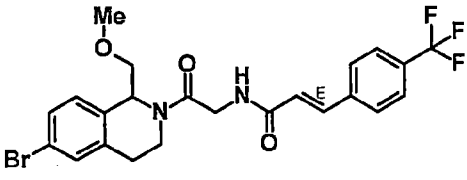
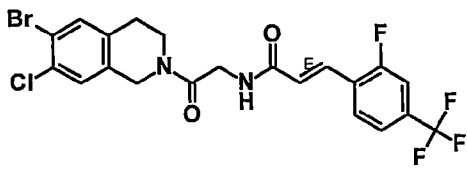
【0566】 [表9-12]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
227 (I-227)		MS(ESI) : 481.2 [M+H] ⁺
228 (I-228)		MS(ESI) : 519.2 [M+H] ⁺
229 (I-229)		MS(ESI) : 453.0/455.0[M+H] ⁺
230 (I-2230)		MS(ESI) : 485.2/487.2 [M+H] ⁺
231 (I-231)		MS(ESI) : 519.2/521.2 [M+H] ⁺

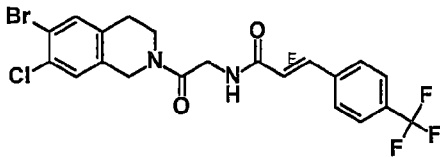
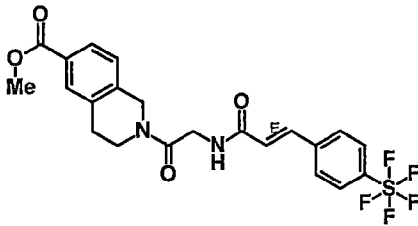
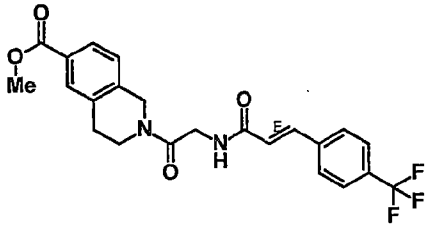
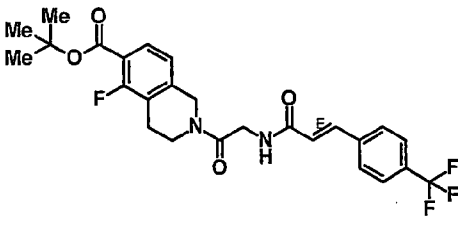
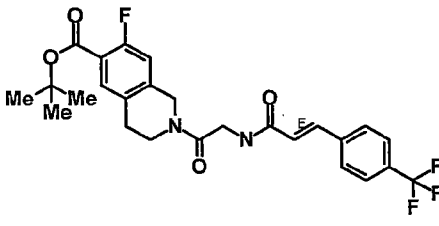
【0567】 [表9-13]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
232 (I-232)		MS(ESI) : 501.1/503.1 [M+H] ⁺
233 (I-233)		MS(ESI) : 501.1/503.1[M+H] ⁺
234 (I-234)		MS(ESI) : 559.1/561.1 [M+H] ⁺
235 (I-235)		MS(ESI) : 474.2/476.2[M+H] ⁺
236 (I-236)		MS(ESI) : 503.2/505.2 [M+H] ⁺

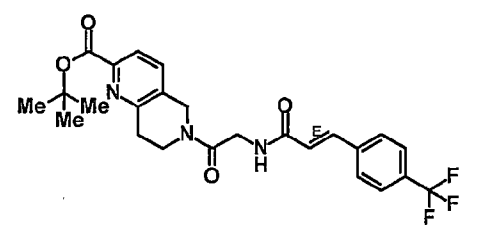
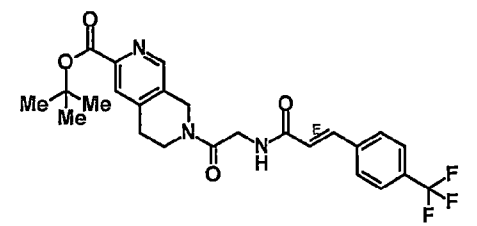
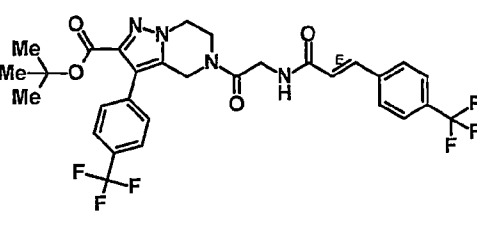
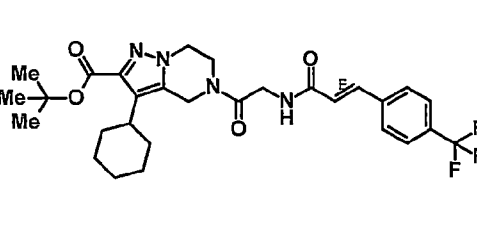
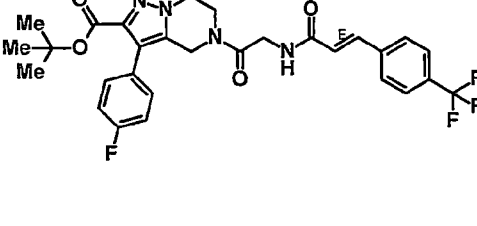
【0568】 [表9-14]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
237 (I-237)		MS(ESI) : 481.1/483.2 [M+H] ⁺
238 (I-238)		MS(ESI) : 502.2 [M+H] ⁺
239 (I-239)		MS(ESI) : 425.2/427.2[M+H] ⁺
240 (I-240)		MS(ESI) : 511.2/513.2[M+H] ⁺
241 (I-241)		MS(ESI) : 519.1/521.1/523.2 [M+H] ⁺

