



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I498115 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：097150632

(22) 申請日：中華民國 97 (2008) 年 12 月 25 日

(51) Int. Cl. : A61K31/427 (2006.01)

A61K31/4523 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30) 優先權：2007/12/27 日本

2007-337693

(71) 申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72) 發明人：曾根田剛 SONEDA, TSUYOSHI (JP)；竹下裕 TAKESHITA, HIROSHI (JP)；神子島佳子 KAGOSHIMA, YOSHIKO (JP)；山本裕子 YAMAMOTO, YUKO (JP)；細川貴史 HOSOKAWA, TAKAFUMI (JP)；鴻巢俊之 KONOSU, TOSHIYUKI (JP)；增田修久 MASUDA, NOBUHISA (JP)；內田琢也 UCHIDA, TAKUYA (JP)；阿知波一成 ACHIWA, ISSEI (JP)；黑柳純市 KUROYANAGI, JUNICHI (JP)；藤澤哲則 FUJISAWA, TETSUNORI (JP)；橫溝亞紀 YOKOMIZO, AKI (JP)；野口哲司 NOGUCHI, TETSUJI (JP)

(74) 代理人：何金塗

(56) 參考文獻：

US 4772617

US 5082847A

WO 2005/026149A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 648 頁

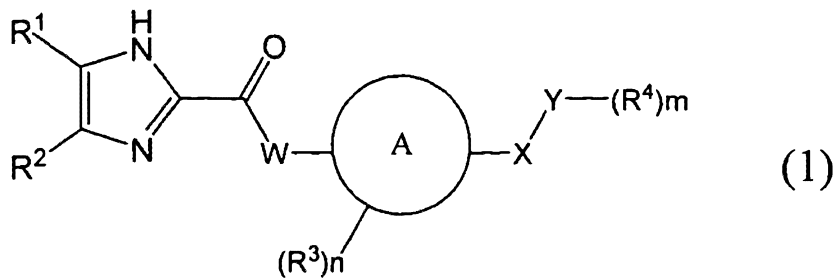
(54) 名稱

咪唑羰基化合物

IMIDAZOLE CARBONYL COMPOUNDS

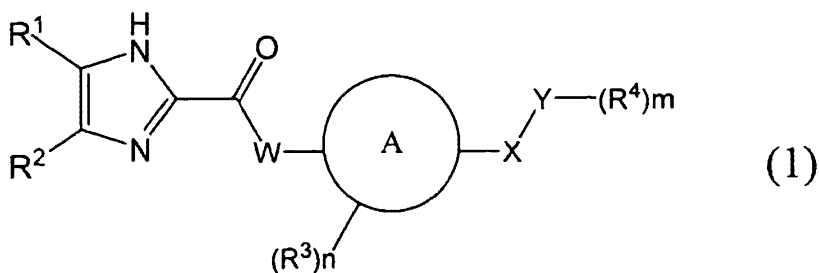
(57) 摘要

發明者等為創製具有新穎作用機制之抗生素，探索細胞毒性弱，而具有對水之溶解度大之物件，和抑制 DNA 促旋酶(DNA gyrase)之 GyrB 子單元(Subunit)及拓樸異構酶(topoisomerase)IV 之 ParE 子單元之兩方之作用，且具有充分抗菌活性之化合物之結果，發現本發明之式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥具有所望性質，終於完成本發明。本發明提供式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥為有效成分含有之醫藥組成物(尤其預防或治療感染症疾病之組成物)、製造醫藥組成物(尤其預防或治療感染症疾病之組成物)之式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥之使用，將式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥之藥理有效量投與溫血動物(尤其人)之疾病(尤其感染症疾病)之預防或治療方法。如下式(I)化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物：

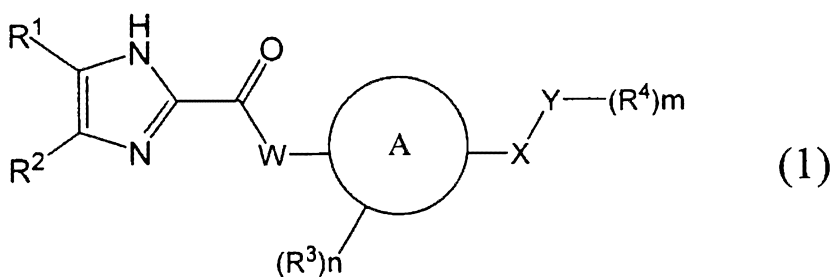


、及以該化合物為有效成分含有之醫藥。

In order to create the antibiotic with the new active mechanism, the present inventors searched for the compound having the physical properties with high water solubility and weak cell toxicity, that have the action inhibiting both the GyrB subunit of DNA Gyrase and the ParE subunit of topoisomerase IV, and have sufficient anti-bacterium activity. Finally, the compound of general formula (1) of this invention, the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof with the preferable character was found, and the present invention was completed. The present invention provides a pharmaceutical composition (especially, the composition for prevention or the treatment of the infectious disease disease) that contains the compound of general formula (1), the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof as an active ingredient, a use of the compound of general formula (1), the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof for preparing the pharmaceutical composition (especially, the composition for prevention or the treatment of the infectious disease disease), and a preventing or treating method of the disease (especially, infectious disease disease) that administers a pharmaceutical effective amount of the compound of general formula (1), the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof to the warm-blooded animal (especially, human). A compound of the following general formula (1) :



the pharmaceutically acceptable salt, or the hydrate thereof, and a medicine that contains those compound as active ingredient.



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關呈示抗菌活性之化合物、彼等之製法，以彼等為活性成分含有之醫藥組成物及彼等作為醫藥品之使用。尤其本發明為有關對恆溫動物(例如人)於細菌感染症之治療有用之化合物及對恆溫動物(例如人)於細菌感染症之治療所用醫藥品之製造及使用。

【先前技術】

對於抗菌藥之細菌之耐性化之問題為長年繼續脅迫人類。難治療之耐性細菌之例有甲氧西林(methicillin)耐性金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)、青黴素耐性肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)(PRSP)及萬古黴素耐性腸球菌(*Enterococcus*)(VRE)。伴隨 β -內醯胺系、喹諾酮(quinolone)系及大環內酯(Macrolide)系等既存抗菌藥之臨床使用，這些耐性細菌只有增加之一途。一方面，新穎抗菌藥之上市總數由1980年代後半起繼續減少，對於抗菌藥之細菌耐性化之問題比以前增加重要而成問題(Nathan, C. 2004年, *Nature* 431: 899~902)。為克服所增加耐性細菌之威脅，有開發新抗菌藥，尤其具有對各種耐性菌也有效之新穎作用機制之抗菌藥之必要性。

細菌感染症之中頻度最高之市中呼吸器感染症之主要起因菌有革蘭氏陽性菌之肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)及革蘭氏陰性菌之流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)。革蘭氏陽性菌只有由磷脂質二重層而成之細胞

質膜，而革蘭氏陰性菌除有細胞質膜(內膜)之外，又具有由脂多糖和磷脂質之非對稱二重層而成之外膜，故對多數抗菌物質呈示抵抗性。臨床使用之抗菌藥僅有一部分對肺炎鏈球菌和流感嗜血桿菌之兩者呈示有效性。21世紀以來上市之新藥及臨床試驗中之新藥候補，幾乎只對革蘭氏陽性菌有效，對流感嗜血桿菌之有效性低劣。殷望開發對肺炎鏈球菌和流感嗜血桿菌之兩者有效，而對市中呼吸器感染症適用可能之新抗菌藥。

去氧核糖核酸(DNA)促旋酶為控制細胞中之DNA之拓樸狀態之II型拓樸異構酶之1種(Champoux,J.J.2001年, Ann.Rev.Biochem.70: 369~413)。II型拓樸異構酶為利用腺苷三磷酸(ATP)之水解之結果所產生之自由能量，而於DNA導入暫時二股鏈之切痕，於其切痕通過鏈，催化再度封閉DNA之一連反應，使DNA之拓樸改變。DNA促旋酶控制DNA之超螺旋化，減輕複製方法中當親二重鏈之DNA鏈解開時所產生之拓樸應力。DNA促旋酶為保存於細菌之生育必須之酵素，拓樸異構酶中，以導入負之超螺旋於DNA之能力為特徵。

DNA促旋酶為由2個A子單元(GyrA)及2個B子單元(GyrB)而成之蛋白質四聚物。GyrB為由具有ATP水解活性之胺基末端域，及GyrA與DNA相互作用之羧基末端域而成。超螺旋化反應為由ATP與GyrB之結合而開始。次ATP於此反應中被水解。此ATP結合及繼其之水解為引起結合於DNA之促旋酶中高次構造變化，此為DNA促旋酶

之活性所必須。

與 DNA 促旋酶相對地，真核生物之 II 型拓樸異構酶為單質二聚物，能弛緩負之超螺旋及正之超螺旋，但不能導入負之超螺旋。基於細菌之 DNA 促旋酶之抑制之抗菌藥理想上、對此酵素選擇對真核生物之 II 型拓樸異構酶無抑制活性或相對地弱者。

細菌中另一個 II 型拓樸異構酶也生拓樸異構酶 IV，主要於複製中生產，參與連結之閉鏈環狀之染色體之分離。拓樸異構酶 IV 為 2 個 ParC 子單元及 2 個 ParE 子單元而成之蛋白質四聚物。ParE 為由具有 ATP 水解活性之胺基末端域，及與 ParC 相互作用之羧基末端域而成。ParC 及 ParE 各與 GyrA 及 GyrB 之相同性高。為使酵素回復初期狀態而再開始觸媒循環，需要 ATP 之水解。TopoIV 為於細菌中高度保存，細菌之複製所必須 (Drlica, K. 及 Zhao, X. 1997 年，*Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61: 377~392)。

DNA 促旋酶為喹諾酮系抗菌劑之標的。喹諾酮為於 GyrA 結合，形成喹諾酮、DNA 促旋酶、DNA 三者之複合體。如此抑制 DNA 複製，誘導細胞死。又此組抗菌劑之伙伴為也有抑制拓樸異構酶 IV 者，其結果這些化合物之一次標的為於細菌種間、化合物間而各色各樣。喹諾酮系為有效之抗菌劑，但由標的 (DNA 促旋酶及拓樸異構酶 IV) 之突然變異所產生之耐性，於金黃色葡萄球菌及肺炎鏈球菌等數種生物中越成問題 (Hooper, D.C. 2002 年，*Lancet Infectious Diseases* 2: 530~538)。且喹諾酮系抗菌劑於幼弱動物中

有關節障害或軟骨障害等副作用，而於小兒防止彼等使用 (Lipsky, B. A. 及 Baker, C. A. 1999 年, Clin. Infect. Dis. 28 : 352~364)。關於喹諾酮系抗菌劑之其他副作用有心臟毒性 (QT 間隔之延長)，血糖值降低，光過敏症，由與非類固醇系消炎鎮痛劑之併用之痙攣。

以往喹諾酮之多數為，將多數革蘭氏陽性菌中比拓樸異構酶 IV 更強力抑制 DNA 促旋酶，於多數革蘭氏陰性菌中，將 DNA 促旋酶比拓樸異構酶 IV 更強力抑制。若干新喹諾酮對 1 菌種內之 DNA 促旋酶及拓樸異構酶 IV，呈示更近平衡之抑制活性。於細胞內之感受性更高 (一次標的) 酵素產生點變異之結果，使喹諾酮耐性化。但只要為將 DNA 促旋酶及拓樸異構酶 IV 均等抑制之喹諾酮，則即使於一次標的酵素發生變異，也由二次標的酵素之抑制，耐性之水準成為低且被限定者 (Hooper, D. C. 2000 年, Clin Infect Dis. 31 : S24~S28)。DNA 促旋酶和拓樸異構酶 IV 之胺基酸序列之相同性高，以細菌之 II 型拓樸異構酶為標的之化合物具有抑制細胞中 2 種標的兩方之可能性。

抑制與 ATP 競爭地結合 GyrB 之 DNA 促旋酶有數種既知之天然產物 (Maxwell, A. 及 Lawson, D. M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3 : 283~303)。系抗菌劑為由鏈黴菌屬單離之天然產物，其例可為新生黴素 (novobiocin)、氯生黴素 (clorobiocin) 及香豆黴素 (coumermycin) A1。這些化合物為 DNA 促旋酶之有力抑制劑，但因真核生物中毒性，和革蘭氏陰性菌體內之透過性低，故臨床上有用性低

(Maxwell,A.1997 年 , Trends Microbiol.5 : 102 ~ 109) 。 以 GyrB 為標的之其他天然產物 , 有由菲律賓鏈黴菌單離之環噻啶 (cyclothialidine)(Watanabe,J. 等 ,1994 年 , J. Antibiot.47 : 32 ~ 36) 及由 Nocardia 屬單離之辛喏啶 (cinodine)(Martin,J.H.等 , 1978 年 , J.Antibiot.31 : 398 ~ 404) 。 環噻啶為只對有限細菌呈示活性之不充分抗菌劑 (Nakada,N.等 ,1993 年 , Antimicrob.Agents Chemother. 37 : 2656 ~ 2661) 。 辛喏啶為真核生物中毒性強 , 臨床使用不可能 (Ellestad,G.A.2006 年 , Journal of Medicinal Chemistry.49 : 6627 ~ 6634) 。 希望取得克服這些既知天然產物之缺點之新有效之 GyrB 抑制劑 。 此等抑制劑為對煩惱既有抗菌藥而蔓延之耐性菌也有效之引起興趣之抗菌藥候補。

創製具有新穎作用機制之抗生素當中 , 以 DNA 促旋酶之 GyrB 子單元為標的之合成抑制劑為業界既知 。 於專利申請編號 WO2005/026149 、 WO2006/087543 、 WO2006/0875 44 、 WO2006/087548 、 WO2006/092599 、 WO2006/092608 、 說明具有抗菌活性之吡咯衍生物 。 於專利申請編號 WO2007/071965 說明二環式雜芳香族化合物 。 這些化合物為活性不充分 , 而具有細胞毒性、對水之溶解度小、生成親電子的反應性代謝物之課題。

【專利文獻 1】 WO2005/026149

【專利文獻 2】 WO2006/087543

【專利文獻 3】 WO2006/087544

【專利文獻 4】 WO2006/087548

【專利文獻 5】 WO2006/092599

【專利文獻 6】 WO2006/092608

【專利文獻 7】 WO2007/071965

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

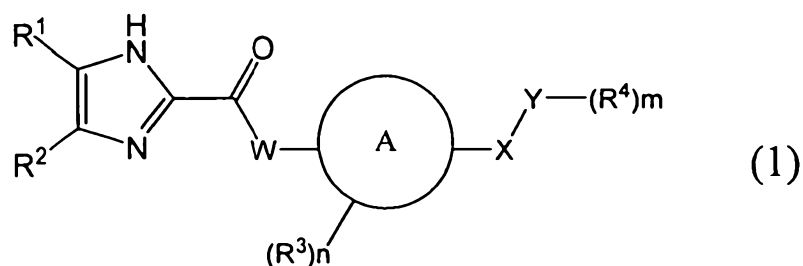
發明者等為創製具有新穎作用機制之抗生素、探索細胞毒性弱、對水之溶解度大之物性，和兼具 DNA 促旋酶之 GyrB 子單元及拓樸異構酶 IV 之 ParE 子單元之兩方抑制作用、具有充分抗菌活性之化合物之結果，發現本發明之式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥具有所望性質，終於完成本發明。

本發明提供含有以式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥為有效成分之醫藥組成物(尤其預防或治療感染症疾病之組成物)、為製造醫藥組成物(尤其預防或治療感染症疾病之組成物)之式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥之使用、投與式(1)化合物、其藥理容許鹽、及其前藥之藥理有效量於溫血動物(尤其人)之疾病(尤其感染症疾病)之預防或治療方法。

(解決課題之手段)

即本發明為

(1)如下式(1)化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物，



{式中，

R^1 及 R^2 各自獨立為由

氫原子、硝基、羥基、鹵原子、氰基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $(C_2 \sim C_4)$ 烯基、 $(C_2 \sim C_4)$ 炔基、 $-\text{CO}(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_a(C_1 \sim C_4)$ 烷基(於此 a 為 0、1 或 2)及 $(C_3 \sim C_6)$ 環烷基選擇，有時 R^1 及 R^2 各自獨立為可經 1 個以上之鹵原子、環丙基、環丁基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基於碳中取代，

W 為單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 NR^5CH_2- 或 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$ ，

A 環為烴環基或雜環基，

X 為單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ (於此 p 為 0、1 或 2)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}-$ 或 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2-$ ，

Y 為單鍵、烴環基或雜環基，

R^3 及 R^4 各自獨立為選自以下之取代基，即該取代基為氫原子、鹵原子、硝基、氰基、氧基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、磺酸基、甲醯基、脲基、羥亞胺甲基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧亞胺甲基、 N -羥甲醯胺基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷肼基、肼羰基、 N -羥乙亞胺醯基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_2 \sim C_4)$ 烯基、 $(C_2 \sim C_4)$ 炔基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-\text{CO}(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{NH}(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{N}[\text{二}(C_1 \sim C_4)\text{烷基}]$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{二}(C_1 \sim C_4)\text{烷基}]$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}[\text{二}(C_1 \sim C_4)\text{烷基}]$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[(C_1 \sim C_4)\text{烷基}][(C_1 \sim C_4)$

烷氧基]、 $-S(O)_a(C_1 \sim C_4)$ 烷基 (於此 a 為 0、1 或 2)、 $-C(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-OC(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2N$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $-NHSO_2(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-C(O)NHSO_2(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-C(O)NHNH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-C(O)NHN$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $=CH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $=C$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $=N(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $=NN$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $-R^{12}$ -烴環、 $-R^{13}$ -雜環，有時 R^3 及 R^4 各自獨立為可有 1 個以上之 R^{14} 取代，
 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立為氫原子、或 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基，於此 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基可有 R^{14} 取代，
 n 為 0、1、2、3、或 4，於此複數之 R^3 可相同或不同，
 m 為 0、1、2、3、或 4，於此複數之 R^4 可相同或不同，
 R^{14} 為選自疊氮基、鹵原子、硝基、氰基、氧基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_2 \sim C_4)$ 烯基、 $(C_2 \sim C_4)$ 炔基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-CO(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-OC(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-OC(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-N$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]基、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-C(O)N$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-NHC(O)N$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $-C(O)N$ [($C_1 \sim C_4$) 烷基][($C_1 \sim C_4$) 烷氧基]、 $-S(O)_a(C_1 \sim C_4)$ 烷基 (於此 a 為 0、1 或 2)、 $-C(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2N$ [二 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $-NHS(O)_2(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $=CH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $=C$ [二 $(C_1 \sim C_4)$

烷基]、 $=N(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $=NN[二(C_1 \sim C_4)$ 烷基]、 $-R^{15}$ -烴環、 $-R^{16}$ -雜環，有時 R^{14} 各自獨立為可有 1 個以上之 R^{17} 取代，

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 及 R^{16} 各自獨立為選自單鍵、雙鍵、 $-C(R^{18})(R^{19})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{20})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{22})-$ 、 $-S(O)_p-$ (於此 p 為 0、1 或 2)、 $-S(O)_2N(R^{23})-$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2-$ 、 $-O(CO)O-$ 、 $-C(R^{25})=$ 或 $-N=$ 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 各自獨立為選自氫原子、或 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基，

R^{17} 為選自鹵原子、硝基、氰基、氧基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、甲基、乙基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、 $-N($ 甲基) $)$ (乙基)、 $-NHC(O)$ 甲基、 $-C(O)NH$ 甲基、 $-C(O)NH$ 乙基、 $-C(O)N[二($ 甲基 $)]$ 、 $-C(O)N[二($ 乙基 $)]$ 、 $-C(O)N[($ 甲基 $)($ 乙基 $)]$ 、甲硫基、乙硫基、 $-S(O)$ 甲基、 $-S(O)$ 乙基、 $-S(O)_2$ 甲基、 $-S(O)_2$ 乙基、甲氧羰基、乙氧羰基、 $-S(O)_2NH$ 甲基、 $-S(O)_2NH$ 乙基、 $-S(O)_2N[二($ 甲基 $)]$ 、 $-S(O)_2N[二($ 乙基 $)]$ 、 $-S(O)_2N[($ 甲基 $)($ 乙基 $)]$ 。

(2) W 為單鍵之上述(1)記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(3) W 為 $-NR^5-$ 之上述(1)記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(4) A 環為烴環之上述(1)~(3)中任一項記載之化合物、其

藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(5)A 環為雜環之上述(1)~(3)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(6)烴環為氫茛環、苯環、環己烷環、或環己烯環之上述(1)~(3)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(7)雜環為吡啶環、吡咯環、哌啶環、吡庚環、噻唑環、噁唑環、咪唑環、吡唑環、吡啶環、嘧啶環、喹啉環、異喹啉環、喹啉環、苯并噁唑環、噁唑并吡啶環、噁唑并嘧啶環、苯并咪唑環、咪唑并吡啶環、咪唑并嘧啶環、吡唑并吡啶環、吡唑并嘧啶環、噻吩并吡啶環、噻吩并嘧啶環、苯并噻吩環、噻唑并吡啶環、噻唑并嘧啶環、或苯并噻唑環之上述(1)~(3)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(8)A 環為氫茛環、苯環、環己烷環或環己烯環之上述(1)~(3)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(9)A 環為吡啶環、吡咯環、哌啶環之上述(1)~(3)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(10)X 為選自單鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 之上述(1)~(9)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(11)Y 為選自單鍵、苯基、或雜環基之上述(1)~(10)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(12)Y 為選自單鍵、苯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡

唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、苯并噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、苯并噻唑基、嘧啶基或吡啶基之上述(1)~(10)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(13) 由以下選擇之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽：

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙烯基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸、

2-[(3S,4R)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(二甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-(乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-乙
氧基哌啶-1-基)-4-(異丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-[3-(丁胺基)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}
胺基}哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-乙
氧基哌啶-1-基)-4-[(2-氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

、

2-((3R*,4S*)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-
乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-甲氧基-1-甲基乙基)胺甲醯基]-
1,3-噻唑-5-羧酸、

順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-乙
氧基哌啶-1-基)-4-[(2-乙氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧
酸、

順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-異
丙氧基哌啶-1-基)-4-(2-甲氧乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

、

順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-[(環
丙基甲基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(戊
胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(環
戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-[(3-
甲基丁基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、

順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(環丁胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸、及
 2-{{(3S,4R)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-基}-1,3-苯并噻唑-7-羧酸。

(14)用於人或動物之身體治療處理方法之上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(13)由上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物而成之醫藥。

(14)製造上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物之醫藥之使用。

(15)以含有上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物為特徵之細菌之DNA促旋酶抑制藥。

(16)以含有上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物為特徵之抗菌藥。

(17)以含有上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物為特徵之感染症治療藥。

(18)於必要發生抗菌作用治療之溫血動物(例如人)投與有效量上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物於上述動物中發生抗菌作用之方法。

(19)於必要抑制細菌之DNA促旋酶治療之溫血動物(例如人)投與有效量上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物於上述動物中細菌DNA促旋酶之抑制方法。

(20)於必要細菌感染治療之溫血動物(例如人)投與有效量上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物之上述動物中細菌感染之治療方法。

(21)作為醫藥品使用之上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(22)於溫血動物(例如人)中發生抗菌作用所用醫藥品之製造中，上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物之使用。

(23)於溫血動物(例如人)中細菌之 DNA 促旋酶之抑制所用醫藥品之製造中，上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物之使用。

(24)於溫血動物(例如人)中細菌感染之治療所用醫藥品之製造中，上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物之使用。

(25)於溫血動物(例如人)中發生抗菌作用之上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(26)抑制溫血動物(例如人)中細菌之 DNA 促旋酶所用之上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(27)溫血動物(例如人)中細菌感染之治療所用之上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物。

(28)一種醫藥組成物，係含有上述(1)~(13)中任一項記載

之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物、及製藥容許之稀釋劑或載體。

(29)一種於溫血動物(例如人)中發生抗菌作用之醫藥組成物，係含有上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物與製藥容許之賦形劑或載體。

(30)一種於溫血動物(例如人)中抑制細菌之 DNA 促旋酶用醫藥組成物，係含有上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物與製藥容許之賦形劑或載體。

(31)一種於溫血動物(例如人)中細菌感染之治療用醫藥組成物，係含有上述(1)~(13)中任一項記載之化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物與製藥容許之賦形劑或載體。

(發明之效果)

本發明之式(1)咪唑羰基化合物具有抑制細菌之 DNA 促旋酶之 GyrB 子單元及拓樸異構酶 IV 之 ParE 子單元之兩方之作用、抗菌活性充分優異、細胞毒性弱、具有對水之溶解度大之物性之醫藥，尤其有用作為感染症疾病之預防藥及/或治療藥。

【實施方式】

(實施發明之最佳形態)

本說明書中，用語「烷基」包括直鏈及分歧鏈烷基之兩方，唯若指個別之烷基，例如丙基時為只特定直鏈型。

同樣之慣例也適用於其他一般名稱。若無特別指定，則用語「烷基」為具有 1~6 個碳原子，宜 1~4 個碳原子之

鏈。本說明書中，用語「烯基」、「炔基」、及「環烯基」包括所有位置異構物及幾何異構物。

本說明書中，用語「烷氧基」為連結於氧原子之如上述定義之烷基。

若任意之取代基為選自 0、1、2 或 3 種基時，當然此定義包括由指定之基中任一種選擇之所有取代基、或由指定基之 2 種或其以上選擇之取代基。類似之慣例適用於由 0、1 或 2 種之基選擇之取代基；1、2 或 3 種之取代基；及 1 或 2 種之基。

烴環基為於烴環具有一價或二價之鍵結。用語「烴環」為飽和之、部分飽和之、或不飽和之包含 3~12 個碳原子之單環式或二環式之碳環，於此 $-\text{CH}_2-$ 基，有時可有 $-\text{C}(\text{O})-$ 取代。宜烴環為含有 5 或 6 個原子之單環式碳環、或含有 9 或 10 個原子之二環式碳環、適宜之具體例為環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、氧基環戊烷環、環戊烯環、環己烷環、環己烯環、苯環、氫茛環、氧基氫茛環、茛烯環、四氫萘環、及萘環。

雜環基為於雜環具有一價或二價之鍵結。用語「雜環」為含有由 3~12 個之原子(其中 1、2、3 或 4 個環原子為由氮、硫或氧選擇、彼等若無特別其他規定，則也可為連結之碳、氮、硫或氧)之飽和或不飽和之有時被取代之單環或二環，於此 $-\text{CH}_2-$ 基為有時可有 $-\text{C}(\text{O})-$ 取代、環之硫原子有時可被氧化而形成 S-氧化物、環之氮原子有時可被氧化而形成 N-氧化物。雜環之具體例為吡啶環、嗎啉環、哌啶

環、吡啶環、吡啶基-N-氧化物環、吡喃環、吡咯環、咪唑
 啉環、噻唑環、噻吩環、二噁烷環、噻二唑環、哌啶環、
 異噻唑環、噻唑啶環、三唑環、四唑環、吡庚環、吡咯啶
 環、噁唑啶環、異噁唑酮環、硫嗎啉環、吡咯環、高哌啶
 環、3,5-二氧哌啶環、吡唑酮環、四氫吡喃環、四氫硫吡
 喃環、1-氧基四氫硫吡喃環、1,1-二氧基四氫硫吡喃環、
 嘧啶環、吡啶環、嗒啶環、吡唑環、吡唑啉環、異噁唑環
 、4-氧基吡咯啶環、2-氧基吡咯啶環、4-氧基噻唑啶環、
 呋喃環、噻吩環、噁唑環、噁二唑環、喹啉環基、及苯并
 噻唑環。

宜雜環基為吡丁啶環基、嗎啉環基、吡咯啶環基、哌啶
 環基、吡啶環基、吡喃環基、吡咯環基、咪唑環基、噻唑
 環基、噻吩環基、噻二唑環基、哌啶環基、異噻唑啶環基
 、1,2,4-三唑環基、四唑環基、吡庚環基、吡咯啶環基、
 硫嗎啉環基、吡咯啉環基、高哌啶環基、3,5-二氧基哌啶
 環基、嘧啶環基、吡啶環基、嗒啶環基、吡唑環基、吡唑
 啉環基、異噁唑環基、4-氧基吡咯啶環基、2-氧基吡咯啶
 環基、4-氧基噻唑啶環基、呋喃環基、噻吩環基、噁唑環
 基、1,3,4-噁二唑環基、1,2,4-噁二唑環基、喹啉環基、及
 苯并噻唑環基。

尤宜雜環基為吡丁啶環基、哌啶環基、嘧啶環基、吡啶
 環基、噁唑環基、噻唑環基、喹啉環基及苯并噻唑環基。

鹵原子為例如氟原子、氯原子、溴原子、及碘原子。

(C₁-C₄)烷基為例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙

基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、及2-甲基丙基。

(C₁-C₄)烷氧基爲例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、2-甲基丙氧基、1,1-二甲基乙基乙氧基、及1-甲基丙氧基。

(C₂-C₄)烯基之例可爲乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-2-烯基、及丁-3-烯基。

(C₂-C₄)炔基之例可爲乙炔基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、及丁-3-炔基。

(C₃-C₆)環烷基之例可爲環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。

以下舉 R¹~R⁴、W、A 環、X,Y、m 及 n 之具體例。

R¹ 及 R² 各自獨立爲由氫原子、硝基、羥基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、三氟甲基、2-甲基丙基、甲氧基、甲氧甲基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、乙炔基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、乙醯基、-CO 乙基、-CO 丙基、-CO 丁基、-CO-1-甲基乙基、-CO-1,1-二甲基乙基、-CO-1-甲基丙基、-CO-2-甲基丙基、-S 甲基、-S 乙基、-S 丙基、-S 丁基、-S-1-甲基乙基、-S-1,1-二甲基乙基、-S-1-甲基丙基、-S-2-甲基丙基、-S(O)甲基、-S(O)乙基、-S(O)丙基、-S(O)丁基、-S(O)1-甲基乙基、-S(O)-1,1-二甲基乙基、-S(O)-1-甲基丙基、-S(O)-2-甲基丙基、-S(O)₂ 甲基、-S(O)₂ 乙基、-S(O)₂ 丙基、-S(O)₂ 丁基、-

$S(O)_2$ -1-甲基乙基、 $-S(O)_2$ -1,1-二甲基乙基、 $-S(O)_2$ -1-甲基丙基、 $-S(O)_2$ -2-甲基丙基、環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。宜 R^1 及 R^2 各自獨立為由氫原子、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧甲基、三氟甲基、 $-S$ 甲基、氯原子、溴原子、及碘原子，尤宜甲基、乙基、氯原子、溴原子。

R^3 及 R^4 之具體例可各自獨立為氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、氧基、羥基、乙醯基、氟甲基、三氟甲基、羥甲基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、磺酸基、甲醯基、脲基、羥亞胺甲基、甲氧亞胺甲基、乙氧亞胺甲基、丙氧亞胺甲基、丁氧亞胺甲基、 N -羥甲醯胺基、甲基胼基、乙基胼基、丙基胼基、丁基胼基、1-甲基乙基胼基、1,1-二甲基乙基胼基、1-甲基丙基胼基、2-甲基丙基胼基、胼羰基、 N -羥乙亞胺醯基、甲基、環丙基甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1-乙基丙基、3-甲基丁基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、乙炔基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、甲氧基、乙氧基、1-甲基乙氧基、1,1-二甲基乙氧基、2-二氟乙氧基、2-氟乙氧基、丙氧基、1-乙基丙氧基、3-氟丙氧基、2-二氟丙氧基、丁氧基、2-甲基丙氧基、3-甲基丁氧基、苄氧基、羧甲基、2-羧基乙基、5-羧基-4-甲基-1,3-噁唑基、1-羧基-環丙基、 $-CO-Et$ 、 $-CO$ -丙基、 $-CO$ -丁基、 $-CO$ -1-甲基乙基、 $-CO$ -1,1-二甲基

乙基、-CO-1-甲基丙基、-CO-2-甲基丙基、-CO-Ph、-
 OC(O)甲基、-OC(O)乙基、-OC(O)丙基、-OC(O)丁基、-
 OC(O)-1-甲基乙基、-OC(O)-1,1-二甲基乙基、-OC(O)-1-甲
 基丙基、-OC(O)-2-甲基丙基、-NHMe、-NHEt、-NH-丙基
 、-NH-環丙基、-NH-環丙基甲基、-NH-丁基、-NHCH(Me)₂
 、-NH-1,1-二甲基乙基、-NH-1-甲基丙基、-NH-2-甲基丙基
 、-NHCH(Et)₂、-NH-3-甲基丁基、-NH-戊基、-NH-己基、-
 NH-苈基、-NH-環丁基、-NH-環戊基、-NMe₂、-N[甲基][乙
 基]、-N[乙基]₂、-N[甲基][丙基]、-N[丙基]₂、-N[丁基]₂
 、-N[甲基][1-甲基乙基]、-N[1-甲基乙基]₂、-N[1,1-二甲基
 乙基]₂、-N[1-甲基丙基]₂、-N[2-甲基丙基]₂、-NHAc、-
 NHC(O)乙基、-NHC(O)丙基、-NHC(O)丁基、-NHC(O)-1-甲
 基乙基、-NHC(O)-1,1-二甲基乙基、-NHC(O)-1-甲基丙基
 、-NHC(O)-2-甲基丙基、-C(O)NHMe、-C(O)NHEt、-
 C(O)NH丙基、-C(O)NH丁基、-C(O)NHCH(Me)₂、-C(O)NH-
 1,1-二甲基乙基、-C(O)NH-1-甲基丙基、-C(O)NH-2-甲基丙
 基、-C(O)NH-Ph、-C(O)NH環丙基、哌啶-4-基胺甲醯基、
 -C(O)NHCH₂COOH、-C(O)NH(CH₂)₂F、-C(O)NH(CH₂)₂NMe₂、
 -C(O)NH(CH₂)₂NEt₂、-C(O)NH(CH₂)₂NHAc、-C(O)NH(CH₂)₂OMe
 、-C(O)NH(CH₂)₂OEt、-C(O)NH(CH₂)₂CN、
 -C(O)NHCH(Me)CH₂OH、-C(O)NHCH(Me)CH₂OMe、
 -C(O)NHCH₂CHF₂、-C(O)NH-2-甲基丙基、-C(O)NMe₂、
 -C(O)N[甲基][乙基]、-C(O)N[乙基]₂、-C(O)N[甲基][丙基]
 、-C(O)N[甲基][1-甲基乙基]、-C(O)N[丙基]₂、-C(O)N[丁

基]₂、-C(O)N[1-甲基乙基]₂、-C(O)N[1,1-二甲基乙基]₂、
 -C(O)N[1-甲基丙基]₂、-C(O)N[2-甲基丙基]₂、4-甲基哌啶
 -1-基羰基、-C(O)NH-OMe、-C(O)NH乙氧基、-C(O)NH丙
 氧基、-C(O)NH丁氧基、-NHC(O)NH甲基、-NHC(O)NH乙
 基、-NHC(O)NH丙基、-NHC(O)NH丁基、-NHC(O)NH-1-甲
 基乙基、-NHC(O)NH-1,1-二甲基乙基、-NHC(O)NH-1-甲
 基丙基、-NHC(O)NH-2-甲基丙基、-NHC(O)N[甲基]₂、
 -NHC(O)N[乙基]₂、-NHC(O)N[丙基]₂、-NHC(O)N[丁基]₂、
 -NHC(O)N[1-甲基乙基]₂、-NHC(O)N[1,1-二甲基乙基]₂、
 -NHC(O)N[1-甲基丙基]₂、-NHC(O)N[2-甲基丙基]₂、-
 C(O)N[甲基][甲氧基]、-C(O)N[乙基][甲氧基]、-C(O)N[丙
 基][甲氧基]、-C(O)N[丁基][甲氧基]、-C(O)N[1-甲基乙基
][甲氧基]、-C(O)N[1,1-二甲基乙基][甲氧基]、-C(O)N[1-甲
 基丙基][甲氧基]、-C(O)N[2-甲基丙基][甲氧基]、-C(O)N[
 甲基][乙氧基]、-C(O)N[乙基][乙氧基]、-C(O)N[丙基][乙
 氧基]、-C(O)N[丁基][乙氧基]、-C(O)N[1-甲基乙基][乙氧
 基]、-C(O)N[1,1-二甲基乙基][乙氧基]、-C(O)N[1-甲基丙
 基][乙氧基]、-C(O)N[2-甲基丙基][乙氧基]、-C(O)N[甲基
][丙氧基]、-C(O)N[乙基][丙氧基]、-C(O)N[丙基][丙氧基]
 、-C(O)N[丁基][丙氧基]、-C(O)N[1-甲基乙基][丙氧基]、
 -C(O)N[1,1-二甲基乙基][丙氧基]、-C(O)N[1-甲基丙基][丙
 氧基]、-C(O)N[2-甲基丙基][丙氧基]、-C(O)N[甲基][丁氧
 基]、-C(O)N[乙基][丁氧基]、-C(O)N[丙基][丁氧基]、
 -C(O)N[丁基][丁氧基]、-C(O)N[1-甲基乙基][丁氧基]、

$-\text{C}(\text{O})\text{N}[1,1\text{-二甲基乙基}][\text{丁氧基}]$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[1\text{-甲基丙基}][\text{丁氧基}]$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[2\text{-甲基丙基}][\text{丁氧基}]$ 、 $-\text{S}$ 甲基、 $-\text{S}$ 乙基、 $-\text{S}$ 丙基、 $-\text{S}$ 丁基、 $-\text{S}\text{-}1\text{-甲基乙基}$ 、 $-\text{S}\text{-}1,1\text{-二甲基乙基}$ 、 $-\text{S}\text{-}1\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}\text{-}2\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 甲基、 $-\text{S}(\text{O})$ 乙基、 $-\text{S}(\text{O})$ 丙基、 $-\text{S}(\text{O})$ 丁基、 $-\text{S}(\text{O})\text{-}1\text{-甲基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-}1,1\text{-二甲基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-}1\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-}2\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 甲基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 乙基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 丙基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 丁基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}1\text{-甲基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}1,1\text{-二甲基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}1\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}2\text{-甲基丙基}$ 、甲氧羰基、乙氧羰基、 $-\text{C}(\text{O})$ 丙氧基、 $-\text{C}(\text{O})$ 丁氧基、 $-\text{C}(\text{O})(1,1\text{-二甲基乙氧基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ 甲氧基、 $-\text{OC}(\text{O})$ 乙氧基、 $-\text{OC}(\text{O})$ 丙氧基、 $-\text{OC}(\text{O})$ 丁氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 甲氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 乙氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 丙氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 丁氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 苄氧基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 甲基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 乙基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 丙基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 丁基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}\text{-}1\text{-甲基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}\text{-}1,1\text{-二甲基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}\text{-}1\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}\text{-}2\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[\text{甲基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[\text{乙基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[\text{丙基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[\text{丁基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[1\text{-甲基乙基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[1,1\text{-二甲基乙基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[1\text{-甲基丙基}]_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[2\text{-甲基丙基}]_2$ 、 $-\text{NHSO}_2$ 甲基、 $-\text{NHSO}_2$ 乙基、 $-\text{NHSO}_2$ 丙基、 $-\text{NHSO}_2$ 丁基、 $-\text{NHSO}_2\text{-}1\text{-甲基乙基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{-}1,1\text{-二甲基乙基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{-}1\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{-}2\text{-甲基丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2$ 甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2$ 乙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2$ 丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2$ 丁基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{-}1\text{-甲基乙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{-}1,1\text{-二甲基乙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{-}1\text{-甲基丙基}$ 、

-C(O)NHSO₂-2-甲基丙基、-C(O)NHNH 甲基、-C(O)NHNH
 乙基、-C(O)NHNH 丙基、-C(O)NHNH 丁基、-C(O)NHNH-1-
 甲基乙基、-C(O)NHNH-1,1-二甲基乙基、-C(O)NHNH-1-甲
 基丙基、-C(O)NHNH-2-甲基丙基、-C(O)NHN[甲基]₂、
 -C(O)NHN[乙基]₂、-C(O)NHN[丙基]₂、-C(O)NHN[丁基]₂、
 -C(O)NHN[1-甲基乙基]₂、-C(O)NHN[1,1-二甲基乙基]₂、
 -C(O)NHN[1-甲基丙基]₂、-C(O)NHN[2-甲基丙基]₂、=CH 甲
 基、=CH 乙基、=CH 丙基、=CH 丁基、=CH-1-甲基乙基、
 =CH-1,1-二甲基乙基、=CH-1-甲基丙基、=CH-2-甲基丙基
 、=C[甲基]₂、=C[乙基]₂、=C[丙基]₂、=C[丁基]₂、=C[1-甲
 基乙基]₂、=C[1,1-二甲基乙基]₂、=C[1-甲基丙基]₂、=C[2-
 甲基丙基]₂、=N-甲氧基、=N-乙氧基、=N-丙氧基、=N-丁
 氧基、=NN[甲基]₂、=NN[乙基]₂、=NN[丙基]₂、=NN[丁基]₂
 、=NN[1-甲基乙基]₂、=NN[1,1-二甲基乙基]₂、=NN[1-甲基
 丙基]₂、=NN[2-甲基丙基]₂、四氫-2H-吡喃-4-基胺基、
 (1E)-3-(甲氧胺基)-3-氧基丙-1-烯-1-基、(E)-2-羧-乙烯基、
 (E)-2-(4-羧苯基)-乙烯基、(E)-2-(2-氟-4-羧苯基)-乙烯基、
 (E)-2-(2-甲氧基-4-羧苯基)-乙烯基、(1E)-N-甲氧乙亞胺醯
 基、(1Z)-N-甲氧乙亞胺醯基、(Z)-[3-(羧甲基)-2,4-二氧基-
 1,3-噻唑啉-5-亞基]甲基、(Z)-(2,4-二氧基-1,3-噻唑啉-5-亞
 基)甲基、(1-乙醯氧基)乙氧羰基、(1,1-二甲基丙醯氧基)甲
 氧羰基、1-[(2-丙氧基)羰氧基]乙氧羰基、1-(環己氧基羧
 基)乙氧羰基、環丙烷環基、環丁烷環基、環戊烷環基、氧
 基環戊烷環基、環戊烯環基、環己烷環基、環己烯環基、苯

環基、氫茛環基、氧基氫茛環基、茛烯環基、四氫萘環基、萘環基、吡啶環基、嗎啉環基、哌啶環基、吡啶環基、吡啶基-N-氧化物環基、吡喃環基、吡咯環基、咪唑啉環基、噁唑環基、噁吩環基、二噁烷環基、噁二唑環基、哌啶環基、異噁唑環基、噁唑啉環基、三唑環基、四唑環基、吡庚環基、吡咯啉環基、噁唑啉環基、異噁唑酮環基、硫嗎啉環基、吡咯環基、高哌啶環基、3,5-二氧基哌啶環基、吡啶酮環基、四氫吡喃環基、四氫硫吡喃環基、1-氧基四氫硫吡喃環基、1,1-二氧基四氫硫吡喃環基、嘧啶環基、吡啶環基、嗒啶環基、吡啶環基、吡啶啉環基、異噁唑環基、4-氧基吡咯啉環基、2-氧基吡咯啉環基、4-氧基噁唑啉環基、呋喃環基、噁吩環基、噁唑環基、噁二唑環基、喹啉環基、及苯并噁唑環基。

宜 R^3 為氫原子、氟原子、氯原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-二氟乙氧基、2-氟乙氧基、1-甲基乙氧基、丙氧基、2-甲基丙氧基、2-二氟丙氧基、3-氟丙氧基、-NHEt、-NHCH(Et)₂、-NHCH(Me)₂、-NH 丙基、-NH 丁基、-NH-2-甲基丙基、-NH-3-甲基丁基、-NH-戊基、-NH-己基、-NMe₂、-NH-苄基、-NHC(O)苄氧、-NH-環丁基、-NH-環戊基、-NH-環丙基、-NH-環丙基戊基、吡咯啉環基、四氫-2H-吡喃-4-基胺基、苄氧基、3-甲基丁氧基、及丁氧基，尤宜 R^3 為氯原子、乙基、甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-二氟乙氧基、1-甲基乙氧基、丙氧基、2-甲基丙氧基、2-二氟丙氧基、3-氟丙氧基、-NH-2-甲基丙基、-NHCH(Et)₂

、-NH-3-甲基丁基、-NH-丁基、-NH-戊基、-NH-己基、-NH-苳基、-NH-環丁基、-NH-環戊基、-NH-環丙基甲基及丁氧基。

宜 R^4 為氫原子、氟原子、氧基、甲基、氟甲基、三氟甲基、乙基、乙烯基、1-甲基乙基、丁基、丙基、甲氧基、1,1-二甲基乙氧基、羥甲基、羧基、乙醯基、1-羧基-環丙基、羧甲基、2-羧基乙基、5-羧基-4-甲基-1,3-噻唑基、-CO-Et、胺甲醯基、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂Et、-C(O)NHCH(Me)₂、-C(O)NH-Ph、-C(O)NH 環丙基、(1E)-N-甲氧乙亞胺醯基、(1Z)-N-甲氧乙亞胺醯基、-C(O)NH-OMe、-C(O)NMe₂、甲氧羰基、乙氧羰基、-C(O)(1,1-二甲基乙氧基)、-C(O)-Ph、(1E)-3-(甲氧胺基)-3-氧基丙-1-烯-1-基、-C(O)NH(CH₂)₂F、-C(O)NH(CH₂)₂NMe₂、-C(O)NH(CH₂)₂NHAc、-C(O)NH(CH₂)₂OMe、-C(O)NH(CH₂)₂OEt、-C(O)NHCH(Me)CH₂OH、-C(O)NHCH(Me)CH₂OMe、-C(O)NHCH₂COOH、-C(O)NH(CH₂)₂NEt₂、-C(O)NHCH₂CHF₂、-C(O)NH(CH₂)₂CN、4-甲基哌啶-1-基羰基、甲氧亞胺甲基、哌啶-4-基胺甲醯基、(E)-2-羧乙烯基、(E)-2-(4-羧基苯-乙烯基)基、(E)-2-(2-氟-4-羧基苯)-乙烯基、(E)-2-(2-甲氧基-4-羧基苯)-乙烯基、-NHAc、四唑環基、(1E)-3-(甲氧胺基)-3-氧基丙-1-烯-1-基、(Z)-(2,4-二氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基、及(Z)-[3-(羧甲基)-2,4-二氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基]甲基。

尤宜 R^4 為氫原子、氧基、甲基、乙基、乙烯基、1-甲基

乙基、丙基、丁基、乙醯基、胺甲醯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHEt}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 環丙基、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OMe}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ 、羧基、(1E)-3-(甲氧
 胺基)-3-氧基丙-1-烯-1-基、及(Z)-(2,4-二氧基-1,3-噻唑啉-
 5-亞基)甲基。

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之具體例可各自獨立為氫
 原子、甲基、乙基、2-甲氧乙基、丙基、丁基、1-甲基乙
 基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、或 2-甲基丙基。

m 及 n 之具體例可各自獨立為 0、1、2、3、或 4，宜 m
 為 0、1、2 或 4、 n 為 0 或 1。

尤宜 m 為 1 或 2、 n 為 1。

W 之具體例可為單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}[\text{甲基}]-$ 、 $-\text{N}[\text{乙基}]-$ 、
 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OMe}]-$ 、 $-\text{N}[\text{丙基}]-$ 、 $-\text{N}[\text{丁基}]-$ 、 $-\text{N}[\text{1-甲基乙基}]-$ 、
 $-\text{N}[\text{1,1-二甲基乙基}]-$ 、 $-\text{N}[\text{1-甲基丙基}]-$ 、 $-\text{N}[\text{2-甲基丙基}]-$ 、
 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{甲基})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{乙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{丙基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{H})(\text{丁基})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{1-甲基乙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{1,1-二甲基乙基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{H})(\text{1-甲基丙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{2-甲基丙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{甲基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{乙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{丙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{丁基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{1-甲基乙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{1,1-二甲基乙基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{1-甲基丙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{甲基})(\text{2-甲基丙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{乙基})(\text{乙基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{乙基})(\text{丙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{乙基})(\text{丁基})-$ 、 $-\text{C}(\text{乙基})(\text{1-甲基乙基})-$ 、
 $-\text{C}(\text{乙基})(\text{1,1-二甲基乙基})-$ 、 $-\text{C}(\text{乙基})(\text{1-}$

甲基丙基)-、-C(乙基)(2-甲基丙基)-、-C(丙基)(丙基)-、
 -C(丙基)(丁基)-、-C(丙基)(1-甲基乙基)-、-C(丙基)(1,1-二
 甲基乙基)-、-C(丙基)(1-甲基丙基)-、-C(丙基)(2-甲基丙基
)-、-C(丁基)(丁基)-、-C(丁基)(1-甲基乙基)-、-C(丁基
)(1,1-二甲基乙基)-、-C(丁基)(1-甲基丙基)-、-C(丁基)(2-
 甲基丙基)-、-C(1-甲基乙基)(1-甲基乙基)-、-C(1-甲基乙
 基)(1,1-二甲基乙基)-、-C(1-甲基乙基)(1-甲基丙基)-、
 -C(1-甲基乙基)(2-甲基丙基)-、-C(1,1-二甲基乙基)(1,1-二
 甲基乙基)-、-C(1,1-二甲基乙基)(1-甲基丙基)-、-C(1,1-二
 甲基乙基)(2-甲基丙基)-、-C(1-甲基丙基)(1-甲基丙基)-、
 -C(1-甲基丙基)(2-甲基丙基)-、及 -C(2-甲基丙基)(2-甲基丙
 基)-。宜 W 為單鍵、-NH-、-N[甲基]-、-N[(CH₂)₂OMe]-、
 -N[丙基]-、或 -N[丁基]-。尤宜 W 為單鍵、-NH-、-N[丙基
]-、或 -N[丁基]-。

A 環之具體例可為環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、氧
 基環戊烷環、環戊烯環、環己烷環、環己烯環、苯環、氫
 茛環、氧基氫茛環、茛烯環、四氫萘環、萘環、吡啶環
 、嗎啉環、哌啶環、吡啶環、1,2,3,4-四氫吡啶環、吡啶
 基-N-氧化物環、吡喃環、吡咯環、咪唑啉環、噻唑環、噻
 吩環、二噁烷環、噻二唑環、哌啶環、異噻唑環、異吡啶
 環、噻唑啉環、三唑環、四唑環、吡庚環、吡咯啉環、噁
 唑啉環、苯并噁啶環、異噁唑啉環、硫嗎啉環、吡咯環、
 高哌啶環、3,5-二氧基哌啶環、吡唑啉環、四氫吡喃環、
 四氫硫吡喃環、1-氧基四氫硫吡喃環、1,1-二氧基四氫硫

吡喃環、嘧啶環、吡啶環、嗒吡環、吡啶環、吡啶啞環、異嘧啶環、4-氧基吡咯啞環、2-氧基吡咯啞環、4-氧基嘧啶環、4,5,6,7-四氫-2H-吡啶環、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶環、2,6-二吡雙環[3.2.0]庚烷環、吡喃環、苯并噻吩環、2H-色烯環、嘧啶環、嘧啶二環、喹啶環、1,2,3,4-四氫吡啶環、及苯并噻啶環。

宜 A 環為苯環、環己烷環、環己烯環、吡丁啞環、苯并嘧啶環、氫茛環、4,5,6,7-四氫-2H-吡啶環、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶環、2,6-二吡雙環[3.2.0]庚烷環、苯并噻吩環、2H-色烯環、1,2,3,4-四氫吡啶環、哌啶環、吡咯啞環、及異吡啶環，尤宜為哌啶環、苯環、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶環、2,6-二吡雙環[3.2.0]庚烷環、環己烯環、苯并噻吩環、1,2,3,4-四氫吡啶環、及吡丁啞環。

X 之具體例可為單鍵、-O-、-NH-、-N(甲基)-、-N(乙基)-、-N(丙基)-、-N(丁基)-、-N(1-甲基乙基)-、-N(1,1-二甲基乙基)-、-N(1-甲基丙基)-、-N(2-甲基丙基)-、-CH₂-、-C(H)(甲基)-、-C(H)(乙基)-、-C(H)(丙基)-、-C(H)(丁基)-、-C(H)(1-甲基乙基)-、-C(H)(1,1-二甲基乙基)-、-C(H)(1-甲基丙基)-、-C(H)(2-甲基丙基)-、-C(甲基)(甲基)-、-C(甲基)(乙基)-、-C(甲基)(丙基)-、-C(甲基)(丁基)-、-C(甲基)(1-甲基乙基)-、-C(甲基)(1,1-二甲基乙基)-、-C(甲基)(1-甲基丙基)-、-C(甲基)(2-甲基丙基)-、-C(乙基)(乙基)-、-C(乙基)(丙基)-、-C(乙基)(丁基)-、-C(乙基)(1-甲基乙基)-、-C(乙基)(1,1-二甲基乙基)-、-C(乙基)(1-甲基丙基)-、

-C(乙基)(2-甲基丙基)-、-C(丙基)(丙基)-、-C(丙基)(丁基)-
 、-C(丙基)(1-甲基乙基)-、-C(丙基)(1,1-二甲基乙基)-、
 C(丙基)(1-甲基丙基)-、-C(丙基)(2-甲基丙基)-、-C(丁基)(
 丁基)-、-C(丁基)(1-甲基乙基)-、-C(丁基)(1,1-二甲基乙基)
)-、-C(丁基)(1-甲基丙基)-、-C(丁基)(2-甲基丙基)-、-C(1-
 甲基乙基)(1-甲基乙基)-、-C(1-甲基乙基)(1,1-二甲基乙基)
)-、-C(1-甲基乙基)(1-甲基丙基)-、-C(1-甲基乙基)(2-甲基
 丙基)-、-C(1,1-二甲基乙基)(1,1-二甲基乙基)-、-C(1,1-二
 甲基乙基)(1-甲基丙基)-、-C(1,1-二甲基乙基)(2-甲基丙基)
)-、-C(1-甲基丙基)(1-甲基丙基)-、-C(1-甲基丙基)(2-甲基
 丙基)-、及-C(2-甲基丙基)(2-甲基丙基)-、-C(O)-、-S-、
 -S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)NH-、-C(O)N(甲基)-、-C(O)N(乙基)
)-、-C(O)N(丙基)-、-C(O)N(丁基)-、-C(O)N(1-甲基乙基)-
 、-C(O)N(1,1-二甲基乙基)-、-C(O)N(1-甲基丙基)-、
 -C(O)N(2-甲基丙基)-、-NHC(O)-、-N(甲基)C(O)-、-N(乙基)
)C(O)-、-N(丙基)C(O)-、-N(丁基)C(O)-、-N(1-甲基乙基)
)C(O)-、-N(1,1-二甲基乙基)C(O)-、-N(1-甲基丙基)C(O)-
 、-N(2-甲基丙基)C(O)-、-S(O)₂NH-、-S(O)₂N(甲基)-、
 -S(O)₂N(乙基)-、-S(O)₂N(丙基)-、-S(O)₂N(丁基)-、
 -S(O)₂N(1-甲基乙基)-、-S(O)₂N(1,1-二甲基乙基)-、-
 S(O)₂N(1-甲基丙基)-、-S(O)₂N(2-甲基丙基)-、-NHS(O)₂-
 、-N(甲基)S(O)₂-、-N(乙基)S(O)₂-、-N(丙基)S(O)₂-、-N(丁
 基)S(O)₂-、-N(1-甲基乙基)S(O)₂-、-N(1,1-二甲基乙基)
)S(O)₂-、-N(1-甲基丙基)S(O)₂-、及-N(2-甲基丙基)S(O)₂-。

宜 X 為單鍵、-NHC(O)-、-CH₂-、或 -C(O)-。尤宜 X 為單鍵、-CH₂-、或 -C(O)-。

Y 之具體例可為單鍵、環丙烷環基、環丁烷環基、環戊烷環基、氧基環戊烷環基、環戊烯環基、環己烷環基、環己烯環基、苯環基、氫茛環基、氧基氫茛環基、茛烯環基、四氫萘環基、萘環基、吡啶環基、嗎啉環基、哌啶環基、吡啶環基、吡啶基-N-氧化物環基、吡喃環基、吡咯環基、咪唑啉環基、噻唑環基、噻吩環基、二噁烷環基、噻二唑環基、哌啶環基、異噻唑環基、噻唑啶環基、三唑環基、四唑環基、吡庚環基、吡咯啶環基、噁唑啶環基、異噁唑啶環基、硫嗎啉環基、吡咯環基、高哌啶環基、3,5-二氧基哌啶環基、吡啶酮環基、四氫吡喃環基、四氫硫吡喃環基、1-氧基四氫硫吡喃環基、1,1-二氧基四氫硫吡喃環基、嘧啶環基、吡啶環基、嗒啶環基、吡啶環基、吡啶啉環基、異噁啶環基、4-氧基吡咯啶環基、2-氧基吡咯啶環基、4-氧基噻唑啶環基、呋喃環基、噻吩環基、噁啶環基、苯并噁啶環基、苯并咪啶環基、噁二唑環基、喹啉環基、1,4-二氫喹啉環基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑環基、1,2-二氫吡啶環、及苯并噻唑環基。宜 Y 為單鍵、苯環基、環丙烷環基、吡咯啶環、噁啶環基、苯并噁啶環基、苯并咪啶環基、噻唑環基、噻二唑環基、噻吩環基、四唑環基、1,4-二氫喹啉環基、苯并噻唑環基、嘧啶環基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑環基、1,2-二氫吡啶環基、及吡啶環基。尤宜 Y 為苯并噻唑環基、噻唑環基

、及苯環基。

「其藥理容許鹽」為因本發明之式(I)化合物具有胺基等鹼性之基時與酸反應、或具有羧基等酸性基時與鹼反應，而可作成鹽，故指其鹽。

基於鹼性基之鹽宜鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等鹵化氫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽等低烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等芳磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽等之有機酸鹽；或甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

一方面，基於酸性基之鹽宜鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鐵鹽等之金屬鹽；鉍鹽等無機鹽、第三辛胺鹽、二苳胺鹽、嗎啉鹽、葡糖胺鹽、苯基甘胺酸烷酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡糖胺鹽、胍鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苳基乙二胺鹽、氫普羅卡因鹽、普羅卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苳基苯乙胺鹽、哌吡鹽、四甲鉍鹽、參(羥甲基)胺基甲烷鹽等有機鹽等之胺鹽；或甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

本發明之式(I)化合物或其藥理容許鹽於分子內有不對稱碳原子時，有R配位、S配位之立體異構物存在，但其各別或彼等之任意比例之混合物皆包含於本發明。此等立體

異構物可例如使用光學分割之原料化合物來合成化合物(I)或將合成之化合物(I)依所望而使用通常之光學分割或分離法來光學分割。

於本發明之式(I)化合物或其藥理容許鹽有光學異構物存在，但各光學異構物及彼等光學異構物之混合物也皆包含於本發明。

本發明之式(I)化合物或其藥理容許鹽放置於大氣中或再結晶，則有吸收水分，附著吸著水，成為水合物之情況，此等含水之化合物及鹽也包含於本發明。

依本發明之另一特徵為提供治療人或動物之身體之處理方法使用之式(I)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

本發明人發現本發明之化合物為抑制細菌之 DNA 促旋酶，彼等之抗菌作用頗重要。

依本發明之另一特徵為提供於必要產生抗菌作用治療之溫血動物(例如人)產生抗菌作用之方法，本方法為於前述動物投與有效量本發明之化合物、或彼等之製藥容許鹽。

依本發明之另一特徵為提供於必要產生抗菌作用治療之溫血動物(例如人)中細菌之 DNA 促旋酶之抑制方法，本方法為於前述動物投與有效量如上述定義之式(I)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

依本發明之另一特徵為提供於必要細菌感染治療之溫血動物(例如人)中細菌感染之治療方法，本方法為於前述動物投與有效量如上述定義之式(I)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

依本發明之另一特徵為作為醫藥品使用之式(1)化合物、及彼等之製藥容許鹽。

宜前述醫藥品為抗菌劑。

適宜形態為當作溫血動物(例如人)中產生抗菌作用之醫藥品使用之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

適宜形態為當作溫血動物(例如人)中抑制細菌之 DNA 促旋酶之醫藥品使用之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

尤其當作溫血動物(例如人)中治療細菌感染之醫藥品使用之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)產生抗菌作用所用醫藥品之製造中，式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽之使用。

依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)抑制細菌之 DNA 促旋酶所用醫藥品之製造中，式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽之使用。

故依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)治療細菌感染所用醫藥品之製造中，式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽之使用。

依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)產生抗菌作用所用之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)抑制細菌之 DNA 促旋酶之所用之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

故依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)治療細菌感染所用之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽。

將式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽特與感染之治療中(醫藥組成物「本發明之化合物」關連，於此章後述)人等哺乳動物治療(包括預防)處置所用之上述化合物或鹽可依標準製藥上之實施，通常作為醫藥組成物來製劑化。

故其他形態中，本發明為提供含有式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽、及製藥容許之稀釋劑或載體之醫藥組成物。

故依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)中抑制細菌之 DNA 促旋酶所用之如上述定義之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽，與製藥容許之賦形劑或載體一起含有之醫藥組成物。

依本發明之另一形態為提供於溫血動物(例如人)中治療細菌感染所用之如上述定義之式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽，與製藥容許之賦形劑或載體一起含有之醫藥組成物。

本發明之組成物也可為適合經口使用(例如錠劑、喉片(Lozenges)、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳濁液、分散性粉末或顆粒、糖漿或酏劑等)、局部使用(例如霜劑、軟膏、凝膠、或水性或油性溶液或懸浮液)、依吸入法投與(例如細粒化之粉末、或液體氣溶膠)、依通氣法投與(例如微粉化之粉末)、或非經口投與(例如靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內投與之滅菌水溶液或油性溶液、或直腸投與之坐劑)之形態。

本發明之組成物也可依習知之手法，使用習知之業界周

知之製藥用賦形劑。

故以經口使用為目的之組成物也可含有例如 1 種或其以上之著色劑、甘味劑、矯味矯臭藥劑及/或保存劑。

適合錠劑之製劑化之製藥容許之賦形劑可為例如不活性之稀釋劑，例如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣、造粒劑及崩壞劑，例如玉米澱粉或藻酸；結合劑，例如澱粉；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；保存劑，例如對羥苯甲酸乙或丙酯、及抗氧化劑，例如抗壞血酸。

錠劑之製劑化也可不被覆、或也可彼等之崩壞，和續其之消化管內改變活性成分之吸收，也可為改善彼等之安定性及/或外觀而被覆，任何情況也可用習知之被覆劑及業界周知之手法。

經口使用之組成物也可為硬明膠膠囊之形態，此時活性成分與不活性固形之稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合、或軟明膠膠囊之時，活性成分與水或油，例如落花生油、液態石蠟、或橄欖油混合。

水性懸浮液一般將活性成分微粉化之形態含有 1 種或其以上之懸浮化劑(例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠、及阿拉伯膠)；分散劑或濕潤劑，例如卵磷脂、或伸烷基氧化物與脂肪酸之縮合產物(例如硬脂酸聚氧乙烯酯)、或氧乙烯與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如十七乙炔氧鯨蠟醇)、或氧乙烯與由脂肪酸誘導之部分酯之縮合產物、及己糖醇，例如單油酸聚氧乙烯酯山梨糖醇、或氧乙烯與長鏈脂肪族

醇之縮合產物，例如十七烯氧鯨蠟醇、或氧乙烯，和由脂肪酸及己糖醇誘導之部分酯之縮合產物，例如單油酸聚氧乙烯酯山梨糖醇、或氧乙烯，和由脂肪酸及己糖醇無水物誘導之部分酯之縮合產物，例如一起含有聚乙烯單油酸山梨聚糖者。

水性懸浮液也可含有 1 種或其以上之保存劑(例如對羥苯甲酸乙或丙酯、抗氧化劑(例如抗壞血酸)、著色劑、矯味矯臭藥劑、及/或甘味劑(例如蔗糖、糖精或斯巴甜)。

油性懸浮液也可將活性成分於植物油(例如落花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、或礦物油(例如液態石蠟)中懸浮來製劑化。油性懸浮液也可含有蜜蠟、固形石蠟或鯨蠟醇等增黏劑。為提供口感好之經口製劑，也可添加如上述甘味劑、及矯味矯臭藥劑。這些組成物也可添加抗壞血酸等抗氧化劑來保存。

適合添加水來製造水性懸浮液之分散性粉末及顆粒一般將活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮化劑、及 1 種或其以上之保存劑一起含有。適切之分散劑或濕潤劑、及懸浮化劑已如上述。又也可有甘味劑、矯味矯臭藥劑及著色劑等追加之賦形劑存在。

又本發明之醫藥組成物也可為水中油型乳濁液之形態。油相也可為橄欖油或落花生油等植物油、或例如液態石蠟等礦物油、或這些中任何之混合物。適切之乳化劑為例如於天然存在之膠類(例如阿拉伯膠或黃蓍膠)，由於天然存在之磷脂(例如大豆、卵磷脂)、脂肪酸及無水己糖醇誘導

之酯或部分酯(例如單油酸山梨聚糖)、及前述部分酯與氧乙烯之縮合產物(例如單十二酸聚氧乙烯酯山梨聚糖)。乳濁液也可含有甘味劑、矯味矯臭藥劑及保存劑。

糖漿、及醑劑可與甘油、丙二醇、山梨糖醇、斯巴甜或蔗糖等甘味劑一起製劑化，也可含有黏滑藥、保存劑、矯味矯臭藥劑及/或著色劑。

本醫藥組成物可呈滅菌之注射用水性或油性懸浮液之形態，這些也可依既知之手法，使用上述適切之分散劑或濕潤劑，及懸浮化劑之 1 種或其以上來製劑化。

又滅菌之注射可能之調合物也可為非毒性之非經口容許之稀釋劑或溶劑中之滅菌注射用溶液或懸浮液，例如 1,3-丁二醇溶液。

依吸入法投與之組成物為將活性成分作為含有微粉化固體之氣溶膠，或含有液狀之液滴之氣溶膠之任何分配來調製，也可為習知之加壓氣溶膠之形態。也可使用揮發性氟化烴或烴等習知之氣溶膠噴射劑，氣溶膠裝置可使定量之活性成分分配適宜地調製。

有關製劑之更一步資訊，讀者可參照 *Comprehensive Medicinal Chemistry*(Corwin Hansch;編集長),Pergamon Press 1990 年之 5 卷之 25.2 章。

為製造 1 回之投藥形態之與 1 種或其以上之賦形劑一起含有之活性成分之量必然預想依治療宿主和特定之投與經路而各色各樣。例如以人經口投與為目的之製劑一般預想將以適切而方便之量之賦形劑一起配合之活性物質含有例

如 0.5mg ~ 2g，於此上述賦形劑可於組成物之總重量之約 5 ~ 約 98 重量%之範圍而各色各樣。於投與單位之形態，一般預想含有活性成分約 1mg ~ 約 500mg。有關投與經路和投與計劃之更一步資訊，讀者可參照 Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch;編集長),Pergamon Press 1990 年之 5 卷之 25.3 章。

本發明之化合物之外，本發明之醫藥組成物為又可含有選自其他臨床上有用之抗菌劑(例如大環內酯系、喹諾酮系、 β -內醯胺、或胺基配糖系)、及/或其他抗感染藥物質(例如抗真菌性之三唑或兩性黴素(Amphotericin))之 1 種或其以上之既知之藥物、或與彼等一起投與(同時，連續、或各別)。上述既知之藥物可為碳配念，例如美羅配念或亞胺配念，而拓寬治療有效性。本發明之化合物又為改善對革蘭氏陰性細菌之活性，和對抗菌劑之細菌耐性，可含有殺菌性透過亢進蛋白質(BPI)製品、或排出泵抑制劑、或也可與彼等一起投與。

如上所述，特定病狀之治療的或預防處置必要用量之規模必然預想依治療宿主、投與經路、及治療疾病之重症度而各色各樣。宜 1 日用量使用 1 ~ 50mg/kg 之範圍。但 1 日用量必然預想依治療宿主、投與經路、及治療疾病之重症度而各色各樣。故最適之用量也可依治療任何患者之開業醫而決定。

又式(1)化合物、及彼等之製藥容許鹽之治療藥中使用之外，彼等作為新穎治療劑之檢索之一環，為評價貓、狗、

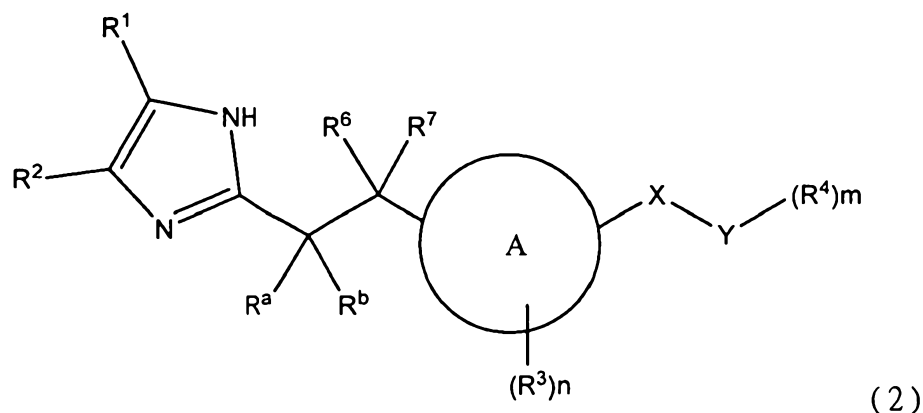
兔、猴、大鼠及小鼠等實驗動物中 DNA 促旋酶抑制劑之作用，作為活體外及活體內試驗系統之開發及標準化之藥理工具也有用。

上述其他醫藥組成物、製造方法，使用方法、及醫藥品之特徵中，於本說明書說明之本發明化合物代之以適宜之實施形態也適用。

本發明提供製造式(1)化合物、或彼等之製藥容許鹽之合成方法。

合成方法 1)

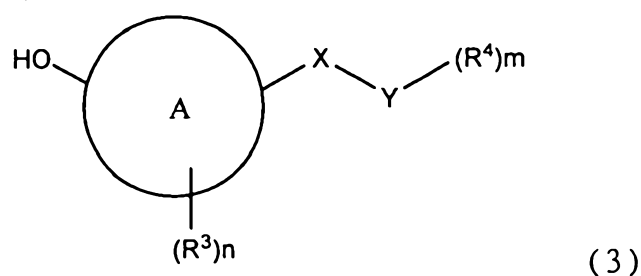
W 為 $-C(R^6)(R^7)-$ 之式(1)化合物可由式(2)化合物變換。



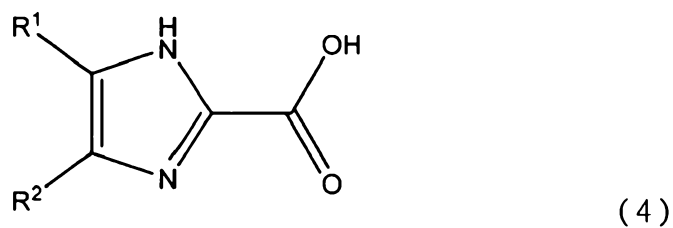
此處 R^a 為氰基， R^b 為二甲胺基、二乙胺基，或 R^a 和 R^b 為獨立選自 $-S(C_1 \sim C_4)$ 烷基，或可 R^a 和 R^b 形成 1,3-二噻己環、1,3-二噻茂烷環。

合成方法 2)

W 為 $-O-$ 之式(1)化合物為由式(3)化合物

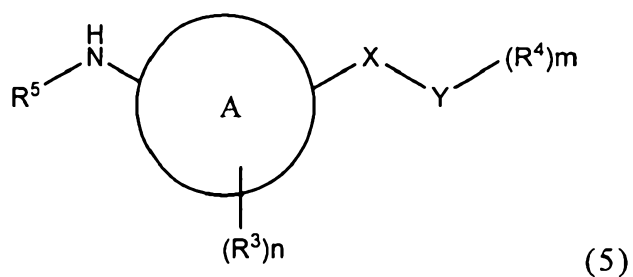


和式(4)羧酸來合成，



合成方法 3)

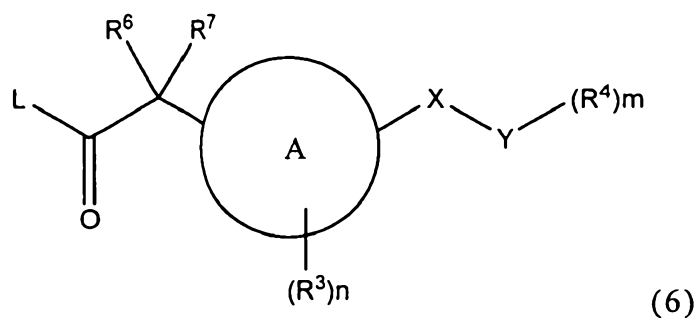
W 爲 $-N(R^5)-$ 之式(1)化合物爲由式(5)化合物



和式(4)羧酸、或彼等之活性化之衍生物來合成。

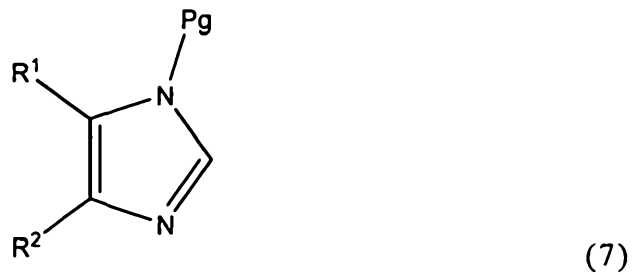
合成方法 4)

W 爲 $-C(R^6)(R^7)-$ 之式(1)化合物爲由式(6)化合物



此處 L 爲取代可能之基，

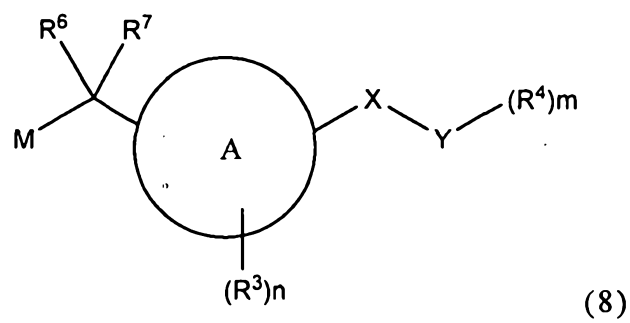
和式(7)化合物來合成。



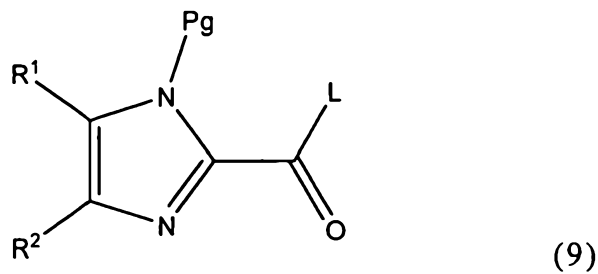
於此 Pg 為保護基。

合成方法 5)

W 為 $-C(R^6)(R^7)-$ 之式 (1) 化合物為由式 (8) 化合物



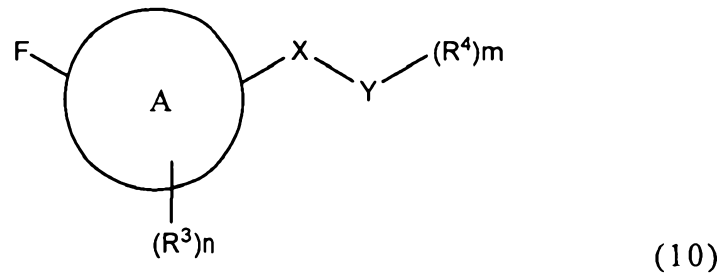
此處 M 為有機金屬，
和式 (9) 化合物來合成，



此處 L 為取代可能之基，Pg 為保護基。

合成方法 6)

W 為單鍵之式 (1) 化合物可由式 (10) 化合物

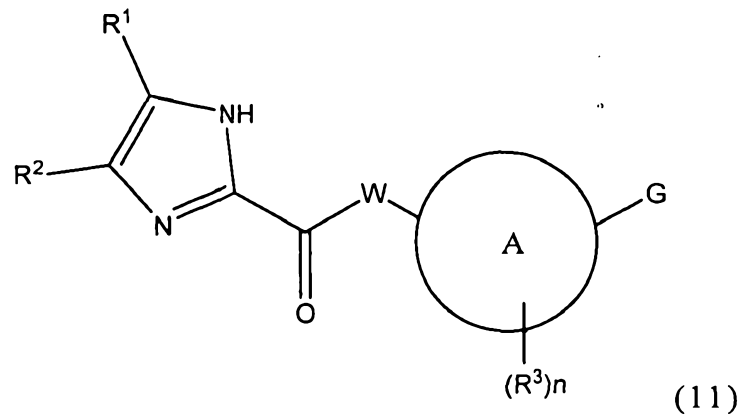


此處 F 為氫、或有機金屬，

和式(4)羧酸或彼等之活性化之衍生物來合成。

合成方法 7)

式(1)化合物為由式(11)化合物



此處 G 為有機金屬、或氫，

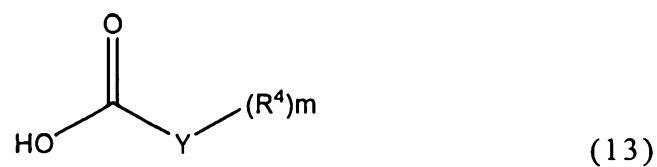
和式(12)化合物來合成，



此處 D 為取代可能之基。

合成方法 8)

X 為 -C(O)- 之式(1)化合物為由式(11)化合物



此處 G 爲氫、或有機金屬化合物，
和式(13)羧酸、或彼等之活性化衍生物來合成。

合成方法 9)

由式(1)化合物變換爲其他式(1)化合物

合成方法 10)

依保護基之去除而變換爲式(1)化合物

合成方法 11)

變換爲含有式(1)化合物之製藥容許鹽

符號之說明

L 爲取代可能之基，適切之例包括鹵素，例如氯、溴、五
氟苯氧基、或 2,5-氧基吡咯啉-1-基氧基。

D 爲取代可能之基，適切之例包括鹵素，例如氯、溴、碘
、對甲苯磺醯氧基、或甲磺醯氧基。

Pg 爲官能基之保護基，適切之例包括三甲基矽烷乙氧甲基
或苄氧羰基，例如甲氧甲基、四氫吡喃基、第三丁氧羰基
。

M 適切之例包括有機銅化合物，例如銅鋰，有機鋅化合物
、鋅、或例如鎂氯化物等格任亞試藥。

F 爲取代可能之基，適切之例包括氫，有機銅化合物，例
如銅鋰，有機鋅化合物、鋅、或例如鎂氯化物等格任亞試
藥。

G 爲取代可能之基，適切之例包括氫，有機硼化合物，例
如 $-B(OR^3)_2$ (此處 R^3 爲氫、或 $C_1 \sim C_4$ 烷基)，有機銅化合物
，例如銅鋰，有機鋅、鋅、氯化鎂等格任亞試藥，有機錫

化合物，例如三甲基錫、或三丁基錫。

上述反應中特別之反應條件如下：

合成方法 1)

由 W 為 $-C(R^6)(R^7)-$ 之式 (1) 化合物之式 (2) 化合物來變換

R^a 為氰基， R^b 為二甲胺基，或二乙胺基之時

例如於氫氧化鈉等鹼之存在下，室溫中作為適切之溶劑，

例如於含水甲醇中處理。

R^a 和 R^b 獨立由 $-S(C_1 \sim C_4)$ 烷基選擇，或 R^a 和 R^b 形成 1,3-二

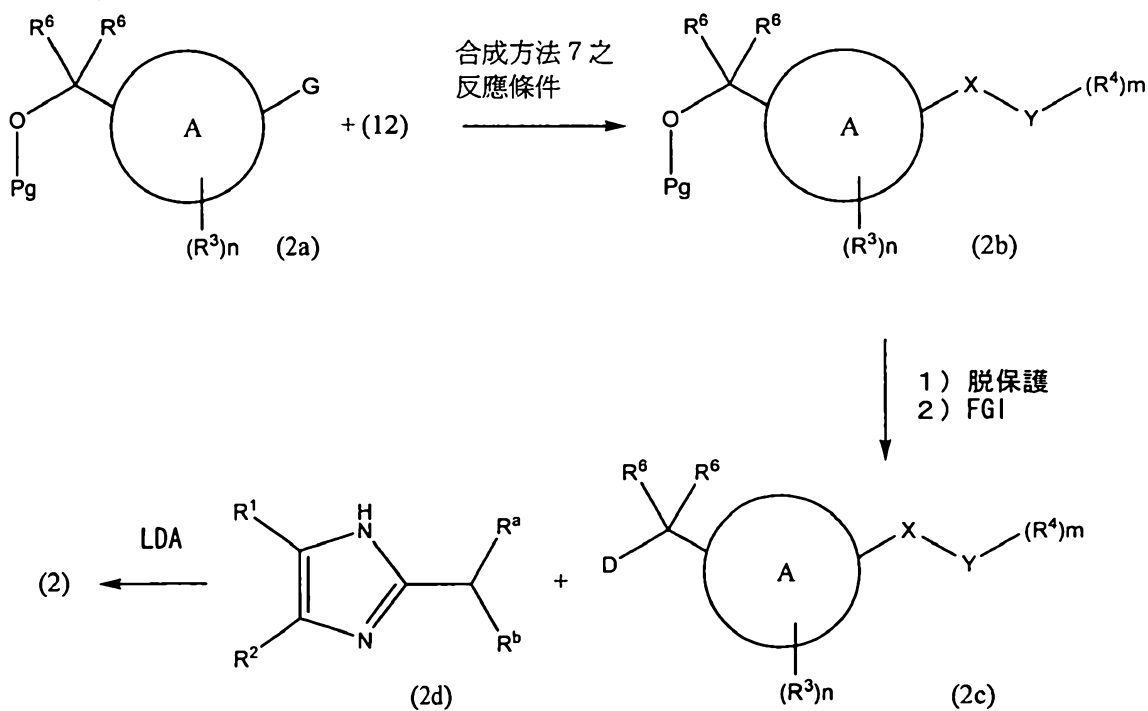
噻己環，1,3-二噻茂烷環時

例如過氯酸汞(II)、氯化銅(II)、硝酸銀、或氧化銀等、汞

鹽、銅鹽、或銀鹽之存在下，於室溫～回流溫度之範圍，

作為適切之溶劑，例如於甲醇、乙醇、或丙酮中處理。

式 (2) 化合物為依流程 1 合成。



流程 1

於此 Pg 為羥基之保護基，官能基之保護基如於前述。

又 D 為可取代之基如前述。

羥基之脫保護為業界周知者。

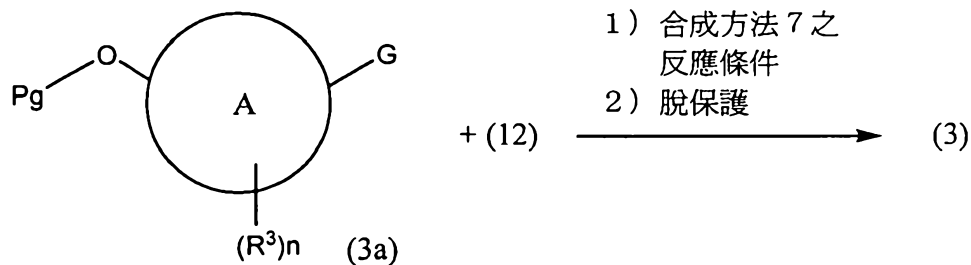
FGI 乃指官能基變換。由上述流程之羥基變換為 D 基為業界周知，係熟練者實施可能之範圍。

式(2a)、式(2b)化合物為文獻既知之化合物、或依業界周知之標準合成方法來合成之化合物。

合成方法 2)

式(3)、式(4)化合物為可例如於二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)等縮合劑之存在下，作為適切之溶劑，於例如二氯甲烷、THF、或乙醚中反應。

式(3)化合物可依流程 2 合成。



流程 2

於此 Pg 為羥基之保護基，官能基之保護基如前述。

羥基之脫保護為業界周知文獻。

式(3a)、式(4)化合物為市售之化合物、文獻既知之化合物、或依業界周知之標準合成方法合成之化合物。

合成方法 3)

式(5)、式(4)化合物可於適切之縮合劑存在下縮合。

業界既知之標準胜肽偶合試藥為可作為適切之偶合試藥使用、或偶合試藥可為例如羧基二咪唑、二環己基-碳化二

亞胺、及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)，有時於觸媒(例如 1-羥基-苯并三唑、HOBT、二甲胺基吡啶、或 4-吡咯并吡啶)之存在下，有時於鹼(例如三乙胺、二-異丙基乙胺、吡啶、或 2,6-二-烷基-吡啶，例如 2,6-二甲基吡啶、或 2,6-二-第三丁基吡啶)之存在下。

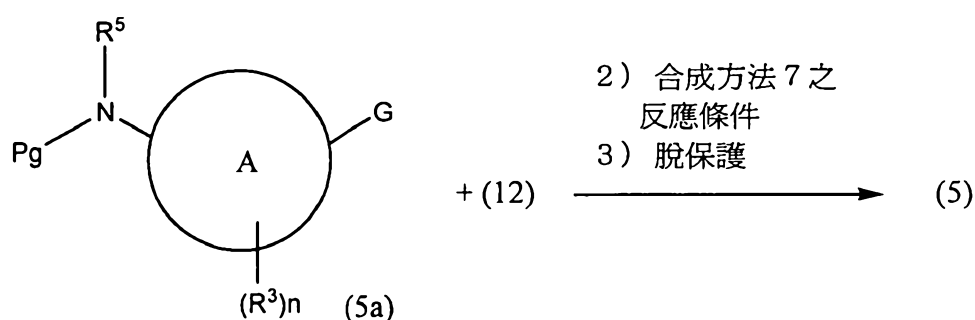
適切之溶劑可為二甲基乙醯胺、二氯甲烷、甲苯、N-甲基吡咯啉酮、四氫呋喃、及二甲基甲醯胺基。

偶合反應可於 $-40^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 之範圍之溫度實施。

酸之適切之活性化衍生物之例可為包括例如醯氯等醯鹵、或活性酯，例如五氟苯酯。這些型之化合物與胺之反應為業界周知，例如這些可於鹼(例如上述等鹼)之存在下，於適切之溶劑(例如上述等溶劑)中反應。

此等反應為於 $-40^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 之範圍之溫度實施。

式(5)化合物可依流程 3 合成。



流程 3

於此 Pg 為胺基之保護基，官能基之保護基如前述。於此 R^5 為氫時，熟練者能理解必要導入適切之保護基。

胺基之脫保護為業界周知文獻。

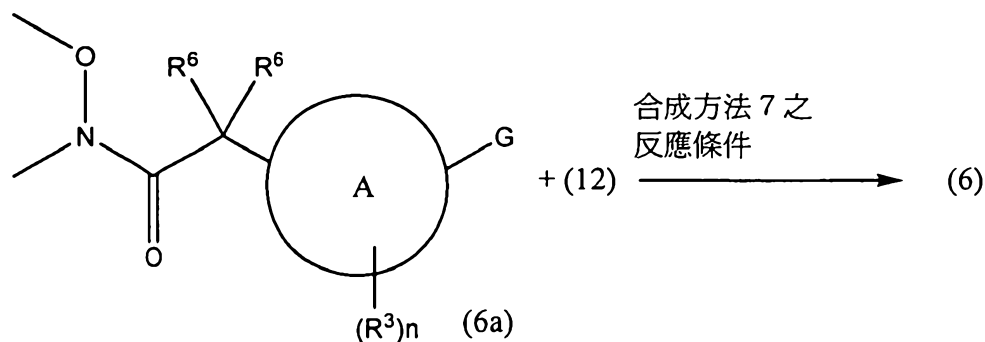
式(5a)化合物為市售之化合物、文獻既知之化合物、或

業界周知之標準合成方法來合成之化合物。

合成方法 4)

式(6)、式(7)化合物可於適切之溶劑例如 THF、或乙醚中，於例如丁基鋰等烷基鋰之存在下， $-80^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之範圍反應。

式(6)化合物可依流程 4 合成。



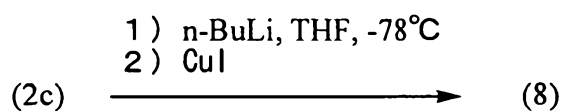
流程 4

式(6a)、式(7)化合物為市售之化合物、文獻既知之化合物、或業界周知之標準合成方法來合成之化合物。

合成方法 5)

式(8)、式(9)化合物可於適切之非質子性溶劑例如 THF、或乙醚中， $-80^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之範圍反應。

式(8)化合物為於業界周知之標準條件下，以式(2c)化合物來合成。例如 M 為有機銅化合物時，可依流程 5 合成。



流程 5

式(9)化合物為市售之化合物、文獻既知之化合物、或業界周知之標準合成方法來合成之化合物。

合成方法 6)

式(10)、式(4)化合物之反應

式(10)化合物之 F 於氮原子結合時

式(10)化合物之 F 為氫、式(10)、式(4)化合物可於合成方法 3)之反應條件下反應。

式(10)化合物之 F 為於碳原子結合時

式(10)化合物之 F 為有機金屬化合物，作為適切之有機金屬化合物包括有機銅化合物。例如 F 為有機銅化合物時，可參考流程 5 來合成。例如式(11)化合物和式(4)羧酸之活性化衍生物，例如醯氯可於適切之非質子性溶劑例如 THF、或乙醚中， $-80^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之範圍反應。

合成方法 7)

式(11)、式(12)化合物之反應

式(11)化合物之 G 為於氮原子結合時

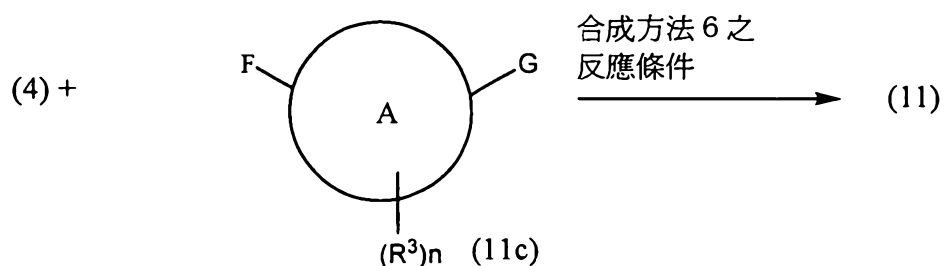
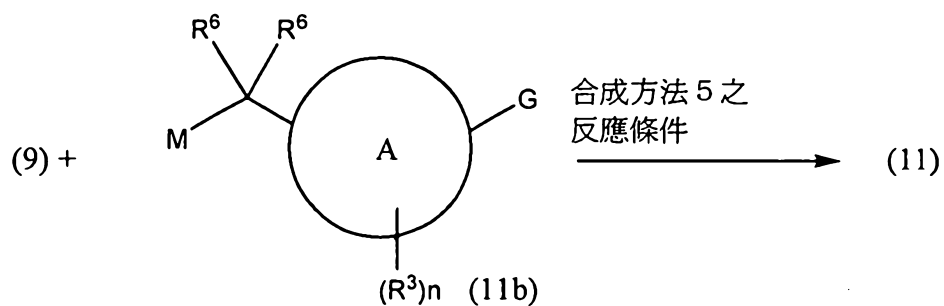
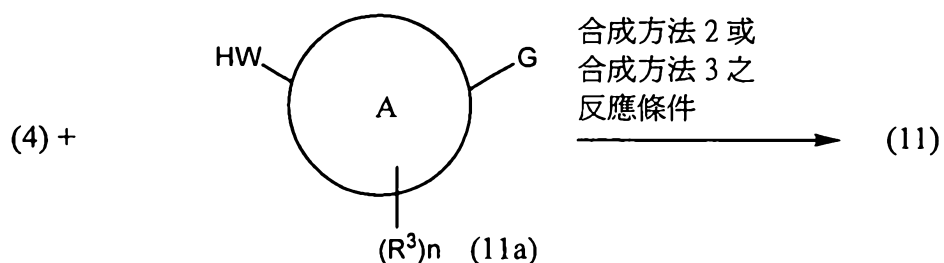
式(11)化合物之 G 為氫、式(11)、式(12)化合物為於適切之溶劑例如二噁烷、DMF、或二甲胺基乙醯胺中，有三乙胺、二異丙基乙胺、碳酸銻等鹼存在下，有時碘化銅(I)、乙酸鈮(II)等觸媒存在下，於加熱條件、或於微波照射反應裝置。

式(11)化合物之 G 於碳原子結合時

式(11)化合物之 G 為有機金屬化合物，作為適切之有機金屬化合物包括有機硼化合物，例如 $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$ (此處 R^a 為氫、或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基)，有機銅化合物，例如銅鋰，有機鋅、鋅、氯化鎂等格任亞試藥，有機錫化合物，例如三甲基錫、或三丁基錫、式(11)、式(12)化合物為於適切之溶劑例

如二噁烷、THF、甲苯、或 DMF 中，有時於碳酸銻、碳酸鈉、碳酸氫鈉等鹼存在下，於觸媒肆三苯磷鈀等觸媒存在下，有時於水之存在下，於加熱條件、或微波照射反應裝置反應來實施。

式(11)化合物可依流程 6 合成。



流程 6

於此 M 為有機金屬化合物如前述。

式(11a)、式(11b)、式(11c)、式(12)化合物為市售之化合物、文獻既知之化合物、或業界周知之標準合成方法來合成之化合物。

合成方法 8)

式(11)、式(13)化合物之反應

式(11)化合物之 G 於氮原子結合時

式(11)化合物之 G 為氫、式(11)、式(13)化合物可依合成方法 3)之條件下反應來實施。

式(11)化合物之 G 於碳原子結合時

式(11)化合物之 G 為有機金屬化合物、作為適切之有機金屬化合物包括有機銅化合物。例如 G 為有機銅化合物時，可參考流程 5 合成。又式(13)化合物可依業界既知之標準合成方法、變換為醯氨。例如由式(11)化合物和式(13)化合物變換之醯氨為於適切之非質子性溶劑例如 THF、或乙醚中， $-80^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之範圍反應。

於此式(13)化合物為市售之化合物、文獻既知之化合物、或業界周知之標準合成方法來合成之化合物。

製造製藥容許鹽之合成方法為通常有機化學者標準使用之技術範圍內。

當然本發明之化合物中所定之各色各樣環之取代基可於上述合成方法之前或其即後，依標準芳香族取代反應而導入，使包括於本發明之合成方法之形態，或依習知之官能基之修飾來生成。

用於導入此等環之取代基之試藥為市售或依業界既知之合成方法製造。

某式(1)化合物可變換為其他式(1)化合物。

此等反應及修飾可為例如依芳香族取代反應之取代基之導入、取代基之還原、取代基之烷基化、取代基之氧化、取代基之酯化、取代基之胺基氧化、雜芳基環之形成。

供此等手法之試藥及反應條件為化學領域中周知。

特定之芳香族取代反應之例包括烷氧化物之導入、偶氮基化反應、續而硫醇基、醇基、鹵基之導入。

修飾之例可為氧化為烷硫基之烷亞磺醯基或烷磺醯基。

熟練有機化學者，能使用下述參考文獻或於其記載之實施例，更合於本說明書記載之實施例之資訊，及參照其處之資訊，使彼等適合，得必要之出發原料和生成物。

依上述手法若必要之出發原料無市售時，可依標準有機化學技術、與構造類似之既知之化合物之合成類似之技術、或與上述手法或實施例說明之手法類似之技術選擇手法而生成。

須留意者為供上述等合成方法之出發原料之多數有市售、及/或於科學文獻廣泛報告、或適用科學文獻報告之合成方法，由市售之化合物生成。

可更參照有關反應條件或試藥之一般手冊、Advanced Organic Chemistry, 第四版 (Jerry March 編, John Wiley and Sons 刊, 1992 年)。

當然也可預想本說明書所述若干反應中，保護化合物所有反應性高之基為必要或所望之情況。

保護有必要或所望例為適合此等保護之方法而業者既知。

習知之保護基可依標準方法使用 (說明可參照 T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, (John Wiley and Sons), 1991 年)。

適合羥基之保護基之例可為例如醯基，例如烷醯基(例如乙醯基)、芳醯基(例如苄醯基)、矽烷基(例如三甲基矽烷基)、或芳甲基(例如苄基)。

供上述保護基之脫保護條件可預想必然依保護基之選擇而各色各樣。

故例如烷醯基或芳醯基等醯基也可以例如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)等適切之鹼之水解而去除。

或三甲基矽烷基等矽烷基也可由例如氟化物或酸水溶液去除；或苄基等芳甲基可於例如載持鈀之活性碳等觸媒之存在下來加氫而去除。

適合胺基之保護基之例可為例如醯基，例如烷醯基(例如乙醯基)、烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三丁氧羰基)、芳甲氧羰基(例如苄氧羰基)、或芳醯基(例如苄醯基)。

供上述保護基之脫保護條件必然依保護基之選擇而各色各樣。

故可依例如與醯基(例如烷醯基或烷氧羰基)或芳醯基例如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)等適切之鹼之水解而去除。

或烷氧羰基(例如第三丁氧羰基)可以例如鹽酸、硫酸或磷酸、或三氟乙酸等適切之酸處理而去除、芳甲氧羰基(例如苄氧羰基)可例如於載持鈀之活性碳等觸媒上之加氫、或以路易士酸例如硼 Tris(三氟乙酸鹽)之處理而去除。

又供一級胺基之適切之保護基之例可為例如酞醯基，此

可以烷胺(例如二甲胺基丙胺或 2-羥基乙胺)、或肼之處理而去除。

適合羧基之保護基之例可為例如酯化之取代基，例如甲基、乙基、第三丁基、或苄基。

供上述保護基之脫保護條件必然預想依保護基之選擇而各色各樣。

故例如甲酯基、乙酯基可例如以氫氧化鈉等適切之鹼之水解而去除，例如第三丁酯基可例如以三氟乙酸等有機酸之處理而去除、苄酯基可例如以載持鈀之活性碳等觸媒之加氫而去除。

保護基可用化學領域周知之習知技術於合成中適宜之階段去除、或保護基也可於其後之反應工程或結束之際去除。

所有保護基之去除、及製藥容許鹽之形成為使用通常有機化學者之標準技術之能力之範圍內。

有關這些工程之資訊如上述。

本發明之化合物之光學活性形態為必要時，將彼等使用上述手法中任一光學活性出發原料(例如由適切之反應工程之非對稱誘導而形成)來施行、或依標準手法分解本化合物或中間體之消旋體之形態、或以層析分離非對映異構物而得(彼等生成時)。

又酵素之技術也對光學活性化合物及/或中間體之製造有用。

同樣，本發明之化合物之純粹位置異構物為必要時，也可

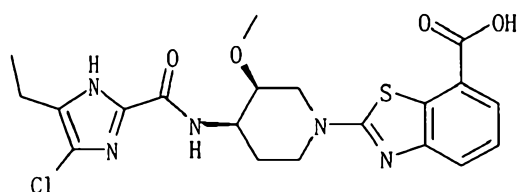
將彼等依上述手法中任一，出發原料採用純粹位置異構物來施行，或依標準手法分解位置異構物或中間體之混合物而得。

【實施例】

以下列示實施例、參考例及試驗例，更詳細說明本發明，但本發明之範圍不受這些限定。

(實施例 1) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 1)



(1a) 1-胺基-丁-2-酮鹽酸鹽

依以如下文獻記載之方法合成。

Synlett., 11, 2004, 2031-2033

(1b) 5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

於 1-胺基-丁-2-酮鹽酸鹽 (3.41g、27.60mmol) 和依文獻 (J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201) 記載之方法合成亞胺基(甲硫基)乙酸乙酯四氟硼酸鹽 (7.45g、31.84mmol) 之乙酸 (120mL) 溶液，加乙酸鈉 (9.3g、113.4mmol)，於 100°C 攪拌 4 小時。將反應液減壓濃縮後，加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 5/1、2/1、1/2) 精製，得標題化合物淡黃色固體 3.35g (72%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (3H, t, $J = 7.66$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.15$ Hz), 2.70 (2H, q, $J = 7.66$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 6.96 (1H, s).

