



(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 I472523 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 11 日

(21) 申請案號：101121074

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01) C07D471/04 (2006.01)
 C07D495/04 (2006.01) C07D401/14 (2006.01)
 C07D487/08 (2006.01) C07D413/14 (2006.01)
 C07D409/14 (2006.01) C07D417/12 (2006.01)
 C07D405/14 (2006.01) A61K31/4184 (2006.01)
 A61K31/405 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
 A61K31/4192 (2006.01) A61K31/4523 (2006.01)
 A61K31/5377 (2006.01) A61P9/12 (2006.01)

(30) 優先權：2008/06/19 日本 2008-161049
 2009/01/13 日本 2009-004882

(71) 申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72) 發明人：黑板孝信 KUROITA, TAKANOBU (JP)；今枝泰宏 IMAEDA, YASUHIRO (JP)；
 岩永幸一 IWANAGA, KOUICHI (JP)；田家直博 TAYA, NAOHIRO (JP)；德原秀
 和 TOKUHARA, HIDEKAZU (JP)；深瀨嘉之 FUKASE, YOSHIYUKI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

(56) 參考文獻：

WO 2007/006534A2

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 607 頁

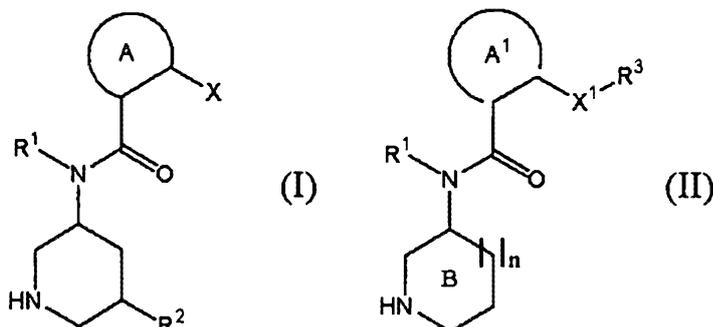
(54) 名稱

雜環化合物及其用途

HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

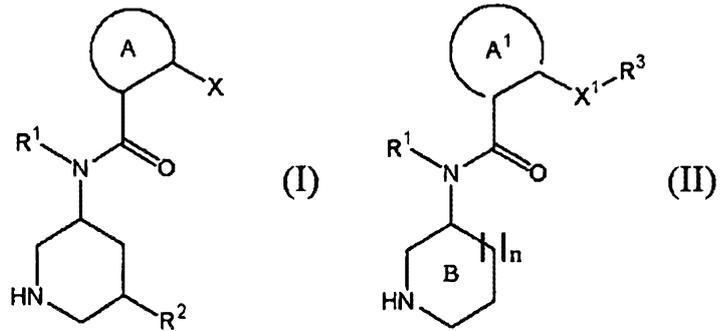
(57) 摘要

如下式所示之化合物及其前藥：

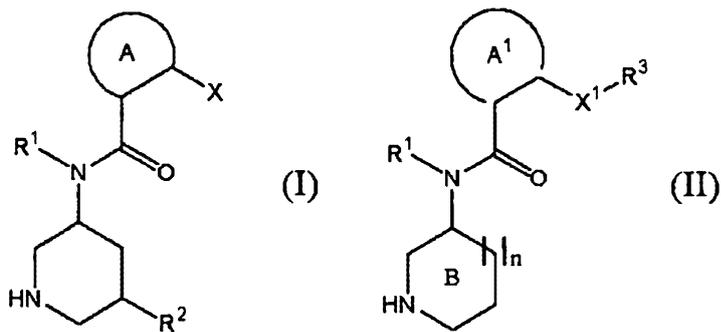


其中，各符號係如本說明書中所定義，且其具有優異的腎素抑制活性，且適用為高血壓以及由高血壓所造成之各種器官損傷等的預防劑或治療劑。

Compounds represented by the formulas



wherein each symbol is as defined in the specification, and a prodrug thereof have a superior renin inhibitory activity, and are useful as agents for the prophylaxis or treatment of hypertension, various organ damages attributable to hypertension and the like.



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於雜環化合物等，其具有優異的腎素抑制活性，且有用於作為高血壓以及由高血壓所造成之各種器官損傷等的預防劑或治療劑。

【先前技術】

高血壓為一種典型的生活型態相關疾病。高血壓若長期擱置不加以治療會對心血管系統造成沉重負擔並導致動脈硬化症發展，因而於重要器官中引發各種失調，例如，腦出血、腦梗塞、心臟衰竭、心絞痛、心肌梗塞、腎衰竭等。因此，治療高血壓的目的不僅在於降低血壓，亦在於藉由控制血壓來改善或預防重要器官(包含腦、心臟及腎臟)的失調。關於治療高血壓的方法，除了嘗試藉由正向的藥物性干預措施來控制血壓外，亦有許多以改善生活型態為基礎的根本治療法，例如，飲食治療法、運動治療法等。

腎素-血管收縮素(RA)系統為作為主要的血管加壓因子的血管收縮素 II(AII)之生合成系統，且在控制血壓與體液量上扮演重要角色。AII 可藉由細胞膜上之 AII 受體的介入而展現強大的血管收縮作用，因而提升血壓，且 AII 亦可藉由直接作用於心臟細胞或腎臟細胞的 AII 受體而促進胞外基質的細胞傳播或生產。因此，可預期抑制 RA 系統活性增加的藥物具有血壓降低作用以及強大的器官保護作用，故迄今已對此類藥物進行積極的研究。

抑制 AII 作用之方法大致上分為抑制 AII 生合成之方

法以及抑制 AII 與 AII 受體結合之方法。就抑制 AII 生合成之藥物而言，血管收縮素轉化酶(ACE)抑制藥物已實際使用，且已證實具有血壓降低作用以及保護各種器官之效果。然而，由於 ACE 與激肽酶 II (kininase II) 為相同之酵素且該激肽酶 II 為緩激肽(bradykinin)降解酵素，ACE 抑制藥物會抑制 AII 之生合成以及緩激肽之降解。結果，一般相信 ACE 抑制藥物會引起認為是由於緩激肽之累積所造成之副作用，諸如，乾咳、血管水腫等。

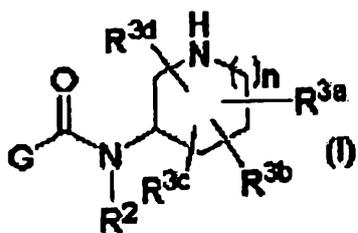
關於抑制 AII 與 AII 受體結合之藥物，已研發出 AII 第 1 型受體阻斷劑(ARB)。ARB 具有可於受體層面抑制 AII 之作用之優點，該 AII 不僅可藉由 ACE 生合成，亦可藉由除了 ACE 以外之酵素生合成，諸如，凝乳酶(chymase)等。已知由於 ACE 抑制劑及 ARB 作用於 RA 系統的較週邊區域，ACE 抑制劑及 ARB 之投藥會因代償性回饋作用而增加血漿腎素活性(PRA)。

腎素為位於 RA 系統最上游位置的酵素，其將血管收縮素原轉化為血管收縮素 I。腎素抑制藥物係藉由與 ACE 抑制藥物相同之方式來抑制 AII 之生合成以抑制 RA 系統，因此可預期腎素抑制藥物具有血壓降低作用以及保護各種器官之效果。由於腎素抑制藥物不會影響緩激肽之代謝，一般相信其不具有在 ACE 抑制藥物中所觀察到的副作用諸如，乾咳等之風險。再者，雖然 ACE 抑制藥物或 ARB 會增加血漿腎素活性(PRA)程度，腎素抑制藥物是唯一可降低 PRA 的藥物。

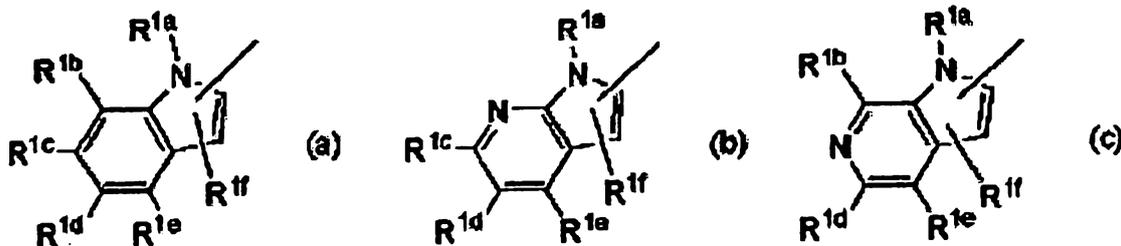
關於腎素抑制劑，已提出可口服投藥之 Aliskiren (Chem. Biol., 2000, vol. 7, pages 493-504; Hypertension, 2003, vol. 42, pages 1137-1143; J. Hypertens., 2005, vol. 23, pages 417-426 等)。

關於其他腎素抑制劑，已報導下列化合物。

(1) 如以下式所示之化合物或其鹽：



其中 G 為以下式 (a) 至 (c) 所示之任一種基團



R^{1a} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基- C_{1-4} 烷基；

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及 R^{1e} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14}

芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C₁₋₄ 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷硫基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳硫基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基、視需要經取代之 C₃₋₆ 炔基氧基、視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基氧基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳氧基、視需要經取代之 C₇₋₁₄ 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C₁₋₄ 烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基羰氧基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基羰基、視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C₁₋₄ 烷基羰基、視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基羰基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基；

R^{1f} 為相同或相異，且為氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、視需要經取代之 C₂₋₆ 炔基、視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視需要經取代之 C₅₋₆ 環烯基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基、視需要經取代之 C₇₋₁₄ 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C₁₋₄ 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需

要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基磺基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基；

R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或相異，且各自獨立地為鹵素原子、氰基或基團： $-A-B$ (式中， A 為單鍵、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sSO_2-$ 、 $-(CH_2)_sCO-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sO-CO-$ 、 $-(CH_2)_sON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ ，

B 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6}

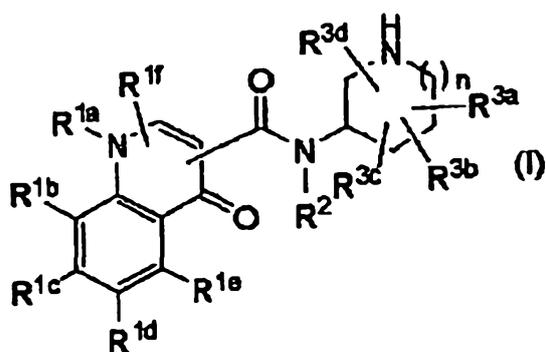
環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基或視需要經取代之 5 員或 6 員飽和雜環基(當 A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ 時, R^4 及 B 可相互鍵結以形成環)), 或者 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 中之兩者為氫原子而另兩者則相互鍵結以與該雜環一起形成橋聯環;

R^4 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基;

s 為 0、1 或 2 (當 A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 時, s 為 0 或 2, 以及當 A 為 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 時, s 為 1 或 2); 以及

n 為 0、1 或 2 (參見 W02009/14217)。

(2) 如以下式所示之化合物或其鹽:



其中 R^{1a} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷

基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基；

R^{1b} 及 R^{1e} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基或視需要經取代之胺基羰基；

R^{1c} 及 R^{1d} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基氧基、視需要經取

代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C₁₋₄ 烷氧基羰基、視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C₁₋₄ 烷基羰基、視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基羰基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員之單環或多環雜芳基羰基；

R^{1f} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基、視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基氧基、視需要經取代之 C₃₋₆ 炔基、視需要經取代之 C₃₋₆ 炔基氧基或視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基氧基；

R² 為視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、視需要經取代之 C₂₋₆ 炔基、視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視需要經取代之 C₅₋₆ 環烯基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基、視需要經取代之 C₇₋₁₄ 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或相異，且各自獨立地為鹵素原子、氰基或基團： $-A-B$ （式中 A 為單鍵、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sSO_2-$ 、 $-(CH_2)_sCO-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sO-CO-$ 、 $-(CH_2)_sON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ ，

B 為氫原子、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₂₋₆

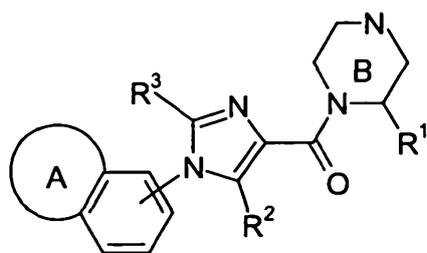
烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基或視需要經取代之飽和雜環基 (當 A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ 時, R^4 及 B 可相互鍵結以形成環)), 或者 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 中之兩者為氫原子而另兩者則相互鍵結以與該雜環一起形成橋聯環;

R^4 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜之芳基;

s 為 0、1 或 2 (當 A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 時, s 為 0 或 2、以及當 A 為 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 時, s 為 1 或 2); 以及

n 為 0、1 或 2 (參見 WO2009/05002)。

(3) 如以下式所示之化合物或其鹽:



其中

R^1 為取代基;

R^2 為視需要具有取代基之環狀基、視需要具有取代基之

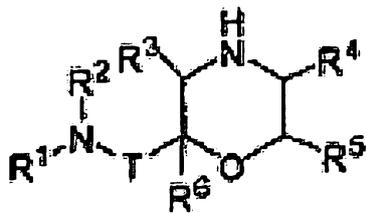
C₁₋₁₀ 烷基、視需要具有取代基之 C₂₋₁₀ 烯基或視需要具有取代基之 C₂₋₁₀ 炔基；

R³ 為氫原子、鹵素原子、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

環 A 為視需要具有取代基之含氮雜環；以及

環 B 為除了 R¹ 外視需要復具有其他取代基之哌啶(參見 W02009/001915)。

(4) 如以下式所示之化合物或其鹽：

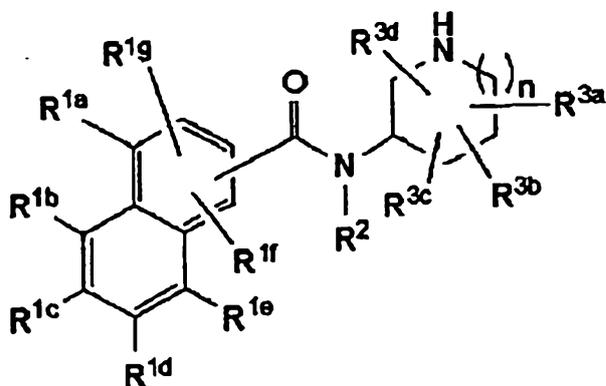


其中 R¹ 為 A) 經選自下列之基團所取代的烷基：1) 視需要經取代之烷氧基、2) 羥基、3) 鹵素原子、4) 視需要經取代之芳基、5) 視需要經取代之四氫萘基、6) 視需要經取代之吡啶基、7) 視需要經取代之苯并咪唑基、8) 視需要經取代之苯并噻吩基、9) 視需要經取代之喹啉基、10) 視需要經取代之二氫吡啶基、11) 視需要經取代之二氫苯并咪唑基、12) 視需要經取代之吡嗪基、13) 視需要經取代之吡咯并吡啶基、14) 視需要經取代之苯并嘔啶基、15) 視需要經取代之氧吡基(xanthenyl group)、16) 視需要經取代之吡啶基、以及 17) 視需要經取代之咪唑并吡啶基；B) 視需要經取代之芳基；C) 視需要經取代之雜環基；D) 環烷基；或 E) 烷基，

R² 為 A) 經選自下列之基團所取代的烷基：1) 視需要經取代之烷氧基、2) 羥基、3) 鹵素原子、4) 視需要經取代之芳基、

5)視需要經取代之四氫萘基、6)視需要經取代之吡啶基、
 7)視需要經取代之苯并呋喃基、8)視需要經取代之苯并噻吩基、9)視需要經取代之喹啉基、10)視需要經取代之二氫吡啶基、11)視需要經取代之二氫苯并呋喃基、12)視需要經取代之吡啶基、13)視需要經取代之吡咯并吡啶基、14)視需要經取代之苯并嘔吡基、15)視需要經取代之吡嗪基、16)視需要經取代之吡啶基、以及17)視需要經取代之咪唑并吡啶基；B)視需要經取代之芳基；C)視需要經取代之雜環基；D)視需要經取代之烷基羰基；E)視需要經取代之芳基羰基；F)視需要經取代之雜環基-經取代之羰基；或G)環烷基羰基，T為亞甲基或羰基，以及
 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 為相同或相異，且各自為氫原子、視需要經取代之胺甲醯基或視需要經取代之烷基(參見 W02008/153182)。

(5) 如以下式所示之化合物或其鹽：



其中 R^{1a} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經

取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基；

R^{1b} 及 R^{1e} 各自為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基或視需要經取代之胺基羰基；

R^{1c} 及 R^{1d} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基 C_{1-4} 烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-10}

環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基羰基；
 R^{1f} 及 R^{1g} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基或視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基；

R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或相異，且各自獨立地為鹵素原子、氰基或基團： $-A-B$ （其中 A 為單鍵、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sSO_2-$ 、 $-(CH_2)_sCO-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sO-CO-$ 、 $-(CH_2)_sON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ ，

B 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員

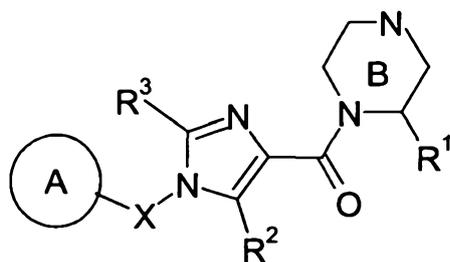
至 10 員單環或多環雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基 C_{1-4} 烷基或視需要經取代之飽和雜環基 (當 A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 或 $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ 時, R^4 及 B 可相互鍵結以形成環)), 或者 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 中之兩者為氫原子而另兩者則相互鍵結以與該雜環形成橋聯環;

R^4 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基;

s 為 0、1 或 2 (當 A 為 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 時, s 為 0 或 2, 以及當 A 為 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 時, s 為 1 或 2); 以及

n 為 0、1 或 2 (參見 W02008/153135)。

(6) 如下式所示之化合物或其鹽



其中

R^1 為取代基,

R^2 為視需要具有取代基之環狀基、視需要具有取代基之 C_{1-10} 烷基、視需要具有取代基之 C_{2-10} 烯基或視需要具有取代基之 C_{2-10} 炔基,

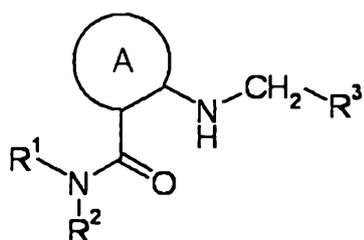
R^3 為氫原子、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,

X 為一鍵結(bond)或於主鏈上具有 1 至 6 個原子之間隔基(spacer)，

環 A 為視需要具有取代基之 C₅₋₇ 環烷，以及

環 B 為除了 R¹ 外視需要復具有其他取代基之哌啶(參見 W02008/139941)。

(7) 如以下式所示之化合物或其鹽：



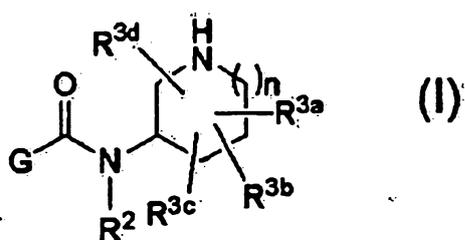
其中 R¹ 及 R² 各自為視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基，或者

R¹ 及 R² 可與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環，

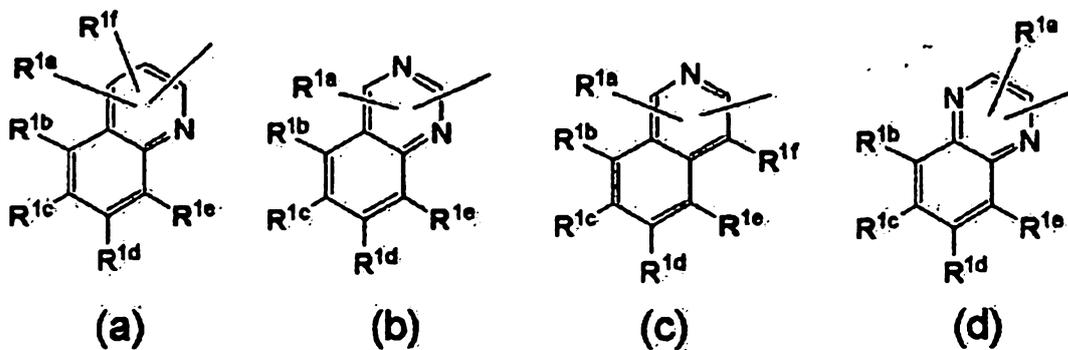
R³ 為取代基，

環 A 為視需要具有取代基之同素環或視需要具有取代基之雜環(參見 W02009/051112)。

(8) 如下式所示之化合物或其鹽



其中 G 為選自下式(a)至(d)所組成群組之一個基團



其中 R^{1a} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{3-6} 環烷氧基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基；
 R^{1b} 及 R^{1e} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、氟基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、或鹵素原子；
 R^{1c} 及 R^{1d} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羰基、氟基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基、視需要經取代之 5 員或 6 員飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取

代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基羰基；

R^{1f} 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或相異，且各自獨立地為鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基或基團： $-A-B$ （其中 A 為單鍵、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sSO_2-$ 、 $-(CH_2)_sCO-$ 、

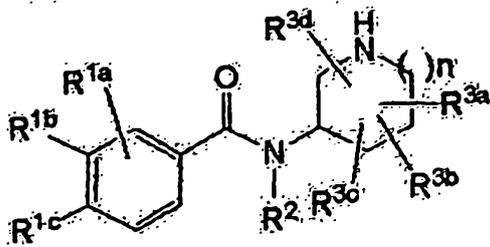
$-(\text{CH}_2)_s\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{O}-\text{CO}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_s\text{ON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ ，
 B 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基 C_{1-4} 烷基或視需要經取代之 5 員或 6 員飽和雜環基(當 A 為 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 時， R^4 及 B 可相互鍵結以形成環))，或者 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 中之兩者為氫原子而另兩者則相互鍵結以與該雜環形成橋聯環；

R^4 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基；

s 為 0、1 或 2 (當 A 為 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 時， s 為 0 或 2，以及當 A 為 $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 時， s 為 1 或 2)；以及

n 為 0、1 或 2 (參見 W02008/136457)。

(9) 如以下式所示之化合物或其鹽：



其中 R^{1a} 為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷氧基、視需要經取代之胺基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基或視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基；

R^{1b} 為經單- C_{1-6} 烷氧基羰基胺基取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基（其中，該經取代之 C_{1-6} 烷氧基係經選自下列所組成群組之一個基團所取代：羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羧基、單- C_{1-6} 烷基羰基胺基以及單- C_{1-6} 烷氧基羰基胺基），

R^{1c} 為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 5 員或 6 員飽和

雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基，或者 R^{1a} 為氫原子； R^{1b} 及 R^{1c} 相結合而與雜環一起形成稠合環，該稠合環含有至少一個雜原子；

R^2 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基(當 R^{1a} 為經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基時， R^2 不為氫原子)；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或相異，且各自獨立地為鹵素原子、氰基或基團： $-A-B$ (其中 A 為單鍵、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sSO_2-$ 、 $-(CH_2)_sCO-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sO-CO-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、

$-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$,

B 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基或視需要經取代之飽和雜環基(當 A 為 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$ 、

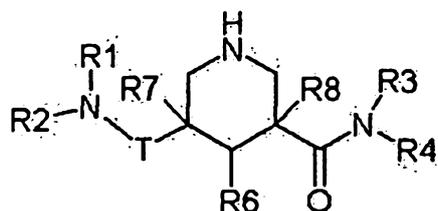
$-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 時, R^4 及 B 可相互鍵結以形成環)), 或者 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 中之兩者為氫原子而另兩者則相互鍵結以與該雜環一起形成橋聯環;

R^4 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基;

s 為 0、1 或 2(當 A 為 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 時, s 為 0 或 2, 以及當 A 為 $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 時, s 為 1 或 2); 以及

n 為 0、1 或 2 (參見 W02008/093737)。

(10) 如以下式所示之化合物或其鹽:



其中 $\text{R}1$ 為氫、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取

代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基或未經取代或經取代之環烷基；

R2 為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之環烷基、或醯基；

R3 為氫、未經取代或經取代之芳基或未經取代或經取代之烷基；

R4 為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之環烷基、或醯基；

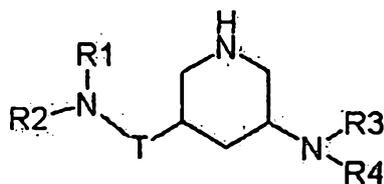
或者 R3 及 R4 可一起形成 3 員至 7 員含氮飽和煙環，其可未經取代或經取代；

R6 為氫、鹵素、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基；

R7 及 R8 相互獨立地為氫或鹵素；以及

T 為亞甲基或羰基(參見 W02007/077005)。

(11) 如以下式所示之化合物或其鹽：



其中 R1 氫、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之

芳基、未經取代或經取代之雜環基、或未經取代或經取代之環烷基；

R2 為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之環烷基、或醯基；

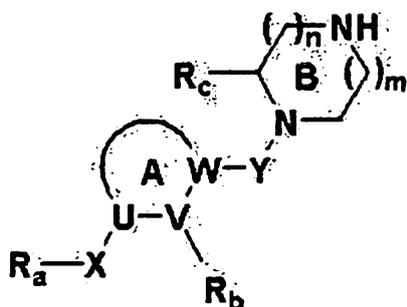
R3 為氫、未經取代或經取代之芳基、或未經取代或經取代之烷基，

R4 為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之環烷基、或醯基；

或者 R3 及 R4 可一起形成 3 員至 7 員含氮飽和烴環，其可未經取代或經取代；以及

T 為亞甲基或羰基(參見 W02007/006534)。

(12) 如以下式所示之化合物或其鹽：



其中

環 A 為視需要具有取代基之 5 員或 6 員芳香族雜環；

U、V 及 W 各自獨立地為 C 或 N，惟當 U、V 及 W 中之任一者為 N 時，其餘者應為 C；

Ra 及 Rb 各自獨立地為視需要具有取代基之環狀基、視需要具有取代基之 C₁₋₁₀ 烷基、視需要具有取代基之 C₂₋₁₀ 烯基、或視需要具有取代基之 C₂₋₁₀ 炔基；

X 為一鍵結或於主鏈中具有 1 至 6 個原子之間隔基；

Y 為於主鏈中具有 1 至 6 個原子之間隔基；

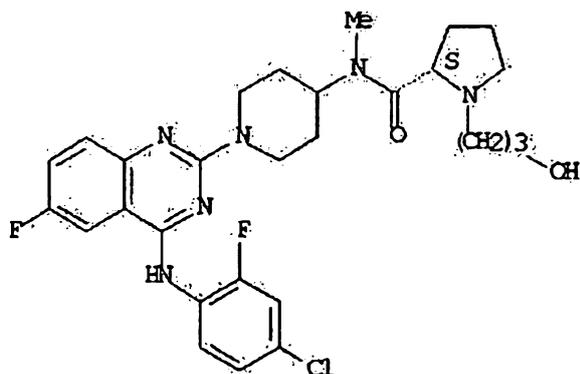
Rc 為視需要含有雜原子作為組成原子之烴基，其視需要具有取代基；

m 及 n 各自獨立地為 1 或 2；以及

環 B 視需要復具有取代基(參見 W02007/094513)。

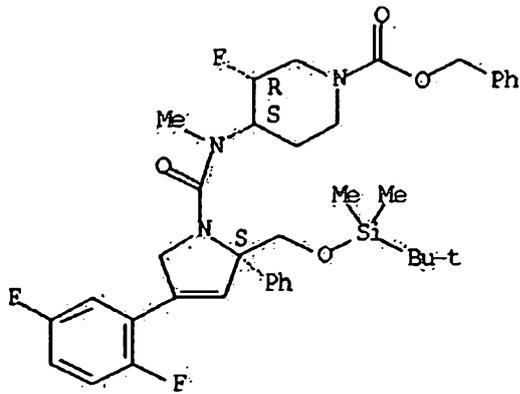
另一方面，關於雜環化合物，已報導下列化合物。

(13) 於 W02007/111227 中，舉例而言，已提出具有以下式之化合物作為 CCR4 抑制劑。

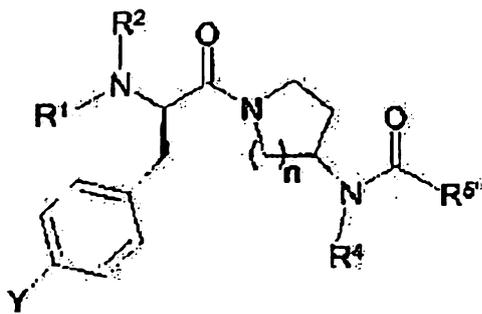


2 HCl

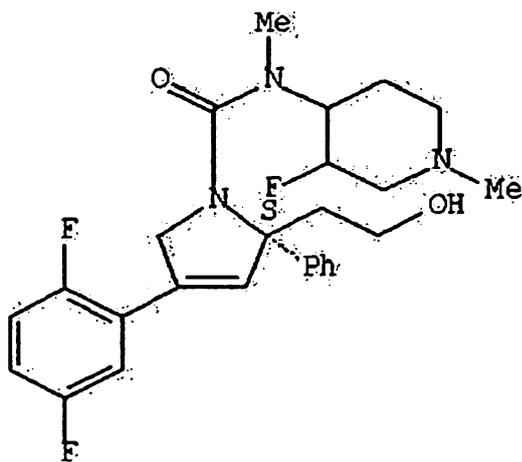
(14) 於 W02006/101780 中，舉例而言，已報導具有下式之化合物作為驅動蛋白 (kinesin) 抑制劑。



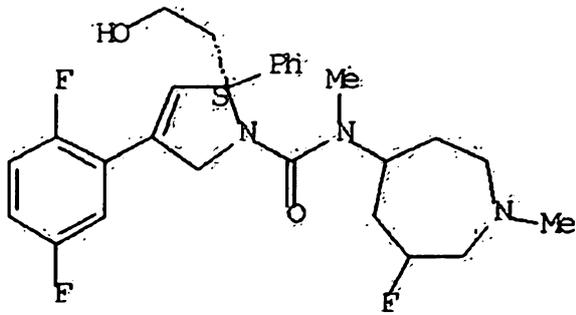
(15) 於 W02005/047251 中，舉例而言，已報導具有以下式之化合物作為黑色皮質素(melanocortin)受體促效劑。



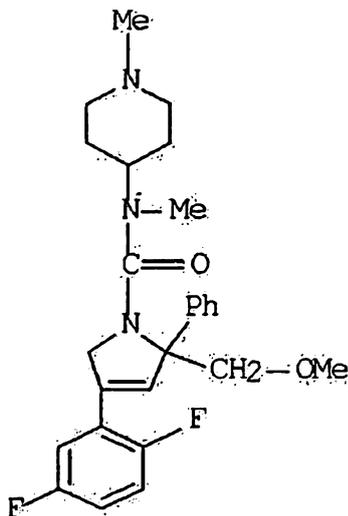
(16) 於 W02005/019206 中，舉例而言，已報導具有以下式之化合物作為驅動蛋白抑制劑。



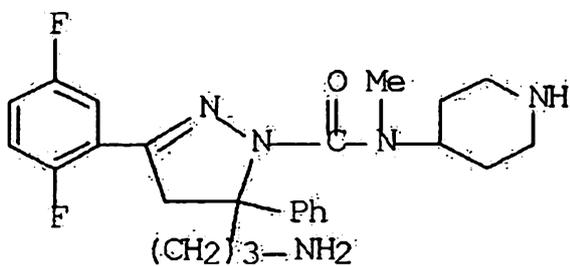
(17) 於 W02005/018547 中，舉例而言，已報導具有以下式之化合物作為驅動蛋白抑制劑。



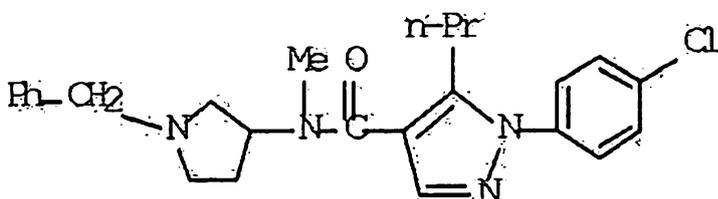
(18) 於 W02004/037171 中，舉例而言，已報導具有以下式之化合物作為驅動蛋白抑制劑。



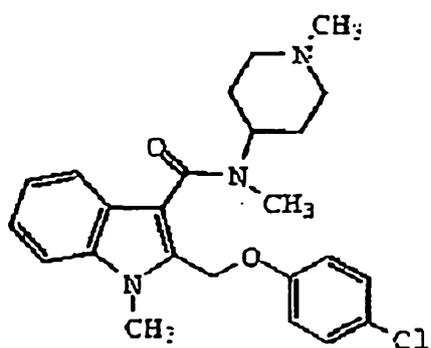
(19) 於 W02003/079973 中，舉例而言，已提出具有下式之化合物作為驅動蛋白抑制劑。



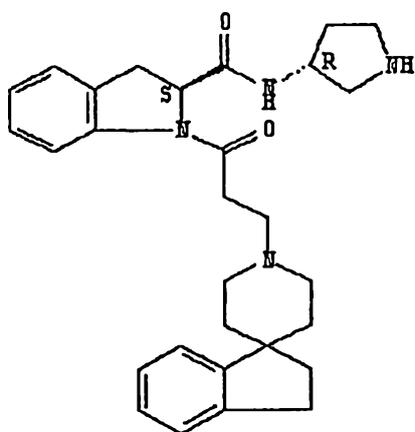
(20) 於 W02003/037274 中，舉例而言，已報導具有以下式之化合物作為 Na⁺通道抑制劑。



(21) 於 W097/09308 中，舉例而言，已報導具有下式之化合物作為 NPY 受體拮抗劑。



(22) 於 W02003/000677 中，舉例而言，已報導具有以下式之化合物作為 ORL-1 受體配體。



然而，此等報導皆未述及腎素抑制活性。

專利文件 1：W02009/14217

專利文件 2：W02009/05002

專利文件 3：W02009/001915

專利文件 4：W02008/153182

專利文件 5：W02008/153135

專利文件 6：W02008/139941

專利文件 7：W02008/136457

專利文件 8：W02009/051112

- 專利文件 9 : W02008/093737
- 專利文件 10 : W02007/077005
- 專利文件 11 : W02007/006534
- 專利文件 12 : W02007/094513
- 專利文件 13 : W02007/111227
- 專利文件 14 : W02006/101780
- 專利文件 15 : W02005/047251
- 專利文件 16 : W02005/019206
- 專利文件 17 : W02005/018547
- 專利文件 18 : W02004/037171
- 專利文件 19 : W02003/079973
- 專利文件 20 : W02003/037274
- 專利文件 21 : W097/09308
- 專利文件 22 : W02003/000677
- 非專利文件 1 : Chem. Biol., 2000, vol. 7, page 493-504
- 非專利文件 2 : Hypertension, 2003, vol. 42, page
1137-1143
- 非專利文件 3 : J. Hypertens., 2005, vol. 23, page
417-426
- 非專利文件 4 : Journal of Medicinal Chemistry, 1995,
vol. 38, page 1406-1410

【發明內容】

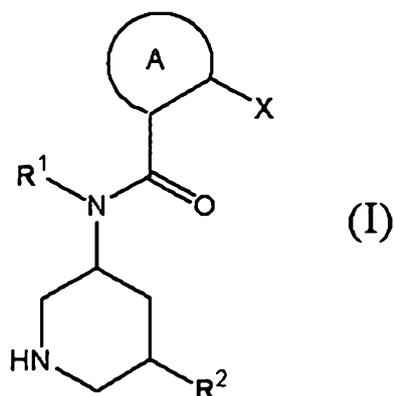
有需要研發具有優異腎素抑制活性之化合物，該化合物係有用於作為藥劑(例如，高血壓以及由高血壓所造成之

各種器官損傷等的預防劑或治療劑)以及新穎之腎素抑制劑。

本發明者已進行各種研究，且結果率先成功地創造出由以下式(I)及(II)所示之新穎化合物及其鹽，並意外發現該化合物及其鹽具有優異的腎素抑制活性，且有用於作為諸如腎素抑制劑等藥劑，進而完成本發明。

本發明係關於

[1] 一種如以下式(I)所示之化合物或其鹽：



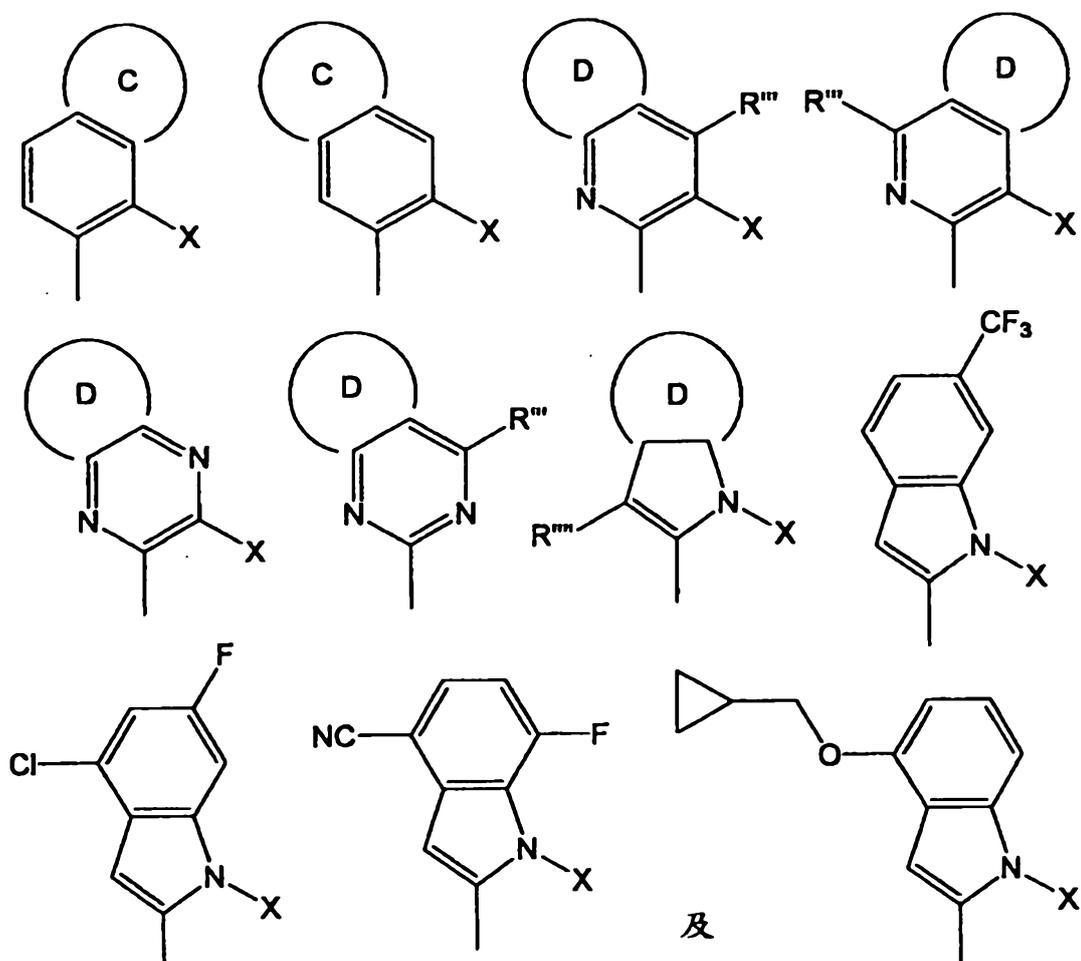
其中

R^1 為氫原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烯基或視需要具有取代基之環烷基；

R^2 為鹵素原子、羥基、氰(腈)基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)、視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基、或醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環)；

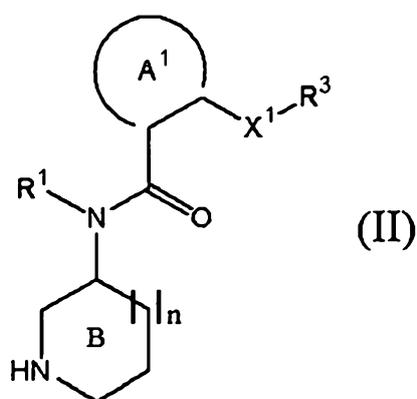
X 不存在，或為氫原子、視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環(heterospiro)或視需要具有取代基之環烷基以外的基團取代之烷基；以及

環 A 為視需要具有取代基之雜環，惟其不為下列各者：



其中環 C 為視需要具有取代基之雜環，環 D 為視需要具有取代基之苯環，R''' 為經取代之烷基或經取代之烷氧基，R'' 為取代基，以及 X 係如上文所定義)；

[2] 一種如下式(II)所示之化合物或其鹽：



其中

R^1 為氫原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烯基或視需要具有取代基之環烷基；

R^3 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基、視需要具有取代基之烯基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之烷硫基、視需要具有取代基之烷基亞磺基、視需要具有取代基之烷基磺基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之芳基或視需要具有取代基之雜芳基；

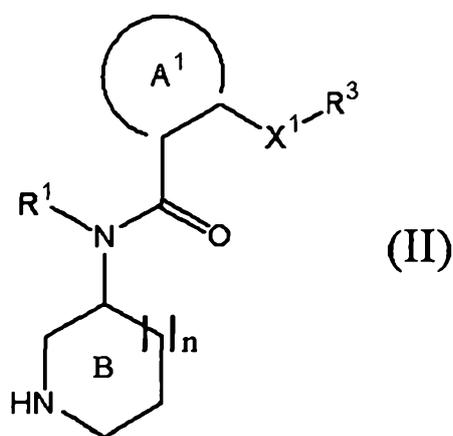
X^1 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基；

環 A^1 為視需要具有取代基之稠合雜環；

環 B 為視需要具有取代基之 5 員至 7 員含氮雜環；以及

n 為 0、1 或 2；

[3] 一種如下式 (II) 所示之化合物或其鹽：



其中

R^1 為氫原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烯基或視需要具有取代基之環烷基；

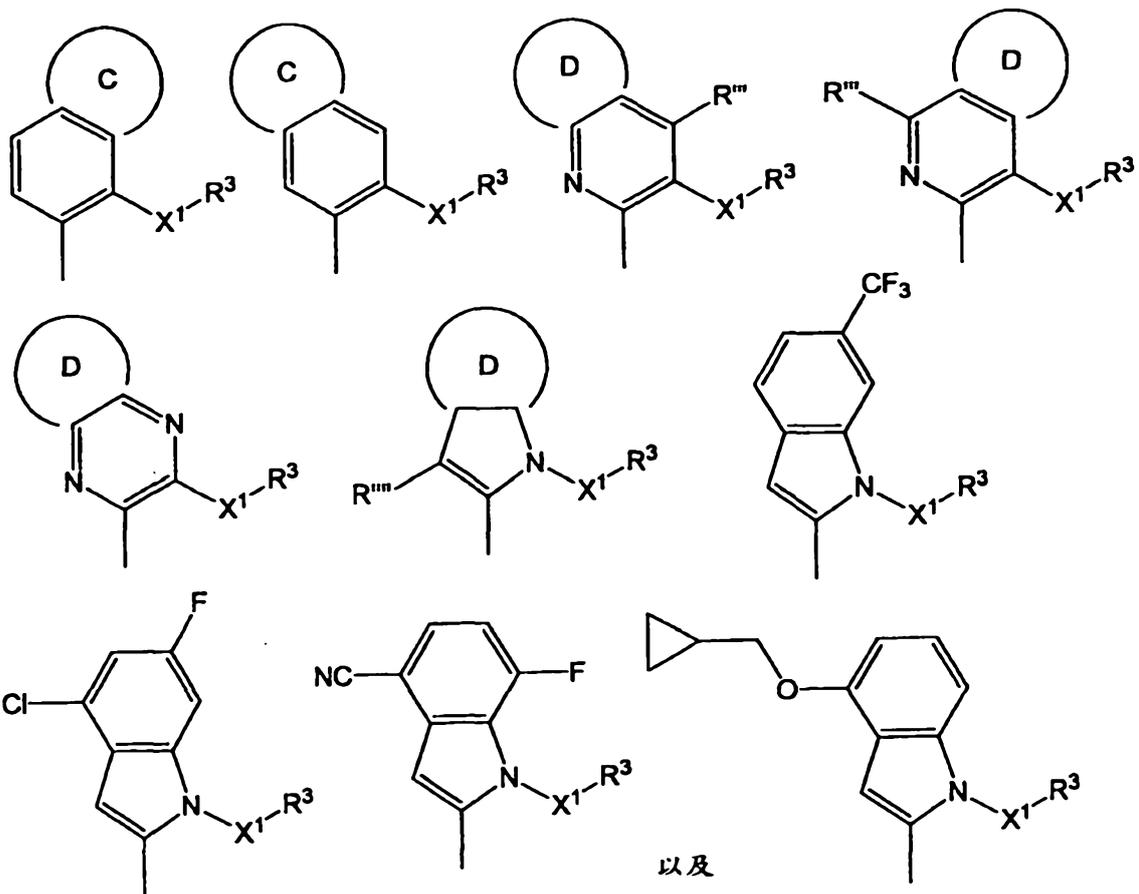
R^3 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基、視需要具有取代基之烯基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之烷硫基、視需要具有取代基之烷基亞磺基、視需要具有取代基之烷基磺基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之芳基或視需要具有取代基之雜芳基；

X^1 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基；

環 A^1 為視需要具有取代基之稠合雜環；

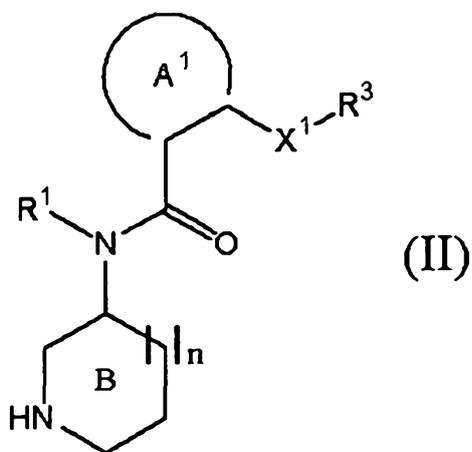
環 B 為視需要具有取代基之 5 員至 7 員含氮雜環；以及

n 為 0、1 或 2，惟環 A 不為下列各者：



其中環 C 為視需要具有取代基之雜環，環 D 為視需要具有取代基之苯環，R''' 為經取代之烷基或經取代之烷氧基，R'' 為取代基，以及其他符號係如上文所定義；

[4] 一種如以下式 (II) 所示之化合物或其鹽：



其中

R¹ 為氫原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代

基之烯基或視需要具有取代基之環烷基；

R^3 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基、視需要具有取代基之烯基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之烷硫基、視需要具有取代基之烷基亞磺基、視需要具有取代基之烷基磺基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之芳基或視需要具有取代基之雜芳基；

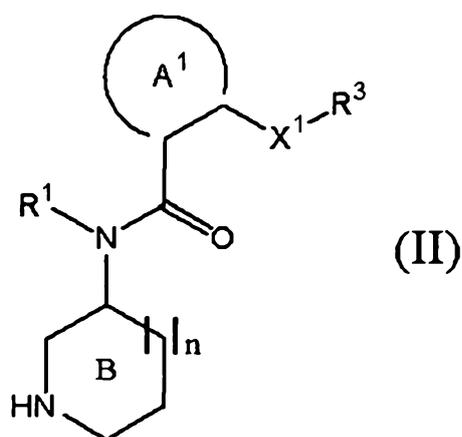
X^1 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基；

環 A^1 為視需要具有取代基之稠合雜環；

環 B 為視需要經選自下列之取代基取代的 5 員至 7 員含氮雜環：鹵素原子、羥基、氰(腈)基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)、視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基、以及醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環)；以及

n 為 0、1 或 2；

[5] 一種如以下式(II)所示之化合物或其鹽：



其中

R^1 為氫原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烯基或視需要具有取代基之環烷基；

R^3 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基、視需要具有取代基之烯基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之烷硫基、視需要具有取代基之烷基亞磺醯基、視需要具有取代基之烷基磺醯基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之芳基或視需要具有取代基之雜芳基；

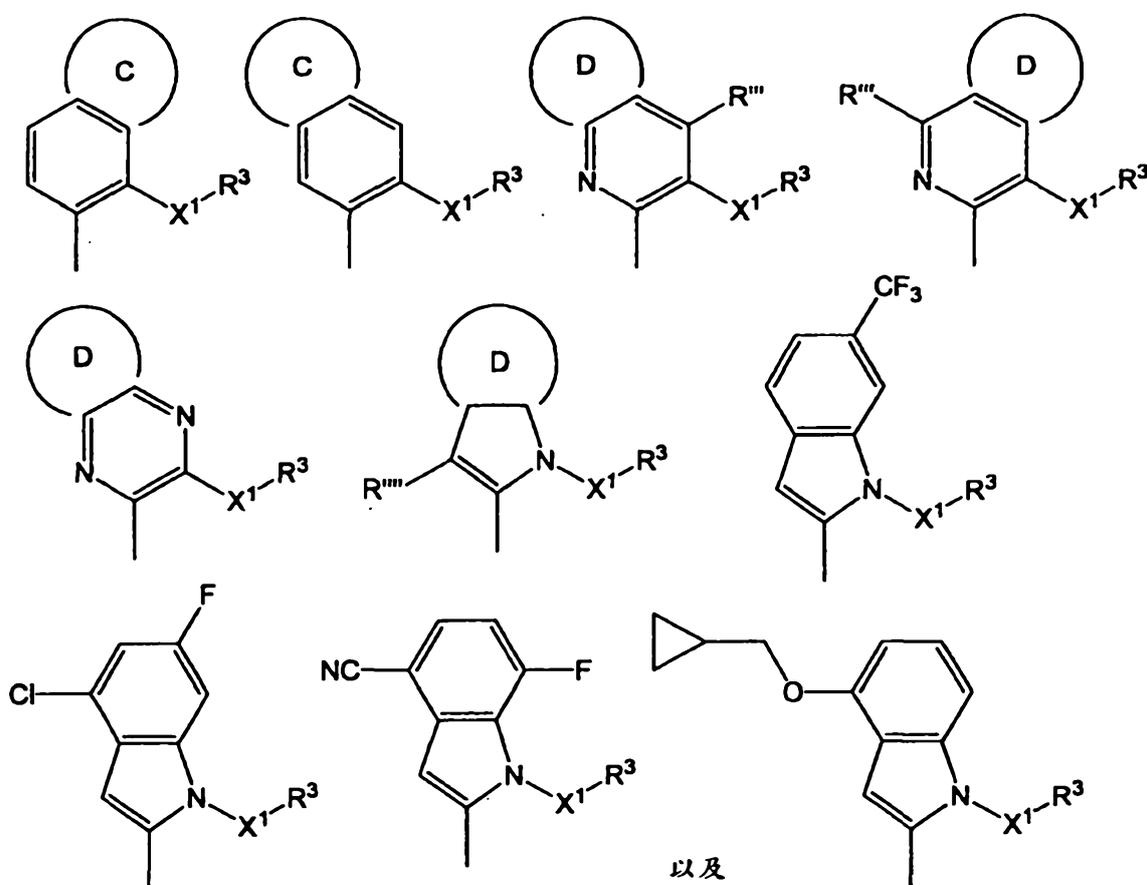
X^1 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基；

環 A^1 為視需要具有取代基之稠合雜環；

環 B 為視需要經選自下列之取代基取代的 5 員至 7 員含氮雜環：鹵素原子、羥基、氰(腈)基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之巯基(該巯基係視需要經氧化)、視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基、

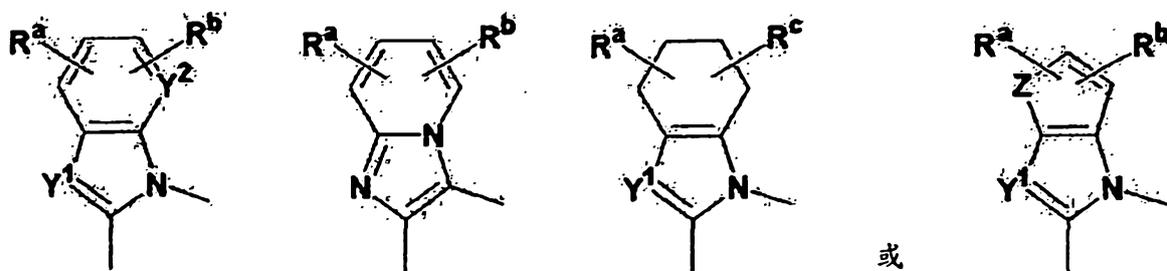
以及醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環)；以及

n 為 0、1 或 2，惟環 A 不為下列各者：



其中環 C 為視需要具有取代基之雜環，環 D 為視需要具有取代基之苯環， R''' 為經取代之烷基或經取代之烷氧基， R'''' 為取代基，以及其他符號係如上文所定義；

[6] 如上述第 [1] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，其中，環 A 及環 A¹ 各自為下式所示之環



其中

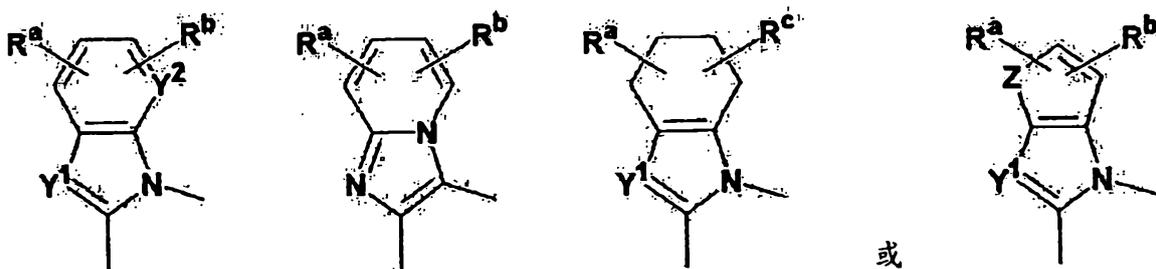
R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基或醯基；

R^c 為氫原子、鹵素原子、=O、=S、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基或醯基；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N；以及

Z 為 CH_2 、NH、O 或 S；

[7] 如上述第 [1] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，其中，環 A 及環 A' 各自為以下式所示之環：



其中

R^a 及 R^b 各自為氫原子；

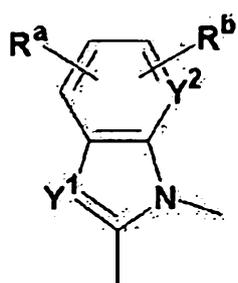
R^c 為氫原子、鹵素原子、=O、=S、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基或醯基；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N；以及

Z 為 CH_2 、NH、O 或 S；

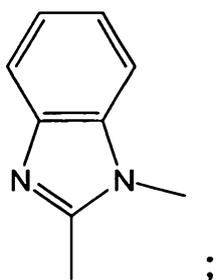
[8] 如上述第 [1] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，其

中，環 A 或環 A¹ 為下式所示之環：

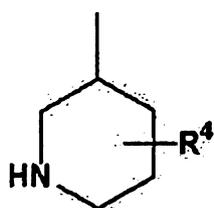


其中 Y¹、Y²、R^a 及 R^b 係如上述第 [7] 中所定義；

[9] 如上述第 [1] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，其中，環 A 或環 A¹ 為以下式所示之環：



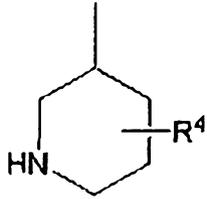
[10] 如上述第 [2] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，其中，環 B 為以下式所示之環：



其中 R⁴ 為氫原子、鹵素原子、羥基、氰(腈)基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)、視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基、或醯基(其中，當該醯基為 -CONR' R'' 時，R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形

成視需要具有取代基之含氮雜環)；

[11] 如上述第[2]至[5]項中任一項之化合物或其鹽，其中，環B為以下式所示之環：



其中 R^4 為

(1) 氫原子；

(2) 氰(腈)基；

(2) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C_{1-6} 烷基：

(a) 羥基，

(b) C_{1-6} 烷氧基，

(c) C_{1-6} 烷基-羰基氧基，

(d) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基，

(e) C_{3-10} 環烷基，以及

(f) 視需要具有酮基之環狀胺基；

(4) 視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基的 3 員至 10 員雜環基；

(5) 羧基；

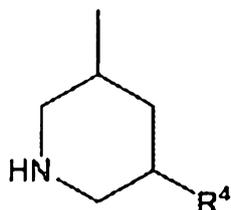
(6) 視需要具有 1 至 3 個選自下述之取代基的 C_{1-6} 烷氧基-羰基：視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基的非芳香族雜環基；或

(7) 以式： $-CO-NR'R''$ 表示之基團；

其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮

原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基的含氮雜環；

[12] 如上述第 [2] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，其中，環 B 為以下式所示之環：

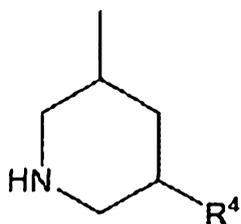


其中 R^4 為

- (1) 氰(腈)基；
 - (2) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C_{1-6} 烷基：
 - (a) 羥基，
 - (b) C_{1-6} 烷氧基，
 - (c) C_{1-6} 烷基-羰基氧基，
 - (d) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基，
 - (e) C_{3-10} 環烷基，以及
 - (f) 視需要具有酮基之環狀胺基；
 - (3) 視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基的 3 員至 10 員雜環基；
 - (4) 羧基；
 - (5) 視需要具有 1 至 3 個選自下述之取代基的 C_{1-6} 烷氧基-羰基：視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基的非芳香族雜環基；或
 - (6) 以式： $-CO-NR'R''$ 表示之基團；
- 其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或者

R' 及 R" 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基的含氮雜環；

[13] 如上述第[2]至[5]項中任一項之化合物或其鹽，其中，環 B 為以下式所示之環：



其中 R⁴ 為 -CO-NR' R"，其中 R' 及 R" 各自為氫原子，或者 R' 及 R" 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基的含氮雜環；

[14] 如上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其鹽，其中，R¹ 為視需要具有取代基之 C₁₋₆ 烷基；

[15] 如上述第[1]項之化合物或其鹽，其中，R² 為醯基（其中，當該醯基為 -CONR' R" 時，R' 及 R" 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R" 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環）；

[16] 如上述第[1]項之化合物或其鹽，其中，X 為視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基；

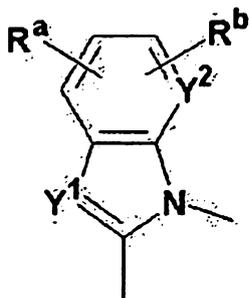
[17] 如上述第[2]至[5]項中任一項之化合物或其鹽，其中，X¹ 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以及酮基以外的基團取代之 C₁₋₆ 伸烷基；

[18] 如上述第[2]至[5]項中任一項之化合物或其鹽，其中，X¹ 為 C₁₋₆ 伸烷基；

[19] 如上述第[2]至[5]項中任一項之化合物或其鹽，其

中， R^3 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基；

[20] 如上述第 [1] 項之化合物或其鹽，其中， R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基， R^2 為醯基（其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環），環 A 為以下式所示之環：



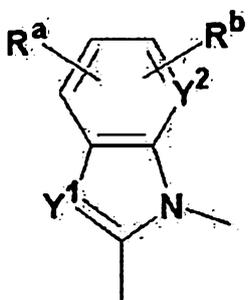
其中 Y^1 、 Y^2 、 R^a 及 R^b 係如上述第 [7] 項中所定義，以及 X 為視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基；

[21] 如上述第 [2] 至 [5] 項中任一項之化合物或其鹽，

其中， R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基，

R^3 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基，

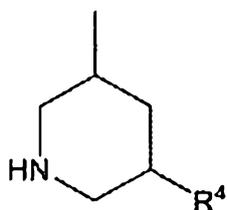
環 A^1 為以下式所示之環：



其中 Y^1 、 Y^2 、 R^a 及 R^b 係如上述第 [7] 項中所定義，

X^1 為 C_{1-6} 伸烷基，以及

環 B 為以下式所示之環：



其中 R^4 為 $-CO-NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基的含氮雜環；

[22] N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺或其鹽；

[23] N-[(3S, 5R)-5-[1-羥基乙基]哌啶-5-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺或其鹽；

[24] 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺或其鹽；

[25] 1-(4-羥基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺或其鹽；

[26] 1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺或其鹽；

[27] 1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-N-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺或其鹽；

[28] 一種上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其鹽的前藥；

[29] 一種包括上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其

鹽、或其前藥作為活性成分的藥劑；

[30] 如上述第[29]項之藥劑，其為腎素抑制劑；

[31] 如上述第[29]項之藥劑，其為循環疾病之預防劑或治療劑；

[32] 如上述第[29]項之藥劑，其為高血壓及/或由高血壓所造成之各種器官損傷的預防劑或治療劑；

[33] 一種預防或治療哺乳動物之循環疾病的方法，包括對該哺乳動物投予上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其鹽、或其前藥；

[34] 一種預防或治療哺乳動物之高血壓及/或由高血壓所造成之各種器官損傷的方法，包括對該哺乳動物投予上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其鹽、或其前藥；

[35] 一種上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其鹽、或其前藥之用途，係用於製造循環疾病之預防劑或治療劑；

[36] 一種上述第[1]至[5]項中任一項之化合物或其前藥之用途，係用於製造高血壓及/或由高血壓所造成之各種器官損傷等的預防劑或治療劑。

化合物(I)具有優異的腎素抑制活性，因此有用於作為高血壓以及由高血壓所造成之各種器官損傷等的預防劑或治療劑。

【實施方式】

於本說明書中，「鹵素原子」之實例包含氟、氯、溴及碘。

於本說明書中，「C₁₋₄伸烷基二氧基」之實例包含亞甲

基二氧基、伸乙基二氧基、三亞甲基二氧基等。

於本說明書中，「烷基」之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。其中，較佳者為 C₁₋₆ 烷基。

於本說明書中，「烯基」之實例包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、5-己烯基等。其中，較佳者為 C₂₋₆ 烯基。

於本說明書中，「炔基」之實例包含乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基等。其中，較佳者為 C₂₋₆ 炔基。

於本說明書中，「環烷基」之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[3.2.2]壬基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[4.2.1]壬基、雙環[4.3.1]癸基、金剛烷基等。其中，較佳者為 C₃₋₁₀ 環烷基。

於本說明書中，「烷硫基」之實例包含甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、1-乙基丙硫

基、己硫基、異己硫基、1,1-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、3,3-二甲基丁硫基、2-乙基丁硫基等。其中，較佳者為 C₁₋₆ 烷硫基。

於本說明書中，「烷基亞磺醯基」之實例包含甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、丁基亞磺醯基、異丁基亞磺醯基、第二丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基、異戊基亞磺醯基、新戊基亞磺醯基、1-乙基丙基亞磺醯基、己基亞磺醯基、異己基亞磺醯基、1,1-二甲基丁基亞磺醯基、2,2-二甲基丁基亞磺醯基、3,3-二甲基丁基亞磺醯基、2-乙基丁基亞磺醯基等。其中，較佳者為 C₁₋₆ 烷基亞磺醯基。

於本說明書中，「烷基磺醯基」之實例包含甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、異丁基磺醯基、第二丁基磺醯基、第三丁基磺醯基、戊基磺醯基、異戊基磺醯基、新戊基磺醯基、1-乙基丙基磺醯基、己基磺醯基、異己基磺醯基、1,1-二甲基丁基磺醯基、2,2-二甲基丁基磺醯基、3,3-二甲基丁基磺醯基、2-乙基丁基磺醯基等。其中，較佳者為 C₁₋₆ 烷基磺醯基。

於本說明書中，「烷氧基」之實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊基氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、1-乙基丙基氧基、己基氧基、異己基氧基、1,1-二甲基丁基氧基、2,2-二甲基丁基氧基、3,3-二甲基丁基氧基、2-乙基丁基氧基等。其中，較佳者為 C₁₋₆ 烷氧基。

於本說明書中，「C₁₋₆ 烷氧基-羰基」之實例包含甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等。

於本說明書中，「C₁₋₆ 烷基-羰基」之實例包含乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、己醯基等。

於本說明書中，「視需要經鹵化」意指視需要經 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個鹵素原子所取代。

於本說明書中，「C₁₋₆ 伸烷基」包含亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₂CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-(CH₂)₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-(CH₂)₂-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-(CH₂)₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-、-(CH₂)₂-C(CH₃)₂-等。

於本說明書中，「視需要具有取代基之烴基」的「烴基」之實例包含烷基、烯基、炔基、亞烷基、環烷基、環烯基、環烷二烯基(cycloalkadienyl group)、芳基、芳烷基、芳烯基、環烷基烷基等。較佳地，為 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₁₋₃ 亞烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₄₋₁₀ 環烷二烯基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₈₋₁₃ 芳烯基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基等。上述之 C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基以及 C₄₋₁₀ 環烷二烯基可各自與苯環縮合。

於本說明書中，「C₁₋₁₀ 烷基」之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-

二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基等。其中，較佳者為 C₁₋₆ 烷基。

於本說明書中，「C₂₋₁₀ 烯基」之實例包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基等。其中，較佳者為 C₂₋₆ 烯基。

於本說明書中，「C₂₋₁₀ 炔基」之實例包含乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基等。其中，較佳者為 C₂₋₆ 炔基。

於本說明書中，「C₁₋₃ 亞烷基」之實例包含亞甲基、亞乙基、亞丙基、異亞丙基等。

於本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烷基」之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[3.2.2]壬基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[4.2.1]壬基、雙環[4.3.1]癸基、金剛烷基等。其中，較佳者為 C₃₋₆ 環烷基。上述之 C₃₋₁₀ 環烷基可與苯環縮合，且該稠合基團之實例包含氫蒽基、四氫萘基、萘基等。

於本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烯基」之實例包含 2-環戊烯

-1-基、3-環戊烯-1-基、2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基等。上述之 C_{3-10} 環烯基可與苯環縮合，且該稠合基團之實例包含茚基等。

於本說明書中，「 C_{4-10} 環烷二烯基」之實例包含 2,4-環戊二烯-1-基、2,4-環己二烯-1-基、2,5-環己二烯-1-基等。上述之 C_{4-10} 環烷二烯基可與苯環縮合。

於本說明書中，「 C_{6-14} 芳基」之實例包含苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、2-蒽基等。其中，較佳者為 C_{6-10} 芳基，更佳者為苯基。上述之 C_{6-14} 芳基可與 C_{3-10} 環烷(C_{3-10} 環烷之實例包含相應於上述 C_{3-10} 環烷基之環)縮合，且該稠合基團之實例包含四氫萘基、氫茚基等。

於本說明書中，「 C_{7-16} 芳烷基」之實例包含苯甲基、苯乙基、萘基甲基、聯苯基甲基等。

於本說明書中，「 C_{8-13} 芳基烯基」之實例包含苯乙烯基等。

於本說明書中，「 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基」之實例包含環丙基甲基、環己基甲基等。

「視需要具有取代基之烴基」的「烴基」係視需要於可取代位置具有取代基(例如，1至5個、較佳1至3個取代基)。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

「視需要具有取代基之烴基」的「取代基」之實例包含下列取代基(後文中亦稱為取代基群組 A)。

(1) 鹵素原子；

- (2) 硝基；
- (3) 氰(腈)基；
- (4) 羥基；
- (5) 視需要具有取代基之烷氧基；
- (6) 視需要具有取代基之胺基；
- (7) =O (酮基)；
- (8) =S (硫酮基)；
- (9) 視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)；
- (10) C₁₋₄ 伸烷基二氧基；
- (11) 視需要具有取代基之烷基；
- (12) C₇₋₁₆ 芳烷基；
- (13) 醯基；
- (14) 視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基；
- (15) 視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基等。

取代基群組 A 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」的「3 員至 10 員環狀烴基」之實例包含 C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₄₋₁₀ 環烷二烯基、C₆₋₁₀ 芳基等。該 C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₄₋₁₀ 環烷二烯基以及 C₆₋₁₀ 芳基之實例包含彼等與「視需要具有取代基之烴基」的「烴基」所例示之 C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₄₋₁₀ 環烷二烯基以及 C₆₋₁₀ 芳基相似者。

取代基群組 A 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基」的「3 員至 10 員雜環基」之實例包含來自後文所述「視需要具有取代基之雜環基」的「雜環基」之 3 員至

10 員環。

取代基群組 A 之「視需要具有取代基之 C₁₋₆ 烷基」、「視需要具有取代基之 C₁₋₆ 烷氧基」、「視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」以及「視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基」的「取代基」之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自下列取代基(後文中稱為取代基群組 B)之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

- (1) 鹵素原子；
- (2) 硝基；
- (3) 氰(腈)基；
- (4) 羥基；
- (5) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C₁₋₆ 烷氧基；
- (6) 胺基；
- (7) 單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基；
- (8) C₇₋₁₆ 芳烷基胺基；
- (9) C₁₋₆ 烷氧基-羰基胺基；
- (10) C₁₋₆ 烷基-羰基胺基；
- (11) C₁₋₆ 烷基-羰基氧基；
- (12) C₁₋₆ 烷基-羰基；
- (13) 羧基；
- (14) C₁₋₆ 烷氧基-羰基；
- (15) 胺甲醯基；
- (16) 單-或二-C₁₋₆ 烷基胺甲醯基；

- (17) =O (酮基)；
- (18) =S (硫酮基)；
- (19) 巰基；
- (20) C₁₋₆ 烷硫基；
- (21) C₁₋₆ 烷基亞磺醯基；
- (22) C₁₋₆ 烷基磺醯基；
- (23) C₁₋₄ 伸烷基二氧基；
- (24) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C₁₋₆ 烷基
 - (a) 鹵素原子，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁₋₆ 烷氧基，
 - (d) C₆₋₁₄ 芳基，
 - (e) 胺基，
 - (f) 單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基，
 - (g) C₇₋₁₆ 芳烷基胺基，以及
 - (h) C₁₋₆ 烷氧基-羰基胺基；
- (25) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳基；
- (26) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基(例如，吡啶基、吡唑基、三唑基)；
- (27) 視需要具有 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基以及酮基之取代基的非芳香族雜環基(例如，二氧雜環戊烯基(dioxolyl))；
- (28) C₇₋₁₆ 芳烷基；
- (29) C₃₋₁₀ 環烷基；
- (30) 視需要具有酮基等之環狀胺基(例如，吡咯啶基、N-

哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、哌啉基、咪唑啉-1-基、吡啶啉-1-基等)。

取代基群組 A 之「視需要具有取代基之胺基」的「取代基」之實例包含 1 個或 2 個選自取代基群組 B 之取代基。當取代基之數目為兩個時，各取代基可為相同或相異。

取代基群組 A 之「視需要具有取代基之巰基」的「取代基」之實例包含取代基群組 B。該巰基可經 1 或 2 個氧予以氧化。

於本說明書中，「視需要具有取代基之雜環基」的「雜環基」之實例包含芳香族雜環基以及非芳香族雜環基。

「芳香族雜環基」之實例包含：除了碳原子外，復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 4 員至 10 員(較佳 5 員或 6 員)單環芳香族雜環基、以及稠合芳香族雜環基。該稠合芳香族雜環基之實例包含衍生自下述稠合環之基團等：於該稠合環中，相應於此等 4 員至 10 員單環芳香族雜環基之環係與選自含有 1 或 2 個氮原子之 5 員或 6 員芳香族雜環、含有 1 個硫原子之 5 員芳香族雜環以及苯環的 1 個或 2 個環縮合。

「芳香族雜環基」之實例包含 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環芳香族雜環基，例如，呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基)、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、嗒吡基(例如，3-嗒吡基、4-嗒吡基)、吡吡基(例如，2-吡吡基)、吡咯基(例

如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、吡唑基(例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、噻唑基(例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、異噻唑基(例如，3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)、噁唑基(例如，2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、異噁唑基(例如，3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基)、噁二唑基(例如，1, 2, 4-噁二唑-5-基、1, 3, 4-噁二唑-2-基)、噻二唑基(例如，1, 2, 4-噻二唑-5-基、1, 3, 4-噻二唑-2-基)、三唑基(例如，1, 2, 4-三唑-1-基、1, 2, 4-三唑-3-基、1, 2, 3-三唑-1-基、1, 2, 3-三唑-2-基、1, 2, 3-三唑-4-基)、四唑基(例如，四唑-1-基、四唑-5-基)、三吡基(例如，1, 3, 5-三吡-2-基、1, 3, 5-三吡-4-基、1, 2, 3-三吡-4-基、1, 2, 4-三吡-3-基)等；稠合芳香族雜環基，例如，喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、6-喹啉基)、異喹啉基(例如，3-異喹啉基)、喹啉基(例如，2-喹啉基、4-喹啉基)、喹啉基(例如，2-喹啉基、6-喹啉基)、苯并呋喃基(例如，2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基)、苯并噻吩基(例如，2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基)、苯并噁唑基(例如，2-苯并噁唑基)、苯并異噁唑基(例如，7-苯并異噁唑基)、苯并噻唑基(例如，2-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如，苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-5-基)、苯并三唑基(例如，1H-1, 2, 3-苯并三唑-5-基)、吡啶基(例如，吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-5-基)、吡啶基(例如，1H-吡啶-3-基)、

吡咯并吡啶基(例如, 1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基)、咪唑并吡啶基(例如, 1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-基、2H-咪唑并[1, 2-a]吡啶-3-基)、咪唑并吡啶基(例如, 1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基)、吡唑并吡啶基(例如, 1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-基)、吡唑并噻吩基(例如, 2H-吡唑并[3, 4-b]噻吩-2-基)、吡唑并三吡啶基(例如, 吡唑并[5, 1-c][1, 2, 4]三吡啶-3-基)等; 等。

「非芳香族雜環基」之實例包含: 除了碳原子外, 復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 3 員至 10 員(較佳 5 員或 6 員)單環非芳香族雜環基、以及稠合非芳香族雜環基。該稠合非芳香族雜環基之實例包含衍生自下述稠合環之基團等: 於該稠合環中, 相應於此等 3 員至 10 員單環非芳香族雜環基之環係與選自含有 1 或 2 個氮原子之 5 員或 6 員雜環、含有 1 個硫原子之 5 員雜環以及苯環的 1 個或 2 個環縮合。

「非芳香族雜環基」之實例包含 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環非芳香族雜環基, 例如, 吡咯啶基(例如, 1-吡咯啶基、2-吡咯啶基)、哌啶基(例如, N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、嗎啉基(例如, N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(例如, N-硫代嗎啉基)、哌吡啶基(例如, 1-哌吡啶基、2-哌吡啶基、3-哌吡啶基)、氮雜環庚基(hexamethyleniminyl)(例如, 氮雜環庚-1-基)、嘔啶啶基(例如, 嘔啶啶-2-基)、噻啶啶基(例如, 噻啶啶-2-基)、

咪唑啉基(例如,咪唑啉-2-基、咪唑啉-3-基)、噤唑啉基(例如,噤唑啉-2-基)、噤唑啉基(例如,噤唑啉-2-基)、咪唑啉基(例如,咪唑啉-2-基、咪唑啉-3-基)、二氧雜環戊烯基(例如,1,3-二氧雜環戊烯-4-基)、二氧雜環戊基(例如,1,3-二氧雜環戊-4-基)、二氫噤二唑基(例如,4,5-二氫-1,2,4-噤二唑-3-基)、2-硫酮基-1,3-噤唑啉-5-基、吡喃基(例如,4-吡喃基)、四氫吡喃基(例如,2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基、4-四氫吡喃基)、硫代吡喃基(例如,4-硫代吡喃基)、四氫硫代吡喃基(例如,2-四氫硫代吡喃基、3-四氫硫代吡喃基、4-四氫硫代吡喃基)、1-氧化四氫硫代吡喃基(例如,1-氧化四氫硫代吡喃-4-基)、1,1-二氧化四氫硫代吡喃基(例如,1,1-二氧化四氫硫代吡喃-4-基)、四氫呋喃基(例如,四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-2-基)、吡啉基(例如,吡啉-1-基、吡啉-3-基)、吡啉基(例如,吡啉-1-基)、四氫嘧啶基(例如,四氫嘧啶-1-基)、六氫嘧啶基(例如,六氫嘧啶-1-基)、二氫三唑基(例如,2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-1-基)、四氫三唑基(例如,2,3,4,5-四氫-1H-1,2,3-三唑-1-基)等;稠合非芳香族雜環基,例如,二氫吲哚基(例如,2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)、二氫異吲哚基(例如,1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、二氫苯并呋喃基(例如,2,3-二氫苯并呋喃-5-基)、二氫苯并二噤英基(dihydrobenzoxinyl)(例如,2,3-二氫-1,4-苯并二噤英基)、二氫苯并二噤呼基(dihydrobenzodioxepinyl)(例如,3,4-二氫-2H-1,5-苯并

二噁呋基)、四氫苯并呋喃基(例如, 4, 5, 6, 7-四氫苯并呋喃-3-基)、吡啶基(例如, 4H-吡啶-2-基、2H-吡啶-3-基)、二氫喹啉基(例如, 1, 2-二氫喹啉-4-基)、四氫喹啉基(例如, 1, 2, 3, 4-四氫喹啉-4-基)、二氫異喹啉基(例如, 1, 2-二氫異喹啉-4-基)、四氫異喹啉基(例如, 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-4-基)、二氫吡嗪基(例如, 1, 4-二氫吡嗪-4-基)等; 等。

上述之「雜環基」係視需要於可取代位置具有取代基(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個取代基)。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。

「視需要具有取代基之雜環基」的「取代基」之實例包含前述取代基群組 A 中所例示的之基團等。

於本說明書中, 「醯基」之實例包含下式所示之基團: $-\text{COR}^A$ 、 $-\text{CO-OR}^A$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{SOR}^A$ 、 $-\text{CO-NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CS-NR}'\text{R}''$, 式中, R^A 為氫原子、羥基、視需要具有取代基之烴基、視需要具有取代基之胺基或視需要具有取代基之雜環基。 R' 及 R'' 各自為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基, 或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環等。

R^A 、 R' 或 R'' 之「視需要具有取代基之烴基」的「烴基」之實例包含彼等與前述「視需要具有取代基之烴基」的「烴基」相似者。

R^A 、 R' 或 R'' 之「視需要具有取代基之雜環基」的「雜環基」之實例包含彼等與前述「視需要具有取代基之雜環

基」的「雜環基」相似者。

R^A 之「視需要具有取代基之胺基」的實例包含彼等與前述取代基群組 A 之「視需要具有取代基之胺基」相似者。

R^A 、 R' 或 R'' 之「視需要具有取代基之烴基」以及「視需要具有取代基之雜環基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

由 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成的「視需要具有取代基之含氮雜環」的「含氮雜環」之實例包含：除了碳原子以及 1 個氮原子外，視需要復含有 1 或 2 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 4 員至 7 員非芳香族含氮雜環。該非芳香族含氮雜環可與苯環縮合。

含氮雜環之實例包含四氫吡啶、吡咯啉、咪唑啉、吡嗪啉、哌啉、升哌啉、哌啶、升哌啶、嗎啉、升嗎啉、硫代嗎啉、硫代升嗎啉、二氫苯并嘔啶(例如，3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啶)、1,2,3,4-四氫喹啉、7-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷等。

「含氮雜環」係視需要於可取代位置具有(較佳 1 至 3 個、更佳 1 或 2 個)取代基。取代基之實例包含取代基群組 B 等。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

「醯基」之較佳實例包含下列各者：

(1) 甲醯基；

(2) 羧基；

(3) C₁₋₆ 烷基-羰基；

(4) 視需要具有 1 至 3 個選自取代基群組 B 之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)；

(5) 以式： $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ 所示之基團

式中，R' 及 R'' 各自為氫原子、視需要具有 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基的烴基或視需要具有 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基的雜環基，或者 R' 及 R'' 視需要與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基的含氮雜環等。

於本說明書中，「芳基」之實例包含 C₆₋₁₄ 芳基，例如，苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、2-蒽基等。其中，較佳者為 C₆₋₁₀ 芳基，更佳者為苯基。上述芳基可與 C₃₋₁₀ 環烷(C₃₋₁₀ 環烷之實例包含相應於上述 C₃₋₁₀ 環烷基之環)縮合，且該稠合基團之實例包含四氫萘基、氫茛基等。

於本說明書中，「雜芳基」之實例包含來自上述「視需要具有取代基之雜環」的「雜環基」之單環芳香族雜環基以及稠合芳香族雜環基。

於本說明書中，「雜環」之實例包含單環雜環以及稠合雜環。

「單環雜環」之實例包含單環芳香族雜環以及單環非芳香族雜環。

「單環芳香族雜環」之實例包含：除了碳原子外，復

含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 4 員至 10 員(較佳 5 員或 6 員)單環芳香族雜環。

「單環芳香族雜環」之實例包含 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環芳香族雜環，例如，呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、噻吡、吡吡、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、噁二唑基(例如，1, 2, 4-噁二唑、1, 3, 4-噁二唑)、噻二唑(例如，1, 2, 4-噻二唑、1, 3, 4-噻二唑)、三唑(例如，1, 2, 4-三唑、1, 2, 3-三唑)、四唑、三吡(例如，1, 3, 5-三吡、1, 2, 3-三吡、1, 2, 4-三吡)等。

「單環非芳香族雜環」之實例包含：除了碳原子外，復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 3 員至 10 員(較佳 5 員或 6 員)單環非芳香族雜環。

「單環非芳香族雜環」之實例包含 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環非芳香族雜環，例如，吡咯啉、哌啉、嗎啉、硫代嗎啉、哌吡、氮雜環庚烷(hexamethylenimine)、噁唑啉、噻唑啉、咪唑啉、噁唑啉、咪唑啉、二氧雜環戊烯、二氧雜環戊烷、二氮噁二唑(例如，4, 5-二氮-1, 2, 4-噁二唑)、2-硫酮基-1, 3-噁唑啉、吡喃、四氮吡喃、硫代吡喃、四氮硫代吡喃、1-氧化四氮硫代吡喃、1, 1-二氧化四氮硫代吡喃、四氮呋喃、吡唑啉、吡唑啉、四氮嘧啶、二氮三唑、四氮三唑(例如，2, 3, 4, 5-四氮-1H-1, 2, 3-三唑)等。

「稠合雜環」之實例包含稠合芳香族雜環以及稠合非芳香族雜環。

「稠合芳香族雜環」之實例包含下述環等：其中，除了碳原子外，復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環芳香族雜環係與選自含有 1 或 2 個氮原子之 5 員或 6 員芳香族雜環、含有 1 個硫原子之 5 員芳香族雜環以及苯環的 1 個或 2 個環縮合。

「稠合芳香族雜環」之實例包含喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹諾啉、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、吲哚、吲唑、吡咯并吡啶(例如，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)、咪唑并吡啶(例如，3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-咪唑并[5,4-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶)、咪唑并吡啶(例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶)、咪唑并嘧啶(例如，咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶)、咪唑并嘧啶(例如，咪唑并[1,2-b]嘧啶)、吡唑并吡啶(例如，1H-吡唑并[4,3-c]吡啶)、噻吩并吡咯(例如，4H-噻吩并[3,2-b]吡咯)、吡唑并噻吩(例如，2H-吡唑并[3,4-b]噻吩)、吡唑并三吡啶(例如，吡唑并[5,1-c][1,2,4]三吡啶)、吡咯并吡啶(例如，1H-吡咯并[1,2-b]吡啶)、1,4-二氫吡咯并[3,2-b]吡咯、4H-呋喃并[3,2-b]吡咯、4H-噻吩并[3,2-b]吡咯、1H-呋喃并[2,3-d]咪唑、1H-噻吩并[2,3-d]咪唑等。

「稠合非芳香族雜環」之實例包含下述環等：其中，除了碳原子外，復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子的 4 員至 7 員（較佳 5 員或 6 員）單環非芳香族雜環係與選自含有 1 或 2 個氮原子之 5 員或 6 員芳香族雜環、含有 1 個硫原子之 5 員芳香族雜環以及苯環的 1 個或 2 個環縮合。

「稠合非芳香族雜環」之實例包含二氫吡啶（例如，1, 2-二氫吡啶）、四氫吡啶（例如，4, 5, 6, 7-四氫-1H-吡啶）、二氫異吡啶、四氫異吡啶（例如，4, 5, 6, 7-四氫異吡啶）、二氫苯并呋喃、二氫苯并二噁英（例如，2, 3-二氫-1, 4-苯并二噁英）、二氫苯并二噁呼（例如，3, 4-二氫-2H-1, 5-苯并二噁呼）、四氫苯并咪唑（例如，4, 5, 6, 7-四氫-1H-苯并咪唑）、四氫苯并呋喃（例如，4, 5, 6, 7-四氫苯并呋喃）、吡啶（例如，4H-吡啶、2H-吡啶）、二氫喹啉（例如，1, 2-二氫喹啉）、四氫喹啉（例如，1, 2, 3, 4-四氫喹啉）、二氫異喹啉（例如，1, 2-二氫異喹啉）、四氫異喹啉（例如，1, 2, 3, 4-四氫異喹啉）、二氫吡嗪（例如，1, 4-二氫吡嗪）、1, 4-二氫環戊烷并[b]吡咯、1, 4-二氫環戊烷并咪唑、1, 4-二氫吡咯并[2, 3-d]咪唑等。

於本說明書中，「5 員至 7 員含氮雜環」之實例包含吡咯啉、哌啉以及升哌啉。

式(I)及(II)中之各符號係詳細定義如下。

R¹

於式(I)及(II)中，R¹ 為氮原子、視需要具有取代基之

烷基、視需要具有取代基之烯基或視需要具有取代基之環烷基。

R^1 之「視需要具有取代基之烷基」、「視需要具有取代基之烯基」以及「視需要具有取代基之環烷基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

R^1 較佳為氫原子或視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基，更佳為視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子、氰基、羥基、 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)等之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基等)，尤佳為 C_{1-6} 烷基(特別是異丁基)。

R^2

於式(I)中， R^2 為鹵素原子、羥基、氰(腈)基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)、視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基、視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基、或醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環)。

R^2 之「視需要具有取代基之胺基」的「胺基」係視需要於可取代位置具有 1 個或 2 個取代基。當取代基之數目為兩個時，各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含

前述之取代基群組 B。

R^2 之「視需要具有取代基之巰基」的「巰基」係視需要具有取代基且視需要經 1 或兩個氧予以氧化。取代基之實例包含前述之取代基群組 B。

R^2 之「視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基」的「烷基」係視需要於可取代位置具有(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個)除了經取代之胺基以外的取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含取代基群組 B(除了單-或二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{7-16} 芳烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基以及 C_{1-6} 烷基-羰基胺基以外)。「經取代之胺基」的「取代基」之實例包含未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基或未經取代或經取代之環烷基或醯基(例如, 經雜環取代之 C_{1-6} 環烷基或 C_{1-6} 烷基)等。

R^2 之「視需要具有取代基之烷氧基」的「烷氧基」係視需要具有(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個)取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含前述之取代基群組 B。

R^2 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」的「環狀烴基」以及「視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基」的「雜環基」係視需要具有(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個)取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含前述之取代基群

組 B。

R^2 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」的「環狀烴基」之實例包含彼等與前述取代基群組 A 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」的「3 員至 10 員環狀烴基」相似者。

R^2 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基」的「雜環基」之實例包含彼等與前述取代基群組 A 之「視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基」的「雜環基」相似者。

當 R^2 之「醯基」為 $-CO-NR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環。含氮雜環之實例包含彼等上文所述及者，且特佳者為嗎啉。

由 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成的「視需要具有取代基之含氮雜環」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

R^2 較佳為視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基)、視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基、或醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環(例如，嗎啉))，更佳為下列各者：
(1) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基)：

- (a) 羥基，
 - (b) 鹵素原子(例如，氟原子)，
 - (c) C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)，
 - (d) C₁₋₆ 烷基-羰基氧基(例如，乙醯基氧基)，
 - (e) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基(例如，吡啶基)，
 - (f) C₃₋₁₀ 環烷基(例如，環丙基)，以及
 - (g) 視需要具有酮基之環狀胺基(例如，吡咯啶基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、哌啶基、咪唑啶-1-基、吡唑啶-1-基等)；
- (2) 視需要具有 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基以及酮基之取代基的 3 員至 10 員雜環基(1, 2, 4-三唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、4, 5-二氫-1, 2, 4-噁二唑基、四唑基、四氫嘧啶基、噁唑基、哌啶基、吡咯啶基、六氫嘧啶基)；
- (3) 羧基；
- (4) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)：視需要具有 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)以及酮基之取代基的非芳香族雜環基(例如，二氧雜環戊烯基)；
- (5) C₁₋₆ 烷基-羰基(例如，乙醯基)；或
- (6) 式： $-CO-NR'R''$

式中，R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子(例如，

氟原子)之取代基的含氮雜環(例如, 四氫吡啶、嗎啉、吡咯啉、哌啉、7-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、升嗎啉、二氫苯并吡啶(例如, 3,4-二氫-2H-1,4-苯并吡啶))。

R^3

於式(II)中, R^3 為視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基、視需要具有取代基之烯基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之烷硫基、視需要具有取代基之烷基亞磺醯基、視需要具有取代基之烷基磺醯基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之芳基或視需要具有取代基之雜芳基。

R^3 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基」的「雜螺環」之實例包含由 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環非芳香族雜環(其除了碳原子外, 復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子)與 C_{3-10} 環烷(關於該 C_{3-10} 環烷, 可述及相應於上述 C_{3-10} 環烷基之環, 其係視需要與苯環縮合)所形成之螺環、由單環非芳香族雜環所形成之螺環等。

「雜螺環」之實例包含: 由 4 員至 7 員(較佳 5 員或 6 員)單環非芳香族雜環[例如, 吡咯啉、哌啉、嗎啉、硫代嗎啉、哌啶、氮雜環庚烷、吡啶啉、噻啶啉、咪啶啉、吡啶啉、噻啶啉、咪啶啉、二氧雜環戊烯(例如, 1,3-二氧雜環戊烯)、二氧雜環戊烷(例如, 1,3-二氧雜環戊烷)、二氫吡啶二啉(例如, 4,5-二氫-1,2,4-吡啶二啉)、2-硫酮基-1,3-吡啶啉、吡喃、四氫吡喃、硫代吡喃、四氫硫代吡喃、1-氧

化四氫硫代吡喃、1,1-二氧化四氫硫代吡喃、四氫呋喃、吡啶啉、吡啶啉、四氫嘧啶、二氫三唑(例如, 2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑)、四氫三唑(例如, 2,3,4,5-四氫-1H-1,2,3-三唑)等]與 C₃₋₁₀ 環烷(例如, 環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷等)或稠合環[(例如, 二氫茚、四氫萘、萘等), 其係由 C₃₋₁₀ 環烷與苯環所形成]所形成之螺環; 或由單環非芳香族雜環所形成之螺環; 較佳者為由吡咯啉、哌啉、嗎啉、硫代嗎啉、哌啶等與環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、二氫茚、四氫萘等所形成之螺環。