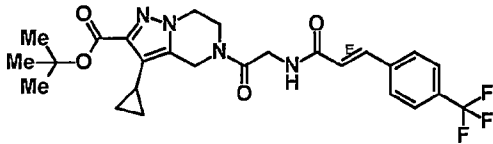
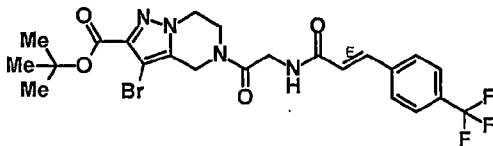
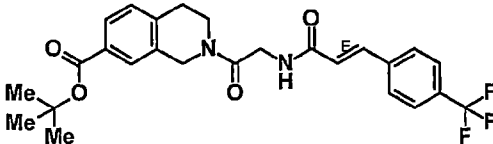
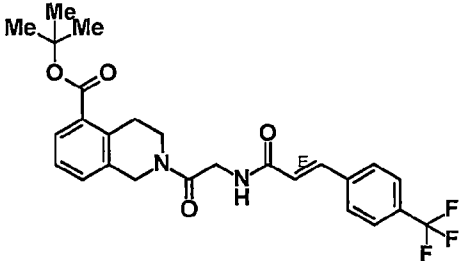
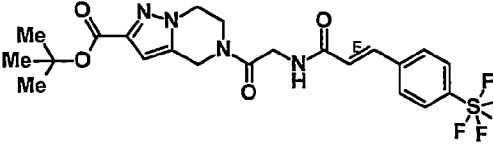
【0569】 [表9-15]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
242 (I-242)		MS(ESI) : 501.1/503.2/505.1 [M+H] ⁺
243 (I-243)		MS(ESI) : 505.3 [M+H] ⁺
244 (I-244)		MS(ESI) : 447.3 [M+H] ⁺
245 (I-245)		MS(ESI) : 505.4 [M-H] ⁻
246 (I-246)		MS(ESI) : 507.2 [M+H] ⁺

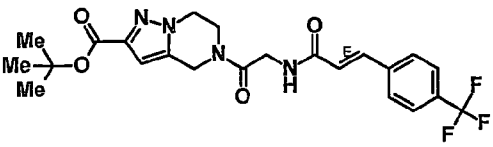
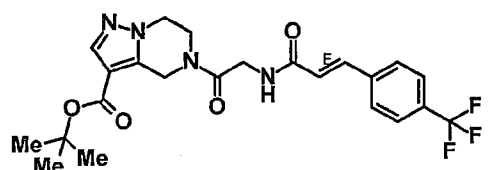
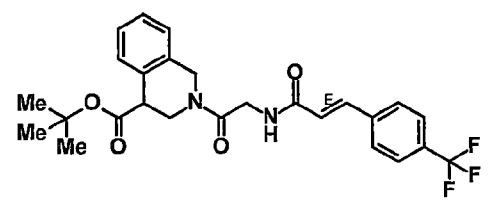
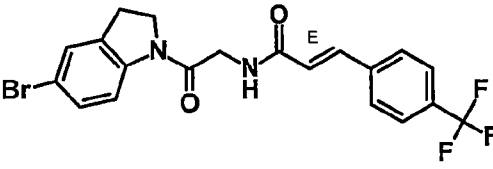
【0570】 [表9-16]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁻

【0571】 [表 9-17]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

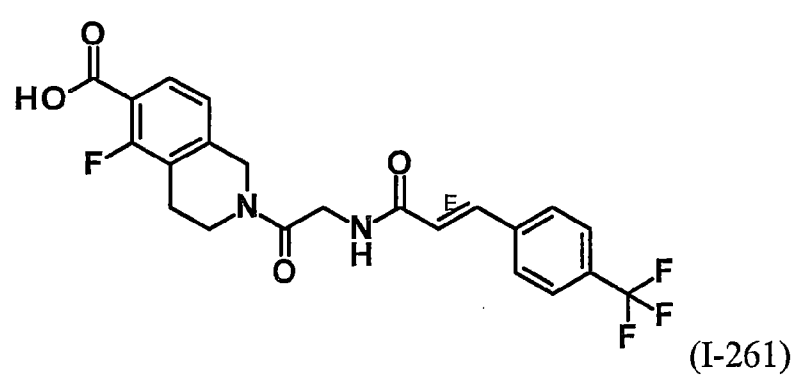
【0572】 [表9-18]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁺

【0573】 實施例261：

5-氟-2-[2-[[*(E)*]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-6-羧酸(化合物(I-261))之製造