(1c) 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

於實施例(1b)所得 5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (3.35g、19.92mmol) 之氯仿 (100mL) 溶液加 NCS (3.15g、23.59mmol)，於室溫下攪拌 28 小時。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、3/1) 精製，得標題化合物淡黃色固體 1.81g (45%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (3H, t, $J = 7.61$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.12$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7.61$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.12$ Hz), 10.46 (1H, s).

(1d) 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(1c)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.52g、2.56mmol) 溶解於甲醇 (8mL)、二氯甲烷 (2mL)，於 70°C 加熱之 3N 氫氧化鋰水溶液 (3.5mL、10.5mmol) 徐徐滴下。就此溫度 40 分之攪拌後，將反應液減壓濃縮，滴下 1N 鹽酸至 pH7 後，以逆相矽膠柱層析 (溶出溶劑：蒸餾水) 精製，得標題化合物白色固體 0.48g (100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.10 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 2.44-2.51 (2H, m).

(1e) 順(\pm)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(1f) 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(1g) 順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(1e)所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(230mg、0.99mmol)和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(85mg、0.49mmol)之DMA(5mL)溶液，加WSC鹽酸鹽(580mg、3.02mmol)、DMAP(125mg、1.02mmol)，於室溫攪拌3小時。於反應液加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1、乙酸乙酯)精製，得標題化合物淡黃色固體117mg(62%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.62 Hz), 1.47 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.62 Hz), 2.74-2.84 (2H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.05-4.50 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 11.27 (1H, s).

(1h) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(1g)所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基

)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(117mg、0.30mmol)溶解於甲醇(2mL)，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(5mL)，於室溫下攪拌1小時。減壓濃縮後，溶解於DMF(3mL)，加二異丙基乙胺(0.32mL、1.84mmol)、實施例(1f)所得2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(87mg、0.30mmol)，於70°C攪拌2小時。於反應液加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1、乙酸乙酯)精製，得標題化合物淡黃色固體97mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.12 Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.20-3.33 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 4.23-4.34 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.12 Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.93, 1.10 Hz), 7.74-7.83 (1H, m), 11.33 (1H, s).

(1i)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(1h)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(95mg、0.19mmol)溶解於甲醇(5mL)、二氯甲烷(2mL)，加2N氫氧化鋰水溶液(3mL)，於70°C攪拌1.5小時。將有機溶劑減壓濃縮後，加1N鹽酸至溶液為pH4程度，濾取

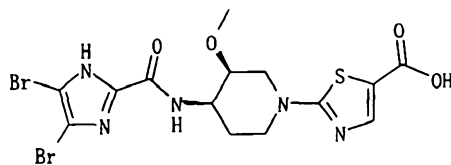
生成之固體，以蒸餾水洗淨，得標題化合物白色固體 75mg(84%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.68-1.77 (1H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.35-3.45 (5H, m), 3.60 (1H, br s), 4.07-4.17 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.63-7.71 (3H, m), 13.38 (1H, br s), 13.48 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 464 ($M+H$) $^+$.

(實施例 2)順(±)-2-(4-{{(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 2)



(2a)4,5-二溴咪唑-2-羧酸

以如下文獻記載之方法合成。

J.Heterocycle.Chem., 17, 1980, 409-411

(2b)順(±)-4-{{(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

使用依實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(300mg、1.30mmol)、實施例(2a)所得4,5-二溴咪唑-2-羧酸(300mg、1.11mmol)、WSC 鹽酸鹽(460mg、2.40mmol)、DMAP(50mg、0.41mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 384mg(72%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.68-1.71 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.39-3.42 (1H, m), 3.42 (3H, s), 4.18-4.21 (2H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.55 (1H, brs).

(2c) 順 (\pm)-2-(4-[[(4,5-二溴 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶 -1-基)-1,3-噻唑 -5-羧酸乙酯

將實施例 (2b) 所得 順 (\pm)-4-[[(4,5-二溴 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶 -1-羧酸第三丁酯 (384mg、0.80mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (8ml)、二異丙基乙胺 (0.7mL、4.02mmol)、2-溴 -1,3-噻唑 -5-羧酸乙酯 (0.15mL、1.00mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物橙色固體物質 249mg (58%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.25 (3H, t, $J=7.05\text{Hz}$), 1.67-1.71 (1H, m), 1.87-1.92 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.59 (1H, brs), 3.93-4.05 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.05\text{Hz}$), 4.21-4.25 (2H, m), 4.31-4.36 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=8.20\text{Hz}$).

(2d) 順 (\pm)-2-(4-[[(4,5-二溴 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶 -1-基)-1,3-噻唑 -5-羧酸

將實施例 (2c) 所得 順 (\pm)-2-(4-[[(4,5-二溴 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶 -1-基)-1,3-噻唑 -5-羧酸乙酯 (249mg、0.46mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (10mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 164mg (69%)。

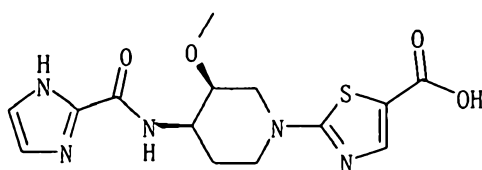
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.67-1.70 (1H,

m), 1.85-1.93 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.58 (1H, brs), 3.91-3.94 (1H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.20Hz), 12.61 (1H, brs).

質譜 (FAB) : m/z 510 ($M+H$)⁺.

(實施例 3) 順(±)-{4-[(1H-咪唑-2-基羰基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 3)



(3a) 1H-咪唑-2-羧酸

以如下文獻記載之方法合成。

J.Org.Chem., 60, 1995, 1090-1092

(3b) 順(±)-4-[(1H-咪唑-2-基羰基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.20g、0.87mmol)、實施例(3a)所得1H-咪唑-2-羧酸(91mg、0.81mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.36g、1.88mmol)、DMAP(10mg、0.083mmol)仿實施例(1g), 得標題化合物白色固體 138mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.80-1.93 (1H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.72-3.01 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.97-4.20 (2H, m), 4.33-4.56 (1H, m), 7.15-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, br s).

(3c) 順(±)-{4-[(1H-咪唑-2-基羰基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(3b)所得順(±)-4-[(1H-咪唑-2-基羰基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(135mg、0.42mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(7ml)、二異丙基乙胺(0.3mL、1.72mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.06mL、0.41mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物橙色固體物質 67mg(43%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.67-1.77 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 3.28-3.41 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.90-3.99 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.31-4.41 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.68 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.82 (1H, s), 13.13 (1H, br s).

(3d) 順(±)-{4-[(1H-咪唑-2-基羰基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸

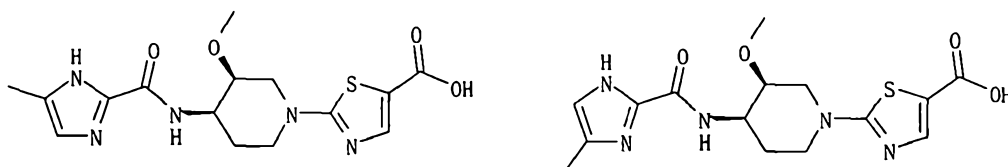
將實施例(3c)所得順(±)-{4-[(1H-咪唑-2-基羰基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(67mg、0.18mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(4mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 45mg(71%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.64-1.74 (1H, m), 1.77-1.89 (1H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.76-3.86 (1H, m), 4.11-4.25 (2H, m), 7.03 (1H, br s), 7.13 (1H, s), 7.28 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.12 (1H, br s).

質譜 (FAB) : m/z 352 (M+H)⁺.

(實施例 4) 順(±)-(3-甲氧基-4-{[(4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸、順(±)-(3-甲氧基-4-{[(5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 4)



(4a) 1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-4-甲基咪唑、1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-5-甲基咪唑

以如下文獻記載之方法合成。

J.Org.Chem., 38, 1973, 1437-1438

(4b) 4-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、5-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(4a)所得 1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-4-甲基咪唑和 1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-5-甲基咪唑之約 1:1 混合物(1.93g、9.01mmol)之 THF(50mL)溶液冷卻為 -78°C、滴下正丁基鋰 /1.58M 己烷溶液(6mL,9.48mmol)而攪拌 1 小時後，加氯甲酸乙酯(1mL、10.46mmol)、昇溫至室溫而更攪拌 1 小時。於反應液加飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑

: 己烷/乙酸乙酯 = 3/1、2/1、1/1) 精製，得標題化合物約 1 : 1 之混合物、呈淡黃色油狀物質 0.50g (20%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : -0.01 (9H x1/2, s), 0.00 (9H x1/2, s), 0.86-1.00 (2H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.30 (3H x1/2, s), 2.35 (3H x1/2, s), 3.55-3.60 (2H, m), 4.39-4.46 (2H, m), 5.76 (2H x1/2, s), 5.83 (2H x1/2, s), 6.97 (1H x1/2, s), 7.02 (1H x1/2, s).

(4c) 順(±)-3-甲氧基-4-{[(4-甲基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯、順(±)-3-甲氧基-4-{[(5-甲基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(4b)所得 4-甲基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯和 5-甲基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯之約 1 : 1 混合物 (0.35g、1.23mmol) 溶解於甲醇 (8ml)，加 1N 氫氧化鈉水溶液 (8mL、8mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，滴下 1N 鹽酸至 pH7 後，以逆相矽膠柱層析 (溶出溶劑：蒸餾水、乙腈/蒸餾水：3/7) 精製，得羧酸 0.12g。所得羧酸 (0.12g、0.48mmol) 和實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.20g、0.87mmol) 溶解於二氯甲烷，加 WSC 鹽酸鹽 (0.19g、0.99mmol)、三乙胺 (0.2mL, 1.43mmol)、DMAP (10mg、0.083mmol)，於室溫下攪拌 2.5 小時。於加反應液稀鹽酸，以二氯甲烷萃取後，以飽和碳酸氫鈉水溶液，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉

乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1、1/1)精製，得標題化合物約 3：1 之混合物、呈淡黃色油狀物質 92mg(16%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: -0.04 (9H x1/4, s), -0.02 (9H x3/4, s), 0.86-0.94 (2H, m), 1.47 (9H x3/4, s), 1.60 (9H x1/4, s), 1.62-1.71 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.23 (3H x3/4, s), 2.31 (3H x1/4, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.41 (3H x1/4, s), 3.43 (3H x3/4, s), 3.53-3.61 (3H, m), 4.07-4.52 (3H, m), 5.81 (2H x3/4, s), 5.91 (2H x1/4, s), 6.80 (1H x1/4, s), 6.92 (1H x3/4, s), 7.70 (1H, brs).

(4d)順(±)-(3-甲氧基-4-{[(4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯、順(±)-(3-甲氧基-4-{[(5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(4c)所得順(±)-3-甲氧基-4-{[(4-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯和順(±)-3-甲氧基-4-{[(5-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯之約 3：1 混合物(90mg、0.19mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4ml、16mmol)、二異丙基乙胺(0.14mL、0.80mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.045mL、0.30mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物約 3：1 之混合物、呈黃色油狀物質 80mg(80%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: -0.03 (9H x1/4, s), -

0.02 (9H x3/4, s), 0.86-0.96 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.55-1.58 (1H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H x3/4, s), 3.12-3.19 (1H x1/4, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.43 (3H x1/4, s), 3.44 (3H x3/4, s), 3.52-3.62 (3H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.49-4.58 (1H, m), 5.82 (2H x3/4, s), 5.90 (2H x1/4, s), 6.81 (1H x1/4, s), 6.93 (1H x3/4, s), 7.68-7.78 (1H, m), 7.84 (1H, s).

(4e) 順 (±)-(3-甲氧基-4-[[(4-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸、順 (±)-(3-甲氧基-4-[[(5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例(4d)所得順 (±)-(3-甲氧基-4-[[(4-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯和順 (±)-(3-甲氧基-4-[[(5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯之約 3 : 1 混合物 (79mg、0.15mmol) 溶解於乙醇 (1mL)，加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (5mL、20mmol)，加熱回流 4 小時。將反應液減壓濃縮後，以二氯甲烷稀釋，飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣溶解於甲醇 (5mL) 和二氯甲烷 (2mL)，使用 2N 氫氧化鋰水溶液 (4mL、8mmol) 仿實施例(1i)，得標題化合物約 3 : 2 之混合物、白色固體 42mg (77%)。

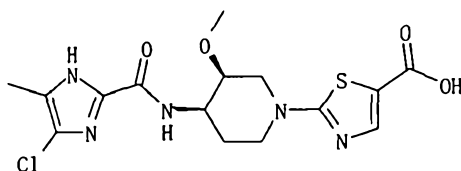
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.70-1.86 (2H, m), 2.14 (3H x2/5, s), 2.18 (3H x3/5, s), 3.26-3.40 (2H, m),

3.31 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.16-4.40 (2H, m), 6.73 (1H x2/5, s), 6.99 (1H x3/5, s), 7.52-7.62 (1H, m), 7.73 (1H, s), 12.55-12.68 (1H, m), 12.75-12.90 (1H, m).

質譜 (FAB) : m/z 366(M+H)⁺.

(實施例 5) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基})-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 5)



(5a) 5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

J.Org.Chem., 38, 1973, 1437-1438

(5b) 4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(5a)所得 5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.50g、3.23mmol)、NCS(0.44g、3.25mmol)仿實施例(1c)，得標題化合物白色固體 0.50g(82%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (3H, t, J = 7.15 Hz), 2.32 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.15 Hz), 10.53 (1H, br s).

(5c) 4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸

實施例(5b)所得 4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.50g、2.65mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液(4mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 0.35g(82%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 2.21 (3H, s), 10.02 (1H, br s).

(5d) 順 (\pm)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (1e) 記載之方法所得順 (\pm)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (3.00g、13.03mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (120ml、480mmol)、二異丙基乙胺 (13mL、78.16mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (3.23g、13.68mmol) 仿實施例 (1h), 得標題化合物黃色油狀物質 2.41g (65%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.32 (3H, t, $J = 7.20$ Hz), 1.66-1.85 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.23-4.38 (3H, m), 7.77 (1H, s).

(5e) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (5d) 所得順 (\pm)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.21g、0.73mmol)、實施例 (5c) 所得 4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.10g、0.64mmol)、WSC 鹽酸鹽 (0.27g、1.41mmol)、DMAP (10mg、0.083mmol) 仿實施例 (1g), 得標題化合物淡黃色固體 54mg (20%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J = 7.12$ Hz), 1.78-1.86 (1H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.11-3.17 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.30 (2H,

q, $J = 7.12$ Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, s), 11.01 (1H, br s).

(5f) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

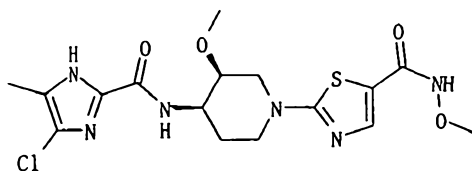
將實施例(5e)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (54mg、0.12mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例(1i) , 得標題化合物白色固體 11mg (22%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.65-1.74 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.30-3.34 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.87-3.97 (1H, m), 4.17-4.38 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 7.72 (1H, s), 13.35 (1H, br s).

質譜 (FAB) : m/z 400 ($M+H$) $^+$.

(實施例 6) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-甲氧基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 6)



(6a) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-甲氧基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

將實施例(5f)記載之方法所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (17mg、0.045mmol)、O-甲羥胺 (15mg、0.18mmol)、

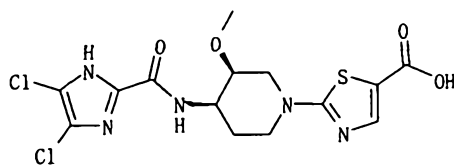
WSC 鹽酸鹽(0.46g、0.24mmol)、DMAP(5mg、0.042mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 3.5mg(18%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78-1.87 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.12-3.18 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 3.96-4.04 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.52-4.62 (1H, m), 7.26 (0H, s), 7.43-7.50 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 10.87 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 429($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 7)順(\pm)-2-(4-[[4,5-二氯-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 7)



(7a)2-溴-4,5-二氯-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

將 2-溴-4,5-二氯-1H-咪唑(1.1g、5.09mmol)溶解於 THF(30mL)，於冰冷下加氫化鈉(0.29g、6.65mmol)而攪拌 15 分。於反應液加 2-(氯甲氧基)乙基三甲基矽烷(1mL、5.65mmol)、昇溫至室溫而攪拌 40 分。於反應液加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=20/1、10/1)精製，得標題化合物淡黃色油狀物質 1.76g(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.00 (9H, s), 0.93 (2H, t, $J = 8.23$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 8.23$ Hz), 5.29 (2H, s).

(7b)4,5-二氯-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(7a)所得 2-溴-4,5-二氯-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑(0.95g、2.55mmol)、正丁基鋰/1.58M 己烷溶液(1.9mL、3.00mmol)、氰甲酸乙酯(0.33mL、3.34mmol)仿實施例(4b)，得標題化合物淡黃色油狀物質 0.59g(67%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.01 (9H, s), 0.90-0.99 (2H, m), 1.46 (3H, t, $J = 7.17$ Hz), 3.61-3.68 (2H, m), 4.47 (2H, q, $J = 7.17$ Hz), 5.87 (2H, s).

(7c)4,5-二氯咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(7b)所得 4,5-二氯-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.61g、1.79mmol)溶解於乙醇(3mL)，加^o4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(15mL)而加熱回流 1 小時。將反應液減壓濃縮，以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、1/1)精製，得標題化合物淡黃色油狀物質 0.24g(65%)。

質譜(FAB)：m/z 210(M+H)⁺。

(7d)4,5-二氯咪唑-2-羧酸

將實施例(7c)所得 4,5-二氯咪唑-2-羧酸乙酯(0.24g、1.16mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(5mL)仿實施例(1d)，得標

題化合物白色固體 0.16g(76%)。

質譜 (FAB): m/z 181 ($M+H$)⁺.

(7e) 順 (±)-2-(4-[[(4,5-二氯-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (5d) 記載之方法所得 順 (±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.23g、0.81mmol)、實施例 (7d) 所得 4,5-二氯咪唑-2-羧酸 (84mg、0.46mmol)、WSC 鹽酸鹽 (0.24g、1.25mmol)、DMAP (10mg、0.083mmol) 仿實施例 (1g)，得標題化合物淡黃色固體 49mg(24%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J = 7.12$ Hz), 1.79-1.88 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.23-4.32 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7.12$ Hz), 4.52-4.61 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 7.84 (1H, s).

(7f) 順 (±)-2-(4-[[(4,5-二氯-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

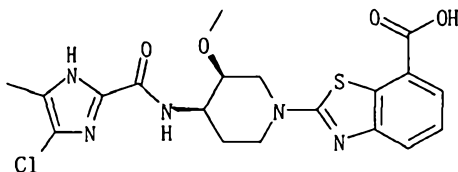
將實施例 (7e) 所得 順 (±)-2-(4-[[(4,5-二氯-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (49mg、0.11mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 18mg(38%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.63-1.73 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.56 (3H, br s), 3.87-3.98 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.27-4.38 (1H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 7.74 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 421 ($M+H$)⁺.

(實施例 8) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 8)



(8a) 順(±)-4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1g、4.34mmol)、實施例(5c)記載之方法所得 4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(0.35g、2.17mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.25g、6.52mmol)、HOBT(0.30g、2.22mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 0.68g(84%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.74-2.84 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 3.42 (3H, s), 4.05-4.50 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 11.25 (1H, s).

(8b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(8a)所得順(±)-4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(48mg、0.13mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、二異丙基乙胺(0.1mL、0.52mmol)、實施例(1f)記載之方法所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(42mg、0.15mmol)仿實施例(1h)，得

標題化合物橙色固體物質 38mg(61%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.44 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.20-3.34 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 4.21-4.34 (2H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.11$ Hz), 4.57-4.68 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.69 (2H, d, $J = 7.80$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.05$ Hz), 10.42 (1H, br s).

(8c)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

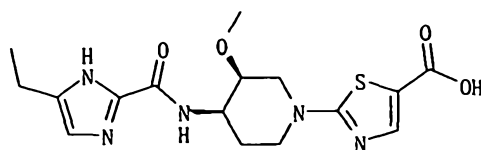
將實施例(8b)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(38mg、0.079mmol)、4N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i), 得標題化合物白色固體 21mg(59%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.67-1.83 (1H, m), 1.87-2.02 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.26-3.54 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.57-3.67 (1H, m), 4.06-4.57 (3H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.61-7.77 (3H, m), 13.29-13.51 (1H, m).

質譜(ESI) : m/z 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 9)順(±)-2-(4-{[5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 9)



(9a)5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(1b)記載之方法所得 5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.15g、0.89mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 0.12g(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.66 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.66 Hz), 10.01 (1H, br s).

(9b) 順(±)-2-(4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(5d)記載之方法所得 順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.21g、0.73mmol)、實施例(9a)所得 5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(82mg、0.44mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.53g、2.76mmol)、DMAP(0.12g、0.94mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色固體 107mg(60%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.30 (3H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.80-1.88 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 6.84-6.91 (1H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.84 (1H, s), 10.42-10.63 (1H, m).

(9c) 順(±)-2-(4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例(9b)所得 順(±)-2-(4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(106mg、0.26mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得

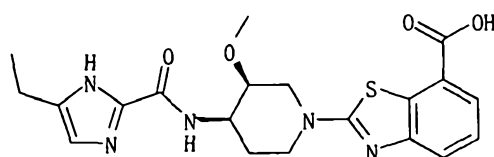
標題化合物白色固體 63mg(64%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.12-1.21 (3H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.88-3.98 (1H, m), 4.18-4.40 (2H, m), 6.73-7.02 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.74 (1H, s), 12.52-12.63 (1H, m), 12.80-12.92 (1H, m).

質譜(FAB): m/z 380 ($M+H$) $^+$.

(實施例 10)順(\pm)-2-(4-{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 10)



(10a)順(\pm)-4-{[(5-乙基-1H-咪唑-2-基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(\pm)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.20g、0.87mmol)、實施例(1b)所得5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85mg、0.44mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.55g、2.87mmol)、DMAP(115mg、0.94mmol)仿實施例(1g), 得標題化合物淡黃色固體 85mg(55%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.30 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.64-1.72 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.34-3.44 (5H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 4.35-4.54 (2H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 7.48-7.59 (1H, m), 10.27-

10.50 (1H, m).

(10b) 順(±)-2-(4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(10a)所得順(±)-4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(84mg、0.24mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.25mL、1.43mmol)、實施例(1f)記載之方法所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(71mg、0.24mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體物質 65mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.32 (3H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.18 Hz), 1.83-1.91 (1H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 4.21-4.37 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.18 Hz), 4.56-4.66 (1H, m), 6.83-6.92 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.06 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.81, 0.98 Hz), 10.20-10.37 (1H, m).

(10c) 順(±)-2-(4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(10b)所得順(±)-2-(4-{{[5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(65mg、0.14mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL、4mmol)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 38mg(62%)。

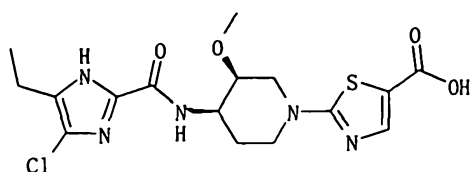
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.71-1.80 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.52-2.60

(2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 4.07-4.17 (1H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.37-4.50 (1H, m), 6.84-7.00 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.61-7.71 (3H, m), 13.47 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 430 ($M+H$)⁺.

(實施例 11) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 11)



(11a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(5d)記載之方法所得順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.22g、0.77mmol)、實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85mg、0.49mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.56g、2.92mmol)、DMAP(0.13g、1.02mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色固體 0.15g(71%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.75-1.86 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.09-3.17 (1H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.22-4.34 (3H, m), 4.51-4.61 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, s), 10.71 (1H, s).

(11b) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

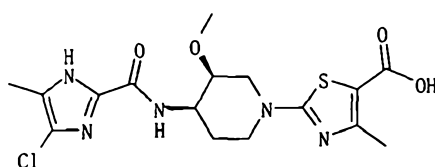
將實施例(11a)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.15g、0.34mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 0.12g(87%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.74 (1H, s), 13.37 (1H, br s).

質譜(FAB): m/z 414 (M+H)⁺.

(實施例 12) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 12)



(12a) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(8a)記載之方法所得順(±)-4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(42mg、0.11mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4ml)、二異丙基乙胺(0.1mL、0.57mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(40mg、0.16mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體

物質 33mg(66%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.74-1.84 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.06-3.14 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.21-4.28 (3H, m), 4.46-4.55 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 10.32-10.46 (1H, m).

(12b) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

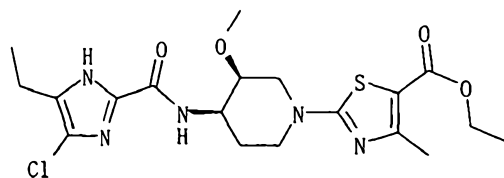
將實施例(12a)所得順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (32mg、0.072mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 24mg(80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.63-1.72 (1H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.22-3.36 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.87-3.98 (1H, m), 4.17-4.27 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 12.39 (1H, br s), 13.35 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 414 ($M+H$) $^+$.

(實施例 13) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

(例示化合物編號 13)



(13a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

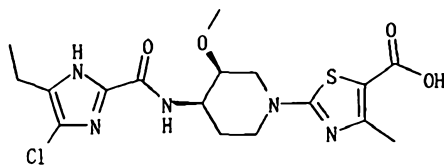
將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(57mg、0.15mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.1mL、0.57mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(45mg、0.18mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體物質 52mg(78%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.66$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.72-1.81 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.66$ Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.96-4.06 (1H, m), 4.21-4.31 (3H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J = 9.02$ Hz), 11.61 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(實施例 14) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 14)



(14a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

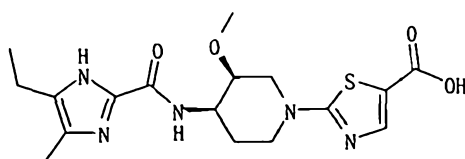
將實施例(13a)記載之方法所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(52mg、0.12mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 32mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.22-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.86-3.98 (1H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.54 Hz), 12.38 (1H, br s), 13.36 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 428 (M+H)⁺.

(實施例 15)順(±)-2-(4-[[5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 15)



(15a)2-溴-戊-3-酮

以如下文獻記載之方法合成。

J.Org.Chem., 40, 1975, 1294-1298

(15b)2-(1-甲基-2-氧丁基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將實施例(15a)所得 2-溴-戊-3-酮(8.47g、35.57mmol)溶解於 DMF(120mL)，加酞醯亞胺鉀(6.9g、37.25mmol)，於室溫攪拌 10 小時。於反應液加乙酸乙酯，以 1N 鹽酸、飽和

食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以己烷洗淨，得標題化合物白色固體 6.5g(79%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.08 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.68 (3H, d, $J = 7.32$ Hz), 2.45-2.56 (2H, m), 4.82 (1H, q, $J = 7.32$ Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m).

(15c)2-胺基-戊-3-酮鹽酸鹽

將實施例(15b)所得 2-(1-甲基-2-氧丁基)-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮 (2.3g、9.95mmol) 溶解於乙酸 (20mL)，加 6N 鹽酸 (20mL)，加熱回流 7 小時。將反應液放置一夜，濾除析出之酞酸，將濾液減壓濃縮，得標題化合物白色固體。所得化合物不精製而用於其次反應。

(15d)5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(15c)所得 2-胺基-戊-3-酮鹽酸鹽(約 10mmol)和依文獻既知(J.Med.Chem., 38, 1995, 2196-2201)之方法所得亞胺基(甲硫基)乙酸乙酯四氟硼酸鹽(約 10mmol)仿實施例(1b)，得標題化合物黃色固體 1.1g(60%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.17$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.61 (2H, br s), 4.41 (2H, q, $J = 7.17$ Hz), 9.88 (1H, br s).

(15e)5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(15d)所得 5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.30g、1.66mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液 (2.5mL) 仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 0.26g(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.12 (3H, t, J

= 7.44 Hz), 2.13 (3H, s), 2.50-2.54 (2H, m).

(15f) 順(±)-4-{[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.77g、3.32mmol)和實施例(15e)所得5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(0.26g、1.66mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.85g、9.65mmol)、DMAP(0.2g、1.64mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色泡狀物質0.43g(70%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.19-1.28 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.58-1.71 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.48-2.66 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.97-4.25 (3H, m), 4.33-4.56 (1H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 10.21-10.38 (1H, m).

(15g) 順(±)-2-(4-{[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(15f)所得順(±)-4-{[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.11g、0.26mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2mL)、二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、2-溴-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.05mL、0.33mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體97mg(79%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.78-1.87 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.18-2.26 (3H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.12-3.19

(1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.23-4.33 (1H, m), 4.29 (3H, q, J = 7.07 Hz), 4.50-4.57 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, s), 10.00-10.13 (1H, m).

(15h) 順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸

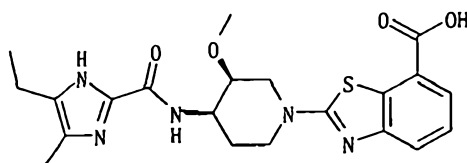
將實施例(15g)所得順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(95mg、0.19mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 64mg(72%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.05-2.16 (3H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 7.74 (1H, s), 12.57-12.67 (2H, m).

質譜(ESI): m/z 394 (M+H)⁺.

(實施例 16) 順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 16)



(16a) 順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(15f)記載之方法所得順(±)-4-[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.11g、0.26mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2mL)、二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、實施例(1f)記載之方法所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(88mg、0.31mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 80mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21-1.28 (3H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.14 Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 2.03-2.28 (4H, m), 2.48-2.68 (2H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 4.19-4.36 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.14 Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.80, 1.04 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.68, 1.04 Hz), 10.05-10.21 (1H, m).

(16b)順(±)-2-(4-[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(16a)所得順(±)-2-(4-[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(78mg、0.17mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 36mg(49%)。

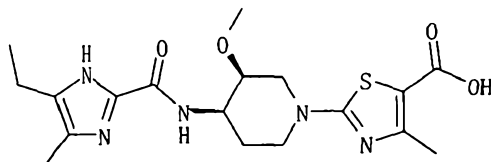
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.16-2.28 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.15 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.21-4.31

(3H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 9.95-10.07 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 444 (M+H)⁺.

(實施例 17) 順(±)-2-(4-{{(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 17)



(17a) 順(±)-2-(4-{{(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (15f) 記載之方法所得順(±)-4-{{(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.11g、0.26mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (2mL)、二異丙基乙胺 (0.2mL、1.15mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (83mg、0.33mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物黃色固體 78mg (61%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.16-2.28 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.15 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.21-4.31 (3H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 9.95-10.07 (1H, m).

(17b) 順(±)-2-(4-{{(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

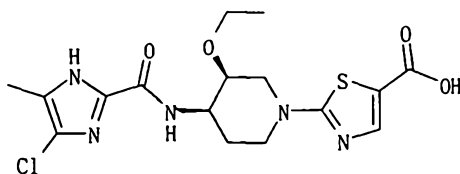
將實施例(17a)所得順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(75mg、0.17mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 60mg(85%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.69 (1H, s), 1.81-1.85 (1H, m), 2.06-2.12 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.46-2.53 (2H, m), 3.26-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.90 (1H, br s), 4.12-4.32 (2H, m), 7.37-7.49 (1H, m), 12.33-12.43 (1H, m), 12.58-12.67 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 408 (M+H)⁺.

(實施例 18)順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 18)



(18a)順(±)-4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(18b)順(±)-4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(18a)所得順(±)-4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.34g、1.37mmol)、實施例(5c)記載之方法所得 4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(0.16g、0.91mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.18g、6.15mmol)、DMAP(0.12g、0.94mmol)仿實施例(1g)

· 得標題化合物淡黃色固體 0.23g(43%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.17-1.29 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.56-1.69 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.68-2.90 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 4.00-4.51 (3H, m), 7.39-7.50 (1H, m), 10.93 (1H, br s).

(18c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(18b)所得順(±)-4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(82mg、0.21mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml)、二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.004mL、0.27mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體物質 79mg(85%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.15 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.17 Hz), 1.76-1.84 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.13-3.20 (1H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.39-3.49 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.68-3.78 (1H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.17 Hz), 4.41-4.51 (0H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.84 (1H, s), 10.65 (1H, br s).

(18d) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(18c)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

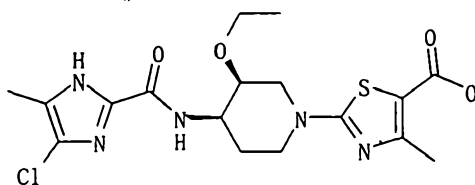
(78mg、0.18mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)
，得標題化合物淡黃色固體 50mg(68%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.25-3.48 (3H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.14-4.27 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.73 (1H, s), 12.59 (1H, br s), 13.34 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 414 ($M+H$) $^+$.

(實施例 19)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 19)



(19a)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(18b)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(82mg、0.21mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5mL)、二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(58mg、0.23mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 74mg(76%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.74-1.83 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.08-3.26 (2H, m), 3.39-

3.47 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.70-3.78 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.19-4.30 (3H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 10.75 (1H, br s).

(19b) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

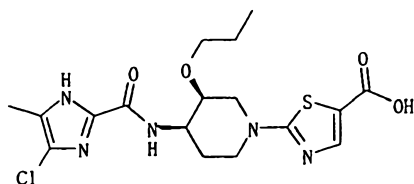
將實施例(19a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(70mg、0.15mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 31mg(47%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.61-1.72 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.22-3.47 (3H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.09-4.22 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.34 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 428 (M+H)⁺.

(實施例 20) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 20)



(20a) 順(±)-4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(20b) 順(±)-4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-

3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(20a)所得順(±)-4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.22g、0.85mmol)、實施例(5c)記載之方法所得4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(0.11g、0.64mmol)、WSC鹽酸鹽(0.63g、3.28mmol)、DMAP(84mg、0.69mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色固體0.15g(60%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.90-0.99 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.57-1.67 (3H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.93 (2H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, br s), 3.64 (1H, br s), 3.95-4.46 (3H, m), 7.40-7.51 (1H, m), 10.98 (1H, br s).

(20c)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(20b)所得順(±)-4-{{(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(76mg、0.19mmol)、4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.15mL、0.86mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.004mL、0.27mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體物質65mg(74%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.13 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.14-3.36 (3H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.13 Hz), 4.43-4.52 (1H, m), 7.50 (1H, d, J

= 8.78 Hz), 7.84 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

(20d) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸

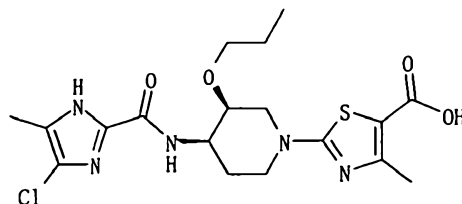
將實施例(20c)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(60mg、0.13mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 43mg(76%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.80 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 2.15 (3H, s), 3.28-3.35 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.73 (1H, s), 12.58 (1H, br s), 13.33 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 428 (M+H)⁺.

(實施例 21) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基])-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 21)



(21a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基])-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(20b)記載之方法所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

(76mg、0.19mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (3ml)、二異丙基乙胺 (0.15mL、0.86mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (63mg、0.25mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物黃色固體 79mg (89%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.49-1.62 (2H, m), 1.76-1.81 (1H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.10-3.35 (3H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.20-4.29 (3H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 11.40 (1H, br s).

(21b) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例 (21a) 所得順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (75mg、0.16mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2.5mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 56mg (80%)。

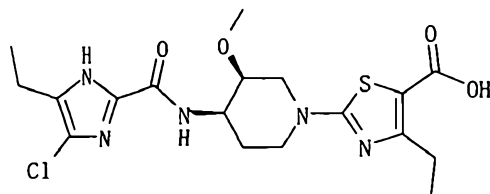
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.81 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.39-1.46 (2H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.22-3.36 (3H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.12-4.24 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 12.37 (1H, br s), 13.33 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 22) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基

]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 22)



(22a)2-氯-3-氧-戊酸甲酯

以如下文獻記載之方法合成。

US5925792 A1

(22b)2-胺基-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(22a)所得 2-氯-3-氧-戊酸甲酯(1.91g、11.57mmol)溶解於乙醇(50mL)，加硫脲(0.77g、10.09mmol)，加熱回流 1.5 小時。將反應液減壓濃縮，以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以己烷/乙酸乙酯：5/1 洗淨，得標題化合物淡黃色固體 1.78g(95%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, t, J = 7.53 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.80 (3H, s), 5.44 (2H, br s).

(22c)2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(22b)所得 2-胺基-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(0.5g、2.68mmol)懸浮於乙腈(25mL)，加溴化銅(0.9g、4.03mmol)、亞硝酸第三丁酯(0.48mL、4.04mmol)，於室溫攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮，以乙酸乙酯稀釋，以 1N 鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=97/3、

95/5)精製，得標題化合物白色固體 0.63g(94%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.28 (3H, t, J = 7.53Hz), 3.13 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.87 (3H, s).

(22d)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(67mg、0.17mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.12mL、0.69mmol)、實施例(22c)所得 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(48mg、0.19mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 49mg(61%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.19-1.34 (6H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.40-3.57 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.93-4.02 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.55-4.69 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 7.50-7.60 (1H, m), 11.43 (1H, br s).

(22e)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

實施例(22d)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(49mg、0.11mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 31mg(65%)。

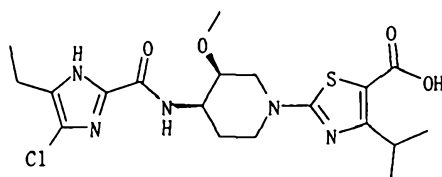
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.10-1.17 (6H,

m), 1.65-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.74-2.96 (2H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.82-3.88 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 12.38 (1H, br s), 13.37 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 442 ($M+H$)⁺.

(實施例 23) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 23)



(23a) 2-胺基-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

J.Heterocycl.Chem., 1985, 1621-1630

(23b) 2-溴-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(23a)所得 2-胺基-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.5g、2.33mmol)、溴化銅 (0.79g、3.53mmol)、亞硝酸第三丁酯 (0.42mL、3.53mmol) 仿實施例(22c)，得標題化合物白色固體 0.60g (92%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.28 (6H, d, $J = 6.84$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.12$ Hz), 3.89-3.99 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J = 7.12$ Hz).

(23c) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(67mg、0.17mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.12mL、0.69mmol)、實施例(23b)所得 2-溴-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(55mg、0.19mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 55mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.10-1.43 (9H, m), 1.76-1.97 (1H, m), 1.94-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 3.10-3.29 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.49-3.52 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 11.19 (1H, br s).

(23d)順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(23c)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(55mg、0.11mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 32mg(62%)。

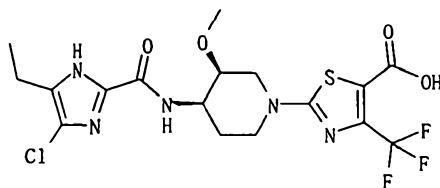
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.11-1.18 (9H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.21-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.76-3.87 (2H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 4.36-4.51 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.54 Hz), 12.40 (1H, br s), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 456 (M+H)⁺.

(實施例 24)順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基

]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 24)



(24a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(1g)所得順(±)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(77mg、0.20mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.14mL、0.80mmol)、2-氯-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(62mg、0.24mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 88mg(86%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.37 (6H, m), 1.77-1.94 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.06-3.15 (1H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.57-4.67 (1H, m), 7.39-7.47 (1H, m), 10.58 (1H, br s).

(24b) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(24a)所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(85mg、0.17mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 51mg(63%)。

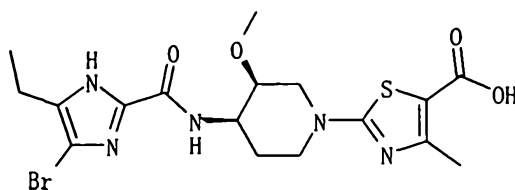
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J

= 7.51 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.51 Hz), 3.26-3.42 (5H, m), 3.59 (1H, br s), 3.82-3.99 (1H, m), 4.17-4.36 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.30 Hz), 13.35-13.46 (2H, m).

質譜 (ESI): m/z 482 ($M+H$)⁺.

(實施例 25) 順(±)-2-(4-{{(4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 25)



(25a) 4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(1b)記載之方法所得 5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.29g、1.30mmol)、NBS(0.28g、1.28mmol)仿實施例(1c)得標題化合物白色固體 0.22g(69%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.67 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.12 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.67 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.12 Hz), 10.39 (1H, br s).

(25b) 4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(25a)所得 4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.22g、0.87mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液 (3mL)仿實施例(1d)得標題化合物白色固體 0.18g(95%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.45 Hz), 2.30-2.56 (2H, m).

(25c) 順(±)-4-{{(4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-

3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.39g、1.67mmol)、實施例(25b)所得4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.18g、0.82mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.49g、2.53mmol)、HOBT(0.11g、0.84mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體0.33g(92%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.61 Hz), 1.47 (9H, s), 1.60-1.67 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.61-2.90 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.61 Hz), 3.32-3.45 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.01-4.27 (1H, m), 4.34-4.57 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 11.22 (1H, br s).

(25d)順(±)-2-(4-{{(4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(25c)所得順(±)-4-{{(4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(74mg、0.17mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.12mL、0.69mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(56mg、0.22mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物橙色固體物質71mg(83%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.61 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.61 Hz), 3.07-3.13 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.97-4.05 (1H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.47-4.56 (1H, m),

7.48-7.53 (1H, m), 11.17 (1H, br s).

(25e) 順(±)-2-(4-[[[(4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

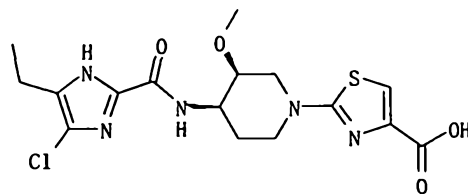
將實施例(25d)所得順(±)-2-(4-[[[(4-溴-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(70mg、0.14mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 36mg(56%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.13 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.50-2.57 (2H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.86-3.97 (1H, m), 4.14-4.29 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.41 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 473 (M+H)⁺.

(實施例 26) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 26)



(26a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.12g、0.30mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3ml)、二異丙基乙胺(0.21mL、1.21mmol)、2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

(75mg、0.32mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 30mg(22%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.11-3.25 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.50-3.54 (1H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.31-4.40 (2H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.46-7.54 (1H, m), 11.21 (1H, br s).

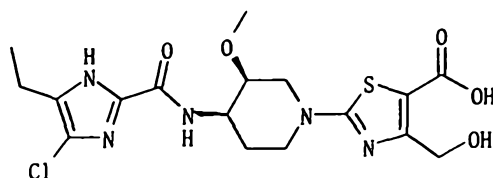
(26b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-羧酸

實施例(26a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(30mg、0.068mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 16mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.61-1.73 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.23-3.36 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.14-4.25 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.29 Hz).

質譜(ESI): m/z 414 (M+H)⁺.

(實施例 27)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸
(例示化合物編號 27)



(27a) 2-氯-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(27b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.23g、0.60mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(9ml)、二異丙基乙胺(0.42mL、2.41mmol)、實施例(27a)所得 2-氯-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.27g、1.01mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體 0.20g(72%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.16 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.96-4.02 (1H, m), 4.22-4.32 (3H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.34 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.78 Hz), 10.71 (1H, br s).

(27c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(27b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(30mg、0.064mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液

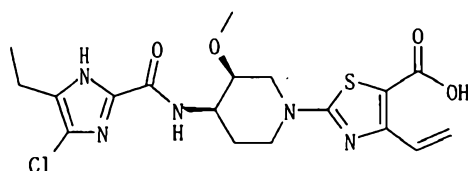
(0.8mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 16mg(57%)

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.23-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.91-4.04 (1H, m), 4.16-4.34 (2H, m), 4.55-4.62 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 444 ($M+H$) $^+$.

(實施例 28)順(\pm)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙炔基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 28)



(28a)順(\pm)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲炔基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(27b)記載之方法所得順(\pm)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.17g、0.36mmol)溶解於二氯甲烷(8mL)，加 Dess-Martin 試藥(0.2g、0.48mmol)，於室溫攪拌 45 分。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取，以飽和硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1、1/1、1/3)精製，得標題化合物淡黃色固體 0.16g(92%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (6H, t, $J = 7.67$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.20$ Hz), 1.77-1.86 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.67$ Hz), 3.12-3.20 (1H, m), 3.23-3.33 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 4.02-4.10 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.33-4.41 (2H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 10.50 (1H, s), 11.04 (1H, br s).

(28b) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙烯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將溴化甲基三苯磷 (0.19g, 0.53mmol) 懸浮於 THF (4mL)、冷卻為 -78°C 、滴下正丁基鋰 / 1.58M 己烷溶液 (0.34mL, 0.54mmol) 而攪拌 25 分。加實施例 (28a) 所得 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (74mg, 0.16mmol)、昇溫至室溫而攪拌 1 小時。於反應液加飽和碳酸食鹽水，以乙酸甲酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷 / 乙酸乙酯 = 4/1、3/1、1/1) 精製，得標題化合物淡黃色固體 15mg (21%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (5H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.75-1.84 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.07-3.14 (1H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.96-4.07 (1H, m), 4.22-4.32 (3H, m), 4.58-4.68 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J =$

10.73, 2.44 Hz), 6.24 (1H, dd, $J = 17.32, 2.44$ Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 11.15 (1H, br s).

(28c) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙烯基-1,3-噻唑-5-羧酸

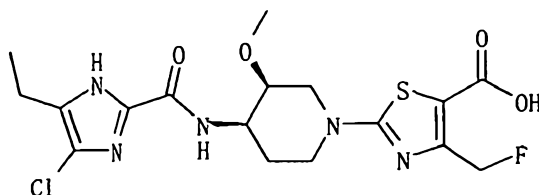
將實施例(28b)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙烯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(15mg、0.033mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.5mL)仿實施例(1i), 得標題化合物白色固體 10mg(72%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.55 (19H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.28-3.36 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.87-4.02 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 10.61, 2.68$ Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 17.32, 2.68$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 17.32, 10.61$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 12.74 (1H, br s), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 440 ($M+H$) $^+$.

(實施例 29) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(氟甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 29)



(29a) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(氟甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(27b)記載之方法所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙

基 -1H-咪唑 -2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶 -1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑 -5-羧酸乙酯 (0.14g、0.30mmol) 溶解於二氯甲烷 (5mL)，將 DAST (0.05mL、0.38mmol) 之二氯甲烷 (2mL) 溶液於 -40°C 滴下。就此溫度攪拌 30 分，於反應液加飽和碳酸食鹽水，以二氯甲烷萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、3/1、1/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 83mg (59%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.62 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.72-1.85 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.62 Hz), 3.08-3.16 (1H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.97-4.07 (1H, m), 4.22-4.34 (3H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.55 (1H, dd, J = 13.66, 11.22 Hz), 5.67 (1H, dd, J = 13.66, 11.22 Hz), 7.54 (1H, d, J = 9.02 Hz), 11.72 (1H, br s).

(29b) 順 (±)-2-(4-{[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶 -1-基)-4-(氟甲基)-1,3-噻唑 -5-羧酸

將實施例 (29a) 所得順 (±)-2-(4-{[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶 -1-基)-4-(氟甲基)-1,3-噻唑 -5-羧酸乙酯 (80mg、0.17mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡赤色固體 52mg (69%)。

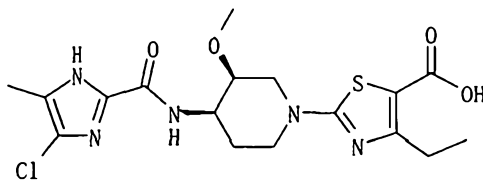
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜 -d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.65-1.73 (1H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.28-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.58 (1H,

br s), 3.88-4.01 (1H, m), 4.17-4.34 (2H, m), 5.43-5.59 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 12.93-13.07 (1H, m), 13.37 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 446 ($M+H$)⁺.

(實施例 30) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 30)



(30a) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例 (8a) 記載之方法所得 順(±)-4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.27g、0.72mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (5ml)、二異丙基乙胺 (0.5mL、2.87mmol)、實施例 (22c) 記載之方法所得 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (0.24g、0.96mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物黃色固體 0.22g (68%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.10 (3H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.43 (1H, br s).

(30b) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

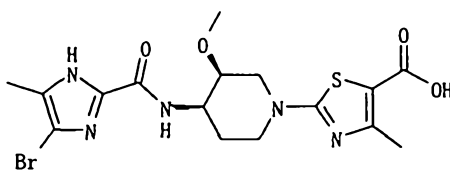
將實施例(30a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(0.22g、0.49mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 0.20g(94%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.13 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.81-3.96 (1H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 4.27-4.40 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 428 (M+H)⁺.

(實施例 31)順(±)-2-(4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 31)



(31a)4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(5a)記載之方法所得 5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.30g、1.95mmol)、NBS(0.35g、1.96mmol)仿實施例(1c)，得標題化合物白色固體 0.43g(94%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41 (3H, t, J = 7.15 Hz), 2.32 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.15 Hz), 10.53-11.21 (1H, m).

(31b)4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(31a)所得 4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.43g、1.82mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 0.37g(99%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 2.08 (3H, s).

(31c) 順(±)-4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.88g、3.82mmol)、實施例(31b)所得 4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(0.37g、1.80mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.03g、5.37mmol)、HOBT(0.25g、1.81mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 0.63g(83%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.61-1.70 (1H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.67-2.92 (2H, m), 3.33-3.47 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.97-4.27 (2H, m), 4.35-4.58 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 11.17 (1H, br s).

(31d) 順(±)-2-(4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基})-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(31c)所得順(±)-4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.2g、0.48mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml)、二異丙基乙胺(0.34mL、1.95mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.16g、0.62mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物橙色固體 0.19g(82%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J = 7.11$)

Hz), 1.75-1.84 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.07-3.13 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.73 (1H, br s).

(31e) 順(±)-2-(4-{{(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

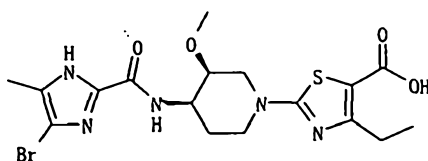
將實施例(31d)所得順(±)-2-(4-{{(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.19g、0.39mmol)、2N 氫氧化鋰(4mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 0.11g(61%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.63-1.73 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.20-3.32 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.87-3.99 (1H, m), 4.14-4.32 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.41 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 459 (M+H)⁺.

(實施例 32) 順(±)-2-(4-{{(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 32)



(32a) 順(±)-2-(4-{{(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(31c)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.2g、0.48mmol)、4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml)、二異丙基乙胺(0.34mL、1.95mmol)、實施例(22c)記載之方法所得2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(0.16g、0.63mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體0.17g(71%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.85-2.96 (1H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.17 Hz), 10.54 (1H, br s).

(32b)順(±)-2-(4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

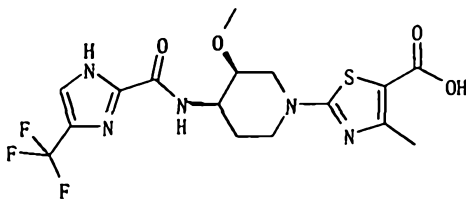
將實施例(32a)所得順(±)-2-(4-{[(4-溴-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(0.17g、0.34mmol)、2N氫氧化鋰水溶液(4mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體0.15g(91%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.13 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.74-2.96 (2H, m), 3.23-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.81-3.93 (1H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 4.27-4.41 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 473 (M+H)⁺.

(實施例 33)順(±)-2-(4-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 33)



(33a)2-(二甲氧甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑

於 3,3-二溴-1,1,1-三氟丙-2-酮 (2.0g、7.41mmol) 之水溶液 (10ml) 加乙酸鈉 (1.33g、16.2mmol)，加熱回流 40 分。冷卻至室溫後，加二甲氧乙醛 /60% 水溶液 (1.3ml、8.64mmol)、28% 氨水溶液 (2ml)、甲醇 (4ml) 而攪拌 19 小時。反應液以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮後，得標題化合物淡黃色油狀物質 1.41g (90%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.41 (6H, s), 5.49 (1H, s), 7.36 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

(33b)4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛

於實施例 (33a) 所得 2-(二甲氧甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑 (720mg、3.43mmol) 加 2N 硫酸 (20ml)，於 90°C 攪拌 1 小時。反應液以 1N 氫氧化鈉水溶液中中和，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮後，得標題化合物白色固體 0.376g (67%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 8.02-8.08 (1H, m), 8.20 (1H, s), 9.71 (1H, s).

(33c)4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸

於實施例(33b)所得 4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛(375mg、2.29mmol)之第三丁醇(12ml)/蒸餾水(5ml)溶液、冰冷下加磷酸二氫鈉·2水合物(720mg、4.62mmol)、2-甲基-2-丁烯(1.2ml、11.4mmol)、亞氨酸鈉(420mg、4.64mmol)而攪拌1.5小時。將反應液減壓濃縮後，以逆相矽膠柱層析(溶出溶劑：蒸餾水)精製，得標題化合物白色固體 0.402g(98%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 7.41 (1H, s).

(33d) 順(±)-4-{[(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.90g、3.91mmol)、實施例(33c)所得 4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(0.40g、2.22mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.25g、6.52mmol)、HOBT(0.30g、2.22mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色泡狀物質 0.67g(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.66-1.73 (1H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.04-4.21 (2H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.63-7.65 (1H, m), 11.46 (1H, s).

(33e) 順(±)-2-(4-{[(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(33d)所得順(±)-4-{[(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.2g、0.51mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6ml)、二異丙基乙胺

(0.35 mL、2.01 mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.13 g、0.52 mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物黃色固體 0.19 g (79%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.82-1.83 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.10-3.14 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.99-4.03 (1H, m), 4.21-4.32 (3H, m), 4.53-4.56 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.10 (1H, s).

(33f) 順 (±)-2-(4-{{(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

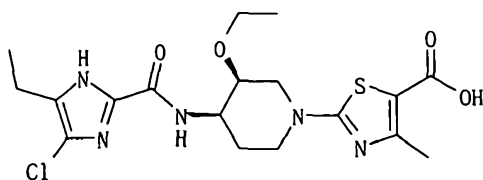
將實施例 (33e) 所得順 (±)-2-(4-{{(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (65.2 mg、0.14 mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2 mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 41.6 mg (68%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.68-1.71 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.26-3.29 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 3.92-3.95 (1H, m), 4.21-4.29 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.71 Hz), 7.97 (1H, s), 12.40 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 434 (M+H)⁺.

(實施例 34) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 34)



(34a) 順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(112d)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.48g、1.96mmol)、實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.31g、1.51mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.88g、4.59mmol)、HOBT(0.21g、1.51mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色泡狀物質0.59g(91%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14-1.26 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.62-1.67 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.75 (1H, br s), 4.06-4.46 (3H, m), 7.50 (1H, br s), 11.14 (1H, br s).

(34b) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(34a)所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.29g、0.71mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6ml)、二異丙基乙胺(0.5mL、2.87mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.18g、0.71mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色泡狀物質0.24g(71%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.25-1.27 (3H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.75-1.80

(1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.60 (1H, br s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.40-4.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.87 (1H, s).

(34c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

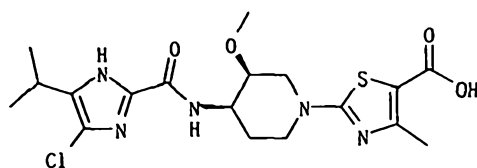
將實施例(34b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.23g、0.49mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 0.0.20g(91%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.65-1.68 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.55 (14H, q, J = 7.64 Hz), 3.23-3.31 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.14-4.19 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.39 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 442 (M+H)⁺.

(實施例 35) 順(±)-2-[4-({[4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 35)



(35a) 1-溴-3-甲基丁-2-酮

以如下文獻記載之方法合成。

Heterocycles, 57, 2002, 357-360

(35b)2-(3-甲基-2-氧丁基)-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮

將實施例(35a)所得 1-溴-3-甲基丁-2-酮(3.94g、23.9mmol)、酞醯亞胺鉀(4.4g、23.8mmol)仿實施例(15b)，得標題化合物白色固體 4.08g(74%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (6H, d, $J = 6.88$ Hz), 2.81-2.91 (1H, m), 4.64 (2H, s), 7.90-7.92 (4H, m), 11.35 (1H, br s).

(35c)1-胺基-3-甲基丁-2-酮鹽酸鹽

將實施例(35b)所得 2-(3-甲基-2-氧丁基)-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(4.08g、17.6mmol)、6N 鹽酸(40mL)仿實施例(15c)，得標題化合物白色固體。所得化合物不精製而用於其次反應。

(35d)5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(35c)所得 1-胺基-3-甲基丁-2-酮鹽酸鹽(約 17.6mmol)和依文獻既知(J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201)之方法所得亞胺基(甲硫基)乙酸乙酯四氟硼酸鹽(約 22mmol)仿實施例(1b)，得標題化合物黃色固體 1.83g(57%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (6H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 3.00-3.04 (1H, m), 4.43 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 6.96 (1H, s), 10.27 (1H, br s).

(35e)4-氟-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(35d)所得 5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

(0.82g、4.50mmol)、NCS(0.60g、4.51mmol)仿實施例(1c)，得標題化合物白色固體 0.75g(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.31 (6H, d, $J = 7.34$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 3.11-3.21 (1H, m), 4.42 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 10.15 (1H, br s).

(35f)4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(35e)所得 4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.40g、1.85mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液(4mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 0.31g(88%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J = 6.88$ Hz), 2.90-3.00 (1H, m).

(35g)順(±)-4-([4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-基]羰基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.50g、2.17mmol)和實施例(35f)所得 4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-羧酸(0.30g、1.59mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.92g、4.80mmol)、HOBT(0.22g、1.63mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色泡狀物質 0.60g(94%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (6H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.64 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.32-3.35 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.03-4.20 (2H, m), 4.35-4.58 (1H, m), 7.49 (1H, br s), 10.91 (1H, br s).

(35h)順(±)-2-[4-([4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-基]羰基)]

胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(35g)所得順(±)-4-([4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-基]羰基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.31g、0.77mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)、二異丙基乙胺(0.54mL、3.10mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.22g、0.88mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色泡狀物質 0.25g(67%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.35 (9H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.08-3.25 (3H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.24-4.29 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.56 (1H, br s).

(35i) 順(±)-2-[4-([4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-基]羰基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

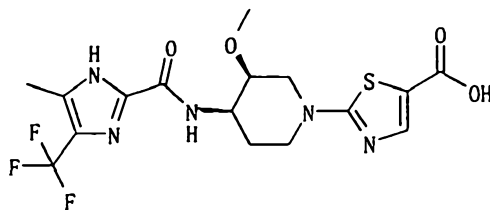
將實施例(35h)所得順(±)-2-[4-([4-氯-5-(丙-2-基)-1H-咪唑-2-基]羰基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.24g、0.51mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 204mg(91%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J = 7.34$ Hz), 1.65-1.69 (1H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.99-3.06 (1H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.91-3.93 (1H, m), 4.20-4.24 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.25$ Hz), 12.39 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 36)順(±)-2-(4-[[5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 36)



(36a)2,2,2-三氟-1-(2-甲基-1,3-二噻己環-2-基)乙酮

將 2-甲基-1,3-二噻己環 (1.50g、11.2mmol) 溶解於 THF(50mL)，於 -20℃ 冷卻後，滴下正丁基鋰 (1.58M/己烷溶液 7mL、11.1mmol) 而攪拌 2 小時。加三氟乙酸乙酯 (1.4mL、11.8mmol) 而昇溫至室溫來攪拌 20 小時。於反應液加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 100/0、95/5、85/15) 精製，得標題化合物淡黃色固體 1.09g(42%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.58 (3H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 2.91-3.09 (2H, m).

(36b)2-(二甲氧甲基)-5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑

將 NCS(870mg、6.51mmol)、硝酸銀 (1.48g、8.71mmol) 溶解於乙腈 (40mL) 和蒸餾水 (10mL)，加實施例 (36a) 所得 2,2,2-三氟-1-(2-甲基-1,3-二噻己環-2-基)乙酮 (500mg、2.17mmol) 而攪拌 40 分。其後加二甲氧乙醛 (5.76M 水溶液 0.4mL、23.0mmol)、28% 氨水 (2mL)，於室溫攪拌 18 小時。

反應液以矽藻土過濾後，減壓濃縮，所得化合物不精製而用於其次反應。

(36c) 5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛

將實施例(36b)所得 2-(二甲氧甲基)-5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑(約 2.17mmol)和 2N 硫酸(15mL)仿實施例(33b)，得標題化合物白色固體 30.5mg(7.9%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.52 (3H, s), 9.69 (1H, s), 10.47 (1H, br s).

(36d) 5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(36c)所得 5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛(90mg、0.51mmol)、亞氯酸鈉(95mg、1.05mmol)、磷酸二氫鈉(154mg、0.99mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.3mL、2.84mmol)仿實施例(33c)，得標題化合物白色固體 117mg(100%)。

質譜(ESI): m/z 195 (M+H)⁺.

(36e) 順(±)-4-{[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.22g、0.96mmol)和實施例(36d)所得 5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(0.10g、0.51mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.30g、1.57mmol)、HOBT(70mg、0.52mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色泡狀物質 0.17g(83%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.65-1.68 (1H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.44 (3H, d, J = 1.38 Hz),

2.79-2.83 (1H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.14-4.17 (2H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 10.61 (1H, br s).

(36f) 順(±)-2-(4-[[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(36e)所得順(±)-4-[[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(53mg、0.13mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3mL)、二異丙基乙胺(0.1mL、0.57mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(50 μL、0.40mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物無色油狀物質60mg(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.82-1.84 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 14.21 Hz), 3.23-3.28 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.24-4.32 (3H, m), 4.57 (1H, d, J = 14.21 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.25 Hz), 7.84 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

(36g) 順(±)-2-(4-[[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(36f)所得順(±)-2-(4-[[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(30mg、0.065mmol)溶解於甲醇(1mL)，加 1N 氫氧化鈉水溶液(1mL)，於室溫攪拌 1.5 小時。反應液以 1N 鹽酸中和，以逆相矽膠柱層析(溶出溶劑：蒸餾水、甲醇/蒸餾

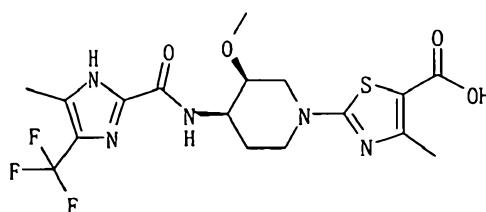
水 = 20/80、60/40) 精製，得標題化合物白色固體 9.1mg(32%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.70-1.71 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.22-4.24 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 434 ($M+H$) $^+$.

(實施例 37) 順 (\pm)-2-(4-[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 37)



(37a) 順 (\pm)-2-(4-[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (36e) 記載之方法所得順 (\pm)-4-[[(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (52mg、0.13mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (3mL)、二異丙基乙胺 (0.11mL、0.63mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (53mg、0.21mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物無色油狀物質 48mg(80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J = 7.11$

Hz), 1.79-1.83 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.11 (1H, d, J = 13.75 Hz), 3.17-3.26 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.25-4.27 (3H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.92 (1H, br s).

(37b) 順(±)-2-(4-{{(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(37a)所得順(±)-2-(4-{{(5-甲基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(48.3mg、0.10mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(1mL)仿實施例(36g)，得標題化合物白色固體 22.3mg(49%)

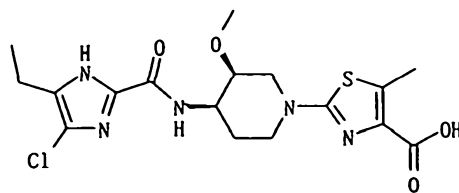
。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.67-1.70 (1H, m), 1.88-1.90 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.16-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 3.91 (1H, s), 4.23-4.27 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.39 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 448 (M+H)⁺.

(實施例 38) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 38)



(38a) 2-氯-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(38b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(80mg、0.21mmol)溶解於甲醇(1mL)，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(3mL)，於室溫下攪拌1小時。減壓濃縮後，溶解於DMF(2mL)，加二異丙基乙胺(0.16mL、0.92mmol)、實施例(38a)所得2-氯-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(70mg、0.34mmol)，使用微波爐反應裝置於160°C攪拌3小時。於反應液加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1、1/1、乙酸乙酯)精製，得標題化合物淡黃色固體15.3mg(16%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.78 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 14.21, 1.38 Hz), 3.12-3.16 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.30-4.40 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.19 (1H, br s).

(38c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸

將實施例(38b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

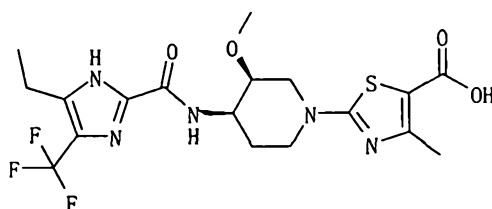
基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 (15.3mg、0.034mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (1mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡黃色固體 5.7mg (40%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.64-1.67 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.46-2.52 (3H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.15-3.52 (3H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 4.13-4.17 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 428 ($M+H$) $^+$.

(實施例 39) 順 (\pm)-2-(4-[[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 39)



(39a) 2-乙基-1,3-二噻己環

以如下文獻記載之方法合成。

Tetrahedron, 52, 6, 1996, 2125-2154.

(39b) 2,2,2-三氟-1-(2-乙基-1,3-二噻己環-2-基)乙酮

將實施例 (39a) 所得 2-乙基-1,3-二噻己環 (3.51g、23.7mmol)、正丁基鋰 (1.58M/己烷溶液 18mL、28.3mmol)、三氟乙酸乙酯 (4mL、33.6mmol) 仿實施例 (36a)，得標題化合物淡黃色油狀物質 2.02g (35%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.57$

Hz), 1.76-1.95 (2H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 2.99-3.07 (1H, m).

(39c) 2-(二甲氧甲基)-5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑

將 NCS(1.35g、10.1mmol)、硝酸銀(2.45g、14.4mmol)、實施例(39b)所得 2,2,2-三氟-1-(2-乙基-1,3-二噻己環-2-基)乙酮(1.0g、4.09mmol)、二甲氧乙醛(5.76M 水溶液 1.0mL、5.76mmol)、28%氨水(4mL)仿實施例(36b)操作。所得化合物不精製而用於其次反應。

(39d) 5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛

將實施例(39c)所得 2-(二甲氧甲基)-5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑(約 4.09mmol)和 2N 硫酸(30mL)仿實施例(33b)，得標題化合物白色固體 228.3mg(29%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.79 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 9.69 (1H, s).

(39e) 5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(39d)所得 5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛(110mg、0.57mmol)、亞氨酸鈉(108mg、1.19mmol)、磷酸二氫鈉(178mg、1.14mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.3mL、2.84mmol)仿實施例(33c)，得標題化合物白色固體 117.5mg(99%)。

質譜(ESI): m/z 209 (M+H)⁺.

(39f) 順(±)-4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌

啖 -1-羧酸第三丁酯 (0.26g、1.13mmol) 和實施例 (39e) 所得 5-乙基 -4-(三氟甲基)-1H-咪唑 -2-羧酸 (117.5mg、0.56mmol)、WSC 鹽酸鹽 (0.38g、1.98mmol)、HOBt (76mg、0.56mmol) 仿實施例 (1g)，得標題化合物白色泡狀物質 0.19g (79%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J = 7.79$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.64-1.68 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.81 (4H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 7.57 (1H, br s), 11.18 (1H, br s).

(39g) 順 (\pm)-2-(4-{[(5-乙基 -4-三氟甲基 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基}-3-甲氧基哌啶 -1-基)-4-甲基 -1,3-噁唑 -5-羧酸乙酯

將實施例 (39f) 所得順 (\pm)-4-{[(5-乙基 -4-三氟甲基 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基}-3-甲氧基哌啶 -1-羧酸第三丁酯 (67.2mg、0.16mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (3mL)、二異丙基乙胺 (0.1mL、0.57mmol)、2-溴 -4-甲基 -1,3-噁唑 -5-羧酸乙酯 (50mg、0.20mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物黃色油狀物質 65.3mg (84%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.35 (6H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.09-3.13 (1H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.24-4.28 (3H, m), 4.53 (1H, d, $J = 14.21$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.62 (1H, br s).

(39h) 順 (\pm)-2-(4-{[(5-乙基 -4-三氟甲基 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基}-3-甲氧基哌啶 -1-基)-4-甲基 -1,3-噁唑 -5-羧酸乙酯

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

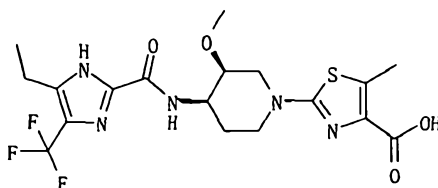
將實施例(39g)所得順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(65mg、0.13mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(2mL)仿實施例(36g)，得標題化合物白色固體 9.4mg(15%)

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.66-1.69 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.68-2.72 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.87-3.90 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.29$ Hz).

質譜(ESI): m/z 462 ($M+H$) $^+$.

(實施例 40)順(±)-2-(4-[[[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 40)



(40a)順(±)-4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.0g、13.0mmol)溶解於 THF(60mL)，於 0°C 冷卻後，加碳酸鈉水溶液(30mL)、氯甲酸苄酯(2.8mL、19.6mmol)而攪拌 1 小時。於反應液加乙酸乙酯，以飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣

以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=90/10、50/50)精製，得標題化合物淡黃色固體 4.29g(90%)。

(40b)順(±)-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯

將實施例(40a)所得順(±)-4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.28g、11.7mmol)溶解於甲醇(20mL)，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(60mL)，於室溫攪拌40分。將反應液減壓濃縮後，加飽和碳酸氫鈉水溶液，以THF萃取，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(40c)2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

將2-胺基-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(依WO 2006/087543 A1記載之方法合成。0.5g、2.68mmol)、溴化銅(0.62g、2.70mmol)、亞硝酸第三丁酯(0.35mL、2.94mmol)仿實施例(22c)，得標題化合物淡黃色油狀物質0.53g(80%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 2.73 (3H, s), 4.41 (2H, q, $J = 7.14$ Hz).

(40d)順(±)-2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

將實施例(40b)所得順(±)-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(0.2g、0.76mmol)、二異丙基乙胺(0.25mL、1.44mmol)、實施例(40c)所得2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(0.2g、0.80mmol)仿實施例(38b)，得標題化合物黃色油狀物質157.6mg(48%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J = 7.20$ Hz), 1.74-1.83 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.03-3.21 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 3.83-3.86 (2H, m), 4.26-4.39 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.32-7.36 (5H, m).

(40e) 順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(40d)所得順(±)-2-(4-[(苄氧基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(75mg、0.17mmol)溶解於乙醇(3mL)，加 10% 鈀碳觸媒(40mg)，於氬大氣下攪拌 21 小時。反應液以矽藻土過濾後減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物質 44.9mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(40f) 順(±)-2-(4-[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(40e)所得順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(44.9mg、0.15mmol)和實施例(39e)記載之方法所得 5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(29mg、0.14mmol)、WSC 鹽酸鹽(80mg、0.42mmol)、HOBt(20mg、0.15mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物無色油狀物質 29.2mg(43%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.29 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.78-1.80 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.84 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.52 (1H, br s),

3.92-3.96 (1H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.30-4.41 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.78 Hz), 11.69 (1H, br s).

(40g) 順(±)-2-(4-{{(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸

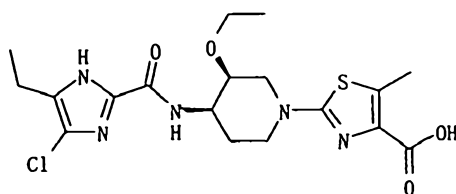
將實施例(40f)所得順(±)-2-(4-{{(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(29.2mg、0.060mmol)溶解於甲醇(1mL)，使用1N-氫氧化鈉水溶液(1.5mL)仿實施例(36g)，得標題化合物白色固體24.0mg(87%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.65-1.68 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.16-3.21 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.79-3.83 (1H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.43 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 462 (M+H)⁺.

(實施例 41) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 41)



(41a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

將實施例(34a)記載之方法所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

(142mg、0.35mmol)、二異丙基乙胺(0.3mL、1.72mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、實施例(40c)所得 2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(102mg、0.41mmol)仿實施例(38b)，得標題化合物黃色油狀物質 59.3mg(36%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.07-3.17 (2H, m), 3.42-3.45 (1H, m), 3.59 (1H, br s), 3.71-3.78 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.66 (1H, br s).

(41b)順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸

將實施例(41a)所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(59.3mg、0.13mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 51.5mg(92%)。

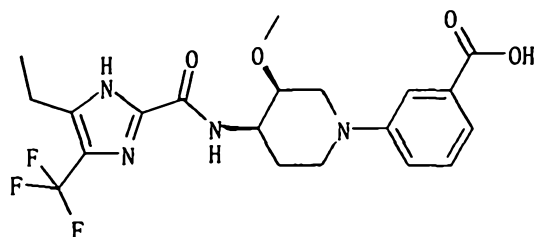
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.05 (3H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.64-1.66 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.52-2.55 (5H, m), 3.19-3.40 (6H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.82-3.85 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.14-4.16 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜(ESI): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 42)順(±)-3-(4-[[5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-

基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

(例示化合物編號 42)



(42a) 順(±)-3-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(40b)記載之方法所得順(±)-4-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(0.5g、1.89mmol)溶解於二噁烷(20ml)、DMF(6mL)，加 3-溴苯甲酸甲酯(0.35g、1.63mmol)、乙酸鈮(39mg、0.17mmol)、BINAP(214mg、0.34mmol)、碳酸鈹(1.35g、4.14mmol)，於 100℃ 攪拌 17 小時。於反應液加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=90/10、80/20、0/100)精製，得標題化合物黃色油狀物質 250.9mg(39%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.89 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.60-3.71 (1H, m), 3.85-3.89 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.26-5.30 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.02, 2.52 Hz), 7.25-7.40 (6H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m).

(42b) 順(±)-3-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

將實施例(42a)所得順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(250mg、0.63mmol)溶解於甲醇(5mL)，加 1N 氫氧化鈉水溶液(4mL)，於 70°C 攪拌 1 小時。反應液以 1N 鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(42c)順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯

將實施例(42b)所得順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸(200mg、約 0.52mmol)溶解於 THF(0.5mL)、甲苯(5mL)，加 N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基乙縮醛(1mL)，於 90°C 攪拌 50 分。於反應液加乙酸乙酯，以 1N 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=75/25、70/30)精製，得標題化合物無色油狀物質 117.7mg(51%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.58 (9H, s), 1.87-1.88 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.58-3.62 (1H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.28 (1H, d, J = 8.25 Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.79 Hz), 7.56 (1H, s).

(42d)順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯

將實施例(42c)所得順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯(115mg、0.26mmol)、10%鈀碳觸媒(40mg)仿實施例(40e)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(42e)順(±)-3-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯

將實施例(42d)所得順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯(約0.26mmol)和實施例(39e)記載之方法所得5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(50mg、0.24mmol)、WSC鹽酸鹽(137mg、0.71mmol)、HOBT(32mg、0.24mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體79.7mg(67%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.59 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.86-2.92 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.65-3.74 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.25, 2.29 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.79 Hz), 7.59-7.62 (2H, m), 11.27 (1H, s).

(42f)順(±)-3-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

將實施例(42e)所得順(±)-3-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯(78mg、0.16mmol)溶解於二氯甲烷(3ml)，加三氟乙酸(0.75ml)而攪拌5小時。將反應液減壓濃縮，殘渣以逆相

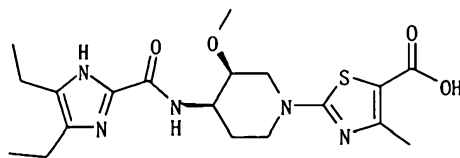
矽膠柱層析(溶出溶劑：蒸餾水、乙腈)精製，得標題化合物白色固體 60.1mg(87%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.16 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.71-1.75 (1H, m), 1.95-2.01 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.63-3.66 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.46-7.46 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 441 ($M+H$) $^+$.

(實施例 43)順(\pm)-2-(4-{{[(4,5-二乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 43)



(43a)4,5-二乙基-2-(二甲氧甲基)-1H-咪唑

將己烷-3,4-二酮 (1.0g、8.76mmol)、二甲氧乙醛 (5.76M 水溶液 1.75mL、10.1mmol)、28% 氨水 (2.5mL) 仿實施例 (36b) 操作。所得化合物不精製而用於其次反應。

(43b)4,5-二乙基-1H-咪唑-2-甲醛

將實施例 (43a) 所得 4,5-二乙基-2-(二甲氧甲基)-1H-咪唑 (約 8.12mmol) 和 2N 硫酸 (40mL) 仿實施例 (33b)，得標題化合物白色固體 352mg(28%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26-1.28 (6H, m),

2.61 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 9.59 (1H, s), 10.05 (1H, br s).

(43c) 4,5-二乙基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(43b)所得 4,5-二乙基-1H-咪唑-2-甲醛(352mg、2.31mmol)、亞氨酸鈉(420mg、4.64mmol)、磷酸二氫鈉(725mg、4.64mmol)、2-甲基-2-丁烯(1mL、9.45mmol)仿實施例(33c), 得標題化合物白色固體 36.7mg(9.4%)。

質譜(ESI): m/z 169 (M+H)⁺.

(43d) 順(±)-4-{[(4,5-二乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(120mg、0.52mmol)和實施例(43c)所得 4,5-二乙基-1H-咪唑-2-羧酸(36.7mg、0.22mmol)、WSC 鹽酸鹽(145mg、0.76mmol)、HOBT(35mg、0.26mmol)仿實施例(1g), 得標題化合物白色泡狀物質 55.0mg(66%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20-1.32 (6H, m), 1.48 (9H, s), 1.60-1.65 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.54 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.79-2.81 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.90-4.19 (2H, m), 4.40-4.49 (1H, m), 7.49 (1H, br s), 10.71 (1H, br s).

(43e) 順(±)-2-(4-{[(4,5-二乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(43d)所得順(±)-4-{[(4,5-二乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(55.0mg、

0.14mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (3mL)、二異丙基乙胺 (0.15mL、0.86mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (43mg、0.17mmol) 仿實施例 (1h), 得標題化合物黃色油狀物質 50.0mg (77%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15-1.26 (6H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.49-2.54 (4H, m), 2.63 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.96-4.05 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 4.48-4.52 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.70 (1H, br s).

(43f) 順 (\pm)-2-(4-([(4,5-二乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基))-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

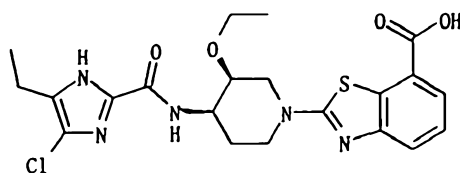
將實施例 (43e) 所得順 (\pm)-2-(4-([(4,5-二乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基))-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (50mg、0.11mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例 (1i), 得標題化合物白色固體 47mg (100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.10-1.11 (6H, m), 1.64-1.66 (1H, m), 1.79-1.81 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.45-2.50 (4H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.82-3.85 (1H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 44) 順 (\pm)-2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基))-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 44)



(44a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(34a)記載之方法所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(126.4mg、0.32mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5mL)、二異丙基乙胺(0.22mL、1.26mmol)、實施例(1f)記載之方法所得2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(115mg、0.40mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色油狀物質 127.4mg(80%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.48 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.79 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.48 Hz), 3.26-3.31 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.65 (1H, br s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.48-4.55 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.71 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.34 Hz), 7.79 (1H, d, J = 6.88 Hz), 10.79 (1H, brs).

(44b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(44a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(125mg、0.25mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例

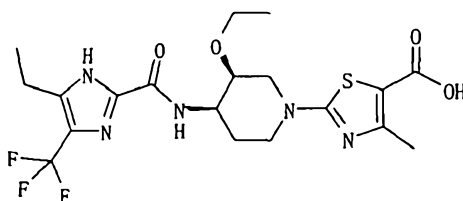
(1i), 得標題化合物淡黃色固體 104.6mg(90%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.03 (3H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.53$ Hz), 1.71-1.73 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.53$ Hz), 3.25-3.51 (3H, m), 3.64-3.72 (3H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.64-7.66 (3H, m).

質譜 (ESI) : m/z 478 ($M+H$) $^+$.

(實施例 45) 順 (\pm)-2-(4-{{(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 45)



(45a) 順 (\pm)-4-{{(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (112d) 所得順 (\pm)-4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (178mg、0.73mmol)、實施例 (39e) 記載之方法所得 5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 (100mg、0.48mmol)、WSC 鹽酸鹽 (280mg、1.46mmol)、HOBt (66mg、0.49mmol) 仿實施例 (1g), 得標題化合物白色泡狀物質 173.5mg(91%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.63-1.66 (1H, m), 1.88-1.91 (1H, m), 2.73-2.86 (4H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.77 (1H, br s), 4.19-

4.37 (3H, m), 7.59 (1H, br s), 11.07 (1H, br s).

(45b) 順(±)-2-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(45a)所得順(±)-4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(170mg、0.39mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6ml)、二異丙基乙胺(0.27mL、1.55mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.13g、0.52mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色泡狀物質 179.5mg(91%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.24-1.35 (6H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, q, J = 7.49 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.73-3.81 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.83 (1H, br s).

(45c) 順(±)-2-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例(45b)所得順(±)-2-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(178mg、0.35mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(3mL)仿實施例(36g)，得標題化合物白色固體 19.6mg(12%)。

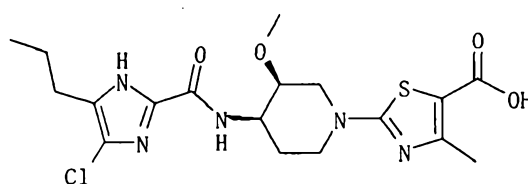
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.68-1.70 (1H, m),

1.85-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.53$ Hz), 3.24-3.31 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.96 (1H, br s), 4.19-4.21 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 12.40 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 476 ($M+H$)⁺.

(實施例 46) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 46)



(46a) 1-胺基-戊-2-酮鹽酸鹽

以如下文獻記載之方法合成。

Eur. J. Med. Chem., 1987, 22, 283-292

(46b) 5-丙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(46a)所得 1-胺基-戊-2-酮鹽酸鹽(約 16.8mmol)和依文獻既知(J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201)之方法所得亞胺基(甲硫基)乙酸乙酯四氟硼酸鹽(約 22.4mmol)仿實施例(1b), 得標題化合物褐色泡狀物質 2.61g(86%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.97 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 1.59-1.74 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.45$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 6.96 (1H, s), 10.13 (1H, br s).

(46c) 4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(46b)所得 5-丙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(1.01g、

5.54mmol)、NCS(0.74g、5.50mmol)仿實施例(1c),得標題化合物白色固體876mg(73%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.66-1.70 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 4.42 (2H, q, $J = 7.07$ Hz), 10.23 (1H, br s).

(46d)4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(46c)所得4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.40g、1.85mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液(8mL)仿實施例(1d),得標題化合物白色固體0.32g(100%)。

(46e)順(±)-4-{[(4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.39g、1.69mmol)和實施例(46d)所得4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.16g、0.85mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.50g、2.58mmol)、HOBT(0.12g、0.87mmol)仿實施例(1g),得標題化合物白色泡狀物質0.32g(94%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.62-1.72 (3H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.34$ Hz), 2.73-2.78 (2H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.03-4.51 (3H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 10.88 (1H, br s).

(46f)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(46e)所得順(±)-4-{[(4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-

基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(160mg、0.40mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)、二異丙基乙胺(0.28mL、1.61mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(145mg、0.58mmol)仿實施例(1h),得標題化合物黃色固體118.9mg(63%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.65-1.69 (2H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.34$ Hz), 3.08-3.12 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.71 (1H, br s).

(46g)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

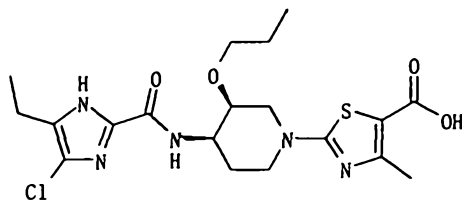
將實施例(46f)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-丙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(115mg、0.24mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i),得標題化合物白色固體104.6mg(97%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.84 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.56-1.60 (2H, m), 1.65-1.69 (1H, m), 1.80-1.99 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 3.26-3.33 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.25$ Hz), 12.40 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 47)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 47)



(47a)順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(113d)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(125.5mg、0.49mmol)、實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(74mg、0.42mmol)、WSC 鹽酸鹽(235mg、1.23mmol)、HOBT(56mg、0.41mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色泡狀物質145.6mg(83%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25-1.27 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.62-1.69 (1H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.68 (3H, q, $J = 7.49$ Hz), 2.77-2.81 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 4.08-4.51 (3H, m), 7.48 (1H, br s), 11.25 (1H, br s).

(47b)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(47a)所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100mg、0.71mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml)、二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

(82mg、0.33mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色泡狀物質 92.0mg(79%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.87 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.27 (5H, t, $J = 7.60$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.49-1.61 (2H, m), 1.77-1.79 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.60$ Hz), 3.09-3.13 (1H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.31-3.34 (1H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.19 (1H, br s).

(47c)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

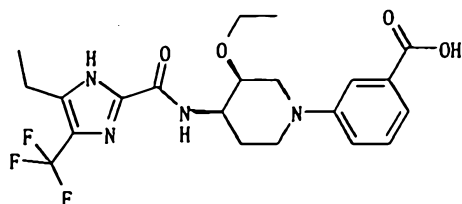
將實施例(47b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(90mg、0.19mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡赤色固體 28.2mg(33%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.81 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 1.67-1.68 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 3.23-3.35 (3H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.64 (1H, br s), 3.91-3.93 (1H, m), 4.17-4.19 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.25$ Hz), 12.39 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 48)順(±)-3-(4-{{(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸

(例示化合物編號 48)



(48a) 順(±)-4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(112d)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.5g、2.05mmol)、氯甲酸苄酯(0.5mL、3.50mmol)仿實施例(40a)，得標題化合物無色油狀物質0.73g(93%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15-1.16 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.61-1.77 (2H, m), 2.73-2.75 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 4.09-4.28 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.23 (1H, br s), 7.32-7.38 (5H, m).

(48b) 順(±)-4-(3-乙氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯

將實施例(48a)所得順(±)-4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.72g、1.90mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(15mL)仿實施例(40b)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(48c) 順(±)-3-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(48b)所得順(±)-4-(3-乙氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(約 1.90mmol)、乙酸鈹(46mg、0.20mmol)、BINAP(240mg、0.39mmol)、碳酸銻(1.36g、4.17mmol)仿實

施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物質 0.22g(30%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.83-1.87 (1H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.59-3.72 (3H, m), 3.82-3.84 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.21-5.29 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 8.25, 1.83$ Hz), 7.25-7.40 (6H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

(48d) 順(±)-3-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基) 苯甲酸第三丁酯

將實施例(48c)所得順(±)-3-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基) 苯甲酸甲酯(220mg、0.53mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(4mL)仿實施例(42b)操作。所得化合物不精製而用於其次反應。

將上述操作所得順(±)-3-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基) 苯甲酸、N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基乙縮醛(1mL)仿實施例(42c)，得標題化合物黃色油狀物質 102.2mg(42%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.58 (9H, s), 1.83-1.87 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.25 (1H, d, $J = 8.25$ Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.23-7.40 (6H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m).