關於「雜螺環」, 可具體提及螺[二氫茚-1,4'-哌啶]等。

關於「雜螺環」之取代基, 可提及 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。

R³之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基」的「烷基」係視需要於可取代位置具有(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個)除了「視需要具有取代基之雜螺環」以外的取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含前述之取代基群組 A。

R³之「視需要具有取代基之烯基」、「視需要具有取代基之環烷基」、「視需要具有取代基之烷硫基」、「視需要具有取代基之烷基亞磺基」、「視需要具有取代基之烷基磺

醯基」、「視需要具有取代基之烷氧基」、「視需要具有取代基之芳基」以及「視需要具有取代基之雜芳基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

R^3 較佳為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)、視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基)、視需要具有取代基之 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)、視需要具有取代基之芳基(例如，苯基)、或視需要具有取代基之雜芳基(例如，噻吩基)，更佳為視需要經 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)或鹵素原子(例如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)、 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基)、視需要經 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)、視需要經 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)取代之芳基(例如，苯基)或雜芳基(例如，噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基)，更佳為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)。

X

於式(I)中，X 不存在，或為氫原子、視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環或視需要具有取代基之環烷基以外的基團取代之烷基。

X 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基」的「視需要具有取代基之雜螺環」之

實例包含彼等與前述 R^3 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 烷基」的「視需要具有取代基之雜螺環」相似者。

X 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基」的「烷基」係視需要於可取代位置具有(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個)除了視需要具有取代基之雜螺環以外的取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含鹵素原子、羥基、視需要具有取代基之烯基、視需要具有取代基之炔基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之環烷基氧基、視需要具有取代基之烷硫基、視需要具有取代基之烷基亞磺醯基、視需要具有取代基之烷基磺醯基、視需要具有取代基之烷氧基、視需要具有取代基之芳基、視需要具有取代基之雜芳基、視需要具有取代基之芳氧基、以及醯基。

就 X 而言, 例示作為「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之烷基」的「取代基」之該等「視需要具有取代基之烯基」、「視需要具有取代基之炔基」、「視需要具有取代基之環烷基」、「視需要具有取代基之環烷基氧基」、「視需要具有取代基之烷硫基」、「視需要具有取代基之烷基亞磺醯基」、「視需要具有取代基之烷基磺醯基」、「視需要具有取代基之烷氧基」、「視需要具有取代基之芳基」、「視需要具有取代基之雜芳基」以及「視需要具有取代基之芳氧基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、

較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

X 之「視需要具有取代基之環烷基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

X 較佳為下列各者

- (1) 氫原子；
- (2) 視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代的 C₁₋₆ 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、己基)
 - (a) 鹵素原子 (例如，氟原子)，
 - (b) 羥基，
 - (c) 視需要具有 C₁₋₆ 烷氧基 (例如，甲氧基) 或鹵素原子 (例如，氟原子) 之 C₁₋₆ 烷氧基 (例如，甲氧基、乙氧基)，
 - (d) C₁₋₆ 烷硫基 (例如，甲硫基)，
 - (e) 芳基 (例如，苯基)，
 - (f) 視需要具有 C₁₋₆ 烷氧基 (例如，甲氧基) 或鹵素原子 (例如，氟原子) 之芳氧基 (例如，苯氧基)，以及
 - (g) 雜芳基 (例如，噻吩基、噻唑基)；或
- (3) C₃₋₁₀ 環烷基 (例如，環丙基)，更佳為視需要經 C₁₋₆ 烷氧基 (例如，甲氧基、乙氧基) 取代之 C₁₋₆ 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基)。

X¹

於式 (II) 中，X¹ 為視需要經除了視需要具有取代基之

雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基。

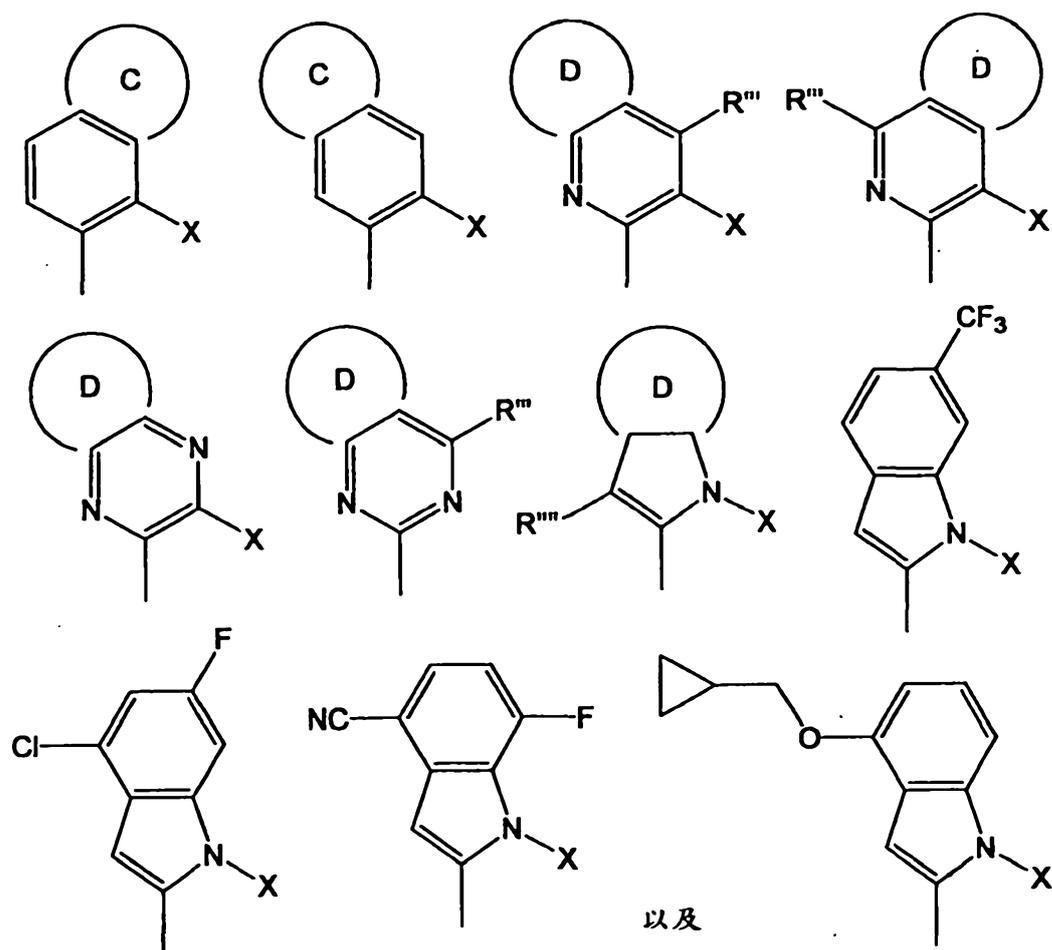
X^1 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基」的「視需要具有取代基之雜螺環」之實例包含彼等與前述 R^3 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 烷基」的「視需要具有取代基之雜螺環」相似者。

X^1 之「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基」的「 C_{1-6} 伸烷基」係視需要於可取代位置具有(例如, 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個)除了視需要具有取代基之雜螺環以外的取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含前述之取代基群組 A。

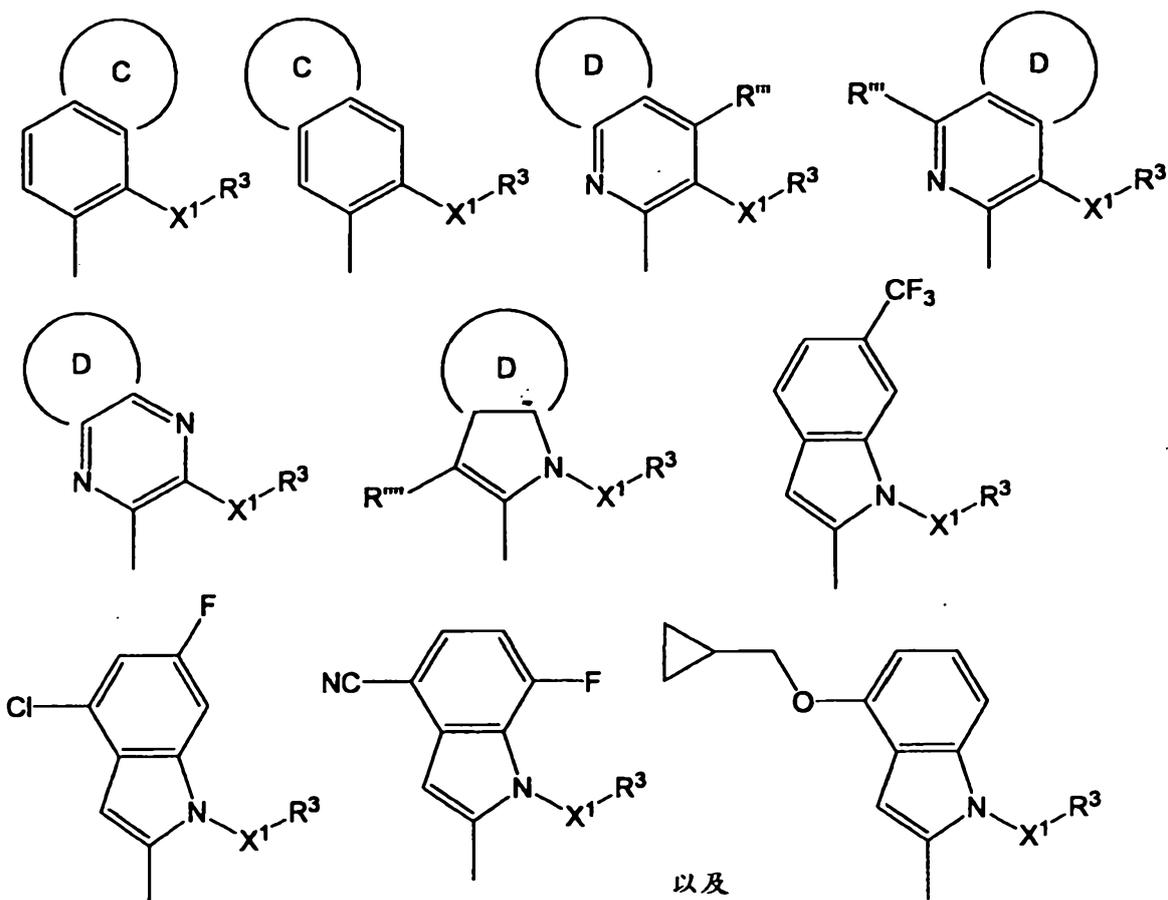
X^1 較佳為「視需要經除了視需要具有取代基之雜螺環以及酮基以外的基團取代之 C_{1-6} 伸烷基」, 更佳為 C_{1-6} 伸烷基(例如, 亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基)。

環 A 及環 A^1

於式(I)中, 環 A 為視需要具有取代基之雜環, 且於式(II)中, 環 A^1 為視需要具有取代基之稠合雜環。然而, 環 A 不為下列各者:

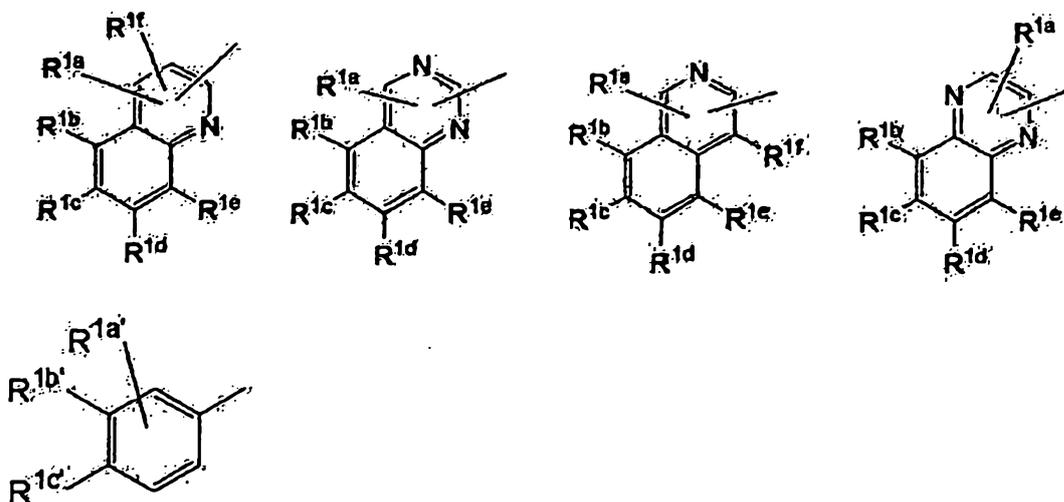


其中，-X 係如上文所定義，環 C 為視需要具有取代基之雜環，環 D 為視需要具有取代基之苯環，R^{'''} 為經取代之烷基或經取代之烷氧基以及 R^{''''} 為取代基；以及環 A¹ 不為下列各者：



其中，環 C 為視需要具有取代基之雜環，環 D 為視需要具有取代基之苯環， R''' 為經取代之烷基或經取代之烷氧基， R'''' 為取代基，以及其他符號係如上文所定義。

更佳地，環 A 之「視需要具有取代基之雜環」的「雜環」以及環 A¹ 之「視需要具有取代基之稠合雜環」的「稠合雜環」不為下列環。



其中

R^{1a} 為視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、經 C₁₋₄ 烷氧基取代之 C₃₋₆ 環烷氧基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基氧基、視需要經取代之 C₃₋₆ 炔基、視需要經取代之 C₃₋₆ 炔基氧基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C₁₋₄ 烷氧基羰基或視需要經取代之 C₁₋₄ 烷基羰基；

R^{1b} 及 R^{1e} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、氰基、視需要經取代之 C₁₋₈ 烷基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、或鹵素原子；

R^{1c} 及 R^{1d} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、視需要經取代之 C₂₋₆ 炔基、視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視需要經取代之 C₅₋₆ 環烯基、視需要經取代之 C₆₋₁₀ 芳基、視需要經取代之 C₇₋₁₄ 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要

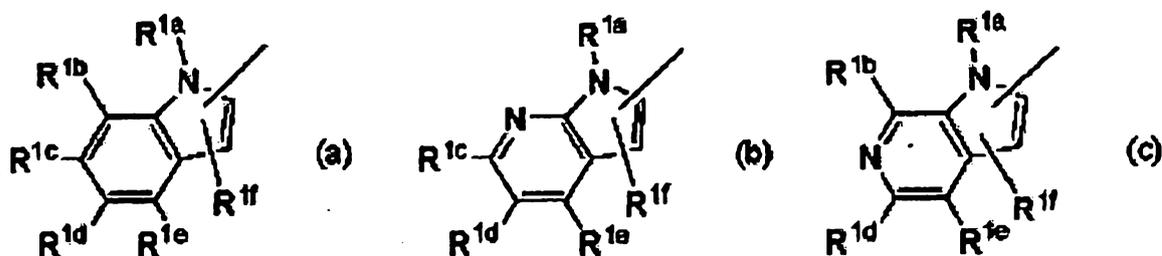
經取代之 5 員或 6 員飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基；

R^{1f} 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基；

$R^{1a'}$ 為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經鹵素原子、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷氧

基、視需要經取代之胺基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基或視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基；

或 $R^{1a'}$ 為氫原子； $R^{1b'}$ 及 $R^{1c'}$ 之組合與苯環形成稠合環，該稠合環含有至少一個雜原子。



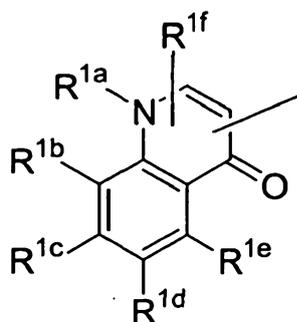
其中， R^{1a} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基- C_{1-4} 烷基；

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及 R^{1e} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-60} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基

磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基羰基氧基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基；

R^{1f} 為氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰

基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基。



其中， R^{1a} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基；

R^{1b} 及 R^{1e} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基或視需要經取代之胺基羰基；

R^{1c} 及 R^{1d} 為相同或相異，且各自獨立地為氫原子、鹵素原子、羥基、甲醯基、羧基、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{5-6} 環烯基、

視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環雜芳基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之飽和雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷硫基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳硫基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基亞磺醯基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳氧基、視需要經取代之 C_{7-14} 芳烷基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基氧基、視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基 C_{1-4} 烷基氧基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之胺基羰基、視需要經取代之胺基磺醯基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基羰基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基羰基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基羰基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基羰基或視需要經取代之 5 員至 10 員單環或多環之雜芳基羰基；

R^{1f} 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基、視需要經取代之 C_{3-6} 炔基氧基或視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基氧基。

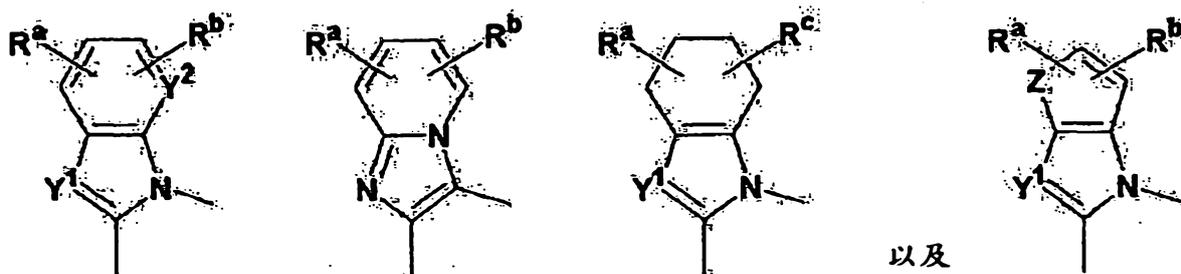
環 A 之「視需要具有取代基之雜環」以及環 A^1 之「視

需要具有取代基之稠合雜環」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

環 A 較佳為單環雜環，例如，嘓啶、吡咯、咪唑、吡唑或三唑(1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-三唑)等；或稠合雜環，例如，吲哚、苯并咪唑、1H-吡咯并[1, 2-b]吡啶、3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶、咪唑并[1, 2-a]吡啶、5, 6, 7, 8-四氫咪唑并[1, 2-a]吡啶、4, 5, 6, 7-四氫-1H-吲哚、4, 5, 6, 7-四氫-1H-苯并咪唑、1, 4-二氫環戊烷并[b]吡咯、1, 4-二氫吡咯并[3, 2-b]吡咯、4H-呋喃并[3, 2-b]吡咯、4H-噻吩并[3, 2-b]吡咯、1, 4-二氫環戊烷并咪唑、1, 4-二氫吡咯并[2, 3-d]咪唑、1H-呋喃并[2, 3-d]咪唑、1H-噻吩并[2, 3-d]咪唑、咪唑并[1, 2-a]嘓啶、咪唑并[1, 2-a]吡嘓、咪唑并[1, 2-c]嘓啶、咪唑并[1, 2-b]嘓嘓、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噻唑、喹啉、異喹啉等；其中，各者皆視需要具有 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自取代基群組 A 之取代基。

較佳之環 A¹ 為選自環 A 之稠合雜環。

各環 A 及環 A¹ 更佳為下列任一式所表示之環：



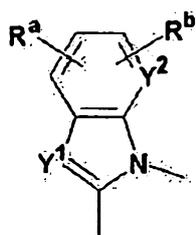
其中，R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子(例如，氟原子、氯原子)、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取

代基之烷氧基(例如, 甲氧基)、或醯基(例如, C_{1-6} 烷氧基-羰基)(特佳為氫原子);

R^c 為氫原子、鹵素原子(例如, 氟原子、氯原子)、 $=O$ 、 $=S$ 、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基(例如, 甲氧基)、或醯基(例如, C_{1-6} 烷氧基-羰基);

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N ; 以及

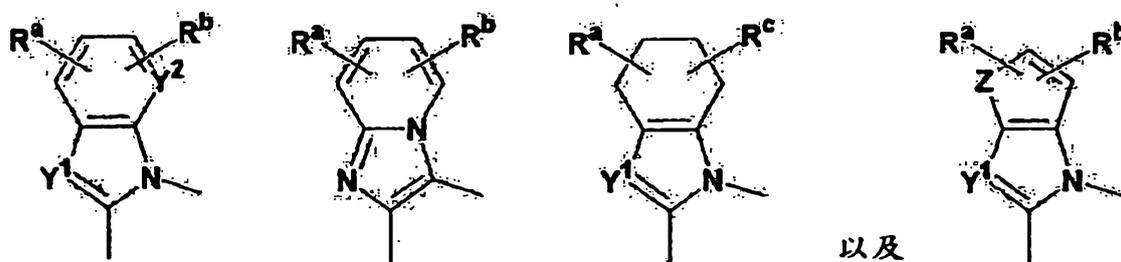
Z 為 CH_2 、 NH 、 O 或 S , 更佳為以下式所示之環:



其中, Y^1 、 Y^2 、 R^a 及 R^b 係如上文所定義。

R^a 、 R^b 或 R^c 之「視需要具有取代基之烷基」以及「視需要具有取代基之烷氧基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時, 各取代基可為相同或相異。

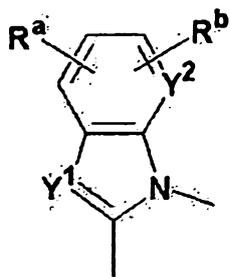
各環 A 及環 A¹ 更佳為下列任一式所表示之環:



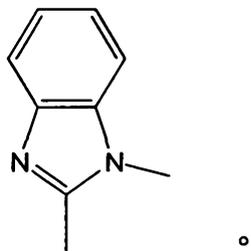
其中, R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子(例如, 氟原子、氯原子)、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基)、或 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如, 甲氧基羰基)(特佳為氫原子);

R^c 為氫原子或 $=O$;

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N；以及
Z 為 S，更佳為下式所表示之環：



其中， R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子(例如，氟原子、氯原子)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)、或 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基)(更佳為氫原子)；以及
 Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N，更佳為下列者：



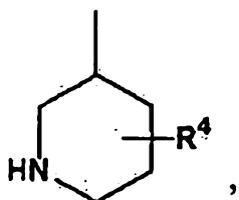
環 B

於式(II)中，環 B 為視需要具有取代基之 5 員至 7 員含氮雜環， n 為 0、1 或 2，以及構成環 B 之 NH 為未經取代。

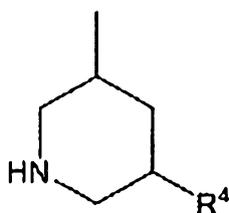
環 B 之「視需要具有取代基之 5 員至 7 員含氮雜環」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基，或者鍵結至環 B 之相鄰碳原子的兩個取代基可相互鍵結以形成 C_{3-10} 環烷(例如，環戊烷、環己烷)而與環 B 縮合。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

環 B 較佳為視需要具有 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自

取代基群組 A 之取代基的 6 員 (n=1) 含氮雜環，更佳為以下式：



更佳為以下式所示之環：



其中，R⁴ 為

氫原子，

鹵素原子，

羥基，

氰(腈)基，

視需要具有取代基之胺基，

視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)，

視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基，

視需要具有取代基之烷氧基，

視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基，

視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基，或

醯基(其中，當該醯基為 -CONR' R'' 時，R' 及 R'' 兩者皆為氮

原子，或 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有

取代基之含氮雜環)。

R⁴ 之「視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之

烷基」的「烷基」係視需要於可取代位置具有(例如，1至5個、較佳1至3個)除了經取代之胺基以外的取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。取代基之實例包含取代基群組 B (除了單-或二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{7-16} 芳烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基以及 C_{1-6} 烷基-羰基胺基以外)。「經取代之胺基」的「取代基」之實例包含未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基或未經取代或經取代之環烷基或醯基(例如，經 C_{1-6} 環烷基或雜環取代之 C_{1-6} 烷基)等。

R^4 之「視需要具有取代基之烷氧基」、「視需要具有取代基之3員至10員環狀烴基」以及「視需要具有取代基之3員至10員雜環基」的取代基之實例包含1至5個、較佳1至3個選自前述取代基群組 B 之取代基。當取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

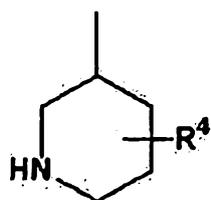
R^4 之「視需要具有取代基之胺基」的「取代基」之實例包含1或2個選自前述取代基群組 B 之取代基。當取代基之數目為兩個時，各取代基可為相同或相異。

R^4 之「視需要具有取代基之巰基」的「取代基」之實例包含前述之取代基群組 B。該巰基可經1或2個氧予以氧化。

由 R' 及 R'' 與氮原子一起形成之「視需要具有取代基之含氮雜環」的取代基之實例包含1至5個、較佳1至3個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取代基之數目

為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

環 B 更佳為下式所示之環：



其中，R⁴ 為下列各者：

氫原子，

鹵素原子，

羥基，

氰(腈)基，

視需要具有 1 或 2 個選自取代基群組 B 之取代基的胺基，

視需要具有選自取代基群組 B 之取代基的巰基(該巰基係視需要經氧化)，

視需要具有 1 或 2 個選自取代基群組 B 之取代基的 C₁₋₆ 烷基，

視需要具有選自取代基群組 B 之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基，

視需要具有 1 至 3 個選自取代基群組 B 之取代基的 3 員至 10 員環狀烴基，

視需要具有 1 至 3 個選自取代基群組 B 之取代基的 3 員至 10 員雜環基，

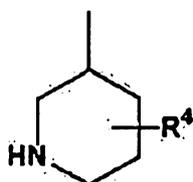
羧基，

視需要具有 1 至 3 個選自取代基群組 B 之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，或

以式： $-\text{CONR}'\text{R}''$ 所示之基團

其中， R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基的含氮雜環。

環 B 更佳為下式所示之環：



其中， R^4 為下列各者：

- (1) 氫原子；
- (2) 氰(腈)基；
- (3) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基)：
 - (a) 羥基，
 - (b) C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)，
 - (c) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如，乙醯基氧基)，
 - (d) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基(例如，吡啶基、吡唑基、三唑基)，
 - (e) C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)，以及
 - (f) 視需要具有酮基之環狀胺基(例如，吡咯啶基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、哌嗪基、咪唑啉-1-基、吡啶啉-1-基等)；
- (4) 視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基的 3 員至 10 員雜環基(1, 2, 4-三唑基、1, 3, 4-噁二唑基、

1, 2, 4-噁二唑基、4, 5-二氫-1, 2, 4-噁二唑基、四唑基、四氫嘧啶基、噁唑基、哌啶基、吡咯啶基、六氫嘧啶基)；

(5) 羧基；

(6) 視需要具有 1 至 3 個選自下述之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)；視需要具有 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)以及酮基之取代基的非芳香族雜環基(例如，二氧雜環戊烯基)；或

(7) 以式： $-CO-NR'R''$ 所示之基團

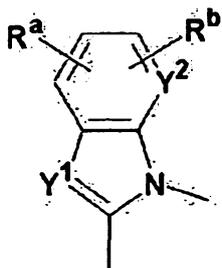
式中，R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子(例如，氟原子)之取代基的含氮雜環(例如，四氫吡啶、嗎啉、吡咯啶、哌啶、7-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、升嗎啉、二氫苯并噁吡啶(例如，3, 4-二氫-2H-1, 4-苯并噁吡啶))。

化合物(I)之較佳實例包含下列各者。

[化合物 I-1]

如式(I)所示之化合物或其鹽，其中

環 A 為下式所示之環：



其中，R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基或醯基(特佳

為氫原子)；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N；

R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基；

R^2 為視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基)或醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環(例如，嗎啉))；以及

X 為視需要經烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)取代之 C_{1-6} 烷基。

此處， R^1 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。

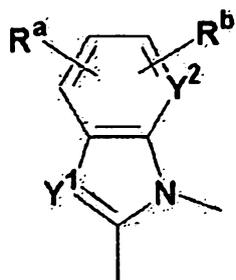
R^a 或 R^b 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」以及「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。

R^2 之「視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之 C_{1-6} 烷基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。

由 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成的「視需要具有取代基之含氮雜環」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

[化合物 I-2]

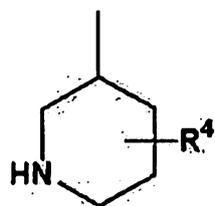
如式(II)所示之化合物或其鹽，其中
環 A¹ 為下式所示之環：



其中，R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基、或醯基(特佳為氫原子)；

Y¹ 及 Y² 各自獨立地為 CH 或 N，

環 B 為下式所示之環：



其中，R⁴ 為下列各者：

氫原子，

鹵素原子，

羥基，

氰(腈)基，

視需要具有取代基之胺基，

視需要具有取代基之巰基(該巰基係視需要經氧化)，

視需要具有取代基之烷基，

視需要具有取代基之烷氧基，

視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基，

視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基，或
醯基；

R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基；以及

X^1 為 C_{1-6} 伸烷基。

此處， R^1 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」以及 R^3 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。

R^a 或 R^b 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」以及「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。

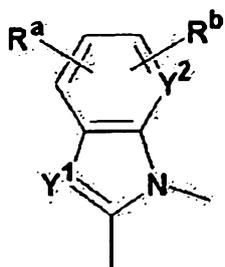
R^4 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」、「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」、「視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」以及「視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

R^4 之「視需要具有取代基之胺基」的「取代基」之實例包含 1 或 2 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取代基之數目為兩個時，各取代基可為相同或相異。

R^4 之「視需要具有取代基之巰基」的「取代基」之實例包含前述之取代基群組 B。該巰基可經 1 或 2 個氧予以氧化。

[化合物 I-3]

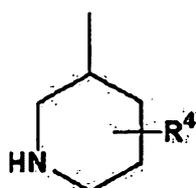
如式(II)所示之化合物或其鹽，其中
環 A¹ 為下式所示之環：



其中，R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基或醯基（特佳為氫原子）；

Y¹ 及 Y² 各自獨立地為 CH 或 N，

環 B 為下式所示之環：



其中 R⁴ 為下列各者：

氫原子，

鹵素原子，

羥基，

氰(腈)基，

視需要具有取代基之胺基，

視需要具有取代基之巰基（該巰基係視需要經氧化），

視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之烷基，

視需要具有取代基之烷氧基，

視需要具有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基，
 視需要具有取代基之 3 員至 10 員雜環基，或
 醯基(其中，當該醯基為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氮
 原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具
 有取代基之含氮雜環)；

R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基；以及

X^1 為 C_{1-6} 伸烷基。

此處， R^1 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」以及 R^3
 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的取代基之實例包
 含 1 至 5 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代
 基。

R^a 或 R^b 之「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基」以及「視
 需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的取代基之實例包含 1 至 5
 個、較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。

R^4 之「視需要具有除了經取代之胺基以外的取代基之
 C_{1-6} 烷基」、「視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」、「視需要具
 有取代基之 3 員至 10 員環狀烴基」以及「視需要具有取代
 基之 3 員至 10 員雜環基」的取代基之實例包含 1 至 5 個、
 較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。

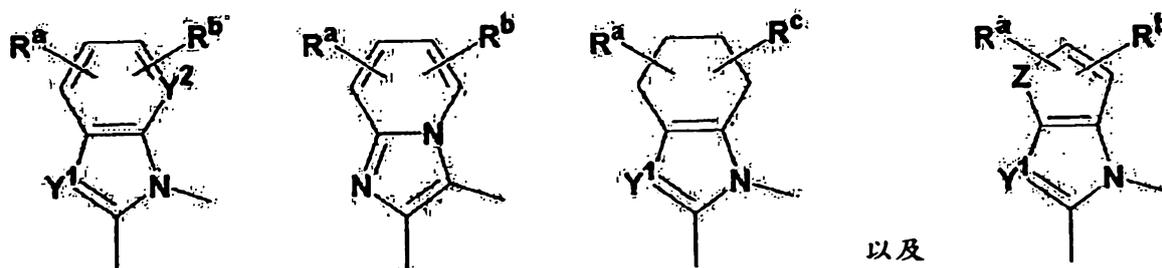
由 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成的「視需要
 具有取代基之含氮雜環」的取代基之實例包含 1 至 5 個、
 較佳 1 至 3 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取
 代基之數目為兩個或更多個時，各取代基可為相同或相異。

R^4 之「視需要具有取代基之胺基」的「取代基」之實例包含 1 或 2 個選自前述取代基群組 B 之取代基。當上述取代基之數目為兩個時，各取代基可為相同或相異。

R^4 之「視需要具有取代基之巰基」的「取代基」之實例包含前述之取代基群組 B。該巰基可經 1 或 2 個氧予以氧化。

[化合物 I-4]

如式(II)所示之化合物或其鹽，其中環 A^1 為下列任一式所示之環：



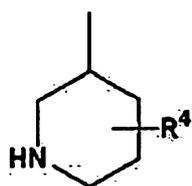
其中， R^a 及 R^b 各自獨立地為氫原子、鹵素原子(例如，氟原子、氯原子)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)、或 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基)(特佳為氫原子)；

R^c 為氫原子、或=O；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N；

Z 為 S，

環 B 為下式所示之環：



其中， R^4 為下列各者：

- (1) 氫原子，
- (2) 氰(腈)基，
- (3) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基)：
 - (a) 羥基，
 - (b) C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)，
 - (c) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如，乙醯基氧基)，
 - (d) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基(例如，吡啶基、吡唑基、三唑基)，
 - (e) C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)，以及
 - (f) 視需要具有酮基之環狀胺基(例如，吡咯啶基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、哌啶基、咪唑啶-1-基、吡啶-1-基等)，
- (4) 視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基的 3 員至 10 員雜環基(1, 2, 4-三唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、4, 5-二氫-1, 2, 4-噁二唑基、四唑基、四氫嘧啶基、噁唑基、哌啶基、吡咯啶基、六氫嘧啶基)，
- (5) 羧基，
- (6) 視需要具有 1 至 3 個選自下述之取代基的 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)：視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)以及酮基之取代基的非芳香族雜環基(例如，二氧雜環戊烯基)，或
- (7) 以式： $-CO-NR'R''$ 表示之基團

其中，R' 及 R" 各自為氫原子，或者 R' 及 R" 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子(例如，氟原子)之取代基的含氮雜環(例如，四氫吡啶、嗎啉、吡咯啉、哌啶、7-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、升嗎啉、二氫苯并吡啶(例如，3,4-二氫-2H-1,4-苯并吡啶))；

R³ 為視需要經 C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)或鹵素原子(例如，氟原子)取代之 C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)、C₁₋₆ 烷硫基(例如，甲硫基)、視需要經 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)取代之 C₃₋₁₀ 環烷基(例如，環丙基)、視需要經 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)取代之芳基(例如，苯基)或雜芳基(例如，噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基)；以及

X¹ 為 C₁₋₆ 伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基)。

[化合物 I-5]

如式(I)所示之化合物或其鹽，其中環 A 為視需要具有取代基之嘧啶、視需要具有取代基之吡咯、視需要具有取代基之咪唑、視需要具有取代基之吡唑或視需要具有取代基之三唑(例如，1,2,3-三唑、1,2,4-三唑)；

R² 為下列各者：

(1) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基)：

(a) 羥基，

(b) 鹵素原子(例如，氟原子)，

- (c) C₁₋₆ 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基),
- (d) C₁₋₆ 烷基-羰基氧基(例如, 乙醯基氧基),
- (e) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之芳香族雜環基(例如, 吡啶基),
- (f) C₃₋₁₀ 環烷基(例如, 環丙基), 以及
- (g) 視需要具有酮基之環狀胺基(例如, 吡咯啶基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、哌啶基、咪唑啶-1-基、吡啶啶-1-基等),
- (2) 視需要具有 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基以及酮基之取代基的 3 員至 10 員雜環基(1, 2, 4-三唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、4, 5-二氫-1, 2, 4-噁二唑基、四唑基、四氫嘧啶基、噁唑基、哌啶基、吡咯啶基、六氫嘧啶基),
- (3) 羧基,
- (4) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基): 視需要具有 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基)以及酮基之取代基的非芳香族雜環基(例如, 二氧雜環戊烯基),
- (5) C₁₋₆ 烷基-羰基(例如, 乙醯基), 或
- (6) 以式: -CO-NR' R" 表示之基團

其中, R' 及 R" 各自為氫原子, 或者 R' 及 R" 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子(例如, 氟原子)之取代基的含氮雜環(例如, 四氫吡啶、嗎啉、吡咯啶、哌啶、7-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、升嗎啉、二氫苯

并啞吡(例如, 3,4-二氫-2H-1,4-苯并啞吡));

R^1 為 C_{1-6} 烷基(例如, 異丁基); 以及

X 為下列各者:

(1) 氫原子,

(2) 視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代的 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、己基):

(a) 鹵素原子(例如, 氟原子),

(b) 羥基,

(c) 視需要具有 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基)或鹵素原子(例如, 氟原子)之 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基),

(d) C_{1-6} 烷硫基(例如, 甲硫基),

(e) 芳基(例如, 苯基),

(f) 視需要具有 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基)或鹵素原子(例如, 氟原子)之芳氧基(例如, 苯氧基), 以及

(g) 雜芳基(例如, 噻吩基、噻唑基), 或

(3) C_{3-10} 環烷基(例如, 環丙基)。

此處, 就環 A 而言, 「視需要具有取代基之嘧啶」的「嘧啶」、「視需要具有取代基之吡咯」的「吡咯」、「視需要具有取代基之咪唑」的「咪唑」、「視需要具有取代基之吡唑」的「吡唑」以及「視需要具有取代基之三唑」的「三唑」之取代基的實例包含 1 至 3 個選自前述取代基群組 A 之取代基。

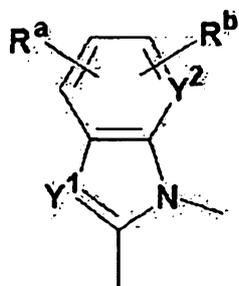
[化合物 I-6]

如式(I)所示之化合物或其鹽, 其中

R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基；

R^2 為醯基(其中，當該醯基為 $-CONR'R''$ 時， R' 及 R'' 兩者均為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有取代基之含氮雜環)；

環 A 為以下式所示之環：



其中， R^a 及 R^b 各自為氫原子；且 Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N，以及

X 為視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基。

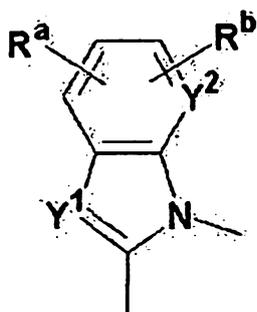
[化合物 I-7]

如式(II)所示之化合物或其鹽，其中

R^1 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷基，

R^3 為視需要具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基，

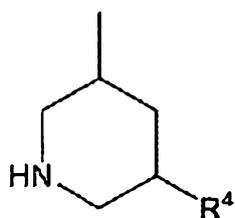
環 A^1 為以下式所示之環：



其中 R^a 及 R^b 各自為氫原子；且 Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CH 或 N，

X^1 為 C_{1-6} 伸烷基，以及

環 B 為下列者：



其中， R^4 為 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基的含氮雜環。

化合物(I)及化合物(II)之鹽類的實例包含下列各者：金屬鹽類、銨鹽類、與有機鹼形成之鹽類、與無機酸形成之鹽類、與有機酸形成之鹽類、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽類等。

金屬鹽之較佳實例包含鹼金屬鹽類，例如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。

與有機鹼形成之鹽的較佳實例包含與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、2,6-二甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N-二苯甲基伸乙基二胺等形成之鹽。

與無機酸形成之鹽的較佳實例包含與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

與有機酸形成之鹽的較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

與鹼性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與精胺酸、離

胺酸、鳥胺酸等形成之鹽。

與酸性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與天冬胺酸，麩胺酸等形成之鹽。

其中，較佳者為醫藥上可接受之鹽。當該化合物具有酸性官能基時，其實例包含無機鹽類，例如，鹼金屬鹽類（例如，鈉鹽、鉀鹽等）、鹼土金屬鹽類（例如，鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等）等，銨鹽類等。當該化合物具有鹼性官能基時，其實例包含與無機酸類，例如，鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽類，以及與有機酸類，例如，乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

化合物(I)及化合物(II)之製造方法顯示如下。

化合物(I)及化合物(II)係藉由例如下列反應式中所示之方法或其類似方法等而獲得。

反應式中所示之化合物(II)至(XXXXI)可各自形成鹽。該鹽類之實例包含與化合物(I)及化合物(II)之鹽類相似者。

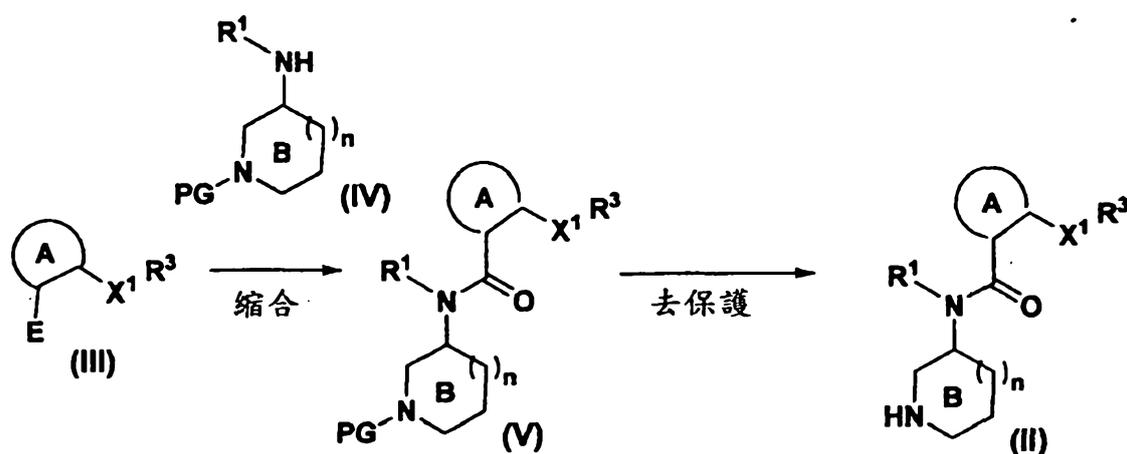
於各步驟中所獲得之化合物亦可作為反應混合物或作為粗產物而直接使用於下一反應。此外，該化合物亦可根據習知方法自反應混合物中單離出，且可藉由已知方法例如相轉移、濃縮、溶劑萃取、分餾、pH轉換、結晶、再結晶、層析等單離與純化。

該化合物之反應式係顯示如下。

反應式中，化合物之各符號係如上文所定義。R 為 C₁₋₄

烷基，E 為羧基、羧基之鹼金屬鹽、氯羰基、酸酐、三氯甲基、三氯甲基羰基或酯基，Q 為氫原子或鹼金屬原子，W 為氫原子或任何取代基，V 為氫原子、烷基或鹼金屬原子，LG 為離去基(例如，氯基、溴基、碘基、甲磺酸酯基等)或羥基，以及 PG 為 N-保護基(例如，苯甲基、第三丁氧基羰基、苯甲基氧基羰基等)。

(反應 1)



化合物(V)可藉由化合物(III)與化合物(IV)之縮合反應製造。

化合物(III)可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bioorg. Med. Chem.)*, 2001, vol. 9, page 1045-1057 等中之方法，或其類似方法。

化合物(IV)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.)*, 2005, vol. 15, page 833-838 或 EP1757582 等中之方法，或其

類似方法。

當 E 為羧基時，縮合反應係根據習知之胜肽合成技術進行，例如，酸性氯法(acid chloride method)、酸酐法、混合酸酐法(mixed anhydride method)、使用 N,N' -二環己基碳二亞胺(DCC)之方法、活化酯法(active ester method)、使用 N,N' -羰基二咪唑(CDI)之方法、使用氰基磷酸二乙酯(DEPC)之方法、使用 N-乙基-N' -(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC·HCl)與 1-羥基苯并三唑(HOBt)之方法等。相對於每 1 莫耳化合物(III)，化合物(IV)之使用比例為約 1 至 2 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.1 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物(III)，使用於上述方法之試劑的使用比例為約 1 莫耳至大量過量，較佳為約 1.1 至 5 莫耳。反應溫度通常為 -10 至 80°C，較佳為 0 至 30°C。

當 E 為羧基之鹼金屬鹽時，縮合反應係根據使用 WSC·HCl 與 HOBt 之方法有利地進行。相對於每 1 莫耳化合物(III)，化合物(IV)之使用量為約 1 至 2 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.1 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物(III)，WSC·HCl 之使用量為約 1 至 4 莫耳，較佳為約 1.5 至 2.5 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物(III)，HOBt 之使用量為約 1 至 8 莫耳，較佳為約 2.5 至 5.0 莫耳。反應溫度通常為 -10 至 100°C，較佳為 40 至 70°C。

於上述兩種情況下，縮合反應較佳係於溶劑中進行。可使用之溶劑的實例包含：鹵化烴類，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醚類，例如二乙醚、四

氫呋喃、二噁烷等；醯胺類，例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；二甲亞砷；吡啶；乙腈；及其混合溶劑。

雖然反應時間是依據所使用之試劑與溶劑而變化，但通常為 30 分鐘至 3 天，較佳為 30 分鐘至 15 小時。

化合物(V)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化-還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

化合物(II)可藉由移除化合物(V)之 N-保護基 PG 而製造。此外，於前述各反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或羥基作為取代基時，可將胜肽化學等中常用之保護基引入此等基團中。可視需要於反應後移除保護基而獲得目標產物。這些保護基之引入與移除可根據本身已知之方法進行，例如，揭示於 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999)等中之方法。

胺基保護基之實例包含甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羧基、苯基羧基、C₁₋₆ 烷氧基-羧基、烯丙基氧基羧基(Alloc)、苯基氧基羧基、苄基甲基氧基羧基(Fmoc)、C₇₋₁₀ 芳烷基-羧基(例如，苯甲基羧基等)、C₇₋₁₀ 芳烷基氧基-羧基(例如，苯甲基氧基羧基(Cbz)等)、C₇₋₁₀ 芳烷基(例如，苯甲基等)、三苯甲基、酞醯基、二硫雜琥珀醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基等，其中，各者皆視需要具有取代基。該取代基之實例包含苯基、鹵素原子、C₁₋₆ 烷基-羧基、視需要經鹵素原子取

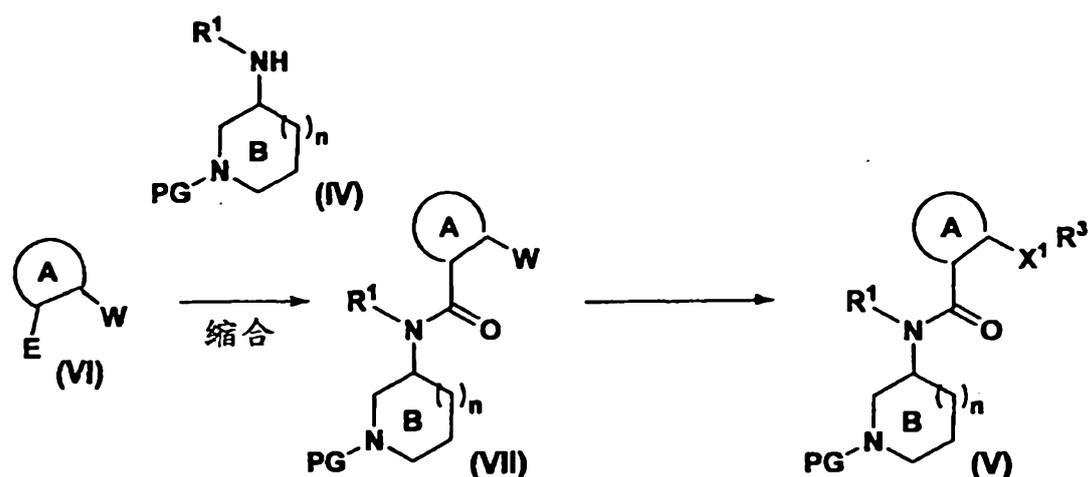
代之 C₁₋₆ 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)、硝基等, 且該取代基之數目為 1 至 3 個。

羧基保護基之實例包含 C₁₋₆ 烷基、烯丙基、苯甲基、苯基、三苯甲基、三烷基矽烷基等, 其中, 各者皆視需要具有取代基。該取代基之實例包含鹵素原子、甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基、視需要經鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)、硝基等, 且該取代基之數目為 1 至 3 個。

羰基保護基之實例包含 C₁₋₆ 烷基、C₇₋₂₀ 芳烷基(例如, 苯甲基、三苯甲基等)、甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基、苯甲醯基、C₇₋₁₀ 芳烷基-羰基(例如, 苯甲基羰基等)、2-四氫吡喃基、四氫呋喃基、三烷基矽烷基(例如, 三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二異丙基乙基矽烷基等等), 其中, 各者皆視需要具有取代基。該取代基之實例包含鹵素原子、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₇₋₁₀ 芳烷基(例如, 苯甲基等)、C₁₋₆ 烷氧基、硝基等, 且該取代基之數目為 1 至 4 個。

當化合物(II)係以游離化合物之形式獲得時, 其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為目標鹽, 且當化合物(II)係以鹽之形式獲得時, 其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為游離形式或其他目標鹽。

(反應 2)



化合物(VII)可藉由使化合物(VI)與化合物(IV)反應而製造。

化合物(VI)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Journal of Organic Chemistry* (*J. Org. Chem.*), 2002, vol. 67, page 9276-9287 等中之方法，或其類似方法。

化合物(VI)與化合物(IV)之縮合反應可於製造前述化合物(V)所使用之條件下進行。

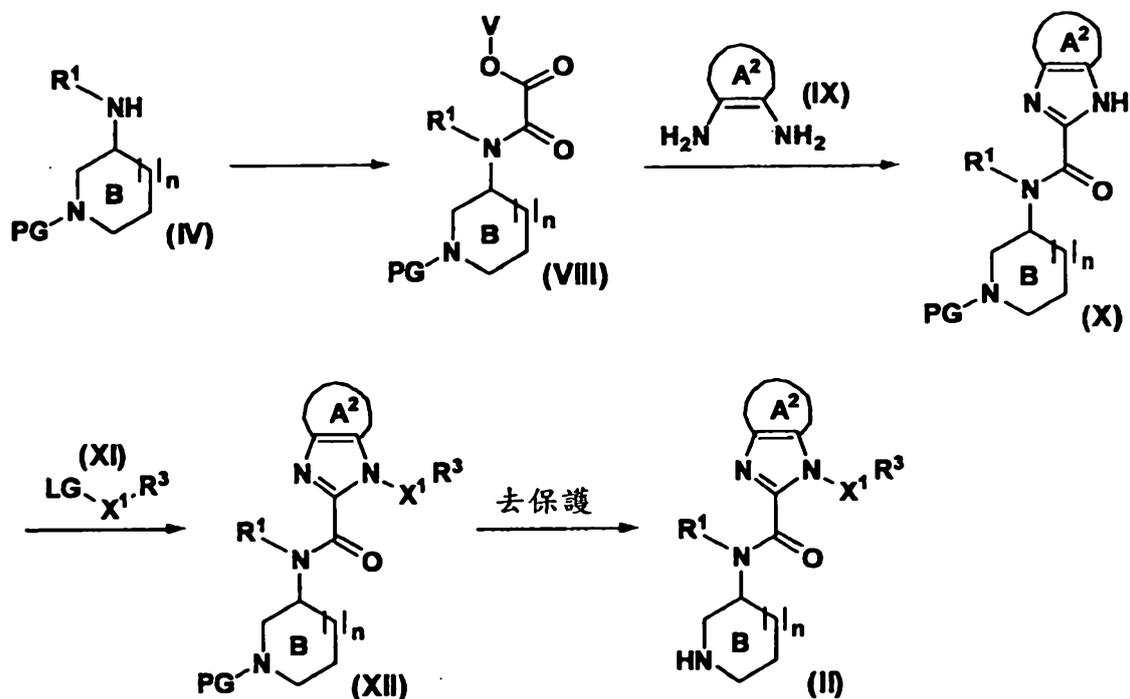
化合物(V)可由化合物(VII)製造。

由化合物(VII)製造化合物(V)之反應可根據本身已知之方法進行，例如，描述於 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*), 2000, vol. 10, page 957-961 or *Journal of Medicinal Chemistry* (*J. Med. Chem.*), 1996, vol. 39, page 2856-2859 等中之方法，或其類似方法。

化合物(V)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應

與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 3)



此方法係用於製造化合物(II)，其中環 A¹ 為稠合咪唑環。

化合物(VIII)可由化合物(IV)製造。

化合物(VIII)可根據已知之方法(例如，敘述於 Tetrahedron, 1993, vol. 49, page 4015-4034 等中之方法，或其類似方法)使用化合物(IV)製造。

化合物(IX)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1995, vol. 38, page 4906-4916 或 Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem.

Soc.), 2006, vol. 128, page 8569-8574 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bio. Med. Chem.), 1998, vol. 6, page 163-172 等中之方法，或其類似方法。

化合物(X)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Chemical Society Perkin transaction 2 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2), 2001, page 1817-1823 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638-4640 等中之方法，或其類似方法)由化合物(VIII)與化合物(IX)製造。

當 LG 為可取代之離去基時，化合物(XI)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 W02005003122 等中之方法，或其類似方法。

當 LG 為羥基時，化合物(XI)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 W02005003122 等中之方法，或其類似方法。

化合物(XII)可根據已知之方法(例如，敘述於 EP1479676 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638-4640 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 2819-2824 等中之方法，或其類似方法)由化合物(X)與化合物(XI)製造。

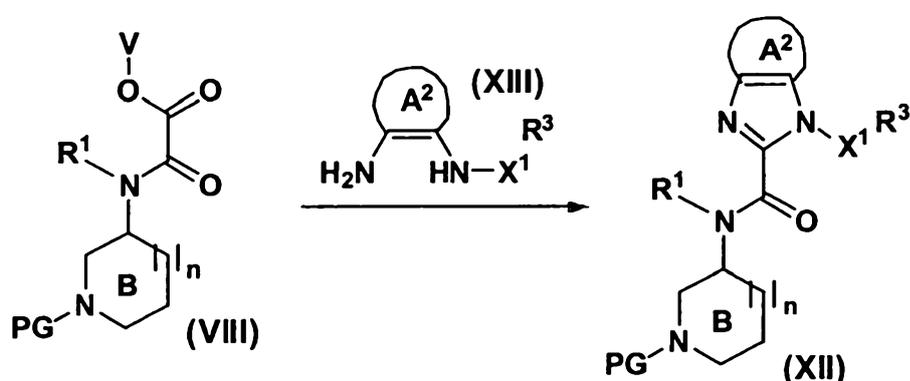
化合物(XII)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醃化

反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

化合物(II)可藉由自化合物(XII)移除N-保護基PG而製造。於上述各反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或羥基作為取代基時，可使用胍肽化學等中常用之保護基來保護這些基團。於此情況下，可視需要於反應後移除保護基而獲得目標產物。這些保護基可根據本身已知之方法(例如，敘述於Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999)中等之方法)引入或移除。

當化合物(II)係以游離化合物之形式獲得時，其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為目標鹽，且當化合物(II)係以鹽之形式獲得時，其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為游離之形式或其他目標鹽。

(反應 4)



化合物(XII)亦可由化合物(VIII)與化合物(XIII)製造。

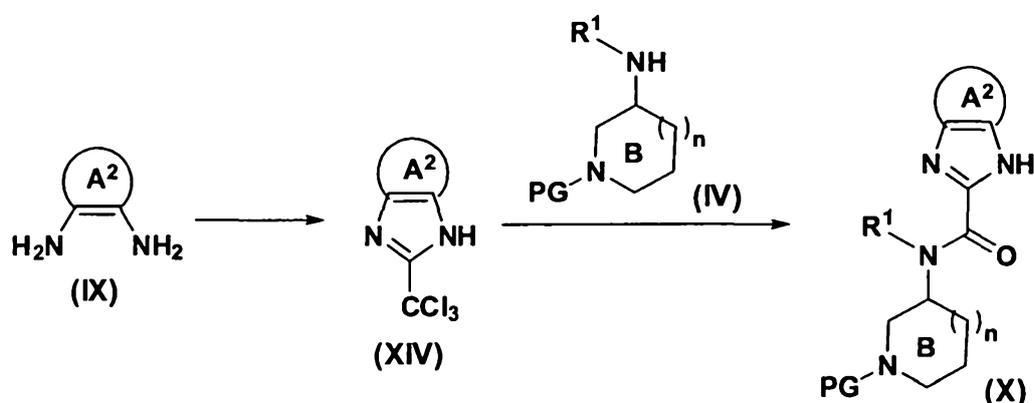
化合物(XIII)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於Heterocycles (Heterocycles),

1998, vol. 48, page 1347-1364 等中之方法，或其類似方法。

由化合物(VIII)與化合物(XIII)製造化合物(XII)之反應可於製造化合物(X)所使用之條件下進行。

化合物(XII)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 5)



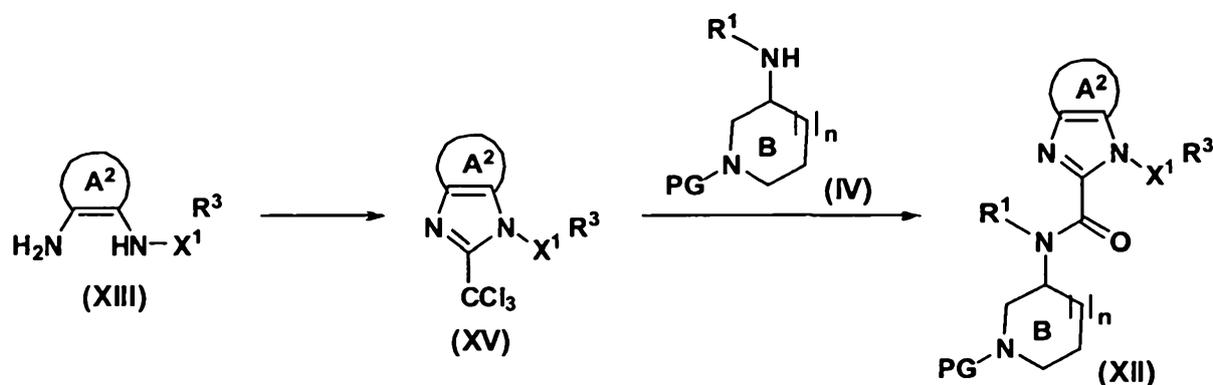
化合物(XIV)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 中等之方法或其類似方法)使用化合物(IX)製造。

化合物(X)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 page 等之方法或其類似方法)由化合物(XIV)與化合物(IV)製造。

化合物(X)亦可視需要藉由共同實施上述反應與一種

或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醃化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 6)

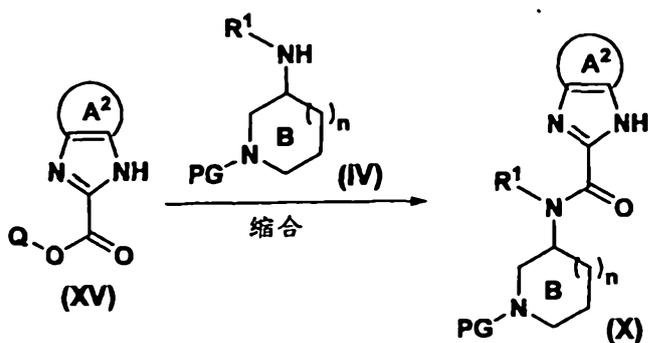


化合物(XV)可根據已知之方法(例如,敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 等中之方法或其類似方法)使用化合物(XIII)製造。

化合物(XII)可根據已知之方法(例如,敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 中等之方法或其類似方法)由化合物(XV)與化合物(IV)製造。

化合物(XII)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醃化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 7)

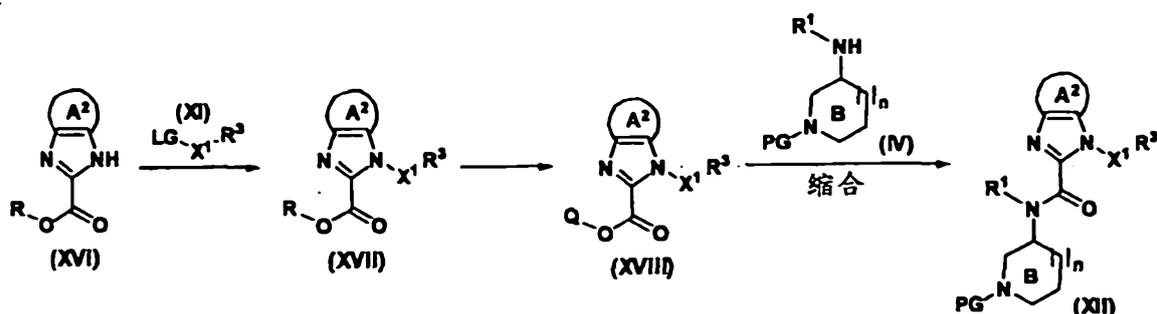


化合物(XV)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Heterocycles (Heterocycles), 1998, vol. 67, page 769-775 等中之方法，或其類似方法。

化合物(X)可根據已知之方法(例如，敘述於 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 1863-1868 等中之方法，或其類似方法)由化合物(XV)與化合物(IV)製造。

化合物(X)亦可視需要藉由共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 8)



化合物(XVI)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Journal of Organic Chemistry* (*J. Org. Chem.*), 2002, vol. 69, page 2626-2629 等中之方法，或其類似方法。

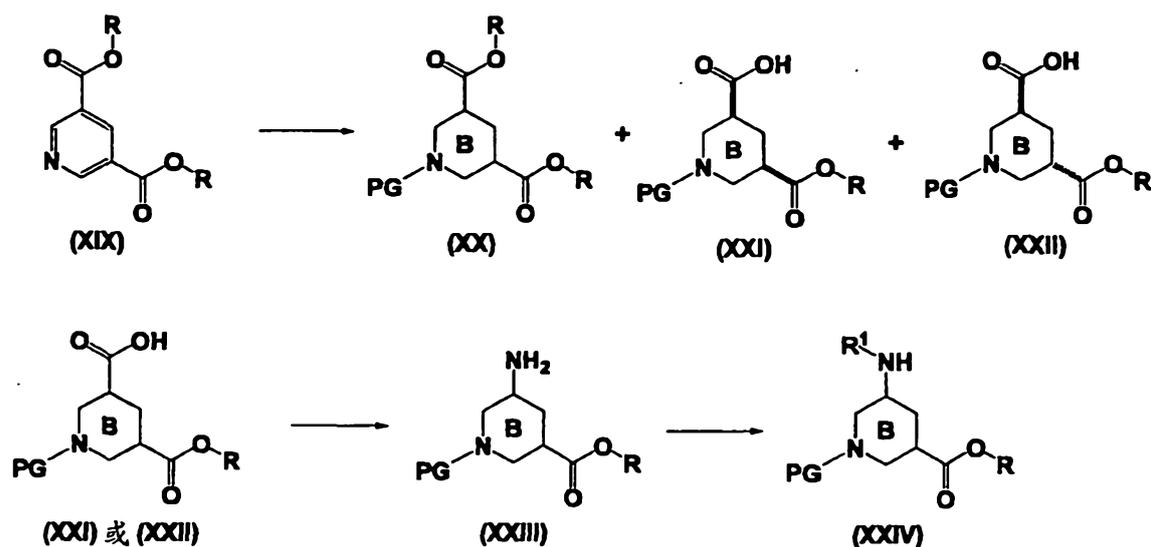
化合物(XVII)可根據已知之方法(例如，敘述於 EP1479676 或 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*), 2006, vol. 16, page 4638-4640 或 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*), 1997, vol. 7, page 2819-2824 等之方法或其類似方法)由化合物(XVI)與化合物(XI)製造。

化合物(XVIII)可藉由將化合物(XVII)進行已知之水解反應(例如，鹼水解或酸水解)而製造。

化合物(XII)可根據已知之方法(例如，敘述於 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*), 1997, vol. 7, page 1863-1868 等中之方法或其類似方法)由化合物(XVIII)與化合物(IV)製造。

化合物(XII)亦可視需要藉由進一步組合共同上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 9)



此方法係用於製造一種化合物，該化合物具有化合物 (XXIV) 所示結構之化合物 (IV)。

化合物 (XIX) 可根據本身已知之方法製造，例如，US6018046 等中之方法或其類似方法。

化合物 (XX)、(XXI) 以及 (XXII) 可各自藉由將化合物 (XIX) 進行已知之還原反應 (例如，於金屬催化劑等存在下之氫化反應)，然後再藉由已知反應引入 PG 基團 (保護基) 而製造。

氫化反應以及後續之保護基 (PG 基團) 引入作用可根據已知之方法 (例如，敘述於 Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett.), 1994, vol. 35, page 4515-4518 或 Tetrahedron: Asymmetry (Tetrahedron: Asymmetry.), 2003, vol. 14, page 1541-1545 或 Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett.), 2003, vol. 44, page 1611-1614 等中之方法或其類似方法) 進行。

氫化反應可於酸性條件下更有利地進行。用於這步驟之酸的較佳實例包含無機酸類，例如無機酸、鹽酸等；有機酸類，例如乙酸等；等。相對於每 1 莫耳化合物(XIX)，酸之使用量為約 1 莫耳。

關於氫化反應所使用之金屬催化劑，較佳者為例如：銻碳、氧化鉑、鈀碳、銻-氧化鉑合金等。相對於每 1 克化合物(XIX)，催化劑之使用量為約 0.01 克至 1 克，較佳為約 0.05 克至 0.3 克。

氫化反應係使用對反應呈惰性之溶劑有利地進行。只要能使反應進行，溶劑並無特別限制，較佳者為例如：有機酸，例如乙酸等；無機酸，例如鹽酸等；醇類，例如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類，例如苯、甲苯、環己烷、己烷等；醚類，例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等；酯類，例如乙酸乙酯等；高極性溶劑，例如 N,N-二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯啉酮等；或其混合溶劑等。

雖然反應時間是依據所使用之試劑與溶劑而變化，其通常為 30 分鐘至 60 小時，較佳為 30 分鐘至 30 小時。

反應溫度通常為 0 至 150°C，較佳為 20 至 70°C。

於還原反應之後，藉由添加無機鹼(例如，氫氧化鈉、碳酸鉀等)、有機鹼(例如，三乙胺等)等將反應混合物中和並濃縮，或者直接將反應混合物濃縮再藉由添加無機鹼(例如，氫氧化鈉、碳酸鉀等)、有機鹼(例如，三乙胺等)等來中和該濃縮物，然後再將保護基(PG 基團)引入其中，以得到化合物(XX)、(XXI)以及(XXII)。保護基(PG 基團)可根

據本身已知之方法引入，例如，敘述於 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.”, Wiley-Interscience (1999) 中等之方法。

化合物(XX)、(XXI)以及(XXII)可分別藉由已知之純化方法(例如，矽膠管柱層析、再結晶、高壓液相層析法等)自化合物(XX)、(XXI)以及(XXII)之混合物單離出來。

化合物(XXI)亦可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 W097/18813 中等之方法，或其類似方法。

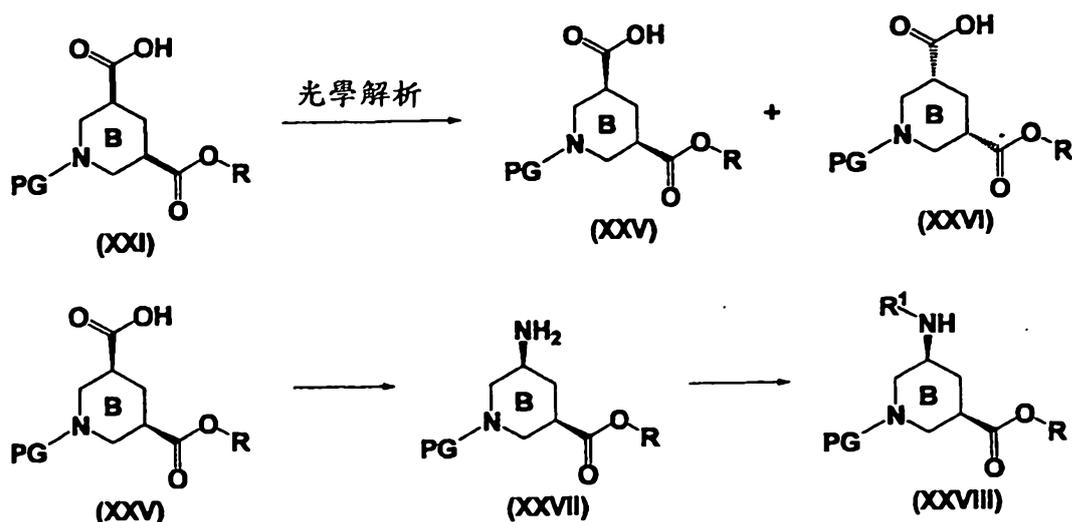
化合物(XXIII)可藉由化合物(XXI)或化合物(XXII)之重排反應(例如，科特氏重排反應(Curtius rearrangement)等)製造。

化合物(XXIII)可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 US5817678 等中之方法，或其類似方法。

化合物(XXIV)可藉由將取代基 R¹ 引入化合物(XXIII)之胺基的反應(例如，還原烷化反應)製造。

化合物(XXIV)可根據已知之方法製造，例如，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833-838 或其類似方法。

(反應 10)



這反應係用於製造一種化合物，該化合物具有化合物 (XXVIII) 所示結構之化合物 (IV)。

化合物 (XXV) 可藉由已知之純化方法 (例如，非鏡像鹽法、光學活性管柱層析法等) 自化合物 (XXI) 分離出來，化合物 (XXI) 為化合物 (XXV) 與 (XXVI) 之混合物。

化合物 (XXV) 亦可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Tetrahedron Letters*, 2003, vol. 44, page 1611-1614 中等之方法，或其類似方法。

化合物 (XXVII) 可藉由化合物 (XXV) 之重排反應 (例如，科特氏重排反應等) 製造。

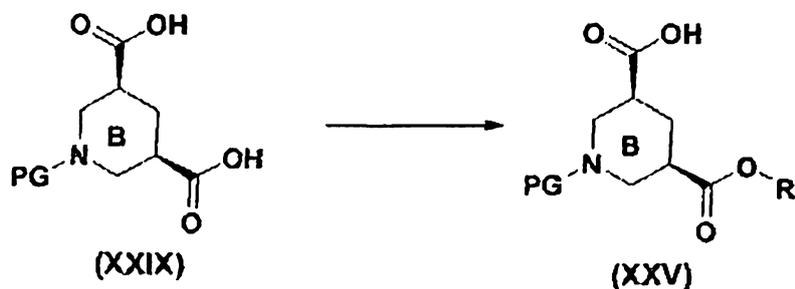
化合物 (XXVII) 可根據已知之方法製造，例如，敘述於 *Tetrahedron Letters*, 2003, vol. 44, page 1611-1614 中等之方法，或其類似方法。

化合物 (XXVIII) 可藉由將取代基 R¹ 引入至化合物 (XXVII) 之胺基的反應 (例如，還原烷化反應) 製造。

化合物 (XXVIII) 可根據已知之方法製造，例如，

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833-838 或其類似方法。

(反應 11)

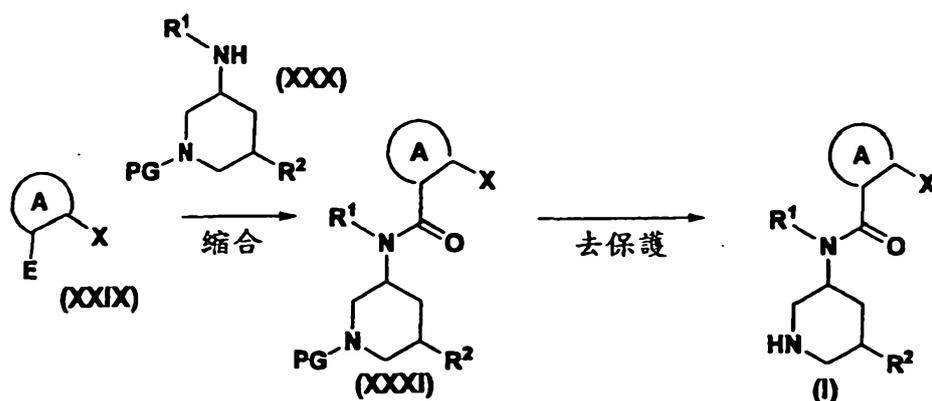


化合物(XXIX)亦可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, page 1611-1614 中等之方法，或其類似方法。

化合物(XXV)可藉由已知之非對稱酯化反應，且使用化合物(XXIX)製造。

化合物(XXV)亦可根據已知之方法製造，例如，敘述於 Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2000, vol. 122, page 9542-9543 等中之方法或其類似方法。

(反應 12)



化合物(XXXI)可藉由化合物(XXIX)與化合物(XXX)之縮合反應製造。

化合物(XXIX)可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bioorg. Med. Chem.), 2001, vol. 9, page 1045-1057 等或 Journal of Medicinal Chemistry(J. Med. Chem.), 1995, vol. 38, page 86-97 或 Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, vol. 1, page 2103-2110 或 Chemistry of Heterocyclic Compounds (Chemistry of Heterocyclic Compounds), 1982, vol. 18, page 758-761 或 W02007094513 或 EP1867331 中之方法，或其類似方法。

化合物(XXX)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters(Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833-838 或 EP1757582 等中之方法、合成化合物(XXVIII)所述之方法、或其類似方法。

當 E 為羧基時，縮合反應係藉由一般之胜肽合成方法進行，例如，酸性氯法、酸酐法、混合酸酐法、使用 N, N' -二環己基碳二亞胺(DCC)之方法、活化酯法、使用 N, N' -羰基二咪唑(CDI)之方法、使用氰基磷酸二乙酯(DEPC)之方法、使用 N-乙基-N' -(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC·HCl)與 1-羥基苯并三唑(HOBt)之方法等。相對於每 1 莫耳化合物(XXIX)，化合物(XXX)之使用比例為約 1 至 2 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.1 莫耳。相對於每 1 莫耳化

合物(XXIX)，使用於上述方法之試劑的使用比例為約 1 莫耳至大量過量，較佳為約 1.1 至 5 莫耳。反應溫度通常為 -10 至 80°C，較佳為 0 至 30°C。

當 E 為羧基之鹼金屬鹽時，縮合反應係藉由使用 WSC·HCl 與 HOBt 之方法有利地進行。相對於每 1 莫耳化合物(XXIX)，化合物(XXX)之使用比例為約 1 至 2 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.1 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物(XXIX)，WSC·HCl 之使用比例為約 1 至 4 莫耳，較佳為約 1.5 至 2.5 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物(XXIX)，HOBt 之使用比例為約 1 至 8 莫耳，較佳為約 2.5 至 5.0 莫耳。反應溫度通常為 -10 至 100°C，較佳為 40 至 70°C。

於上述任一種情況下，縮合反應較佳係於溶劑中進行，且該溶劑之實例包含：鹵化烴類，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醚類，例如乙醚、四氫呋喃、二噁烷等；醯胺類，例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；二甲亞砜；吡啶；乙腈；及其混合溶劑。

雖然反應時間是依據所使用之試劑與溶劑而變化，其通常為 30 分鐘至 3 天，較佳為 30 分鐘至 15 小時。

化合物(XXXI)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

化合物(I)可藉由自化合物(XXXI)移除 N-保護基 PG 而製造。於前述各反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或

羥基作為取代基時，可使用胜肽化學等中常用之保護基來保護這些基團。於此情況下，可視需要於反應後移除保護基而獲得目標產物。這些保護基可根據本身已知之方法（例如，敘述於 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.”, Wiley-Interscience (1999) 等中之方法，或其類似方法）引入或移除。

關於胺基保護基，可述及例如：甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基、苯基羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、烯丙基氧基羰基(Alloc)、苯基氧基羰基、苄基甲基氧基羰基(Fmoc)、C₇₋₁₀ 芳烷基-羰基（例如，苯甲基羰基等）、C₇₋₁₀ 芳烷基氧基-羰基（例如，苯甲基氧基羰基(Cbz)等）、C₇₋₁₀ 芳烷基（例如，苯甲基等）、三苯甲基、酞醯基、二硫雜琥珀醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基等，其中，各者皆視需要具有取代基。關於該取代基，可使用例如：苯基、鹵素原子、C₁₋₆ 烷基-羰基、視需要經鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等）、硝基等。該取代基之數目為 1 至 3 個。

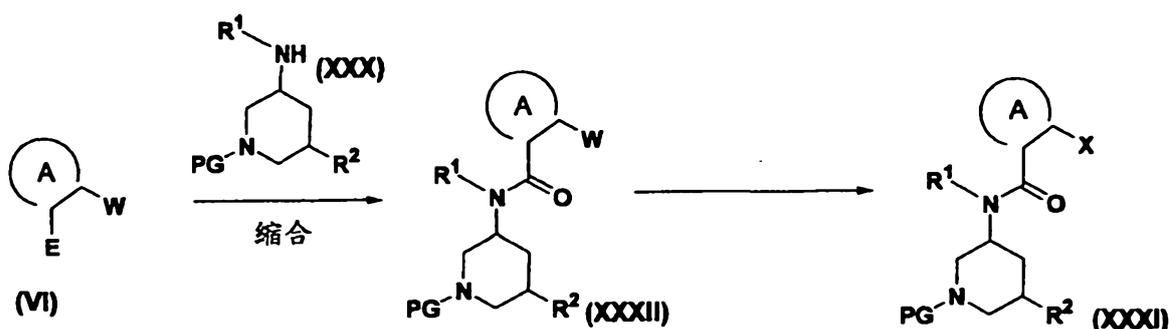
關於羧基保護基，可述及例如：C₁₋₆ 烷基、烯丙基、苯甲基、苯基、三苯甲基、三烷基矽烷基等，其中，各者皆視需要具有取代基。關於該取代基，可使用例如：鹵素原子、甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基、視需要經鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等）、硝基等。該取代基之數目為 1 至 3 個。

關於羥基保護基，可述及例如：C₁₋₆ 烷基、C₇₋₂₀ 芳烷基

(例如，苯甲基、三苯甲基等)、甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、苯甲醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如，苯甲基羰基等)、2-四氫吡喃基、四氫呋喃基、三烷基矽烷基(例如，三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二異丙基乙基矽烷基等)等，其中，各者皆視需要具有取代基。關於該取代基，可使用例如：鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{7-10} 芳烷基(例如，苯甲基等)、 C_{1-6} 烷氧基、硝基等。該取代基之數目為 1 至 4 個。

當化合物(I)係以游離化合物之形式獲得時，其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為目標鹽，且當化合物(I)以鹽之形式獲得時，其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為游離化合物或其他目標鹽。

(反應 13)



化合物(XXXII)可藉由使化合物(VI)與化合物(XXX)反應而製造。

化合物(VI)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 67, page 9276-9287 等中之方法，或其類似方法。

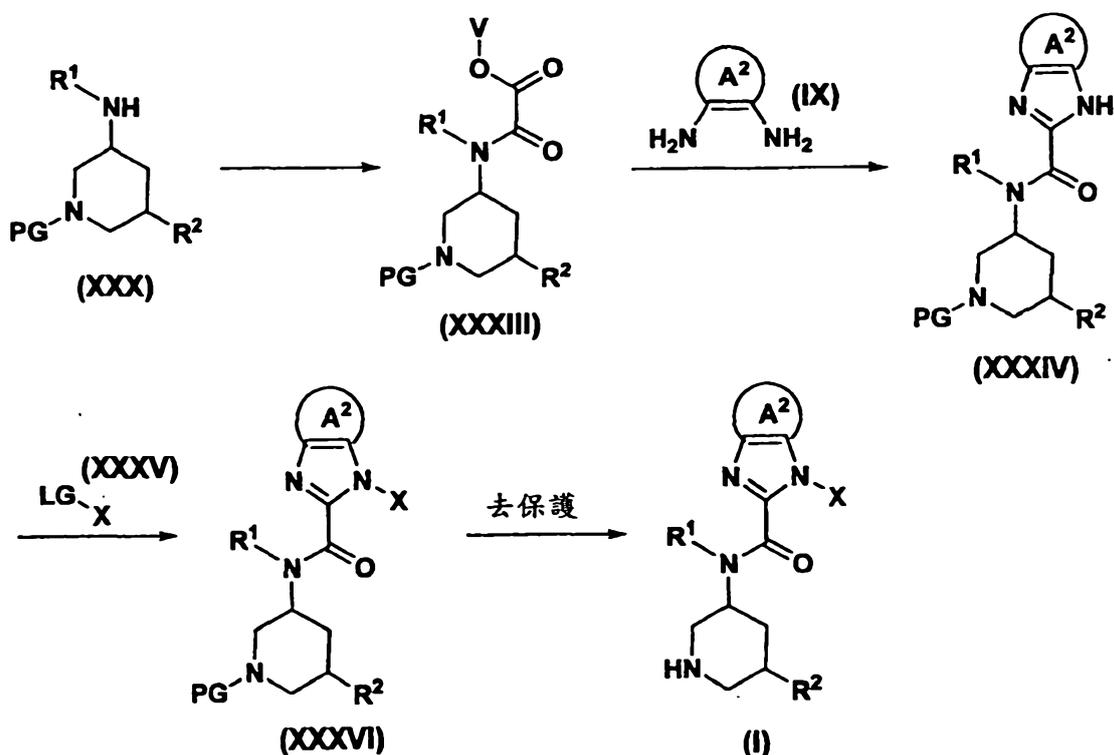
化合物(VI)與化合物(XXX)之縮合反應可於製造前述化合物(V)所使用之條件下進行。

化合物(XXXI)可由化合物(XXXII)製造。

由化合物(XXXII)製造化合物(XXXI)之反應可根據本身已知之方法進行，例如，敘述於 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2000, vol. 10, page 957-961 或 *Journal of Medicinal Chemistry* (J. Med. Chem.), 1996, vol. 39, page 2856-2859 等中之方法或其類似方法。

化合物(XXXI)亦可視需要藉由共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 14)



此反應可用於製造化合物(I)，其中環 A 為稠合咪唑環。

化合物(XXXIII)可由化合物(XXX)製造。

化合物(XXXIII)可根據已知之方法(例如，敘述於 Tetrahedron(Tetrahedron), 1993, vol. 49, page 4015-4034 等中之方法或其類似方法)使用化合物(XXX)製造。

化合物(IX)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 1995, vol. 38, page 4906-4916 或 Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2006, vol. 128, page 8569-8574 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bio. Med. Chem.), 1998, vol. 6, page 163-172 等中之方法，或其類似方法。

化合物(XXXIV)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Chemical Society Perkin transaction 2 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2), 2001, page 1817-1823 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638-4640 等中之方法或其類似方法)由化合物(XXXIII)與化合物(IX)製造。

化合物(XXXIV)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

當 LG 為可取代之離去基時，化合物(XXXV)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 W02005003122 等之方法，或其類似方法。

當 LG 為羥基時，化合物(XXXV)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 W02005003122 等中之方法，或其類似方法。

化合物(XXXVI)可根據已知之方法(例如，敘述於 EP1479676 或 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638-4640 或 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 2819-2824 等中之方法，或其類似方法)由化合物(XXXIV)與化合物(XXXV)製造。

化合物(XXXVI)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

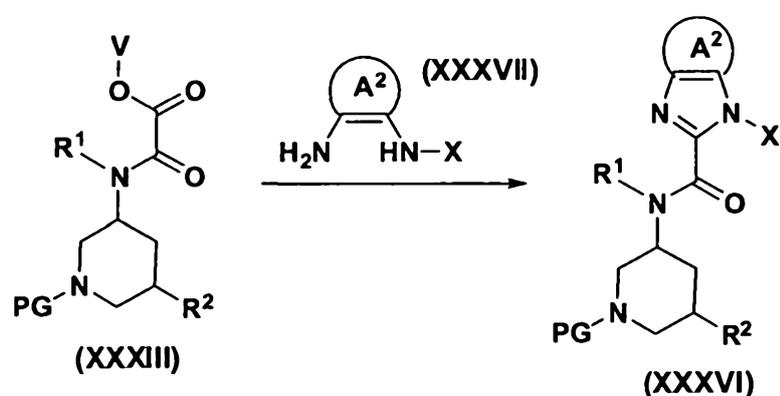
化合物(I)可藉由自化合物(XXXVI)移除 N-保護基 PG 而製造。於上述各反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或羥基作為取代基時，可使用胜肽化學等中常用之保護基來保護這些基團。於此情況下，可視需要於反應後移除保護基而獲得目標產物。這些保護基可根據本身已知之方法(例如，敘述於 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.",

Wiley-Interscience (1999)等之方法)引入或移除。

當化合物(I)之 X 為氫原子時，該化合物可藉由自化合物(XXXIV)移除 N-保護基 PG 而製造。於上述各反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或羥基作為取代基時，可使用胜肽化學等中常用之保護基來保護這些基團。於此情況下，可視需要於反應後移除保護基而獲得目標產物。這些保護基可根據本身已知之方法(例如，與敘述於 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.”, Wiley-Interscience (1999)等中之方法類似之方法)引入或移除。

當化合物(I)以游離化合物之形式獲得時，其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為目標鹽，且當化合物(I)以鹽之形式獲得時，其可藉由本身已知之方法或其類似方法轉化為游離之形式或其他目標鹽。

(反應 15)



化合物(XXXVI)亦可由化合物(XXXIII)與化合物(XXXVII)製造。

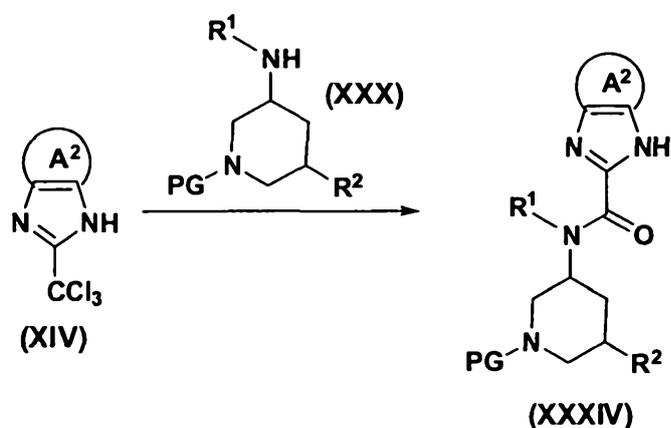
化合物(XXXVII)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 Heterocycles (Heterocycles),

1998, vol. 48, page 1347-1364 等中之方法，或其類似方法。

由化合物(XXXIII)與化合物(XXXVII)製造化合物(XXXVI)之反應可於製造化合物(XXXIV)所使用之條件下進行。

化合物(XXXVI)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

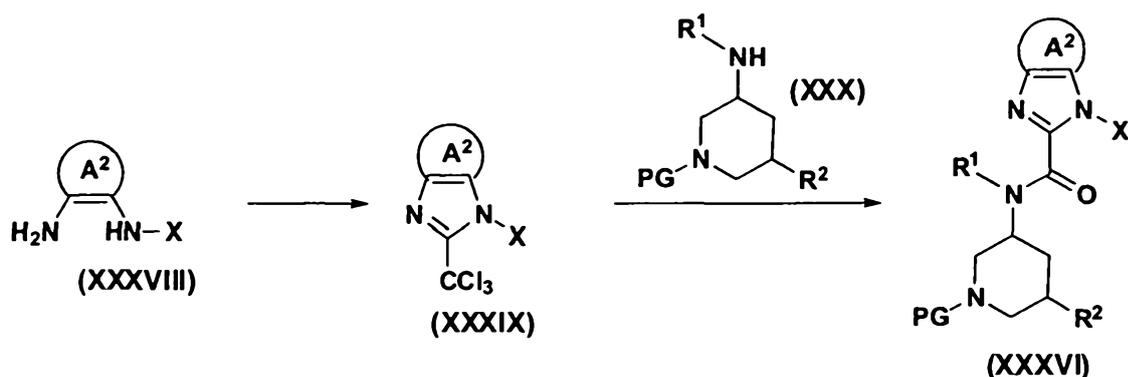
(反應 16)



化合物 (XXXIV)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 等中之方法或其類似方法)由化合物(XIV)與化合物(XXX)製造。

化合物(XXXIV)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 17)

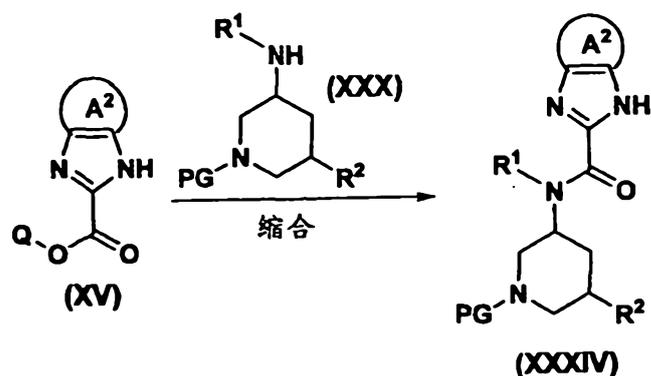


化合物(XXXIX)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 等中之方法或其類似方法)使用化合物(XXXVIII)製造。

化合物(XXXVI)可根據已知之方法(例如，敘述於 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289-8298 等中之方法或其類似方法)由化合物(XXXIX)與化合物(XXX)製造。

化合物(XXXVI)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 18)

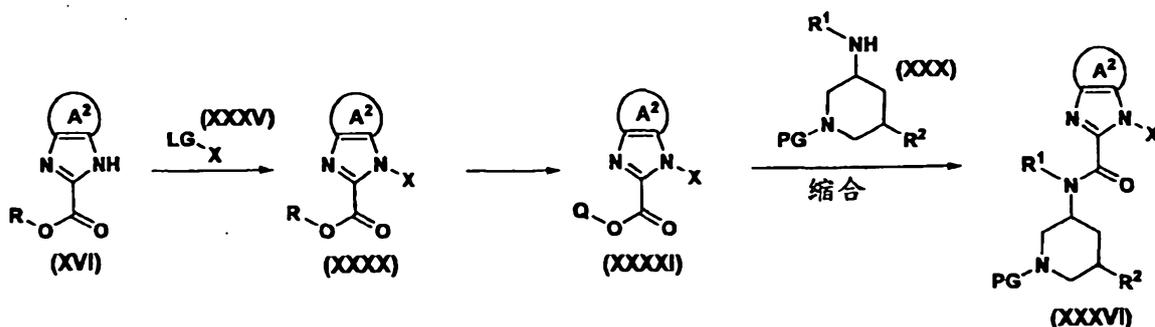


化合物(XV)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Heterocycles*, 2006, vol. 67, page 769-775 等中之方法，或其類似方法。