【0574】



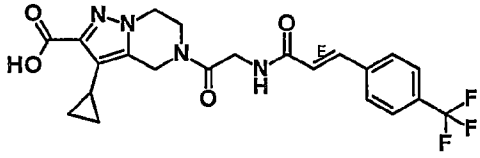
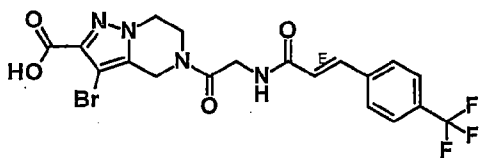
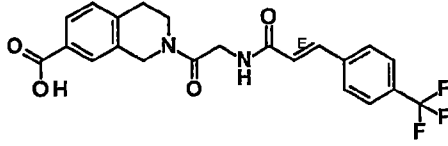
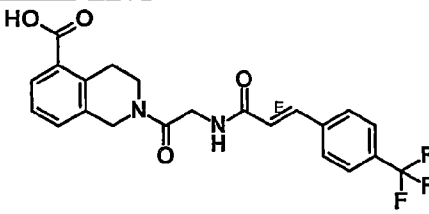
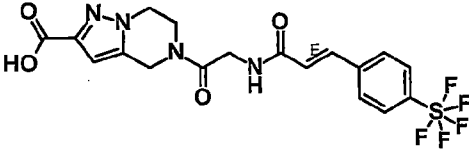
【0575】 將5-氟-2-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯基]胺基]乙酯基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-6-羧酸第三丁基酯(139.4mg)溶解於氯化氫-乙酸乙酯溶液(4mol/l,0.6ml)，於室溫攪拌3小時攪拌。將反應混合物進行減壓濃縮，添加甲苯，再次並進行減壓濃縮。藉由於得到的殘渣添加二異丙醚，濾取析出物濾取，進行減壓乾燥，得到無色固體的標題化合物(88.5mg；產率71.4%)得到無色固體。
MS(ESI)*m/z*：451.2[*M*+*H*]⁺

【0576】 實施例262至275：
藉由與實施例261相同地處理對應的原料化合物，得到下表10-1至表10-3所記載的化合物。

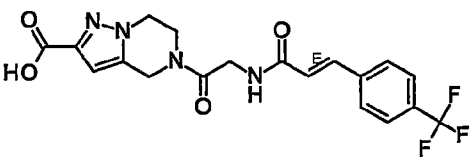
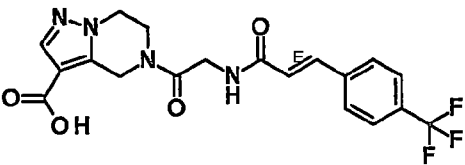
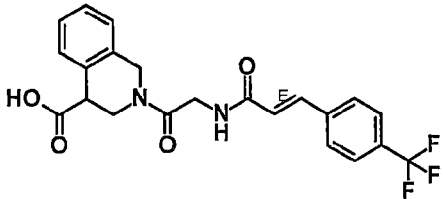
【0577】 [表10-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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] ⁻

【0578】 [表10-2]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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]-

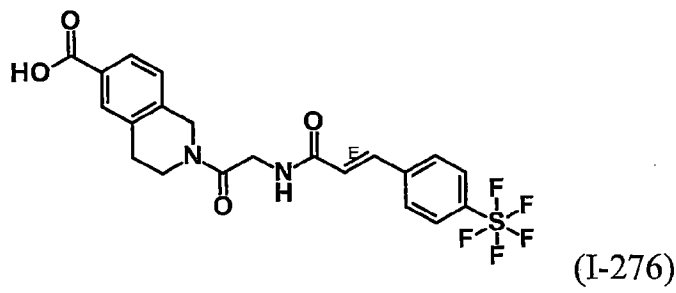
【0579】 [表10-3]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
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]+

【0580】 實施例276：

2-[2-[[*(E)*-3-[4-(五氟-λ6-硫基)苯基]丙-2-烯鹽基]胺基]乙鹽基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-羧酸(化合物(I-276))之製造

【0581】



【0582】 將2-[2-[[*(E)*-3-[4-(五氟-λ6-硫基)苯基]丙-2-烯鹽基]胺基]乙鹽基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-羧酸甲基酯(147mg)溶解於甲醇(2ml)及THF(2ml)溶液，添

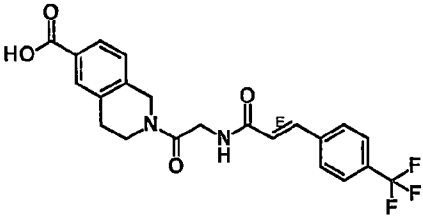
加氫氧化鋰水溶液(4mol/l；0.23ml)，於室溫攪拌3小時。中和反應混合物後，藉由進行減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(溶劑：己烷/乙酸乙酯=100/0至0/100)精製所得到的殘渣，得到無色固體標題化合物(28.6mg；產率22.1%)。