(48e) 順(±)-3-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基) 苯甲酸第三丁

酯

將實施例(48d)所得順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯(100mg、0.22mmol)、10%鈀碳觸媒(40mg)仿實施例(40e)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(48f)順(±)-3-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯

將實施例(48e)所得順(±)-3-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯(約0.22mmol)和實施例(39e)記載之方法所得5-乙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(40mg、0.19mmol)、WSC鹽酸鹽(120mg、0.63mmol)、HOBT(40mg、0.30mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物81.0mg(83%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.59 (9H, s), 1.85-1.89 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.85 (2H, q, J = 7.53 Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.70-3.74 (3H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.25, 2.75 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.34 Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.43 (1H, brs).

(48g)順(±)-3-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸

將實施例(48f)所得順(±)-3-(4-{[(5-乙基-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸第三丁酯(80mg、0.16mmol)、三氟乙酸(1ml)仿實施例(42f)，得標題

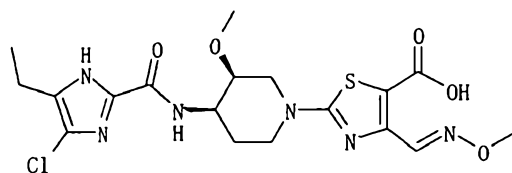
化合物 61.1mg(86%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.04 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.49 Hz), 1.72-1.74 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.96-2.99 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.58-3.66 (3H, m), 3.92-3.95 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.30-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.25 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 455 ($M+H$) $^+$.

(實施例 49) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲氧基亞胺基) 甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 49)



(49a) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲氧基亞胺基) 甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (28a) 記載之方法所得順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (100mg、0.21mmol) 溶解於吡啶 (3mL), 加甲氧胺鹽酸鹽 (28mg、0.34mmol), 於 60°C 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮, 以乙酸乙酯稀釋, 以 1N 鹽酸、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後, 殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑: 己烷/乙酸乙酯 = 4/1、乙酸乙

酯)精製，得標題化合物 107mg(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27 (5H, t, J = 7.60 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.83 (1H, m), 2.04-2.09 (3H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.17-3.27 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 4.03 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.82 (1H, s), 11.15 (1H, br s).

(49b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲氧基亞胺基)甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

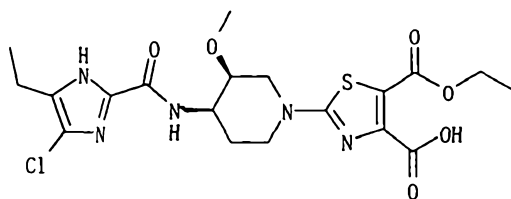
將實施例(49a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲氧基亞胺基)甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(107mg、0.21mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 82.3mg(83%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.68-1.70 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 3.97-4.11 (1H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.25 Hz), 8.68 (1H, s).

質譜(ESI) : m/z 471 (M+H)⁺.

(實施例 50)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 50)



(50a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸

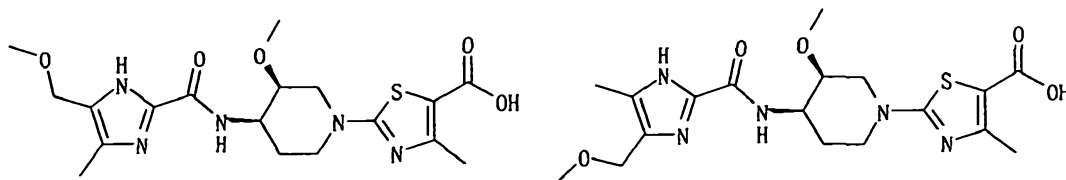
將實施例(28a)記載之方法所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(400mg、0.85mmol)、亞氨酸鈉(158mg、1.75mmol)、磷酸二氫鈉(410mg、2.63mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.55mL、5.20mmol)仿實施例(33c),得標題化合物439mg(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.62-1.70 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 3.57 (1H, br s), 3.96-4.03 (1H, m), 4.14-4.36 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.71 Hz).

質譜(ESI): m/z 486 (M+H)⁺

(實施例 51) 順(±)-2-(4-[[[(4-甲氧甲基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸、順(±)-2-(4-[[[(5-甲氧甲基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 51)



(51a)4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-5-甲基-1H-咪唑

將 4-(羥基甲基)-5-甲基-1H-咪唑 (4g、26.9mmol) 溶解 DMF(80mL)，加三乙胺 (13.5mL、96.9mmol)、氯化第三丁基(二甲基)矽烷 (4.68g、31.0mmol) 而攪拌 3 小時。於反應液加乙酸乙酯，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、二氯甲烷/甲醇 = 92/8) 精製，得標題化合物 4.67g (77%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.23 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.48 (1H, s).

(51b)4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-5-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑}、5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑}

將實施例(51a)所得 4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-5-甲基-1H-咪唑 (4.67g、20.6mmol) 溶解於 THF(120mL)、冷卻為 0°C 後，加氫化鈉 (1.5g、34.4mmol)、氯化 [2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲烷 (5mL、28.3mmol)、昇溫至室溫而攪拌 4 小時。於反應液加飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 9/1、4/6) 精製，得標題化合物黃色油狀物質、約 3:2 之混合物 2.57g (35%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: -0.04 (9H, s), -0.02 (6x3/5H, s), 0.00-0.01 (2H, m), 0.07 (6x2/5H, s), 0.87 (9x3/5H, s), 0.89 (9x2/5H, s), 2.19 (3x3/5H, s), 2.26 (3x2/5H, s), 3.41-3.52 (2H, m), 4.63 (2x2/5H, s), 4.66 (2x3/5H, s), 5.15 (2x2/5H, s), 5.29 (2x3/5H, s), 7.40 (1x2/5H, s), 7.43 (1x3/5H, s).

(51c) 4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-5-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯}、5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

使用實施例(51b)所得 4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-5-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑}、5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑}混合物(2.57g、7.21mmol)、正丁基鋰(1.57M/己烷溶液 5.5mL、8.64mmol)、氯甲酸乙酯(0.8mL、8.37mmol)仿實施例(4b)得標題化合物黃色油狀物質、約 1:1 之混合物 1.95g(63%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: -0.03 (9H, s), 0.02-0.04 (2H, m), 0.08 (6x1/2H, s), 0.08 (6x1/2H, s), 0.89 (9x1/2H, s), 0.90 (9x1/2H, s), 1.36-1.44 (3H, m), 2.27 (3x1/2H, s), 2.38 (3x1/2H, s), 3.50-3.64 (2H, m), 4.34-4.48 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.80 (2x1/2H, s), 5.92 (2x1/2H, s).

(51d) 4-(羥基甲基)-5-甲基-1-{{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]

甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、5-(羥基甲基)-4-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(51c)所得 4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-5-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯混合物(1.95g、4.54mmol)溶解於 THF(40mL)，加四丁基氟化銨(1.0MTHF 溶液、5mL)而攪拌 1 小時。於反應液加乙酸乙酯，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1、4/6、乙酸乙酯)精製，得標題化合物 517.4mg(36%)、421.9mg(30%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: -0.02 (9H, s), 0.89-0.94 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.32 (3H, s), 2.93 (1H, t, J = 6.08 Hz), 3.59-3.62 (2H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.64 (2H, d, J = 6.08 Hz), 5.96 (2H, s).

-0.03 (9H, s), 0.85-0.97 (3H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.03 Hz), 2.36 (3H, s), 3.53-3.64 (2H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.03 Hz), 4.60-4.65 (2H, m), 5.81 (2H, s).

(51e)4(或 5)-(甲氧甲基)-5(或 4)-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(51d)所得 4(或 5)-(羥基甲基)-5(或 4)-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(515mg、1.64mmol)溶解於 DMF(12mL)、冷卻為 0°C 後，加

氫化鈉 (1.5g、34.4mmol)、碘甲烷 (0.3mL、4.82mmol) 而攪拌 2 小時。於反應液加飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 1/1、乙酸乙酯) 精製，得標題化合物黃色油狀物質 285.3mg (53%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: -0.03 (9H, s), 0.85-0.95 (2H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.53-3.59 (2H, m), 4.42 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 4.52 (2H, s), 5.88 (2H, s).

(51f) 4-(甲氧甲基)-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例 (51e) 所得 4(或 5)-(甲氧甲基)-5(或 4)-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (285mg、0.87mmol) 溶解於甲醇 (2mL)，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (5mL)，於 50°C 攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，加乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、1/1、乙酸乙酯) 精製，得標題化合物 145.6mg (53%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.35-4.52 (4H, m), 10.64 (1H, br s).

(51g) 4-(甲氧甲基)-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例 (51f) 所得 4-(甲氧甲基)-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (145.6mg、0.73mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實

施例(1d)，得標題化合物白色固體 109.9mg(88%)。

質譜(ESI)：m/z 171 (M+H)⁺。

(51h)順(±)-3-甲氧基-4-{{(4-甲氧甲基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯、順(±)-3-甲氧基-4-{{(5-甲氧甲基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(320mg、1.39mmol)和實施例(51g)所得4-(甲氧甲基)-5-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(109.9mg、0.65mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.38g、1.98mmol)、HOBT(85mg、0.63mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物 283.1mg(100%)。

質譜(ESI)：m/z 383 (M+H)⁺。

(51i)順(±)-2-(4-{{(4-甲氧甲基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯、順(±)-2-(4-{{(5-甲氧甲基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(51h)所得順(±)-3-甲氧基-4-{{(4-甲氧甲基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯、順(±)-3-甲氧基-4-{{(5-甲氧甲基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯混合物(283mg、0.65mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)、二異丙基乙胺(0.8mL、4.60mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(258mg、1.03mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色泡狀物質 278.9mg(96%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26-1.36 (3H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.33-3.36 (1H, m), 3.41-3.45 (6H, m), 3.52 (1H, br s), 3.96-4.04 (1H, m), 4.23-4.29 (3H, m), 4.36-4.39 (2H, m), 4.43-4.55 (2H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 10.48-10.59 (1H, m).

(51j) 順 (\pm)-2-(4-{{(4-甲氧甲基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸、順 (\pm)-2-(4-{{(5-甲氧甲基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例 (51i) 所得順 (\pm)-2-(4-{{(4-甲氧甲基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯、順 (\pm)-2-(4-{{(5-甲氧甲基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯混合物 (278mg、0.62mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (4.5mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體、約 3:1 之互變異構物之混合物 191.4mg (73%)。

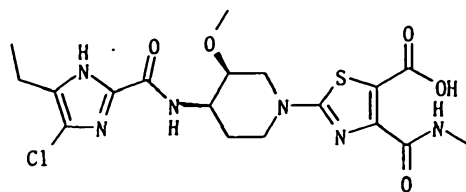
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.62-1.67 (1H, m), 1.78-1.84 (1H, m), 2.13-2.22 (3H, m), 2.34 (3H, s), 3.06-3.11 (2H, m), 3.17-3.22 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.76-3.85 (1H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 4.24 (2x3/4H, s), 4.32 (2x1/4H, s), 7.50-7.55 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 424 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 52) 順 (\pm)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲鹽基)-1,3-噻唑-5-羧

酸

(例示化合物編號 52)



(52a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)記載之方法所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(100mg、0.21mmol)、甲胺鹽酸鹽(35mg、0.52mmol)、WSC 鹽酸鹽(120mg、0.63mmol)、HOBT(28mg、0.21mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 84.2mg(82%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.60 Hz), 2.69 (3H, d, J = 4.58 Hz), 3.32-3.33 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.97-4.24 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.32 (1H, q, J = 4.58 Hz).

(52b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(52a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(82mg、0.16mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液

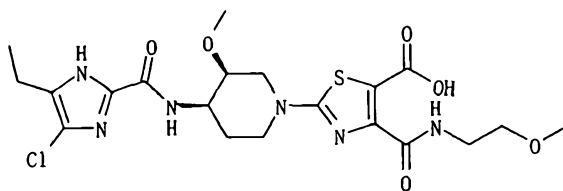
(3mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡黃色固體 66.7mg(86%)。本化合物推定為依 NMR 及 HPLC 約 6:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.64-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.75-2.91 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 3.59 (1H, br s), 4.05-4.28 (3H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 9.33-9.42 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 471 (M+H)⁺.

(實施例 53) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基) 胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 53)



(53a) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基) 胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (50a) 記載之方法所得順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (120mg、0.25mmol)、甲氧乙胺 (45 μL、0.52mmol)、WSC 鹽酸鹽 (120mg、0.63mmol)、HOBT (35mg、0.26mmol) 仿實施例 (1g)，得標題化合物白色固體 117.9mg(88%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.81 (1H, m), 1.93-2.25 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.12-3.15 (1H, m), 3.22-3.25 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.60-3.64 (4H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.22-4.34 (3H, m), 4.54-4.57 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.46 (1H, br s), 11.30 (1H, br s).

(53b) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

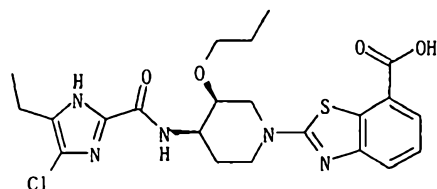
將實施例 (53a) 所得 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 乙酯 (115mg、0.21mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2.5mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物 淡黃色固體 60.9mg (56%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.30-3.40 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.49-3.51 (4H, m), 3.59 (1H, br s), 4.22-4.24 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.25 Hz), 9.36 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 516 (M+H)⁺.

(實施例 54) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 54)



(54a) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(47a)記載之方法所得順(±)-4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(208.6mg、0.50mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5mL)、二異丙基乙胺(0.35mL、2.01mmol)、實施例(1f)記載之方法所得2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(200mg、0.70mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色油狀物質 199.6mg(76%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.82 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.51-1.57 (2H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.24-3.38 (3H, m), 3.64 (1H, br s), 3.67-3.75 (1H, m), 4.23-4.33 (2H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.18$ Hz), 4.53-4.56 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.79$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.79$ Hz), 10.83 (1H, br s).

(54b) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

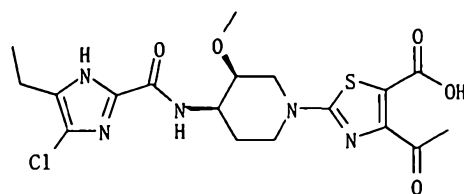
將實施例(54a)所得順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(198mg、0.38mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(4mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 162.5mg(87%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.76 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.40-1.43 (2H, m), 1.71-1.73 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.35-3.40 (3H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 4.19-4.26 (3H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m).

質譜 (ESI) : m/z 493 ($M+H$) $^+$.

(實施例 55) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 55)



(55a) 4-乙醯基-2-氯-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(55b) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例 (1g) 記載之方法所得 順 (\pm)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (142mg、0.37mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (6mL)、二異丙基乙胺 (0.25mL、1.44mmol)、實施例 (55a) 所得 4-乙醯基-2-氯-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (110mg、0.50mmol) 仿實施例 (1h), 得標題化合物黃色泡狀物質 165.5mg (96%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.80-1.82 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 2.55 (3H, s),

2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.11-3.14 (1H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.81 (3H, s), 3.96-3.99 (1H, m), 4.25-4.27 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.17 Hz), 10.82 (1H, br s).

(55c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

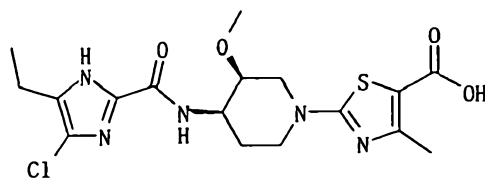
將實施例(55b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(165mg、0.35mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物黃色固體 141.9mg(89%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.68-1.71 (1H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.34 (3H, s), 3.36-3.39 (2H, m), 3.58 (1H, br s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.25 Hz).

質譜(ESI): m/z 456 (M+H)⁺.

(實施例 56) 2-[(3S,4R)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 56)



(56a) (3S,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(56b)(3S,4R)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(56a)所得(3S,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(224.4mg、0.96mmol)、依實施例(1d)記載之方法合成之4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(140mg、0.80mmol)、WSC 鹽酸鹽(440mg、2.29mmol)、HOBT(110mg、0.81mmol)仿實施例(1g),得標題化合物白色固體222.4mg(72%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.69 (1H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.72-2.89 (1H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.19-4.35 (3H, m), 7.45 (1H, br s), 10.90 (1H, br s).

(56c)2-[(3S,4R)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(56b)所得(3S,4R)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(210mg、0.54mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)、二異丙基乙胺(0.4mL、2.87mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(203mg、0.81mmol)仿實施例(1h),得標題化合物淡黃色泡狀物質228.4mg(92%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (5H, t, $J = 7.60$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.78-1.80 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.60$ Hz), 3.08-3.11 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s),

4.00-4.03 (1H, m), 4.21-4.32 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.39 (1H, br s).

(56d) 2-[(3S,4R)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(56c)所得 2-[(3S,4R)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(225mg、0.49mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡赤色固體 156.7mg(74%)。

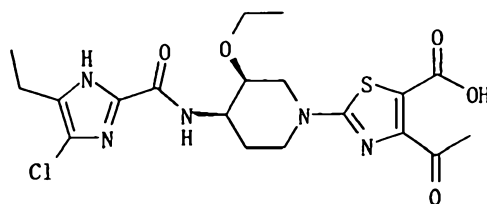
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.65-1.69 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.23-3.33 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

質譜(FAB): m/z 428 (M+H)⁺.

[α]_D²⁴: +38.1 (c=0.1185, THF/H₂O=5/1)

(實施例 57) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 57)



(57a) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(34a)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200mg、0.50mmol)、4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(3mL)、二異丙基乙胺(0.35mL、2.01mmol)、實施例(55a)記載之方法所得4-乙醯基-2-氯-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯(100mg、0.46mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色泡狀物質192.5mg(87%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.78-1.81 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.13-3.17 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.72-3.76 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.23-4.27 (1H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.74 (1H, br s).

(57b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噁唑-5-羧酸

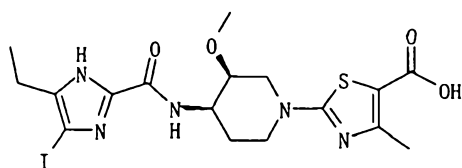
將實施例(57a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯(190mg、0.39mmol)、2N氫氧化鋰水溶液(3.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物黃色固體154.3mg(86%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.67-1.70 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 3.30-3.48 (3H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 3.96 (1H, br s), 4.18-4.22 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.71 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 470 ($M+H$)⁺.

(實施例 58) 順(±)-2-(4-{[(5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 58)



(58a) 5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

實施例(1b)記載之方法所得 5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.20g、1.19mmol)、NIS(0.29g、1.31mmol)仿實施例(1c)，得標題化合物淡黃色固體 0.35g(100%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.14 Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.60 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.14 Hz), 10.44 (1H, br s).

(58b) 5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(58a)所得 5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (230mg、0.78mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液 (2.5mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 187.7mg(90%)。

質譜 (ESI) : m/z 267 ($M+H$)⁺.

(58c) 順(±)-4-{[(5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得 順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (130mg、0.56mmol)、實施例(58b)所得 5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-羧酸 (95mg、0.36mmol)、WSC 鹽酸鹽 (220mg、1.15mmol)、HOBT(46mg、0.34mmol)仿實施例

(1g), 得標題化合物白色固體 146.2mg(86%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24 (5H, t, J = 7.57 Hz), 1.48 (9H, s), 1.58-1.73 (1H, m), 1.86-1.87 (1H, m), 2.51-2.81 (4H, m), 3.39-3.42 (4H, m), 3.93-4.52 (3H, m), 7.51-7.61 (1H, m), 11.77 (1H, br s).

(58d)順(±)-2-(4-[[5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(58c)所得順(±)-4-[[5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(145mg、0.30mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4ml)、二異丙基乙胺(0.21mL、1.21mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(113mg、0.45mmol)仿實施例(1h), 得標題化合物 133mg(80%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.69 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.69 Hz), 3.06-3.10 (1H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 4.00-4.03 (1H, m), 4.22-4.31 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.16 Hz), 11.69 (1H, br s).

(58e)順(±)-2-(4-[[5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(58d)所得順(±)-2-(4-[[5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(130mg、0.24mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL)仿實施例

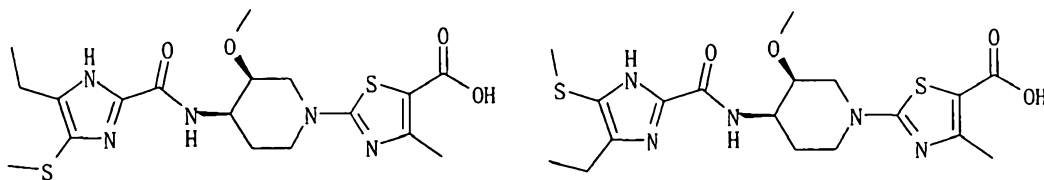
(1i), 得標題化合物淡赤色固體 40.7mg(32%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.67-1.68 (1H, m), 1.84-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.43-2.53 (2H, m), 3.30-3.37 (5H, m), 3.56 (1H, s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.59 Hz), 12.40 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 520 (M+H)⁺.

(實施例 59)順(±)-2-[(4-[(5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸、順(±)-2-[(4-[(4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 59)



(59a)5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

將實施例(58a)記載之方法所得 5-乙基-4-碘-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(171mg、0.58mmol)溶解於 N-甲基-吡咯啶酮(2mL), 加氯化銅(84mg、0.81mmol)、甲硫醇鈉(131mg、1.78mmol), 於 140°C 攪拌 1.5 小時。於反應液加 28%氨水溶液, 以乙酸乙酯萃取後, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後, 殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑: 己烷/乙酸乙酯=4/1、1/1)精製, 得標題化合物約 2:1 之混合物 62.1mg(50%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.12-1.31 (3H, m), 1.36-1.43 (3H, m), 2.34 (3x1/3H, s), 2.43 (3x2/3H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 4.38-4.46 (2H, m), 10.17-10.28 (1H, m).

(59b) 5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸、4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸

將實施例(59a)所得 5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯混合物(62.1mg、0.29mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 43.9mg(81%)。

質譜 (ESI) : m/z 187 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(59c) 順(\pm)-4-({[(5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯、順(\pm)-4-({[(4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基]羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(\pm)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(120mg、0.52mmol)、實施例(59b)所得 5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸、4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-羧酸混合物(42mg、0.20mmol)、WSC 鹽酸鹽(120mg、0.63mmol)、HOBT(25mg、0.19mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物無色油狀物質、約 4:1 之混合物 81.7mg。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23-1.29 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.63-1.71 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.32 (3x1/5H, s), 2.38 (3x4/5H, s), 2.65-2.81 (2H, m), 3.27-3.46

(4H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.55-7.66 (1H, m), 11.47-11.69 (1H, m).

(59d) 順(±)-2-[(4-[[[(5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯、順(±)-2-[(4-[[[(4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(59c)所得順(±)-4-([[(5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯、順(±)-4-([[(4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯混合物(約 0.20mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2ml)、二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(60mg、0.24mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色油狀物質、約 4:1 之混合物 83.3mg(91%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.28 (3H, m), 1.31-1.36 (3H, m), 1.80-1.81 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.32 (3x1/5H, s), 2.38 (3x4/5H, s), 2.54 (3H, s), 2.68 (2x1/5H, q, J = 7.64 Hz), 2.77 (2x4/5H, q, J = 7.64 Hz), 3.10-3.13 (1H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.42 (3x4/5H, s), 3.44 (3x1/5H, s), 3.50-3.55 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.22-4.30 (3H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 10.96 (1x1/5H, s), 11.14 (1x4/5H, s).

(59e) 順(±)-2-[(4-[[[(5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸、順

(±)-2-[(4-[(4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

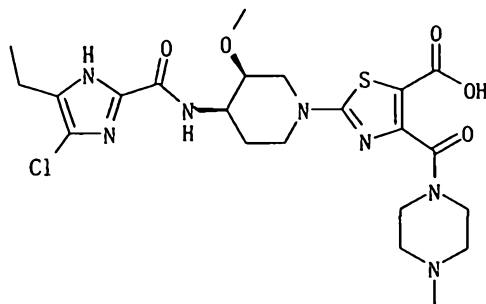
將實施例(59d)所得順(±)-2-[(4-[(5-乙基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯、順(±)-2-[(4-[(4-乙基-5-(甲硫基)-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯混合物(83.3mg、0.18mmol)、2N 氫氧化鋰(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物約4:1之混合物40.6mg(32%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.13 (3H, m), 1.68-1.70 (1H, m), 1.83-1.84 (1H, m), 2.28 (3x4/5H, s), 2.31 (3x1/5H, s), 2.41 (3H, s), 2.59-2.63 (2H, m), 3.32-3.33 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.15-4.32 (2H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 12.38-12.40 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 440 (M+H)⁺.

(實施例 60)順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 60)



(60a)順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基

} -3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)記載之方法所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(65mg、0.13mmol)、4-甲基-哌啶(35 μL、0.27mmol)、WSC 鹽酸鹽(80mg、0.42 mmol)、HOBT(18mg、0.13mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 52.1mg(69%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.67-1.82 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m); 2.33 (3H, s), 2.33-2.42 (2H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 3.10-3.13 (1H, m), 3.23-3.25 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.78-3.84 (2H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.23-4.27 (3H, m), 4.56-4.58 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.16 Hz), 11.21 (1H, br s).

(60b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(60a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(52.1mg、0.092 mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 42.3mg(85%)。

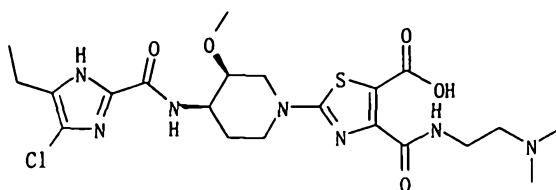
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J

= 7.55 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.38-2.49 (4H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.15-3.23 (2H, m), 3.28-3.33 (5H, m), 3.48-3.64 (3H, m), 3.83-3.85 (1H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.59 Hz).

質譜 (ESI): m/z 541 ($M+H$)⁺.

(實施例 61) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-{{2-(二甲胺基)乙基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 61)



(61a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-{{2-(二甲胺基)乙基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)記載之方法所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(65mg、0.13mmol)、N,N-二甲基乙二胺(35 μL、0.27mmol)、WSC 鹽酸鹽(80mg、0.42mmol)、HOBT(18mg、0.13mmol)仿實施例(1g), 得標題化合物白色固體 61.5mg(83%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.78-1.81 (1H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.53 (2H, t, J = 6.30 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 3.11-3.14 (1H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 3.43

(3H, s), 3.48-3.55 (3H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.26-4.30 (3H, m), 4.51-4.62 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.16 Hz), 8.11-8.16 (1H, m).

(61b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-{{[2-(二甲胺基)乙基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-5-羧酸

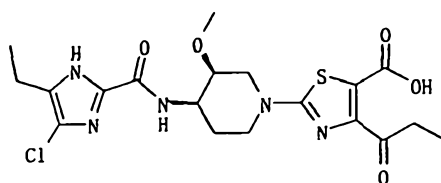
將實施例(61a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-{{[2-(二甲胺基)乙基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(61.5mg、0.11mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 51.4mg(88%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砷-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.55 (3H, q, J = 7.68 Hz), 2.61-2.67 (2H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.37-3.43 (1H, m), 3.56 (1H, br s), 3.97-3.99 (1H, m), 4.18-4.22 (2H, m), 4.28-4.30 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.59 Hz).

質譜(ESI): m/z 529 (M+H)⁺.

(實施例 62) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 62)



(62a) 2-胺基-4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-

1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(62b)2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(62a)所得 2-胺基-4-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(2.0g、6.32mmol)溶解於 THF(50mL)，加二羧酸二第三丁酯(4.1g、18.8mmol)、三乙胺(2mL、14.3mmol)、DMAP(150mg、1.23mmol)而攪拌 4.5 小時。於反應液加乙酸乙酯，以 1N 鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=97/3、95/5)精製，得標題化合物白色固體 2.87g(88%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.57 (18H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.19 Hz), 5.01 (2H, s).

(62c)2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(62b)所得 2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(2.87g、5.55mmol)溶解於 THF(60mL)，加 TBAF(1M/THF 溶液、9.3mL)、乙酸(0.48mL、8.39mmol)而攪拌 15 小時。於反應液加乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠

柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=90/10、70/30)精製，得標題化合物白色固體 1.83g(82%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J = 7.15$ Hz), 1.58 (18H, s), 3.84 (1H, t, $J = 6.54$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 4.86 (2H, d, $J = 6.54$ Hz).

(62d)2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(62c)所得 2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(1g、2.48mmol)和 Dess-Martin 試藥(1.28g、3.02mmol)仿實施例(28a)，得標題化合物黃色固體 915.5mg(92%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 1.59 (18H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 10.54 (1H, s).

(62e)2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-(1-羥基丙基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(62d)所得 2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(915.5mg、2.29mmol)溶解於乙醚(30mL)、冷卻為 -78°C 後，加溴化四丁基銨(890mg、2.76mmol)、溴化乙基鎂(1M/THF 溶液、2.8mL)而攪拌 1 小時。於反應液加乙醚，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=91/9、85/15)精製，得標題化合物 327.2mg(33%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.35$

Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.16$ Hz), 1.57 (18H, s), 1.75-1.89 (2H, m), 3.86 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.35$ Hz), 5.00-5.08 (1H, m).

(62f) 2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(62e)所得 2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-(1-羥基丙基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (327.2mg、0.76mmol)、Dess-Martin 試藥 (420mg、0.99mmol) 仿實施例(28a)，得標題化合物白色固體 270.5mg (83%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.18 (3H, t, $J = 7.26$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 1.57 (18H, s), 2.91 (2H, q, $J = 7.26$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.14$ Hz).

(62g) 2-氯-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(62f)所得 2-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (270.5mg、0.63mmol) 溶解於甲醇 (2mL)，加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (6mL)，於 50°C 攪拌 50 分。反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮所得粗生成物和氯化銅 (96mg、0.71mmol)、亞硝酸第三丁酯 (86 μL 、0.72mmol) 仿實施例(22c)，得標題化合物無色油狀物質 49.0mg (31%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.21$ Hz), 2.98 (2H, q, $J = 7.11$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.21$ Hz).

(62h) 順(\pm)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基

}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(62mg、0.16mmol)、實施例(62g)所得 2-氯-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(24mg、0.097mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2mL)、二異丙基乙胺(0.11mL、0.63mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物 20.2mg(42%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.19 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.25-1.34 (6H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.11-3.12 (1H, m), 3.22-3.26 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-3.98 (1H, m), 4.22-4.28 (3H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.17 (1H, br s).

(62i)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(62h)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(20.2mg、0.041mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.7mL)仿實施例(1i)，得標題化合物黃色固體 22.2mg(100%)。

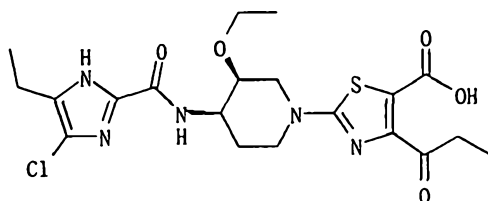
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.26 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.84 (2H, q, J = 7.26 Hz), 3.33 (5H, m), 3.58 (1H, br s), 3.89-3.91 (1H, m), 4.19-

4.28 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.71 Hz).

質譜 (ESI): m/z 470 (M+H)⁺.

(實施例 63) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 63)



(63a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(34a)記載之方法所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(66mg、0.16mmol)、實施例(62g)所得 2-氯-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(24mg、0.097mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2mL)、二異丙基乙胺(0.11mL、0.63mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物 33.1mg(67%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14-1.22 (6H, m), 1.23-1.39 (6H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.86-2.88 (2H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.42-3.45 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.70-3.82 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.22-4.27 (3H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.37 (1H, br s).

(63b) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

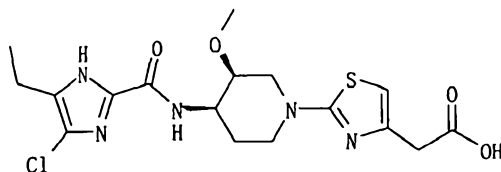
將實施例(63a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-丙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(33.1mg、0.065mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.8mL)仿實施例(1i)，得標題化合物黃色固體 26.4mg(84%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.04-1.06 (6H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.06 Hz), 3.29-3.47 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz).

質譜(ESI): m/z 484 (M+H)⁺.

(實施例 64)順(±)-[2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-基]乙酸

(例示化合物編號 64)



(64a)順(±)-[1-(1H-咪唑-1-基羰硫醯基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-胺甲酸苄酯

將實施例(40b)記載之方法所得順(±)-4-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(735mg、1.37mmol)溶解於 THF(8mL)，加二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(270mg、1.36mmol)，攪拌 1.5 小時。於反應液加 0.5M 鹽酸，以乙酸乙酯、二氯甲烷萃取，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(64b) 順(±)-(1-胺甲硫鹽基-3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯

將實施例(64a)所得順(±)-[1-(1H-咪唑-1-基羰硫鹽基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-胺甲酸苄酯(約 1.36mmol)溶解於 THF(2mL)，加 2N 氨/甲醇溶液(10mL)，攪拌 42 小時。於反應液加飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，濾取析出之固體，得標題化合物白色固體 296.5mg(67%)。

質譜 (ESI): m/z 324 ($M+H$)⁺.

(64c) 順(±)-[2-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噁唑-4-基]乙酸乙酯

將實施例(64b)所得順(±)-(1-胺甲硫鹽基-3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(97mg、0.30mmol)、4-氯-乙醯乙酸乙酯(60 μ L、0.44mmol)仿實施例(22b)，得標題化合物無色油狀物質 125.4mg(96%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.78-1.80 (1H, m), 1.88-1.93 (1H, m), 3.01-3.04 (1H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 3.56 (2H, s), 3.81-3.84 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.34-4.38 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 9.16 Hz), 6.34 (1H, s), 7.32-7.36 (5H, m).

(64d) 順(±)-[2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-基]乙酸乙酯

將實施例(64c)所得順(±)-[2-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-

甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸乙酯 (124mg、0.29mmol) 溶解於乙醇 (5mL)，加 10% 鈀碳觸媒 (75mg)、甲酸銨 (90mg、1.43mmol)，加熱回流 15 小時。反應液以矽藻土過濾，濾液以飽和碳酸氫鈉洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(64e) 順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸乙酯

將實施例 (64d) 所得順(±)-[2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸乙酯 (約 0.29mmol) 和實施例 (1d) 記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (45mg、0.26mmol)、WSC 鹽酸鹽 (150mg、0.78mmol)、HOBT (35mg、0.26mmol) 仿實施例 (1g)，得標題化合物 42.6mg (36%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25-1.30 (6H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.03-3.06 (1H, m), 3.12-3.14 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.58 (2H, s), 3.89-3.92 (1H, m), 4.13-4.26 (3H, m), 4.43-4.45 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 9.16 Hz), 11.81 (1H, br s).

(64f) 順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸

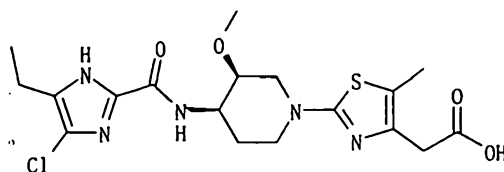
將實施例 (64e) 所得順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸乙酯 (42.6mg、0.093mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (0.8mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物赤色固體 22.0mg (55%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.67-1.68 (1H, m), 1.87-1.89 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 3.23-3.26 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.47-3.55 (4H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 4.18-4.20 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 428 ($M+H$) $^+$.

(實施例 65) 順 (\pm)-[2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙酸

(例示化合物編號 65)



(65a) 4-溴-3-氧戊酸甲酯

將 3-氧戊酸甲酯 (1g、7.68mmol) 溶解於氯仿 (30mL)，於冰冷下加溴 (0.4mL、7.80mmol) 而攪拌 40 分。反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(65b) 順 (\pm)-4-氯-5-乙基-N-[1-(1H-咪唑-1-基)羰基]-3-甲氧基哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例 (1g) 記載之方法所得順 (\pm)-4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (130mg、0.34mmol) 溶解於甲醇 (1mL)，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (3mL) 而攪拌 15 分。將反應液減壓濃縮後，二-1H-咪唑-1-基甲硫酮 (81mg、0.45mmol) 仿實施例 (64a)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(65c) 順(±)-N-(1-胺甲硫鹽基-3-甲氧基哌啶-4-基)-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(65b)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-[1-(1H-咪唑-1-基)羧硫鹽基]-3-甲氧基哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺(約0.34 mmol)、2N 氨/甲醇溶液(5 mL)仿實施例(64b)，得標題化合物白色固體 80.4 mg(69%)。

質譜(ESI)：m/z 346 (M+H)⁺。

(65d) 順(±)-[2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羧基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙酸甲酯

將實施例(65c)所得順(±)-N-(1-胺甲硫鹽基-3-甲氧基哌啶-4-基)-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(40 mg、0.12 mmol)和實施例(65a)所得 4-溴-3-氧戊酸甲酯(45 mg、0.22 mmol)仿實施例(22b)，得標題化合物 44.5 mg(84%)。

¹H NMR 譜(400 MHz, CDCl₃) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.73-1.77 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.97-3.00 (1H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, br s), 3.52 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.82-3.83 (1H, m), 4.19-4.21 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.75 (1H, br s)。

(65e) 順(±)-[2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羧基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙酸

將實施例(65d)所得順(±)-[2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羧基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙酸甲酯(44.5 mg、0.098 mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液

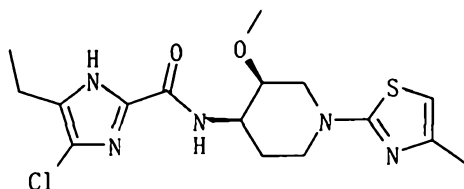
(0.8mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡黃色固體 35.6mg(83%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.63-1.65 (1H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.45$ Hz), 3.11-3.14 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.71-3.74 (1H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 442 ($M+H$) $^+$.

(實施例 66) 4-氯-5-乙基-N-[(3S,4R)-3-甲氧基-1-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 66)



(66a) 4-氯-5-乙基-N-[(3S,4R)-3-甲氧基-1-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺

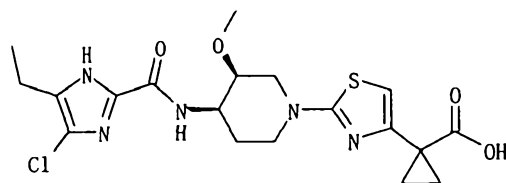
將實施例 (56d) 記載之方法所得 2-[(3S,4R)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 (15mg, 0.035mmol) 溶解於 THF(3mL)，加 1N 鹽酸 (1mL)，於 60°C 攪拌 40 分。於反應液加 1N 氫氧化鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑: 己烷/乙酸乙酯 = 1/1、乙酸乙酯) 精製，得標題化合物白色固體 13.5mg(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.55$

Hz), 1.77-1.80 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.04-3.15 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.92-3.95 (1H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.39-4.40 (1H, m), 6.11 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.70 (1H, br s).

(實施例 67)順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-基]環丙烷羧酸

(例示化合物編號 67)



(67a)順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-基]環丙烷羧酸乙酯

將實施例(65c)記載之方法所得順(±)-N-(1-胺甲硫醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(40mg、0.12mmol)和依文獻既知(Heterocycles, 63, 3, 2004, 699-706)之方法所得 1-(溴乙醯基)環丙烷羧酸乙酯(60mg、0.26mmol)仿實施例(22b), 得標題化合物無色油狀物質 23.5mg(42%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.12-1.31 (6H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.77-1.78 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.00-3.02 (1H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.85-3.87 (1H, m), 4.10-4.25 (3H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.67 (1H, br s).

(67b) 順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-基]環丙烷羧酸

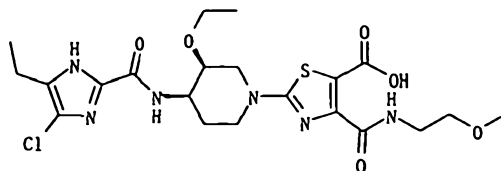
將實施例(67a)所得順(±)-[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-基]環丙烷羧酸乙酯(23.5mg、0.049mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.8mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體14.3mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.25-1.30 (2H, m), 1.37-1.40 (2H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.14-3.21 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.71 Hz), 12.39 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 454 (M+H)⁺.

(實施例 68) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 68)



(68a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(34a)記載之方法所得順(±)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

(600mg、1.50mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(15mL)、二異丙基乙胺(1.2mL、6.89mmol)、實施例(27a)記載之方法所得2-氯-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(700mg、2.63mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物 607.2mg(83%)。

(68b)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(68a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(305mg、0.63mmol)、Dess-Martin 試藥(365mg、0.86mmol)仿實施例(28a)，得標題化合物 319.4mg(100%)。

(68c)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸

將實施例(68b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(約 0.63mmol)、亞氯酸鈉(113mg、1.25mmol)、磷酸二氫鈉(320mg、2.05mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.33mL、3.12mmol)仿實施例(33c)，得標題化合物白色固體 312.7mg(99%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.08 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.15-1.17 (6H, m), 1.65-1.67 (1H, m), 1.85-1.86 (1H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 3.20-3.23 (1H, m), 3.31-3.33 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 3.98-4.10 (3H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.59 Hz).

(68d) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(68c)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(112mg、0.22mmol)、甲氧乙胺(40 μL、0.46mmol)、WSC 鹽酸鹽(130mg、0.68mmol)、HOBT(30mg、0.22mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體88.8mg(71%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.77-1.80 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.15-3.27 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.57-3.65 (5H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.21-4.34 (3H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.17 Hz), 8.42-8.44 (1H, m), 10.73 (1H, br s).

(68e) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

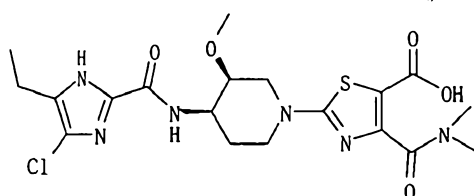
將實施例(68d)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(85mg、0.15mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1.2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體65.1mg(81%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.03 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.68-1.71 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.27 (3H, s), 3.32-3.34 (2H, m), 3.40-3.54 (7H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 9.32-9.33 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 530 ($M+H$) $^+$.

(實施例 69) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(二甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 69)



(69a) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(二甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (50a) 記載之方法所得 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (65mg、0.13mmol)、二甲胺鹽酸鹽 (29mg、0.36mmol)、WSC 鹽酸鹽 (78mg、0.41mmol)、HOBT (20mg、0.15mmol) 仿實施例 (1g), 得標題化合物 52.9mg (77%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21-1.35 (6H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64

Hz), 2.91 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.15 (1H, br s), 3.19-3.29 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.98-4.01 (1H, m), 4.23-4.27 (3H, m), 4.53-4.56 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.07 (1H, br s).

(69b) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-4-(二甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

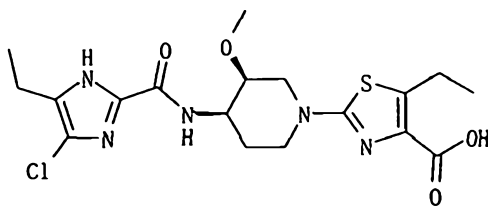
將實施例(69a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-4-(二甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(52.9mg、0.10mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.8mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體39.2mg(78%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.55-2.57 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.30-3.33 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.83-3.94 (1H, m), 4.20-4.22 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜(ESI): m/z 485 ($M+H$) $^+$.

(實施例 70) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 70)



(70a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]

} -3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

將實施例(65c)記載之方法所得順(±)-N-(1-胺甲硫醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(78.5mg、0.23mmol)和實施例(110a)所得 3-溴-2-氧-戊酸丁酯(95mg、0.38mmol)仿實施例(22b)，得標題化合物 87.8mg(78%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.21-1.34 (6H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.70-1.80 (3H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.04-3.20 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.90-3.97 (1H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.59 Hz), 12.10 (1H, br s).

(70b)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸

將實施例(70a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯(80mg、0.16mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 49.2mg(69%)。

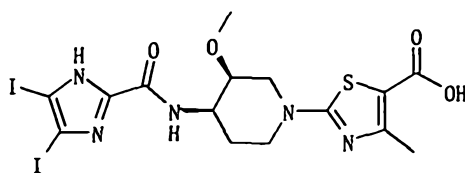
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.12-1.19 (6H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.02 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.14-3.21 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.77-3.85 (1H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.59 Hz).

質譜(ESI): m/z 442 (M+H)⁺.

(實施例 71)順(±)-2-(4-{{(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)羰基}胺

基 }-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 71)



(71a)4,5-二碘咪唑-2-羧酸乙酯

將 1H-咪唑-2-羧酸乙酯(200mg、1.43mmol)、NIS(970mg、4.31mmol)仿實施例(1c)，得標題化合物 439.8mg(79%)。

質譜(ESI)：m/z 560 (M+H)⁺。

(71b)4,5-二碘咪唑-2-羧酸

將實施例(71a)所得 4,5-二碘咪唑-2-羧酸乙酯(132mg、0.34mmol)、3N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1d)，得標題化合物白色固體 127.7mg(100%)。

質譜(ESI)：m/z 364 (M+H)⁺。

(71c)順(±)-4-[[[(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(1e)記載之方法所得順(±)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(170mg、0.74mmol)、實施例(71b)所得 4,5-二碘咪唑-2-羧酸(約 0.34mmol)、WSC 鹽酸鹽(195mg、1.02mmol)、HOBT(46mg、0.34mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 83.1mg(43%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm：1.47 (9H, s), 1.68-1.70 (1H, m), 1.84-1.86 (1H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.27-3.43 (4H, m), 4.03-4.05 (1H, m), 4.20-4.22 (1H, m), 4.41-4.51 (1H, m), 7.52 (1H, br s), 11.74 (1H, br s)。

(71d) 順(±)-2-(4-([(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(71c)所得順(±)-4-([(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(85mg、0.14mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4ml)、碳酸鈉(101mg、0.95mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(58mg、0.23mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物 83.4mg(89%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.82-1.84 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.09-3.12 (1H, m), 3.19-3.21 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.24-4.29 (3H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 7.54 (1H, br s).

(71e) 順(±)-2-(4-([(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(71d)所得順(±)-2-(4-([(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(83mg、0.13mmol)、2N 氫氧化鋰(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 66.9mg(84%)。

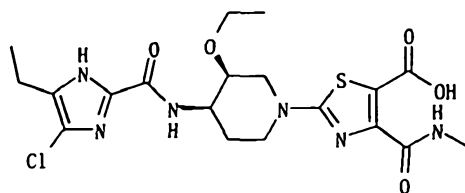
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.65-1.68 (1H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.59 Hz), 12.39 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 618 (M+H)⁺.

(實施例 72) 順(±)-2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基

]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(二甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 72)



(72a) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(68c)記載之方法所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(100mg、0.20mmol)、甲胺鹽酸鹽(45mg、0.67mmol)、WSC 鹽酸鹽(117mg、0.61mmol)、HOBT(23mg、0.17mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 78.6mg(77%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.78-1.79 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.98 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.11-3.26 (2H, m), 3.44-3.46 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.73-3.76 (1H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.16 Hz), 8.45-8.52 (1H, m), 11.34 (1H, br s).

(72b) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(72a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

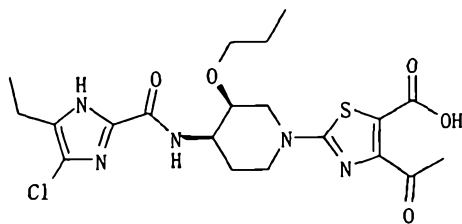
基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(78.6mg、0.15mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體55.8mg(75%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.68-1.70 (1H, m), 1.88-1.90 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.86 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.31-3.33 (3H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.64-3.67 (2H, m), 4.20-4.22 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.59 Hz), 9.32-9.38 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 485 (M+H)⁺.

(實施例 73)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 73)



(73a)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(47a)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(180mg、0.43mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、碳酸鈉(300mg、2.83mmol)、實施例(55a)記載之方法所得 4-乙醯基-2-氯-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(100mg、0.46mmol)仿實施例

(1h), 得標題化合物黃色泡狀物質 215.5mg(99%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.88 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.54-1.58 (2H, m), 1.80-1.81 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 3.14-3.15 (1H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 10.99 (1H, br s).

(73b) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸

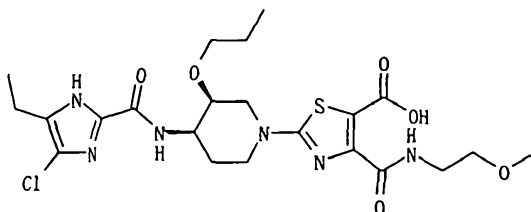
將實施例 (73a) 所得順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-乙醯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (212mg, 0.43mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2.5mL) 仿實施例 (1i), 得標題化合物黃色固體 183.4mg(89%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.82 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.43-1.46 (2H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 3.32-3.38 (3H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 3.93-3.95 (1H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 74) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基) 胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 74)



(74a) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(47a)記載之方法所得順(±)-4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(440mg、1.50mmol)、4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)、碳酸鈉(600mg、5.66mmol)、實施例(27a)記載之方法所得2-氯-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(423mg、1.59mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物493.6mg(93%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.80 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.80 Hz), 3.13-3.15 (1H, m), 3.23-3.25 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.61-3.64 (2H, m), 3.97-3.98 (2H, m), 4.25-4.28 (3H, m), 4.45-4.47 (1H, m), 4.76-4.80 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.16 Hz), 10.65 (1H, br s).

(74b) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(74a)所得順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(490mg、0.98mmol)、Dess-Martin 試藥

(500mg、1.18mmol)仿實施例(28a)，得標題化合物黃色固體 448.1mg(92%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.84 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.21$ Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.80-1.81 (1H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 3.17-3.19 (1H, m), 3.27-3.33 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.21$ Hz), 4.50-4.52 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 10.50 (1H, s), 10.98 (1H, br s).

(74c) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸

將實施例(74b)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (445mg、0.89mmol)、亞氨酸鈉 (180mg、1.99mmol)、磷酸二氫鈉 (557.6mg、3.57mmol)、2-甲基-2-丁烯 (0.57mL、5.36mmol) 仿實施例(33c)，得標題化合物白色固體 445.4mg(97%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.84 (3H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.12-1.24 (6H, m), 1.45-1.48 (2H, m), 1.65-1.68 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.63 (1H, br s), 3.95-3.98 (1H, m), 4.07-4.09 (3H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 7.63-7.70 (1H, m).

(74d) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基

}-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(74c)所得順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(222mg、0.43mmol)、甲氧乙胺(0.1mL、1.15mmol)、WSC 鹽酸鹽(260mg、1.36mmol)、HOBT(55mg、0.41mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體154.6mg(63%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.50-1.62 (2H, m), 1.80-1.85 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.12-3.28 (2H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.55-3.69 (6H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.20-4.36 (3H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.45-8.52 (1H, m), 11.80 (1H, br s).

(74e)順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(74d)所得順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-[(甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(154.6mg、0.27mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2.5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體117.6mg(80%)。

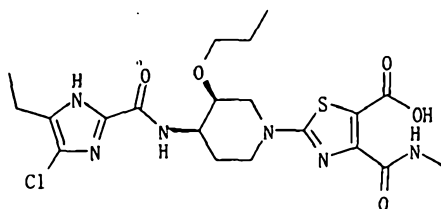
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.79 (3H, t, J

= 7.45 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.37-1.47 (2H, m), 1.70-1.71 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.34-3.38 (7H, m), 3.45-3.52 (5H, m), 3.58-3.60 (1H, m), 3.67 (1H, br s), 4.20-4.23 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 9.35 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 544 ($M+H$)⁺.

(實施例 75) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基}-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 75)



(75a) 順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基}-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(74c)記載之方法所得順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基}-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(223mg、0.43mmol)、甲胺鹽酸鹽(60mg、0.89mmol)、WSC 鹽酸鹽(260mg、1.36mmol)、HOBT(60mg、0.44mmol)仿實施例(1g), 得標題化合物白色固體 142.5mg(77%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.16 Hz),

1.53-1.56 (2H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.98 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.14-3.19 (1H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.21-4.33 (3H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.16 Hz), 8.41-8.48 (1H, m), 10.80 (1H, br s).

(75b) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

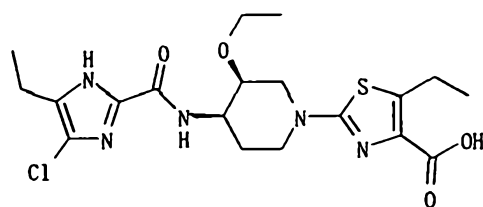
將實施例(75a)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-4-(甲胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(140mg、0.27mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 121.5mg(92%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.79 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.40-1.44 (2H, m), 1.69-1.71 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.86 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.30-3.36 (5H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 9.31-9.39 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 499 (M+H)⁺.

(實施例 76) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 76)



(76a) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-[1-(1H-咪唑-1-基羰硫醯基)-3-乙氧基哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(34a)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(300mg、0.75mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5mL)、二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(180mg、0.91mmol)仿實施例(64a)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(76b) 順(±)-N-(1-胺甲硫醯基-3-乙氧基哌啶-4-基)-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(76a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-[1-(1H-咪唑-1-基羰硫醯基)-3-乙氧基哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺(約0.75mmol)、2N 氨/甲醇溶液(8mL)仿實施例(64b)，得標題化合物白色固體 104.0mg(39%)。

質譜(ESI)：m/z 360 (M+H)⁺。

(76c) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

將實施例(76b)所得順(±)-N-(1-胺甲硫醯基-3-乙氧基哌啶-4-基)-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(104mg、0.29mmol)和實施例(110a)記載之方法所得 3-溴-2-氧-戊酸丁酯(113mg、0.45mmol)仿實施例(22b)，得標題化合物 132.1mg(89%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.96 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.16$ Hz), 1.23-1.38 (6H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.72-1.76 (3H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.06-3.20 (4H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 3.60 (1H, br s), 3.73-3.76 (1H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.18-4.33 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 11.73 (1H, br s).

(76d) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸

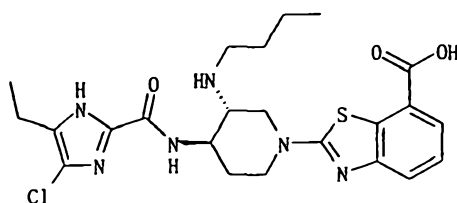
將實施例 (76c) 所得順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯 (130mg、0.25mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 110.3mg (95%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.05 (3H, t, $J = 6.87$ Hz), 1.11-1.18 (6H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.99-3.04 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.62-3.66 (2H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 4.03-4.04 (1H, m), 4.14-4.16 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 12.38 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 77) 反 (\pm)-2-[3-(丁胺基)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 77)



(77a)反(±)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

J.Med.Chem., 41, 19, 1998, 3563-3567

(77b)反(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(77a)所得反(±)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(510mg、2.36mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(440mg、2.14mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.2g、6.26mmol)、HOBT(284mg、2.10mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體604.1mg(76%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.40 (9H, s), 1.44-1.51 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.29-3.32 (4H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 5.15 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.16 Hz).

(77c)4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(77b)所得反(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(300mg、0.80mmol)溶解於二甲亞砜(3mL)，加三乙胺(1.2mL、8.61mmol)、三氧化硫吡啶錯體(737mg、4.63mmol)攪拌15小時。於反應液加乙酸乙酯，以5%食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(77d)反(±)-3-(丁胺基)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯、順(±)-3-(丁胺基)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(77c)所得 4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(約 0.80mmol)溶解於 THF(5mL)，加丁胺(0.24mL、2.43mmol)而攪拌 2 小時後，於反應液加甲醇(4mL)、乙酸(0.2mL)、氰基硼氫化鈉(171mg、2.72mmol)而攪拌 1 小時。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=85/15、75/25、70/30、1/1、乙酸乙酯)精製，得標題化合物各反體 16.3mg(4.73%)、順體 12.3mg(3.57%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.89-0.96 (3H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-1.58 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 2.78-2.96 (3H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 11.51 (1H, br s). : 反

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.86 (3H, t, $J = 7.16$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.38-1.44 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.65-1.83 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.34-2.59 (4H, m), 2.67-2.70 (3H, m), 2.82-2.84 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m). : 順

(77e)反(±)-2-[3-(丁胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(77d)所得反(±)-3-(丁胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(16.3mg、0.038mmol)、碳酸鈉(40mg、0.38mmol)、實施例(1f)記載之方法所得2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(13.2mg、0.046mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物15.5mg(76%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.34-1.42 (4H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.84 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.55-2.57 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.87-2.90 (2H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 4.21-4.27 (3H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.81 (1H, d, J = 6.87 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.02 Hz), 11.55 (1H, br s).

(77f)反(±)-2-[3-(丁胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(77e)所得反(±)-2-[3-(丁胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(15.5mg、0.029mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體10.8mg(73%)。

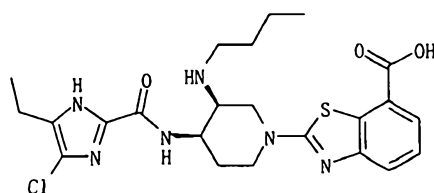
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.81 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.27-1.35 (4H, m), 1.74-1.76 (1H, m), 1.90-1.92 (1H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.73-2.75 (1H, m), 2.91 (1H, br s), 3.31-3.33 (3H, m), 3.37-

3.39 (1H, m), 3.46-3.48 (1H, m), 4.01-4.03 (2H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 7.37-7.38 (1H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.02 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 506 (M+H)⁺.

(實施例 78) 順 (±)-2-[3-(丁胺基)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 78)



(78a) 順 (±)-2-[3-(丁胺基)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (77d) 記載之方法所得 順 (±)-3-(丁胺基)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-羧酸第三丁酯 (12.3mg、0.029mmol)、碳酸鈉 (45mg、0.42 mmol)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (10.4mg、0.036mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物 10.0mg (65%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.89 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.31-1.37 (4H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 2.60-2.63 (1H, m), 2.69-2.72 (3H, m), 2.80-2.82 (1H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.45-4.46 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.02 Hz).

(78b) 順(±)-2-[3-(丁胺基)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

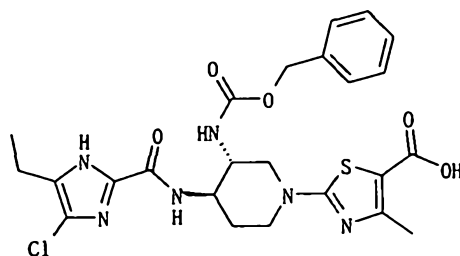
將實施例(78a)所得順(±)-2-[3-(丁胺基)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(10.0mg、0.019mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 6.9mg(73%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.82 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.24-1.30 (4H, m), 1.78-1.80 (1H, m), 1.87-1.89 (1H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.98-3.00 (1H, m), 3.26-3.30 (3H, m), 3.92-3.94 (1H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 4.24-4.26 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.73$ Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, $J = 8.02$ Hz).

質譜(ESI): m/z 506 ($M+H$) $^+$.

(實施例 79) 反(±)-2-(3-{{(苄氧基)羰基}胺基}-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 79)



(79a) 反(±)-4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-{{(甲磺醯基)氧基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO2005/66176 A1

(79b)反(±)-4-疊氮基-3-[[(苄氧基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(79a)所得反(±)-4-[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-[(甲磺醯基)氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(538.1mg、1.26mmol)溶解於DMF(12mL)，加疊氮化三甲基矽烷(0.72mL、5.42mmol)、TBAF(1M/THF溶液、5.3mL)，於80℃攪拌3.5小時。於反應液加乙酸乙酯，以1N氫氧化鈉水溶液、5%食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=95/5、85/15、65/35)精製，得標題化合物無色油狀物質265.6mg(56%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.63-1.68 (1H, m), 1.88-2.05 (1H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 4.98-5.01 (1H, m), 5.09-5.16 (3H, m), 7.30-7.39 (5H, m).

(79c)反(±)-4-胺基-3-[[(苄氧基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(79b)所得反(±)-4-疊氮基-3-[[(苄氧基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(265.6mg、0.71mmol)溶解於THF(6mL)、甲醇(3mL)、冰冷下加氫化鎳2水合物(345mg、1.42mmol)、硼氫化鈉(117mg、2.85mmol)、昇溫至室溫而攪拌30分。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液，以矽藻土過濾，以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(79d)反(±)-3-[[(苄氧基)羰基]胺基]-4-[[(4-氯-5-乙基-

1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(79c)所得反(±)-4-胺基-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(98mg、0.28mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(48mg、0.25mmol)、WSC鹽酸鹽(150mg、0.78mmol)、HOBT(35mg、0.26mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體88.2mg(69%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20-1.27 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66-1.69 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.64-2.73 (3H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.91-4.09 (2H, m), 4.42-4.44 (1H, m), 5.09-5.17 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.17 Hz), 7.30-7.37 (5H, m).

(79e)反(±)-2-(3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(79d)所得反(±)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(85mg、0.17mmol)、碳酸鈉(160mg、1.51mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(55mg、0.22mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體82.3mg(85%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.45 Hz), 2.99-3.02 (1H, m), 3.15-3.17 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.94-4.04 (3H, m),

4.18 (2H, q, $J = 7.11$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 12.60$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 12.60$ Hz), 7.24-7.28 (6H, m), 8.43 (1H, d, $J = 9.16$ Hz).

(79f)反(±)-2-(3-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

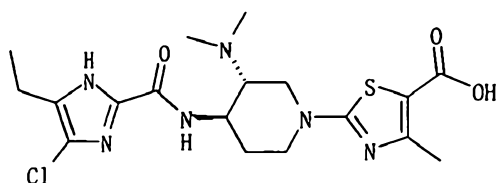
將實施例(79e)所得反(±)-2-(3-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(20mg、0.035mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.6mL)仿實施例(1i)，得標題化合物黃色固體16.1mg(85%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J = 7.45$ Hz), 2.96-2.99 (1H, m), 3.13-3.15 (1H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.02-4.05 (2H, m), 4.95 (1H, d, $J = 12.60$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 12.60$ Hz), 7.07-7.40 (6H, m), 8.43 (1H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜(ESI): m/z 548 ($M+H$) $^+$.

(實施例 80)反(±)-2-[4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(二甲胺基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 80)



(80a)反(±)-2-(3-胺基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基

基]胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(79e)記載之方法所得反(±)-2-(3-{(苜氧基)羰基]胺基}-4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(62mg、0.11mmol)加氫溴酸/乙酸溶液(1mL)而攪拌25分。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液，以逆相矽膠層析(溶出溶劑：蒸餾水、蒸餾水/THF=70/30、60/40)精製，得標題化合物51.3mg(100%)。

(80b)反(±)-2-[4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(80a)所得反(±)-2-(3-胺基-4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(25.2mg、0.053mmol)、甲醛水溶液(30 μ L)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(111mg、0.52mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物13.4mg(54%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.53-1.65 (1H, m), 2.39 (6H, s), 2.45-2.51 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.65-2.73 (3H, m), 2.97-3.13 (2H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 11.51 (1H, br s).

(80c)反(±)-2-[4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(80b)所得反(±)-2-[4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(13.4mg、0.035mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液

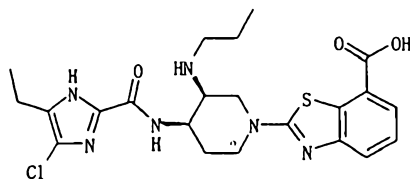
(0.6mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 13mg(100%)

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.73$ Hz), 1.52-1.67 (2H, m), 2.56 (6H, s), 2.65-2.71 (2H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 4.04-4.25 (4H, m), 7.16-7.29 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 81)順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 81)



(81a)順(±)-4-胺基-3-疊氮基哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(81b)4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基氯

將實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (55mg、0.29mmol)溶解於亞磺醯氯(1.5mL)，於 75°C 攪拌 50 分。將反應液減壓濃縮，所得化合物不精製而用於其次反應。

(81c)順(±)-3-疊氮基-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(81a)所得順(±)-4-胺基-3-疊氮基哌啶-1-羧酸第三丁酯(約 0.29mmol)溶解於二氯甲烷(4mL)，加二異丙基乙胺(0.2mL、1.15mmol)、實施例(81b)所得 4-氯-5-乙基-1H-

咪唑-2-羰基氯(約 0.29mmol)而攪拌 2.5 小時。於反應液加二氯甲烷，以 1N 鹽酸、1N 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=90/10、70/30、55/45)精製，得標題化合物 90.4mg(78%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.49 (9H, s), 1.62-1.71 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.69 (3H, q, J = 7.68 Hz), 2.73-2.83 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.89 (1H, br s), 4.13-4.20 (1H, m), 4.26-4.51 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 11.24 (1H, br s).

(81d)順(±)-2-(3-疊氮基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81c)所得順(±)-3-疊氮基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(90mg、0.23mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、碳酸鈉(216mg、2.04mmol)、實施例(1f)所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(83mg、0.29mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物 84.2mg(74%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.61-4.63 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.38-7.39 (1H, m), 7.73 (1H, t, J = 4.01 Hz), 7.82 (1H, dd, J

= 7.45, 1.15 Hz), 10.49 (1H, br s).

(81e) 順(±)-2-(3-胺基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81d)所得順(±)-2-(3-疊氮基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(84mg、0.17mmol)溶解於 THF(3mL)，加三苯膦(63mg、0.24mmol)、蒸餾水(0.2mL)而加熱回流 15 小時。將反應液減壓濃縮，濾取析出之固體，得標題化合物白色固體 59.6mg(75%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.78 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.68 Hz), 3.31-3.34 (2H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.07-4.19 (2H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.42-7.43 (1H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m).

(81f) 順(±)-2-[4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(丙胺基)哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)所得順(±)-2-(3-胺基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(38mg、0.080mmol)、1-丙醛(7 μL、0.097mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(80mg、0.38mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物白色固體 31.9mg(77%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.92 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.11 Hz),

1.47-1.58 (2H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.83-2.86 (1H, m), 2.91-2.92 (1H, m), 3.24-3.39 (2H, m), 4.17-4.30 (3H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.54 (1H, br s).

(81g) 順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

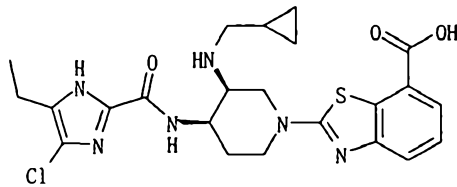
將實施例(81f)所得順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(31.9mg、0.061mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(li)，得標題化合物白色固體 20.7mg(69%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 0.86 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.72-2.87 (1H, m), 3.31-3.33 (3H, m), 3.43-3.68 (1H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.24-4.38 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.63-7.71 (2H, m).

質譜(ESI): m/z 492 (M+H)⁺.

(實施例 82) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(環丙基甲基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 82)



(82a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-[(環丙基甲基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噁唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噁唑-7-羧酸乙酯(37mg、0.071mmol)、環丙烷甲醛(6.5 μL、0.087mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(44mg、0.21mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物白色固體 35.3mg(93%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.01-0.07 (1H, m), 0.16-0.18 (1H, m), 0.35-0.42 (1H, m), 0.44-0.51 (1H, m), 0.96-1.00 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.81-1.87 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.68-2.72 (3H, m), 2.97-2.97 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 4.17-4.32 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.15 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.79 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.25 Hz), 11.31 (1H, br s).

(82b) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-[(環丙基甲基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噁唑-7-羧酸

將實施例(82a)所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-[(環丙基甲基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噁唑-7-羧酸乙酯(35.3mg、0.066mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體

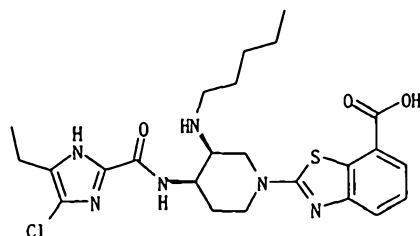
30.4 mg (91%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.04-0.05 (1H, m), 0.12-0.14 (1H, m), 0.31-0.40 (2H, m), 0.85-0.86 (1H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.72-1.81 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.00-3.02 (1H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.39-3.53 (2H, m), 4.01-4.05 (2H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.05-8.12 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 504 ($M+H$) $^+$.

(實施例 83) 順 (\pm)-2-[4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(戊胺基) 哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 83)



(83a) 順 (\pm)-2-[4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(戊胺基) 哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (81e) 記載之方法所得 順 (\pm)-2-(3-胺基-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (30mg、0.063mmol)、1-戊醛 (14 μ L、0.13mmol)、(三乙醯氧基) 硼氫化鈉 (120mg、0.57mmol) 仿實施例 (77d)，得標題化合物無色油狀物質 30.8mg (90%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.84 (3H, t, $J = 7.16$ Hz), 1.25-1.34 (7H, m), 1.44-1.45 (6H, m), 1.47-1.58 (2H,

m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.54-2.56 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 4.17-4.38 (3H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.06$ Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 4.30$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 11.40 (1H, br s).

(83b) 順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

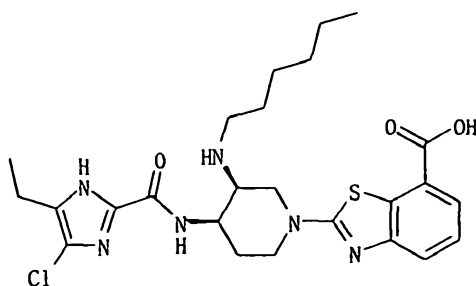
將實施例(83a)所得順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(30.8mg、0.056mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 26.2mg(90%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.78 (3H, t, $J = 6.87$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.20-1.28 (4H, m), 1.37-1.49 (4H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.56 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 3.31-3.34 (3H, m), 3.94-4.12 (3H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.65-7.68 (2H, m).

質譜(ESI): m/z 520 ($M+H$) $^+$.

(實施例 84) 順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(己胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 84)



(84a) 順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(己胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(30mg、0.063mmol)、1-己醛(22 μ L、0.18mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(175mg、0.83mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物無色油狀物質28.4mg(80%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.83 (3H, t, $J = 6.87$ Hz), 1.20-1.35 (9H, m), 1.48 (5H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.87-2.90 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.26$ Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.45$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 11.42 (1H, br s).

(84b) 順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(己胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(84a)所得順(±)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(己胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(28.4mg、0.051mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體25.0mg(93%)。

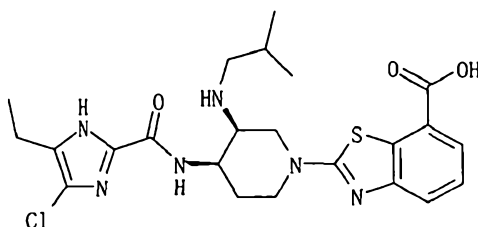
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.78-0.84 (3H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.20-1.27 (8H, m), 1.51-1.53 (2H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.45$ Hz), 3.31-3.33 (3H, m), 3.94-3.96 (2H, m),

4.11-4.13 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.68-7.71 (3H, m).

質譜 (ESI) : m/z 534 (M+H)⁺.

(實施例 85) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 85)



(85a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(30mg、0.063mmol)、2-甲基丙醛(7 μ L、0.077mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(60mg、0.28mmol)仿實施例(77d),得標題化合物白色固體29.6mg(88%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.88 (3H, d, J = 6.87 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.87 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.65-1.71 (1H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.68-2.71 (3H, m), 2.87-2.89 (1H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 4.20-4.28 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.59

Hz), 10.55 (1H, br s).

(85b) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

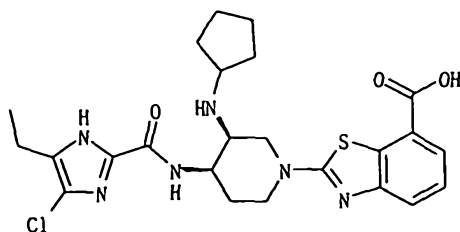
將實施例(85a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(29.6mg、0.051mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體25.1mg(90%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 0.81-0.92 (6H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.16-3.17, (1H, m), 3.30-3.34 (3H, m), 3.92-4.11 (3H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.65-7.68 (2H, m).

質譜(ESI): m/z 506 (M+H)⁺.

(實施例 86) 順(±)-2-[4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(環戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 86)



(86a) 順(±)-2-[4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(環戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻

唑 -7- 羧酸乙酯 (30mg、0.063mmol)、環戊酮 (33.5 μ L、0.038mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉 (175mg、0.83mmol) 仿實施例 (77d)，得標題化合物白色固體 25.6mg (75%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (5H, m), 1.34-1.41 (1H, m), 1.44 (3H, t, $J = 7.11\text{Hz}$), 1.50-1.60 (1H, m), 1.67-1.86 (5H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.68\text{Hz}$), 2.93-2.93 (1H, m), 3.20-3.34 (3H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.28-4.30 (2H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.11\text{Hz}$), 7.37-7.39 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.02, 1.15\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J = 8.02, 1.15\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 8.59\text{Hz}$), 11.01 (1H, br s).

(86b) 順 (\pm)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(環戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例 (86a) 所得順 (\pm)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(環戊胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (25.6mg、0.047mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 21.8mg (90%)。

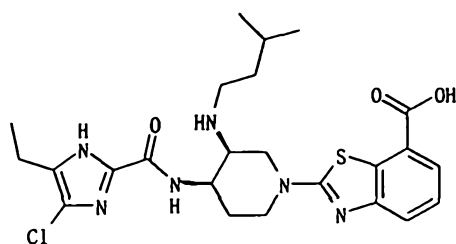
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J = 7.53\text{Hz}$), 1.23-1.52 (4H, m), 1.72-1.87 (5H, m), 2.56 (2H, q, $J = 7.53\text{Hz}$), 3.30-3.35 (3H, m), 3.97-4.09 (3H, m), 4.25-4.27 (2H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.12 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 87) 順 (\pm)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(3-甲基丁基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧

酸

(例示化合物編號 87)



(87a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-[(3-甲基丁基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(30mg、0.063mmol)、3-甲基丁醛(10.8 μL、0.010mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(87mg、0.41mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物無色油狀物質 34.2mg(99%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86-0.89 (6H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.36-1.42 (2H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.65-1.73 (1H, m), 1.78-1.83 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.55-2.58 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.90-2.92 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.02 Hz), 11.56 (1H, br s).

(87b) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-[(3-甲基丁基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(87a)所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

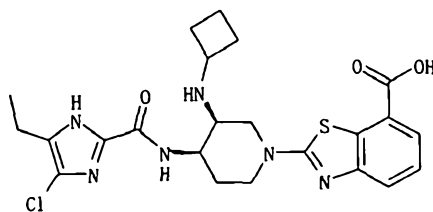
基)羰基]胺基}-3-[(3-甲基丁基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(34.2mg、0.063mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體30.3mg(94%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.79-0.85 (6H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.23-1.38 (2H, m), 1.62-1.67 (1H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 2.79-2.90 (1H, m), 3.29-3.34 (3H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.96-4.14 (2H, m), 4.23-4.35 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.64-7.67 (2H, m).

質譜(ESI) : m/z 520 ($M+H$) $^+$.

(實施例 88)順(±)-2-[4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丁胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 88)



(88a)順(±)-2-[4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丁胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(30mg、0.063mmol)、環丁酮(95 μL 、1.27mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(245mg、1.16mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物白色固體17.6mg(53%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (3H, t, $J = 7.68$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.54-1.88 (5H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.68$ Hz), 2.91-2.91 (1H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 4.15-4.18 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.11$ Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 7.82-7.83 (2H, m), 11.42 (1H, br s).

(88b) 順 (\pm)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(環丁胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噁唑-7-羧酸

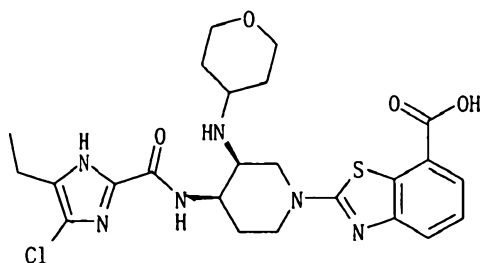
將實施例 (88a) 所得 順 (\pm)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(環丁胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噁唑-7-羧酸乙酯 (17.6mg, 0.033mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (1mL) 仿實施例 (1i), 得標題化合物淡黃色固體 10.3mg (63%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.61-1.76 (5H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.13-2.15 (2H, m), 2.56 (2H, q, $J = 7.45$ Hz), 3.31-3.33 (3H, m), 3.95-3.97 (3H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.67-7.68 (2H, m).

質譜 (ESI) : m/z 504 ($M+H$) $^+$.

(實施例 89) 順 (\pm)-2-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(四氫-2H-吡喃-4-胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噁唑-7-羧酸

(例示化合物編號 89)



(89a) 順(±)-2-[4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-(四氫-2H-吡喃-4-胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(81e)記載之方法所得順(±)-2-(3-胺基-4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(30mg、0.063mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.11mL、1.19mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(238mg、1.12mmol)仿實施例(77d)，得標題化合物白色固體19.1mg(54%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.65-1.67 (3H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.55$ Hz), 2.84-2.90 (1H, m), 3.04-3.04 (1H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 3.32-3.48 (3H, m), 3.91-4.03 (2H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 4.28-4.37 (2H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.11$ Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81-7.83 (2H, m), 11.33 (1H, br s).

(89b) 順(±)-2-[4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

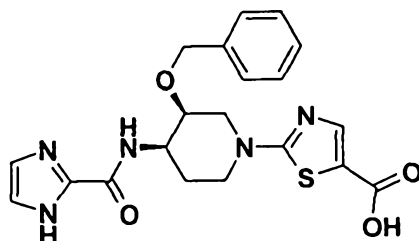
將實施例(89a)所得順(±)-2-[4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(19.1mg、0.034mol)、2N 氫氧化鋰水溶

液 (1mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡黃色固體 10.5mg(58%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.22-1.32 (3H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 1.73-1.75 (2H, m), 1.89-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.45$ Hz), 2.80-2.82 (1H, m), 3.06-3.08 (1H, m), 3.24-3.31 (3H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 3.77-3.85 (2H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.99-8.06 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 534 ($M+H$) $^+$.

(實施例 90) 順 (\pm) 2- $\{3$ - (苄氧基) -4- $[(1\text{H-咪唑}-2\text{-羰基})\text{胺基}]$ 哌啶-1-基 $\}$ -1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 90)

(90a) 3- (苄氧基) -4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (記載於 Tetrahedron Lett.; EN; 46; 3; 2005; 447 - 450.、3.9g、15mmol) 之 DMF 溶液 (50mL) 加氫化鈉 (55% 含量、0.79g、18mmol)。於室溫攪拌 30 分後，加苄基溴 (2.82g、16.5mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於反應液加 0.5N 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以水 (3 回)、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶

出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、4/1、2/1)精製，得標題化合物無色固體 4.99g(95%)。

質譜 (APCI)：m/z 352 (M+H)⁺

(90b)3-(苄氧基)-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(90a)所得 3-(苄氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.99g、14.2mmol)加水/TFA 混合溶液(1/1、35mL)，於 60°C 攪拌 1 小時。將反應液濃縮，得粗製之 3-(苄氧基)哌啶-4-酮之 TFA 鹽褐色油狀物質。於粗製之 3-(苄氧基)哌啶-4-酮之 TFA 鹽加 2N 氫氧化鈉水溶液(20mL)，於室溫下加二羧酸二第三丁酯(4.36g、20mmol)之 THF 溶液(10mL)。攪拌 1 小時後，反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、5/1、2/1)精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 3.81g(88%)。

質譜 (APCI)：m/z 306 (M+H)⁺

(90c)順(±)4-(苄胺基)-3-(苄氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(90b)所得 3-(苄氧基)-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.81g、12.5mmol)之 1,2-二氯乙烷溶液(40mL)加苄胺(1.47g、13.7mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(5.30g、25mmol)，於室溫攪拌 40 分。反應液以二氯甲烷稀釋，以 1N 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1、1/1、1/3、0/1)精製，得標題化合物無色固體

4.34 g (91%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9.0H, s), 1.61-1.64 (2.0H, m), 2.74 (1.0H, dt, J = 9.60, 3.54 Hz), 2.95 (1.0H, dd, J = 13.92, 2.20 Hz), 2.96-2.90 (1.0H, m), 3.70-3.64 (3.0H, m), 3.97-3.87 (1.0H, m), 4.22-4.16 (1.0H, m), 4.41 (1.0H, d, J = 11.47 Hz), 4.73 (1.0H, d, J = 11.47 Hz), 7.22-7.37 (10.0H, m).

(90d) 順 (±)4-胺基-3-(苄氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(90c)所得順(±)4-(苄胺基)-3-(苄氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.84g、11.4mmol)之甲醇(30mL)溶液、氮大氣下加 10%Pd/C(濕、1.1g)、甲酸銨(2.87g、46mmol)，於 70°C 攪拌 40 分。由反應液濾除 Pd/C 而減壓濃縮後，於殘渣加 1N 氫氧化鈉水溶液，以二氯甲烷萃取 3 回。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮而粗製，得標題化合物無色油狀物質 3.15g(94%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9.0H, s), 1.68-1.71 (2.0H, m), 2.87-2.97 (3.0H, m), 3.47 (1.0H, br s), 3.86-3.98 (1.0H, m), 4.16-4.26 (1.0H, m), 4.41-4.44 (1.0H, br m), 4.77 (1.0H, d, J = 11.46 Hz), 7.34-7.29 (5.0H, m).

(90e) 順 (±)3-(苄氧基)-4-[(1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(90d)所得順(±)4-胺基-3-(苄氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.92g、3.0mmol)溶解於 DMA(10mL)，加 1H-咪唑-2-基羧酸(0.19g、1.70mmol)、WSC(0.82g、0.43mmol)、

DMAP(60mg、0.49mmol)，於室溫攪拌 1 小時。反應液以二氯甲烷稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 =2/1、1/1,1/3)精製，得標題化合物無色固體 0.31g(46%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.37 (9.0H, s), 1.57-1.60 (1.0H, m), 1.68-1.80 (1.0H, m), 2.84-2.98 (2.0H, m), 3.61 (1.0H, br s), 3.93-4.10 (2.0H, m), 4.28-4.46 (2.0H, m), 4.70-4.73 (1.0H, m), 7.13-7.37 (6.0H, m), 7.71-7.73 (1.0H, m).

(90f)順(\pm)2-{3-(苜氧基)-4-[(1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(90e)所得順(\pm)3-(苜氧基)-4-[(1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.3g、0.75mmol)加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(10mL、40mmol)，於室溫下攪拌 20 分。減壓濃縮後，溶解於 DMF(8mL)，加二異丙基乙胺(0.45g、3.5mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.21g、0.9mmol)，於 70°C 攪拌 1 小時半。於反應液加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 =5/1、乙酸乙酯)精製，得標題化合物薄褐色固體 0.26g(76%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.25 (3.0H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.73-1.76 (1.0H, m), 1.95 (1.0H, dq, $J = 4.05$,

12.20 Hz), 3.39-3.42 (2.0H, m), 3.77 (1.0H, br s), 3.97-4.02 (1.0H, m), 4.21 (2.0H, q, $J = 7.19$ Hz), 4.24-4.28 (1.0H, m), 4.40-4.44 (1.0H, m), 4.48 (1.0H, d, $J = 11.95$ Hz), 4.69 (1.0H, d, $J = 11.95$ Hz), 7.06-7.07 (1.0H, m), 7.18-7.21 (3.0H, m), 7.26-7.30 (3.0H, m), 7.79-7.81 (2.0H, m), 13.08 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 456 ($M+H$)⁺.

(90g)順(±)2-{3-(苜氧基)-4-[(1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸

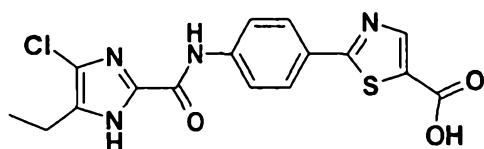
將實施例(90f)所得順(±)2-{3-(苜氧基)-4-[(1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.25g、0.55mmol)溶解於甲醇(5mL)、二氯甲烷(1mL)，加2N氫氧化鋰水溶液(5mL、10mmol)，於70℃攪拌20分。將有機溶劑減壓濃縮後，加1N鹽酸至溶液之pH為4之程度，以逆相層析(溶出溶劑：乙腈/水=1/1、4/1)精製，得標題化合物白色固體0.15g(66%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.73-1.75 (1.0H, m), 1.94 (1.0H, dq, $J = 4.88, 11.95$ Hz), 3.37-3.40 (2.0H, m), 3.76 (1.0H, br s), 3.98 (1.0H, d, $J = 12.93$ Hz), 4.23-4.27 (1.0H, m), 4.39-4.42 (1.0H, m), 4.48 (1.0H, d, $J = 12.19$ Hz), 4.69 (1.0H, d, $J = 12.19$ Hz), 7.07 (1.0H, s), 7.18-7.21 (3.0H, m), 7.27-7.28 (3.0H, m), 7.73 (1.0H, s), 7.80 (1.0H, d, $J = 8.54$ Hz), 13.08 (1.0H, br s).

質譜 (FAB) : m/z 428 ($M+H$)⁺.

(實施例 91)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 91)



(91a)2-(4-硝苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於 4-硝苯基硼酸(667mg、4mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(448 μ L、4mmol)、碳酸氫鈉(1.01g、12mmol)、肆(三苯膦)鈀(462mg、0.4mmol)加水(5mL)、1,4-二噁烷(5mL)，於氮大氣下 100 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時半。於反應液加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、4/1,2/1)精製，得標題化合物無色固體 0.6g(54%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 4.42 (2.0H, q, J = 7.19 Hz), 8.17 (2.0H, d, J = 8.12 Hz), 8.34 (2.0H, d, J = 8.12 Hz), 8.49 (1.0H, s).

(91b)2-(4-胺苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(91a)所得 2-(4-硝苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.18g、0.65mmol)、10%Pd/C(濕、0.1g)、甲酸銨(0.2g、3.24mmol)甲醇(5mL)仿實施例(90d)操作，得粗製之標題化合物黃色固體 0.12g(75%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 4.01 (2.0H, s), 4.37 (2.0H, q, J = 7.19 Hz), 6.71 (2.0H, d, J = 8.54 Hz), 7.80 (2.0H, d, J = 8.54 Hz), 8.32

(1.0H, s).

(91c) 2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (記載於實施例 1c、200mg、0.8mmol) 加亞磺醯氯 (4mL)，於 85°C 攪拌 40 分。減壓濃縮後，與甲苯共沸 2 回，得粗製之 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯氯。添加吡啶 5mL，次加實施例 (91b) 所得 2-(4-胺苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.18g、0.73mmol)，於室溫攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋而濾取析出之固體，以乙酸乙酯洗淨，得標題化合物白色固體 214mg (73%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.17 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.32 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 2.58 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 4.34 (2.0H, q, J = 7.11 Hz), 8.00 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.03 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.46 (1.0H, s), 10.54 (1.0H, br s).

(91d) 2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

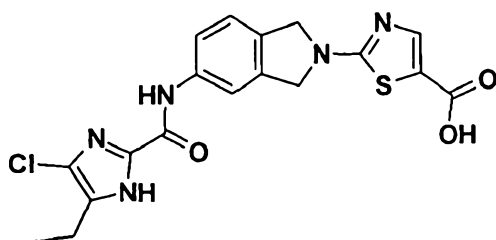
將實施例 (91c) 所得 2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (89mg、0.22mmol) 溶解於甲醇 (15mL)、二氯甲烷 (10mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液 (3mL、6mmol)，於 70°C 攪拌 30 分。將有機溶劑減壓濃縮後，加 1N 鹽酸至溶液為 pH4 程度，濾取生成之固體，以蒸餾水洗淨，得標題化合物薄褐色固體 67mg (80%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.18 (3.0H,

t, $J = 7.49$ Hz), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 8.00 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 8.04 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 8.39 (1.0H, s), 10.75 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 377 ($M+H$)⁺.

(實施例 92) 2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 92)

(92a) 5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (410mg、2.36mmol)、亞磺醯氯 (5mL)、5-胺基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁酯 (記載於 Andronati, S. A.; Krys'ko, A. A.; Chugunov, B. M.; Kabanova, T. A.; Artemenko, A. G.; Russ. J. Org. Chem., 42, 8, 2006, 1174 - 1182、0.94g、4mmol)、吡啶 (5mL) 仿實施例 (91c), 得標題化合物白色固體 619mg (64%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.17 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.46 (9.0H, s), 2.60 (2.0H, q, $J = 7.45$ Hz), 4.56 (4.0H, t, $J = 15.18$ Hz), 7.25-7.29 (1.0H, m), 7.70 (1.0H, t, $J = 8.88$ Hz), 7.83 (1.0H, d, $J = 17.18$ Hz), 10.40 (1.0H, s).

(92b)2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(92a)所得 5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁酯(0.28g、0.69mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(15ml、60mmol)、二異丙基乙胺(0.45g、3.5mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.18mL、1.2mmol)、DMF(10mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色固體 0.28g(90%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.29 (3.0H, t, J = 7.03 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.24 (2.0H, q, J = 7.03 Hz), 4.80 (4.0H, d, J = 15.59 Hz), 7.38 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.77 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.95 (1.0H, s), 7.96 (1.0H, s), 10.50 (1.0H, s).

(92c)2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(92b)所得 2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(92mg、0.21mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(5mL)、二氯甲烷(5mL)仿實施例(90g)操作、逆相層析(溶出溶劑: 乙腈/水=0/1、1/1、4/1)精製，得標題化合物薄褐色固體 49mg(57%)。

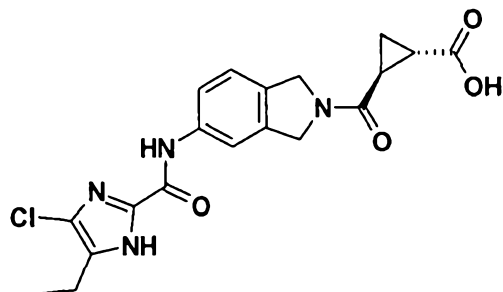
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.78 (4.0H, d, J = 15.13 Hz), 6.87 (1.0H, s), 7.38 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.76

(1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.83 (1.0H, s), 7.94 (1.0H, s), 10.49 (1.0H, s)..

質譜 (FAB) : m/z 418(M+H)⁺.

(實施例 93)反(±)2-[(5-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]環丙烷羧酸

(例示化合物編號 93)



(93a)反(±)2-[(5-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]環丙烷羧酸乙酯

將 5-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁酯(記載於實施例(92a)、0.17g、0.42mmol)溶解於二氯甲烷(3mL)甲醇(1mL)，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(15ml、60mmol)而攪拌 20 分，減壓蒸除溶劑。所得殘渣溶解於二氯甲烷(5mL)、DMA(5mL)，加反 2-(乙氧羰基)環丙烷羧酸(Wessjohann, Ludger A.; Fulhorst, Michael; Zakharova, Svetlana, Pol. J. Chem., 80, 4, 2006, 673 - 678. 所記載、87mg、0.55mmol)、WSC(191mg、1mmol)、DMAP(10mg)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：氯仿/甲醇=95/5、90/10)精製，得標題化合物薄褐色固體

117mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.17 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 1.31-1.33 (2.0H, m), 1.97-2.02 (1.0H, m), 2.32-2.37 (1.0H, m), 2.60 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 4.11 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 4.63 (2.0H, d, J = 15.13 Hz), 4.98-5.06 (2.0H, m), 7.31 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.88 (1.0H, s), 10.45 (1.0H, d, J = 6.88 Hz).

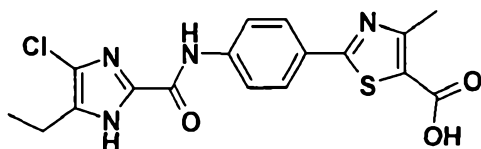
(93b)反(±)2-[(5-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]環丙烷羧酸

將實施例(93a)所得反(±)2-[(5-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]環丙烷羧酸乙酯(0.11g、0.26mmol)溶解於甲醇(5mL)、二氯甲烷(2mL)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL、4mmol)仿實施例(91d), 得標題化合物薄褐色固體 71mg(69%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.26-1.32 (2.0H, m), 1.90-1.92 (1.0H, m), 2.27-2.34 (1.0H, m), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.63 (2.0H, d, J = 15.13 Hz), 4.95-5.09 (2.0H, m), 7.31 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.87 (1.0H, s), 10.45 (1.0H, d, J = 6.88 Hz).

質譜(FAB): m/z 403(M+H)⁺.

(實施例 94)2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 94)

(94a)4-甲基-2-(4-硝苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 4-硝苯基硼酸 (1g、6mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (1g、4mmol)、碳酸氫鈉 (1.34g、16mmol)、肆(三苯膦)鈦 (460mg、0.4mmol) 水 (5mL)、1,4-二噁烷 (10mL) 仿實施例 (91a)，得標題化合物薄黃色固體 0.97g (83%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3.0H, t, $J = 7.06$ Hz), 2.81 (3.0H, s), 4.38 (2.0H, q, $J = 7.06$ Hz), 8.14 (2.0H, d, $J = 8.59$ Hz), 8.31 (2.0H, d, $J = 8.59$ Hz).

(94b)2-(4-胺苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (94a) 所得 4-甲基-2-(4-硝苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.40g、1.36mmol)、10% Pd/C (濕、1.2g)、甲酸銨 (0.52g、8.22mmol) 甲醇 (10mL) 仿實施例 (90d) 操作，得粗製之標題化合物薄黃色固體 0.27g (75%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3.0H, t, $J = 7.18$ Hz), 2.75 (3.0H, s), 4.34 (2.0H, q, $J = 7.18$ Hz), 6.69 (2.0H, d, $J = 8.51$ Hz), 7.78 (2.0H, d, $J = 8.51$ Hz).

(94c)2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基})-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (50mg、0.29mmol)、亞磷醯氯 (3mL)、吡啶 (5mL)、及實施例 (94b) 所得 2-(4-胺苯基)-

4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(113mg、0.43mmol)仿實施例(91c)，得標題化合物淡黃色固體96mg(80%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.31 (3.0H, t, $J = 7.03$ Hz), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.69 (3.0H, s), 4.30 (2.0H, q, $J = 7.03$ Hz), 7.97 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 8.02 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 10.74 (1.0H, s).