化合物(XXXIV)可根據已知之方法(例如，敘述於 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.)*, 1997, vol. 7, page 1863-1868 等中之方法或其類似方法)由化合物(XV)與化合物(XXX)製造。

化合物(XXXIV)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

(反應 19)



化合物(XVI)可為市售之產品，或可根據本身已知之方法製造，例如，敘述於 *Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.)*, 2004, vol. 69, page 2626-2629 等中之方法或其類似方法。

化合物(XXXX)可根據已知之方法(例如，敘述於 EP1479676 或 *Bioorganic and Medicinal Chemistry*

Letters(Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638-4640 或 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 2819-2824 等中之方法或其類似方法)由化合物(XVI)與化合物(XXXV)製造。

化合物(XXXI)可藉由已知之水解反應(例如，鹼水解或酸水解)製造。

化合物(XXXVI)可根據已知之方法(例如，敘述於 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 1863-1868 等中之方法或其類似方法)由化合物(XXXI)與化合物(XXX)製造。

化合物(XXXVI)亦可視需要藉由進一步共同實施上述反應與一種或多種已知之下述反應而製造：水解反應、醯化反應、烷化反應、胺化反應、氧化還原反應、環化反應、碳鏈伸長反應、取代基交換反應等。

化合物(I)與化合物(II)可以前藥形式使用。化合物(I)或化合物(II)之前藥意指於活體內之生理條件下可藉由酵素、胃酸等之反應而轉化為化合物(I)或化合物(II)之化合物，亦即，藉由酵素之氧化作用、還原作用、水解作用等而轉化為化合物(I)或化合物(II)之化合物；藉由胃酸等之水解作用等而轉化為化合物(I)或化合物(II)之化合物。

化合物(I)或化合物(II)之前藥的實例包含經由將化

合物(I)或化合物(II)中之胺基進行醃化、烷化或磷酸化而得之化合物(例如,經由將化合物(I)或化合物(II)中之胺基進行二十碳醃化、丙胺醃化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醃基氧基甲基化及第三丁基化等而得之化合物);經由將化合物(I)或化合物(II)中之羥基進行醃化、烷化、磷酸化或硼酸化(borated)而得之化合物(例如,經由將化合物(I)或化合物(II)中之羥基進行乙醃化、棕櫚醃化、丙醃化、三甲基乙醃化、丁二醃化、反丁烯二醃化、丙胺醃化、二甲基胺基甲基羰基化等而得之化合物);經由將化合物(I)或化合物(II)中之羧基進行酯化或醃胺化而得之化合物(例如,經由將化合物(I)或化合物(II)中之羧基進行乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、三甲基乙醃基氧基甲酯化、乙氧羰基氧基乙酯化、酞基(phthalidyl)酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己基氧基羰基乙酯化及甲基醃胺化等而得之化合物)等。這些化合物可藉由本身已知之方法從化合物(I)製得。

化合物(I)或化合物(II)之前藥亦可為在生理條件下轉化為化合物(I)或化合物(II)之化合物,諸如敘述於 IYAKUHIN no KAIHATSU(Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990)之彼等化合物。

當化合物(I)與化合物(II)具有異構物(例如,光學異

構物、立體異構物、位置異構物、旋轉異構物等)時，任何異構物及其混合物皆涵蓋於化合物(I)或化合物(II)之範圍內。舉例而言，當化合物(I)或化合物(II)具有光學異構物時，自消旋物所離析之光學異構物亦涵蓋於化合物(I)與化合物(II)之範圍內。此等異構物可藉由本身已知之合成方法、分離方法(例如，濃縮法、溶劑萃取法、管柱層析法、再結晶法等)、光學離析方法(例如，分段再結晶法、對掌管柱法、非鏡像異構物法等)等以單一產物之形式獲得。

化合物(I)與化合物(II)可為結晶，且單一結晶與結晶混合物兩者均涵蓋於化合物(I)與化合物(II)之範圍內。結晶可根據本身已知之結晶法經由結晶作用製得。

化合物(I)與化合物(II)可為溶劑合物(例如，水合物等)以及非溶劑合物(例如，非水合物等)，且兩者均涵蓋於化合物(I)與化合物(II)之範圍內。

使用同位素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等予以標記之化合物亦涵蓋於化合物(I)與化合物(II)之範圍內。

氘轉化之化合物(其中，已將 ^1H 轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$)亦涵蓋於化合物(I)與化合物(II)之範圍內。

化合物(I)或化合物(II)、或其前藥、或其鹽(於後文中，有時簡稱為本發明化合物)顯現優異的腎素抑制活性該等化合物具有低毒性(例如，急性毒性、慢性毒性、基因毒性、生殖毒性、心臟毒性、藥物交互作用、致癌性等)以及高水溶性，且在安定性、藥物動力學(吸收性、分佈性、代

謝性、排泄性等)以及功效方面均相當出色，因此乃適用為藥劑。

本發明之化合物於哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人類等)體內係用作腎素抑制藥物，且係有用於作為藉由抑制 AII 之生合成而抑制 RA 系統之藥物，以及係有用於作為由 RA 系統所引起之各種疾病的預防劑或治療劑。

此等疾病之實例包含高血壓(例如，本態性高血壓、腎血管性高血壓、腎實質高血壓(renoparenchymal hypertension)、原發性皮質醛酮症、庫興氏症候群(Cushing's syndrome)等)、血壓晝夜節律異常、心臟疾病(例如，心肌肥大、急性心臟衰竭、包含充血性心臟衰竭之慢性心臟衰竭、擴張失效、心肌病變、心絞痛、心肌炎、心房顫動、心律不整、心搏過速、心肌梗塞等)、腦血管失調(例如，無症狀之腦血管失調、短暫性腦缺血、腦血管痴呆症、高血壓性腦病變、腦梗塞等)、腦水腫、腦循環失調、腦血管失調之復發與後遺症(例如，神經症狀、精神症狀、主觀症狀、日常生活活動失調等)、缺血性末梢血管循環失調、心肌缺血、靜脈功能不全、心肌梗塞後發展為心臟機能不全、腎臟病(例如，腎臟炎、腎小球腎炎、腎小球硬化症、腎衰竭、腎病症候群、血栓性血管病變、透析併發症、器官損傷包含因輻射照射引起之腎病等)、動脈硬化症包含動脈粥狀硬化(例如，動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、週邊動脈硬化等)、血管肥大、介入治療(例如，經皮冠狀

動脈氣球擴張術、置放支架、冠狀血管內視鏡、血管內超音波、杜恩斯血栓溶解治療(dounce thrombolytic therapy)等)後之血管肥大或閉塞以及器官損傷、繞道手術後之血管再閉塞與再狹窄、紅血球過多症、高血壓、移植後之器官損傷與血管肥大、移植後排斥、眼部疾病(例如，青光眼、高眼壓症等)、血栓塞、多重器官失調、內皮細胞功能失調、高血壓性耳鳴、其他心血管疾病(例如，深層靜脈栓塞、阻塞性末梢血管循環失調、動脈硬化阻塞症、阻塞性血栓血管炎、缺血性腦循環疾病、雷諾氏症(Raynaud's disease)、伯格氏症(Berger disease)等)、代謝及/或營養失調(例如，糖尿病、葡萄糖耐受異常、胰島素抵抗、高胰島素血症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、肥胖症、高脂血症、高膽固醇血症、高尿酸血症、高鉀血症、高鈉血症等)、代謝症候群、非酒精性脂性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、神經退化疾病(例如，阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、多發性硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、AIDS腦病變等)、中樞神經系統失調(例如，諸如腦出血及腦梗塞等損傷以及其後遺症與併發症、頭部損傷、脊髓損傷、腦水腫、感覺功能異常、感覺功能失調、自律神經系統失調、自律神經系統功能異常等)、癡呆症、偏頭痛、失憶症、意識障礙、健忘症、焦慮症狀、緊張症狀、不適之精神狀態、睡眠障礙、失眠症、精神疾病(例如，憂鬱症、癲癇症、

酒精中毒等)、發炎性疾病(例如,關節炎諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、類風濕性脊髓炎、骨膜炎等;手術或受傷後發炎;腫脹之紓解;咽炎;膀胱炎;肺炎;異位性皮膚炎;發炎性腸道疾病諸如克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎等;腦膜炎;發炎性眼部疾病;發炎性肺部疾病諸如肺炎、矽肺病、肺結節病、肺結核等)、過敏性疾病(例如,過敏性鼻炎、結膜炎、胃腸過敏、花粉症、全身性過敏反應等)、慢性阻塞性肺病、間質性肺炎、肺囊蟲肺炎、膠原病(例如,全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、多發性動脈炎等)、肝臟疾病(例如,肝炎(包含慢性肝炎、肝硬化等)、門脈高壓、消化系統疾病(例如,胃炎、胃潰瘍、胃癌、手術後之胃病、消化不良、食道潰瘍、胰臟炎、結腸息肉、膽石症、痔病、食道與胃之靜脈曲張破裂等)、血液及/或骨髓疾病(例如,紅血球過多症、血管性紫斑、自體免疫溶血性貧血、散播性血管內凝血症候群、多重骨髓病等)、骨骼疾病(例如,骨折、再骨折、骨質疏鬆症、軟骨病、骨柏哲氏症(bone Paget's disease)、硬化性脊髓炎、類風濕性關節炎、由膝關節變形所導致之關節組織破壞等、及其類似疾病)、實體腫瘤、腫瘤(例如,惡性黑色素瘤、惡性淋巴瘤、消化器官(例如,胃、腸等)之癌症等)、癌症以及癌症後之惡病質、癌症轉移、內分泌病(例如,愛迪生氏症(Addison's disease)、嗜鉻細胞瘤等)、泌尿器官及/或男性生殖器疾病(例如,膀胱炎、攝護腺肥大、攝護腺癌、性傳染疾病等)、女性疾病(例如,更年期障礙、

妊娠中毒症、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳房疾病、性傳染疾病等)、與環境及職業因素相關之疾病(例如, 輻射危害、因紫外線、紅外線、雷射束所導致之危害、高山症等)、呼吸道疾病(例如, 寒症、肺炎、氣喘、肺動脈高血壓症、肺血栓及肺栓塞等)、傳染性疾病(例如, 巨細胞病毒、流行性感冒病毒、皰疹病毒等所引起之病毒傳染性疾病、立克次體症(rickettsiosis)、細菌傳染性疾病等)、毒血症(例如, 敗血症、敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性菌敗血症、毒性休克症候群等)、耳鼻喉科疾病(例如, 梅尼爾氏症(Meniere's syndrome)、耳鳴、味覺障礙、眩暈、失衡、吞嚥困難等)、皮膚疾病(例如, 癬瘡、血管瘤、乾癬等)、眼部疾病(例如, 白內障、青光眼等)、透析中低血壓、重症肌無力、全身性疾病諸如慢性疲勞症候群等。

本發明化合物可與現存之高血壓治療藥物共同使用, 例如, ACE 抑制劑(卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)順丁烯二酸鹽、阿拉普利(alacepril)、地拉普利(delapril)鹽酸鹽、依米普利(imidapril)鹽酸鹽、喹那普利(quinapril)鹽酸鹽、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)鹽酸鹽、群多普利(trandolapril)、苯那普利(benazepril)鹽酸鹽、培哌普利(perindopril)、賴諾普利(lisinopril)等)、ARB(氯沙坦鉀(losartan potassium)、坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)、維沙坦(valsartan)、TAK-536、TAK-491、

TAK-591、厄貝沙坦(irbesartan)、替米沙坦(telmisartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)等)、醛固酮受體拮抗劑(螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)等)、Ca 離子通道抑制劑(維拉帕米(verapamil)鹽酸鹽、地爾硫卓(diltiazem)鹽酸鹽、硝苯地平(nifedipine)、氫氯地平(amlodipine)苯磺酸鹽、阿折地平(azelnidipine)、阿雷地平(aranidipine)、依福地平(efonidipine)鹽酸鹽、西尼地平(cilnidipine)、尼卡地平(nicardipine)鹽酸鹽、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼伐地平(nilvadipine)、巴尼地平(barnidipine)鹽酸鹽、非洛地平(felodipine)、貝尼地平(benidipine)鹽酸鹽、馬尼地平(manidipine)鹽酸鹽等)、利尿劑(三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、苯甲基氫氯噻嗪、吲達帕胺(indapamide)、曲帕胺(tripamide)、美替克侖(meticrane)、美呋西特(mefruside)、呋塞米(furosemide)、三氮喋啶(triamterene)、氯噻酮(chlorthalidon)等)、 β -阻斷劑(普萘洛爾(propranolol)鹽酸鹽、阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)酒石酸鹽、比索洛爾(bisoprolol)反丁烯二酸鹽等)、 α, β -阻斷劑(卡維地洛(carvedilol)等)等。

再者，本發明之化合物亦可與抗血栓藥物共同使用，例如，肝素鈉、肝素鈣、華法林鈣(warfarin calcium)(華

法林)、血液凝集因子 Xa 抑制劑、於凝血-纖維蛋白分解系統中具有平衡校正功能之藥物、口服凝血酶抑制劑(阿加曲班(aragatroban)、達比加群(dabigatran)等)、血栓溶解藥物(tPA、尿激酶等)、抗血小板凝集藥物[阿司匹靈(aspirin)、磺吡酮(sulfinpyrazone)(苯磺唑酮(Anturane))、雙嘧達莫(dipyridamol)(潘生丁(Persantine))、抵克立得(ticlopidine)鹽酸鹽(噻氣匹啉(Panaldine))、氯吡格雷(clopidogrel)、西洛他唑(cilostazol)(培達(Pletal))、GPIIb/IIIa 拮抗劑(阿昔單抗(abciximab)、替羅非班(tirofiban)等)]等。此外，該化合物可與降脂藥物或降膽固醇藥物共同使用。該降脂藥物或降膽固醇藥物之實例包含鯊烯合成酶抑制劑(拉帕司他(lapaquistat)乙酸鹽等)、纖維酸酯類(fibrates)(氣貝特(clofibrate)、苯扎貝特(benzafibrate)、吉非貝齊(gemfibrozil)等)、菸鹼酸、其衍生物及類似物(阿西莫司(acipimox)、普羅布考(probucol)等)、膽汁酸結合樹脂(考來烯胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)等)、 ω -3 多元不飽和脂肪酸(EPA(二十碳五烯酸)、DHA(二十二碳六烯酸)、或其混合物等)、抑制膽固醇吸收之化合物(植物固醇(sitosterol)、新黴素(neomycin)等)、以及角鯊烯環氧酶抑制劑(NB-598 及其類似物等)。再者，其他可能的組成成分為氧化角鯊烯-羊毛固醇環化酶，例如，十氫萘衍生物、氫雜十氫萘衍生物、二氫萸衍生物等。亦可與 HMG-CoA 還原酶(3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶 A 還原酶)抑

制劑(阿伐他汀鈣(atorvastatin calcium)水合物、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、辛伐他汀(simvastatin)、伊伐他汀(itavastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)等)共同使用。

本發明化合物亦可與糖尿病治療劑或糖尿病併發症治療劑共同使用。舉例而言，本發明之化合物可與下列者共同使用：胰島素製劑、胰島素敏感性增進藥物[皮利酮(pioglitazone)鹽酸鹽、羅格列酮(rosiglitazone)等]、 α -葡萄糖苷酶抑制劑[伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)等]、雙胍類[苯乙雙胍(phenformin)、二甲雙胍(metformin)、丁福明(buformin)等]、胰島素促分泌素[甲苯磺醯丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)、格列美脲(glimepiride)等]、二肽基肽酶IV抑制劑[阿格列汀(Alogliptin)苯甲酸鹽、維達列汀(Vidagliptin)(LAF237)、P32/98、沙克列汀(Saxagliptin)(BMS-477118)等]、葡萄糖敏感性胰島素促分泌素(TAK-875等)、GPR40 促效劑、GK 活化劑、SGLT 抑制劑(達帕格列淨(dapagliflozin)、舍格列淨(remogliflozin)等)、依帕司他(Kinedak)、卡式管胰島素(Penfill)、優泌林(Humulin)、佑而康(Euglucon)、格立米康(Glimicron)、德爾胰(Daonil)、諾和靈(Novolin)、滿樂達(Monotard)、拜糖平(Glucobay)、代美靈(Dimelin)、甲磺丁尿

(Rastinon)、貝斯康(Bacilcon)、格列吡脲(Deamelin S)、胰島素家族(Iszilin family)等。

此外，本發明化合物亦可與其他醫藥成分一起使用，包含：骨病藥劑、心肌保護藥物、冠狀動脈疾病藥劑、慢性心臟衰竭藥劑、甲狀腺功能低下症藥劑、腎病症候群藥劑、慢性腎衰竭藥劑、婦科疾病藥劑、傳染病藥劑等。

投藥方式可例示如下：(1)投予藉由同時調配本發明之化合物與組合藥物所獲得之單一製劑；(2)通過相同投藥途徑同時投予藉由個別調配本發明之化合物與組合藥物所獲得之兩種製劑；(3)通過相同投藥途徑以一時間間隔投予藉由個別調配本發明之化合物與組合藥物所獲得之兩種製劑；(4)通過不同投藥途徑同時投予藉由個別調配本發明之化合物與組合藥物所獲得之兩種製劑；(5)通過不同投藥途徑以一時間間隔投予藉由個別調配本發明之化合物與組合藥物所獲得之兩種製劑(例如，以下述順序投藥：先投予本發明之化合物再投予組合藥物，或以相反順序投藥)；等。組合藥物之投藥量可參照臨床上所使用之劑量適當地選擇。本發明化合物與組合藥物之混合比例可依據投藥對象、投藥途徑、欲治療之疾病、症狀、組合等而適當地選擇。

本發明之化合物亦可與例如涉及 VEGF、TNF α 等之基因療法、或涉及各種抗體藥劑之治療方法等共同使用。

本發明之化合物可單獨地，或根據習知方法(例如，敘述於日本藥典之方法等)與醫藥上接受之載劑混合成醫

藥組成物形式[例如，錠劑(包含糖衣錠及膜衣錠)、薄膜、粉劑、粒劑、膠囊、液體、乳劑、懸浮液、注射製劑、栓劑、持續釋放型製劑、貼劑等]，安全地經口或非經腸(例如，局部投藥、直腸投藥、靜脈內投藥等)投藥。

前述醫藥製劑之劑型可例示如下：口服製劑，例如錠劑(包含舌下錠及口腔崩解錠劑)、薄膜(包含口腔崩解薄膜)、膠囊(包含軟膠囊及微膠囊)、粒劑、粉劑、含片、糖漿、乳劑、懸浮液等；或非經腸製劑，例如注射製劑(例如，皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌肉內注射劑、腹膜內注射劑、滴注劑)、外用製劑(例如，經皮製劑、軟膏劑)、栓劑(例如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小丸劑、鼻用製劑、經肺製劑(吸入劑)、眼藥水等。

這些製劑可為控制釋放型製劑，例如快速釋放型製劑、持續釋放型製劑等(例如，持續釋放型微膠囊)。

本發明之化合物於醫藥組成物中之含量為整體組成物之約 0.01 至 100 重量%。

本發明之化合物之投予量可隨投藥對象、投藥途徑、目標疾病等而變化；然而，就化合物(I)或(II)而言，在作為高血壓藥劑之活性成分而經口投予至成人的情況下，可一天投予一次或一天分數次投藥，而投予量為約 0.0005 至 2 毫克/公斤體重，較佳為約 0.001 至 1 毫克/公斤體重，且更佳為約 0.001 至 0.5 毫克/公斤體重。

前述之醫藥上可接受之載劑可例示如下：各種慣常使用作為製劑材料之有機或無機材料，例如，用於固體製劑

之賦形劑、潤滑劑、黏結劑、崩解劑；或用於液體製劑之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、平滑劑等。再者，若需要，亦可使用添加劑諸如保存劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕潤劑等。

賦形劑之實例包含乳糖、白糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質矽酸酐等。

潤滑劑之實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體氧化矽等。

黏結劑之實例包含結晶纖維素、白糖、D-甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

崩解劑之實例包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等。

溶劑之實例包含注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

溶解助劑之實例包含聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

懸浮劑之實例包含界面活性劑，例如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、胺基丙酸月桂酯、卵磷脂、氯化苄二甲煙銨、苄索氯銨(benzethonium chloride)、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物，例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等；等。

等張劑之實例包含葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇等。

緩衝劑之實例包含緩衝溶液，例如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

平滑劑之實例包含苯甲醇等。

保存劑之實例包含對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、去氫乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑之實例包含亞硫酸鹽、抗壞血酸、 α -生育酚等。

著色劑之實例包含水溶性食品煤焦油色素(例如，食用色素，如食用色素紅色 2 號及 3 號、食用色素黃色 4 號及 5 號、食用色素藍色 1 號及 2 號等)、非水溶性沈澱色素(例如，前述水溶性食品煤焦油色素之鋁鹽)、天然色素(例如， β -胡蘿蔔素、葉綠素、紅色氧化鐵)等。

甜味劑之實例包含糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜、甜菊等。

實施例

本發明係藉由參照下列參考例、實施例、製備例與試驗例予以詳細說明，惟該等實施例並非用以限制本發明。於參考例與實施例所使用之起始材料的合成中，已省略已知化合物的合成方法。

於下列參考例與實施例中，「室溫」表示約 10°C 至約 35°C 之溫度；除非另行指示，「%」表示重量%。惟產率係以莫耳/莫耳%(mol/mol%)表示。

使用四甲基矽烷作為內標準，而以 Varian MERCURY 300 (300 MHz)光譜儀或 BRUKER ADVANCE 300 光譜儀 (300MHz)進行測量 $^1\text{H-NMR}$ 光譜。所有 δ 值皆以 ppm 表示。

於下列條件下測量(條件 1 或 2) LC/MS 光譜。

條件 1：

設備：Agilent 1100 HPLC (Gilson 215 自動取樣器)/Waters ZQ、或 Waters 2795/ZQ

管柱：CapcellPak C18UG120(1.5 毫米(mm)內徑×35mm 長, S-3 μm)，由 Shiseido Co., Ltd. 製造

溶劑：溶液 A (含 0.05% 三氟乙酸之水)，溶液 B (含 0.04 % 三氟乙酸之水)

梯度循環：0.00 分鐘(A/B=90/10)，2.00 分鐘(A/B=5/95)，2.75 分鐘(A/B=5/95)，2.76 分鐘(A/B=90/10)，3.45 分鐘(A/B=90/10)

流速：0.5 毫升/分鐘

偵測：UV(220 奈米(nm))

質譜：電噴灑方法(ESI)

條件 2：

測量儀器：LC-MS系統，Waters公司

HPLC部分：HP1100, Agilent Technologies, Inc.

MS部分：Micromass ZMD

HPLC條件

管柱：CAPCELL PAK C18UG120, S-3微米(μm)，1.5×35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

溶劑：溶液A：含0.05%三氟乙酸之水，溶液B：含0.04%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：0.00分鐘(溶液A/溶液B=90/10)，2.00分鐘(溶液A/溶液B=5/95)，2.75分鐘(溶液A/溶液B=5/95)，2.76分鐘(溶液A/溶液B=90/10)，3.60分鐘(溶液A/溶液B=90/10)

注射體積：2微升(μL)，流速：0.5毫升/分鐘，

偵測方法：UV 220 nm

MS條件

游離化方法：ESI

關於逆相製備型 HPLC，係使用裝備有 YMC CombiPrep ODS-A (20 mm 內徑 \times 50 mm 長，S-5 μm)管柱之 Gilson Inc.

UniPoint 系統，並以 25 毫升/公分之流速使用含 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水(10:90 至 100:0)進行溶析。或者，於下列條件下進行該逆相製備型 HPLC。

設備：Gilson Inc., High Throughput Purification System

管柱：YMC Combi Prep Hydro Sphere S-5 μm , 19 \times 50 mm

溶劑：溶液A：含0.1%三氟乙酸之水，溶液B：含0.1%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：0.00分鐘(溶液A/溶液B=95/5)，1.00分鐘(溶液A/溶液B=95/5)，5.20分鐘(溶液A/溶液B=5/95)，6.40分鐘(溶液A/溶液B=5/95)，6.50分鐘(溶液A/溶液B=95/5)，6.60分鐘(溶液A/溶液B=95/5)

流速：20 毫升/分鐘，偵測方法：UV 220 奈米

所使用之微波反應器為 CEM 之 Discover。

本文中所使用之其他符號係表示如下。

s：單峰，d：雙峰，t：三峰，q：四峰，dd：雙雙峰，dt：雙三峰，td：三雙峰，dq：雙四峰，tq：三四峰，ddd：雙雙雙峰，m：多峰，br：寬峰，quin：五峰。

DMF：N,N-二甲基甲醯胺，DMA：N,N-二甲基乙醯胺，DMSO：二甲亞砜，THF：四氫呋喃。

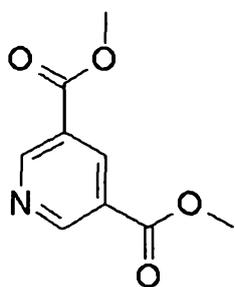
HOBt：1-羥基苯并三唑單水合物，WSC·HCl：1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳二亞胺鹽酸鹽。

TFA：三氟乙酸。

MSA：甲磺酸，DIEA：N-乙基二異丙基胺，M：莫耳濃度。

參考例 1

吡啶-3,5-二羧酸二甲酯



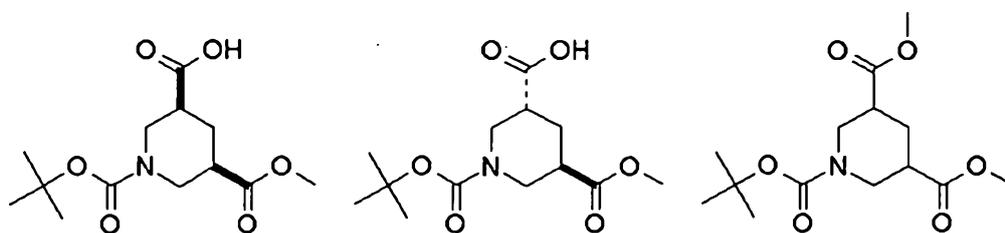
將吡啶-3,5-二羧酸(25.5 g)懸浮於甲醇(184 ml)中，並於室溫滴加亞硫醯氯(33.8 ml)。於回流下加熱攪拌反應混合物 3 小時，使該混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。以水稀釋殘質，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。將水層以 8M 氫氧化鈉水溶液中中和，再使用乙酸乙酯萃取。依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，並使用無水硫

酸鈉脫水。於減壓下蒸發溶劑，以獲得呈粉末狀之目標產物(27.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.00 (6H, s), 8.88(1H, t), 9.37(2H, d)

參考例 2

(3RS, 5SR)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸及(3RS, 5RS)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸以及哌啶-1, 3, 5-三羧酸 1-第三丁酯 3, 5-二甲酯



將吡啶-3, 5-二羧酸二甲酯(15 g)溶於甲醇(150 ml)中，並添加 6M 鹽酸(19 ml)以及銻-碳(1.5 g)。於氫加壓(5 大氣壓)下，以 50°C 攪拌反應混合物 25 小時。使該混合物冷卻至室溫，濾除銻催化劑，並於減壓下濃縮濾液。將殘質溶於乙醇(100 ml)中，於冰冷卻下依序添加三乙胺(16 ml)以及二碳酸二第三丁酯(18.5 g)。於室溫攪拌反應混合物 15 小時，並於減壓下濃縮。將殘質溶於 0.5M 鹽酸中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，獲得以己烷-乙酸乙酯(7:1 至 1:4)溶析之部分。將極性較小之部分於減壓下濃縮以獲得哌啶-1, 3, 5-三羧酸 1-第三丁酯 3, 5-二甲酯(15.2 g)。將高極性之部分

於減壓下濃縮，並以乙酸乙酯稀釋殘質。過濾收集沉澱物並使用乙酸乙酯洗滌，以獲得呈粉末狀之(3RS, 5SR)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸(2.1 g)。於減壓下濃縮濾液，以獲得(3RS, 5SR)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸與(3RS, 5RS)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸之混合物(4.2 g)。

(3RS, 5SR)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.72 (1H, d), 2.41-2.63(3H, m), 2.72 (2H, br s), 3.71 (3H, s), 4.38 (2H, d)

(3RS, 5SR)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸與(3RS, 5RS)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸之混合物

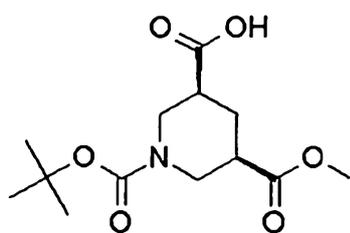
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44-1.47 (9H, m), 1.60-1.82 (1H, m), 2.10 (1H, br s), 2.38-2.61 (3H, m), 2.72 (2H, br s), 3.71 (3H, s), 4.38 (2H, br s)

哌啶-1, 3, 5-三羧酸 1-第三丁酯 3, 5-二甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45-1.49 (9H, m), 1.63-1.76 (1H, m), 2.07 (1H, br s), 2.38-2.55 (2H, m), 2.61-2.89 (2H, m), 3.70 (6H, s), 4.35 (2H, br s)

參考例 3

(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸

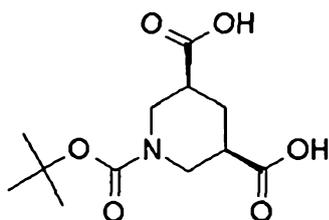


將(3RS, 5SR)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸(6.16 g)、(R)-(+)-1-苯基乙基胺(2.60 g)以及乙醇(24 ml)之混合物加熱至 70°C 予以溶解，並再結晶。過濾收集沉澱之結晶，再溶於乙醇(7 ml)中並且再結晶。過濾收集沉澱之結晶，將所得結晶懸浮於水中，添加飽和硫酸氫鉀水溶液予以酸化，以乙酸乙酯萃取該混合物 3 次。使用飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到呈粉末狀之目標產物(915 mg)。比旋光 $[\alpha]_{20D}$: -6.2°(乾燥後，20.12 mg，甲醇，2 ml，100 mm)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.39 (9H, s), 1.52 (1H, q), 2.18-2.54 (3H, m), 2.55-2.78 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 12.51 (1H, br s)

參考例 4

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3, 5-二羧酸



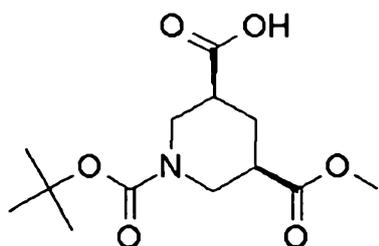
將吡啶-3, 5-二羧酸二甲酯(62.8 g)溶於乙酸(300 mL)中，添加 5% 銻-碳(6 g)，並於氫加壓(5 大氣壓)下以 50 °C 攪拌該混合物 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫，濾除

銻催化劑，並減壓濃縮濾液。將殘質溶於甲醇(300 mL)中，於冰冷卻下依序添加三乙胺(180 mL)以及二碳酸二第三丁酯(105 g)。於室溫攪拌反應混合物 15 小時，並於減壓下濃縮。將殘質溶於水中，以 6M 鹽酸調整混合物至 pH 3，並以乙酸乙酯萃取之。以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯萃取層，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於甲醇(300 mL)中，並於室溫滴加 8N 氫氧化鈉水溶液(161 mL)。於室溫攪拌反應混合物 20 小時，並減壓蒸發甲醇。將濃縮物以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 ml)稀釋，並使用乙醚洗滌兩次。以 6M 鹽酸將鹼性水層酸化(pH 3)。過濾收集沉澱之粉末，以水洗滌並風乾，得到呈粉末狀之目標產物(80.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.34-1.43 (9H, m), 1.48 (1H, m), 2.15-2.42 (3H, m), 2.59-2.72 (2H, m), 4.13 (2H, d)

參考例 5

(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸



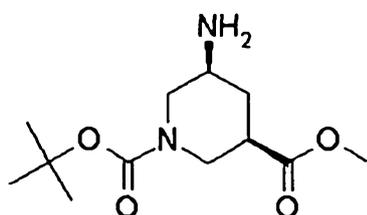
將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3, 5-二羧酸(113 g)懸浮於乙酸酐(1000 ml)中，迴流加熱該混合物 3 小時，並於減壓下濃縮。將甲苯(100 ml)添加至殘質中，並於減壓下濃縮該混合物。再添加甲苯(100 ml)，並於減

壓下濃縮該混合物。重複進行相似反應兩次，得到殘質(209 g)。將所得殘質(51 g)與奎尼丁(quinidine)(71 g)溶於 THF(900 ml)中，並使該混合物冷卻至 -40°C 。滴加甲醇(81 ml)之 THF(100 ml)溶液 30 分鐘，並於相同溫度攪拌該混合物 6 小時。於減壓下蒸發 THF(約 700 ml)，添加乙酸乙酯，並以 2N 鹽酸洗滌該混合物。以乙酸乙酯萃取水層，將有機層合併，依序以 2N 鹽酸及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮溶劑。重複進行相似反應 3 次，並將所得殘質(216 g)懸浮於乙醇(835 ml)中。添加 (R)-(+)-1-苯基乙基胺(91 g)，並將該混合物加熱至 70°C 予以溶解。快速過濾該熱乙醇溶液，並將濾液於室溫靜置 12 小時。過濾收集沉澱之無色結晶，依序以乙酸乙酯-己烷及己烷洗滌，並風乾。將所得固體懸浮於水中，添加飽和硫酸氫鉀水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物 3 次。使用飽和鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂脫水，並濃縮至乾燥，得到呈固體之目標產物(148 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.39 (9H, s), 1.52 (1H, q), 2.18-2.54 (3H, m), 2.55-2.78 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 12.51 (1H, br s)

參考例 6

(3R, 5S)-5-氨基哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



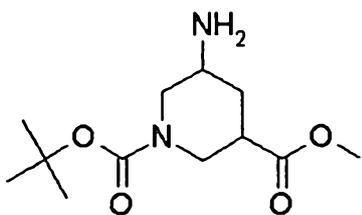
將(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸(2.83 g)懸浮於甲苯(36 ml)中，添加疊氮磷酸二苯酯(2.60 ml)及三乙胺(1.70 ml)，並於 100°C 攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加苯甲醇(1.53 ml)及三乙胺(7.00 ml)，並於 80°C 攪拌該混合物 3 小時。濃縮該反應混合物，將殘質溶於乙酸乙酯中，依序以水、0.5M 鹽酸、及飽和鹽水洗滌該溶液，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:3 至 3:1)溶析之部分。將所得殘質溶於甲醇(60 ml)中，添加 10% 鈀碳(50% 於水中)(150 mg)，並於氫加壓(5 大氣壓)下以環境溫度攪拌該混合物 5 小時。濾除催化劑，並於減壓下濃縮濾液，以得到呈油狀之目標產物(1.83 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22-1.43 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.27-2.79 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.13 (2H, br s)

依參考例 6 所示之相同方法製得下列化合物(參考例 7)。

參考例 7

5-氨基哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

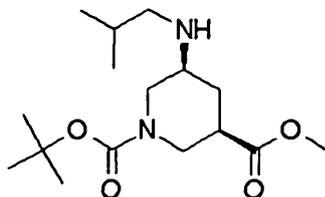


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19-1.41 (3H, m), 1.46-1.50 (9H, m), 1.82-2.78 (4H, m), 3.49 (1H, m), 3.64-3.73 (3H, m),

4.15 (2H, br s)

參考例 8

(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



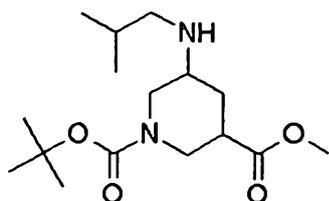
將(3R, 5S)-5-胺基哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.83 g)、異丁醛(0.78 ml)以及乙酸(0.49 ml)溶於甲醇(50 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。將三乙醯氧基硼氫化鈉(3.80 g)添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 7 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液將濃縮物鹼化，並以乙酸乙酯萃取。使用水及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1)-乙酸乙酯 100%-乙酸乙酯-甲醇(9:1)溶析之部分，得到呈油狀之目標產物(1.42 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (6H, d), 1.22-1.38 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.69 (1H, dt), 2.23-2.39 (2H, m), 2.44-2.59 (1H, m), 2.47 (2H, d), 2.74 (1H, br s), 3.69 (3H, s), 4.18-4.34 (2H, m)

依參考例 8 所示之相同方法製得下列化合物(參考例 9)。

參考例 9

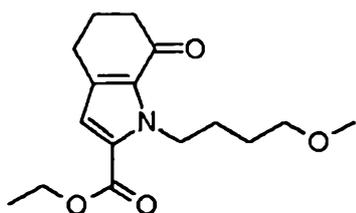
5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93-1.09 (2H, m), 1.02 (4H, d), 1.45 (9H, d), 2.05 (3H, s), 2.65-2.79 (2H, m), 2.83-2.98 (1H, m), 3.25 (1H, dd), 3.49 (2H, s), 3.58-3.75 (3H, m), 3.94 (1H, d)

參考例 10

1-(4-甲氧基丁基)-7-酮基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

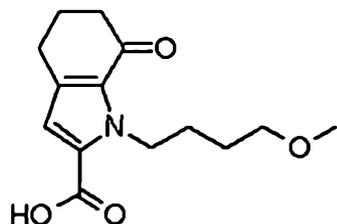


將 7-酮基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (207 mg)、甲磺酸 4-甲氧基丁酯 (273 mg) 以及碳酸銻 (652 mg) 之 N,N -二甲基乙醯胺 (10 ml) 溶液於 60°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯 (10 ml \times 2) 萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並使用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷 (5:95 至 3:7) 溶析之部分，得到目標產物 (250 mg)。

MS (ESI+, m/e) 294 ($M+1$)

參考例 11

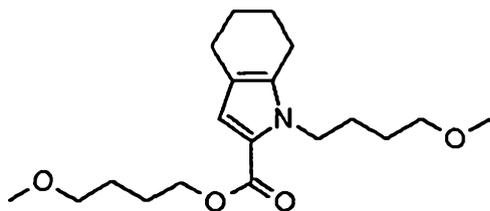
1-(4-甲氧基丁基)-7-酮基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸



將 1-(4-甲氧基丁基)-7-酮基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(250 mg)與氫氧化鋰單水合物(54 mg)溶於乙醇(4 ml)及水(2 ml)中，且於 60°C 攪拌該混合物 3 小時。於減壓下濃縮溶劑，以 1N 鹽酸中和殘質，使用乙酸乙酯(10 ml×2)萃取，並以無水硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 3:7)溶析之部分，得到目標產物(215 mg)。MS(ESI+, m/e) 266(M+1)

參考例 12

1-(4-甲氧基丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸 4-甲氧基丁酯



將 4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸(280 mg)、甲磺酸 4-甲氧基丁酯(775 mg)以及碳酸銻(2.77 g)之 N,N-二甲基乙醯胺(25 ml)溶液於 65°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯(20 ml×2)萃取。以

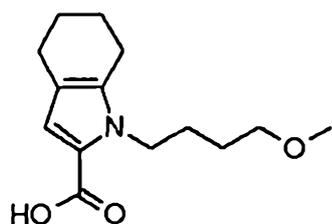
飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂脫水。減壓蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並減壓濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 3:7)溶析之部分，得到目標產物(375 mg)。

MS (ESI+, m/e) 338 (M+1)

依參考例 11 之相同方法製得下列化合物(參考例 13)。

參考例 13

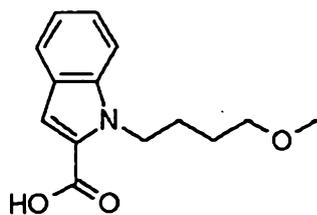
1-(4-甲氧基丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸



MS (ESI+, m/e) 252 (M+1)

參考例 14

1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-羧酸



將 1H-吡啶-2-羧酸甲酯(0.67 g)、碳酸銨(1.9 g)以及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(0.70 g)懸浮於 DMA(20 ml)中，並於 60°C 攪拌該懸浮液 4 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。使所得殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 4:6)溶析之部分。將所得殘質溶於甲醇(10 ml)中，添加 4N 氫氧化鈉水溶液(5 ml)，並使該混合物於 80°C

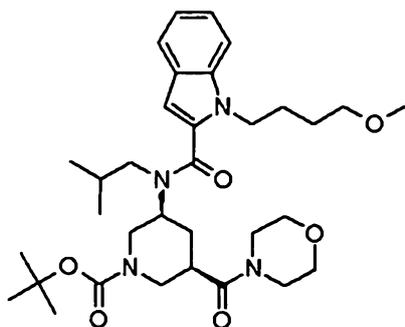
加熱 2 小時。將混合物冷卻至室溫，以 1N 鹽酸水溶液酸化，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮，得到目標產物(0.77 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.32 -1.53 (2H, m), 1.63-1.79 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.28 (2H, t), 4.59 (2H, t), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.67 (1H, d)

MS (ESI+, m/e) 248 (M+1)

參考例 15

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



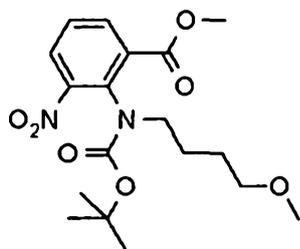
將 1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-羧酸(210 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(270 mg)以及 N,N-二異丙基乙基胺(560 μ l)溶於 1,2-二氯乙烷(10 ml)中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(chloro-N,N,N',N'-tetramethylformamidinium)(360 mg)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。濃縮反應混合物，使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-

己烷(0:10 至 10:0)溶析之部分，得到目標產物(83 mg)。

MS (ESI+, m/e) 599 (M+1)

參考例 16

2-[(第三丁氧基羰基)(4-甲氧基丁基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯

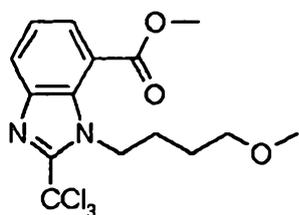


將 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯 (3.0 g)、甲磺酸 4-甲氧基丁酯 (2.0 g) 以及碳酸鉀 (2.1 g) 溶於 DMF (30 ml) 中，並於 60°C 攪拌該混合物過夜。濃縮反應混合物，添加碳酸鉀水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 8:2)溶析之部分，得到目標產物(2.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28-1.34 (9H, m), 1.47-1.61 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 3.90-3.95 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.91-8.02 (1H, m), 8.04-8.16 (1H, m)

參考例 17

1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯

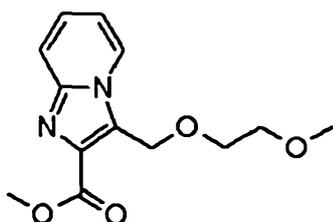


將 2-[(第三丁氧基羰基)(4-甲氧基丁基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯(2.9 g)溶於甲醇(30 ml)中，添加鈀-碳(5%，500 mg)，並於氫氣下攪拌該混合物 3 小時。使反應混合物過濾通過矽藻土，並於減壓下濃縮濾液。使殘質(1.8 g)溶於乙酸(40 ml)中，添加三氯乙醯亞胺酸甲酯(methyl 2,2,2-trichloroethanimidate)(0.88 ml)，並於 50°C 攪拌該混合物 6 小時。將反應混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。使用飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(2.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.71 (4H, br s), 3.31 (3H, s), 3.37 (2H, t), 4.00 (3H, s), 4.91 (1H, dd), 4.92 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.83 (1H, dd), 8.06 (1H, dd)

參考例 18

3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯



於冰冷卻下，將氫化鈉(60 mg)添加至 3-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯(0.30 g)之 DMF (5 ml) 溶液中。於室溫攪拌該混合物 30 分鐘，於冰冷卻下添加 2-

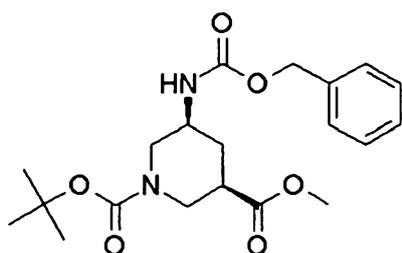
甲氧基乙基溴(220 mg)，並於 60°C 攪拌該混合物 3 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以碳酸鉀水溶液稀釋殘質，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉脫水並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 10:0)溶析之部分，得到目標產物(0.16 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.42 (3H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.65 (2H, dd), 3.95-4.00 (3H, m), 5.31 (2H, d), 6.88 (1H, dd), 7.26 (1H, dd), 7.66 (1H, dt), 8.07-8.20 (1H, m)

MS (ESI+, m/e) 265 (M+1)

參考例 19

(3R, 5S)-5-{\[(苯甲基氧基)羰基]胺基}哌啶-1, 3-二羧酸
1-第三丁酯 3-甲酯



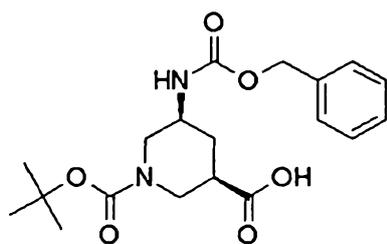
將(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸(2.83 g)懸浮於甲苯(36 ml)中，添加疊氮磷酸二苯酯(2.60 ml)以及三乙胺(1.70 ml)，於 100°C 攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加苯甲醇(1.53 ml)以及三乙胺(7.00 ml)，於 80°C 攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，將殘質溶於乙酸乙酯中，依序使用水、0.5M 鹽酸以及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂脫

水。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:3 至 3:1)溶析之部分，得到呈油狀之目標產物(2.79 g)。

MS (ESI+, m/e) 393 (M+1)

參考例 20

(3R, 5S)-5-{[(苯甲基氧基)羰基]胺基}-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-羧酸

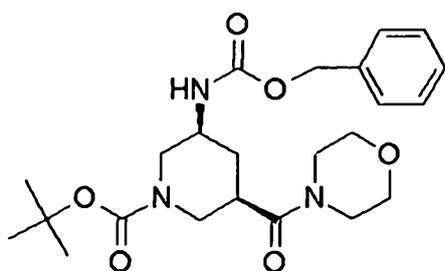


於冰冷卻下，將 1M 氫氧化鈉水溶液(350 ml)添加至 (3R, 5S)-5-{[(苯甲基氧基)羰基]胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(115 g)之甲醇溶液(700 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。於減壓濃縮下反應混合物至約 1/3 體積，並以乙酸乙酯-己烷(1:1, 600 ml)洗滌殘留之水溶液。使用 1M 鹽酸中和水層，並以乙酸乙酯萃取該混合物。使用飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(98.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33 (1H, br s), 1.40 (9H, s), 2.09 (1H, d), 2.36-2.52 (3H, m), 3.93-4.09 (2H, m), 5.03 (2H, s), 7.28-7.43 (5H, m), 12.52 (1H, br s).

參考例 21

(3S, 5R)-3-{[(苯甲基氧基)羰基]胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

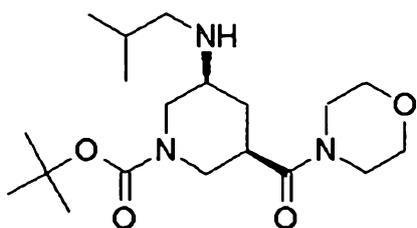


將(3R, 5S)-5-[[[(苯甲基氧基)羰基]胺基]-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-羧酸(49.2 g)、嗎啉(11.4 ml)、1H-苯并三唑-1-醇(10.0 g)以及三乙胺(40 ml)溶於 DMF (250 ml)中，添加 WSC·HCl (30.0 g)，並於室溫攪拌該混合物 4 天。將反應混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。依序使用飽和碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (62.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.69 (2H, br s), 2.04 (1H, s), 2.73 (2H, br s), 2.79-2.96 (1H, m), 3.52-3.65 (6H, m), 3.69 (2H, d), 3.67 (1H, br s), 4.04 (1H, d), 5.09 (2H, s), 5.40 (1H, br s), 7.25-7.41 (5H, m).

參考例 22

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

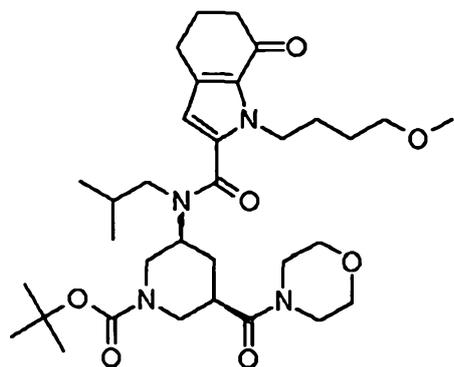


將(3S, 5R)-3-[[[(苯甲基氧基)羰基]胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(58 g)以及氫氧化鈣

(II)-碳(5 g)懸浮於甲醇(400 ml)中，並於氫氣下(1 大氣壓)以室溫攪拌該混合物 16 小時。濾除鈀催化劑，並於減壓下濃縮濾液。將所得殘質以及乙酸(8.8 ml)溶於甲醇(400 ml)中，添加 2-甲基丙醛(14.0 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將三乙醯氧基硼氫化鈉(40.4 g)添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以 3.5M 碳酸鉀水溶液將濃縮物鹼化，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:5)-乙酸乙酯-己烷(1:1)溶析之部分，得到目標產物(33.3 g)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d), 1.46 (9H, s), 1.54 (1H, d), 1.69 (1H, dt), 1.96-2.12 (2H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.47 (3H, d), 2.66 (1H, d), 3.61 (1H, br s), 3.55 (2H, d), 3.69 (5H, ddd), 4.01-4.46 (2H, m).

參考例 23

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-7-酮基-4, 5, 6, 7-四氫-1H-吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



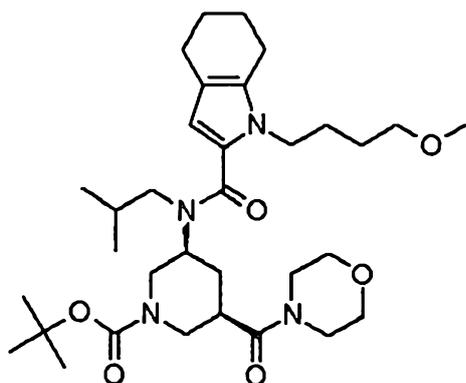
將 1-(4-甲氧基丁基)-7-酮基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-羧酸(210 mg)、(3S,5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(292 mg)以及 N,N-二異丙基乙基胺(550 μ l)溶於 1,2-二氯乙烷(10 ml)中，添加 氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(244 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(245 mg)。

MS (ESI+, m/e) 617 (M+1)

依參考例 23 之相同方法製得下列化合物(參考例 24)。

參考例 24

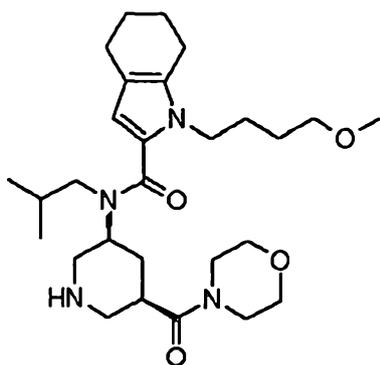
(3S,5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 603 (M+1)

實施例 1

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-4, 5, 6, 7-四氫-1H-吡啶-2-羧醯胺

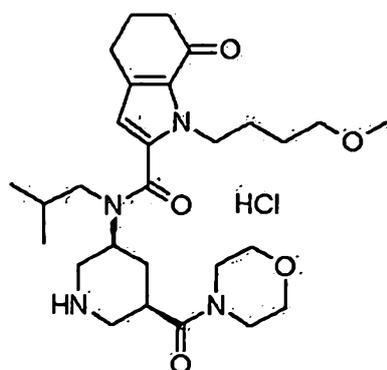


將 (3S, 5R)-3-[[1-(4-甲氧基丁基)-4, 5, 6, 7-四氫-1H-吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (100 mg) 溶於二氯甲烷 (0.5 ml) 中，添加 TFA (0.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，並將殘質以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。以乙酸乙酯 (10 ml x 2) 萃取該混合物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質於減壓下乾燥，得到目標產物 (45 mg)。

MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)

實施例 2

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-7-酮基-4, 5, 6, 7-四氫-1H-吡啶-2-羧醯胺單鹽酸鹽

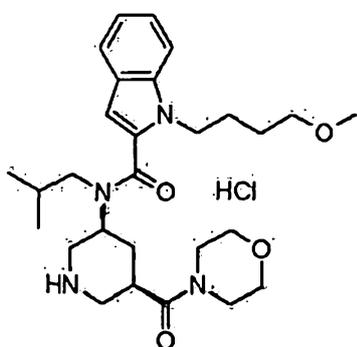


將(3S, 5R)-3-[[1-(4-甲氧基丁基)-7-酮基-4, 5, 6, 7-四氫-1H-吲哚-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg)溶於乙酸乙酯(1 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並使殘質於減壓下乾燥，得到目標產物(52 mg)。

MS (ESI+, m/e) 517 (M+1)

實施例 3

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-吲哚-2-羧醯胺鹽酸鹽



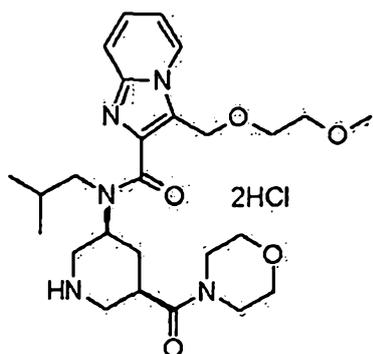
將(3S, 5R)-3-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-吲哚-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(83.4 mg)溶於 4N 氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1.5 小時。將反應混合物濃縮，得

到目標產物(67 mg)。

MS (ESI+, m/e) 499 (M+1)

實施例 4

3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-
[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]咪唑并[1, 2-a]
吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



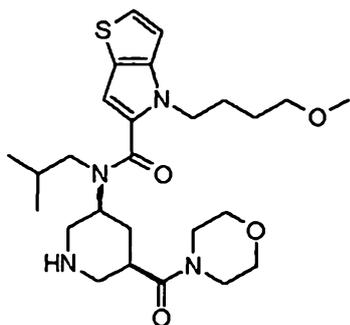
將 3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]咪唑并[1, 2-a]吡啶
-2-羧酸甲酯(160 mg)與氫氧化鋰(76 mg)溶於水(10 ml)
及甲醇(2 ml)中，並於 70°C 攪拌該混合物 6 小時。使混合
物冷卻至室溫，1 以 N 鹽酸水溶液予以酸化，並以乙酸乙
酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂脫水並於
減壓下濃縮。將殘質、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺
基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(130 mg)以
及 N, N-二異丙基乙基胺(340 μ g)溶於 1, 2-二氯乙烷(10 ml)
中，添加氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(220
mg)，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，以
碳酸鈣水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和
鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶
劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸

乙酯-己烷(0:10 至 10:0)溶析之部分。將殘質溶於 4N 氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1.5 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(65 mg)。

MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

實施例 5

4-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-4H-噻吩并[3, 2-b]吡咯-5-羧醯胺



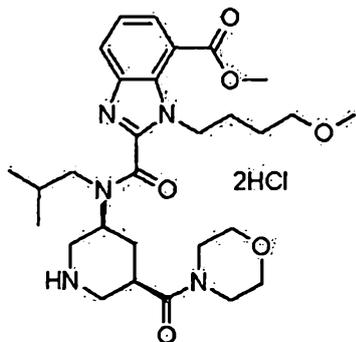
將 4H-噻吩并[3, 2-b]吡咯-5-羧酸(160 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(250 mg)以及 N,N-二異丙基乙基胺(630 μ l)溶於 1,2-二氯乙烷(10 ml)中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(410 mg)，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，以碳酸鈣水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 10:0)溶析之部分。將殘質溶於 DMA (10 ml)中，添加碳酸鈹(790 mg)以及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(230 mg)，並於 70°C 攪拌該混合物過夜。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以

無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。將殘質溶於 TFA (1.0 ml) 中，於室溫攪拌該混合物 30 分鐘，並於減壓下濃縮。藉由 HPLC 純化此濃縮物，濃縮目標部分，以碳酸鈣水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (52 mg)。

MS (ESI+, m/e) 505 (M+1)

實施例 6

2-[(2-甲基丙基)[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]胺甲醯基]-1-(4-甲氧基丁基)-3H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯二鹽酸鹽



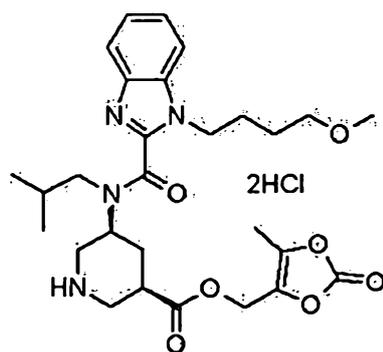
將 1-(4-甲氧基丁基)-2-(三異甲基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯 (0.44 g) 與 (3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.3 g) 溶於乙腈 (5.0 ml) 及水 (5.0 ml) 中，添加碳酸鉀 (2.4 g)，並於 60°C 攪拌該混合物過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並以乙酸乙酯萃取該混合物。依序使用 10% 檸檬酸水溶液、碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，

於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 10:0)溶析之部分，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分。將殘質溶於 4N 鹽酸-乙酸乙酯溶液中，並攪拌該混合物 30 分鐘。濃縮反應混合物，藉由 HPLC 純化，濃縮目標部分，以碳酸鈣水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發溶劑，並以 4N 鹽酸-乙酸乙酯溶液轉化為鹽酸鹽，得到目標產物 (9.3 mg)。

MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

實施例 7

(3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯二鹽酸鹽

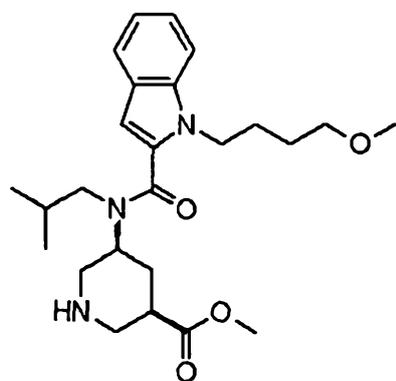


將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(0.3 g)以及 4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(0.09 g)溶於 DMA (3.0 ml)中，於冰冷卻下添加攪拌甲苯磺醯氯(0.13 g)、DMAP (0.014 g)以及碳酸鉀(0.1 g)，並於冰冷卻下攪拌該混合物 6 小時，再於室溫攪

拌過夜。以 1N 鹽酸水溶液中中和反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。依序以碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 1:1)溶析之部分，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分。使殘質溶於 2N 鹽酸-乙酸乙酯溶液中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(186 mg)。
MS (ESI+, m/e) 543 (M+1)

實施例 8

(3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-基]羰基]
(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸甲酯



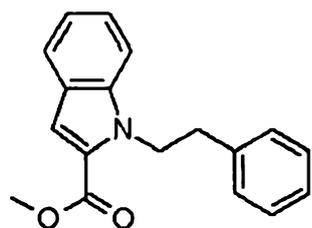
將 1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-羧酸(247 mg)、
(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三
丁酯 3-甲酯(314 mg)以及二異丙基乙基胺(862 μ l)溶於二
氯甲烷(5 ml)中，添加氯-N, N, N', N' -四甲基甲脒鎘六氟
磷酸鹽(337 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。使反應
混合物進行矽膠管柱層析，於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-
己烷(3:7)溶析之部分，得到呈油狀之(3R, 5S)-5-[[[1-(4-
甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌

啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(40 mg)。將所得之
(3R,5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡啶-2-基]羰基]
(2-甲基丙基)胺基]啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯
(40 mg)溶於甲醇(2 ml)中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(2
ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，
藉由逆相製備型 HPLC 純化殘質，並於減壓下濃縮目標部
分。將碳酸氫鈉水溶液添加至殘質中，並以乙酸乙酯萃取
該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並
濃縮，得到目標產物(13 mg)。

MS (ESI+, m/e) 444 (M+1)

參考例 25

1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

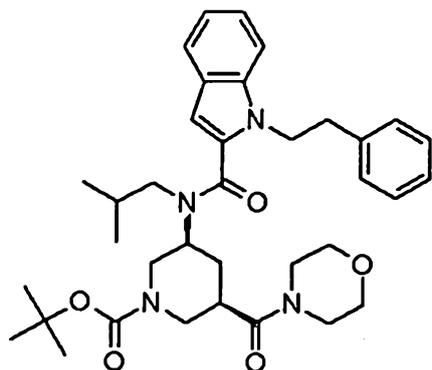


將 1H-吡啶-2-羧酸甲酯(526 mg)以及(2-溴乙基)苯
(1.11 g)溶於 DMA (15 ml)中，添加碳酸鈉(2.93 g)，並
於 60°C 攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，以碳酸
氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽
和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並濃縮。使殘質進
行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(3:7)
溶析之部分，得到呈油狀之目標產物(318 mg)。

MS (ESI+, m/e) 280 (M+1)

參考例 26

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

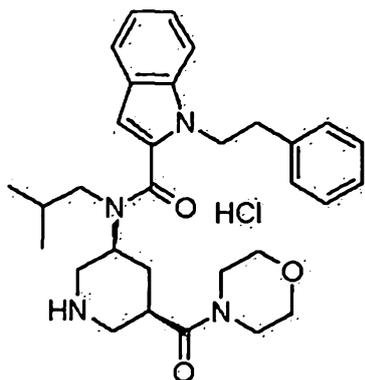


將 1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(318 mg)溶於甲醇(5 ml)中，添加 2M 氫氧化鈉水溶液(1.14 ml)，並於室溫攪拌該混合物 17 小時。以 1M 鹽酸將水層調整至 pH 7，添加飽和鹽水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到 1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-羧酸(300 mg)。將所得之 1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-羧酸(300 mg)、(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(185 mg)以及二異丙基乙基胺(431 μ l)溶於二氯甲烷(5 ml)中，添加氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(168 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。將碳酸氫鈉水溶液添加反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(83 mg)。

MS (ESI+, m/e) 617 (M+1)

實施例 9

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽

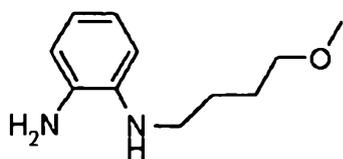


將(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(83 mg)溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(2 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(75 mg)。

MS (ESI+, m/e) 517 (M+1)

參考例 27

N-(4-甲氧基丁基)苯-1, 2-二胺



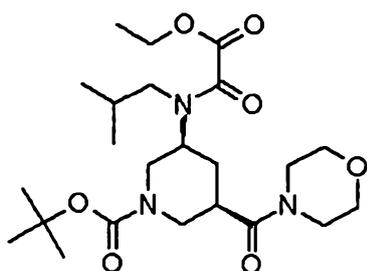
將碳酸鉀(20.7 g)添加至苯二胺(10.8 g)與甲磺酸 4-甲氧基丁酯(9.11 g)之乙腈(100 ml)溶液中，並於迴流下加熱攪拌該混合物 15 小時。將水添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(35:65)溶析之部分，得到目標產物(5.44 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.67-1.82 (4H, m), 3.13 (2H, t), 3.24-3.39 (6H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 6.62-6.74 (3H, m), 6.81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 195 (M+1)

參考例 28

(3S, 5R)-3-{[乙氧基(酮基)乙醯基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



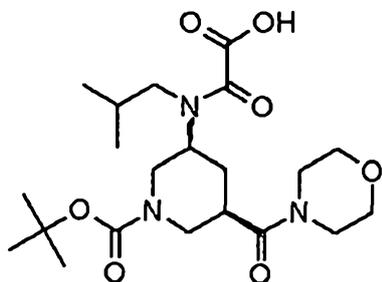
於 0°C ，將氯乙醛酸乙酯(ethyl chloroglyoxylate) (3.4 ml)滴加至(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(9.24 g)與二異丙基乙基胺(10.5 ml)之DMA (100 ml)溶液中。於室溫攪拌反應混合物 15 小時，並濃縮反應混合物。將碳酸氫鈉水溶液添加至殘質中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。已飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(10.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84-1.00 (6H, m), 1.37 (3H, q), 1.42-1.53 (9H, m), 1.80-2.19 (3H, m), 2.26-2.42 (1H, m), 2.59-2.96 (1H, m), 2.97-3.30 (3H, m), 3.37-3.92 (9H, m), 4.01-4.26 (2H, m), 4.26-4.40 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 470 (M+1)

參考例 29

{[(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基](2-甲基丙基)胺基}(酮基)乙酸



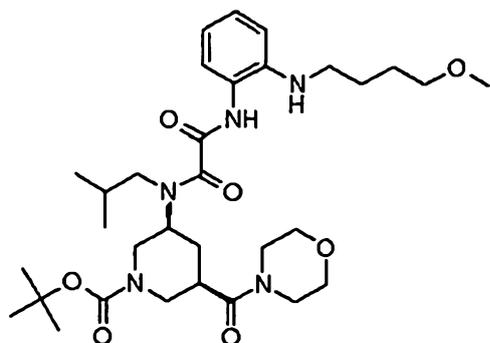
將 2M 氫氧化鈉水溶液(22 ml)添加至(3S, 5R)-3-{[乙氧基(酮基)乙醯基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(10.3 g)之乙醇(40 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 6 小時。以 1M 鹽酸將反應混合物調整至 pH 7，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(10.3 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.78-0.99 (6H, m), 1.37-1.52 (9H, m), 1.79-2.16 (3H, m), 2.38-3.86 (14H, m), 3.93-4.43 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

參考例 30

(3S, 5R)-3-{{{2-[(4-甲氧基丁基)胺基]苯基}胺基}(酮基)乙醯基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 {[(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基](2-甲基丙基)胺基}(酮基)乙酸(10.3 g)、HOBt(4.13 g)以及 WSC·HCl(6.28 g)溶於 DMF(50 ml)中，添加 N-(4-甲氧基丁基)苯-1,2-二胺(4.67 g)與二異丙基乙基胺(11.3 ml)，使該混合物於室溫攪拌 15 小時，再於 60°C 攪拌 2 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(9.11 g)。

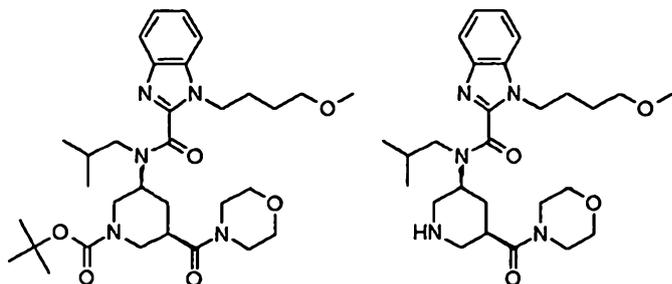
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86-1.03 (6H, m), 1.37-1.53 (9H, m), 1.70 (4H, d), 1.86-2.26 (3H, m), 2.37-2.97 (3H, m), 3.09-3.22 (3H, m), 3.25-3.48 (6H, m), 3.48-3.98 (10H, m), 4.01-4.97 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.10-7.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd), 8.47-8.80 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

參考例 31

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸

第三丁酯以及 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺



將 (3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)胺基]苯基]胺基)(酮基)乙醯基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (9.11 g) 溶於乙酸 (50 ml) 中，並於 80°C 攪拌該混合物 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下濃縮，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到 (3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.85 g)，以及於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-甲醇 (85:15) 溶析之部分，得到 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 (580 mg)。

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.63-0.80 (2H, m), 0.89-1.07 (4H, m), 1.41-1.59 (9H, m), 1.59-1.80 (2H, m), 1.87-2.23 (4H, m), 2.30-2.98 (3H, m), 3.21-3.46 (6H, m), 3.49-3.91 (10H, m), 3.95-4.47 (5H, m), 7.18-7.51 (3H, m), 7.56-7.84 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

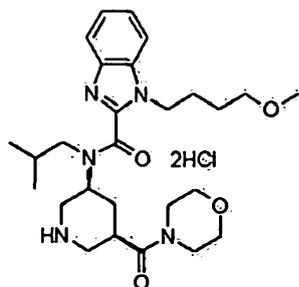
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.64-0.74 (2H, m), 0.95-1.07 (4H, m), 1.43-1.74 (3H, m), 1.84-2.41 (4H, m), 2.48-2.67 (1H, m), 2.67-3.01 (3H, m), 3.03-3.44 (8H, m), 3.47-3.78 (9H, m), 4.06-4.46 (3H, m), 7.28-7.47 (3H, m), 7.62-7.81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

實施例 10

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.85 g)溶於甲醇(20 ml)中，添加 4M

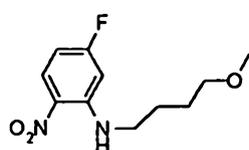
氯化氫-乙酸乙酯(20 ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-甲醇(9:1)溶析之部分，得到 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺(4.40 g)。將所得之 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺(2.20 g)溶於乙酸乙酯(20 ml)中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)以及甲醇(20 ml)，並於室溫攪拌該混合物 5 分鐘。於減壓下濃縮反應混合物，得到目標產物(2.52 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.63-0.76 (2H, m), 0.85-1.00 (4H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.68-1.89 (2H, m), 1.93-2.17 (2H, m), 2.20-2.44 (2H, m), 2.81-3.81 (20H, m), 4.19-4.39 (3H, m), 7.23-7.46 (2H, m), 7.57-7.81 (2H, m), 8.38-9.77 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

參考例 32

5-氟-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺



將 5-氟-2-硝基苯胺(1.0 g)溶於 THF(20 ml)中，添

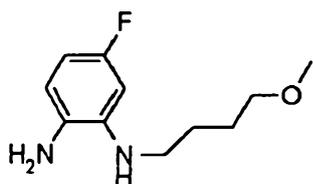
加氫化鈉(60%於油中, 384 mg), 並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。添加甲磺酸 4-甲氧基丁酯(1.28 g), 並於迴流下加熱攪拌該混合物 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 添加飽和鹽水, 並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物, 並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析, 並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(30:70)溶析之部分, 得到目標產物(494 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66-1.77 (2H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, t), 6.36 (1H, ddd), 6.49 (1H, dd), 8.16-8.27 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 243 (M+1)

參考例 33

4-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺



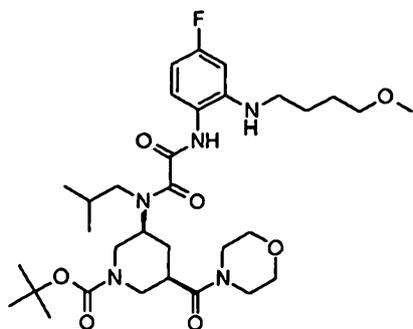
將 5-氟-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺(494 mg)溶於甲醇(20 ml)中, 添加 10%鈀碳(50%於水中, 100 mg), 並於氫氣流下以環境溫度及常壓攪拌該混合物 15 小時。濾除催化劑, 並於減壓下濃縮濾液, 得到呈油狀之目標產物(451 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63 (2H, br s), 1.67-1.81 (4H, m), 3.08 (1H, br s), 3.10 (2H, t), 3.36 (3H, s), 3.39-3.47 (2H, m), 6.26-6.38 (2H, m), 6.61 (1H, dd).

MS (ESI+, m/e) 213 (M+1)

參考例 34

(3S, 5R)-3-[[({4-氟-2-[(4-甲氧基丁基)胺基]苯基}胺基)(酮基)乙醯基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將{[(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基](2-甲基丙基)胺基}(酮基)乙酸(221 mg)、HOBt (95 mg)以及WSC·HCl(144 mg)溶於DMF(5 ml)中，添加4-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺(106 mg)以及二異丙基乙基胺(97 μ l)，使該混合物於室溫攪拌15小時，再於60°C攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(9.11 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89-1.01 (6H, m), 1.39-1.53 (9H, m), 1.61-1.79 (4H, m), 1.88-2.19 (2H, m), 3.05-3.21 (4H, m), 3.30-3.37 (5H, m), 3.38-3.49 (3H, m), 3.48-3.79 (12H, m), 3.95-4.22 (1H, m), 6.35-6.48 (2H, m), 7.11-

7.21 (1H, m), 8.52 (1H, s).

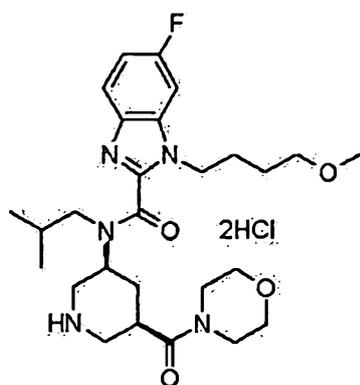
MS (ESI+, m/e) 636 (M+1)

實施例 11

6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-

[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑

-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將 (3S, 5R)-3-[[({4-氟-2-[(4-甲氧基丁基)胺基]苯基}胺基)(酮基)乙醯基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (294 mg) 溶於乙酸 (5 ml) 中，並於 80°C 攪拌該混合物 3 天。使反應混合物冷卻至室溫，將 4M 氯化氫-乙酸乙酯 (5 ml) 添加反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-甲醇 (85:15) 溶析之部分。使殘質溶於乙酸乙酯中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯 (1 ml)，並再次濃縮該混合物，得到目標產物 (113 mg)。

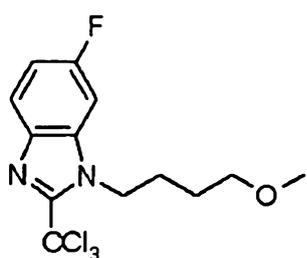
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.64-0.79 (2H, m), 0.83-1.01 (4H,

m), 1.37-1.60 (2H, m), 1.66-1.89 (2H, m), 1.91-2.18 (2H, m), 2.15-2.44 (1H, m), 2.85-3.85 (20H, m), 4.30 (3H, t), 7.09-7.25 (1H, m), 7.57-7.79 (2H, m), 8.57 (1H, br s), 9.20-9.42 (1H, m), 9.46-9.81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

參考例 35

6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑



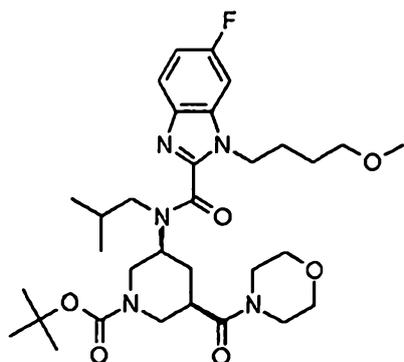
將 4-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺(4.28 g)溶於乙酸(100 ml)中，滴加三氯乙醯亞胺酸甲酯(2.49 ml)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並將殘質與甲苯共沸。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(6.53 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.71-1.84 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.48 (2H, t), 4.46-4.59 (2H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.81 (1H, dd).

MS (ESI+, m/e) 339 (M+1)

參考例 36

(3S, 5R)-3-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



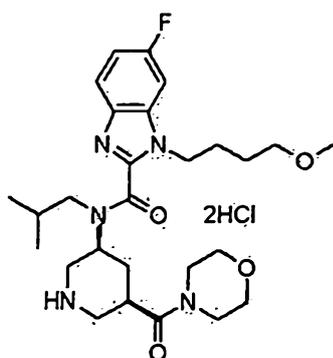
將 6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(1.02 g)與(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.11 g)溶於乙腈(50 ml)及水(25 ml)中，添加碳酸鉀(4.15 g)，並於 60°C 攪拌該混合物 17 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以乙酸乙酯萃取該混合物。依序使用 10% 檸檬酸水溶液、碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(595 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.64-0.82 (3H, m), 0.89-1.05 (3H, m), 1.41-1.60 (9H, m), 1.59-1.78 (2H, m), 1.83-2.24 (3H, m), 2.28-2.99 (3H, m), 3.33 (17H, d), 3.96-4.43 (5H, m), 7.00-7.17 (2H, m), 7.49-7.75 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

實施例 12

6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1H-苯并咪唑
-2-羧醯胺二鹽酸鹽



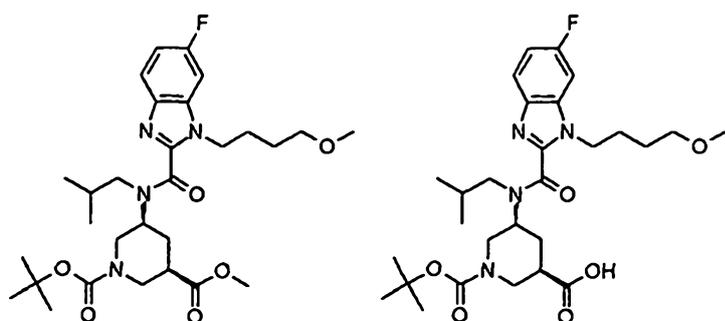
將(3S, 5R)-3-[{{[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 4 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(567 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.64-0.79 (2H, m), 0.83-1.01 (4H, m), 1.37-1.60 (2H, m), 1.66-1.89 (2H, m), 1.91-2.18 (2H, m), 2.15-2.44 (1H, m), 2.85-3.85 (20H, m), 4.30 (3H, t), 7.09-7.25 (1H, m), 7.57-7.79 (2H, m), 8.57 (1H, br s), 9.20-9.42 (1H, m), 9.46-9.81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

參考例 37

(3R, 5S)-5-[{{[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯以及(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[{{[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



將 6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑 (3.40 g) 與 (3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯 (3.14 g) 溶於乙腈 (100 ml) 及水 (50 ml) 中，添加碳酸鈉 (32.6 g)，並於 60°C 攪拌該混合物 17 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 1M 鹽酸調整至 pH 7，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷 (1:1) 溶析之部分，得到 (3R, 5S)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯 (1.60 g)，以及於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到 (3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸 (1.36 g)。

(3R, 5S)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.70-0.82 (4H, m), 1.00 (2H, d), 1.29-1.36 (3H, m), 1.44-1.52 (6H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.72-2.04 (3H, m), 2.12-2.37 (1H, m), 2.42-2.93

(3H, m), 3.28-3.80 (12H, m), 4.15-4.51 (4H, m),
7.00-7.14 (2H, m), 7.59-7.77 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

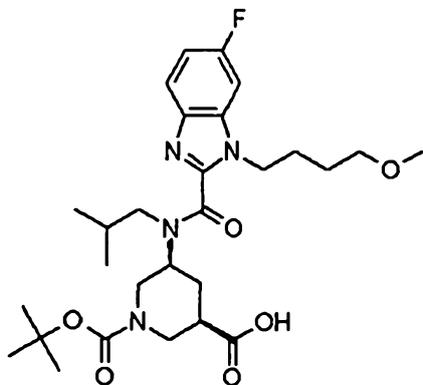
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.69-0.83 (4H, m), 0.95-1.07 (2H, m),
1.16-1.30 (3H, m), 1.42-1.55 (6H, m), 1.60-1.73 (3H, m),
1.75-2.10 (5H, m), 2.40-2.94 (2H, m), 3.29-3.68
(10H, m), 4.15-4.36 (2H, m), 7.02-7.18 (2H, m),
7.86-8.07 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

參考例 38

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



將(3R, 5S)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.6 g)溶於乙醇(100 ml)中，添加 2M 氫

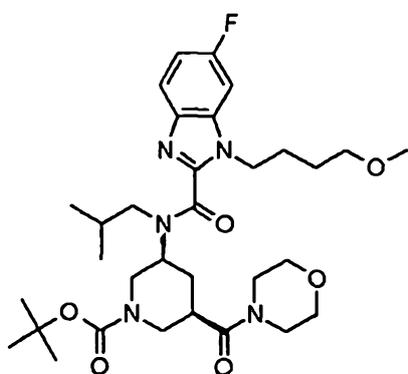
氧化鈉水溶液(14.2 ml)，並於 50°C 攪拌該混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 1M 鹽酸調整至 pH 7，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物 (1.55 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.69-0.83 (4H, m), 0.95-1.07 (2H, m), 1.16-1.30 (3H, m), 1.42-1.55 (6H, m), 1.60-1.73 (3H, m), 1.75-2.10 (5H, m), 2.40-2.94 (2H, m), 3.29-3.68 (10H, m), 4.15-4.36 (2H, m), 7.02-7.18 (2H, m), 7.86-8.07 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

參考例 39

(3S, 5R)-3-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(1.05 g)、HOBt(361 mg)以及 WSC·HCl(549 mg)

溶於 DMF (50 ml) 中，添加嗎啉 (332 μ l) 以及二異丙基乙基胺 (780 μ l)，並於 60°C 攪拌該混合物 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質。以乙酸乙酯萃取該混合物，以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物 (1.14 g)。

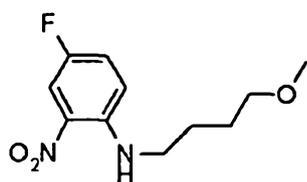
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.64-0.82 (3H, m), 0.89-1.05 (3H, m), 1.41-1.60 (9H, m), 1.59-1.78 (2H, m), 1.83-2.24 (3H, m), 2.28-2.99 (3H, m), 3.33 (17H, d), 3.96-4.43 (5H, m), 7.00-7.17 (2H, m), 7.49-7.75 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

依參考例 32 之相同方法製得下化合物 (參考例 40)。

參考例 40

4-氟-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺

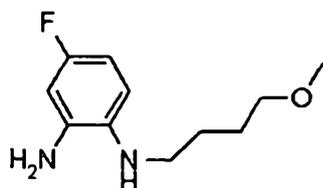


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66-1.89 (4H, m), 3.25-3.40 (5H, m), 3.44 (2H, t), 6.84 (1H, dd), 7.21-7.30 (1H, m), 7.84-8.05 (2H, m).

依參考例 33 之相同方法製得下化合物 (參考例 41)。

參考例 41

5-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺

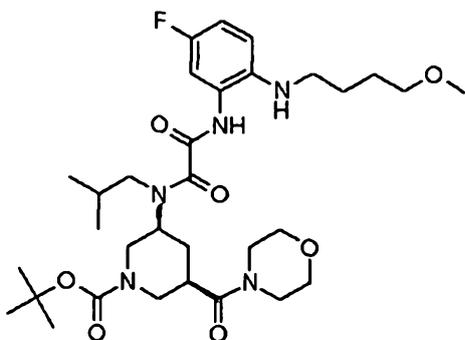


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66-1.78 (4H, m), 3.12 (1H, br s), 3.04-3.11 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.39-3.46 (2H, m), 3.58 (2H, br s), 6.42-6.51 (2H, m), 6.53-6.60 (1H, m).

依參考例 34 之相同方法製得下化合物(參考例 42)。

參考例 42

(3S, 5R)-3-{\{[(5-氟-2-[(4-甲氧基丁基)胺基]苯基)胺基](酮基)乙醯基\}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

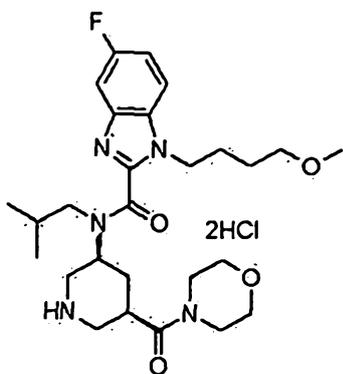


MS (ESI+, m/e) 636 (M+1)

依實施例 11 之相同方法製得下化合物(實施例 13)。

實施例 13

5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽

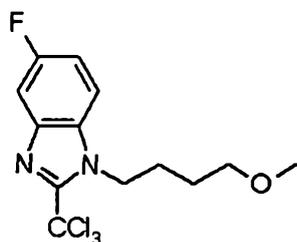


MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

依參考例 35 之相同方法製得下化合物(參考例 43)。

參考例 43

5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑

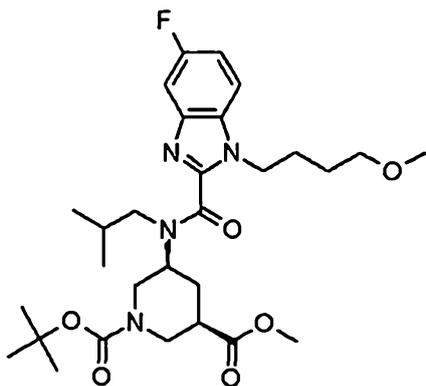


MS (ESI+, m/e) 339 (M+1)

依參考例 37 之相同方法製得下化合物(參考例 44)。

參考例 44

(3R, 5S)-5-[[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

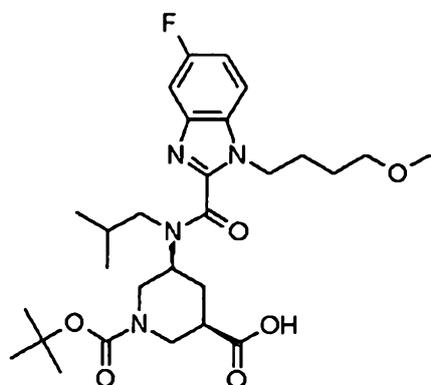


MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

依參考例 38 之相同方法製得下化合物(參考例 45)。

參考例 45

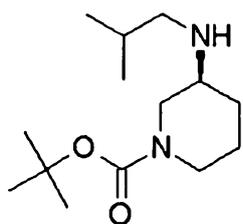
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

參考例 46

(3S)-3-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S)-3-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.0 g)、異丁醛(2.66 ml)以及乙酸(1.72 ml)溶於甲醇(100 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 10 分鐘。將三乙醯氧基硼氫化鈉(13.2 g)添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。以碳酸氫鈉水溶液將反應混合物鹼化，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使部分殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(35:65)溶析之部分，得到

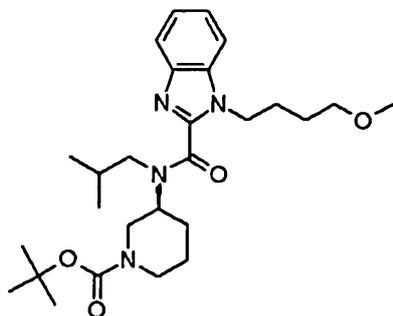
呈油狀之目標產物(3.04 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.79-1.15 (8H, m), 1.16-1.36 (1H, m), 1.36-1.56 (11H, m), 1.58-1.80 (2H, m); 1.80-2.00 (1H, m), 2.35-2.60 (3H, m), 2.74-2.99 (1H, m), 3.68-3.91 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 257 (M+1)

參考例 47

(3S)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



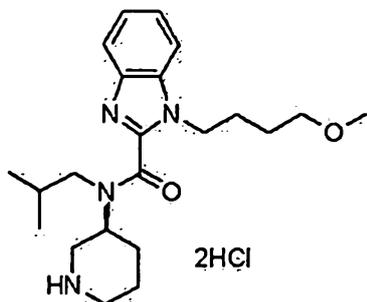
將 1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑 (470 mg) 與 (3S)-3-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (400 mg) 溶於乙腈 (30 ml) 及水 (15 ml) 中，添加碳酸鉀 (2.02 g)，並於 80°C 攪拌該混合物 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並以飽和鹽水稀釋。以乙酸乙酯萃取該混合物，以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷 (60:40) 溶析之部分，得到目標產物 (446 mg)。

MS (ESI+, m/e) 487 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下化合物 (實施例 14)。

實施例 14

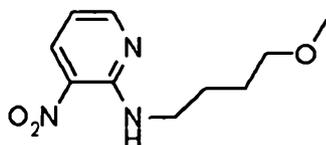
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 387 (M+1)

參考例 48

N-(4-甲氧基丁基)-3-硝基吡啶-2-胺



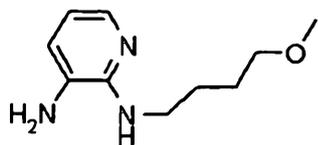
將 2-氯-3-硝基吡啶(3.54 g)以及 4-甲氧基丁-1-胺鹽酸鹽(3.12 g)懸浮於 2-丙醇(100 ml)中，添加二異丙基乙基胺(11.6 μ l)，並於迴流下加熱攪拌該混合物 4 天。將反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(3:7)溶析之部分，得到目標產物(4.26 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63-1.85 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.44 (2H, t), 3.61-3.72 (2H, m), 6.57-6.67 (1H, m), 8.31 (1H, br s), 8.36-8.51 (2H, m).

依參考例 33 之相同方法製得下化合物(參考例 49)。

參考例 49

2-(4-甲氧基丁基胺基)-3-胺基吡啶

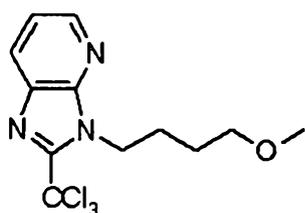


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66-1.83 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.42-3.55 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 5.05 (1H, br s), 6.52 (1H, dd), 6.85 (1H, dd), 7.67 (1H, dd).