MS(ESI)m/z：491.2[M+H]⁺

【0583】 實施例277：

藉由與實施例276相同地處理對應的原料化合物，得到下表11-1所記載的化合物。

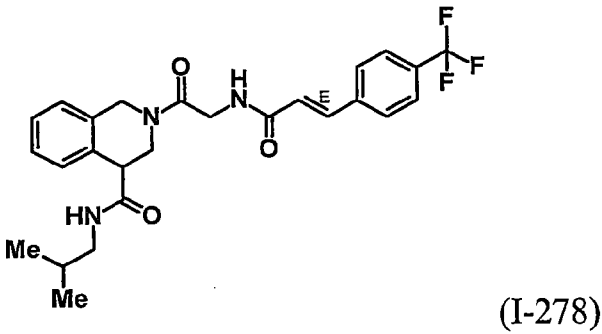
【0584】 [表11-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
277 (I-277)		MS(ESI)：433.3 [M+H] ⁺

【0585】 實施例278：

N-(2-甲基丙基)-2-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-4-羧醯胺(化合物(I-278))之製造

【0586】



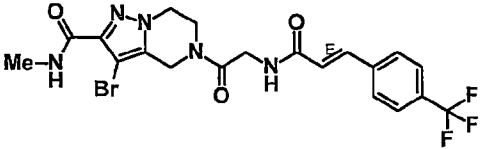
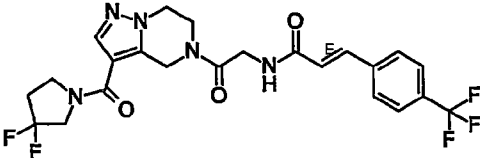
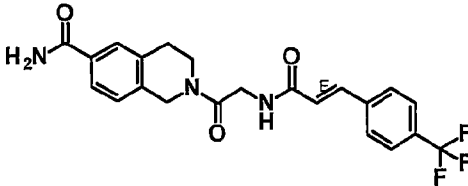
【0587】 於N-(2-甲基丙基)-2-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-4-羧酸(50mg)的DMF(1.5ml)溶液，添加N,N-二異丙基乙胺(0.04ml)、HATU(62mg)及2-甲基丙烷-1-胺(17mg)，於室溫攪拌3小時攪拌。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以水，飽和食鹽水依序洗淨有機層後，並進行減壓濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(溶劑：已烷/乙酸乙酯=100/0至0/100)精製所得到的殘渣，得到無色固體的標題化合物(48.3mg；產率85.7%)。

MS(ESI)*m/z*：488.4[M+H]⁺

【0588】 實施例279至281：

藉由與實施例278相同地處理對應的原料化合物，得到下表12-1所記載的化合物。

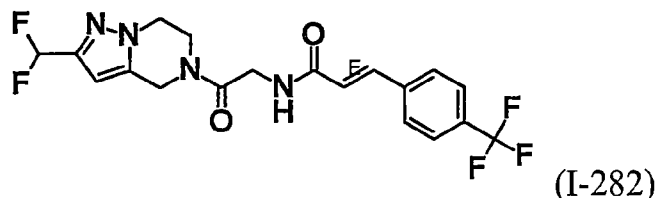
【0589】 [表12-1]

實施例編號 (化合物編號)	結構式	儀器分析數據
279 (I-279)		MS(ESI)：514.2/516.2 [M+H] ⁺
280 (I-280)		MS(ESI)：512.3 [M+H] ⁺
281 (I-281)		MS(ESI)：432.3 [M+H] ⁺

【0590】 實施例282：

(E)-N-[2-[2-(二氟甲基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基]-2-側氧基乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物(I-282))之製造

【0591】



【0592】 於在實施例173製造的(E)-N-[2-[2-(羥甲基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基]-2-側氧基-乙基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺(200mg)的二氯甲烷(5ml)溶液，添加戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane)(312mg)，於室溫攪拌2小時。於反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水並進行分液後，以10%碳酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨有機層後，以硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑進行減壓蒸餾，於得到的粗生成物的氯仿(5ml)溶液，冰冷下，添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(0.3ml)，於室溫攪拌一晝夜。加水至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取水層。以飽和食鹽水洗淨有機層，以硫酸鈉乾燥，並過濾。藉由將溶劑進行減壓蒸餾，以NH矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=50/50至0/100)精製所得到的殘渣，將含有目的物的部分進行減壓濃縮，得到白色固體的標題化合物(102mg；產率49%)。

MS(ESI)m/z：429.2[M+H]⁺

【0593】 實施例283：

(6R)-5-[2-[(E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基]胺基]乙醯基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡啉-6-羧酸(化合物(I-283))之製造

於外部溫度110°C攪拌7小時攪拌。藉由於反應混合物添加甲苯，將溶劑進行減壓蒸餾後，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=50/50至20/80)精製所得到的殘渣，得到黃色非晶質的(6R)-5-苯甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(133mg；產率39%)。

MS(ESI)m/z：314.2[M+H]⁺

【0598】 (4)於在(3)得到的(6R)-5-苯甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(130mg)的乙醇(5ml)溶液添加10%鈦/碳(393mg)，氫氣下，於外部溫度60°C攪拌3小時。藉由將反應混合物進行氫置換後，添加氯仿，進行矽藻土過濾後，將過濾液進行減壓蒸餾，得到無色非晶質之(6R)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(85mg；產率93%)。