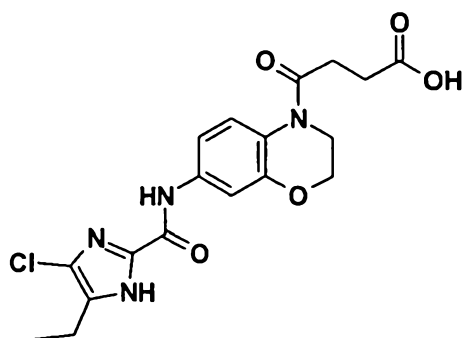
(94d)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(94c)所得2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(96mg、0.23mmol)、2N 氫氧化鋰(2mL、4mmol)甲醇(5mL)、二氯甲烷(3mL)仿實施例(90g)操作，得逆相層析(溶出溶劑: THF/水=0/1、1/1、4/1)精製，得標題化合物薄褐色固體69mg(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.62 (3.0H, s), 7.87 (2.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.97 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 10.66 (1.0H, s).

質譜(FAB): m/z 391 ($M+H$) $^+$.

(實施例 95)4-(7-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基)-4-氧丁酸



(例示化合物編號 95)

(95a)7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-羧酸第三丁酯

於 7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉 (Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al., J. Med. Chem., 50, 10, 2007, 2486 - 2496 所記載、0.47g、2.61mmol)之 THF(15mL)溶液加二羧酸二第三丁酯(0.76g、3.48mmol)、DMAP(10mg)，於 70°C 攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、4/1)精製，得標題化合物薄黃色固體 0.81g(100%)。

質譜 (APCI)：m/z 281(M+H)⁺。

(95b)7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-羧酸第三丁酯

於實施例(95a)所得 7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-2-羧酸第三丁酯(0.81g、2.89mmol)之甲醇(10mL)溶液，於氮大氣下加 10%Pd/C(0.24g)、予以氫置換，於室溫攪拌 30 分。以 10%Pd/C 過濾，將母液減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1、2/1,2/3)精製，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.66g(100%)。

質譜 (APCI)：m/z 251(M+H)⁺。

(95c)7-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-羧酸第三丁酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(100mg、0.59mmol)、亞

磺醯氯 (5mL)、吡啶 (10mL)、及實施例 (95b) 所得 7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-羧酸第三丁酯 (0.3g、1.20mmol) 仿實施例 (91c)，得標題化合物淡黃色固體 0.13g (56%)。

質譜 (APCI) : m/z 407(M+H)⁺.

(95d) 4-(7-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-4-氧丁酸乙酯

將實施例 (95c) 所得 7-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-羧酸第三丁酯 (0.11g、0.27mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (8ml、32mmol)、丁二酸一乙酯 (150mg、1mmol)、WSC 鹽酸鹽 (288mg、1.5mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.52g、4mmol)、DMAP (10mg) 仿實施例 (93a) 操作，以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 3/1、2/1、2/3、0/1) 精製，得標題化合物薄黃色固體 45mg (38%)。

質譜 (APCI) : m/z 435(M+H)⁺.

(95e) 4-(7-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-4-氧丁酸

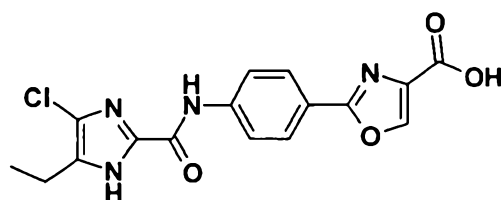
將實施例 (95d) 所得 4-(7-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-4-氧丁酸乙酯 (45mg、0.10mmol)、2N 氫氧化鋰 (3mL、6mmol) 甲醇 (5mL) 仿實施例 (91d)，得標題化合物無色固體 10.4mg (25%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.17 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.59 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.77 (2.0H, t, J =

6.42 Hz), 3.16-3.17 (2.0H, m), 3.86 (2.0H, t, $J = 4.12$ Hz), 4.23 (2.0H, t, $J = 4.12$ Hz), 7.36 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz), 7.51 (1.0H, s), 10.40 (1H, s), 12.13 (1H, br s).

質譜 (FAB) : m/z 406 ($M+H$)⁺.

(實施例 96) 2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基})-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 96)

(96a) 2-(4-硝苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

於 2-(4-硝苯基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (Kline, Toni; Andersen, Niels H.; Harwood, Eric A.; Bowman, Jason; Malanda, Andre; Endsley, Stephanie; Erwin, Alice L.; Doyle, Michael; Fong, Susan; Harris, Alex L.; Mendelsohn, Brian; et al., 45, 14, 2002, 3112 - 3129. 所記載、1.95g、7.8mmol) 之苯 (30mL) 溶液加 α, α -雙異丁腈 (66mg、0.4mmol)、昇溫為 80°C，加 N-溴丁二醯亞胺 (1.53g、8.58mmol)。於同溫攪拌 1 小時半後，加乙酸乙酯及二氯甲烷、前後以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：氯仿/甲醇 = 100/0、20/1、10/1) 精製，得標題化合物無色固體 1.29g (67%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm : 3.87 (3.0H, s), 8.28 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 8.40 (2.0H, d, $J = 9.17$ Hz).

(96b) 2-(4-胺苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將 (96a) 所得 2-(4-硝苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯 (1.29g、5.20mmol)、10% Pd/C (0.55g) 甲醇 (20mL) 仿實施例 (95b)，得標題化合物無色固體 0.99g (83%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.82 (3.0H, s), 5.87 (2.0H, br s), 6.65 (2.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.67 (2.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 8.76 (1.0H, s).

(96c) 2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.13g、0.75mmol)、亞磷醯氯 (5mL)、及實施例 (96b) 所得 2-(4-胺苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯 (0.15g、0.69mmol)、吡啶 (5mL) 仿實施例 (91c)，得標題化合物薄紫色固體 0.12g (47%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.19 (3.0H, t, $J = 7.49$ Hz), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.85 (3.0H, s), 7.98 (2.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 8.06 (2.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 8.94 (1.0H, s), 10.74 (1.0H, s).

(96d) 2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸

將實施例 (96c) 所得 2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯 (0.12g、0.32mmol) 2N 氫氧化鋰 (2mL、4mmol)、甲醇 (3mL)、四氫呋喃 (5mL) 仿實施例 (91d)，得標題化合物薄褐色固體 56mg (48%)。

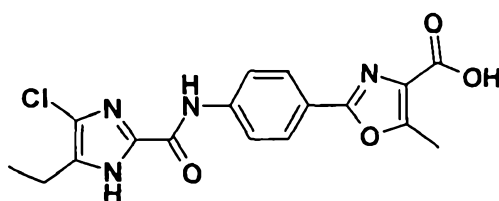
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.19 (3.0H, t,

$J = 7.57 \text{ Hz}$), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.57 \text{ Hz}$), 7.97 (2.0H, d, $J = 8.71 \text{ Hz}$), 8.06 (2.0H, d, $J = 8.71 \text{ Hz}$), 8.79 (1.0H, s), 10.72 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 361($M+H$)⁺.

(實施例 97) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 97)



(97a)N-(4-硝苄醯基)酰胺酸甲酯

於酰胺酸甲酯鹽酸鹽 (3.39g、20mmol)、4-硝苯甲酸 (3.34g、20mmol)、WSC 鹽酸鹽 (3.83g、20mmol)、HOBT (2.87g、20mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (2.58g、20mmol) 加二氯甲烷 (80mL)，於室溫攪拌 3 日。反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥而減壓濃縮。殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/2、1/1、1/2) 精製，得標題化合物無色固體 5.31g (94%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (3.0H, d, $J = 6.78 \text{ Hz}$), 3.83 (3.0H, s), 4.51 (1.0H, dq, $J = 3.67, 6.78 \text{ Hz}$), 4.82-4.84 (1.0H, m), 7.02 (1.0H, d, $J = 8.25 \text{ Hz}$), 8.03 (2.0H, d, $J = 8.14 \text{ Hz}$), 8.32 (2.0H, d, $J = 8.14 \text{ Hz}$).

(97b)5-甲基-2-(4-硝苄基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

於實施例(97a)所得 N-(4-硝苄基)酰胺酸甲酯(0.57g、2mmol)之 THF(20mL)溶液加 Burgess 試藥(0.60g、2.5mmol)，於 60°C 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、1/2)精製，得標題化合物無色固體 1.06g(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42 (3.0H, d, J = 6.42 Hz), 3.81 (3.0H, s), 5.05 (1.0H, d, J = 10.09 Hz), 5.13-5.18 (1.0H, m), 8.17 (2.0H, d, J = 8.25 Hz), 8.28 (2.0H, d, J = 8.25 Hz).

(97c)5-甲基-2-(4-硝苄基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(97b)所得 5-甲基-2-(4-硝苄基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(1.1g、4.16mmol)、 α, α -雙異丁腈(33mg、0.2mmol)、N-溴丁二醯亞胺(0.78g、4.37mmol)、苯(20mL)仿實施例(96a)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、2/1)精製，得標題化合物薄黃色固體 0.75g(69%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.76 (3.0H, s), 3.98 (3.0H, s), 8.25 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.33 (2.0H, d, J = 8.71 Hz).

(97d)2-(4-胺苄基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(97c)所得 5-甲基-2-(4-硝苄基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.75g、2.86mmol)、10%Pd/C(0.3g)甲醇(10mL)仿實施例(95b)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/2、1/1、1/2、1/4)精製，得標題化合物無色固體

0.44 g(66%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.62 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 6.63 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 3.80 (3.0H, s), 2.61 (3.0H, s).

(97e)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.17g、1mmol)、亞磺醯氯(5mL)、及實施例(97d)所得 2-(4-胺苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.15g、0.65mmol)、吡啶(5mL)仿實施例(91c)，得標題化合物薄粉紅色固體 0.14g(56%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.19 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.66 (3.0H, s), 3.84 (3.0H, s), 7.93 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.04 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 10.70 (1.0H, s).

(97f)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

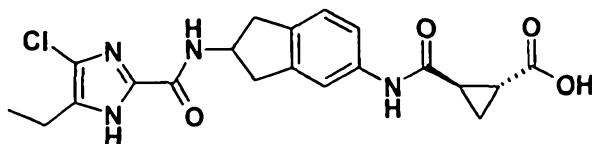
將實施例(97e)所得 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.14g、0.36mmol)、2N 氫氧化鋰(2mL、4mmol)、甲醇(3mL)、四氫呋喃(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄粉紅色固體 107mg(79%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.19 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.62 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.65 (3.0H, s), 7.92 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.03 (2.0H, d, J = 8.71 Hz),

10.69 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 375 ($M+H$)⁺.

(實施例 98) 反(±)2-[(2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺甲醯基]環丙烷羧酸



(例示化合物編號 98)

(98a) 反(±)2-[(2-胺基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺甲醯基]環丙烷羧酸乙酯

將 5-胺基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁酯 (Andronati, S. A.; Krysko, A. A.; Chugunov, B. M.; Kabanova, T. A.; Artemenko, A. G.; Russ. J. Org. Chem.; 42; 8; 2006; 1174 - 1182 所記載、0.19g、0.77mmol)、反 2-(乙氧羰基)環丙烷羧酸 (Wessjohann, Ludger A.; Fulhorst, Michael; Zakharova, Svetlana; Pol. J. Chem.; 80; 4; 2006; 673 - 678. 所記載 182mg、1.15mmol)、WSC 鹽酸鹽 (0.29g、1.5mmol)、DMAP (10mg) 二氯甲烷 (20mL) 仿實施例 (93a) 操作，以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、2/1、1/1、1/2) 精製，得標題化合物無色固體 0.24g (81%)。

質譜 (APCI) : m/z 389 ($M+H$)⁺

(98b) 反(±)2-[(2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺甲醯基]環丙烷羧酸乙酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.23g、1.32mmol)、亞磺

醯氨 (4 mL)、及實施例 (98a) 所得反 (±)2-[(2-胺基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺甲醯基]環丙烷羧酸乙酯 (95 mg、0.24 mmol)、吡啶 (5 mL) 仿實施例 (91c) 操作，以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 1/2、3/2、1/0) 精製，得標題化合物薄黃色固體 0.10 g (92%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.23-1.31 (8.5H, m), 1.41-1.43 (0.5H, m), 2.11-2.15 (1.0H, m), 2.25-2.27 (1.0H, m), 2.68 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.88 (2.0H, dd, J = 15.98, 4.02 Hz), 3.29 (2.0H, dd, J = 16.71, 6.95 Hz), 4.18 (2.0H, q, J = 7.32 Hz), 4.83-4.85 (1.0H, br m), 7.14-7.61 (3.0H, m), 11.16 (1.0H, br s).

(98c) 反 (±)2-[(2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺甲醯基]環丙烷羧酸

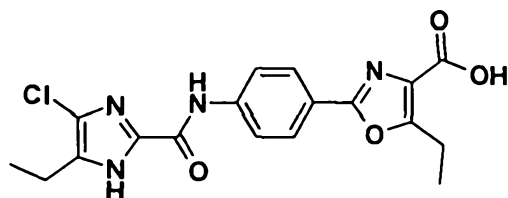
將實施例 (98b) 所得反 (±)2-[(2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺甲醯基]環丙烷羧酸乙酯 (100 mg、0.23 mmol)、2N 氫氧化鋰 (3 mL、6 mmol)、甲醇 (3 mL) 仿實施例 (91d)，得標題化合物無色固體 71 mg (76%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.08-1.09 (3.0H, m), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.73 (1.0H, t, J = 8.67 Hz), 2.13 (1.0H, d, J = 3.42 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.91-2.97 (2.0H, m), 4.60-4.68 (1.0H, m), 7.09 (1.0H, d, J = 8.30 Hz), 7.32 (1.0H, d, J = 8.30 Hz), 7.50 (1.0H, s), 8.64 (1.0H, d, J = 7.81 Hz), 10.23 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 417 ($M+H$)⁺.

(實施例 99) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}苯基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 99)



(99a) 5-乙基-2-(4-硝苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

於 5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯 (Armarego, Wilfred L. F.; Taguchi, Hiroyasu; Cotton, Richard G. H.; Battiston, Sandra; Leong, Lillian; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; 22; 1987; 283-292. 所記載、1.69g、10mmol)、1-碘-4-硝苯 (2.74g、11mmol)、乙酸鈣 (179.6mg、0.8mmol)、參(2-甲苯基)膦 (0.49g、1.6mmol)、碳酸鈉 (3.25g、10mmol) 加二噁烷 (30mL)，於 100°C 攪拌 13 小時。加水而以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 5/1、3/1、2/1) 精製，得標題化合物無色固體 1.08g (37%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.38 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.43 (3.0H, t, J = 7.07 Hz), 3.17 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 4.45 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 8.26 (2.0H, d, J = 9.02 Hz), 8.33 (2.0H, d, J = 9.02 Hz).

(99b) 2-(4-胺苯基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例 (99a) 所得 5-乙基-2-(4-硝苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯 (0.57g、2mmol)、10% Pd/C (0.2g)、甲醇 (10mL) 仿實施

例(95b)，得標題化合物黃色固體 0.45g(88%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.41 (3.0H, t, $J = 7.08$ Hz), 3.10 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.41 (2.0H, q, $J = 7.08$ Hz), 6.70 (2.0H, d, $J = 8.44$ Hz), 7.87 (2.0H, d, $J = 8.44$ Hz).

(99c)2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.21g、1.2mmol)、亞磺醯氯(5mL)、及實施例(99b)所得 2-(4-胺苯基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(0.2g、0.77mmol)、吡啶(5mL)仿實施例(91c)，得標題化合物薄粉紅色固體 0.23g(72%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.28 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.32 (3.0H, t, $J = 7.07$ Hz), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.08 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 4.31 (2.0H, q, $J = 7.07$ Hz), 7.94 (2.0H, d, $J = 8.78$ Hz), 8.04 (2.0H, d, $J = 8.78$ Hz), 10.68 (1.0H, s), 13.53 (1.0H, br s).

(99d)2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

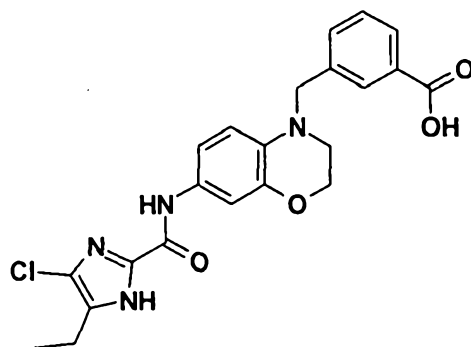
將實施例(99c)所得 2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)苯基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(0.12g、2.88mmol)、2N 氫氧化鋰(2mL、4mmol)、甲醇(2mL)、四氫呋喃(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄粉紅色固體 97mg(87%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.19 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.27 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.07 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 7.93 (2.0H, d, $J = 8.78$ Hz), 8.04 (2.0H, d, $J = 8.78$ Hz), 10.68 (1.0H, s), 13.54 (1.0H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 389 ($M+H$) $^+$.

(實施例 100) 3-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基]甲基]苯甲酸

(例示化合物編號 100)



(100a)3-[(7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯

將 7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶 (Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486 - 2496 所記載、0.6g、3.3mmol)、氫化鈉 (55%含量、145mg、3.3mmol) 3-溴甲基-苯甲酸甲酯 (0.76g、3.3mmol)、DMF (50mL) 仿實施例 (90a) 操作，以矽膠柱層析 (溶出溶劑：

己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 精製，得標題化合物濃黃色固體 1.11g (100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 3.62 (2.0H, t, $J = 4.36$ Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.29 (2.0H, t, $J = 4.36$ Hz), 4.81 (2.0H, s), 6.78 (1.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 7.51-7.56 (3.0H, m), 7.70 (1.0H, dd, $J = 8.94, 2.52$ Hz), 7.86-7.89 (2.0H, m).

(100b) 3-[(7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯

於實施例(100a)所得 3-[(7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯 (0.35g、1.07mmol) 加 DMF (5mL), 水 (5mL)、鋅 (0.7g、10.7mmol)、三氯化鐵 6 水合物 (0.12g、0.4mmol)，於 100°C 攪拌 50 分。濾除不溶物，於母液加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，得粗製之標題化合物褐色油狀物質 0.28g (88%)。

質譜 (APCI): m/z 299 ($M+H$) $^+$

(100c) 3-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.21g、1.2mmol)、亞磺醯氯 (4mL)、及實施例(100b)所得 3-[(7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯 (0.28g、0.97mmol)、吡啶 (5mL) 仿實施例(91c)操作，所得固體以二氯甲烷/己烷 = 1/1 洗淨，得標題化合物無色固體 0.29g (66%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.16 (3.0H, t,

$J = 7.49$ Hz), 2.57 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.35 (2.0H, t, $J = 4.36$ Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.23 (2.0H, t, $J = 4.36$ Hz), 4.52 (2.0H, s), 6.61 (1.0H, d, $J = 8.91$ Hz), 7.16 (1.0H, dd, $J = 8.91, 2.29$ Hz), 7.31 (1.0H, d, $J = 2.29$ Hz), 7.50 (1.0H, t, $J = 7.79$ Hz), 7.59 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz), 7.86 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz), 7.92 (1.0H, s), 10.07 (1.0H, s).

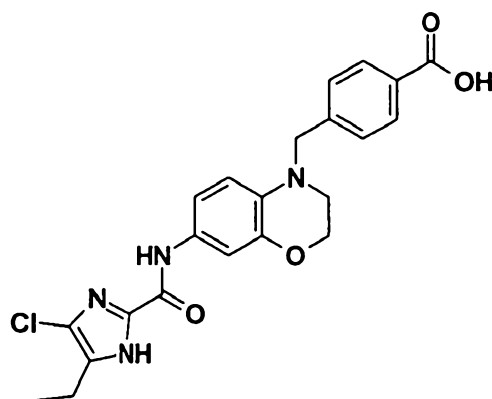
(100d) 3-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基]甲基]苯甲酸

將實施例(100c)所得 3-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基]甲基]苯甲酸甲酯(0.16g、0.35mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、四氫呋喃(8mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄粉紅色固體 0.11g(71%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.16 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.57 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.33 (2.0H, t, $J = 4.36$ Hz), 4.21 (2.0H, t, $J = 4.36$ Hz), 4.45 (2.0H, s), 6.63 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.16 (1.0H, dd, $J = 8.71, 2.75$ Hz), 7.27-7.29 (2.0H, m), 7.30 (1.0H, d, $J = 2.75$ Hz), 7.76-7.77 (1.0H, m), 7.84 (1.0H, s), 10.07 (1.0H, s).

質譜(ESI): m/z 441 ($M+H$) $^+$.

(實施例 101) 4-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基]甲基]苯甲酸



(例示化合物編號 101)

(101a)4-[(7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基)甲基]苯甲酸甲酯

7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪 (記載於 Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486 - 2496 所記載、0.6g、3.3mmol)、氫化鈉 (55%含量、145mg、3.3mmol)4-溴甲基-苯甲酸甲酯 (0.76g、3.3mmol)、DMF(20mL)仿實施例(90a)操作，所得固體以乙酸乙酯/己烷=1/1 洗淨，得標題化合物黃色固體 0.98g(90%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 3.64 (2.0H, t, $J = 4.39$ Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.30 (2.0H, t, $J = 4.39$ Hz), 4.81 (2.0H, s), 6.71 (1.0H, d, $J = 9.09$ Hz), 7.42 (2.0H, d, $J = 8.18$ Hz), 7.54 (1.0H, d, $J = 2.62$ Hz), 7.69 (1.0H, dd, $J = 9.09, 2.62$ Hz), 7.94 (2.0H, d, $J = 8.18$ Hz).

(101b)4-[(7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基)甲基]

苯甲酸甲酯

將實施例(101a)所得 4-[(7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘓啉-4-基)甲基]苯甲酸甲酯(0.35g、1.07mmol)、鋅(0.7g、10.7mmol)、三氯化鐵 6 水合物(0.12g、0.4mmol)DMF(5mL)、水(5mL)仿實施例(100b)操作，得粗製之標題化合物褐色油狀物質 0.28g(88%)。

質譜(APCI)：m/z 299(M+H)⁺

(101c)4-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘓啉-4-基)甲基]苯甲酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.21g、1.2mmol)、亞磺醯氯(2mL)、及實施例(101b)所得 4-[(7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘓啉-4-基)甲基]苯甲酸甲酯(0.28g、0.97mmol)、吡啶(5mL)仿實施例(91c)操作，所得固體以二氯甲烷/己烷=1/1 洗淨，得標題化合物薄黃色固體 0.31g(70%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm：1.16 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.57 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.38 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.24 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 4.53 (2.0H, s), 6.54 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.15 (1.0H, dd, J = 9.17, 2.29 Hz), 7.30 (1.0H, d, J = 2.29 Hz), 7.45 (2.0H, d, J = 8.01 Hz), 7.94 (2.0H, d, J = 8.01 Hz), 10.06 (1.0H, s).

(101d)4-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘓啉-4-基)甲基]苯甲酸

將實施例(101c)所得 4-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘓啉-4-基)甲基]苯甲酸甲

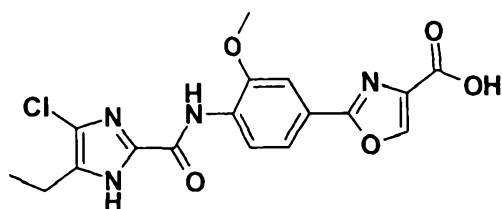
酯 (0.13g、0.29mmol)、2N 氫氧化鋰 (3mL、6mmol)、甲醇 (3mL)、四氫呋喃 (8mL) 仿實施例 (91d)，得標題化合物薄褐色色固體 0.13g(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.15 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.56 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.38 (2.0H, t, $J = 4.13$ Hz), 4.20 (2.0H, t, $J = 4.13$ Hz), 4.41 (2.0H, s), 6.62 (1.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 7.14-7.17 (3.0H, m), 7.28 (1.0H, d, $J = 2.29$ Hz), 7.77 (2.0H, d, $J = 7.79$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 441 ($M+H$) $^+$.

(實施例 102) 2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧苯基]-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 102)



(102a) N-(3-甲氧基-4-硝苳醯基)絲胺酸甲酯

於絲胺酸甲酯鹽酸鹽 (2.64g、17mmol)、3-甲氧基-4-硝苳甲酸 (3g、15.2mmol)、WSC 鹽酸鹽 (3.83g、20mmol)、DMAP (0.18g、1.5mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (2.58g、20mmol) 加二氯甲烷 (80mL)，於室溫攪拌 1 日。反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/2、1/1、2/1、1/0) 精製，得標題化合物無色固體 3.11g(69%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.85 (3.0H, s), 4.02

(3.0H, s), 4.04-4.08 (1.0H, m), 4.13-4.17 (1.0H, m), 4.86-4.89 (1.0H, m), 7.15 (1.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 7.26 (1.0H, s), 7.39 (1.0H, dd, $J = 8.25, 1.83$ Hz), 7.64 (1.0H, d, $J = 1.83$ Hz), 7.87 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

(102b)2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-4,5-二氫-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將實施例(102a)所得 N-(3-甲氧基-4-硝苄醯基)絲胺酸甲酯(2.46g、8.26mmol)、Burgess 試藥(2.56g、10.7mmol)、THF(50mL)仿實施例(97b)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、1/2)精製，得標題化合物薄黃色固體 1.72g(74%)。

質譜(APCI)： m/z 281(M+H)⁺.

(102c)2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將實施例(102b)所得 2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-4,5-二氫-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯(1.72g、6.14mmol)、 α, α -雙異丁腈(50mg、0.3mmol)、N-溴丁二醯亞胺(1.20g、6.75mmol)苯(30mL)仿實施例(96a)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：氯仿/甲醇=99/1、98/2、95/5)精製，得標題化合物薄黃色固體 1.46g(85%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.98 (3.0H, s), 4.07 (3.0H, s), 7.75 (1.0H, dd, $J = 8.25, 1.38$ Hz), 7.87 (1.0H, d, $J = 1.38$ Hz), 7.94 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz), 8.36 (1.0H, s).

(102d)2-(4-胺基-3-甲氧苯基)-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將實施例(102c)所得 2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-1,3-嘔唑-4-

羧酸甲酯 (1.46g、5.25mmol)、10%Pd/C(0.3g)、乙醇 (20mL) 仿實施例 (95b) 操作，所得固體以二氯甲烷/己烷洗淨，得標題化合物無色固體 0.88g(67%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.94 (3.0H, s), 3.95 (3.0H, s), 6.75 (1.0H, d, $J = 8.51$ Hz), 7.54-7.56 (2.0H, m), 8.21 (1.0H, s).

(102e) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.13g、0.75mmol)、亞磺醯氯 (2mL)、及實施例 (102d) 所得 2-(4-胺基-3-甲氧苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (0.25g、1.01mmol)、吡啶 (5mL) 仿實施例 (91c)，得標題化合物無色固體 0.26g(86%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.60 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.85 (3.0H, s), 4.06 (3.0H, s), 7.64 (1.0H, d, $J = 1.83$ Hz), 7.70 (1.0H, dd, $J = 8.45, 1.83$ Hz), 8.47 (1.0H, d, $J = 8.45$ Hz), 8.97 (1.0H, s), 9.48 (1.0H, s).

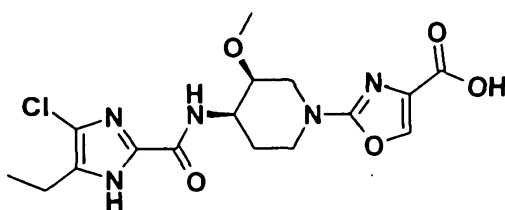
(102f) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例 (102e) 所得 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (0.26g、0.64mmol)、2N 氫氧化鋰 (3mL、6mmol)、甲醇 (3mL)、四氫呋喃 (5mL) 仿實施例 (91d)，得標題化合物無色固體 156mg(62%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.18 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.60 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.04 (3.0H, s), 7.62-7.64 (2.0H, m), 8.43 (1.0H, d, $J = 9.03$ Hz), 9.45 (1.0H, s).

質譜 (ESI) : m/z 391 ($M+H$) $^+$.

(實施例 103) 順 (\pm) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 103)

(103a) 順 (\pm) 4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於順 (\pm) 4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (記載於實施例 (1e)、4.6g、20mmol), 加 THF(20mL), 水 (15mL) 而攪拌中、室溫下加碳酸氫鈉 (3.44g、40mmol)、氯甲酸苄酯 (3.95g、22mmol), 攪拌 1 小時。反應液以水稀釋, 以乙酸乙酯萃取, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓濃縮, 殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑: 乙酸乙酯/己烷 = 1/4、1/2、1/1) 精製, 得標題化合物無色固體 6.89g (95%)

質譜 (APCI) : m/z 365 ($M+H$) $^+$.

(103b) 順 (\pm) 胺甲酸苄基 (1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)

酯

於實施例(103a)所得順(±)4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯之乙酸乙酯(10mL)溶液加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液(30ml、120mmol)而攪拌 45 分，減壓蒸除溶劑。以二氯甲烷稀釋，以 1N 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。於所得殘渣加異氰酸三甲基矽烷酯(0.86g、7.5mmol)，於室溫攪拌 15 小時。加甲醇(1mL)而攪拌 30 分，濾集析出固體，以二氯甲烷洗淨，得標題化合物無色固體 1.44g(81%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.40-1.44 (1.0H, m), 1.54-1.62 (1.0H, m), 2.49-2.51 (2.0H, m), 3.25 (3.0H, s), 3.64-3.70 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, dd, J = 13.90, 4.39 Hz), 5.03 (2.0H, s), 5.85 (2.0H, br s), 7.12 (1.0H, d, J = 8.05 Hz), 7.28-7.39 (5.0H, m).

(103c)順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

於實施例(103b)所得順(±)胺甲酸苄基(1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)酯(1.4g、4.56mmol)之 THF(30mL)溶液加溴酮丙酸乙酯(2.93g、15mmol)、碳酸氫鈉(2.10g、25mmol)，於 70°C 攪拌 3 小時。濾除不溶物，以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、2/1、4/1)精製，得標題化合物無色固體 1.46g(79%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3.0H, t, J =

7.56 Hz), 1.59-1.62 (1.0H, m), 1.73-1.79 (1.0H, m), 1.87 (1.0H, ddd, $J = 24.45, 12.26, 4.57$ Hz), 3.36 (3.0H, s), 3.43-3.43 (1.0H, m), 3.79-3.85 (1.0H, br m), 4.09-4.17 (1.0H, m), 4.30-4.40 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.23 (1.0H, d, $J = 8.29$ Hz), 7.32-7.37 (5.0H, m), 7.74 (1.0H, s).

(103d) 順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(103c)所得順(±)2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(0.7g、1.74mmol)、10%Pd/C(0.25g)、乙醇(10mL)仿實施例(95b)，得標題化合物黃色非晶質狀固體 0.48g(100%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3.0H, t, $J = 7.18$ Hz), 1.73-1.79 (1.0H, m), 1.82-1.91 (1.0H, m), 3.14-3.21 (3.0H, m), 3.41 (3.0H, s), 3.48-3.49 (1.0H, m), 4.02-4.05 (1.0H, m), 4.19 (1.0H, dq, $J = 4.15, 12.21$ Hz), 4.34 (2.0H, q, $J = 7.18$ Hz), 7.74 (1.0H, s).

(103e) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.13g、0.75mmol)、亞磺醯氯(2mL)、及實施例(103d)所得順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(0.3g、1.12mmol)仿實施例(91c)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=4/1、1/0)精製，得標題化合物褐色油狀物質 0.19g(60%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, $J =$

7.49 Hz), 1.36 (3.0H, t, $J = 7.18$ Hz), 1.74-1.79 (2.0H, m), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.03-3.13 (2.0H, m), 3.40 (3.0H, s), 3.48 (1.0H, br s), 4.19-4.38 (2.0H, m), 4.36 (2.0H, q, $J = 7.18$ Hz), 4.46 (1.0H, d, $J = 14.21$ Hz), 7.52 (1.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 11.72 (1.0H, s).

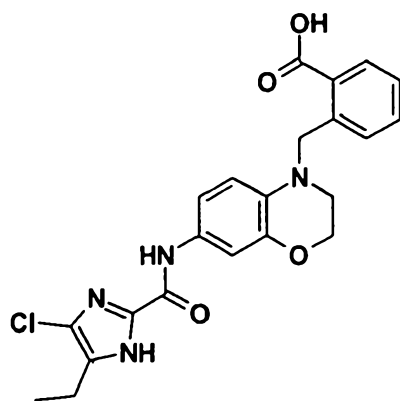
(103f) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(103e)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(0.19g、0.45mmol)、2N 氫氧化鋰(2mL、4mmol)、甲醇(3mL)仿實施例(91d)；得標題化合物無色固體 76mg(43%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.62-1.64 (1.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, $J = 4.15, 12.21$ Hz), 2.56 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.13-3.19 (2.0H, m), 3.51 (1.0H, br s), 3.92 (1.0H, d, $J = 13.43$ Hz), 4.13-4.20 (2.0H, m), 7.60 (1.0H, d, $J = 8.54$ Hz), 8.01 (1.0H, s), 13.37 (1.0H, s).

質譜(FAB): m/z 398 ($M+H$) $^+$.

(實施例 104) 2-[(7-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啶-4-基)甲基]苯甲酸



(例示化合物編號 104)

(104a)2-[(7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基)甲基]苯甲酸乙酯

將 7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪 (記載於 Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486 - 2496 所記載、0.6g、3.3mmol)、氫化鈉 (55%含量、145mg、3.3mmol)、2-氯甲基-苯甲酸乙酯 (1.95g、10.8mmol)、DMF(30mL)仿實施例(90a)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/3、2/3、3/2、3/1)精製，得標題化合物黃色固體 2.68g(72%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (3.0H, t, J = 7.07 Hz), 3.57 (2.0H, t, J = 4.58 Hz), 4.32 (2.0H, t, J = 4.58 Hz), 4.38 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 5.02 (2.0H, s), 6.41 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.21 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 7.26 (1.0H, s), 7.38 (1.0H, t, J = 7.57 Hz), 7.48 (1.0H, t, J = 7.57 Hz),

7.70-7.73 (1.0H, m), 8.08 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz).

(104b)2-[(7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)甲基]苯甲酸乙酯

將實施例(101a)所得 4-[(7-硝基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)甲基]苯甲酸甲酯(0.75g、2mmol)、鋅(1.4g、20mmol)、三氯化鐵 6 水合物(0.26g、0.8mmol)、DMF(5mL)、水(5mL)仿實施例(100b)操作，得粗製之標題化合物褐色油狀物質 0.51g(75%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.37 (3.0H, t, $J = 7.14$ Hz), 3.25 (2.0H, t, $J = 4.13$ Hz), 3.30 (2.0H, br s), 4.26 (2.0H, t, $J = 4.13$ Hz), 4.33 (2.0H, q, $J = 7.14$ Hz), 4.66 (2.0H, s), 6.15 (1.0H, dd, $J = 8.25, 2.75$ Hz), 6.26 (1.0H, d, $J = 2.75$ Hz), 6.38 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz), 7.32 (1.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 7.45 (1.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 7.51 (1.0H, d, $J = 7.57$ Hz), 7.92 (1.0H, d, $J = 7.57$ Hz).

(104c)2-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)甲基]苯甲酸乙酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.14g、0.8mmol)、亞磺醯氯(3mL)、及實施例(104b)所得 2-[(7-胺基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)甲基]苯甲酸乙酯(0.35g、1.12mmol)、吡啶(5mL)仿實施例(91c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/3、2/3、3/2、3/1)精製，得標題化合物黃色固體 0.29g(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3.0H, t, $J =$

7.49 Hz), 1.40 (3.0H, t, $J = 7.18$ Hz), 2.70 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.41 (2.0H, t, $J = 4.25$ Hz), 4.31 (2.0H, t, $J = 4.25$ Hz), 4.36 (2.0H, q, $J = 7.18$ Hz), 4.82 (2.0H, s), 6.44 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 6.91 (1.0H, dd, $J = 8.71, 2.29$ Hz), 7.28 (1.0H, d, $J = 2.29$ Hz), 7.35 (1.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 7.41-7.49 (2.0H, m), 8.00 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz), 8.70 (1.0H, s), 12.01 (1.0H, s).

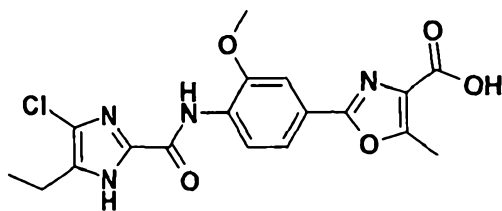
(104d) 2-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基]甲基]苯甲酸

將實施例(104c)所得 2-[(7-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基]甲基]苯甲酸甲酯(0.13g、0.29mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、四氫呋喃(3mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄褐色色固體 0.13g(92%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.16 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 2.57 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.36 (2.0H, t, $J = 4.27$ Hz), 4.25 (2.0H, t, $J = 4.27$ Hz), 4.74 (2.0H, s), 6.36 (1.0H, d, $J = 8.78$ Hz), 7.11 (1.0H, dd, $J = 8.78, 2.44$ Hz), 7.30 (1.0H, d, $J = 2.44$ Hz), 7.35-7.37 (1.0H, m), 7.39-7.39 (1.0H, m), 7.50-7.52 (1.0H, m), 7.87 (1.0H, dd, $J = 7.44, 1.10$ Hz), 10.04 (1.0H, s), 13.34 (1.0H, s).

質譜(ESI): m/z 463 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(實施例 105) 2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧苯基)5-甲基-1,3-嘔啶-4-羧酸



(例示化合物編號 105)

(105a)N-(3-甲氧基-4-硝苄醯基)酰胺酸甲酯

將酰胺酸甲基鹽酸鹽(2.88g、17mmol)、3-甲氧基-4-硝苯甲酸(3g、15.2mmol)、WSC 鹽酸鹽(3.83g、20mmol)、DMAP(0.18g、1.5mmol)、N,N-二異丙基乙胺(2.58g、20mmol)、二氯甲烷(40mL)仿實施例(102a)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/2、1/1、2/1、1/0)精製，得標題化合物薄黃色非晶質狀固體 4.49g(95%)。

質譜(APCI)：m/z 313(M+H)⁺

(105b)2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-5-甲基-4、5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(105a)所得 N-(3-甲氧基-4-硝苄醯基)酰胺酸甲酯(4.49g、14.4mmol)、Burgess 試藥(3.94g、16.5mmol)、THF(50mL)仿實施例(97b)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、1/2)精製，得標題化合物薄黃色固體 3.6g(85%)。

質譜(APCI)：m/z 295(M+H)⁺。

(105c)2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(105b)所得 2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-5-甲基-4、

5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(3.6g、12.2mmol)、 α, α -雙異丁腈(99mg、0.6mmol)、N-溴丁二醯亞胺(2.40g、13.5mmol) 苯(50mL)仿實施例(96a)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：氯仿/甲醇=99/1、98/2、96/4、94/6)精製，得標題化合物薄黃色固體 1.84g(51%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.75 (3.0H, s), 3.98 (3.0H, s), 4.06 (3.0H, s), 7.70 (1.0H, dd, $J = 8.25, 1.38$ Hz), 7.80 (1.0H, d, $J = 1.38$ Hz), 7.93 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

(105d)2-(4-胺基-3-甲氧苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(105c)所得 2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.75g、2.57mmol)、10%Pd/C (0.2g)、甲醇(20mL)仿實施例(95b)操作，得標題化合物黃色固體 0.68g(100%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.67 (3.0H, s), 3.93 (3.0H, s), 6.68-6.73 (1.0H, m), 7.49-7.51 (2.0H, m).

(105e)2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.135g、0.78mmol)、亞磺醯氯(4mL)、及實施例(105d)所得 2-(4-胺基-3-甲氧苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.3g、1.03mmol)、吡啶(5mL)仿實施例(91c)，得標題化合物無色固體 0.23g(71%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.17 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.59 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.68 (3.0H, s), 3.84 (3.0H, s), 4.04 (3.0H, s), 7.58 (1.0H, d, J = 1.83 Hz), 7.63 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 8.46 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

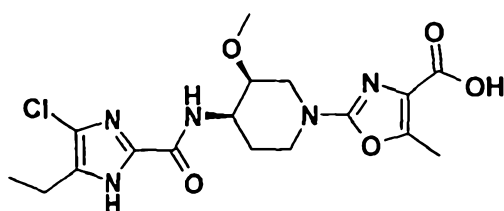
(105f) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(102e)所得 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(90mg、0.21mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、四氫呋喃(3mL)仿實施例(91d), 得標題化合物薄粉紅色固體 74mg(85%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.61 (3.0H, s), 4.03 (3.0H, s), 7.57 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.38 Hz), 7.60 (1.0H, d, J = 1.38 Hz), 8.41 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 9.45 (1.0H, s).

質譜 (ESI) : m/z 427 (M+Na)⁺.

(實施例 106) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基吡啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 106)

(106a)3-溴-2-氧丁酸丁酯

將 2-氧丁酸丁酯 (記載於 Patent;IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC;Publ. : EP375457B1(1994/03/16),Appl. : EP1989-313521(1989/12/22)所記載、14g、88.6mmol)之二氯甲烷(100mL)溶液冷卻於 0°C，以 15 分加溴(4mL、80mmol)。於室溫攪拌 30 分後，反應液以碳酸氫鈉水溶液洗淨，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，得標題化合物無色液體 21.8g(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.97 (3.0H, t, $J = 7.37$ Hz), 1.49-1.40 (2.0H, m), 1.77-1.72 (2.0H, m), 1.82 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 4.35-4.32 (2.0H, m), 5.16 (1.0H, q, $J = 6.88$ Hz).

(106b)順(±)2-(4-[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(103b)所得順(±)胺甲酸苄基(1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)酯(1.97g、6.4mmol)、實施例(106a)所得 3-溴-2-氧丁酸丁酯(10g、42.3mmol)、碳酸氫鈉(1.26g、15mmol)、THF(40mL)仿實施例(103c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/10、1/2、1/1、2/1、4/1)精製，得標題化合物黃色油狀物質 2.09g(73%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.95 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.34, 7.57$ Hz), 1.68-1.76 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, tdd, $J = 12.04, 12.04, 4.24$ Hz), 2.48 (3.0H, s), 2.97-3.06 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.41-3.43

(1.0H, br m), 3.80-3.82 (1.0H, br m), 4.08-4.10 (1.0H, m), 4.28 (1.0H, q, $J = 6.88$ Hz), 4.28-4.34 (1.0H, m), 4.29 (1.0H, q, $J = 6.88$ Hz), 5.11 (2.0H, s), 5.24 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.33-7.38 (5.0H, m).

(106c) 順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(106b)所得順(±)2-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.82g、1.84mmol)、10%Pd/C(0.25g)、乙酸乙酯(15mL)仿實施例(95b)，得標題化合物黃色非晶質狀固體0.65g(100%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.23, 7.34$ Hz), 1.64-1.85 (3.0H, m), 2.49 (3.0H, s), 3.04 (1.0H, dt, $J = 9.63, 3.67$ Hz), 3.13-3.17 (2.0H, m), 3.36-3.37 (1.0H, m), 3.42 (3.0H, s), 3.92 (1.0H, dt, $J = 13.30, 4.13$ Hz), 4.04-4.10 (1.0H, m), 4.28 (1.0H, t, $J = 7.32$ Hz), 4.28 (1.0H, t, $J = 7.32$ Hz).

(106d) 順(±)2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-3-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

於實施例(106c)所得順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.45g、1.45mmol)加4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.18g、1mmol)之DMA(3mL)溶液，加WSC 鹽酸鹽(0.58g、3mmol)、HOBT(0.2g、1.5mmol)二氯甲烷(5mL)，於室溫攪拌12小時。於反應液加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所

得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/2、1/1、2/1、1/0)精製，得標題化合物薄褐色固體 0.32g(69%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.95 (3.0H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.26 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.34, 7.44$ Hz), 1.70-1.75 (3.0H, m), 2.00-2.05 (2.0H, m), 2.50 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.99-3.09 (2.0H, m), 3.41 (3.0H, s), 3.47 (1.0H, s), 4.15-4.24 (2.0H, m), 4.28 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 4.29 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 4.38-4.42 (1.0H, m), 7.49 (1.0H, d, $J = 9.41$ Hz), 11.48 (1.0H, s).

(106e) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(106d)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.32g、0.69mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(2mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 0.28g(99%)。

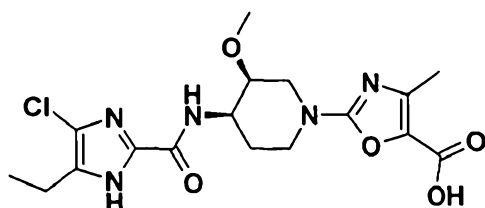
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.14 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.57-1.60 (1.0H, m), 1.85 (1.0H, dq, $J = 4.05, 12.20$ Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.09-3.12 (2.0H, m), 3.30 (3.0H, s), 3.47-3.50 (1.0H, m), 3.85 (1.0H, d, $J = 12.93$ Hz), 4.10-4.13 (2.0H, m), 7.59 (1.0H, d, $J = 8.29$ Hz).

質譜 (FAB) : m/z 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 107) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(例示化合物編號 107)



(107a) 順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(103b)所得順(±)胺甲酸苄基(1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)酯(0.92g、3mmol)、 α -氯乙醯乙酸乙酯(3.29g、20mmol)、碳酸氫鈉(0.84g、10mmol)於120°C攪拌3小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、2/1、4/1)精製，得標題化合物薄褐色固體0.39g(27%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.54-1.55 (1.0H, m), 1.79-1.86 (2.0H, m), 2.35 (3.0H, s), 3.03-3.10 (2.0H, m), 3.33-3.44 (1.0H, m), 3.37 (1.0H, s), 4.19-4.33 (3.0H, m), 4.45-4.49 (1.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.21-5.25 (1.0H, m), 7.33-7.38 (5.0H, m).

(107b) 順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(107a)所得順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.32g、0.77mmol)、10%Pd/C(0.3g)、乙酸乙酯(3mL)、甲醇(3mL)仿

實施例(95b)，得標題化合物褐色油狀物質 0.22g(100%)。

質譜 (APCI) : m/z 284(M+H)⁺。

(107c)順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(107b)所得順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.22g、0.78mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.16g、0.92mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.46g、2.4mmol)、HOBt(0.2g、1.2mmol)DMA(3mL)、二氯甲烷(3mL)仿實施例(106d)操作，得所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/2、1/1、2/1、1/0、乙酸乙酯/甲醇=97/3、93/7)精製，得標題化合物薄黃色固體 0.24g(70%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.26 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.61-1.68 (1.0H, m), 1.82 (1.0H, dq, J = 4.59, 12.49 Hz), 2.27 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.19-3.27 (2.0H, m), 3.31 (3.0H, s), 3.54 (1.0H, s), 3.98-4.03 (1.0H, m), 4.16-4.29 (2.0H, m), 4.22 (2.0H, q, J = 7.11 Hz), 7.63 (1.0H, d, J = 8.25 Hz)。

(107d)順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

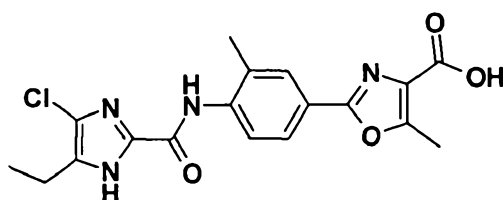
將實施例(107c)所得順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(0.12g、0.27mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(5mL)、THF(3mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固

體 0.10g(89%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.13 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.59-1.61 (1.0H, m), 1.78-1.82 (1.0H, m), 2.18 (3.0H, s), 2.54 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.07-3.11 (2.0H, m), 3.31 (3.0H, s), 3.46-3.49 (1.0H, m), 3.89 (1.0H, d, $J = 13.66$ Hz), 4.13-4.18 (2.0H, m), 7.61 (1.0H, d, $J = 8.29$ Hz), 13.55 (1.0H, br s).

質譜 (FAB) : m/z 412 ($M+H$) $^+$.

(實施例 108)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲基苯基]5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 108)

(108a)N-(3-甲基-4-硝苄醯基)酰胺酸甲酯

將酰胺酸甲酯鹽酸鹽 (6.73g、39.6mmol)、3-甲基-4-硝苯甲酸 (7.18g、3.96mmol)、WSC 鹽酸鹽 (8.05g、42mmol)、DMAP(0.18g、1.5mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (5.42g、42mmol)、二氯甲烷 (100mL) 仿實施例 (102a) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/3、2/3、3/2、3/1) 精製，得標題化合物薄黃色非晶質狀固體 10.56g(90%)。

質譜 (APCI) : m/z 297 ($M+H$) $^+$

(108b)N-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲基苄醯基]酰胺酸

甲酯

於實施例(108a)所得 N-(3-甲基-4-硝苄醯基)酰胺酸甲酯(7.2g、24.3mmol)之乙醇(40mL)溶液加 10%Pd/C(1.2g)、氬大氣下，於室溫攪拌 1 小時 20 分。以 Pd/C 過濾，減壓濃縮，於所得殘渣加水(20mL)、THF(20mL)、碳酸氫鈉(2.52g、30mmol)氯甲酸苄酯(5.37g、30mmol)，於室溫攪拌 1 小時。以二氯甲烷萃取，以水、1N 鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥而濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：氯仿/甲醇=1/0、95/5、90/10、85/15)精製，得標題化合物無色固體 7.4g(76%)。

質譜(APCI)：m/z 401(M+H)⁺

(108c)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲苄基)-5-甲基-4、5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(108b)所得 N-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲基苄醯基)酰胺酸甲酯(5.37g、13.4mmol)、Burgess 試藥(4.0g、16.8mmol)、THF(50mL)仿實施例(97b)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/3、2/3、3/2、3/1)精製，得標題化合物無色固體 4.42g(86%)。

質譜(APCI)：m/z 383 (M+H)⁺

(108d)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲苄基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(108c)所得 2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲苄基)-5-甲基-4、5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(4.4g、11.5mmol)之二氯甲烷(50mL)溶液冷卻為 0°C，加溴三氯乙

烷 (3.20g、16.1mmol)、DBU(2.45g、16.1mmol)。於同溫 3 小時之攪拌後，以 1 鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、2/2、2/1)精製，得標題化合物無色固體 1.75g(40%)。

質譜 (APCI)：m/z 381 (M+H)⁺。

(108e)2-(4-胺基-3-甲苯基)-5-甲基-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將實施例(108d)所得 2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲苯基)-5-甲基-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯 (0.7g、1.7mmol)、10%Pd/C(0.3g)、甲醇(20mL)仿實施例(95b)操作，得標題化合物黃色固體 0.44g(97%)。

質譜 (APCI)：m/z 247 (M+H)⁺。

(108f)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲苯基)-5-甲基-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.18g、1.03mmol)、亞磺醯氯 (4mL)、及實施例(108e)所得 4-胺基-3-甲苯基)-5-甲基-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯 (0.28g、1.14mmol)、吡啶 (5mL)仿實施例(91c)，得標題化合物無色固體 0.32g(77%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm：1.18 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 2.35 (3.0H, s), 2.60 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 2.67 (3.0H, s), 3.84 (3.0H, s), 7.77 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.82 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 7.89 (1.0H, s)。

(108g)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲苯基)-5-甲基-1,3-嘔唑-4-羧酸

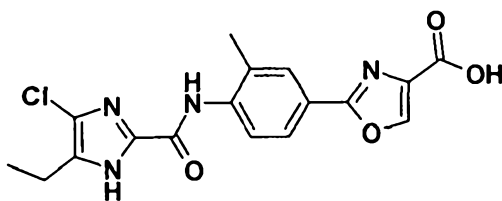
將實施例(108f)所得 2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.12g、0.30mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(5mL)、四氫呋喃(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體0.10g(86%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.33 (3.0H, s), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.61 (3.0H, s), 7.73 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.77 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.60 Hz), 7.83 (1.0H, d, J = 1.60 Hz), 9.89 (1.0H, br s).

質譜(FAB): m/z 389 (M+H)⁺.

(實施例 109)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲基)-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 109)



(109a)N-(3-甲基-4-硝苄醯基)絲胺酸甲酯

將絲胺酸甲酯鹽酸鹽(5.24g、33.7mmol)、3-甲基-4-硝苯甲酸(6.1g、33.7mmol)、WSC 鹽酸鹽(6.71g、35mmol)、DMAP(0.18g、1.5mmol)、N,N-二異丙基乙胺(4.52g、35mmol)、二氯甲烷(100mL)仿實施例(102a)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、2/1、1/0)精製，得標題化合物薄黃色固體8.35g(88%)。

質譜 (APCI) : m/z 283(M+H)⁺

(109b)N-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲基苄醯基)絲胺酸甲酯

於實施例(109a)所得 N-(3-甲基-4-硝苄醯基) 絲胺酸甲酯 (2.39g、8.47mmol)、乙醇(20mL)、加 10%Pd/C(1.2g)、氬大氣下，於室溫攪拌 1 小時。以 Pd/C 過濾，減壓濃縮，於所得殘渣加水(10mL)、THF(10mL)、碳酸氫鈉(0.84g、10mmol)氯甲酸苄酯(1.62g、9mmol)，於室溫攪拌 1 小時。以乙酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥而濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：氯仿/甲醇=1/0、98/2、96/4、94/6、92/8)精製，得標題化合物無色固體 1.8g(55%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 2.27 (3.0H, s), 3.64 (3.0H, s), 3.78 (2.0H, t, J = 5.73 Hz), 4.52 (1.0H, dd, J = 12.56, 5.49 Hz), 5.00-5.05 (1.0H, m), 5.17 (2.0H, s), 7.33-7.45 (5.0H, m), 7.58 (1.0H, d, J = 8.29 Hz), 7.69-7.73 (2.0H, m), 8.43 (1.0H, d, J = 7.32 Hz), 9.14 (1.0H, s).

(109c)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲基)-4,5-二氫-1,3-嘔唑-4-羧酸甲酯

將實施例(109b)所得 N-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲基苄醯基)絲胺酸甲酯(1.8g、4.66mmol)、Burgess 試藥(1.44g、6.06mmol)、THF(15mL)仿實施例(97b)操作，以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、2/1)精製，得標題化合物無色固體 1.43g(83%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 2.25 (3.0H, s), 3.81 (3.0H, s), 4.58 (1.0H, dd, $J = 10.09, 8.71$ Hz), 4.67 (1.0H, dd, $J = 8.71, 7.79$ Hz), 4.93 (1.0H, dd, $J = 10.09, 7.79$ Hz), 5.22 (2.2H, s), 6.63 (1.0H, s), 7.36-7.43 (5.2H, m), 7.81 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz), 7.82 (1.0H, s), 8.06 (1.0H, d, $J = 7.79$ Hz).

(109d) 2-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(109c)所得 2-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲苯基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (1.43g、3.88mmol)、溴三氫乙烷 (414 μL 、4.1mmol)、DBU (628 μL 、4.1mmol)、二氯甲烷 (10mL) 仿實施例(108d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/4、1/2、1/1、2/1) 精製，得標題化合物無色固體 0.7g (49%)。

質譜 (APCI) : m/z 367 ($M+H$) $^+$.

(109e) 2-(4-胺基-3-甲苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將實施例(109d)所得 2-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (0.4g、1.09mmol)、10% Pd/C (0.2g)、甲醇 (10mL) 仿實施例(95b)操作，得標題化合物無色油狀物質 0.26g (100%)。

質譜 (APCI) : m/z 243 ($M+H$) $^+$.

(109f) 2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯

將 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.12g、0.69mmol)、亞磺

醯氯(4mL)、及實施例(109e)所得 4-胺基-3-甲苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.23g、0.95mmol)、吡啶(5mL)仿實施例(91c),得標題化合物薄褐色固體 135mg(50%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 2.36 (3.0H, s), 2.61 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.85 (3.0H, s), 7.79 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.87 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.94 (1.0H, s), 8.97 (1.0H, d, $J = 1.38$ Hz), 9.92 (1.0H, s).

(109g)2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

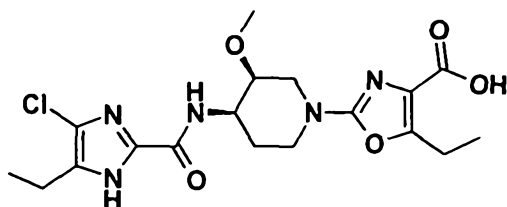
將實施例(109f)所得 2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.13g、0.33mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、四氫呋喃(5mL)仿實施例(91d),得標題化合物無色固體 0.10g(80%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.18 (3.0H, t, $J = 7.49$ Hz), 2.60 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 7.76 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.82 (1.0H, dd, $J = 8.71, 1.38$ Hz), 7.88 (1.0H, d, $J = 1.38$ Hz), 8.24 (1.0H, s), 9.90 (1.0H, s).

質譜(FAB): m/z 375 ($M+H$) $^+$.

(實施例 110)順(\pm)2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基吡啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 110)



(110a) 3-溴-2-氧戊酸丁酯

將 2-氧戊酸丁酯 (記載於 Cuvigny; C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.; 240; 1955; 206.、12g、69.8mmol)、溴 (3.33mL、65mmol)、氯仿 (80mL) 仿實施例 (106a) 操作，得標題化合物無色液體 16.15g (99%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.96 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.08 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.42-1.46 (2.0H, m), 1.72-1.76 (2.0H, m), 1.96-2.09 (1.0H, m), 2.10-2.20 (1.0H, m), 4.33 (2.0H, td, J = 6.65, 3.52 Hz), 4.96 (1.0H, dd, J = 8.02, 6.19 Hz),.

(110b) 順(±)2-(4-{(苄氧基)羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例 (103b) 所得順(±)胺甲酸苄基 (1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基) 酯 (0.98g、3.2mmol)、實施例 (110a) 所得 3-溴-2-氧戊酸丁酯 (5g、19.9mmol)、碳酸氫鈉 (0.63g、7.5mmol)、THF (20mL) 仿實施例 (103c) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/4、1/2、1/1、2/1、4/1) 精製，得標題化合物黃色固體 1.5g (100%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.95 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.22 (3.0H, d, J = 7.39 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J =

7.45, 7.57 Hz), 1.72 (2.0H, tt, $J = 7.45, 7.34$ Hz), 1.71-1.78 (1.0H, m), 1.88 (1.0H, tdd, $J = 12.11, 12.11, 4.24$ Hz), 2.75 (2.0H, q, $J = 7.39$ Hz), 2.99-3.04 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.63-3.69 (1.0H, m), 3.80-3.83 (1.0H, br m), 4.11-4.13 (1.0H, m), 4.27 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 4.28 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 4.29-4.35 (1.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.23 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(110c) 順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(110b)所得順(±)2-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.5g、1.09mmol)、10%Pd/C(0.2g)、乙酸乙酯(3mL)、甲醇(3mL)仿實施例(95b)，得標題化合物黃色油狀物質 0.38g(100%)。

質譜(APCI)： m/z 325 ($M+H$)⁺。

(110d) 順(±)2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(110c)所得順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.35g、1.45mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(0.11g、0.6mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.38g、2mmol)、HOBt(0.13g、1mmol)、DMA(3mL)、二氯甲烷(3mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、3/2、2/1)精製，得標題化合物無色固體 0.23g(80%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm：0.92 (3.0H, t, $J =$

7.39 Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.15 (3.0H, d, $J = 7.11$ Hz), 1.37 (2.0H, tq, $J = 7.45, 7.39$ Hz), 1.63 (2.0H, tt, $J = 7.45, 7.45$ Hz), 1.61-1.66 (1.0H, m), 1.81-1.88 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.45$ Hz), 2.87 (2.0H, q, $J = 7.39$ Hz), 3.11-3.17 (2.0H, m), 3.32 (3.0H, s), 3.49-3.51 (1.0H, br m), 3.55-3.62 (1.0H, m), 3.92 (1.0H, d, $J = 11.96$ Hz), 4.18 (2.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 4.14-4.20 (2.0H, m), 7.59 (1.0H, d, $J = 8.54$ Hz).

(110e) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(110d)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.14g、0.29mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(5mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 78mg(63%)。

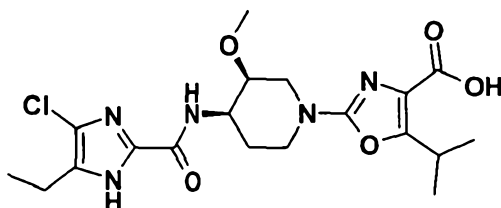
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.09 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.13 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.53-1.55 (1.0H, m), 1.84 (1.0H, tdd, $J = 12.04, 12.04, 3.55$ Hz), 2.54 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.79-2.83 (1.0H, m), 2.89-2.96 (1.0H, m), 3.05-3.13 (2.0H, m), 3.29 (3.0H, s), 3.45-3.48 (1.0H, m), 3.85 (1.0H, d, $J = 13.30$ Hz), 4.12-4.14 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜(ESI): m/z 426 ($M+H$) $^+$.

(實施例 111) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 111)



(111a) 3-溴-4-甲基-2-氧丁酸丁酯

將 2-氧戊酸丁酯(記載於 Akimova, L.N.; Bel'di, E.S.; J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.); 5; 9; 1969; 1530-1531; Zh. Org. Khim.; 5; 9; 1969; 1569-1571.、13.2g、76.7mmol)、溴(3.59mL、70mmol)、氯仿(80mL)仿實施例(106a)操作，得標題化合物無色液體 18.5g(99%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.06 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, d, J = 6.42 Hz), 1.46-1.42 (2.0H, m), 1.74 (2.0H, tt, J = 7.34, 6.56 Hz), 2.40-2.30 (1.0H, m), 4.32 (2.0H, td, J = 6.65, 2.75 Hz), 4.84 (1.0H, d, J = 7.79 Hz).

(111b) 順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(103b)所得順(±)胺甲酸苄基(1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)酯(0.97g、3.16mmol)、實施例(111a)所得 3-溴-4-甲基-2-氧丁酸丁酯(7.6g、30.2mmol)、碳酸氫鈉(0.7g、8.3mmol)、THF(20mL)仿實施例(103c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、1/1、3/2、2/1)精製，得標題化合物無色固體 0.43g(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.95 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.22 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.23 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.41 (2.0H, tq, $J = 7.45, 7.57$ Hz), 1.71-1.78 (1.0H, m), 1.72 (2.0H, tt, $J = 7.45, 7.34$ Hz), 1.88 (1.0H, tdd, $J = 12.11, 12.11, 4.24$ Hz), 2.99-3.04 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.42-3.44 (1.0H, br m), 3.63-3.69 (1.0H, m), 3.80-3.83 (1.0H, br m), 4.11-4.13 (1.0H, m), 4.27 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 4.28 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 4.29-4.35 (1.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.23 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(111c) 順 (\pm)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(111b)所得順 (\pm)2-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯 (0.45g、0.95mmol)、10%Pd/C(0.2g)、甲醇(3mL)仿實施例(95b)，得標題化合物黃色油狀物質 0.31g(96%)。

質譜 (APCI) : m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(111d) 順 (\pm)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(111c)所得順 (\pm)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯 (0.31g、0.91mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (0.11g、0.6mmol)、WSC 鹽酸鹽 (0.39g、2mmol)、HOBt(0.13g、1mmol)、DMA(3mL)、二氯甲烷(3mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：

乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色固體 0.24g(77%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.92 (3.0H, t, $J = 7.39$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.21 (6.0H, d, $J = 7.11$ Hz), 1.37 (2.0H, tq, $J = 7.45, 7.39$ Hz), 1.61-1.66 (1.0H, m), 1.63 (2.0H, tt, $J = 7.45, 7.45$ Hz), 1.81-1.88 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.45$ Hz), 3.11-3.17 (2.0H, m), 3.32 (3.0H, s), 3.49-3.51 (1.0H, br m), 3.55-3.62 (1.0H, m), 3.92 (1.0H, d, $J = 11.96$ Hz), 4.14-4.20 (2.0H, m), 4.18 (2.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 7.59 (1.0H, d, $J = 8.54$ Hz).

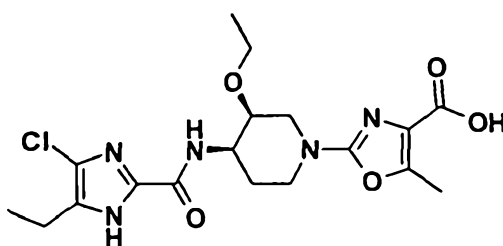
(111e)順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(111d)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-異丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.15g、0.30mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 0.12g(90%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.11-1.16 (9.0H, m), 1.53-1.55 (1.0H, m), 1.79-1.86 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.45$ Hz), 3.06-3.12 (2.0H, m), 3.29 (3.0H, s), 3.47 (1.0H, s), 3.69-3.75 (1.0H, m), 3.88 (1.0H, d, $J = 12.45$ Hz), 4.14-4.17 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, $J = 8.54$ Hz), 13.36 (1.0H, br s).

質譜 (FAB): m/z 439 ($M+H$) $^+$.

(實施例 112)順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 112)

(112a)3-乙氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.2g、20mmol) 氫化鈉 (55% 含量、1.31g、30mmol)、1-碘乙烷 (6.24g、40mmol)、DMF (50mL) 仿實施例 (90a) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、4/1、2/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 4.90g (85%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.21-1.24 (3.0H, br m), 1.46 (9.0H, s), 1.73-1.79 (2.0H, m), 2.76-2.82 (1.0H, m), 2.93-3.04 (1.0H, m), 3.22 (3.0H, s), 3.23 (3.0H, s), 3.32-3.40 (1.0H, m), 3.43 (1.0H, dq, $J = 8.71, 7.34$ Hz), 3.75-3.80 (1.0H, br m), 4.00-4.27 (1.0H, m).

質譜 (APCI): m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(112b)3-乙氧基-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (112a) 所得 3-乙氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (4.99g、14.2mmol)、水/TFA 混合溶液 (1/1、35mL)、二羧酸二第三丁酯 (4.37g、20mmol) 仿實施例 (90b) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、

5/1、2/1、1/1)精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 3.3g(77%)。

質譜 (APCI) : m/z 244(M+H)⁺

(112c)順(±)4-(苄胺基)-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(90b)所得 3-乙氧基-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (3.4g、14mmol)、苄胺(1.65g、15.4mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(5.93g、28mmol)、1,2-二氯乙烷(40mL)仿實施例(90c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1、1/1、1/3、0/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 4.06g(87%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.16-1.20 (3.0H, m), 1.46 (9.0H, s), 1.61-1.72 (3.0H, m), 2.71-2.75 (1.0H, m), 2.92-2.95 (2.0H, m), 3.37 (1.0H, dq, J = 8.71, 7.34 Hz), 3.47-3.51 (1.0H, m), 3.66-4.05 (2.0H, m), 3.77 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 3.83 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 7.22-7.36 (5.0H, m).

(112d)順(±)4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(112c)所得順(±)4-(苄胺基)-3-(乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.06g、12.1mmol)、10%Pd/C(濕、1.1g)、甲酸鉍(2.87g、46mmol)、甲醇(30mL)仿實施例(90d)操作，得標題化合物無色油狀物質 2.28g(94%)。

質譜 (APCI) : m/z 201 (M+H)⁺

(112e)順(±)4-[[苄氧基]羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(112d)所得順(±)4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.28g、11.4mmol)碳酸氫鈉(1.26g、15mmol)、氯甲酸苄酯(2.69g、15mmol)、THF(15mL)、水(15mL)仿實施例(103a)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1)精製，得標題化合物無色固體4.34g(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14-1.18 (3.0H, br m), 1.45 (9.0H, s), 1.62-1.78 (2.0H, m), 2.71-2.77 (2.0H, m), 3.32 (1.0H, dq, J = 8.71, 7.34 Hz), 3.39-3.42 (1.0H, br m), 3.68-3.76 (2.0H, br m), 4.00-4.18 (1.0H, m), 4.28-4.40 (1.0H, m), 5.10 (2.0H, s), 5.17-5.24 (1.0H, m), 7.33-7.38 (5.0H, m).

(112f)順(±)苄基(1-胺甲醯基-3-乙氧基哌啶-4-基)胺甲酸酯

將實施例(112e)所得順(±)4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.6g、9.52mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(30ml、120mmol)、異氰酸三甲基矽烷酯(1.37g、11.9mmol)仿實施例(103b)，得標題化合物無色固體2.5g(82%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.05 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.40-1.44 (1.0H, m), 1.55-1.64 (1.0H, m), 2.92-2.94 (2.0H, m), 3.34-3.37 (2.0H, m), 3.52 (1.0H, tq, J = 7.34, 8.17 Hz), 3.61-3.71 (2.0H, m), 3.83 (1.0H, dd, J = 13.75, 5.04 Hz), 5.01 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 5.06 (1.0H, d,

$J = 12.38$ Hz), 5.85 (2.0H, s), 7.08 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz), 7.31-7.37 (5.0H, m).

(112g)順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(112f)所得順(±)苄基(1-胺甲醯基-3-乙氧基哌啶-4-基)胺甲酸酯(0.88g、2.74mmol)、實施例(106a)所得3-溴-2-氧丁酸丁酯(4g、16.8mmol)、碳酸氫鈉(0.7g、8.33mmol)、THF(15mL)仿實施例(103c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/10、1/2、1/1、2/1、4/1)精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 1.05g(83%)

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.09 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.37-1.47 (2.0H, m), 1.64 (1.8H, d, $J = 9.63$ Hz), 1.68-1.75 (3.0H, m), 1.91 (1.0H, dq, $J = 4.58, 12.15$ Hz), 2.48 (3.0H, s), 2.98-3.06 (2.0H, m), 3.36 (1.0H, dq, $J = 9.17, 7.34$ Hz), 3.51 (1.0H, br s), 3.69 (1.0H, dq, $J = 9.17, 7.34$ Hz), 3.78-3.81 (1.0H, m), 4.06-4.13 (1.0H, m), 4.19-4.35 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.21 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.32-7.38 (5.0H, m).

(112h)順(±)2-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(112g)所得順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(1.05g、2.1mmol)、10%Pd/C(0.25g)、甲醇(15mL)仿實施例(95b)，

得標題化合物薄褐色油狀物質 0.66g(88%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.95 (3.0H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.15 (3.0H, t, $J = 6.95$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.44, 7.40$ Hz), 1.65-1.85 (5.0H, m), 2.49 (3.0H, s), 3.00 (1.0H, dt, $J = 9.35, 3.60$ Hz), 3.13-3.21 (2.0H, m), 3.42-3.46 (1.0H, m), 3.69 (1.0H, dq, $J = 9.76, 6.95$ Hz), 3.86-3.92 (1.0H, m), 3.99 (1.0H, ddd, $J = 13.66, 5.12, 1.22$ Hz), 4.28 (2.0H, td, $J = 6.83, 2.93$ Hz).

(112 i) 順(\pm)2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(112h)所得順(\pm)2-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.66g、2.03mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.2g、1mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.5g、2.5mmol)、HOBt(0.2g、1.5mmol)、二氯甲烷(5mL)、DMA(3mL)仿實施例(106d)，得標題化合物黃色非晶質狀固體 0.21g(44%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.91 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.02 (3.0H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.49$ Hz), 1.37 (2.0H, tq, $J = 7.57, 7.57$ Hz), 1.58-1.66 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, tdd, $J = 12.38, 12.38, 4.36$ Hz), 2.45 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.39 (1.0H, dq, $J = 9.63, 6.88$ Hz), 3.56-3.64 (2.0H, m), 3.90 (1.0H, br d), 4.08-4.19 (4.0H, m), 7.56 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz).

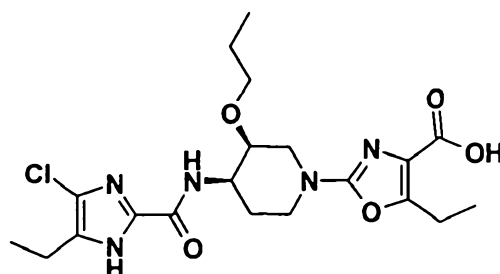
(112j) 順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(112i)所得順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.2g、0.42mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(2mL)、THF(3mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 90mg(51%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.02 (3.0H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.58-1.60 (1.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, $J = 4.13, 12.38$ Hz), 2.42 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.08-3.15 (2.0H, m), 3.29-3.43 (2.0H, m), 3.58-3.61 (2.0H, m), 3.86 (1.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.05-4.14 (2.0H, m), 7.56 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜(FAB): m/z 426 ($M+H$) $^+$.

(實施例 113) 順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 113)

(113a) 3-烯丙氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.2g、

20mmol) 氫化鈉 (55% 含量、1.31g、30mmol)、烯丙基碘 (5.03g、30mmol)、DMF(50mL) 仿實施例 (90a) 操作，所得殘渣以柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、4/1、2/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 5.64g (93%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9.0H, s), 1.73-1.86 (2.0H, m), 2.73-2.85 (1.0H, m), 2.92-3.02 (1.0H, m), 3.40-3.45 (1.0H, m), 3.82-4.04 (2.0H, m), 4.14-4.25 (2.0H, m), 5.16-5.21 (1.0H, m), 5.30 (1.0H, dd, $J = 16.96, 1.38$ Hz), 5.91-5.97 (1.0H, m).

(113b) 3-烯丙氧基-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (113a) 所得 3-烯丙氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.64g、18.7mmol)、水/TFA 混合溶液 (1/1、35mL)、二羧酸二第三丁酯 (4.8g、22mmol) 仿實施例 (90b) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、5/1、2/1、1/1) 精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 4.37g (91%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.50 (9.0H, s), 2.41-2.58 (2.0H, m), 3.31-3.33 (2.0H, br m), 3.86-3.88 (1.0H, br m), 4.02-4.08 (2.0H, m), 4.21-4.26 (1.0H, m), 5.22 (1.0H, d, $J = 10.54$ Hz), 5.31 (1.0H, d, $J = 17.00$ Hz), 5.91 (1.0H, ddt, $J = 17.00, 10.54, 5.50$ Hz).

(113c) 順(±)4-(苄胺基)-3-烯丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (113b) 所得 3-烯丙氧基-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁

酯 (4.37g、17.1mmol)、苄胺 (2.02g、18.9mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉 (6.36g、30mmol)、1,2-二氯乙烷 (40mL) 仿實施例 (90c) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、1/1、1/3、0/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 4.96g (84%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9.0H, s), 1.61-1.71 (4.0H, m), 2.72-2.76 (1.0H, m), 2.92-2.96 (2.0H, m), 3.53-3.58 (0.0H, br m), 3.80 (2.0H, d, $J = 3.67$ Hz), 3.88-3.93 (2.0H, m), 4.03-4.18 (2.0H, m), 5.17 (1.0H, d, $J = 10.54$ Hz), 5.27 (1.0H, dd, $J = 16.55, 1.60$ Hz), 5.91 (1.0H, ddt, $J = 16.55, 10.54, 5.50$ Hz), 7.24-7.26 (1.0H, m), 7.30-7.35 (4.0H, m).

(113d) 順 (\pm) 4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (113c) 所得順 (\pm) 4-(苄胺基)-3-(烯丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (4.96g、14.3mmol)、10% Pd/C (濕、1.5g)、甲酸銨 (5.42g、86mmol)、甲醇 (30mL) 仿實施例 (90d) 操作，得標題化合物無色油狀物質 3.41g (93%)。

質譜 (APCI): m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(113e) 順 (\pm) 4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (113d) 所得順 (\pm) 4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (3.41g、13.2mmol) 碳酸氫鈉 (1.26g、15mmol)、氫甲酸苄酯 (2.81g、16mmol)、THF (15mL)、水 (15mL) 仿實施例 (103a) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯 /

己烷 = 1/4、1/2、1/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 5.14g(99%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.88-0.92 (3.0H, m), 1.45 (9.0H, s), 1.50-1.77 (4.0H, m), 2.65-2.85 (2.0H, m), 3.22 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.36-3.43 (1.0H, m), 3.58-3.63 (1.2H, br m), 3.70-3.76 (1.0H, m), 3.95-4.18 (1.0H, m), 4.29-4.41 (1.0H, m), 5.10 (2.0H, s), 5.18-5.26 (1.0H, m), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(113f) 順(±)苄基(1-胺甲醯基-3-丙氧基哌啶-4-基)胺甲酸酯

將實施例(112e)所得順(±)4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.9g、10mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(30ml、120mmol)、異氰酸三甲基矽烷酯(1.49g、13mmol)仿實施例(103b)，得標題化合物無色固體 2.66g(80%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 0.82 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.42-1.47 (3.0H, m), 1.57-1.64 (1.0H, m), 2.91-2.97 (2.0H, m), 3.25 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.88 Hz), 3.36 (1.0H, br s), 3.44 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.88 Hz), 3.60-3.64 (1.0H, m), 3.68-3.71 (1.0H, m), 3.83 (1.0H, dd, J = 13.75, 4.58 Hz), 5.03 (2.0H, q, J = 12.69 Hz), 5.85 (2.0H, br s), 7.06 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.29-7.39 (4.0H, m).

(113g) 順(±)2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-嘔唑-4-羧酸丁酯

將實施例(113f)所得順(±)苄基(1-胺甲醯基-3-丙氧基哌啶-4-基)胺甲酸酯(0.80g、2.39mmol)、實施例(110a)所得3-溴-2-氧戊酸丁酯(4g、15.9mmol)、碳酸氫鈉(0.7g、8.33mmol)、THF(15mL)仿實施例(103c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/10、1/2、1/1、2/1、4/1)精製，得標題化合物薄褐色油狀物質1.01g(87%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.83 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.44-1.53 (2.0H, m), 1.70-1.75 (1.0H, m), 1.72 (2.0H, tt, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.92 (1.0H, tdd, J = 12.15, 12.15, 4.36 Hz), 2.91 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.01-3.05 (2.0H, m), 3.26 (1.0H, dt, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.51 (1.0H, br s), 3.58 (1.0H, dt, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.77-3.83 (1.0H, br m), 4.08-4.13 (1.0H, m), 4.22-4.31 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.19 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 5.30 (1.0H, s), 7.32-7.38 (5.0H, m).

(113h)順(±)2-(4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(113g)所得順(±)2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(1.01g、2.1mmol)、10%Pd/C(0.25g)、甲醇(15mL)仿實施例(95b)，得標題化合物薄黃色油狀物質0.70g(95%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (3.0H, t, J =

6.87 Hz), 0.95 (3.0H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.31, 7.44$ Hz), 1.52-1.55 (2.0H, m), 1.61-1.81 (5.0H, m), 2.48 (3.0H, s), 3.00 (1.0H, dt, $J = 9.35, 3.54$ Hz), 3.14-3.19 (1.0H, m), 3.34 (1.0H, dt, $J = 9.02, 6.34$ Hz), 3.41-3.45 (1.0H, m), 3.59 (1.0H, dt, $J = 9.02, 6.34$ Hz), 3.88-3.94 (1.0H, m), 4.01 (1.0H, ddd, $J = 13.78, 5.00, 1.34$ Hz), 4.28 (2.0H, td, $J = 6.93, 2.93$ Hz).

(113 i) 順(±)2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(113h)所得順(±)2-(4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.70g、2.0mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.2g、1mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.5g、2.5mmol)、HOBt(0.2g、1.5mmol)、二氯甲烷(5mL)、DMA(3mL)仿實施例(106d)，得標題化合物無色非晶質狀固體 0.21g(41%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.80 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 0.91 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.13 (3.0H, t, $J = 7.49$ Hz), 1.15 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.32-1.45 (4.0H, m), 1.58-1.66 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, ddd, $J = 24.76, 12.38, 4.13$ Hz), 2.54 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.87 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.29 (1.0H, dt, $J = 9.17, 7.34$ Hz), 3.52 (1.0H, dt, $J = 9.17, 7.34$ Hz), 3.58 (1.0H, s), 3.91 (1.0H, d, $J = 13.75$ Hz), 4.12-4.22 (4.0H, m), 7.58 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz).

(113j) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

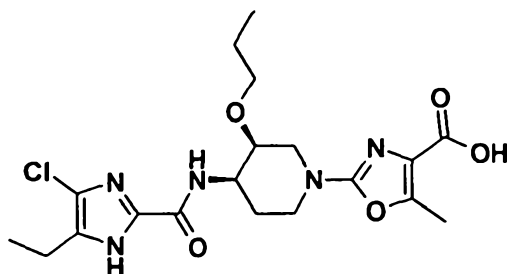
將實施例(113i)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.2g、0.39mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 119mg(67%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.81 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.37 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.37 Hz), 1.57-1.63 (1.0H, m), 1.87 (1.0H, dq, J = 4.24, 12.04 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 2.86 (1.0H, dq, J = 2.05, 7.34 Hz), 2.88 (1.0H, dq, J = 2.05, 7.34 Hz), 3.09-3.17 (2.0H, m), 3.28 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.53 Hz), 3.52 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.53 Hz), 3.57 (1.0H, br s), 3.89 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.09-4.15 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

質譜(FAB): m/z 454 (M+H)⁺.

(實施例 114) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 114)



(114a) 順(±)2-(4-{{(苜氧基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-咪唑-4-羧酸丁酯

將實施例(113f)所得順(±)苜基(1-胺甲醯基-3-丙氧基哌啶-4-基)胺甲酸酯(0.80g、2.39mmol)、實施例(106a)所得3-溴-2-氧丁酸丁酯(4g、16.9mmol)、碳酸氫鈉(0.7g、8.33mmol)、THF(15mL)仿實施例(103c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/10、1/2、1/1、2/1、4/1)精製，得標題化合物薄褐色油狀物質0.98g(98%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.83 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 0.95 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.37-1.51 (4.0H, m), 1.68-1.75 (3.0H, m), 1.91 (1.0H, tdd, $J = 12.38, 12.26, 4.47$ Hz), 2.48 (3.0H, s), 3.00-3.04 (2.0H, m), 3.26 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.88$ Hz), 3.49-3.52 (1.0H, br m), 3.58 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.88$ Hz), 3.77-3.83 (0.9H, br m), 4.08-4.15 (1.0H, m), 4.23-4.33 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.19 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 5.30 (1.0H, s), 7.32-7.38 (5.0H, m).

(114b) 順(±)2-(4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-咪唑-4-羧酸丁酯

將實施例(114a)所得順(±)2-(4-{{(苜氧基)羰基}胺基}-3-

丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯 (0.98 g、2.1 mmol)、10% Pd/C (0.25 g)、甲醇 (15 mL) 仿實施例 (95b)，得標題化合物薄黃色油狀物質 0.67 g (95%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.88 (3.0H, t, $J = 6.87$ Hz), 0.95 (3.0H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.31, 7.44$ Hz), 1.52-1.55 (2.0H, m), 1.61-1.81 (5.0H, m), 2.48 (3.0H, s), 3.00 (1.0H, dt, $J = 9.35, 3.54$ Hz), 3.14-3.19 (1.0H, m), 3.34 (1.0H, dt, $J = 9.02, 6.34$ Hz), 3.41-3.45 (1.0H, m), 3.59 (1.0H, dt, $J = 9.02, 6.34$ Hz), 3.88-3.94 (1.0H, m), 4.01 (1.0H, ddd, $J = 13.78, 5.00, 1.34$ Hz), 4.28 (2.0H, td, $J = 6.93, 2.93$ Hz).

(114c) 順 (\pm) 2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例 (114b) 所得順 (\pm) 2-(4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯 (0.67 g、1.98 mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (85% 含量、0.2 g、1 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (0.5 g、2.5 mmol)、HOBt (0.2 g、1.5 mmol)、二氯甲烷 (5 mL)、DMA (3 mL) 仿實施例 (106d)，得標題化合物無色非晶質狀固體 0.22 g (44%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.80 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 0.91 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.13 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.38 (2.0H, tq, $J = 7.34, 7.34$ Hz), 1.59-1.65 (3.0H, m), 1.85 (1.0H, dq, $J = 4.24, 12.04$ Hz), 2.45 (3.0H, s), 2.54 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.09-3.28 (3.0H, m), 3.29

(1.0H, dt, $J = 9.17, 6.88$ Hz), 3.52 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.88$ Hz), 3.58 (1.0H, br s), 3.91 (1.0H, br d), 4.08-4.20 (4.0H, m), 7.57 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

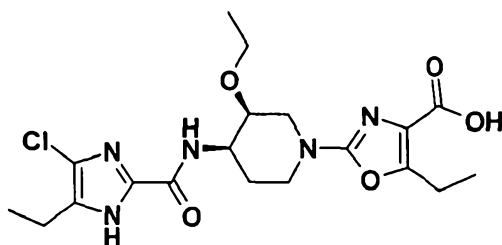
(114d) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(113 i)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.21g、0.42mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 153mg(82%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.81 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.36-1.47 (2.0H, m), 1.60-1.61 (1.0H, m), 1.87 (1.0H, dq, $J = 4.24, 12.04$ Hz), 2.42 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.08-3.18 (2.0H, m), 3.28 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.88$ Hz), 3.52 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.88$ Hz), 3.57 (1.0H, s), 3.88 (1.0H, d, $J = 13.75$ Hz), 4.09-4.15 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜(FAB): m/z 440 ($M+H$) $^+$.

(實施例 115) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸



(例示化合物編號 115)

(115a) 順(±)2-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例(112f)所得順(±)苄基(1-胺甲醯基-3-乙氧基哌啶-4-基)胺甲酸酯(0.95g、3mmol)、實施例(106a)所得3-溴-2-氧戊酸丁酯(5g、19.9mmol)、碳酸氫鈉(0.72g、9mmol)、THF(15mL)仿實施例(103c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/10、1/2、1/1、2/1、4/1)精製，得標題化合物薄黃色油狀物質1.21g(86%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.10 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.21 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J = 7.94, 7.34$ Hz), 1.70-1.76 (1.0H, m), 1.71 (2.0H, tt, $J = 7.94, 7.74$ Hz), 1.91 (1.0H, tdd, $J = 12.48, 12.48, 5.47$ Hz), 2.91 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.98-3.07 (2.0H, m), 3.36 (1.0H, dq, $J = 9.17, 7.11$ Hz), 3.52 (1.0H, br s), 3.69 (1.0H, dq, $J = 9.17, 7.11$ Hz), 3.79-3.81 (1.0H, br m), 4.09-4.13 (2.0H, m), 4.22-4.33 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.21 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(115b) 順(±)2-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(115a)所得順(±)2-(4-[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(1.21g、2.5mmol)、10%Pd/C(0.25g)、甲醇(15mL)仿實施例(95b)，得標題化合物薄褐色油狀物質0.89g(97%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, J = 7.32 Hz), 1.16 (3.0H, t, J = 6.95 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.32, 7.32 Hz), 1.62-1.83 (5.0H, m), 2.92 (2.0H, q, J = 7.44 Hz), 2.99-3.01 (1.0H, m), 3.13-3.23 (1.5H, m), 3.44-3.50 (2.5H, m), 3.66-3.73 (1.0H, m), 3.89-4.02 (1.5H, m), 4.26-4.29 (1.5H, m).

(115c)順(±)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(115b)所得順(±)2-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.89g、2.63mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.2g、1mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.5g、2.5mmol)、HOBt(0.2g、1.5mmol)、二氯甲烷(5mL)、DMA(3mL)仿實施例(106d)，得標題化合物無色非晶質狀固體0.25g(49%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.91 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.02 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.16 (3.0H, t, J = 7.79 Hz), 1.37 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.59-1.66 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, J = 4.13, 12.15, Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 2.88 (2.0H, ddd, J = 15.02, 7.68, 1.95 Hz), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.40

(1.0H, dq, $J = 9.17, 7.34$ Hz), 3.57-3.64 (2.0H, m), 3.92 (1.0H, br d), 4.09-4.20 (4.0H, m), 7.57 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

(115d) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸

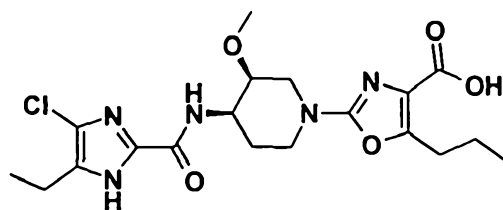
將實施例(115c)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-乙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.24g、0.48mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(4mL)、THF(6mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 160mg(75%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.02 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.13 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.59-1.61 (1.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, $J = 4.05, 12.20$ Hz), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.45$ Hz), 2.85-2.91 (2.0H, m), 3.10-3.16 (2.0H, m), 3.39-3.42 (1.0H, m), 3.58-3.63 (2.0H, m), 3.89 (1.0H, d, $J = 13.30$ Hz), 4.10-4.13 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜(FAB): m/z 440 ($M+H$) $^+$.

(實施例 116) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸

(例示化合物編號 116)



(116a) 3-溴-2-氧己酸丁酯

將 2-氧己酸丁酯 (Lapkin, I.I.; Dvinskikh, V.V.; J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.); 48; 1978; 2278-2280; Zh. Obshch. Khim.; 48; 1978; 2509-2511.、3.41g、18.3mmol)、溴 (2.55g、16mmol)、氯仿 (30mL) 仿實施例 (106a) 操作，得標題化合物無色液體 5.14g (100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 0.98 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.39-1.49 (4.0H, m), 1.72-1.76 (2.0H, m), 1.94-2.12 (2.0H, m), 4.33 (1.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 4.33 (1.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 5.03 (1.0H, dd, $J = 8.48, 6.19$ Hz).

(116b) 順(±)2-(4-[(苄氧基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯

將實施例 (103b) 所得順(±)胺甲酸苄基 (1-胺甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基) 酯 (0.95g、3.09mmol)、實施例 (116a) 所得 3-溴-2-氧己酸丁酯 (5.1g、19.2mmol)、碳酸氫鈉 (0.64g、7.6mmol)、THF (20mL) 仿實施例 (103c) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/4、2/3、1/1、3/2、2/1) 精製，得標題化合物薄黃色固體 1.02g (70%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 0.96 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.42 (2.0H, tq, $J =$

7.56, 7.34 Hz), 1.64 (2.0H, tt, $J = 7.56, 7.56$ Hz), 1.65-1.77 (1.0H, m), 1.71 (2.0H, tq, $J = 7.45, 7.34$ Hz), 1.87 (1.0H, tdd, $J = 12.35, 12.34, 4.47$ Hz), 2.87 (2.0H, td, $J = 7.45, 2.60$ Hz), 2.97-3.05 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.42 (1.0H, br s), 3.78-3.84 (1.0H, br m), 4.09-4.13 (1.0H, m), 4.22-4.35 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.24 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.34-7.38 (5.0H, m).

(116c) 順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(116b)所得順(±)2-(4-[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(1.0g、2.1mmol)、10%Pd/C(0.25g)、甲醇(10mL)仿實施例(95b)，得標題化合物黃色油狀物質0.69g(96%)。

質譜(APCI)： m/z 340 ($M+H$)⁺。

(116d) 順(±)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯

將實施例(116c)所得順(±)2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.69g、2.0mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.2g、1mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.5g、2.5mmol)、HOBt(0.2g、1.5mmol)、DMA(3mL)、二氯甲烷(3mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色固體0.22g(44%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm：0.90 (3.0H, t,

J = 7.34 Hz), 0.91 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.33-1.42 (2.0H, m), 1.56-1.66 (5.0H, m), 1.85 (1.0H, ddd, J = 24.53, 12.38, 4.36 Hz), 2.49-2.51 (2.0H, m), 2.54 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 2.78-2.91 (2.0H, m), 3.10-3.18 (2.0H, m), 3.30 (3.0H, s), 3.50 (1.0H, s), 3.91 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.14-4.20 (4.0H, m), 7.60 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

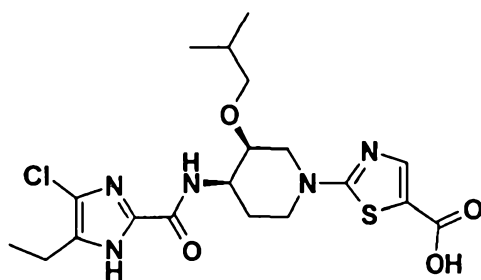
(116e) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-丙基-1,3-噁唑-4-羧酸

將實施例(116d)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-5-丙基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-羧酸丁酯(0.22g、0.44mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(2mL)、THF(3mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 176mg(91%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.91 (3.0H, q, J = 7.03 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.55-1.62 (3.0H, m), 1.85 (1.0H, dq, J = 4.01, 12.26 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.82-2.87 (2.0H, m), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.30 (3.0H, s), 3.50 (1.0H, br s), 3.90 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.13-4.20 (2.0H, m), 7.60 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

質譜(FAB): m/z 440 (M+H)⁺.

(實施例 117) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-異丁氧哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸



(例示化合物編號 117)

(117a)4,4-二甲氧基-3-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氧基]-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.2g、20mmol)、氫化鈉 (55% 含量、1.31g、30mmol)、3-氯-2-甲基-1-丙烯 (3.63g、40mmol)、DMF (50mL) 仿實施例 (90a) 操作，所得殘渣以柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、4/1、2/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 4.85g (77%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (9.0H, s), 1.70-1.74 (1.0H, m), 1.76 (3.0H, s), 1.83-1.89 (1.0H, m), 2.73-2.85 (1.0H, m), 2.95-3.02 (1.0H, m), 3.21 (3.0H, s), 3.22 (3.0H, s), 3.38-3.44 (1.0H, m), 3.86 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 4.02-4.29 (3.0H, m), 4.88 (1.0H, br s), 5.00 (1.0H, s).

(117b)3-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氧基]-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (117a) 所得 4,4-二甲氧基-3-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氧基]-1-羧酸第三丁酯 (4.8g、18.7mmol)、水/TFA 混合溶液 (1/1、20mL)、二羧酸二第三丁酯 (4.8g、22mol) 仿實施例 (90b) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、5/1、2/1、1/1) 精製，得標題化合物薄褐色

油狀物質 3.43g(84%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.49 (9.0H, s), 1.75 (3.0H, s), 2.40-2.47 (1.0H, m), 2.55-2.59 (1.0H, br m), 3.26-3.39 (2.0H, br m), 3.81-3.84 (1.0H, br m), 3.93-4.29 (2.0H, m), 3.94 (4.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.13 (4.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.93 (1.0H, s), 4.99 (1.0H, s).