依參考例 35 之相同方法製得下化合物(參考例 50)。

參考例 50

3-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

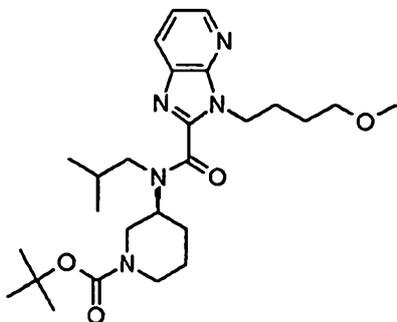


MS (ESI+, m/e) 322 (M+1)

依參考例 47 之相同方法製得下化合物(參考例 51)。

參考例 51

(3S)-3-[[[3-(4-甲氧基丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



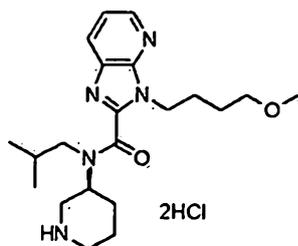
MS (ESI+, m/e) 488 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下化合物(實施例 15)。

實施例 15

3-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S)-哌啶-3-

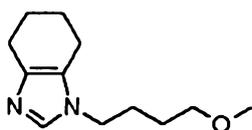
基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 388 (M+1)

參考例 52

1-(4-甲氧基丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑

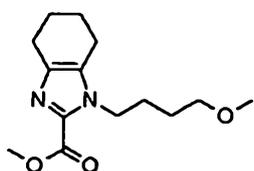


將 4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑(2.45 g)溶於 DMF(20 ml)中，添加氫化鈉(60%於油中，880 mg)，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。添加甲磺酸 4-甲氧基丁酯(1.28 g)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，添加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(2.90 g)。

MS (ESI+, m/e) 209 (M+1)

參考例 53

1-(4-甲氧基丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-羧酸甲酯



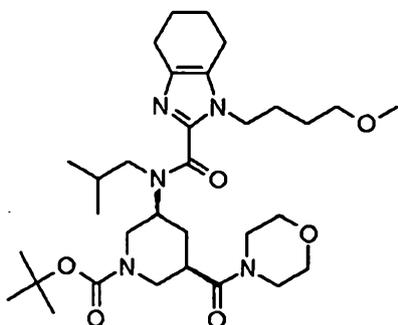
將 1-(4-甲氧基丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑

(625 mg) 溶於乙腈 (5 ml) 中，並使該混合物冷卻至 -15°C 。滴加三乙胺 (1.25 ml) 以及氯甲酸甲酯 (691 μl)。將反應混合物加熱至室溫並攪拌 12 小時。再使反應混合物冷卻至 -15°C ，滴加三乙胺 (1.25 ml) 以及氯甲酸甲酯 (691 μl)，加熱至室溫並攪拌 12 小時。再重複進行此操作 3 次，將碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物 (225 mg)。

MS (ESI+, m/e) 267 (M+1)

參考例 54

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-4, 5, 6, 7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 1-(4-甲氧基丁基)-4, 5, 6, 7-四氫-1H-苯并咪唑-2-羧酸甲酯 (225 mg) 溶於乙醇 (10 ml) 及水 (5 ml) 中，添加氫氧化鋰單水合物 (53 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並使殘質與甲苯共沸。將殘質溶於 1, 2-二氯乙烷中，添加 (3S, 5R)-3-[(2-甲基丙

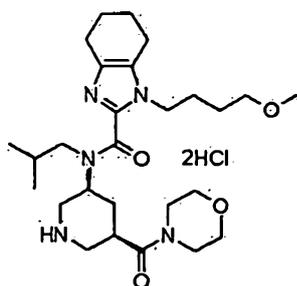
基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(314 mg)、二異丙基乙基胺(732 μ l)以及氯-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(168 mg),並於室溫攪拌該混合物 15 小時。將碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中,並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物,並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑,使殘質進行鹼性矽膠管柱層析,並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(6:4)溶析之部分,得到目標產物(178 mg)。

MS (ESI+, m/e) 604 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下化合物(實施例 16)。

實施例 16

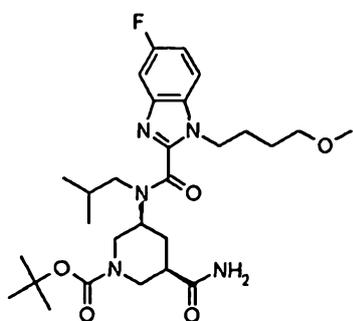
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 504 (M+1)

參考例 55

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



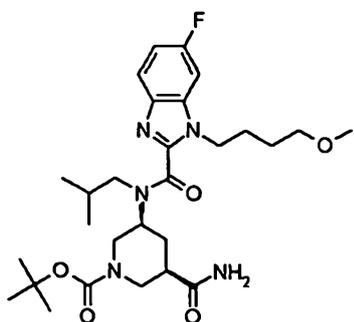
將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(549 mg)、1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-醇銨鹽(304 mg)以及WSC·HCl(288 mg)溶於DMF(5 ml)中，添加二異丙基乙基胺(517 μ l)，並於60°C攪拌該混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(1.14 g)。

MS (ESI+, m/e) 548 (M+1)

依參考例 55 之相同方法製得下化合物(參考例 56)。

參考例 56

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

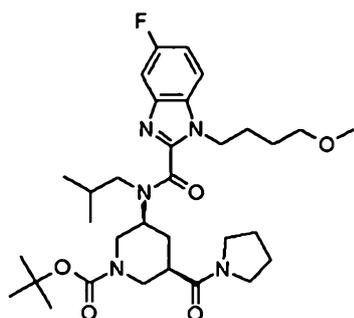


MS (ESI+, m/e) 548 (M+1)

依參考例 39 之相同方法製得下化合物(參考例 57 至 59)。

參考例 57

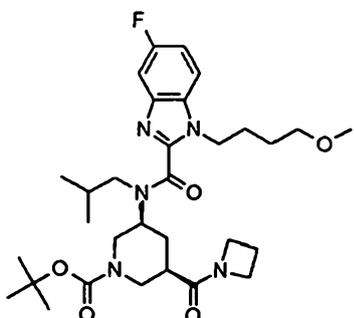
(3S, 5R)-3-[[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 602 (M+1)

參考例 58

(3R, 5S)-3-(四氫吡啶-1-基羰基)-5-[[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

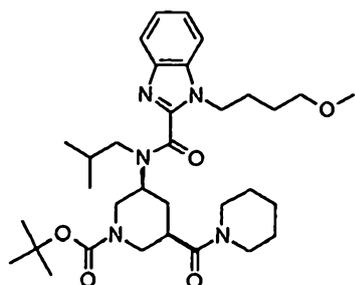


MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

參考例 59

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-1-羧酸

第三丁酯

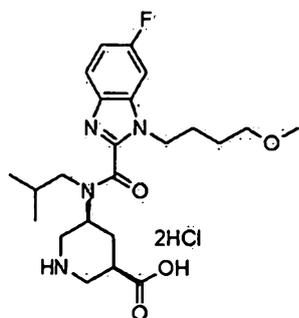


MS (ESI+, m/e) 598 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下化合物(實施例 17 至 22)。

實施例 17

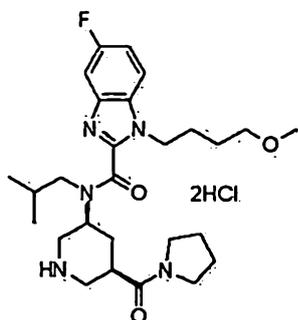
(3R, 5S)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 449 (M+1)

實施例 18

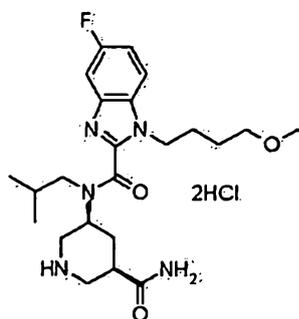
5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(吡咯啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

實施例 19

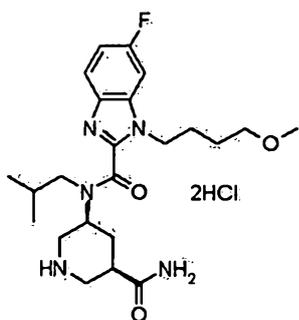
N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 448 (M+1)

實施例 20

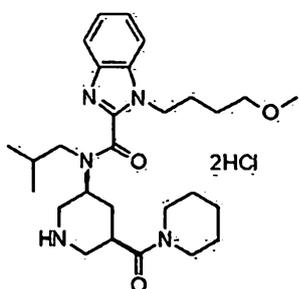
N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 448 (M+1)

實施例 21

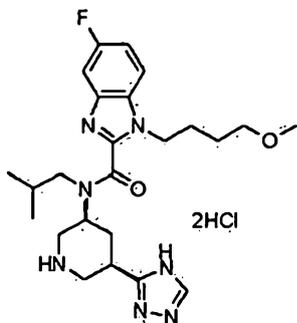
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

實施例 22

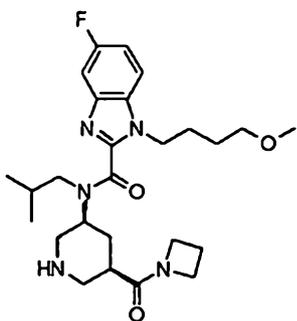
5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
[(3S, 5R)-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-3-基]-1H-苯并
咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

實施例 23

N-[(3S, 5R)-5-(四氫吡啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-5-氟
-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧
醯胺



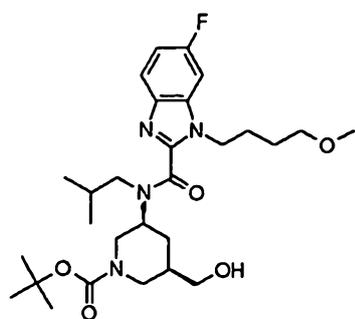
將(3R, 5S)-3-(四氫吡啶-1-基羰基)-5-[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(80 mg)溶於三氟乙酸(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，

得到目標產物(42 mg)。

MS (ESI+, m/e) 488 (M+1)

參考例 60

(3S, 5R)-3-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



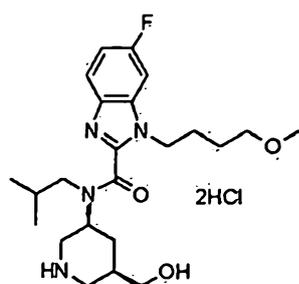
於 0°C，將氯甲酸乙酯(57 μ l)滴加至(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(274 mg)與 4-甲基嗎啉(66 μ l)之 THF (5 ml)溶液中，並於相同溫度攪拌該混合物 1 小時。將硼氫化鈉(57 mg)以及甲醇(1 ml)添加至反應混合物中，並於 0°C 攪拌該混合物 1 小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(182 mg)。

MS (ESI+, m/e) 535 (M+1)

實施例 24

6-氟-N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基

丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

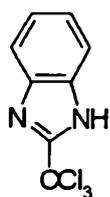


將(3S, 5R)-3-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(182 mg)溶於 10 至 20% 之氯化氫-甲醇(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 天。濃縮反應混合物，得到目標產物(169 mg)。

MS (ESI+, m/e) 435 (M+1)

參考例 61

2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑



將鄰-苯二胺(25 g)溶於乙酸(750 ml)中，並滴加 2, 2, 2-三氯乙醯亞胺酸甲酯(28.5 ml)超過 15 分鐘。於室溫攪拌 1 小時後，濃縮反應混合物至約 150 ml，並倒入水(1500 ml)中。過濾收集沉澱之結晶，以水(1000 ml)洗滌，並懸浮於甲苯(500 ml)中。於減壓下蒸發溶劑。再次將殘質懸浮於甲苯(500 ml)中，並於減壓下蒸發溶劑。於減壓下乾燥殘質，得到目標產物(51.8 g)。

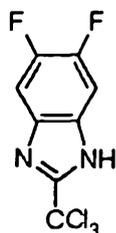
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31-7.45 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m),

7.89 (1H, d), 9.74 (1H, br s)

依參考例 61 之相同方法製得下化合物(參考例 62 至 63)。

參考例 62

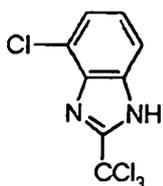
5,6-二氟-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10-7.83 (2H, m), 10.10 (1H, br s)

參考例 63

4-氯-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑

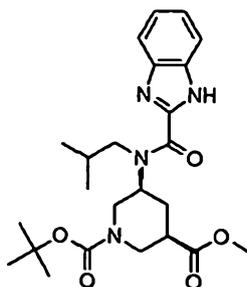


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14-7.51 (3H, m), 9.59-10.26 (1H, m)

參考例 64

(3R, 5S)-5-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]

哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



將 2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(19 g)以及(3R, 5S)-5-

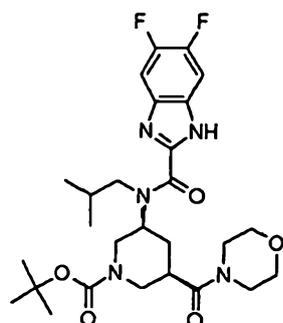
[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯 (25 g) 溶於 THF (1200 ml) 中，添加碳酸氫鈉 (67 g) 與水 (600 ml)，使該混合物於室溫攪拌 1 小時，再於 50°C 攪拌 1 小時。於溶劑蒸發後，以乙酸乙酯 (700 ml) 萃取殘質 3 次。依序使用 10% 檸檬酸水溶液 (500 ml) 以及鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於乙酸乙酯 (1000 ml) 中，進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物 (30.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-1.09 (6 H, m), 1.17-1.55 (9 H, m), 1.77-2.95 (5 H, m), 3.11-3.79 (6 H, m), 3.99-4.73 (4 H, m), 7.24-7.41 (2 H, m), 7.45-7.59 (1 H, m), 7.72-7.88 (1 H, m), 10.66-10.98 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

參考例 65

(3S, 5R)-3-{[(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將碳酸氫鈉 (1.3 g) 以及水 (20 ml) 添加至 5,6-二氟-2-(三氣甲基)-1H-苯并咪唑 (500 mg) 與 (3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁

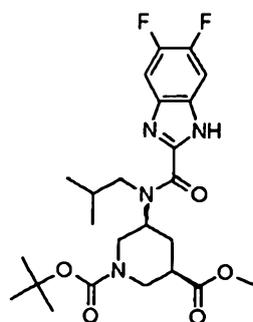
酯(680 mg)之 THF (50 ml)溶液中，於室溫攪拌該混合物 1 小時，並乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(710 mg)。

MS (ESI+, m/e) 550 (M+1)

依參考例 65 之相同方法製得下化合物(參考例 66 至 68)。

參考例 66

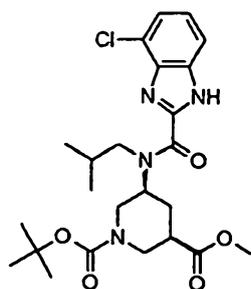
(3R, 5S)-5-{[(5, 6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 495 (M+1)

參考例 67

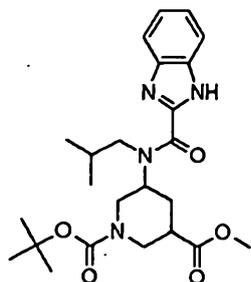
(3R, 5S)-5-{[(4-氯-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 493 (M+1)

參考例 68

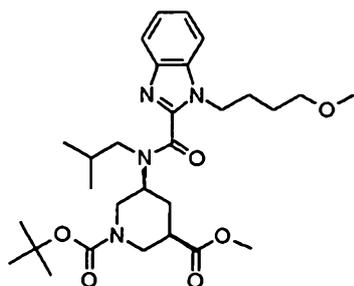
5-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

參考例 69

(3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



將(3R, 5S)-5-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(30 g)以及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(12.5 g)溶於 DMA (600 ml)中，添加碳酸鈉(32 g)，並於 70°C 攪拌該混合物 12 小時。將反應混合物倒入冰水(1000 ml)中，並以乙酸乙酯(1000 ml)萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:4 至 1:1)溶析之部分，

得到目標產物(28.7 g)。

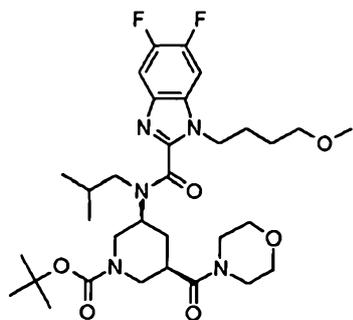
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.76 (4H, d), 1.01 (2H, d), 1.30-1.52 (9H, m), 1.58-2.07 (4H, m), 2.10-2.93 (4H, m), 3.27-3.75 (12H, m), 4.06-4.57 (5H, m), 7.26-7.48 (3H, m), 7.79 (1H, d)

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得下化合物(參考例 70 至 72)。

參考例 70

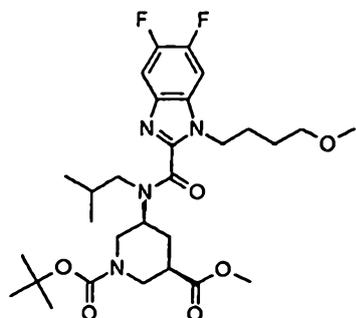
(3S, 5R)-3-{[(5,6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 636 (M+1)

參考例 71

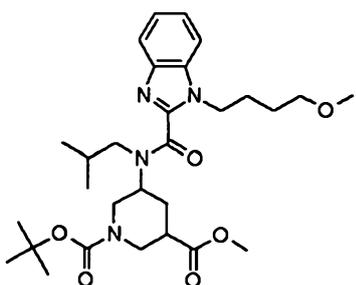
(3R, 5S)-5-[[[5,6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 495 (M+1)

参考例 72

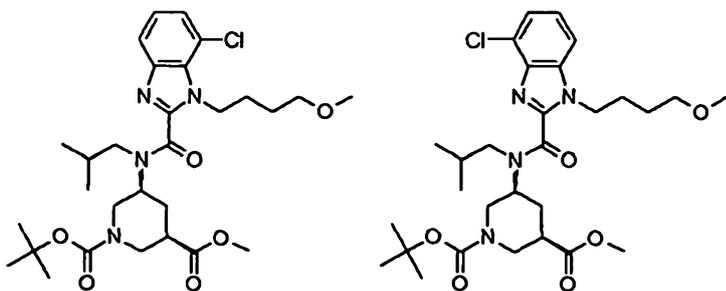
5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

参考例 73

(3R, 5S)-5-[[[7-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯以及(3R, 5S)-5-[[[4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



將(3R, 5S)-5-[[[4-氯-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-

甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.7 g)以及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(754 mg)溶於 DMA(50 ml)中，添加碳酸鈉(1.7 g)，並於 70°C 攪拌該混合物 12 小時。將反應混合物倒入冰水(100 ml)中，並以乙酸乙酯(100 ml)萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:4 至 1:1)溶析之極性較小的部分，得到(3R,5S)-5-[[[7-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(200 mg)。

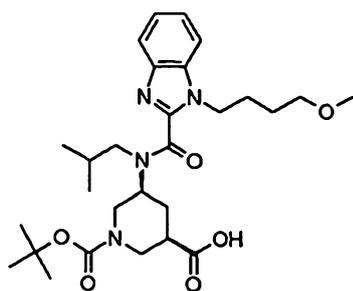
MS (ESI+, m/e) 580 (M+1)

濃縮高極性部分，得到 (3R,5S)-5-[[[4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.4 g)。

MS (ESI+, m/e) 580 (M+1)

參考例 74

(3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



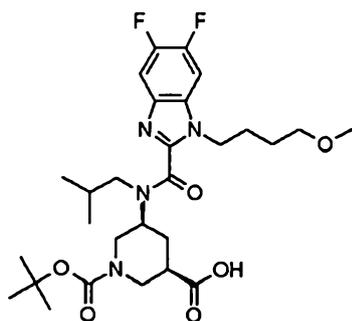
將(3R,5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑

-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(15 g)溶於甲醇(150 ml)中，添加 4N-氫氧化鈉水溶液(250 ml)，並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，將殘質冰冷卻，以 2N 鹽酸中和，並以乙酸乙酯(500 ml)萃取兩次。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質於減壓下乾燥，得到目標產物(15.0 g)。

依參考例 74 之相同方法製得下化合物(參考例 75 至 78)。

參考例 75

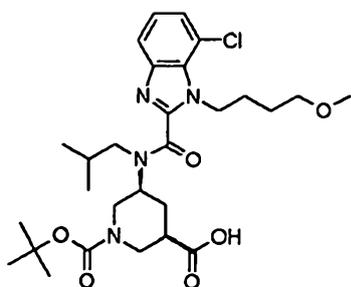
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5,6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

參考例 76

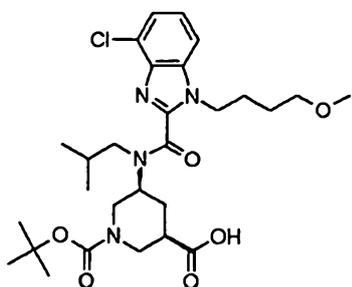
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[7-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 565 (M+1)

参考例 77

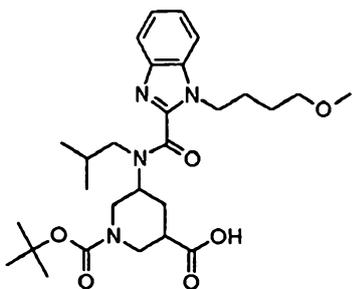
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 565 (M+1)

参考例 78

1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

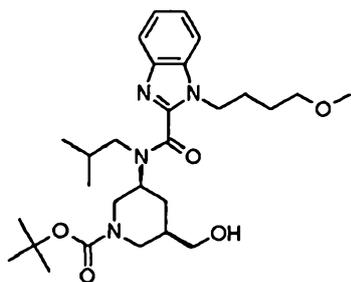


MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

参考例 79

(3R, 5S)-3-(羟基甲基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并

咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

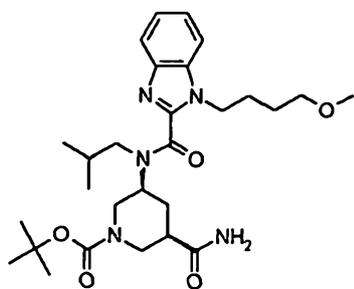


將硼氫化鈉(4.45 g)懸浮於 THF (25 ml)-乙醇(75 ml)中，並添加氯化鈣(6.5 g)。於 0°C 攪拌 1 小時後，添加 (3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(4.0 g)之 THF (50 ml)溶液。於室溫攪拌 12 小時後，依序緩慢地添加乙酸乙酯(150 ml)以及水(50 ml)，並過濾該混合物。使濾液之有機層分層，以鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質於減壓下乾燥，得到目標產物(1.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77 (4H, d), 1.02 (2H, d), 1.31-1.51 (9H, m), 1.56-2.88 (9H, m), 3.24-3.73 (11H, m), 3.98-4.48 (5H, m), 7.28-7.53 (3H, m), 7.79 (1H, dd)
MS (ESI+, m/e) 517 (M+1)

參考例 80

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



使(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(540 mg)、1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-醇銨鹽(345 mg)與WSC·HCl(383 mg)之DMF(10 ml)溶液於室溫攪拌24小時，將該混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9至1:0)溶析之部分，得到目標產物(270 mg)。

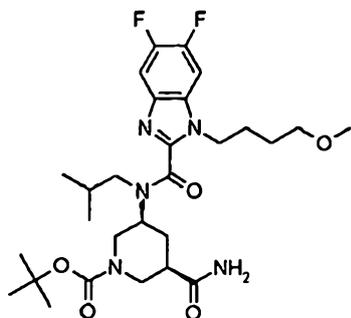
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77 (3H, d) 0.93-1.07 (3H, m), 1.21-1.55 (9H, m), 1.55-3.01 (9H, m), 3.24-4.60 (12H, m), 5.45 (1H, d), 5.66-6.06 (1H, m), 7.23-7.52 (3H, m), 7.79 (1H, d)

MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)

依參考例 80 之相同方法製得下化合物(參考例 81)。

參考例 81

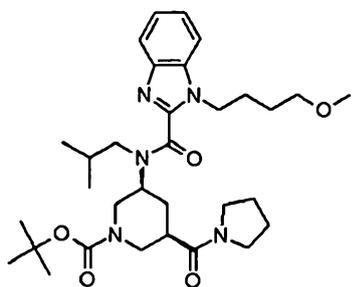
(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[5, 6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 566 (M+1)

參考例 82

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(400 mg)以及吡咯啉(59 mg)溶於DMF(10 ml)中，添加WSC·HCL(217 mg)以及HOBt(150 mg)，並於50°C攪拌該混合物12小時。將反應混合物倒入10%碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1至1:0)溶析之部分，得到目標產物(420 mg)。

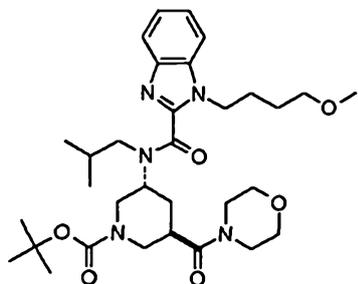
MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

依參考例 82 之相同方法製得下化合物(參考例 83 至

91)。

參考例 83

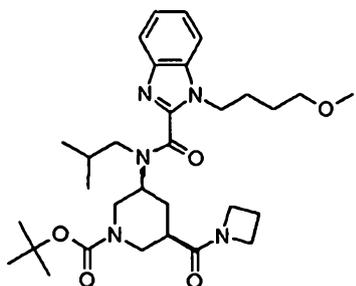
(3RS, 5RS)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

參考例 84

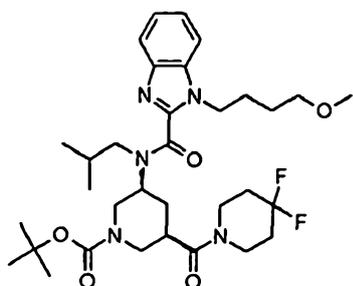
(3R, 5S)-3-(四氫吡啶-1-基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 570(M+1)

參考例 85

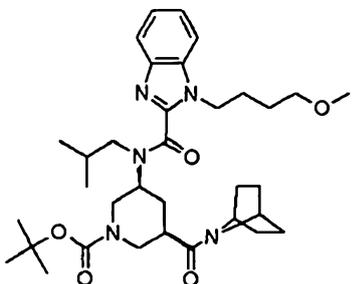
(3R, 5S)-3-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 634 (M+1)

參考例 86

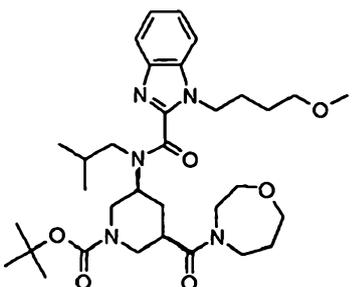
(3R, 5S)-3-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基羰基)-5-
[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基
丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 610 (M+1)

參考例 87

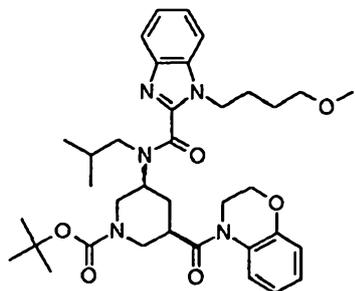
(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰
基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1,4-氧雜氮雜環庚-4-基羰基)
哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

參考例 88

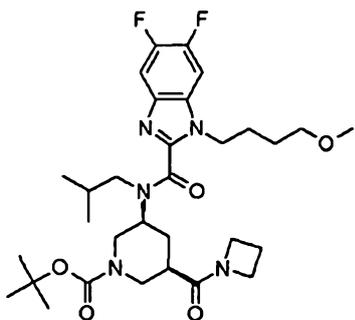
(3R, 5S)-3-(2, 3-二氫-4H-1, 4-苯并嘓啉-4-基羰基)-5-
 [{[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基
 丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 648 (M+1)

● 参考例 89

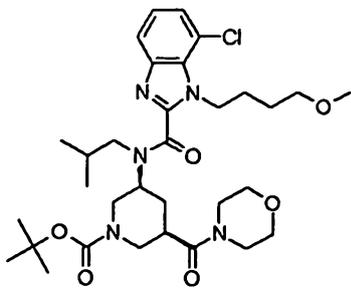
(3R, 5S)-3-(四氫吡啶-1-基羰基)-5-[[5, 6-二氟-1-(4-
 甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]
 哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

● 参考例 90

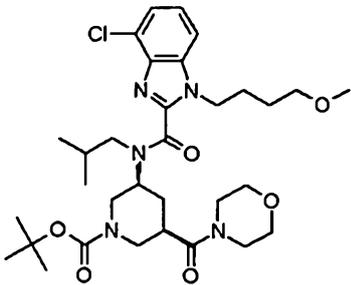
(3S, 5R)-3-[[[7-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-
 基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-
 羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 634 (M+1)

參考例 91

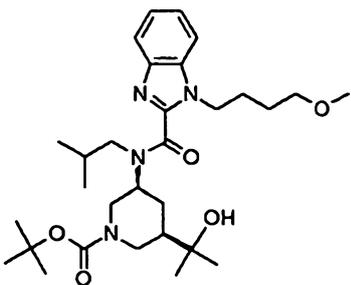
(3S, 5R)-3-[[[4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 634 (M+1)

參考例 92

(3R, 5S)-3-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三

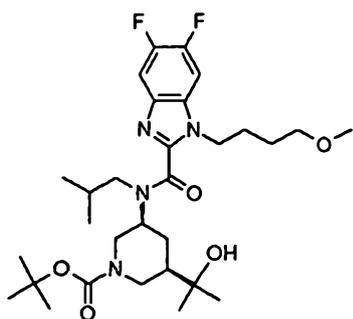
丁酯 3-甲酯(330 mg)之 THF(5 ml)溶液冷卻至 -40°C ，添加 3M-甲基溴鎂之乙醚溶液(1 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(180 mg)。

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

依參考例 92 之相同方法製得下化合物(參考例 93)。

參考例 93

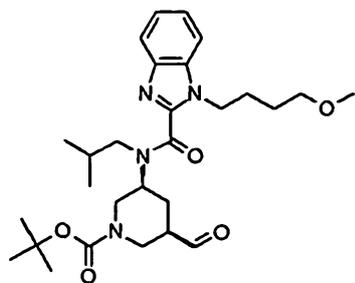
(3S, 5R)-3-[[[5, 6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基-1-甲基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 581 (M+1)

參考例 94

(3R, 5S)-3-甲醯基-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

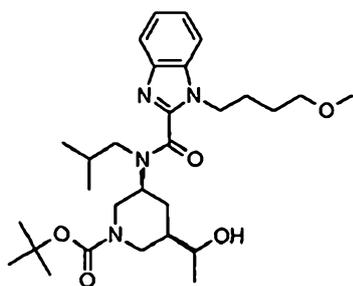


將 1,1,1-參(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并氧雜環戊-3-(1H)-酮(0.98 g)添加至(3R,5S)-3-(羥基甲基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.0 g)之乙腈(20 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。將 10% 硫代硫酸鈉水溶液添加至反應混合物中，並攪拌該混合物 30 分鐘。在分層之後，以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1)溶析之部分，得到目標產物(1.0 g)。

MS (ESI+, m/e) 515 (M+1)

參考例 95

(3R,5S)-3-(1-羥基乙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 3M-甲基溴鎂-乙醚溶液(0.3 ml)添加至(3R,5S)-3-

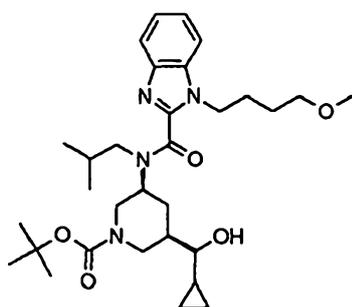
甲醯基-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)之 THF (10 ml) 溶液中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(100 mg)。

MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

依參考例 95 之相同方法製得下化合物(參考例 96)。

參考例 96

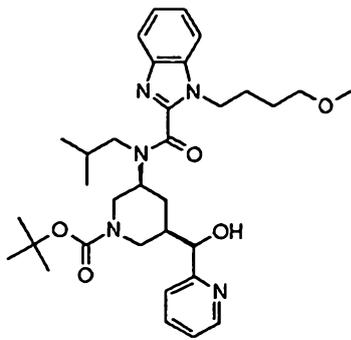
(3R, 5S)-3-[環丙基(羥基)甲基]-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 557 (M+1)

參考例 97

(3R, 5S)-3-[羥基(吡啶-2-基)甲基]-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

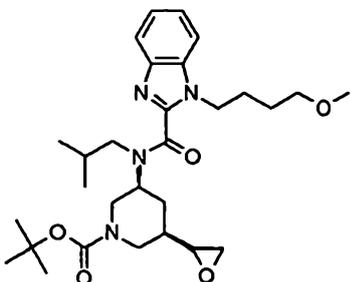


將 1.6M-丁基鋰己烷溶液(0.33 ml)添加至冷卻至 -78°C 之溴吡啶(0.058 ml)的 THF (5 ml)溶液中，並攪拌該混合物 30 分鐘。添加(3R, 5S)-3-甲醯基-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(257 mg)之 THF (5 ml)溶液，並於 -20°C 攪拌該混合物 2 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(100 mg)。

MS (ESI+, m/e) 594 (M+1)

參考例 98

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(環氧乙烷-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

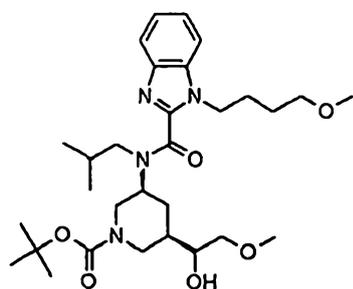


將三甲亞砷碘化物(trimethylsulfoxonium iodide) (240 mg)溶於 DMSO(5 ml)中，添加氫化鈉(60%於油中，45 mg)，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。添加(3R, 5S)-3-甲醯基-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(450 mg)之 DMSO (10 ml)溶液，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(230 mg)。

MS (ESI+, m/e) 529 (M+1)

參考例 99

(3R, 5S)-3-(1-羥基-2-甲氧基乙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



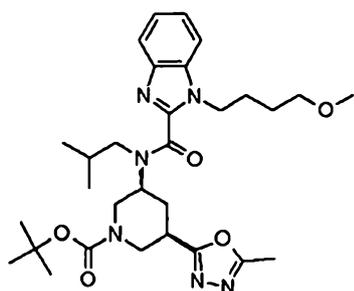
將(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-環氧乙烷-2-基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)溶於甲醇(5 ml)中，添加 28% 甲醇鈉-甲醇溶液，並於 70°C 攪拌該混合物 6 小時。於減壓下蒸發溶劑，以乙酸乙酯萃取殘質。以飽和鹽水洗滌萃

取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(157 mg)。

MS (ESI+, m/e) 561(M+1)

參考例 100

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

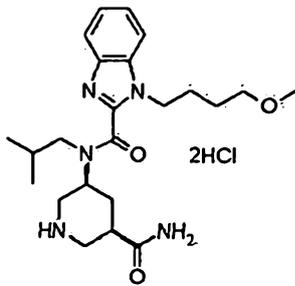


將甲基四唑(63 mg)以及(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(265 mg)溶於甲苯(5 ml)中，添加 DCC(155 mg)，並於 100°C 攪拌該混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，過濾並於減壓下蒸發母液之溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(100 mg)。

MS (ESI+, m/e) 569 (M+1)

實施例 25

N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



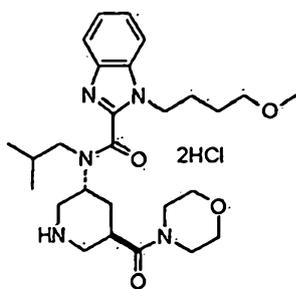
將(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(260 mg)溶於乙酸乙酯(3 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)，並攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(220 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.61-0.79 (3H, m) 0.88-0.99 (3H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.07-2.41 (2H, m), 2.70-3.01 (1H, m), 3.10-3.63 (9H, m), 4.21-4.41 (3H, m), 7.12 (1H, br s), 7.28-7.48 (2H, m), 7.53-7.84 (3H, m), 8.98 (2H, br s), 9.54-9.95 (2H, m)
MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)

依實施例 25 之相同方法製得下列化合物(實施例 26 至 39)。

實施例 26

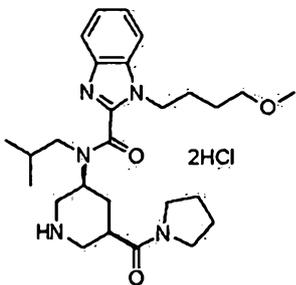
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3RS, 5RS)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

實施例 27

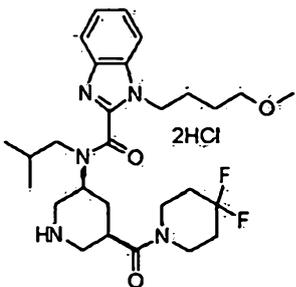
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

實施例 28

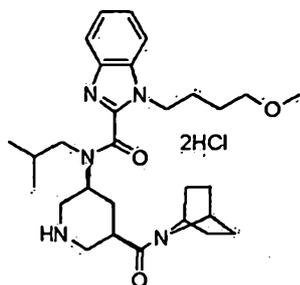
N-[(3S, 5R)-5-[(4, 4-二氟哌啶-1-基)羰基]哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 534 (M+1)

實施例 29

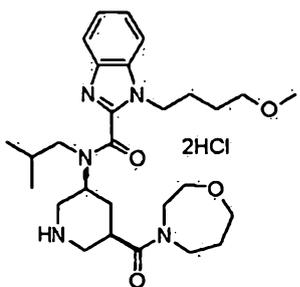
N-[(3S, 5R)-5-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基羰基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 510 (M+1)

實施例 30

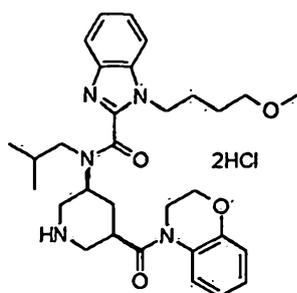
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(1,4-氧雜氮雜環庚-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

實施例 31

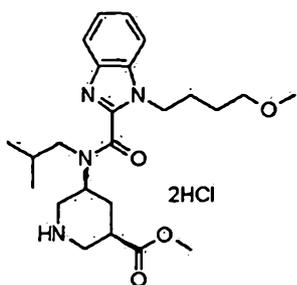
N-[(3S, 5R)-5-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啶-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 548 (M+1)

實施例 32

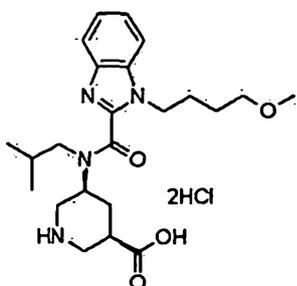
(3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸甲酯二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

實施例 33

(3R, 5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽

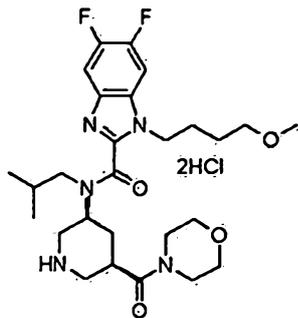


MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

實施例 34

5, 6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑

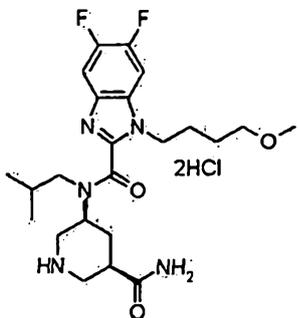
-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 536 (M+1)

實施例 35

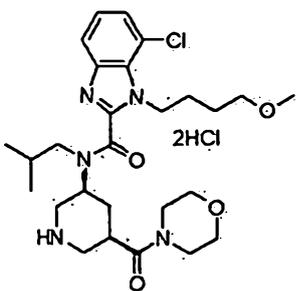
N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-5, 6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 466 (M+1)

實施例 36

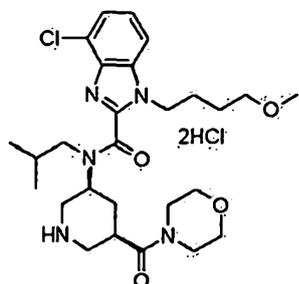
7-氯-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 534 (M+1)

實施例 37

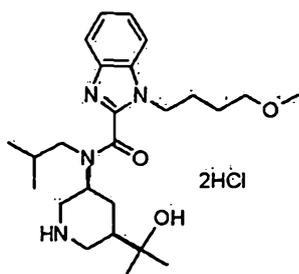
4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 534 (M+1)

實施例 38

N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基-1-甲基乙基)哌啶-3-基]-1-(4-甲
 氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽
 酸鹽



將(3R, 5S)-3-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-[[[1-(4-甲
 氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]
 哌啶-1-羧酸第三丁酯(180 mg)溶於乙酸乙酯(2 ml)中，添
 加 4N 氯化氫-乙酸乙酯(4 ml)，並攪拌該混合物 1 小時。
 於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(130 mg)。

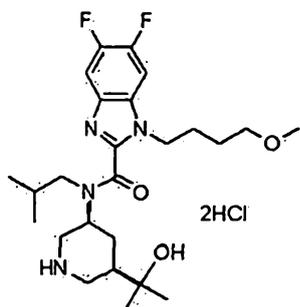
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.64-0.75 (2H, m), 0.86-0.98 (4H,
 m), 1.40-1.58 (2H, m), 1.65-1.88 (2H, m), 1.88-2.36

(4H, m), 2.69-3.63 (9H, m), 3.79-3.95 (3H, m),
4.07-4.40 (5H, m), 4.99 (2H, br s), 7.22-7.44 (2H, m),
7.62-7.79 (2H, m), 8.41 (1H, br s), 8.67-8.87 (1H, m),
9.14 (1H, br s)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

實施例 39

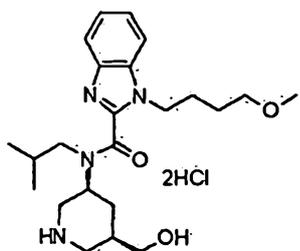
5,6-二氟-N-[(3S,5R)-5-(1-羥基-1-甲基乙基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 481 (M+1)

實施例 40

N-[(3S,5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將 TFA(5 ml)添加至(3R,5S)-3-(羥基甲基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)之 THF(2 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，

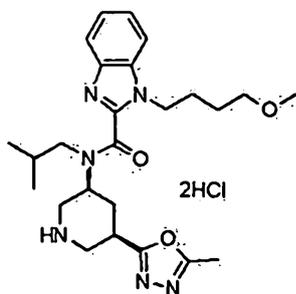
使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和殘留之水層，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，添加 10 至 20% 之氯化氫-甲醇，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (75 mg)。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.67-0.76 (3H, m) 0.90-0.99 (3H, m), 1.37-1.58 (2H, m), 1.63-1.88 (2H, m), 1.86-2.21 (2H, m), 2.50 (2H, dt), 3.02-4.92 (16H, m), 7.37 (2H, d), 7.63-7.84 (2H, m), 8.65 (1H, br s), 9.05-9.74 (1H, m)

MS (ESI+, m/e) 417 (M+1)

依實施例 40 之相同方法製得下列化合物 (實施例 41 至 44)。

實施例 41

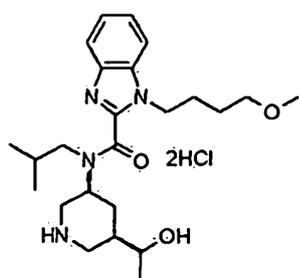
1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 469 (M+1)

實施例 42

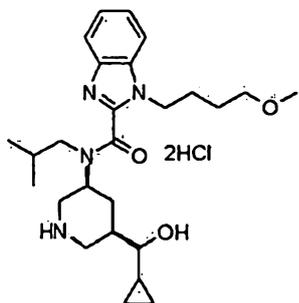
N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基乙基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

實施例 43

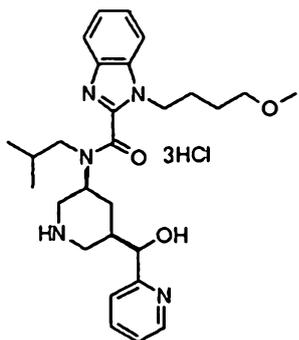
N-((3S,5R)-5-[環丙基(羥基)甲基]哌啶-3-基)-1-(4-甲
氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽
酸鹽



MS (ESI+, m/e) 457 (M+1)

實施例 44

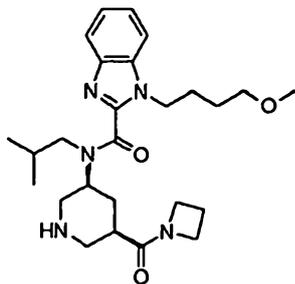
N-((3S,5R)-5-[羥基(吡啶-2-基)甲基]哌啶-3-基)-1-(4-
甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三
鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 494 (M+1)

實施例 45

N-[(3S, 5R)-5-(四氫吡啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺

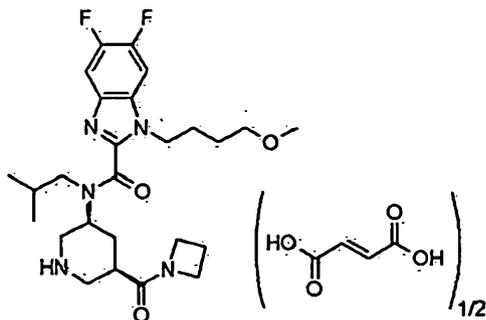


將 TFA (3 ml) 添加至 (3R, 5S)-3-(四氫吡啶-1-基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基]-(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁基酯 (230 mg) 之 1, 2-二氯乙烷 (3 ml) 中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，將殘質溶於乙酸乙酯-水中，並以飽和碳酸氫鈉水溶液中和。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (100 mg)。

MS (ESI+, m/e) 470 (M+1)

實施例 46

N-[(3S, 5R)-5-(四氫吡啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-5, 6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



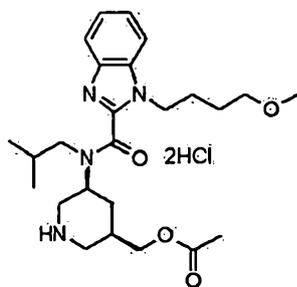
將 TFA (5 ml) 添加至 (3R, 5S)-3-(四氫吡啶-1-基羰基)

基)-5-[[[5,6-二氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(270 mg)之1,2-二氯乙烷(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物1小時。於減壓下蒸發溶劑，將殘質溶於乙酸乙酯-水中，並以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。以無水硫酸鈉乾燥有機層，添加反丁烯二酸(23 mg)，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(210 mg)。

MS (ESI+, m/e) 506 (M+1)

實施例 47

乙酸{(3R,5S)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-基}甲酯二鹽酸鹽



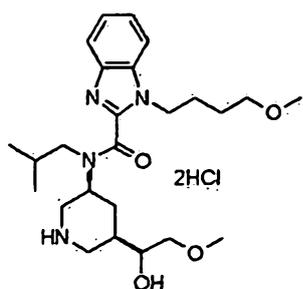
將(3R,5S)-3-(羥基甲基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)溶於乙酸乙酯(2 ml)中，添加4N氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)，並攪拌該混合物1小時。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(200 mg)。

MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

實施例 48

N-[(3S,5R)-5-(1-羥基-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二

鹽酸鹽

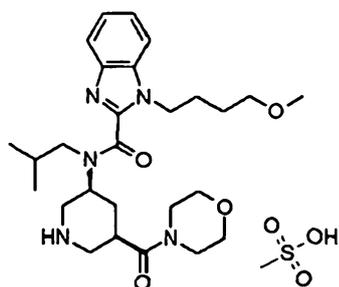


將(5S)-3-(1-羥基-2-甲氧基乙基)-5-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)溶於 10 至 20%-氯化氫甲醇溶液(10 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(140 mg)。

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

實施例 49

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺甲磺酸鹽

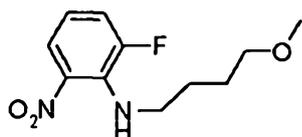


將(3S, 5R)-3-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(10.2 g)溶於乙酸乙酯(17 ml)及甲醇(5 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯(34 ml)，並攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物倒入 10%-碳酸氫鈉水溶液(125 ml)中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，

並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將部分(7.8 g)之殘質(8.1 g)溶於乙酸乙酯(60 ml)中，並藉由加熱(90 °C)溶於甲磺酸(1.5 g)中。將此物質靜置於室溫 4 天，並過濾收集沉澱之結晶，得到呈粗結晶之目標產物(7.3 g)。
MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

參考例 101

2-氟-N-(4-甲氧基丁基)-6-硝基苯胺

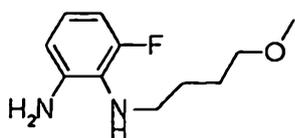


將二異丙基乙基胺(17 μ l)添加至 1,2-二氟-3-硝基苯(5.15 g)與 4-甲氧基丁-1-胺鹽酸鹽(5.42 g)之乙腈(100 ml)溶液中，並於 60°C 攪拌該混合物 12 小時。進一步添加 4-甲氧基丁-1-胺鹽酸鹽(1.00 g)，並於 70°C 攪拌該混合物 5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以己烷-乙酸乙酯-己烷(3:7)溶析之部分，得到目標產物(7.70 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62-1.82 (4 H, m), 3.34 (3 H, s), 3.42 (2 H, t), 3.61 (2 H, ddd), 6.56 (1 H, ddd), 7.17 (1 H, ddd), 7.85 (1 H, br s), 7.95 (1 H, dt)

參考例 102

3-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺

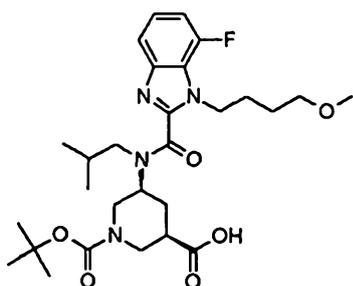


將 2-氟-N-(4-甲氧基丁基)-6-硝基苯胺(3.54 g)溶於甲醇(50 ml)中，添加鈀-碳(5%，140 mg)，並於氫氣下攪拌該混合物 3.5 小時。使反應混合物過濾通過矽藻土，並於減壓下濃縮濾液，得到目標產物(3.05 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49-1.76 (4 H, m), 2.89-3.12 (1 H, m), 2.98 (2 H, t), 3.34 (3 H, s), 3.40 (2 H, t), 3.91 (2 H, br s), 6.43-6.52 (2 H, m), 6.78 (1 H, td)

參考例 103

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



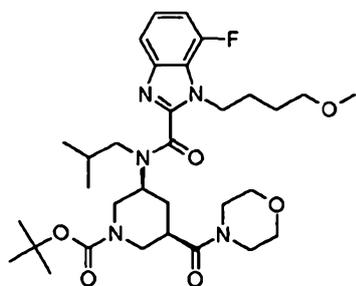
將 3-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺(3.05 g)溶於乙酸(80 ml)中，添加 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸甲酯(1.92 ml)，並攪拌該混合物 1.5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以二異丙醚稀釋殘質，並以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥有機層，並於減壓下濃縮。接著將殘質立即溶於乙腈-水(2:1, 225 ml)中，並添加(3R, 5S)-5-{(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(3.58 g)。添加碳

酸鉀(16 g)，並於 80°C 攪拌該混合物 19 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和氯化銨水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95)-乙酸乙酯-乙酸乙酯-甲醇(85:15)溶析之部分，得到目標產物(1.65 g)。

MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

參考例 104

(3S, 5R)-3-{{{7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



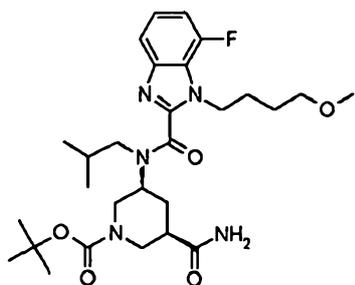
將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(207 mg)、嗎啉(87 μ l)、HOBt (40 mg)以及三乙胺(210 μ l)溶於 DMF (10 ml)中，添加 WSC·HCl (180 mg)，並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(160

mg)。

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

參考例 105

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-{{{7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯



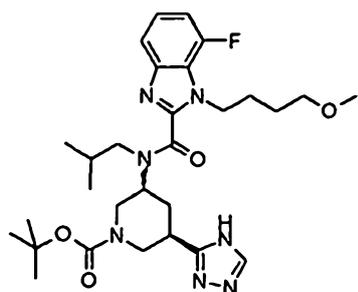
將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(360 mg)、1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-醇銨鹽(250 mg)以及三乙胺(360 μ l)溶於 DMF (10 ml)中，添加 WSC·HCl (315 mg)，並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並減壓蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(3:7)-乙酸乙酯-乙酸乙酯-甲醇(9:1)溶析之部分，得到目標產物(263 mg)。

MS (ESI+, m/e) 548 (M+1)

參考例 106

(3S, 5R)-3-{{{7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌

啉-1-羧酸第三丁酯

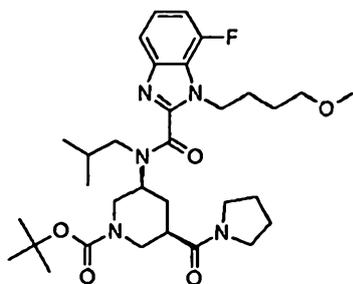


將(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-{{7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啉-1-羧酸第三丁酯(115 mg)溶於二甲基甲醯胺二甲基縮醛(5 ml)中，並於 100°C 攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙酸(7 ml)中。添加胼單水合物(48 μ l)，並於 80°C 攪拌該混合物 3 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以 0.5M 氫氧化鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-乙酸乙酯-甲醇(9:1)溶析之部分，得到目標產物(130 mg)。

MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

參考例 107

(3S, 5R)-3-{{7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啉-1-羧酸第三丁酯

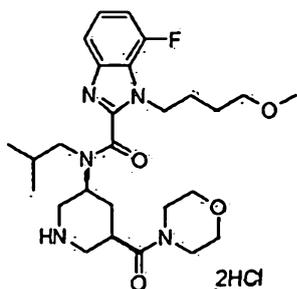


將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(1.65 g)、吡咯啉(500 μ l)、HOBt (270 mg) 以及三乙胺(1.27 ml)溶於 DMF (50 ml)中，添加 WSC·HCl (1.15 g)，並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95)-乙酸乙酯-乙酸乙酯-甲醇(9:1)溶析之部分，得到目標產物(170 mg)。

MS (ESI+, m/e) 602 (M+1)

實施例 50

7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽



將(3S, 5R)-3-[[[7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并

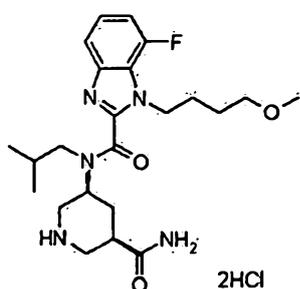
咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(160 mg)溶於2M氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物10小時。於減壓下濃縮反應混合物。使殘質進行逆相製備型HPLC，收集該以水-乙腈(9:1至6:4)溶析之部分，以飽和碳酸鉀水溶液予以鹼化(pH 10)，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。將殘質溶於1M氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)中，並於減壓下濃縮反應混合物，得到目標產物(104 mg)。

MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

依實施例50之相同方法製得下列化合物(實施例51至52)。

實施例 51

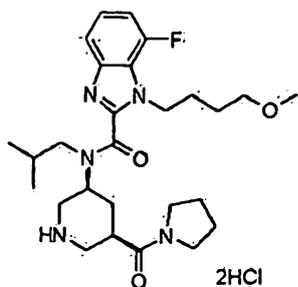
N-{(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基}-7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 448 (M+1)

實施例 52

7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(吡咯啶-1-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

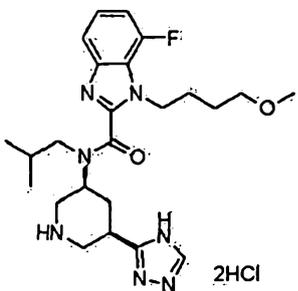


MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

[0749]

實施例 53

7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-3-基}-1H-苯并
 咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

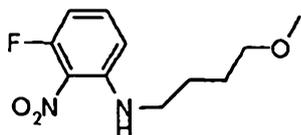


將 (3S, 5R)-3-{{{7-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并
 咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(4H-1, 2, 4-三唑
 -3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (130 mg) 溶於 2M 氯化氫-乙酸
 乙酯 (3 ml) 中，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。濃縮反應
 混合物，得到目標產物 (91 mg)。

MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

參考例 108

3-氟-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺

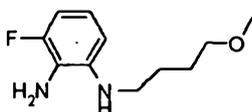


將 4-甲氧基丁-1-胺鹽酸鹽 (2.51 g) 之乙腈 (10 ml) 溶液添加至 1,3-二氟-2-硝基苯 (3.00 g) 與二異丙基乙基胺 (7 μ l) 之乙腈 (30 ml) 溶液中，並於室溫攪拌該混合物 90 小時。於減壓下濃縮反應混合物，使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷 (2:98 至 25:75) 溶析之部分，得到目標產物 (2.90 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65-1.84 (4 H, m), 3.28 (2 H, ddd), 3.35 (3 H, s), 3.43 (2 H, t), 6.41 (1 H, ddd), 6.58 (1 H, d), 7.22-7.32 (2 H, m)

參考例 109

6-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺



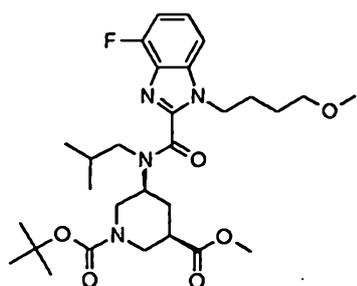
將 3-氟-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺 (2.90 g) 溶於甲醇 (50 ml) 中，添加鈀-碳 (5%，230 mg)，並於氫氣下攪拌該混合物 3 小時。使反應混合物過濾通過矽藻土，並於減壓下濃縮濾液，得到目標產物 (2.54 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64-1.79 (4H, m), 3.14 (2H, t), 3.18-3.32 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.43 (2H, t), 3.53 (1H, br s), 6.42 (1H, d), 6.51 (1H, ddd), 6.73 (1H, td)

參考例 110

(3R, 5S)-5-{{4-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁

酯 3-甲酯

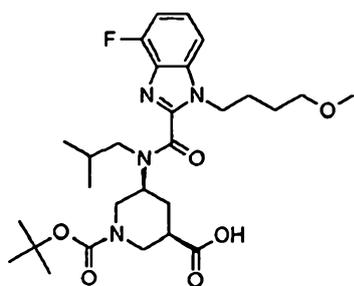


將 6-氟-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺(2.54 g)溶於乙酸(90 ml)中，添加 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸甲酯(1.48 ml)，並攪拌該混合物 1.5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質懸浮於甲苯(50 ml)中，並於減壓下濃縮。重複此操作兩次。接著將殘質溶於乙腈-水(3:1, 200 ml)中，添加(3R, 5S)-5-{(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(3.70 g)，添加碳酸鉀(16.5 g)，並於 80 °C 攪拌該混合物 19 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和氯化銨水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 1:1)溶析之部分，得到目標產物(195 mg)。

MS (ESI+, m/e) 563(M+1)

參考例 111

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-{{{4-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-3-羧酸



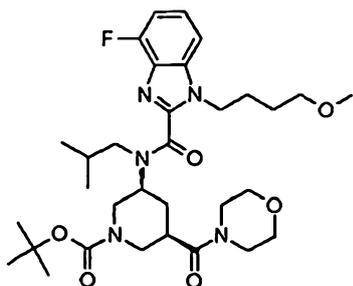
將(3R, 5S)-5-({{4-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(195 mg)溶於四氫呋喃-甲醇(1:2, 15 ml)中，添加 2M 氫氧化鈉水溶液(1 ml)，並於 45°C 攪拌該混合物 4 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和氯化銨水溶液中中和，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮，得到目標產物(180 mg)。

MS (ESI+, m/e) 549(M+1)

依參考例 104 之相同方法製得下列化合物(參考例 112)。

參考例 112

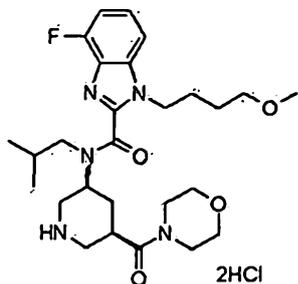
(3S, 5R)-3-({{4-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

實施例 54

4-氟-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽

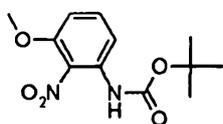


將(3S, 5R)-3-{{{4-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并
 咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)
 哌啶-1-羧酸第三丁酯(75 mg)溶於 3M 氯化氫-乙酸乙酯(2
 ml)中，於室溫攪拌該混合物 30 分鐘，並濃縮，得到目標
 產物(67 mg)。

MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

參考例 113

(3-甲氧基-2-硝基苯基)胺甲酸第三丁酯



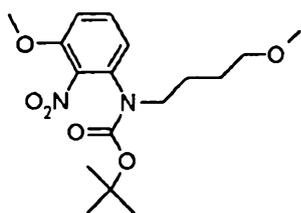
將 3-甲氧基-2-硝基苯甲酸(10.25 g)懸浮於甲苯(200
 ml)中，於室溫滴加三乙胺(8.65 ml)以及疊氮磷酸二苯酯
 (13.4 ml)。於 90°C 攪拌該混合物 1.5 小時，添加三乙胺
 (29 ml)與 2-甲基丙-2-醇(15 ml)，進一步於 90°C 攪拌該
 混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以乙酸乙酯稀
 釋，添加 0.5M 鹽酸(200 ml)，並使該混合物過濾通過矽藻
 土。收集濾液之有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以

無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95至1:1)溶析之部分，得到目標產物(10.18 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50 (8 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.71 (1 H, d), 7.39 (2 H, t), 7.55 (1 H, br s), 7.77 (1 H, d)

參考例 114

(4-甲氧基丁基)(3-甲氧基-2-硝基苯基)胺甲酸第三丁酯

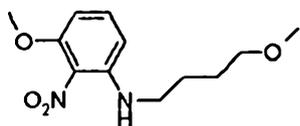


將(3-甲氧基-2-硝基苯基)胺甲酸第三丁酯(3.00 g)以及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(3.06 g)溶於二甲基甲醯胺(40 ml)中，添加碳酸鈉(7.30 g)，並於 65°C 攪拌該混合物 4 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95至7:3)溶析之部分，得到目標產物(2.11 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (9 H, br s), 1.47-1.71 (6 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.37 (2 H, t), 3.91 (3 H, s), 6.86 (1 H, d), 6.98 (1 H, d), 7.40 (1 H, t)

參考例 115

3-甲氧基-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺

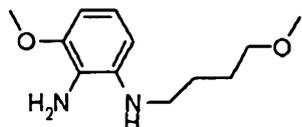


將(4-甲氧基丁基)(3-甲氧基-2-硝基苯基)胺甲酸第三丁酯(2.11 g)溶於乙酸乙酯(30 ml)中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(15 ml)，並攪拌該混合物 12 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，於減壓下濃縮，得到目標產物(1.50 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (4 H, m), 3.21 (2 H, ddd), 3.34 (3 H, s), 3.41 (2 H, t), 3.87 (3 H, s), 6.17 (1 H, br s), 6.25 (1 H, d), 6.37 (1 H, d), 7.22 (1 H, t)

參考例 116

6-甲氧基-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺



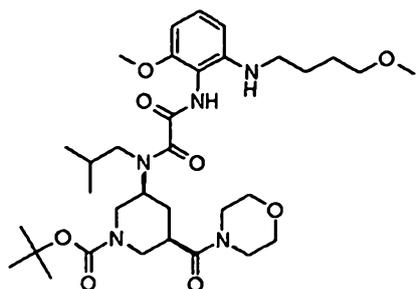
將 3-甲氧基-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺(230 mg)溶於甲醇(30 ml)中，添加鈀-碳(5%，90 mg)，並於氫氣下攪拌該混合物 2 小時。使反應混合物過濾通過矽藻土，並於減壓下濃縮濾液，得到目標產物(210 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.67-1.78 (4 H, m), 3.10-3.20 (2 H, m), 3.31-3.47 (5 H, m), 3.35 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 6.37 (1 H, dd), 6.40 (1 H, dd), 6.77 (1 H, t)

參考例 117

(3S, 5R)-3-{{{2-甲氧基-6-{{(4-甲氧基丁基)胺基}苯基}}

胺基)(酮基)乙醯基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



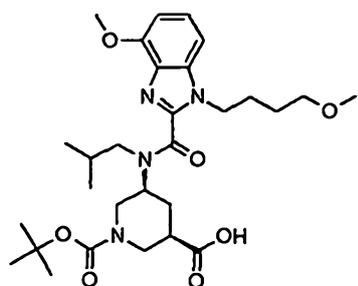
將 6-甲氧基-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺(210 mg)、
 {{{(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基}}(2-甲基丙基)胺基}(酮基)乙酸(308 mg)、HOBt (97 mg)以及三乙胺(370 μ l)溶於 1,2-二氯乙烷(15 ml)中，添加 WSC·HCl (430 mg)，並於 60°C 攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(2:8)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(240 mg)。

MS (ESI+, m/e) 648 (M+1)

依參考例 103 之相同方法製得下列化合物(參考例 118)。

參考例 118

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-{{{4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-3-羧酸

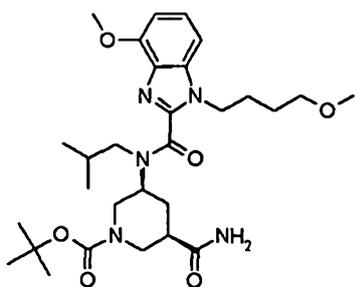


MS (ESI+, m/e) 561 (M+1)

依參考例 105 之相同方法製得下列化合物(參考例 119)。

參考例 119

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-{{{4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

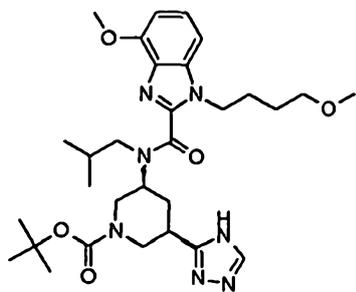


MS (ESI+, m/e) 560 (M+1)

依參考例 106 之相同方法製得下列化合物(參考例 120)。

參考例 120

(3S, 5R)-3-{{{4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

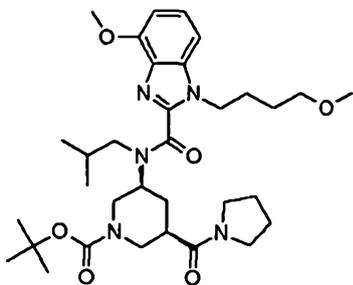


MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

依參考例 107 之相同方法製得下列化合物(參考例 121)。

參考例 121

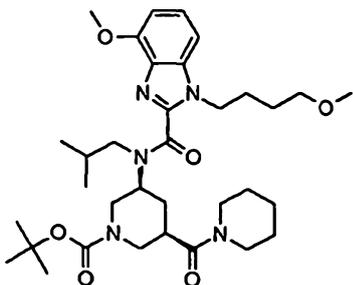
(3S, 5R)-3-{{{4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

參考例 122

(3S, 5R)-3-{{{4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



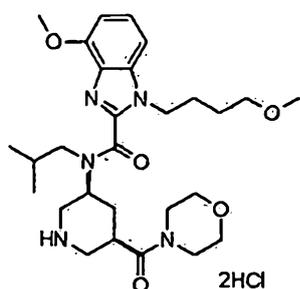
將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-{{{4-甲氧基

-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-3-羧酸(205 mg)、哌啶(69 μ l)、HOBt(40 mg)以及三乙胺(140 μ l)溶於 DMF(10 ml)中，添加 WSC·HCl(134 mg)，並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(65 mg)。

MS (ESI+, m/e) 628 (M+1)

實施例 55

4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將(3S, 5R)-3-{{{(2-甲氧基-6-{(4-甲氧基丁基)胺基}苯基}胺基)(酮基)乙醯基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(240 mg)溶於乙酸(5 ml)中，並於 80°C 攪拌該混合物 14 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於 2M 氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，於室溫攪拌該混合物 2 小時，並於減壓下濃縮。使殘質進行

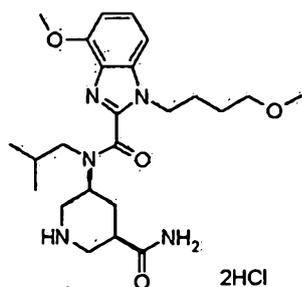
逆相製備型 HPLC，收集該以水-乙腈(9:1 至 6:4)溶析之部分，以飽和碳酸鉀水溶液鹼化(pH 10)，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。將殘質溶於 0.7M 氯化氫-乙酸乙酯(1.2 ml)中，並於減壓下濃縮該混合物，得到目標產物(79 mg)。

MS (ESI+, m/e) 530 (M+1)

依實施例 50 或實施例 53 之相同方法製得下列化合物(實施例 56 至 59)。

實施例 56

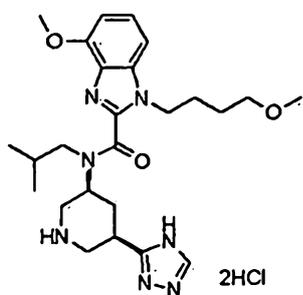
N-{(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基}-4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 460 (M+1)

實施例 57

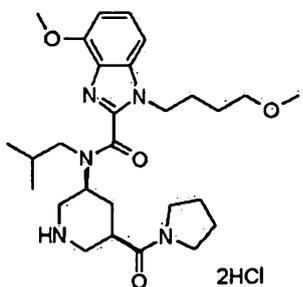
4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

實施例 58

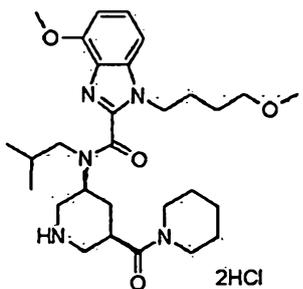
4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

實施例 59

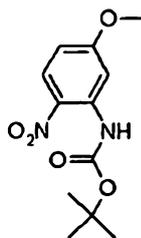
4-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 528 (M+1)

參考例 123

(5-甲氧基-2-硝基苯基)胺甲酸第三丁酯



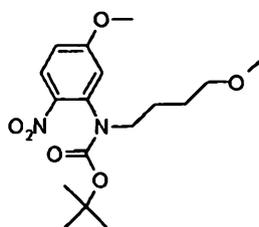
將 5-甲氧基-2-硝基苯甲酸(10.30 g)懸浮於甲苯(200 ml)中，於室溫滴加三乙胺(9 ml)及疊氮磷酸二苯酯(14 ml)，並於 95°C 攪拌該混合物 1.5 小時。添加三乙胺(29 ml)及 2-甲基丙-2-醇(15 ml)，使該混合物進一步於 95°C 攪拌 3 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以乙酸乙酯稀釋。添加 0.5M 鹽酸(200 ml)，並使該混合物過濾通過矽藻土。收集濾液之有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 1:1)溶析之部分，得到目標產物(13.28 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (9 H, s), 3.92 (3 H, s), 6.58 (1 H, dd), 8.16 (1 H, s), 8.18 (1 H, d), 10.10 (1 H, br s)

依參考例 114 之相同方法製得下列化合物(參考例 124)。

參考例 124

(4-甲氧基丁基)(5-甲氧基-2-硝基苯基)胺甲酸第三丁酯

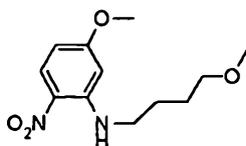


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25-1.54 (9 H, m), 1.54-1.81 (4 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.34-3.44 (2 H, m), 3.56-3.79 (2 H, m), 3.89 (3 H, s), 6.72-6.89 (2 H, m), 7.96-8.09 (1 H, m)

依參考例 115 之相同方法製得下列化合物(參考例 125)。

參考例 125

5-甲氧基-N-(4-甲氧基丁基)-2-硝基苯胺

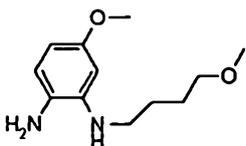


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68-1.88 (4 H, m), 3.27-3.35 (2 H, m), 3.35 (3 H, s), 3.45 (2 H, t), 3.87 (3 H, s), 6.15 (1 H, d), 6.23 (1 H, dd), 8.14 (1 H, d), 8.32 (1 H, br s)

依參考例 116 之相同方法製得下列化合物(參考例 126)。

參考例 126

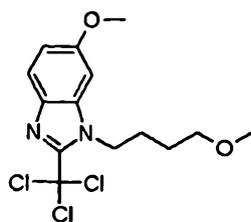
4-甲氧基-2-(4-甲氧基丁基氨基)苯胺



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65-1.81 (4 H, m), 2.99 (2 H, br s), 3.06-3.16 (2 H, m), 3.35 (3 H, s), 3.38-3.47 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.70 (1 H, br s), 6.17 (1 H, dd), 6.25 (1 H, d), 6.64 (1 H, d)

參考例 127

6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑

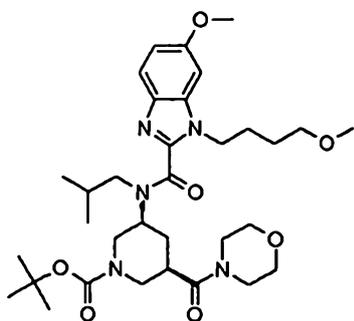


將 4-甲氧基-2-(4-甲氧基丁基胺基)苯胺(2.50 g)溶於乙酸(30 ml)中，添加 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸甲酯(1.62 ml)，並攪拌該混合物 1.5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以二異丙醚稀釋殘質，並以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥有機層經，並於減壓下濃縮，得到目標產物(1.75 g)。

MS (ESI+, m/e) 351 (M+1)

參考例 128

(3S, 5R)-3-{{{6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



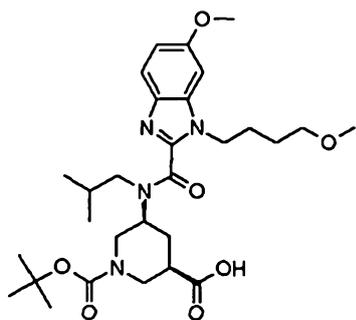
將 6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(330 mg)溶於乙腈-水(2:1, 50 ml)中，並添加 (3S, 5R)-3-{(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(350 mg)。添加碳酸鉀(1.3 g)，並於 80 °C 攪拌該混合物 5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以

6M 鹽酸酸化(pH 3)，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(3:7)-乙酸乙酯溶析之部分。進一步使殘質進行逆相製備型 HPLC，收集該以水-乙腈(9:1 至 6:4)溶析之部分，以飽和碳酸鉀水溶液鹼化(pH 10)，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮，得到目標產物(82 mg)。

MS (ESI+, m/e) 630 (M+1)

參考例 129

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-{{6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-3-羧酸



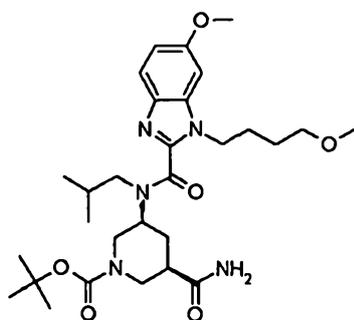
將 6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(1.42 g)溶於乙腈-水(2:1, 150 ml)中，添加(3R, 5S)-5-{{(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.02 g)，添加碳酸鉀(5.5 g)，並於 80°C 攪拌該混合物 19 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以 6M 鹽酸予以酸化(pH3)，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95)-乙酸乙酯-乙酸乙酯-

甲醇(85:15)溶析之部分。使殘質進行逆相製備型 HPLC，收集該以水-乙腈(9:1 至 6:4)溶析之部分，以飽和碳酸鉀水溶液予以鹼化(pH 10)，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮，得到目標產物(460 mg)。
MS (ESI+, m/e) 561 (M+1)

依參考例 105 之相同方法製得下列化合物(參考例 130)。

參考例 130

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-{{{6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

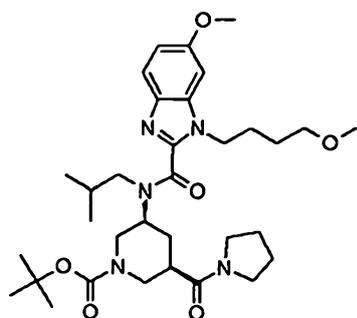


MS (ESI+, m/e) 560 (M+1)

依參考例 107 之相同方法製得下列化合物(參考例 131)。

參考例 131

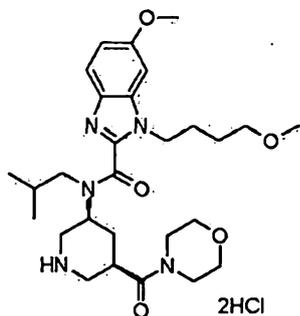
(3S, 5R)-3-{{{6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

實施例 60

6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽



將(3S, 5R)-3-{{{6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-
 苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基
 羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(82 mg)溶於2M氯化氫-乙酸乙
 酯(3 ml)中，室溫攪拌該混合物1小時並濃縮，得到目標
 產物(78 mg)。

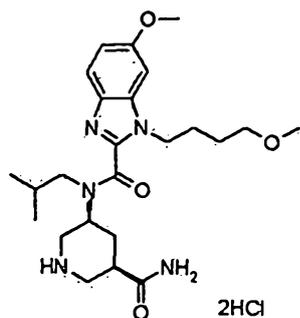
MS (ESI+, m/e) 530 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 61
 至 62)。

實施例 61

N-{(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基}-6-甲氧基-1-(4-甲氧
 基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸

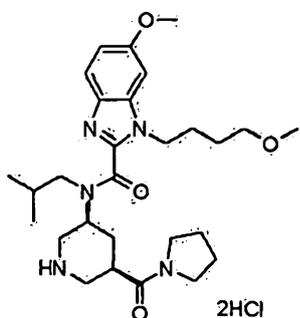
鹽



MS (ESI+, m/e) 460 (M+1)

實施例 62

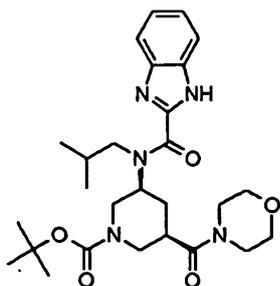
6-甲氧基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 {(3S, 5R)-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑
 -2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

參考例 132

(3S, 5R)-3-{(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺
 基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(2.00 g)以及
 (3S, 5R)-3-{(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶

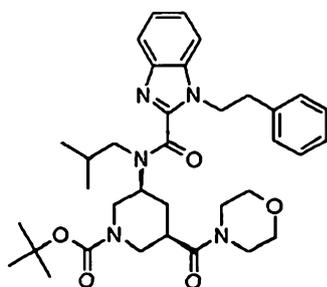
-1-羧酸第三丁酯(2.84 g)溶於四氫呋喃-水(3:2, 150 ml)中，添加碳酸氫鈉(6.45 g)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，用水稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。過濾收集沉澱之白色固體，以乙酸乙酯-己烷(1:1)洗滌並乾燥，得到目標產物(3.03 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86-1.01 (6H, m), 1.30-1.50 (9H, m), 1.89-2.64 (3H, m), 2.68-3.08 (2H, m), 3.22-4.01 (10H, m), 4.07-4.44 (3H, m), 5.53-6.12 (1H, m), 7.27-7.42 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.61-7.86 (1H, m), 10.15-10.52 (1H, m)

MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

參考例 133

(3S, 5R)-3-{(2-甲基丙基){1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



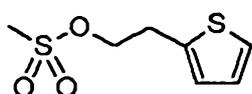
將(3S, 5R)-3-{(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(147 mg)溶於二甲基甲醯胺(12 ml)中，添加(2-溴乙基)苯(58 μ l)以及碳酸鈉(200 mg)，並於 65°C 攪拌該混合物 3 小

時。添加(2-溴乙基)苯(58 μ l)，並進一步攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(164 mg)。

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

參考例 134

甲磺酸 2-(噻吩-2-基)乙酯

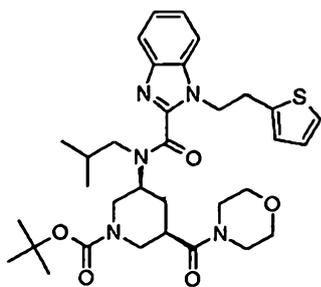


將 2-(噻吩-2-基)乙醇(1.05 g)溶於四氫呋喃(25 ml)中，添加三乙胺(1.63 ml)與甲磺醯氯(725 μ l)，並攪拌該混合物 20 分鐘。將飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)添加至反應混合物中，並以二異丙醚萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮，得到目標產物(1.62 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.93 (3 H, s), 3.28 (2 H, ddd), 4.42 (2 H, t), 6.90-6.93 (1 H, m), 6.96 (1 H, dd), 7.20 (1 H, dd)

參考例 135

(3S, 5R)-3-{(2-甲基丙基){[1-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



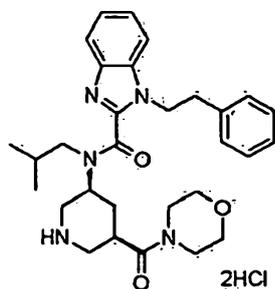
將(3S, 5R)-3-{(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)溶於二甲基甲醯胺(10 ml)中，添加甲磺酸 2-(噻吩-2-基)乙酯(90 mg)與碳酸鈉(190 mg)，並於 65°C 攪拌該混合物 30 分鐘。添加甲磺酸 2-噻吩-2-基乙酯(90 mg)，進一步攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(156 mg)。

MS (ESI+, m/e) 624 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 63 至 64)。

實施例 63

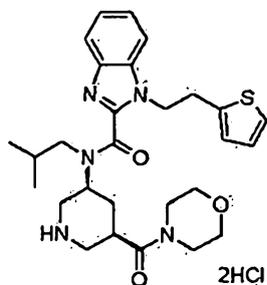
N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基}-1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

實施例 64

N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基}-1-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽
酸鹽

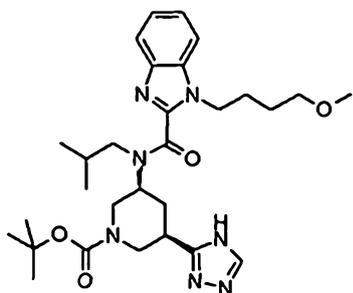


MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

依參考例 106 所示之相同方法製得下列參考例 136 所述之化合物。

參考例 136

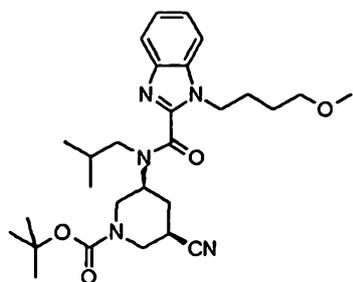
(3S, 5R)-3-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 454 (M+1)

參考例 137

(3R, 5S)-3-氟基-5-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

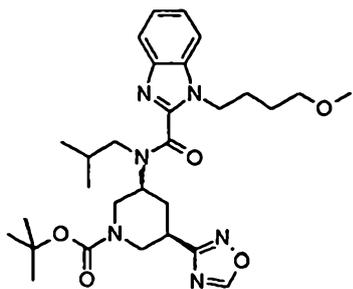


將(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.01 g)溶於吡啶(10 ml)中，於 0°C 添加三氟乙酸酐(570 μ l)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以乙酸乙酯稀釋。添加 1M 鹽酸，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(1.01 g)。

MS (ESI+, m/e) 512 (M+1)

參考例 138

(3S, 5R)-3-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



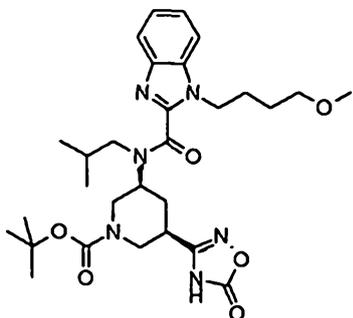
將脛胺鹽酸鹽(383 mg)溶於二甲亞砜(10 ml)中，並於 40°C 攪拌該混合物 30 分鐘。添加碳酸氫鈉(463 mg)，

並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。進一步添加 (3R, 5S)-3- 氟基-5-{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯 (282 mg) 之二甲亞砒 (10 ml) 溶液，並於 90°C 攪拌該混合物 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取之。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮。將殘質溶於原甲酸三甲酯 (5 ml) 中，並於 100°C 攪拌該混合物 4 小時。於減壓下濃縮反應混合物，使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷 (5:95 至 3:7) 溶析之部分，得到目標產物 (230 mg)。

MS (ESI+, m/e) 555 (M+1)

參考例 139

(3S, 5R)-3-{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



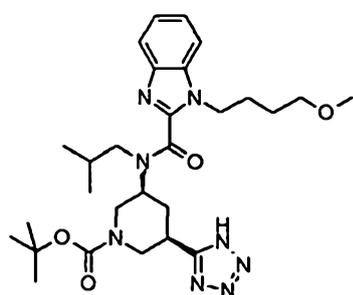
將脛胺鹽酸鹽 (418 mg) 溶於二甲亞砒 (10 ml) 中，並於 40°C 攪拌該混合物 30 分鐘。添加碳酸氫鈉 (506 mg)，並於 50°C 攪拌該混合物 1 小時。進一步添加 (3R, 5S)-3- 氟基-5-{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯 (308 mg) 之二甲亞

礬(10 ml)溶液，並於 90°C 攪拌該混合物 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以稀釋水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，於減壓下濃縮，並將殘質溶於四氫呋喃(15 ml)中。添加 1,1'-羰基雙(1H-咪唑)(490 mg)以及 1,8-二氮雜雙環{5.4.0}十一-7-烯(450 μ l)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以乙酸乙酯稀釋殘質。以 0.5M 鹽酸及飽和鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(256 mg)。

MS (ESI+, m/e) 571 (M+1)

參考例 140

(3S, 5R)-3-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(1H-四唑-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



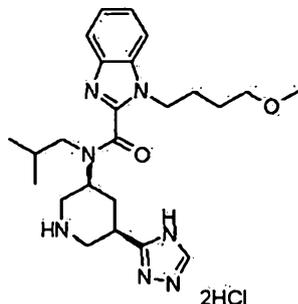
將(3R, 5S)-3-叔丁基-5-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(320 mg)溶於四氫呋喃(20 ml)中，添加疊氮基(三甲基)矽烷(1.5 ml)以及二丁基(酮基)錫烷(100 mg)，並於迴流下加熱攪拌該混合物 43 小時。於減壓下濃縮反應混合

物，使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-乙酸乙酯-甲醇(8:2)溶析之部分，得到目標產物(304 mg)。
MS (ESI+, m/e) 555 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 65 至 68)。

實施例 65

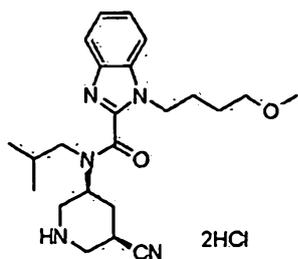
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 454 (M+1)

實施例 66

N-{(3S, 5R)-5-氰基哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

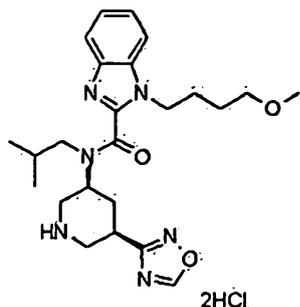


MS (ESI+, m/e) 412 (M+1)

實施例 67

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-

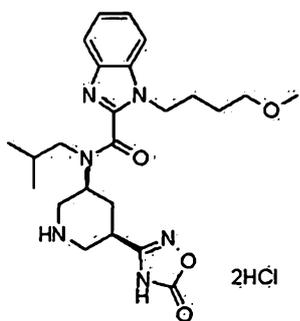
(1, 2, 4-噁二唑-3-基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺
二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 455 (M+1)

實施例 68

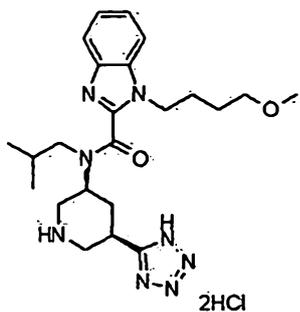
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 471 (M+1)

實施例 69

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-{(3S, 5R)-5-(1H-四唑-5-基)哌啶-3-基}-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將 (3S, 5R)-3-{{{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑

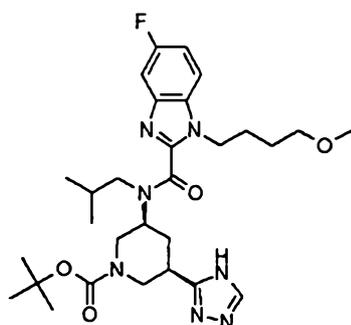
-2-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基}-5-(1H-四唑-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(304 mg)溶於 2M 氯化氫-乙酸乙酯(2 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。濃縮反應混合物，並添加乙酸乙酯-二異丙醚。過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯-二異丙醚洗滌，得到目標產物(219 mg)。

MS (ESI+, m/e) 455 (M+1)

依參考例 106 之相同方法製得下列化合物(參考例 141)。

參考例 141

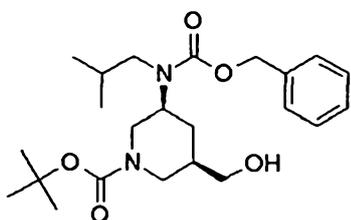
(3S, 5R)-3-[[5-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

參考例 142

(3S, 5R)-3-[[[(benzyl oxy) carbonyl](2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



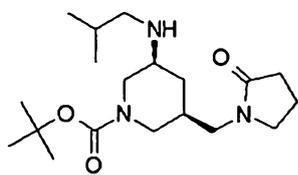
將氯化鈣粉末(0.49 g)懸浮於乙醇(10 ml)中，添加

硼氫化鈉(0.34 g)同時冷卻至 0°C，並於 0°C 攪拌該混合物 30 分鐘。將(3R, 5S)-5-{[(苯甲基氧基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.00 g)之 THF 溶液(10 ml)添加至反應懸浮液中，並於 0°C 攪拌該混合物 8 小時。將 5% 硫酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中進行中和作用，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到呈油狀之目標產物(0.88 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (6H, d), 1.22-1.38 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.69 (1H, dt), 2.23-2.39 (2H, m), 2.44-2.59 (1H, m), 2.47 (2H, d), 2.74 (1H, br s), 3.69 (3H, s), 4.18-4.34 (2H, m)

參考例 143

(3S, 5S)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-[(2-酮基吡咯啶-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



於室溫將酞醯亞胺(phthalimide)(0.40 g)、偶氮基二羧酸二異丙酯(1.59 g)以及三苯基膦(0.66 g)添加至(3S, 5R)-3-{[(苯甲基氧基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.47 g)之 THF (15 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並

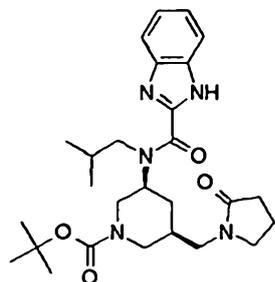
於減壓下濃縮。使所得殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:2)溶析之部分。將所得殘質溶於乙醇(10 ml)中，添加胼水合物(95 μ l)，並於迴流下加熱該混合物 3 小時。使混合物冷卻至室溫，濾除沉澱物，並於減壓下濃縮濾液。將殘質溶於 THF (5 ml)中，於 0°C 添加二異丙基乙基胺(0.29 μ l)以及 4-溴丁醯氯(0.16 ml)，並於 0°C 攪拌該混合物 1 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於 THF (10 ml)中，於 0°C 添加第三丁醇鉀(0.38 g)，並於 0°C 攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。使所得殘質進行矽膠層析，並減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:3 至 1:0)溶析之部分。將殘質溶於乙醇(10 ml)中，並添加 10% 鈀-碳(50% 於水中：50 mg)。於氫氣(常壓)下以室溫攪拌反應混合物 15 小時。濾除鈀催化劑，並於減壓下濃縮濾液，得到目標產物(0.30 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (6H, d), 1.45 (11H, s), 1.68 (1H, dt), 2.04 (2H, qd), 1.77-2.10 (2H, m), 2.21-2.54 (6H, m), 3.18 (2H, br s), 3.40 (2H, ddd), 4.02 (1H, br s), 4.26 (1H, br s)

依參考例 64 之相同方法製得下列化合物(參考例 144)。

參考例 144

(3S, 5S)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-[(2-酮基吡咯啉-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

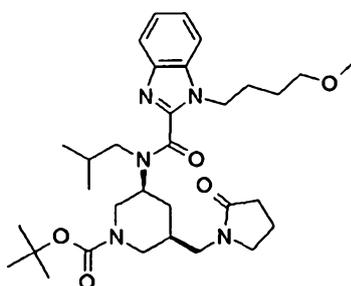


MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得下列化合物(參考例 145)。

參考例 145

(3S, 5S)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-[(2-酮基吡咯啉-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