MS(ESI)m/z：224.2[M+H]⁺

【0599】 (5)於在(4)得到的(6R)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(55mg)的二氯甲烷(1.2ml)溶液添加1N 2-疊氮乙醯基的2-甲氧基-2-甲基丙烷溶液(0.25ml)，於室溫攪拌1小時。藉由於反應混合物添加飽和氯化銨水溶液，以氯仿萃取後，將溶劑進行減壓蒸餾，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=70/30至40/60)精製所得到的殘渣，得到黃色非晶質的(6R)-5-(2-疊氮基乙醯基)-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(72mg；產率95%)。

MS(ESI)m/z：307.1[M+H]⁺

【0600】 (6)於在(5)得到的(6R)-5-(2-疊氮基乙醯基)-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(72mg)的THF(1ml)及水(0.05ml)混合溶液，添加三苯膦(93mg)，於外部溫度50°C攪拌2小時。藉由於反應混合物添加甲苯，將溶劑進行減壓蒸餾，得到粗生成物。於得到的粗生成物添加DMF(1.2ml)，並添加(E)-

3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酸(51mg)、HATU(98mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.13ml)，於室溫攪拌1小時。藉由將反應混合物進行減壓蒸餾後，以逆相HPLC(10mmol/l碳酸銨水溶液/乙腈=60/40至30/70)精製所得到的殘渣，得到無色非晶質的(6R)-5-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(46.3mg；產率41%)。

MS(ESI)*m/z*：479.2[M+H]⁺

【0601】 (7)於在(6)得到的(6R)-5-[2-[[*(E)*-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醇基]胺基]乙醯基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-羧酸第三丁基酯(40mg)的二氯甲烷(1ml)溶液添加三氟乙酸(0.1ml)，於室溫攪拌2小時後，於外部溫度50℃攪拌4小時。追加三氟乙酸(0.1ml)，於外部溫度50℃攪拌2小時。進一步追加三氟乙酸(0.1ml)，於外部溫度50℃攪拌2小時。進一步再次追加三氟乙酸(0.1ml)，於外部溫度50℃攪拌2小時。藉由將反應混合物進行減壓蒸餾，添加甲苯，減壓蒸餾並於所得到的粗生成物添加二乙基醚進行結晶化，並濾取結晶狀化合物，得到無色非晶質之標題化合物(20mg；產率57%)。

MS(ESI)*m/z*：423.0[M+H]⁺

【0602】 試驗例1：

hB0AT1抑制試驗

【0603】 <實驗方法>

於在多孔盤底面包含閃爍計(scintillator)的固相放射能測定用96孔盤，每1孔添加0.5μl(DMSO的終濃度0.5%)之溶解於二甲亞砜(DMSO)的試驗化合物。與僅添加DMSO作為對照用同樣地，每1孔添加0.5μl之含有N-(4-溴苯基)-3,5-二氯-2-羥基苯甲醯胺(終濃度10μM)的DMSO作為B0AT1非特異的攝取量測定用。以成為

75000個/孔的方式添加於緩衝液(含有96mM氯化鈉、2mM氯化鉀、1.8mM氯化鈣、1mM氯化鎂、0.01%牛血清白蛋白、10mM 2-[4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸的緩衝液，pH7.0)懸濁的人B0AT1穩定表現CHO細胞。於常溫靜置30分以上後，供給至苯丙胺酸攝取實驗。每一孔添加10 μ l之含有L-苯丙胺酸與[3,4,5-3H]-L-苯丙胺酸的緩衝液(苯丙胺酸的終濃度0.25mM)，以閃爍計數器(scintillation counter)隨時間測定常溫時的孔盤底面的放射活性，分析100-200分後的放射活性值。結果為，將對照的攝取減去B0AT1非特異的攝取之值設為100%，將各試驗化合物抑制其50%的濃度(IC₅₀值)，藉由以邏輯迴歸分析(Logisticmodel)而得的非線形回歸而求得。

【0604】 結果示於下表13-1至表13-8。

【0605】 [表13-1]

化合物編號	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

【0606】 [表13-2]

化合物編號	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

【0607】 [表13-3]

化合物編號	hB0AT1 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

【0608】 [表13-4]

化合物編號	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

【0609】 [表13-5]

化合物編號	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

【0610】 [表13-6]

化合物編號	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

【0611】 [表13-7]

化合物編號	hB0AT1 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

【0612】 [表13-8]

化合物編號	hB0AT1 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

【0613】 於本發明顯現的B0AT1抑制藥之活體的藥效可例如如下測定。

【0614】 試驗例2：

老鼠尿中苯丙胺酸排泄評價試驗

【0615】 (1)化合物以及苯丙胺酸投予液的調製

秤量被驗化合物，添加0.5%羧甲基纖維素鈉鹽(Sigma-Aldrich)，生理食鹽水溶液(腹腔內投予時)或水溶液(經口投予時)200 μ l後，使用球磨機(Retsch)粉碎並進行懸濁，調製至適當濃度。之後，以超音波破碎機(Nihonseiki)進行超音波處理10分鐘。投予液係於受試化合物投予當天調製。將L-苯丙胺酸(Sigma-Aldrich)於生理食鹽水(大塚生食注，大塚製藥工場)進行超音波處理而溶解，調製成25mg/ml。投予液於苯丙胺酸投予當天調製。