(117c)順(±)4-(苄胺基)-3-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(117b)所得 3-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氧基]-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.43g、17.1mmol)、苄胺(1.5g、14mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(4g、18.9mmol)、1,2-二氯乙烷(30mL)仿實施例(90c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1、1/1、1/3、0/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 3.97g(86%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9.0H, s), 1.60-1.74 (5.0H, m), 2.75-2.77 (1.0H, m), 2.96 (2.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 3.54-3.58 (1.0H, m), 3.76-3.84 (3.0H, m), 4.04 (2.0H, d, $J = 11.92$ Hz), 4.87 (1.0H, br s), 4.97 (1.0H, br s), 7.23-7.25 (1.0H, m), 7.30-7.34 (4.0H, m).

(117d)順(±)4-胺基-3-異丁氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(117c)所得順(±)4-(苄胺基)-3-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.8g、5mmol)、10%Pd/C(濕、0.5g)、甲酸銨(2.52g、40mmol)、甲醇(20mL)仿實施例(90d)操作，得標題化合物無色油狀物質 1.26g(93%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.91 (6.0H, d, $J = 6.42$ Hz), 1.45 (9.0H, s), 1.46-1.55 (1.0H, m), 1.61-1.69 (1.0H, m), 1.81-1.88 (1.0H, m), 2.83-2.96 (3.0H, br m), 3.06-3.11 (1.0H, br m), 3.27-3.32 (1.0H, br m), 3.44 (1.0H, dd, $J = 8.71, 6.42$ Hz), 3.77-4.04 (1.0H, m), 4.10 (1.0H, ddd, $J = 14.21, 4.59, 1.83$ Hz).

(117e) 順 (\pm)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丁氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(117d)所得順(\pm)4-胺基-3-異丁氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.26g、4.6mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、1.02g、5mmol)、WSC 鹽酸鹽(2.88g、15mmol)、HOBt(1.01g、7.5mmol)、DMA(15mL)、二氯甲烷(15mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色固體 1.71g(87%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 (6.0H, d, $J = 5.50$ Hz), 1.26 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.63-1.69 (1.0H, br m), 1.87-1.92 (2.0H, br m), 2.68 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.70-2.87 (2.0H, m), 3.08 (1.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 3.44-3.47 (2.0H, br m), 4.08-4.27 (2.0H, m), 4.37-4.51 (1.0H, m), 7.55 (1.0H, br s), 11.84 (1.0H, br s).

(117f) 順 (\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丁氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(117e)所得順(\pm)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基

) 羰基] 胺基 }-3-異丁氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.21g、0.5mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (5ml、20mmol)、二異丙基乙胺 (260 μ L、1.5mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (104 μ L、0.7mmol)、DMA(8mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.17g(70%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.83 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 0.88 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.27 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.34 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.78-1.87 (2.0H, m), 2.10 (1.0H, dq, $J = 4.47, 12.26$ Hz), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.11-3.17 (2.0H, m), 3.25 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.75$ Hz), 3.45 (1.0H, dd, $J = 8.48, 7.11$ Hz), 3.60 (1.0H, br s), 4.00 (0.9H, d, $J = 13.75$ Hz), 4.21-4.29 (1.0H, m), 4.30 (3.0H, q, $J = 7.34$ Hz), 4.51 (1.0H, d, $J = 14.21$ Hz), 7.49 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.03 (1.0H, s).

(117g) 順 (\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丁氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

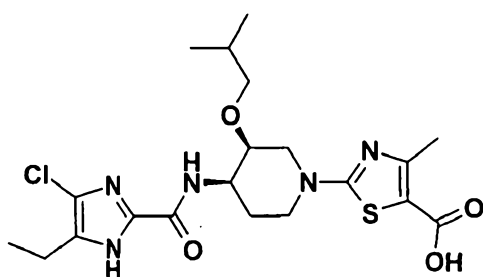
將實施例(117f)所得順 (\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丁氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 (0.17g、0.21mmol)、2N 氫氧化鋰 (3mL、6mmol)、甲醇 (3mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 135mg(84%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.78 (3.0H, d, $J = 6.65$ Hz), 0.81 (3.0H, d, $J = 6.65$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.68-1.73 (2.0H, m), 1.89 (1.0H, dq, $J = 3.90,$

12.38 Hz), 2.56 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.13 (1.0H, dd, $J = 8.94, 6.19$ Hz), 3.28-3.39 (3.0H, m), 3.64 (1.0H, s), 3.93 (1.0H, d, $J = 13.30$ Hz), 4.16-4.28 (2.0H, m), 7.65 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.67 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 456 ($M+H$)⁺.

(實施例 118) 順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-異丁氧哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 118)

(118a) 順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-異丁氧哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(117e)所得順(±)4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-異丁氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.21g、0.5mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml、20mmol)、二異丙基乙胺(260 μ L、1.5mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(175mg、0.7mmol)、DMA(8mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.21g(84%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm : 0.83 (3.0H, d, $J = 6.42$ Hz), 0.89 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.26 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.33 (3.0H, t, $J = 7.04$ Hz), 1.77-1.86 (2.0H, m), 2.09 (1.0H, dq, $J = 4.96, 11.92$ Hz), 2.54 (3.0H, s), 2.69

(2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.08-3.14 (3.0H, m), 3.21 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.60$ Hz), 3.47 (1.0H, dd, $J = 8.71, 6.88$ Hz), 3.58 (1.0H, br s), 3.98 (1.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.20-4.26 (1.0H, m), 4.26 (2.0H, q, $J = 7.04$ Hz), 4.49 (1.0H, d, $J = 13.75$ Hz), 7.51 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.24 (1.0H, s).

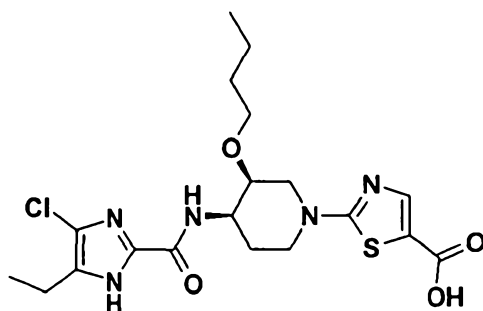
(118b) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-異丁氧哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(118a)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-異丁氧哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(0.16g、0.32mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 143mg(95%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.79 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 0.82 (3.0H, d, $J = 6.88$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.67-1.73 (2.0H, m), 1.88 (1.0H, dq, $J = 4.30, 12.21$ Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.11$ Hz), 3.11-3.13 (1.0H, m), 3.27-3.39 (3.0H, m), 3.62 (1.0H, s), 3.88-3.93 (1.0H, m), 4.18-4.22 (2.0H, m), 7.64 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜(FAB): m/z 470 ($M+H$) $^+$.

(實施例 119) 順(±)2-(3-丁氧基-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 119)

(119a)3-[(2E)-2-丁烯-1-基氧基]-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.2g、20mmol) 氫化鈉 (55% 含量、1.31g、30mmol)、丁烯基氯 (3.63g、40mmol)、DMF (50mL) 仿實施例 (90a) 操作，所得殘渣以柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、4/1、2/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 5.05g (80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9.0H, s), 1.71-1.81 (5.0H, m), 2.70-2.85 (1.0H, m), 2.90-3.03 (1.0H, m), 3.21 (6.0H, s), 3.39-3.45 (1.0H, m), 3.87-3.98 (2.0H, m), 4.15-4.24 (2.0H, m), 5.55-5.61 (1.0H, m), 5.65-5.77 (1.0H, m).

(119b)3-[(2E)-2-丁烯-1-基氧基]-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (119a) 所得 3-[(2E)-2-丁烯-1-基氧基]-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.05g、16.0mmol)、水/TFA 混合溶液 (1/1、20mL)、二羧酸二第三丁酯 (5.2g、23.8mol) 仿實施例 (90b) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/

乙酸乙酯 = 10/1、5/1、2/1、1/1) 精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 4.31g (100%)。

質譜 (APCI) : m/z 270 (M+H)⁺.

(119c) 順 (±) 4-(苄胺基)-[(2E)-2-丁烯-1-基氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (119b) 所得 3-[(2E)-2-丁烯-1-基氧基]-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5g、16mmol)、苄胺 (2.04g、19mmol)、(三乙醯氧基) 硼氫化鈉 (7.41g、35mmol)、1,2-二氯乙烷 (50mL) 仿實施例 (90c) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 4/1、1/1、1/3、0/1) 精製，得標題化合物無色固體 5.74g (99%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9.0H, s), 1.61-1.74 (5.0H, m), 2.73-2.76 (1.0H, br m), 2.95 (2.0H, d, J = 13.30 Hz), 3.52-3.57 (1.0H, br m), 3.75-3.86 (3.0H, m), 3.93-4.19 (3.0H, m), 5.52-5.58 (1.0H, m), 5.63-5.73 (1.0H, m), 7.23-7.27 (1.0H, m), 7.31-7.35 (4.0H, m).

(119d) 順 (±) 4-胺基-3-丁氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (119c) 所得順 (±)-4-(苄胺基)-[(2E)-2-丁烯-1-基氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.8g、5mmol)、10% Pd/C (濕、0.5g)、甲酸銨 (2.52g、40mmol)、甲醇 (20mL) 仿實施例 (90d) 操作，得標題化合物無色油狀物質 1.24g (93%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.92 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.38 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 1.45-1.55 (3.0H, m), 1.46 (9.0H, s), 1.60-1.70 (1.0H, m), 2.83-2.96 (2.8H, br m),

3.28-3.33 (1.0H, m), 3.33 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.42$ Hz),
3.63-3.69 (1.0H, m), 3.79-3.96 (1.0H, m), 4.07 (1.0H, ddd, $J = 14.21, 4.59, 1.83$ Hz).

(119e) 順(±)3-丁氧基-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(119d)所得順(±)4-胺基-3-丁氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.26g、4.6mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、1.03g、5mmol)、WSC 鹽酸鹽(2.88g、15mmol)、HOBt(1.01g、7.5mmol)、DMA(15mL)、二氯甲烷(15mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色固體 2.31g(100%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.90-0.97 (3.0H, br m), 1.26 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.40-1.46 (2.0H, m), 1.47 (9.0H, s), 1.56-1.67 (3.0H, m), 1.83-1.94 (1.0H, m), 2.68-2.87 (2.0H, m), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.29-3.32 (1.0H, m), 3.42-3.47 (1.0H, br m), 3.66-3.73 (1.0H, br m), 4.02-4.15 (2.0H, m), 4.36-4.50 (1.0H, m), 7.53 (1.0H, s), 11.74 (1.0H, s).

(119f) 順(±)2-(3-丁氧基-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(119e)所得順(±)3-丁氧基-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.34g、0.8mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(10ml、40mmol)、二異丙

基乙胺 (1.5g、11.6mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (240 μ L、1.3mmol)、DMA(8mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.39g(100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.88 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.27 (3.0H, t, $J = 7.49$ Hz), 1.30-1.36 (2.0H, m), 1.35 (3.0H, t, $J = 7.18$ Hz), 1.48-1.56 (2.0H, m), 1.78-1.83 (1.0H, m), 2.09 (1.0H, tt, $J = 17.19, 5.43$ Hz), 2.70 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.15 (1.0H, dd, $J = 14.21, 1.38$ Hz), 3.23 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.75$ Hz), 3.36 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.42$ Hz), 3.61 (1.0H, br s), 3.69 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.42$ Hz), 4.02 (1.0H, d, $J = 13.75$ Hz), 4.22-4.27 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, $J = 7.18$ Hz), 4.49 (1.0H, d, $J = 13.75$ Hz), 7.52 (1.0H, d, $J = 9.34$ Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.49 (1.0H, s).

(119g) 順(±)2-(3-丁氧基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸

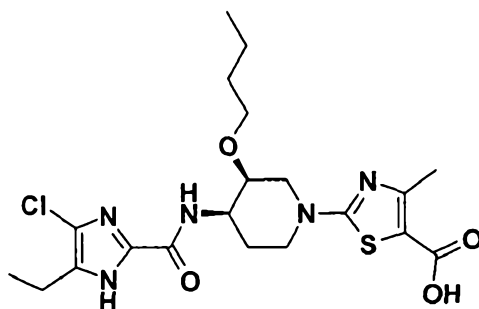
將實施例(119f)所得順(±)2-(3-丁氧基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.39g、0.8mmol)、2N 氫氧化鋰 (5mL、10mmol)、甲醇 (3mL)、THF(3mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 0.30g(82%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.79 (3.0H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.28 (2.0H, tq, $J = 7.19, 7.32$ Hz), 1.38-1.40 (2.0H, m), 1.68-1.70 (1.0H, m), 1.86-1.88 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.44$ Hz), 3.27-3.37

(3.0H, m), 3.58-3.65 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, d, $J = 11.22$ Hz), 4.15-4.24 (2.0H, m), 7.63 (1.0H, d, $J = 8.29$ Hz), 7.70 (1.0H, s), 13.36 (1.0H, s).

質譜 (FAB) : m/z 456 ($M+H$)⁺.

(實施例 120) 順 (±)2-(3-丁氧基-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 120)

(120a) 順 (±)2-(3-丁氧基-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(119e)所得順 (±)3-丁氧基-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.34g、0.8mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (10ml、40mmol)、二異丙基乙胺 (1.5g、11.6mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (350mg、1.3mmol)、DMA(10mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.34g(86%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.88 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.27 (3.0H, t, $J = 7.79$ Hz), 1.31-1.36 (5.0H, m), 1.51 (2.0H, tt, $J = 6.42, 12.38$ Hz), 1.78 (1.0H, dq, $J = 12.84, 3.67$ Hz), 2.08 (1.0H, dq, $J = 4.13, 12.26$ Hz), 2.54

(3.0H, s), 2.70 (2.0H, q, $J = 7.73$ Hz), 3.10 (1.0H, d, $J = 13.30$ Hz), 3.19 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.75$ Hz), 3.35 (1.0H, dt, $J = 8.71, 6.88$ Hz), 3.59 (1.0H, s), 3.70 (1.0H, dt, $J = 8.71, 6.88$ Hz), 4.02 (1.0H, d, $J = 13.30$ Hz), 4.19-4.27 (1.0H, br m), 4.27 (2.0H, q, $J = 7.34$ Hz), 4.46 (1.0H, d, $J = 14.21$ Hz), 7.55 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.72 (1.0H, br s).

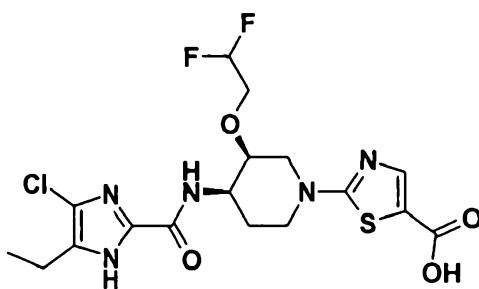
(120b) 順(±)2-(3-丁氧基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(120a)所得順(±)2-(3-丁氧基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基])-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.34g、0.68mmol)、2N 氫氧化鋰(5mL、10mmol)、甲醇(3mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 0.28g(88%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.80 (3.0H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.30 (2.0H, tt, $J = 7.19, 7.19$ Hz), 1.39-1.43 (2.0H, m), 1.67-1.69 (1.0H, m), 1.80-1.89 (1.0H, m), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.28-3.33 (3.0H, m), 3.60 (2.0H, dt, $J = 11.54, 4.94$ Hz), 3.91-3.96 (1.0H, m), 4.14-4.20 (2.0H, m), 7.62 (1.0H, d, $J = 8.54$ Hz), 13.36 (1.0H, br s).

質譜(FAB): m/z 470 ($M+H$) $^+$.

(實施例 121) 順(±)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基])-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 121)

(121a)3-(2,2-二氟乙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (4.6g、17.6mmol)、氫化鈉 (55% 含量、1g、22.9mmol)、對甲苯磺酸 2,2-二氟乙酯 (5g、21.6mmol)、DMF(50mL) 仿實施例 (90a) 操作，所得殘渣以柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、4/1、2/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 4.85g(85%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9.0H, s), 1.71-1.83 (2.0H, m), 2.69-2.86 (1.0H, m), 2.98-3.09 (1.0H, m), 3.21 (3.0H, s), 3.23 (3.0H, s), 3.39-4.37 (4.0H, m), 5.73-6.03 (1.0H, m).

(121b)3-(2,2-二氟乙氧基)-4,4-二甲氧基-1-(三氟乙醯基)哌啶

於實施例 (121a) 所得 3-(2,2-二氟乙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.1g、15.6mmol) 之二氯甲烷 (10mL) 溶液加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (20mL、80mmol)，於室溫攪拌 40 分。減壓蒸除溶劑，所得殘渣溶解於二氯甲烷 (20mL) 而冷卻為 0°C 。加 N,N-二異丙胺 (7.68g、60mmol)、三氟乙酸

酐 (4.20g、20mmol) 而攪拌 40 分。以 1N 鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂洗淨，減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、5/1、2/1、1/1) 精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 1.5g (30%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.20-1.38 (2.0H, m), 3.24 (3.0H, s), 3.26 (3.0H, s), 2.69-4.37 (7.0H, m), 5.70-6.04 (1.0H, m).

(121c) 3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-酮

於實施例 (121b) 所得 3-(2,2-二氟乙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.5g、4.67mmol) 之 THF (30mL) 溶液加水 (5mL)、TFA (2mL)，於 70°C 攪拌 1 小時。加碳酸氫鈉，使 pH=8 左右，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、5/1、2/1、1/1) 精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 1.1g (86%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.51-2.60 (1.0H, m) 2.67-2.75 (1.0H, m), 3.46-3.81 (3.0H, m), 3.90-4.51 (4.0H, m), 5.77-6.07 (1.0H, m),.

(121d) 順 (±)N-苄基-3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-胺

將實施例 (121c) 所得 3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-酮 (1.1g、4mmol)、苄胺 (0.54g、5mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉 (0.85g、6mmol)、1,2-二氯乙烷 (15mL) 仿實施例 (90c) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙

酸乙酯 = 4/1、1/1、1/3、0/1) 精製，得標題化合物黃色油狀物質 1.16g (79%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.75-1.80 (2.0H, m), 2.85-4.45 (8.0H, m), 5.68-5.98 (1.0H, m), 7.24-7.35 (4.0H, m).

(121e) 順 (\pm) 3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-胺
將實施例 (121d) 所得順 (\pm) N-苄基-3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-胺 (1.1g、3mmol)、10% Pd/C (濕、0.35g)、甲醇 (10mL) 仿實施例 (95b) 操作，得標題化合物無色油狀物質 0.79g (95%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.70-1.81 (2.0H, m), 3.04-3.78 (6.0H, m), 3.81-3.97 (2.0H, m), 4.11-4.54 (1.0H, m), 5.70-6.01 (1.0H, m).

(121f) 順 (\pm) 4-氯-N-{3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例 (121e) 所得順 (\pm) 3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-胺 (0.79g、2.86mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (85% 含量、0.62g、3mmol)、WSC 鹽酸鹽 (1.15g、6mmol)、HOBt (0.61g、4.5mmol)、DMA (15mL)、二氯甲烷 (15mL) 仿實施例 (106d) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/4、2/3、3/2、4/1) 精製，得標題化合物無色非晶質狀固體 0.82g (63%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3.0H, t, $J = 7.79$ Hz), 1.80-1.87 (1.0H, m), 1.98 (1.0H, dq, $J = 4.13$,

12.34 Hz), 2.69 (2.0H, dq, $J = 2.29, 7.34$ Hz), 2.88 (1.0H, d, $J = 14.67$ Hz), 3.21-3.31 (1.0H, m), 3.79-3.94 (2.0H, m), 4.06-4.19 (1.0H, m), 4.22-4.33 (1.0H, m), 4.58-4.63 (1/3H, m), 4.85 (2/3H, dt, $J = 14.52, 2.98$ Hz), 5.71-6.03 (1.0H, m), 7.37 (1/3H, d, $J = 9.17$ Hz), 7.42 (2/3H, d, $J = 9.17$ Hz), 10.88 (1.0H, br s).

(121g) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(121f)所得順(±)4-氯-N-{3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(144mg、0.33mmol)溶解於甲醇(4mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(0.4mL)，於 40°C 攪拌 40 分。加 1N 鹽酸水溶液、調整為 pH=4，減壓蒸除溶劑。殘渣溶解於 DMA(5mL)，加二異丙基乙胺(130mg、1mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(1555mg、0.66mmol)，於 75°C 攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色非晶質狀固體 0.12g(74%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.35 (3.0H, t, $J = 7.18$ Hz), 1.81 (1.0H, dq, $J = 12.84, 3.36$ Hz), 2.07 (1.0H, dq, $J = 4.58, 12.38$ Hz), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.19 (1.0H, dd, $J = 13.30, 1.38$ Hz), 3.29 (1.0H, td, $J = 13.07, 2.75$ Hz), 3.66 (1.0H, ddd, $J =$

24.07, 12.38, 4.81 Hz), 3.79-3.96 (3.0H, m), 4.26-4.32 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 4.59 (1.0H, dt, J = 14.62, 2.75 Hz), 5.81 (1.0H, tt, J = 55.02, 4.13 Hz), 7.37 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.84 (1.0H, s), 10.54 (1.0H, br s).

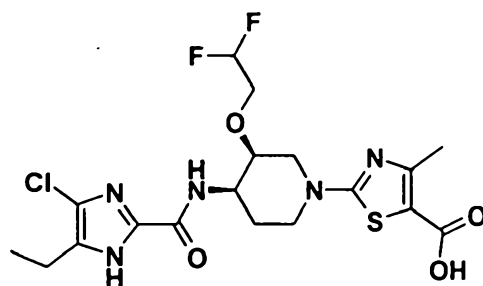
(121h) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(121g)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.12g、0.24mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(4mL)、THF(4mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 90mg(80%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.68-1.71 (1.0H, m), 1.92 (1.0H, dq, J = 4.05, 12.04 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.28-3.39 (2.0H, m), 3.74-3.84 (3.0H, m), 3.92 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.24-4.27 (2.0H, m), 6.04 (1.0H, tt, J = 55.02, 3.44 Hz), 7.67 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

質譜(FAB): m/z 464 (M+H)⁺.

(實施例 122) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 122)

(122a) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(121f)所得順(±)4-氯-N-{3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(三氟乙醯基)哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(0.24g、0.55mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(0.6mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(250mg、1mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.19g、1.5mmol)仿實施例(121g)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.24g(86%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.24 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.69 (1.0H, dd, J = 12.84, 3.67 Hz), 1.90 (1.0H, dq, J = 4.59, 11.92 Hz), 2.43 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 3.24-3.39 (2.0H, m), 3.75-3.84 (3.0H, m), 3.89-3.97 (1.0H, br m), 4.17 (2.0H, qd, J = 7.11, 1.83 Hz), 4.21-4.27 (2.0H, m), 6.04 (1.0H, tt, J = 54.56, 3.67 Hz), 7.81 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(122b) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(122a)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

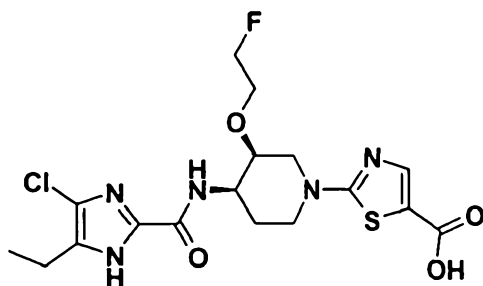
基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.24g、0.48mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(3mL)、THF(8mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 0.16g(71%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.68 (1.0H, dd, J = 12.84, 3.67 Hz), 1.90 (1.0H, ddd, J = 24.41, 12.04, 4.01 Hz), 2.41 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.24-3.37 (2.0H, m), 3.75-3.83 (3.0H, m), 3.92 (1.0H, d, J = 10.55 Hz), 4.18-4.27 (2.0H, m), 6.05 (1.0H, tt, J = 55.02, 3.67 Hz), 7.81 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

質譜(ESI): m/z 478 (M+H)⁺.

(實施例 123)順(±)2-(4-{{(4-氟-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 123)



(123a)3-(2-氟乙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(6.2g、23.7mmol)、氫化鈉(55%含量、1.57g、36mmol)、對甲苯磺酸 2-氟乙基(7.85g、46mmol)、DMF(50mL)仿實施例(90a)操作，所得殘渣以柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、4/1

、2/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 7.12g (98%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9.0H, s), 1.71-1.82 (2.0H, m), 2.73-2.86 (1.0H, m), 3.01 (1.0H, dd, $J = 34.39, 13.30$ Hz), 3.22 (3.0H, s), 3.24 (3.0H, s), 3.42-3.50 (1.0H, m), 3.63-3.76 (1.0H, br m), 3.81-4.02 (2.0H, br m), 4.10-4.31 (1.0H, br m), 4.47-4.53 (1.0H, br m), 4.58-4.65 (1.0H, br m).

(123b)3-(2-氟乙氧基)-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(123a)所得 3-(2-氟乙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(6.5g、21.2mmol)、水/TFA 混合溶液(1/1、20mL)、二羧酸二第三丁酯(6.54g、30mol)仿實施例(90b)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=10/1、5/1、2/1、1/1)精製，得標題化合物薄褐色油狀物質 5.4g(98%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45-1.46 (1.0H, br m), 1.50 (9.0H, s), 2.42-2.50 (1.0H, m), 2.56 (1.0H, dt, $J = 13.91, 3.90$ Hz), 3.18-3.32 (2.0H, m), 3.71-3.83 (1.0H, m), 3.89-4.04 (2.0H, m), 4.07-4.12 (1.0H, m), 4.22-4.33 (1.0H, br m), 4.48-4.57 (1.0H, m), 4.60-4.70 (1.0H, m).

(123c)順(±)4-(苄胺基)-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(123b)所得 3-(2-氟乙氧基)-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.4g、20.6mmol)、苄胺(2.68g、25mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(7.41g、35mmol)、1,2-二氯乙烷(50mL)仿實

施例(90c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1、1/1、1/3、0/1)精製，得標題化合物無色固體 5.6g(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9.0H, s), 1.62-1.73 (4.0H, m), 2.72-2.77 (1.0H, m), 2.86-2.95 (2.0H, br m), 3.56-3.69 (2.0H, m), 3.75-3.98 (4.0H, m), 4.06-4.17 (1.0H, br m), 4.48 (1.0H, br s), 4.60 (1.0H, br s), 7.23-7.26 (1.0H, m), 7.30-7.36 (4.0H, m).

(123d)順(±)4-胺基-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(123c)所得順(±)-4-(苄胺基)-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.5g、4mmol)、10%Pd/C(濕、0.5g)、甲醇(20mL)，於氫大氣下，仿實施例(95b)操作，得標題化合物無色油狀物質 1.06g(95%)。

質譜(APCI) : m/z 293($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(123e)順(±)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(123d)所得順(±)4-胺基-3-丁氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.06g、3.6mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.82g、4mmol)、WSC 鹽酸鹽(1.53g、8mmol)、HOBT(0.81g、6mmol)、DMA(15mL)、二氯甲烷(15mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色固體 1.43g(86%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3.0H, t, J =

7.79 Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.63-1.95 (4.0H, m), 2.68 (2.0H, q, $J = 7.79$ Hz), 2.69-2.90 (2.0H, m), 3.60 (1.0H, s), 3.61-3.71 (1.0H, m), 3.84-4.49 (4.0H, m), 4.52 (1.0H, br s), 4.64 (1.0H, br s), 7.47-7.55 (1.0H, br m), 11.38 (1.0H, s).

(123f) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(123e)所得順(±)4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.3g、0.74mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(10ml、40mmol)、二異丙基乙胺(0.42g、3.24mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(255mg、1.1mmol)、DMA(8mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色固體 0.25g(74%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.34 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.81-1.82 (1.0H, m), 2.11 (1.0H, dq, $J = 4.58, 12.38$ Hz), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.19 (1.0H, dd, $J = 14.67, 1.38$ Hz), 3.26 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.60$ Hz), 3.68-3.79 (2.0H, m), 3.83-3.95 (1.0H, m), 4.00 (1.0H, d, $J = 13.75$ Hz), 4.25-4.33 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, $J = 7.11$ Hz), 4.46-4.48 (1.0H, m), 4.52-4.62 (2.0H, m), 7.51 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.83 (1.0H, s), 11.16 (1.0H, s).

(123g) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

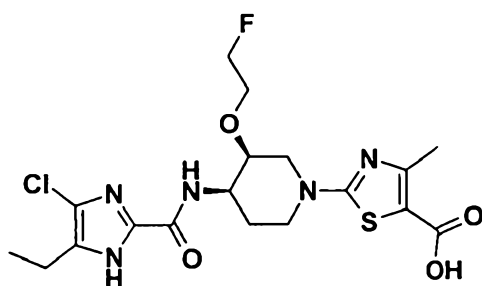
將實施例(123f)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

基)羰基]胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.25g、0.8mmol)、2N 氫氧化鋰(3mL、6mmol)、甲醇(8mL)、THF(8mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄褐色固體 0.17g(72%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, $J = 7.49$ Hz), 1.70 (1.0H, d, $J = 9.63$ Hz), 1.92 (1.0H, ddd, $J = 24.19, 12.04, 4.47$ Hz), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.49$ Hz), 3.33 (2.0H, dd, $J = 27.51, 12.84$ Hz), 3.65-3.85 (3.0H, m), 3.94 (1.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.24 (2.0H, d, $J = 11.92$ Hz), 4.35-4.59 (2.0H, m), 7.68 (1.0H, s), 7.72 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜(ESI): m/z 446 ($M+H$) $^+$.

(實施例 124)順(\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 124)

(124a)順(\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(123e)所得順(\pm)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.32g、0.77mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(10ml、40mmol)、二異

丙基乙胺 (0.42g、3.25mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (270mg、1.08mmol)、DMA(10mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.25g(67%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.33 (3.0H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.79-1.80 (1.0H, m), 2.09 (1.0H, dq, $J = 4.13, 12.61$ Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.15 (1.0H, dd, $J = 14.21, 1.38$ Hz), 3.22 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.60$ Hz), 3.68-3.79 (2.0H, m), 3.84-3.97 (1.0H, m), 3.99 (1.0H, d, $J = 13.95$ Hz), 4.23-4.31 (1.0H, m), 4.26 (2.0H, dq, $J = 1.49, 7.11$ Hz), 4.48 (2.0H, dt, $J = 9.32, 3.90$ Hz), 4.57-4.60 (1.0H, m), 7.50 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.04 (1.0H, s).

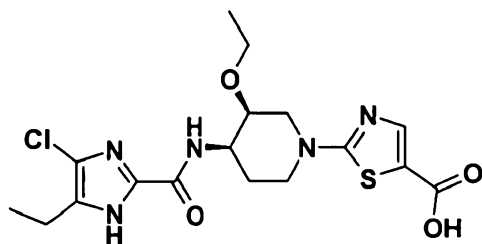
(124b)順(±)2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基))-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(124a)所得順(±)2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基))-3-(2-氟乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.24g、0.49mmol)、2N 氫氧化鋰 (4mL、8mmol)、甲醇 (6mL)、THF(6mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄褐色固體 0.21g(93%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.67-1.70 (1.0H, m), 1.88-1.91 (1.0H, m), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.20-3.39 (2.0H, m), 3.65-3.86 (3.0H, m), 3.91-3.96 (1.0H, m), 4.17-4.23 (2.0H, m), 4.36-4.58 (2.0H, m), 7.71 (1.0H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 460 ($M+H$)⁺.

(實施例 125) 順 (\pm) 2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 125)

(125a) 順 (\pm) 4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (112d) 所得順 (\pm) 4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.74g、2.9mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (85% 含量、0.61g、2.98mmol)、WSC 鹽酸鹽 (1.15g、6mmol)、HOBt (0.61g、4.5mmol)、DMA (15mL)、二氯甲烷 (15mL) 仿實施例 (106d) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/4、2/3、3/2、4/1) 精製，得標題化合物無色固體 0.96g (82%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.92-0.99 (3.0H, br m), 1.26 (3.0H, t, $J = 7.79$ Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.57-1.67 (1.0H, br m), 1.85-1.94 (1.0H, br m), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.79$ Hz), 2.71-2.86 (2.0H, m), 3.27 (1.0H, dt, $J = 8.71, 6.42$ Hz), 3.41-3.49 (1.0H, br m), 3.60-3.70 (1.0H, br m), 4.05-4.52 (3.0H, m), 7.55 (1.0H, s), 11.92 (1.0H, s).

(125b) 順 (\pm) 2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}

}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(125a)所得順(±)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.20g、0.5mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(10ml、40mmol)、二異丙基乙胺(1.03g、8mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.24g、1mmol)、DMA(8mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色固體 0.27g(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.27 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.35 (3.0H, t, J = 7.60 Hz), 1.77-1.83 (1.0H, m), 2.10 (1.0H, dq, J = 4.17, 12.38 Hz), 2.70 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.15 (1.0H, dd, J = 14.21, 1.38 Hz), 3.23 (1.0H, td, J = 12.84, 2.75 Hz), 3.44 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.63 (1.0H, br s), 3.74 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 4.03 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 4.21-4.28 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.60 Hz), 4.47 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 7.52 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.54 (1.0H, s).

(125c)順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

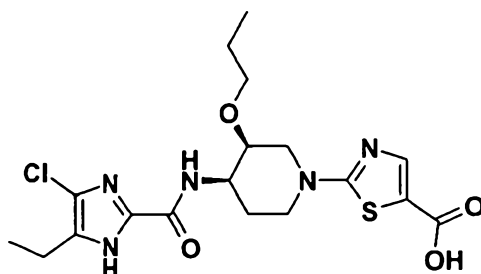
將實施例(125b)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.27g、0.59mmol)、2N 氫氧化鋰(5mL、10mmol)、甲醇(5mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體 0.21g(83%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.04 (3.0H, t, $J = 6.88$ Hz), 1.14 (3.0H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.68 (1.0H, dd, $J = 12.26, 4.24$ Hz), 1.88 (1.0H, dq, $J = 4.24, 12.26$ Hz), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.29-3.35 (2.0H, m), 3.43 (1.0H, dq, $J = 10.76, 6.88$ Hz), 3.62 (1.0H, dq, $J = 10.76, 6.88$ Hz), 3.67 (1.0H, br s), 3.96 (1.0H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.16-4.24 (2.0H, m), 7.65 (1.0H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.72 (1.0H, s).

質譜 (ESI) : m/z 428 ($M+H$) $^+$.

(實施例 126) 順 (\pm)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 126)



(126a) 順 (\pm)4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (113d) 所得順 (\pm)4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.73g、2.8mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (85%含量、0.61g、2.98mmol)、WSC 鹽酸鹽 (1.15g、6mmol)、HOBt (0.61g、4.5mmol)、DMA (15mL)、二氯甲烷 (15mL) 仿實施例 (106d) 操作，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 1/4、2/3、3/2、4/1) 精製，得標題化合物無色固體 0.89g (77%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.27 (1.0H, br m), 1.26 (3.0H, t, $J = 7.88$ Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.61-1.66 (1.0H, br m), 1.86-1.93 (1.0H, br m), 2.66-2.85 (2.0H, m), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.79$ Hz), 3.36 (2.0H, t, $J = 6.88$ Hz), 3.40 (2.0H, t, $J = 6.88$ Hz), 3.44-3.48 (1.0H, br m), 3.75 (1.0H, br s), 4.02-4.50 (3.0H, m), 7.53 (1.0H, s), 11.86 (1.0H, s).

(126b) 順 (\pm) 2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (126a) 所得 順 (\pm) 4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.21g、0.5mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (10ml、40mmol)、二異丙基乙胺 (1.03g、8mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.24g、1mmol)、DMA (8mL) 仿實施例 (90f)，得標題化合物薄褐色固體 0.27g (100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.86 (3.0H, t, $J = 7.34$ Hz), 1.27 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.34 (3.0H, t, $J = 7.03$ Hz), 1.56 (2.0H, td, $J = 14.21, 7.18$ Hz), 1.79-1.82 (1.0H, br m), 2.10 (1.0H, dq, $J = 4.97, 12.95$ Hz), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.15 (1.0H, d, $J = 14.21$ Hz), 3.24 (1.0H, td, $J = 12.95, 2.90$ Hz), 3.33 (1.0H, dt, $J = 8.71, 7.34$ Hz), 3.61-3.66 (2.0H, m), 4.02 (1.0H, d, $J = 14.21$ Hz), 4.22-4.28 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, $J = 7.03$ Hz), 4.49 (1.0H, d, $J = 14.21$ Hz), 7.51 (1.0H, d, $J = 9.17$ Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.30

(1.0H, s).

(126c) 順(±)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

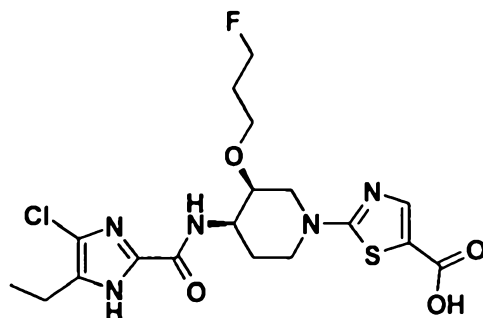
將實施例(126b)所得順(±)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-丙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.27g、0.59mmol)、2N 氫氧化鋰(5mL、10mmol)、甲醇(5mL)、THF(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物無色固體0.22g(87%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.81 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (2.0H, td, J = 13.64, 7.34 Hz), 1.66-1.72 (1.0H, m), 1.84-1.92 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.29-3.37 (3.0H, m), 3.54 (1.0H, dd, J = 13.64, 8.42 Hz), 3.65 (1.0H, br s), 3.94 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 4.18-4.26 (2.0H, m), 7.65 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.68 (1.0H, s).

質譜(FAB): m/z 442 (M+H)⁺.

(實施例 127) 順(±)2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 127)



(127a) 3-(3-氟丙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (6.4g、24.5mmol)、氫化鈉 (55% 含量、1.33g、30.6mmol)、對甲苯磺酸 2-氟丙酯 (記載於 Costa, Brian de; Radesca, Lilian; Dominguez, Celia; Paolo, Lisa Di; Bowen, Wayne D.; J. Med. Chem.; 35; 12; 1992; 2221-2230. 所記載、7.1g、30.6mmol)、DMF (50mL) 仿實施例 (90a) 操作，所得殘渣以柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 10/1、4/1、2/1) 精製，得標題化合物無色油狀物質 1.39g (18%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9.0H, s), 1.72-1.79 (2.0H, m), 1.92-1.99 (2.0H, m), 2.72-2.82 (1.0H, m), 2.92-3.03 (1.0H, m), 3.21 (3.0H, s), 3.21 (3.0H, s), 3.33-3.38 (1.0H, m), 3.45-3.49 (1.0H, m), 3.80-3.86 (1.0H, br m), 3.85-4.06 (1.0H, m), 4.14-4.29 (1.0H, m), 4.44-4.52 (1.0H, m), 4.58-4.66 (1.0H, m).

(127b) 3-(3-氟丙氧基)-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (127a) 所得 3-(3-氟丙氧基)-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.27g、21.2mmol)、水/TFA 混合溶液 (3/1、12mL)、二羧酸二第三丁酯 (2.18g、10mmol) 仿實施例 (90b)

操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 =10/1、5/1、2/1、1/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 1.71 (88%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.50 (9.0H, s), 1.96 (1.0H, tt, $J = 5.96, 5.96$ Hz), 2.02 (1.0H, tt, $J = 5.96, 5.96$ Hz), 2.41-2.45 (1.0H, m), 2.54-2.58 (1.0H, m), 3.24-3.42 (1.0H, m), 3.62 (1.0H, dt, $J = 9.17, 5.96$ Hz), 3.76-3.83 (1.0H, m), 3.78 (1.0H, dt, $J = 9.17, 5.96$ Hz), 3.99-4.31 (2.0H, m), 4.51 (1.0H, t, $J = 5.96$ Hz), 4.63 (1.0H, t, $J = 5.96$ Hz).

(127c)順(±)-4-(苄胺基)-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(127b)所得 3-(3-氟丙氧基)-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.71g、6.21mmol)、苄胺 (0.75g、7mmol)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉 (2.54g、12mmol)、1,2-二氯乙烷 (20mL)仿實施例(90c)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 =4/1、1/1、1/3、0/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 1.97g(87%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9.0H, s), 1.61-1.66 (2.0H, m), 1.91-2.00 (2.0H, m), 2.72-2.75 (1.0H, br m), 2.87-2.94 (1.0H, br m), 2.90 (1.0H, dd, $J = 13.98, 2.06$ Hz), 3.45-3.56 (1.0H, m), 3.45 (1.0H, dt, $J = 9.17, 5.04$ Hz), 3.74-4.15 (4.0H, m), 3.76 (1.0H, dt, $J = 9.17, 5.04$ Hz), 3.80 (2.0H, d, $J = 4.59$ Hz), 4.47 (1.0H, t, $J = 5.96$ Hz), 4.59

(1.0H, t, $J = 5.96$ Hz), 7.25-7.26 (1.0H, m), 7.30-7.35 (4.0H, m).

(127d) 順(±)4-胺基-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(127c)所得順(±)-4-(苄胺基)-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.06g、2.89mmol)、10%Pd/C(濕、0.4g)、甲酸銨(1.09g、17.4mmol)、甲醇(15mL)仿實施例(95b)操作，得標題化合物無色油狀物質0.84g(100%)。

質譜(APCI)： m/z 277(M+H)⁺

(127e) 順(±)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(127d)所得順(±)4-胺基-3-丁氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.84g、3.0mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.41g、2mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.77g、4mmol)、HOBt(0.41g、3mmol)、DMA(15mL)、二氯甲烷(15mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題化合物無色固體1.01g(100%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.78-2.10 (3.0H, m), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.76-2.83 (2.0H, m), 3.45-3.51 (1.0H, m), 3.45 (1.0H, dt, $J = 9.17, 6.42$ Hz), 3.83-3.86 (1.0H, m), 4.09-4.53 (3.0H, m), 4.63 (1.0H, t, $J = 5.73$ Hz), 7.46 (1.0H, br s), 11.49 (1.0H, br s).

(127f) 順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}

}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(127e)所得順(±)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.2g、0.46mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml、20mmol)、二異丙基乙胺(0.6g、4.6mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.19g、0.8mmol)、DMA(8mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.16g(72%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.35 (3.0H, t, $J = 7.26$ Hz), 1.78-1.84 (1.0H, m), 1.91 (1.0H, tt, $J = 5.92, 5.92$ Hz), 1.95 (1.0H, tt, $J = 5.92, 5.92$ Hz), 2.07 (1.0H, dq, $J = 4.60, 12.46$ Hz), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.17 (1.0H, dd, $J = 14.32, 1.72$ Hz), 3.26 (1.0H, td, $J = 12.89, 2.48$ Hz), 3.51 (1.0H, dt, $J = 8.59, 5.96$ Hz), 3.64-3.66 (1.0H, br m), 3.83 (1.0H, dt, $J = 8.59, 5.96$ Hz), 3.99 (1.0H, d, $J = 13.17$ Hz), 4.24-4.30 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, $J = 7.26$ Hz), 4.37-4.57 (3.0H, m), 7.45 (1.0H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.11 (1.0H, s).

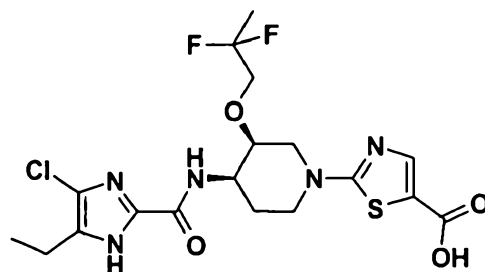
(127g)順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(127f)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.16g、0.8mmol)、2N 氫氧化鋰(6mL、12mmol)、甲醇(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄褐色固體 0.13g(88%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.66-1.68 (1.0H, m), 1.75-1.85 (2.0H, m), 1.92 (1.0H, dq, $J = 4.01, 12.60$ Hz), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.45$ Hz), 3.21-3.39 (2H, m), 3.46 (1.0H, dt, $J = 9.74, 6.30$ Hz), 3.65-3.69 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, br d), 4.18-4.27 (2.0H, m), 4.38-4.40 (1.0H, m), 4.47-4.49 (1.0H, m), 7.73 (1.0H, s), 7.77 (1.0H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 460 ($M+H$) $^+$.

(實施例 128) 順 (\pm) 2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(2,2-二氟丙氧基) 哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 128)

(128a) 順 (\pm) 4-(苄基 [(苄氧基) 羰基] 胺基)-3-[[(2-甲基-2-丙烯-1-基) 氧基] 哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (117c) 所得 順 (\pm) 4-(苄胺基)-3-[[(2-甲基-2-丙烯-1-基) 氧基] 哌啶-1-羧酸第三丁酯 (4.4g, 12.2mmol)、碳酸氫鈉 氯甲酸苄酯 (2.81g, 16mmol)、THF (15mL)、水 (15mL) 仿實施例 (103a) 操作, 所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑: 乙酸乙酯/己烷 = 1/4、1/2、1/1) 精製, 得標題化合物無色油狀物質 5.46g (99%)。

質譜 (APCI) : m/z 495($M+H$)⁺

(128b)順(±)4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-(2-氧丙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(128a)所得順(±)4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-[[2-甲基-2-丙烯-1-基]氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.46g、11mmol)之 THF/水(30mL/10mL)混合溶液，微膠囊四氧化鐵(約 10% 含量、245mg、0.1mmol)、過碘酸鈉(5.34g、25mmol)，於室溫攪拌 2 日。濾除不溶物、母液以亞硫酸鈉、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1,2/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 4.09g(75%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9.0H, s), 2.02-2.09 (4.0H, m), 2.65-2.80 (2.0H, m), 3.69 (2.0H, t, J = 16.51 Hz), 4.06-4.44 (4.0H, m), 4.59-4.71 (1.0H, m), 4.86-4.92 (1.0H, m), 5.12-5.25 (2.0H, m), 7.10-7.37 (10.0H, m).

質譜 (APCI) : m/z 495($M+H$)⁺

(128c)順(±)4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(128b)所得順(±)4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-(2-氧丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.9g、5.85mmol)之二氯甲烷(30mL)溶液冷卻為 0°C，加 DAST(N,N-二乙基胺三氟化硫)(843 μ L、6.43mmol)，於室溫攪拌一日。反應液以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙

酸乙酯/己烷=1/4、1/2、1/1、2/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 1.31g(33%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.35 (1.0H, br m), 1.43 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.58 (3.0H, t, J = 18.57 Hz), 1.96-2.02 (1.0H, br m), 2.75 (2.0H, dt, J = 50.13, 16.39 Hz), 3.39-3.43 (1.0H, m), 3.67-3.82 (2.0H, m), 4.05-4.58 (4.0H, m), 4.86 (1.0H, d, J = 17.42 Hz), 5.03-5.18 (2.0H, m), 7.09-7.39 (10.0H, m).

(128d)順(±)4-胺基-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(128c)所得順(±)4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.31g、2.5mmol)、10%Pd/C(濕、0.4g)、甲酸銨(0.95g、15mmol)、甲醇(20mL)仿實施例(90d)操作，得標題化合物無色油狀物質 0.69g(64%)。

質譜(APCI): m/z 295(M+H)⁺

(128e)順(±)4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(128d)所得順(±)4-胺基-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.68g、2.3mmol)、4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(85%含量、0.41g、2mmol)、WSC 鹽酸鹽(0.77g、4mmol)、HOBt(0.41g、3mmol)、DMA(15mL)、二氯甲烷(15mL)仿實施例(106d)操作，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑: 乙酸乙酯/己烷=1/4、2/3、3/2、4/1)精製，得標題

化合物無色固體 0.85g(94%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.63-1.69 (2.0H, m), 1.88 (1.0H, br s), 2.68 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.73-2.89 (2.0H, m), 3.53-3.57 (1.0H, m), 3.66 (1.0H, br s), 3.77-3.90 (1.0H, m), 4.05-4.51 (3.0H, m).

(128f) 順 (\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (128e) 所得順 (\pm)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (5ml、20mmol)、二異丙基乙胺 (0.6g、4.6mmol)、2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.19g、0.8mmol)、DMA (8mL) 仿實施例 (90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.20g(85%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.35 (3.0H, t, $J = 6.87$ Hz), 1.56 (3.0H, t, $J = 18.90$ Hz), 1.81-1.84 (1.0H, m), 2.09 (1.0H, dq, $J = 4.58, 12.60$ Hz), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.19 (1.0H, dd, $J = 14.32, 1.72$ Hz), 3.29 (1.0H, td, $J = 13.03, 2.67$ Hz), 3.62 (1.0H, q, $J = 10.69$ Hz), 3.73-3.83 (2.0H, m), 3.95-3.98 (1.0H, m), 4.27-4.31 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, $J = 6.87$ Hz), 4.58 (1.0H, d, $J = 14.89$ Hz), 7.44 (1.0H, d, $J = 9.16$ Hz), 7.84 (1.0H, s), 10.94 (1.0H, s).

(128g) 順 (\pm)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}

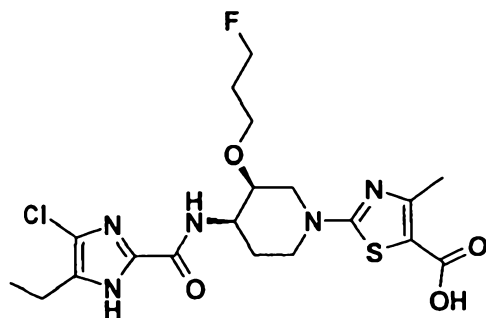
}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(128f)所得順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.2g、0.8mmol)、2N 氫氧化鋰(6mL、12mmol)、甲醇(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄褐色固體145mg(77%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.52 (3.0H, t, J = 19.47 Hz), 1.67-1.70 (1.0H, m), 1.95 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.60 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.32-3.37 (2.0H, m), 3.71-3.74 (2.0H, m), 3.84 (1.0H, br s), 3.91-3.93 (1.0H, m), 4.22-4.25 (1.0H, m), 4.30 (1.0H, d, J = 13.17 Hz), 7.68 (1.0H, s), 7.85 (1.0H, d, J = 8.59 Hz).

質譜(ESI): m/z 478 (M+H)⁺.

(實施例 129)順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 129)

(129a)順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基

}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(127e)所得順(±)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.2g、0.46mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(10ml、40mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.6g、4.6mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(200mg、0.8mmol)、DMA(10mL)仿實施例(90f)，得標題化合物薄褐色非晶質狀固體 0.20g(91%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.33 (3.0H, t, J = 7.14 Hz), 1.77-1.80 (1.0H, m), 1.91 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 1.96 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 2.05 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.03 Hz), 2.54 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.13 (1.0H, dd, J = 14.32, 1.15 Hz), 3.22 (1.0H, td, J = 12.89, 2.48 Hz), 3.51 (1.0H, dt, J = 8.59, 6.30 Hz), 3.63-3.65 (1.0H, br m), 3.84 (1.0H, dt, J = 8.59, 6.30 Hz), 3.98 (1.0H, d, J = 13.17 Hz), 4.22-4.29 (1.0H, m), 4.26 (2.0H, q, J = 7.14 Hz), 4.38-4.57 (3.0H, m), 7.45 (1.0H, d, J = 8.59 Hz), 11.11 (1.0H, s).

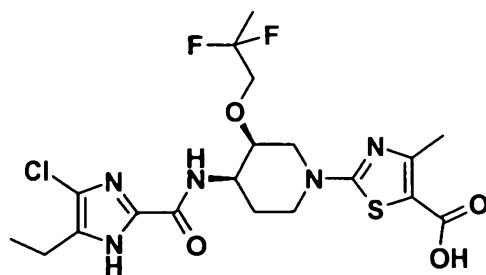
(129b)順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(129a)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(3-氟丙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.20g、0.49mmol)、2N 氫氧化鋰(6mL、12mmol)、甲醇(5mL)仿實施例(91d)，得標題化合物薄褐色固體 0.15g(79%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.64-1.67 (1.0H, m), 1.78 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 1.83 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 1.90 (1.0H, dq, J = 4.01, 12.60 Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.26-3.31 (2.0H, m), 3.46 (1.0H, dt, J = 9.74, 5.73 Hz), 3.65-3.70 (2.0H, m), 3.90-3.93 (1.0H, br m), 4.17-4.20 (2.0H, m), 4.40 (1.0H, td, J = 6.30, 2.29 Hz), 4.49 (1.0H, td, J = 6.30, 2.29 Hz), 7.75 (1.0H, d, J = 8.02 Hz), 12.39 (1.0H, s).

質譜 (ESI) : m/z 474 (M+H)⁺.

(實施例 130) 順 (±) 2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(2,2-二氟丙氧基) 哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸



(例示化合物編號 130)

(130a) 順 (±) 2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(2,2-二氟丙氧基) 哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (128e) 所得 順 (±) 4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(2,2-二氟丙氧基) 哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.21g、0.46mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (10ml、40mmol)

、N,N-二異丙基乙胺(0.6g、4.6mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(200mg、0.8mmol)、DMA(10mL)仿實施例(90f),得標題化合物薄褐色非晶質狀固體0.24g(99%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.33 (3.0H, t, $J = 7.16$ Hz), 1.56 (3.0H, t, $J = 18.90$ Hz), 1.80 (1.0H, dq, $J = 12.74, 3.34$ Hz), 2.08 (1.0H, dq, $J = 4.87, 12.03$ Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.15 (1.0H, dd, $J = 14.32, 1.15$ Hz), 3.22-3.28 (1.0H, m), 3.61 (1.0H, q, $J = 10.50$ Hz), 3.79-3.83 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, d, $J = 14.32$ Hz), 4.25-4.29 (1.0H, m), 4.27 (2.0H, q, $J = 7.16$ Hz), 4.55 (1.0H, d, $J = 14.32$ Hz), 7.46 (1.0H, d, $J = 9.16$ Hz), 11.25 (1.0H, s).

(130b)順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(130a)所得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(2,2-二氟丙氧基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.20g、0.49mmol)、2N 氫氧化鋰(6mL、12mmol)、甲醇(5mL)仿實施例(91d),得標題化合物薄褐色固體0.16g(74%)。

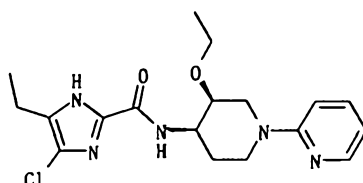
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3.0H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.52 (3.0H, t, $J = 19.47$ Hz), 1.66-1.68 (1.0H, m), 1.93 (1.0H, dq, $J = 4.30, 12.60$ Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.29-3.34 (2.0H, m), 3.67-3.79 (2.0H, m), 3.82 (1.0H, br s), 3.90-3.92 (1.0H, br m), 4.21-

4.25 (2.0H, m), 7.84 (1.0H, d, $J = 8.59$ Hz), 12.41 (1.0H, s).

質譜 (ESI): m/z 492 ($M+H$)⁺.

(實施例 131) 順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基-1-吡啶-2-基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 131)



(131a) 順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽

將實施例(125a)所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.31g、10.8mmol)溶解於乙醇(25mL)，加4N鹽酸/二噁烷溶液(25mL、100mmol)，於室溫下攪拌1.5小時。將反應液減壓濃縮，得標題化合物淡桃色非晶質固體4.22g(定量)

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.02-1.17 (6H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 2.54 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.93-3.22 (3H, m), 3.38-3.81 (5H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 8.18-8.33 (1H, m), 9.32 (1H, br s).

(實施例 131b) 順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基-1-吡啶-2-基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、2-氯吡啶(0.035mL、0.37mmol)、碳酸鈉(157mg、1.48mmol)懸

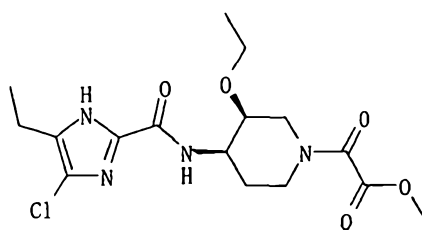
浮於 DMF(1mL)，使用微波爐反應裝置於 180°C 加熱 30 分。
 反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=7/3-1/0)精製，得標題化合物白色非晶質固體 3.9mg(3%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.81 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.81 Hz), 2.95-3.10 (2H, m), 3.38-3.74 (3H, m), 4.09-4.31 (2H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 6.57-6.70 (2H, m), 7.43-7.56 (2H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 11.38 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 378 (M+H)⁺.

(實施例 132)順(±)-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)(氧)乙酸甲酯

(例示化合物編號 132)



(實施例 132a)順(±)-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)(氧)乙酸甲酯

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(200mg、0.593mmol)懸浮於二氯甲烷(5mL)、冰冷下加氯乙醛酸甲酯(0.070mL、0.76mmol)、三乙胺(0.250mL、1.80mmol)、DMAP(觸媒量)

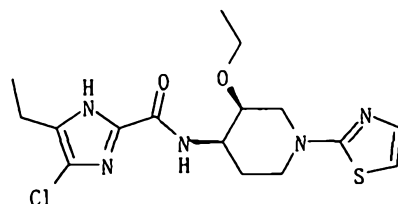
，於室溫下攪拌 1 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=7/3-1/0)精製，得標題化合物無色油狀物質 208.1mg(91%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.30 (6H, m), 1.69-1.80 (1H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.35-4.27 (8H, m), 4.52-4.58 (1H x2/5, m), 4.77-4.84 (1H x3/5, m), 7.42-7.58 (1H, m), 11.49 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 133)順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 133)



(133a)順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、2-溴噻唑(0.040mL、0.44mmol)、碳酸鈉(157mg、1.48mmol)懸浮於DMF(3mL)，仿實施例(131b)，得標題化合物無色油狀物質 45.8mg(40%)。

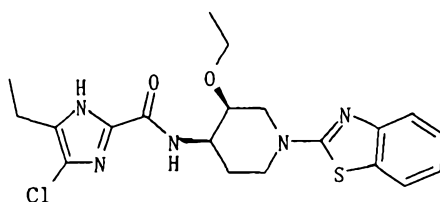
^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.14-1.32 (6H, m),

1.74-1.82 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.09-3.22 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.19-4.41 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.66$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.66$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.02$ Hz), 11.60 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384 ($M+H$)⁺.

(實施例 134) 順(±)-*N*-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基]-4-氯-5-乙基-1*H*-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 134)



(134a) 順(±)-*N*-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基]-4-氯-5-乙基-1*H*-咪唑-2-羧醯胺

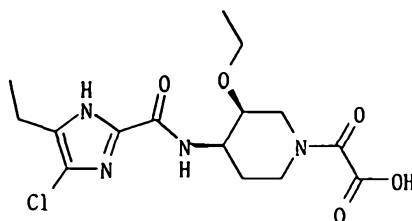
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-*N*-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1*H*-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、2-溴苯并噻唑(95mg、0.44mmol)、碳酸鈉(157mg、1.48mmol)懸浮於 DMF(3mL)，仿實施例(131b)，得標題化合物無色油狀物質 83.4mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.78-1.85 (1H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.19-3.31 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.14-4.32 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.49-7.62 (3H, m), 11.29 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 434 (M+H)⁺.

(實施例 135) 順(±)-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)(氧)乙酸

(例示化合物編號 135)



(實施例 135a) 順(±)-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)(氧)乙酸

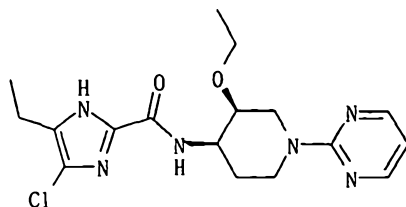
將實施例 (132a) 所得順(±)-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)(氧)乙酸乙酯 (122mg、0.316mmol) 溶解於 THF (3mL)，加 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.95ml、0.95mmol)，於室溫下攪拌 1.5 小時。反應液以 1N 鹽酸中和，減壓濃縮後，殘渣以分取 HPLC (TSK-gel、Toso、溶出溶劑：水/乙腈 = 17/3-1/1) 精製，得標題化合物無色非晶質固體 79.8mg (68%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.03-1.18 (6H, m), 1.58-1.82 (2H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.14-3.82 (5H, m), 4.07-4.46 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 13.34 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 373 (M+H)⁺.

(實施例 136) 順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基-1-嘓啶-2-基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 136)



(136a) 順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基-1-嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

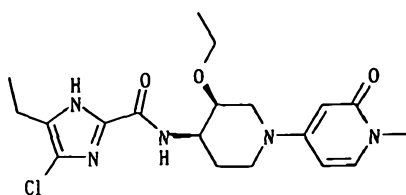
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、2-氯嘧啶(51mg、0.45mmol)、碳酸鈉(157mg、1.48mmol)懸浮於DMF(1mL)，仿實施例(131b)，得標題化合物白色固體25.1mg(22%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.08 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.73-1.80 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.95-3.07 (2H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 5.08-5.15 (1H, m), 6.47 (1H, t, $J = 4.88$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 4.88$ Hz), 11.87 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 137) 順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1-甲基-2-氧-1,2-二氫吡啶-4-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 137)



(137a) 4-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

以如下文獻記載之方法合成。

Heterocycles, 52, 2000, 253-260

(137b) 順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1-甲基-2-氧-1,2-二氫吡啶-4-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

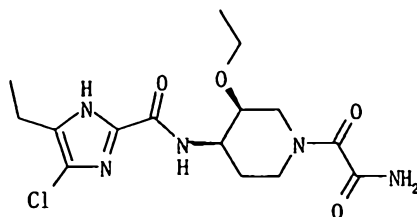
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(50mg、0.15mmol)、實施例(137a)所得1-甲基吡啶-2(1H)-酮(25mg、0.17mmol)、碳酸鈉(78mg、0.74mmol)懸浮於二甲亞砜(1mL)，仿實施例(131b)，得標題化合物淡褐色非晶質固體9.8mg(16%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.73-1.81 (1H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.92-3.02 (2H, m), 3.40-3.49 (4H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 5.85-5.92 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.57$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.55$ Hz).

質譜(ESI): m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 138) 順(±)-N-{1-[胺基(氧)乙醯基]-3-乙氧基哌啶-4-基}-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 138)



(實施例 138a) 順(±)-N-{1-[胺基(氧)乙醯基]-3-乙氧基哌啶-4-基}-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

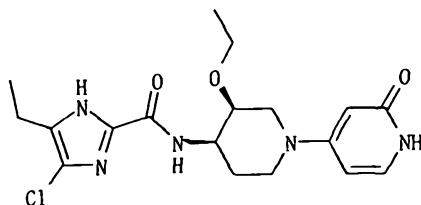
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、異脛脲酸(26mg、0.29mmol)、WSC鹽酸鹽(120mg、0.626mmol)懸浮於DMF(3mL)，加三乙胺(0.040mL、0.29mmol)、HOBT(40mg、0.30mmol)，於室溫下攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=1/0-9/1)精製，得標題化合物無色固體64.7mg(59%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16-1.29 (6H, m), 1.73-2.06 (2H, m), 2.64-2.83 (3H, m), 3.13-3.79 (3H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 4.80-4.99 (1H, m), 5.29-5.38 (1H, m), 5.58-5.75 (1H, m), 6.98-7.50 (2H, m), 10.94 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 139)順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(2-氧-1,2-二氫吡啶-4-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 139)



(139a)順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(2-氧-1,2-二氫吡啶-4-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-

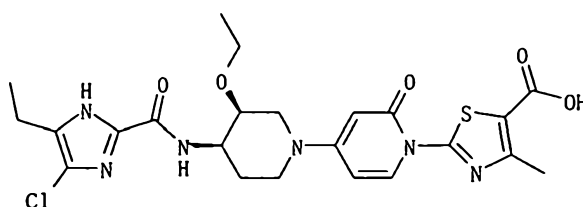
5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽 (100mg、0.297mmol)、4-氯-2-羥基吡啶 (46mg、0.36mmol)、碳酸鈉 (157mg、1.48mmol) 懸浮於二甲亞砜 (1mL)，仿實施例 (131b)，得標題化合物淡黃色非晶質固體 6.3mg (5%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.97-3.07 (2H, m), 3.38-3.68 (3H, m), 3.75-3.86 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 2.44$ Hz), 5.92-5.98 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 7.81$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 10.50 (1H, br s), 11.07 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 140) 順 (\pm)-2-[4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基]-2-氧吡啶-1(2H)-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 140)



(實施例 140a) 2-(4-氯-2-氧吡啶-1(2H)-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 4-氯-2-羥基吡啶 (500mg、3.86mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (1.06g、4.24mmol)、碳酸鉀 (1.06g、7.67mmol)、碘化銅 (I) (73mg、0.38mmol) 懸浮於 DMF (4mL)

，加反(±)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(82mg、0.58mmol)
 ，於100°C攪拌5小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水洗
 淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(
 溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1-2/1)精製，得標題化合物白
 色固體3.2mg(0.3%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.08
 Hz), 2.72 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.08 Hz), 6.47 (1H, dd, J
 = 8.05, 2.44 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.44 Hz), 8.80 (1H, d, J =
 8.05 Hz).

(140b)順(±)-2-[4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]
 胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基]-2-氧吡啶-1(2H)-基]-4-甲基-1,3-
 噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-
 5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、實
 施例(140a)所得2-(4-氯-2-氧吡啶-1(2H)-基)-4-甲基-1,3-噻
 唑-5-羧酸乙酯(106mg、0.355mmol)、碳酸鈉(157mg、
 1.48mmol)懸浮於二甲亞砜(1mL)，仿實施例(131b)，得標題
 化合物淡黃色固體10.8mg(6%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.11-1.45 (9H, m),
 1.79-2.08 (2H, m), 2.60-2.74 (5H, m), 3.12-3.75 (5H, m),
 3.97-4.41 (5H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.50-6.58 (1H, m),
 7.70-7.81 (2H, m), 8.60-8.71 (1H, m).

(140c)順(±)-2-[4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]
 胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基]-2-氧吡啶-1(2H)-基]-4-甲基-1,3-

噻唑-5-羧酸

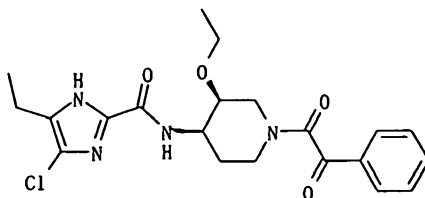
將實施例(140b)所得順(±)-2-[4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基]-2-氧吡啶-1(2H)-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(10.8mg、0.0192mmol)溶解於二噁烷(0.5mL)，加1N氫氧化鈉水溶液(0.5ml、0.5mmol)，於室溫下攪拌一夜。反應液以1N鹽酸中和，加飽和食鹽水，以氯仿萃取三回。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=9/1)精製，得標題化合物無色固體4.5mg(44%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10-1.39 (6H, m), 1.78-2.09 (2H, m), 2.58-2.77 (5H, m), 3.09-3.72 (5H, m), 3.91-4.36 (3H, m), 5.73-5.82 (1H, m), 6.27-6.38 (1H, m), 7.32-7.52 (2H, m), 8.56-8.65(1H, m).

質譜(ESI): m/z 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 141)順(±)-4-氯-N-{3-乙氧基-1-[氧(苯基)乙醯基]哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 141)



(141a)順(±)-4-氯-N-{3-乙氧基-1-[氧(苯基)乙醯基]哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、苄醯甲酸(45mg、0.30mmol)懸浮於DMF(3mL)，仿實施例

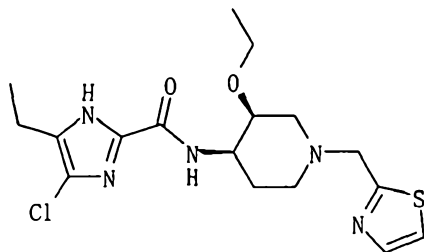
(138a)，得標題化合物無色非晶質固體 86.2mg(67%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.55$ Hz), 1.35 (3H, $J = 7.07$ Hz), 1.74-2.07 (2H, m), 2.62-2.93 (3H, m), 3.04-4.00 (5H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.70-4.78 (1H x1/3, m), 4.98-5.07 (1H x2/3, m), 7.38-7.72 (4H, m), 7.97-8.05 (2H, m), 11.10 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 142)順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 142)



(實施例 142a)順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、2-噻唑羧醛(40mg、0.35mmol)懸浮於1,2-二氯乙烷(3mL)、冰冷下加三乙醯氧基硼氫化鈉(94mg、0.44mmol)，於室溫下攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=19/1-9/1)精製，得標題化合物淡黃色非晶質固體 20.1mg(17%)。

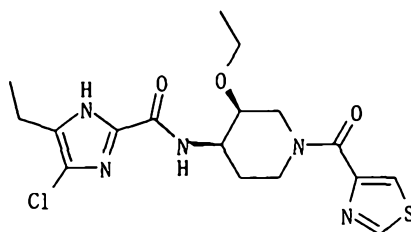
^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.21-1.28 (6H, m),

1.67-1.78 (1H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.32-2.49 (2H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.89-2.97 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.33-3.69 (3H, m), 3.89-4.15 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 3.41 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.41 Hz), 11.62 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 398 (M+H)⁺.

(實施例 143) 順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-4-羰基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 143)



(實施例 143a) 順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-4-羰基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

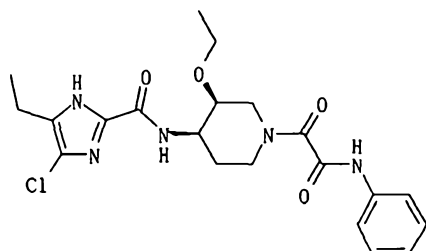
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、4-噻唑羧酸(39mg、0.30mmol)懸浮於DMF(3mL)，仿實施例(138a)，得標題化合物無色固體51.6mg(42%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93-1.30 (6H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.83-2.96 (1H, m), 3.07-3.32 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.62-3.90 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.55-4.76 (1H, m), 5.01-5.09 (1H, m), 7.40-7.57 (1H, m), 7.97-8.14 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 1.95 Hz), 11.41 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 412 ($M+H$)⁺.

(實施例 144) 順(±)-N-{1-[苯胺基(氧)乙醯基]-3-乙氧基哌啶-4-基}-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 144)



(實施例 144a) 順(±)-N-{1-[苯胺基(氧)乙醯基]-3-乙氧基哌啶-4-基}-4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

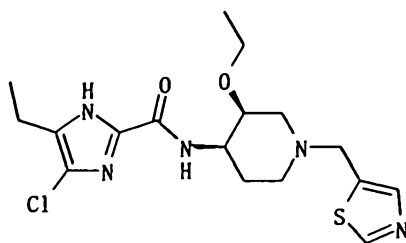
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、苯胺基(氧)乙酸(49mg、0.30mmol)懸浮於DMF(3mL)，仿實施例(138a)，得標題化合物無色固體64.3mg(48%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.08-1.28 (6H, m), 1.73-2.10 (2H, m), 2.55-3.00 (3H, m), 3.22-5.05 (7H, m), 7.11-7.72 (6H, m), 9.79 (1H x 1/3, s), 9.92 (1H x 2/3, s), 12.82 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 448 ($M+H$)⁺.

(實施例 145) 順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-5-基甲基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 145)



(實施例 145a) 順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3-噻唑-5-基甲基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

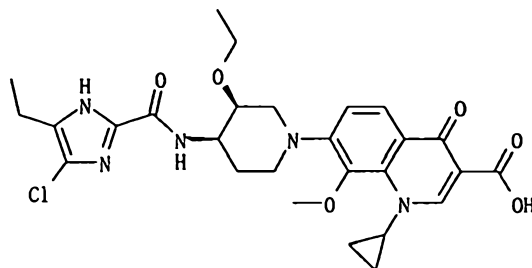
將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)、5-噻唑羧醛(40mg、0.35mmol)懸浮於1,2-二氯乙烷(3mL)，仿實施例(142a)，得標題化合物無色固體47.4mg(40%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.18-1.29 (6H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 2.01-2.37 (3H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.81-3.06 (2H, m), 3.32-3.64 (3H, m), 3.78 (1H, d, $J = 13.98$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 13.98$ Hz), 4.02-4.11 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 7.72 (1H, s), 8.78 (1H, s), 11.58 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 146) 順(±)-7-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羧基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-1-環丙基-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氫喹啉-3-羧酸

(例示化合物編號 146)



(146a) 二氟硼酸(1-環丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氫喹啉-3-基)羧酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO2005/049602 A1

(146b) 順(±)-7-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-1-環丙基-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氫喹啉-3-羧酸

於實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(100mg、0.297mmol)加乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，將殘渣及實施例(146a)所得二氟硼酸(1-環丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氫喹啉-3-基)羧酯(82mg、0.30mmol)溶解於二甲亞砜(0.6mL)，加三乙胺(0.100mL、0.721mmol)，於40°C攪拌一夜。於反應液加乙醇(3mL)、水(0.3mL)、三乙胺(0.3mL)，於80°C攪拌6小時。將反應液冷卻為室溫，濾取生成之固體，以乙醇洗淨，得標題化合物淡黃色固體102.5mg(62%)。

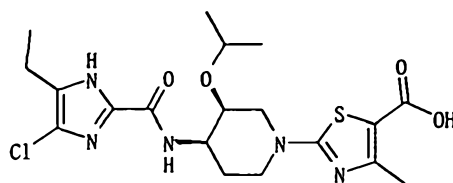
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.82-1.22 (10H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.43-3.80 (11H, m), 4.02-4.25 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.29 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.02 Hz), 8.67 (1H, s), 13.35 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 558(M+H)⁺.

(實施例 147) 順(±)2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰

基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 147)



(147a) 3-乙醯氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 3-羥基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 [依 Tetrahedron Lett., 46(3), 447-450(2005) 記載之方法合成] (10g, 38.3mmol)、吡啶 (100mL) 及無水乙酸 (18.1mL, 192mmol) 之混合物於 70°C 攪拌一夜。冷卻為室溫後，以乙酸乙酯稀釋，以 1N 鹽酸、飽和食鹽水洗淨，於硫酸鎂上乾燥後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷 / 乙酸乙酯 = 4/1) 精製，得標題化合物無色油 9.65g (83%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.82 (2H, br s), 2.09 (3H, br s), 2.68-2.89 (1H, m), 2.94-3.14 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.88-4.30 (2H, m), 4.79-4.97 (1H, m).

(147b) 3-異丙氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例 (147a) 所得 3-乙醯氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.58g, 4.94mmol) 溶解於甲苯 (22.5mL)、四氫呋喃 (7.5mL)、吡啶 (0.75mL)、冷卻為 -40°C，將 Tebbe 試藥 (0.5M 甲苯溶液、25mL、12.5mmol) 於同溫度添加而於 -10 ~ -40°C 攪拌 1.5 小時。添加 1N 氫氧化鈉水溶液及二氯甲烷，將析出物過濾，有機層於硫酸鎂上乾燥後，減壓蒸除

溶劑。於所得殘渣添加甲醇、再度將析出物過濾。於所得溶液添加 10% 鈀碳(濕、3.0g)，於室溫施行 3 小時接觸加氫。將觸媒過濾後，將溶液減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物無色固體 701mg(47%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.63-1.73 (1H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 2.82-3.05 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.46 (1H, d, $J = 21.55$ Hz), 3.75-3.89 (2H, m), 3.97-4.23 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 326 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(147c) 3-異丙氧基-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(147b)所得 3-異丙氧基-4,4-二甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(248mg、0.817mmol)之丙酮(3mL)溶液加甲磺酸(0.8mL)，於室溫攪拌一夜後，更於 50 $^\circ\text{C}$ 攪拌 35 分。冷卻後，於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液、有機物以乙酸乙酯萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物無色油狀物質 111mg(53%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.18 (3H, d, $J = 6.42$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 5.96$ Hz), 1.51 (9H, s), 2.39-2.46 (1H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.23 (1H, d, $J = 5.96$ Hz), 3.27-3.46 (1H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 3.88 (1H, br s), 3.94-4.33 (2H, m).

(147d) 順(\pm)-4-(苄胺基)-3-異丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(147c)所得 3-異丙氧基-4-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(105mg、0.408mmol)之 1,2-二氯乙烷(2mL)溶液以冰水浴冷卻，加苄胺(87.6 μ L)、(三乙醯氧基)硼氫化鈉(212mg、1.0mmol)，於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物無色油狀物質 120mg(85%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.11-1.19 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.53-1.77 (3H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.98 (2H, dd, $J = 13.53, 2.52$ Hz), 3.59 (1H, br s), 3.69-3.99 (5H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.29-7.36 (4H, m).

質譜(ESI): m/z 349 ($M+1$) $^+$.

(147e) 順(\pm)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(147d)所得順(\pm)4-(苄胺基)-3-異丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(120mg、0.345mmol)之甲醇(1.2mL)溶液，加 20%氫氧化鈣(濕、60mg)，於室溫施行 3 小時接觸加氫。觸媒過濾後，將濾液減壓濃縮，於所得殘渣加 1N 氫氧化鈉水溶液，有機物以乙酸乙酯萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥，減壓蒸除溶劑，得順(\pm)4-胺基-3-異丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯無色油狀物質 74mg(83%)。所得胺溶解於 DMF(1mL)，加 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(實施例 1d 所記載、54mg、0.29mmol)，以冰水浴冷卻。添加 1-羥基苯并三唑(44mg、0.31mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳

化二亞胺·鹽酸鹽(60mg、0.31mmol)，於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水、水及飽和食鹽水順次洗淨後，於硫酸鎂上乾燥，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：氯仿/甲醇)精製，得標題化合物無色固體 60.6mg(50%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.09-1.32 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.89 (1H, br s), 2.66-2.90 (4H, m), 3.55 (1H, br s), 3.73 (1H, br s), 4.03-4.15 (2H, m), 4.20-4.46 (2H, m), 7.45 (1H, s), 11.31 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 415 (M+1)⁺、437(M+Na).

(147f)順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(147e)所得順(±)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(60.6mg、0.146mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷溶液(2mL、8mmol)、二異丙基乙胺(63.6 μL、0.365mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(40.2mg、0.161mmol)及仿實施例(1h)操作，得順(±)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯淡褐色油狀物質 67mg(95%)。所得化合物和 2N 氫氧化鋰(0.207mL、0.414mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡赤色固體 40mg。(64%)。

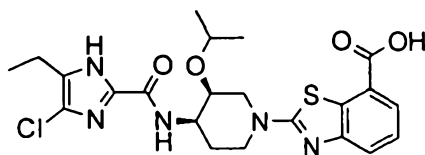
¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.05-1.09 (6H, m), 1.22 (3H, td, J = 7.57, 1.53 Hz), 1.71 (1H, d, J = 12.38 Hz),

1.97-2.10 (1H, m), 2.50 (3H, d, $J = 1.83$ Hz), 2.63 (1H, m), 2.75 (3H, br s), 3.17 (2H, dd, $J = 22.47, 13.75$ Hz), 3.66-3.72 (2H, m), 4.00 (1H, d, $J = 12.84$ Hz), 4.18 (2H, dd, $J = 25.45, 12.61$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.71$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 456 ($M+1$)⁺.

(實施例 148) 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-異丙氧基哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 148)



(148a) 順 (±)-4-氯-N-(3-異丙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽

使用實施例 (147e) 之方法所得 順 (±) 4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-異丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.520g、1.25mmol)、二氯甲烷 (5mL)、4N 鹽酸 / 二噁烷溶液 (3.12mL、12.5mmol) 仿實施例 (131a)，得標題化合物無色泡狀固體 0.395g (定量)

(148b) 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-異丙氧基哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (148a) 所得 順 (±)-4-氯-N-(3-異丙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽 (0.150g、0.427mmol)、二異丙基乙胺 (0.186mL、1.07mmol)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (0.147g、0.514mmol) 仿實施例 (1h)，得標題化合物黃色泡狀固體 0.140g (63%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.08 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.78-1.83 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.22-3.32 (2H, m), 3.73 (1H, s), 3.76-3.83 (1H, m), 4.21-4.36 (3H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.49-7.57 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 11.77 (1H, br s).

(148c) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-異丙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例 (148b) 所得 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-異丙氧基哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (0.140g、0.269mmol) 溶解於四氫呋喃 (5mL)、氫氧化鋰 1 水合物 (0.135g、3.23mmol)、水 (5mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 0.129g (98%)。

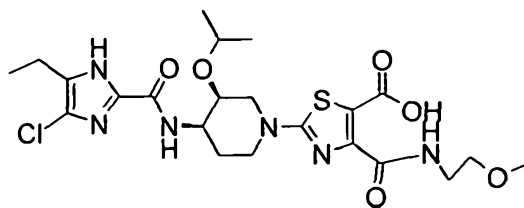
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.99 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.33-3.43 (3H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.11-4.28 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.53-7.64 (3H, m), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 149) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-(2-甲氧乙胺甲醯基)-

1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 149)



(149a) 2-氯-4-[(2-甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2008/20222 A1

(149b) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-(2-甲氧乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(148a)所得順(±)-4-氯-N-(3-異丙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(0.150g、0.427mmol)、二異丙基乙胺(0.186mL、1.07mmol)、實施例(149a)所得2-氯-4-[(2-甲氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.167g、0.572mmol)仿實施例(1h)，得標題化合物黃色固體0.180g(74%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.72-1.79 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.15-3.27 (2H, m), 3.38 (3H, br s), 3.56-3.60 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 4.08-4.25 (3H, m), 4.27-4.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$

Hz), 8.39 (1H, br s), 10.35 (1H, br s).

(149c) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-(2-甲氧乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(149b)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-異丙氧基哌啶-1-基)-4-(2-甲氧乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.180g、0.315mmol)溶解於四氫呋喃(5mL)，使用氫氧化鋰 1 水合物(52.9mg、1.26mmol)、水(5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 0.167g(98%)

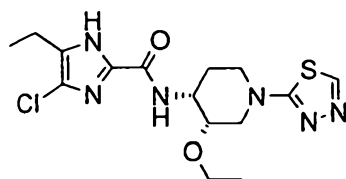
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.21-3.31 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.30 (2H, s), 3.34-3.58 (5H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.16 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.33 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 543 (M+H)⁺.

(實施例 150)

順(±)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基]-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 150)



將實施例(131a)所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-

5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽 (0.100g、0.296mmol)、二異丙基乙胺 (0.0568mL、0.326mmol)、2-溴-1,3,4-噻二唑 (0.0587g、0.356mmol)、碳酸銻 (0.106g,0.326mmol) 懸浮於 N-甲基吡咯啉酮 (2mL)、用微波爐反應裝置，於 180°C 加熱 30 分。於反應液加乙酸乙酯和水，水層以乙酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 1/1 後，甲醇/乙酸乙酯 = 0/1、1/9) 精製，得粗標題化合物 80mg。更以薄層矽膠層析 (展開溶劑：甲醇/二氯甲烷 = 5/95) 精製，得標題化合物淡褐色固體 43mg (36%)。

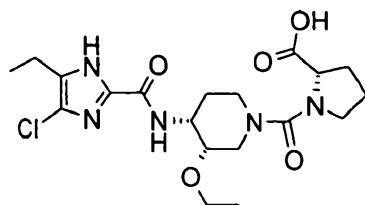
^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.76-1.84 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.27-3.36 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.64 (1H, s), 3.70-3.78 (1H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.43-8.45 (1H, m), 11.11 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 151)

順 (\pm)-1-[(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-L-脯胺酸

(例示化合物編號 151)



(151a) 1-(1H-咪唑-1-羰基)-L-脯氨酸甲酯

將 L-脯氨酸甲酯鹽酸鹽 (0.300g, 1.81 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5ml)、冰冷下加三乙胺 (0.202g, 1.99 mmol) 和 1,1'-羰基雙-1H-咪唑 (0.352g, 2.17 mmol)，於室溫攪拌 5 日。反應液加水二氯甲烷來萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，得標題化合物無色油狀物質 0.404g (100%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.98-2.17 (3H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.64 (1H, dd, $J = 7.9, 5.5$ Hz), 7.09-7.10 (1H, m), 7.37 (1H, s), 8.04 (1H, s).

(151b) 3-((S)-2-甲氧羰基吡咯啉-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-碘

將實施例 (151a) 所得 1-(1H-咪唑-1-羰基)-L-脯氨酸甲酯 (0.200g, 0.896 mmol) 溶解於乙腈 (2ml)，加甲基碘 (0.508g, 3.58 mmol)，於室溫攪拌 24 小時。將反應液減壓下濃縮，得標題化合物 0.327g 淡黃色泡狀物質。(100%)。

(151c) 順(±)-1-[(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基]羰基]-L-脯氨酸甲酯

於實施例 (131a) 所得順(±)-4-氯-N-(3-乙氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸鹽酸鹽 (0.100g, 0.296 mmol) 加乙

酸乙酯和飽和碳酸氫鈉溶液，水層以乙酸乙酯萃取後，以無水硫酸鈉乾燥，得順(±)4-[[[(5-氯-4-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶。將此和實施例(151b)所得 3-((S)-2-甲氧羰基吡咯啶-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-碘(0.162g, 0.444mmol)溶解於二氯甲烷(5ml)，於室溫攪拌 24 小時。於反應液加水 and 乙酸乙酯，而以乙酸乙酯萃取，更以二氯甲烷萃取，合併有機層而以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1、後以甲醇/乙酸乙酯=0/100、5/95、10/90)精製，得粗標題化合物 38mg。將此更以薄層矽膠層析(展開溶劑：甲醇/二氯甲烷=5/95)精製，得標題化合物無色油狀物質 24mg(18%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.18-1.29 (6H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.19-2.32 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87-2.97 (2H, m), 3.37-3.58 (4H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.99-4.03 (1H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.48-4.66 (1H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 12.06 (1H, br s).

(151d)順(±)-1-[(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-L-脯胺酸

將實施例(151c)所得順(±)-1-[(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-L-脯胺酸(24.0mg、0.0526mmol)、氫氧化鋰水合物(2.43mg、0.0579mmol)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體

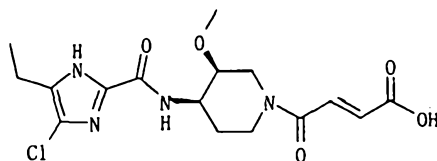
20.0mg(86%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.16-1.29 (6H, m), 1.38-1.41 (1H, m), 1.66-1.89 (3H, m), 1.90-2.36 (2H, m), 2.64 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.93-3.15 (2H, m), 3.38-3.64 (3H, m), 3.67-3.75 (3H, m), 3.81-4.47 (3H, m).

質譜 (ESI) : m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(實施例 152)順(±)-(2E)-4-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧-2-丁烯酸

(例示化合物編號 152)



(152a)順(±)-(2E)-4-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧-2-丁烯酸乙酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(133mg、0.34mmol)溶解於甲醇(2mL)，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)，於 70℃ 攪拌 30 分。減壓濃縮後，溶解於 DMA(5mL)，加酞酸單乙酯(54.42mg、0.38mmol)、WSC 鹽酸鹽(197.41mg、1.03mmol)、DMAP(41.94mg、0.34mmol)，於室溫攪拌一晚。於反應液加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=40/1、20/1、10/1)精製，得標題化合物固體 147.3mg (100%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.57$

Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.20 Hz), 1.80-1.86 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.18-3.22 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.47-3.53 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 5.02-5.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 15.38 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 11.00 (1H, br s).

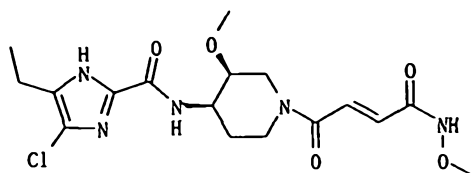
(152b) 順(±)-(2E)-4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧-2-丁烯酸

將實施例(152a)所得順(±)-(2E)-4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧-2-丁烯酸乙酯(140.6mg、0.34mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(6mL)仿實施例(1i), 得標題化合物白色固體 72.2mg(55%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.11-1.18 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.79-2.95 (1H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.93-4.24 (2H, m), 4.34-4.37 (1x1/2H, m), 4.70-4.73 (1x1/2H, m), 6.46-6.55 (1H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.54-7.66 (1H, m), 13.36-13.38 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 385 (M+H)⁺.

(實施例 153) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-{3-甲氧基-1-[(2E)-4-(甲氧胺基)-4-氧丁烯-2-醯基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺
(例示化合物編號 153)



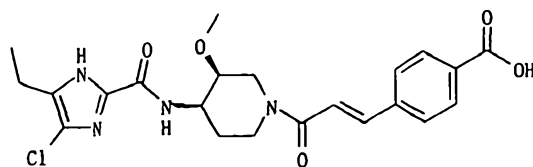
(153a) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-{3-甲氧基-1-[(2E)-4-(甲氧胺基)-4-氧丁烯-2-醯基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(153b)所得順(±)-(2E)-4-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧-2-丁烯酸(55mg、0.14mmol)、O-甲脛胺鹽酸鹽(23.87mg、0.29mmol)、WSC 鹽酸鹽(82.2mg、0.43mmol)、DMAP(17.46mg、0.14mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體25.4mg(43%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.11-1.17 (3H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.77-2.96 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.98-4.24 (2H, m), 4.34-4.38 (1x1/2H, m), 4.70-4.74 (1x1/2H, m), 6.59-6.63 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m).

(實施例 154) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]苯甲酸

(例示化合物編號 154)



(154a) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]苯甲酸甲酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(86.7mg、0.22mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、(2E)-3-[4-(甲氧羰基)苯基]-2-丙烯酸(63.53mg、0.27mmol)(參考文獻：Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20 - 25)、WSC 鹽酸鹽(128.88mg、0.67mmol)、HOBt(30.3mg、0.22mmol)、二異丙基乙胺(173.79mg、1.34mmol)仿實施例(152a)，得標題化合物淡黃色油狀物 135.2mg。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.24-1.30 (3H, m), 1.66-2.01 (2H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.20-3.52 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.10-4.37 (2H, m), 4.66-5.19 (1H, m), 6.92-7.05 (1H, m), 7.52-7.69 (3H, m), 8.03-8.04 (3H, m), 11.31 (1H, br s).

(154b) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-氧-1-丙烯-1-基]苯甲酸

將實施例(154a)所得順(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-氧-1-丙烯-1-基]苯甲酸甲酯(135.2mg、0.28mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(6mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 87.7mg(66%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

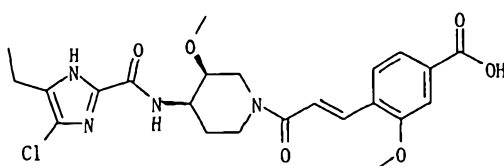
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.10-1.18 (3H, m), 1.59-1.85 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.48-3.53 (1H, m),

4.17-4.20 (1H, m), 4.29-4.32 (1x1/2H, m), 4.42-4.45 (1x1/2H, m), 4.56-4.60 (1x1/2H, m), 4.80-4.83 (1x1/2H, m), 7.35-7.60 (3H, m), 7.80-7.95 (4H, m), 13.37 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 461 (M+H)⁺.

(實施例 155) 順 (±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-甲氧基苯甲酸

(例示化合物編號 155)



(155a) 順 (±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-甲氧基苯甲酸甲酯

將依實施例 (1g) 之方法所得 順 (±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-甲氧基苯甲酸第三丁酯 (86.7mg、0.22mmol)、4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (4mL)、(2E)-3-[2-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基]-2-丙烯酸 (63.53mg、0.27mmol) (參考文獻 : Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20 - 25)、WSC 鹽酸鹽 (128.88mg、0.67mmol)、HOBt (30.3mg、0.22mmol)、二異丙基乙胺 (173.79mg、1.34mmol) 仿實施例 (152a)，得標題化合物淡黃色油狀物 127.4mg。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.72-1.92 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.89 (3H,

s), 2.96 (3H, s), 3.41-3.48 (2H, m), 3.92-3.95 (3H, m), 4.11-4.34 (3H, m), 4.82-5.04 (1H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 7.45-7.64 (3H, m), 7.84-8.02 (2H, m), 11.19 (1H, br s).

(155b) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-甲氧基苯甲酸

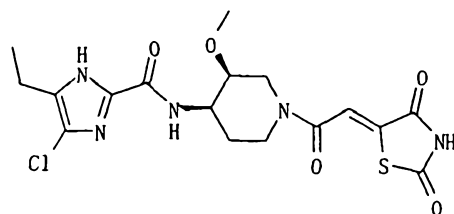
將實施例(155a)所得順(±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-甲氧基苯甲酸甲酯(127.4mg、0.25mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(6mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體87.1mg(70%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.10-1.18 (3H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 3.28-3.37 (7H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.12-4.22 (1H, m), 4.25-4.28 (1x1/2H, m), 4.42-4.45 (1x1/2H, m), 4.51-4.54 (1x1/2H, m), 4.79-4.83 (1x1/2H, m), 7.35 (1H, d, J = 15.62 Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.75-7.84 (1H, m), 7.90-7.97 (1H, m), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 491 (M+H)⁺.

(實施例 156) 順(±)-4-氯-N-{1-[(2Z)-2-(2,4-二氧-1,3-噁唑啶-5-亞基)乙醯基]-3-甲氧基哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 156)



(156a) 順(±)-4-氯-N-{1-[(2Z)-2-(2,4-二氧-1,3-噻唑啉-5-亞基)乙醯基]-3-甲氧基哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

將依實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(73.65mg、0.19mmol)、4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、(2Z)-(2,4-二氧-1,3-噻唑啉-5-亞基)乙酸(39.55mg、0.23mmol)(參考文獻：Journal of the Indian Chemical Society; 42; 1965; 825 - 830)、WSC鹽酸鹽(109.48mg、0.57mmol)、HOBt(25.74mg、0.19mmol)、二異丙基乙胺(147.63mg、1.14mmol)仿實施例(152a)，得標題化合物淡黃色固體38.6mg(46%)。本化合物依NMR推定為約1:1之回轉異構物之混合物。

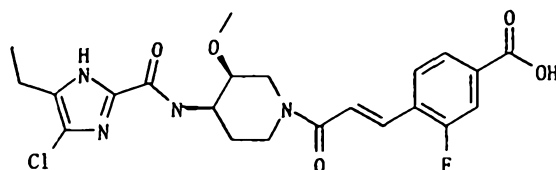
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.12-1.15 (3H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 4.20-4.36 (2H, m), 4.43-4.46 (1x1/2H, m), 4.71-4.75 (1x1/2H, m), 7.49 (1H, s), 7.55-7.68 (1H, m), 12.58 (1H, br s), 13.36 (1H, d, J = 7.32 Hz).

