



(21)申請案號：109139704

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/13 日本

2019-205344

(71)申請人：日商日本新藥股份有限公司 (日本) NIPPON SHINYAKU COMPANY, LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：及川幸也 (JP)；山中卓人 (JP)；平井祥 (JP)；脇田和彦 (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 152 頁

(54)名稱

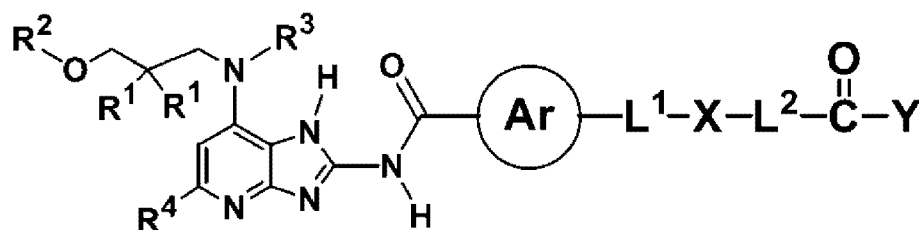
氮雜苯並咪唑化合物及醫藥

(57)摘要

本發明之目的在於提供一種具有 M3 PAM 作用之化合物。

作為本發明，例如可列舉下述式[1]所表示之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽。

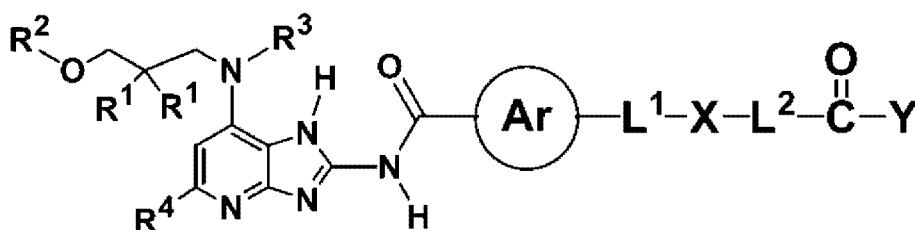
[化1]



[1]

本發明化合物具有 M3 PAM 活性。又，本發明化合物由於具有 M3 PAM 活性，故而作為低活動性膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下及神經源性膀胱中之排尿障礙或儲尿障礙之預防劑或治療劑有用。

特徵化學式：



[1]

202128689

【發明摘要】

【中文發明名稱】

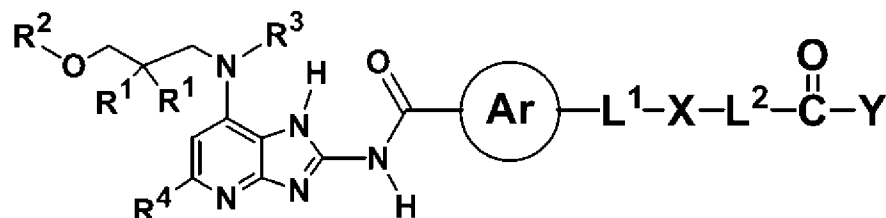
氮雜苯並咪唑化合物及醫藥

【中文】

本發明之目的在於提供一種具有M3 PAM作用之化合物。

作為本發明，例如可列舉下述式[1]所表示之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽。

[化1]



[1]

本發明化合物具有M3 PAM活性。又，本發明化合物由於具有M3 PAM活性，故而作為低活動性膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下及神經源性膀胱中之排尿障礙或儲尿障礙之預防劑或治療劑有用。

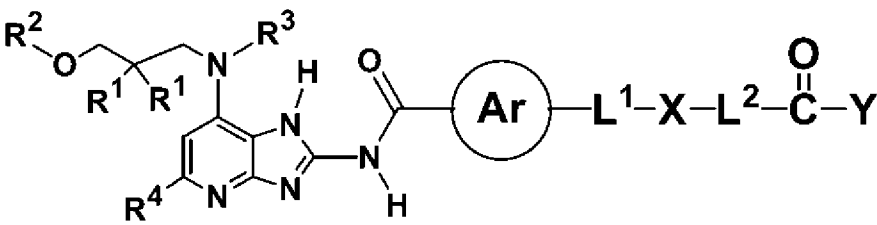
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



[1]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

氮雜苯並咪唑化合物及醫藥

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種含有新穎之氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】

乙醯膽鹼(ACh)係自副交感神經或運動神經之末端釋放並藉由與乙醯膽鹼受體(AChR)結合而傳導神經刺激之神經傳導物質。乙醯膽鹼受體大致分為G蛋白偶聯型之毒蕈鹼受體與離子通道型之菸鹼受體。毒蕈鹼受體被分為M1~M5之5種亞型。據報告，亞型M3之毒蕈鹼受體(以下有時稱為「M3受體」)主要於膀胱、消化道、瞳孔、唾液腺、淚腺等中表現，參與膀胱、消化道、瞳孔之收縮、唾液及淚液之分泌等(參照非專利文獻1、2)。

【0003】

此外，期待具有增強M3受體信號之作用之化合物作為膀胱/泌尿系統疾病、消化道病、口腔疾病、及眼病等之預防劑或治療劑而有用(參照非專利文獻3~6)。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】

[非專利文獻1]Pharmacological Reviews, 1998, Vol.50, No.2, p.279-290

[非專利文獻2]British Journal of Pharmacology, 2006, Vol.148, No.5, p.565-578

[非專利文獻3]Arabian Journal of Urology, 2013, Vol.11, No.4, p.319-330

[非專利文獻4]Clinics in Colon and Rectal Surgery., 2012, Vol.25, p.12-19

[非專利文獻5]Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, Vol.10, No.16, p.2663-2677

[非專利文獻6]Journal of Inflammation, 2017, Nov 21, 14:26

[非專利文獻7]Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol.38, No.9, p.837-847

[非專利文獻8]Nature, 2012, Vol.482, p.552-556

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0005】

於G蛋白偶聯型之受體中，大量報告有與內源性之促效劑所結合之正位部位不同之異位部位之結構，近年來，該異位部位受到較大關注(參照非專利文獻7)。藉由異位部位所結合之配體改變受體之結構，而增加內源性之促效劑與受體之結合力。藉此，可針對受體增強內源性之促效劑刺激依賴性之信號位準。於本說明書中，將如上所述藉由與異位部位結合而增強內源性之促效劑產生之受體之信號位準的配體稱為正向異位調節劑

(Positive Allosteric Modulator, PAM)。即，所謂正向異位調節劑意指結合於與內源性之促效劑所結合之正位部位不同之異位部位而增強促效劑之信號之配體。

【0006】

又，近年來，關於M3受體，亦報告有與內源性之促效劑(乙醯膽鹼、毒蕈鹼)所結合之正位部位不同之異位部位(參照非專利文獻8)。認為M3受體之PAM(以下記為「M3 PAM」)針對M3受體可增強內源性之促效劑刺激依賴性之信號位準。因此，期待M3 PAM可於生理性條件下進一步增強M3受體之信號位準，從而對M3受體參與之疾病之治療方面有希望。

【0007】

本發明之目的在於提供一種具有M3 PAM活性之化合物。

[解決問題之技術手段]

【0008】

本發明者們進行了銳意研究，結果發現，下述之式[1]所表示之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物(說明書中有時稱為「本發明化合物」)具有M3 PAM活性，從而完成本發明。

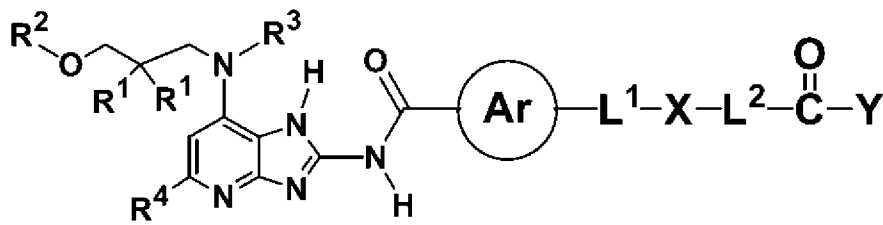
【0009】

即，本發明可列舉以下之(項1)至(項8)之發明。

(項1)