【0616】 (2)化合物的投予與尿樣品的回收

使用體重20至30g(8至11週齡)的雄性C57BL/6J(Charles River Laboratories Japan, Inc.)作為受試動物。至試驗2天前於PC籠群養，於試驗2天前確認動物的一般狀態無異常，將經測定體重的受試動物以老鼠用不銹鋼代謝籠(Shinano製作所股份有限公司)個別飼養，將自來水及飼料設為自由攝取。於被驗化合物投予當天的早上測定動物的體重，使用分群程式GPR3 ver.3.0.2，藉由模擬法進行分配而使試驗日的體重及從試驗2天前的體重變化量在群體之間成為均質。將被驗化合物進行腹腔內或經口投予，並收容於潔淨的代謝籠。於被驗化合物的投予30分鐘後，將苯丙胺酸以500mg/20ml/kg進行腹腔內投予。回收被驗化合物投予4小時或6小時或24小時後的尿液，測定尿液重量。另外，於回收投予4小時以及6小時的尿液時，保定老鼠，使膀胱內的尿液進行排尿。以離心處理分離混入物及尿液，採取上清。使用尿液試紙life sticks(Siemens Healthcare Diagnostics製)，進行葡萄糖、潛血、白血球之測定。採取的尿液於-20℃以下保存，供給苯丙胺酸濃度測定。

【0617】 (3)以LC-MS/M之尿中苯丙胺酸的測定

於尿液樣品10 μ l添加190 μ l的IS溶液(以1 μ g/ml之濃度的d5-苯丙胺酸溶解乙腈/甲醇=7/3者)並混和後,以LC-MS/MS分析經離心的上清3 μ l。於生理食鹽水10 μ l添加含有IS溶液的標準溶液10 μ l及IS溶液180 μ l並混合後,以LC-MS/MS以以下的條件分析經離心的上清3 μ l,作為校正標準(Calibration standard)。

<測定條件>

MS : Quattro Premier XE

LC : ACQUITY UPLC

管柱 : ACQUITY UPLC HSS C18 管柱, 100Å, 1.8 μ m, 2.1mm $\times$ 100mm

移動相A : 0.025%七氟丁酸水溶液

移動相B : 乙腈

梯度(B%) : 2-2-98-98-2 (0.00-0.50-3.50-4.25-5.00 min)

管柱溫度 : 50°C

流速 : 0.40 ml/min

【0618】如表13-1至表13-8所示,係確認到本發明的化合物(I)或其鹽對B0AT1具有優異的抑制活性。

從以上的結果來看,表明本發明的化合物(I)或其鹽,對於苯酮尿症、高酪胺酸血症(第1至3型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等的胺基酸代謝異常症發揮預防及/或治療效果。

(產業上之可利用性)

【0619】由於本發明的化合物(I)或其藥學上容許之鹽係對於B0AT1具有優異的抑制活性,含有本發明的化合物(I)或其藥學上容許之鹽之醫藥組成物可使

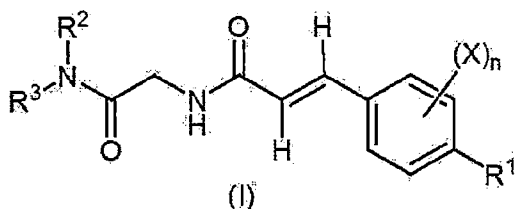
用於藉由B0AT1抑制作用可使症狀緩和的疾病，具體而言，例如苯酮尿症、高酪胺酸血症(第1至3型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、異戊酸血症等胺基酸代謝異常症的治療及/或預防。由於此等胺基酸代謝異常症係非常嚴格的飲食療法(胺基酸制限食)需持續一生等長期的療養之指定難治之病症，本發明的化合物(I)或其藥學上容許之鹽可提供新穎且有效果的預防及/或治療劑。

【0620】 本申請係以在日本2022年1月27日所申請的特願2022-011030為基礎，其內容全部包含於本說明書中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 B0AT1 抑制劑，其係由式(I)所示之化合物或其藥學上容許之鹽所成者；

式(I)：



式中，

R^1 表示鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n 個 X 係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n 表示 0 至 2 之整數；以及

R^2 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，及 R^3 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基或可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基，或是 R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 之取代基所取代的含氮非芳香族雜環基；

取代基群 a：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基，

C_{1-6} 烷基-羰基，

C_{1-6} 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

二 C_{1-6} 烷胺基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基，以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基；

取代基群 b：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

側氧基，

硫酮基，

可被選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基，

可被選自由鹵素原子、羥基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基，

C₁₋₆ 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺醯基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代，

三取代矽基，

三取代矽基氧基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₃₋₈ 環烷基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基，以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；