質譜(ESI): m/z 442 ($M+H$) $^+$.

(實施例 157) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-

2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-氟苯甲酸

(例示化合物編號 157)



(157a) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-氟苯甲酸甲酯

將依實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(73.65mg、0.19mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、(2E)-3-[2-氟-4-(甲氧羰基)苯基]-2-丙烯酸(51.21mg、0.23mmol)(參考文獻: Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20 - 25)、WSC 鹽酸鹽(109.48mg、0.57mmol)、HOBt(25.74mg、0.19mmol)、二異丙基乙胺(1473.63mg、1.14mmol)仿實施例(152a), 得標題化合物淡黃色油狀物 89.3mg(95%)。本化合物依 NMR 推定為約 2:1 之回轉異構物之混合物。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.20-3.26 (1H, m), 3.41-3.50 (5H, m), 3.94 (3H, s), 4.16-4.26 (2H, m), 4.71-4.74 (1x1/3H, m), 5.13 (1x2/3H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.39-7.92 (4H, m), 8.02 (1H, s), 10.79 (1H, br s).

(157b) 順(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)

羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-氟苯甲酸

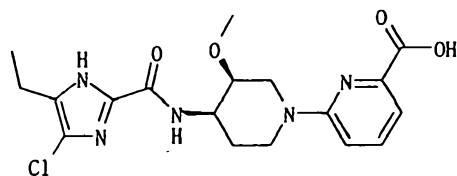
將實施例(157a)所得順(±)-4-[(1E)-3-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-氧-1-丙烯-1-基]-3-氟苯甲酸甲酯(89.3mg、0.18mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體32.4mg(37%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.10-1.18 (3H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 3.29-3.33 (1H, m), 3.50-3.55 (4H, m), 4.18-4.20 (1H, m), 4.25-4.29 (1x1/2H, m), 4.42-4.45 (1x1/2H, m), 4.51-4.55 (1x1/2H, m), 4.79-4.83 (1x1/2H, m), 7.43-7.79 (5H, m), 8.06-8.16 (1H, m), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 479 (M+H)⁺.

(實施例 158)順(±)-6-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸

(例示化合物編號 158)



(158a)順(±)-6-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

(25mg、0.06mmol)溶解於甲醇(3mL)，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2mL)，於室溫下攪拌 1 小時。減壓濃縮後，溶解於 NMP(0.5mL)，加三乙胺(9.81mg、0.1mmol)、6-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(13.96mg、0.06mmol)，以微波照射反應裝置於 150°C 攪拌 10 分。於反應液加水，以乙酸乙酯萃取，於水層加食鹽，以乙酸乙酯再萃取 4 回，合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=40/1、20/1、10/1)精製，得標題化合物 30.6mg。

(158b)順(±)-6-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸

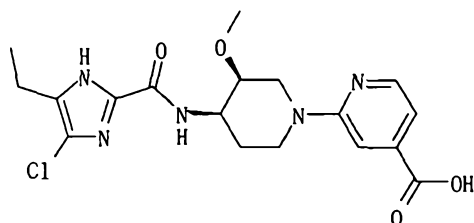
將實施例(158a)所得順(±)-6-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(66.6mg、0.16mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 21.8mg(34%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.61-1.82 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.29-3.50 (5H, m), 4.11-4.37 (2H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.54-7.56 (2H, m).

質譜(ESI): m/z 408 (M+H)⁺.

(實施例 159)順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-4-羧酸

(例示化合物編號 159)



(159a) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽

將依實施例(1g)記載之方法所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(500mg、1.29mmol)溶解於甲醇(30mL)，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(20mL)，於室溫下攪拌1小時。減壓濃縮，得標題化合物白色固體419mg(100%)。

(159b) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-4-羧酸乙酯

將實施例(159a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(38.22mg、0.12mmol)和2-氟吡啶-4-羧酸乙酯(20mg、0.12mmol)(參考文獻：Journal of Medicinal Chemistry; English; 33; 6; 1990; 1667 - 1675)、二異丙基乙胺(45.85mg、0.35mmol)仿實施例(158a)，得標題化合物黃色油狀物15.3mg(30%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22-1.30 (3H, m), 1.40-1.44 (3H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.37-2.39 (2H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.37-3.40 (3H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 4.87-5.01 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 10.70 (1H, br s).

(159c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-4-羧酸

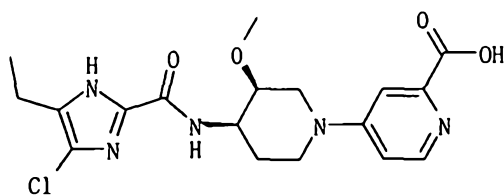
將實施例(159b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-4-羧酸乙酯(15.2mg、0.03mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 3.2mg(23%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.11-1.18 (3H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.29-3.39 (5H, m), 4.09-4.12 (2H, m), 4.68-4.71 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 4.88 Hz), 7.22 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.30 Hz), 8.21 (1H, d, J = 4.88 Hz), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 408 (M+H)⁺.

(實施例 160) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-4-羧酸

(例示化合物編號 160)



(160a) 順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽

將實施例(40a)所得順(±)-4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(800mg、2.2mmol)溶解於甲醇(40mL)，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(30mL)，於室溫下攪拌 1 小時。減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物 691mg(100%)。

(160b) 順(±)-4-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-

基)吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(192.83mg、0.64mmol)、4-氯吡啶-2-羧酸甲酯(100mg、0.58mmol)溶解於二噁烷(3ml)、DMF(1mL)，加乙酸鈣(26.17mg、0.12mmol)、BINAP(145.16mg、0.23mmol)、碳酸銨(569.68mg、1.75mmol)，以微波照射反應裝置於160℃攪拌40分。於反應液加水，以乙酸乙酯萃取後，以無水硫酸鈉乾燥而減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=40/1、20/1、10/1)精製，得標題化合物黃色油狀物質74.8mg。

質譜(ESI)：m/z 400 (M+H)⁺。

(160c)順(±)-4-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(160b)所得順(±)-4-(4-{(苄氧基)羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(74.8mg)溶解於乙醇(10mL)，加10%鈀碳觸媒(100mg)，於氫大氣下攪拌一晚。反應液以矽藻土過濾後，減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物質21.2mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

質譜(ESI)：m/z 266 (M+H)⁺。

(160d)順(±)-4-(4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(160c)所得順(±)-4-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(21.2mg、0.08mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(14mg、0.08mmol)、

WSC 鹽酸鹽 (45.98mg、0.24mmol)、HOBt(10.81mg、0.08mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 13.8mg。

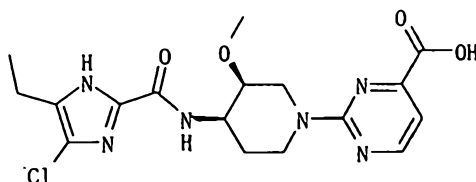
(160e) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-4-羧酸

將實施例(160d)所得順(±)-4-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(13.8mg、0.03mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物淡黃色固體 1.7mg(13%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.61-1.90 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.01-3.63 (6H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.08, 2.81 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.81 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.08 Hz).

(實施例 161) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸

(例示化合物編號 161)



(161a) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯

將實施例(159a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(127.36mg、0.39mmol)和2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(68mg、0.39mmol)(參考文獻：

US5591853 A1)、二異丙基乙胺(152.79mg、1.18mmol)仿實施例(158a),得標題化合物黃色油狀物 95.8mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.31 (3H, m), 1.78-2.05 (2H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.49 Hz), 3.00-3.03 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49-3.53 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.23-4.33 (1H, m), 4.86-4.96 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 8.48-8.49 (1H, m), 11.14 (1H, br s).

(161b)順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]嘧啶-4-羧酸

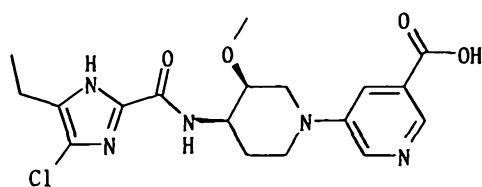
將實施例(161a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]嘧啶-4-羧酸甲酯(95.8mg、0.23mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i),得標題化合物淡黃色固體 58.4mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.64-1.77 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.07-3.10 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51-3.53 (1H, m), 4.19-4.21 (1H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.43-8.50 (1H, m), 13.38 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 409 (M+H)⁺.

(實施例 162)順(±)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]吡啶-3-羧酸

(例示化合物編號 162)



(162a) 順(±)-5-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(832mg、2.76mmol)、5-溴吡啶-3-羧酸乙酯(530mg、2.3mmol)、乙酸鈹(51.72mg、0.23mmol)、BINAP(286.89mg、0.46mmol)、碳酸銦(2.25g、6.91mmol)仿實施例(160b)，得標題化合物黃色油狀物質487mg。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.38-1.43 (3H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.50-3.55 (1H, m), 3.68-3.70 (1H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.37-4.42 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.22-5.30 (1H, m), 7.26-7.27 (1H, m), 7.33-7.45 (7H, m).

(162b) 順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

將實施例(162a)所得順(±)-4-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(436mg)、10%鈹碳觸媒(500mg)仿實施例(160c)，得標題化合物無色油狀物質137.5mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(162c) 順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

將實施例(162b)所得順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯(137.5mg、0.49mmol)和實施例(1d)記載之

方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (82mg、0.47mmol)、WSC 鹽酸鹽 (270mg、1.41mmol)、HOBt(63.4mg、0.47mmol) 仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色油狀物 132mg(65%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.11$ Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.93-3.05 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.74-3.77 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 4.41 (2H, q, $J = 7.11$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J = 2.93$ Hz), 8.66-8.69 (1H, m), 11.00 (1H, br s).

(162d) 順 (\pm)-5-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸

將實施例(162c)所得順 (\pm)-5-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯 (132mg、0.3mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (3mL) 仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 59.6mg(48%)。

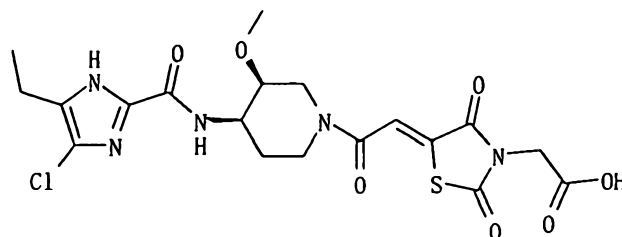
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.67-1.76 (1H, m), 1.86-2.01 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 4.05-4.21 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 1.46$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.93$ Hz), 13.37 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 163) 順 (\pm)-{(5Z)-5-[2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪

唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氧亞乙基]-2,4-二氧-1,3-噻唑啶-3-基}乙酸

(例示化合物編號 163)



(163a) 順(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-2-氧亞乙基]-2,4-二氧-1,3-噻唑啶-3-基}乙酸第三丁酯

將實施例(156)所得順(±)-4-氯-N-{1-[(2Z)-2-(2,4-二氧-1,3-噻唑啶-5-亞基)乙醯基]-3-甲氧基哌啶-4-基}-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺(28mg、0.06mmol)溶解於DMF(5mL)，加溴乙酸乙酯(12.4mg、0.06mmol)、碳酸鈉(6.72mg、0.06mmol)，於室溫攪拌。於反應液加乙酸乙酯、有機層以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=40/1、20/1、10/1)精製，得標題化合物白色固體21.4mg(61%)。

質譜(ESI)：m/z 556 (M+H)⁺。

(163b) 順(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-2-氧亞乙基]-2,4-二氧-1,3-噻唑啶-3-基}乙酸

於實施例(163a)所得順(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-2-氧亞乙基]-2,4-二氧-1,3-噻唑啶-3-基}乙酸第三丁酯(20.4mg、

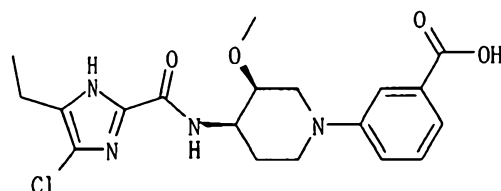
0.04 mmol)加甲醇(4mL)、20%三氟乙酸二氯甲烷溶液(5ml)，於室溫攪拌。將有機溶劑減壓濃縮後，用乙醚將殘渣洗淨，濾取固體，得標題化合物白色固體 7.79mg(43%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.11-1.18 (3H, m), 1.70-1.72 (2H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.49-3.59 (2H, m), 4.14-4.40 (4H, m), 4.45-4.83 (2H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 13.32-13.40 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 500 ($M+H$) $^+$.

(實施例 164)順(\pm)-3-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

(例示化合物編號 164)



(164a)順(\pm)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(42a)所得順(\pm)-3-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(180mg)、10%鈀碳觸媒(150mg)仿實施例(160b)，得標題化合物白色固體 104.5mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(164b)順(\pm)-3-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(164a)所得順(\pm)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(116.41mg、0.44mmol)和實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(73mg、0.42mmol)、WSC鹽酸鹽(241.23mg、1.26mmol)、HOBT(56.72mg、0.42mmol)

仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色油狀物 148.3mg(81%)

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.89-2.98 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.64-3.73 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 11.01 (1H, br s).

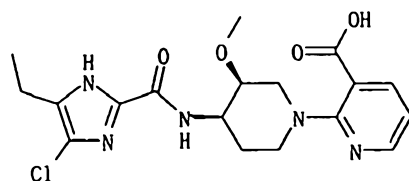
(164c) 順(±)-3-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

將實施例(164b)所得順(±)-3-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(148.3mg、0.35mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(3mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 27.2mg(19%)。

質譜(ESI): m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 165) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸

(例示化合物編號 165)



(165a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯

將實施例(159a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(62.51mg、0.19mmol)和

2-氟吡啶-3-羧酸甲酯(68mg、0.39mmol)、二異丙基乙胺(75mg、0.58mmol)仿實施例(158a),得標題化合物黃褐色油狀物65.2mg(80%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.74-1.76 (1H, m), 2.10-2.12 (1H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.37-3.50 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.23-4.26 (2H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.80$ Hz), 7.93-8.00 (1H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 10.99 (1H, br s).

(165b)順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸

將實施例(165a)所得順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯(65.2mg、0.15mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i),得標題化合物白色固體27.6mg(44%)。

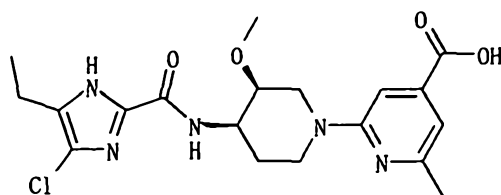
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.64-1.67 (1H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.10-3.22 (5H, m), 3.49 (1H, br s), 3.74-3.77 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 7.50, 4.70$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 7.50, 1.95$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 4.70, 1.95$ Hz), 13.35 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 166)順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸

(例示化合物編號 166)



(166a) 順(±)-2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(384mg、1.45mmol)、2-氯-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯(243mg、1.31mmol)、乙酸鈣(32.7mg、0.15mmol)、BINAP(181mg、0.29mmol)、碳酸銫(1.42g、4.36mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物質40.1mg(6.7%)。

質譜(ESI)：m/z 414 (M+H)⁺。

(166b) 順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯

將實施例(166a)所得順(±)-2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯(38.8mg)、10%鈣碳觸媒(40mg)仿實施例(160c)，得標題化合物無色油狀物23.9mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(166c) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯

將實施例(166b)所得順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯(23.9mg、0.44mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(14mg、0.08mmol)、WSC鹽酸鹽(46.8mg、0.24mmol)、HOBt(11mg

、0.08mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色油狀物 30.4mg(86%)。

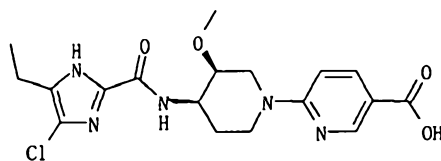
質譜(ESI)：m/z 436 (M+H)⁺。

(166d)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸

將實施例(166c)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-羧酸甲酯(30.4mg、0.07mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體。

(實施例 167)順(±)-6-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸

(例示化合物編號 167)



(167a)順(±)-6-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯

將實施例(159a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(104mg、0.32mmol)和 6-氯吡啶-3-羧酸甲酯(50mg、0.32mmol)、二異丙基乙胺(125mg、0.97mmol)仿實施例(158a)，得標題化合物黃褐色油狀物 130mg(96%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.81-2.06 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 2.93-3.16 (2H, m), 3.34-3.53 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.22-4.34 (2H, m),

5.03-5.12 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.09 Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 9.09, 2.26 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.26 Hz), 10.82 (1H, br s).

(167b) 順(±)-6-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸

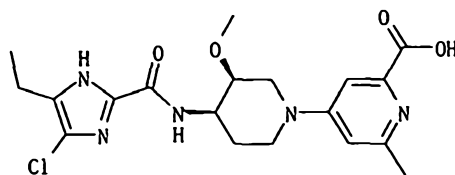
將實施例(167a)所得順(±)-6-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯(128mg、0.3mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(5mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 76.5mg(62%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.71-1.76 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 4.16-4.26 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.02, 2.44 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.44 Hz), 12.43 (1H, br s), 13.36 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 408 (M+H)⁺.

(實施例 168) 順(±)-4-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸

(例示化合物編號 168)



(168a) 順(±)-4-(4-{{(苜氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(409mg、1.36mmol)、4-氯-6-甲基吡啶-2-羧酸乙酯(272mg、1.36mmol)、乙酸鈮(30.6mg、0.14mmol)、BINAP(169mg、0.27mmol)、碳酸鈾(1.33g、4.08mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物質194mg。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.86-1.88 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.48-3.50 (1H, m), 3.86-3.89 (2H, m), 4.10-4.12 (1H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 5.12 (2H, s), 5.20-5.23 (1H, m), 6.63-6.66 (1H, m), 7.34-7.43 (5H, m), 8.01-8.04 (1H, m).

(168b)順(±)-4-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(168a)所得順(±)-4-(4-{(苄氧基)羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯(190mg)、10%鈮碳觸媒(200mg)仿實施例(160c)，得標題化合物無色油狀物129mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(168c)順(±)-4-(4-{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯

將實施例(168b)所得順(±)-4-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯(129mg、0.44mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(64mg、0.37mmol)、WSC 鹽酸鹽(211mg、1.1mmol)、HOBT(49.7mg、0.37mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色油狀物

174mg。

質譜 (ESI) : m/z 450 ($M+H$)⁺.

(168d) 順 (±)-4-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸

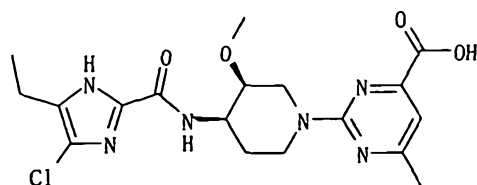
將實施例 (168c) 所得 順 (±)-4-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯 (168mg、0.37mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (4mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 3.1mg (2%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.78-1.81 (2H, m), 2.48-2.52 (3H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.32-3.36 (5H, m), 3.61 (1H, br s), 4.15-4.31 (2H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.05 Hz), 13.36 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 422 ($M+H$)⁺.

(實施例 169) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸

(例示化合物編號 169)



(169a) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯

將實施例 (159a) 所得 順 (±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸鹽胺鹽酸鹽 (90.9mg、0.28mmol) 和 2-氯-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯 (50mg、0.27mmol)、二異丙基乙

胺 (104mg、0.8mmol) 仿實施例 (158a)，得標題化合物黃褐色油狀物 58.4mg (50%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.77-1.95 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.94-3.04 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 4.23-4.32 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 5.29-5.35 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 11.23 (1H, br s).

(169b) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸

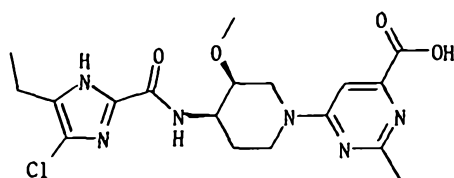
將實施例 (169a) 所得順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯 (58.4mg、0.13mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (2mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡黃色固體 9.6mg (17%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.62-1.78 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.59 (2H, m), 3.30-3.40 (6H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 5.07-5.11 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.54$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 170) 順 (\pm)-6-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸

(例示化合物編號 170)



(170a) 順(±)-6-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸乙酯

將實施例(159a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(94.7mg、0.29mmol)和6-氯-2-甲基嘧啶-4-羧酸乙酯(56mg、0.28mmol)(參考文獻：Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; 14; 15; 2004; 3869 - 3874)、二異丙基乙胺(108mg、0.84mmol)仿實施例(158a)，得標題化合物黃褐色油狀物27mg(22%)。

質譜(ESI)：m/z 451 (M+H)⁺。

(170b) 順(±)-6-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸

將實施例(170a)所得順(±)-6-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸乙酯(27mg、0.06mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體3.2mg(13%)。

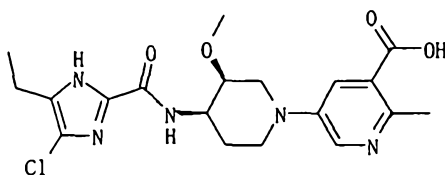
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.62-1.78 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.59 (2H, m), 3.30-3.40 (6H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 5.07-5.11 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.54 Hz)。

質譜(ESI)：m/z 423 (M+H)⁺。

(實施例 171) 順(±)-5-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸

(例示化合物編號 171)



(171a) 順(±)-5-(4-{[(苜氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苜酯鹽酸鹽(190mg、0.63mmol)、5-氯-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯(117mg、0.63mmol)、乙酸鈣(14.2mg、0.06mmol)、BINAP(78.6mg、0.13mmol)、碳酸鈉(617mg、1.89mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物褐色油狀物質 225mg(86%)。

質譜(ESI)：m/z 414 (M+H)⁺。

(171b) 順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯

將實施例(171a)所得順(±)-5-(4-{[(苜氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯(225mg)、10%鈣碳觸媒(250mg)仿實施例(160c)，得標題化合物黃色油狀物 113mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(171c) 順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯

將實施例(171b)所得順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯(113mg、0.4mmol)和實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(64mg、0.37mmol)、WSC 鹽酸鹽(211mg、1.1mmol)、HOBt(49.7mg

、0.37mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色油狀物 18.0mg(11%)。

質譜(ESI)：m/z 436 (M+H)⁺。

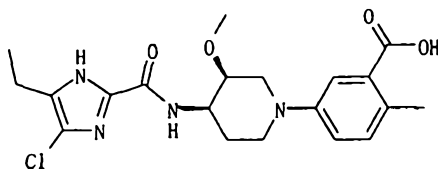
(171d)順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸

將實施例(171c)所得順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-羧酸甲酯(17.0mg、0.04mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 2.1mg(13%)。

質譜(ESI)：m/z 422 (M+H)⁺。

(實施例 172)順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸

(例示化合物編號 172)



(172a)順(±)-5-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(165mg、0.55mmol)、5-氯-2-苯甲酸甲酯(101mg、0.55mmol)、乙酸鈹(12.3mg、0.05mmol)、BINAP(68.3mg、0.11mmol)、碳酸銨(536mg、1.65mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物 40mg(18%)。

質譜(ESI)：m/z 413 (M+H)⁺。

(172b)順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲

酸甲酯

將實施例(172a)所得順(±)-5-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(39mg、0.09mmol)、10%鈦碳觸媒(50mg)仿實施例(160c)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

172c)順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

將實施例(172b)所得順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(26.3mg、0.09mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(15mg、0.09mmol)、WSC 鹽酸鹽(49.4mg、0.26mmol)、HOBt(11.6mg、0.09mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色油狀物33.0mg(88%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.31 (3H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.84-2.88 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.61 (2H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.95-3.96 (1H, m), 4.21-4.23 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 10.79 (1H, br s).

(172d)順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸

將實施例(172c)所得順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(33.0mg、0.08mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例

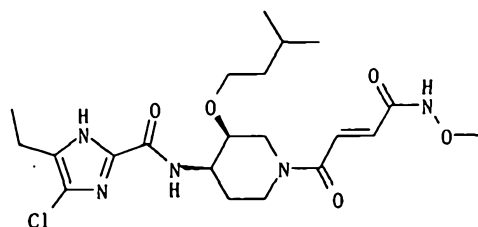
(1i), 得標題化合物淡黃色固體 5.4mg(17%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.70-1.72 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.59 (2H, m), 2.87-2.90 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.52-3.55 (2H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.05 Hz), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 422 (M+H)⁺.

(實施例 173)順(±)-4-氯-5-乙基-N-{1-[(2E)-4-(甲氧胺基)-4-氧丁烯-2-醯基]-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 173)



(173a)順(±)-(2E)-4-[4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-1-基]-4-氧-2-丁烯酸乙酯

將實施例(117e)記載之方法所得順(±)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(210mg、0.47mmol)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(4mL)、酞酸單乙酯(64.9mg、0.45mmol)、WSC 鹽酸鹽(273mg、1.42mmol)、DMAP(57.9mg、0.47mmol)仿實施例(152a), 得標題化合物黃色固體 203mg(91%)。

質譜(ESI): m/z 468 (M+H)⁺.

(173b) 順(±)-(2E)-4-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-1-基]-4-氧-2-丁烯酸

將實施例(173a)所得順(±)-(2E)-4-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-1-基]-4-氧-2-丁烯酸乙酯(203mg、0.43mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(4mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 152mg(80%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.75-0.89 (6H, m), 1.10-1.17 (3H, m), 1.24-1.38 (2H, m), 1.65-1.72 (3H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 4.36-4.39 (1x1/2H, m), 4.65-4.68 (1x1/2H, m), 6.46-6.50 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 13.35 (1H, br s).

(實施例 173c) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-{1-[(2E)-4-(甲氧胺基)-4-氧丁烯-2-醯基]-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(173b)所得順(±)-(2E)-4-[4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(3-甲基丁氧基)哌啶-1-基]-4-氧-2-丁烯酸(150mg、0.34mmol)、O-甲羥胺鹽酸鹽(56.9mg、0.68mmol)、WSC 鹽酸鹽(156mg、1.02mmol)、DMAP(41.6mg、0.34mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色固體 72.4mg(45%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

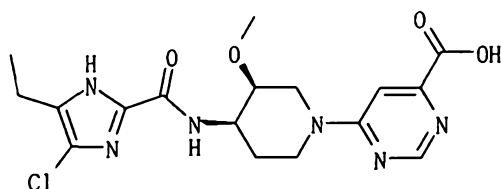
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.76-0.85 (6H,

m), 1.08-1.18 (3H, m), 1.21-1.40 (2H, m), 1.63-1.71 (3H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02-4.16 (2H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.66-4.69 (1H, m), 6.59-6.62 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.55-7.56 (1H, m), 11.58 (1H, br s), 13.34 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 470 (M+H)⁺.

(實施例 174) 順(±)-6-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸

(例示化合物編號 174)



(174a) 順(±)-[3-甲氧基-1-(6-甲基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]胺甲酸苄酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(549mg、1.83mmol)、4-氯-6-甲基嘧啶(235mg、1.83mmol)、二異丙基乙胺(709mg、5.48mmol)仿實施例(158a), 得標題化合物。

質譜 (ESI): m/z 357 (M+H)⁺.

(174b) 順(±)-6-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸

將實施例(174a)所得順(±)-[3-甲氧基-1-(6-甲基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]胺甲酸苄酯(387mg、1.09mmol)溶解於吡啶(8mL), 加二氧化硒(181mg、1.63mmol), 於 120°C 攪拌 5 小

時。反應液以水稀釋，以矽藻土過濾後，以 1N 鹽酸作成酸性，以乙酸乙酯萃取而以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，得標題化合物淡黃色油狀物 420mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

質譜 (ESI) : m/z 387 (M+H)⁺.

(174c) 順(±)-6-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘓啶-4-羧酸甲酯

將實施例 (174b) 所得順(±)-6-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘓啶-4-羧酸 (420mg、1.09mmol) 溶解於 DMF (10mL)，加碳酸鉀 (180mg、1.3mmol)、甲基碘 (185mg、1.3mmol)，於室溫攪拌一晚。更添加碳酸鉀 (180mg、1.3mmol)、甲基碘 (185mg、1.3mmol)，於室溫攪拌一晚。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇 = 40/1、20/1、10/1) 精製，得標題化合物褐色油狀物 112mg (26%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.77-1.82 (2H, m), 3.07-3.09 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 3.98 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.23-5.25 (1H, m), 7.32-7.36 (5H, m), 8.02 (1H, s), 8.67 (1H, s).

(174d) 順(±)-6-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)嘓啶-4-羧酸甲酯

將實施例 (174c) 所得順(±)-6-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘓啶-4-羧酸甲酯 (111mg、0.28mmol)、

10% 鈀碳觸媒 (130mg) 仿實施例 (160c)，得標題化合物淡黃色油狀物 53.5mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(174e) 順(±)-6-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯

將實施例 (174d) 所得順(±)-6-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (53.5mg、0.2mmol) 和實施例 (1d) 記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (32mg、0.18mmol)、WSC 鹽酸鹽 (105mg、0.55mmol)、HOBt (24.7mg、0.18mmol) 仿實施例 (1g)，得標題化合物黃色油狀物 62.2mg (81%)。

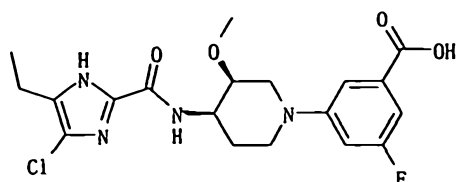
(174f) 順(±)-6-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸

將實施例 (174e) 所得順(±)-6-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (61.8mg、0.15mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (3mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物淡黃色固體 29.3mg (49%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.74-1.77 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.26-3.32 (5H, m), 3.56-3.58 (3H, m), 4.24-4.26 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.57 (1H, s), 13.36 (1H, br s).

(實施例 175) 順(±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸

(例示化合物編號 175)



(175a) 順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯鹽酸鹽(165mg、0.55mmol)、3-氯-5-氟苯甲酸甲酯(103mg、0.55mmol)、乙酸鈹(12.3mg、0.05mmol)、BINAP(68.3mg、0.11mmol)、碳酸銻(536mg、1.65mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物 79mg(35%)。

(175b) 順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸甲酯

將實施例(175a)所得順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸甲酯(78mg、0.19mmol)、10%鈹碳觸媒(100mg)仿實施例(160c)，得標題化合物黃色油狀物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(175c) 順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸甲酯

將實施例(175b)所得順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸甲酯(50.6mg、0.18mmol)和依實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(28mg、0.16mmol)、WSC 鹽酸鹽(93.7mg、0.49mmol)、HOBt(22mg、0.16mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物

淡黃色固體 56mg(78%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.31 (3H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m),

3.67-3.76 (1H, m), 3.88-4.00 (5H, m), 4.20-4.27 (1H, m),
6.77-6.80 (1H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m),
7.52 (1H, d, J = 8.78 Hz), 11.68 (1H, br s).

(175d) 順(±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸

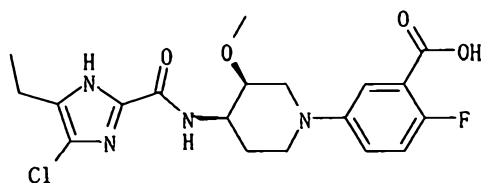
將實施例(175c)所得順(±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-氟苯甲酸甲酯(51.1mg、0.12mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 12.1mg(49%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.69-1.72 (1H, m), 1.90-1.92 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.99-3.02 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.70-3.73 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.37 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 425 (M+H)⁺.

(實施例 176) 順(±)-5-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸

(例示化合物編號 176)



(176a) 順(±)-5-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄

酯鹽酸鹽 (165 mg、0.55 mmol)、5-溴-2-氟苯甲酸甲酯 (128 mg、0.55 mmol)、乙酸鈣 (12.3 mg、0.05 mmol)、BINAP (68.3 mg、0.11 mmol)、碳酸銨 (536 mg、1.65 mmol) 仿實施例 (42a)，得標題化合物黃色油狀物 33 mg (14%)。

質譜 (ESI)：m/z 417 (M+H)⁺。

(176b) 順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將實施例 (176a) 所得順 (±)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (32 mg、0.08 mmol)、10% 鈣碳觸媒 (50 mg) 仿實施例 (160c)，得標題化合物油狀物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(176c) 順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將實施例 (176b) 所得順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (20.1 mg、0.07 mmol) 和實施例 (1d) 記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (11.3 mg、0.06 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (37.2 mg、0.19 mmol)、HOBt (8.7 mg、0.06 mmol) 仿實施例 (1g)，得標題化合物淡黃色固體 11 mg (39%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm：1.24-1.30 (3H, m), 1.56-1.59 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.73-3.95 (5H, m), 4.21-4.23 (1H, m), 6.99-7.15 (2H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 10.57 (1H, br s).

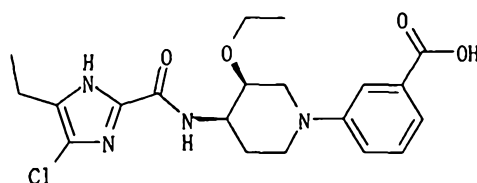
(176d) 順(±)-5-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸

將實施例(176c)所得順(±)-5-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯(11.1mg、0.03mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 5.4mg。

質譜(ESI)：m/z 417 (M+H)⁺。

(實施例 177)c 順(±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸

(例示化合物編號 177)



(177a) 順(±)-3-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(48c)所得順(±)-3-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(155mg、0.38mmol)、10% 鈹碳觸媒(200mg)仿實施例(160c)，得標題化合物淡黃色油狀物 24mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

(177b) 順(±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(177a)所得順(±)-3-(4-胺基-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(24mg、0.09mmol)和實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(15.1mg、0.09mmol)、WSC 鹽酸鹽(49.7mg、0.26mmol)、HOBT(11.7mg、0.09mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物黃色油狀物 17.1mg(46%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.29 (6H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.15-2.17 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.96-2.98 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.65-3.73 (3H, m), 3.88-3.94 (4H, m), 4.21-4.24 (1H, m), 7.12-7.13 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 10.75 (1H, br s).

(177c) 順 (\pm)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸

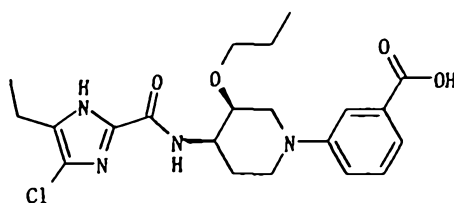
將實施例 (177b) 所得 順 (\pm)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯 (16.4mg、0.04mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (1mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 9.1mg (57%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.04 (3H, t, $J = 6.95$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.70-1.72 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.57-3.68 (3H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 13.36 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 178) 順 (\pm)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸

(例示化合物編號 178)



(178a) 順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(113e)所得順(±)-4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200mg、0.51mmol)溶解於甲醇(9mL)，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)，於室溫下攪拌1小時。減壓濃縮，所得順(±)-[3-乙氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯、3-溴-5-苯甲酸甲酯(132mg、0.61mmol)、乙酸鈹(11.4mg、0.05mmol)、BINAP(63.5mg、0.1mmol)、碳酸鈾(498mg、1.53mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物淡黃色油狀物78mg(36%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.85 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.49-1.60(2H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.91-2.94 (2H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.52-3.61 (3H, m), 3.80-3.90 (5H, m), 5.12 (2H, s), 5.22-5.24 (1H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.27-7.35 (6H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

(178b) 順(±)-3-(4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(2592a)所得順(±)-3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

(78mg、0.18mmol)、10%鈹碳觸媒(100mg)仿實施例(160c)，得標題化合物淡黃色油狀物42.8mg(80%)。所得化合物不精製而用於其次反應。

(178c) 順(±)-3-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(178b)所得順(±)-3-(4-胺基-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(42.4mg、0.14mmol)和實施例(1d)記載之方法所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(24.1mg、0.14mmol)、WSC鹽酸鹽(79.4mg、0.41mmol)、HOBT(18.7mg、0.14mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物黃色油狀物35.5mg(67%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.62 Hz), 1.54-1.63 (2H, m), 1.81-1.89 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.62 Hz), 2.96-2.99 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.56-3.68 (3H, m), 3.89-3.93 (4H, m), 4.19-4.26 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, s), 10.55 (1H, br s).

(178d) 順(±)-3-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸

將實施例(178c)所得順(±)-3-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}}-3-丙氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(36.3mg、0.04mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體27.4mg(78%)。

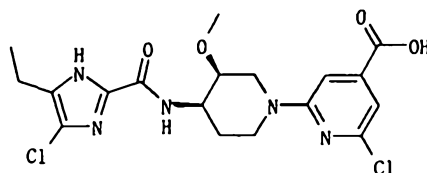
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.81 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.38-1.48 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.34-3.37 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m),

3.60-3.67 (2H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.09-4.17 (1H, m),
7.18-7.21 (1H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m),
7.55 (1H, d, J = 8.29 Hz), 13.36 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 435 ($M+H$)⁺.

(實施例 179) 順 (±)-2-氯-6-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 吡啶-4-羧酸

(例示化合物編號 179)



(179a) 順 (±)-2-氯-6-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 吡啶-4-羧酸甲酯

將實施例 (159a) 所得 順 (±)-4-氯-5-乙基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽 (107mg、0.33mmol) 和 2,6-二氯-吡啶-4-羧酸乙酯 (65mg、0.32mmol)、二異丙基乙胺 (122mg、0.95mmol) 仿實施例 (158a)，得標題化合物黃褐色油狀物。

質譜 (ESI): m/z 456 ($M+H$)⁺.

(179b) 順 (±)-2-氯-6-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 吡啶-4-羧酸

將實施例 (179a) 所得 順 (±)-2-氯-6-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 吡啶-4-羧酸甲酯 (144mg、0.32mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (1mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 3mg (3%)。

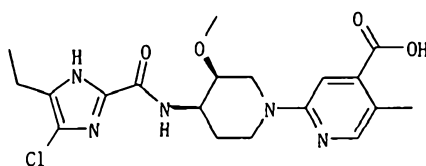
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J

= 7.44 Hz), 1.65-1.82 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.51-3.54 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.29 Hz), 13.36 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 442 ($M+H$)⁺.

(實施例 180) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸

(例示化合物編號 160)



(180a) 順(±)-2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸乙酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯(320mg、1.21mmol)、2-氯-5-甲基苯甲酸乙酯(242mg、1.21mmol)、乙酸鈣(27.2mg、0.12mmol)、BINAP(151mg、0.24mmol)、碳酸銻(1.18g、3.63mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物 207mg。

(180b) 順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸乙酯

將實施例(180a)所得順(±)-2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸乙酯(207mg、0.48mmol)、10%鈣碳觸媒(200mg)仿實施例(160c)，得標題化合物黃色油狀物 26.1mg。

(180c) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}胺

基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸乙酯

將實施例(180b)所得順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸乙酯(26.1mg、0.09mmol)和實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(14.8mg、0.08mmol)、WSC 鹽酸鹽(48.8mg、0.25mmol)、HOBT(11.5mg、0.08mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物黃色油狀物 28.8mg(76%)。

質譜(ESI)：m/z 450 (M+H)⁺。

(180d)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸

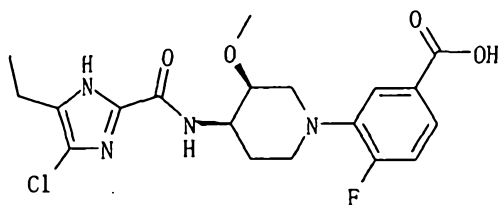
將實施例(180c)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-4-羧酸乙酯(28.7mg、0.06mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物黃色固體 6.3mg(23%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm：1.12-1.18 (3H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 2.48-2.52 (3H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.31-3.35 (5H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.78 Hz), 8.02-8.09 (1H, m), 13.22-13.36 (1H, m)。

質譜(ESI)：m/z 422 (M+H)⁺。

(實施例 181)順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸

(例示化合物編號 181)



(181a) 順(±)-3-(4-[[(苜氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸甲酯

將實施例(160a)所得順(±)-[3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苜酯(100mg、0.38mmol)、3-溴-4-氟苯甲酸甲酯(264mg、1.13mmol)、乙酸鈣(25.5mg、0.11mmol)、BINAP(141mg、0.23mmol)、碳酸鈹(370mg、1.13mmol)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物 97.4mg。

質譜(ESI)：m/z 417 (M+H)⁺。

(181b) 順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸甲酯

將實施例(181a)所得順(±)-3-(4-[[(苜氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸甲酯(101mg、0.24mmol)、10%鈣碳觸媒(100mg)仿實施例(160c)，得標題化合物無色油狀物 18mg(26%)。所得化合物不精製而用於其次反應。

(181c) 順(±)-3-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸甲酯

將實施例(181b)所得 c 順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸甲酯(18mg、0.06mmol)和實施例(1d)記載之方法所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(10.6mg、0.06mmol)、WSC 鹽酸鹽(34.9mg、0.18mmol)、HOBT(8.2mg、0.06mmol)仿實施例(1g)，得標題化合物淡黃色固體

22.7mg(85%)。

質譜 (ESI) : m/z 439 ($M+H$)⁺.

(181d) 順 (±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸

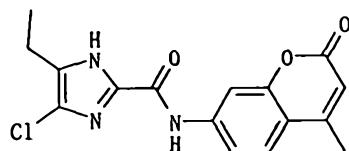
將實施例(181c)所得順(±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氟苯甲酸甲酯(22mg、0.05mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 9.2mg(43%)。本化合物依 NMR 推定為約 1:1 之回轉異構物之混合物。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.12-1.17 (3H, m), 1.72-2.06 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.85-3.01 (1H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.53-3.73 (2H, m), 3.82-3.92 (1x1/2H, m), 4.10-4.18 (1x1/2H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.56-7.59 (2H+1x1/2H, m), 8.56 (1x1/2H, d, J = 8.79 Hz), 13.23 (1x1/2H, s), 13.36 (1x1/2H, s).

質譜 (ESI) : m/z 425 ($M+H$)⁺.

(實施例 182)4-氯-5-乙基-N-(4-甲基-2-氧-2H-色烯-7-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 182)



於實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(110mg)加亞磺醯氯(3ml)，於 80°C 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，加甲苯而共沸脫水。於生成之醯氯加 7-胺基-4-甲

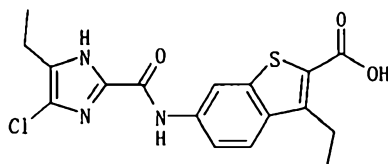
基-2H-色烯-2-酮(80mg)之吡啶(2ml)溶液，於室溫攪拌 2 小時。於反應液加水，濾取生成之固體。所得固體以矽膠柱層析(溶出溶劑：THF)精製，由 THF/乙酸乙酯再結晶，得標題化合物結晶 46mg。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ : 13.61 (1H, s), 10.85 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 2.20$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.79, 1.95$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 1.22$ Hz), 2.61 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.42 (3H, d, $J = 1.22$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.57$ Hz).

質譜(ESI) : m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 183)6-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙基-1-苯并噻吩-2-羧酸

(例示化合物編號 183)



(183a)3-胺基-6-硝基-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯

2,4-二硝基苄腈(5.08g, 26.3mmol)溶解於 DMF(55ml)，加碳酸鉀(4.36g, 31.6mmol)、硫乙醇酸乙酯(3.17g, 26.3mmol)，於室溫攪拌 3 日。將反應液減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋而以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣由乙酸乙酯/己烷再結晶，得標題化合物結晶 2.27g(32%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ : 8.90 (1H, d, $J = 2.20$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 9.02$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.78,$

2.20 Hz), 7.28 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.07$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.07$ Hz).

(183b)3-溴-6-硝基-1-苯并噁吩-2-羧酸乙酯

將實施例(183a)所得 3-胺基-6-硝基-1-苯并噁吩-2-羧酸乙酯 (2g、7.52mmol) 溶解於乙腈 (150ml)，加溴化銅(II)(2.52g、11.3mmol)、亞硝酸第三丁酯 (117g、11.3mmol)，於室溫一晚，於 55°C 2.5 小時之攪拌。將反應液減壓濃縮後，以乙酸乙酯/THF 混合溶液稀釋，以稀鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣由乙酸乙酯/己烷再結晶，得標題化合物結晶 1.46g(59%)。

(183c)6-硝基-3-[(三甲基矽烷基)乙炔基]-1-苯并噁吩-2-羧酸乙酯

於實施例(183b)所得 3-溴-6-硝基-1-苯并噁吩-2-羧酸乙酯 (794mg、2.41mmol)、碘化銅(I)(12mg、0.63mmol)，加 DMF(20ml)、(三甲基矽烷基)乙炔 (5ml)、三乙胺 (10ml)、雙(三苯磷)二氯化鈮(II)(420mg、0.6mmol)，於 80°C 攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，以稀鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/10)精製，由乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶 110mg。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ : 8.75 (1H, d, $J = 2.20$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 8.90, 2.07$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 0.36 (9H, s).

(183d)3-乙炔基-6-硝基-1-苯并噁吩-2-羧酸乙酯

將實施例(183c)所得 6-硝基-3-[(三甲基矽烷基)乙炔基]-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯(110mg、0.32mmol)溶解於乙醇(8mL)、THF(8ml)，加碳酸鉀(13mg、0.1mmol)，於室溫攪拌4小時。將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯)精製，得標題化合物。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ : 8.78 (1.0H, d, $J = 1.95$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J = 8.90, 2.07$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 3.81 (1H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.07$ Hz).

(183e)6-胺基-3-乙基-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯

將實施例(183d)所得 3-乙炔基-6-硝基-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯溶解於甲醇(16mL)、THF(24ml)，加 10% 鈀碳觸媒(120mg)，於氬大氣下攪拌一日。反應液以矽藻土過濾後減壓濃縮，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.20$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.66, 2.07$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 3.91 (2H, s), 3.22 (2H, q, $J = 7.48$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz).

質譜(ESI): m/z 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(183f)6-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基-3-乙基-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯

於實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(110mg)加亞磺醯氯(3ml)，於 80°C 攪拌 1.5 小時。將反應液減壓濃縮後，加甲苯而共沸脫水。於生成之醯氯加實施例(183e)

所得 6-胺基-3-乙基-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯之二氯甲烷 (3ml) 溶液、吡啶 (1ml)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，以稀鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯) 精製，由乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶 51mg。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ : 13.53 (1H, s), 10.70 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 1.46$ Hz), 7.94 (2H, dt, $J = 16.36, 6.84$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 3.24 (2H, d, $J = 7.57$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.19 (6H, m).

質譜 (ESI) : m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(183g) 6-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙基-1-苯并噻吩-2-羧酸

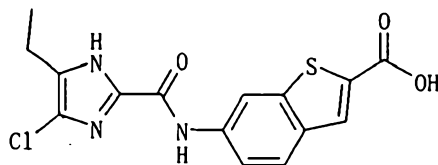
將實施例 (183f) 所得 6-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙基-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯 (49mg) 溶解於甲醇 (2ml)、THF (2ml)，加 2N 氫氧化鋰水溶液 (2ml)，於 50°C 攪拌 30 分。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，濾取生成之固體，以蒸餾水、乙酸乙酯洗淨，於 45°C 減壓乾燥，得標題化合物固體 40mg。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ : 13.53 (1H, s), 10.66 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J = 1.71$ Hz), 3.24 (3H, d, $J = 7.57$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 1.19 (6H, t, $J = 7.45$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 378 (M+H)⁺.

(實施例 184)6-[[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基)羰基]胺基]-1-苯并噻吩 -2-羧酸

(例示化合物編號 184)



(184a)6-[[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基)羰基]胺基]-1-苯并噻吩 -2-羧酸乙酯

於實施例 (1d) 所得 4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-羧酸 (110mg) 加亞磺醯氯 (3ml)，於 85°C 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，加甲苯而共沸脫水。於生成之醯氯加 6-胺基 -1-苯并噻吩 -2-羧酸乙酯 (110mg) (參考文獻：Chemical & Pharmaceutical Bulletin; 47; 12; 1999; 1694 - 1712) 之吡啶 (2ml) 溶液，於室溫攪拌 1 小時。於反應液之減壓濃縮後之殘渣加 THF、水而濾取生成之固體。所得固體溶解於 THF/己烷溶液，濾除不溶物後，減壓濃縮。殘渣由乙酸乙酯再結晶，得標題化合物桃色結晶 74.4mg。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜 -D₆) δ : 10.69 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 0.73 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.79, 1.71 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.08 Hz), 2.62 (2H, d, J = 7.57 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.57 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 378 (M+H)⁺.

(184b)6-[[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基)羰基]胺基]-1-苯并

噻吩-2-羧酸

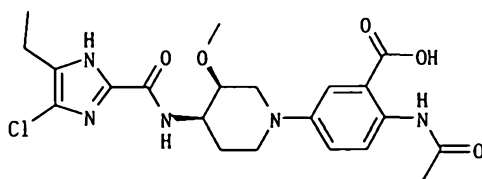
將實施例(184a)所得 6-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-1-苯并噻吩-2-羧酸乙酯(74.4mg)溶解於甲醇(3ml)、THF(6ml)、加 2N 氫氧化鋰水溶液(4ml)，於 50°C 攪拌 2 小時。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，濾取生成之固體，以蒸餾水洗淨，於 45°C 減壓乾燥，得標題化合物固體 64mg。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ : 13.53 (1H, s), 13.47-13.26 (1H, brs), 10.67 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.66, 1.83 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.56 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.56 Hz).

質譜(ESI): m/z 350 (M+H)⁺.

(實施例 185)順(±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])苯甲酸

(例示化合物編號 185)



(185a)順(±)-5-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-2-硝基苯甲酸甲酯

於實施例(40a)所得順(±)-4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.5g、4.12mmol)加甲醇(15ml)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(30mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，加甲苯而共沸脫水，溶解於 DMF(10ml)，加 5-氯-2-硝基苯甲酸甲酯(900mg、4.17mmol)、碳酸鉀

(2.1g、15.2mmol)，於 175°C 攪拌 24 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋而以水洗淨，減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷)精製，得標題化合物。所得化合物全量使用於其次之反應。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ : 7.97 (1H, d, $J = 9.52$ Hz), 7.40-7.28 (5H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.23-4.14 (1H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.49-3.42 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.30-3.17 (2H, m), 1.78-1.65 (1H, m), 1.64-1.55 (1H, m).

質譜(ESI) : m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(185b)順(±)-2-胺基-5-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實施例(185a)所得順(±)-5-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-硝苯甲酸甲酯溶解於乙醇(20ml)、THF(20ml)，加氯化錫(II)·二水合物(4.4g、19.6mmol)，於 75°C 攪拌一晚。將反應液減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，得標題化合物油狀物 900mg。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (1H, d, $J = 2.68$ Hz), 7.41-7.29 (5H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 8.90, 2.80$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 5.68-5.17 (3H, m), 5.12 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.85-3.76 (1H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.52-3.47 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.35-3.27 (1H, m), 2.82-2.66 (2H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.91-1.82 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 414 ($M+H$)⁺.

(185c) 順 (±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 苯甲酸甲酯

將實施例 (185b) 所得順 (±)-2-胺基-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 苯甲酸甲酯 (300mg) 溶解於二氯甲烷 (25ml), 加乙醯氯 (0.1ml)、三乙胺 (0.2ml), 於室溫攪拌 1 小時。於反應液加甲醇, 減壓濃縮後, 以乙酸乙酯稀釋, 以水洗淨後, 減壓濃縮, 得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ : 8.57 (1H, d, $J = 9.28$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.93$ Hz), 7.41-7.30 (6H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 9.52, 4.76$ Hz), 5.32-5.21 (1H, m), 5.12 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.90-3.79 (1H, m), 3.78-3.69 (1H, m), 3.56-3.47 (2H, m), 3.42 (3H, s), 2.92-2.77 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.04-1.94 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 456 ($M+H$)⁺.

(185d) 順 (±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基) 苯甲酸甲酯

將實施例 (185c) 所得順 (±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 苯甲酸甲酯溶解於乙醇 (25mL), 加 10% 鈀碳觸媒 (180mg)、氬大氣下攪拌一日。反應液以矽藻土過濾後, 減壓濃縮, 得標題化合物 210mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

質譜 (ESI) : m/z 322 ($M+H$)⁺.

(185e) 順(±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]苯甲酸甲酯

將實施例(185d)所得順(±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(210mg、0.65mmol)和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(113mg、0.65mmol)溶解於DMA(3ml)，加WSC鹽酸鹽(500mg、2.6mmol)、HOBt(88mg、0.65mmol)，於室溫攪拌一晚。反應液以乙酸乙酯稀釋，而以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣由乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶120mg。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ : 13.35 (1H, s), 10.11 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.93 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.02, 2.93 Hz), 4.17-4.08 (1H, m), 3.88-3.84 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.58-3.50 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.96-2.85 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.05 (3H, s), 2.01-1.88 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

質譜(ESI) : m/z 478 (M+H)⁺.

(185f) 順(±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]苯甲酸

將實施例(185e)所得順(±)-2-(乙醯胺基)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]苯甲酸甲酯(120mg)溶解於甲醇(4ml)、THF(4ml)，加2N氫氧化鋰水溶液(2ml)，於70°C攪拌1小時。將有機溶劑減壓濃縮

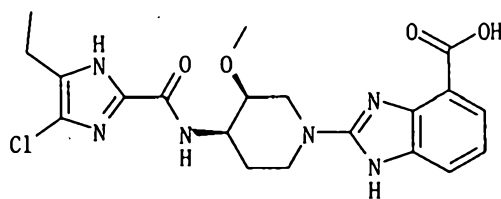
後，以 1N 鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣由乙酸乙酯/甲醇/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶 90mg。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ : 13.44 (1H, br s), 13.35 (1H, s), 10.68 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 9.51 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.93 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.02, 4.51 Hz), 4.16-4.08 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 3.57-3.49 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.07 (3H, s), 2.01-1.90 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

質譜 (ESI): m/z 464 (M+H)⁺.

(實施例 186) 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1H-苯并咪唑-4-羧酸

(例示化合物編號 186)



將實施例(187d)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯(190mg、0.41mmol)溶解於甲醇(5ml)、THF(5ml)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(5ml)，於 50~70℃ 攪拌 1 小時。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，濾取生成之固體，以蒸餾水洗淨，於 45℃ 減壓乾燥，得標題化合物固體。

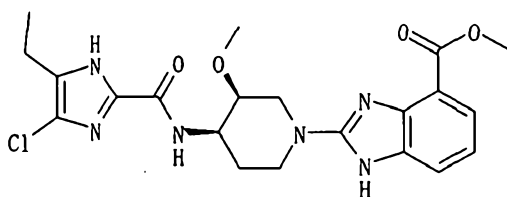
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ : 13.37 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.50

(1H, d, J = 7.56 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.78 Hz), 4.59-4.45 (1H, m), 4.31-4.12 (2H, m), 3.67-3.58 (1H, m), 3.49-3.35 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.80 Hz), 2.02-1.87 (1H, m), 1.79-1.69 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 447 (M+H)⁺.

(實施例 187) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯

(例示化合物編號 187)



(187a) 2-氯-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯

於 2-氧-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯 (1.03g, 5.36mmol) (參考文獻: WO2006/116412 A2) 加氧氯化磷 (8.5g, 55.6mmol), 於 85°C 攪拌 4 小時。反應液以乙酸乙酯、THF 稀釋, 徐徐加在冷水, 以碳酸氫鈉中和。分液之有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後之殘渣溶解於甲苯, 濾除不溶物, 減壓濃縮, 得標題化合物油狀物 800mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ : 7.93-7.88 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.93 Hz), 4.01 (3H, s).

(187b) 順(±)-2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯

於實施例 (40a) 所得順(±)-4-{{(苄氧基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (370mg) 加甲醇 (4ml)、4N 鹽酸 /

乙酸乙酯溶液 (6mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，加甲苯而共沸脫水，溶解於正丁醇 (5ml)，加實施例 (187a) 所得 2-氯-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯 (210mg)、二異丙基乙胺 (1ml)，於 125°C 攪拌 3 日。將反應液減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯) 精製，得標題化合物 330mg。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ : 9.47 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.41-7.29 (5H, m), 7.12 (1H, t, J = 7.93 Hz), 5.32-5.20 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.50-4.41 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.94-3.84 (1H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.27-3.10 (2H, m), 2.04-1.91 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 439 (M+H)⁺.

(187c) 順 (±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯

將實施例 (187b) 所得順 (±)-2-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯 (330mg) 溶解於乙醇 (15mL)，加 10% 鈀碳觸媒 (160mg)，於氫大氣下攪拌一日。反應液以矽藻土過濾後，減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物質 220mg。所得化合物不精製而用於其次反應。

質譜 (ESI) : m/z 305 (M+H)⁺.

(187d) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺

基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯

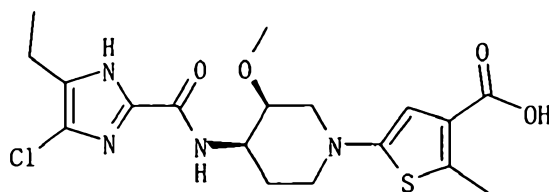
將實施例(187c)所得順(±)-2-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯(220mg、0.75mmol)和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(130mg、0.75mmol)溶解於DMA(5ml)，加WSC鹽酸鹽(580mg、3mmol)、HOBt(100mg、0.75mmol)，於室溫攪拌一晚。反應液以乙酸乙酯稀釋，而以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣由乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ : 13.37 (1H, s), 10.79 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.45 (2H, t, J = 6.46 Hz), 7.06 (1H, t, J = 9.27 Hz), 4.61-4.53 (1H, m), 4.29-4.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.58-3.52 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.30-3.16 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 1.98-1.85 (1H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.07 Hz).

質譜(ESI) : m/z 461 (M+H)⁺.

(實施例 188)6-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-1-苯并噻吩-2-羧酸

(例示化合物編號 188)



(188a)順(±)-[1-(氯乙醯基)-3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯

於實施例(40a)所得順(±)-4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲

氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.88g, 5.16mmol), 加甲醇 (10ml)、乙酸乙酯 (10ml)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (30mL), 於室溫攪拌一晚。將反應液減壓濃縮後, 加甲苯而共沸脫水, 溶解於二氯甲烷 (100ml), 加二異丙基乙胺 (2.1g)。將氯乙醯氯 (640mg, 5.68mmol) 溶解於二氯甲烷 (50ml), 於 0°C 滴下。滴下後, 於 0°C ~ 室溫攪拌一晚。反應液以水、碳酸氫鈉水洗淨, 減壓濃縮後, 加甲苯而共沸脫水, 得標題化合物。所得化合物之一半分量不精製而用於其次反應。

質譜 (ESI): m/z 341 ($M+H$)⁺.

(188b) 順(±)-2-乙醯基-4-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧丁酸甲酯

將乙醯乙酸甲酯 (510mg, 4.4mmol) 溶解於甲醇 (15ml), 加甲醇鈉 (210mg, 3.9mmol), 於室溫攪拌 30 分。

更將實施例 (188a) 所得順(±)-[1-(氯乙醯基)-3-甲氧基哌啶-4-基]胺甲酸苄酯溶解於甲醇 (10ml), 加入反應液, 於 70°C 攪拌一晚。反應液以乙酸乙酯稀釋, 以 1N 鹽酸中和, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後, 得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

質譜 (ESI): m/z 421 ($M+H$)⁺.

(188c) 順(±)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噁吩-3-羧酸甲酯

將實施例 (188b) 所得順(±)-2-乙醯基-4-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-氧丁酸甲酯 (1.1g) 溶解於甲苯, 加 Lawesson 試藥 (660mg), 於 110°C 攪拌 2 小時, 更添加

Lawesson 試藥 (330mg)，於 110°C 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷)精製，由二氯甲烷/己烷再結晶，得標題化合物結晶 50mg。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜 -D₆) δ : 7.45-7.25 (5H, m), 6.30 (1H, s), 5.03 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.66-3.58 (1H, m), 3.49-3.36 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.30-3.27 (1H, m), 3.27-3.17 (1H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 2.64-2.56 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.89-1.79 (1H, m), 1.61-1.47 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 419 (M+H)⁺.

(188d) 順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸甲酯

將實施例 (188c) 所得順 (±)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸甲酯 (50mg) 溶解於乙酸 (1mL)，加氫溴酸·乙酸溶液 (1ml)，於室溫攪拌 1 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：甲醇/乙酸乙酯 = 0、10%) 精製，得標題化合物玻璃狀固體 20mg (59%)。

質譜 (ESI) : m/z 285 (M+H)⁺.

(188e) 順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸甲酯

將實施例 (188d) 所得順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸甲酯 (20mg、0.07mmol) 和實施例 (1d) 所

得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (15mg、0.07mmol) 溶解於 DMA (2ml)，加 WSC 鹽酸鹽 (40mg、0.21mmol)、HOBt (10mg、0.07mmol)，於 70°C 攪拌 1 小時，室溫攪拌一晚。反應液以乙酸乙酯稀釋而以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 0、9、17%) 精製，得標題化合物玻璃狀固體 16mg。

質譜 (ESI)：m/z 441 (M+H)⁺。

(188f) 順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸

將實施例 (188e) 所得順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸甲酯 (16mg) 溶解於甲醇 (1ml)、THF (1ml)，加 2N 氫氧化鋰水溶液 (1ml)，於室溫攪拌一晚。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，由殘渣所得標題化合物乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶。

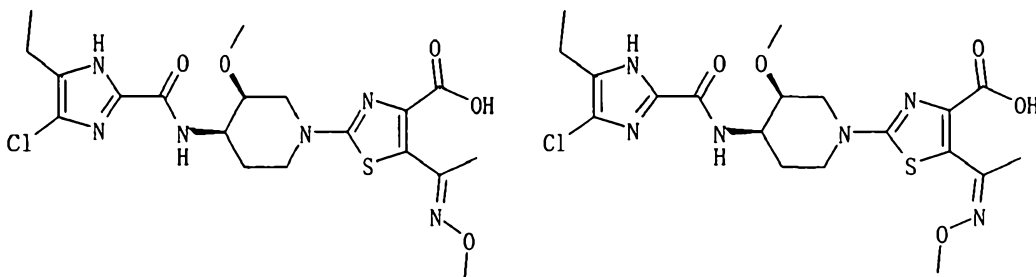
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ：13.23 (1H, br s), 12.43 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J = 9.03 Hz), 6.31 (1H, s), 3.90-3.77 (1H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.60-3.47 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.85-2.74 (1H, m), 2.59-2.54 (3H, m), 2.53 (3H, s), 1.83-1.70 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz).

質譜 (ESI)：m/z 427 (M+H)⁺。

(實施例 189) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基噻吩-3-羧酸

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1E)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸及順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1Z)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸之混合物

(例示化合物編號 189)



(189a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1E)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯及順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1Z)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯之混合物

將實施例(190b)所得順(±)-5-乙醯基-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(74mg, 0.15mmol)溶解於 THF(5ml)、乙醇(5ml)、水(5ml)，加 O-甲脞胺鹽酸鹽(185mg, 2.23 mmol)，於 70°C 攪拌 3 小時。減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，得標題化合物油狀物。將此約 3:1 之幾何異構物之混合物不分割即供其次之反應。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ : 7.52-7.39 (1H, m), 4.52-4.42 (1H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 4.29-4.19 (1H, m), 4.02-

3.95 (1H, m), 3.94 (2.2H, s), 3.87 (0.8H, s), 3.55-3.46 (1H, m), 3.43 (3H, d, $J = 1.46$ Hz), 3.26-3.14 (1H, m), 3.13-3.06 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.19 (0.8H, s), 2.16 (2.2H, s), 2.12-1.96 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.39-1.33 (3H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.68$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 513 ($M+H$)⁺.

(189b) 順 (\pm)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1E)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸及順 (\pm)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1Z)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸 之混合物

將實施例(189a)所得順 (\pm)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1E)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯及順 (\pm)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-[(1Z)-N-甲氧乙醯亞胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯之混合物溶解於甲醇(1ml)、THF(1ml)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(1ml)，於室溫攪拌一晚。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，濾取生成之固體，以蒸餾水洗淨，得標題化合物固體。係約 15:2 之幾何異構物之混合物。

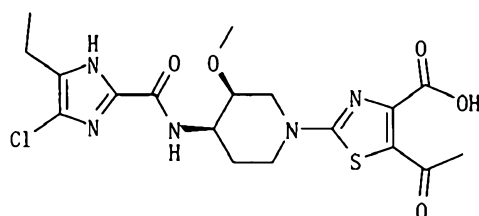
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ : 13.37 (1H, s), 13.17 (1H, br s), 7.69-7.63 (1H, m), 4.29-4.14 (2H, m), 3.95-3.86 (1H, m), 3.84 (2.6H, s), 3.78 (0.4H, s), 3.58-3.53 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.31-3.19 (2H, m), 2.55 (2H, q, $J =$

7.56 Hz), 2.11 (0.4H, s), 2.08 (2.6H, s), 1.94-1.79 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.32 Hz).

質譜 (ESI): m/z 485 (M+H)⁺.

(實施例 190) 順(±)-5-乙醯基-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-4-羧酸

(例示化合物編號 190)



(190a) 5-乙醯基-2-氯-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

將 5-乙醯基-2-胺基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 (218mg, 1mmol) (參考文獻: US4649146 A1) 溶解於乙腈 (30ml), 加溴化銅 (II) (345mg, 1.55mmol)、亞硝酸第三丁酯 (155mg, 1.5mmol), 於室溫攪拌 2 小時, 70°C 攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮後, 以乙酸乙酯稀釋, 而以稀鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後, 由殘渣得標題化合物褐色油狀物。所得化合物不精製而用於其次反應。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ: 4.47 (2H, q, J = 7.07 Hz), 2.63 (3H, s), 1.43 (3H, t, J = 7.19 Hz).

(190b) 順(±)-5-乙醯基-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

於實施例 (1g) 所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸第三丁酯 (130mg,

0.34mmol)，加甲醇(4ml)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(6mL)，於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮後，溶解於 DMF(1mL)，加實施例(190b)所得 5-乙醯基-2-氯-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(130mg)、二異丙基乙胺(0.4ml)，於 85°C 攪拌 4 小時。於反應液加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶 128mg。

質譜(ESI)：m/z 484 (M+H)⁺。

(190c)順(±)-5-乙醯基-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸

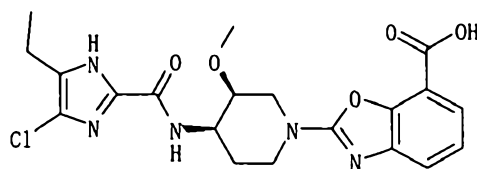
將實施例(190b)所得順(±)-5-乙醯基-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(54mg、0.11mmol)溶解於甲醇(2ml)、THF(2ml)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(2ml)，於室溫攪拌一晚。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，濾取生成之固體，以蒸餾水洗淨，得標題化合物固體。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ：14.13-13.80 (1H, br s), 13.37 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.54 Hz), 4.44-4.11 (2H, m), 4.08-3.82 (1H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.45-3.35 (2.0H, m), 3.34 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.36 (3H, s), 1.94-1.80 (1H, m), 1.74-1.65 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz)。

質譜(ESI)：m/z 456 (M+H)⁺。

(實施例 191)順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-苯并噁唑-7-羧酸

(例示化合物編號 191)



(191a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-苯并呔唑-7-羧酸甲酯

於實施例(1g)所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(60mg、0.16mmol)，加甲醇(2ml)、4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2mL)，於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮後，溶解於 DMF(4mL)，加 2-氯-1,3-苯并呔唑-7-羧酸甲酯(34mg、0.16mmol)(參考文獻：US6166011 A1)、二異丙基乙胺(1ml)，於 80°C 攪拌 6 小時。於反應液加乙酸乙酯而以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，殘渣以乙酸乙酯/己烷溶劑再結晶，得標題化合物結晶 75mg。

質譜(ESI)：m/z 462 (M+H)⁺。

(1b) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-苯并呔唑-7-羧酸

將實施例(191a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])-1,3-苯并呔唑-7-羧酸甲酯(75mg、0.16mmol)溶解於甲醇(1ml)、THF(1ml)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(1ml)，於室溫攪拌一晚。將有機溶劑減壓濃縮後，以 1N 鹽酸中和，濾取生成之固體，以蒸餾水洗淨，於 50°C 減壓乾燥，得標題化合物固體。

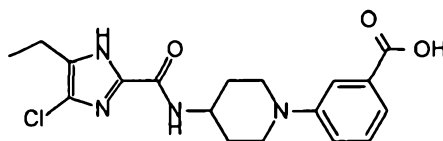
¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ：13.37 (1H, s), 13.16 (1H,

s), 7.64 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.81$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.81$ Hz), 4.51-4.41 (1H, m), 4.30-4.13 (2H, m), 3.62-3.57 (1H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.59-2.52 (2H, m), 1.98-1.83 (1H, m), 1.76-1.64 (1H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 448 ($M+H$)⁺.

(實施例 192)3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-}苯甲酸

(例示化合物編號 192)



(192a) 4-苄氧羰胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.2g, 6mmol) 之二氯甲烷 (20mL) 溶液冷卻為 0°C，同溫度添加甲苄醯氧基氯 (1.03mL, 7.2mmol) 及二異丙基乙胺 (3.15mL, 18mmol) 而於 0°C 攪拌 1 小時。以飽和碳酸鉀水溶液中中和後，以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨，於硫酸鎂上乾燥後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 精製，得標題化合物黃色油狀物質 1.5g (75%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.34 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.81-1.92 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.99-5.03 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.26-7.33 (5H, m).

(192b) 哌啶-4-基-羧酸苄酯

於實施例(192a)所得 4-苄氧羰胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.5g、4.49mmol)加 4N 鹽酸/1,4-二噁烷溶液(20mL)，於室溫攪拌 1 小時，減壓蒸除溶劑。所得殘渣溶解於甲醇，加 Amberlite IRA-400(C1)離子交換樹脂(20g)，於室溫攪拌 1 小時。將 Amberlite 過濾後，將溶液減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物質 910mg。

^1H NMR 譜(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.30-1.42 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.30-3.31 (1H, m), 3.43-3.53 (1H, m), 5.06 (2H, s), 7.26-7.36 (5H, m).

(192c) 3-(4-苄氧羰胺基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

於實施例(192b)所得哌啶-4-基-羧酸苄酯(248mg、0.817mmol)之 1,4-二噁烷(10mL)及 N,N -二甲基甲醯胺(2.5mL)溶液，加 3-溴苯甲酸甲酯(230mg、1.07mmol)、乙酸鈣(12mg、0.054mmol)、BINAP(133mg、0.214mmol)及碳酸鈾(767mg、2.35mmol)，於 100°C 攪拌 20 小時。冷卻後，以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨，有機層於硫酸鎂上乾燥後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 80mg(20%)。

質譜(ESI): m/z 369 ($\text{M}+1$) $^+$.

(192d)3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]哌啶-1-基}苯甲酸甲酯

於實施例(192c)所得 3-(4-苄氧羰胺基哌啶-1-基)苯甲酸

甲酯 (120mg、0.345mmol) 之 四氫呋喃 / 甲醇 = 1/1 (10mL) 混合溶液，加 10% 鈀碳 (濕、200mg)，於室溫施行 3 小時之接觸加氫。將觸媒過濾後，減壓蒸發濾液，得 3-(4-胺基吡啶-1-基) 苯甲酸甲酯無色油狀物質。所得胺溶解於 N,N-二甲基乙醯胺 / 二氯甲烷 = 1/1 (8mL) 混合溶液，加 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (實施例 1d 所記載、190mg、1.1mmol)、1-羥基苯并三唑 (220mg、1.63mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺·鹽酸鹽 (312mg、1.63mmol) 及三乙胺 (227 μ L、1.63mmol)，於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂上乾燥，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 精製，得標題化合物無色固體 88mg (41%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25-1.30 (3H, m), 1.69-1.88 (3H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 7.01-7.15 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 12.35 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 391 ($M+1$) $^+$.

(192e) 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]吡啶-1-基} 苯甲酸

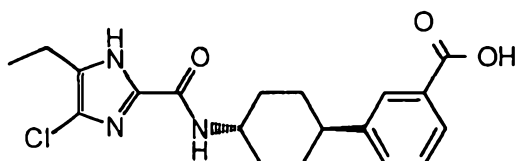
將實施例 (192d) 所得 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]吡啶-1-基} 苯甲酸甲酯 (87.5mg、0.224mmol) 和氫氧化鋰·1 水合物 (47mg、1.12mmol) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 53mg (63%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜 -D6) δ ppm : 1.10 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.64-1.84 (4H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 13.17 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 377 ($M+1$) $^+$.

(實施例 193) 反 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸

(例示化合物編號 193)



(193a) 反 3-(4-胺基環己基)苯甲酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087548 A2

(193b) 反 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸乙酯

將實施例 (193a) 所得 反 3-(4-胺基環己基)苯甲酸乙酯 (50mg、0.202mmol) 溶解於 N,N-二甲基乙醯胺 / 二氯甲烷 = 1/1 (8mL) 混合溶液，加 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (實施例 1d 所記載、71mg、0.404mmol)、1-羥基苯并三唑 (109mg、0.808mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺·鹽酸鹽 (155mg、0.808mmol) 及三乙胺 (112 μ L、0.808mmol)，於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂上乾燥，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽

膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)精製，得標題化合物白色固體 43mg(53%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27-1.32 (3H, m), 1.37-1.43 (3H, m), 1.42-1.53 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.35-4.41 (2H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.87-7.91 (2H, m), 12.25 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 404 (M+1)⁺.

(193c)反 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸

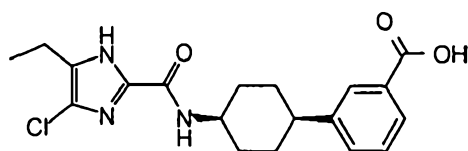
將實施例(193b)所得反 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸乙酯(43mg、0.106mmol)和氫氧化鋰·1水合物(44mg、1.06mmol)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 23mg(58%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-D₆) δ ppm : 1.07-1.13 (3H, m), 1.50-1.58 (4H, m), 1.78-1.90 (4H, m), 2.49-2.55 (3H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 13.16 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 376 (M+1)⁺.

(實施例 194)順 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸

(例示化合物編號 194)



(194a) 順 3-(4-胺基環己基)苯甲酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087548 A2

(194b) 順 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸乙酯

將實施例(194a)所得順 3-(4-胺基環己基)苯甲酸乙酯(57mg、0.23mmol)溶解於 N,N-二甲基乙醯胺/二氯甲烷=1/1(10mL)混合溶液，加 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(實施例 1d 所記載、60mg、0.345mmol)、1-羥基苯并三唑(64mg、0.472mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺·鹽酸鹽(90mg、0.472mmol)及三乙胺(66 μ L、0.472mmol)，於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂上乾燥，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)精製，得標題化合物白色固體 50mg(53%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.33 (3H, m), 1.35-1.43 (5H, m), 1.77-1.90 (5H, m), 1.96-2.10 (3H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 4.28-4.45 (2H, m), 7.36-7.49 (2H, m), 7.86-7.97 (2H, m), 12.45 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 404 ($M+1$) $^+$.

(194c) 順 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸

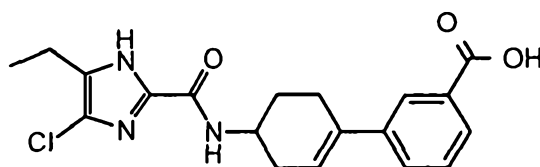
將實施例(194b)所得順 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己基}苯甲酸乙酯(50mg、0.124mmol)和氫氧化鋰·1水合物(44mg、0.124mmol)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 23mg(49%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-D6) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.60-1.86 (8H, m), 2.53 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.61-2.70 (1H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.83 (1H, s), 7.98-8.03 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 376 (M+1)⁺.

(實施例 195)3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己-1-烯基}苯甲酸

(例示化合物編號 195)



(195a) (4-羥基環己-1-烯基)苯甲酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087548 A2

(195b) 3-(4-第三丁氧羰胺基環己-1-烯基)苯甲酸乙酯

實施例(195a)所得(4-羥基環己-1-烯基)苯甲酸乙酯(1g, 4.06mmol)之吡啶(20mL)溶液冷卻為 0°C、於同溫度添加甲磺醯氯(628 μL、8.12mmol)而於 0°C 攪拌 2 小時。以乙

酸乙酯稀釋，以 1N 鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (30mL)、於室溫加疊氮化鈉 (1.32g, 20.3mmol)、於 70°C 攪拌 18 小時。乙酸乙酯稀釋，飽和食鹽水洗淨，於硫酸鎂上乾燥後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣溶解於四氫呋喃 (30mL)、於室溫加水 (109 μ L, 6.09mmol)、三苯膦 (1.17g, 4.47mmol)、於室溫攪拌 18 小時。18 小時後，加二羧酸二第三丁酯 (975mg, 4.47mmol)、於室溫攪拌 5 小時。以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 精製，得標題化合物黃色油狀物質 510g (32%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36-1.42 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.51-2.64 (2H, m), 3.82-3.93 (1H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 6.08 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.04 (1H, s).

(195c) 3-(4-胺基環己-1-烯基)苯甲酸乙酯

於實施例 (195b) 所得 3-(4-第三丁氧羰胺基環己-1-烯基) 苯甲酸乙酯 (510mg, 1.48mmol) 加 4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷溶液 (20mL)、於室溫攪拌 1 小時，減壓蒸除溶劑。所得殘渣溶解於甲醇、加 Amberlite IRA-400(Cl) 離子交換樹脂 (20g)、室溫攪拌 1 小時。將 Amberlite 過濾後，將溶液減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物質 210mg。

(195d) 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羰基)胺基]環己-1-

烯基)苯甲酸乙酯

將實施例(951c)所得 3-(4-胺基環己-1-烯基)苯甲酸乙酯(120mg、0.49mmol)溶解於 N,N-二甲基乙醯胺/二氯甲烷=1/1(10mL)混合溶液、加 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(實施例 1d 所記載、86mg、0.49mmol)、1-羥基苯并三唑(100mg、0.735mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺·鹽酸鹽(141mg、0.735mmol)及三乙胺(102 μ L、0.735mmol)、於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋、以飽和食鹽水洗淨後、以硫酸鎂乾燥、減壓蒸除溶劑。所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=1/1)精製、得標題化合物白色固體 150mg(76%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.37-1.42 (3H, m), 1.78 (2H, s), 1.84-1.94 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.71 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 4.25-4.34 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 6.13 (1H, s), 7.27-7.29 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.06 (1H, s), 12.33 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 402 ($M+1$) $^+$.

(195e)3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧基)胺基]環己-1-烯基)苯甲酸

將實施例(195d)所得 3-{4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧基)胺基]環己-1-烯基)苯甲酸乙酯(150mg、0.373mmol)和氫氧化鋰·1 水合物(156mg、3.73mmol)仿實施例(1i)、得標題化

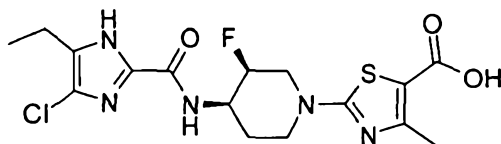
合物白色固體 28mg(20%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- D_6) δ ppm: 1.10 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.73-1.97 (2H, m), 2.49-2.55 (4H, m), 6.14 (1H, s), 4.20-4.25 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 7.57$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.19-8.24 (1H, m), 13.17 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 374 ($\text{M}+1$) $^+$.

(實施例 196) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氟哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 196)



(196a) 順 (\pm)-4-胺基-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(196b) 順 (\pm)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例 (196a) 所得 順 (\pm)-4-胺基-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯 (123mg, 0.564mmol) 及實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (118mg, 0.676mmol) 之 DMA (3mL) 溶液，於室溫加 1-羥基苯并三唑水合物 (114mg, 0.845mmol)、WSC 鹽酸鹽 (162mg, 0.845mmol) 及三乙胺 (118 μL , 0.845mmol)，於 70 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 2 小時。於反應液加水，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不

溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析精製(溶離液；己烷：乙酸乙酯=1：1 v/v)，得標題化合物淡黃色泡狀物質 159mg(75%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.73-1.80 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.74-3.10 (2H, m), 4.12-4.36 (2H, m), 4.38-4.81 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.85 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 319, 321 ($\text{M}-55(\text{tBu})^+$).

(196c) 順(\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氟哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

於實施例(196b)所得順(\pm)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯(159mg, 0.424mmol)、冰冷下加 4N 鹽酸/1,4-二噁烷溶液(3mL)，於室溫攪拌 30 分。將反應液減壓濃縮，加 DMF(4mL)，加 2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(117mg, 0.467mmol)及碳酸鈉(225mg, 2.12mmol)，於 90°C 攪拌 3 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析精製(溶離液；己烷：乙酸乙酯=1：1 v/v)，得標題化合物無色固體 106mg(56%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.00-

2.11 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 3.24-3.42 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 39.8, 14.9$ Hz), 3.95-4.06 (1H, m), 4.15-4.35 (4H, m), 4.91 (1H, d, $J = 48.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 6.8$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 444, 446 ($M+H$)⁺.

(196d) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氟哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

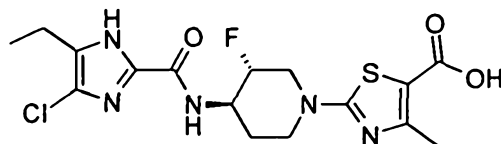
於實施例(196c)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氟哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(105mg, 0.237mmol)之甲醇(3mL)及四氫呋喃(3mL)之混合溶液, 於室溫加 2N 氫氧化鋰水溶液(1.18mL, 2.37mmol), 於 70°C 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮, 於所得殘留物加 1N 鹽酸水溶液(2.37mL, 2.37mmol)及水而以乙酸乙酯萃取。所得有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 濾除不溶物, 減壓濃縮, 得標題化合物無色固體 72mg(73%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.68-1.78 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.49-2.60 (2H, m), 3.27-3.58 (2H, m), 3.99 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.17-4.36 (2H, m), 4.91 (1H, d, $J = 48.8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 416, 418 ($M+H$)⁺.

(實施例 197) 反 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氟哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 197)



(197a)反(±)-4-胺基-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(197b)反(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(197a)所得反(±)-4-胺基-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯(30.0mg,0.137mmol)、實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(28.8mg,0.165mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(27.9mg,0.206mmol)、WSC 鹽酸鹽(39.5mg, 0.206mmol)及三乙胺(28.7 μL,0.206mmol)仿實施例(2652b)操作，得標題化合物淡黃色泡狀物質 37.0mg(72%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22-1.60 (13H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.91-3.07 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.16-4.42 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.66 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 375 (M+H)⁺.

(197c)反(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氟哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(197b)所得反(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯(37.0mg,0.099mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(1mL)、2-溴-4-甲

基 -1,3-噻唑 5-羧酸乙酯 (29.6mg, 0.118mmol) 及碳酸鈉 (105mg, 0.987mmol), 仿實施例 (196c) 操作, 得標題化合物無色固體 36mg (82%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.68-1.78 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 3.25-3.34 (2H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.23-4.38 (4H, m), 4.44-4.62 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.61 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 444, 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(197d) 反 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-氟吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

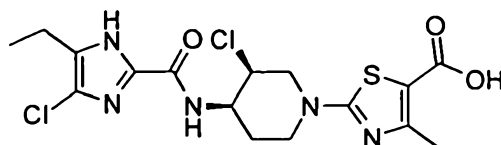
將實施例 (197c) 所得反 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-氟吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (36mg, 0.081mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (406 μL , 0.811mmol) 仿實施例 (196d) 操作, 得標題化合物無色固體 27mg (80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.50-2.58 (2H, m), 3.21-3.48 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.59-4.79 (1H, m), 8.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 13.29 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 416, 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 198) 順 (\pm)-2-(3-氯-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 198)



(198a) 順(±)-4-胺基-3-氯哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543 A1

(198b) 順(±)-3-氯-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(198a)所得順(±)-4-胺基-3-氯哌啶-1-羧酸第三丁酯(134mg, 0.571mmol)、實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(99.7mg, 0.571mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(116mg, 0.856mmol)、WSC鹽酸鹽(164mg, 0.856mmol)及三乙胺(119 μL, 0.856mmol)仿實施例(196b)操作，得標題化合物無色固體164mg(73%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40 (9H, s), 1.52-1.60 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.77-3.46 (2H, m), 3.89-4.30 (3H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 13.35 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 335, 337 (M-55(tBu))⁺.

(198c) 順(±)-2-(3-氯-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(198b)所得順(±)-3-氯-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

(101mg, 0.258mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (2mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (71.0mg, 0.284mmol) 及碳酸鈉 (547mg, 5.16mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物淡黃色固體 48mg (40%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.16-3.23 (1H, m), 3.56 (1H, dd, $J = 14.4, 2.0$ Hz), 4.18-4.30 (3H, m), 4.36-4.51 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 11.90 (1H, s).

(198d) 順 (\pm)-2-(3-氯-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

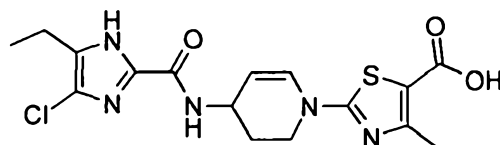
將實施例 (198c) 所得順 (\pm)-2-(3-氯-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (78mg, 0.169mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (848 μL) 仿實施例 (2652d) 操作，將所得淡黃色固體以薄層矽膠層析精製 (溶離液; 氯仿 : 四氫呋喃 = 3 : 2 v/v)，由高極性溶出劃份得標題化合物無色固體 25mg (34%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 4.69-4.75 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 13.37 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 432, 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 199)(±)-2-[4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3,4-二氫吡啶-1(2H)-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 199)



(199a)(±)-2-[4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3,4-二氫吡啶-1(2H)-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

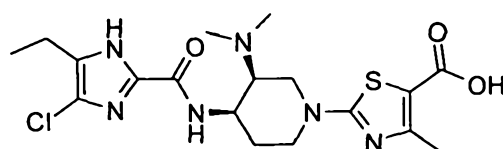
由實施例(198d)中低極性溶出劃份得標題化合物無色固體 17mg(25%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆)δ ppm: 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.92-2.09 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.48-2.58 (2H, m), 3.60-3.84 (2H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 4.93-5.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 13.26 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 396, 398 (M+H)⁺.

(實施例 200)順(±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 200)



(200a)順(±)-3-胺基-4-{{[(苄氧基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(18), 2008, 5063-5065

(200b) 順(±)-4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(200a)所得順(±)-3-胺基-4-{[(苄氧基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(149mg, 0.43mmol)之四氫呋喃(2mL)及甲醇(2mL)之混合溶液、冰冷下加 37% 甲醛水溶液(346 μ L, 4.26mmol)、乙酸(110 μ L, 1.92mmol)及氰基硼氫化鈉(67mg, 1.07mmol)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。所得有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析精製(溶離液；氯仿：甲醇=10：1 v/v)，得標題化合物 152mg(94%)。無色油狀物質。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.49-1.60 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.55-2.87 (1H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 3.99-4.27 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.47 (1H, s), 7.28-7.70 (5H, m).

質譜(ESI): m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(200c) 順(±)-4-胺基-3-(二甲胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(200b)所得順(±)-4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(144mg, 0.381mmol)之甲醇(4mL)溶液，於室溫加 20% 氫氧化鈣(15mg)、氫大氣下，於 50 $^\circ\text{C}$ 攪拌 6 小時。濾除不溶物，減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物質 93mg(100%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.60-

1.66 (2H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.71-2.98 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 3.43 (1H, q, $J = 3.4$ Hz), 3.67-3.92 (1H, m), 3.94-4.27 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 244 ($M+H$)⁺.

(200d) 順 (±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(200c)所得順(±)-4-胺基-3-(二甲胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(93mg, 0.382mmol)、實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(80.1mg, 0.459mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(77.5mg, 0.573mmol)、WSC 鹽酸鹽(110mg, 0.573mmol)及三乙胺(79.9 μ L, 0.573mmol)仿實施例(196b)操作, 得標題化合物無色固體 106mg(69%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.56-1.69 (1H, m), 2.17-2.32 (8H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.80-3.01 (3H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 4.25-4.31 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 10.57 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 400, 402 ($M+H$)⁺.

(200e) 順 (±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(200d)所得順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(二甲胺基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(104mg, 0.260mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(2mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(71.6mg, 0.286mmol)及碳酸鈉(551mg, 5.20mmol)仿實施例(196c)操作, 得標題化合物淡黃

色固體 110mg(90%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.36-2.48 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.22-3.33 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.31-4.35 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.71 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 469, 471 (M+H)⁺.

(200f)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

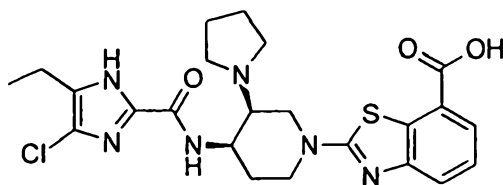
將實施例(200e)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(二甲胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(109mg,0.232mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(1.24mL,2.47mmol)仿實施例(196d)操作，得標題化合物無色固體 60mg(59%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.77-1.88 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.37-2.46 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.26-3.36 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 5.6 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 441, 443 (M+H)⁺.

(實施例 201)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 201)



(201a)反(±)-4-胺基-3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

J. Med. Chem., 41(19), 1998, 3563-3567

(201b)反(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(201a)合成之反(±)-4-胺基-3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯(600mg, 2.77mmol)和實施例(2405d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(484mg, 2.77mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(562mg, 4.16mmol)、WSC 鹽酸鹽(798mg, 4.16mmol)及三乙胺(580 μL, 4.16mmol)仿實施例(196b)操作，得標題化合物 950mg(92%)。無色固體。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.35-1.53 (10H, m), 1.68-1.74 (1H, m), 2.44-3.49 (5H, m), 3.67-4.04 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 13.20 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 317, 319 (M-55(-tBu))⁺.

(201c)4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氧吡啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(201b)合成之反(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯(100mg 0.268mmol)之二甲亞砜(1mL)及二氯甲烷(1mL)之混合溶液，於室溫加三乙胺(374 μL, 2.68mmol)及三氧硫酸·

吡啶錯合物 (256mg, 1.61mmol), 於室溫攪拌 15 小時。反應液加水, 以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物, 減壓濃縮, 得標題化合物 120mg 橙色泡狀物質, 不精製就供其次之反應

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.28 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 2.58-2.71 (3H, m), 3.43-3.60 (1H, m), 3.91-4.10 (2H, m), 4.34 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.68-4.74 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 10.77 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 315, 317 ($\text{M}-55(-\text{tBu})^+$).

(201d) 順 (\pm)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-吡咯啉-1-基哌啉-1-羧酸第三丁酯

反 (\pm)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-吡咯啉-1-基哌啉-1-羧酸第三丁酯

於實施例 (201c) 所得 4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-氧哌啉-1-羧酸第三丁酯 (100mg, 0.270mmol) 之四氫呋喃 (3mL) 溶液, 加吡咯啉 (45 μL , 0.539mmol) 及 3 Å 分子篩 (100mg), 於 50°C 加熱 4 小時。於反應液加甲醇 (3mL)、吡咯啉 (45.0 μL , 0.539mmol)、氰基硼氫化鈉 (51mg, 0.809mmol) 及乙酸 (154 μL , 2.70mmol), 於室溫攪拌 15 小時。將反應液減壓濃縮, 於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液, 以乙酸乙酯萃取。所得有機層, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 濾除不溶物, 減壓濃縮, 所得殘留物以矽膠柱層析及製備 TLC (溶離液; 氯仿: 甲醇 = 10:1 v/v) 精製, 得標題化合物之 2 種類之異構物、順體

21 mg (18%) 及反體 9 mg (8%)。淡黃色油狀物質。

順體

質譜 (ESI) : m/z 426, 428 ($M+H$)⁺.

反體

質譜 (ESI) : m/z 426, 428 ($M+H$)⁺.

(201e) 順 (±)-2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (201d) 所得順 (±)-4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-吡咯啉-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (21.0 mg, 0.049 mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (2 mL)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (16 mg, 0.054 mmol) 及碳酸鈉 (52 mg, 0.493 mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物 14 mg (54%)。淡黃色油狀物質。

¹H NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : δ : 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.43 (3H, q, J = 7.0 Hz), 1.62-1.93 (6H, m), 2.47-2.74 (7H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.28-4.39 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.73 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 531, 533 ($M+H$)⁺.

(201f) 順 (±)-2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例 (201e) 所得順 (±)-2-(4-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-

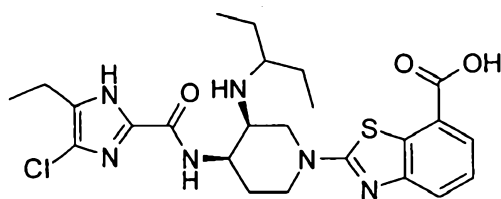
羧酸乙酯 (14.0mg, 0.026mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (132 μ L) 仿實施例 (2652d) 操作，得標題化合物 6mg (45%)。淡黃色固體。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: δ : 1.10-1.16 (3H, m), 1.65-1.85 (5H, m), 2.17 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.45-2.66 (7H, m), 3.36-3.57 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.12-4.33 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.64-7.67 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 5.9 Hz), 13.33 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 503, 505 ($M+H$) $^+$.

(實施例 202) 2-((3S,4R)-4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-((1-乙基丙基)胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 202)



(202a) 苄基 第三丁基 (3S,4R)-哌啶-3,4-二基雙胺甲酸酯

以如下文獻記載之方法合成。

Heterocycles, 75 (7), 2008, 1659-1671

(202b) 苄基 第三丁基 [(3S,4R)-1-(三氟乙醯基)哌啶-3,4-二基]雙胺甲酸酯

於實施例 (202a) 所得苄基 第三丁基 (3S,4R)-哌啶-3,4-二基雙胺甲酸酯 (205mg, 0.587mmol) 之二氯甲烷 (5mL) 溶液

、冰冷下加三氟乙酸酐 (124 μ L, 0.88 mmol) 及三乙胺 (164 μ L, 1.17 mmol)，於室溫攪拌 18 小時。於反應液添加乙酸乙酯，以水及飽和食鹽水洗淨。所得有機，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，將濾液減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析精製(溶離液；己烷：乙酸乙酯=1：1 v/v)，得標題化合物無色油狀物質 220 mg (84%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.43-1.55 (9H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.29-2.99 (1H, m), 3.14-3.63 (2H, m), 3.86-4.16 (2H, m), 4.28-4.65 (2H, m), 5.07-5.27 (2H, m), 7.32-7.38 (5H, m).