一種氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，該氮雜苯並咪唑化合物係以下述式[1]表示：

[化1]



[1]

[式中，

R¹為氫原子、或烷基，或者可與2個R¹所鄰接之碳原子一起形成3～7員之環烷基、或含有氧之非芳香族雜環，

R²為氫原子、烷基、環烷基、經環烷基取代之烷基、或烷氧基烷基，

R³為氫原子、烷基、或烷氧基烷基，

R⁴為可經選自由烷基、三鹵代烷基、烷氧基、氰基、及環烷基所組成之群中之1個或2個基取代之吡啶基或可經選自由三鹵代烷基、鹵素、烷氧基、及環烷基所組成之群中之1個～3個基取代之苯基，

Ar為芳香族碳環式基、或芳香族雜環式基，

Ar之芳香族碳環式基及芳香族碳雜環式基可經選自由以下之(1)～(3)所組成之群中之基取代，

(1)鹵素、

(2)烷基、

(3)烷氧基，

L¹為鍵結鍵、(C1～C6)伸烷基、(C1～C6)鹵代伸烷基、(C1～C6)伸烷基-N(Ra)-、(C1～C6)伸烷基-O-、或-C(O)-，

此處，Ra為氫原子、或烷基，

X為環烷基、烷基、可經鹵素取代之非芳香族碳雜環式基、或鍵結

鍵，

L^2 為鍵結鍵、(C1~C6)伸烷基、-O-(C1~C6)伸烷基、或-N(Rb)-(C1~C6)伸烷基，

此處Rb為氫原子、或烷基，

Y為OH、NHSO₂(烷基)、NHSO₂(環烷基)、NHSO₂(鹵代烷基)、NHSO₂(單烷基胺基)、NHSO₂(二烷基胺基)、NHSO₂(烷氧基)、NH(烷氧基)、或NH(烷基)]。

(項2)

如項1所記載之氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，其中R¹為烷基或者與2個R¹所鄰接之碳原子一起為3~7員之環烷基，

R²為烷基，

R³為烷基，

R⁴為可經選自由三鹵代烷基、烷氧基、及環烷基所組成之群中之1個或2個基取代之吡啶基或者可經選自由三鹵代烷基、及環烷基所組成之群中之1個~3個基取代之苯基。

(項3)

如項1所記載之氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，其中R¹與2個R¹所鄰接之碳原子一起形成3~7員之環烷基，

R²為烷基，

R³為烷基，

R⁴為經三鹵代烷基、及選自由以下之基所組成之群中之1個基取代之吡啶基：

(1) 烷氧基、

(2) 環烷基、

Ar 為芳香族雜環式基、

L^1 為鍵結鍵、(C1~C6) 伸烷基、(C1~C6) 伸烷基-N(Ra)-、

此處，Ra 為烷基、

X 為鍵結鍵、

L^2 為鍵結鍵、

Y 為 OH。

(項4)

如項1至項3中任一項所記載之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，其中氮雜苯並咪唑化合物為以下之(1)~(14)中之任一者所記載之化合物：

(1) 3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(2) 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(3) 3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(4) 3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-

基]-2-甲基丙酸、

(5)2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸、

(6)2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸、

(7)4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸、

(8)4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸、

(9)3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸、

(10)3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸、

(11)4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸、

(12)4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲

基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸、

(13)3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(14)4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸。

(項5)

一種醫藥組合物，其含有如項1至項4中任一項所記載之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分。

(項6)

一種M3正向異位調節劑(PAM)，其含有如項1至項4中任一項所記載之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分。

(項7)

一種M3受體參與之膀胱/泌尿系統疾病中之排尿障礙、或儲尿障礙、青光眼或糖尿病之預防劑或治療劑，其含有如項1至項4中任一項所記載之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分。

(項8)

如項1至項4中任一項所記載之預防劑或治療劑，其中M3受體參與之膀胱/泌尿系統疾病中之排尿障礙或儲尿障礙係由低活動性膀胱、低張力

膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下、神經源性膀胱、尿道失鬆弛症或逼尿肌-外尿道括約肌協調異常引起。

[發明之效果]

【0010】

根據本發明，可提供一種具有M3 PAM活性之氮雜苯並咪唑化合物。

【實施方式】

【0011】

以下，對本說明書中所使用之各用語之含義進行說明。各用語只要無特別說明，則單獨使用之情形或與其他用語組合使用之情形時均以相同之含義使用。

【0012】

「鹵素」表示氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

【0013】

作為「烷基」，例如可列舉直鏈或支鏈之具有1個～10個碳原子、較佳為1個～8個碳原子、更佳為1個～6個碳原子之烷基。具體而言，可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、第三戊基、2-甲基丁基、異戊基、新戊基、正己基、第二己基、1-乙基丁基、異己基、新己基、1,1-二甲基丁基、第三己基、2-乙基丁基、1,2,2-三甲基丙基、2,2-二甲基丁基、正庚基、異庚基、正辛基、及異辛基等。

【0014】

「三鹵代烷基」表示於上述「烷基」取代3個上述「鹵素」而成之基。具體而言，例如可列舉：三氟甲基、三氯甲基、及三氟乙基等。

【0015】

「烷氧基」表示上述「烷基」鍵結於氧原子而成之基。例如可列舉直鏈或支鏈之具有1個～8個碳原子、較佳為1個～6個碳原子之烷氧基。具體而言，可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、及正辛氧基等。

【0016】

作為「烷氧基烷基」之烷氧基部分，可列舉與上述相同之「烷氧基」。

【0017】

「伸烷基」可列舉碳數1～6之直鏈或支鏈狀之具有二價烴基之伸烷基。具體而言，可列舉：亞甲基、伸乙基、及伸丙基等。

【0018】

作為「經環烷基取代之烷基」之環烷基部分，可列舉與上述相同之「環烷基」。

【0019】

作為「含有氧之非芳香族雜環基」，例如可列舉除了碳原子以外亦含有氧原子作為成環原子之3～8員之非芳香族雜環基、更佳為5～7員之非芳香族雜環基。具體而言，可列舉：氧雜環戊基(1-氧雜環戊基、2-氧雜環戊基)、氧雜環己基(1-氧雜環己基、2-氧雜環己基、3-氧雜環己基)、及氧雜環庚基(1-氧雜環庚基、2-氧雜環庚基、3-氧雜環庚基)等。

【0020】

作為「芳香族碳環式基」，例如可列舉單環～三環性且碳數為6～14

個之芳香族烴基。具體而言，可列舉：苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基、9-蒎基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、10-菲基等。其中較佳為苯基。

【0021】

「環烷基」可列舉單環～三環性且環狀之非芳香族烴基。具體而言，可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基。

【0022】

上述「環烷基」亦可為橋接式烴基。作為該橋接式烴基，例如可列舉：

- 雙環[2.2.1]庚基(例如，雙環[2.2.1]庚烷-1-基、雙環[2.2.1]庚烷-2-基、雙環[2.2.1]庚烷-7-基)、
- 雙環[1.1.1]戊基(例如，雙環[1.1.1]戊烷-1-基、雙環[1.1.1]戊烷-2-基)、
- 雙環[4.1.0]庚基(例如，雙環[4.1.0]庚烷-1-基、雙環[4.1.0]庚烷-2-基、雙環[4.1.0]庚烷-3-基、雙環[4.1.0]庚烷-7-基)、
- 雙環[2.2.2]辛基(例如，雙環[2.2.2]辛烷-1-基、雙環[2.2.2]辛烷-2-基)、
- 雙環[3.1.1]庚基(例如，雙環[3.1.1]庚烷-1-基、雙環[3.1.1]庚烷-2-基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基、雙環[3.1.1]庚烷-6-基)、或
- 立方烷-1-基。