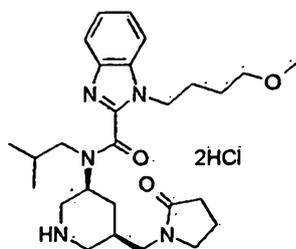


MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 70)。

實施例 70

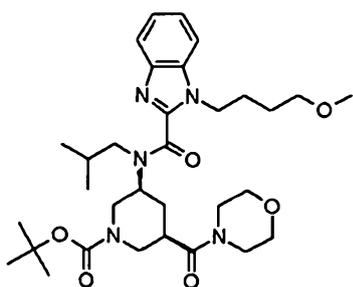
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-[(2-酮基吡咯啉-1-基)甲基]哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

參考例 146

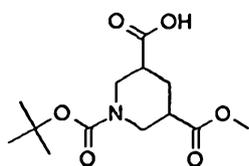
(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)、甲磺酸 4-甲氧基丁酯(107 mg)以及碳酸銫(254 mg)之 N,N-二甲基乙醯胺(5 ml)溶液於 60°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯(10 ml×2)萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 3:7)溶析之部分，得到目標產物(190 mg)。

參考例 147

1-(第三丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-羧酸

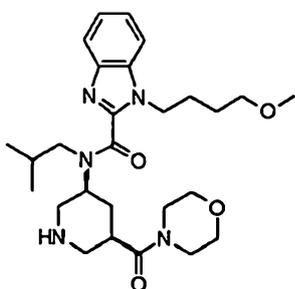


將哌啶-1, 3, 5-三羧酸 1-第三丁酯 3, 5-二甲酯 (75 g) 溶於甲醇 (375 ml) 中，並於室溫滴加 2M 氫氧化鈉水溶液 (125 ml)。於室溫攪拌反應混合物 14 小時，並於減壓下蒸發甲醇。以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 ml) 稀釋濃縮物，並以乙酸乙酯洗滌兩次。以 6M 鹽酸將鹼性水層予以酸化 (pH 2)，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (71 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33-1.50 (9H, m), 1.60-1.82 (1H, m), 1.96-2.22 (1H, m), 2.41-2.58 (2H, m), 2.62-2.91 (2H, m), 3.34-3.91 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.55-8.47 (1H, m)

實施例 71

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺



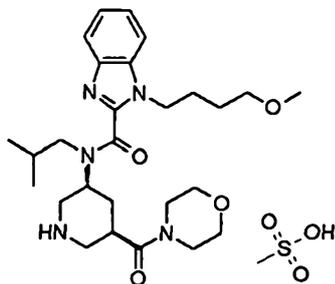
將 (3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.85 g) 溶於甲醇 (20 ml) 中，添加 4M 氫化氫-乙酸乙酯 (20 ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小

時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-甲醇(9:1)溶析之部分，得到目標產物(4.40 g)。

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

實施例 72

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺甲磺酸鹽



將 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺甲磺酸鹽之粗結晶(163 g)加熱(65°C)溶解於 2-丁酮(1600 ml)中，滴加庚烷(1600 ml)同時維持於 60°C 或以上。添加種晶，於 50 至 55°C 攪拌該混合物 1 小時，再於室溫攪拌 12 小時，然後過濾。以少量 2-丁酮-庚烷(混合比例 1:2)洗滌結晶，並於減壓下乾燥，得到目標產物(155.6 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.68-0.74 (2H, m), 0.89-0.99 (4H, m), 1.42-1.60 (2H, m), 1.70-1.87 (2H, m), 1.95-2.17 (2H, m), 2.15-2.39 (4H, m), 2.80-3.85 (20H, m),

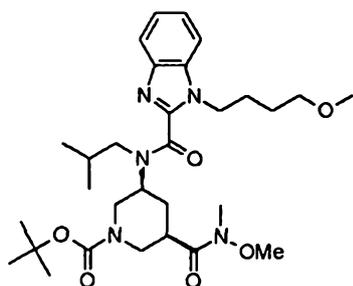
4.15-4.40 (3H, m), 7.25-7.43 (2H, m), 7.62-7.75 (2H, m), 8.30 (1H, br s), 9.09 (1H, br s)

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

melting point :137-138°C

參考例 149

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(7.5 g)、WSC·HCL(4.06 g)以及 HOBt(3.25 g)溶於 DMF(50 ml)中，添加 N-甲氧基甲基胺鹽酸鹽(1.38 g)與三乙胺(7.88 ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以水以及鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:4 至 9:1)溶析之部分，得到目標產物(4.76 g)。

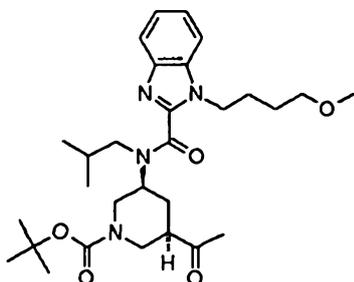
¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.73 (3 H, d), 1.01 (3 H, dd), 1.30 (4 H, s), 1.48 (5 H, s), 1.67 (2 H, dt), 1.91-2.03 (2

H, m), 2.20 (1 H, t), 2.41 (1 H, q), 2.60-3.13 (5 H, m), 3.15-3.24 (3 H, m), 3.32 (3 H, d), 3.34-3.47 (3 H, m), 3.67-3.81 (3 H, m), 3.92-4.47 (5 H, m), 7.27-7.40 (2 H, m), 7.41-7.53 (1 H, m), 7.72 (1 H, dd), 7.84 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 574 (M+1)

參考例 150

(3S, 5R)-5-乙醯基-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 1M-甲基溴鎂 - THF 溶液(9.24 ml)添加至 (3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.06 g)之 THF (20 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 5 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。使用水以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 3:2)溶析之部分，得到目標產物(0.59 g)。

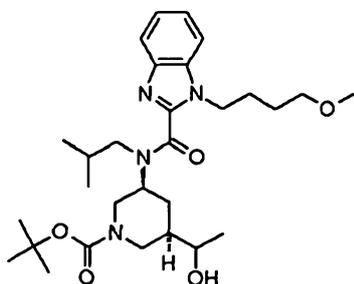
¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.76 (3 H, d), 1.01 (3 H, d), 1.31 (4 H, s), 1.49 (5 H, s), 1.79 (2 H, br s), 2.00 (2 H,

br s), 2.21 (3 H, s), 2.27-2.47 (2 H, m), 2.56 (1 H, br s), 2.74 (2 H, d), 3.22-3.37 (3 H, m), 3.42 (3 H, t), 3.78 (2 H, br s), 4.31 (5 H, d), 7.28-7.41 (2 H, m), 7.45 (1 H, d), 7.79 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 529 (M+1)

參考例 151

(3R, 5S)-3-(1-羥基乙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將硼氫化鈉(29 mg)添加至(3R, 5S)-3-乙醯基-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.40 g)之乙醇(10 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以水稀釋殘質。以 5% 硫酸氫鉀水溶液將該混合物酸化，並以乙酸乙酯萃取。以水以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 3:1)溶析之部分，得到目標產物(0.40 g)。

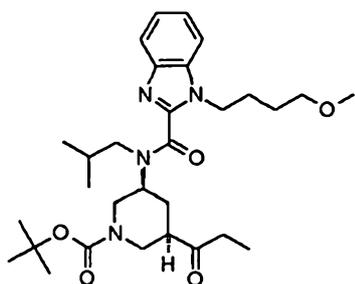
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77 (4 H, dd), 1.02 (2 H, d), 1.16-1.27 (3 H, m), 1.33 (4 H, d), 1.48 (7 H, s), 1.83

(1 H, br s), 1.98 (2 H, d), 2.11-2.90 (3 H, m), 3.30 (1 H, d), 3.33 (3 H, s), 3.35-3.46 (3 H, m), 3.66 (4 H, br s), 4.17-4.48 (4 H, m), 7.28-7.40 (2 H, m), 7.40-7.48 (1 H, m), 7.79 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

參考例 152

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-丙醯基-哌啶-1-羧酸第三丁酯



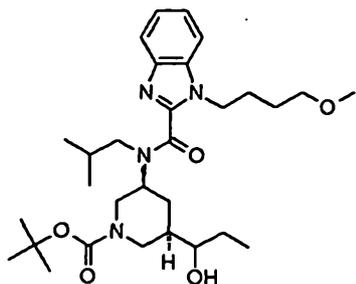
於室溫將 1M-乙基溴鎂-THF 溶液(119 ml)添加至 (3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(22.7 g)之 THF(20 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 5 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以水以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 3:2)溶析之部分，得到目標產物(14.96 g)。

MS (ESI+, m/e) 543 (M+1)

參考例 153

(3R, 5S)-3-(1-羥基丙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯

并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三
丁酯



將硼氫化鈉(181 mg)添加至(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-丙基哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.60 g)之乙醇(30 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，以 5% 硫酸氫鉀水溶液予以酸化，並以乙酸乙酯萃取。以水以及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮該以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:1)溶析之部分，得到目標產物(2.02 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.76 (4 H, d), 0.91-1.08 (5 H, m), 1.33 (3 H, d), 1.48 (6 H, s), 1.55 (2 H, d), 1.64-1.90 (5 H, m), 1.91-2.03 (2 H, m), 2.10-2.42 (2 H, m), 2.59 (1 H, d), 3.31 (1 H, d), 3.33 (2 H, s), 3.42 (4 H, t), 3.65 (2 H, br s), 4.17-4.46 (4 H, m), 7.27-7.39 (2 H, m), 7.39-7.51 (1 H, m), 7.69-7.85 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

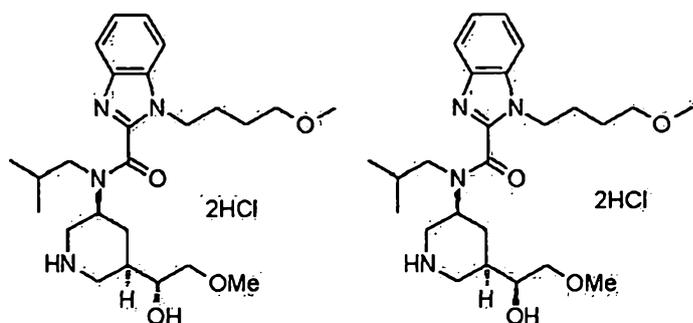
實施例 73

N-{(3S, 5R)-5-[(1R)-1-羥基-2-甲氧基乙基]哌啶-3-

基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 73-1)

以及

N-{(3S, 5R)-5-[(1S)-1-羥基-2-甲氧基乙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 73-2)



於下列條件下藉由正相掌性 HPLC 對(3R, 5S)-3-(1-羥基-2-甲氧基乙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.34 g)進行光學離析，得到第一溶析成分(598 mg)以及第二溶析成分(549 mg)。

管柱：CHIRALPAK IC 50 mm 內徑×500 mm 長

移動相：己烷-乙醇 (700:300)

流速：60 ml/分鐘

溫度：30°C

偵測：UV (220 nm)

注射體積·濃度：300 mg/注入量 (5 mg/ml)

將所得之第一溶析成分(495 mg)溶於乙醇(1 ml)中，添加 12M 鹽酸(0.70 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓

下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 73-1 之目標產物(425 mg)。

實施例 73-1 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.95 (4 H, dd), 1.38-1.63 (2 H, m), 1.66-1.86 (3 H, m), 1.86-2.04 (1 H, m), 2.12 (2 H, dd), 2.59-2.91 (1 H, m), 3.02 (1 H, d), 3.09-3.22 (4 H, m), 3.24-3.39 (9 H, m), 3.50 (2 H, br s), 3.62 (1 H, br s), 4.15 (2 H, br s), 4.21-4.39 (2 H, m), 7.15-7.53 (2 H, m), 7.55-7.87 (2 H, m), 8.33-9.18 (1 H, m), 9.43 (1 H, br s)

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

將所得之第二溶析成分(447 mg)溶於乙醇(1 ml)中，於室溫添加 12M 鹽酸(0.70 ml)，並攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 73-2 之目標產物(365 mg)。

實施例 73-2 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.81-1.12 (4 H, m), 1.31-1.61 (2 H, m), 1.62-1.98 (5 H, m), 1.98-2.23 (2 H, m), 2.57-2.87 (1 H, m), 3.14 (1 H, d), 3.18-3.23 (3 H, m), 3.23-3.39 (10 H, m), 3.39-3.63 (3 H, m), 4.23-4.38 (3 H, m), 7.16-7.51 (2 H, m), 7.55-7.86 (2 H, m), 8.29-9.11 (1 H, m), 9.38 (1 H, br s)

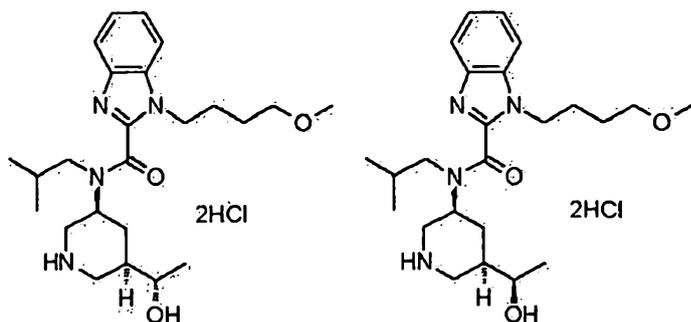
MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

實施例 74

N-{(3S, 5R)-5-[(1S)-1-羥基乙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 74-1)

以及

N-{(3S, 5R)-5-[(1R)-1-羥基乙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 74-2)



於下列條件下藉由正相掌性 HPLC 對(3R, 5S)-3-(1-羥基乙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.2 g)進行光學離析，得到第一溶析成分(1.31 g)以及第二溶析成分(1.22 g)。

管柱：CHIRALPAK IC 50 mm 內徑×500 mm 長

移動相：己烷-乙醇 (900:100)

流速：80 ml/分鐘

溫度：30°C

偵測：UV (220 nm)

注射體積·濃度：300 mg/注入量(5 mg/ml)

將所得之第一溶析成分(1.1 g)溶於 10% 之含氯化氫

的甲醇溶液(40 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並減壓蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 74-1 之目標產物(0.90 g)。

實施例 74-1 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.72 (3 H, dd), 0.84-1.18 (7 H, m), 1.45-1.66 (3 H, m), 1.67-1.98 (3 H, m), 2.00-2.19 (2 H, m), 2.54-2.81 (1 H, m), 2.92-3.23 (5 H, m), 3.25-3.40 (4 H, m), 3.40-3.70 (3 H, m), 4.07-4.47 (3 H, m), 7.23-7.51 (2 H, m), 7.54-7.91 (2 H, m), 8.56-9.55 (1 H, m), 9.86 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

將所得之第二溶析成分(1.0 g)溶於 10% 之含氯化氫的甲醇溶液(40 ml)中，並於室溫攪拌 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 74-2 之目標產物(0.86 g)。

實施例 74-2 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (3 H, dd), 0.94 (3 H, d), 1.09 (3 H, dd), 1.27-1.64 (3 H, m), 1.70 (1 H, s), 1.74-2.00 (4 H, m), 2.00-2.29 (1 H, m), 2.54-2.76 (1 H, m), 3.11 (1 H, d), 3.20 (4 H, d), 3.24-3.62 (7 H, m), 4.32 (3 H, d), 7.16-7.54 (2 H, m), 7.72 (2 H, q), 8.27-9.22 (1 H, m), 9.36-9.56 (1 H, m)

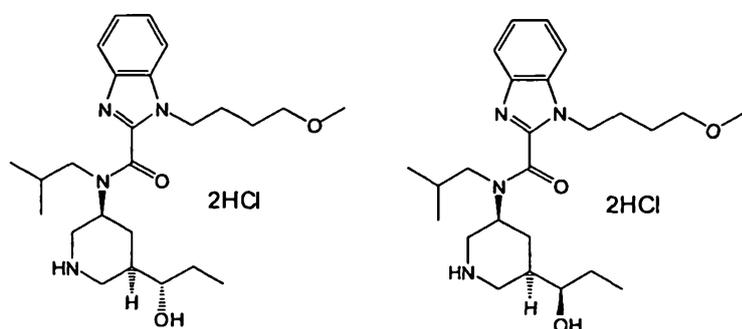
MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

實施例 75

N-{(3S, 5R)-5-[(1S)-1-羥基丙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 75-1)

以及

N-{(3S, 5R)-5-[(1R)-1-羥基丙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 75-2)



於下列條件下藉由正相掌性 HPLC 對(3R, 5S)-3-(1-羥基丙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.11 g)進行光學離析，得到第一溶析成分(1.26 g)以及第二溶析成分(1.70 g)。

管柱：CHIRALPAK IC 50 mm 內徑×500 mm 長

移動相：己烷-乙醇 (900:100)

流速：80 ml/分鐘

溫度：30°C

偵測：UV (220 nm)

注射體積·濃度：300 mg/注入量 (5 mg/ml)

將所得之第一溶析成分(1.03 g)溶於乙醇(2 ml)中，添加 12M 鹽酸(1.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 75-1 之目標產物(0.95 g)。

實施例 75-1 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.79-1.11 (7 H, m), 1.32-1.58 (4 H, m), 1.60-1.68 (1 H, m), 1.70-1.85 (3 H, m), 1.87-2.20 (2 H, m), 2.59-2.87 (1 H, m), 3.00 (1 H, d), 3.08-3.23 (4 H, m), 3.23-3.41 (6 H, m), 3.49 (1 H, d), 3.89-4.23 (2 H, m), 4.23-4.55 (2 H, m), 7.16-7.52 (2 H, m), 7.55-7.86 (2 H, m), 8.24-9.18 (1 H, m), 9.21-9.57 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

將所得第二溶析成分(0.85 g)溶於乙醇(2 ml)中，添加 12M 鹽酸(1.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 75-2 之目標產物(0.78 g)。

實施例 75-2 光譜數據

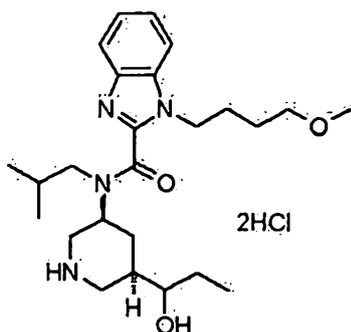
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.78-1.01 (7 H, m), 1.26-1.66 (4 H, m), 1.66-1.86 (4 H, m), 1.93 (1 H, d), 2.02-2.23 (1 H, m), 2.53-2.84 (1 H, m), 3.03-3.24 (5

H, m), 3.31 (5 H, q), 3.37-3.56 (2 H, m), 4.16 (2 H, br s), 4.22-4.44 (2 H, m), 7.16-7.54 (2 H, m), 7.54-7.87 (2 H, m), 8.16-9.27 (1 H, m), 9.36-9.84 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

實施例 76

N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基丙基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

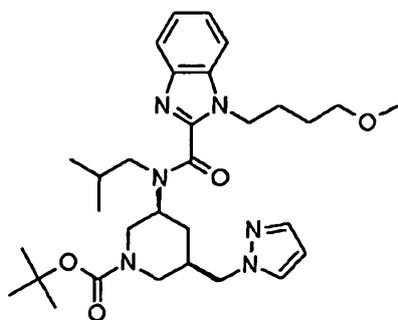


將 12M 鹽酸 (0.30 ml) 添加至 (3R, 5S)-3-(1-羥基丙基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (200 mg) 之乙醇 (1 ml) 溶液中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並減壓蒸發乙醇。重複進行此操作兩次，得到目標產物 (140 mg)。

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

參考例 154

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(1H-吡唑-1-基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

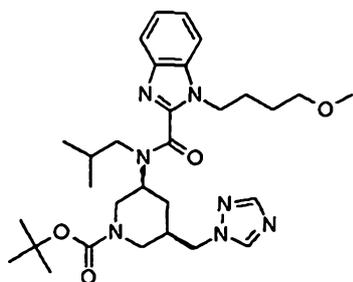


於 0°C，將甲磺醯氯(0.09 ml)滴加至(3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(517 mg)及三乙胺(0.21 ml)之乙酸乙酯(20 ml)溶液中，並於 0°C 攪拌混合物 1 小時。以水及飽和鹽水洗滌反應混合物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於 DMF (5 ml)中，添加吡啶(136 mg)及碳酸銻(489 mg)，並於 90°C 攪拌混合物 7 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並使用乙酸乙酯萃取。以水及鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(105 mg)。

MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

參考例 155

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



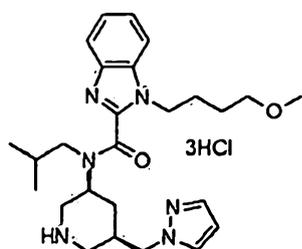
於 50°C，攪拌 (3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-[{[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (208 mg)、1, 3, 4-三唑 (52 mg)、三苯基磷 (262 mg) 及偶氮基二羧酸二異丙酯 (40% 甲苯溶液, 632 mg) 之 THF (5 ml) 溶液 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水及乙酸乙酯稀釋，並分離有機層。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷 (1:5 至 1:0) 及乙酸乙酯-甲醇 (1:0 至 9:1) 溶析之部分。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷 (1:9 至 3:1) 溶析之部分，得到目標產物 (180 mg)。

MS (ESI+, m/e) 568 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物 (實施例 77 至 79)。

實施例 77

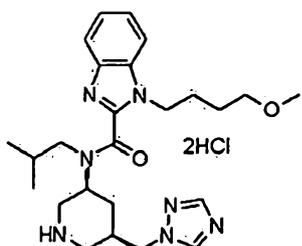
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(1H-吡唑-1-基甲基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 467 (M+1)

實施例 78

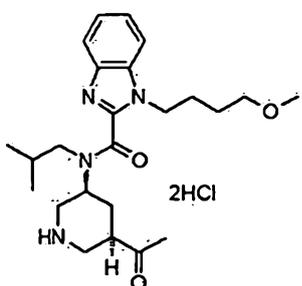
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基甲基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 468 (M+1)

實施例 79

N-[(3S, 5R)-5-乙醯基哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



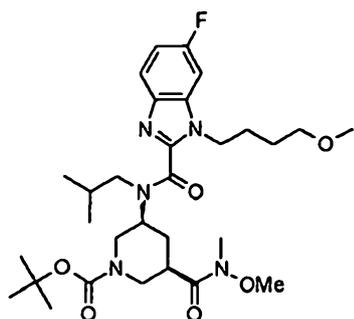
MS (ESI+, m/e) 429 (M+1)

依參考例 149 之相同方法製得下列化合物(參考例 156)。

參考例 156

(3S, 5R)-3-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-

基]羰基}{(2-甲基丙基)胺基]-5-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]
哌啶-1-羧酸第三丁酯

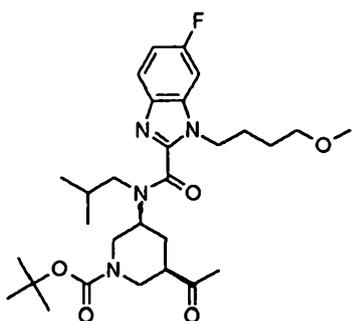


MS (ESI+, m/e) 592 (M+1)

依參考例 150 之相同方法製得下列化合物(參考例
157)。

參考例 157

(3R, 5S)-3-乙醯基-5-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯
并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三
丁酯

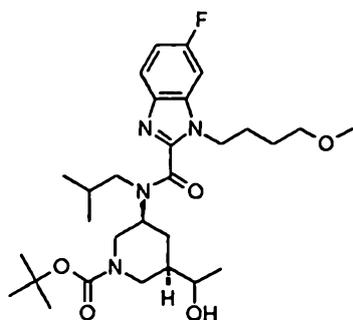


MS (ESI+, m/e) 547 (M+1)

依參考例 151 之相同方法製得下列化合物(參考例
158)。

參考例 158

(3S, 5R)-3-[[[6-氟-1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-
基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基乙基)哌啶-1-羧
酸第三丁酯

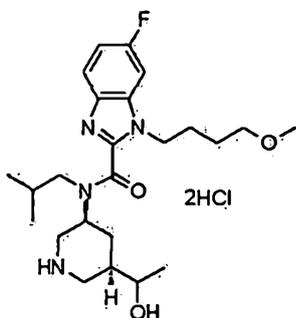


MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

依實施例 76 之相同方法製得下列化合物(實施例 80)。

實施例 80

6-氟-N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基乙基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

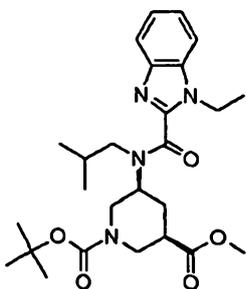


MS (ESI+, m/e) 449 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得下列化合物(參考例 159 至 160)。

參考例 159

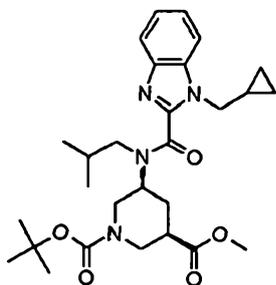
(3R, 5S)-5-{[(1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 487 (M+1)

參考例 160

(3R, 5S)-5-[[[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基]
(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

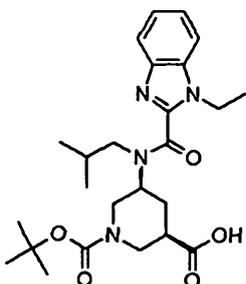


MS (ESI+, m/e) 513 (M+1)

依參考例 74 之相同方法製得下列化合物(參考例 161
至 162)。

參考例 161

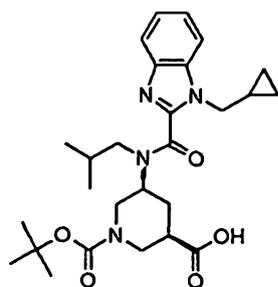
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-乙基-1H-苯并咪唑
-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 473 (M+1)

參考例 162

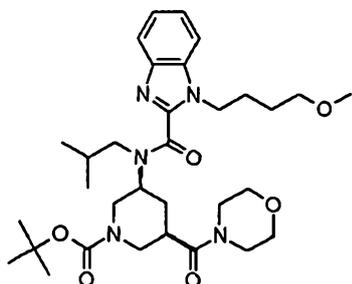
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(環丙基甲基)-1H-
苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 499 (M+1)

參考例 163

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]吡啶-3-羧酸(10 g)及嗎啉(1.6 g)溶於DMF(100 ml)中，添加WSC·HCL(4.8 g)及HOBt(3.1 g)，並於50°C攪拌混合物12小時。將反應混合物倒入10%碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。將萃取物合併，以鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1至1:0)溶析之部分，得到目標產物(8.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.63-0.80 (2H, m), 0.89-1.07 (4H, m), 1.41-1.59 (9H, m), 1.59-1.80 (2H, m), 1.87-2.23 (4H,

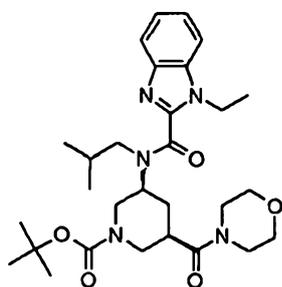
m), 2.30-2.98 (3H, m), 3.21-3.46 (6H, m), 3.49-3.91 (10H, m), 3.95-4.47 (5H, m), 7.18-7.51 (3H, m), 7.56-7.84 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

依參考例 163 之相同方法製得下列化合物(參考例 164 至 165)。

參考例 164

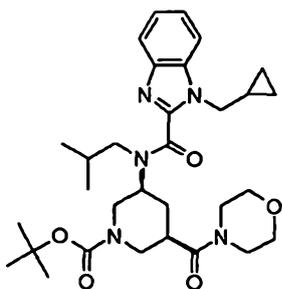
(3S, 5R)-3-[[[(1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 542 (M+1)

參考例 165

(3S, 5R)-3-[[[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



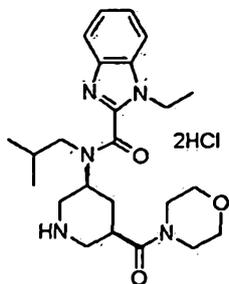
MS (ESI+, m/e) 568 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 81

至 82)。

實施例 81

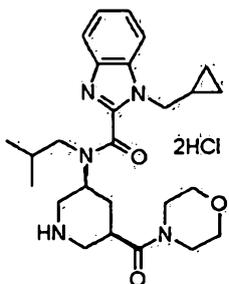
1-乙基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

實施例 82

1-(環丙基甲基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

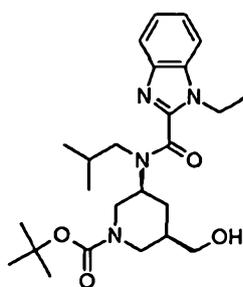


MS (ESI+, m/e) 468 (M+1)

依參考例 79 之相同方法製得下列化合物(參考例 166)。

參考例 166

(3S, 5R)-3-{[(1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

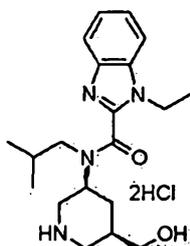


MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

依實施例 76 之相同方法製得下列化合物(實施例 83)。

實施例 83

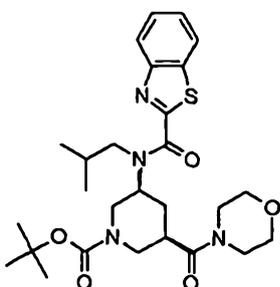
1-乙基-N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 359 (M+1)

參考例 167

(3S, 5R)-3-[(1, 3-苯并噻唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啶-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 1, 3-苯并噻唑-2-羧酸(29 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啶-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(50 mg)及 N, N-二異丙基乙基胺(118 μ l)溶於乙腈(3 ml)中，於 0°C 添加氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽

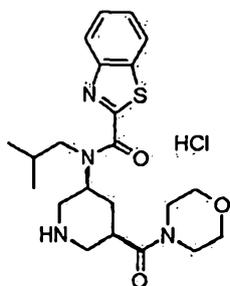
(57 mg)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。以 10%碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(58 mg)。

MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 84)。

實施例 84

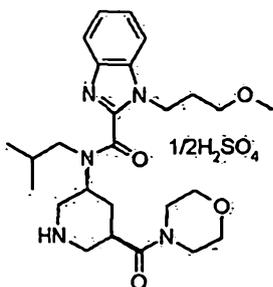
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-2-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

實施例 85

1-(3-甲氧基丙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 1/2 硫酸鹽



將(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙

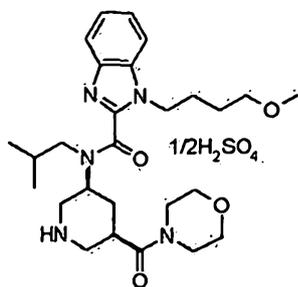
基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(700 mg)、3-甲氧基丙-1-醇(123 mg)及三苯基膦(465 mg)溶於 THF(20 ml)中，添加偶氮基二羧酸二異丙酯(40%甲苯溶液：896 mg)，並於室溫攪拌該混合物 60 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:3)溶析之部分。將所得物質溶於乙酸乙酯(3 ml)中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液將反應混合物予以鹼化，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥萃取物。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:0)及乙酸乙酯-甲醇(93:7)溶析之部分。將所得物質溶於乙酸乙酯(10 ml)中，添加硫酸(42 mg)，並於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於乙醇(10 ml)中，並於減壓下蒸發溶劑。將殘質以乙酸乙酯-甲醇結晶，得到呈結晶之目標產物(180 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.70 (2 H, d), 0.94 (4 H, dd), 1.69-2.28 (5 H, m), 2.60-2.85 (2 H, m), 2.85-3.15 (3 H, m), 3.15-3.25 (5 H, m), 3.41-3.74 (11 H, m), 3.86-4.20 (1 H, m), 4.20-4.52 (2 H, m), 7.18-7.48 (2 H, m), 7.53-7.84 (2 H, m)

MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

實施例 86

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 1/2 硫酸鹽



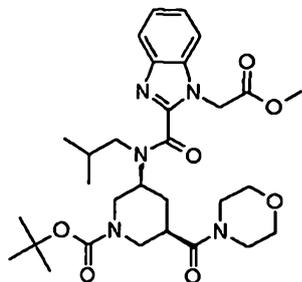
將 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 (1 g) 及硫酸 (0.055 ml) 加熱 (100°C) 溶解於乙酸乙酯 (30 ml) 及乙醇 (1 ml) 中，將其靜置，同時逐漸冷卻至室溫。過濾收集沉澱物，並以乙酸乙酯洗滌。將所得粗結晶 (0.37 g) 加熱 (70°C) 溶解於乙酸乙酯 (3.75 ml) 及乙醇 (1.5 ml) 中，並添加種晶。將混合物靜置 15 小時，同時逐漸冷卻至室溫，並予以過濾。以乙酸乙酯洗滌結晶，並於減壓下乾燥，得到呈結晶之目標產物 (0.18 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.70 (2 H, d), 0.94 (4 H, dd), 1.30-1.61 (2 H, m), 1.78 (2 H, dd), 1.86-2.02 (1 H, m), 2.02-2.21 (1 H, m), 2.58-2.85 (2 H, m), 2.89-3.02 (1 H, m), 3.15-3.21 (3 H, m), 3.25-3.65 (17 H, m), 3.98 (1 H, br s), 4.19-4.53 (2 H, m), 7.23-7.56 (2 H, m), 7.62-8.00 (2 H, m)

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

參考例 168

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-甲氧基-2-酮基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

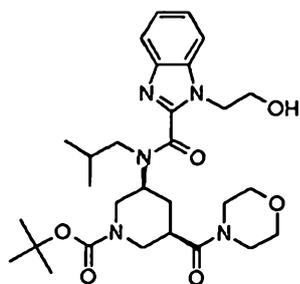


將(3S, 5R)-3-{(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.06 g)溶於二甲基甲醯胺(20 ml)中，添加溴乙酸甲酯(390 μ l)及碳酸鈉(2.02 g)，並於 55°C 攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9)-乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(1.19 g)。

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

參考例 169

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



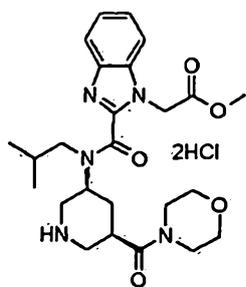
將氯化鈣(650 mg)懸浮於乙醇(80 ml)中，並於 0°C 添加硼氫化鈉(740 mg)。於 0°C 攪拌 15 分鐘後，滴加 (3S, 5R)-3-[[[1-(2-甲氧基-2-酮基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.15 g)之 THF (80 ml)溶液。於室溫攪拌 2 小時後，以 10%檸檬酸水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:0)-乙酸乙酯-甲醇(85:15)溶析之部分，得到目標產物(849 mg)。

MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列實施例 87 所述之化合物。

實施例 87

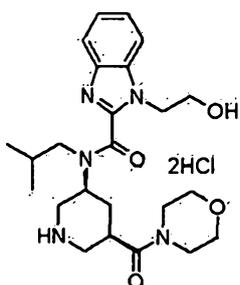
(2-{(2-甲基丙基)[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]胺甲醯基}-1H-苯并咪唑-1-基)乙酸甲酯二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

實施例 88

1-(2-羥基乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

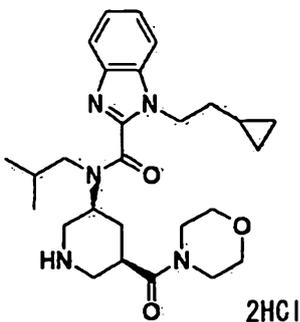


將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(51 mg)溶於 10%氯化氫-甲醇(4 ml)中，於室溫攪拌該混合物 41 小時並濃縮，而得目標產物(44 mg)。

MS (ESI+, m/e) 458 (M+1)

實施例 89

1-(2-環丙基乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



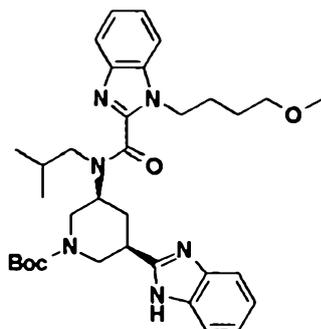
於室溫將偶氮基二羧酸二異丙酯(506 μ l)添加至(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(257 mg)、2-環丙基乙醇(86 mg)及三苯基膦(263 mg)之甲苯(10 ml)溶液中，並於相同溫度攪拌該混合物 17 小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到(3S, 5R)-3-[[[1-(2-環丙基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。將所得之(3S, 5R)-3-[[[1-(2-環丙基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。將殘質以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)，並攪拌混合物 5 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(220 mg)。

MS (ESI+, m/e) 482 (M+1)

參考例 170

(3R, 5S)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-

羧酸第三丁酯



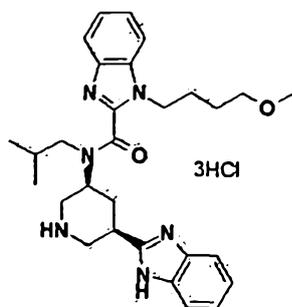
將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(265 mg)、苯二胺(54 mg)、1H-苯并三唑-1-醇(95 mg)及N,N-二異丙基乙基胺(259 μ l)溶於DMF(5 ml)中，添加WSC·HCl(144 mg)並於室溫攪拌該混合物15小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。依序以水及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於乙酸(5 ml)中，並於80°C攪拌混合物5小時。將混合物冷卻至室溫，並濃縮反應混合物。將碳酸氫鈉水溶液添加殘質中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(115 mg)。

MS (ESI+, m/e) 603 (M+1)

依實施例12之相同方法製得下列化合物(實施例90)。

實施例90

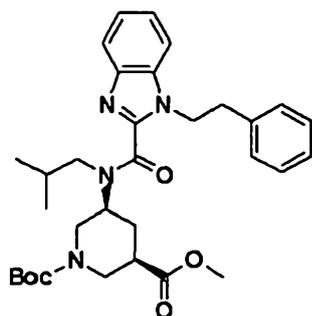
N-[(3S, 5R)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)

參考例 171

(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

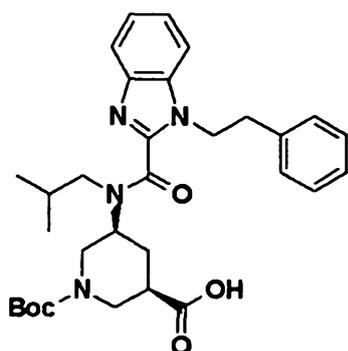


將碳酸鉍(2.93 g)添加至(3R, 5S)-5-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.38 g)及(2-溴乙基)苯(810 μ l)之N, N-二甲基乙醯胺(30 ml)溶液中，並於65°C攪拌混合物15小時。將(2-溴乙基)苯(810 μ l)添加至反應混合物中，進一步於65°C攪拌混合物5小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並使用乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1)溶析之部分，得到目標產物(1.40 g)。

MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

參考例 172

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-3-羧酸



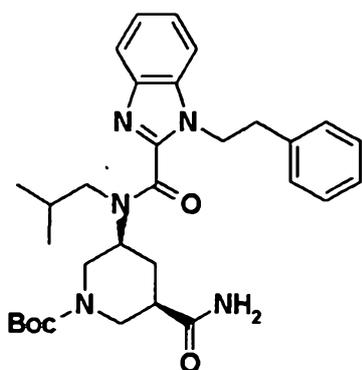
將(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.12 g)溶於甲醇中，於室溫滴加 2M 氫氧化鈉水溶液(10 ml)。於 50°C 攪拌反應混合物 3 小時。以 1M 鹽酸將反應混合物調整至 pH 7，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(1.07g)。

MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

依參考例 55 之相同方法製得下列化合物(參考例 173)。

參考例 173

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

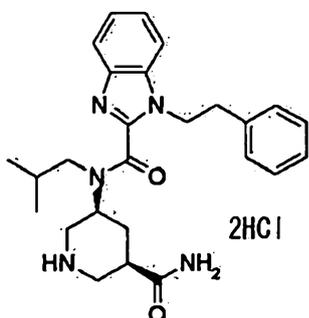


MS (ESI+, m/e) 548 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 91)。

實施例 91

N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

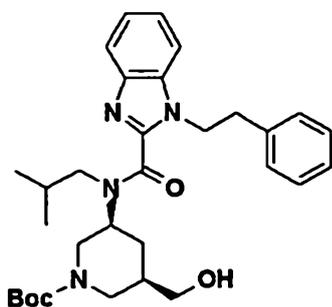


MS (ESI+, m/e) 448 (M+1)

依參考例 60 之相同方法製得下列化合物(參考例 174)。

參考例 174

(3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

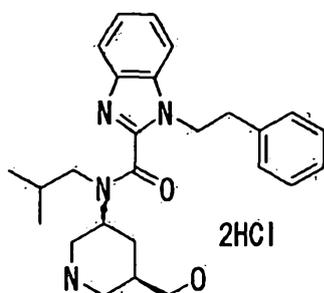


MS (ESI+, m/e) 535 (M+1)

依實施例 24 之相同方法製得下列化合物(實施例 92)。

實施例 92

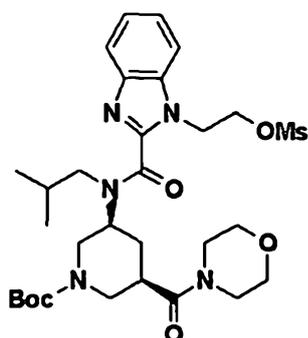
N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1-(2-苯基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 435 (M+1)

參考例 175

(3S, 5R)-3-{(2-甲基丙基)[(1-{2-[(甲磺醯基)氧基]乙基}-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



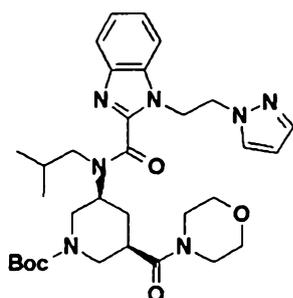
於室溫將甲磺醯氯(37 μ l)滴加至(3S, 5R)-3-[[[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(223 mg)及三乙胺(84 μ l)之 THF(5 ml)溶液中。於室溫攪拌反應混合物 3 小時，以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯

萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(288 mg)。

MS (ESI+, m/e) 636 (M+1)

參考例 176

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)((1-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基)羰基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將碳酸銨(326 mg)添加至(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)[(1-{2-[(甲基磺醯基)氧基]乙基}-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(127 mg)及吡唑(41 mg)之 N,N-二甲基乙醯胺(3 ml)溶液中，並於 60°C 攪拌混合物 3 天。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(72 mg)。

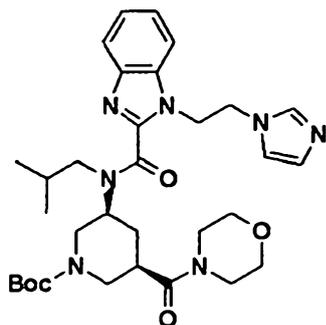
MS (ESI+, m/e) 608 (M+1)

依參考例 176 之相同方法製得下列化合物(參考例 177)。

參考例 177

(3S, 5R)-3-[(1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1H-苯并咪唑

-2-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶
-1-羧酸第三丁酯

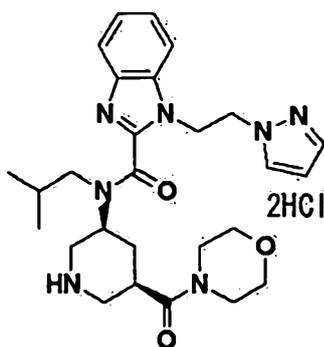


MS (ESI+, m/e) 608 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 93
至 94)。

實施例 93

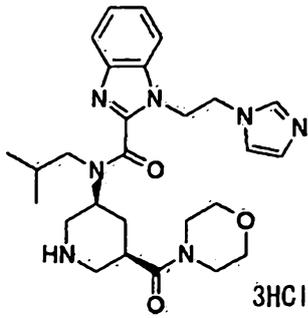
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-
基]-1-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺
二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 508 (M+1)

實施例 94

1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)
-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺
三鹽酸鹽

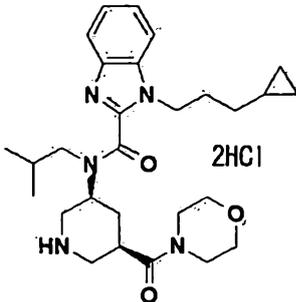


MS (ESI+, m/e) 508 (M+1)

依實施例 89 之相同方法製得下列化合物(實施例 95)。

實施例 95

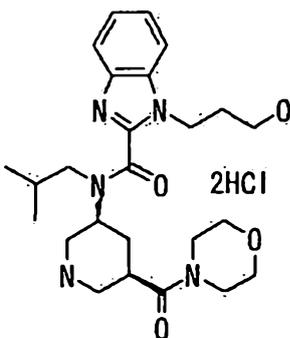
1-(3-環丙基丙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 496 (M+1)

實施例 96

1-(3-羥基丙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



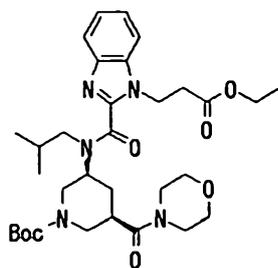
於室溫將偶氮基二羧酸二異丙酯(202 μ l)添加至
(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺

基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(103 mg)、丙烷-1,3-二醇(152 mg)及三苯基膦(105 mg)之甲苯(5 ml)及 THF (5 ml)混合溶液中，並於相同溫度攪拌該混合物 15 小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到(3S,5R)-3-[[[1-(3-羥基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。將所得之(3S,5R)-3-[[[1-(3-羥基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯溶於 10 至 20%氯化氫-甲醇(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(22 mg)。

MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

參考例 178

(3S,5R)-3-[[[1-(3-乙氧基-3-酮基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



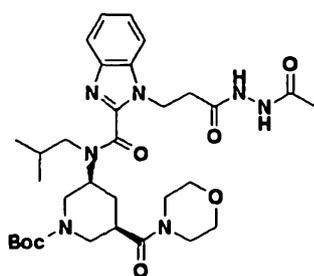
將碳酸銨(489 mg)添加至(3S,5R)-3-[(1H-苯并咪唑

-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(257 mg)及 3-溴丙酸乙酯(181 mg)之 N,N-二甲基乙醯胺(5 ml)之溶液中，並於 70°C 攪拌混合物 15 小時。將 3-溴丙酸乙酯(181 mg)添加至反應混合物中，並進一步於 70°C 攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(6:4)溶析之部分，得到目標產物(225 mg)。

MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

參考例 179

(3S, 5R)-3-[(1-[3-(2-乙醯基胍基)-3-酮基丙基]-1H-苯并咪唑-2-基)羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



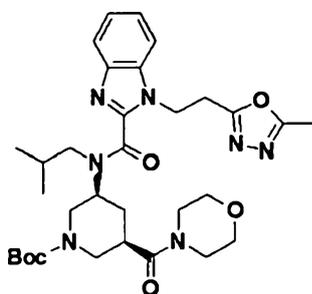
將(3S, 5R)-3-[[1-(3-乙氧基-3-酮基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(307 mg)溶於乙醇(10 ml)中，添加胍單水合物(243 μ l)，於迴流下加熱攪拌混合物 6 小時。濃縮反應混合物，將乙酸乙酯添加至殘質中，以飽和鹽水洗滌混合物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶

劑。將殘質溶於 THF(5 ml)中，並添加三乙胺(209 μ l)。將反應混合物冷卻至 0°C，滴加乙酸酐(71 μ l)並於室溫攪拌該混合物 15 小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(292 mg)。

MS (ESI+, m/e) 642 (M+1)

參考例 180

(3S, 5R)-3-[(1-[2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



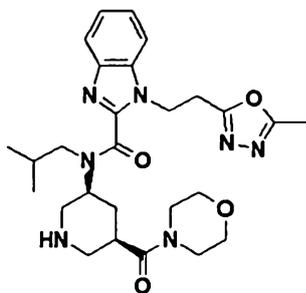
將(3S, 5R)-3-[(1-[3-(2-乙醯基胍基)-3-酮基丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(292 mg)溶於吡啶(5 ml)中，並於室溫滴加三氟甲磺酸酐(230 μ l)。於室溫攪拌反應混合物 15 小時，並予以濃縮。以 10%檸檬酸水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(117 mg)。

MS (ESI+, m/e) 624 (M+1)

依實施例 23 之相同方法製得下列化合物(實施例 97)。

實施例 97

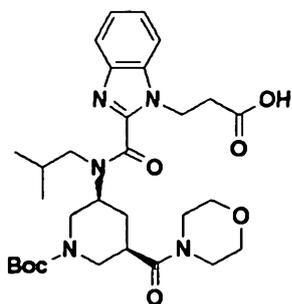
1-[2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

參考例 181

3-(2-{[(3S,5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基](2-甲基丙基)胺甲醯基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙酸



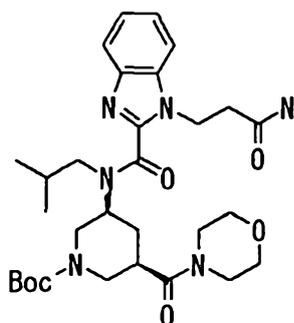
將 2M 氫氧化鈉水溶液添加至 (3S,5R)-3-[[1-(3-乙氧基-3-酮基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (225 mg) 之乙醇 (5 ml) 溶液中，並於室溫攪拌該混合物 3 天。以 1M 鹽酸將反應混合物調整至 pH 7，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發

溶劑，得到目標產物(215 mg)。

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

參考例 182

(3S, 5R)-3-[[[1-(3-胺基-3-酮基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



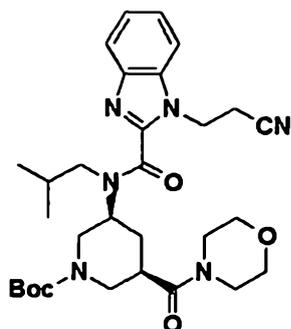
將 3-(2-[[[(3S, 5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基](2-甲基丙基)胺甲醯基]-1H-苯并咪唑-1-基]丙酸(215 mg)及 1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-醇銨鹽(84 mg)溶於 DMF(5 ml)中，添加 WSC·HCl(142 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質以 10%檸檬酸水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(199 mg)。

MS (ESI+, m/e) 585 (M+1)

參考例 183

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氰基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸

第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[[1-(3-氨基-3-酮基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(233 mg)溶於吡啶(5 ml)中，於 0°C 添加三氟乙酸酐(116 μ l)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以乙酸乙酯稀釋。添加 1M 鹽酸，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(7:3)溶析之部分，得到目標產物(197 mg)。

MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

實施例 98

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-[2-(1, 2, 4-噁二唑-3-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將羧胺鹽酸鹽(125 mg)溶於二甲亞砜(5 ml)中，添加

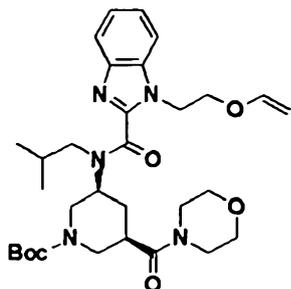
碳酸氫鈉(463 mg)，並於 50°C 攪拌混合物 1 小時。將 (3S, 5R)-3-[[1-(2-氰基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg)之二甲亞碸(5 ml)溶液添加至反應混合物中，並於 90°C 攪拌混合物 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於原甲酸三甲酯(5 ml)中，並於 100°C 攪拌混合物 5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並使殘質進行鹼性矽膠層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)(1-[2-(1, 2, 4-噁二唑-3-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基)羰基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。將所得之(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)(1-[2-(1, 2, 4-噁二唑-3-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基)羰基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。將殘質以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)，並攪拌混合物 5 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(35 mg)。

MS (ESI+, m/e) 510 (M+1)

參考例 184

(3S, 5R)-3-[(1-[2-(乙烯基氧基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-

基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

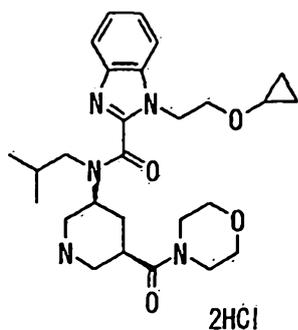


將碳酸鈹(586 mg)添加至(3S, 5R)-3-{(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(308 mg)、(2-氯乙氧基)乙烯(192 mg)及碘化鉀(5 mg)之N,N-二甲基乙醯胺(5 ml)溶液中，並於60°C攪拌混合物15小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(6:4)溶析之部分，得到目標產物(323 mg)。

MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

實施例 99

1-[2-(環丙基氧基)乙基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

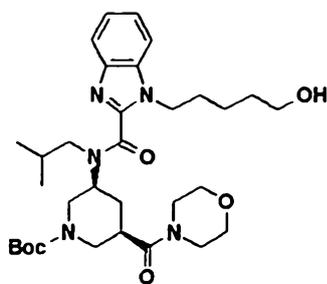


於室溫將二碘甲烷(443 μ l)滴加至(3S, 5R)-3-[(1-[2-(乙烯基氧基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基]羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(323 mg)及 1M 二乙基鋅-己烷溶液(2.5 ml)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。以 1M 鹽酸稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於甲醇(5 ml)中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 5 小時。濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。將殘質以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)，並攪拌混合物 5 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(35 mg)。

MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

參考例 185

(3S, 5R)-3-[[1-(5-羥基戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

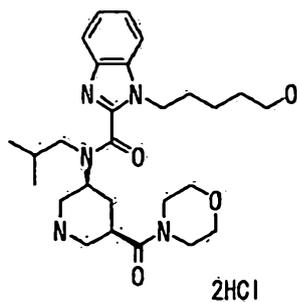


於室溫將偶氮基二羧酸二異丙酯(910 μ l)添加至(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(308 mg)、戊烷-1, 5-二醇(1.25 g)及三苯基膦(472 mg)之甲苯(10 ml)-THF(10 ml)混合溶液中，並於相同溫度攪拌該混合物15小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(250 mg)。

MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

實施例 100

1-(5-羥基戊基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



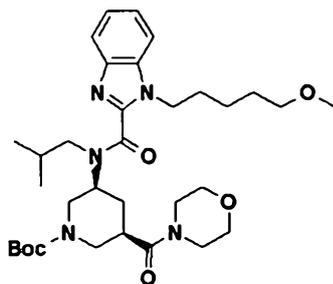
將(3S, 5R)-3-[[[1-(5-羥基戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-

羧酸第三丁酯(100 mg)溶於 10 至 20%氯化氫-甲醇(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。將殘質以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。添加 10 至 20%氯化氫-甲醇(3 ml)，並攪拌混合物 5 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(34 mg)。

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

參考例 186

(3S, 5R)-3-[[[1-(5-甲氧基戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



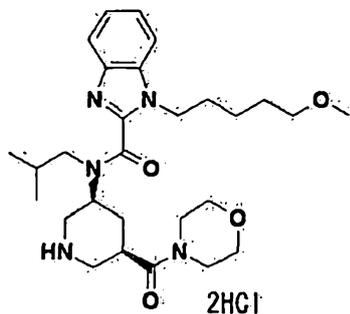
於 0°C 將甲磺醯氯(725 μ l)添加至(3S, 5R)-3-[[[1-(5-羥基戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)及三乙胺(70 μ l)之四氫呋喃(5 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。將碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於甲醇(5 ml)中，於室溫添加 28%甲醇鈉-甲醇溶液(482 mg)，

並於 60°C 攪拌混合物 3 天。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(123 mg)。

MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

實施例 101

1-(5-甲氧基戊基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將 (3S, 5R)-3-[[1-(5-甲氧基戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(123 mg)溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。將殘質以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)，並攪拌混合物 5 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(76 mg)。

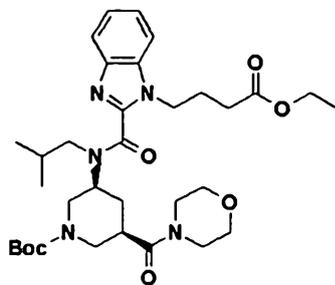
MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

依參考例 168 之相同方法製得下列化合物(參考例

187)。

參考例 187

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-乙氧基-4-酮基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

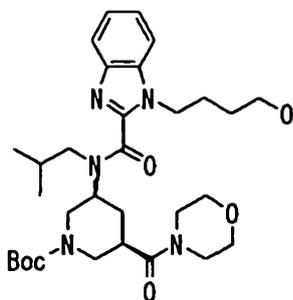


MS (ESI+, m/e) 628 (M+1)

依參考例 169 之相同方法製得下列化合物(參考例 188)。

參考例 188

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-羥基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

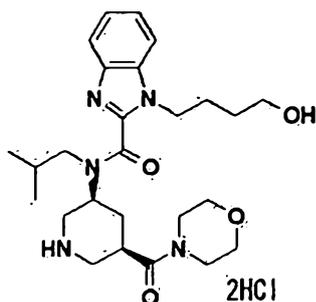


MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

依實施例 100 之相同方法製得下列化合物(實施例 102)。

實施例 102

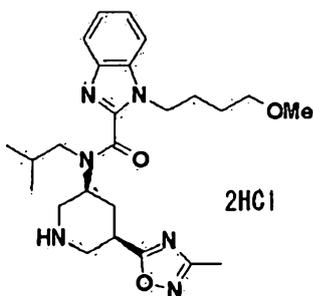
1-(4-羥基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

實施例 103

1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(265 mg)、N-羥基乙脒(56 mg)、1H-苯并三唑-1-醇(95 mg)及N,N-二異丙基乙基胺(259 μ l))溶於DMF(10 ml)中，添加WSC·HCl(144 mg)，並於室溫攪拌該混合物15小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減下壓蒸發溶劑。將殘質溶於甲苯(15 ml)中，並於迴流下加熱混合物15小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於減壓

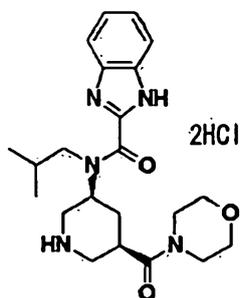
下濃縮。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1)溶析之部分，得到(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(324 mg)。將所得之(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分。將殘質溶於甲醇(3 ml)中，添加 4M 氯化氫-乙酸乙酯(1 ml)，並攪拌混合物 5 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(74 mg)。

MS (ESI+, m/e) 469 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 104)。

實施例 104

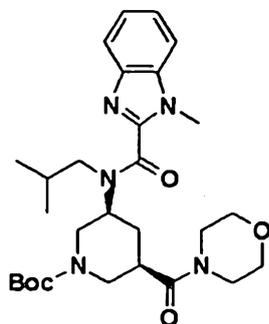
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 414 (M+1)

參考例 189

(3S, 5R)-3-{[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



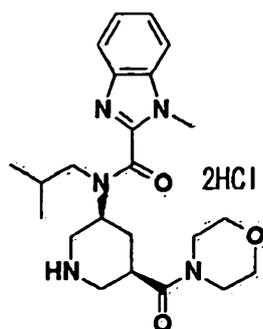
將(3S, 5R)-3-{(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(205 mg)溶於二甲基甲醯胺(5 ml)中，添加甲基碘(75 μ l)及碳酸鈉(391 mg)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(6:4)溶析之部分，得到目標產物(184 mg)。

MS (ESI+, m/e) 528 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 105)。

實施例 105

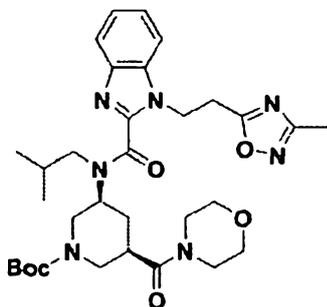
1-甲基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 428 (M+1)

參考例 190

(3S, 5R)-3-[(1-{2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基}-1H-苯并咪唑-2-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 2M 氫氧化鈉水溶液(1.06 ml)添加至(3S, 5R)-3-[[1-(3-乙氧基-3-酮基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(260 mg)之乙醇(5 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 3 天。以 1M 鹽酸將反應混合物調整至 pH 7，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質、N-羥基乙脒(47 mg)、1H-苯并三唑-1-醇(79 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(217 μ l)溶於 DMF(5 ml)中，添加 WSC·HCl(121 mg)，並於 60°C 攪拌混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗

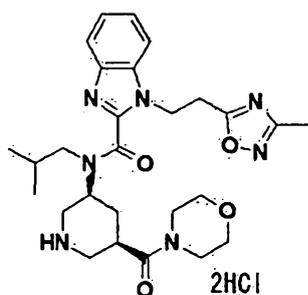
滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於甲苯(15 ml)中，並於迴流下加熱混合物 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(7:3)溶析之部分，得到目標產物(191 mg)。

MS (ESI+, m/e) 624 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 106)。

實施例 106

1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

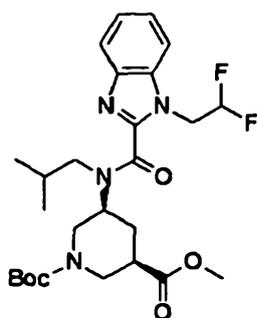


MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得下列化合物(參考例 191)。

參考例 191

(3R,5S)-5-[[[1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

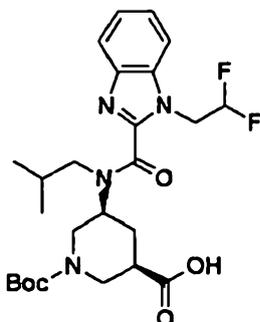


MS (ESI+, m/e) 523 (M+1)

依參考例 172 之相同方法製得下列化合物(參考例 192)。

參考例 192

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(2, 2-二氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

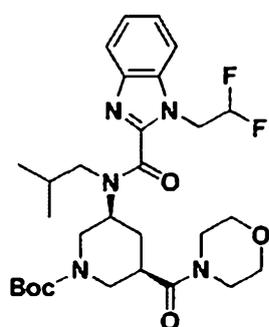


MS (ESI+, m/e) 509 (M+1)

依參考例 39 所示之相同方法製得下列化合物(參考例 193 至 194)。

參考例 193

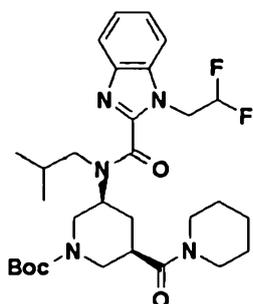
(3S, 5R)-3-[[[1-(2, 2-二氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 578 (M+1)

參考例 194

(3S, 5R)-3-[[[1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

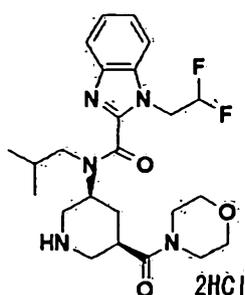


MS (ESI+, m/e) 576 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 107 至 108)。

實施例 107

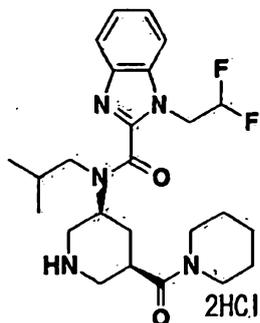
1-(2,2-二氟乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 478 (M+1)

實施例 108

1-(2,2-二氟乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

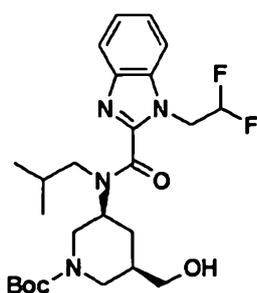


MS (ESI+, m/e) 476 (M+1)

依參考例 60 之相同方法製得下列化合物(參考例 195)。

參考例 195

(3S,5R)-3-[[[1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

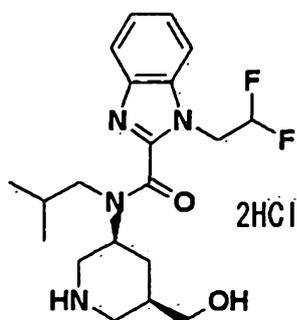


MS (ESI+, m/e) 495 (M+1)

依實施例 24 之相同方法製得下列化合物(實施例 109)。

實施例 109

1-(2,2-二氟乙基)-N-[(3S,5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

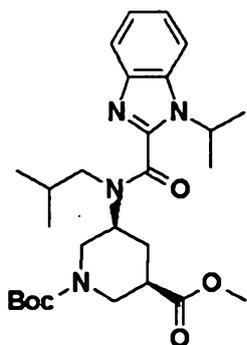


MS (ESI+, m/e) 395 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得下列化合物(參考例 196 至 197)。

參考例 196

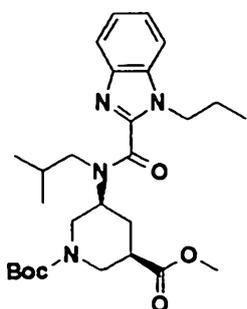
(3R, 5S)-5-[[[1-(1-甲基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 501 (M+1)

參考例 197

(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)[(1-丙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

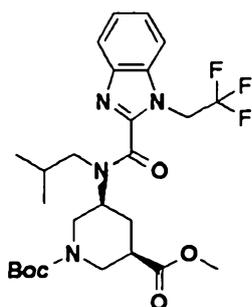


MS (ESI+, m/e) 501 (M+1)

依參考例 189 之相同方法製得下列化合物(參考例 198)。

參考例 198

(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

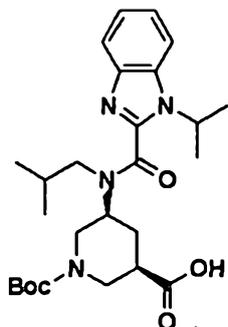


MS (ESI+, m/e) 541 (M+1)

依參考例 172 之相同方法製得下列化合物(參考例 199 至 201)。

參考例 199

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(1-甲基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

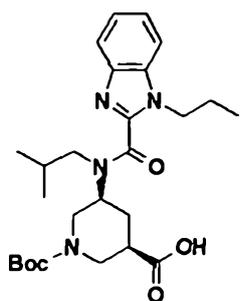


MS (ESI+, m/e) 487 (M+1)

參考例 200

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[(2-甲基丙基)[(1-丙基

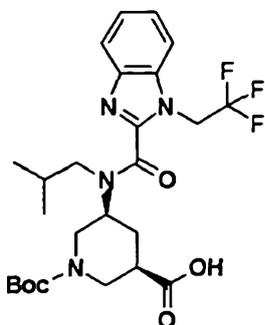
-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 487 (M+1)

參考例 201

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-3-羧酸

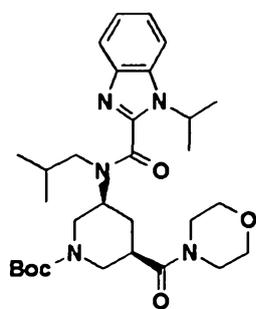


MS (ESI+, m/e) 527 (M+1)

依參考例 39 之相同方法製得下列化合物(參考例 202 至 204)。

參考例 202

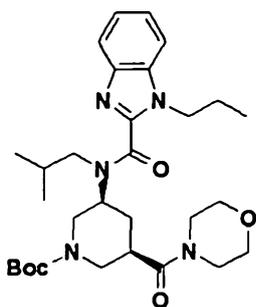
(3S, 5R)-3-[[[1-(1-甲基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸
第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 556 (M+1)

參考例 203

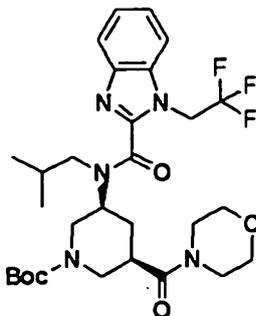
(3S, 5R)-3-((2-甲基丙基)[(1-丙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]胺基)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 556 (M+1)

參考例 204

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

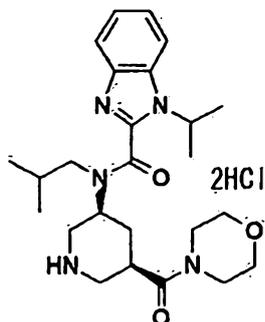


MS (ESI+, m/e) 596 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 110 至 112)。

實施例 110

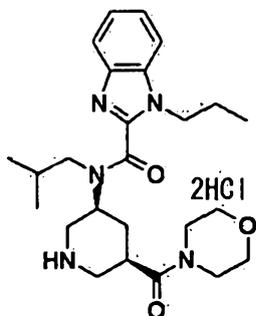
1-(1-甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

實施例 111

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

實施例 112

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

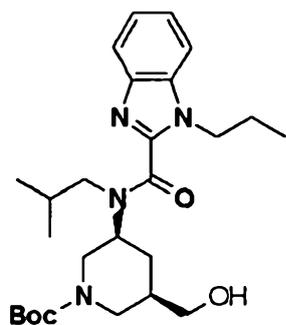


MS (ESI+, m/e) 496 (M+1)

依參考例 60 之相同方法製得下列化合物(參考例 205 至 206)。

參考例 205

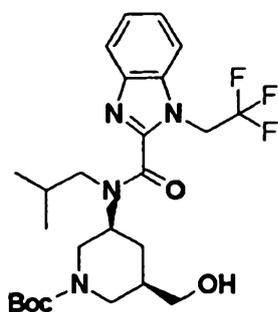
(3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-{(2-甲基丙基)[(1-丙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 473 (M+1)

參考例 206

(3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-[(2-甲基丙基){[1-(2, 2, 2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



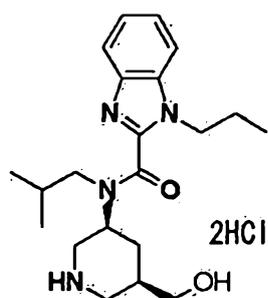
MS (ESI+, m/e) 513 (M+1)

依實施例 24 之相同方法製得下列化合物(實施例 113 至 114)。

實施例 113

N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙

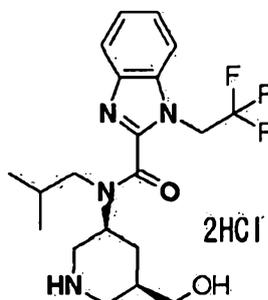
基)-1-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 373 (M+1)

實施例 114

N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)吡啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

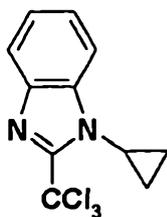


MS (ESI+, m/e) 413 (M+1)

依參考例 35 之相同方法製得下列化合物(參考例 207)。

參考例 207

1-環丙基-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑



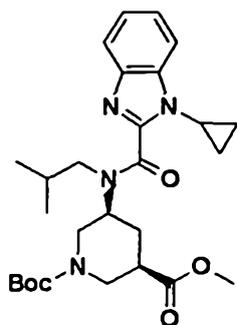
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33-1.42 (2H, m), 1.44-1.54 (2H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 7.29-7.43 (2H, m), 7.62-7.68 (1H,

m), 7.83-7.90 (1H, m).

依參考例 37 之相同方法製得下列化合物(參考例 208)。

參考例 208

(3R, 5S)-5-{[(1-環丙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

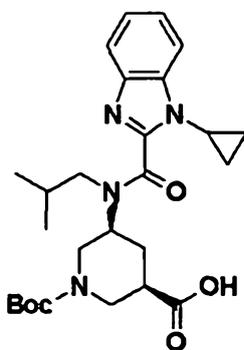


MS (ESI+, m/e) 499 (M+1)

依參考例 172 之相同方法製得下列化合物(參考例 209)。

參考例 209

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-{[(1-環丙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-3-羧酸

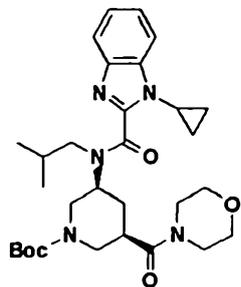


MS (ESI+, m/e) 485 (M+1)

依參考例 39 之相同方法製得下列化合物(參考例 210)。

參考例 210

(3S, 5R)-3-{[(1-環丙基-1H-苯并咪唑-2-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

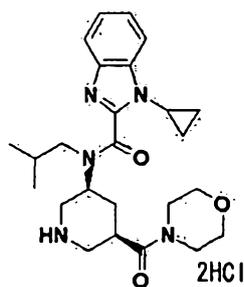


MS (ESI+, m/e) 554 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 115)。

實施例 115

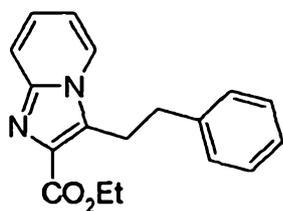
1-環丙基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 454 (M+1)

參考例 211

3-(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯



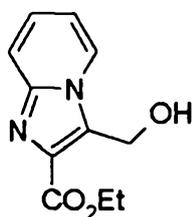
於室溫將 2-胺基吡啶(600 mg)添加至 3-溴-2-酮基

-5-苯基戊酸乙酯(1.9 g)之 THF(10 ml)溶液中，並於迴流下加熱反應混合物 15 小時。過濾收集沉澱之結晶，以 THF 洗滌，得到 2-胺基-1-[3-乙氧基-2,3-二酮基-1-(2-苯基乙基)丙基]吡啶鎊溴化物(1.36 g)。將 2-胺基-1-[3-乙氧基-2,3-二酮基-1-(2-苯基乙基)丙基]吡啶鎊溴化物(1.36 g)溶於乙醇(10 ml)中，並於迴流下加熱混合物 3 小時。濃縮反應混合物，並溶於二氯甲烷中。依序以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌該溶液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質以乙酸乙酯-乙醚再結晶，得到目標產物(950 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47(3H, t), 3.00 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.47 (2H, q), 6.73 (1H, t), 7.12-7.13 (2H, m), 7.16-7.27 (4H, m), 7.65-7.67 (2H, m).

參考例 212

3-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯



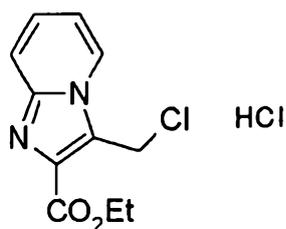
於室溫將 37% 甲醛(14 ml)及乙酸鈉(8.0 g)添加至咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(5.0 g)之乙酸(30 ml)溶液中，並於迴流下加熱反應混合物 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並溶於二氯甲烷中。於 0°C 以 10% 氫氧化鈉水溶液將混合物調整至 pH 8。分離有機層，以水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱

層析，並於減壓下濃縮以二氯甲烷-甲醇(15:1)溶析之部分，得到目標產物(2.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (3H, t), 4.42 (2H, t), 5.30 (2H, s), 7.06 (1H, t), 7.45 (1H, t), 7.60 (1H, d), 8.50 (1H, d).

參考例 213

3-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯鹽酸鹽

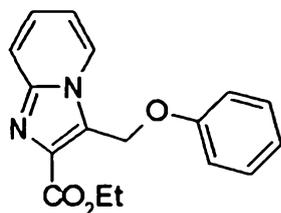


於室溫將亞硫醯氯(8.0 ml)添加至 3-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(2.85 g)之氯仿(40 ml)溶液中，於迴流下加熱混合物 12 小時。將反應溶液冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。過濾收集沉澱之結晶，以乙醚洗滌，得到目標產物(3.50 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.37 (3H, t), 4.40 (2H, t), 5.57 (2H, s), 7.34 (1H, t), 7.67 (1H, t), 7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d).

參考例 214

3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯



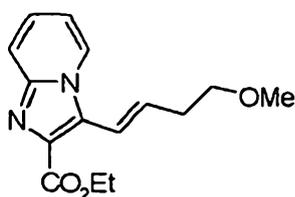
於 0°C 將酚(2.20 g)及氫化鈉(95 wt%, 500 mg)之混

合物之 DMF (40 ml) 溶液滴加至 3-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯鹽酸鹽 (3.5 g) 之 DMF (50 ml) 溶液中。於相同溫度添加三乙胺 (2.7 ml) 超過 30 分鐘。於 50°C 攪拌反應混合物 3 小時，以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷 (6:1) 溶析之部分，得到目標產物 (1.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, t), 4.34 (2H, t), 5.80 (2H, s), 6.97 (1H, t), 7.06-7.08 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.29-7.33 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.54 (1H, d).

參考例 215

3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯



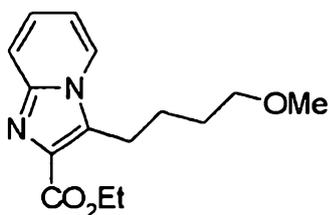
於 -78°C 將第三丁醇鉀 (0.38 g) 添加至 (3-甲氧基丙基)(三苯基)磷溴化物 (3.56 g) 之 THF (50 ml) 懸浮液中，並於相同溫度攪拌該混合物 30 分鐘。將 3-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (1.7 g) 添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。將水添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並

以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(256 mg)。

MS (ESI+, m/e) 275 (M+1)

參考例 216

3-(4-甲氧基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯

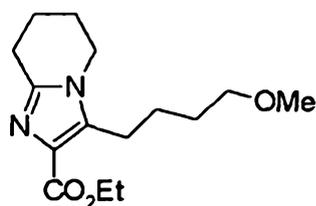


將 3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(530 mg)及二苯基硫化物(3.6 mg)溶於乙酸乙酯(13 ml)中，添加 10%鈀-碳(50%於水中)(53 mg)，並於氫氣流下以環境溫度及常壓攪拌混合物 2.5 小時。濾除催化劑，並於減壓下濃縮濾液。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(260 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (3H, t), 1.67-1.78 (4H, m), 3.32-3.34 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.42 (2H, t), 4.46 (2H, q), 6.88 (1H, t), 7.22 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.99 (1H, d).

參考例 217

3-(4-甲氧基丁基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯

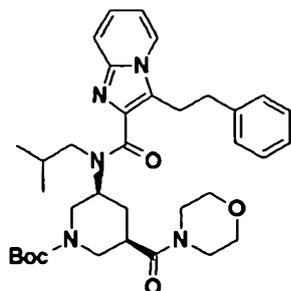


將 3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.40 g)溶於乙酸乙酯(30 ml)中，添加 10%鈀碳(50%於水中)(510 mg)，並於氫氣流下以環境溫度及常壓攪拌混合物 12 小時。濾除催化劑，並於減壓下濃縮濾液。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-甲醇(5:1)溶析之部分，得到目標產物(1.14 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (3H, t), 1.62-1.67 (4H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 2.89 (2H, t), 2.92-2.96 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.38-3.41 (2H, m), 3.82-3.85 (2H, m), 4.35 (2H, q).

參考例 218

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[3-(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



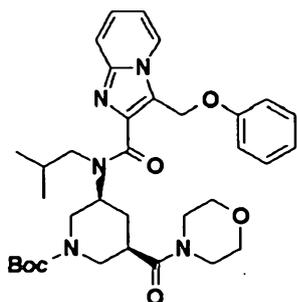
將 3-(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(883 mg)溶於乙醇(50 ml)中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(3 ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應

混合物，以 1N 鹽酸中和，以 DIAION HP-20 (Mitsubishi Chemical 製造) 處理，並以水洗滌。於減壓下濃縮以丙酮溶析之部分，得到 3-(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸(1.03 g)。將所得之 3-(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸(341 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(370 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(862 μ l)溶於乙腈(20 ml)中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(561 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質。以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(9:1)溶析之部分，得到目標產物(522 mg)。

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

參考例 219

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(889 mg)溶於乙醇(50 ml)中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(3

ml)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。過濾收集沉澱之結晶，並以乙醇洗滌，得到 3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸鈉(680 g)。將所得之 3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸鈉(290 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(370 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(862 μ l)溶於乙腈(20 ml)中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(561 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(9:1)溶析之部分，得到目標產物(563 mg)。

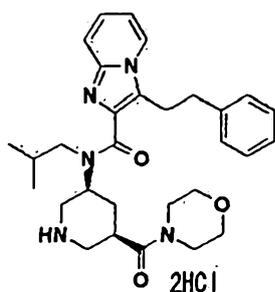
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.65-1.06 (6H, m), 1.15-1.54 (9H, m), 1.72-2.53 (4H, m), 2.57-3.01 (2H, m), 3.16-5.00 (12H, m), 5.51-5.73 (2H, m), 6.86-7.07 (4H, m), 7.23-7.35 (4H, m), 7.45-7.66 (1H, m), 8.27 (1H, t).