。(202c)[(3S,4R)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-1-(三氟乙醯基)哌啶-3-基]胺甲酸第三丁酯

於實施例(202b)所得苄基 第三丁基 [(3S,4R)-1-(三氟乙醯基)哌啶-3,4-二基]雙胺甲酸酯(220 mg, 0.494 mmol)之乙醇(5 mL)溶液，加 10% 鈦碳觸媒(20 mg)，於氬大氣下室溫攪拌 2 小時。濾除不溶物，於濾液濃縮所得殘留物加 DMA(3 mL)後，加實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(103 mg, 0.593 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(100 mg, 0.741 mmol)、WSC 鹽酸鹽(142 mg, 0.741 mmol)，於 70 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 3 小時。於反應液加水，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析(溶離液：己烷：乙酸乙酯=1：2 v/v)，得標題化合物無色固體 123 mg (53%)。

質譜 (ESI) : m/z 468, 470 ($M+H$)⁺.

(202d)2-[(3S,4R)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

於實施例(202c)所得[(3S,4R)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-1-(三氟乙醯基)哌啶-3-基]胺甲酸第三丁酯(123mg,0.263mmol)之甲醇(5mL)溶液，於室溫加碳酸鉀(40mg,0.289mmol)，加熱回流3小時。將反應液減壓濃縮後，溶解於二甲基甲醯胺(2mL)，於室溫加三乙胺(145 μ L,1.04mmol)及實施例(1f)所得2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(82.1mg,0.287mmol)，於70°C攪拌3小時。將反應液減壓濃縮，所得殘留物以乙酸乙酯懸浮，以水及飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，將濾液濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析精製(溶出液;己烷:乙酸乙酯=1:3)，得標題化合物121mg(80%)。無色固體。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.42 (9H, s), 1.44 (3H, t, J = 0.0 Hz), 1.78-1.91 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.99-5.09 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.60 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 577, 579 ($M+H$)⁺.

(202e)2-[(3S,4R)-3-胺基-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

於實施例(202d)所得 2-[(3S,4R)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(121mg,0.210mmol)加 4N 鹽酸/1,4-二噁烷溶液(3mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，於所得殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，將濾液濃縮。所得殘渣以矽膠柱層析精製(溶出液;氯仿:甲醇=10:1 v/v)，得標題化合物無色固體 100mg(100%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.82-2.01 (2H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.23-3.31 (2H, m), 3.48 (1H, dd, $J = 13.4, 2.2$ Hz), 4.15-4.30 (3H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 10.69 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 477, 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(202f)2-[(3S,4R)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

於實施例(202e)所得 2-[(3S,4R)-3-胺基-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(62.0mg,0.13mmol)之甲醇(1mL)及四氫呋喃(1mL)之混合溶液，於冰冷下將 3-戊酮(68.9 μL , 0.65mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(165mg,0.78mmol)每 2 小時共加 4 回，於室溫攪拌 15 小時。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙

酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析精製(溶離液;己烷:乙酸乙酯=1:1 v/v)，得標題化合物無色固體 48mg(68%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25-1.52 (10H, m), 1.81-2.01 (2H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.71 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.96-3.01 (1H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 12.36 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 547, 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(202g)2-((3S,4R)-4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-((1-乙基丙基)胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

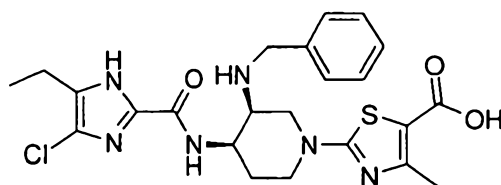
於實施例(202f)所得 2-((3S,4R)-4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-((1-乙基丙基)胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(48.0mg,0.088mmol)之甲醇(0.3mL)及四氫呋喃(0.3mL)之混合溶液，於室溫加 2N 氫氧化鋰水溶液(439 μL ,0.877mmol)，於 70 $^\circ\text{C}$ 攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，加水而水層以乙醚洗淨。於水層加 1N 鹽酸水溶液(877 μL ,0.877mmol)，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，得標題化合物淡黃色固體 42mg(92%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 0.85-0.98 (6H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.50-1.67 (4H, m), 1.84-2.22 (2H, m), 2.65 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.92-3.02 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.58-3.75 (1H, m), 3.83 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.88-3.99 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 519, 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 203) 順 (\pm)-2-[3-(苄胺基)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 203)



(203a) 順 (\pm)-3-(苄胺基)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

反 (\pm)-3-(苄胺基)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(201c)所得 4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (99mg, 0.267mmol) 之四氫呋喃 (3mL) 及甲醇 (3mL) 之混合溶液，於冰冷下，加苄胺 (70 μ L, 0.64mmol)、乙酸 (68.7 μ L, 1.20mmol) 及氰基硼氫化鈉 (42mg, 0.667mmol)，於室溫攪拌 15 小時。將反應液減壓濃縮，於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，

濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析精製(溶離液；氯仿：甲醇=10：1 v/v)，得標題化合物之順體 26mg(21%)及反體 50mg(41%)。各無色固體。

順體

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.77-1.83 (1H, m), 2.65-2.88 (6H, m), 3.71 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.94-4.13 (3H, m), 4.26-4.43 (1H, m), 7.19-7.32 (3H, m), 7.44 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.86 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 462, 464 ($M+H$) $^+$.

反體

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23-1.29 (3H, m), 1.44-1.50 (9H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.46-3.05 (6H, m), 3.42-4.43 (5H, m), 6.93-7.44 (5H, m).

質譜 (ESI) : m/z 462, 464 ($M+H$) $^+$.

(203b) 順 (\pm)-2-[3-(苄胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (203a) 所得順 (\pm)-3-(苄胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (26.0mg, 0.056mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (1mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (17mg, 0.068mmol) 及碳酸鈉 (60mg, 0.563mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物無色固體 17mg(57%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.6$

Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.69-1.81 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.88-2.92 (1H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.96-4.04 (2H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 10.39 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 531, 533 ($M+H$)⁺.

(203c) 順 (±)-2-[3-(苄胺基)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

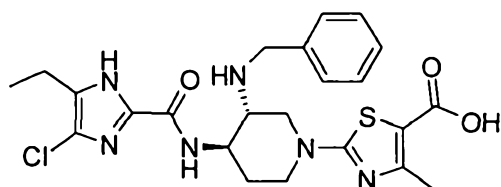
將實施例 (203b) 所得順 (±)-2-[3-(苄胺基)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (17mg, 0.032mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (160 μ L, 0.320mmol) 仿實施例 (196d) 操作, 得標題化合物無色固體 16mg (99%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.85-1.97 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.66 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.00-3.06 (1H, m), 3.31-3.43 (1H, m), 3.47 (1H, dd, $J = 13.5, 2.8$ Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 7.16-7.41 (5H, m).

質譜 (ESI): m/z 503, 505 ($M+H$)⁺.

(實施例 204) 反 (±)-2-[3-(苄胺基)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(例示化合物編號 204)



(204a) 反(±)-2-[3-(苄胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(203a)所得反(±)3-(苄胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(50.0mg, 0.108mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(1mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(32mg, 0.130 mmol)及碳酸鈉(115mg, 1.08mmol)仿實施例(196c)操作，得標題化合物無色固體 12mg(21%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56-1.69 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.65-2.72 (3H, m), 2.92 (1H, dd, J = 13.2, 10.0 Hz), 3.12-3.19 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.92-4.10 (3H, m), 4.22-4.30 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21-7.31 (5H, m), 10.49 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 531, 533 (M+H)⁺.

(204b) 反(±)-2-[3-(苄胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

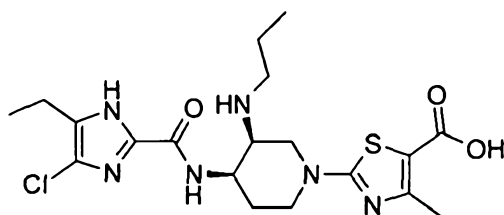
將實施例(204a)所得反(±)-2-[3-(苄胺基)-4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(12mg, 0.023mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(113 μL, 0.226mmol)仿實施例(2652d)操作，得標題化合物無色固體 11mg(97%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.73-1.86 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.66 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.92-3.01 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.90-4.18 (4H, m), 4.33-4.41 (1H, m), 7.24-7.41 (5H, m).

質譜 (ESI) : m/z 503, 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 205) 順 (\pm)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 205)



(205a) 順 (\pm)-4-氯-5-乙基-N-[3-(丙胺基)哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺

反 (\pm)-4-氯-5-乙基-N-[3-(丙胺基)哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺

於實施例(201c)所得 4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(102mg, 0.275mmol)之四氫呋喃(5mL)及甲醇(5mL)之混合溶液, 於冰冷下加丙胺(226 μL , 2.75mmol), 於 70°C 加熱回流 3 小時。將反應液減壓濃縮後, 溶解於四氫呋喃(5mL)及甲醇(5mL)而加乙酸(315 μL , 5.50mmol)、氰基硼氫化鈉(69mg, 1.10mmol), 於室溫攪拌 12 小時。將反應液減壓濃縮, 加 1N 鹽酸水溶液, 水層以乙醚洗淨。將水層加熱下減壓濃縮後, 於殘留物

加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。所得有機層以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物而減壓濃縮，所得殘留物以NH-矽膠柱層析精製(溶離液;氯仿：甲醇=10：1 v/v)，得標題化合物之順體 17g(20%)及反體 10.0mg(12%)。無色油狀物質。

順體

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 1.45-1.82 (4H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.54-2.75 (6H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 314, 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

反體

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.66 (3H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.39-2.43 (1H, m), 2.47-2.52 (2H, m), 2.62-2.71 (4H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J = 12.0, 3.4$ Hz), 3.80-3.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

質譜(ESI): m/z 314, 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(205b) 順(±)-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(205a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-[3-(丙胺基)哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺(17.0mg, 0.054mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(15mg, 0.060mmol)及碳酸鈉(17mg, 0.163mmol)仿實施例(196c)操作，得標題化合物無色

固體 17mg(65%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40-1.61 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.75-2.82 (1H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.64 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 483, 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(205c) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

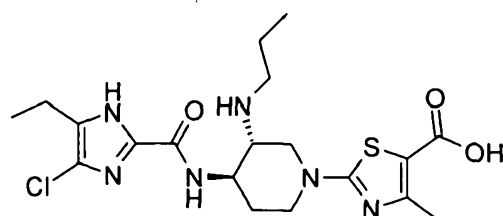
將實施例 (205b) 所得順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (16.0mg, 0.033mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (165 μL) 仿實施例 (196d) 操作, 得標題化合物無色固體 11mg(73%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 0.79-1.03 (6H, m), 1.10-1.51 (3H, m), 1.52-1.71 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.14-2.29 (4H, m), 2.46-2.53 (2H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 2.95-4.98 (5H, m).

質譜 (ESI) : m/z 455, 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 206) 反 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 206)



(206a) 反(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(205a)所得反(±)-4-氯-5-乙基-N-[3-(丙胺基)哌啶-4-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺(10.0mg,0.032mmol)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(9mg,0.035mmol)及碳酸鈉(10mg,0.096mmol)仿實施例(196c)操作，得標題化合物無色固體13mg(85%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.72 (3H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.52-2.59 (4H, m), 2.63-2.75 (4H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz).

質譜(ESI): m/z 483, 485 (M+H)⁺.

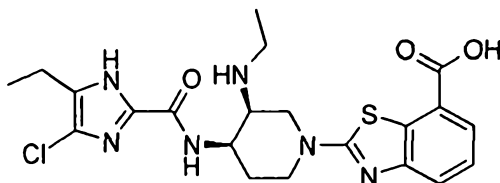
(206b) 反(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(206a)所得反(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-(丙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(13.0mg,0.027mmol)及2N氫氧化鋰水溶液(135 μL)仿實施例(196d)操作，得標題化合物無色固體12mg(98%)。

質譜 (ESI) : m/z 455, 457 ($M+H$)⁺.

(實施例 207) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 207)



(207a) 順 (±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-羧酸第三丁酯

反 (±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例 (201c) 所得 4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (102mg, 0.275mmol) 加 2N 乙胺 / 四氫呋喃溶液 (5mL), 於 70°C 加熱回流 4 小時。反應液減壓濃縮後, 加四氫呋喃 (2mL) 及甲醇 (2mL), 加 2N 乙胺 · 四氫呋喃溶液 (138 μL)、氰基硼氫化鈉 (86.4mg, 1.38mmol) 及乙酸 (110 μL, 1.93mmol), 於室溫攪拌 15 小時。反應液減壓濃縮, 於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液, 以氯仿萃取。所得有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 濾除不溶物, 減壓濃縮, 所得殘留物以矽膠柱層析精製 (溶離液; 氯仿 : 甲醇 = 10 : 1 v/v), 得標題化合物之順體 46mg (42%) 及反體 51mg (46%)。淡黃色油狀物質。

順體

質譜 (ESI) : m/z 400, 402 ($M+H$)⁺.

反體

質譜 (ESI) : m/z 400, 402 ($M+H$)⁺.

(207b) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (207a) 所得順 (±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (23.0mg, 0.058 mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (1mL)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (20mg, 0.069mmol) 及碳酸鈉 (61mg, 0.575mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物無色固體 13mg (45%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.72-1.89 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.59-2.74 (3H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 11.71 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 505, 507 ($M+H$)⁺.

(207c) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

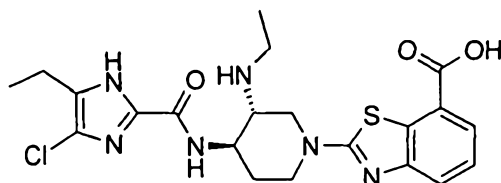
將實施例 (207b) 所得順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (13.0mg, 0.025mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (129 μ L) 仿實施例 (196d) 操作，得標題化合物無色固體 10mg (81%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.18-1.30 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.30-3.33 (1H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 477, 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 208)反(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 208)



(208a)反(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(207a)所得反(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (25.0mg, 0.063mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (1mL)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (21mg, 0.075mmol) 及碳酸鈉 (66mg, 0.625mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物無色固體 15mg (48%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.11 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.69-1.80 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.63-2.73 (3H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.22-

4.31 (1H, m), 4.41-4.51 (3H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 505, 507 (M+H)⁺.

(208b) 反 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

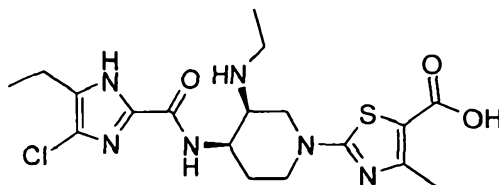
將實施例 (208a) 所得反 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (15.0mg, 0.030mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (149 μL) 仿實施例 (196d) 操作，得標題化合物無色固體 8mg (57%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.19-1.41 (6H, m), 1.53-1.84 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 3.62-3.79 (1H, m), 4.07-4.21 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.77-7.83 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 477, 479 (M+H)⁺.

(實施例 209) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 209)



(209a) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(乙胺基) 哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

使用實施例(207a)所得順(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(乙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(22.0mg,0.055mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(1mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(17mg,0.066mmol)及碳酸鈉(58mg,0.55mmol)，仿實施例(196c)操作，得標題化合物無色固體 6mg(23%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.68-1.94 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.57-2.72 (3H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.12-3.27 (1H, m), 3.92-4.30 (6H, m), 7.85 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 469, 471 (M+H)⁺.

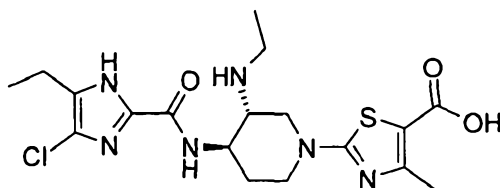
(209b)順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(乙胺基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(209a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(乙胺基)哌啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(6.00mg,0.013mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(64 μL)仿實施例(196d)操作，得標題化合物淡黃色固體 5mg(89%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.18-1.25 (3H, m), 1.25-1.32 (3H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 2.61-2.70 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.47-3.65 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.51-4.62 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 441, 443 (M+H)⁺.

(實施例 210)反(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
(例示化合物編號 210)



(210a)反(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(207a)所得反(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(25.0mg,0.063mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(1mL)、2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(19mg,0.075mmol)及碳酸鈉(66mg,0.625mmol)仿實施例(196c)操作，得標題化合物無色固體 12mg(41%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.09 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.63-1.76 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.62-2.74 (3H, m), 2.78-2.96 (2H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.61-4.33 (6H, m).

質譜(ESI): m/z 469, 471 (M+H)⁺.

(210b)反(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(210a)所得反(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-(乙胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-

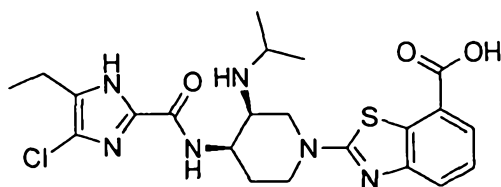
羧酸乙酯 (12.0mg, 0.026mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (128 μ L) 仿實施例 (196d) 操作，得標題化合物淡黃色固體 9mg (80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.28-1.34 (3H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.48-2.51 (4H, m), 2.61-2.70 (3H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.85-4.03 (2H, m), 4.15-4.33 (1H, m), 4.48-4.61 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 441, 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 211) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(異丙胺基) 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 211)



(211a) 順 (\pm)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(異丙胺基) 哌啶-1-羧酸第三丁酯

反 (\pm)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(異丙胺基) 哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例 (201c) 所得 4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯 (162mg, 0.437mmol) 之四氫呋喃 (4mL) 溶液，加異丙胺 (372 μ L, 4.37mmol)，於 50 $^{\circ}\text{C}$ 加熱回流 4 小時。將反應液減壓濃縮後，加四氫呋喃 (3mL) 及甲醇 (3mL)，加異丙胺 (37.2 μ L, 0.437mmol)、氰基硼氫化鈉 (82.4mg, 1.31mmol) 及乙酸 (150 μ L, 2.62mmol)，

於室溫攪拌 15 小時。將反應液減壓濃縮，於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。所得有機層以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析及製備 TLC 精製(溶離液;氯仿：甲醇=10：1 v/v)，得標題化合物之順體 24mg(15%)及反體 20mg(12%)。淡黃色油狀物質。

順體

質譜 (ESI)： m/z 414, 416 ($M+H$)⁺.

反體

質譜 (ESI)： m/z 414, 416 ($M+H$)⁺.

(211b) 順 (±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(異丙胺基) 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (211a) 所得順 (±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-(異丙胺基) 哌啶-1-羧酸第三丁酯 (24.0mg, 0.058mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (2mL)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (18mg, 0.064mmol) 及碳酸鈉 (61mg, 0.580mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物無色固體 10mg(33%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CD₃OD) δ ppm： 1.04-1.46 (12H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.66 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.00-3.14 (2H, m), 3.45-3.62 (2H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.41-4.48 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.77-7.83 (1H, m).

質譜 (ESI)： m/z 519, 521 ($M+H$)⁺.

(211c) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

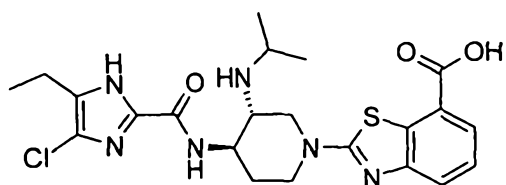
將實施例(211b)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(10.0mg, 0.019mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(96 μL)仿實施例(196d)操作，得標題化合物無色固體 9mg(95%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.19-1.31 (9H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.46-3.54 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.89-4.02 (3H, m), 4.51-4.56 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz).

質譜(ESI): m/z 491, 493 (M+H)⁺.

(實施例 212) 反(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 212)



(212a) 反(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(212a)所得反(±)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(20.0mg, 0.048mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(2mL)、實施例(1f)所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(15mg, 0.053mmol)及碳酸鈉(51mg, 0.483mmol)仿實施例(196c)操作

· 得標題化合物無色固體 7mg(28%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.09 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.74-1.93 (1H, m), 2.05-2.26 (1H, m), 2.65 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.85-2.94 (1H, m), 3.01-3.19 (1H, m), 3.27-3.41 (1H, m), 3.42-3.80 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 4.29-4.47 (3H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 519, 521 (M+H)⁺.

(212b)反(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

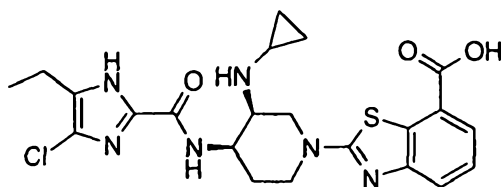
將實施例(212a)所得反(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(異丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(7.0mg,0.013mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(67 μ L)仿實施例(196d)操作，得標題化合物無色固體 6mg(91%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.09-1.45 (9H, m), 1.95-2.28 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.27-3.75 (4H, m), 3.95-4.20 (1H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 4.71-4.82 (1H, m), 7.33-7.47 (1H, m), 7.60-7.86 (2H, m).

質譜 (ESI) : m/z 491, 493 (M+H)⁺.

(實施例 213)順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(環丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 213)



(213a) 順(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將反(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(201c)所得 4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(190mg, 0.512 mmol)之四氫呋喃(6mL)溶液，加環丙胺(249 μL, 3.59mmol)，於50℃加熱回流4小時。反應液減壓濃縮後，加四氫呋喃(3mL)及甲醇(3mL)，加環丙胺(71.0 μL, 0.102mmol)、氰基硼氫化鈉(97.0mg, 1.54mmol)及乙酸(293 μL, 5.12mmol)，於室溫攪拌15小時。反應液減壓濃縮，於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析及製備TLC(溶離液；氯仿：甲醇=10：1 v/v)精製，得標題化合物之順體34mg(16%)及反體32mg(15%)。淡黃色油狀物質。

順體

質譜(ESI)：m/z 412, 414 (M+H)⁺.

反體

質譜(ESI)：m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(213b) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(213a)所得順(±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(環丙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(34.0mg, 0.083mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(2mL)、實施例(1f)所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(26mg, 0.091mmol)及碳酸鈉(87mg, 0.825mmol)仿實施例(196c)操作，得標題化合物淡黃色油狀物質 11mg(26%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.28-0.87 (4H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.34-2.39 (1H, m), 2.66-2.75 (3H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 13.4, 2.2$ Hz), 4.16-4.30 (2H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz).

質譜(ESI): m/z 517, 519 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(213c)順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

將實施例(213b)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(11.0mg, 0.021mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(106 μL)仿實施例(196d)操作，得標題化合物淡黃色固體 10mg(96%)。

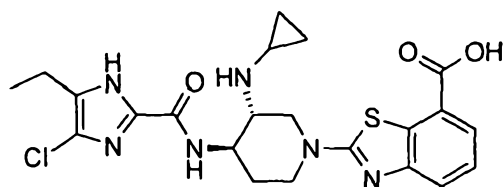
^1H NMR 譜(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 0.59-0.92 (4H, m), 1.18-1.27 (3H, m), 1.85-2.14 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 3.60-3.73 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m),

4.20-4.28 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 489, 491 ($M+H$)⁺.

(實施例 214)反(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 214)



(214a)反(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(213a)所得反(±)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-(環丙胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(32.0mg, 0.078mmol)、4N 鹽酸-1,4-二噁烷(2mL)、實施例(1f)所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(24mg, 0.085mmol)及碳酸鈉(82mg, 0.777mmol)仿實施例(196c)操作，得標題化合物無色固體 29mg(72%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.28-0.62 (4H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.62-1.76 (1H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.83-2.91 (1H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 517, 519 ($M+H$)⁺.

(214b) 反 (±)-2-(4-[[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

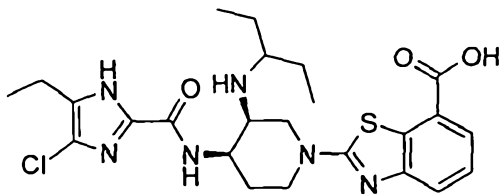
將實施例 (214a) 所得反 (±)-2-(4-[[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-(環丙胺基)哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (28.0mg, 0.054mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (271 μ L) 仿實施例 (196d) 操作，得標題化合物淡黃色固體 10mg (38%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CD₃OD) δ ppm : 0.52-0.80 (4H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.80-1.92 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.65 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.12-3.50 (3H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 489, 491 ($M+H$)⁺.

(實施例 215) 順 (±)-2-(4-[[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 215)



(215a) 順 (±)-4-[[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

反(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(201c)所得 4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(197mg, 0.531 mmol)之四氫呋喃(4mL)溶液，加 1-乙基丙胺(124 μL, 1.06mmol)，於 50°C 加熱回流 4 小時。於加反應液加甲醇(3mL)、氰基硼氫化鈉(100mg, 1.59mmol)及乙酸(304 μL, 5.31mmol)，於室溫攪拌 15 小時。將反應液減壓濃縮，於殘留物加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，濾除不溶物，減壓濃縮，所得殘留物以矽膠柱層析及製備 TLC(溶離液；氯仿：甲醇=10：1 v/v)精製，得標題化合物之順體 49mg(21%)及反體 16mg(7%)。淡黃色油狀物質。

順體

質譜(ESI)：m/z 442, 444 (M+H)⁺.

反體

質譜(ESI)：m/z 442, 444 (M+H)⁺.

(215b) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(215a)所得順(±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(49.0mg, 0.111 mmol)、4N 鹽酸/1,4-二噁烷(2mL)、實施例(1f)所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(35mg, 0.122mmol)

及碳酸鈉 (118mg, 1.11mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物淡黃色油狀物質 11mg (18%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.82 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21-1.52 (10H, m), 1.78-1.99 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 4.14-4.29 (3H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.14 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 547, 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(215c) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-[(1-乙基丙基) 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

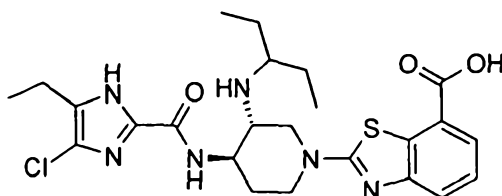
將實施例 (215b) 所得順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-[(1-乙基丙基) 胺基] 哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (10.0mg, 0.018 mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (91 μL) 仿實施例 (196d) 操作，得標題化合物淡黃色固體 9mg (95%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 0.88-0.95 (6H, m), 1.22 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.51-1.63 (4H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.65 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.78 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.92-4.01 (1H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.76-7.80 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 519, 521 ($M+H$)⁺.

(實施例 216) 反 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

(例示化合物編號 216)



(216a) 反 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例 (215a) 所得反 (±)-4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-[(1-乙基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (16.0mg, 0.036mmol)、4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (1mL)、實施例 (1f) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (11mg, 0.040mmol) 及碳酸鈉 (38mg, 0.362mmol) 仿實施例 (196c) 操作，得標題化合物淡黃色油狀物質 11mg (56%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.79 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.23-1.52 (10H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.65-2.77 (3H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 11.03 (1H, br

s).

質譜 (ESI) : m/z 547, 549 ($M+H$)⁺.

(216b) 反 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-{{(1-乙基丙基)胺基}哌啶-1-基})-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

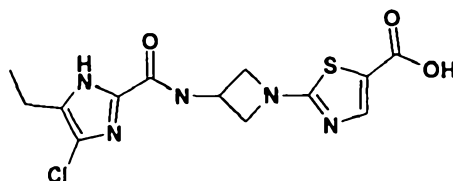
將實施例 (216a) 所得反 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-{{(1-乙基丙基)胺基}哌啶-1-基})-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (3.0 mg, 0.005 mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (27 μ L) 仿實施例 (196d) 操作，得標題化合物淡黃色固體 2 mg (70%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.57-1.74 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 4.26-4.42 (1H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.4 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 519, 521 ($M+H$)⁺.

(實施例 217) 2-(3-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 217)



(217a) 2-{{3-{{(第三丁氧羰基)胺基}吡啶-1-基}}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (300mg、1.74mmol)、2-噁唑啉-5-羧酸乙酯 (0.29mL、1.92mmol) 及二異丙基乙胺 (0.61mL、3.48mmol) 之 DMF (17mL) 溶液於 70°C 攪拌 10.5 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 精製，得標題化合物淡黃色固體 341mg (60%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.98 (2H, dd, $J = 9.02, 5.37$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.07$ Hz), 4.40-4.48 (2H, m), 4.71 (1H, br s), 5.12 (1H, br s), 7.84 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(217b) 2-(3-胺基吡啶-1-基)-1,3-噁唑啉-5-羧酸乙酯

於實施例 (217a) 所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-1,3-噁唑啉-5-羧酸乙酯 (333mg、1.02mmol) 之 1,4-二噁烷 (10mL) 溶液，於 0°C 加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (1.27mL、5.09mmol)，於室溫攪拌 7.5 小時後，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (1.27mL、5.09mmol)、THF (8mL) 及甲醇 (5mL)，更攪拌 23 小時。將反應液濃縮，於所得殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液後，將此混合液以乙酸乙酯萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物淡黃色油狀物 180mg (78%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J = 7.16$ Hz), 3.81 (2H, dd, $J = 9.77, 5.37$ Hz), 4.05-4.12 (1H, m),

4.29 (2H, q, $J = 7.16$ Hz), 4.35-4.41 (2H, m), 7.85 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 228 ($M+H$)⁺.

(217c)2-(3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

於實施例 (217b) 所得 2-(3-胺基吡啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (61mg、0.27mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (47mg、0.27mmol) 之 DMA/二氯甲烷 (2mL/2mL) 混合溶液，加 WSC 鹽酸鹽 (62mg、0.32mmol)、1-羥基苯并三唑 (36mg、0.27mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.06mL、0.54mmol)，於室溫攪拌 19 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 精製，得標題化合物白色固體 66mg (64%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.31-1.37 (3H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.12 (2H, dd, $J = 9.28, 5.37$ Hz), 4.26-4.34 (2H, m), 4.50 (2H, t, $J = 8.54$ Hz), 4.99-5.08 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 7.87 (1H, s), 11.19 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384, 386 ($M+H$)⁺.

(217d)2-(3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例 (217c) 所得 2-(3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (65mg、

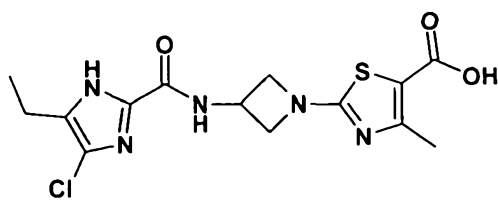
0.17mmol) 溶解於甲醇 (2mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液 (0.85mL、1.69mmol)，於室溫攪拌 29 小時。於反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液 (1mL) 後，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 32mg(53%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.55 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.15 (2H, dd, $J = 8.42, 5.74$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 8.42$ Hz), 4.88-4.98 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 1.22$ Hz), 9.31 (1H, d, $J = 7.81$ Hz), 12.70 (1H, br s), 13.33 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 356, 358 ($M+H$) $^+$.

(實施例 218) 2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 218)



(218a) 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (300mg、1.74mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (479mg、1.92mmol) 及二異丙基乙胺 (0.61mL、3.48mmol) 仿實施例 (217a)，得標題化合物淡黃色固體 265mg(45%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J = 7.07$

Hz), 1.45 (9H, s), 2.55 (3H, s), 3.94 (2H, dd, $J = 9.27, 5.37$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.07$ Hz), 4.35-4.45 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 5.03 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 342 ($M+H$)⁺.

(218b) 2-(3-胺基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(218a)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (261mg、0.76mmol) 之 1,4-二噁烷 (8mL) 溶液，於 0°C 加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (0.96mL、3.82mmol)，於室溫攪拌 7.5 小時後，加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (0.96mL、3.82mmol)，更攪拌 45 小時。將反應液濃縮，於所得殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液後，將此混合液以乙酸乙酯萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物淡黃色油狀物 146mg (79%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.78 (2H, dd, $J = 9.64, 5.25$ Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.32$ Hz), 4.32-4.38 (2H, m).

質譜 (ESI): m/z 242 ($M+H$)⁺.

(218c) 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(218b)所得 2-(3-胺基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (144mg、0.60mmol) 和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (104mg、0.60mmol)、WSC 鹽酸

鹽 (343 mg、1.79 mmol)、1-羥基苯并三唑 (81 mg、0.60 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.13 mL、1.19 mmol) 仿實施例 (217c)，得標題化合物白色固體 151 mg (64%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.10 (2H, dd, $J = 9.16, 5.25$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.46 (2H, t, $J = 8.42$ Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.06$ Hz), 11.83 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 398, 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(218d) 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

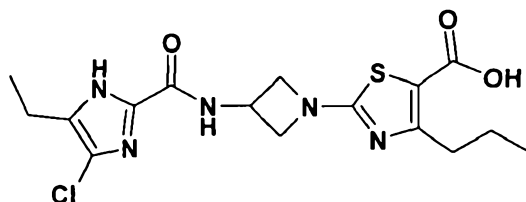
將實施例 (218c) 所得 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (145 mg、0.36 mmol) 溶解於甲醇 (3.6 mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.82 mL、3.64 mmol)，於室溫攪拌 27 小時。加 THF (2 mL) 後，更攪拌 22 小時。反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液 (4 mL) 後，以氯仿/甲醇混合溶劑萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 123 mg (91%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.11 (2H, dd, $J = 8.54, 5.86$ Hz), 4.31 (2H, t, $J = 8.18$ Hz), 4.85-4.96 (1H, m), 9.30 (1H, d, $J = 7.57$ Hz), 13.33 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 370, 372 ($M+H$)⁺.

(實施例 219) 2-(3-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 吡啶-1-基)-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 219)



(219a) 2-溴-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1982, 159-164

(219b) 2-{3-[[(第三丁氧羰基) 胺基] 吡啶-1-基]-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (161mg、0.94mmol)、實施例 (219a) 所得 2-溴-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (217mg、0.78mmol) 及二異丙基乙胺 (0.27mL、1.56mmol) 仿實施例 (217a)，得標題化合物白色固體 204mg (71%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.96 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.60-1.72 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.93 (2H, dd, $J = 8.90, 5.49$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 4.38-4.45 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 5.01 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 370 ($M+H$)⁺.

(219c) 2-(3-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 吡啶-1-基)-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例 (219b) 所得 2-{3-[[(第三丁氧羰基) 胺基] 吡啶-

1-基)-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(202mg、0.55mmol)之1,4-二噁烷(6mL)溶液，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(1.37mL、5.47mmol)，於室溫攪拌21小時。將反應液濃縮，於所得殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液後，將此混合液以乙酸乙酯萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，得油狀物。

將上述操作所得油狀物和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(96mg、0.55mmol)、WSC鹽酸鹽(315mg、1.64mmol)、1-羥基苯并三唑(74mg、0.55mmol)及N-甲基嗎啉(0.12mL、1.09mmol)仿實施例(217c)，得標題化合物乳白色固體218mg(94%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.63-1.74 (2H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.92-2.99 (2H, m), 4.09 (2H, dd, $J = 9.02, 5.37$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 8.41$ Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.05$ Hz), 11.43 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 426, 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(219d)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(219c)所得2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(214mg、0.50mmol)溶解於甲醇(5mL)，加2N氫氧化鋰水溶液(2.51mL、5.02mmol)、THF(1mL)後，於室溫攪拌17小時

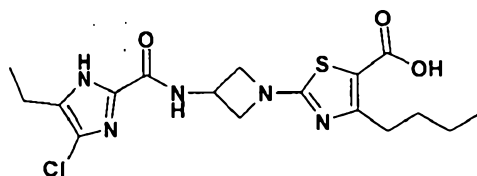
。反應液加水後，將此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液(4.5mL)。濾取析出之固體，得標題化合物白色固體 141mg(71%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.88 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.53-1.65 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.56 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 8.41, 5.98 Hz), 4.31 (2H, t, J = 8.17 Hz), 4.85-4.97 (1H, m), 9.29 (1H, d, J = 7.80 Hz), 12.46 (1H, br s), 13.32 (1H, s).

質譜(ESI) : m/z 398, 400 ($M+H$) $^+$.

(實施例 220)4-正丁基-2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 220)



(220a)2-胺基-4-正丁基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於 3-氧庚酸乙酯(2.00g、11.6mmol)之氯仿(40mL)溶液，於 0°C 加磺醯氯(0.89mL、11.0mmol)，於室溫攪拌 80 分。於反應液加飽和碳酸氫鈉水溶液後，將此混合液以氯仿萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮，得油狀物。

將上述操作所得油狀物及硫脲(839mg、11.0mmol)之乙醇(58mL)溶液加熱回流 14 小時。將反應液減壓下濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)精

製，得標題化合物白色固體 444mg(18%)。

質譜 (ESI) : m/z 229 ($M+H$)⁺.

(220b)2-溴-4-正丁基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(220a)所得 2-胺基-4-正丁基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(444mg、1.94mmol)之乙腈(19mL)溶液，於室溫加亞硝酸第三丁酯(0.35mL、2.92mmol)及溴化銅(II)(650mg、2.91mmol)，攪拌 1 小時。將反應液減壓下濃縮後，於所得殘渣加乙酸乙酯。將此溶液以 1N 鹽酸水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)精製，得標題化合物白色固體 548mg(97%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.94 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.33-1.44 (5H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.80 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.07 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 292, 294 ($M+H$)⁺.

(220c)2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-正丁基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶(212mg、1.23mmol)、實施例(220b)所得 2-溴-4-正丁基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(300mg、1.03mmol)及二異丙基乙胺(0.36mL、2.06mmol)仿實施例(217a)，得標題化合物白色固體 294mg(74%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.92 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.35-1.42 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.90-3.96 (2H, m),

4.25 (2H, q, $J = 7.32$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 8.05$ Hz), 4.68 (1H, br s), 5.01 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384 ($M+H$)⁺.

(220d)4-正丁基-2-(3-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

於實施例(220c)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-正丁基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (287mg、0.75mmol) 之 1,4-二噁烷 (8mL) 溶液，加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (1.87mL、7.48mmol)，於室溫攪拌 16.5 小時。加 THF (8mL) 及甲醇 (4mL) 後，更攪拌 2.5 小時。將反應液濃縮，於所得殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液後，將此混合液以乙酸乙酯萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，得油狀物。

將上述操作所得油狀物和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (131mg、0.75mmol)、WSC 鹽酸鹽 (430mg、2.24mmol)、1-羥基苯并三唑 (101mg、0.75mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.16mL、1.50mmol) 仿實施例(217c)操作，得標題化合物，以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物乳白色固體 137mg (42%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.15$ Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.94-3.02 (2H, m), 4.08 (2H, dd, $J = 9.02, 5.37$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 4.48 (2H, t, $J = 8.41$ Hz), 4.96-

5.07 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.05 Hz), 11.06 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 440, 442 (M+H)⁺.

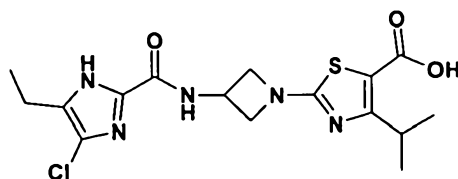
(220e) 2-(3-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]吡啶-1-基]-4-正丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

於實施例 (220d) 所得 4-正丁基-2-(3-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (214mg、0.50mmol) 之甲醇/THF(3mL/0.5mL) 混合溶液，將 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.53mL、3.07mmol) 於室溫添加，攪拌 18 小時。反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液 (2.5mL)。濾取析出之固體，得標題化合物白色固體 72mg(57%)。

質譜 (ESI) : m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(實施例 221) 2-(3-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]吡啶-1-基]-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 221)



(221a) 2-(3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (136mg、0.79mmol)、實施例 (23b) 所得 2-溴-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (200mg、0.72mmol) 及 二異丙基乙胺 (0.25mL、1.44mmol) 之 DMF(8mL) 溶液於 90°C 攪拌 11 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，將此混合液以 10% 食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥

。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1)精製，得標題化合物白色固體 175mg(66%)。

質譜(ESI)：m/z 370 (M+H)⁺。

(221b)2-(3-胺基吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(221a)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(175mg、0.47mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液，於室溫加 85%磷酸(0.14mL、1.18mmol)，攪拌 15.5 小時。於反應液加水及 50%氫氧化鈉水溶液後，將此混合液以氯仿/甲醇混合溶劑萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物無色油狀物 95mg(74%)。

質譜(ESI)：m/z 270 (M+H)⁺。

(221c)2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(221b)所得 2-(3-胺基吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(95mg、0.35mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(62mg、0.35mmol)之 DMA/二氯甲烷(4mL/2mL)混合溶液，加 WSC 鹽酸鹽(203mg、1.06mmol)、1-羥基苯并三唑(48mg、0.35mmol)及 N-甲基嗎啉(0.08mL、0.71mmol)，於室溫攪拌 14 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，將此混合液以 10%食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層

析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)精製，得標題化合物白色固體 61mg(41%)。

質譜(ESI)：m/z 426, 428 (M+H)⁺。

(221d)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

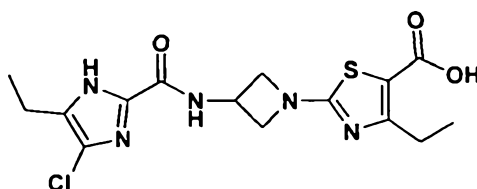
於實施例(221c)所得 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(61mg、0.14mmol)之甲醇/THF(1.5mL/1mL)混合溶液，將 2N 氫氧化鋰水溶液(0.72mL、1.43mmol)於室溫添加，於 40℃ 攪拌 70 分。於反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液(1mL)後，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 45mg(79%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm：1.11-1.18 (9H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.77-3.88 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 8.17 Hz), 4.85-4.97 (1H, m), 9.28 (1H, d, J = 7.80 Hz), 12.24 (1H, br s), 13.31 (1H, br s)。

質譜(ESI)：m/z 398, 400 (M+H)⁺。

(實施例 222)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 222)



(222a) 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (124mg, 0.72mmol)、實施例 (22c) 所得 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (158mg, 0.63mmol) 及 二異丙基乙胺 (0.21mL, 1.20mmol) 仿實施例 (217a), 得標題化合物白色固體 143mg (66%)。

$^1\text{H NMR}$ 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.98 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.95 (2H, dd, $J = 8.90, 5.49$ Hz), 4.38-4.45 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 5.03 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(222b) 2-(3-胺基吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

於實施例 (222a) 所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (139mg, 0.41mmol) 之 1,4-二噁烷 (4mL) 溶液, 於室溫加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (1.02mL, 4.07mmol), 於室溫攪拌 13 小時後, 加甲醇 (2mL), 更攪拌 5.5 小時。將反應液濃縮, 於所得殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液後, 將此混合液以乙酸乙酯萃取, 合併有機層, 以無水硫酸鎂乾燥。過濾後, 減壓蒸除溶劑, 得標題化合物淡黃色油狀物 94mg (96%)。

質譜 (ESI): m/z 242 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(222c) 2-(3-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(222b)所得 2-(3-胺基吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯(94mg、0.39mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(68mg、0.39mmol)、WSC 鹽酸鹽(224mg、1.17mmol)、1-羥基苯并三唑(53mg、0.39mmol)及 N-甲基嗎啉(0.09mL、0.78mmol)仿實施例(217c)，得標題化合物乳白色固體 153mg(99%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.00 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, dd, $J = 9.15, 5.24$ Hz), 4.48 (2H, t, $J = 8.41$ Hz), 4.96-5.06 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.05$ Hz), 11.65 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 398, 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(222d)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例(222c)所得 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯(143mg、0.36mmol)溶解甲醇(3.6mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(1.80mL、3.59mmol)，於室溫攪拌 18.5 小時。反應液加水後，將此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液(3mL)。濾取析出之固體，得標題化合物白色固體 46mg(33%)。

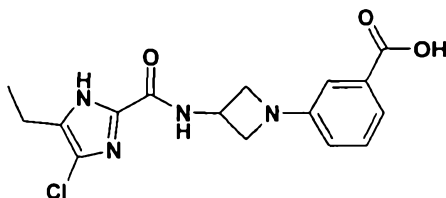
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.10-1.17 (6H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.48$ Hz), 2.87 (2H, q, $J = 7.40$ Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.32 (2H, t, $J = 8.17$ Hz), 4.86-4.97 (1H,

m), 9.29 (1H, d, $J = 7.80$ Hz), 12.46 (1H, br s), 13.32 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384, 386 ($M+H$)⁺.

(實施例 223) 3-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)吡啶-1-基)苯甲酸

(例示化合物編號 223)



(223a) 3-(3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基)苯甲酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (300mg、1.74mmol)、3-碘苯甲酸乙酯 (721mg、2.61mmol)、碘化銅 (I) (66mg、0.35mmol)、脯胺酸 (80mg、0.70mmol) 及碳酸鉀 (721mg、5.22mmol) 之二甲亞砒懸浮液於 120°C 攪拌 2 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，過濾而將濾液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1) 精製，得標題化合物乳白色固體 319mg (57%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J = 7.15$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.64 (2H, t, $J = 6.59$ Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.36 (2H, q, $J = 7.15$ Hz), 4.63 (1H, br s), 4.97 (1H, br s), 6.60-6.65 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 7.68, 1.10$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 320 ($M+H$)⁺.

(223b)3-(3-胺基吡啶-1-基)苯甲酸乙酯

於實施例(223a)所得 3-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}苯甲酸乙酯(200mg、0.62mmol)之二氯甲烷(0.8mL)溶液，於室溫加 85%磷酸(0.18mL、1.57mmol)，攪拌 27 小時。於反應液加水及 50%氫氧化鈉水溶液後，將此混合液以氯仿萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物無色油狀物 114mg(83%)。

質譜(ESI)：m/z 221 (M+H)⁺。

(223c)3-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)苯甲酸乙酯

將實施例(223b)所得 3-(3-胺基吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(114mg、0.52mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(90mg、0.52mmol)、WSC 鹽酸鹽(298mg、1.55mmol)、1-羥基苯并三唑(70mg、0.52mmol)及 N-甲基嗎啉(0.11mL、1.04mmol)仿實施例(217c)，得標題化合物灰白色固體 87mg(45%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm：1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.79-3.84 (2H, m), 4.31 (2H, t, J = 7.32 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.91-5.01 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J = 8.05, 1.71 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.59-7.72 (1H, m), 11.33 (1H, br s).

質譜(ESI)：m/z 377, 379 (M+H)⁺。

(223d)3-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶

啖 -1-基) 苯 甲 酸

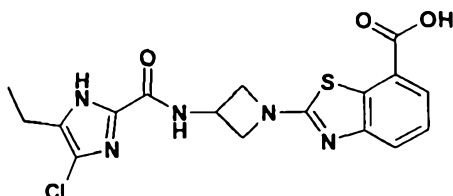
將實施例(223c)所得 3-(3-[[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基] 吡 啶 -1-基) 苯 甲 酸 乙 酯 (84mg、0.22mmol) 溶解於甲醇(2mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(1.11mL、2.23mmol)，於室溫攪拌 20 小時。於反應液加水後，將此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液後，以氯仿/甲醇混合溶劑萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 10mg(13%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜 - d_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 6.71$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 7.19$ Hz), 4.78-4.88 (1H, m), 6.64-6.71 (1H, m), 6.96 (1H, br s), 7.25-7.31 (2H, m), 9.13 (1H, d, $J = 7.56$ Hz), 13.29 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 349, 351 ($M+H$) $^+$.

(實施例 224) 2-(3-[[(4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基) 羰基] 胺基] 吡 啶 -1-基) -1,3-苯 并 噻 唑 -7-羧 酸

(例示化合物編號 224)



(224a) 2-[[3-[[(第三丁氧羰基) 胺基] 吡 啶 -1-基] -1,3-苯 并 噻 唑 -7-羧 酸 乙 酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶(300mg、1.74mmol)、實施例(1f)所得 2-溴 -1,3-苯 并 噻 唑 -7-羧 酸 乙 酯 (332mg、1.16mmol)

及二異丙基乙胺(0.40mL、2.32mmol)仿實施例(217a)，得標題化合物淡黃色固體 403mg(92%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.46 (9H, s), 4.06 (2H, dd, $J = 8.67, 5.49$ Hz), 4.45 (2H, q, $J = 7.16$ Hz), 4.50-4.58 (2H, m), 4.76 (1H, br s), 5.06 (1H, br s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.81-7.85 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(224b)2-(3-氨基吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

於實施例(224a)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)氨基]吡啶-1-基}-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯(402mg、1.07mmol)之 1,4-二噁烷(11mL)溶液，於室溫加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2.66mL、10.7mmol)及甲醇(5mL)，攪拌 17 小時後，加 THF(5mL)，更攪拌 31 小時。將反應液濃縮，於所得殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液後，將此混合液以乙酸乙酯萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物淡黃色固體 281mg(95%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 3.91 (2H, dd, $J = 9.28, 5.37$ Hz), 4.07-4.14 (1H, m), 4.41-4.50 (4H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(224c)2-(3-[(4-氨基-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]氨基)吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯

將實施例(224b)所得 2-(3-胺基吡啶-1-基)-1,3-苯并噻啉-7-羧酸乙酯(273mg、0.98mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(166mg、0.95mmol)、WSC 鹽酸鹽(547mg、2.85mmol)、1-羥基苯并三唑(128mg、0.95mmol)及 N-甲基嗎啉(0.21mL、1.90mmol)仿實施例(217c)，得標題化合物淡黃色固體 352mg(85%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.21 (2H, dd, $J = 8.79, 5.37$ Hz), 4.45 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.55-4.64 (2H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.76-7.86 (3H, m), 11.40-11.67 (1H, m).

質譜(ESI): m/z 434, 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(224d)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-1,3-苯并噻啉-7-羧酸

將實施例(224c)所得 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-1,3-苯并噻啉-7-羧酸乙酯(350mg、0.81mmol)溶解於甲醇(8mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液(4.03mL、8.07mmol)，於室溫攪拌 18 小時。反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液(8mL)後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以甲醇懸浮而洗淨，過濾後，所得固體以水洗淨，得標題化合物白色固體 191mg(58%)。

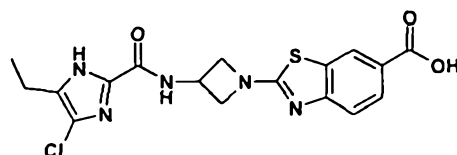
^1H NMR 譜(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.65 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 4.57-4.64 (2H, m), 4.80-4.91

(2H, m), 5.05-5.14 (1H, m), 7.66-7.75 (2H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 7.32, 1.22$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 406, 408 ($M+H$)⁺.

(實施例 225)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酸

(例示化合物編號 225)



(225a)2-溴-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2004/63155 A1

(225b)2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯

將 3-第三丁氧羰胺基吡啶 (199mg、1.15mmol)、實施例 (225a) 所得 2-溴-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯 (300mg、1.05mmol) 及二異丙基乙胺 (0.37mL、2.10mmol) 仿實施例 (221a)，得標題化合物乳白色固體 297mg (75%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.46 (9H, s), 4.07 (2H, dd, $J = 9.02, 5.37$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.07$ Hz), 4.50-4.58 (2H, m), 4.74 (1H, br s), 5.05 (1H, br s), 7.57 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.54, 1.71$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.71$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 378 ($M+H$)⁺.

(225c)2-(3-胺基吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯

於實施例(225b)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-基}-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯(296mg、0.78mmol)之二氯甲烷(2mL)溶液，於室溫加 85%磷酸(0.23mL、1.96mmol)，攪拌 27 小時後，加 THF(1mL)及 85%磷酸(0.23mL、1.96mmol)，更攪拌 5 小時。於反應液加水，此混合液以乙酸乙酯洗淨後，於水層加 1N 氫氧化鈉水溶液，以氯仿/甲醇混合溶劑萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物乳白色固體 190mg(87%)。

質譜(ESI)：m/z 278 (M+H)⁺。

(225d)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯

將實施例(225c)所得 2-(3-胺基吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯(190mg、0.69mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(132mg、0.75mmol)、WSC 鹽酸鹽(394mg、2.06mmol)、1-羥基苯并三唑(102mg、0.75mmol)及 N-甲基嗎啉(0.15mL、1.37mmol)仿實施例(221c)，得標題化合物乳白色固體 126mg(42%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm：1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 4.22 (2H, dd, J = 9.15, 5.49 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.54-4.63 (2H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.56 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.54, 1.71 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.71 Hz), 11.19 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 434, 436 ($M+H$)⁺.

(225e) 2-(3-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-7-羧酸

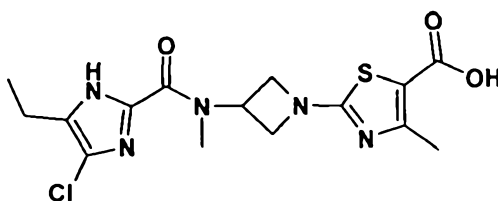
將實施例 (225d) 所得 2-(3-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基] 吡啶-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酸乙酯 (124mg、0.29mmol) 溶解於甲醇 (3mL)，加 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.43mL、2.86mmol)，於室溫攪拌 50 分。加 THF (1.5mL) 後，更攪拌 3 小時。反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液 (2.5mL) 後，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 96mg (83%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 4.24 (2H, dd, $J = 5.85, 8.05$ Hz), 4.40-4.47 (2H, m), 4.92-5.01 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 8.33-8.37 (1H, m), 9.31-9.36 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 406, 408 ($M+H$)⁺.

(實施例 226) 2-(3-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] (甲基) 胺基] 吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 226)



(226a) 2-{3-[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]吡啶-1-基}-4-

甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 3-[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]吡啶 (1.31g、7.03mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (134mg、0.54mmol) 及二異丙基乙胺 (0.19mL、1.07mmol) 仿實施例 (217a)，得標題化合物無色油狀物 136mg (72%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.47 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 5.16 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 356 (M+H)⁺.

(226b) 4-甲基-2-[3-(甲胺基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (226a) 所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (170mg、0.48mmol) 及 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (1.20mL、4.78mmol) 仿實施例 (222b)，得標題化合物淡黃色油狀物 116mg (95%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.32 Hz), 2.44 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.76-3.87 (3H, m), 4.22-4.31 (4H, m).

質譜 (ESI): m/z 256 (M+H)⁺.

(226c) 2-(3-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](甲基)胺基)吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (226b) 所得 4-甲基-2-[3-(甲胺基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (114mg、0.45mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (78mg、0.45mmol)、WSC 鹽酸

鹽 (256mg、1.34mmol)、1-羥基苯并三唑 (60mg、0.45mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.10mL、0.89mmol) 仿實施例 (217c)，得標題化合物白色固體 167mg(91%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 2.58 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.26 (1.8H, s), 3.74 (1.2H, s), 4.22-4.30 (4H, m), 4.34-4.42 (0.8H, m), 4.46-4.55 (1.2H, m), 5.48-5.58 (0.4H, m), 6.91-7.01 (0.6H, m), 11.05 (0.4H, br s), 11.29 (0.6H, br s).

質譜 (ESI): m/z 412, 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(226d) 2-(3-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}(甲基)胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例 (226c) 所得 2-(3-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}(甲基)胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (162mg、0.39mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.97mL、3.93mmol) 仿實施例 (217d)，得標題化合物白色固體 90mg(60%)。

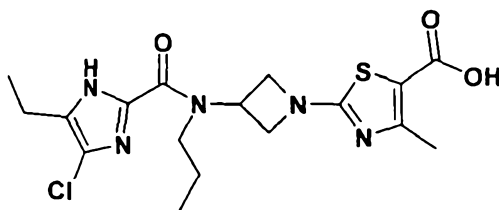
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.12 (1.5H, br s), 3.55 (1.5H, br s), 4.21-4.37 (4H, m), 5.31 (0.5H, br s), 6.46 (0.5H, br s), 12.50 (1H, br s), 13.21 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384, 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 227) 2-(3-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}(正

丙基)胺基]吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 227)



(227a)3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯

於 3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶(400mg、2.32mmol)之二氯甲烷(23mL)溶液，於室溫加氯甲酸苄酯(0.40mL、2.79mmol)及三乙胺(0.65mL、4.64mmol)而攪拌 40 分。反應液減壓下濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)精製，得標題化合物白色固體 481mg(68%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (9H, s), 3.81 (2H, dd, $J = 9.39, 5.24$ Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 4.45 (1H, br s), 4.94 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 7.28-7.33 (5H, m).

質譜(ESI): m/z 329 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(227b)3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯

於氫化鈉(55%) (134mg、3.08mmol)之 THF(10mL)懸浮液，將實施例(227a)所得 3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯(472mg、1.54mmol)之 THF(5mL)溶液於 0 $^\circ\text{C}$ 添加，次將丙基碘(0.75mL、7.70mmol)於 0 $^\circ\text{C}$ 添加，於室溫攪拌 70 分。添加 THF(4mL)及 DMF(5mL)後，更攪拌 18 小時。於反應液加水，此混合液以乙酸乙酯萃取後，合併有機層

，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 2/1)精製，得標題化合物無色油狀物 499mg(93%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.87 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 7.56$ Hz), 4.07-4.24 (4H, m), 4.33-4.64 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

質譜 (ESI) : m/z 371 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(227c)2- $\{3-[(\text{第三丁氧羰基})(\text{正丙基})\text{胺基}]\text{吡啶}-1\text{-基}\}$ -4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(227b)所得 3- $\{[(\text{第三丁氧羰基})(\text{正丙基})\text{胺基}]\text{吡啶}-1\text{-羧酸苄酯}\}$ (494mg、1.42mmol)之甲醇(7mL)溶液，加 10%Pd/C(50mg)，於氫氣流下攪拌 3 小時。反應液過濾後，將濾液減壓下濃縮，得油狀物。

將上述操作所得油狀物、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(355mg、1.42mmol)及二異丙基乙胺(0.50mL、2.84mmol)仿實施例(217a)，得標題化合物淡黃色油狀物 510mg(94%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.89 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.49-1.58 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.23 (2H, t, $J = 7.56$ Hz), 4.18-4.32 (6H, m), 4.71 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(227d)2- $\{3-[\{(\text{4-氯}-5\text{-乙基}-1\text{H-咪唑}-2\text{-基})\text{羰基}\}(\text{正丙基})]\}$

胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

仿實施例(220d)操作，由實施例(227c)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(505mg、1.32mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3.29mL、13.2mmol)，得油狀物，使用此油狀物和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(230mg、1.32mmol)、WSC 鹽酸鹽(759mg、3.96mmol)、1-羥基苯并三唑(178mg、1.32mmol)及 N-甲基嗎啉(0.29mL、2.64 mmol)，得標題化合物無色油狀物 313mg(54%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.89-1.01 (3H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.68$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.59-1.79 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.67 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.57-3.66 (1H, m), 4.17-4.34 (5H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.97 (0.5H, br s), 6.72 (0.5H, br s), 10.59 (0.5H, br s), 10.96 (0.5H, br s).

質譜(ESI): m/z 440, 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(227e)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]}(正丙基)胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

於實施例(227d)所得 2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]}(正丙基)胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(114mg、0.26mmol)之甲醇/THF(3mL/0.5mL)混合溶液，加 2N 氫氧化鋰水溶液(1.30mL、2.59mmol)，於室溫攪拌 16 小時。反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層加 1N 鹽酸水溶液(4.5mL)後，以乙酸乙酯萃取。合併有

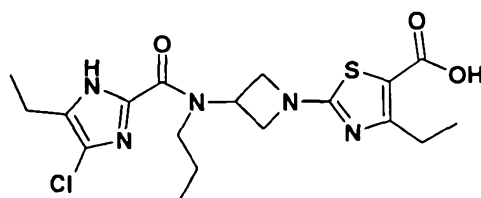
機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 58mg(54%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.76-0.94 (3H, m), 1.10-1.17 (3H, m), 1.56 (2H, br s), 2.41-2.44 (3H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.45-3.61 (1H, m), 3.96-4.39 (5H, m), 4.77 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 412, 414 ($M+H$) $^+$.

(實施例 228) 2-(3-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] (正丙基) 胺基] 吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 228)



(228a) 2-{3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-基}-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

仿實施例(227c)操作，由實施例(227b)所得 3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯(150mg、0.43mmol)及 10%Pd/C(15mg)得油狀物，使用此油狀物、實施例(22c)所得 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(108mg、0.43mmol)及二異丙基乙胺(0.15mL、0.86mmol)，得標題化合物黃色油狀物 118mg(72%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.89 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.44-1.58 (2H, m), 2.93-3.04 (2H, m), 3.24 (2H, t, $J = 7.44$ Hz), 3.79 (3H,

s), 4.24-4.28 (4H, m), 4.55-4.87 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 384 (M+H)⁺.

(228b)4-乙基-2-[3-(正丙胺基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(228a)所得 2-[3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-基]-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (110mg、0.29mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液 (0.72mL、2.87mmol)仿實施例(222b), 得標題化合物淡黃色油狀物 74mg(91%)。

質譜 (ESI): m/z 284 (M+H)⁺.

(228c)2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](正丙基)胺基)吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(228b)所得 4-乙基-2-[3-(正丙胺基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (74mg、0.26mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (46mg、0.26mmol)、WSC 鹽酸鹽 (150mg、0.78mmol)、1-羥基苯并三唑 (35mg、0.26mmol)及 N-甲基嗎啉 (0.06mL、0.52mmol)仿實施例(221c), 得標題化合物無色油狀物 75mg(65%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89-1.02 (3H, m), 1.20-1.28 (6H, m), 1.59-1.79 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.00 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.59-3.66 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.16-4.56 (5H, m), 4.95 (0.5H, br s), 6.73 (0.5H, br s), 10.40 (0.5H, br s), 10.67 (0.5H, br s).

質譜 (ESI): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

(228d)2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](正丙基)

胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

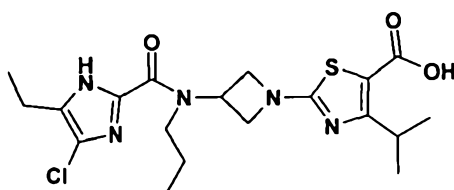
將實施例(228c)所得 2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](正丙基)胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(73mg、0.17mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(0.83mL、1.66mmol)仿實施例(217d)，得標題化合物白色固體 38mg(54%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.90-1.03 (3H, m), 1.21-1.28 (6H, m), 1.59-1.79 (2H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.32 Hz), 3.57-3.67 (1H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 4.36-4.47 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 4.83 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 11.52 (0.5H, br s), 11.72 (0.5H, br s).

質譜(ESI): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(實施例 229)2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](正丙基)胺基}吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 229)



(229a)2-{3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-基}-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

仿實施例(227c)操作，由實施例(227b)所得 3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯(154mg、0.44mmol)及 10%Pd/C(15mg)得油狀物，使用此油狀物、實施例(23b)所得 2-溴-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(123mg、

0.44mmol)及二異丙基乙胺(0.15mL、0.88mmol)，得標題化合物淡黃色油狀物 133mg(73%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.89 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.83$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.49-1.61 (2H, m), 3.25 (2H, t, $J = 7.44$ Hz), 3.81-3.92 (1H, m), 4.16-4.31 (6H, m), 4.69 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(229b)4-異丙基-2-[3-(正丙胺基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(229a)所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]吡啶-1-基}-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(130mg、0.32mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(0.79mL、3.16mmol)仿實施例(222b)，得標題化合物淡黃色油狀物 91mg(93%)。

質譜(ESI): m/z 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(229c)2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](正丙基)胺基)吡啶-1-基)-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(229b)所得 4-異丙基-2-[3-(正丙胺基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(91mg、0.29mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(51mg、0.29 mmol)、WSC 鹽酸鹽(168mg、0.88mmol)、1-羥基苯并三唑(39mg、0.29mmol)及 N-甲基嗎啉(0.06mL、0.58mmol)仿實施例(221c)，得標題化合物無色油狀物 83mg(61%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.04 (3H, m), 1.21-1.27 (9H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.58-1.80 (2H,

m), 2.67 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.64 (1H, br s), 3.83-3.93 (1H, m), 4.16-4.31 (5H, m), 4.35-4.56 (2H, m), 4.97 (0.5H, br s), 6.72 (0.5H, br s), 10.62 (0.5H, br s), 10.91 (0.5H, br s).

質譜 (ESI): m/z 468, 470 ($M+H$)⁺.

(229d) 2-(3-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](正丙基)胺基]吡啶-1-基]-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸

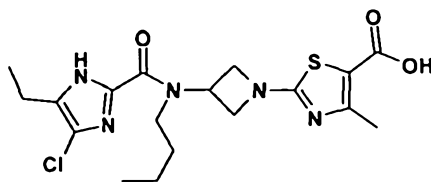
將實施例 (229c) 所得 2-(3-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](正丙基)胺基]吡啶-1-基]-4-異丙基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (79mg、0.17mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (0.84mL、1.69mmol) 仿實施例 (217d)，得標題化合物非晶質 61mg (82%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89-1.04 (3H, m), 1.19-1.30 (9H, m), 1.59-1.80 (2H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.63 (1H, br s), 3.84-3.94 (1H, m), 4.18-4.58 (5H, m), 4.87 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 11.50 (0.5H, br s), 11.70 (0.5H, br s).

質譜 (ESI): m/z 440, 442 ($M+H$)⁺.

(實施例 230) 2-(3-[(正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 230)



(230a) 3-[(第三丁氧羰基)(正丁基)胺基]吡啶-1-羧酸苄

酯

將氫化鈉(55%) (142mg、3.26mmol)之 THF(10mL)懸浮液，於 0°C 添加實施例(227a)所得 3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯(500mg、1.63mmol)之 THF(6mL)溶液，次於 0°C 添加丁基碘(0.93mL、8.15mmol)，於室溫攪拌 19 小時。加 DMF(2mL)而攪拌 4 小時後，加氫化鈉(55%)(36mg、0.82mmol)及丁基碘(0.37mL、3.26mmol)，攪拌 2.5 小時。於反應液加水，此混合液以乙酸乙酯萃取後，合併有機層，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)精製，得標題化合物無色油狀物 288mg(49%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.92 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.23-1.34 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 7.44 Hz), 4.02-4.21 (4H, m), 4.50 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

質譜(ESI): m/z 385 (M+Na)⁺.

(230b)2-{3-[(第三丁氧羰基)(正丁基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

仿實施例(227c)操作，得由實施例(230a)所得 3-[(第三丁氧羰基)(正丁基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯(142mg、0.39mmol)及 10%Pd/C(14mg)得油狀物，使用此油狀物、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(98mg、0.39mmol)及二異丙基乙胺(0.14mL、0.78mmol)，得標題化合物淡黃色油狀物

145mg(93%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.24-1.35 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.43-1.55 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 7.56$ Hz), 4.18-4.31 (6H, m), 4.72 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(230c)2-[3-(正丁胺基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(230b)所得 2-[3-[(第三丁氧羰基)(正丁基)胺基]吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(140mg、0.35mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(0.88mL、3.52mmol)仿實施例(222b), 得標題化合物淡黃色油狀物 98mg(94%)。

質譜(ESI): m/z 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(230d)2-(3-[(正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(230c)所得 2-[3-(正丁胺基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(98mg、0.33mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(58mg、0.33mmol)、WSC 鹽酸鹽(190mg、0.99mmol)、1-羥基苯并三唑(46mg、0.33mmol)及 N-甲基嗎啉(0.07mL、0.66mmol)仿實施例(221c), 得標題化合物白色固體 119mg(79%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.89-0.99 (3H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.28-1.43 (5H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.66 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.61-3.70 (1H,

m), 4.17-4.34 (5H, m), 4.36-4.56 (2H, m), 4.96 (0.5H, br s), 6.72 (0.5H, br s), 10.65 (0.5H, br s), 11.00 (0.5H, br s).

質譜 (ESI): m/z 454, 456 ($M+H$)⁺.

(230e)2-(3-((正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

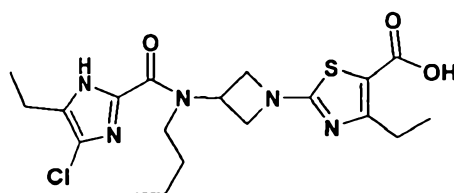
將實施例 (230d) 所得 2-(3-((正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (113mg、0.25mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.24mL、2.49mmol) 仿實施例 (217d)，得標題化合物白色固體 40mg (38%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.81-0.94 (3H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.19-1.42 (2H, m), 1.52 (2H, br s), 2.43 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.58 (1H, br s), 4.04-4.39 (5H, m), 4.76 (1H, br s), 12.46 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 426, 428 ($M+H$)⁺.

(實施例 231)2-(3-((正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 231)



(231a)2-((第三丁氧羰基)(正丁基)胺基)吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

仿實施例 (227c) 操作，由實施例 (230a) 所得 3-((第三丁氧

羰基)(正丁基)胺基]吡啶-1-羧酸苄酯(140mg、0.39mmol)及 10%Pd/C(14mg)得油狀物，使用此油狀物、實施例(22c)所得 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(97mg、0.39mmol)及二異丙基乙胺(0.13mL、0.77mmol)，得標題化合物淡黃色油狀物 127mg(83%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.19-1.36 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.42-1.54 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J = 7.32$ Hz), 3.24-3.31 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.19-4.33 (4H, m), 4.70 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(231b)2-(3-((正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

將實施例(231a)所得 2-(3-[(第三丁氧羰基)(正丁基)胺基]吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(123mg、0.31mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(0.77mL、3.09mmol)仿實施例(222b)操作，得油狀物。

將上述操作所得油狀物和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(54mg、0.31mmol)、WSC 鹽酸鹽(178mg、0.93mmol)、1-羥基苯并三唑(42mg、0.31mmol)及 N-甲基嗎啉(0.07mL、0.62mmol)仿實施例(221c)，得標題化合物無色油狀物 98mg(70%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.90-0.99 (3H, m), 1.21-1.27 (6H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.54-1.73 (2H, m), 2.67 (2H, q, $J = 7.72$ Hz), 3.00 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.61-

3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.17-4.57 (5H, m), 4.94 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 10.39 (0.5H, br s), 10.62 (0.5H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 454, 456 (M+H)⁺.

(231c)2-(3-{(正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

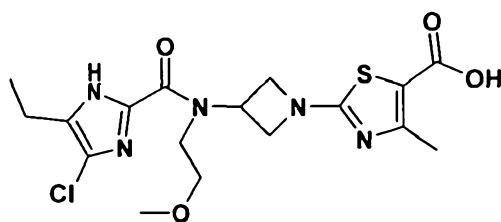
將實施例 (231b) 所得 2-(3-{(正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡啶-1-基)-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (94mg、0.21mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.04mL、2.07mmol) 仿實施例 (217d)，得標題化合物白色固體 64mg (70%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.91-1.00 (3H, m), 1.21-1.28 (6H, m), 1.31-1.46 (2H, m), 1.52-1.74 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.80 Hz), 3.65 (1H, br s), 4.19-4.58 (5H, m), 4.81 (0.5H, br s), 6.76 (0.5H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 440, 442 (M+H)⁺.

(實施例 232)2-(3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](2-甲氧甲基)胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 232)



(232a)3-[(第三丁氧羰基)(2-甲氧甲基)胺基]吡啶-1-羧

酸苺酯

將氫化鈉(55%)。(202mg、4.62mmol)之 THF(15mL)懸浮液於室溫添加實施例(227a)所得 3-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶-1-羧酸苺酯(708mg、2.31mmol)之 THF(8mL)溶液、30分之攪拌後，加 2-溴乙基甲醚(1.09mL、11.6mmol)，於 60°C 攪拌 18 小時。反應液加水，此混合液以乙酸乙酯萃取後，合併有機層，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)精製，得標題化合物淡黃色油狀物 255mg(30%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9H, s), 3.30 (3H, s), 3.39-3.47 (4H, m), 4.11-4.19 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.30-7.38 (5H, m).

(232b)3-[(第三丁氧羰基)(2-甲氧甲基)胺基]吡啶

於實施例(232a)所得 3-[(第三丁氧羰基)(2-甲氧甲基)胺基]吡啶-1-羧酸苺酯(247mg、0.68mmol)之甲醇(4mL)溶液，加 10%Pd/C(25mg)，於氫氣流下攪拌 2 小時。反應液過濾後，將濾液減壓下濃縮，得標題化合物無色油狀物 131mg(84%)。

質譜(ESI): m/z 175 (M-tBu) $^+$.

(232c)2-{3-[(第三丁氧羰基)(2-甲氧乙基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例(232b)所得 3-[(第三丁氧羰基)(2-甲氧甲基)胺基]吡啶(131mg、0.57mmol)、2-溴-4-甲基噁唑-5-羧酸乙

酯 (142mg、0.57mmol) 及二異丙基乙胺 (0.20mL、1.14mmol) 之 DMF (6mL) 溶液，於 90°C 攪拌 15.5 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以 5% 食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 精製，得標題化合物淡黃色油狀物 225mg (99%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.45 (9H, s), 2.56 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.46 (4H, s), 4.21-4.31 (6H, m).

質譜 (ESI): m/z 400 (M+H)⁺.

(232d) 2-(3-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}(2-甲氧甲基)胺基}吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (232c) 所得 2-{3-[(第三丁氧羰基)(2-甲氧乙基)胺基]吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (217mg、0.54mmol) 之二氯甲烷 (1mL) 溶液，於室溫加 85% 磷酸 (0.31mL、2.72mmol) 而攪拌 2 小時。反應液加水，此混合液以乙酸乙酯洗淨後，於水層添加 1N 氫氧化鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓蒸除溶劑，得油狀物。

將上述操作所得油狀物、實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (101mg、0.58mmol)、WSC 鹽酸鹽 (277mg、1.44mmol)、1-羥基苯并三唑 (71mg、0.53mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.11mL、0.96mmol) 仿實施例 (221c)，得標題化合物淡黃色油狀物 147mg (67%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24 (3H, t, $J = 7.93$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.67 (2H, q, $J = 7.40$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.56-3.68 (2H, m), 3.88 (1H, br s), 4.21-4.55 (7H, m), 4.92 (0.5H, br s), 6.79 (0.5H, br s), 10.39-10.66 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 456, 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(232e) 2-(3-((正丁基)[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](2-甲氧甲基)胺基)吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

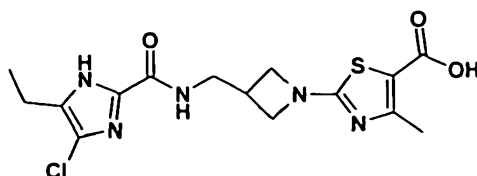
將實施例 (232d) 所得 2-(3-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)(2-甲氧甲基)胺基)吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (145mg, 0.32mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.59mL, 3.18mmol) 仿實施例 (217d), 得標題化合物乳白色固體 94mg (69%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.32$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.42-3.61 (2H, m), 3.77 (1H, br s), 4.31 (5H, br s), 4.74 (0.6H, br s), 6.33 (0.4H, br s), 12.46 (1H, br s), 13.22 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 428, 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 233) 2-[3-(((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 233)



(233a)3-({[(苄氧基)羰基]胺基}甲基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/17468 A2

(233b)2-[3-({[(苄氧基)羰基]胺基}甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

於實施例(233a)所得 3-({[(苄氧基)羰基]胺基}甲基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(560mg、1.75mmol)之 1,4-二噁烷/甲醇(8mL/8mL)溶液，加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(3.90mL、15.6mmol)，於室溫攪拌 4.5 小時。將反應液濃縮，得 3-({[(苄氧基)羰基]胺基}甲基)吡啶鹽酸鹽 448mg(100%)。

將上述操作所得 3-({[(苄氧基)羰基]胺基}甲基)吡啶鹽酸鹽(342mg、1.33mmol)、2-溴-4-甲基噁唑-5-羧酸乙酯(500mg、2.00mmol)、碘化銅(I)(51mg、0.27mmol)、脯胺酸(61mg、0.53mmol)及碳酸鉀(551mg、3.99mmol)仿實施例(223a)，得標題化合物淡黃色固體 309mg(60%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.55 (3H, s), 2.95-3.08 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 6.34 Hz), 3.78-3.86 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 8.29 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.95 (1H, br s), 5.11 (2H, s), 7.35 (5H, s).

質譜(ESI): m/z 390 (M+H)⁺.

(233c)2-[3-(胺基甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

於實施例(233b)所得 2-[3-({[(苄氧基)羰基]胺基}甲基)吡

丁啉-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (128mg、0.33mmol) 之乙酸 (1mL) 溶液，添加 30% 溴化氫 / 乙酸溶液 (0.64mL、3.29mmol)，於室溫攪拌 100 分。於反應液單價 1N 氫氧化鈉水溶液，此混合液以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得標題化合物無色油狀物 51mg(61%)。

質譜 (ESI)：m/z 256 (M+H)⁺。

(233d) 2-[3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (233c) 所得 2-[3-(胺基甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (51mg、0.20mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (52mg、0.30mmol)、WSC 鹽酸鹽 (115mg、0.60mmol)、1-羥基苯并三唑 (30mg、0.22mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.04mL、0.40mmol) 仿實施例 (221c)，得標題化合物白色固體 46mg(56%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.55 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.02-3.13 (1H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.71 Hz), 3.88 (2H, dd, J = 8.66, 5.24 Hz), 4.17-4.29 (4H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 11.06 (1H, br s)。

質譜 (ESI)：m/z 412, 414 (M+H)⁺。

(233e) 2-[3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例 (233d) 所得 2-[3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)

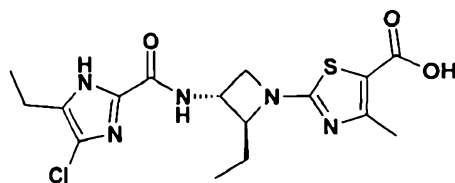
羰基]胺基}甲基)吡啶-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (42mg, 0.10mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (0.51mL, 1.02mmol) 仿實施例 (222d), 得標題化合物白色固體 18mg (46%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 2.40 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.96-3.06 (1H, m), 3.48 (2H, t, J = 6.46 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 8.29, 5.37 Hz), 4.08 (2H, t, J = 8.41 Hz), 8.75-8.81 (1H, m), 12.42 (1H, br s), 13.25 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384, 386 (M+H)⁺.

(實施例 234) 反(±)-2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-2-乙基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 234)



(234a) (2R*)-2-[(1R*)-1-溴丙基]噁丙環

於溴 (3.71g, 23.2mmol) 之氯仿 (3mL) 溶液, 於 0°C 徐徐加反 2-戊烯-1-醇 (2.00g, 23.2mmol) 之氯仿 (2mL) 溶液, 於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓下濃縮, 得油狀物。

上述操作所得油狀物之乙醚 (12mL) 溶液, 於 0°C 添加氫氧化鉀 (1.30g, 23.2mmol) 之水 (15mL) 溶液, 於室溫攪拌 19 小時。反應液以乙醚萃取, 合併有機層, 以無水硫酸鎂乾燥。過濾後, 將濾液減壓濃縮, 所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑: 己烷/乙酸乙酯 = 5/1) 精製, 得標題化合物無色油

狀物 2.56g(67%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.83-2.04 (2H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 4.39, 2.44$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.39, 3.90$ Hz), 3.22 (1H, ddd, $J = 7.32, 3.66, 2.44$ Hz), 3.62 (1H, td, $J = 8.05, 5.12$ Hz).

(234b)反(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-醇

於實施例(234a)所得(2R*)-2-[(1R*)-1-溴丙基]吡丙環(1.00g、6.06mmol)之甲醇(6mL)溶液，添加二苯甲胺(1.04mL、6.06mmol)，加熱回流17小時。將反應液減壓下濃縮，於所得殘渣添加飽和碳酸鈉水溶液後，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)精製，得標題化合物無色油狀物787mg(49%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.72 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 0.84-0.96 (1H, m), 1.06-1.19 (1H, m), 2.54 (1H, t, $J = 7.19$ Hz), 2.88-2.95 (1H, m), 3.64 (1H, t, $J = 7.07$ Hz), 4.03 (1H, q, $J = 6.10$ Hz), 4.35 (1H, s), 7.14-7.44 (10H, m).

質譜(ESI): m/z 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(234c)反(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-基甲磺酸酯

於實施例(234b)所得反(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-醇(1.20g、4.49mmol)之二氯甲烷(8mL)溶液，添加三乙胺(0.94mL、6.74mmol)後，將甲磺醯氯(0.45mL、5.83mmol)之二氯甲烷(1.5mL)溶液於室溫滴下而攪拌4小

時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)精製，得標題化合物淡黃色油狀物 1.41g(91%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.73 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 0.93-1.04 (1H, m), 1.04-1.17 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 4.41 (1H, s), 4.70-4.77 (1H, m), 7.16-7.32 (6H, m), 7.35-7.44 (4H, m).

質譜(ESI): m/z 346 ($M+H$) $^+$.

(234d)反(\pm)-3-(第三丁氧羰基)胺基-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶

於實施例(234c)所得反(\pm)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-基甲磺酸酯(700mg、2.03mmol)之異丙醇(4mL)溶液，添加 28%氨水(2.3ml)，於 70 $^\circ\text{C}$ 攪拌 4.5 小時。反應液減壓下濃縮後，於所得殘渣添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，得油狀物。

於上述操作所得油狀物之二氯甲烷(10mL)溶液，將二羧酸第三丁酯(560mg、2.44mmol)及三乙胺(0.71mL、5.08mmol)於室溫添加而攪拌 3 小時。反應液減壓下濃縮後，所得殘渣溶解於乙酸乙酯，以水及飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=5/1)精製，

得標題化合物淡黃色油狀物 536mg(72%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.69 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 0.84-0.96 (1H, m), 1.07-1.20 (1H, m), 1.41 (9H, s), 2.41 (1H, t, $J = 7.57$ Hz), 2.78-2.86 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.91-4.02 (1H, m), 4.27 (1H, s), 4.57-4.67 (1H, m), 7.14-7.30 (6H, m), 7.34-7.43 (4H, m).

質譜(ESI): m/z 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(234e)反(±)-3-(第三丁氧羰基)胺基-2-乙基吡啶

於實施例(234d)所得反(±)-3-(第三丁氧羰基)胺基-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶(530mg、1.45mmol)之甲醇(7mL)溶液，添加 10%Pd/C(100mg)、氫氣流下於 40℃攪拌 13 小時。反應液過濾後，將濾液減壓下濃縮，於所得殘渣添加 1N 鹽酸水溶液。此水層以乙酸乙酯洗淨後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯及氯仿/甲醇混合溶劑萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，得標題化合物白色固體 206mg(71%)。

質譜(ESI): m/z 201 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(234f)反(±)-2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-乙基吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

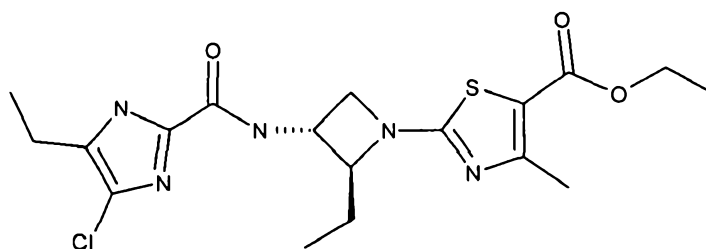
將實施例(234e)所得反(±)-3-(第三丁氧羰基)胺基-2-乙基吡啶(110mg、0.55mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(137mg、0.55mmol)及二異丙基乙胺(0.19mL、1.10mmol)仿實施例(232c)，得標題化合物淡黃色油狀物 156mg(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.01 (3H, t, $J = 7.56$

Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.76-1.90 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.70-3.79 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.22-4.40 (4H, m), 4.88 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 370 ($M+H$)⁺.

(234g) 反(±)-2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-2-乙基吡啶啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯



仿實施例(232d)操作，由實施例(234f)所得反(±)-2-{3-[[第三丁氧羰基]胺基]-2-乙基吡啶啉-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(152mg、0.41mmol)及85%磷酸(0.24mL、2.06mmol)得油狀物，使用此油狀物和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(86mg、0.49mmol)、WSC鹽酸鹽(236mg、1.23mmol)、1-羥基苯并三唑(61mg、0.45mmol)及N-甲基嗎啉(0.09mL、0.82mmol)，得標題化合物白色固體101mg(58%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.01 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.79-1.92 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.87-3.93 (1H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.39 (1H, t, $J = 8.18$ Hz), 4.64-4.74 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 11.53 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 426, 428 ($M+H$)⁺.

(234h) 反(±)-2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-2-乙基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

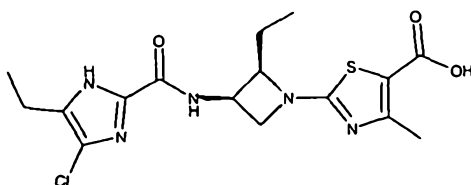
將實施例(234g)所得反(±)-2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-2-乙基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(97mg、0.23mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(1.14mL、2.28mmol)仿實施例(217d)，得標題化合物白色固體 76mg(84%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 0.89-0.96 (3H, m), 1.11-1.18 (3H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.42-2.45 (3H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 9.20-9.26 (1H, m), 12.48 (1H, br s), 13.32 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 398, 400 (M+H)⁺.

(實施例 235) 順(±)-2-(3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-2-乙基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 235)



(235a)(2R*)-2-[(1S*)-1-溴丙基]噁丙環

仿實施例(234a)操作，由順 2-戊烯-1-醇(5.00g、58.1mmol)及溴(9.28g、58.1mmol)得油狀物，使用此油狀物和氫氧化鉀(3.26g、58.1mmol)，得標題化合物淡黃色油狀物 2.65g(28%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.20

Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 4.76, 2.56 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.88, 3.91 Hz), 3.15-3.21 (1H, m), 3.39-3.47 (1H, m).

(235b) 順(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-醇

使用實施例(235a)所得(2R*)-2-[(1S*)-1-溴丙基]哌丙環(1.50g、9.09mmol)及二苯甲胺(1.57mL、9.09mmol)，仿實施例(234b)，得標題化合物淡黃色固體 699mg(29%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.57-0.68 (4H, m), 1.50-1.61 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 9.28, 5.86 Hz), 3.07-3.14 (1H, m), 3.22 (1H, d, J = 9.28 Hz), 4.29-4.37 (2H, m), 7.15-7.31 (6H, m), 7.35-7.43 (4H, m).

質譜(ESI): m/z 268 (M+H)⁺.

(235c) 順(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-基甲磺酸酯

使用實施例(235b)所得順(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-醇(769mg、2.88mmol)、三乙胺(0.60mL、4.32 mmol)及甲磺醯氯(0.29mL、3.74mmol)，仿實施例(234c)，得標題化合物淡黃色油狀物 321mg(32%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.60 (3H, t, J = 7.32 Hz), 0.70-0.84 (1H, m), 1.54-1.71 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J = 10.00, 5.61 Hz), 3.34-3.41 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.20 (1H, t, J = 5.98 Hz), 7.16-7.32 (6H, m), 7.37-7.44 (4H, m).

質譜(ESI): m/z 346 (M+H)⁺.

(235d) 順(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-胺

於實施例(235c)所得順(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-基甲磺酸酯(315mg、0.91mmol)之異丙醇(2mL)溶液，添加28%氨水(1.2ml)，於70℃攪拌4小時。反應液減壓下濃縮後，於所得殘渣添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，得標題化合物淡黃色油狀物206mg(85%)。

質譜(ESI)：m/z 267 (M+H)⁺。

(235e)順(±)-3-(第三丁氧羰基)胺基-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶。

於實施例(235d)所得順(±)-1-(二苯基甲基)-2-乙基吡啶-3-胺(206mg、0.77mmol)之二氯甲烷(4mL)溶液，將二羧酸第三丁酯(202mg、0.93mmol)及三乙胺(0.27mL、1.93mmol)於室溫添加而攪拌2小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=4/1)精製，得標題化合物無色油狀物161mg(57%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm：0.48-0.67 (4H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 1.44 (9H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 4.23-4.34 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.14-7.31 (6H, m), 7.33-7.41 (4H, m)。

質譜(ESI)：m/z 367 (M+H)⁺。

(235f)順(±)-3-(第三丁氧羰基)胺基-2-乙基吡啶

使用實施例(235e)所得順(±)-3-(第三丁氧羰基)胺基-1-(

二 苯 基 甲 基)-2-乙 基 吡 啶 (154mg、0.42mmol) 及 10%Pd/C(30mg)，仿 實 施 例 (234e)，得 標 題 化 合 物 白 色 固 體 66mg(79%)。

質 譜 (ESI)： m/z 201 (M+H)⁺。

(235g) 順 (±)-2-{3-[(第 三 丁 氧 羰 基) 胺 基]-2-乙 基 吡 啶 -1-基}-4-甲 基 -1,3-噻 唑 -5-羧 酸 乙 酯

將 實 施 例 (235f) 所 得 順 (±)-3-(第 三 丁 氧 羰 基) 胺 基 -2-乙 基 吡 啶 (66mg、0.33mmol)、2-溴 -4-甲 基 噻 唑 -5-羧 酸 乙 酯 (82mg、0.33mmol) 及 二 異 丙 基 乙 胺 (0.12mL、0.66mmol) 仿 實 施 例 (232c)，得 標 題 化 合 物 白 色 固 體 102mg(84%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm： 0.97 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.46 (9H, s), 1.68-1.80 (1H, m), 1.89-2.01 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.82-3.89 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.22-4.31 (1H, m), 4.39 (1H, t, J = 8.90 Hz), 4.73-4.84 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m)。

質 譜 (ESI)： m/z 370 (M+H)⁺。

(235h) 順 (±)-2-(3-[[4-氯 -5-乙 基 -1H-咪 唑 -2-基] 胺 基]-2-乙 基 吡 啶 -1-基)-4-甲 基 -1,3-噻 唑 -5-羧 酸 乙 酯

仿 實 施 例 (232d) 操 作，得 由 實 施 例 (235g) 所 得 順 (±)-2-{3-[(第 三 丁 氧 羰 基) 胺 基]-2-乙 基 吡 啶 -1-基}-4-甲 基 -1,3-噻 唑 -5-羧 酸 乙 酯 (99mg、0.27mmol) 及 85% 磷 酸 (0.15mL、1.34mmol) 得 油 狀 物，使 用 此 油 狀 物 和 實 施 例 (1d) 所 得 4-氯 -5-乙 基 -1H-咪 唑 -2-羧 酸 (68mg、0.39mmol)、WSC 鹽 酸 鹽 (150mg、0.78mmol)、1-羥 基 苯 并 三 唑 (53mg、0.39mmol) 及

N-甲基嗎啉 (0.06mL、0.52mmol)，得標題化合物白色固體 105mg(92%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.94 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.73-1.86 (1H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.32$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 9.76, 4.88$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.07$ Hz), 4.32-4.40 (1H, m), 4.44 (1H, t, $J = 9.02$ Hz), 5.08-5.18 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 9.27$ Hz), 11.41 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 426, 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(235i) 順 (\pm)-2-(3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2-乙基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

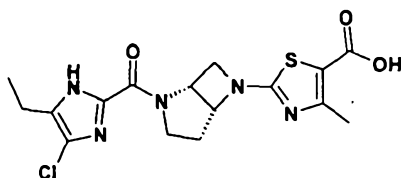
將實施例 (235h) 所得 順 (\pm)-2-(3-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-2-乙基吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (103mg、0.24mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.21mL、2.42mmol) 仿實施例 (217d)，得標題化合物白色固體 77mg(80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 0.80 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.68-1.89 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.53-2.61 (2H, m), 4.20-4.38 (3H, m), 4.99-5.10 (1H, m), 9.20-9.26 (1H, m), 13.33 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 398, 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 236) 2-((1R,5R)-2-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]-2,6-吡啶雙環[3.2.0]庚-6-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(例示化合物編號 236)



(236a)(1R,5R)-2,6-二吡雙環 [3.2.0]庚烷 -2-羧酸第三丁酯
以如下文獻記載之方法合成。

US 2005/101602 A1

(236b)(1R,5R)-6-[5-(乙氧羰基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-
2,6-二吡雙環 [3.2.0]庚烷 -2-羧酸第三丁酯

將實施例 (236a) 所得 (1R,5R)-2,6-二吡雙環 [3.2.0]庚烷 -2-羧酸第三丁酯 (150mg、0.76mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (189mg、0.76mmol) 及二異丙基乙胺 (0.26mL、1.51mmol) 仿實施例 (217a)，得標題化合物黃色油狀物 278mg (100%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.47 (9H, s), 1.81-1.94 (1H, m), 2.34 (1H, dd, J = 13.90, 6.10 Hz), 2.55 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.78 (1H, br s), 3.95 (1H, br s), 4.26 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.16-4.31 (1H, m), 4.51-4.75 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 5.24 Hz).

質譜 (ESI): m/z 368 (M+H)⁺.