【0023】

上述「環烷基」亦可為螺環式基。作為該螺環式基，例如可列舉：

- 螺[3.3]庚基(例如，螺[3.3]庚烷-1-基、螺[3.3]庚烷-2-基)、

- 螺[4.4]壬基(例如，螺[4.4]壬烷-1-基、螺[4.4]壬烷-2-基)、
- 螺[5.5]十一烷基(例如，螺[5.5]十一烷-1-基、螺[5.5]十一烷-2-基、螺[5.5]十一烷-3-基)、或
- 螺[2.5]辛基(例如，螺[2.5]辛烷-1-基、螺[2.5]辛烷-4-基、螺[2.5]辛烷-5-基、螺[2.5]辛烷-6-基)。

【0024】

作為「雜芳基」，例如可列舉單環～三環性，具有選自由氮原子、氧原子、硫原子所組成之群中之雜原子1～3個作為構成原子且碳數為6～14個之芳香環。具體而言，例如可列舉：

- 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)、
- 吡唑基(例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、
- 三唑基(例如，1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基)、
- 四唑基(例如，1-四唑基、2-四唑基、5-四唑基)、
- 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，1,3,4-噁二唑-2-基)、
- 噻唑基(例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、
- 噻二唑基(例如，1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基)、

- 異噻唑基(例如，3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)、
- 吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、
- 嗒吡基(例如，3-嗒吡基、4-嗒吡基)、
- 嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、
- 吡嗪基(例如，2-吡嗪基)、
- 苯并噻二唑基(例如，1,2,3-苯并噻二唑-4-基、1,2,3-苯并噻二唑-5-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基)、
- 苯并噻唑基(例如，苯并噻唑-2-基、苯并噻唑-4-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并噻唑-7-基)、
- 吡啶基(例如，吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基)、
- 苯并噻吩基(例如，1-苯并噻吩-2-基、1-苯并噻吩-3-基、1-苯并噻吩-4-基、1-苯并噻吩-5-基、1-苯并噻吩-6-基、1-苯并噻吩-7-基)、
- 1,1-二氧雜-1-苯并噻吩基(例如，1,1-二氧雜-1-苯并噻吩-2-基、1,1-二氧雜-1-苯并噻吩-3-基、1,1-二氧雜-1-苯并噻吩-4-基、1,1-二氧雜-1-苯并噻吩-5-基、1,1-二氧雜-1-苯并噻吩-6-基、1,1-二氧雜-1-苯并噻吩-7-基)、
- 喹啉基(喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-8-基)、或
- 1,3-苯并噁唑-2-基。

【0025】

「非芳香族雜環式基」可列舉環內具有1個以上選自氮原子、氧原子、硫原子之相同或不同之雜原子的單環或二環以上之環狀非芳香族環式

基。具體而言，例如可列舉：

- 氧雜環丁基(例如，2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基)、
- 氮雜環丁基(例如，2-氮雜環丁基、3-氮雜環丁基)、
- 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)、
- 1,4-二氧雜環己基(例如，1,4-二噁烷-2-基)、
- 1,3-二氧雜環己基(例如，1,3-二噁烷-2-基、1,3-二噁烷-4-基、1,3-二噁烷-5-基)、
- 吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、
- 哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、
- 哌嗪基(例如，1-哌嗪基、2-哌嗪基、3-哌嗪基)、
- 氮雜環庚基(例如，1-氮雜環庚基、2-氮雜環庚基、3-氮雜環庚基、4-氮雜環庚基)、
- 氮雜環辛基(例如，1-氮雜環辛基、2-氮雜環辛基、3-氮雜環辛基、4-氮雜環辛基、5-氮雜環辛基)、
- 高哌啉基(例如，2-高哌啉基、3-高哌啉基、4-高哌啉基)、
- 咪啉基(例如，2-咪啉基、3-咪啉基、4-咪啉基)、
- 硫代咪啉基(例如，2-硫代咪啉基、3-硫代咪啉基、4-硫代咪啉基)、或
- 四氫呋喃基(2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基)。

【0026】

上述「非芳香族雜環式基」亦可為橋接環式基。作為該橋接環式基，例如可列舉：

• 3-氮雜雙環[3.2.1]辛基(例如，3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)、

• 3-氮雜雙環[3.1.0]己基(例如，3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)、

• 吡啶基(例如，吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、或

• 6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚基(例如，6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-1-基、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-7-基)。

【0027】

上述「非芳香族雜環式基」亦可為螺環式基。作為該螺環式基，例如可列舉：

• 6-氮螺[2.5]辛烷-1-基(例如，6-氮螺[2.5]辛烷-1-基、6-氮螺[2.5]辛烷-4-基、6-氮螺[2.5]辛烷-5-基)、

• 3,9-二氮螺[5.5]十一烷-1-基(例如，3,9-二氮螺[5.5]十一烷-1-基、3,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-基、3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)、

• 2,7-二氮螺[3.5]壬烷-1-基(例如，2,7-二氮螺[3.5]壬烷-1-基、2,7-二氮螺[3.5]壬烷-2-基、2,7-二氮螺[3.5]壬烷-5-基、2,7-二氮螺[3.5]壬烷-6-基、2,7-二氮螺[3.5]壬烷-7-基)、

• 7-氮螺[3.5]壬基、(7-氮螺[3.5]壬烷-1-基、7-氮螺[3.5]壬烷-2-基、7-氮螺[3.5]壬烷-5-基、7-氮螺[3.5]壬烷-6-基)、或

• 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、(2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基、2,5-

二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)。

【0028】

以下，對式[1]之各符號進行說明。

式[1]中之 R^1 為氫原子、或烷基，或者可與2個 R^1 所鄰接之碳原子一起形成3～7員之環烷基、或含有氧之非芳香族雜環。

【0029】

作為 R^1 之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基、正丁基，更佳為甲基、乙基。

【0030】

作為 R^1 之與2個 R^1 所鄰接之碳原子一起形成之3～7員之環烷基，較佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基，更佳為環丁基、環戊基、環己基。

【0031】

式[1]中之 R^2 為氫原子、烷基、環烷基、經環烷基取代之烷基、或烷氧基烷基。

【0032】

作為 R^2 之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基，更佳為甲基、乙基、正丙基、正丁基。

【0033】

式[1]中之 R^3 為氫原子、烷基、環烷基、經環烷基取代之烷基、或烷氧基烷基。

【0034】

作為 R^3 之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基，更佳為甲基、乙

基。

【0035】

式[1]中之 R^4 為可經選自由烷基、三鹵代烷基、烷氧基、氰基、及環烷基所組成之群中之1個或2個基取代之吡啶基或者可經選自由三鹵代烷基、鹵素、烷氧基、及環烷基所組成之群中之1個～3個基取代之苯基。

【0036】

作為 R^4 之可經1個或2個烷基取代之吡啶基中之「三鹵代烷基」，較佳為三氟甲基。

【0037】

作為 R^4 之可經1個或2個烷氧基取代之吡啶基中之「烷氧基」，較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基，更佳為乙氧基。

【0038】

作為 R^4 之可經1個或2個環烷基取代之吡啶基中之「環烷基」，較佳為環丙基、環丁基，更佳為環丙基。

【0039】

作為 R^4 之可經1個～3個三鹵代烷基取代之苯基中之「三鹵代烷基」，較佳為三氟甲基。

【0040】

作為 R^4 之可取代為苯基之「環烷基」，較佳為環丙基、環丁基，更佳為環丙基。

【0041】

作為 R^4 ，較佳為經選自由上述烷基、三鹵代烷基、烷氧基、氰基、及環烷基所組成之群中之1個基以及三鹵代烷基取代之吡啶基。

【0042】

作為Ar，為芳香族碳環式基、或芳香族雜環式基。

較佳為芳香族雜環式基，

更佳為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,2,3,4-四氫-2,7-噻啶、5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,2-a]吡啶基、5,6,7,8-四氫異喹啉、嗒嗪基。