MS (ESI+, m/e) 620 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 116)。

實施例 116

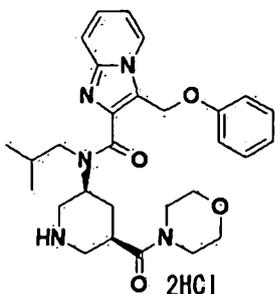
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-3-(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

實施例 117

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



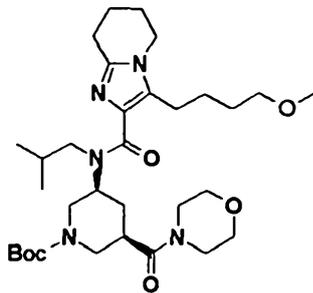
將(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(290 mg)溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(278 mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.63-0.97 (6H, m), 1.74-2.45 (3H, m), 2.81-4.66 (17H, m), 5.51-5.61 (2H, m), 6.95-7.11 (3H, m), 7.19-7.38 (3H, m), 7.56-7.81 (2H, m), 8.57-8.69 (1H, m), 9.07-9.69 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 520 (M+1)

參考例 220

(3S, 5R)-3-[[[3-(4-甲氧基丁基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



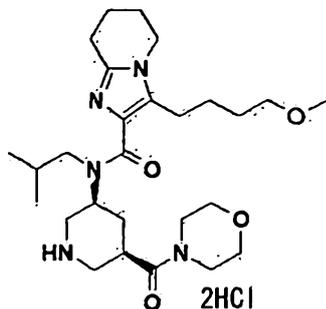
將 3-(4-甲氧基丁基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(56 mg)溶於乙醇(5 ml)中，添加氫氧化鋰單水合物(42 mg)，並於 50°C 攪拌混合物 6 小時。將 8N 氫氧化鈉水溶液(0.1 ml)添加至反應混合物中，於 60°C 攪拌混合物 15 小時，並於減壓下濃縮。將殘質溶於乙腈(5 ml)中，添加(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(74 mg)、N, N-二異丙基乙基胺(172 μ l)及氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(112 mg)，並於室溫攪拌該混合物 5 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(26 mg)。

MS (ESI+, m/e) 604 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 118)。

實施例 118

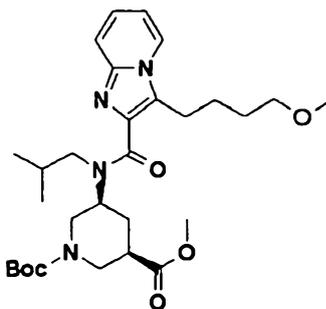
3-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5, 6, 7, 8-四氫咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 504 (M+1)

參考例 221

(3R, 5S)-5-[[[3-(4-甲氧基丁基)咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



將 3-(4-甲氧基丁基)咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(183 mg)溶於乙醇(5 ml)中，添加氫氧化鋰單水合物(139 mg)，並於 60°C 攪拌混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並將殘質溶於乙腈(5 ml)中。添加(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(208 mg)、N, N-二異丙基乙基胺(570 μ l)及氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(370 mg)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。濃縮反應混合物，以碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，

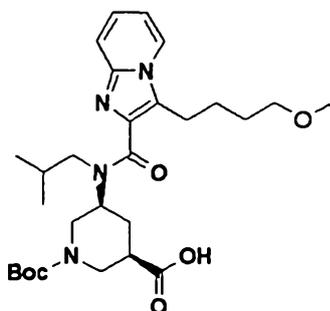
並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(224 mg)。

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

依參考例 172 之相同方法製得下列化合物(參考例 222)。

參考例 222

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[3-(4-甲氧基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

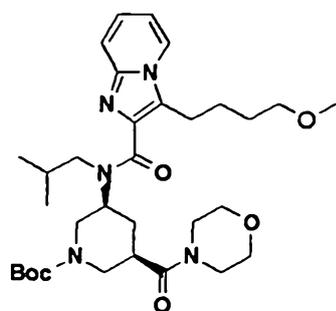


MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

依參考例 39 之相同方法製得下列化合物(參考例 223 至 224)。

參考例 223

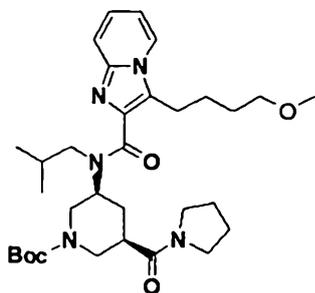
(3S, 5R)-3-[[[3-(4-甲氧基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

參考例 224

(3S, 5R)-3-[[{3-(4-甲氧基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

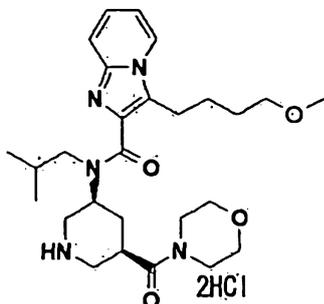


MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得下列化合物(實施例 119 至 120)。

實施例 119

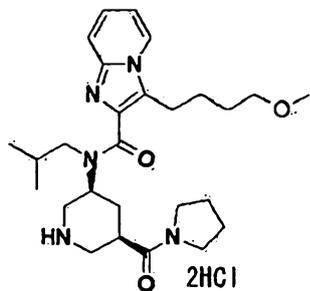
3-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

實施例 120

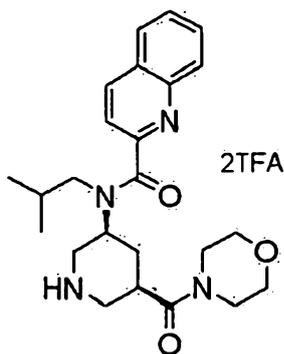
3-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

實施例 121

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啶-4-基羰基)哌啶-3-基]喹啉-2-羧醯胺 2 TFA 鹽



將(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啶-4-基羰基)哌啶-1-羧酸於 DMF 之 0.08M 溶液(1000 μ L, 80 μ mol)與喹啉-2-羧酸第三丁酯(15.2 mg, 88 μ mol)混合，於室溫添加氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽及 N, N-二異丙基乙基胺於 DMF 之 0.32M 溶液(500 μ L, 160 μ mol)，並攪拌混合物 16 小時。反應完成後，添加 2%碳酸氫鈉水

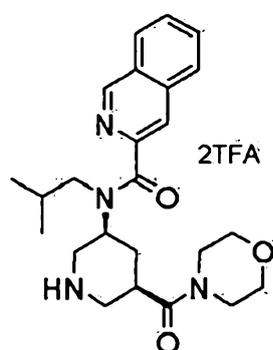
溶液(1.0 ml)，並以乙酸乙酯(3.5 ml)萃取。藉由上層相 Septube(upper layer Phase Septube)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 製造)分離有機層。於減壓下蒸發溶劑，將殘質溶於 DMSO-甲醇(1:1)(1 ml)中，藉由製備型 HPLC 純化，並濃縮目標部分，得到經保護之目標產物。將 1M MSA 乙腈溶液(3 ml)添加至所得之經保護之化合物中，並於室溫攪拌該混合物 16 小時。反應完成後，添加 1M DIEA 乙腈溶液(3.5 ml)，直接藉由製備型 HPLC 展開反應混合物，得到目標產物(12.3 mg)。

MS(ESI+):425(M+H)

依實施例 121 之相同方法製得下列化合物(實施例 122 至 124)。

實施例 122

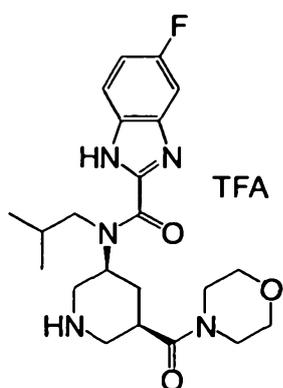
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]異喹啉-3-羧醯胺 2 TFA 鹽



MS(ESI+):425(M+H)

實施例 123

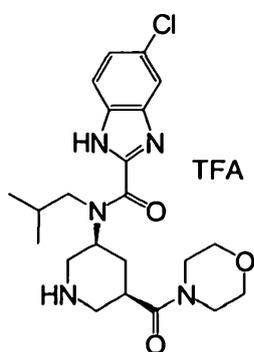
5-氟-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 TFA 鹽



MS(ESI+): 432(M+H)

實施例 124

5-氟-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 TFA 鹽



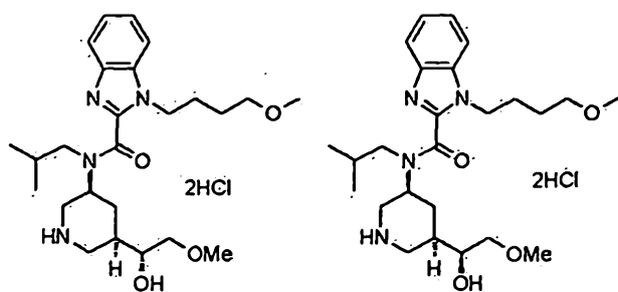
MS(ESI+): 448(M+H)

實施例 125

N-[(3S, 5R)-5-[(1R)-1-羥基-2-甲氧基乙基]哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 125-1)

以及

N-[(3S, 5R)-5-[(1S)-1-羥基-2-甲氧基乙基]哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 125-2)



將(3R, 5S)-3-(1-羥基-2-甲氧基乙基)-5-[[{1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(7.3 g)及乙酸乙烯酯(146 ml)溶於異丙醇(292 ml)中，於室溫添加脂酶(Toyobo, LIP-301, 20 g)，並於室溫攪拌該混合物 24 小時。藉由 HPLC 確認反應的完成，並過濾反應混合物。於減壓下濃縮濾液，使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:0)溶析之部分，得到第一溶析成分(3.76 g)及第二溶析成分(3.15 g)。確認第一溶析成分為實施例 73-1 之化合物(其中，羥基經乙醯化)，且第二溶析成分(99.9%de)與實施例 73-2 之化合物相同。

將所得第一溶析成分(100 mg)溶於甲醇(1 ml)中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(1 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將 1M 鹽酸(1 ml)添加至反應混合物中進行中和作用，並於減壓下蒸發甲醇。以水稀釋濃縮物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於乙醇(1 ml)中，添加 12M 鹽酸(0.50 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 125-1

之目標產物(52 mg)。

實施例 125-1 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.95 (4 H, dd), 1.38-1.63 (2 H, m), 1.66-1.86 (3 H, m), 1.86-2.04 (1 H, m), 2.12 (2 H, dd), 2.59-2.91 (1 H, m), 3.02 (1 H, d), 3.09-3.22 (4 H, m), 3.24-3.39 (9 H, m), 3.50 (2 H, br s), 3.62 (1 H, br s), 4.15 (2 H, br s), 4.21-4.39 (2 H, m), 7.15-7.53 (2 H, m), 7.55-7.87 (2 H, m), 8.33-9.18 (1 H, m), 9.43 (1 H, br s)

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

將所得第二溶析成分(447 mg)溶於乙醇(1 ml)中，添加 12M 鹽酸(0.70 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 125-2 之目標產物(365 mg)。

實施例 125-2 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.81-1.12 (4 H, m), 1.31-1.61 (2 H, m), 1.62-1.98 (5 H, m), 1.98-2.23 (2 H, m), 2.57-2.87 (1 H, m), 3.14 (1 H, d), 3.18-3.23 (3 H, m), 3.23-3.39 (10 H, m), 3.39-3.63 (3 H, m), 4.23-4.38 (3 H, m), 7.16-7.51 (2 H, m), 7.55-7.86 (2 H, m), 8.29-9.11 (1 H, m), 9.38 (1 H, br s)

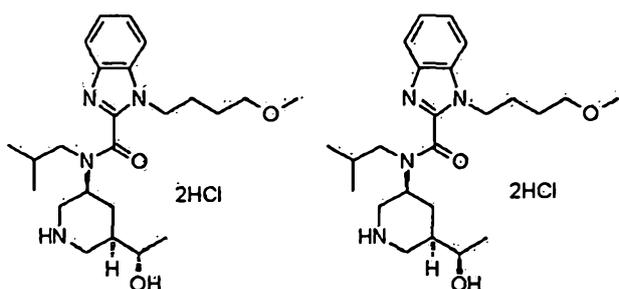
MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

實施例 126

N-{(3S, 5R)-5-[(1S)-1-羥基乙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 126-1)

以及

N-{(3S, 5R)-5-[(1R)-1-羥基乙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 126-2)



將(3R, 5S)-3-(1-羥基乙基)-5-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(39.95 g)及乙酸乙烯酯(789 ml)溶於異丙醇(1.6 l)中，於室溫添加脂酶(Toyobo, LIP-301, 120 g)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。藉由 HPLC 確認反應的完成，並過濾反應混合物。於減壓下濃縮濾液，使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:0)溶析之部分，得到第一溶析成分(23.3 g)及第二溶析成分(18.3 g)。確認第一溶析成分為實施例 74-1 之化合物(其中，羥基經乙醯化)，且第二溶析成分(99.8%de)與實施例 74-2 之化合物相同。

將所得第一溶析成分(100 mg)溶於甲醇(1 ml)中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(1 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1

小時。將 1M 鹽酸(1 ml)添加至反應混合物中進行中和作用，並於減壓下蒸發甲醇。以水稀釋濃縮物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於乙醇(1 ml)中，添加 12M 鹽酸(0.50 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 126-1 之目標產物(75 mg)。

實施例 126-1 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.72 (3 H, dd), 0.84-1.18 (7 H, m), 1.45-1.66 (3 H, m), 1.67-1.98 (3 H, m), 2.00-2.19 (2 H, m), 2.54-2.81 (1 H, m), 2.92-3.23 (5 H, m), 3.25-3.40 (4 H, m), 3.40-3.70 (3 H, m), 4.07-4.47 (3 H, m), 7.23-7.51 (2 H, m), 7.54-7.91 (2 H, m), 8.56-9.55 (1 H, m), 9.86 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

將所得第二溶析成分(1.0 g)溶於含有 10%氯化氫之甲醇溶液(40 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 126-2 之目標產物(0.86 g)。

實施例 126-2 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (3 H, dd), 0.94 (3 H, d), 1.09 (3 H, dd), 1.27-1.64 (3 H, m), 1.70 (1 H, s), 1.74-2.00

(4 H, m), 2.00-2.29 (1 H, m), 2.54-2.76 (1 H, m), 3.11 (1 H, d), 3.20 (4 H, d), 3.24-3.62 (7 H, m), 4.32 (3 H, d), 7.16-7.54 (2 H, m), 7.72 (2 H, q), 8.27-9.22 (1 H, m), 9.36-9.56 (1 H, m)

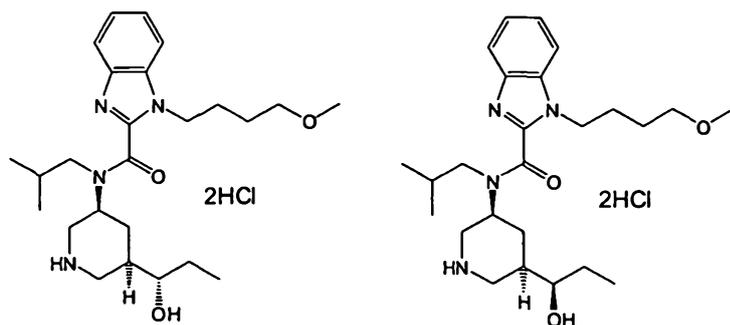
MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

實施例 127

N-{(3S, 5R)-5-[(1S)-1-羥基丙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 127-1)

以及

N-{(3S, 5R)-5-[(1R)-1-羥基丙基]哌啶-3-基}-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽(實施例 127-2)



將(3R, 5S)-3-(1-羥基丙基)-5-[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(16.4 g)及乙酸乙烯酯(328 ml)溶於異丙醇(656 ml)中，於室溫添加脂酶(Toyobo, LIP-301, 65.6 g)及分子篩 4A(65.6 g)，並於室溫攪拌該混合物 77 小時。將脂酶(Toyobo, LIP-301, 8.2 g)添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 118 小時。再次將脂酶(Toyobo,

LIP-301, 16.4 g) 添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 140 小時。進一步將脂酶 (Toyobo, LIP-301, 16.4 g) 添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 333 小時。藉由 HPLC 確認反應的完成，並過濾反應混合物。於減壓下濃縮濾液，使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷 (1:9 至 3:2) 溶析之部分，得到第一溶析成分 (9.5 g) 及第二溶析成分 (8.0 g)。確認第一溶析成分為實施例 75-1 之化合物 (其中，羥基經乙醯化)，且第二溶析成分 (99.7%de) 與實施例 75-2 之化合物相同。

將所得第一溶析成分 (100 mg) 溶於甲醇 (1 ml) 中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液 (1 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將 1M 鹽酸 (1 ml) 添加至反應混合物中進行中和作用，並於減壓下蒸發甲醇。以水稀釋濃縮物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於乙醇 (1 ml) 中，添加 12M 鹽酸 (0.50 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 127-1 之目標產物 (62 mg)。

實施例 127-1 光譜數據

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (2 H, dd), 0.79-1.11 (7 H, m), 1.32-1.58 (4 H, m), 1.60-1.68 (1 H, m), 1.70-1.85 (3 H, m), 1.87-2.20 (2 H, m), 2.59-2.87 (1 H, m), 3.00 (1 H, d), 3.08-3.23 (4 H, m), 3.23-3.41 (6 H, m), 3.49

(1 H, d), 3.89-4.23 (2 H, m), 4.23-4.55 (2 H, m),
7.16-7.52 (2 H, m), 7.55-7.86 (2 H, m), 8.24-9.18 (1
H, m), 9.21-9.57 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

將所得第二溶析成分(0.85 g)溶於乙醇(2 ml)中，添
加 12M 鹽酸(1.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於
減壓下濃縮反應混合物，將殘質溶於乙醇中，並於減壓下
蒸發乙醇。重複進行這操作兩次，得到實施例化合物 127-2
之目標產物(0.64 g)。

實施例 127-2 光譜數據

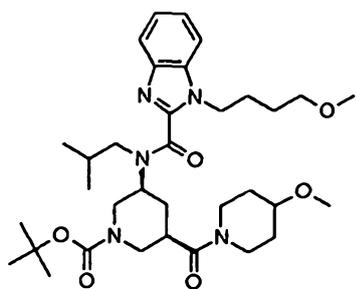
¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.71 (2 H, dd), 0.78-1.01 (7 H, m),
1.26-1.66 (4 H, m), 1.66-1.86 (4 H, m), 1.93 (1 H, d),
2.02-2.23 (1 H, m), 2.53-2.84 (1 H, m), 3.03-3.24 (5
H, m), 3.31 (5 H, q), 3.37-3.56 (2 H, m), 4.16 (2 H,
br s), 4.22-4.44 (2 H, m), 7.16-7.54 (2 H, m), 7.54-
7.87 (2 H, m), 8.16-9.27 (1 H, m), 9.36-9.84 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

依參考例 82 之相同方法製得下列化合物(參考例
225)。

參考例 225

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰
基}(2-甲基丙基)胺基]-5-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]哌
啶-1-羧酸第三丁酯

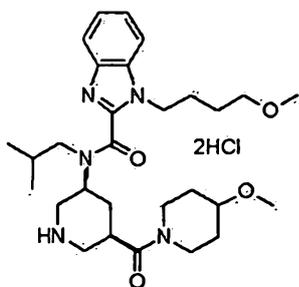


MS (ESI+, m/e) 628 (M+1)

依實施例 25 之相同方法製得下列化合物(實施例 128)。

實施例 128

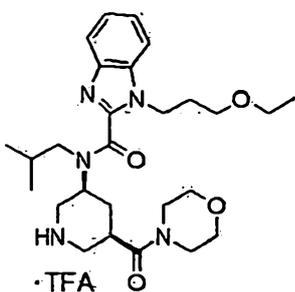
1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 528 (M+1)

實施例 129

1-(3-乙氧基丙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



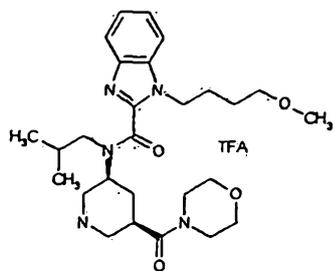
將(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯於甲苯之0.16M溶液(500 μ L, 80 μ mol)、三苯基膦於甲苯之0.32M溶液(500 μ L, 160 μ mol)、及3-乙氧基丙-1-醇於甲苯之0.32M溶液(500 μ L, 160 μ mol)混合，於室溫添加偶氮基二羧酸二異丙酯(30 μ L, 160 μ mol)，並攪拌混合物16小時。將4N鹽酸-乙酸乙酯溶液(2.0 ml)添加至反應混合物中，將混合物於室溫進一步攪拌5小時。添加4N氫氧化鈉水溶液(2.0 ml)，中和並萃取混合物。藉由上層相Septube(upper layer Phase Septube)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.製造)分離有機層。於減壓下蒸發溶劑，並將殘質溶於DMSO-甲醇(1:1)(1 ml)中，並藉由製備型HPLC純化。濃縮目標部分，以碳酸鈣水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(38.4 mg)。

MS(ESI+):500(M+H)

依實施例129之相同方法製得下列化合物(實施例130至146)。

實施例130

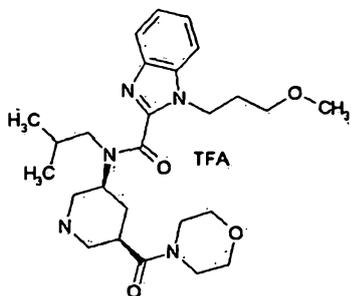
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

實施例 131

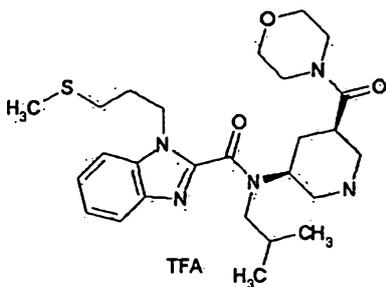
1-(3-甲氧基丙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

實施例 132

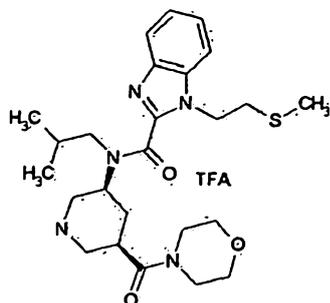
N-(2-甲基丙基)-1-[3-(甲基硫基)丙基]-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

實施例 133

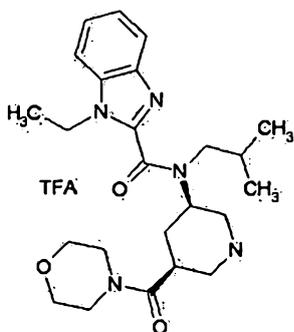
N-(2-甲基丙基)-1-[2-(甲基硫基)乙基]-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 488 (M+1)

實施例 134

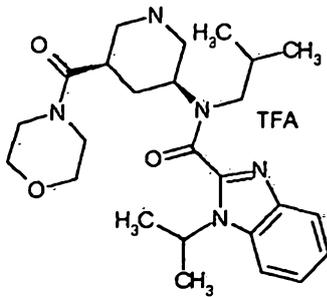
1-乙基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3R, 5S)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

實施例 135

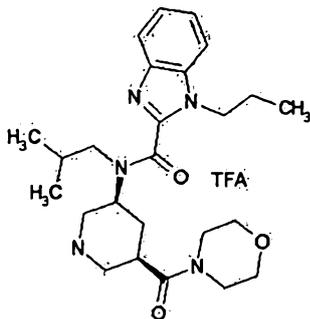
1-(1-甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

實施例 136

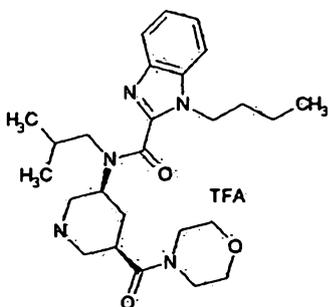
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

實施例 137

1-丁基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽

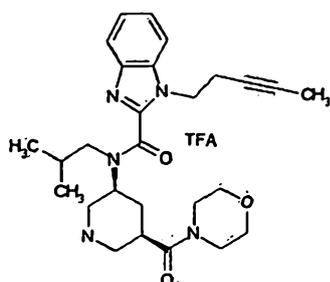


MS (ESI+, m/e) 470 (M+1)

實施例 138

N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1-(戊-3-炔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸

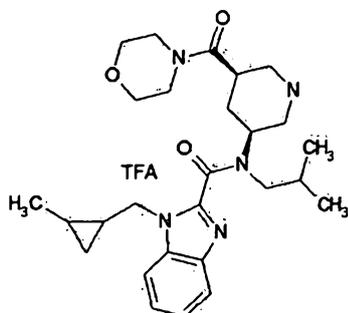
鹽



MS (ESI+, m/e) 480 (M+1)

實施例 139

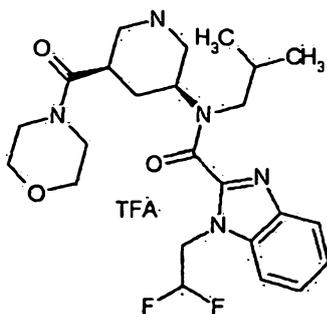
1-[(2-甲基環丙基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺
三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 482 (M+1)

實施例 140

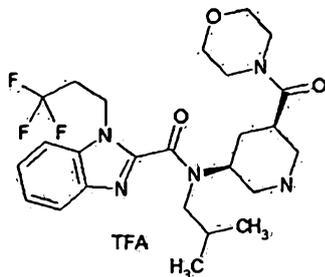
1-(2,2-二氟乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸
鹽



MS (ESI+, m/e) 478 (M+1)

實施例 141

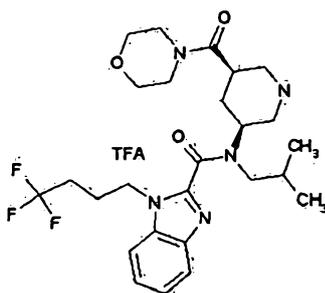
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-(3, 3, 3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 510 (M+1)

實施例 142

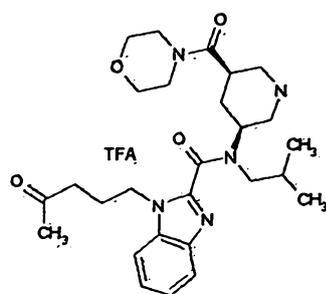
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-(4, 4, 4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

實施例 143

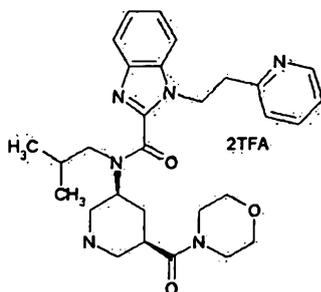
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-(4-酮基戊基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

實施例 144

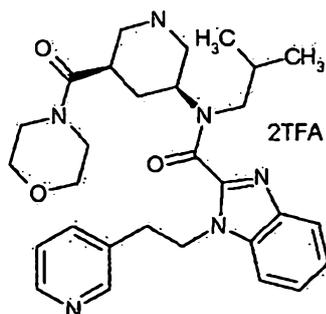
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶啉-3-基]-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二三
氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 519 (M+1)

實施例 145

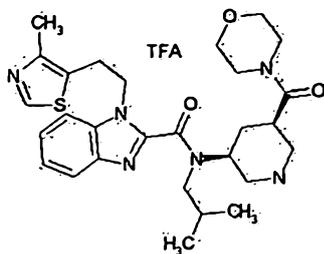
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶啉-3-基]-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二三
氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 519 (M+1)

實施例 146

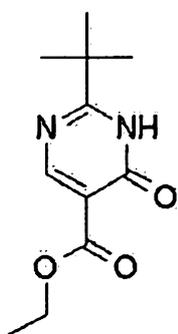
N-(2-甲基丙基)-1-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS (ESI+, m/e) 539 (M+1)

參考例 225

2-第三丁基-6-酮基-1,6-二氫嘓啶-5-羧酸乙酯



於冰冷卻下將 20%乙醇鈉-乙醇溶液(6.8 g)添加至二乙基 2,2-二甲基丙脘鹽酸鹽(1.36 g)及(乙氧基亞甲基)丙二酸酯(2.16 g)之乙醇(100 ml)溶液中，並於 80°C 攪拌混合物 5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，於冰冷卻下添加 1M 鹽酸(10 ml)，並以乙酸乙酯萃取該混合物。於減壓下濃縮萃取物，將己烷添加至殘質中，並過濾收集沉澱物，得到呈粉末狀之目標產物(1.65 g)。

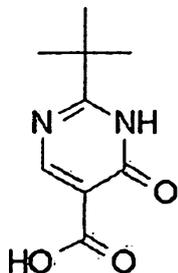
MS (ESI+, m/e) 225 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.33-1.41 (3H, m), 1.43 (9H, s),

4.32-4.41 (2H, m), 8.72 (1H, s).

參考例 226

2-第三丁基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸

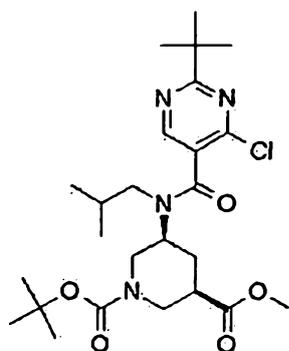


將 2-第三丁基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯 (43.9 g) 溶於乙醇 (200 ml) 中，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 (330 ml)，並於室溫攪拌該混合物 40 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並以 6M 鹽酸將混合物之水層調整至 pH 8。於減壓下濃縮該混合物，並與 2-丙醇共沸。將殘質懸浮於丙酮中，並過濾收集不溶性粉末。將所得粉末懸浮於 1M 鹽酸中，並將混合物調整至 pH 3，並於減壓下濃縮。使殘質與 2-丙醇共沸，將不溶物懸浮於丙酮中並將其濾除。於減壓下濃縮濾液，得到呈粉末狀之目標產物 (32.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.45 (9H, s), 8.99 (1H, s), 10.59 (1H, br s), 12.47 (1H, br s).

參考例 227

(3R, 5S)-5-{[(2-第三丁基-4-氯嘧啶-5-基)羰基](異丁基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

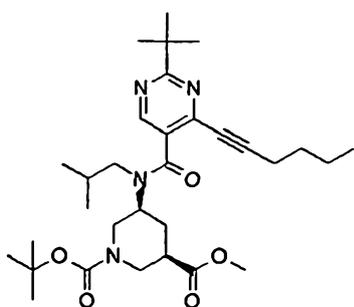


將 2-第三丁基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸(3.25 g) 溶於 THF (60 ml) 中，添加亞硫醯氯(4.3 ml)及 DMF (5 滴)，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並使殘質與甲苯共沸。將所得殘質懸浮於 THF (50 ml) 中，並將懸浮液添加至 (3R, 5S)-5-(異丁基胺基)哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(4.13 g) 及二異丙基乙基胺(9.15 μ l)之 THF (50 ml) 溶液中，並於室溫攪拌該混合物 8 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:19 至 2:3) 溶析之部分，得到目標產物(6.29 g)。

MS (ESI+, m/e) 511 (M+1)

參考例 228

(3R, 5S)-5-{[(2-第三丁基-4-(己-1-炔-1-基)嘧啶-5-基)羧基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

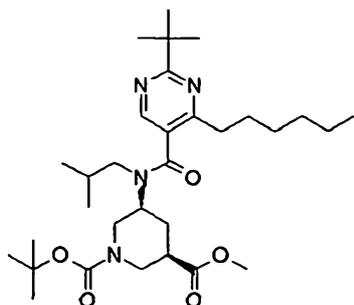


將(3R, 5S)-5-[[[(2-第三丁基-4-氯嘓啶-5-基)羰基](異丁基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(300 mg)、二氯[雙(三苯基膦)]鈀(412 mg)、碘化銅(112 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.51 μ L)溶於 DMF(8 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 15 分鐘。添加 1-己炔(0.08 ml)，並於室溫攪拌混合物 2 小時，於 70°C 進一步攪拌 8 小時。將混合物冷卻至室溫，使其吸附至矽膠(10 g)，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以己烷-乙酸乙酯(95:5 至 30:70)溶析之部分，得到目標產物(218 mg)。

MS (ESI+, m/e) 557 (M+1)

參考例 229

(3R, 5S)-5-[[[(2-第三丁基-4-己基嘓啶-5-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



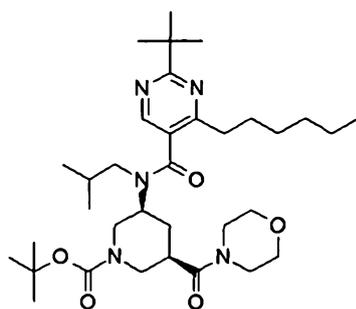
將(3R, 5S)-5-[[[(2-第三丁基-4-(己-1-炔-1-基)嘓啶-5-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1,3-二羧酸 1-第

三丁酯 3-甲酯(218 mg)及鈹-碳(20 mg)懸浮於甲醇中，並於氫氣下(1 atm)於室溫攪拌混合物 16 小時。濾除鈹催化劑，並於減壓下濃縮濾液，得到呈固體之目標產物(219 mg)。

MS (ESI+, m/e) 561 (M+1)

參考例 230

(3S, 5R)-3-{[(2-第三丁基-4-己基嘓啶-5-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



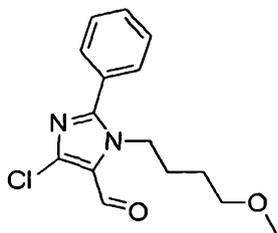
將(3R, 5S)-5-{[(2-第三丁基-4-己基嘓啶-5-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(219 mg)溶於甲醇(3 ml)及 THF (2 ml)中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(2 ml)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以飽和氯化銨水溶液將混合物之水層調整至 pH 5 至 6，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得殘質、嗎啉(41 μ l)、1H-苯并三唑-1-醇(30 mg)及三乙胺(140 μ l)溶於 1, 2-二氯乙烷(4 ml)中，添加 WSC·HCl (115 mg)，並於室溫攪拌該混合物 3 天。將反應混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使

殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 80:20)溶析之部分，得到目標產物(88 mg)。

MS (ESI+, m/e) 616 (M+1)

參考例 231

4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-甲醛



將碳酸鈉(2.4 g)添加至 4-氯-2-苯基-1H-咪唑-5-甲醛(500 mg)及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(660 mg)之 N,N-二甲基乙醯胺(10 ml)溶液中，並於 90°C 攪拌混合物 7 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 3:7)溶析之部分，得到目標產物(702 mg)。

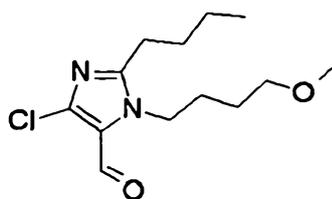
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43-1.58 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.30 (2H, t), 4.31-4.40 (2H, m), 7.52 (2H, d), 7.41-7.56 (1H, m), 7.56-7.69 (2H, m), 9.85 (1H, s).

MS (ESI+, m/e) 293 (M+1)

依參考例 231 之相同方法製得下列化合物(參考例 232)。

參考例 232

2-丁基-4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-甲醛

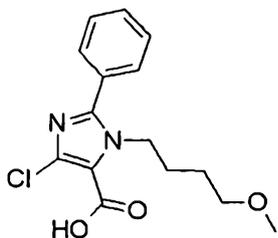


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t), 1.33-1.49 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.68-1.85 (2H, m), 1.76 (2H, quin), 2.67 (1H, d), 2.67 (1H, s), 3.33 (3H, s), 3.41 (2H, t), 4.27 (1H, s), 4.23 (1H, d), 9.72 (1H, s).

MS (ESI+, m/e) 273 (M+1)

參考例 233

4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-羧酸



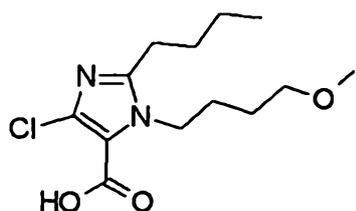
將亞氯酸鈉(300 mg)及磷酸二氫鈉(400 mg)之水溶液(4 ml)添加至 4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-甲醛(790 mg)之第三丁醇(15 ml)及 2-甲基-2-丁烯(1.5 ml)溶液中，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。添加 1M 鹽酸，將混合物調整至 pH 3，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(730 mg)。

MS (ESI+, m/e) 309 (M+1)

依參考例 233 之相同方法製得下列化合物(參考例 234)。

參考例 234

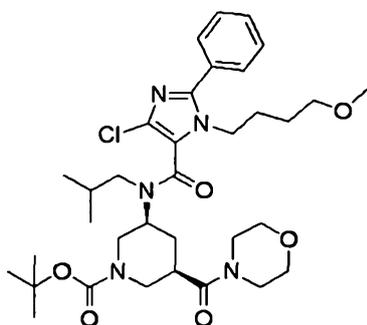
2-丁基-4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-羧酸



MS (ESI+, m/e) 289 (M+1)

參考例 235

(3S, 5R)-3-[[[4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



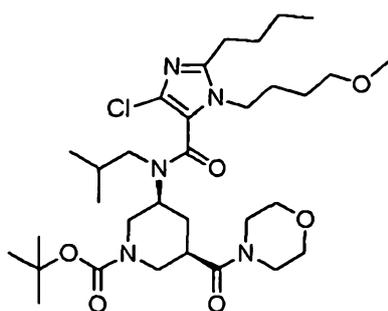
將參考例 22 所得之 4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-羧酸(309 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(370 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(270 μ l)溶於 1,2-二氯乙烷(8 ml)中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(340 mg)，並於室溫攪拌該混合物 4 天。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(425 mg)。

MS (ESI+, m/e) 661 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 236)。

參考例 236

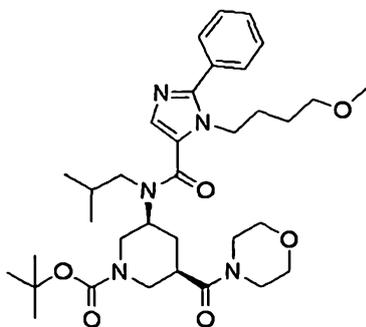
(3S, 5R)-3-[[[2-丁基-4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 641 (M+1)

參考例 237

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[[[4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)、氫氧化鈣(II)-碳(20 mg)及乙酸鉀(30 mg)懸浮於甲醇(10 ml)中，並於氫氣

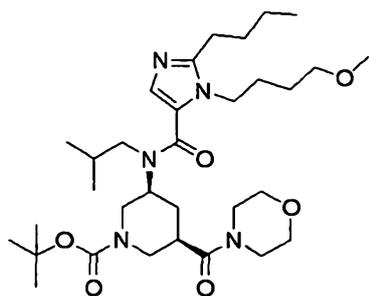
下(1 大氣)於室溫攪拌混合物 1 天。濾除鈀催化劑，並於減壓下濃縮濾液。將殘質懸浮於水中，並以乙酸乙酯萃取懸浮液。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 80:20)溶析之部分，得到目標產物(90 mg)。

MS (ESI+, m/e) 626 (M+1)

依參考例 237 之相同方法製得下列化合物(參考例 238)。

參考例 238

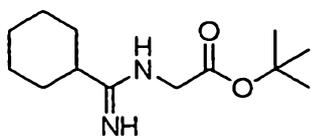
(3S, 5R)-3-[[[2-丁基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

參考例 239

N-[環己基(亞胺基)甲基]甘胺酸第三丁酯



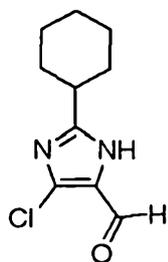
於室溫將三乙胺(4.30 ml)添加至環己基甲脒鹽酸鹽(2.00 g)及甘胺酸第三丁酯鹽酸鹽(2.06 g)之 DMF(16 ml)

之溶液中，並於 60°C 攪拌混合物 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(0.84 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.34 (4H, m), 1.48 (7H, d), 1.63-1.78 (2H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 1.84 (2H, dd), 1.97 (2H, d), 2.43 (1H, t), 3.93-4.02 (1H, m), 4.09 (2H, d).

參考例 240

4-氯-2-環己基-1H-咪唑-5-甲醛



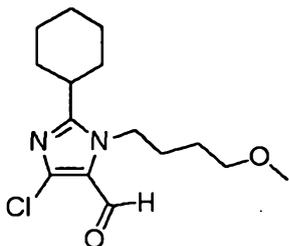
將 N-[環己基(亞胺基)甲基]甘胺酸第三丁酯(830 mg)溶於三氟乙酸之 1,2-二氯乙烷溶液(10%, 15 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1 天。於減壓下濃縮反應混合物。將殘質懸浮於甲苯中，添加氧氯化磷(3.21 ml)，並於 80°C 攪拌混合物 30 分鐘。添加 DMF (2.67 ml)，並於 100°C 攪拌混合物 5 小時。以冰冷卻反應混合物，倒入氫氧化鈉水溶液中予以鹼化，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(495 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.34 (1H, m), 1.39 (1H, dt), 1.57 (2H, qd), 1.74 (1H, ddd), 1.80-1.89 (1H, m), 1.83 (2H, dd), 2.02 (1H, d), 2.06 (1H, d), 2.79 (1H, tt), 9.65 (1H, s), 10.59 (1H, br s).

依參考例 231 之相同方法製得下列化合物(參考例 241)。

參考例 241

4-氯-2-環己基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-甲醛

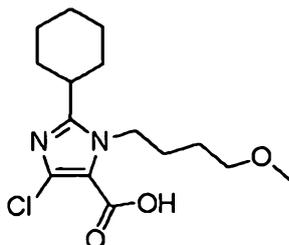


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.43 (3H, m), 1.60-1.67 (3H, m), 1.69-1.81 (6H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 2.65 (1H, tt), 3.29-3.46 (6H, m), 4.25 (2H, t), 9.71 (1H, s).

依參考例 233 之相同方法製得下列化合物(參考例 242)。

參考例 242

4-氯-2-環己基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-羧酸

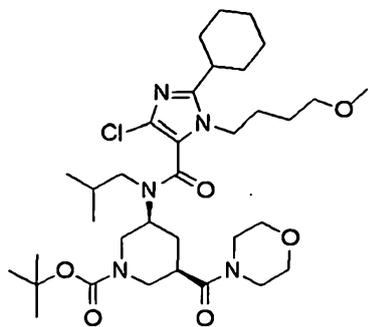


MS (ESI+, m/e) 315 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 243)。

參考例 243

(3S, 5R)-3-[[[4-氯-2-環己基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

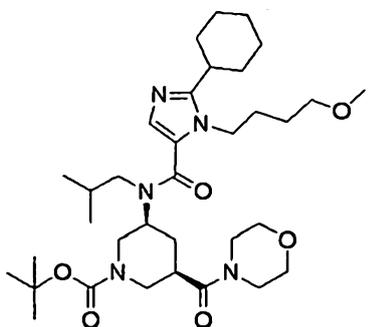


MS (ESI+, m/e) 667 (M+1)

依參考例 237 之相同方法製得下列化合物(參考例 244)。

參考例 244

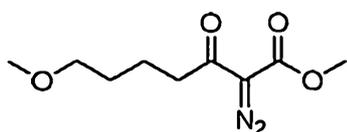
(3S, 5R)-3-[[[2-環己基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-5-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 632 (M+1)

參考例 245

2-重氮基-7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯

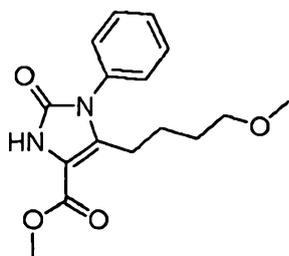


將三乙胺(11.1 ml)添加至 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(5.00 g)及 4-(乙醯基胺基)苯磺醯疊氮化物(7.02 g)之乙腈溶液(100 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 2 天。使不溶物過濾通過矽藻土，並於減壓下濃縮濾液。將殘質懸浮於二乙醚中，並濾除不溶物。於減壓下濃縮濾液，得到目標產物(6.93 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.83 (4H, m), 2.88 (2H, t), 3.32 (3H, s), 3.39 (2H, t), 3.84 (3H, s).

參考例 246

5-(4-甲氧基丁基)-2-酮基-1-苯基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

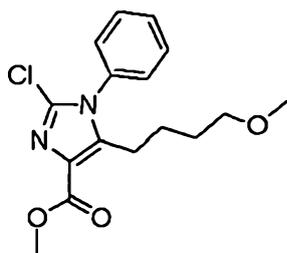


將 2-重氮基-7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(6.93 g)及 1-苯脲(5.41 g)懸浮於甲苯(30 ml)-1,2-二氯乙烷(30 ml)中，添加四乙酸銻(230 mg)，並於 80°C 攪拌混合物 2 小時。冷卻至室溫後，添加三氟乙酸(7.5 ml)，並於室溫攪拌反應混合物 1 天。於減壓下濃縮反應混合物，並使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(15:85 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(7.40 g)。

MS (ESI+, m/e) 305 (M+1)

參考例 247

2-氯-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

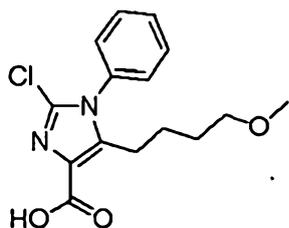


將 5-(4-甲氧基丁基)-2-酮基-1-苯基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (1.50 g) 溶於氧氯化磷 (18 ml) 中，並於 100°C 攪拌混合物 10 小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷 (10:90 至 100:0) 溶析之部分，得到目標產物 (454 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.53 (4H, m), 2.72-2.88 (2H, m), 3.16-3.33 (5H, m), 3.92 (3H, s), 7.17-7.33 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m).

參考例 248

2-氯-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸



將 2-氯-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (450 mg) 溶於甲醇 (5 ml) 中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液 (4.2 ml)，並於 80°C 攪拌混合物 2 小時。冷卻至室溫後，

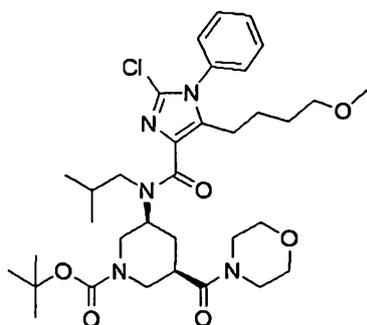
於減壓下濃縮反應混合物。將殘質以 1M 鹽酸予以酸化，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(372 mg)。

MS (ESI+, m/e) 309 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 249)。

參考例 249

(3S, 5R)-3-[[[2-氯-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

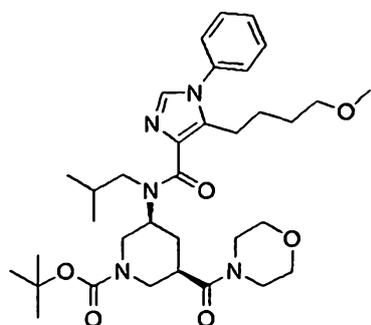


MS (ESI+, m/e) 661 (M+1)

依參考例 237 之相同方法製得下列化合物(參考例 250)。

參考例 250

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

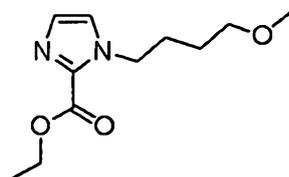


MS (ESI+, m/e) 626 (M+1)

依參考例 231 之相同方法製得下列化合物(參考例 251)。

參考例 251

1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

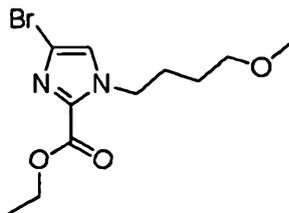


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t), 1.59 (2H, dd), 1.89 (2H, quin), 3.32 (3H, s), 3.39 (2H, t), 4.34-4.50 (4H, m), 7.12 (2H, d).

MS (ESI+, m/e) 227 (M+1)

參考例 252

4-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯



將 1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(2.18 g) 溶於乙腈(30 ml)中，添加 N-溴琥珀醯亞胺(1.71 g)，並於 60°C 攪拌混合物 14 小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃

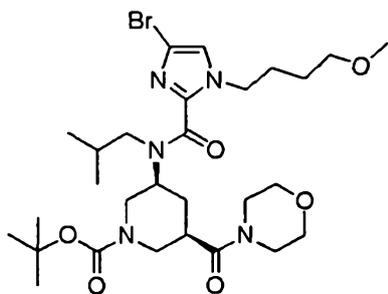
縮反應混合物。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 70:30)溶析之部分，得到目標產物(689 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t), 1.60 (2H, dd), 1.89 (2H, quin), 3.33 (3H, s), 3.40 (2H, t), 4.34-4.50 (4H, m), 7.08 (1H, s).

MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

參考例 253

(3S, 5R)-3-[[[4-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



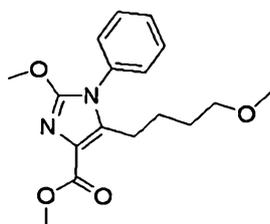
將 4-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(290 mg)及氫氧化鋰單水合物(60 mg)懸浮於 THF(2 ml)、乙醇(2 ml)及水(1 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物。將所得殘質及參考例 22 所得之(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(355 mg)懸浮於 1,2-二氯乙烷(3 ml)中，添加氯-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(405 mg)，並於室溫攪拌該混合物 3 天。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽

水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分。藉由逆相製備型 HPLC 純化所得殘質，並於減壓下濃縮目標部分。以 3.5M 碳酸鉀水溶液將殘質鹼化，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(117 mg)。

MS (ESI+, m/e) 629 (M+1)

參考例 254

2-甲氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯



將 5-(4-甲氧基丁基)-2-酮基-1-苯基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(2.00 g)溶於二氯甲烷(14 ml)中，添加三甲基氧鎘四氟硼酸鹽(2.00 g)，並於室溫攪拌該混合物 16 小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(585 mg)。

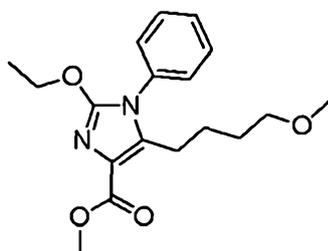
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35-1.51 (4H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 3.14-3.30 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.02 (3H, s),

7.20-7.33 (3H, m), 7.42-7.55 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 319 (M+1)

參考例 255

2-乙氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯



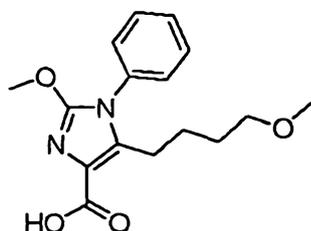
將 5-(4-甲氧基丁基)-2-酮基-1-苯基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(740 mg)溶於乙腈(8 ml)中，添加三甲基氧鎂四氟硼酸鹽於二氯甲烷之 1M 溶液(6.1 ml)，並於室溫攪拌反應混合物 3 天。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 80:20)溶析之部分，得到目標產物(79 mg)。

MS (ESI+, m/e) 333 (M+1)

依參考例 248 之相同方法製得下列化合物(參考例 256 至 257)。

參考例 256

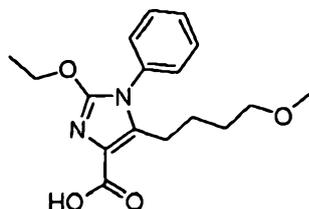
2-甲氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸



MS (ESI+, m/e) 305 (M+1)

參考例 257

2-乙氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸

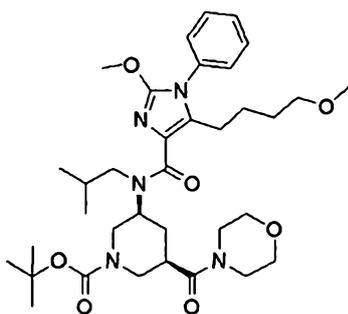


MS (ESI+, m/e) 319 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 258 至 259)。

參考例 258

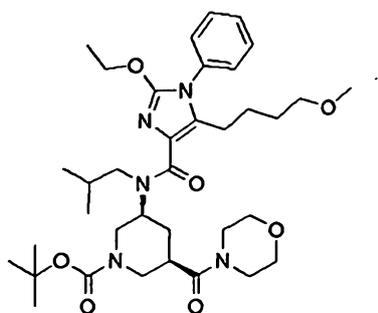
(3S, 5R)-3-[[[2-甲氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 656 (M+1)

參考例 259

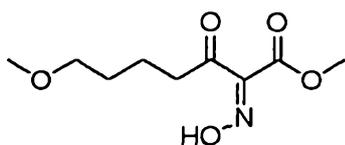
(3S, 5R)-3-[[[2-乙氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 670 (M+1)

參考例 260

2-(羥基亞胺基)-7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯

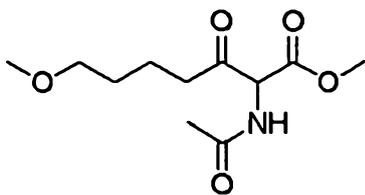


於冰冷卻下將參考例 359 所得之 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(5.00 g)之乙酸(5 ml)溶液滴加至亞硝酸鈉(2.20 g)之水溶液(20 ml)中，並於室溫攪拌反應混合物 3 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(5.91 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.79 (4H, m), 2.82 (2H, t), 3.38 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.90 (3H, s).

參考例 261

2-(乙醯基胺基)-7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯

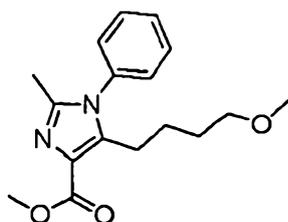


將 2-(羥基亞胺基)-7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(5.70 g)及鈀-碳(900 mg)懸浮於乙酸(60 ml)-乙酸酐(25 ml)

中，並於氫氣下(1 大氣)於室溫攪拌混合物 14 小時。濾除鈀催化劑，並於減壓下濃縮濾液，得到目標產物(5.48 g)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-1.62 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.75 (2H, q), 3.26-3.43 (5H, m), 3.81 (3H, s), 5.26 (1H, d), 6.65 (1H, br s).

參考例 262

5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯



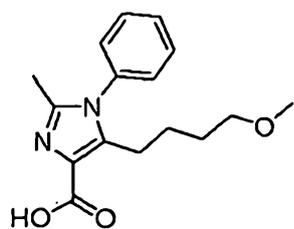
將 2-(乙醯基胺基)-7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(5.45 g)、苯胺(3.01 ml)及三氟乙酸(2.48 ml)溶於丁腈(30 ml)中，並於迴流下加熱反應混合物 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下濃縮。將 3.6M 碳酸鉀水溶液添加至所得殘質中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(3.88 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.53 (4H, m), 1.71 (2H, td), 2.21 (3H, s), 2.76 (2H, t), 3.13-3.30 (3H, m), 3.91 (3H, s), 7.16-7.25 (2H, m), 7.47-7.61 (3H, m).

MS (ESI+, m/e) 303 (M+1)

參考例 263

5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸



將 5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(3.85 g)溶於甲醇(26 ml)-水(24 ml)中，添加氫氧化鋰單水合物(800 mg)，於回流下加熱混合物 2 小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應混合物。以 1M 鹽酸將殘質調整至 pH=7，通過 DIAION HP-20 (Mitsubishi Chemical 製造)，以水洗滌並減壓濃縮以丙酮溶析之部分，得到目標產物(1.08 g)。

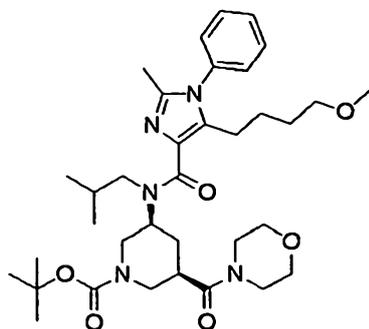
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (5H, br s), 2.07 (3H, s), 2.50 (1H, br s), 2.69 (2H, br s), 3.08 (3H, s), 7.41 (2H, d), 7.51-7.67 (3H, m).

MS (ESI+, m/e) 289 (M+1)

依參考例 235 所示之相同方法製得下列化合物(參考例 264)。

參考例 264

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-1-苯基-1H-咪唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

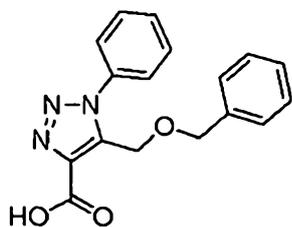


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, br s), 1.35-1.52 (4H, m), 1.45 (9H, d), 1.83 (3H, br s), 2.02-2.19 (4H, m), 2.62 (2H, d), 2.72-2.85 (3H, m), 3.11-3.27 (6H, m), 3.49 (2H, br s), 3.58-3.75 (2H, m), 3.69 (5H, dd), 4.06-4.21 (2H, m), 7.17-7.33 (2H, m), 7.45-7.62 (3H, m).

MS (ESI+, m/e) 640 (M+1)

參考例 265

5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



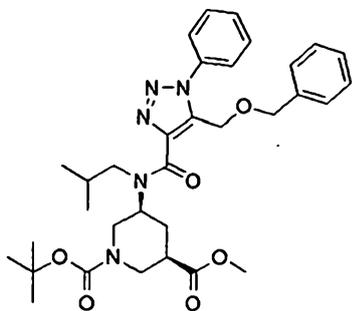
將 4-(苯甲基氧基)-3-酮基丁酸甲酯(5.00 g)及疊氮苯(2.68 g)溶於甲醇(30 ml)中，添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，6.5 g)並於室溫攪拌該混合物 2 小時，然後於迴流下加熱 18 小時。添加 1M 氫氧化鈉水溶液(10 ml)，於迴流下加熱混合物 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下濃縮。將殘質溶於水中，並以乙酸乙酯-己烷(1:1, v/v)洗滌。以 1M 鹽酸將所得之水溶液予以酸化，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(6.03 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.62 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.22-7.39 (5H, m), 7.47-7.62 (3H, m), 7.68 (2H, dd).

MS (ESI+, m/e) 310 (M+1)

參考例 266

(3R, 5S)-5-[(5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



將 5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸 (6.00 g) 溶於 THF (50 ml) 中，添加亞硫醯氯 (2.15 ml) 及 DMF (5 滴)，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並使殘質與甲苯共沸。將所得之殘質懸浮於 THF (20 ml) 中，並將懸浮液添加至 (3R, 5S)-5-(異丁基胺基)哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯 (6.10 g) 及二異丙基乙基胺 (10.0 μ l) 之 THF (30 ml) 溶液中，並於室溫攪拌該混合物 14 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。依序以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷 (5:95 至 70:30) 溶析之部分，得到目標產物 (7.70 g)。

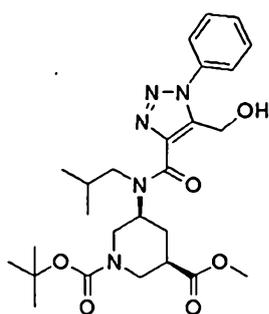
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-1.06 (6H, m), 1.36-1.53 (9H, m), 1.57 (2H, br s), 1.80-2.00 (1H, m), 2.14-2.33 (1H, m), 2.63 (2H, br s), 2.82 (1H, br s), 3.30 (1H, d),

3.56 (1H, br s), 3.71 (3H, s), 4.21-4.37 (2H, m), 4.54 (2H, s), 4.76 (2H, d), 7.17-7.22 (2H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.59-7.68 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

參考例 267

(3R, 5S)-5-[[{5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



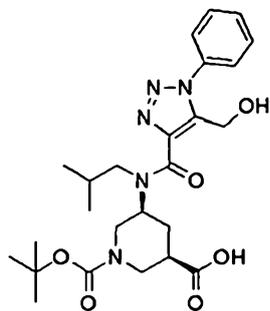
將(3R, 5S)-5-[[{5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(2.92 g)及氫氧化鈣(II)-碳(500 mg)懸浮於甲醇中，並於氫氣下(5 大氣)於室溫攪拌混合物 10 小時。濾除鈣催化劑，並於減壓下濃縮濾液，得到呈固體之目標產物(2.39 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, dd), 1.46 (9H, d), 1.60-1.95 (1H, m), 2.19 (1H, dt), 2.60 (1H, d), 2.68-2.93 (2H, m), 3.28 (1H, br s), 3.54 (1H, br s), 3.72 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.65 (2H, d), 4.82-4.98 (2H, m), 7.57 (5H, s).

MS (ESI+, m/e) 516 (M+1)

參考例 268

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

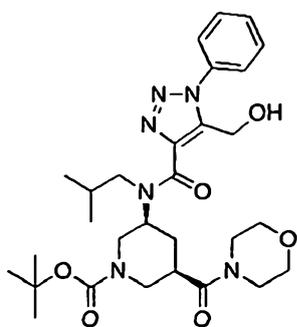


將 (3R, 5S)-5-[[[5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯 (2.25 g) 溶於 THF (10 ml)-甲醇 (10 ml)-水 (8 ml) 中，添加 8M 氫氧化鈉水溶液 (1.5 ml)，並於室溫攪拌反應混合物 3 小時。以飽和氯化銨水溶液中中和反應混合物，以 1M 鹽酸予以酸化並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (2.18 g)。

MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

參考例 269

(3S, 5R)-3-[[[5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(2.18 g)、嗎啉(0.46 ml)、1H-苯并三唑-1-醇(330 mg)及三乙胺(1.5 ml)溶於乙腈(20 ml)中，添加WSC·HCl(1.25 g)，並於室溫攪拌該混合物3天。將反應混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90至100:0)溶析之部分，得到目標產物(2.35 g)。

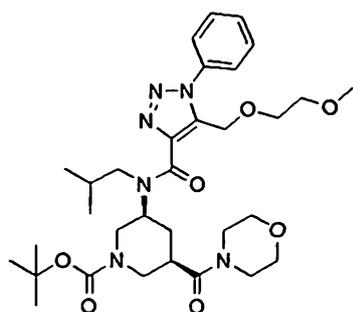
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (2H, d), 0.98 (4H, dd), 1.42 (6H, s), 1.49 (3H, s), 2.04 (2H, s), 2.56 (1H, br s), 2.87 (3H, br s), 3.26 (1H, dd), 3.45 (2H, dd), 3.60-3.76 (2H, m), 3.68 (4H, t), 4.14-4.38 (2H, m), 4.52-4.80 (2H, m), 4.65 (1H, d), 4.90 (1H, dd), 7.49-7.65 (5H, m).

MS (ESI+, m/e) 571 (M+1)

參考例 270

(3S, 5R)-3-[[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉

-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

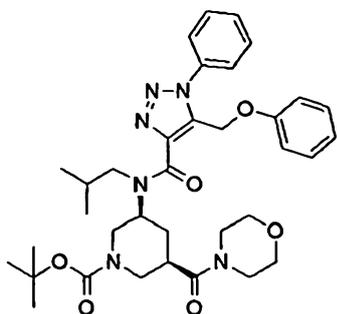


將(3S, 5R)-3-[[5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(215 mg)溶於 DMF(3 ml)中，於冰冷卻下添加氫化鈉(50%於油中，30 mg)。於室溫攪拌反應混合物 30 分鐘，於冰冷卻下添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(55 μ l)，於室溫進一步攪拌混合物 14 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(149 mg)。

MS (ESI+, m/e) 629 (M+1)

參考例 271

(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[5-(苯氧基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



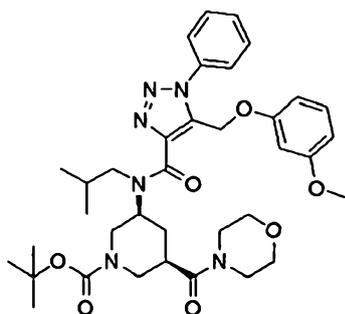
將(3S, 5R)-3-[[5-(羥基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(205 mg)、酚(70 mg)及三苯基膦(190 mg)溶於甲苯(5 ml)中，添加偶氮基二羧酸二異丙酯(40% 甲苯溶液，365 mg)，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。將反應混合物倒入飽和鹽水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(344 mg)。

MS (ESI+, m/e) 647 (M+1)

依參考例 271 之相同方法製得下列化合物(參考例 272 至 273)。

參考例 272

(3S, 5R)-3-[[5-[(3-甲氧基苯氧基)甲基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

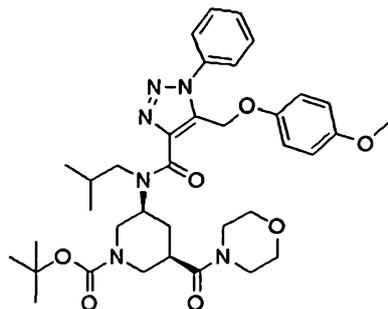


MS (ESI+, m/e) 677 (M+1)

參考例 273

(3S, 5R)-3-[[5-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1-苯基

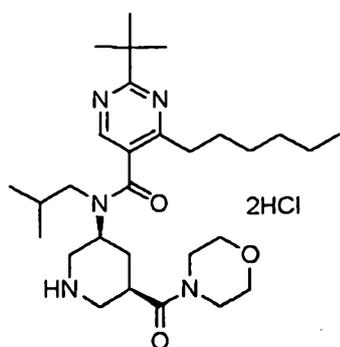
-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 677 (M+1)

實施例 147

2-第三丁基-4-己基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺二鹽酸鹽



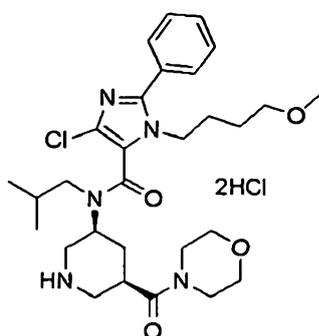
將(3S, 5R)-3-{[(2-第三丁基-4-己基嘧啶-5-基)羰基](2-甲基丙基)胺基}-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(88.4 mg)溶於 1M 氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1.5 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(62.7 mg)。

MS (ESI+, m/e) 516 (M+1)

依上述實施例 147 之相同方法製得下列實施例 148 至 159 所述之化合物。

實施例 148

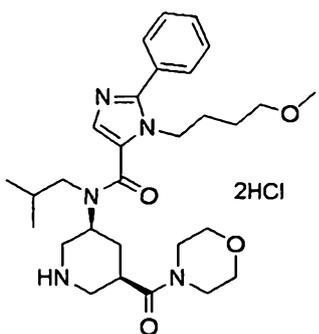
4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-2-苯基-1H-咪唑-5-羧醯
 胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 561 (M+1)

實施例 149

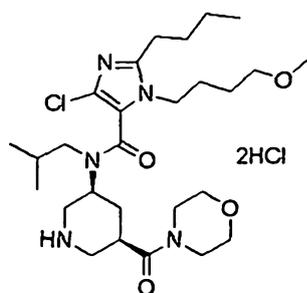
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-2-苯基-1H-咪唑-5-羧醯
 胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 526 (M+1)

實施例 150

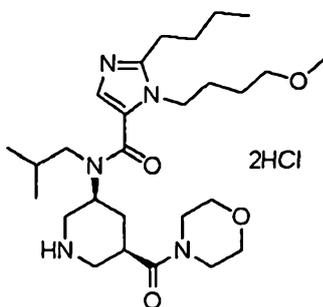
2-丁基-4-氯-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-咪唑-5-羧
 醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 541 (M+1)

實施例 151

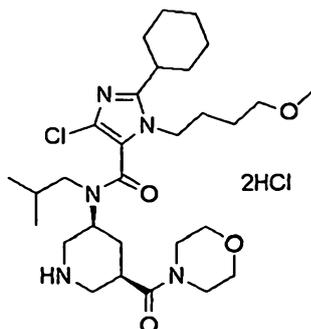
2-丁基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶啉-3-基]-1H-咪唑-5-羧醯胺二鹽
酸鹽



MS (ESI+, m/e) 506 (M+1)

實施例 152

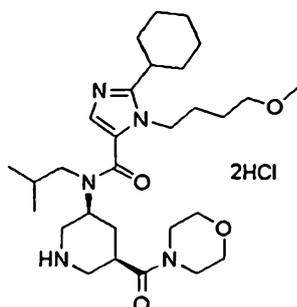
4-氯-2-環己基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶啉-3-基]-1H-咪唑-5-羧
醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

實施例 153

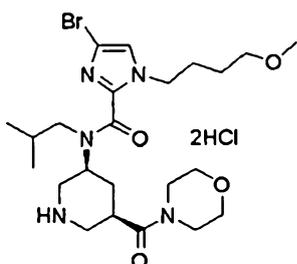
2-環己基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-咪唑-5-羧醯胺二鹽
酸鹽



MS (ESI+, m/e) 532 (M+1)

實施例 154

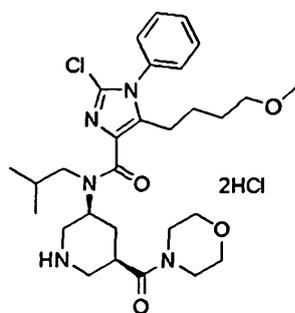
4-溴-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-咪唑-2-羧醯胺二鹽
酸鹽



MS (ESI+, m/e) 529 (M+1)

實施例 155

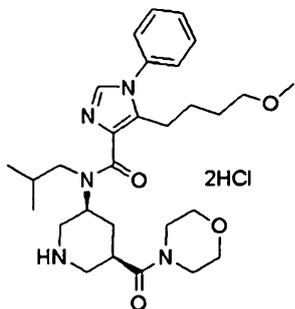
2-氯-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-咪唑-4-羧醯
胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 561 (M+1)

實施例 156

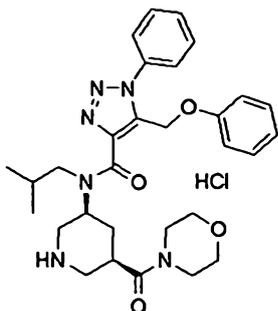
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-咪唑-4-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 526 (M+1)

實施例 157

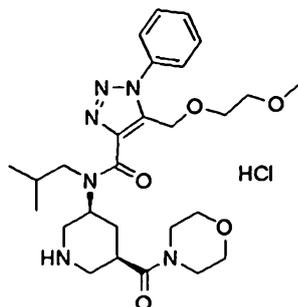
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-(苯氧基甲基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 547 (M+1)

實施例 158

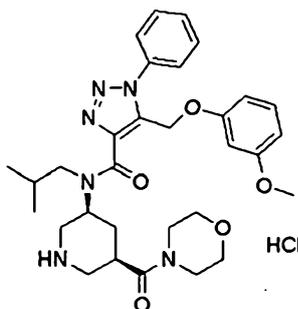
5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 529 (M+1)

實施例 159

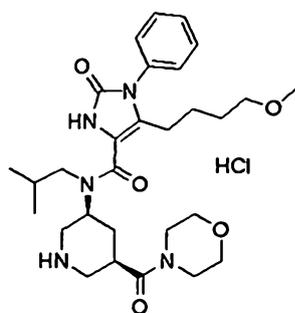
5-[(3-甲氧基苯氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 577 (M+1)

實施例 160

5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-2-酮基-1-苯基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-羧醯胺鹽酸鹽

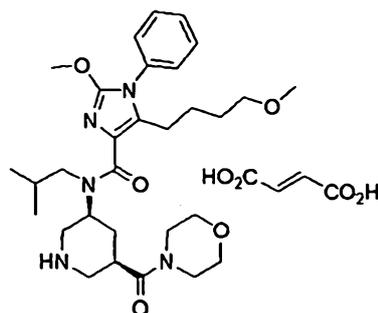


將(3S, 5R)-3-[[[2-甲氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-咪唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(94 mg)溶於甲醇(4 ml)-水(2 ml)-6M 鹽酸(2 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時 然後於迴流下加熱 6 小時。於減壓下濃縮反應混合物，於冰冷卻下以 8M 氫氧化鈉水溶液將殘質予以鹼化，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於 1M 氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 10 分鐘。濃縮反應混合物，得到目標產物(28 mg)。

MS (ESI+, m/e) 542 (M+1)

實施例 161

2-甲氧基-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-咪唑-4-羧醯胺反丁烯二酸酯



將(3S, 5R)-3-[[[2-甲氧基-5-(4-甲氧基丁基)-1-苯

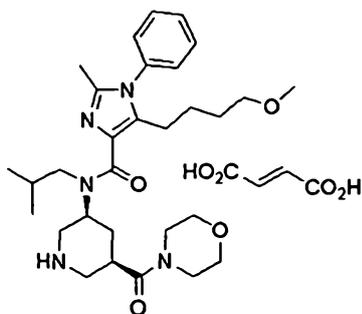
基-1H-咪唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(110 mg)溶於三氟乙酸(25% 甲苯溶液, 4 ml)中, 並於室溫攪拌該混合物 4 小時。以飽和碳酸鉀水溶液將反應混合物予以鹼化, 並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析, 並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷-甲醇(50:50:0 至 100:0:0 至 85:0:15) 溶析之部分。將殘質溶於甲醇(2 ml)中, 添加反丁烯二酸(15 mg), 並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物, 得到目標產物(86 mg)。

MS (ESI+, m/e) 556 (M+1)

依上述實施例 161 之相同方法製得下列實施例 162 至 163 所述之化合物。

實施例 162

5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-咪唑-4-羧醯胺反丁烯二酸酯

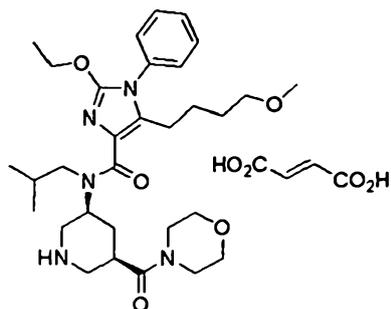


MS (ESI+, m/e) 540 (M+1)

實施例 163

2-乙氧基-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)

-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-咪唑-4-羧醯
胺反丁烯二酸鹽

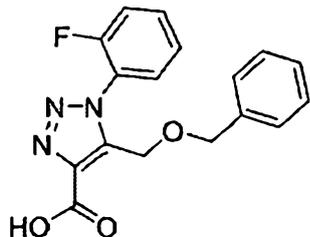


MS (ESI+, m/e) 570 (M+1)

依參考例 265 之相同方法製得下列化合物(參考例 274
至 275)。

參考例 274

5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-
羧酸

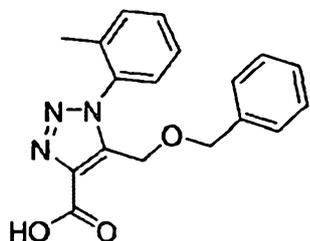


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.45 (2H, s), 4.65-4.78 (2H, m), 7.06
(1H, dd), 7.25-7.39 (8H, m).

MS (ESI+, m/e) 328 (M+1)

參考例 275

5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑
-4-羧酸



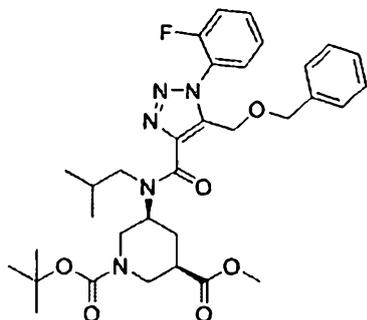
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.65-4.78 (2H, m), 7.06 (1H, dd), 7.25-7.39 (8H, m).

MS (ESI+, m/e) 324 (M+1)

依參考例 266 之相同方法製得下列化合物(參考例 276 至 277)。

參考例 276

(3R, 5S)-5-[(5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

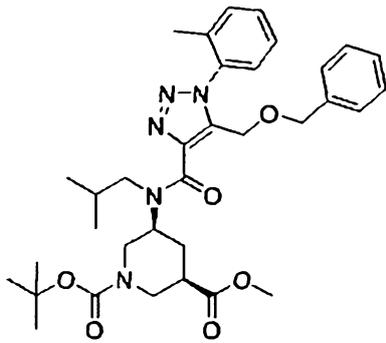


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d), 0.97 (3H, d), 1.45 (6H, d), 1.46 (3H, s), 1.93-2.06 (3H, m), 2.16-2.32 (1H, m), 2.44-2.93 (3H, m), 3.29 (1H, br s), 3.40-3.94 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.29-4.46 (3H, m), 4.82 (2H, d), 6.99 (2H, dd), 7.20-7.36 (5H, m), 7.43-7.59 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 624 (M+1)

參考例 277

(3R, 5S)-5-[(5-[(苯甲基氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



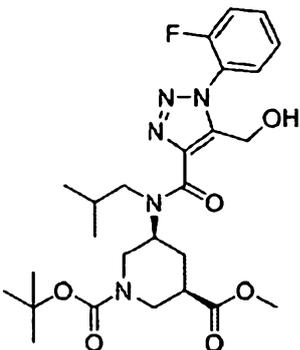
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (4H, t), 0.98 (2H, d), 1.44 (5H, d), 1.48 (4H, s), 1.94-2.07 (4H, m), 2.16-2.32 (1H, m), 2.46-2.62 (1H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.83 (1H, br s), 3.29 (1H, d), 3.49-3.64 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.25 (1H, br s), 4.32-4.48 (3H, m), 4.57-4.73 (2H, m), 6.96-7.10 (1H, m), 7.03 (1H, d), 7.21-7.33 (6H, m), 7.43-7.50 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 620 (M+1)

依參考例 267 之相同方法製得下列化合物(參考例 278 至 279)。

參考例 278

(3R, 5S)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

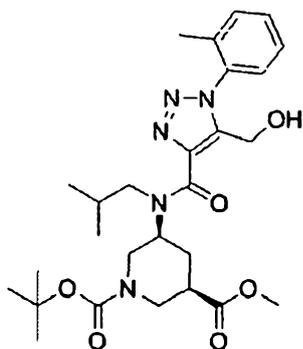


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, dd), 1.35-1.52 (9H, m), 1.67 (1H, d), 2.00-2.10 (1H, m), 2.60 (1H, d), 2.75 (2H, br s), 3.28 (1H, br s), 3.57 (1H, br s), 3.61-3.77 (3H, m), 4.06-4.65 (4H, m), 4.45 (1H, d), 5.16 (1H, br s), 7.19-7.31 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d).

MS (ESI+, m/e) 534 (M+1)

參考例 279

(3R, 5S)-5-[[[5-(羥基甲基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, dd), 1.35-1.52 (9H, m), 1.67 (1H, d), 2.02-2.15 (4H, m), 2.60 (1H, d), 2.75 (2H, br s), 3.28 (1H, br s), 3.57 (1H, br s), 3.61-3.77 (3H, m), 4.06-4.65 (4H, m), 4.45 (1H, d), 5.16 (1H, br s), 7.19-7.31 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d).

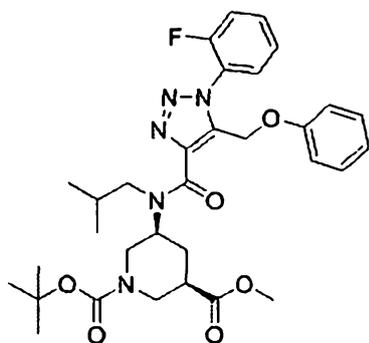
MS (ESI+, m/e) 530 (M+1)

依參考例 271 之相同方法製得下列化合物(參考例 280

至 281)。

参考例 280

(3R, 5S)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

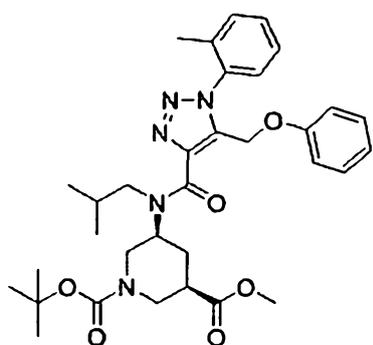


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86-1.02 (6H, m), 1.37-1.54 (9H, m), 2.14-2.35 (1H, m), 2.47-2.63 (1H, m), 2.67 (1H, br s), 2.84 (1H, br s), 3.54 (1H, t), 3.71 (3H, s), 4.35 (1H, br s), 4.91-5.07 (2H, m), 5.40 (2H, d), 6.36 (2H, br s), 6.64 (2H, d), 6.91 (1H, t), 7.18 (2H, t), 7.23-7.33 (3H, m), 7.42-7.58 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 610 (M+1)

参考例 281

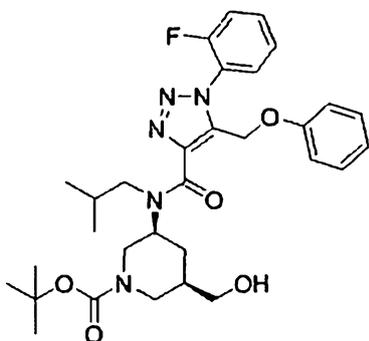
(3R, 5S)-5-[[[1-(2-甲基苯基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

參考例 282.

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



將氯化鈣(II)(200 mg)溶於乙醇(5 ml)中，於冰冷卻下添加四氫硼酸鈉(140 mg)，並於 0°C 攪拌混合物 30 分鐘。於冰冷卻下，將(3R, 5S)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]吡啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(760 mg)之乙醇溶液(8 ml)添加至反應混合物中，並於室溫攪拌該混合物 13 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓

下濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 75:25)溶析之部分,得到目標產物(447 mg)。

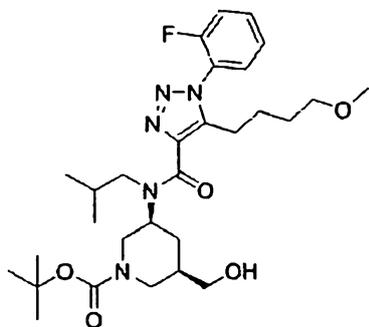
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85-1.01 (6H, m), 1.45 (9H, d), 1.84 (1H, br s), 2.01 (1H, br s), 2.17 (1H, s), 2.44 (1H, br s), 2.72-3.38 (1H, m), 3.23-3.39 (1H, m), 3.57 (3H, br s), 3.89 (1H, br s), 4.16 (1H, s), 4.33 (1H, br s), 4.28-4.86 (1H, m), 5.39 (2H, d), 6.64 (2H, d), 6.91 (1H, t), 7.18 (2H, t), 7.23-7.33 (2H, m), 7.42-7.58 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 582 (M+1)

依參考例 282 之相同方法製得下列化合物(參考例 283 至 285)。

參考例 283

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

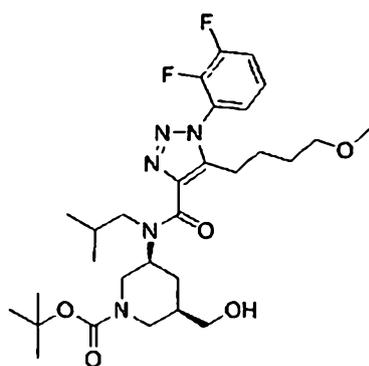


MS (ESI+, m/e) 562 (M+1)

參考例 284

(3S, 5R)-3-[[[1-(2,3-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)

哌啶-1-羧酸第三丁酯

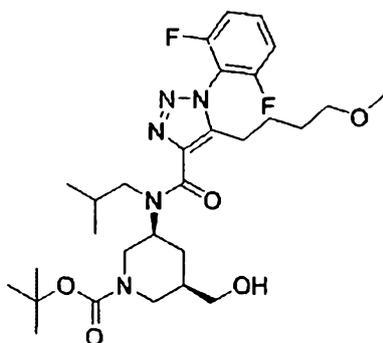


MS (ESI+, m/e) 580 (M+1)

參考例 285

(3S, 5R)-3-[[[1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)

哌啶-1-羧酸第三丁酯

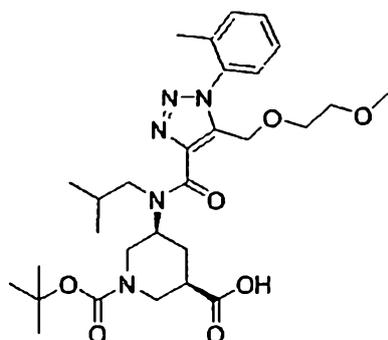


MS (ESI+, m/e) 580 (M+1)

依參考例 270 之相同方法製得下列化合物(參考例 286)。

參考例 286

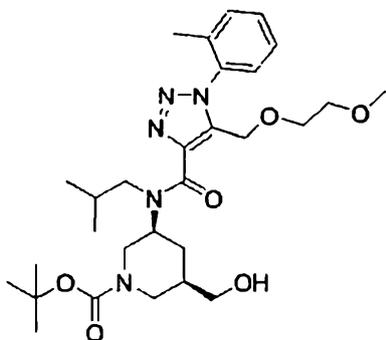
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 588 (M+1)

參考例 287

(3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-[(5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[(5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(900 mg)及1-甲基嗎啉(274 μ l)溶於THF(5 ml)中，於冰冷卻下添加氯碳酸乙酯(230 μ l)，並於0°C攪拌混合物1小時。將四氫硼酸鈉(200 mg)及甲醇(2 ml)添加至反應混合物中，將混合物於進一步室溫攪拌14小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽

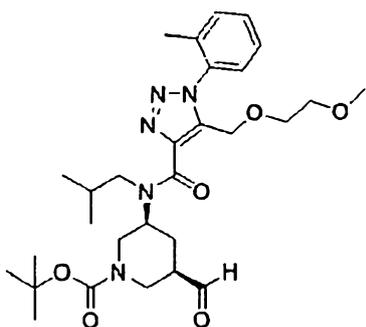
膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 90:10)溶析之部分，得到目標產物(704 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, d), 0.98 (3H, d), 1.40-1.53 (9H, m), 1.67 (1H, s), 1.83 (1H, br s), 1.96-2.13 (5H, m), 2.13-2.87 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.29-3.42 (2H, m), 3.48 (2H, d), 3.46 (2H, br s), 3.57 (3H, br s), 4.26 (2H, br s), 4.62 (2H, d), 7.26-7.40 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 560 (M+1)

參考例 288

(3R, 5S)-3-甲醯基-5-[(5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-3-(羥基甲基)-5-[(5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(534 mg)及三乙胺(1.1 ml)溶於 DMSO 中，添加三氧化硫-吡啶複合物(610 mg)，並於室溫攪拌該混合物 1 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以飽和鹽水洗滌。依序以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。

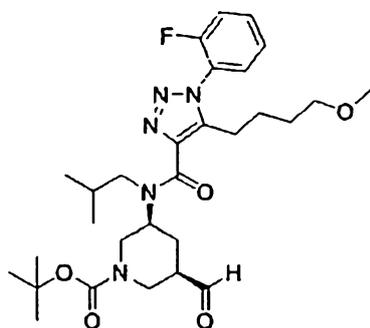
使殘質進行矽膠管柱層析，並以減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90至100:0)溶析之部分，得到目標產物(377 mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86-1.03 (6H, m), 1.37-1.53 (9H, m), 1.62 (2H, br s), 1.97-2.14 (4H, m), 2.35-2.93 (3H, m), 3.13-3.29 (4H, m), 3.34 (2H, d), 3.35 (1H, br s), 3.47 (2H, d), 3.75 (1H, br s), 4.24-4.50 (1H, m), 4.57-4.73 (3H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 9.57-9.87 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

依參考例 288 之相同方法製得下列化合物(參考例 289 至 291)。

參考例 289

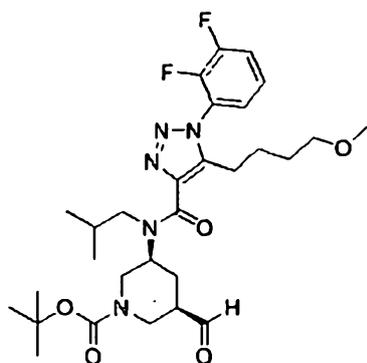
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-甲醯基哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 560 (M+1)

參考例 290

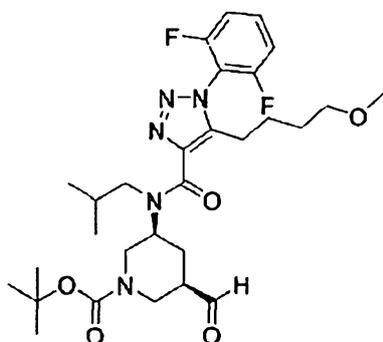
(3S, 5R)-3-[[[1-(2,3-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-甲醯基哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 578 (M+1)

参考例 291

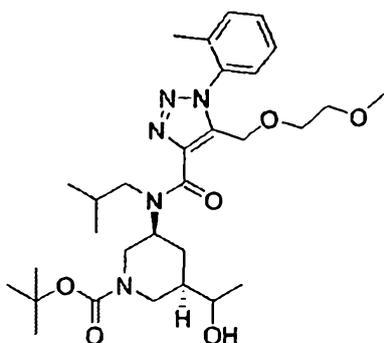
(3S, 5R)-3-[[[1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-甲醯基哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 578 (M+1)

参考例 292

(3R, 5S)-3-(1-羥基乙基)-5-[[[5-[(2-甲氧基乙氧基)氨基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-3-甲醯基-5-[(5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(360 mg)溶於 THF (4 ml) 中，於冰冷卻下添加甲基鎂溴化物之 THF 溶液(1M, 1.95 ml)，並攪拌混合物 3 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(325 mg)。

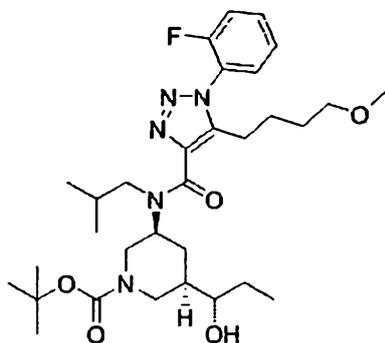
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (3H, br s), 0.99 (3H, d), 1.32 (1H, d), 1.26 (3H, t), 1.37-1.54 (9H, m), 1.60-1.76 (3H, m), 1.97-2.12 (4H, m), 2.15-2.32 (1H, m), 2.35-3.04 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.35 (2H, br s), 3.44-3.61 (3H, m), 3.68 (1H, br s), 4.31 (2H, br s), 4.54-4.70 (2H, m), 7.29-7.41 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 574 (M+1)

依參考例 292 之相同方法製得下列化合物(參考例 293 至 299)。

參考例 293

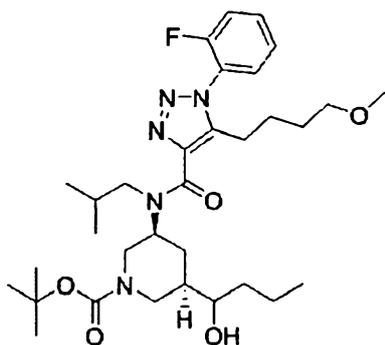
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基丙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 590 (M+1)

参考例 294

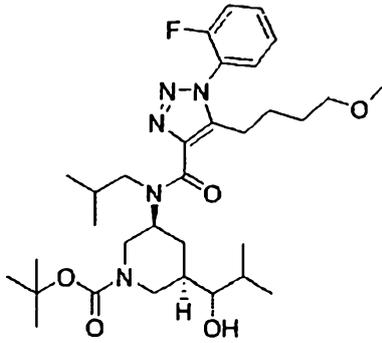
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基丁基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 604 (M+1)

参考例 295

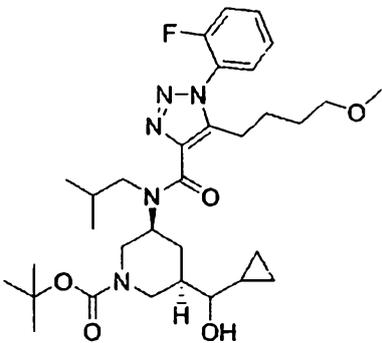
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 604 (M+1)

參考例 296

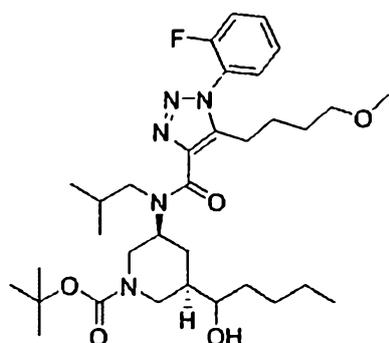
(3R, 5S)-3-[環丙基(羥基)甲基]-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 602 (M+1)

參考例 297

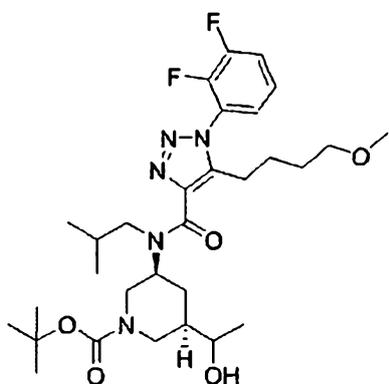
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基戊基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

参考例 298

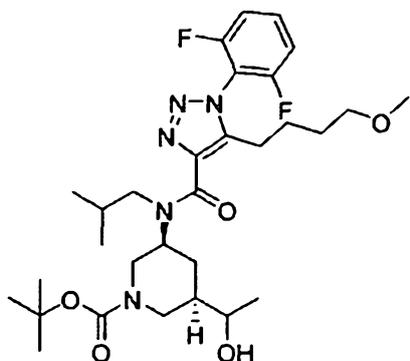
(3S, 5R)-3-[[[1-(2,3-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羟基乙基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 594 (M+1)

参考例 299

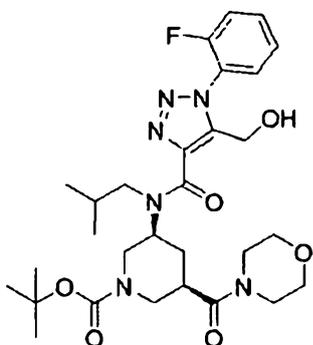
(3S, 5R)-3-[[[1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羟基乙基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 594 (M+1)

參考例 300

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.05 g)溶於 THF(10 ml)-甲醇(8 ml)-水(8 ml)中，添加 8M 氫氧化鈉水溶液(600 μ l)，並於 70°C 攪拌混合物 1.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下濃縮。以水稀釋殘質，以飽和氯化銨水溶液中中和並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質、嗎啉、1-羥基苯并三唑(150 mg)及三乙胺(700 μ l)溶於乙腈(20 ml)中，添加

WSC·HCL (555 mg)，並於室溫攪拌該混合物 8 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以乙酸乙酯稀釋並以水洗滌。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物 (764 mg)。

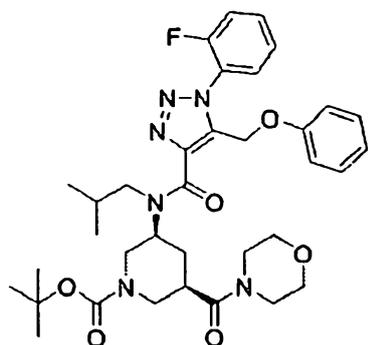
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (5H, dd), 0.85-1.02 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.49 (3H, s), 2.16 (1H, d), 2.56 (1H, br s), 2.87 (2H, br s), 3.25 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 3.53 (1H, br s), 3.59-3.76 (5H, m), 3.64 (3H, br s), 4.10-4.37 (3H, m), 4.45-4.62 (2H, m), 5.14-5.30 (1H, m), 7.29-7.45 (2H, m), 7.49-7.65 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 589 (M+1)

依參考例 271 之相同方法製得下列化合物(參考例 301)。

參考例 301

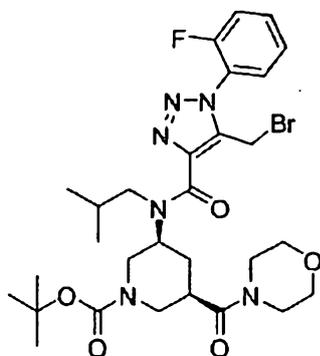
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 665 (M+1)

參考例 302

(3S, 5R)-3-[[[5-(溴甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

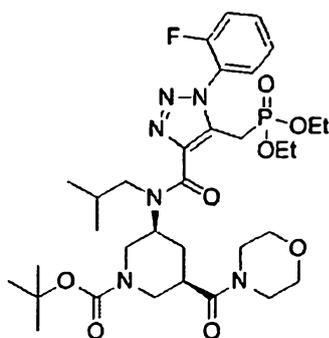


於冰冷卻下將四溴化碳(350 mg)添加至(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(410 mg)及三苯基膦(275 mg)之二氯甲烷溶液(4 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(442 mg)。

MS (ESI+, m/e) 652 (M+1)

參考例 303

(3S, 5R)-3-[[[5-[(二乙氧基磷氧基)甲基]-1-(2-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

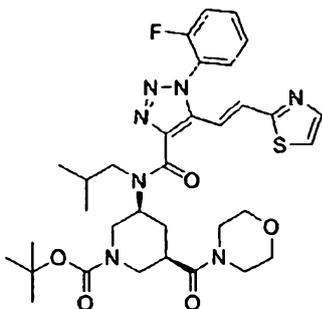


將(3S, 5R)-3-[[{5-(溴甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(440 mg)溶於 DMF(4 ml)中，添加磷酸三乙酯(295 μ l)，並於 110°C 攪拌混合物 12 小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以飽和鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥有機層，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(473 mg)。

MS (ESI+, m/e) 709 (M+1)

參考例 304

(3S, 5R)-3-[[({1-(2-氟苯基)-5-[(E)-2-(1, 3-噻唑-2-基)乙烯基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



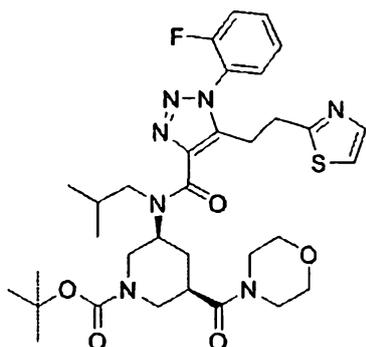
將(3S, 5R)-3-[[({5-[(二乙氧基磷氧基)甲基]-1-(2-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(470 mg)及

1,3-噻唑-2-甲醛(90 mg)溶於 THF(4 ml)中，於冰冷卻下添加氫化鈉(50%於油中，50 mg)，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(327 mg)。

MS (ESI+, m/e) 668 (M+1)

參考例 305

(3S, 5R)-3-[(1-(2-氟苯基)-5-[2-(1,3-噻唑-2-基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

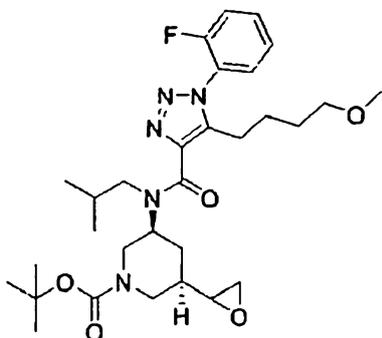


將(3S, 5R)-3-[(1-(2-氟苯基)-5-[(E)-2-(1,3-噻唑-2-基)乙烯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)及 5%鈀-碳(20 mg)懸浮於甲醇(4 ml)中，並於室溫於氫氣下(1 大氣)攪拌混合物 3 天。濾除不溶物，並於減壓下濃縮濾液，得到目標產物(200 mg)。

MS (ESI+, m/e) 670 (M+1)

參考例 306

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(環氧乙烷-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

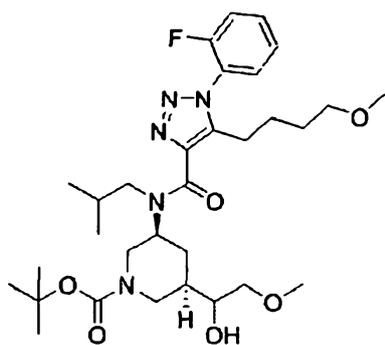


將三甲基硫碘化物(trimethylsulfoxonium iodide) (390 mg)溶於 DMSO (5 ml)中，添加氫化鈉(50%於油中，85 mg)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-甲醯基哌啶-1-羧酸第三丁酯(656 mg)之 DMSO 溶液(10 ml)添加至反應混合物中，進一步於室溫混合物攪拌 1 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(372 mg)。
MS (ESI+, m/e) 574 (M+1)

參考例 307

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(1-羥基

-2-甲氧基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



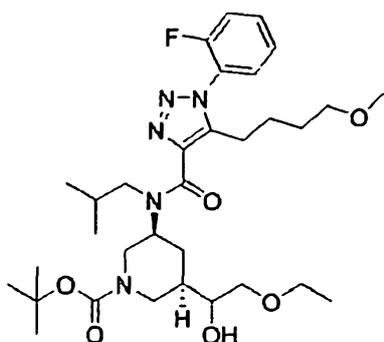
將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(環氧乙烷-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(190 mg)溶於甲醇(5 ml)中，添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，320 mg)，並於70°C攪拌混合物8小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並使用乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90至100:0)溶析之部分，得到目標產物(167 mg)。

MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

依參考例 307 之相同方法製得下列化合物(參考例 308)。

參考例 308

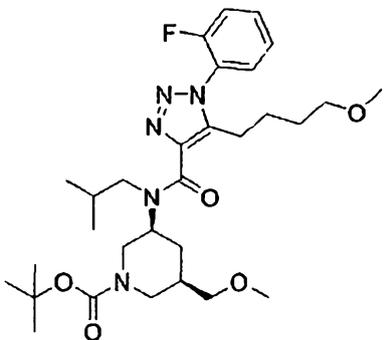
(3R, 5S)-3-(2-乙氧基-1-羥基乙基)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 620 (M+1)

參考例 309

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



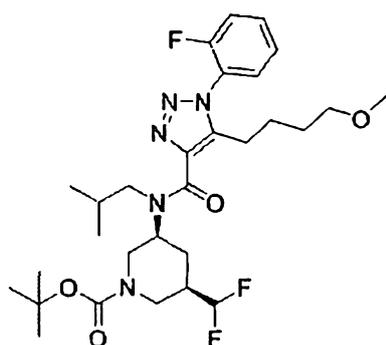
將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(165 mg)及三乙胺(215 μ l)溶於 THF(4 ml)中，並於冰冷卻下添加甲磺醯氯(60 μ l)。於 0°C 攪拌混合物 2 小時，添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，600 mg)及甲醇(2 ml)，進一步於 75°C 攪拌混合物 3 小時。將混合物冷卻至室溫，以水稀釋並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃

縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 80:20)溶析之部分,得到目標產物(142 mg)。

MS (ESI+, m/e) 576 (M+1)

參考例 310

(3R, 5S)-3-(二氟甲基)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



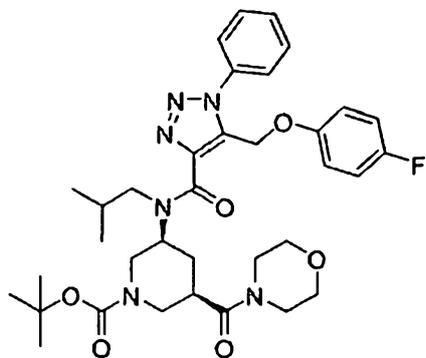
將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-甲醯基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)溶於甲苯(4 ml)中,並於冰冷卻下添加二乙基胺基硫三氟化物(240 μ l)。於室溫攪拌該混合物 3 天,以飽和氯化銨水溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物,並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析,並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 80:20)溶析之部分,得到目標產物(45 mg)。

MS (ESI+, m/e) 582 (M+1)

依參考例 271 之相同方法製得下列化合物(參考例 311)。

參考例 311

(3S, 5R)-3-[(5-[(4-氟苯氧基)甲基]-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

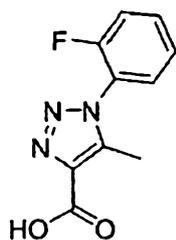


MS (ESI+, m/e) 665 (M+1)

依參考例 265 之相同方法製得下列化合物(參考例 312 至 318)。

參考例 312

1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.13 (3H, s), 7.29-7.43 (2H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 7.56-7.70 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 222 (M+1)

參考例 313

5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

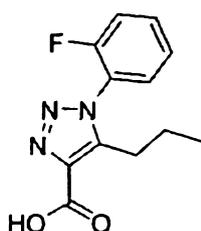


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (3H, t), 2.96 (2H, q), 7.29-7.43 (2H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 7.56-7.70 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 236 (M+1)

参考例 314

1-(2-氟苯基)-5-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

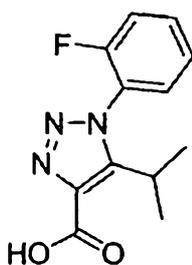


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84 (3H, t), 1.44-1.67 (2H, m), 2.84-3.09 (2H, m), 7.29-7.54 (3H, m), 7.56-7.70 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 250 (M+1)

参考例 315

1-(2-氟苯基)-5-(1-甲基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

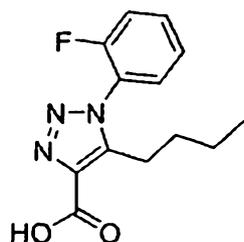


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.11-1.49 (6H, m), 3.14-3.39 (1H, m), 7.27-7.54 (3H, m), 7.54-7.71 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 250 (M+1)

参考例 316

5-丁基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

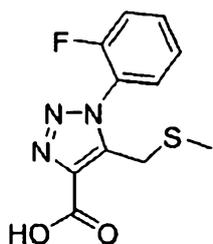


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 (3H, t), 1.23-1.90 (4H, m),
2.89-3.00 (2H, m), 7.29-7.43 (2H, m), 7.43-7.55 (1H,
m), 7.56-7.70 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 264 (M+1)

参考例 317

1-(2-氟苯基)-5-[(甲基硫基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

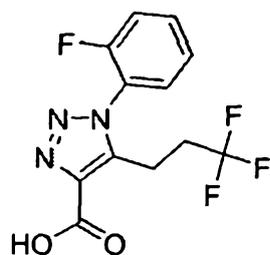


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.01 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.28-7.45
(2H, m), 7.52-7.68 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 268 (M+1)

参考例 318

1-(2-氟苯基)-5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



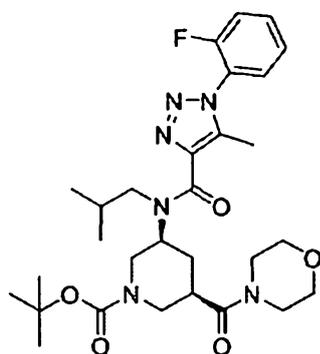
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.50 (2H, dt), 3.11-3.21 (2H, m), 7.32-7.47 (2H, m), 7.47-7.58 (1H, m), 7.59-7.74 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 304 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 319 至 323)。

參考例 319

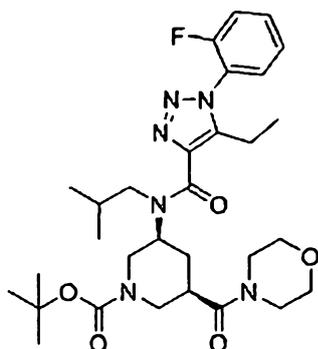
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 573 (M+1)

參考例 320

(3S, 5R)-3-[[[5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

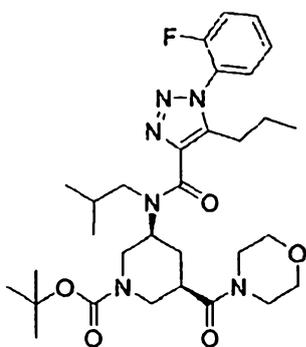


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85 (2H, br s), 0.98 (4H, dd),
 1.03-1.18 (3H, m), 1.41 (6H, s), 1.48 (3H, br s),
 1.85-2.25 (2H, m), 2.46 (1H, br s), 2.65-2.89 (6H, m),
 2.96 (1H, br s), 3.23 (1H, br s), 3.40 (1H, br s), 3.68
 (6H, br s), 4.06-4.34 (2H, m), 4.66 (1H, br s),
 7.28-7.51 (3H, m), 7.60 (1H, d).