(236c) 2-[(1R,5R)-2,6-二吡雙環 [3.2.0]庚 -6-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例 (236b) 所得 (1R,5R)-6-[5-(乙氧羰基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-2,6-二吡雙環 [3.2.0]庚烷 -2-羧酸第三丁酯 (278mg、0.76mmol) 之二氯甲烷 (1mL) 溶液，於室溫添加

85%磷酸 (0.44mL、3.78mmol)，攪拌 2 小時。反應液加水，此混合液以乙酸乙酯洗淨後，於水層添加 1N 氫氧化鈉水溶液，以乙酸乙酯/甲醇混合溶劑萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物淡黃色油狀物 175mg(87%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.42-1.53 (1H, m), 2.30 (1H, dd, $J = 13.66, 5.12$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.15 (1H, td, $J = 11.95, 5.45$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 11.95, 7.32$ Hz), 3.71-3.78 (1H, m), 4.21-4.33 (4H, m), 4.87 (1H, t, $J = 5.00$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(236d) 2-[(1R,5R)-2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]-2,6-吡雙環[3.2.0]庚-6-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(236c)所得 2-[(1R,5R)-2,6-吡雙環[3.2.0]庚-6-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (175mg、0.66mmol) 和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (137mg、0.79mmol) 之 DMA/二氯甲烷 (4mL/4mL) 混合溶液，加 WSC 鹽酸鹽 (377mg、1.97mmol)、1-羥基苯并三唑 (97mg、0.72mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.14mL、1.31mmol)，於室溫攪拌 19 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以 5% 食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 精製，得標題化合物乳白色固體 192mg(69%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.29 (3H, m),

1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.90-2.09 (1H, m), 2.42-2.59 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 3.77-3.88 (1.7H, m), 4.03-4.15 (0.3H, m), 4.23-4.34 (2.3H, m), 4.41-4.50 (1.4H, m), 4.98-5.03 (0.3H, m), 5.10 (1H, t, $J = 5.37$ Hz), 5.35 (0.3H, dd, $J = 12.21, 8.30$ Hz), 5.65-5.70 (0.7H, m), 11.44 (0.3H, br s), 11.58 (0.7H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 424, 426 ($M+H$)⁺.

(236e)2-((1R,5R)-2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]-2,6-吡雙環[3.2.0]庚-6-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

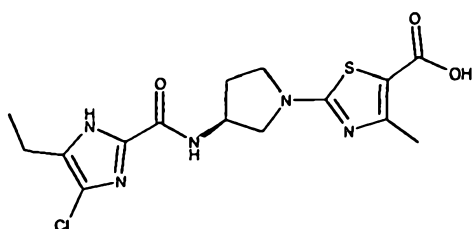
將實施例 (236d) 所得 2-((1R,5R)-2-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]-2,6-吡雙環[3.2.0]庚-6-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (188mg, 0.44mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (2.22mL, 4.43mmol) 仿實施例 (217d), 得標題化合物白色固體 157mg (90%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm : 1.15 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.88-2.02 (1H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53-2.62 (2H, m), 3.61-3.71 (0.7H, m), 3.77 (1H, d, $J = 9.02$ Hz), 3.85-3.95 (0.3H, m), 4.23-4.32 (1.6H, m), 4.94-5.00 (0.7H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.38-5.44 (0.7H, m), 12.26 (1H, br s), 13.25-13.34 (1H, m).

質譜 (ESI) : m/z 396, 398 ($M+H$)⁺.

(實施例 237)2-[(3S)-3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 237)



(237a) 2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 (3S)-3-胺基吡咯啉 (0.16 mL、1.80 mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (300 mg、1.20 mmol) 及 二異丙基乙胺 (0.42 mL、2.40 mmol) 之 DMF (12 mL) 溶液於 90°C 攪拌 75 分。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，減壓蒸除溶劑，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇 = 5/1) 精製，得標題化合物淡黃色固體 257 mg (84%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.18-3.27 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.08 Hz).

質譜 (ESI): m/z 256 (M+H)⁺.

(237b) 2-[(3S)-3-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]吡咯啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (237a) 所得 2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (150 mg、0.59 mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (103 mg、0.59 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (338 mg、1.76 mmol)、1-羥基苯并三唑 (79 mg、0.59 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.13 mL、1.17 mmol) 仿實施例

(217c), 得標題化合物白色固體 217mg(90%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.65$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 2.13-2.23 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.71 (2H, q, $J = 7.65$ Hz), 3.48-3.72 (3H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 10.99, 6.35$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.69-4.78 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 11.52 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 412, 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(237c) 2-[(3S)-3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

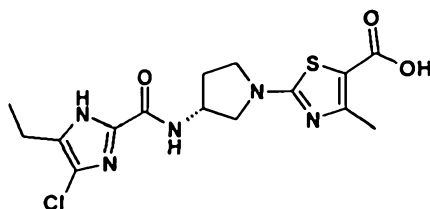
將實施例 (237b) 所得 2-[(3S)-3-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (215mg、0.52mmol) 溶解於甲醇 (5mL), 添加 2N 氫氧化鋰水溶液 (2.61mL、5.22mmol), 於 40°C 攪拌 2 小時。反應液加水後, 此混合液以乙酸乙酯洗淨, 於水層加 1N 鹽酸水溶液 (5mL)。濾取析出之固體, 以水及乙酸乙酯洗淨, 得標題化合物白色固體 155mg(77%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.11-1.18 (3H, m), 2.09-2.31 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.52-2.61 (2H, m), 3.39-3.73 (4H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 8.83-8.91 (1H, m), 12.31 (1H, br s), 13.28 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384, 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 238) 2-[(3R)-3-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 238)



(238a) 2-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

使用 (3R)-3-胺基吡咯啉 (0.16 mL、1.80 mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (300 mg、1.20 mmol) 及 二異丙基乙胺 (0.42 mL、2.40 mmol)，仿實施例 (237a)，得標題化合物淡黃色固體 265 mg (87%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.08$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(238b) 2-[(3R)-3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]吡咯啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (238a) 所得 2-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (116 mg、0.45 mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (79 mg、0.45 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (260 mg、1.36 mmol)、1-羥基苯并三唑 (61 mg、0.45 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.10 mL、0.90 mmol) 仿實施例 (217c)，得標題化合物白色固體 155 mg (83%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.65$

Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 2.12-2.22 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.71 (2H, q, $J = 7.65$ Hz), 3.49-3.71 (3H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 10.99, 6.35$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.69-4.77 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 7.32$ Hz), 11.60 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 412, 414 ($M+H$)⁺.

(238c) 2-[(3R)-3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]吡咯啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

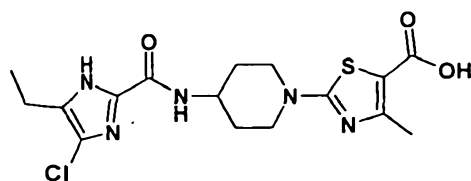
將實施例 (238b) 所得 2-[(3R)-3-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]吡咯啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (154mg, 0.37mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.87mL, 3.74mmol) 仿實施例 (237c), 得標題化合物白色固體 98mg (68%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.38-3.71 (4H, m), 4.54-4.64 (1H, m), 8.86 (1H, d, $J = 7.32$ Hz), 13.29 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 384, 386 ($M+H$)⁺.

(實施例 239) 2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基]哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 239)



(239a) 2-(4-胺基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

使用 4-胺基哌啶 (0.19 mL、1.80 mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (300 mg、1.20 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.42 mL、2.40 mmol)，仿實施例 (237a)，得標題化合物淡黃色油狀物 283 mg (88%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.37-1.53 (2H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.91-3.00 (1H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.08$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(239b) 2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基})-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (239a) 所得 2-(4-胺基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (139 mg、0.52 mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (90 mg、0.52 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (296 mg、1.55 mmol)、1-羥基苯并三唑 (70 mg、0.52 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.11 mL、1.03 mmol) 仿實施例 (217c)，得標題化合物白色固體 205 mg (94%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.14-3.24 (2H, m), 4.03-4.17 (3H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.06$ Hz), 11.80 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 426, 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(239c) 2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}哌

啉-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

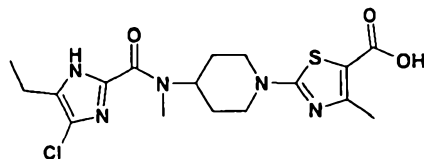
將實施例(239b)所得 2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]哌啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(196mg、0.46mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(2.30mL、4.60mmol)仿實施例(223d)，得標題化合物白色固體 96mg (53%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.62-1.74 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.48-2.59 (2H, m), 3.12-3.23 (2H, m), 3.90-4.09 (3H, m), 8.45 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 12.38 (1H, br s), 13.25 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 398, 400 ($M+H$) $^+$.

(實施例 240)2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](甲基)胺基]哌啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 240)



(240a)2-[[4-[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]哌啉-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將 4-[[[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]哌啉(386mg、1.80mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(300mg、1.20mmol)及二異丙基乙胺(0.42mL、2.40mmol)仿實施例(217a)，得標題化合物無色油狀物 403mg(88%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.71-1.78 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.72 (3H,

s), 3.04-3.15 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.08 Hz).

質譜 (ESI): m/z 384 (M+H)⁺.

(240b)4-甲基-2-[4-(甲胺基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(240a)所得 2-{4-[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]哌啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(396mg、1.03mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2.58mL、10.3mmol)仿實施例(222b)，得標題化合物茶色油狀物 256mg(88%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.38-1.52 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.08 Hz).

質譜 (ESI): m/z 284 (M+H)⁺.

(240c)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](甲基)胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(240b)所得 4-甲基-2-[4-(甲胺基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(254mg、0.90mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(156mg、0.90mmol)、WSC 鹽酸鹽(515mg、2.69mmol)、1-羥基苯并三唑(121mg、0.90mmol)及 N-甲基嗎啉(0.20mL、1.79mmol)仿實施例(217c)，得標題化合物白色固體 366mg(93%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.76-1.99 (4H, m), 2.55 (3H,

s), 2.67 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.98 (1.7H, s), 3.12-3.32 (2H, m), 3.51 (1.3H, s), 4.16-4.31 (4H, m), 4.74-4.85 (0.6H, m), 5.83-5.94 (0.4H, m), 11.20 (0.6H, br s), 11.36 (0.4H, br s).

質譜 (ESI): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

(240d) 2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](甲基)胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

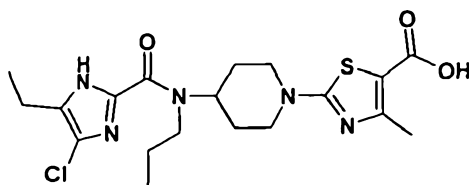
將實施例 (240c) 所得 2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](甲基)胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (360mg、0.82mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (4.09mL、8.18mmol) 仿實施例 (221d), 得標題化合物白色固體 271mg (80%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.12 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.90 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.86 (1.3H, s), 3.06-3.40 (3.7H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.59 (0.6H, br s), 5.37 (0.4H, br s), 12.37 (1H, br s), 13.09 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(實施例 241) 2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基](正丙基)胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 241)



(241a) 4-[(第三丁氧羰基)胺基]哌啶-1-羧酸苄酯

將 4-[(第三丁氧羰基)胺基]哌啶 (2.00g、9.99mmol)、氫

甲酸苄酯 (2.14 mL、15.0 mmol) 及三乙胺 (3.48 mL、25.0 mmol) 仿實施例 (227a)，得標題化合物白色固體 2.71 g (81%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.36 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.90-2.20 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.60 (1H, br s), 4.10 (2H, br s), 4.44 (1H, br s), 5.12 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m).

質譜 (ESI): m/z 357 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(241b) 4-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]哌啶-1-羧酸苄酯於氫化鈉 (55%) (261 mg、5.98 mmol) 之 THF (25 mL) 懸浮液，於 0°C 添加實施例 (241a) 所得 4-[(第三丁氧羰基)胺基]哌啶-1-羧酸苄酯 (1.00 g、2.99 mmol) 之 THF (5 mL) 溶液，次將丙基碘 (1.46 mL、15.0 mmol) 於 0°C 添加，於室溫攪拌 22 小時後，加氫化鈉 (55%) (130 mg、2.99 mmol) 及丙基碘 (0.58 mL、5.98 mmol)，加熱回流 22 小時。反應液加水，此混合液以乙酸乙酯萃取後，合併有機層，以飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 5/1) 精製，得標題化合物淡黃色油狀物 301 mg (27%)。

^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.85 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.41-1.54 (4H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.79 (2H, br s), 2.97 (2H, br s), 4.26 (2H, br s), 5.13 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m).

質譜 (ESI): m/z 399 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(241c) 2-{4-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]哌啶-1-基}-4-

甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

仿實施例(227c)操作，得由實施例(241b)所得 4-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]哌啶-1-羧酸苄酯(295mg、0.78mmol)及 10%Pd/C(30mg)得油狀物，使用此油狀物、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(196mg、0.78mmol)及二異丙基乙胺(0.27mL、1.57mmol)，得標題化合物淡黃色油狀物 306mg(95%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.85 (3H, t, $J = 7.44$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.44-1.54 (2H, m), 1.78 (4H, br s), 2.54 (3H, s), 2.95-3.13 (4H, m), 4.13 (2H, d, $J = 13.41$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.07$ Hz).

質譜(ESI): m/z 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(241d)4-甲基-2-[4-(正丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(241c)所得 2-{4-[(第三丁氧羰基)(正丙基)胺基]哌啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(302mg、0.73mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(1.83mL、7.34mmol)仿實施例(222b)，得標題化合物淡黃色油狀物 206mg(90%)。

質譜(ESI): m/z 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(241e)2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](正丙基)胺基)哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(241d)所得 4-甲基-2-[4-(正丙胺基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(206mg、0.66mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(115mg、0.66 mmol)、WSC

鹽酸鹽 (380mg、1.98mmol)、1-羥基苯并三唑 (89mg、0.66mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.15mL、1.32mmol) 仿實施例 (221c)，得標題化合物白色固體 69mg(22%)。

質譜 (ESI)：m/z 468, 470 (M+H)⁺。

(241f)2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](正丙基)胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

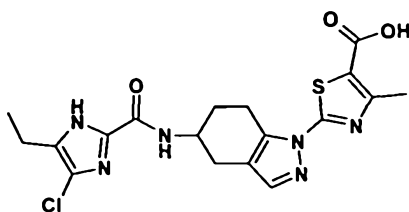
將實施例 (241e) 所得 2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基](正丙基)胺基}哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (69mg、0.15mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (0.74mL、1.47mmol) 仿實施例 (217d)，得標題化合物白色固體 46mg(71%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm：0.89-0.97 (3H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.58-1.73 (2H, m), 1.80-2.03 (4H, m), 2.57 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.13-3.33 (3H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 4.55-4.65 (0.5H, m), 5.88-5.98 (0.5H, m), 10.97 (0.5H, br s), 11.11 (0.5H, br s)。

質譜 (ESI)：m/z 440, 442 (M+H)⁺。

(實施例 242)2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 242)



(242a){3-[(二甲胺基)亞甲基]-4-氧環己基}胺甲酸第三丁酯

以如下文獻記載之方法合成。

Bioorganic.Med.Chem.Lett., 2007, 2723-2727

(242b)4,5,6,7-四氫吡啶-5-胺甲酸第三丁酯

於實施例(242a)所得{3-[(二甲胺基)亞甲基]-4-氧環己基}胺甲酸第三丁酯(526mg、1.96mmol)之甲醇(10mL)溶液，添加胍一水合物(0.11mL、2.35mmol)，加熱回流 18 小時。將反應液濃縮，所得殘渣與甲苯共沸後，以矽膠柱層析(溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇=20/1)精製，得標題化合物非晶質 257mg(55%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.81-1.92 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.42 (2H, dd, J = 15.24, 7.44 Hz), 2.75-2.82 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.98 (1H, br s), 4.63 (1H, br s), 7.31 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 238 (M+H)⁺.

(242c)2-{5-[(第三丁氧羰基)胺基]-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

2-{5-[(第三丁氧羰基)胺基]-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(242b)所得 4,5,6,7-四氫吡啶-5-胺甲酸第三丁酯(246mg、1.04mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(519mg、2.07mmol)、碘化銅(I)(40mg、0.21mmol)、脯胺酸(48mg

、0.42mmol)及碳酸鉀(431mg、3.12mmol)仿實施例(223a)操作，得 2-{5-[(第三丁氧羰基)胺基]-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯淡黃色固體 96mg(23%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.86-1.98 (1H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 15.99, 6.96$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.91 (1H, dd, $J = 15.62, 4.88$ Hz), 3.13-3.31 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.32 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.59 (1H, br s), 7.47 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

又得 2-{5-[(第三丁氧羰基)胺基]-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯非晶質 207mg (49%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.81-1.93 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 15.99, 7.93$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.81-2.89 (2H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 15.62, 4.88$ Hz), 3.98 (1H, br s), 4.32 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.59 (1H, br s), 8.02 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(242d)2-(5-胺基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(242c)所得 2-{5-[(第三丁氧羰基)胺基]-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(94mg、0.23mmol)及 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(0.58mL、2.31mmol)仿實施例(222b)，得標題化合物淡黃色油狀物 50mg(71%)。

質譜 (ESI) : m/z 307 ($M+H$)⁺.

(242e) 2-(5-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (242d) 所得 2-(5-胺基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (50mg、0.16 mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (28mg、0.16mmol)、WSC 鹽酸鹽 (94mg、0.49mmol)、1-羥基苯并三唑 (22mg、0.16mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.04mL、0.33mmol) 仿實施例 (217c)，得標題化合物白色固體 66mg (88%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.97-2.10 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.66-2.73 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.29-4.46 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.05 Hz), 7.49 (1H, s), 11.27 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 463, 465 ($M+H$)⁺.

(242f) 2-(5-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

將實施例 (242e) 所得 2-(5-([(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (64mg、0.14mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (0.69mL、1.38mmol) 仿實施例 (225e)，得標題化合物淡黃色固體 36mg (60%)。

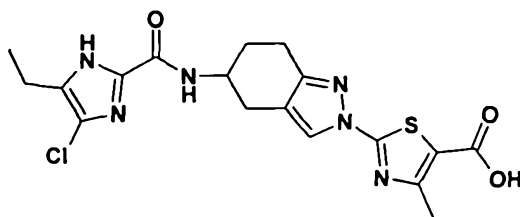
¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm : 1.14 (3H, t, J

= 7.44 Hz), 1.89-2.06 (2H, m), 2.46-2.85 (6H, m), 2.94-3.08 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.42-8.52 (1H, m), 13.19-13.38 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 435, 437 ($M+H$)⁺.

(實施例 243) 2-(5-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 243)



(243a) 2-(5-胺基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (242c) 所得 2-{5-[(第三丁氧羰基) 胺基]-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (205mg、0.50mmol) 及 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (1.26mL、5.04mmol) 仿實施例 (222b), 得標題化合物黃色固體 127mg (82%)。

質譜 (ESI): m/z 307 ($M+H$)⁺.

(243b) 2-(5-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (243a) 所得 2-(5-胺基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (127mg、0.42 mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (72mg、0.42mmol)、WSC 鹽酸鹽 (239mg、1.25mmol)、1-羥基苯并三唑 (56mg、0.42mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.09mL、0.83mmol)

仿實施例(217c)，得標題化合物淡黃色固體 146mg(76%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.93-2.04 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.58-2.73 (3H, m), 2.82-3.02 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J = 15.73, 5.49 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.29-4.43 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.29 Hz), 8.06 (1H, s), 11.15 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 463, 465 (M+H)⁺.

(243c)2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

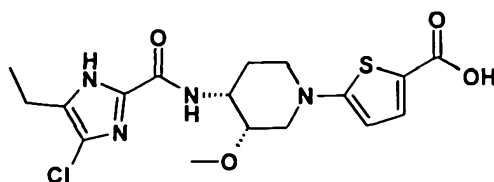
將實施例(243b)所得 2-(5-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(78mg、0.17mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(0.84mL、1.68mmol)仿實施例(223d)，得標題化合物淡黃色固體 54mg(74%)。

¹H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.87-2.02 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.32 Hz), 2.58 (3H, s), 2.65-2.90 (4H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.29 Hz), 13.27 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 435, 437 (M+H)⁺.

(實施例 244)順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸

(例示化合物編號 244)



(244a) 5-溴噻吩-2-羧酸甲酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2005/79791 A1

(244b) 順(±)-5-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例(244a)所得 5-溴噻吩-2-羧酸乙酯(100mg、0.45mmol)、實施例(40b)所得順(±)-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(143mg、0.54mmol)、乙酸鈣(10mg、0.05mmol)、BINAP(28mg、0.05mmol)及碳酸鈾(206mg、0.63mmol)之甲苯懸浮液，於 110°C 攪拌 39 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=2/1)精製，得標題化合物黃色油狀物 110mg(60%)。

質譜(ESI)：m/z 405 (M+H)⁺。

(244c) 順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例(244b)所得順(±)-5-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基])噻吩-2-羧酸甲酯(81mg、0.20 mmol)及 30% 溴化氫/乙酸溶液(0.39mL、2.00mmol)仿實施例(233c)，得標題化合物淡黃色油狀物 30mg(56%)。

質譜(ESI)：m/z 271 (M+H)⁺。

(244d) 順(±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例(244c)所得順(±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)噻吩-2-羧酸甲酯(76mg、0.28mmol)和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(54mg、0.31mmol)、WSC 鹽酸鹽(162mg、0.84mmol)、1-羥基苯并三唑(38mg、0.28mmol)及N-甲基嗎啉(0.06mL、0.56mmol)仿實施例(221c)，得標題化合物淡茶色固體60mg(50%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.79-1.87 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.01-3.10 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55 (1H, s), 3.63-3.70 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.88-3.95 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 4.15$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 4.15$ Hz), 11.10 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 427, 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(244e) 順(±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 噻吩-2-羧酸

將實施例(244d)所得順(±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基) 噻吩-2-羧酸甲酯(59mg、0.14mmol)及2N 氫氧化鋰水溶液(0.69mL、1.38mmol)仿實施例(217d)，得標題化合物淡青色固體29mg(51%)。

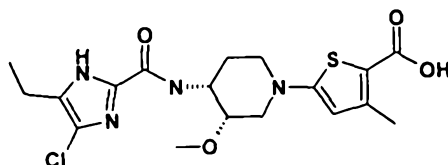
^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.48-2.59

(2H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.29-3.36 (3H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J = 4.15$ Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 12.15 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 413, 415 ($M+H$)⁺.

(實施例 245) 順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲基噻吩-2-羧酸

(例示化合物編號 245)



(245a) 5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

以如下文獻記載之方法合成。

WO 2007/124546 A1

(245b) 順 (±)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例 (245a) 所得 5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯 (218 mg、0.93 mmol)、實施例 (40b) 所得 順 (±)-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯 (270 mg、1.02 mmol)、乙酸鈹 (42 mg、0.19 mmol)、BINAP (115 mg、0.19 mmol) 及碳酸銨 (423 mg、1.30 mmol) 仿實施例 (244b)，得標題化合物黃色油狀物 92 mg (24%)。

¹H NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.76-1.85 (1H, m), 1.89-2.02 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.93-3.04 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, br s), 3.53-3.61 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.74-3.88 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 5.86 (1H,

s), 7.30-7.39 (5H, m).

質譜 (ESI) : m/z 419 (M+H)⁺.

(245c) 順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例 (245b) 所得順 (±)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯 (88mg、0.21mmol) 及 30% 溴化氫 / 乙酸溶液 (0.41mL、2.10mmol) 仿實施例 (233c), 得標題化合物黃色油狀物 50mg (84%)。

質譜 (ESI) : m/z 285 (M+H)⁺.

(245d) 順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例 (245c) 所得順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯 (50mg、0.18mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (46mg、0.26 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (101mg、0.53mmol)、1-羥基苯并三唑 (26mg、0.19mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.04mL、0.35mmol) 仿實施例 (221c), 得標題化合物白色固體 67mg (86%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.98-3.07 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, s), 3.59-3.67 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85-3.92 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 5.89 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.78 Hz), 10.82 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 441, 443 (M+H)⁺.

(245e) 順 (±)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-甲基噻吩-2-羧酸

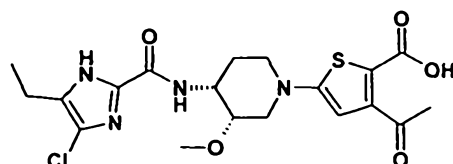
將實施例 (245d) 所得順 (±)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯 (65mg、0.15mmol) 溶解於甲醇 (1.5mL)，添加 2N 氫氧化鋰水溶液 (0.74mL、1.47mmol)，於室溫攪拌 50 分。添加 THF (1mL)，攪拌 19 小時後，更於 40°C 攪拌 6.5 小時，於 70°C 攪拌 2 小時。反應液加水後，此混合液以乙酸乙酯洗淨，於水層添加 1N 鹽酸水溶液 (2.5mL) 後，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾而將濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物淡青色固體 23mg (37%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.03-3.15 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (2H, br s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 6.06 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.30 Hz), 11.95 (1H, br s), 13.35 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 427, 429 (M+H)⁺.

(實施例 246) 順 (±)-3-乙醯基-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-3-甲基噻吩-2-羧酸

(例示化合物編號 246)



(246a)5-溴-3-(二溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例(245a)所得 5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(1.18g、5.02mmol)、N-溴丁二醯亞胺(2.23g、12.5mmol)及AIBN(82mg、0.50mmol)之四氯化碳(50mL)溶液於 80°C 攪拌 13.5 小時。反應液減壓下濃縮後，所得殘渣添加己烷，將此混合液過濾。濾液減壓下濃縮後，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=49/1)精製，得標題化合物淡黃色固體 1.59g(81%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.89 (3H, s), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s).

(246b)5-溴-3-甲醯基噻吩-2-羧酸甲酯

於實施例(246a)所得 5-溴-3-(二溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(1.57g、4.00mmol)之乙醇/水(30mL/10mL)混合溶液，添加硝酸銀(1.43g、8.39mmol)，於 80°C 攪拌 3 小時。反應液於 0°C 添加濃鹽酸後，將此混合液過濾。濾液減壓下濃縮後，於所得殘渣添加飽和碳酸氫鈉水溶液，水層以氯仿萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，將濾液減壓下濃縮，得標題化合物淡黃色固體 980mg(98%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.95 (3H, s), 7.55 (1H, s), 10.54 (1H, s).

(246c)順(±)-5-(4-{(苄氧基)羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲醯基噻吩-2-羧酸甲酯

將實施例(246b)所得 5-溴-3-甲醯基噻吩-2-羧酸甲酯(974mg、3.91mmol)、實施例(40b)所得順(±)-(3-甲氧基哌

啖-4-基)-胺甲酸苄酯(1.10g、4.16mmol)、乙酸鈮(176mg、0.78mmol)、BINAP(0.49g、0.78mmol)及碳酸銨(1.78g、5.47mmol)仿實施例(244b),得標題化合物黃色油狀物354mg(21%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.88 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.58-3.66 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81-3.93 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.19-5.28 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.31-7.41 (5H, m), 10.56 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 433 (M+H)⁺.

(246d)5-((3R*,4S*)-4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-(1-羥基乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

於實施例(246c)所得順(±)-5-(4-[[苄氧基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-甲醯基噻吩-2-羧酸甲酯(333mg、0.77mmol)之 THF(8mL)溶液,將甲基氯化鎂(0.97mol/L)THF 溶液(1.59mL、1.54mmol)於 0°C 添加,於室溫攪拌 5 小時。於反應液添加飽和氯化銨水溶液後,此混合液以乙酸乙酯萃取。合併有機層,以飽和食鹽水洗淨後,以無水硫酸鎂乾燥,過濾後,將濾液減壓下濃縮,所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑:己烷/乙酸乙酯=1/1)精製,得標題化合物淡黃色固體 223mg(65%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.50 (3H, d, J = 6.59 Hz), 1.78-1.87 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.56-3.66 (1H, m), 3.81 (3H,

s), 3.78-3.93 (2H, m), 4.52 (0.5H, br s), 5.12 (2H, s), 5.06-5.35 (1.5H, m), 6.06 (1H, s), 7.31-7.42 (5H, m).

質譜 (ESI): m/z 449 ($M+H$)⁺.

(246e) 順(±)-3-乙醯基-5-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)噻吩-2-羧酸甲酯

於實施例(246d)所得 5-((3R*,4S*)-4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-3-(1-羥基乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 (215mg、0.48mmol) 之二氯甲烷(5mL)溶液，將 Dess-Martin 試藥(305mg、0.72mmol)於室溫添加而攪拌 1 小時。於反應液添加硫代硫酸鈉水溶液，於室溫攪拌後，此混合液以氯仿萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯=3/1)精製，得標題化合物黃色油狀物 106mg(50%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.86 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.99-3.09 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.54-3.63 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.76-3.88 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.19-5.26 (1H, m), 5.99 (1H, s), 7.33-7.40 (5H, m).

(246f) 順(±)-3-乙醯基-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)噻吩-2-羧酸

將實施例(246e)所得順(±)-3-乙醯基-5-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)噻吩-2-羧酸甲酯(106mg、0.24mmol)及 30%溴化氫/乙酸溶液(0.47mL、2.37mmol)仿實

施例(233c)操作，得非晶質。

將上述操作所得非晶質和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(41mg、0.24mmol)、WSC 鹽酸鹽(90mg、0.47mmol)、1-羥基苯并三唑(25mg、0.19mmol)及 N-甲基嗎啉(0.04mL、0.31mmol)仿實施例(236d)操作，得油狀物。

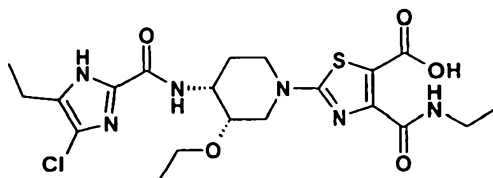
將上述操作所得油狀物和 2N 氫氧化鋰水溶液(0.27mL、0.53mmol)仿實施例(217d)，得標題化合物茶色固體 13mg(54%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.63-1.73 (1H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.09-3.21 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.53-3.64 (2H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 6.25 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 13.36 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 455, 457 ($M+H$) $^+$.

(實施例 247)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 247)



(247a)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(300mg、0.60mmol)之 DMA/二氯甲烷(6mL/6mL)混合溶液，於室溫添加乙胺(2.0M THF 溶液)(0.60mL、1.20mmol)、WSC 鹽酸鹽(345mg、1.80mmol)、1-羥基苯并三唑(81mg、0.60mmol)而攪拌 5 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以 1N 鹽酸水溶液及 5%食鹽水洗淨，有機層以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，所得殘渣以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物白色固體 257mg(81%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.22-1.29 (6H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.75-1.82 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.14-3.28 (2H, m), 3.40-3.51 (3H, m), 3.62 (1H, br s), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.19-4.35 (3H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 8.49 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 527, 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(247b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(247a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(乙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(254mg、0.48mmol)之甲醇(5mL)溶液，於室溫添加 2N 氫氧化鋰水溶液(2.41mL、4.82mmol)而攪拌 5.5 小時。反應液減壓下濃縮後，所得殘渣於 0°C 添加 1N 鹽酸水溶液。濾取析出之固體後，以水及乙酸乙酯洗淨，

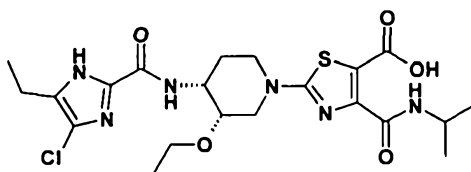
得標題化合物白色固體 187mg(78%)。

^1H NMR 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.11-1.18 (6H, m), 1.65-1.74 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.32 Hz), 3.24-3.50 (7H, m), 3.62-3.73 (2H, m), 4.21 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J = 8.30 Hz), 9.38-9.45 (1H, m), 13.36 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 499, 501 ($M+H$) $^+$.

(實施例 248)順(\pm)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-(異丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 248)



(248a)順(\pm)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-(異丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)所得順(\pm)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(300mg、0.60mmol)、異丙胺(0.10mL、1.20mmol)、WSC 鹽酸鹽(345mg、1.80mmol)、1-羥基苯并三唑(81mg、0.60mmol)仿實施例(247a), 得標題化合物白色固體 241mg(74%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.24-1.29 (9H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.74-1.82

(1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 3.14-3.28 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.62 (1H, s), 3.71-3.80 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.17-4.35 (4H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 9.03$ Hz), 8.35-8.40 (1H, m), 10.92 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 541, 543 ($M+H$)⁺.

(248b) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(異丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

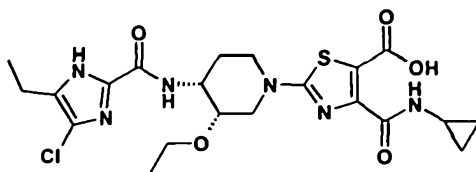
將實施例 (248a) 所得順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(異丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (239mg, 0.44mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (2.21mL, 4.42mmol) 仿實施例 (247b), 得標題化合物白色固體 148mg (65%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.18 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.24-1.32 (9H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 3.14-3.26 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 4.12-4.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 10.65 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 513, 515 ($M+H$)⁺.

(實施例 249) 順 (±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-(環丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 249)



(249a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-(環丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(300mg、0.60mmol)、環丙胺(0.08mL、1.20mmol)、WSC 鹽酸鹽(345mg、1.80mmol)、1-羥基苯并三唑(81mg、0.60mmol)仿實施例(247a)，得標題化合物白色固體248mg(77%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.60-0.66 (2H, m), 0.80-0.87 (2H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.19$ Hz), 1.75-1.82 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 2.90-2.97 (1H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.70 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 539, 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(249b) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-(環丙胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(249a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-(環丙胺甲醯基)-

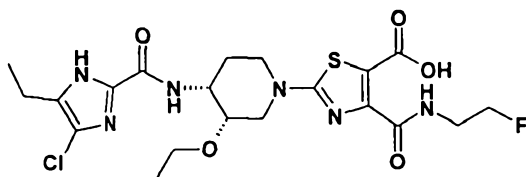
1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (246mg、0.46mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (2.28mL、4.56mmol) 仿實施例 (247b)，得標題化合物白色固體 161mg (69%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 0.72-0.83 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.64-1.72 (1H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.57$ Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.25-3.49 (5H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 9.20 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 511, 513 ($M+H$) $^+$.

(實施例 250) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 250)



(250a) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (50a) 所得順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (250mg、0.50mmol)、2-氟乙胺鹽酸鹽 (100mg、1.00mmol)、WSC 鹽酸鹽 (288mg、1.50mmol)、1-羥基苯并三唑 (68mg、0.50mmol) 仿實施例 (247a)，得標題化合物白色

固體 216mg(79%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.16 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.60-1.83 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.67-3.81 (3H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.17-4.36 (3H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.47 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 11.31 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 545, 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(250b) 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-氟乙基) 胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

於實施例 (250a) 所得 順 (\pm)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-氟乙基) 胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (209mg、0.38mmol) 之甲醇 (4mL) 溶液，將 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.92mL、3.83mmol) 於室溫添加，攪拌 4.5 小時。反應液減壓下濃縮後，於所得殘渣添加 1N 鹽酸水溶液，水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，濾液減壓下濃縮。所得個體以乙醚懸浮而洗淨，得標題化合物乳白色固體 82mg(41%)。

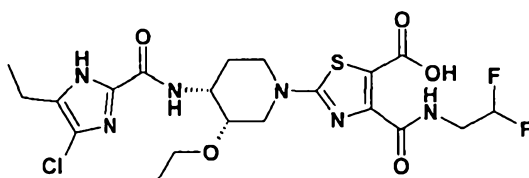
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.03 (3H, t, $J = 6.83$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.66-1.74 (1H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.30-3.38 (3H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.57-3.74 (4H, m), 4.17-4.26 (1H,

m), 4.59 (2H, dt, $J = 47.23, 5.00$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 9.50 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 517, 519 ($M+H$)⁺.

(實施例 251) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 251)



(251a) 順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(250mg、0.50mmol)、2,2-二氟乙胺(81mg、1.00mmol)、WSC 鹽酸鹽(288mg、1.50mmol)、1-羥基苯并三唑(68mg、0.50mmol)仿實施例(247a)，得標題化合物白色固體 223mg(79%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.15 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.69-1.87 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.14-3.31 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.63 (1H, s), 3.70-3.87 (3H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.20-4.38 (3H, m), 4.40-4.51 (1H, m), 5.97 (1H, tt, $J = 56.34, 4.39$ Hz), 7.48

(1H, d, J = 8.78 Hz), 9.23-9.30 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 563, 565 (M+H)⁺.

(251b) 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基])-4-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

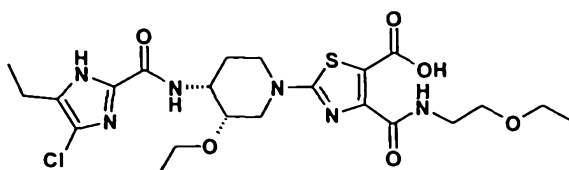
將實施例 (251a) 所得 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基])-4-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 乙酯 (220mg, 0.39mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.95mL, 3.91mmol) 仿實施例 (247b), 得標題化合物白色固體 180mg (86%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.27-3.39 (3H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.62-3.83 (4H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 6.19 (1H, tt, J = 55.49, 3.41 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.54 Hz), 9.59 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 535 (M+H)⁺.

(實施例 252) 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基])-4-[(2-乙氧乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 252)



(252a) 順 (±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺

基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-乙氧乙基)胺甲酰基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(250mg、0.50mmol)、2-乙氧乙胺(0.11mL、1.00mmol)、WSC 鹽酸鹽(288mg、1.50mmol)、1-羥基苯并三唑(68mg、0.50mmol)仿實施例(247a)，得標題化合物白色固體 217mg(76%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.74-1.84 (1H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.13-3.28 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.54 (2H, q, J = 7.07 Hz), 3.60-3.65 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.19-4.36 (3H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.49 (1H, br s), 8.52 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 571, 573 (M+H)⁺.

(252b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-乙氧乙基)胺甲酰基]-1,3-噻唑-5-羧酸

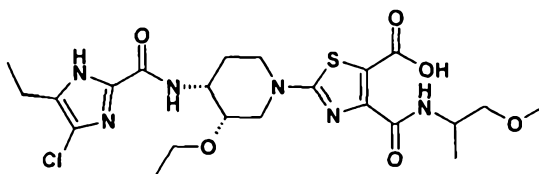
將實施例(252a)所得順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-乙氧乙基)胺甲酰基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(213mg、0.37mmol)及 2N 氫氧化鋰水溶液(1.86mL、3.73mmol)仿實施例(247b)，得標題化合物白色固體 172mg(85%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.03 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.66-1.74 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.32$ Hz), 3.26-3.37 (3H, m), 3.38-3.56 (8H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 9.32 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 543, 545 ($M+H$) $^+$.

(實施例 253) 2-((3R*,4S*)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-[(2-甲氧基-1-甲基乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 253)



(253a) 2-((3R*,4S*)-4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-[(2-甲氧基-1-甲基乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (50a) 所得順 (\pm)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (250mg、0.50mmol)、1-甲氧基-2-丙胺 (0.11mL、1.00mmol)、WSC 鹽酸鹽 (288mg、1.50mmol)、1-羥基苯并三唑 (68mg、0.50mmol) 仿實施例 (247a)，得標題化合物白色固體 228mg (80%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.23-1.38 (9H, m), 1.75-1.83 (1H, m), 2.02-2.14 (1H,

m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.13-3.28 (2H, m), 3.36-3.52 (6H, m), 3.62 (1H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.19-4.37 (4H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 8.37.8.46 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 571, 573 ($M+H$)⁺.

(253b) 2-((3R*,4S*)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-甲氧基-1-甲基乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

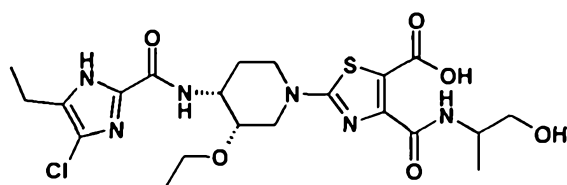
將實施例 (253a) 所得 2-((3R*,4S*)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-甲氧基-1-甲基乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (225mg、0.39mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.97mL、3.94mmol) 仿實施例 (250b), 得標題化合物白色固體 167mg (78%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14-1.21 (3H, m), 1.25-1.35 (6H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.15-3.27 (2H, m), 3.37-3.55 (6H, m), 3.62-3.75 (2H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 4.20-4.39 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 9.02$ Hz), 7.93-8.03 (1H, m), 13.43 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 543, 545 ($M+H$)⁺.

(實施例 254) 2-((3R*,4S*)-4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺甲醯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 254)



(254a)2-((3R*,4S*)-4-(((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-((2-羥基-1-甲基乙基)胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例(50a)所得順(±)-2-(4-(((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸(200mg、0.40mmol)、2-胺基-1-丙醇(0.06mL、0.80mmol)、WSC 鹽酸鹽(230mg、1.20mmol)、1-羥基苯并三唑(54mg、0.40mmol)仿實施例(247a)，得標題化合物白色固體144mg(65%)。

^1H NMR 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.13-1.20 (3H, m), 1.24-1.30 (6H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.14-3.32 (3H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.02-4.52 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 8.17-8.24 (1H, m), 11.03 (1H, br s).

質譜(ESI): m/z 557, 559 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(254b)2-((3R*,4S*)-4-(((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-((2-羥基-1-甲基乙基)胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例(254a)所得 2-((3R*,4S*)-4-(((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基)胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-4-((2-羥基-1-甲基乙基)胺甲醯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(141g、0.25mmol)

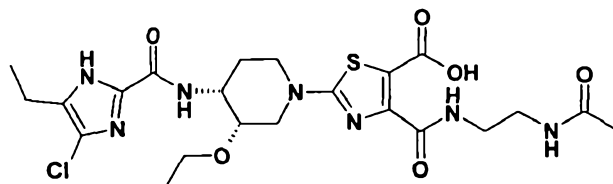
及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.27mL、2.53mmol) 仿實施例 (247b) 得標題化合物白色固體 108mg(81%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J = 6.84$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.31-1.35 (3H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.65$ Hz), 3.14-3.25 (2H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.60-3.74 (3H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.09-4.31 (4H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 7.93-8.01 (1H, m), 10.58 (1H, br s).

質譜 (ESI): m/z 529, 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 255) 順 (\pm)-4-[(2-乙醯胺乙基)胺甲醯基]-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(例示化合物編號 255)



(255a) 順 (\pm)-4-[(2-乙醯胺乙基)胺甲醯基]-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

將實施例 (50a) 所得順 (\pm)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-5-(乙氧羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (200mg、0.40mmol)、N-乙醯基乙二胺 (0.08mL、0.80mmol)、WSC 鹽酸鹽 (230mg、1.20mmol)、1-羥基苯并三唑 (54mg、0.40mmol) 仿實施例 (247a) 得標題化合物白色固體 134mg(57%)。

^1H NMR 譜 (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.16 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.08$ Hz), 1.69-1.81 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.01-2.13 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.65$ Hz), 3.13-3.26 (2H, m), 3.39-3.63 (6H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.01-4.47 (5H, m), 6.71 (1H, br s), 7.41-7.50 (1H, br s), 8.34 (1H, br s).

質譜 (ESI) : m/z 584, 586 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(255b) 順 (\pm)-4-[(2-乙醯胺乙基)胺甲醯基]-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸

將實施例 (255a) 所得 順 (\pm)-4-[(2-乙醯胺乙基)胺甲醯基]-2-(4-[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (133mg, 0.23mmol) 及 2N 氫氧化鋰水溶液 (1.14mL, 2.28mmol) 仿實施例 (247b), 得標題化合物白色固體 91mg (72%)。

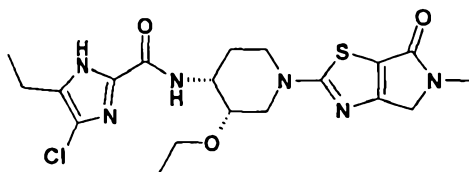
^1H NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm : 1.04 (3H, t, $J = 7.07$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.56$ Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.56$ Hz), 3.19-3.51 (9H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 4.16-4.26 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 8.04-8.11 (1H, m), 9.45 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 556, 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 256) 順 (\pm)-4-氯-N-[3-乙氧基-1-(5-甲基-6-氧-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基)哌啶-4-基]-5-乙基-

1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 256)



(256a) 順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-[(甲胺基)甲基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

於實施例(28a)所得順(±)-2-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-乙氧基哌啶-1-基]-4-甲醯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(500mg、1.03mmol)之甲醇(5mL)溶液，加 3 Å 分子篩(500mg)及甲胺鹽酸鹽(105mg、1.55 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。反應液過濾後，將濾液減壓下濃縮。於所得殘渣之二氯乙烷(10mL)溶液加三乙醯氧基硼氫化鈉(437mg、2.06mmol)，於室溫攪拌 20.5 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，此混合液以 1N 鹽酸水溶液萃取。於此水層加 1N 氫氧化鈉水溶液後，以乙酸乙酯萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，得標題化合物黃色油狀物 145mg(28%)。

¹H NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.74-1.82 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.09-3.24 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.97-4.08 (3H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.42 (1H, d, J = 14.89 Hz), 7.48 (1H, d, J =

9.03).

質譜 (ESI) : m/z 499, 501 ($M+H$)⁺.

(256b) 順 (±)-4-氯 -N-[3-乙氧基 -1-(5-甲基 -6-氧 -5,6-二氫 -4H-吡咯并 [3,4-d][1,3]噻唑 -2-基) 哌啶 -4-基]-5-乙基 -1H-咪唑 -2-羧醯胺

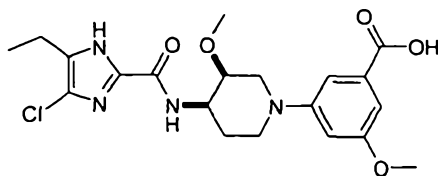
於實施例 (256a) 所得 順 (±)-2-(4-[[4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基] 羰基] 胺基)-3-乙氧基 哌啶 -1-基)-4-[(甲胺基) 甲基]-1,3-噻唑 -5-羧酸 乙酯 (80mg, 0.16mmol) 之 甲苯 (3mL) 溶液，加 三 甲 基 鋁 (1.05M, 己 烷 溶 液) (0.76mL, 0.80mmol)，加 熱 回 流 45 分。於 反 應 液 加 1N 鹽 酸 水 溶 液 而 攪 拌 後，此 混 合 液 以 乙 酸 乙 酯 萃 取。合 併 有 機 層，以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥，過 濾 後，將 濾 液 減 壓 下 濃 縮。所 得 殘 渣 以 矽 膠 柱 層 析 (溶 出 溶 劑：二 氯 甲 烷 / 甲 醇 = 20/1) 精 製，得 標 題 化 合 物 淡 黃 色 固 體 25mg (35%)。

¹H NMR 譜 (400MHz, 二 甲 亞 砒 -d₆) δ ppm : 1.16 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.12 (3H, s), 3.17-3.27 (2H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.64 (1H, br s), 3.68-3.77 (1H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.22-4.30 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.03 Hz), 11.10 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 453, 455 ($M+H$)⁺.

(實施例 257) 順 (±)-3-(4-[[4-氯 -5-乙基 -1H-咪唑 -2-基] 羰基] 胺基)-3-甲氧基 哌啶 -1-基)-5-甲氧基 苯 甲 酸

(例示化合物編號 257)



(257a) 3-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯

依以如下文獻記載之方法合成。

WO 2008/9435

(257b) 順(±)-3-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-5-甲氧基苯甲酸甲酯

將實施例(257a)所得 3-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯(371mg、1.51mmol)和實施例(40b)所得 順(±)-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(400mg、1.51mmol)、乙酸鈣(34mg、0.15mmol)、(±)-BINAP(188mg、0.30mmol)、碳酸銫(1.08g、3.33mmol)、1,4-二噁烷(15mL)、DMF(4.5mL)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物質 178mg(27%)。

¹H-NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79-3.92 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.22-5.32 (1H, m), 6.64 (1H, t, J = 2.52 Hz), 7.03-7.05 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.31-7.42 (5H, m).

質譜(ESI): m/z 429 (M+H)⁺.

(257c) 順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

將實施例(257b)所得 順(±)-3-(4-[[[(苄氧基)羰基]胺基]-3-

甲氧基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(106mg、0.25mmol)、10%鈀碳觸媒(42mg)、甲醇(2mL)、乙酸乙酯(2mL)仿實施例(40e)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(257d)順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

將實施例(257c)所得順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(約0.25mmol)和實施例(1d)所得4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(48mg、0.22mmol)、WSC鹽酸鹽(139mg、0.73mmol)、HOBT(49mg、0.36mmol)、二氯甲烷(2mL)、DMA(2mL)仿實施例(1g)，得標題化合物87mg(88%)。

¹H-NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.85-2.94 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.64-3.73 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93-3.99 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 6.66 (1H, t, J = 2.29 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.71 Hz), 12.00 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 451 (M+H)⁺.

(257e)順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸

將實施例(257d)所得順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

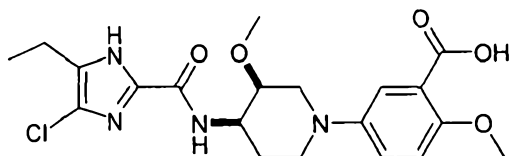
(40mg、0.09mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(2mL、4mmol)、甲醇(2mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 30mg(77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(400MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J = 7.49$ Hz), 1.65-1.76 (1H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.49$ Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.60-3.69 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 6.70 (1H, t, $J = 2.29$ Hz), 6.84-6.87 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.25$ Hz).

質譜(ESI): m/z 437 ($M+H$) $^+$.

(實施例 258)順(±)-5-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯甲酸

(例示化合物編號 258)



(258a)順(±)-5-(4-{[(甲氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

將 5-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯(442mg、1.51mmol)和實施例(40b)所得順(±)-(3-甲氧基哌啶-4-基)-胺甲酸苄酯(400mg、1.51mmol)、乙酸鈣(34mg、0.15mmol)、(±)-BINAP(188mg、0.30mmol)、碳酸鈹(1.08g、3.33mmol)、1,4-二噁烷(15mL)、DMF(4.5mL)仿實施例(42a)，得標題化合物黃色油狀物質 35mg(5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.91 (1H, m),

1.93-2.04 (1H, m), 2.73-2.86 (2H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.62-3.69 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.06-5.19 (2H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.94, 2.98$ Hz), 7.30-7.42 (6H, m).

質譜 (ESI): m/z 429 (M+H)⁺.

(258b) 順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

將實施例 (258a) 所得順 (±)-5-(4-[[(苄氧基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (35 mg、0.08 mmol)、10% 鈹碳觸媒 (9 mg)、甲醇 (1.5 mL)、乙酸乙酯 (1.5 mL) 仿實施例 (40e)，得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(258c) 順 (±)-5-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

將實施例 (258b) 所得順 (±)-5-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (約 0.08 mmol) 和實施例 (1d) 所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸 (14 mg、0.08 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (52 mg、0.27 mmol)、HOBT (18 mg、0.14 mmol)、二氯甲烷 (1 mL)、DMA (1 mL) 仿實施例 (1g)，得標題化合物無色油狀物質 21 mg (57%)。

¹H-NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J = 7.79$ Hz), 1.82-1.91 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.77-2.89 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.46 (3H,

s), 3.56 (1H, br s), 3.72-3.81 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.16-4.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.17$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 9.17, 3.21$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.75$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 11.54 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 451 ($M+H$)⁺.

(258d) 順 (±)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-2-甲氧基苯甲酸

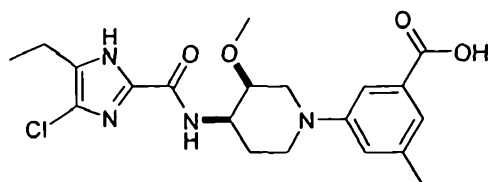
將實施例 (258c) 所得順 (±)-5-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (21mg、0.05mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (1.5mL、3mmol)、甲醇 (1.5mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 12mg (57%)。

¹H-NMR 譜 (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.66-1.76 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.49$ Hz), 2.77-2.91 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.38-3.48 (1H, m), 3.55 (1H, br s), 3.68-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.04-4.18 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.17$ Hz), 7.11-7.26 (2H, m), 7.60-7.51 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 437 ($M+H$)⁺.

(實施例 259) 順 (±)-3-(4-[[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-5-甲基苯甲酸

(例示化合物編號 259)



(259a) 順(±)-4-苄胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

依以如下文獻記載之方法合成。

WO 2006/087543

(259b) 順(±)-4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於實施例(259a)所得順(±)-4-苄胺基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.00g、3.1mmol)，加 THF(16mL)、水(4mL)而攪拌，於室溫下加飽和碳酸氫鈉水溶液(4mL)、氯甲酸苄酯(0.96g、5.6mmol)而攪拌一晚。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/9、1/1)精製，得標題化合物無色油狀物質 0.66g (58%)。

¹H-NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24-5.21 (12H, m), 1.56 (9H, s), 3.20 (3H, s), 7.05-7.46 (10H, m).

質譜(ESI): m/z 355 (M-Boc)⁺.

(259c) 順(±)-4-苄胺基-3-甲氧基哌啶-4-羧酸苄酯

於實施例(259b)所得順(±)-4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(約 1.44mmol)之甲醇(1mL)溶液加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(5ml、20mmol)攪拌 1 小時，減壓蒸除溶劑。以乙酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。所得化合物不精製而用於其次反應。

(259d) 2-胺基-3-溴-5-甲基苯甲酸乙酯

於 2-胺基-3-溴-5-甲基苯甲酸 (1.00g、4.4mmol) 加乙醇 (10mL) 而攪拌，於室溫下加亞磺醯氯 (1.03g、8.7mmol)，於 80°C 攪拌一晚。將反應液濃縮後，冰冷下以水稀釋，以乙酸乙酯萃取，以碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 0/10、4/6) 精製，得標題化合物薄黃色固體 715mg (64%)。

¹H-NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.34 Hz), 2.23 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.03 Hz), 6.14 (2H, br s), 7.42 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.38 Hz).

質譜 (ESI): m/z 258, 260 (M+H)⁺.

(259e) 3-溴-5-甲基苯甲酸乙酯

於實施例 (259d) 所得 2-胺基-3-溴-5-甲基苯甲酸乙酯 (715mg、2.8mmol) 加乙醇 (20mL) 而攪拌，冰冷下加三氟乙酸 (0.82mL、11.1mmol)、亞硝酸異戊酯 (649mg、5.5mmol)、次磷酸 (7.3g、55.4mmol)，於室溫攪拌 30 分。反應液以乙酸乙酯和碳酸氫鈉水溶液稀釋，以水萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析 (溶出溶劑：乙酸乙酯/己烷 = 0/10、2/8) 精製，得標題化合物薄黃色油狀物質 594mg (88%)。

¹H-NMR 譜 (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.39 (3H, t, J = 7.11 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.34 Hz), 7.53-7.49 (1H, m), 7.80-7.76 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m).

(259f) 順 (±)-3-(4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌

啖 -1-基)-5-甲基苯甲酸乙酯

將實施例(259c)所得順(±)-4-苄胺基-3-甲氧基哌啶-4-羧酸苄酯(150mg、0.42mmol)和實施例(259e)所得 3-溴-5-甲基苯甲酸乙酯(103mg、0.42mmol)、乙酸鈮(10mg、0.04mmol)、(±)-BINAP(53mg、0.08mmol)、碳酸銫(303mg、0.93mmol)、1,4-二噁烷(6mL)、DMF(1.5mL)仿實施例(42a),得標題化合物黃色油狀物質 126mg(57%)。

¹H-NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.41 (3H, m), 1.50-5.31 (18H, m), 4.30-4.39 (2H, m), 6.80-7.45 (13H, m).

質譜(ESI): m/z 517 (M+H)⁺.

(259g)順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基苯甲酸乙酯

將實施例(259f)所得順(±)-3-(4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基苯甲酸乙酯(126mg、0.24mmol)、10%鈮碳觸媒(63mg)、甲酸銨(155mg、2.4mmol)、乙醇(5mL)仿實施例(90d),得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(259h)順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基苯甲酸乙酯

將實施例(259g)所得順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基苯甲酸乙酯(約 0.24mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(37mg、0.21mmol)、WSC 鹽酸鹽(134mg、0.70mmol)、HOBt(47mg、0.35mmol)、二氯甲烷(1.5mL)、DMA(1.5mL)仿實施例(1g),得標題化合物無色油

狀物質 72 mg (75%)。

¹H-NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.33 (3H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 1.54-4.50 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 6.91-7.61 (4H, m), 11.73-12.09 (1H, m).

質譜 (ESI): m/z 449 (M+H)⁺.

(259i) 順 (±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基苯甲酸

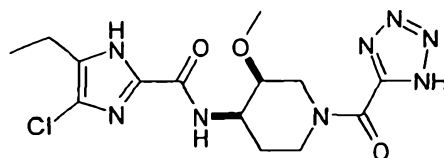
將實施例 (259h) 所得順 (±)-3-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (72 mg, 0.16 mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液 (3 mL, 6 mmol)、甲醇 (3 mL) 仿實施例 (1i)，得標題化合物白色固體 67 mg (99%)。

¹H-NMR 譜 (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.69-4.16 (11H, m), 2.28-2.34 (3H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.49 Hz), 7.00-8.58 (4H, m).

質譜 (ESI): m/z 421 (M+H)⁺.

(實施例 260) 順 (±)-4-氯-5-乙基-N-{{3-甲氧基-1-[(2H-四唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 260)



(260a) 順 (±)-4-氯-5-乙基-N-{{3-甲氧基-1-[(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(1g)所得順(±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(30mg、0.08mmol)溶解於甲醇(0.5mL)，加4N鹽酸/乙酸乙酯溶液(2.5mL)，於室溫下攪拌4.5小時。減壓濃縮後，與依US4442115 A1記載之方法合成2-[(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基]羧酸(16mg、0.07mmol)、WSC鹽酸鹽(43mg、0.22mmol)、HOBt(15mg、0.11mmol)、二異丙基乙胺(0.047mL、0.27mmol)、二氯甲烷(1mL)、DMA(1mL)仿實施例(1g)，得標題化合物無色油狀物質28mg(81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22-1.29 (3H, m), 1.71-1.85 (1H, m), 1.89-2.03 (1H, m), 2.62-5.21 (14H, m), 5.67-5.83 (2H, m), 6.86-7.48 (5H, m), 10.52 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(260b)順(±)-4-氯-5-乙基-N-{3-甲氧基-1-[(2H-四唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

將實施例(260a)所得順(±)-4-氯-5-乙基-N-{3-甲氧基-1-[(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺(28mg、0.05mmol)溶解於甲氧苯(1mL)，加三氟乙酸(2mL)，於45°C攪拌3.5小時。減壓濃縮後，將反應液以二氯甲烷和碳酸氫鈉水溶液稀釋萃取，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。於殘渣加氯仿和己烷來固體化，得標題化合物白色固體4.1mg(20%)。

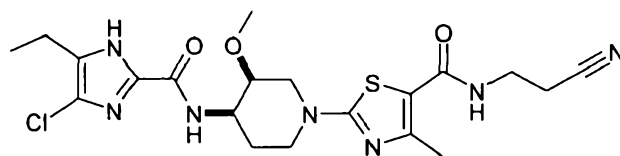
$^1\text{H-NMR}$ 譜(500MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm: 1.10-1.16 (3H, m), 4.29-4.28 (11H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, J =

8.02 Hz).

質譜 (ESI) : m/z 383 (M+H)⁺.

(實施例 261) 順 (±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基})-N-(2-氰乙基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 261)



(261a) 順 (±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基})-N-(2-氰乙基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

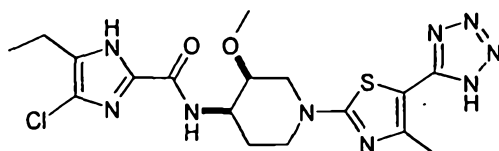
將實施例 (14a) 所得 順 (±)-2-(4-{{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基})-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 (75 mg、0.18 mmol)、3-胺基丙腈 (14 mg、0.20 mmol)、WSC 鹽酸鹽 (111 mg、0.58 mmol)、HOBT (39 mg、0.29 mmol)、二氯甲烷 (1.5 mL)、DMA (1.5 mL) 仿實施例 (1g)，得標題化合物白色固體 69 mg (82%)。

¹H-NMR 譜 (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.65-2.74 (4H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.61-3.67 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.52-4.42 (1H, m), 5.86-5.92 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.59 Hz), 10.83 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 480 (M+H)⁺.

(實施例 262) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-{3-甲氧基-1-[4-甲基-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 262)



(262a) 順(±)-4-氯-N-(1-{5-[1-(2-氰乙基)-1H-四唑-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-基}-3-甲氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺

於實施例(261a)所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-(2-氰乙基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺(36mg、0.08mmol)加 THF(2mL)而攪拌中，加三苯膦(124mg、0.47mmol)、偶氮基二羧酸二異丙酯(0.24mL、0.45mmol、1.9M 甲苯溶液)、三甲基矽烷基疊氮(7.3g、55.4mmol)，於 30°C 攪拌 4 日。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠柱層析(溶出溶劑：甲醇/乙酸乙酯=0/10、2/8)、以製備薄層層析(展開溶劑：乙酸乙酯/己烷=10/1)精製，得標題化合物白色固體 16mg(41%)。

¹H-NMR 譜(500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.80-1.88 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.16 Hz), 3.13-3.20 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m),

4.66 (2H, t, $J = 7.16$ Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 10.87 (1H, s).

質譜 (ESI): m/z 503 ($M+H$)⁺.

(262b) 順 (±)-4-氯-5-乙基-N-{3-甲氧基-1-[4-甲基-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-4-基}-1H-咪唑-2-羧醯胺

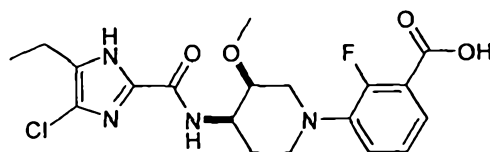
於實施例 (262a) 所得順 (±)-4-氯-N-(1-{5-[1-(2-氰乙基)-1H-四唑-5-基]-4-甲基-1,3-噁唑-2-基}-3-甲氧基哌啶-4-基)-5-乙基-1H-咪唑-2-羧醯胺 (16mg, 0.03mmol) 加二氯甲烷 (1.5mL) 而攪拌中，加二吡雙環十一碳烯 (15mg, 0.10mmol)，於室溫攪拌一晚。反應液以乙酸乙酯和水稀釋，以 1N 鹽酸中和，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以乙醚和己烷來固體化，得標題化合物白色固體 7mg (47%)。

¹H-NMR 譜 (500MHz, 二甲亞砜-D₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.64-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.26-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.85-4.00 (1H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.02$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 450 ($M-H$)⁺.

(實施例 263) 順 (±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羧基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸

(例示化合物編號 263)



(263a) 順 (±)-3-(4-{苜基 [(苜氧基)羧基]胺基}-3-甲氧基哌

啉-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將實施例(259c)所得順(±)-4-苄胺基-3-甲氧基哌啉-4-羧酸苄酯(507mg、1.4mmol)、文獻既知(Org. Lett., 9(23), 2007, 4893-4896)之3-溴-5-氟苯甲酸甲酯(400mg、1.7mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(65mg、0.07mmol)、(±)-BINAP(178mg、0.29mmol)、碳酸銫(1.02g、3.2mmol)、1,4-二噁烷(10mL)、DMF(2.5mL)仿實施例(42a), 得標題化合物黃色油狀物質 31mg(4%)。

¹H-NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77-5.33 (12H, m), 3.34 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.64-6.99 (13H, m).

質譜(ESI): m/z 507 (M-H)⁺.

(263b) 順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啉-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將實施例(263a)所得順(±)-3-(4-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啉-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯(31mg、0.06mmol)、10%鈹碳觸媒(20mg)、甲酸銨(39mg、0.61mmol)、甲醇(4mL)仿實施例(90d), 得標題化合物。所得化合物不精製而用於其次反應。

(263c) 順(±)-3-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啉-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將實施例(263b)所得順(±)-3-(4-胺基-3-甲氧基哌啉-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯(約 0.06mmol)和實施例(1d)所得 4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-羧酸(9mg、0.05mmol)、WSC 鹽酸鹽(34mg、0.18mmol)、HOBT(12mg、0.09mmol)、二氯甲烷(0.75mL)

、DMA(0.75mL)仿實施例(1g)，得標題化合物無色油狀物質 8mg(33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (3H, t, $J = 8.02$ Hz), 1.83-1.93 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.69 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.75-2.82 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.79-3.87 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.17-4.26 (1H, m), 7.10 (1H, t, $J = 8.02$ Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 11.42 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(263d) 順(±)-3-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸

將實施例(263c)所得順(±)-3-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯(8mg、0.02mmol)、2N 氫氧化鋰水溶液(1mL、2mmol)、甲醇(1mL)仿實施例(1i)，得標題化合物白色固體 2mg(31%)。

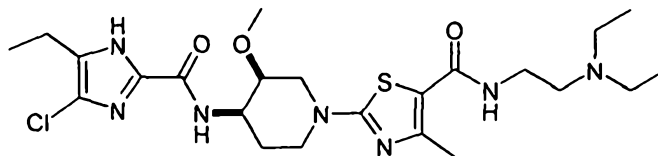
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (500MHz, 二甲亞砜- D_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.64$ Hz), 1.69-1.78 (1H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 2.56 (2H, q, $J = 7.45$ Hz), 2.79-2.95 (2H, m), 3.09-3.45 (4H, m), 3.55 (1H, br s), 3.59-3.67 (1H, m), 4.05-4.18 (1H, m), 7.03-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 264) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-甲

基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 264)



(264a) 順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

於 N,N-二亞乙基-1,2-二胺(6mg、0.05mmol)加二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)而攪拌中，加實施例(14a)所得順(±)-2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基]羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(20mg、0.05mmol)、WSC 鹽酸鹽(30mg、0.15mmol)、HOBt(10mg、0.08mmol)，於室溫攪拌 1 日。反應液以乙酸乙酯和碳酸氫鈉水溶液稀釋，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，殘渣以乙醚和己烷來固體化，得標題化合物白色固體 11mg(44%)。

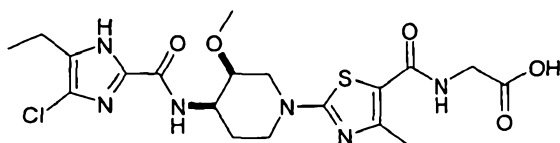
¹H-NMR 譜(500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.06 (6H, t, J = 7.16 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.54-2.74 (8H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.40-3.47 (5H, m), 3.50 (1H, br s), 3.93-4.03 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 9.16 Hz).

質譜(ESI): m/z 527 (M+H)⁺.

(實施例 265) 順(±)-N-[[2-(4-[[4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基

)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基]甘胺酸

(例示化合物編號 265)



(265a)順(±)-N-([2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基]甘胺酸乙酯

將實施例(14a)所得順(±)-2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(30mg、0.07mmol)、鹽酸甘胺酸乙酯(11mg、0.08mmol)、WSC 鹽酸鹽(44mg、0.23mmol)、HOBT(16mg、0.12mmol)、二異丙基乙胺(0.015mL、0.08mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體31mg(87%)。

¹H-NMR 譜(500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.75-1.86 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.91-4.01 (1H, m), 4.13-4.18 (2H, m), 4.19-4.29 (3H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 6.07 (1H, t, J = 5.15 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.31 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 514 (M+H)⁺.

(265b)順(±)-N-([2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]

胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}甘
胺酸

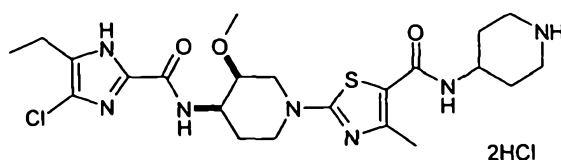
將實施例(265a)所得順(±)-N-([2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪
唑-2-基)羰基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-
5-基]羰基}甘胺酸乙酯(29mg、0.06mmol)、2N 氫氧化鋰水
溶液(1.5mL、3mmol)、甲醇(1.5mL)仿實施例(1i)，得標題
化合物白色固體 16mg(58%)。

¹H-NMR 譜(500MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J
= 7.45 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.39 (3H,
s), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.21-3.39 (2H, m), 3.34 (3H,
s), 3.56 (1H, br s), 3.74-3.82 (2H, m), 3.83-3.93 (1H, m),
4.15-4.27 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.78 (1H, t, J
= 5.73 Hz).

質譜(ESI): m/z 485 (M+H)⁺.

(實施例 266)順(±)-2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰
基]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-噻
唑-5-羧醯胺 2 鹽酸鹽

(例示化合物編號 266)



(266a)順(±)-4-([2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基
]胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}胺
基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將實施例(14a)所得順(±)-2-(4-((4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(30mg、0.07mmol)、4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(16mg、0.08mmol)、WSC 鹽酸鹽(44mg、0.23mmol)、HOBT(16mg、0.12mmol)、二異丙基乙胺(0.015mL、0.08mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體 31mg(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10-4.55 (17H, m), 1.27 (3H, t, $J = 8.02$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.42 (3H, s), 5.29 (1H, d, $J = 7.45$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 10.66 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 611 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(266b)順(±)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-N-(哌啶-4-基)-1,3-噻唑-5-羧醯胺 2 鹽酸鹽

於實施例(266a)所得順(±)-4-({[2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基]胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(30mg、0.05mmol)之甲醇(0.4mL)溶液加 4N 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2ml、8mmol)而攪拌 30 分，減壓蒸除溶劑。於殘渣加乙酸乙酯、乙醚、己烷來固體化，得標題化合物奶黃色固體 21mg(72%)。

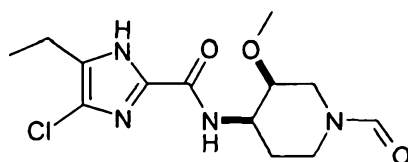
$^1\text{H-NMR}$ 譜(500MHz, 二甲亞砜- D_6) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.63-1.77 (1H, m), 1.79-1.95 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 4.39-2.81 (15H, m), 3.56 (1H,

br s), 7.65 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 7.45$ Hz), 8.52-8.83 (2H, m).

質譜 (ESI) : m/z 511 ($M+H$)⁺.

(實施例 267) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-(1-甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺

(例示化合物編號 267)



(267a) 順(±)-4-氯-5-乙基-N-(1-甲醯基-3-甲氧基哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-羧醯胺

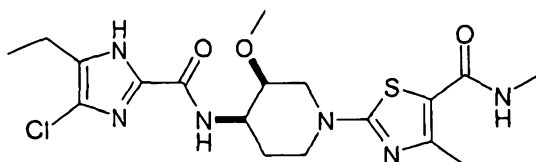
將實施例(1g)所得順(±)-4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基) 羰基] 胺基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (30mg、0.08mmol) 溶解於甲醇 (0.5mL)，加 4N 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液 (2.5mL)，於室溫下攪拌 4.5 小時。減壓濃縮後，溶解於 DMF (2mL)，加二異丙基乙胺 (0.054mL、0.31mmol)，使用微波爐反應裝置於 140°C 攪拌 1 小時。於反應液加食鹽水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，殘渣以逆相高速液體層析 (Develosil、2cm ϕ \times 10cm、含有 0.1% 甲酸之乙腈 / 水混合溶劑) 精製，得標題化合物淡黃色固體 6.6mg (27%)。

¹H-NMR 譜 (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.48-4.89 (10H, m), 3.39 (1.2H, s), 3.40 (1.8H, s), 7.46 (0.4H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.50 (0.6H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.97 (0.4H, s), 8.10 (0.6H, s), 11.29 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 315 ($M+H$)⁺.

(實施例 268) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 268)



(268a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

將實施例(14a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基})-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(40mg、0.09mmol)、甲胺鹽酸鹽(7mg、0.11mmol)、WSC鹽酸鹽(59mg、0.31mmol)、HOBT(21mg、0.15mmol)、二異丙基乙胺(0.020mL、0.11mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g)，得標題化合物白色固體30mg(73%)。

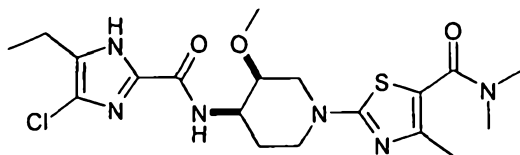
¹H-NMR 譜(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.72-1.84 (1H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.94 (3H, d, $J = 5.04$ Hz), 3.00-3.22 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 5.40-5.53 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.95 (1H, s).

質譜 (ESI) : m/z 441 ($M+H$)⁺.

(實施例 269) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,N,4-三甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 269)



(269a) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,N,4-三甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

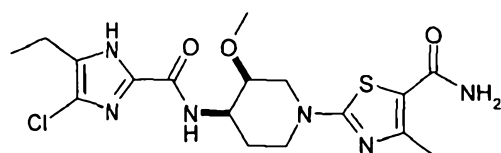
將實施例(14a)所得順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(40mg、0.09mmol)、二甲胺鹽酸鹽(9mg、0.11mmol)、WSC 鹽酸鹽(59mg、0.31mmol)、HOBT(21mg、0.15mmol)、二異丙基乙胺(0.020mL、0.11mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g)，得標題化合物黃色油狀物質27mg(62%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.57$ Hz), 1.73-1.84 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.04-3.11 (7H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 10.84 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(實施例 270) 順(±)-2-(4-[[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 270)



(270a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

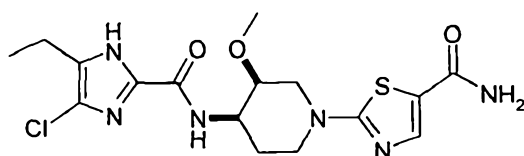
將實施例(14a)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(40mg、0.09mmol)、2N 氨甲醇溶液(0.054mL、0.11mmol)、WSC 鹽酸鹽(59mg、0.31mmol)、HOBT(21mg、0.15mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g)，得標題化合物黃色固體 17mg(42%)。

¹H-NMR 譜(500MHz, 二甲亞砜-D₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.61-1.71 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.19-3.38 (5H, m), 3.55 (1H, s), 3.78-3.92 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 7.02 (2H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.59 Hz).

質譜(ESI): m/z 427 (M+H)⁺.

(實施例 271) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 271)



(271a) 順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基}胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧醯胺

將實施例(11b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-

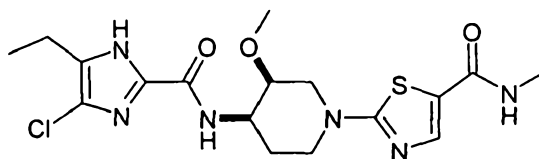
基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸(40mg、0.09mmol)、0.5N 氨 1,4-二噁烷溶液(0.22mL、0.11mmol)、WSC 鹽酸鹽(61mg、0.32mmol)、HOBT(22mg、0.16mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g),得標題化合物白色固體 17mg(43%)。

¹H-NMR 譜(500MHz, 二甲亞砜-D₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.22-3.35 (5H, m), 3.56 (1H, br s), 3.83-3.95 (1H, m), 4.15-4.24 (1H, m), 4.24-4.33 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.74 (1H, s).

質譜(ESI): m/z 413 (M+H)⁺.

(實施例 272)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 272)



(272a)順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N-甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

將實施例(11b)所得順(±)-2-(4-{{(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸(40mg、0.09mmol)、甲胺鹽酸鹽(8mg、0.11mmol)、WSC 鹽酸鹽(61mg、0.32mmol)、HOBT(22mg、0.16mmol)、二異丙基乙胺(0.020mL、0.12mmol)、二氯甲烷(0.75mL)、DMA(0.75mL)仿實施例(1g),得標題化合物白色固體

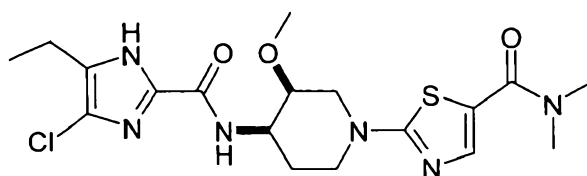
32mg(77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (500MHz, 二甲亞砜- D_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J = 7.45$ Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 2.70 (3H, d, $J = 4.58$ Hz), 3.20-3.38 (5H, m), 3.56 (1H, br s), 3.82-3.95 (1H, m), 4.14-4.33 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.13 (1H, q, $J = 4.39$ Hz).

質譜 (ESI) : m/z 427 ($M+H$) $^+$.

(實施例 273) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,N-二甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

(例示化合物編號 273)



(273a) 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-N,N-二甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺

將實施例 (11b) 所得 順 (\pm)-2-(4-{[(4-氯-5-乙基-1H-咪唑-2-基)羰基]胺基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (40mg、0.09mmol)、二甲胺鹽酸鹽 (9mg、0.11mmol)、WSC 鹽酸鹽 (61mg、0.32mmol)、HOBT (22mg、0.16mmol)、二異丙基乙胺 (0.020mL、0.12mmol)、二氯甲烷 (0.75mL)、DMA (0.75mL) 仿實施例 (1g)，得標題化合物白色固體 37mg(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (500MHz, 二甲亞砜- D_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, J

= 7.45 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.64$ Hz), 3.22-3.35 (2H, m), 3.32 (6H, s), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.85-3.96 (1H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.59$ Hz).

質譜 (ESI): m/z 441 ($M+H$)⁺.

< 試驗例 >

(試驗例 1) 試驗酵素之抑制活性之方法

將 GyrB 及 ParE 之 ATP 水解活性，使仲介酮丙酸激酶 / 乳酸脫氫酶之 ADP 之產生與 NADH 之氧化予以關連來測定。此方法以前有報告 (Tamura, J.K. 及 Gellert, M. 1990 年, J. Biol. Chem. 265: 21342 ~ 21349)。

ATP 水解分析為於以最終濃度含有 100 mM Tris-HCl (pH 7.5)、150 mM 氯化鉀、1.5 mM 氯化鎂、0.4 mM 菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH)、2.5 mM 磷酸烯醇酮丙酸、1 mM DTT、15 U/ml 酮丙酸激酶、10.5 U/ml 乳酸脫氫酶及 1 mU/ml 之酵素 (肺炎鏈球菌或流感嗜血桿菌之 GyrB 或 ParE) 之緩衝溶液中施行 (但於流感嗜血桿菌之 ParE 之場合，氯化鉀為 25 mM、氯化鎂為 10 mM)。將 4 倍階段稀釋之被驗化合物之二甲亞砷：甲醇 (7:3) 溶液添加成最終濃度為 5% (v/v)，混和後，於室溫培養 5 分。作為抑制率 0% 之對照組，也製作添加二甲亞砷：甲醇 (7:3) 溶液之反應液。將最終濃度呈 1 mM 之 ATP 添加，混和後，測定於 340 nm 之吸光度 (NADH 量)。(但於流感嗜血桿菌之 ParE 之場合，ATP 最終濃度為 0.3 mM)。反應液於 30°C 培

養 2 小時後，測定於 340 nm 之吸光度。由培養前後之吸光度之差(NADH 之氧化量)，計算 ATP 水解之抑制率(%)。由 7 階段不同濃度之被驗化合物存在下施行之反應，算出 50%抑制濃度(IC₅₀)。

實施例之化合物一般對肺炎鏈球菌或流感嗜血桿菌之 GyrB 呈示未滿 20 μg/ml 之 IC₅₀。實施例 8(例示化合物編號 8)對流感嗜血桿菌之 ParE 呈示 0.059 μg/ml 之 IC₅₀。

(試驗例 2)試驗細菌感受性之方法

依微量液體稀釋法感受性試驗、試驗本發明化合物之抗菌活性。分析依管理感受性試驗順序之最新 CLSI 指針：「M7-A7 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard 第 7 版(2006)」來實施。

將試驗菌株於適當之洋菜平板上成長一晚。於 96 穴微盤之各穴、各分注 100 μL 含有 2 倍階段稀釋之試驗化合物之液體培養基。作為發育對照組，也製作不含被驗化合物而只含液體培養基之穴。將於平板上生育之菌叢懸浮於生理食鹽水、用比色計來調整為 0.5 McFarland(OD₆₂₅=0.08~0.10)後，以生理食鹽水稀釋 10 倍。用菌液接種裝置，於微盤之各穴各接種菌懸浮液 4 μL。將接種之微盤於 35°C 培養一晚(約 20 小時)。以肉眼觀察生育狀態，以阻止菌增殖之最低濃度為最小發育阻止濃度(MIC)。

實施例 8(例示化合物編號 8)為於嗜血桿菌試驗培養基與人血清以 1:1 之比例混合之培養基中，對流感嗜血桿菌

呈示 $4 \mu\text{g/ml}$ 之 MIC。

(試驗例 3) 試驗細胞毒性之方法

於 96 穴微盤之各穴各播種 80000 細胞/mL 之 HeLa 細胞液 $50 \mu\text{L}$ ，於 37°C ，5% 二氧化碳培養器內培養 24 小時後，將含有 4 倍階段稀釋被驗化合物之培養基各添加 $50 \mu\text{L}$ ，於 37°C ，5% 二氧化碳培養器內培養 48 小時。作為抑制率 0% 之對照組，也製作不含被驗化合物之穴。以磷酸緩衝生理食鹽水洗淨後，添加 MTS[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulphophenyl)-2H-tetrazolium, 內鹽]-PMS(phenazine methosulfate) 發色試藥溶液，於 37°C ，5% 二氧化碳培養器內靜置 1.5 小時後，測定 490 nm 之吸光度。由 4 階段不同濃度被驗化合物存在下之增殖抑制率(%)。算出 50% 抑制濃度 (IC_{50})。

實施例 8(例示化合物編號 8) 呈示 $>200 \mu\text{g/ml}$ 之 IC_{50} 。

(試驗例 4) 試驗對水溶解度之方法

調製被驗化合物之 10mmol/L 二甲亞砷溶液、分注 50 mL 於樣品管後，予以凍乾。一方面，將 10mmol/L 二甲亞砷溶液階段稀釋為各 50% 二甲亞砷水溶液，而調製為 100 mmol/L 及 5 mmol/L 之 2 溶液。以 HPLC 或必要時以 LC-MS/MS 分析。於凍乾之被驗化合物加日本藥典崩壞試驗法第 1 液(以下稱 JP1 液)或日本藥典崩壞試驗法第 2 液(以下稱 JP2 液) 250 mL 來溶解，於室溫放置 4 小時以上後，吸引過濾。就所得濾液稀釋 2 倍及 20 倍。所得試料以 HPLC 分析。必要時使用 LC-MS/MS。溶解度之算出為由檢量線

樣品之峰面積值和調製濃度作成檢量線，使用其檢量線，算出被驗化合物之溶解度。

實施例 8(例示化合物編號 8)呈示對 JP1 液 100 μ g/ml、對 JP2 液 720 μ g/ml 之溶解度。

(試驗例 5)使用由肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)之小鼠肺局部感染模式之治療效果評價法

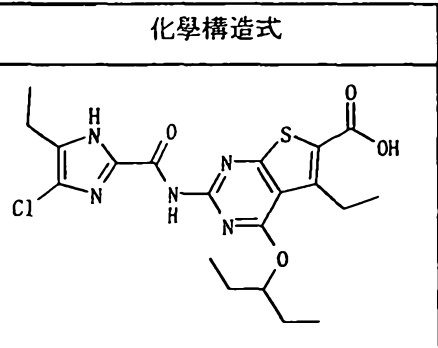
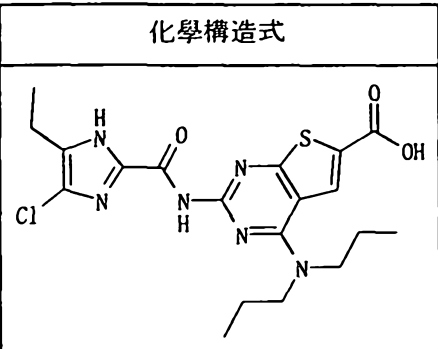
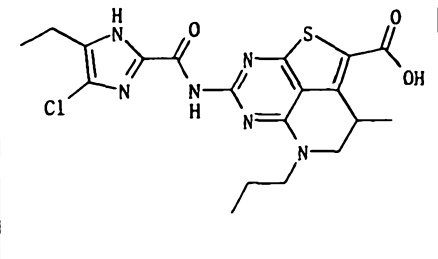
用 Todd Hewitt 液體培養基培養之肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)株予以離心來集菌後，懸浮於生理食鹽水，於 CBA/JNCrlj 系小鼠(3-6 週齡、日本查爾斯河公司：1 群 4 隻)，以開他敏(Ketamine)·甲苯塞吡(Xylazine)混合液麻醉下點鼻接種。於此感染模式以 6~10 小時之間隔投與藥劑 2 回。測定藥劑初回投與即前之無處置群(pre-control)、藥劑投與(感染)次日之無處置群(post-control)及藥劑投與群之肺內菌數，以肺內菌數之變動為治療效果之指標。

實施例之化合物以本試驗方法表示治療效果。

本案發明含有之化合物例，更可例示如下。

例示化合物 編 號	化學構造式	例示化合物 編 號	化學構造式
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	

例示化合物 編號	化學構造式	例示化合物 編號	化學構造式
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	

例示化合物 編 號	化學構造式	例示化合物 編 號	化學構造式
298		299	
300			

本發明之式(I)化合物中，適宜之化合物可為實施例化合物編號：1, 8, 14, 19, 22, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 129, 130, 147, 148, 149, 164, 172, 175, 177, 178, 198, 202, 203, 213, 215, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 257, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 26, 29, 40, 43, 49, 59, 64, 66, 67, 71, 94, 99, 106, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 121, 125, 128, 137, 140, 150, 153, 156, 158, 159, 166, 167, 173, 176, 179, 181, 183, 188, 189, 191, 192, 195, 196, 199, 211, 214, 216, 219, 220, 221, 222, 227, 228, 229, 230, 231, 235, 236, 239, 241, 242, 251, 254, 256, 258, 259, 261, 268, 269, 270, 271, 272, 273，更適宜之化合物可為實施例化合物編號：1, 8, 14, 19, 22, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 68,

70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88,
117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 129, 130, 147, 148, 149,
164, 172, 175, 177, 178, 198, 202, 203, 213, 215, 244, 246,
247, 248, 249, 250, 252, 253, 257。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

公告本

發明專利說明書

PD1084847(5)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97150632

※申請日：97.12.25

※IPC 分類：	A61K	31/427	2006.01
	A61K	31/4523	2006.01
	A61K	31/506	2006.01
	A61K	31/519	2006.01
	C07D	417/14	2006.01
	C07D	401/14	2006.01
	C07D	401/12	2006.01
	C07D	513/04	2006.01
	A61P	31/04.	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑羰基化合物

IMIDAZOLE CARBONYL COMPOUNDS

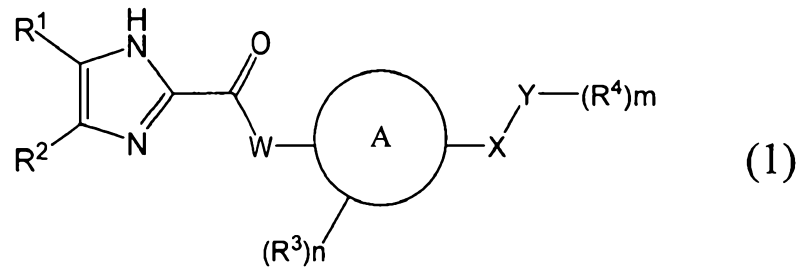
二、中文發明摘要：

【課題】

發明者等為創製具有新穎作用機制之抗生素，探索細胞毒性弱，而具有對水之溶解度大之物性，和抑制 DNA 促旋酶 (DNA gyrase) 之 GyrB 子單元 (Subunit) 及拓樸異構酶 (topoisomerase) IV 之 ParE 子單元之兩方之作用，且具有充分抗菌活性之化合物之結果，發現本發明之式 (1) 化合物、其藥理容許鹽、及其前藥具有所望性質，終於完成本發明。本發明提供式 (1) 化合物、其藥理容許鹽、及其前藥為有效成分含有之醫藥組成物 (尤其預防或治療感染症疾病之組成物)、製造醫藥組成物 (尤其預防或治療感染症疾病之組成物) 之式 (1) 化合物、其藥理容許鹽、及其前藥之使用，將式 (1) 化合物、其藥理容許鹽、及其前藥之藥理有效量投與溫血動物 (尤其人) 之疾病 (尤其感染症疾病) 之預防或治療方法。

【解決手段】

如下式(I)化合物、其藥理容許鹽、或彼等之水合物：



、及以該化合物為有效成分含有之醫藥。

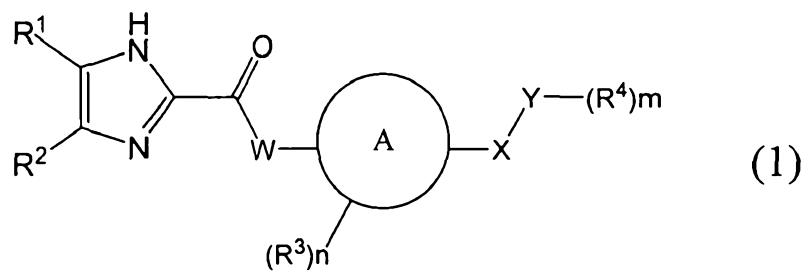
三、英文發明摘要：

【subject】

In order to create the antibiotic with the new active mechanism, the present inventors searched for the compound having the physical properties with high water solubility and weak cell toxicity, that have the action inhibiting both the GyrB subunit of DNA Gyrase and the ParE subunit of topoisomerase IV, and have sufficient anti-bacterium activity. Finally, the compound of general formula (1) of this invention, the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof with the preferable character was found, and the present invention was completed. The present invention provides a pharmaceutical composition (especially, the composition for prevention or the treatment of the infectious disease disease) that contains the compound of general formula (1), the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof as an active ingredient, a use of the compound of general formula (1), the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof for preparing the pharmaceutical composition (especially, the composition for prevention or the treatment of the infectious disease disease), and a preventing or treating method of the disease (especially, infectious disease disease) that administers a pharmaceutical effective amount of the compound of general formula (1), the pharmaceutically acceptable salt, or the prodrug thereof to the warm-blooded animal (especially, human).

【solution】

A compound of the following general formula (1) :



the pharmaceutically acceptable salt, or the hydrate thereof, and a medicine that contains those compound as active ingredient.

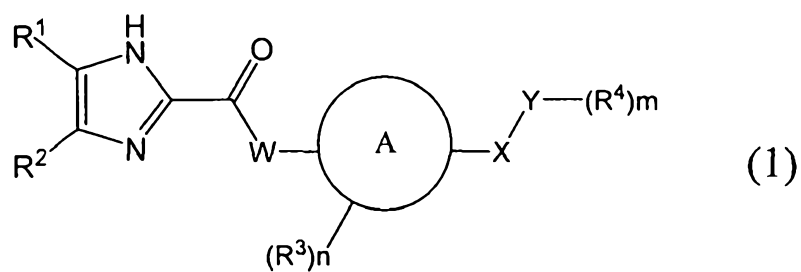
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

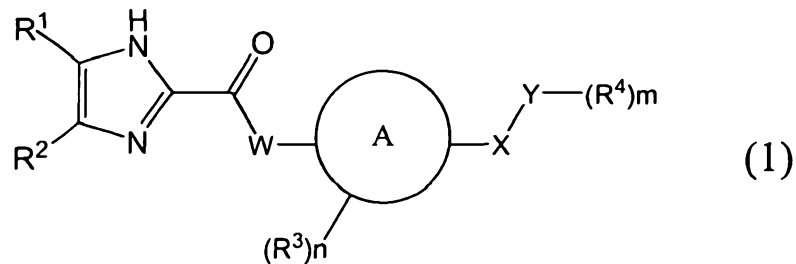
無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



七、申請專利範圍：

1. 一種如下式(1)之化合物、或其藥理容許鹽，



式中，

R^1 及 R^2 各自獨立為選自

鹵原子、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、及三氟甲基，

W 為 $-NR^5-$ ，

A 環為吡啶環基，

X 為單鍵或 $-C(O)-$ ，

Y 為選自包含苯環基、環丙烷環基、吡咯啶環、噁唑環基、苯并噁唑環基、苯并咪唑環基、噻唑環基、噻二唑環基、噻吩環基、四唑環基、1,4-二氫喹啉環基、苯并噻唑環基、嘧啶環基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑環基、1,2-二氫吡啶環基、及吡啶環基之群組，

R^3 為 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、或 $-N[二(C_1 \sim C_4) 烷基]$ ，

R^4 為選自以下之取代基，即該取代基為鹵原子、三氟甲氧基、羧基、胺甲醯基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、 $-CO(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $-N[二$

(C₁ ~ C₄) 烷基]、-C(O)NH(C₁ ~ C₄) 烷基、-C(O)N[二(C₁ ~ C₄) 烷基]、-C(O)NH(C₁ ~ C₄) 烷氧基、-NHC(O)NH(C₁ ~ C₄) 烷基、-NHC(O)(C₁ ~ C₄) 烷氧基，

R⁴ 各自獨立為可有 1 個以上之 R¹⁴ 取代，

R⁵ 各自獨立為氫原子、或(C₁ ~ C₄) 烷基，於此(C₁ ~ C₄) 烷基可有 R¹⁴ 取代，

n 為整數之 0 或 1，於此複數之 R³ 可相同或不同，

m 為整數之 0、1 或 2，於此複數之 R⁴ 可相同或不同，

R¹⁴ 為選自鹵原子、氰基、羥基、三氟甲氧基、羧基、胺甲醯基、(C₁ ~ C₄) 烷基、(C₂ ~ C₄) 烯基、(C₁ ~ C₄) 烷氧基、-N[二(C₁ ~ C₄) 烷基]基、-C(O)NH(C₁ ~ C₄) 烷氧基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥理容許鹽，其中 X 為選自單鍵、-C(O)-。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥理容許鹽，其中 Y 為苯環基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥理容許鹽，其中 Y 為選自苯環基、噻唑環基、呋唑環基、苯并呋唑環基、苯并噻唑環基、噻二唑環基。
5. 一種醫藥組成物，係包含製藥容許之賦形劑或載體、與如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥理容許鹽。
6. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥理容許鹽

用於製備抑制溫血動物之細菌的DNA促旋酶之藥物的用途，其係包含將如申請專利範圍第1項之化合物、或其藥理容許鹽的有效量投與至溫血動物。

7.如申請專利範圍第6項之用途，其中該溫血動物為人。

8.一種如申請專利範圍第1項之化合物、或其藥理容許鹽用於製備治療溫血動物之細菌感染之藥物的用途，其係包含將如申請專利範圍第1項之化合物、或其藥理容許鹽的有效量投與至溫血動物。

9.如申請專利範圍第8項之用途，其中該藥物係藉由抑制溫血動物之細菌的DNA促旋酶以治療感染症。

10.如申請專利範圍第8或9項之用途，其中該溫血動物為人。