【0043】

L¹為鍵結鍵、(C1~C6)伸烷基、(C1~C6)伸烷基-N(Ra)-、(C1~C6)伸烷基-O-、或-C(O)-。

較佳為鍵結鍵、(C1~C6)伸烷基，

更佳為(C1~C6)伸烷基。

【0044】

X為鍵結鍵、環烷基、或非芳香族碳雜環式基。

較佳為鍵結鍵、非芳香族碳雜環式基。

【0045】

L²為鍵結鍵、(C1~C6)伸烷基、-O-(C1~C6)伸烷基、或-N(Rb)-(C1~C6)伸烷基。

較佳為鍵結鍵、(C1~C6)伸烷基，

更佳為鍵結鍵。

【0046】

Y為OH、NHSO₂(烷基)、NHSO₂(環烷基)、NHSO₂(鹵代烷基)、NHSO₂(單烷基胺基)、NHSO₂(二烷基胺基)、NHSO₂(烷氧基)、NH(烷氧基)、或NH(烷基)。

更佳為OH。

【0047】

本發明化合物可依照例如以下所述之方法、下文所述之實施例或公知之方法由公知化合物或能夠容易地合成之中間物所製造。於本發明化合物之製造中，於原料具有影響到反應之取代基之情形時，通常預先藉由公知之方法利用適當之保護基將原料保護後進行反應。保護基可於反應後藉由公知之方法去除。

【0048】

本發明之氮雜苯並咪唑化合物可直接作為醫藥使用，亦可藉由公知之方法製成醫藥上容許之鹽、溶劑合物、或鹽之溶劑合物之形式使用。作為醫藥上容許之鹽，例如可列舉：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸等無機酸之鹽；乙酸、蘋果酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、琥珀酸、富馬酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸等有機酸之鹽；或鋰、鉀、鈉等鹼金屬之鹽；鎂、鈣等鹼土金屬之鹽；銨鹽等有機鹼之鹽。該等鹽可藉由通常進行之方法形成。

【0049】

例如，於本發明化合物為鹽酸鹽之情形時，可藉由將本發明之氮雜苯並咪唑化合物溶解於氯化氫之醇溶液、氯化氫之乙酸乙酯溶液、氯化氫之1,4-二噁烷溶液、氯化氫之環戊基甲基醚溶液、或氯化氫之二乙醚溶液中而獲得。

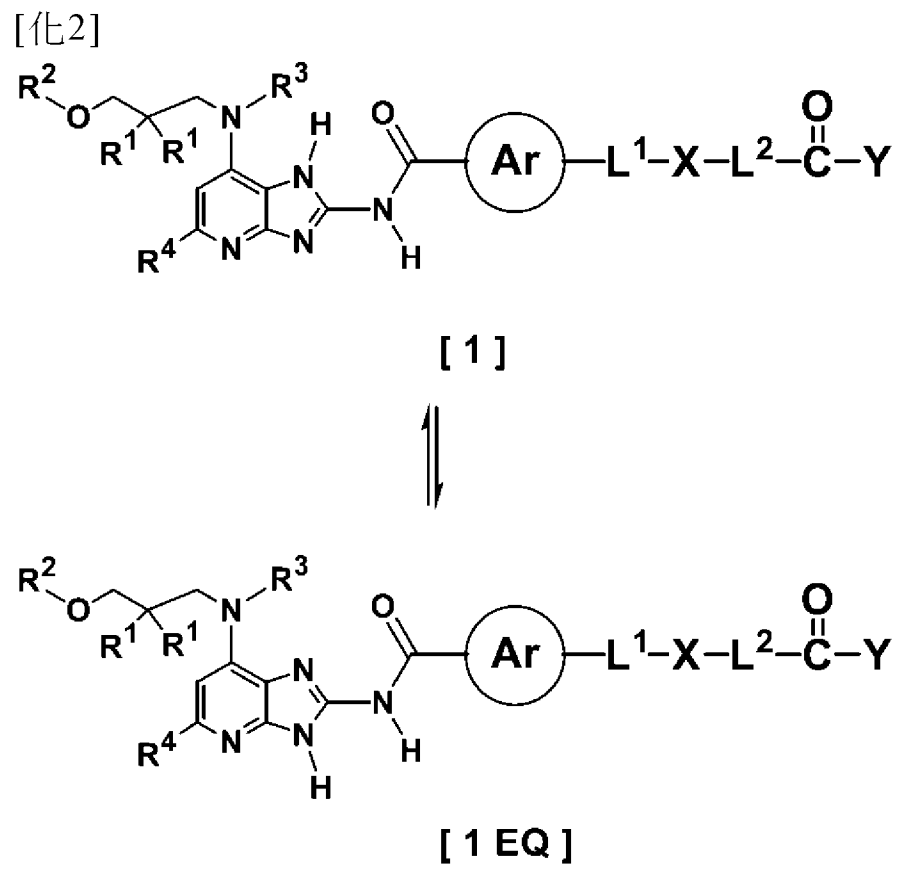
【0050】

本發明化合物中具有不對稱碳者之各立體異構物及該等之混合物均包含於本發明中。立體異構物例如亦可利用外消旋體之鹼性，使用光學活

性之酸(酒石酸、二苯甲醯酒石酸、苦杏仁酸、10-樟腦磺酸等)並藉由公知之方法自外消旋體進行光學拆分，或者使用預先製備之光學活性之化合物作為原料而製造。除此以外，亦可藉由使用手性管柱之光學拆分或不對稱合成而製造。

【0051】

本發明中之式[1]並不限定於特定之異構物，亦包含全部可能之異構物或外消旋體。例如，如下述所示，亦含有互變異構物[1Eq]或立體異構物。



(式中，各符號與上述含義相同)

(本發明化合物之製造法)

【0052】

本發明化合物[1]及其鹽可依照例如下述之方法、下文所述之實施例

或公知之方法由其本身公知之化合物或可容易地由公知之化合物製備之中間物製造。

【0053】

於市售有以下製造方法中之各步驟中所使用之溶劑、試劑及原料之情形時，可直接使用市售品。又，下文所述之製造方法中之各步驟中所獲得之化合物或所使用之原料亦可形成鹽，可藉由公知之方法轉換為其他種類之鹽、或游離體。反之，於以下製造方法中之各步驟中所獲得之化合物或所使用之原料為游離體之情形時，可藉由公知之方法轉換為目標鹽。作為該鹽之例，可列舉與上文所述之本發明化合物所使用之鹽相同者。

【0054】

本發明之式[1]所表示之化合物或其製藥上容許之鹽存在形成溶劑合物(例如，水合物等)及/或多晶型之情形，本發明亦包含此種各種溶劑合物及多晶型。「溶劑合物」可對於式[1]所表示之化合物，與任意數量之溶劑分子(例如，水分子等)配位。存在藉由將式[1]所表示之化合物或其製藥上容許之鹽放置於大氣中吸收水分而吸附水附著之情形或形成水合物之情形。又，存在藉由將式[1]所表示之化合物或其製藥上容許之鹽進行再結晶而形成該等之多晶型之情形。

【0055】

於本發明化合物之製造中，於原料具有可能影響到反應之取代基之情形時，可預先藉由公知之方法對該等取代基導入保護基，於反應後視需要去除保護基，藉此可獲得目標化合物。此種保護基之導入、及保護基之去除例如適當選擇Wuts及Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、或P.J.