取代基群 c：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

可被選自由 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基，

C₁₋₆ 烷基-羰基，

C₁₋₆ 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C₆₋₁₄ 芳基，以及

可被選自由鹵素原子、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。

【請求項2】 如請求項 1 所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R¹ 為 C₂₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₆ 烷氧基、鹵 C₂₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷氧基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烷基硫基、鹵 C₁₋₆ 烷基硫基、C₃₋₆ 環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C₆₋₁₄ 芳基、或可被鹵素原子或是 C₁₋₆ 烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基，且 n 為 0。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R¹ 為鹵 C₁₋₄ 烷基。

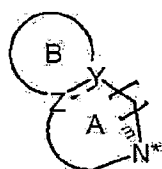
【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R² 及 R³ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取

代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基。

【請求項5】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中之 R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基或 2,6-二氮雜螺[3.3]庚基。

【請求項6】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中， R^2 為經選自前述取代基群 a 之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，且 R^3 為可被選自取代基群 a 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基。

【請求項7】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之 B0AT1 抑制劑，其中，式(I)中， R^2 及 R^3 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之基，



式中，Y 及 Z 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

—表示單鍵或雙鍵；環 A 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；環 B 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或是芳香族雜環、或苯環；m 表示 0 至 3 之整數；以及，* 表示與羰基鍵結之部位。

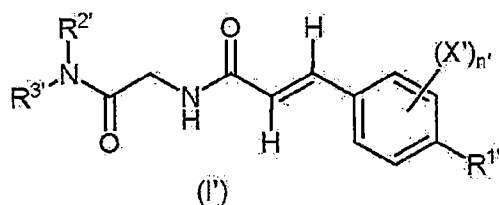
【請求項8】 一種醫藥組成物，係用以預防及／或治療可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和之疾病，該醫藥組成物含有如請求項 1 至 7 中任一項所述之 B0AT1 抑制劑、及藥理學上容許之載體。

【請求項9】 如請求項 8 所述之醫藥組成物，其中，該可藉由 B0AT1 抑制作用而使症狀緩和之疾病為胺基酸代謝異常症。

【請求項10】 如請求項 9 所述之醫藥組成物，其中，該胺基酸代謝異常症為苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症或異戊酸血症。

【請求項11】 如請求項 9 所述之醫藥組成物，其中，該胺基酸代謝異常症為苯酮尿症。

【請求項12】 一種式(I')所示之化合物或其鹽，



式中，

R^{1'}表示 C₂₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烷氧基、鹵 C₂₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷氧基、C₂₋₆烷基硫基、鹵 C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基硫基、五氟硫基、可被鹵素原子取代之 C₆₋₁₄芳基、或可被鹵素原子或是 C₁₋₆烷基取代之 5 至 6 員的含氮芳香族雜環基；

n'個 X'係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n'表示 0 至 2 之整數；以及

R^2 表示經選自取代基群 a 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基，及 $R^{3'}$ 表示可被選自取代基群 a 的取代基所取代之 C_{1-4} 烷基、或可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基，或是

R^2 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 之取代基所取代的含氮非芳香族雜環基，

取代基群 a：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基，

C_{1-6} 烷基-羰基，

C_{1-6} 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

二 C_{1-6} 烷胺基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基，以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基；

取代基群 b：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

側氧基，

硫酮基，

可被選自由 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基及 C₁₋₆ 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基，

可被選自由鹵素原子、羥基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基，

可被鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基，

C₁₋₆ 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基所取代之胺甲醯基，該 C₁₋₆ 烷基可被選自由羥基、二 C₁₋₆ 烷胺基及 C₁₋₆ 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

經選自由 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺醯基，該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代，

三取代矽基，

三取代矽基氧基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C₃₋₈ 環烷基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；

取代基群 c：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

可被選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基，

C_{1-6} 烷基-羰基，

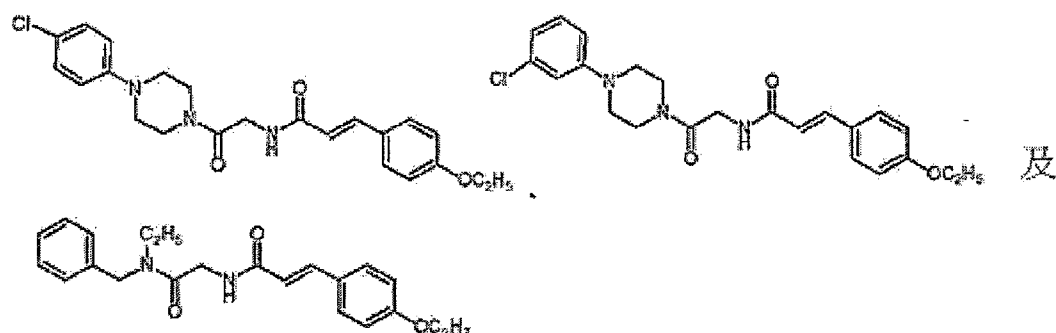
C_{1-6} 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