MS (ESI+, m/e) 587 (M+1)

参考例 321

(3S, 5R)-3-[{[1-(2-氟苯基)-5-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

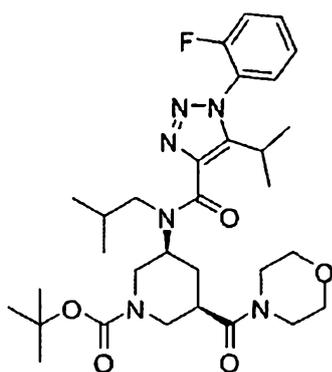


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.69-0.92 (5H, m), 0.97 (4H, dd),
 1.32-1.55 (11H, m), 1.79-2.11 (2H, m), 2.18 (1H, br
 s), 2.44 (1H, br s), 2.64-3.03 (5H, m), 3.23 (1H, br

s), 3.39 (1H, d), 3.68 (8H, br s), 4.06-4.31 (1H, m),
4.63 (1H, br s), 7.28-7.51 (3H, m), 7.61 (1H, br s).
MS (ESI+, m/e) 601 (M+1)

參考例 322

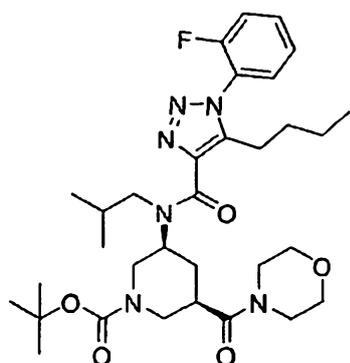
(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(1-甲基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.72-0.93 (2H, m), 0.99 (4H, dd),
1.16-1.35 (6H, m), 1.35-1.56 (9H, m), 1.93-2.13 (2H,
m), 2.23 (1H, d), 2.45 (1H, br s), 2.61-2.95 (6H, m),
2.95-3.22 (1H, m), 3.34 (2H, br s), 3.51-3.87 (6H, m),
4.12 (1H, br s), 7.28-7.51 (3H, m), 7.54-7.67 (1H, m).
MS (ESI+, m/e) 601 (M+1)

參考例 323

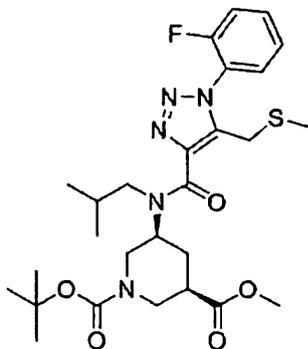
(3S, 5R)-3-[[[5-丁基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 615 (M+1)

參考例 324

(3R, 5S)-5-[(1-(2-氟苯基)-5-[(甲基硫基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



將 1-(2-氟苯基)-5-[(甲基硫基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(960 mg)、(3R, 5S)-5-(異丁基胺基)哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.15 g)及 N,N-二異丙基乙基胺(1.6 μl)溶於 1,2-二氯乙烷(10 ml)中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(1.50 g)，並於室溫攪拌該混合物 3 天。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90

至 100:0) 溶析之部分，得到目標產物(1.60 g)。

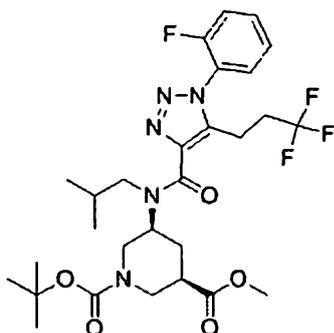
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (6H, dd), 1.36-1.53 (9H, m), 1.90-2.05 (5H, m), 2.14-2.31 (1H, m), 2.40-2.95 (3H, m), 3.30 (1H, d), 3.46-3.62 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.88-4.02 (2H, m), 4.17-4.82 (2H, m), 4.30 (1H, br s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.48-7.65 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 564 (M+1)

依參考例 324 之相同方法製得下列化合物(參考例 325)。

參考例 325

(3R, 5S)-5-[[[1-(2-氟苯基)-5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



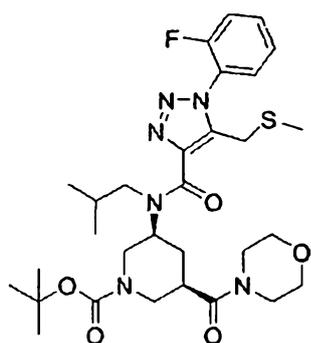
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85-1.02 (6H, m), 1.46 (7H, d), 1.46 (2H, br s), 1.78-2.02 (1H, m), 2.09-2.76 (5H, m), 2.85 (1H, d), 2.97-3.11 (2H, m), 3.21-3.37 (1H, m), 3.39-3.66 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.76-4.02 (1H, m), 4.16-4.94 (2H, m), 4.25 (1H, br s), 7.39 (2H, t), 7.47 (1H, t), 7.62 (1H, ddd).

MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

依參考例 300 之相同方法製得下列化合物(參考例 326 至 327)。

參考例 326

(3S, 5R)-3-[(1-(2-氟苯基)-5-[(甲基硫基)甲基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

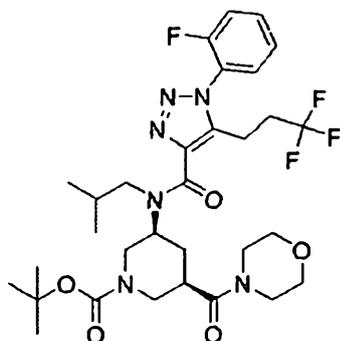


¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.85-1.01 (6H, m), 1.48 (1H, br s), 1.42 (8H, s), 1.99 (3H, s), 2.16 (1H, d), 2.47 (1H, br s), 2.78-2.94 (3H, m), 3.18-3.32 (1H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 3.59-3.75 (9H, m), 3.93 (2H, d), 3.87 (1H, br s), 4.19-4.32 (1H, m), 4.71 (1H, br s), 7.37 (2H, t), 7.56 (2H, ddd).

MS (ESI+, m/e) 619 (M+1)

參考例 327

(3S, 5R)-3-[[1-(2-氟苯基)-5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

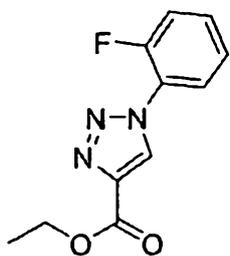


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (2H, d), 0.97 (4H, d), 1.37-1.53 (9H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.36 (1H, br s), 2.45 (2H, br s), 2.82 (3H, br s), 3.06 (1H, d), 3.03 (1H, br s), 3.19-3.35 (1H, m), 3.43 (1H, dd), 3.59-3.76 (5H, m), 3.64 (3H, br s), 3.90-4.20 (2H, m), 4.74 (1H, br s), 7.33-7.50 (3H, m), 7.55-7.72 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 655 (M+1)

參考例 328

1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

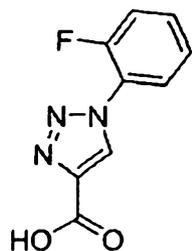


將 1-疊氮基-2-氟苯(1.0 g)及丙炔酸乙酯(2.2 g)溶於甲苯(12 ml)中，並於 100°C 攪拌混合物 13 小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 80:20)溶析之部分，得到目標產物(111 mg)。

MS (ESI+, m/e) 235 (M+1)

參考例 329

1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



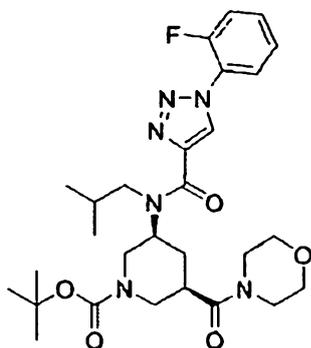
將 1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(110 mg) 溶於乙醇(3 ml)-水(2 ml)-1M 氫氧化鈉水溶液(1 ml)中，並於 60°C 攪拌混合物 12 小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。將殘質以水稀釋，以 1M 鹽酸中和 (pH:2)，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(92 mg)。

MS (ESI+, m/e) 208 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 330)。

參考例 330

(3S,5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

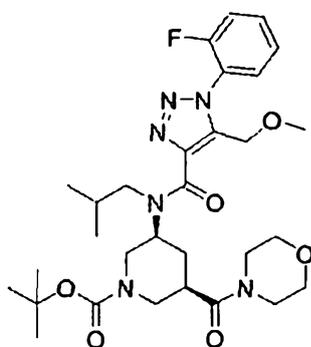


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86-1.02 (6H, m), 1.40 (6H, br s), 1.48 (3H, br s), 2.01-2.18 (2H, m), 2.77-2.94 (6H, m), 3.13-3.51 (1H, m), 3.58-3.74 (6H, m), 3.88-5.22 (4H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.42-7.56 (1H, m), 7.77-8.05 (1H, m), 8.59 (1H, br s).

MS (ESI+, m/e) 559 (M+1)

參考例 331

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(甲氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(210 mg)及三乙胺(150 μl)溶於 THF (4 ml)中，並於冰冷卻下添加甲磺醯氯(45 μl)。於 0°C 攪拌混合物 4 小時，添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，350 mg)及甲醇(4 ml)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷

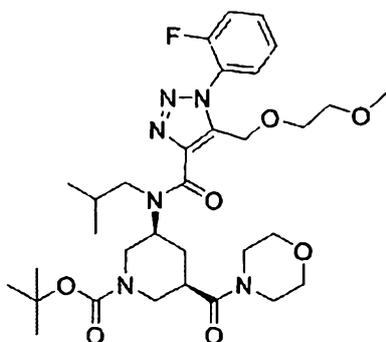
(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(195 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (2H, d), 0.97 (4H, dd), 1.42 (6H, s), 1.48 (3H, s), 2.17 (2H, br s), 2.67-3.06 (3H, m), 3.16-3.25 (4H, m), 3.29 (1H, br s), 3.33-3.56 (2H, m), 3.72 (4H, s), 3.68 (4H, s), 4.19-4.33 (1H, m), 4.51-4.81 (3H, m), 7.28-7.44 (2H, m), 7.47-7.65 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 603 (M+1)

參考例 332

(3S, 5R)-3-[[{1-(2-氟苯基)-5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[[{1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基}羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(510 mg)及三乙胺(365 μl)溶於 THF (8 ml)中，並於冰冷卻下添加甲磺醯氯(110 μl)。於 0°C 攪拌混合物 3 小時，添加 2-甲氧基乙醇(200 mg)，並於室溫攪拌該混合物 14 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，

並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(491 mg)。

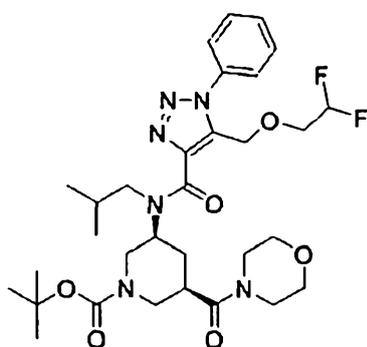
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (2H, d), 0.97 (4H, dd), 1.33-1.54 (9H, m), 1.85-2.22 (2H, m), 2.49 (1H, br s), 2.80 (2H, br s), 2.99 (1H, br s), 3.13-3.41 (6H, m), 3.41-3.58 (3H, m), 3.58-3.90 (8H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 4.64 (1H, br s), 4.76-4.96 (2H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.47-7.63 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 647 (M+1)

依參考例 270 之相同方法製得下列化合物(參考例 333)。

參考例 333

(3S, 5R)-3-[(5-[(2, 2-二氟乙氧基)甲基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

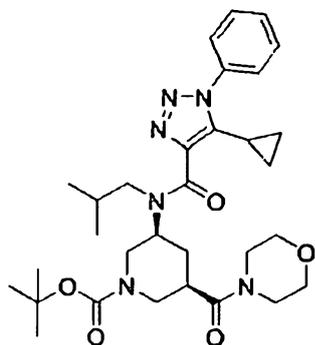


MS (ESI+, m/e) 635 (M+1)

依參考例 235 之相同方法製得下列化合物(參考例 334)。

參考例 334

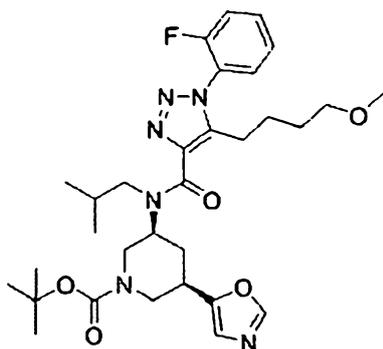
(3S, 5R)-3-[[[(5-環丙基-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS. (ESI+, m/e) 581 (M+1)

參考例 335

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(1, 3-噁唑-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-甲噁基哌啶-1-羧酸第三丁酯(235 mg)及對甲苯磺醯甲基異氰化物(tosylmethyl isocyanide)(125 mg)溶於甲醇(4 ml)中，添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，325 mg)，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2 小時。將混合物冷卻至室溫，以水稀釋，

並使用乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 100:0)溶析之部分，得到目標產物(98.5 mg)。

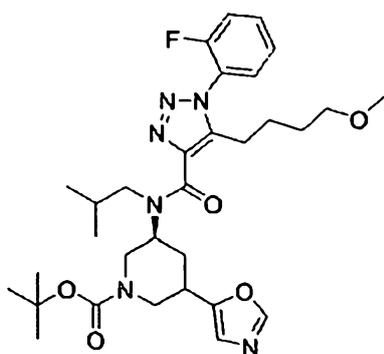
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (3H, br s), 0.99 (3H, d), 1.40-1.57 (13H, m), 1.71 (2H, br s), 1.92-2.07 (1H, m), 2.13-2.37 (1H, m), 2.68 (2H, d), 2.83 (2H, d), 2.90-3.07 (1H, m), 3.17-3.31 (5H, m), 3.48-4.05 (2H, m), 4.13-4.91 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.36 (2H, t), 7.47 (1H, t), 7.58 (1H, td), 7.81 (1H, s).

MS (ESI+, m/e) 599 (M+1)

依參考例 335 之相同方法製得下列化合物(參考例 336)。

參考例 336

(3S)-3-[[{1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(1,3-噁唑-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



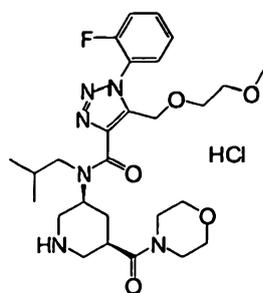
MS (ESI+, m/e) 599 (M+1)

依實施例 147 之相同方法製得下列實施例 164 至 168

所述之化合物。

實施例 164

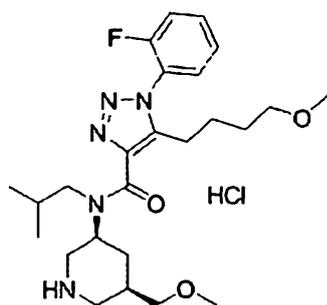
1-(2-氟苯基)-5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 547 (M+1)

實施例 165

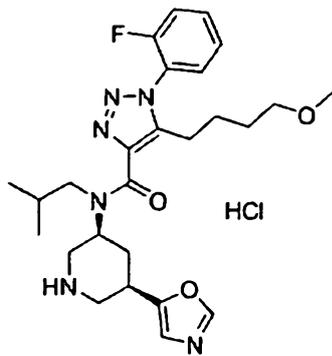
1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(甲氧基甲基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 476 (M+1)

實施例 166

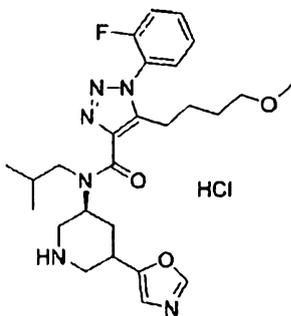
1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(1,3-噁唑-5-基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 499 (M+1)

實施例 167

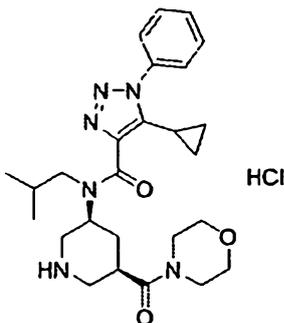
1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
[(3S)-5-(1,3-噁唑-5-基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-
羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 499 (M+1)

實施例 168

5-環丙基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羧
基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



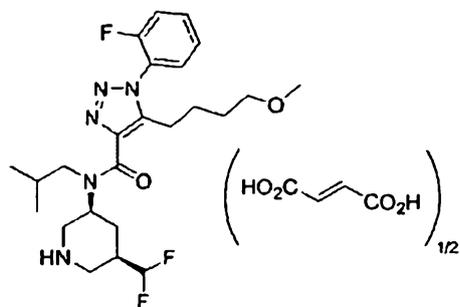
MS (ESI+, m/e) 481 (M+1)

依實施例 161 之相同方法製得下列實施例 169 所述之

化合物。

實施例 169

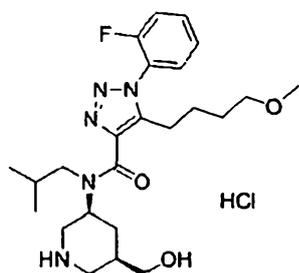
N-[(3S, 5R)-5-(二氟甲基)哌啶-3-基]-1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 482 (M+1)

實施例 170

1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



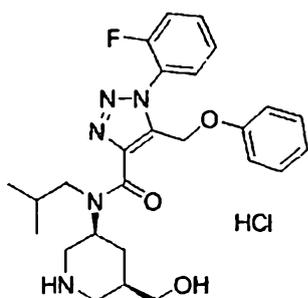
將(3S, 5R)-3-[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(400 mg)溶於 10%氯化氫-甲醇(4 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 18 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(334 mg)。

MS (ESI+, m/e) 462 (M+1)

依實施例 170 之相同方法製得下列實施例 171 至 173 所述之化合物。

實施例 171

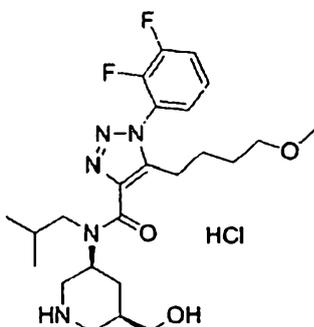
1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 482 (M+1)

實施例 172

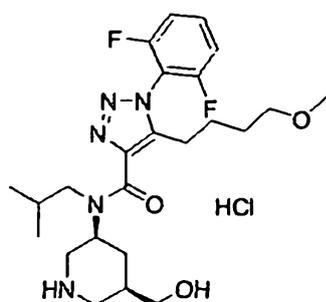
1-(2, 3-二氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 480 (M+1)

實施例 173

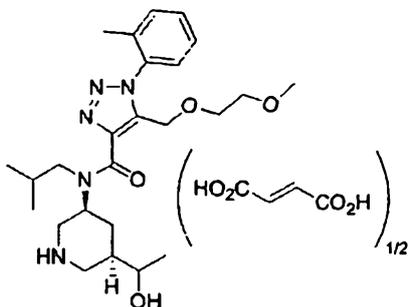
1-(2, 6-二氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(羥基甲基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 480 (M+1)

實施例 174

N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基乙基)哌啶-3-基]-5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



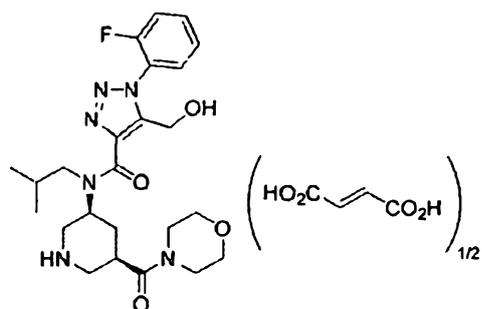
將(3R, 5S)-3-(1-羥基乙基)-5-[(5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羧基)(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(319 mg)溶於10%氯化氫-甲醇(4 ml)中，並於室溫攪拌該混合物13小時。於減壓下濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。以3.5M碳酸鉀水溶液中和殘留之水層，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下濃縮溶劑。將殘質及反丁烯二酸(27.9 mg)溶於甲醇(2 ml)中，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(254 mg)。

MS (ESI+, m/e) 474 (M+1)

依實施例 174 之相同方法製得下列實施例 175 至 184 所述之化合物。

實施例 175

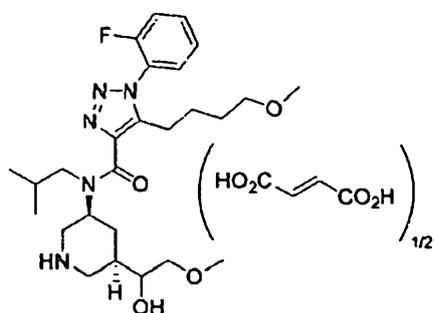
1-(2-氟苯基)-5-(羥基甲基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 489 (M+1)

實施例 176

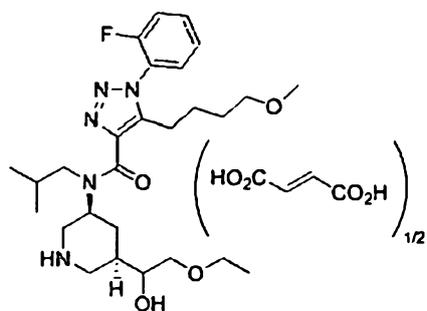
1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 506 (M+1)

實施例 177

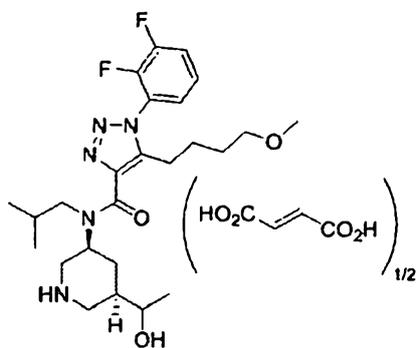
N-[(3S, 5R)-5-(2-乙氧基-1-羥基乙基)哌啶-3-基]-1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 520 (M+1)

實施例 178

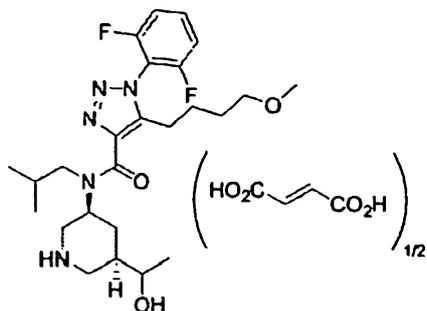
1-(2,3-二氟苯基)-N-[(3S,5R)-5-(1-羥基乙基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 494 (M+1)

實施例 179

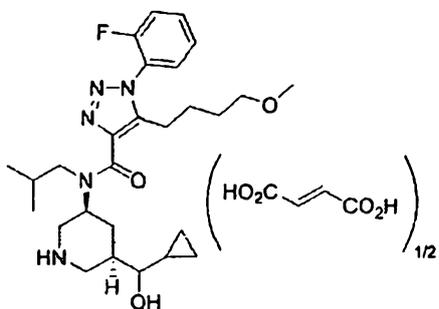
1-(2,6-二氟苯基)-N-[(3S,5R)-5-(1-羥基乙基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 494 (M+1)

實施例 180

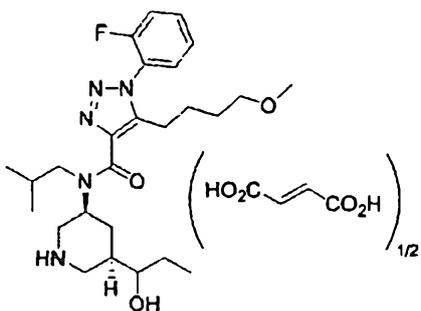
N-{(3S, 5R)-5-[環丙基(羥基)甲基]哌啶-3-基}-1-(2-氟
 苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三
 唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

實施例 181

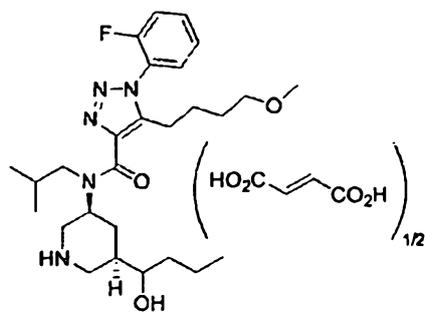
1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基丙基)哌啶-3-
 基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 490 (M+1)

實施例 182

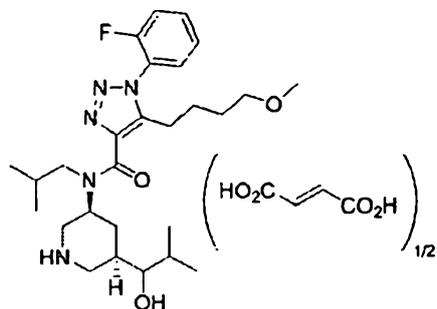
1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基丁基)哌啶-3-
 基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 504 (M+1)

實施例 183

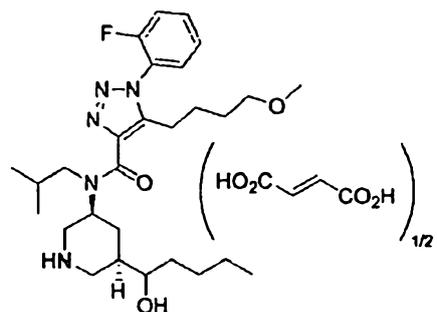
1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 504 (M+1)

實施例 184

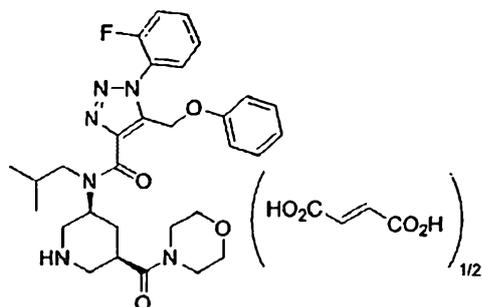
1-(2-氟苯基)-N-[(3S, 5R)-5-(1-羥基戊基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

實施例 185

1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-(苯氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



將(3S, 5R)-3-[[1-(2-氟苯基)-5-(苯氧基甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(119 mg)溶於 1M 氯化氫-乙酸乙酯(4 ml)中，於室溫攪拌該混合物 13 小時，並於減壓下濃縮。以乙酸乙酯稀釋殘質，依序以 3.5M 碳酸鉀水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷-甲醇(10:90:0 至 100:0:0 至 85:0:15)溶析之部分。將殘質溶於甲醇(2 ml)中，添加反丁烯二酸(7.9 mg)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，得到目標產物(87 mg)。

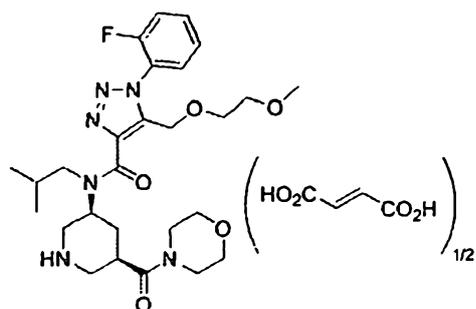
MS (ESI+, m/e) 565 (M+1)

依實施例 185 之相同方法製得下列實施例 186 至 197 所述之化合物。

實施例 186

1-(2-氟苯基)-5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-

1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯

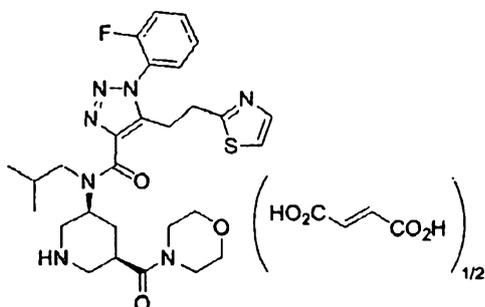


MS (ESI+, m/e) 547 (M+1)

實施例 187

1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-[2-(1, 3-噻唑-2-基)乙基]-1H-

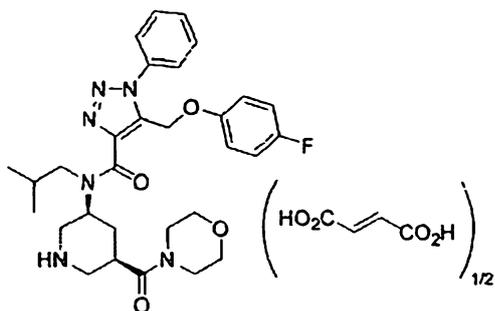
1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 570 (M+1)

實施例 188

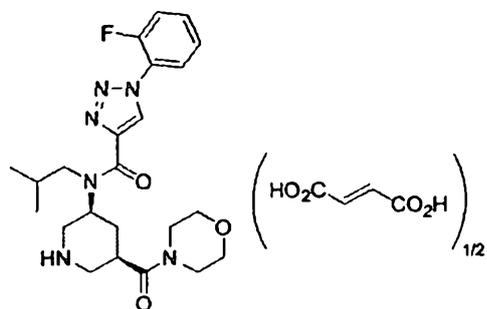
5-[(4-氟苯氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 565 (M+1)

實施例 189

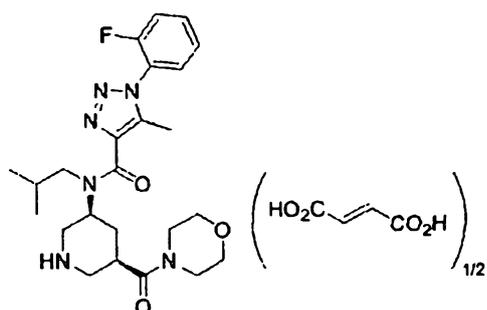
1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

實施例 190

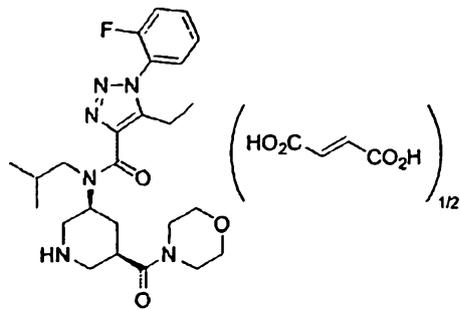
1-(2-氟苯基)-5-甲基-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 473 (M+1)

實施例 191

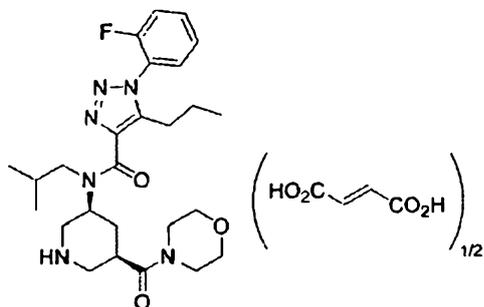
5-乙基-1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 487 (M+1)

實施例 192

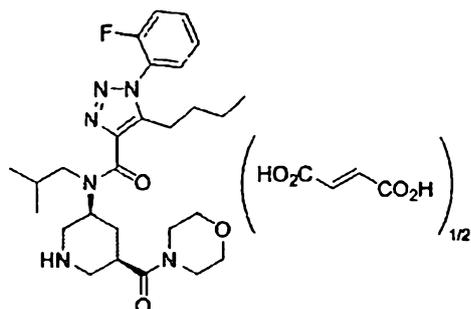
1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-丙基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺
1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 501 (M+1)

實施例 193

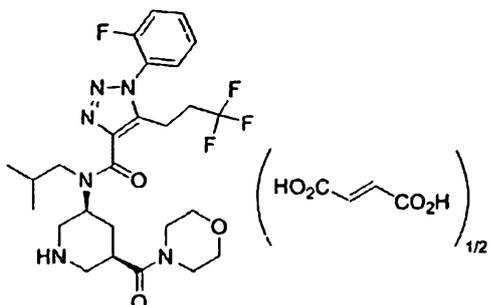
5-丁基-1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺
1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 515 (M+1)

實施例 194

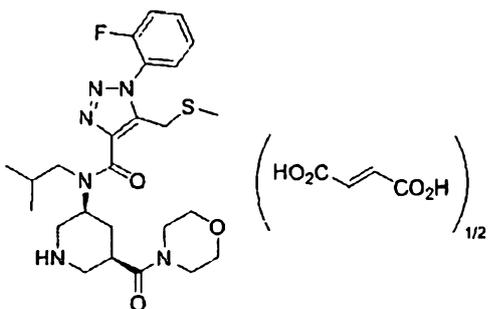
1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 555 (M+1)

實施例 195

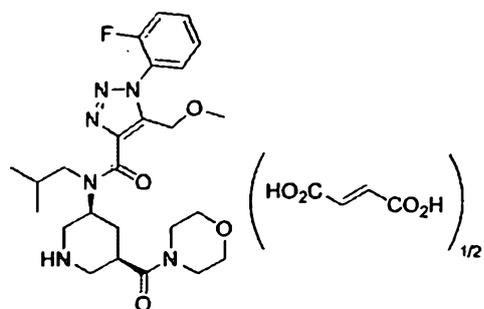
1-(2-氟苯基)-N-(2-甲基丙基)-5-[(甲基硫基)甲基]-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 519 (M+1)

實施例 196

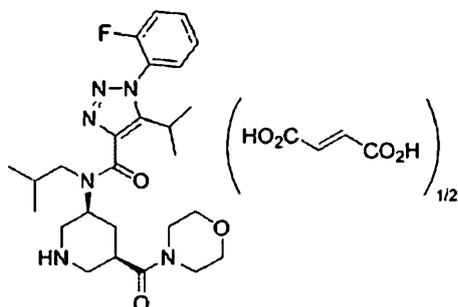
1-(2-氟苯基)-5-(甲氧基甲基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)

實施例 197

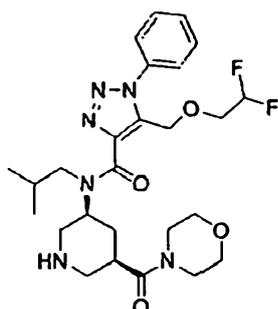
1-(2-氟苯基)-5-(1-甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺 1/2 反丁烯二酸酯



MS (ESI+, m/e) 501 (M+1)

實施例 198

5-[(2, 2-二氟乙氧基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)
 -5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺



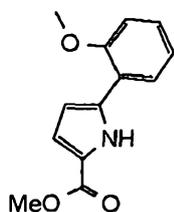
將(3S, 5R)-3-[(5-[(2, 2-二氟乙氧基)甲基]-1-苯
 基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎

啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(15.0 mg)溶於1M氯化氫-乙酸乙酯(3 ml)中，並於室溫攪拌該混合物3小時。於減壓下濃縮反應混合物，使殘質進行逆相製備型HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。以3.5M碳酸鉀水溶液中中和殘留之水層，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(3.6 mg)。

MS (ESI+, m/e) 535 (M+1)

參考例 337

5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



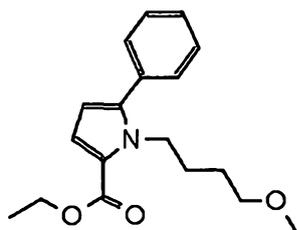
以甲醇(5 ml)稀釋28%-甲醇鈉-甲醇溶液(4.4 ml)，並冷卻至 -20°C 。添加(2E)-3-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯醛(2.4 g)及疊氮基乙酸乙酯(7.5 g)之甲醇(8 ml)溶液超過30分鐘，於 -10°C 攪拌混合物1小時且於室溫攪拌混合物2小時。將反應混合物倒入水中，並以乙醚萃取。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:4)溶析之部分，得到(2Z, 4E)-2-疊氮基-5-(2-甲氧基苯基)戊-2, 4-二烯酸甲酯(3.6 g)。將一份該產物(3.5 g)溶於氯仿(10 ml)中，添加碘化鋅(214 mg)，並於室溫攪拌該混合物12小時。將反應混合物倒入水中，並以1, 2-二氯乙烷萃取。將萃取物以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下蒸發

溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:4)溶析之部分，得到目標產物(3.26 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.88 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.57-6.66 (1H, m), 6.90-7.06 (3H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.68 (1H, d), 10.41 (1H, br s)

參考例 338

1-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯



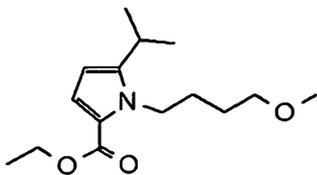
將 5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(400 mg)及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(440 mg)溶於 DMF (10 ml)中，添加碳酸鈰(780 mg)，並於 60°C 攪拌混合物 12 小時。將反應混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:4)溶析之部分，得到目標產物(430 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31-1.47 (2H, m), 1.61-1.76 (2H, m), 3.21 (2H, t), 3.22-3.23 (3H, m), 3.83 (3H, s), 6.15 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.34-7.48 (5H, m).

依參考例 338 之相同方法合成下列化合物(參考例 340 至 343)。

參考例 339

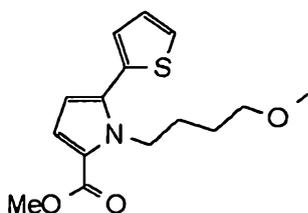
1-(4-甲氧基丁基)-5-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18-1.41 (9H, m), 1.55-1.83 (4H, m), 1.56-1.85 (3H, m), 2.95 (1H, dt), 3.28-3.47 (5H, m), 4.18-4.39 (4H, m), 5.99 (1H, t), 6.95 (1H, d).

参考例 340

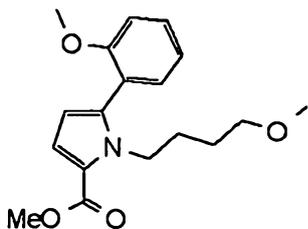
1-(4-甲氧基丁基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48-1.63 (2H, m), 1.81 (1H, m), 3.25-3.38 (3H, m), 3.27-3.35 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.46 (2H, d), 6.28 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.08-7.13 (2H, m), 7.39 (1H, dd)

参考例 341

1-(4-甲氧基丁基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯

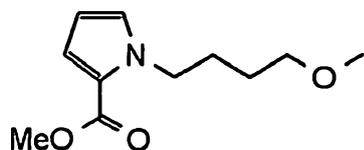


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21-1.44 (2 H, m), 1.54-1.69 (2 H, m), 3.20 (3 H, s), 3.16 (1 H, t), 3.80 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.18 (2 H, t), 4.25-4.41 (2 H, m), 6.09 (1

H, d), 6.93-7.13 (3 H, m), 7.20-7.49 (2 H, m)

參考例 342

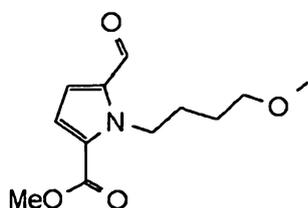
1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (2H, dd), 1.77-1.91 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.38 (2H, t), 3.81 (3H, s), 4.34 (2H, t), 6.09-6.14 (1H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 6.95 (1H, dd)

參考例 343

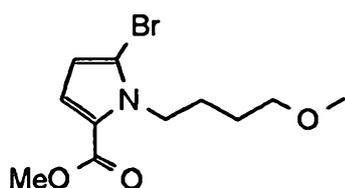
5-甲醯基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54-1.69 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.40 (2H, t), 3.88 (3H, s), 4.84 (2H, d), 6.86-6.96 (2H, m), 9.71 (1H, s)

參考例 344

5-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



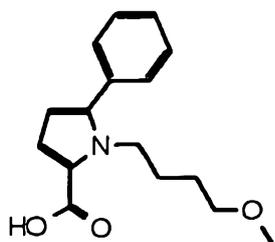
將 1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(4.5 g) 溶於二氯甲烷(30 ml)中，添加 N-溴琥珀醯亞胺(4.0 g)，並攪拌混合物 1 小時。依序以水及鹽水洗滌反應混合物，

並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:4)溶析之部分，得到目標產物(2.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (2H, dd), 1.70-1.85 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.39 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.38-4.50 (2H, m), 6.19 (1H, d), 6.94 (1H, d)

參考例 345

1-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸



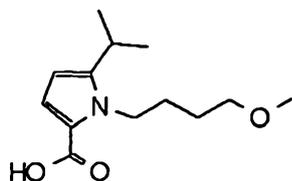
將 1-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(430 mg)溶於甲醇(2 ml)中，添加 2M 氫氧化鈉水溶液(4 ml)，並於 60°C 攪拌混合物 12 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以 6M 鹽酸將混合物之水層調整至 pH 3，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(420 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11-1.27 (2H, m), 1.44-1.60 (2H, m), 3.01-3.13 (5H, m), 4.31 (2H, t), 6.15 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.34-7.50 (5H, m), 12.15 (1H, s)

依參考例 345 之相同方法合成下列化合物(參考例 346 至 349)。

參考例 346

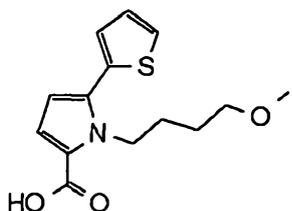
1-(4-甲氧基丁基)-5-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-2-羧酸



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53-1.83 (4H, m), 2.94 (1H, m),
3.25-3.46 (5H, m), 4.27 (2H, dd), 5.88-6.10 (1H, m),
6.95 (1H, t), 8.9(1H, br)

参考例 347

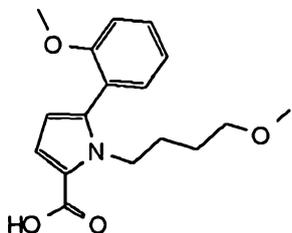
1-(4-甲氧基丁基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-羧酸



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (2 H, d), 1.73-1.88 (3 H, m),
3.22-3.39 (3 H, m), 4.42 (2 H, d), 6.29 (1 H, d), 7.11
(3 H, d), 7.39 (1 H, dd)

参考例 348

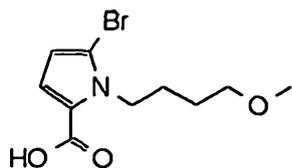
1-(4-甲氧基丁基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-羧酸



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21-1.42 (2H, m), 1.57-1.72 (1H, m),
3.18 (5H, t), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.13 (1H,
d), 6.94-7.09 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.42 (1H,
dd)

参考例 349

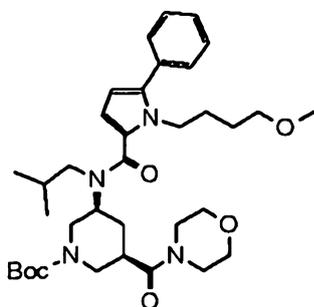
5-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-羧酸



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56-1.70 (2H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (2H, t), 4.38-4.55 (2H, m), 6.25 (1H, d), 7.10 (1H, d)

參考例 350

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-1H-吡咯-2-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



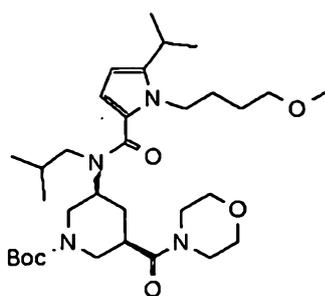
將二異丙基乙基胺(0.449 ml)添加至 1-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸(137 mg)、(3R, 5S)-5-(異丁基胺基)哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(134 mg)、氬-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(168 mg)及 1, 2-二氯乙烷(5 ml)之混合物中，並於室溫攪拌該混合物 12 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並使其分層。以乙酸乙酯萃取水層，合併有機層並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並減壓濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(150 mg)。

MS (ESI+, m/e) 625 (M+1)

依參考例 350 之相同方法合成下列化合物(參考例 351 至 354)。

參考例 351

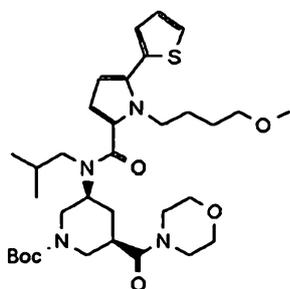
(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-5-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 592 (M+1)

參考例 352

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

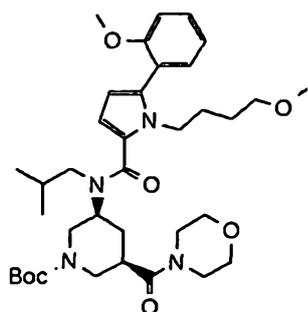


MS (ESI+, m/e) 631 (M+1)

參考例 353

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)

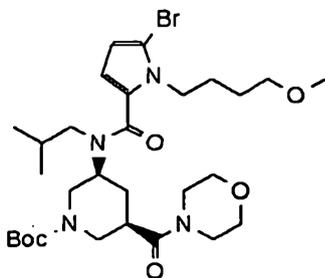
哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 655 (M+1)

参考例 354

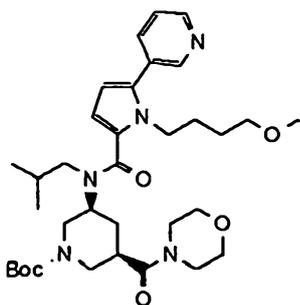
(3S, 5R)-3-[[[5-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 628 (M+1)

参考例 355

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



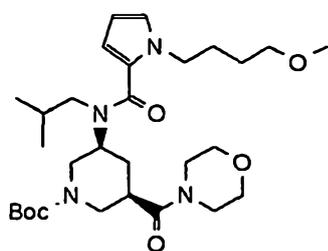
將(3S, 5R)-3-[[[5-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯

-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(188 mg)、吡啶-3-基硼酸(41 mg)、肆(三苯基膦)鈰(0)(35 mg)、碳酸鈉(371 mg)、乙醇(2 ml)、甲苯(2 ml)及水(2 ml)之混合物於迴流加熱 12 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並將殘質懸浮於乙酸乙酯中，並以水洗滌。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，並過濾收集結晶，得到目標產物(200 mg)。

MS (ESI+, m/e) 626 (M+1)

參考例 356

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



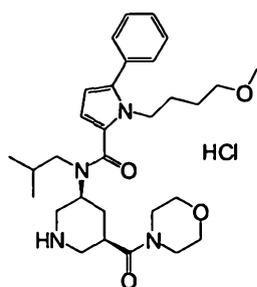
於 80°C 攪拌(3S, 5R)-3-[[[5-溴-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(220 mg)、吡啶-2-基硼酸(65 mg)、碳酸鈉(370 mg)、肆(三苯基膦)鈰(40 mg)、乙醇(2 ml)、甲苯(2 ml)及水(2 ml)之混合物 12 小時。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於乙酸乙酯-水中，並以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。

使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(240 mg)。

MS (ESI+, m/e) 549 (M+1)

實施例 199

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺鹽酸鹽



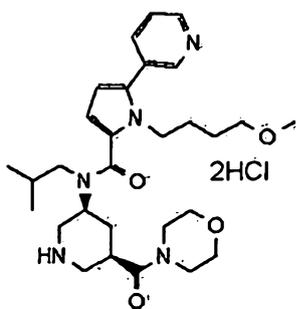
將(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)溶於乙酸乙酯(5 ml)中，添加4N 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(110 mg)。

MS (ESI+, m/e) 525 (M+1)

依實施例 199 之相同方法合成下列化合物。

實施例 200

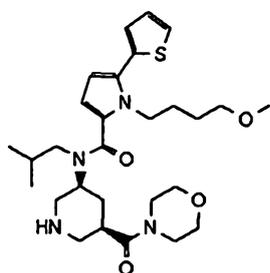
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 526 (M+1)

實施例 201

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-(噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-羧醯胺



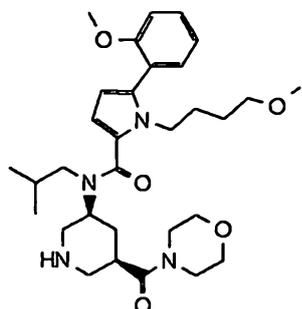
將(3S, 5R)-3-[[1-(4-甲氧基丁基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(65 mg)溶於乙酸乙酯(2 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯(5 ml)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，使殘質進行逆相製備型 HPLC，並於減壓下濃縮該溶析部分。以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和殘留之水層，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(20 mg)。

MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

依實施例 201 之相同方法合成下列化合物。

實施例 202

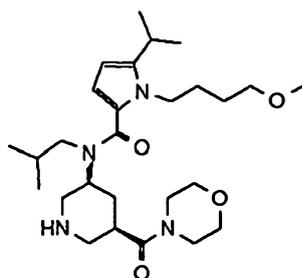
1-(4-甲氧基丁基)-5-(2-甲氧基苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-吡咯-2-羧醯胺



MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

實施例 203

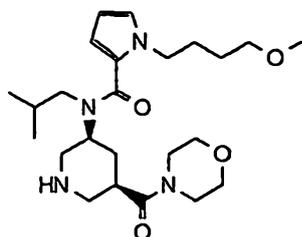
1-(4-甲氧基丁基)-5-(1-甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-吡咯-2-羧醯胺



MS (ESI+, m/e) 492 (M+1)

實施例 204

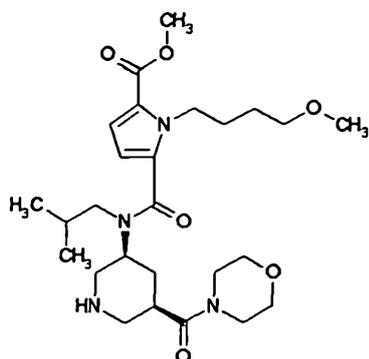
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-吡咯-2-羧醯胺



MS (ESI+, m/e) 450 (M+1)

實施例 205

1-(4-甲氧基丁基)-5-{(2-甲基丙基)[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]胺甲醯基}-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



將 5-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-2-羧酸(160 mg)、參考例 22 所得之(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(250 mg)及 N, N-二異丙基乙基胺(630 μ l)溶於 1, 2-二氯乙烷(10 ml)中，添加氣-N, N, N', N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(410 mg)，並於室溫攪拌該混合物 3 小時。於濃縮下反應混合物，以碳酸鈣水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 10:0)溶析之部分。將殘質溶於 DMA(10 ml)中，添加碳酸銫(790 mg)及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(230 mg)，並於 70°C 攪拌混合物過夜。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。將殘質溶於 TFA (1.0 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘，並於減壓下濃縮。藉由 HPCL 純化這混合物，濃縮目標部分，以碳

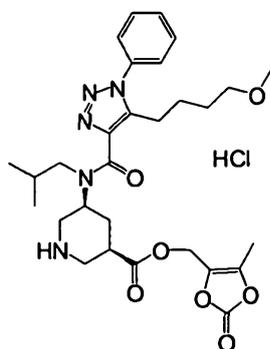
酸鈣水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(62.9 mg)。

MS (ESI+, m/e) 507 (M+1)

依實施例 7 之相同方法製得下列化合物(實施例 206)。

實施例 206

(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(5-甲基-2-酮基-1, 3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯鹽酸鹽

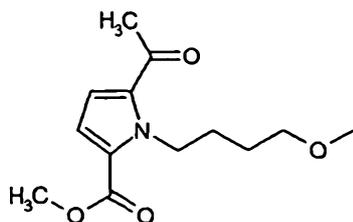


MS (ESI+, m/e) 570 (M+1)

依參考例 362 之相同方法製得下列化合物(參考例 357)。

參考例 357

5-乙醯基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



MS (ESI+, m/e) 254 (M+1)

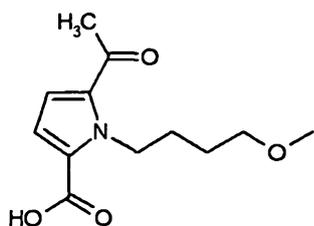
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.57-1.82 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.32

(3H, s), 3.40 (2H, t), 3.85 (3H, s), 4.84 (2H, t), 6.88 (2H, s).

依參考例 11 之相同方法製得下列化合物(參考例 358)。

參考例 358

5-乙醯基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-羧酸

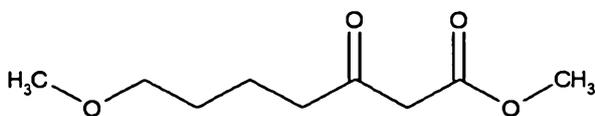


MS (ESI+, m/e) 240 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.58-1.68 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.42 (2H, t), 4.85 (2H, t), 6.92 (1H, d), 7.04 (1H, d), 8.66 (1H, br).

參考例 359

7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯



將 5-甲氧基戊酸(26.4 g)之 THF(250 ml)溶液冷卻至 0°C 至 5°C，並滴加草醯氯(50.8 g)超過 30 分鐘。於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮溶劑。

將 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(28.8 g)之二氯甲烷(300 ml)溶液冷卻至 0°C 至 5°C，添加吡啶(31.6 g)，並滴加 5-甲氧基戊醯氯/二氯甲烷溶液(20 ml)超過 30 分鐘。於 0°C 至 5°C 攪拌混合物 1 小時。

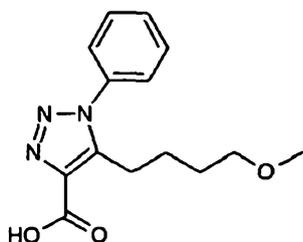
將反應混合物倒入 0.5N 鹽酸(300 ml)中，以水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於甲醇(450 ml)中，於迴流下攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮溶劑，並於減壓下蒸餾殘質。收集在 90°C 至 92°C 於 0.3 mmHg 減壓之蒸餾之部分，得到呈油狀之目標產物(27.4 g)。

MS (ESI+, m/e) 189 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.55-1.72 (4H, m), 2.57 (2H, t), 3.31 (3H, t), 3.37 (3H, t), 3.45 (2H, s), 3.73 (3H, s).

參考例 360

5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



將氫化鈉(60%於油中，2 g)於 DMF (50 ml)之溶液冷卻至 0°C 至 5°C，添加 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(9.4 g)，並於 0°C 至 5°C 攪拌混合物 30 分鐘。添加疊氮苯(6 g)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮溶劑，將甲醇(100 ml)添加至殘質中，並進一步添加 4N 氫氧化鈉水溶液(20 ml)。於 60°C 攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並將水(100 ml)添加至殘質中。添加 6N 鹽酸以進行中和作用，並以乙酸乙酯(100 ml×2)萃取混合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到呈白

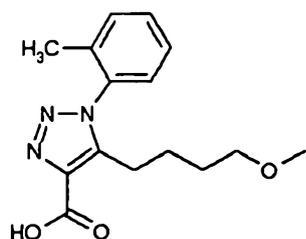
色粉末之目標產物(7.2 g)。

MS (ESI+, m/e) 276 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49-1.70 (4H, m), 3.04 (2H, t), 3.27 (3H, s), 3.31 (2H, t), 7.44-7.49 (2H, m), 7.58-7.61 (3H, m), 8.76 (1H, br).

參考例 361

5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



將氫化鈉(60%於油中, 280 mg)之 DMF(10 ml)溶液冷卻至 0°C 至 5°C, 添加 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(1.32 g), 並於 0°C 至 5°C 攪拌混合物 30 分鐘。然後添加 1-疊氮基-2-甲基苯(932 mg), 並於室溫攪拌該混合物 15 小時。於減壓下濃縮溶劑, 將甲醇(10 ml)添加至殘質中, 添加 4N 氫氧化鈉水溶液(5 ml), 並於 60°C 攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑, 並將水(20 ml)添加至殘質中。添加 6N 鹽酸以進行中和作用, 並以乙酸乙酯(20 ml \times 2)萃取該混合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物, 並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析, 並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分, 得到呈油狀之目標產物(930 mg)。

MS (ESI+, m/e) 290 (M+1)

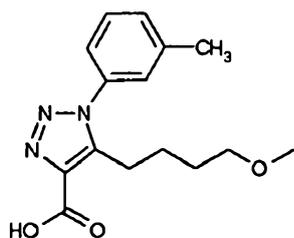
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48-1.62 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.88

(2H, t), 3.24 (3H, s), 3.27 (2H, t), 7.24-7.28 (1H, m), 7.38-7.54 (3H, m), 8.61 (1H, br).

依參考例 361 之相同方法製得下列化合物(參考例 362 至 372)。

參考例 362

5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

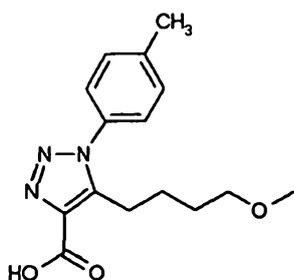


MS (ESI+, m/e) 290 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50-1.70 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.03 (2H, t), 3.27 (3H, s), 3.31 (2H, t), 7.24 (2H, t), 7.40 (1H, d), 7.47 (1H, t), 9.69 (1H, br).

參考例 363

5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



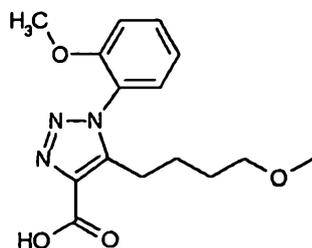
MS (ESI+, m/e) 290 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.49-1.69 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.31 (2H, t), 7.36 (4H, q),

10.71 (1H, br).

参考例 364

5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

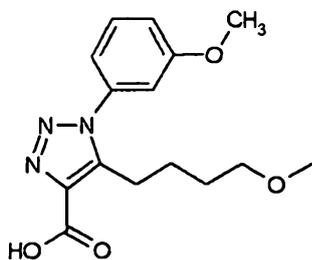


MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43-1.63 (4H, m), 2.88 (2H, br s), 3.25 (3H, s), 3.27 (2H, t), 3.80 (3H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.35 (1H, dd), 7.56 (1H, dt), 10.23 (1H, br).

参考例 365

5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



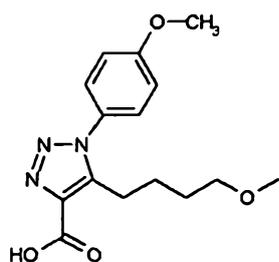
MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51-1.71 (4H, m), 3.05 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.32 (2H, t), 3.88 (3H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.48 (1H, t), 10.43 (1H, br).

参考例 366

5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-

羧酸

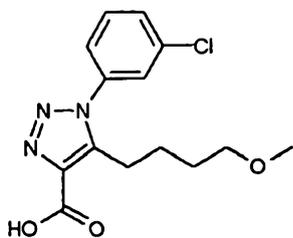


MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52-1.66 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.90 (3H, s), 7.07 (2H, d), 7.36 (2H, d), 9.85 (1H, br).

参考例 367

1-(3-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

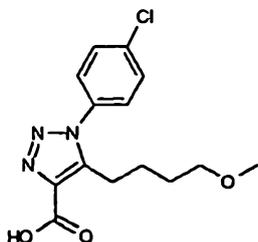


MS (ESI+, m/e) 310 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52-1.71 (4H, m), 3.06 (2H, t), 3.29 (3H, s), 3.34 (2H, t), 7.37-7.43 (1H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 9.31 (1H, br).

参考例 368

1-(4-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

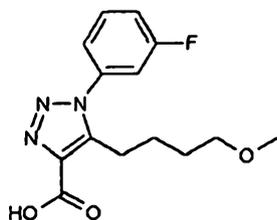


MS (ESI+, m/e) 310 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50-1.70 (4H, m), 3.03 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.32 (2H, t), 7.42 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.83 (1H, br).

参考例 369

1-(3-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

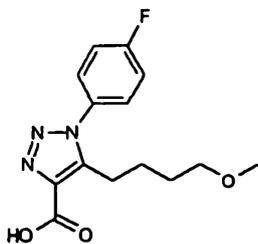


MS (ESI+, m/e) 294 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52-1.72 (4H, m), 3.07 (2H, t), 3.29 (3H, s), 3.34 (2H, t), 7.23-7.35 (3H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 9.06 (1H, br).

参考例 370

1-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

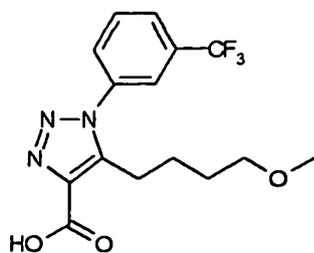


MS (ESI+, m/e) 294 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51-1.69 (4H, m), 3.02 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.33 (2H, t), 7.26-7.32 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 10.15 (1H, br).

参考例 371

5-(4-甲氧基丁基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

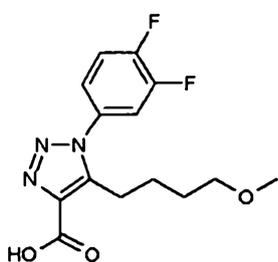


MS (ESI+, m/e) 344 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53-1.73 (4H, m), 3.07 (2H, t), 3.27 (3H, s), 3.33 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.78 (2H, t), 7.89 (1H, d), 10.18 (1H, br).

參考例 372

1-(3,4-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

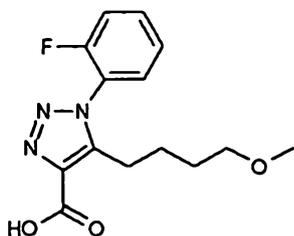


MS (ESI+, m/e) 312 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53-1.71 (4H, m), 3.05 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.35 (2H, t), 7.25-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 9.61 (1H, br).

參考例 373

1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



將 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(2.0 g)之甲醇(70 ml)

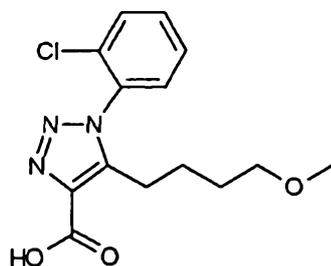
溶液冷卻至 0°C 至 5°C，添加 1-疊氮基-2-氯苯(960 mg)及 28% 甲醇鈉 甲醇溶液(2 g)，並於 60°C 攪拌混合物 3 小時。然後添加 1N 氫氧化鈉(14 ml)，並於 60°C 攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並將水(20 ml)添加至殘質中。添加 1N 鹽酸以進行中和作用，並以乙酸乙酯(50 ml×2)萃取混合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到呈油狀之目標產物(1.61 g)。

MS (ESI+, m/e) 294 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45-1.64 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.25 (3H, s), 3.29 (2H, t), 7.33-7.41 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 9.27 (1H, br).

參考例 374

1-(2-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



將 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(2.0 g)之 甲醇(70 ml) 溶液冷卻至 0°C 至 5°C，添加 1-疊氮基-2-氯苯(1.08 g)及 28% 甲醇鈉 甲醇溶液(2 g)，並於 60°C 攪拌混合物 3 小時。然後添加 1N 氫氧化鈉(14 ml)，並於 60°C 攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並將水(20 ml)添加至殘質中。添加 1N 鹽酸以進行中和作用，以乙酸乙酯(50 ml×2)萃取混

合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到呈粉末狀之目標產物(1.26 g)。

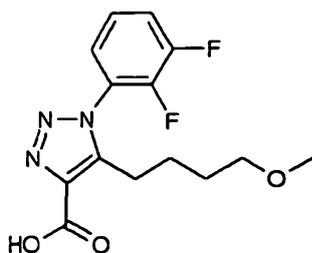
MS (ESI+, m/e) 310 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46-1.59 (4H, m), 2.92 (2H, t), 3.25 (3H, s), 3.29 (2H, t), 7.44-7.67 (4H, m), 9.43 (1H, br).

依參考例 374 之相同方法製得下列化合物(參考例 375 至 377)。

參考例 375

1-(2,3-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

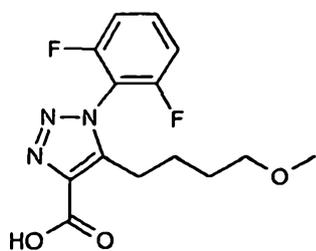


MS (ESI+, m/e) 312 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.48-1.67 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.31 (2H, t), 7.28-7.40 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.88 (1H, br).

參考例 376

1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

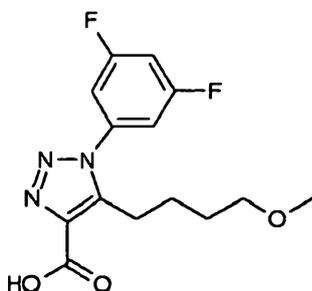


MS (ESI+, m/e) 312 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48-1.67 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.31 (2H, t), 7.20 (2H, t), 7.57-7.67 (1H, m), 8.69 (1H, br).

参考例 377

1-(3,5-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

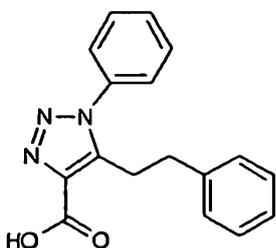


MS (ESI+, m/e) 312 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55-1.73 (4H, m), 3.10 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.36 (2H, t), 7.05-7.15 (3H, m), 9.78 (1H, br).

参考例 378

1-苯基-5-(2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



將 3-酮基-5-苯基戊酸乙酯(1.1 g)之甲醇(50 ml)溶

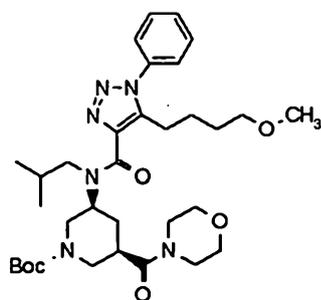
液冷卻至 0°C 至 5°C，添加疊氮苯(600 mg)及 28% 甲醇鈉甲醇溶液(965 mg)，並於 60°C 攪拌混合物 3 小時。然後添加 1N 氫氧化鈉(10 ml)，並於 60°C 攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑並添加水(20 ml)。添加 1N 鹽酸以進行中和作用，並以乙酸乙酯(30 ml×2)萃取混合物。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到呈粉末狀之目標產物(480 mg)。

MS (ESI+, m/e) 294 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.93 (2H, t), 3.31 (2H, t), 6.93-6.96 (2H, m), 7.14-7.21 (5H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 9.23 (1H, br).

參考例 379

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將 5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸(138 mg)、(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(185 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(345 μl)溶於 1, 2-二氯乙烷(5 ml)中，添加氣

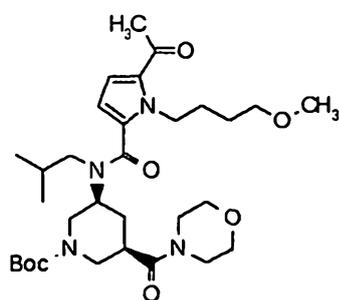
-N, N, N', N' -四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(154 mg), 並於室溫攪拌該混合物 15 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物, 並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析, 並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(10:90 至 100:0)溶析之部分, 得到呈非晶質化合物之目標產物(235 mg)。

MS (ESI+, m/e) 627 (M+1)

依參考例 379 之相同方法製得下列化合物(參考例 380 至 381)。

參考例 380

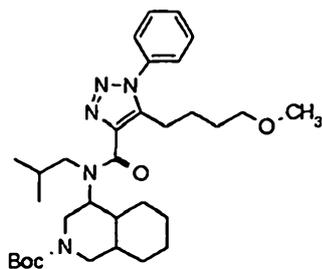
(3S, 5R)-3-[[[5-乙醯基-1-(4-甲氧基丁基)-1H-吡咯-2-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 591 (M+1)

參考例 381

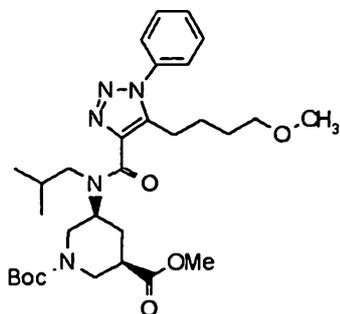
4-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]八氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 568 (M+1)

參考例 382

(3R, 5S)-5-[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]吡啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



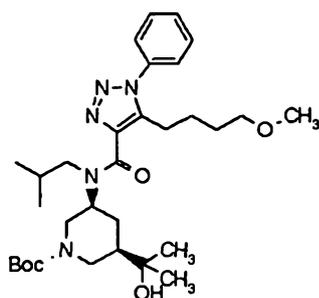
將亞硫醯氯(0.876 ml)及 DMF(5 滴)添加至 5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(2.75 g)之 THF (50 ml)溶液中，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並使殘質與甲苯(25 ml)共沸。將所得殘質溶於 THF(10 ml)中，添加至 (3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]吡啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(3.14 g)及二異丙基乙基胺(5.2 g)之 THF(50 ml)溶液，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯(50 ml)萃取。依序以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下

濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 50:50)溶析之部分，得到目標產物(4.32 g)。

MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

參考例 383

(3R, 5S)-3-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



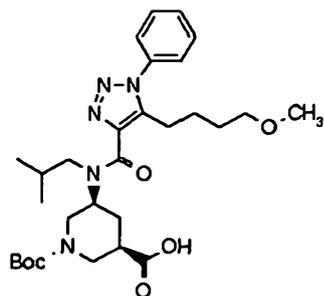
將(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(286 mg)之 THF(5 ml)溶液冷卻至 -40°C 。於其中添加甲基鎂溴化物(3M-乙醚溶液, 1 ml)，並於相同溫度攪拌該混合物 30 分鐘。將飽和氯化銨水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯(10 ml \times 2)萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質以矽膠管柱層析[溶析液：正己烷-乙酸乙酯(7:3 \rightarrow 3:7)]純化，得到呈非晶質化合物之目標產物(180 mg)。

MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

參考例 384

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁

基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

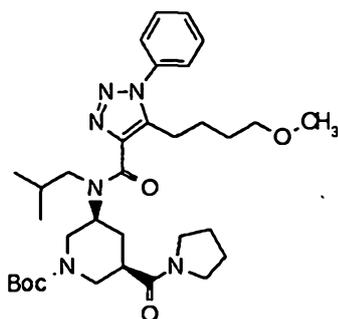


將 4N 氫氧化鈉水溶液(10 ml)添加至(3R,5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.715 g)之甲醇(10 ml)溶液中，並於 65°C 攪拌混合物 30 分鐘。於減壓下濃縮溶劑，以 10%檸檬酸水溶液中中和殘質。以乙酸乙酯(20 ml×2)萃取該混合物，並以無水硫酸鈉乾燥萃取物。於減壓下蒸發溶劑，得到呈非晶質化合物之目標產物(1.56 g)。

MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

參考例 385

(3S,5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基

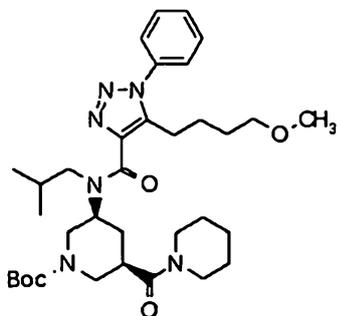
丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(279 mg)、吡咯啉(42 μ l)、WSC·HCl (144 mg)、HOBt(107 mg)、二異丙基乙基胺(255 μ l)及 DMF (3 ml)之溶液於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯(20 ml)萃取釋出的油狀物。依序以水及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到呈非晶質化合物之目標產物(245 mg)。

MS (ESI+, m/e) 611 (M+1)

依參考例 385 之相同方法製得下列化合物(參考例 386 至 387)。

參考例 386

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

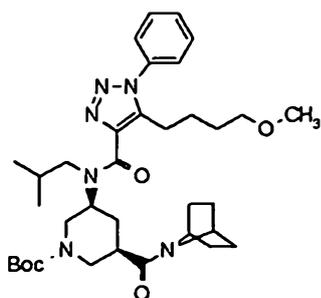


MS (ESI+, m/e) 625 (M+1)

參考例 387

(3R, 5S)-3-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-

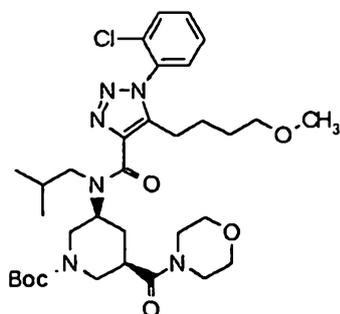
甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 637 (M+1)

參考例 388

(3S, 5R)-3-[[1-(2-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將亞硫醯氯(0.11 ml)及 DMF(1 滴)添加至 1-(2-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(155 mg)之 THF(5 ml)溶液中，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並使殘質與甲苯(5 ml)共沸。將所得殘質溶於 THF (5 ml)中，添加至(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(185 mg)及二異丙基乙基胺(0.345 ml)之 THF (5 ml)溶液，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯(10 ml)萃取。依序以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫

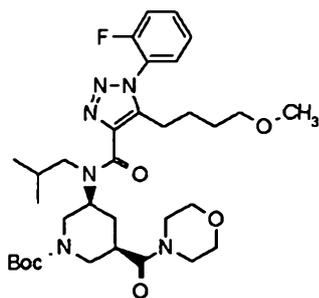
酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以己烷-乙酸乙酯(5:95 至 30:70)溶析之部分，得到目標產物(280 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83-1.00 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.49-1.55 (4H, m), 1.90-2.16 (2H, m), 2.47 (1H, br. s), 2.76-2.97 (5H, m), 3.21-3.25 (6H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 3.61-3.73 (8H, m), 4.23-4.28 (2H, m), 4.68 (1H, br. s), 7.42-7.65 (4H, m).