Kocienski著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年所示之條件使用即可。

【0056】

以下製造方法之各步驟中所獲得之化合物可依照常規方法，使用溶劑萃取、濃縮、蒸餾、昇華、再結晶、再沈澱、層析等方法進行單離或精製，或者亦可以反應混合物或粗產物之狀態用於下一步驟。

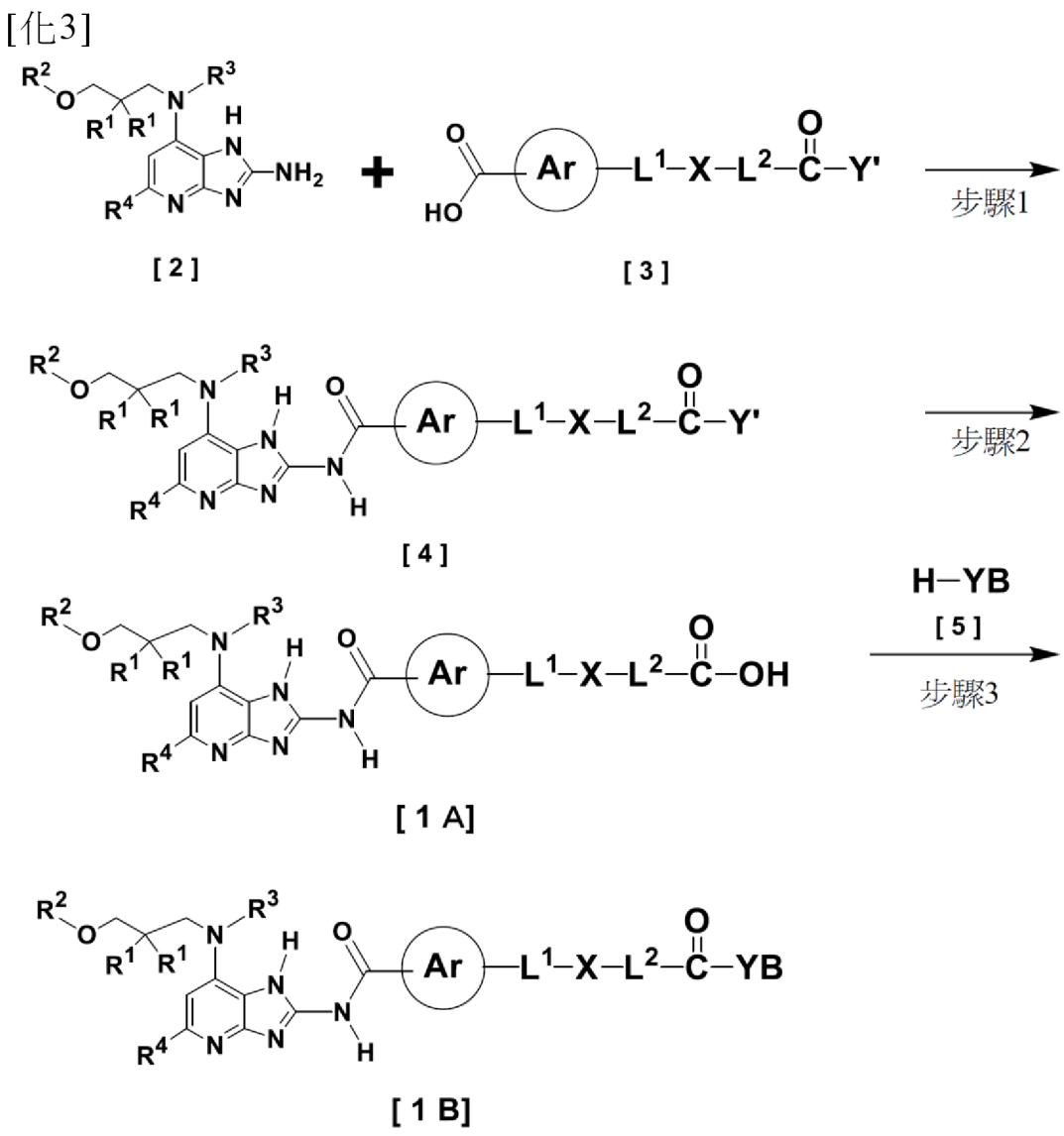
【0057】

以下製造方法中之各步驟之反應只要無特別記載，則可藉由將公知之方法、例如R.C. Larock著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」，John Wiley & Sons Inc.，1999年、日本化學會編「實驗化學講座」，第4版，丸善，1992年、L. Kuerti及B. Czako著，富岡清監譯「有機合成中人名反應之戰略性應用(Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis)」，化學同人，2006年、G.S. Zweifel及M.H. Nantz著，檜山為次郎譯「現代有機合成法：導論(Modern organic synthesis : an introduction)」化學同人，2009年等所記載之方法、或實施例所記載之方法等適當改良或組合使用而進行。

【0058】

製法1：化合物[1]中化合物[1A](Y為OH之情形)、及化合物[1B](Y為選自NHSO₂(烷基)、NHSO₂(環烷基)、NHSO₂(鹵代烷基)、NHSO₂(單烷基胺基)、NHSO₂(二烷基胺基)、NH(烷氧基)、或NH(烷基)中之基之情形)之製法

【0059】



(式中，R¹、R²、R³、R⁴、Ar、L¹、X、L²與上述含義相同。Y'表示烷氧基，例如可列舉甲氧基、或乙氧基。YA表示上述Y中之羥基，YB表示上述Y中之NHSO₂(烷基)、NHSO₂(環烷基)、NHSO₂(鹵代烷基)、NHSO₂(單烷基胺基)、NHSO₂(二烷基胺基)、NH(烷氧基)、或NH(烷基)，此處適當之烷基、鹵代烷基、環烷基、烷氧基與上述含義相同)

【0060】

步驟1

本反應係藉由化合物[2]與市售、或可依照公知之方法製造之化合物[3]、或其鹽之縮合而製造化合物[4]之醯胺化反應，可依照其本身公知之

方法進行。

【0061】

作為化合物[3]之鹽，可列舉與適當之酸之鹽、例如鹽酸鹽、三氟乙酸鹽等。

【0062】

本反應所使用之化合物[2]之量相對於化合物[3]適宜為0.5莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0063】

本反應係於縮合劑之存在下進行。作為所使用之縮合劑，例如可列舉：O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(以下稱為「HBTU」)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(以下稱為「HATU」)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘四氟硼酸鹽(以下稱為「TBTU」)、1-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(以下稱為「EEDQ」)、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(以下稱為「TCFH」)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(以下稱為「EDCI」)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎘氯化物(以下稱為「DMT-MM」)、N-[1-(氰基-2-乙氧基-2-側氧亞乙基胺基氧基)二甲胺基(咪唑基)]脒鎘六氟磷酸鹽(以下稱為「COMU」)、N,N'-羰基二咪唑(以下稱為「CDI」)等。

【0064】

縮合劑相對於化合物[2]適宜為1莫耳當量～4莫耳當量之範圍內。

【0065】

於本反應中，視需要可使用鹼。作為可使用之鹼，例如可列舉：三

乙胺、N,N-二異丙基乙基胺(以下稱為「DIPEA」)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(以下稱為「DBU」)、吡啶、N-甲基咪啉等有機鹼；碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉等無機鹼。

【0066】

作為鹼之使用量，例如相對於化合物[2]適宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0067】

於本反應中，視需要亦可添加1-羥基苯并三唑(以下稱為「HOBt」)、N-羥基琥珀醯亞胺、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(以下稱為「HOAt」)、4-二甲胺基吡啶(以下稱為「DMAP」)等添加劑。

【0068】

於本反應中使用上述添加劑之情形時，作為添加劑之使用量，相對於化合物[2]適宜分別為1莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0069】