可被選自由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，以及

可被選自由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基，

但排除下式所示之化合物；

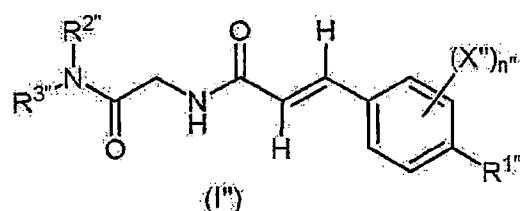


【請求項13】 如請求項 12 所述之化合物或其鹽，其中，式(I')中之 $R^{1'}$ 為鹵 C_{1-4} 烷基，且 n' 為 0。

【請求項14】 如請求項 12 或 13 所述之化合物或其鹽，其中，式(I')中之 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同為可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之 3 至 10 員的單環式含氮非芳香族雜環基、6 至 10 員的橋環式含氮非芳香族雜環基、6 至 12 員的螺環式含氮非芳香族雜環基、或 9 至 14 員的縮合含氮非芳香族雜環基。

【請求項15】 如請求項 12 或 13 所述之化合物或其鹽，其中，式(I')中之 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可分別被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、3,3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜環庚烷基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡嗪基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,6-萘啉基、1,2,3,4-四氫-2,7-萘啉基或 2,6-二氮雜螺[3.3]庚基。

【請求項16】 一種式(I'') 所示之化合物或其鹽，



式中，

$R^{1''}$ 表示鹵素原子、可被取代之 C_{1-6} 烷基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基、可被取代之 C_{1-6} 烷氧基、可被取代之 C_{3-8} 環烷氧基、可被取代之 C_{1-6} 烷基硫基、可被取代之 C_{3-8} 環烷基硫基、五氟硫基、可被取代之 C_{6-14} 芳基、或可被取代之 5 至 6 員的芳香族雜環基；

n'' 個 X'' 係各自獨立地表示氟原子或氯原子；

n'' 表示 0 至 2 之整數；以及

$R^{2''}$ 表示經選自由下述(i)及(ii)所組成群組中之基所取代、且可進一步被選自取代基群 a 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基，

(i)可被選自取代基群 c 的取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮芳香族雜環基

(ii)可被選自取代基群 b 的取代基所取代之 5 至 6 員的單環式含氮非芳香族雜環基；及

$R^{3''}$ 表示經選自取代基群 a 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基，或是

$R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自取代基群 b 的取代基所取代之縮合含氮非芳香族雜環基，惟排除四氫喹啉基及四氫異喹啉基；

取代基群 a：

鹵素原子，

經基，

氰基，

羧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基，

C_{1-6} 烷基-羰基，

C_{1-6} 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

二 C_{1-6} 烷胺基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基，以及

可被選自取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代之非芳香族雜環基；

取代基群 b：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

羧基，

側氧基，

硫酮基，

可被選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基，

可被選自由鹵素原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺鹽基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基，

C_{1-6} 烷氧基-羰基，

可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲鹽基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，

經選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及非芳香族雜環基所組成群組中之 1 個取代基取代的胺磺鹽基，該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及非芳香族雜環基可分別被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代，

三取代矽基，

三取代矽基氧基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基，

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，以及

可被選自取代基群 c 之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基；

取代基群 c：

鹵素原子，

羥基，

氰基，

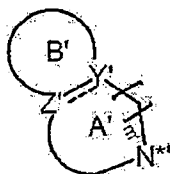
羧基，

可被選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基所組成群組中之 1 至 2 個取代基所取代之胺基，

可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

- 可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，
- 可被鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺醯基，
- C_{1-6} 烷基-羰基，
- C_{1-6} 烷氧基-羰基，
- 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基所取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基可被選自由羥基、二 C_{1-6} 烷胺基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之取代基所取代，
- 可被選自由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{6-14} 芳基，以及
- 可被選自由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所組成群組中之 1 至 3 個取代基所取代之含氮芳香族雜環基。

【請求項17】 如請求項 16 所述之化合物或其鹽，其中，式(I'')中之 $R^{2''}$ 及 $R^{3''}$ 係互相鍵結，並與此等所鍵結的氮原子一同形成可被選自前述取代基群 b 之 1 至 3 個取代基所取代的下述式所示之縮合含氮非芳香族雜環基，



式中，

Y' 及 Z' 係各自獨立地表示碳原子或氮原子；

—表示單鍵或雙鍵；

環 A' 表示 5 至 8 員的非芳香族雜環；

環 B' 表示 5 至 6 員的非芳香族雜環或芳香族雜環；

m' 表示 0 至 3 之整數；以及

$*$ 表示與羰基鍵結之部位。

【請求項18】 一種醫藥組成物，其係含有如請求項 12 至 17 中任一項所述之化合物或其鹽、及藥理學上容許之載體。

【請求項19】 如請求項 18 所述之醫藥組成物，其係用於胺基酸代謝異常症的治療及／或預防。

【請求項20】 如請求項 18 所述之醫藥組成物，其係用於疾病的治療及／或預防，前述疾病係選自由苯酮尿症、高酪胺酸血症(第 1 至 3 型)、高甲硫胺酸血症、楓糖漿尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘胺酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症及異戊酸血症所組成群組中者。

【請求項21】 如請求項 18 所述之醫藥組成物，其係用於苯酮尿症的治療及／或預防。