MS (ESI+, m/e) 662 (M+1)

參考例 389

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將亞硫醯氯(1.2 ml)及 DMF(5 滴)添加至 1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸(1.61 g)之 THF(20 ml)溶液中，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並使殘質與甲苯(20 ml)共沸。將所得殘質溶於 THF(5 ml)中，添加至(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.03 g)及二異丙基乙基胺(3.9 ml)

之 THF (30 ml) 溶液，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯 (50 ml) 萃取。依序以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以己烷-乙酸乙酯 (5:95 至 30:70) 溶析之部分，得到目標產物 (2.64 g)。

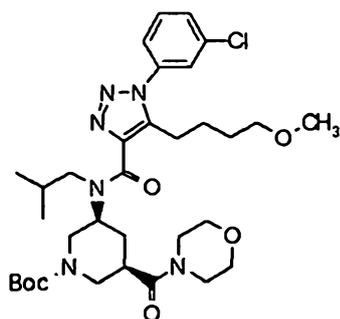
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84-0.99 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.48-1.55 (4H, m), 1.90-2.16 (2H, m), 2.44 (1H, br. s), 2.61-2.99 (5H, m), 3.20-3.28 (6H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 3.61-3.76 (8H, m), 4.23 (2H, br. s), 4.66 (1H, br. s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.56-7.63 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 645 (M+1)

依參考例 389 之相同方法製得下列化合物 (參考例 390 至 399)。

參考例 390

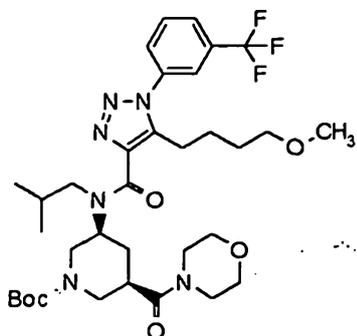
(3S, 5R)-3-[[[1-(3-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 662 (M+1)

參考例 391

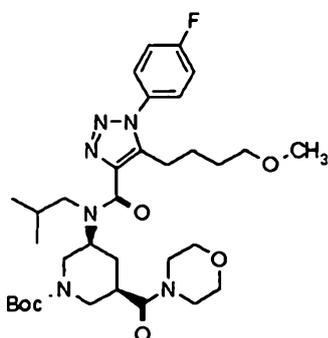
(3S, 5R)-3-[(5-(4-甲氧基丁基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基)(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 695 (M+1)

參考例 392

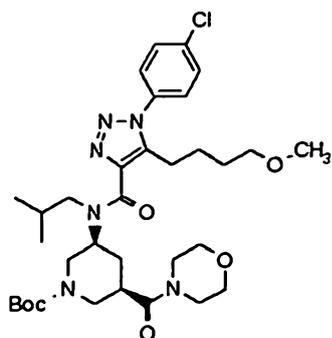
(3S, 5R)-3-[[[1-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 645 (M+1)

參考例 393

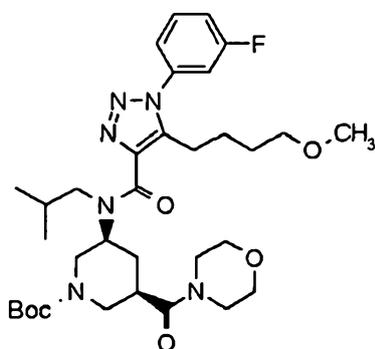
(3S, 5R)-3-[[[1-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 662 (M+1)

參考例 394

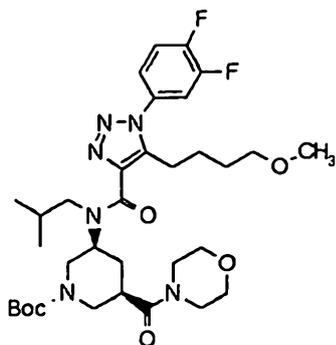
(3S, 5R)-3-[[[1-(3-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 645 (M+1)

參考例 395

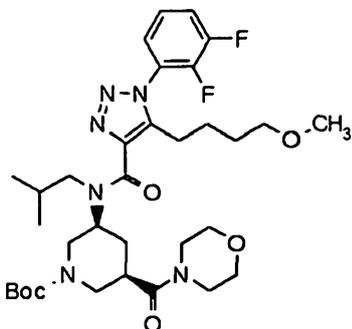
(3S, 5R)-3-[[[1-(3,4-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 663 (M+1)

參考例 396

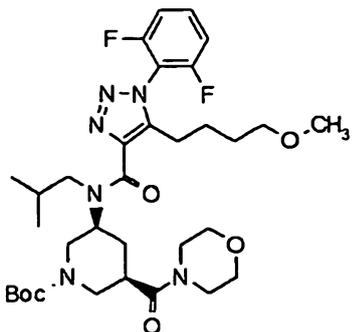
(3S, 5R)-3-[[[1-(2,3-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 663 (M+1)

參考例 397

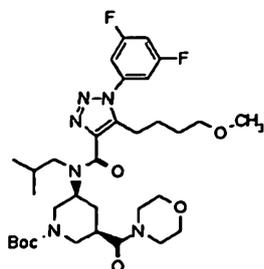
(3S, 5R)-3-[[[1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 663 (M+1)

參考例 398

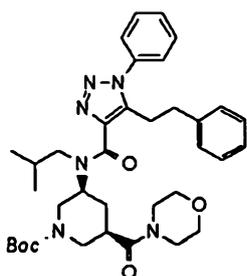
(3S, 5R)-3-[[[1-(3,5-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 663 (M+1)

參考例 399

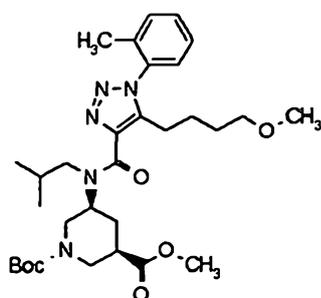
(3S, 5R)-3-[(2-甲基丙基){[1-苯基-5-(2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 645 (M+1)

參考例 400

(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



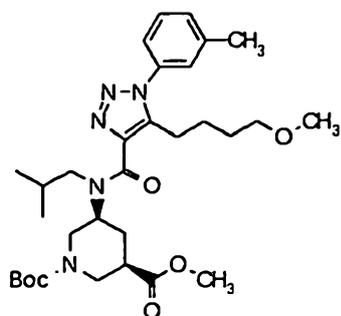
將亞硫醯氯(0.7 ml)及 DMF(1 滴)添加至 5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸(930 mg)於 THF(10 ml)之溶液中，並於迴流下加熱攪拌該混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，並使殘質與甲苯(5 ml)共沸。將所得殘質溶於 THF(1 ml)中，添加至(3R, 5S)-5-[(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.0 g)及二異丙基乙基胺(2.2 ml)之 THF(10 ml)溶液，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋，並以乙酸乙酯(20 ml)萃取。依序以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(5:95 至 50:50)溶析之部分，得到呈油狀之目標產物(1.47 g)。

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

依參考例 400 之相同方法製得下列化合物(參考例 401 至 405)。

參考例 401

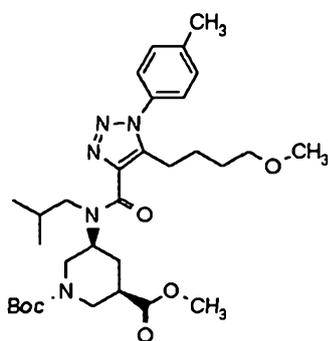
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

参考例 402

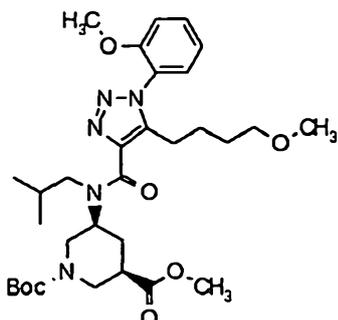
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

参考例 403

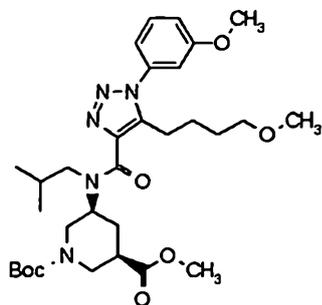
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 602 (M+1)

参考例 404

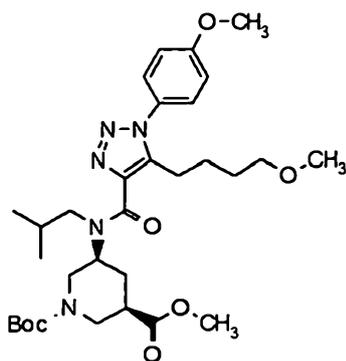
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 602 (M+1)

参考例 405

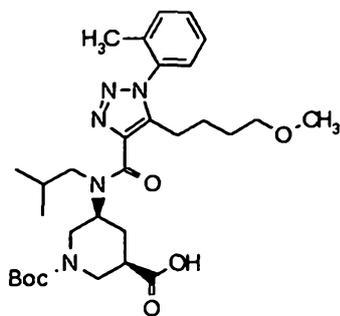
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 602 (M+1)

参考例 406

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



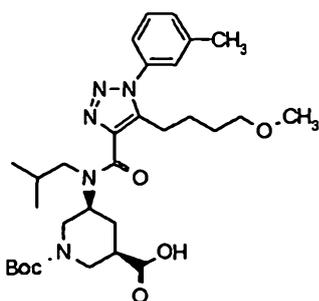
將 4N 氫氧化鈉水溶液 (5 ml) 添加至 (3R, 5S)-5-
 [{[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-基] 羰基 } (2-甲基丙基) 胺基] 哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三
 丁酯 3-甲酯 (1.47 g) 之甲醇 (10 ml) 溶液中，並於 50°C 攪
 拌混合物 30 分鐘。於減壓下濃縮溶劑，以 10% 檸檬酸水溶
 液中和殘質，以乙酸乙酯 (30 ml x 2) 萃取，並以無水硫酸鈉
 乾燥萃取物。於減壓下蒸發溶劑，得到呈非晶質化合物之
 目標產物 (1.3 g)。

MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

依參考例 406 之相同方法製得下列化合物 (參考例 407
 至 411)。

參考例 407

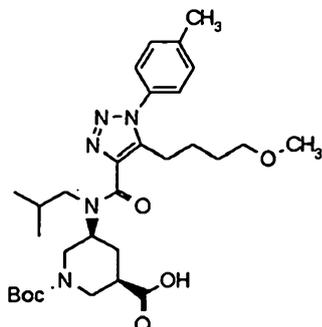
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[{[5-(4-甲氧基丁
 基)-1-(3-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基] 羰基 } (2-甲基
 丙基) 胺基] 哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

參考例 408

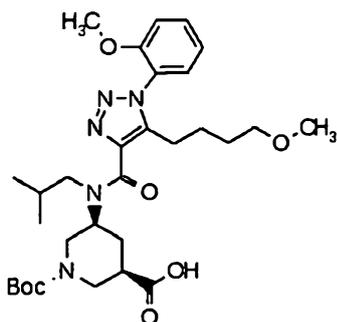
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

參考例 409

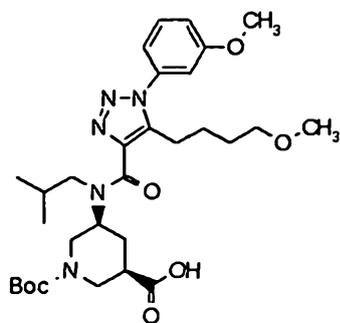
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 588 (M+1)

參考例 410

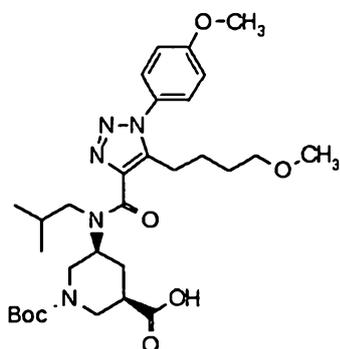
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 588 (M+1)

參考例 411

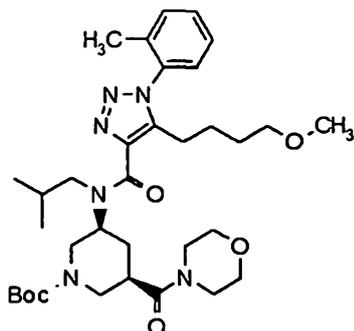
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 588 (M+1)

參考例 412

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基

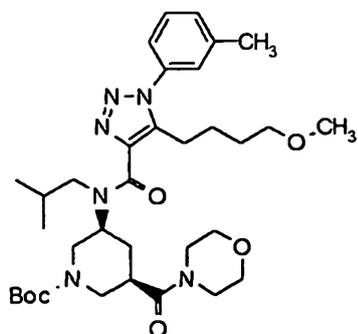
丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(286 mg)、嗎啉(44 μ l)、WSC·HCl(144 mg)、HOBT(107 mg)、二異丙基乙基胺(255 μ l)及DMF(3 ml)之溶液於室溫攪拌15小時。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯(20 ml)萃取釋出的油狀物。依序以水及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到呈非晶質化合物之目標產物(255 mg)。

MS (ESI+, m/e) 641 (M+1)

依參考例 412 之相同方法製得下列化合物(參考例 413 至 417)。

參考例 413

(3S, 5R)-3-[{[5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(3-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

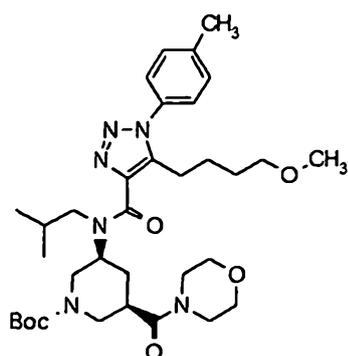


MS (ESI+, m/e) 641 (M+1)

參考例 414

(3S, 5R)-3-[{[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(4-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-

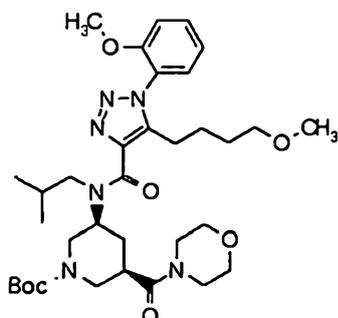
基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 641 (M+1)

参考例 415

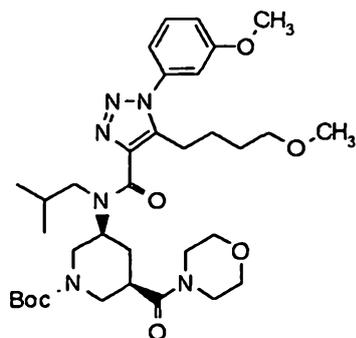
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 657 (M+1)

参考例 416

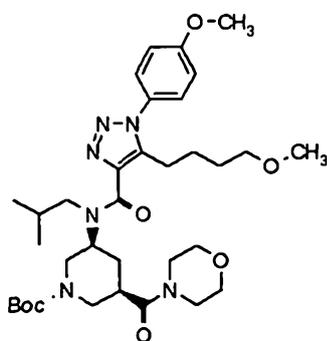
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 657 (M+1)

參考例 417

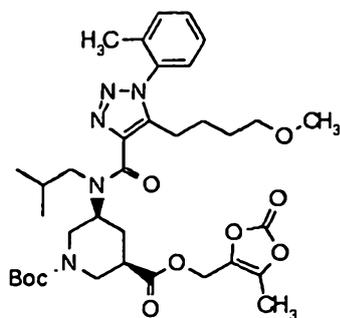
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 657 (M+1)

參考例 418

(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]吡啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-[(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]酯



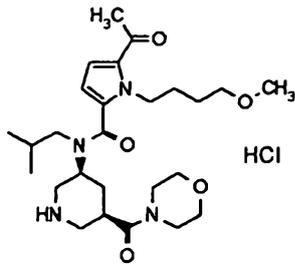
於冰冷卻下將甲苯磺醯氯(64 mg)、DMAP (12 mg)及碳酸鉀(90 mg)添加至(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(286 mg)及4-(羥基甲基)-5-甲基-1, 3-二氧雜環戊烯-2-酮(78 mg)之DMA(5 ml)之溶液中，於 0°C 攪拌混合物 6 小時且於室溫攪拌混合物 15 小時。將反應混合物倒入冰冷的 5%檸檬酸水溶液(10 ml)中，並以乙酸乙酯(20 ml)萃取釋出的油狀物。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以己烷-乙酸乙酯(50:50)溶析之部分，得到呈非晶質化合物之目標產物(210 mg)。

MS (ESI+, m/e) 684 (M+1)

依實施例 2 之相同方法製得下列化合物(實施例 207 至 230)。

實施例 207

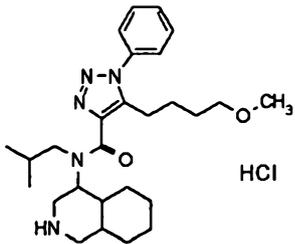
5-乙醯基-1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-吡咯-2-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 517 (M+1)

實施例 208

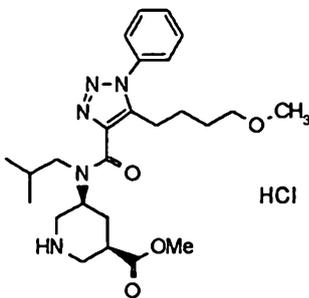
N-(十氫異喹啉-4-基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 468 (M+1)

實施例 209

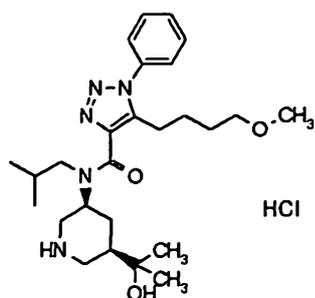
(3R,5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

實施例 210

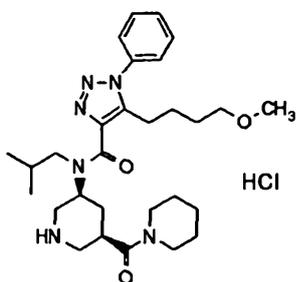
N-[(3S,5R)-5-(1-羥基-1-甲基乙基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

實施例 211

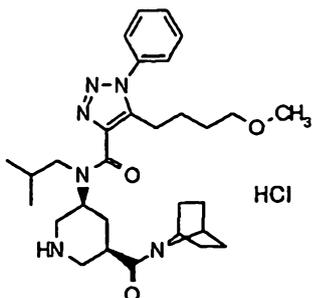
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-N-[(3S,5R)-5-(哌啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 525 (M+1)

實施例 212

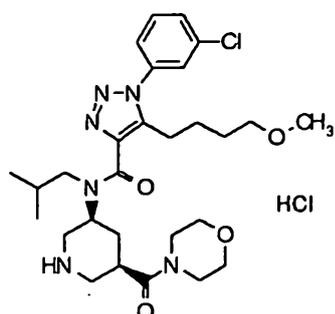
N-[(3S,5R)-5-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基羰基)哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 537 (M+1)

實施例 213

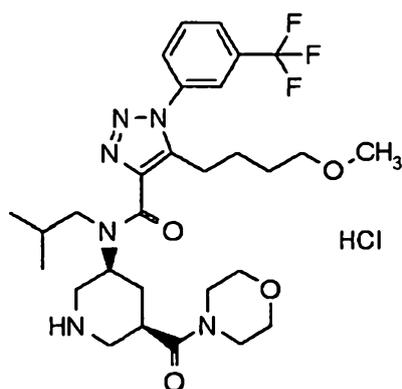
1-(3-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 562 (M+1)

實施例 214

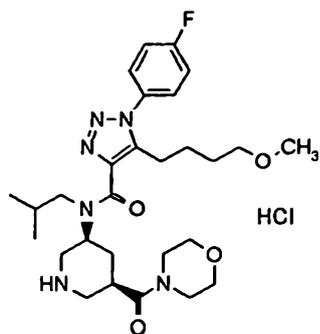
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉
 -4-基羰基)哌啶-3-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-
 1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 595 (M+1)

實施例 215

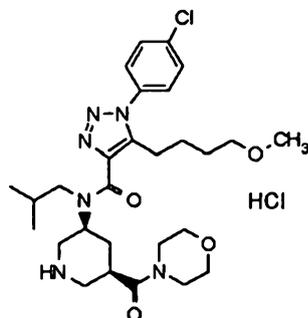
1-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 595 (M+1)

實施例 216

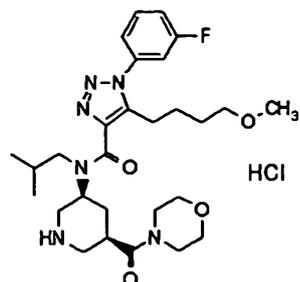
1-(4-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 562 (M+1)

實施例 217

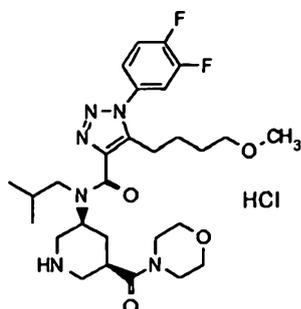
1-(3-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-
 [(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
 -4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

實施例 218

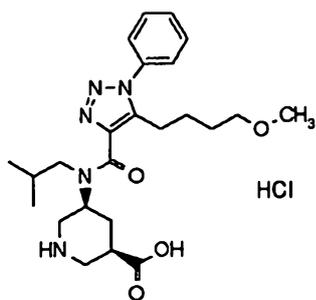
1-(3,4-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-
-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-
三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

實施例 219

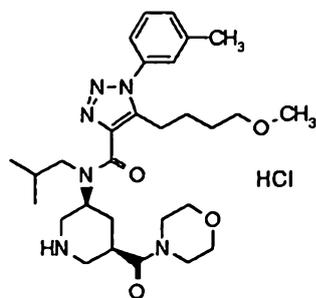
(3R,5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑
-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 458 (M+1)

實施例 220

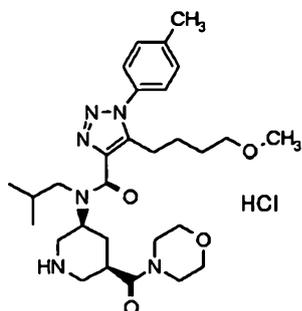
5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲基苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-
[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑
-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 541 (M+1)

實施例 221

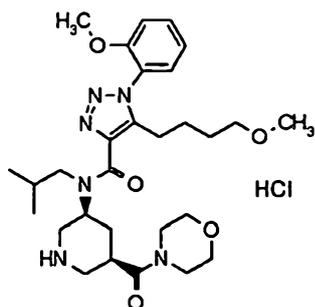
5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-
[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 541 (M+1)

實施例 222

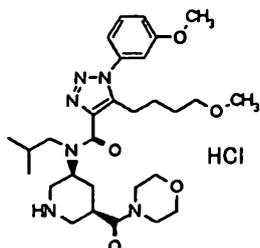
5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲氧基苯基)-N-(2-甲基丙基)
-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1H-1, 2, 3-
三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 557 (M+1)

實施例 223

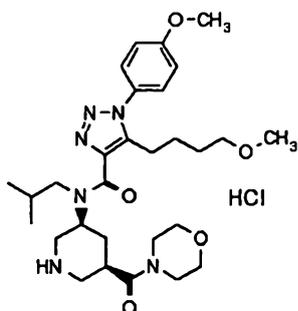
5-(4-甲氧基丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-N-(2-甲基丙基)
 -N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-
 三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 557 (M+1)

實施例 224

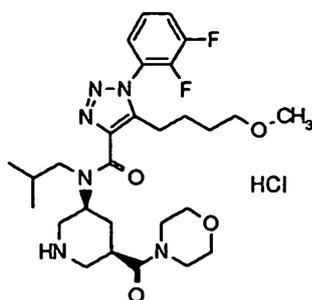
5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲基丙基)
 -N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-
 三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 557 (M+1)

實施例 225

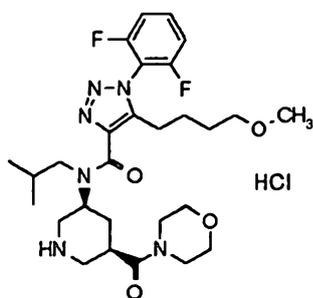
1-(2,3-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)
 -N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-
 三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

實施例 226

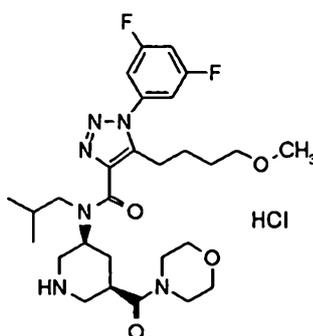
1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-
-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-
三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

實施例 227

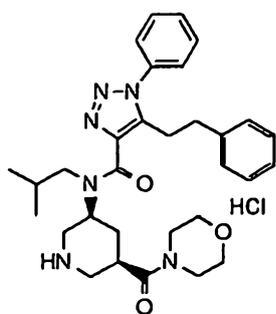
1-(3,5-二氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-
-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-
三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 563 (M+1)

實施例 228

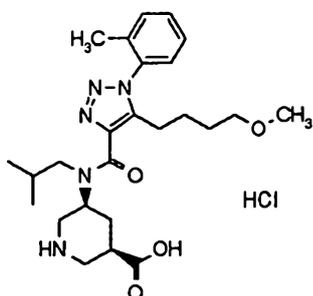
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-
基]-1-苯基-5-(2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽
酸鹽



MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

實施例 229

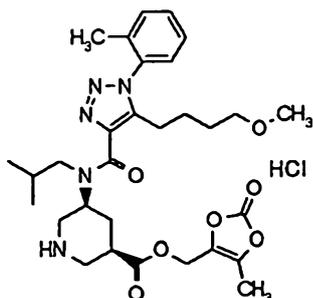
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

實施例 230

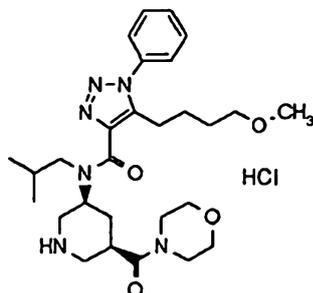
(3R, 5S)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

實施例 231

5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺
鹽酸鹽



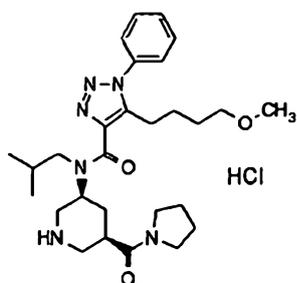
將(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(235 mg)溶於乙酸乙酯(0.5 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並於減壓下乾燥殘質，得到目標產物(200 mg)。

MS (ESI+, m/e) 527 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.80-0.85 (3H, m), 0.90-0.95 (3H, m), 1.36 (4H, br s), 1.98-2.48 (3H, m), 2.79-3.08 (1H, t), 3.10 (3H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 3.24-3.37 (6H, m), 3.52-3.62 (8H, m), 4.19-4.66 (1H, m), 7.61-7.66 (5H, m), 9.69 (2H, br s).

實施例 232

5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-N-[(3S, 5R)-5-(吡咯啶-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺
鹽酸鹽



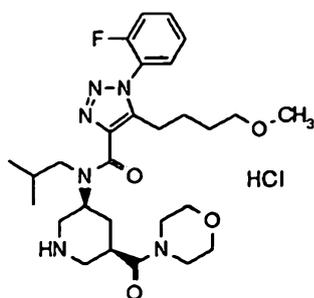
將(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啉-1-羧酸第三丁酯(245 mg)溶於乙酸乙酯(0.5 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並於減壓下乾燥殘質，得到目標產物(205 mg)。

MS (ESI+, m/e) 527 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.80-0.85 (3H, m), 0.90-0.95 (3H, m), 1.36 (4H, br s), 1.76-1.82 (2H, m), 1.87-1.98 (4H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.13 (2H, t), 3.27-3.34 (6H, m), 3.47-3.66 (3H, m), 4.20-4.63 (1H, m), 7.61-7.66 (5H, m), 9.69 (2H, br s).

實施例 233

1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啉-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



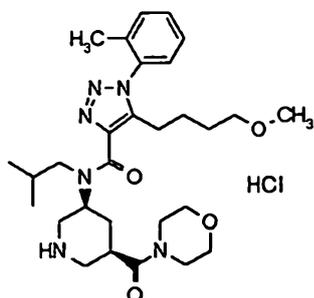
將(3S, 5R)-3-[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(85 mg)溶於乙酸乙酯(0.5 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並於減壓下乾燥殘質，得到目標產物(70 mg)。

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.78-0.85 (3H, m), 0.90-0.95 (3H, m), 1.36 (4H, br s), 1.99-2.46 (3H, m), 2.71 (2H, br s), 2.95 (1H, t), 3.09-3.13 (5H, m), 3.23-3.33 (6H, m), 3.51-3.65 (8H, m), 4.20-4.63 (1H, m), 7.51 (1H, t), 7.63 (1H, t), 7.73-7.87 (2H, m), 9.62 (2H, br s).

實施例 234

5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



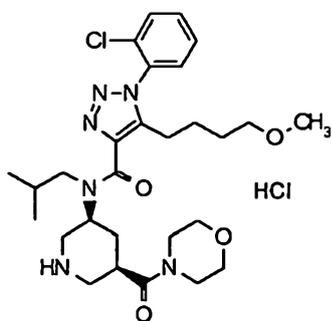
將(3S, 5R)-3-[{{[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(255 mg)溶於乙酸乙酯(0.5 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.5 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並於減壓下乾燥殘質，得到目標產物(220 mg)。

MS (ESI+, m/e) 541 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.79-0.85 (3H, m), 0.90-0.95 (3H, m), 1.33 (4H, br s), 1.93-2.14 (6H, m), 2.62 (2H, br s), 2.88-3.03 (1H, m), 3.08-3.12 (5H, m), 3.22-3.45 (6H, m), 3.50-3.67 (8H, m), 4.22-4.66 (1H, m), 7.44-7.58 (4H, m), 9.76 (2H, br s).

實施例 235

1-(2-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



將(3S, 5R)-3-[{{[1-(2-氯苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(280 mg)溶於乙酸乙酯(0.5 ml)中，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.5 ml)，並

於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，並於減壓下乾燥殘質，得到目標產物(245 mg)。

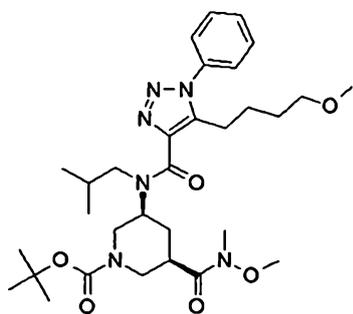
MS (ESI+, m/e) 562 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.82-0.85 (3H, m), 0.90-0.97 (3H, m), 1.41 (4H, br s), 1.98-2.17 (3H, m), 2.68 (2H, br s), 2.95-3.07 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.27-3.43 (6H, m), 3.55-3.64 (8H, m), 4.28-4.71 (1H, m), 7.69 (1H, t), 7.75-7.82 (2H, m), 7.87 (1H, d), 9.67 (2H, br s).

依參考例 149 之相同方法製得下列化合物(參考例 419)。

參考例 419

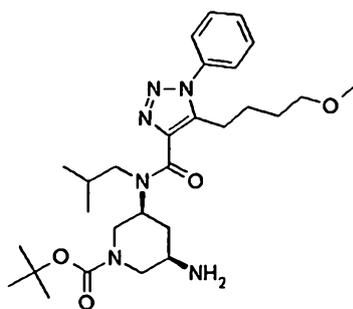
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 601 (M+1)

參考例 420

(3R, 5S)-3-胺基-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

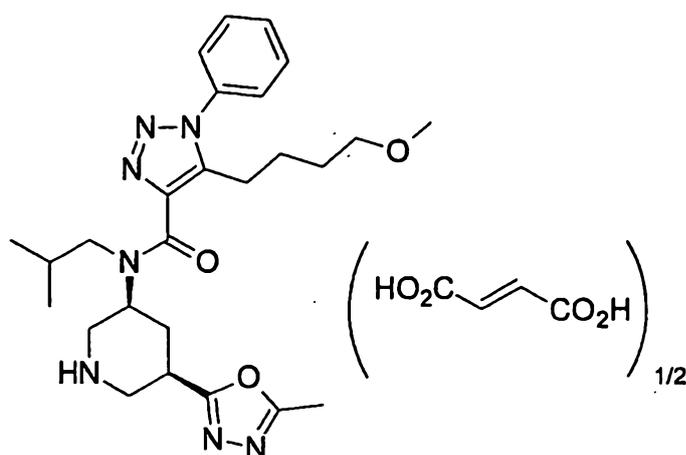


將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(250 mg)溶於甲苯(5 ml)中，添加二苯基氧磷基疊氮化物(0.15 ml)及三乙胺(94 μ l)，並於 100 $^{\circ}$ C 攪拌混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加 8M 氫氧化鈉水溶液(0.56 ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取混合物兩次。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:1 至 1:0)及乙酸乙酯-甲醇(10:1)溶析之部分，得到目標產物(155 mg)。

MS (ESI+, m/e) 529 (M+1)

實施例 236

5-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-3-基]-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺 0.5 反丁烯二酸酯

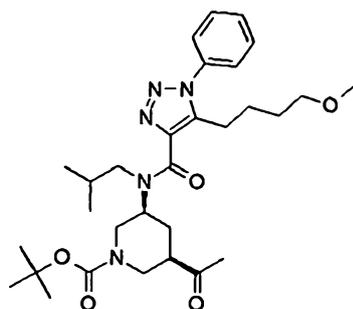


將(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸(200 mg)溶於甲苯(5 ml)中，添加 5-甲
基-1H-四唑(36 mg)及 N, N' -二環己基碳二亞胺(96 mg)，
並於 80°C 攪拌混合物 15 小時。將水添加至反應混合物中，
並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並
以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠
管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:3 至 1:1)
溶析之部分。將殘質溶於甲苯(1 ml)中，添加三氟乙酸(1
ml)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混
合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液予以鹼化，並以乙酸乙酯萃
取混合物兩次。以無水硫酸鈉乾燥萃取物，並於減壓下蒸
發溶劑。將殘質溶於甲醇(1 ml)中，添加反丁烯二酸(12
mg)，並於減壓下濃縮該混合物，得到目標產物(85 mg)。
MS (ESI+, m/e) 496 (M+1)

參考例 421

(3R, 5S)-3-乙醯基-5-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基
-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-

羧酸第三丁酯



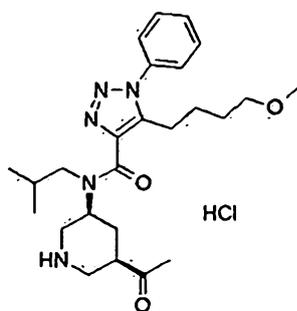
將(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(230 mg)溶於 THF (5 ml)中，於 0°C 添加甲基鎂溴化物於 THF 之 1M 溶液(1.9 ml)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。將飽和氯化銨水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:5 至 1:2)溶析之部分，得到目標產物(177 mg)。

MS (ESI+, m/e) 556 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 237)。

實施例 237

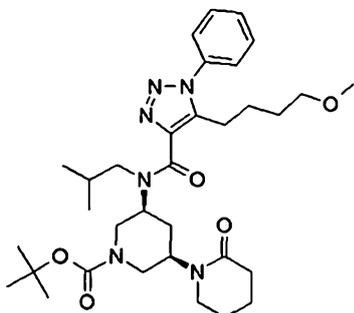
N-[(3S, 5R)-5-乙醯基哌啶-3-基]-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

參考例 422

(3' R, 5' S)-5'-[{{[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]}-2-酮基-1, 3'-聯哌啶-1'-羧酸第三丁酯



將(3R, 5S)-3-胺基-5-[[{[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(150 mg)溶於 THF(3 ml)中，於 0°C 添加二異丙基乙基胺(74 μl)及 5-溴戊醯氯(42 μl)，並於 0°C 攪拌混合物 1 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘質溶於 THF(10 ml)中，於 0°C 添加第三丁醇鉀(96 mg)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以水稀釋殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。所得使殘質進行矽膠層析，並於減壓下

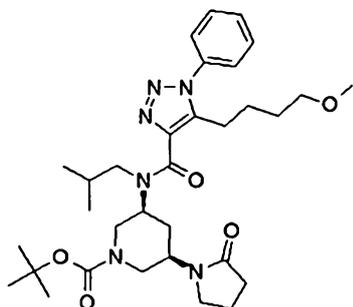
濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:3 至 1:0)溶析之部分，得到目標產物(150 mg)。

MS (ESI+, m/e) 611 (M+1)

依參考例 422 之相同方法製得下列化合物(參考例 423 至 424)。

參考例 423

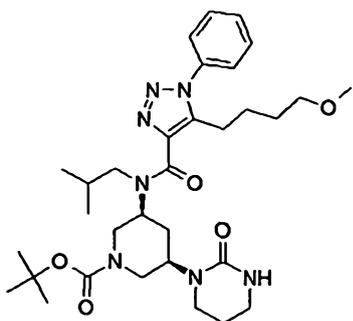
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(2-酮基吡咯啉-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 597 (M+1)

參考例 424

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(2-酮基四氫嘍啶-1(2H)-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



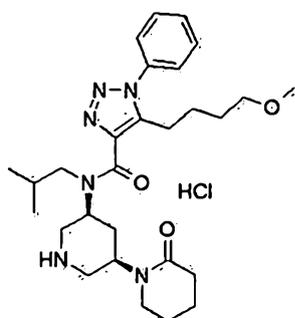
MS (ESI+, m/e) 612 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 238

至 240)。

實施例 238

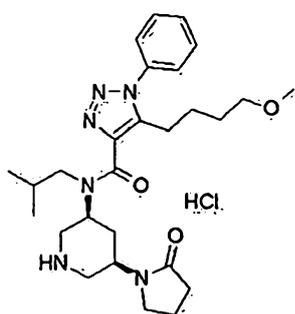
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3' R, 5' S)-2-酮基-1,3'-聯哌啶-5'-基]-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 511 (M+1)

實施例 239

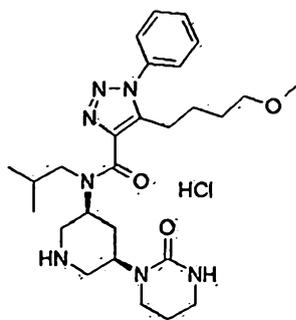
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(2-酮基吡咯啶-1-基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 497 (M+1)

實施例 240

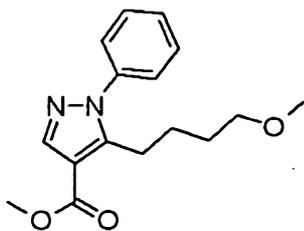
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(2-酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 512 (M+1)

參考例 425

5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯



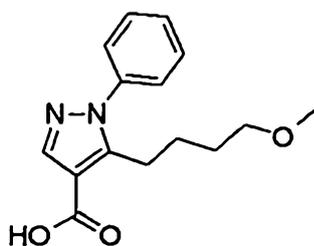
將 7-甲氧基-3-酮基庚酸甲酯(526 mg)及 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(0.45 ml)之甲苯(5 ml)溶液於 80°C 攪拌 5 小時。於減壓下濃縮反應混合物，並將殘質溶於乙醇(5 ml)中。添加苯肼(0.41 ml)，並於 80°C 攪拌混合物 15 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將水添加至殘質中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。所得使殘質進行矽膠層析，並於減壓下濃縮以己烷-乙酸乙酯-己烷(1:9 至 1:3)溶析之部分，得到呈油狀之目標產物(620 mg)。

MS (ESI+, m/e) 289 (M+1)

依參考例 74 之相同方法製得下列化合物(參考例 426)。

參考例 426

5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸

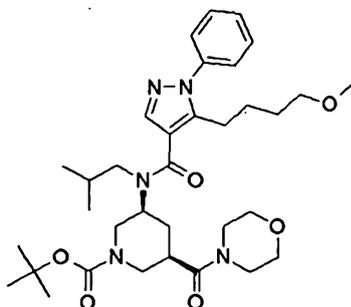


MS (ESI+, m/e) 275 (M+1)

依參考例 163 之相同方法製得下列化合物(參考例 427 至 428)。

參考例 427

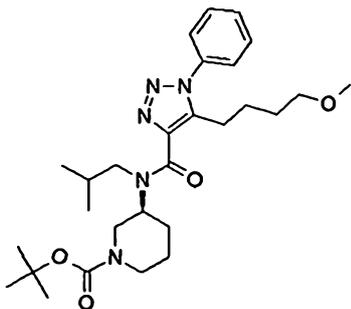
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 626 (M+1)

參考例 428

(3S)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



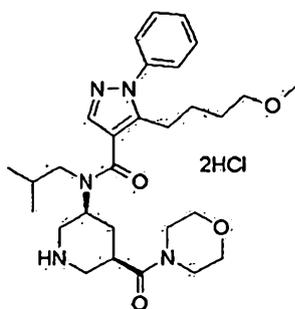
MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 241

至 242)。

實施例 241

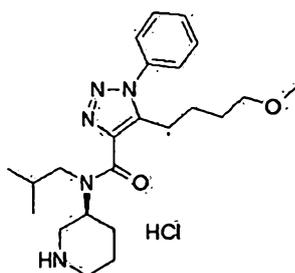
5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-1H-吡唑-4-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 526 (M+1)

實施例 242

5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-1-苯基-N-[(3S)-哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽

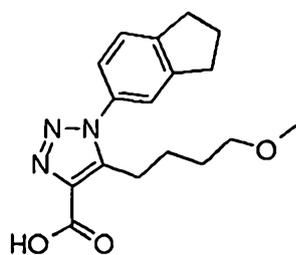


MS (ESI+, m/e) 414 (M+1)

依參考例 360 及 361 之相同方法製得下列化合物(參考例 429 至 430)。

參考例 429

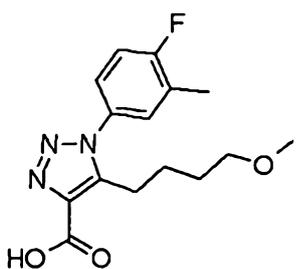
1-(2, 3-二氫-1H-節-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸



MS (ESI+, m/e) 316 (M+1)

參考例 430

1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

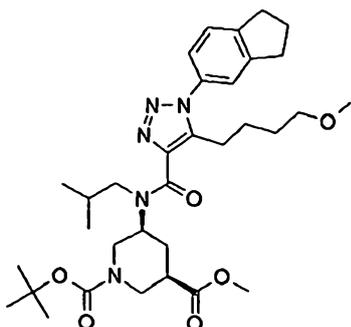


MS (ESI+, m/e) 308 (M+1)

依參考例 163 之相同方法製得下列化合物(參考例 431 至 432)。

參考例 431

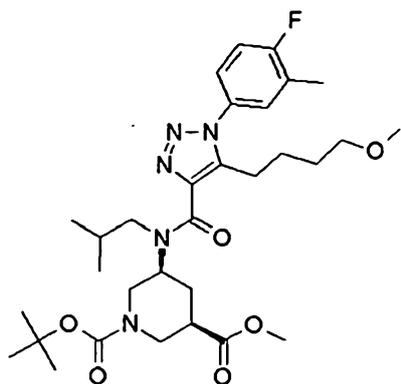
(3R, 5S)-5-[[[1-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯



MS (ESI+, m/e) 612 (M+1)

參考例 432

(3R, 5S)-5-[[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1, 3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

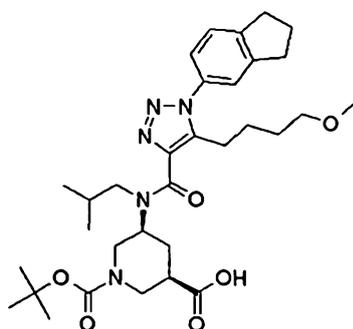


MS (ESI+, m/e) 604 (M+1)

依參考例 74 之相同方法製得下列化合物(參考例 433 至 434)。

參考例 433

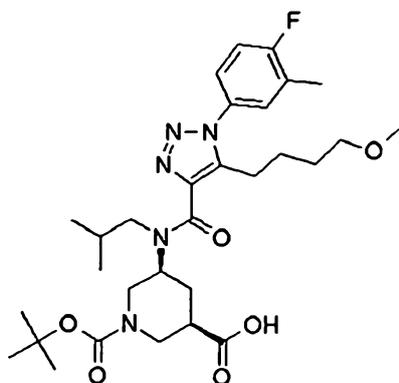
(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸



MS (ESI+, m/e) 598 (M+1)

參考例 434

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

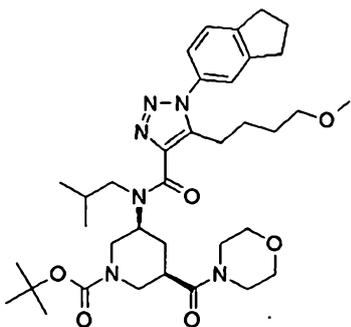


MS (ESI+, m/e) 590 (M+1)

依參考例 385 之相同方法製得下列化合物(參考例 435 至 436)。

參考例 435

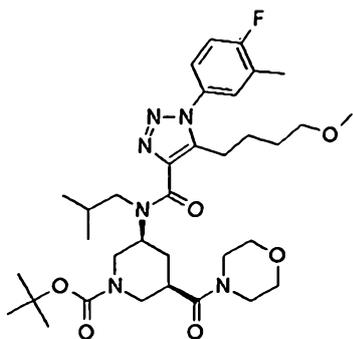
(3S, 5R)-3-[[[1-(2, 3-二氫-1H-茛-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 667 (M+1)

參考例 436

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

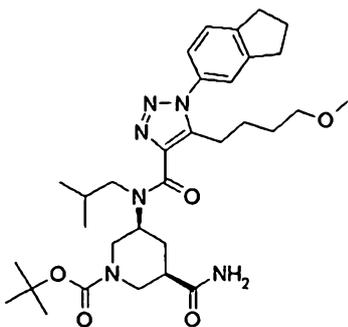


MS (ESI+, m/e) 659 (M+1)

依參考例 80 之相同方法製得下列化合物(參考例 437 至 438)。

參考例 437

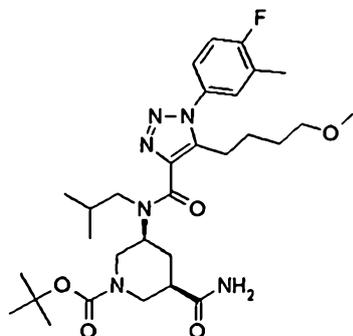
(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[[1-(2, 3-二氫-1H-茛-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 597 (M+1)

參考例 438

(3R, 5S)-3-胺甲醯基-5-[[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

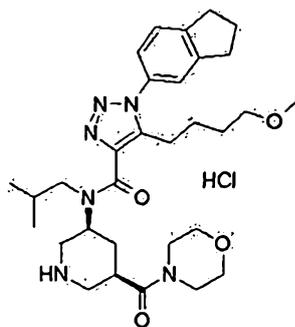


MS (ESI+, m/e) 589 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 243 至 246)。

實施例 243

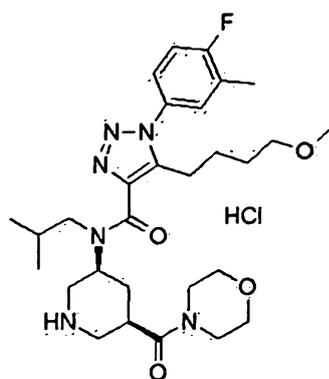
1-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

實施例 244

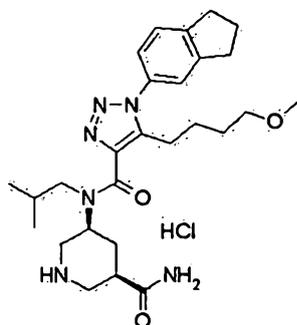
1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 559 (M+1)

實施例 245

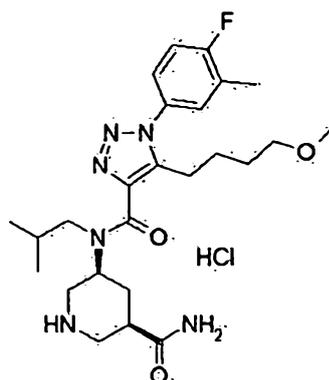
(3R, 5S)-5-[[[1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 497 (M+1)

實施例 246

(3R, 5S)-5-[[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽

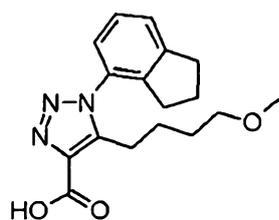


MS (ESI+, m/e) 489 (M+1)

依參考例 360 及 361 之相同方法製得下列化合物(參考例 439)。

參考例 439

1-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

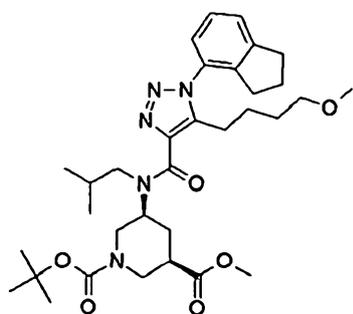


MS (ESI+, m/e) 316 (M+1)

依參考例 163 之相同方法製得下列化合物(參考例 440)。

參考例 440

(3R,5S)-5-[[[1-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]羧基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

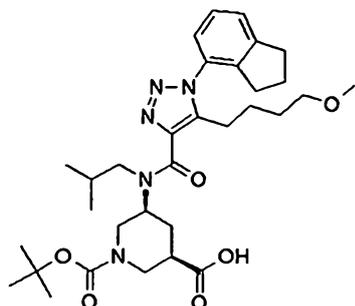


MS (ESI+, m/e) 612 (M+1)

依參考例 74 之相同方法製得下列化合物(參考例 441)。

參考例 441

(3R, 5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-[[[1-(2, 3-二氫-1H-茛-4-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]哌啶-3-羧酸

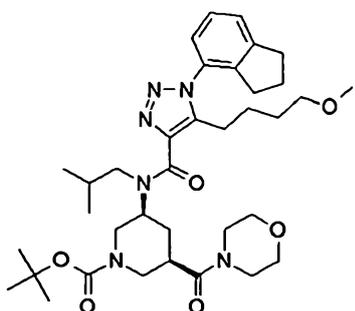


MS (ESI+, m/e) 597 (M+1)

依參考例 385 之相同方法製得下列化合物(參考例 442)。

參考例 442

(3S, 5R)-3-[[[1-(2, 3-二氫-1H-茛-4-基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



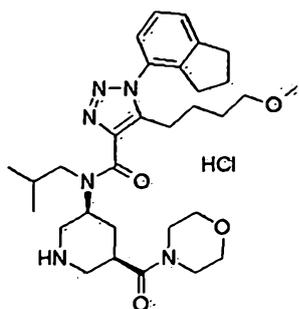
MS (ESI+, m/e) 667 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 247)。

實施例 247

1-(2, 3-二氫-1H-茛-4-基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-

1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽

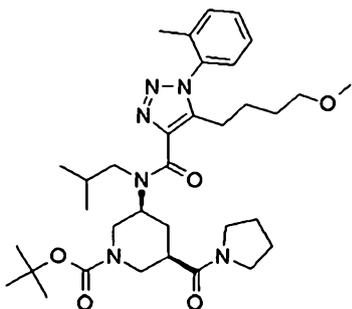


MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

依參考例 385 之相同方法製得下列化合物(參考例 443 至 444)。

參考例 443

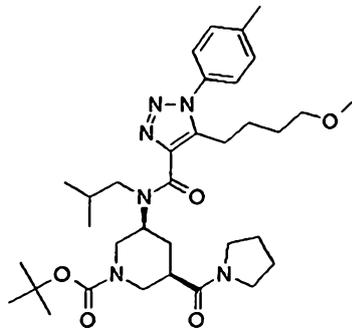
(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 625 (M+1)

參考例 444

(3S, 5R)-3-[[[5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

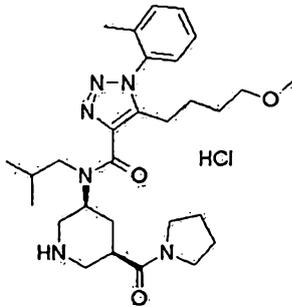


MS (ESI+, m/e) 625 (M+1)

依實施例 60 之相同方法製得下列化合物(實施例 248 至 249)。

實施例 248

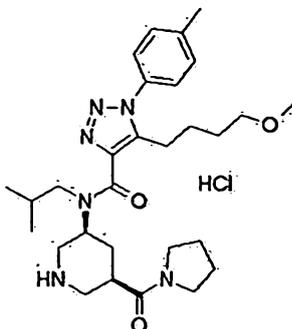
5-(4-甲氧基丁基)-1-(2-甲基苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 525 (M+1)

實施例 249

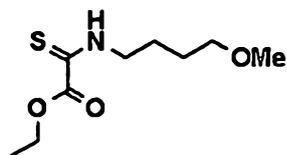
5-(4-甲氧基丁基)-1-(4-甲基苯基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S,5R)-5-(吡咯啉-1-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 525 (M+1)

參考例 445

[(4-甲氧基丁基)胺基](硫酮基)乙酸乙酯

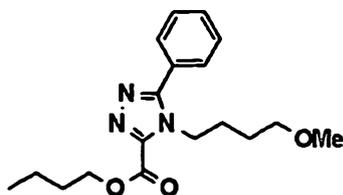


於 0°C 將氯乙醛酸乙酯(1.12 ml)滴加至 4-甲氧基丁烷-1-胺鹽酸鹽(1.40 g)及三乙胺(4.18 ml)之 DMA(100 ml)溶液中。於室溫攪拌反應混合物 2 小時。將水添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。依序以 1M 鹽酸、碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘質溶於甲苯(100 ml)中，添加勞森試劑(Lawesson's reagent)(6.07 g)，並於 90°C 攪拌混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加碳酸氫鈉水溶液，攪拌混合物 30 分鐘，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，並進行鹼性矽膠管柱層析。於減壓下濃縮以乙酸乙酯溶析之部分，得到目標產物(1.2 g)。

MS (ESI+, m/e) 220 (M+1)

參考例 446

4-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸丁酯



將[(4-甲氧基丁基)胺基](硫酮基)乙酸乙酯(1.2 g)

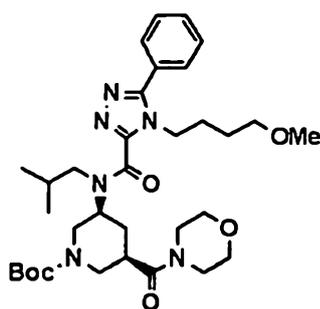
及苯甲醯聯胺(benzohydrazide)(745 mg)溶於 1-丁醇(10 ml)中，並於 140°C 攪拌混合物 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加 10%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(8:2)溶析之部分，得到目標產物(80 mg)。

MS (ESI+, m/e) 332 (M+1)

依參考例 54 之相同方法製得下列化合物(參考例 447)。

參考例 447

(3S, 5R)-3-[{[4-(4-甲氧基丁基)-5-苯基-4H-1, 2, 4-三唑-3-基]羰基}(2-甲基丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



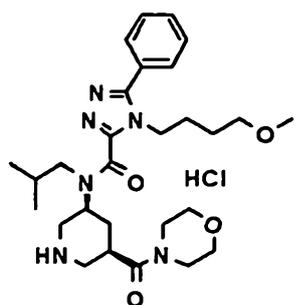
MS (ESI+, m/e) 627 (M+1)

依實施例 11 之相同方法製得下列化合物(實施例 250)。

實施例 250

4-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-5-苯基-4H-1, 2, 4-三唑-3-羧醯胺

鹽酸鹽

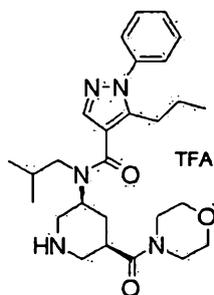


MS (ESI+, m/e) 527 (M+1)

依實施例 121 之相同方法製得下列化合物(實施例 251)。

實施例 251

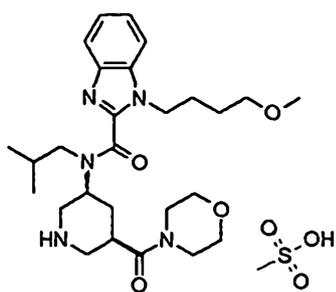
N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧醯胺三氟乙酸鹽



MS(ESI+): 482(M+H)

實施例 252

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺甲磺酸鹽



將 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)

-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺
(208 mg)溶於乙酸乙酯(2 ml)中，於 75°C 添加甲磺酸(40 μ l)
之乙酸乙酯(1 ml)溶液，添加己烷(1 ml)，於迴流下加熱
該混合物並於室溫靜置過夜。過濾收集沉澱之結晶，並於
70°C 乾燥 3 小時，得到目標產物(158 mg)。

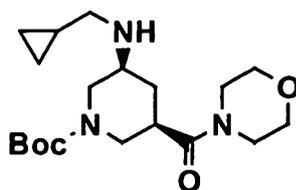
MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

熔點：144.4°C

依參考例 22 之相同方法製得參考例 448 之化合物。

參考例 448

(3S, 5R)-3-[(環丙基甲基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶
-1-羧酸第三丁酯

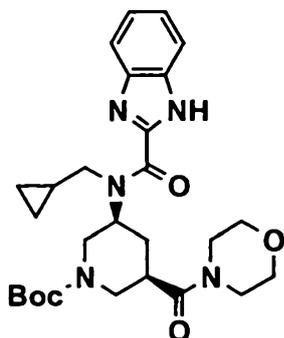


MS (ESI+, m/e) 368 (M+1)

依參考例 64 之相同方法製得參考例 449 之化合物。

參考例 449

(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(環丙基甲基)胺
基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

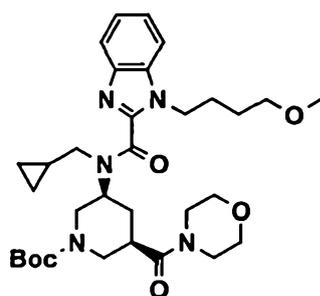


MS (ESI+, m/e) 512 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得參考例 450 及參考例 451 之化合物。

參考例 450

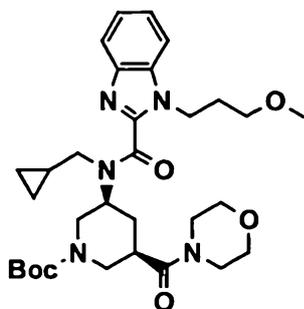
(3S, 5R)-3-[(環丙基甲基){[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



MS (ESI+, m/e) 598 (M+1)

參考例 451

(3S, 5R)-3-[(環丙基甲基){[1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

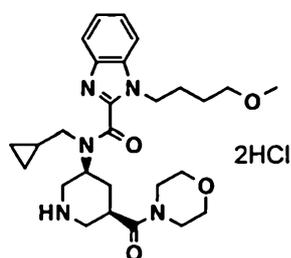


MS (ESI+, m/e) 584 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得實施例 253 及實施例 254 之化合物。

實施例 253

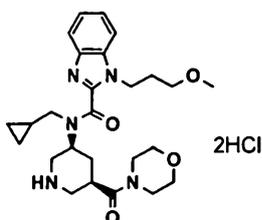
N-(環丙基甲基)-1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

實施例 254

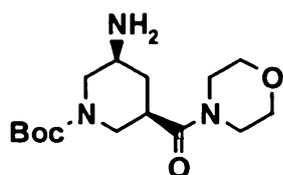
N-(環丙基甲基)-1-(3-甲氧基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

參考例 452

(3S, 5R)-3-氨基-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(3S, 5R)-3-[[(苯甲基氧基)羰基]氨基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(39 g)及氫氧化鈣(II)-碳(4 g)懸浮於甲醇(500 ml)中，並於氫氣下(1大氣)於室

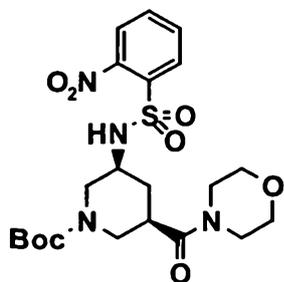
溫攪拌混合物 15 小時。濾除鈀催化劑，並於減壓下濃縮濾液，得到 (3S, 5R)-3-胺基-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (28 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41-1.52 (9H, m), 1.53-1.66 (3H, m), 2.03 (1H, d), 2.36 (1H, d), 2.59-2.83 (3H, m), 3.45-3.76 (8H, m), 3.97-4.30 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 314 (M+1)

參考例 453

(3R, 5S)-3-((2-硝基苯基)磺酰基)-5-[[2-(2-硝基苯基)磺酰基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



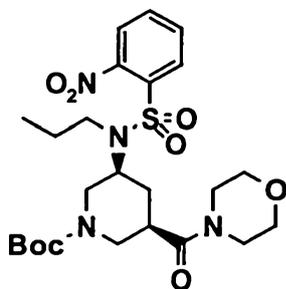
將 (3S, 5R)-3-胺基-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (3.13 g) 及三乙胺 (2.1 ml) 溶於 THF (30 ml) 中，於室溫添加 2-硝基苯磺酰氯 (2.44 g)，並於室溫攪拌該混合物 15 小時。將水添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物 (4.68 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.80-2.14 (2H, m), 2.55-2.98 (3H, m), 3.36-3.77 (9H, m), 3.89-4.18 (2H, m), 6.16 (1H, br. s.), 7.70-7.79 (2H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.13-8.21 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 499 (M+1)

參考例 454

(3R, 5S)-3-(嗎啉-4-基羰基)-5-{[(2-硝基苯基)磺醯基](丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯



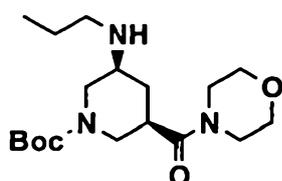
將(3R, 5S)-3-(嗎啉-4-基羰基)-5-{[(2-硝基苯基)磺醯基]胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.68 g)溶於 DMA(20 ml)中，添加碳酸鈉(9.18 g)及 1-碘丙烷(1.83 ml)，並於 60°C 攪拌混合物 4 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。使殘質進行矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(3:7 至 10:0)溶析之部分，得到目標產物(4.02 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.49-1.73 (1H, m), 1.85-2.03 (2H, m), 2.61-2.90 (3H, m), 3.19 (2H, t), 3.47-3.74 (9H, m), 3.79-3.95 (1H, m), 4.04-4.23 (2H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.66-7.75 (2H, m), 8.02-8.10 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 541 (M+1)

參考例 455

(3R, 5S)-3-(嗎啉-4-基羰基)-5-(丙基胺基)哌啶-1-羧酸
第三丁酯



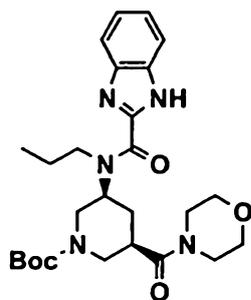
將(3R, 5S)-3-(嗎啉-4-基羰基)-5-[(2-硝基苯基)磺醯基](丙基)胺基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.02 g)及氫氧化鋰單水合物(1.56 g)溶於DMF (20 ml)中，於室溫添加硫乙醇酸(1.3 ml)，並於室溫攪拌混合物2天。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9至10:0)溶析之部分。以10%檸檬酸水溶液稀釋殘質，並以乙酸乙酯洗滌。以碳酸氫鈉水溶液中和水層，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到目標產物(1.89 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (3H, t), 1.36-1.71 (13H, m), 2.05 (1H, d), 2.26-2.95 (6H, m), 3.50-3.75 (8H, m), 3.96-4.46 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 356 (M+1)

參考例 456

(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

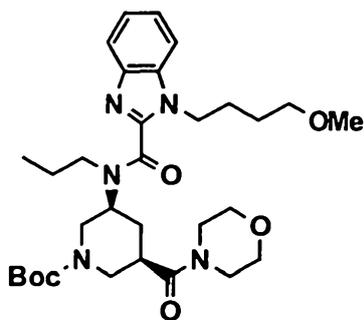


將 2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(1.09 g)及(3R, 5S)-3-(嗎啉-4-基羰基)-5-(丙基胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.49 g)溶於 THF(120 ml)中，添加碳酸氫鈉(3.52 g)及水(60 ml)，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(2:8 至 10:0)溶析之部分，得到目標產物(1.97 g)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.88-1.06 (3H, m), 1.30-1.54 (9H, m), 1.59-1.91 (3H, m), 1.92-2.48 (2H, m), 2.68-3.21 (3H, m), 3.26-4.00 (9H, m), 4.01-4.56 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.47-7.61 (1H, m), 7.60-7.89 (1H, m), 10.43-11.17 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

參考例 457

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



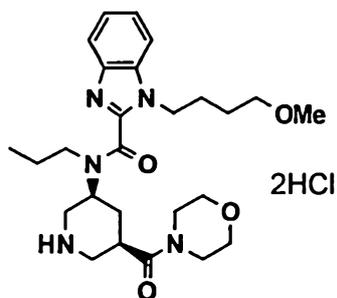
將(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.97 g)及甲磺酸 4-甲氧基丁酯(754 mg)溶於 DMA(50 ml)中，添加碳酸鈹(1.93 g)，並於 60°C 攪拌混合物 15 小時。以水稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(0:10 至 5:5)溶析之部分，得到目標產物(2.19 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.64-1.08 (3H, m), 1.29-1.53 (9H, m), 1.54-1.72 (3H, m), 1.75-2.40 (5H, m), 2.49-3.21 (5H, m), 3.22-3.90 (14H, m), 4.00-4.52 (4H, m), 7.27-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.54-7.84 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

實施例 255

1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-N-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



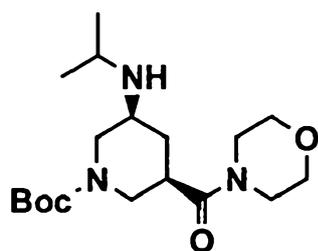
將(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.19 g)溶於 4M 氯化氫-乙酸乙酯(20 ml)中，並於室溫攪拌該混合物 2 小時。濃縮反應混合物，得到目標產物(2.09 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.59-1.00 (3H, m), 1.38-1.88 (6H, m), 1.92-2.11 (2H, m), 2.16-2.36 (1H, m), 2.85-3.88 (20H, m), 4.22-4.57 (3H, m), 7.24-7.44 (2H, m), 7.59-7.82 (2H, m), 8.46-9.94 (2H, m).

依參考例 22 之相同方法製得參考例 458 之化合物。

參考例 458

(3S, 5R)-3-[(1-甲基乙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

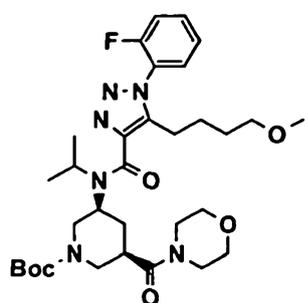


MS (ESI+, m/e) 356 (M+1)

依參考例 379 之相同方法製得參考例 459 之化合物。

參考例 459

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基}(1-甲基乙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

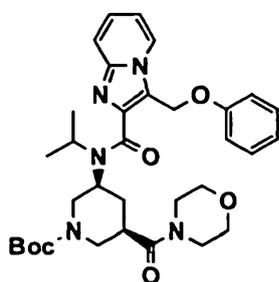


MS (ESI+, m/e) 631 (M+1)

依參考例 219 之相同方法製得參考例 460 之化合物。

參考例 460

(3S, 5R)-3-[(1-甲基乙基){[3-(苯氧基甲基)咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基]羰基}胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



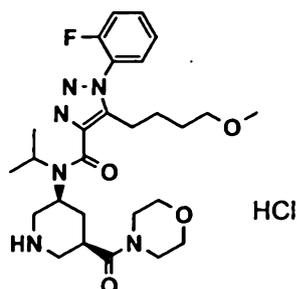
MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

依實施例 101 之相同方法製得實施例 256 及實施例 257 之化合物。

實施例 256

1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-(1-甲基乙基)-N-

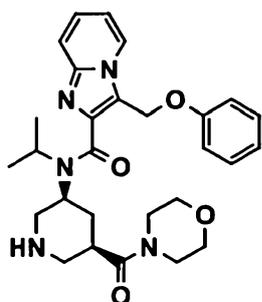
[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-1, 2, 3-三唑
-4-羧醯胺鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

實施例 257

N-(1-甲基乙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽

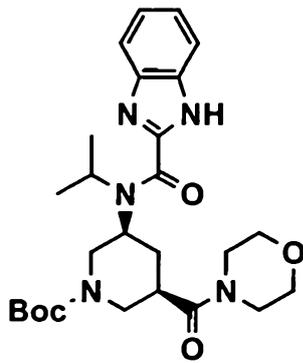


MS (ESI+, m/e) 506 (M+1)

依參考例 64 之相同方法製得參考例 461 之化合物。

參考例 461

(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)(1-甲基乙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

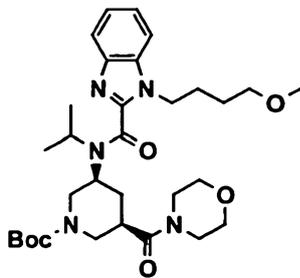


MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得參考例 462 之化合物。

參考例 462

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基](1-甲基乙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

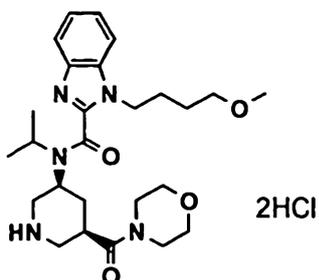


MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

依實施例 101 之相同方法製得實施例 258 之化合物。

實施例 258

1-(4-甲氧基丁基)-N-(1-甲基乙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽

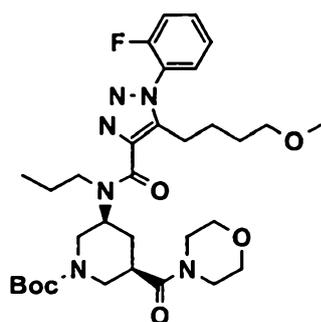


MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

依參考例 379 之相同方法製得參考例 463 之化合物。

參考例 463

(3S, 5R)-3-[[[1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]羰基](丙基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

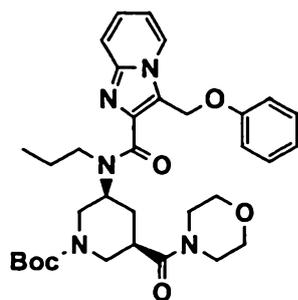


MS (ESI+, m/e) 631 (M+1)

依參考例 219 之相同方法製得參考例 464 之化合物。

參考例 464

(3R, 5S)-3-(嗎啉-4-基羰基)-5-[[[3-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]羰基](丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



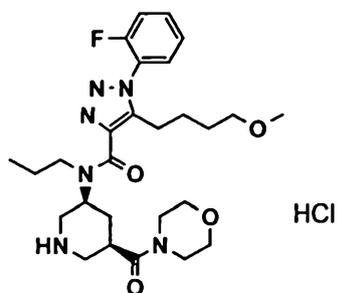
MS (ESI+, m/e) 606 (M+1)

依實施例 101 之相同方法製得實施例 259 及實施例

260 之化合物。

實施例 259

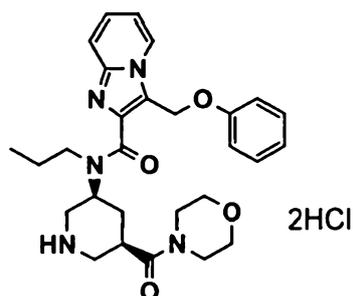
1-(2-氟苯基)-5-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-N-丙基-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧醯胺
鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

實施例 260

N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-3-(苯氧基甲
基)-N-丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽

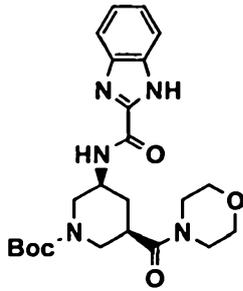


MS (ESI+, m/e) 506 (M+1)

依參考例 64 之相同方法製得參考例 465 之化合物。

參考例 465

(3S, 5R)-3-[(1H-苯并咪唑-2-基羰基)胺基]-5-(嗎啉-4-
基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

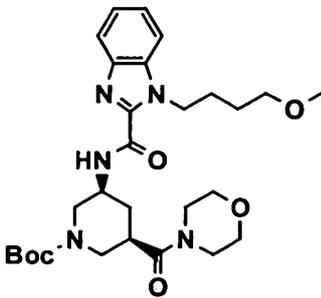


MS (ESI+, m/e) 458 (M+1)

依參考例 69 之相同方法製得參考例 466 之化合物。

參考例 466

(3S, 5R)-3-([1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基)胺基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

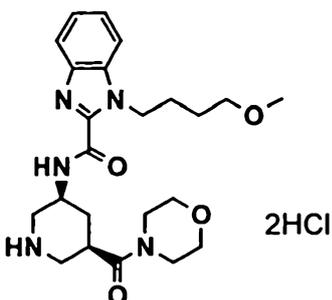


MS (ESI+, m/e) 544 (M+1)

依實施例 101 之相同方法製得實施例 261 之化合物。

實施例 261

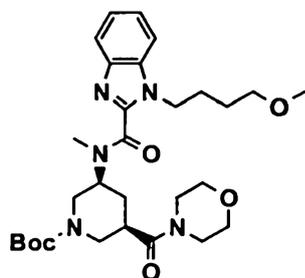
1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 444 (M+1)

參考例 467

(3S, 5R)-3-[[[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}(甲基)胺基]-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



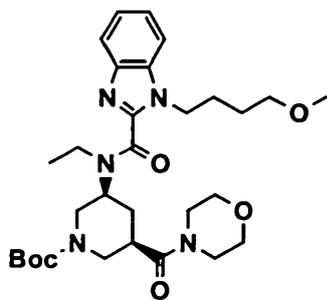
將(3S, 5R)-3-([1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基)胺基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(290 mg)溶於 DMF (5 ml)中，添加氫化鈉(60%於油中)(880 mg)，並於室溫攪拌該混合物 1 小時。添加甲基碘(98 μ l)，並於室溫攪拌該混合物 3 天。以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。使殘質進行鹼性矽膠管柱層析，並於減壓下濃縮以乙酸乙酯-己烷(1:9 至 7:3)溶析之部分，得到目標產物(225 mg)。

MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

依參考例 467 之相同方法製得參考例 468 之化合物。

參考例 468

(3S, 5R)-3-(乙基{[1-(4-甲氧基丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}胺基)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

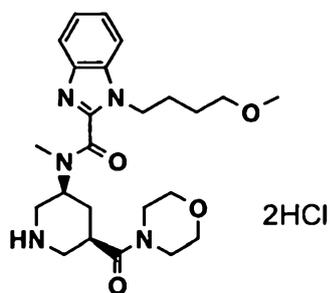


MS (ESI+, m/e) 572 (M+1)

依實施例 12 之相同方法製得實施例 262 及實施例 263 之化合物。

實施例 262

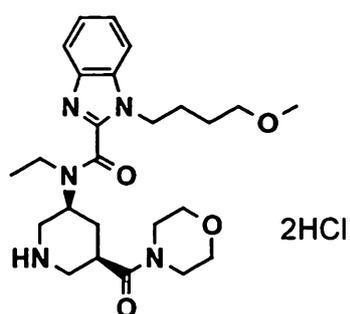
1-(4-甲氧基丁基)-N-甲基-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 458 (M+1)

實施例 263

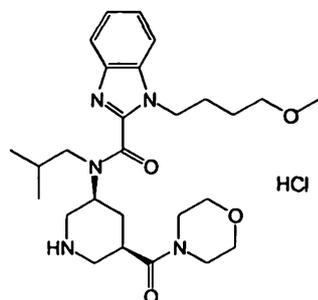
N-乙基-1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺二鹽酸鹽



MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

實施例 264

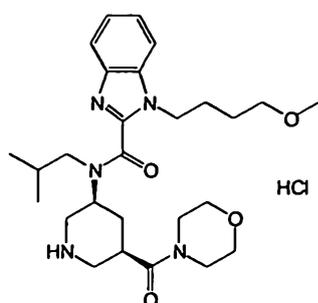
1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽



將 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺 (24.4 g) 溶於乙酸乙酯 (225 ml) 中，並將混合物加熱至 45 至 55°C。滴加 4M 氯化氫-乙酸乙酯 (12.8 ml)，並於相同溫度溶解沉澱物。確定溶解後，滴加庚烷 (75 ml)，並將混合物冷卻至 25 至 35°C。添加種晶 (45 mg)，並攪拌混合物 30 分鐘。將混合物加熱至 50 至 55°C，並滴加庚烷 (150 ml)。於相同溫度攪拌混合物 1 小時，逐漸冷卻至 0 至 5°C，並於相同溫度攪拌 1 小時。過濾收集沉澱之結晶，以乙酸乙酯-庚烷 (90 ml) 洗滌，並於 40 至 50°C 減壓乾燥，得到目標產物 (15.3 g)。

實施例 265

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽



將 1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺鹽酸鹽(3.0 g)懸浮於 2-丙醇-乙酸乙酯(25.5 ml)中，並藉由加熱至 40 至 50°C 而使其溶解。於相同溫度滴加庚烷(10.5 ml)，將混合物冷卻至 30 至 40°C，並添加種晶(3.0 mg)。於相同溫度滴加庚烷(7 ml)，並將混合物加熱至 45 至 50°C。滴加 2-丙醇-乙酸乙酯-庚烷(12 ml)，進一步滴加庚烷(9 ml)，並將混合物加熱至 50 至 60°C 且攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 5°C 或更低溫，並於相同溫度攪拌 1 小時。過濾收集結晶，以冷卻至 5°C 或更低溫之乙酸乙酯-庚烷(15 ml)洗滌，並於 40 至 50°C 減壓乾燥，得到目標產物(2.6 g)。

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

熔點：158°C

製備例 1

(1) 實施例 1 之化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) 玉米澱粉	50.0 g
(4) 可溶性澱粉	7.0 g
(5) 硬脂酸鎂	3.0 g

將 10.0 g 之實施例 1 之化合物及 3.0 g 之硬脂酸鎂以 70 ml 之可溶性澱粉之水溶液(7.0 g 之可溶性澱粉)予以造粒，然後乾燥混合物並與 70.0 g 之乳糖及 50.0 g 之玉米澱粉混合(乳糖、玉米澱粉、可溶性澱粉及硬脂酸鎂之任一者均為符合日本藥典第 14 修訂版之產品)。壓製該混合物而得到錠劑。

試驗例 1

在動物細胞中表現前腎素原(preprorenin)

(1-406)，以胰蛋白酶處理含於培養上清液中的前腎素原(24-406)，並取其活性型(67-406)，而製得人類腎素。

(1) 腎素表現載體之構築

在 HEK293 細胞中表現人類腎素之質體 DNA 係製備如下。使用人類腎臟 cDNA (Clontech Laboratories, Inc., Marathon Ready cDNA)作為模板以及使用兩種人工合成 DNA(5' -AAGCTTATGGATGGATGGAGA-3' ; SEQ ID No.1, 以及 5' -GGATCCTCAGCGGGCCAAGGC-3' ; SEQ ID No.2)進行 PCR，並使用 TOPO TA 選殖套組(TOPO TA Cloning Kit) (Invitrogen Corp.)選殖所得片段。將所得之片段次選殖入經 HindIII 及 BamHI 酶切之 pcDNA3.1(+), 因而製得人類前腎素原表現用質體 DNA(pcDNA3.1(+)/hREN)。

(2) 血管收縮素原表現載體之構築

在 HEK293 細胞中表現人類血管收縮素原之質體 DNA 係製備如下。使用人類肝臟 cDNA (Clontech Laboratories, Inc., Marathon Ready cDNA)作為模板以及使用兩種人工

合成 DNA (5' -AAGCTTATGCGGAAGCGAGCACCCCAGTCT-3' ;

SEQ ID No. 3, 以及

5' -GGATCCTCACTTGTCATCGTCGTCCTTGTAGTCTGCTGTGCTCAGC
GGGTTGGCCACGC-3' ; SEQ ID No. 4) 進行 PCR, 並使用 TOPO

TA 選殖套組 (Invitrogen Corp.) 選殖所得片段。將所得片
段次選殖入經 HindIII 及 BamHI 酶切之 pcDNA3.1(+), 藉
此得到在 C-端具有 FLAG 標記 (FLAGtag) 的人類血管收縮素
原表現用質體 DNA

(pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen-FLAG)。然後, 使用
pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen-FLAG 作為模板以及使用
兩種人工合成 DNA

(5' -CCTTAAGCTTCCACCATGCGGAAGCGAGCACCCCAGTCT-3' ;

SEQ ID No. 5, 以及

5' -TTGGATCCTCATGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGCGG-3' ;

SEQ ID No. 6) 進行 PCR, 並使用 TOPO TA 選殖套組

(Invitrogen Corp.) 選殖所得片段。將所得片段次選殖入
經 HindIII 及 BamHI 酶切之 pcDNA3.1(+), 因而製得人類
血管收縮素原表現用質體

DNA(pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen)。

(3) 前腎素原之表現及腎素原 (prorenin) (24-406) 之純化

人類前腎素原之表現係使用 FreeStyle 293 表現系統
(FreeStyle 293 Expression System) (Invitrogen Corp.)

進行。根據 FreeStyle 293 表現系統所附手冊, 使用上述

(1) 所構築之人類前腎素原表現用質體 DNA(pcDNA3.1(+))

/hREN)來進行 FreeStyle 293-F 細胞之短暫表現。在轉染該質體 DNA 後，將細胞在 37°C，8% CO₂ 及 125 rpm 的條件下進行震盪培養 3 天。將 600 ml 等份之培養基於 2,000 rpm 離心 10 分鐘以取得含有腎素原(24-406)之培養上清液。使用 PM10 膜(Millipore, Inc.)將該培養上清液超濾濃縮至體積約 50 ml，然後以 20 mM 之 Tris-鹽酸(pH 8.0)透析。以 3 ml/分鐘之流速將透析物裝填至經 20 mM Tris-鹽酸(pH 8.0)平衡之 6 ml 之 RESOURCE Q 管柱(GE Healthcare)，以吸附腎素原(24-406)。以平衡反應中所用之緩衝溶液洗滌該管柱後，藉由自 0 M 至 0.4 M 的氯化鈉線性濃度梯度進行溶析。收集含有腎素原(24-406)之部分並使用 Vivaspin 20(截留分子量 10,000; Vivascience, Inc.)濃縮至體積約 2 ml。

使用經含有 0.15 M 氯化鈉的 20 mM Tris-鹽酸(pH 8.0)平衡之 HiLoad 16/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare)，以 1.4 ml/分鐘之流速使濃縮液進行凝膠過濾層析，因而製得 3.6 mg 經純化之腎素原(24-406)。

(4) 活性型腎素(67-406)之純化

將 12 μ g 胰蛋白酶(Roche Diagnostics Corp.)添加至溶於 5.2 ml 的 0.1 M Tris-鹽酸(pH 8.0)之 3.6 mg 腎素原(24-406)中，並使混合物於 28°C 反應 55 分鐘以進行腎素之活化作用。反應後，添加 0.4 ml 固定化胰蛋白酶抑制劑(Pierce Biotechnology, Inc.)，以藉由吸附作用去除活化作用中所用之胰蛋白酶。使用 Vivaspin 20(截留分

子量 10,000, Vivascience, Inc.)濃縮含有活性型腎素之反應液，並以 20 mM Tris-鹽酸(pH 8.0)稀釋。以 1 ml/分鐘之流速將稀釋液裝填至經 20 mM Tris-鹽酸(pH 8.0)平衡之 TSKgel DEAE-5PW 管柱(7.5 mm I.D.×75 mm, Tosoh Corp.)，以吸附活性型腎素(67-406)。以平衡反應用之緩衝溶液洗滌該管柱，然後藉由自 0 M 至 0.3 M 的氯化鈉線性濃度梯度進行溶析，因而製得 1.5 mg 活性型腎素(67-406)之純化產物。

(5) 血管收縮素原之純化

人類血管收縮素原之表現係使用 FreeStyle 293 表現系統(Invitrogen Corp.)進行。根據 FreeStyle 293 表現系統所附手冊，使用上述(2)所構築之人類血管收縮素原表現用質體 DNA(pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen)來進行 FreeStyle 293-F 細胞之短暫表現。在轉染該質體 DNA 後，將細胞在 37°C，8% CO₂ 及 125rpm 的條件下進行震盪培養 3 天。將 600 ml 等份之培養基於 2,000rpm 離心 10 分鐘以取得含有血管收縮素原之培養上清液。將硫酸銨(30%飽和濃度)添加至該培養上清液，徹底攪拌該混合物並於 8,000 rpm 離心 20 分鐘。以 25 ml/分鐘之流速將所得上清液添加至經含有 30%飽和硫酸銨的 50 mM 之 Tris-鹽酸(pH 8.0)平衡之 TOYO Pearl butyl 650M(2×5 cm, Tosoh Corporation)，使其進行吸附作用。以平衡緩衝液洗滌後，藉由自平衡反應用之緩衝液至 20 mM Tris-鹽酸(pH 8.0)之線性濃度梯度溶析血管收縮素原。使用 Vivaspin 20(截

留分子量 10,000, Vivascience, Inc.) 將含有血管收縮素原之溶析物重複濃縮及稀釋，並將緩衝液改為 20 mM Tris-鹽酸 (pH 8.0)。以 6 ml/分鐘之流速將溶析物裝填至經含有 50 mM 之氯化鈉的 20 mM 之 Tris-鹽酸 (pH 8.0) 平衡之 6 ml RESOURCE Q 管柱 (Amersham Biosciences, Inc.)，以吸附血管收縮素原。以平衡反應中所用之緩衝溶液洗滌該管柱後，藉由自 50 mM 至 400 mM 的氯化鈉線性濃度梯度進行溶析。收集含有血管收縮素原之部分並使用 Vivaspin 20 (截留分子量 10,000; Vivascience, Inc.) 濃縮至體積約 2 ml。使用經含有 0.15 M 氯化鈉的 20 mM Tris-鹽酸 (pH 8.0) 平衡之 HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare)，以 2.0 ml/分鐘之流速使濃縮液進行凝膠過濾層析，因而製得 7.0 mg 經純化之血管收縮素原。

(6) 腎素抑制值之測定

使用上述(5)之血管收縮素原作為腎素活性測定之受質。將各 1 μ l 之測試化合物 (含有 100% DMSO) 添加至 384 孔盤 (ABgene) 之各孔中。將腎素以反應用緩衝溶液 (20 mM 磷酸鈉 (pH 7.4)) 稀釋至濃度為 57 pM，並將各 14 μ l 之稀釋液添加至各孔中。使稀釋液於 37°C 靜置 10 分鐘，然後將各 5 μ l 之 6 μ M 受質血管收縮素原溶液添加至各孔中以起始反應。使反應混合物於 37°C 靜置 30 分鐘，然後將各 20 μ l 之反應終止溶液 [20 mM Tris-鹽酸 (pH 7.4)、150 mM 氯化鈉、0.1% BSA、0.05% Tween 20 及 1 μ M CGP-29287] 添加至各孔中以終止反應，因而獲得酵素反應溶液。藉由

下述酵素免疫分析(Enzyme Immuno Assay, EIA)將酵素反應所產生之血管收縮素 I 的量予以定量。

將 $25\ \mu\text{l}$ 之以 PBS 稀釋 5,000 倍之抗血管收縮素 I 抗體(Peninsula Laboratories Inc.)添加至 384 孔黑盤(black plate)(Nalge Nunc International Co., Ltd.)之各孔中，並將其於 4°C 靜置一整夜以使抗體固定於盤中。去除抗體溶液，將含有 1% BSA 之 PBS 溶液($100\ \mu\text{l}$)添加至各孔中，並使混合物於室溫靜置 2 小時以進行阻斷作用(blocking)。去除阻斷溶液，並將各孔以 $100\ \mu\text{l}$ 之 0.05% Tween20-PBS 洗滌 5 次。將 $10\ \mu\text{l}$ 之以酵素反應溶液或緩衝液[20 mM Tris-鹽酸(pH 7.4)、150 mM 氯化鈉、0.1% BSA、0.05% Tween20]製備成 0.156 至 10 nM 之血管收縮素 I 標準溶液(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)分配至各孔中。然後將以緩衝液[20 mM Tris-鹽酸(pH 7.4)、150 mM 氯化鈉、0.01% BSA、0.05% Tween20]製備成 1.6 nM 之生物素化血管收縮素 I 溶液(AnaSpec, $15\ \mu\text{l}$)添加至各孔中，以板式混合器混合並使其於室溫靜置 1 小時。從各孔中去除溶液，並將各孔以 $100\ \mu\text{l}$ 之 0.05% Tween20-PBS 洗滌 5 次。將以緩衝液[20 mM Tris-鹽酸(pH 7.4)、150 mM 氯化鈉、0.1% BSA、0.05% Tween 20]稀釋至 100 ng/ml 之山葵過氧化酶卵白素(Horseradish peroxydase Streptavidin)(PIERCE Biotecnology inc., $25\ \mu\text{l}$)添加至各孔中，並使混合物於室溫靜置 30 分鐘。從各孔中去除溶液，並將各孔以 $100\ \mu\text{l}$ 之 0.05%

Tween20-PBS 洗滌 5 次。添加 25 μ l 之 SuperSignal ELISA femto Maximum Sensitivity Substrate(PIERCE Biotechnology Inc.) 並藉由 EnVision (Perkin Elmer Inc.) 測定發光強度。由含有血管收縮素 I 標準溶液之孔的發光強度繪製分析曲線，計算酵素反應所產生之血管收縮素 I 的量並將其作為腎素活性之指標。

將僅添加 100% DMSO 之孔的反應率當作 0% 抑制率，不含血管收縮素 I 之孔的反應率當作 100% 抑制率，計算添加測試化合物(含有 100% DMSO)之孔的腎素抑制活性。

(7) 結果

根據上述方法(6)所測定之結果係顯示於表 1 中。

表 1

人類腎素抑制活性

實施例編號	於 0.1 μ M 之抑制活性(%)
3	96
4	96
10	97
12	97
25	98
38	98
40	97
48	97
49	97
73-1	96
73-2	96
74-1	94
74-2	96
75-1	95
75-2	90
85	97
117	98
233	97
235	97

由表 1 之結果清楚可知，本發明化合物(I)及(II)具有優異的腎素抑制活性。

試驗例 2

(1) 使用長尾獼猴(*macaca fascicularis*)之活體外腎素抑制活性測試

使用雄性長尾獼猴。在投藥之前以及投藥後 4 小時的時間點從股靜脈收集血液樣本(使用最終濃度為 7.5

mmol/L 之 EDTA-2Na⁺ 作為抗凝血劑)。將收集的血液使用冷卻離心機 (centrifuge 5415R: Eppendorf Co., Ltd.) 於 4 °C，以 10000 rpm 離心 10 分鐘，並將所得血漿保存於於 -20 °C 直到進行參數測定。將藥物溶於 0.5% 甲基纖維素中，並以 1 mg/kg 進行口服投予。使用 RIA 套組 (腎素活性 “PRA” : SRL Inc.) 測定血漿腎素活性 (PRA)。藉由下列公式計算 PRA。

$$\text{PRA}(\text{ng/mL/h}) = \frac{(X_{37^\circ\text{C}} - X_{4^\circ\text{C}})}{\text{培養時間(小時)}}$$

$X_{37^\circ\text{C}}$: 培養於 37°C 之血管收縮素 I 濃度

$X_{4^\circ\text{C}}$: 培養於 4°C 之血管收縮素 I 濃度

於投藥後各時間點之 PRA 係以相對於投藥前之值的百分率來計算，並定為 PRA_x。投藥組之腎素抑制活性係藉由以媒劑組之 PRA_x 修正投藥後各時間點之 PRA_x 所得的抑制率來計算。

(2) 結果

根據上述方法(1)所測定之結果係顯示於表 2 中。

表 2

長尾獼猴血漿腎素活性

實施例	PPA 抑制活性(%，n=3 至 7)
實施例 7	93
實施例 10	72
實施例 11	89
實施例 18	89
實施例 21	85
實施例 25	79
實施例 33	77
實施例 40	75
實施例 42	70
實施例 48	78
實施例 60	85
實施例 62	75
實施例 73-1	77
實施例 73-2	90
實施例 74-1	90
實施例 74-2	54
實施例 75-1	86
實施例 75-2	71
實施例 76	79
實施例 233	67
實施例 235	62
實施例 253	77
實施例 255	84

由表 2 之結果清楚可知，本發明化合物(I)及(II)在接受投藥之長尾獼猴血漿中顯現出持續且優異的腎素抑制活性。

[序列表非關鍵詞]

[SEQ ID NO: 1] 引子

[SEQ ID NO: 2] 引子

[SEQ ID NO: 3] 引子

[SEQ ID NO: 4] 引子

[SEQ ID NO: 5] 引子

[SEQ ID NO: 6] 引子

[SEQ ID NO: 7] 人類血管收縮素原之部分序列

[SEQ ID NO: 8] 腎素之受質胜肽

● [產業利用性]

化合物(I)及化合物(II)具有優異的腎素抑制活性，因此適用為高血壓、由高血壓所造成之各種器官損傷等的預防或治療劑。

本申請案係基於日本申請之專利申請案第161049/2008及004882/2009號，其內容係藉此以參考資料之方式併入本文中。

● 【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

序列表

<110> 武田藥品工業股份有限公司
 <120> 雜環化合物及其用途
 <130> 2064
 <140>
 <141>
 <150> JP2008-161049
 <151> 2008-06-19
 <150> JP2009-004882
 <151> 2009-01-13
 <160> 8
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人造
 <220>
 <223> 引子
 <400> 1
 aagcttatgg atggatggag a 21
 <210> 2
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人造
 <220>
 <223> 引子
 <400> 2
 ggatcctcag cgggccaagg c 21
 <210> 3
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 人造
 <220>
 <223> 引子
 <400> 3
 aagcttatgc ggaagcgagc accccagtct 30
 <210> 4
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> 人造
 <220>
 <223> 引子
 <400> 4
 ggatcctcac ttgtcatcgt cgtccttgta gtctgctgtg ctcagcgggt tggccacgc 59
 <210> 5
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>

<223> 引子

<400> 5

ccttaagctt ccaccatgcg gaagcgagca cccagctct

39

<210> 6

<211> 39

<212> DNA

<213> 人造

<220>

<223> 引子

<400> 6

ttggatcctc atgctgtgct cagcggggtg gccacgcgg

39

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 人類血管收縮素原之部份序列

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 醯胺化

<400> 7

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Asn Glu
1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 腎素之受質胜肽

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> FITC 標記之 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 醯胺化

<400> 8

Xaa Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Gln Arg
1 5 10 15

??

??

??

??

1

發明專利說明書

公告本

分割案

(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：101121074

※申請日：98.6.17

原申請案號：98120213

※IPC分類：

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

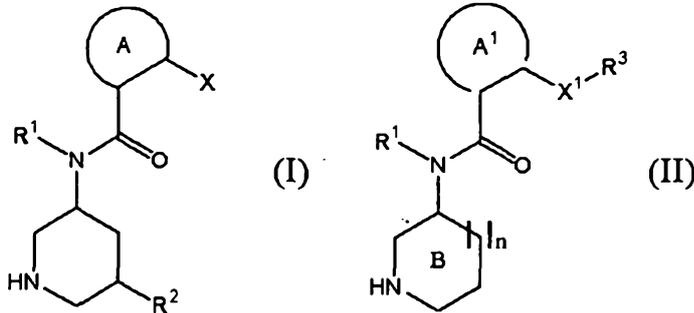
一、發明名稱：(中文/英文)

雜環化合物及其用途

HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

二、中文發明摘要：

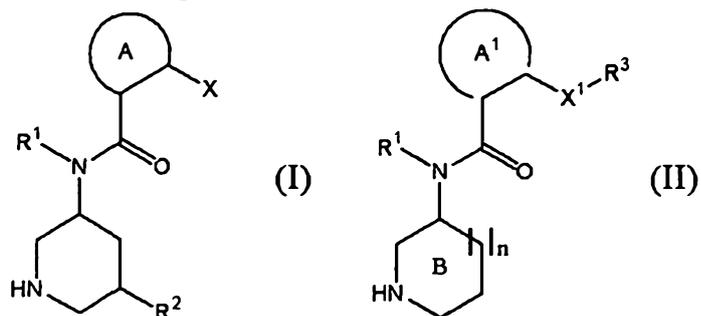
如下式所示之化合物及其前藥：



其中，各符號係如本說明書中所定義，且其具有優異的腎素抑制活性，且適用為高血壓以及由高血壓所造成之各種器官損傷等的預防劑或治療劑。

三、英文發明摘要：

Compounds represented by the formulas



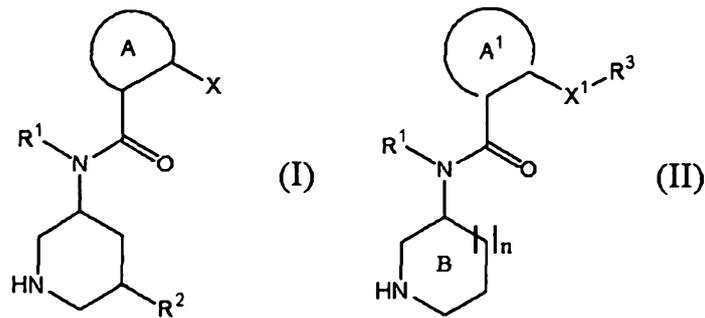
wherein each symbol is as defined in the specification, and a prodrug thereof have a superior renin inhibitory activity, and are useful as agents for the prophylaxis or treatment of hypertension, various organ damages attributable to hypertension and the like.

四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

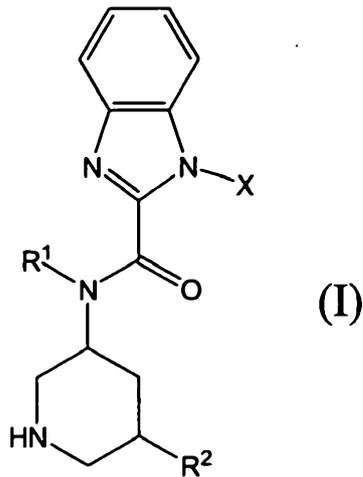


年 月 日 修正
補充

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種由下式(I)所示之化合物或其鹽，



其中

 R^1 為 C_{1-6} 烷基； R^2 為(1)視需要具有 1 至 3 個選自下述取代基的 C_{1-6} 烷基

(a) 羥基，及

(b) C_{1-6} 烷氧基

(2) 羧基，

(3) 視需要具有 1 至 3 個選自 3 員至 10 員非芳香族雜環基之取代基的 C_{1-6} 烷氧基-羧基，該 3 員至 10 員非芳香族雜環基含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子及氮原子之雜原子作為除了碳原子以外的環組成原子且視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基及酮基之取代基，或

(4) 以式： $-CO-NR'R''$ 表示之基團，其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成 4 員至 7 員非芳香族含氮雜環，該非芳香族含氮雜環含有一個氮原子且視需要進一步含有選自氧

原子、硫原子及氮原子之 1 或 2 個雜原子作為除了
碳原子以外的環組成原子，且視需要具有 1 至 3 個
選自鹵素原子之取代基；以及

X 為視需要具有選自 C₁₋₆ 烷氧基之 1 至 3 個取代基之 C₁₋₆
烷基；

惟排除下列化合物：

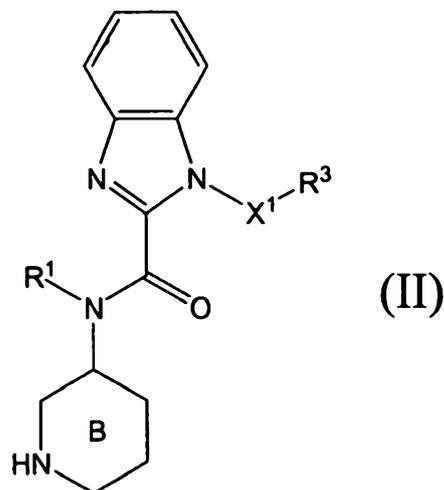
N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁
基)-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺、

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-
(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺、

1-(4-羥基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎
啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺、以
及

1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌
啶-3-基]-N-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺。

2. 一種如下式(II)所示之化合物或其鹽，



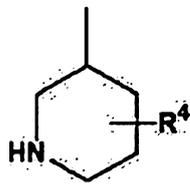
其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷氧基；

X^1 為 C_{1-6} 伸烷基；以及

環 B 為下式所示之環



其中 R^4 為

(1) 視需要具有 1 至 3 個選自下述取代基的 C_{1-6} 烷基

(a) 羥基，及

(b) C_{1-6} 烷氧基

(2) 羧基，

(3) 視需要具有 1 至 3 個選自 3 員至 10 員非芳香族雜環基之取代基的 C_{1-6} 烷氧基-羰基，該 3 員至 10 員非芳香族雜環基含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子及氮原子之雜原子作為除了碳原子以外的環組成原子且視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基及側氧基之取代基，或

(4) 以式： $-CO-NR'R''$ 表示之基團，其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成 4 員至 7 員非芳香族含氮雜環，該非芳香族含氮雜環含有一個氮原子且視需要進一步含有選自氧原子、硫原子及氮原子之 1 或 2 個雜原子作為除了碳原子以外的環組成原子，且視需要具有 1 至 3 個

選自鹵素原子之取代基

惟排除下列化合物：

N-[(3S, 5R)-5-胺甲醯基哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基丁基)

-N-(2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺、

1-(4-甲氧基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-

(嗎啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺、

1-(4-羥基丁基)-N-(2-甲基丙基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎

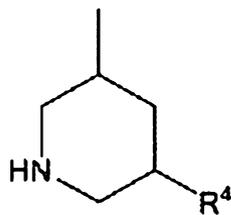
啉-4-基羰基)哌啶-3-基]-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺、以

及

1-(4-甲氧基丁基)-N-[(3S, 5R)-5-(嗎啉-4-基羰基)哌

啶-3-基]-N-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中，環 B 為下式所示之環：



其中 R⁴ 為

(1) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基的 C₁₋₆ 烷基

(a) 羥基，及

(b) C₁₋₆ 烷氧基，

(2) 羧基；

(3) 視需要具有 1 至 3 個選自 3 員至 10 員非芳香族雜環基之取代基的 C₁₋₆ 烷氧基-羰基，該 3 員至 10 員非

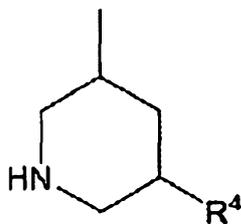
芳香族雜環基含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子及氮原子之雜原子作為除了碳原子以外的環組成原子且視需要具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基以及酮基之取代基；或

(4) 以式： $-CO-NR'R''$ 表示之基團；

其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或者

R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成 4 員至 7 員非芳香族含氮雜環，該非芳香族含氮雜環含有一個氮原子且視需要進一步含有選自氧原子、硫原子及氮原子之 1 或 2 個雜原子作為除了碳原子以外的環組成原子，且視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中，環 B 為下式所示之環：



其中 R^4 為 $-CO-NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為氫原子，或者 R' 及 R'' 與其所鍵結之氮原子一起形成 4 員至 7 員非芳香族含氮雜環，該非芳香族含氮雜環含有一個氮原子且視需要進一步含有選自氧原子、硫原子及氮原子之 1 或 2 個雜原子作為除了碳原子以外的環組成原子，且視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子之取代基。

5. 一種藥劑，其包含如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽作為活性成分。
6. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為腎素抑制劑。