作為本反應所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，可列舉：甲苯、二甲苯等烴類；二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類；1,4-二噁烷、四氫呋喃(以下稱為「THF」)、乙二醇二甲醚(以下稱為「DME」)等醚類；二甲基甲醯胺(以下稱為「DMF」)、二甲基乙醯胺(以下稱為「DMA」)、N-甲基吡咯啉酮(以下稱為「NMP」)等醯胺類；乙醇、異丙醇等醇類；二甲基亞砷(以下稱為「DMSO」)、乙腈、水；或該等之混合溶劑。

【0070】

可於反應溫度0℃～200℃、較佳為0℃～70℃之範圍內進行。又，視需要亦可使用微波反應裝置(例如，微波合成系統「Initiator」(Biotage

Japan公司製造))。

【0071】

反應時間根據所使用之原料之種類、反應溫度而不同，通常適宜為0.5小時～72小時之範圍內。

【0072】

步驟2

本步驟係藉由在適當之酸或鹼之存在下於適當之溶劑中將化合物[4]水解而獲得[1A]之步驟。

【0073】

於本反應中，作為所使用之酸，可列舉：如鹽酸、硫酸之無機酸；如三氟乙酸(以下稱為「TFA」)、甲磺酸、甲苯磺酸之有機酸。作為鹼，可列舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等無機鹼。

【0074】

於本反應中，酸、或鹼之使用量相對於化合物[4]適宜為1～50莫耳當量。

【0075】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，例如可列舉：甲醇、乙醇、異丙醇等醇類；THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚類；乙腈、丙腈等腈類；丙酮等酮類；水；或該等之混合溶劑。

【0076】

可於反應溫度-10℃～200℃、較佳為0℃～70℃之範圍內進行。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0077】

反應時間根據所使用之原料之種類、反應溫度而不同，通常適宜為0.5小時～4天之範圍內。

【0078】

步驟3

本步驟係藉由化合物[1A]與市售、或可依照公知之方法製造之化合物[5]、或其鹽之縮合反應而製造化合物[1B]之步驟，可依照其本身公知之方法進行。

【0079】

作為化合物[5]之鹽，可列舉與適當之酸之鹽、例如鹽酸鹽、三氟乙酸鹽等。

【0080】

本反應所使用之化合物[5]之量相對於化合物[1A]適宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0081】

本反應係於縮合劑之存在下進行。作為所使用之縮合劑，例如可列舉：HBTU、HATU、TBTU、EEDQ、TCFH、EDC、DMT-MM、COMU、CDI等。

【0082】

縮合劑相對於化合物[1A]適宜為1莫耳當量～4莫耳當量之範圍內。

【0083】

於本反應中，視需要可使用鹼。作為可使用之鹼，例如可列舉：三乙胺、DIPEA、DBU、吡啶、N-甲基咪啉等有機鹼；碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈣等無機鹼。

【0084】

作為鹼之使用量，例如相對於化合物[1A]適宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0085】

於本反應中，視需要亦可添加HOBt、N-羥基琥珀醯亞胺、HOAt、DMAP等添加劑。

【0086】

於本反應中使用上述添加劑之情形時，作為添加劑之使用量，相對於化合物[1A]適宜分別為1莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0087】

作為本反應所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，可列舉：甲苯、二甲苯等烴類；二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類；1,4-二噁烷、THF、DME等醚類；DMF、DMA、NMP等醯胺類；乙醇、異丙醇等醇類；DMSO、乙腈、水；或該等之混合溶劑。

【0088】

可於反應溫度0℃～200℃、較佳為0℃～70℃之範圍內進行。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0089】

反應時間根據所使用之原料之種類、反應溫度而不同，通常適宜為0.5小時～4天之範圍內。

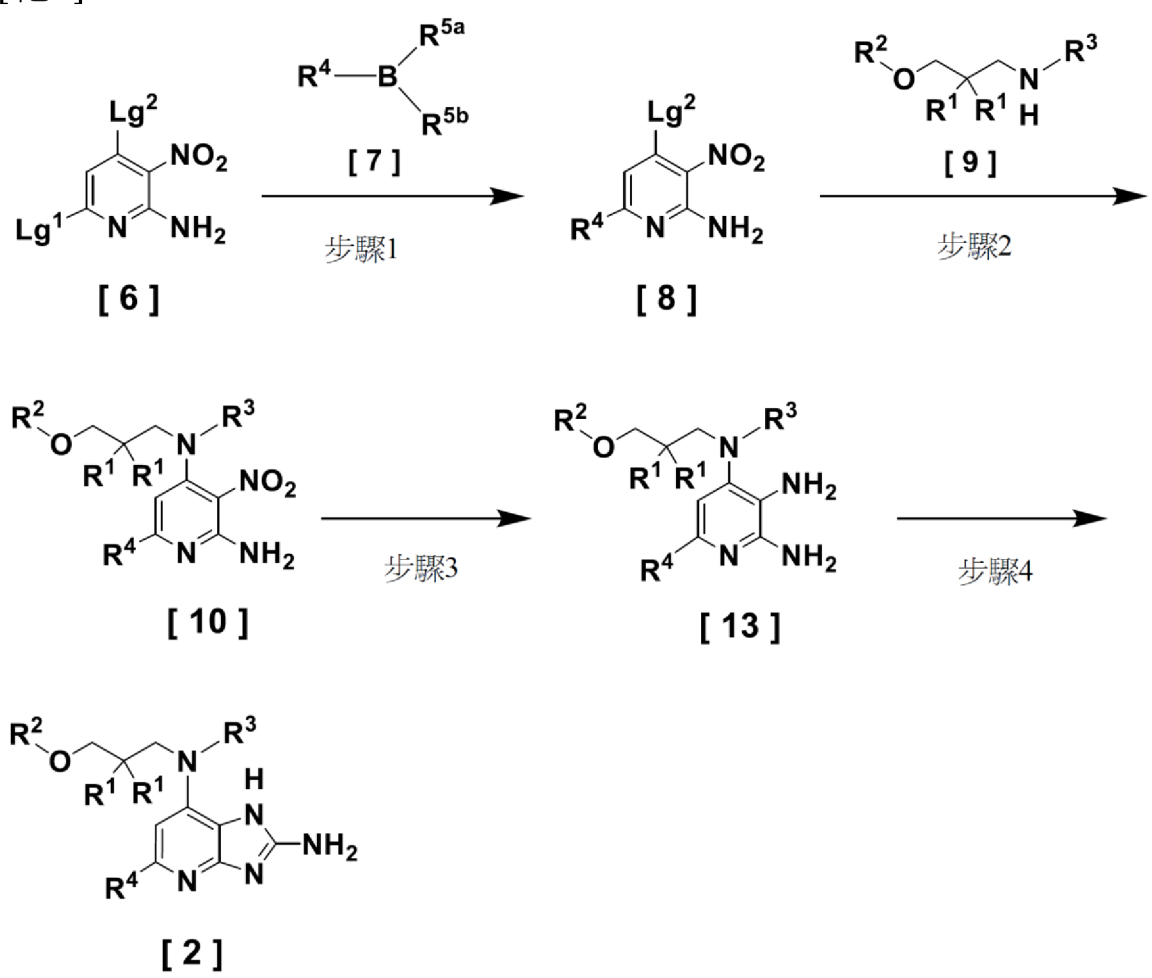
【0090】

化合物[2]之製法

化合物[2]例如可依照以下所列舉之製法而製造。

【0091】

[化4]



(式中，R¹、R²、R³、及R⁴與上述含義相同。R^{5a}、及R^{5b}均表示羥基，或者R^{5a}與R^{5b}一起為-O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-、-O-(CH₂)₃-O-、或O-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-。Lg¹、Lg²為脫離基，作為Lg¹、Lg²之例，例如可列舉氯原子、溴原子等)

【0092】

步驟1

本步驟係於鈹觸媒、及鹼存在下，藉由化合物[6]與市售或可利用公知之方法製造之硼化合物[7]之反應、即所謂交叉偶合反應而獲得化合物[8]之步驟。

【0093】

所使用之化合物[7]之量相對於化合物[6]，適宜為1莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0094】

作為所使用之鈀觸媒，例如可列舉：三(二亞苺基丙酮)雙鈀-氯仿加成物(以下稱為「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ 」)、三(二亞苺基丙酮)雙鈀(以下稱為「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 」)、四(三苺基磷)鈀(以下稱為「 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 」)、[1,1'-雙(二苺基磷)二茂鐵]-二氯化鈀(II)-二氯甲烷加成物(以下稱為「 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 」)、雙(三苺基磷)二氯化鈀(II)(以下稱為「 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 」)、[1,1'-雙(二第三丁基磷)二茂鐵]-二氯化鈀(II)(以下稱為「 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 」)、雙(三環己基磷)二氯化鈀(II)(以下稱為「 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 」)、乙酸鈀(II)(以下稱為「 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 」)等。

【0095】

所使用之鈀觸媒之量例如相對於化合物[6]適宜為0.01莫耳當量～0.3莫耳當量之範圍內。

【0096】

作為所使用之鹼，例如可列舉：碳酸鉀、碳酸鈾、碳酸鈉、碳酸氫鈉、乙酸鈉、乙酸鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀等無機鹼。

【0097】

所使用之鹼之量相對於化合物[6]，例如適宜為1莫耳當量～4莫耳當量之範圍內。

【0098】

於本步驟中，視需要亦可使用適當之配位體。作為可使用之配位體

之例，例如可列舉：1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(以下稱為「dppf」)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基吡啶(以下稱為「Xantphos」)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(以下稱為「XPhos」)、2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(以下稱為「BINAP」)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙基聯苯(以下稱為「RuPhos」)、三苯基膦(以下稱為「PPh₃」)、三環己基膦(以下稱為「PCy₃」)等。

【0099】

所使用之配位體之量例如相對於鈀觸媒適宜為1莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0100】

於本步驟中，作為所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類；1,4-二噁烷、THF、DME等醚類；DMF、DMA、NMP等醯胺類；乙醇、2-丙醇、第三丁醇等醇類；水；或該等之混合溶劑。

【0101】

反應溫度根據所使用之原料及試劑之種類而不同，通常適宜為20℃～200℃之範圍內。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0102】

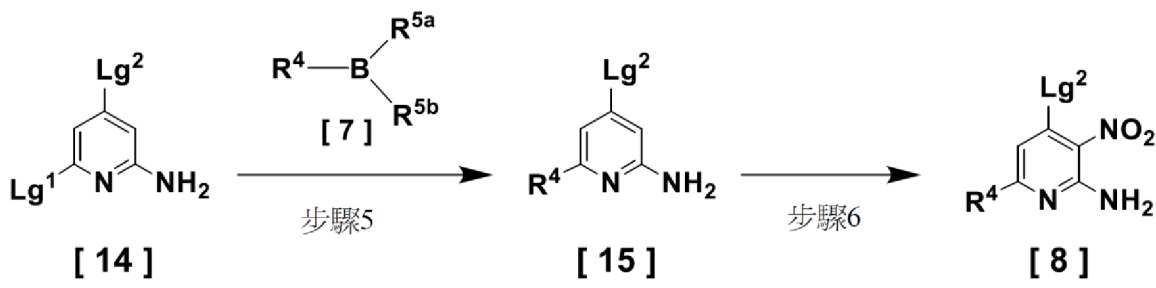
反應時間根據所使用之原料之種類、反應溫度而不同，通常適宜為0.1小時～24小時之範圍內。

【0103】

又，化合物[8]亦可經由以下之步驟5及步驟6而製造。

【0104】

[化5]



(式中，R⁴、R^{5a}、R^{5b}、Lg¹、及Lg²與上述含義相同)

【0105】

步驟5

本步驟係化合物[14]與化合物[7]之使用鈀觸媒之交叉偶合反應，可於與上述化合物[2]之製法、步驟1相同之反應條件下實施。

【0106】

步驟6

本步驟係於適當之硝化劑存在下將化合物[15]硝化而獲得化合物[8]之步驟，作為硝化反應，可依照公知之方法實施。

【0107】

作為所使用之硝化劑，例如可列舉：硝酸、發煙硝酸、硝酸銅、硝酸鈉、硝酸鉀等。

【0108】

所使用之硝化劑之量相對於化合物[15]適宜為1莫耳當量～1.1莫耳當量之範圍內。

【0109】

於本步驟中，作為所使用之溶劑，可依照所使用之試劑之種類選擇，例如可列舉濃硫酸、濃鹽酸等。

【0110】

反應溫度根據所使用之原料及試劑之種類而不同，通常適宜為0℃～40℃之範圍內，更佳為5℃～15℃之範圍內。

【0111】

反應時間根據所使用之原料及試劑之種類、反應溫度而不同，通常適宜為0.5小時～12小時之範圍內，更佳為1小時～3小時之範圍內。

【0112】

步驟2

本步驟係藉由化合物[8]與市售、或可依照公知之方法製造之化合物[9]之反應而獲得芳香族胺基化合物[10]之步驟。

【0113】

化合物[9]亦可以與適當之酸之鹽、例如鹽酸鹽、三氟乙酸鹽等形態使用。

【0114】

作為化合物[9]之使用量，相對於化合物[8]適宜為0.5莫耳當量～1.5莫耳當量之範圍內。

【0115】

於本步驟中，視需要可使用鹼。作為可使用之鹼，例如可列舉：三乙胺、DIPEA、DBU等有機鹼；碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉等無機鹼。

【0116】

作為鹼之使用量，例如相對於化合物[8]適宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0117】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，例如可列

舉：甲苯、二甲苯等烴類；1,4-二噁烷、THF、DME等醚類；DMF、DMA等醯胺類；乙腈、丙腈等腈類；2-丙醇、第三丁醇等醇類；DMSO、水；或該等之混合溶劑。

【0118】

反應溫度根據所使用之原料及試劑之種類而不同，通常適宜為20℃～200℃之範圍內。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0119】

反應時間根據所使用之原料之種類、反應溫度而不同，通常適宜為0.5小時～24小時之範圍內。

【0120】

又，於以化合物[6]作為原料製造化合物[10]之情形時，更換步驟1與步驟2之順序亦可獲得化合物[10]。該情形時之反應條件與上述化合物[2]之製法、步驟1、及步驟2之反應條件相同。

【0121】

步驟3

本步驟係藉由將化合物[10]之硝基還原而獲得芳香族二胺化合物[13]之步驟，可依照其本身公知之方法進行。本還原反應例如可藉由在適當之溶劑中進行使用還原鐵與氯化銨等之鐵還原、使用鋅粉末與氯化銨或乙酸等之鋅還原等而達成。

【0122】

作為本還原反應可使用之還原劑，可列舉：還原鐵、鋅粉末、氯化錫(II)等。

【0123】

於本步驟中，所使用之還原劑之量相對於化合物[10]適宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0124】

於本還原反應中使用上述金屬試劑之情形時，通常使用酸。作為所使用之酸，可列舉：鹽酸、乙酸、氯化銨等。

【0125】

於本步驟中，所使用之酸之量相對於化合物[10]適宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0126】

於本步驟中，作為所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，例如可列舉：甲苯、1,4-二噁烷等烴類；THF、DME等醚類；乙酸乙酯等酯類；丙酮等酮類；乙腈等腈類；DMF等鹼胺類；或甲醇、乙醇、2-丙醇、第三丁醇等醇類；水；或該等之混合溶劑。

【0127】

反應溫度根據所使用之原料及試劑之種類而不同，通常適宜為0℃～200℃之範圍內。

【0128】

反應時間根據所使用之原料及試劑之種類、反應溫度而不同，通常適宜為1小時～24小時之範圍內。

步驟4

本步驟係藉由使二胺化合物[13]與溴化氰進行反應而獲得化合物[2]之閉環反應，例如可依照國際公開第2005/082901號所記載之方法而製造。

【0129】

於本步驟中，所使用之溴化氰之量相對於化合物[13]適宜為2莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0130】

於本步驟中，作為所使用之溶劑，只要不參與反應，則無特別限定，例如可列舉：甲醇、乙醇、2-丙醇、第三丁醇等醇類。

【0131】

反應溫度根據所使用之原料而不同，通常適宜為20℃～70℃之範圍內。

【0132】

反應時間根據所使用之原料及試劑之種類、反應溫度而不同，通常適宜為1小時～72小時之範圍內。

【0133】

儲尿及排尿係藉由膀胱及尿道之活動而調節。藉由膀胱平滑肌(逼尿肌)之鬆弛及尿道括約肌之收縮而維持尿禁制，進行儲尿。另一方面，藉由膀胱平滑肌之收縮及尿道平滑肌之鬆弛進行排尿。於排尿時，自作為控制膀胱之副交感神經之骨盆神經之神經末梢釋放出乙醯膽鹼。所釋放之乙醯膽鹼與膀胱平滑肌之M3受體結合，由此膀胱平滑肌收縮。

【0134】

例如若因膀胱過動症等導致產生儲尿障礙，則於儲尿時無法保持尿。又，例如若因低活動性膀胱等導致產生排尿障礙，則於排尿時無法將尿充分排出。進而，排尿障礙中存在排尿後有殘尿之情形。若殘尿量增加，則存在產生頻尿等症狀之情形。即，存在儲尿障礙與排尿障礙同時發

病之情形(參照Current Urology Report, 2016, 17: 17)。

【0135】

本發明化合物可用於M3受體參與之疾病、尤其是與膀胱收縮相關之膀胱/泌尿系統疾病、與消化道收縮相關之消化系統疾病、與唾液分泌相關之口腔疾病、與淚液分泌或瞳孔收縮相關之眼病等之預防或治療。本發明化合物對於膀胱/泌尿系統疾病中之排尿障礙或儲尿障礙、眼病中之青光眼、糖尿病之預防或治療尤其有用。此處，糖尿病係指M3受體參與之胰島素分泌能力(參照Cell Metabolism, 2006, Vol.3, p.449-461)低下之糖尿病。

【0136】

作為利用本發明化合物之預防或治療尤其有用之排尿障礙或儲尿障礙，例如可列舉：低活動性膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下、神經源性膀胱、尿道失鬆弛症、逼尿肌-外尿道括約肌協調異常、膀胱過動症、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、攝護腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性攝護腺炎及尿路結石等中之排尿障礙或儲尿障礙。

【0137】

本發明化合物對於低活動性膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下、攝護腺肥大症及神經源性膀胱中之排尿障礙或儲尿障礙之預防或治療尤其有用。例如低活動性膀胱中因排尿時之膀胱逼尿肌之收縮力降低導致產生排尿障礙，藉由本發明化合物可提高排尿時之膀胱逼尿肌之收縮力而促進排尿。

【0138】

本發明化合物對於由特定原因引起之低活動性膀胱、低張力膀胱、

無收縮膀胱、及逼尿肌活性低下之預防或治療尤其有用。作為特定原因，可列舉：神經疾病(多系統萎縮症、帕金森氏症、多發性硬化症、脊髓損傷、腰椎間盤突出等)、糖尿病、骨盆內手術、攝護腺肥大症及老年等。

【0139】

乙醯膽鹼經由眼之睫狀肌之M3受體使睫狀肌收縮。睫狀肌之收縮使得許萊姆氏管(Schlemm's canal)打開，經由許萊姆氏管排出房水。藉此，眼壓降低。作為利用本發明化合物之預防或治療尤其有用之青光眼，例如可列舉：原發性隅角開放性青光眼、正常眼壓性青光眼、原發性隅角閉鎖性青光眼等。

【0140】

於將本發明化合物作為醫藥投予之情形時，可對包括人在內之哺乳動物直接投予本發明化合物，或以於醫藥上可容許之無毒性且失活之載體中含有例如0.001%~99.5%、較佳為0.1%~90%之醫藥組合物之形式對包括人在內之哺乳動物投予。

【0141】

作為載體，可使用一種以上固體、半固體、或液狀之稀釋劑、填充劑、及其他配方用助劑。本發明之醫藥組合物較理想為以投予單位形態投予。醫藥組合物可進行組織內投予、經口投予、靜脈內投予、局部投予(經皮投予、滴眼、腹腔內、胸腔內等)或經直腸投予。當然，以適於該等投予方法之劑型投予。

【0142】

作為醫藥之用量較理想為考慮年齡、體重、疾病之種類、程度等患者之狀態、投予路徑、本發明化合物之種類、是否為鹽、鹽之種類等後進

行調整，通常對於成人，作為本發明化合物或其醫藥上容許之鹽之有效分量，於經口投予之情形時，適宜為每天0.01 mg～5 g/成人之範圍內，較佳為1 mg～500 mg/成人之範圍內。視情形而言，亦存在上述用量以下亦可或相反地必須設為上述以上之用量之情況。通常每天一次或分為數次投予，或者於靜脈內投予之情形時，可急速投予或於24小時以內持續投予。

【0143】

本發明化合物之一個以上之氫、碳及/或其他原子可分別經氫、碳及/或其他原子之同位素取代。作為此種同位素之例，分別包含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl 、即氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。該經同位素取代之化合物作為醫藥品亦有用，包含本發明化合物之全部放射性標記物。

【0144】

以下，列舉比較例、實施例、及試驗例進一步詳細說明本發明，但該等並不將本發明限定於此。

【0145】

實施例中使用以下簡稱。

TFA：三氟乙酸

Pt-C：鉑-碳

Pd-C：鈀-碳

$\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ ：氫氧化鈀(II)-碳

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ ：三(二亞苺基丙酮)雙鈀-氯仿加成物

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：三(二亞苺基丙酮)雙鈀

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ：[1,1'-雙(二苺基膦)二茂鐵]-二氯化鈀(II)-二氯

甲烷加成物

Pd(OAc)₂：乙酸鈣(II)

dppf：1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵

XPhos：2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

RuPhos：2-二環己基膦基-2',6'-二異丙基聯苯

Dave-Phos：2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲胺基)聯苯

SPhos：2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯

PPh₃：三苯基膦

Rh₂(OAc)₄：乙酸銻(II)二聚物

Boc：第三丁氧基羰基

Bn：苄基

Ts：4-甲苯磺醯基

HBTU：O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸

鹽

TBTU：O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘四氟硼酸鹽

EEDQ：1-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉

TCFH：氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽

EDCI：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽

DMT-MM：4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎘氯化物

COMU：N-[1-(氰基-2-乙氧基-2-側氧亞乙基胺基氧基)二甲胺基(咪
啉基)]脒鎘六氟磷酸鹽

CDI：N,N'-羰基二咪唑

HOBt：1-羥基苯并三唑

HOAt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑

DMAP：4-二甲胺基吡啶

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

DMA：二甲基乙醯胺

DMF：二甲基甲醯胺

DMSO：二甲基亞砜

THF：四氫呋喃

NMP：N-甲基吡咯啉酮

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

TEA：三乙胺

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯

CDCl₃：氘氯仿

DMSO-d₆：氘代二甲基亞砜

TLC：薄層層析法

MS：質譜分析

LCMS：高效液相層析質譜分析

ESI：電子轟擊電離法(Electron Spray Ionization)

M：莫耳濃度(mol/L)

【0146】

MS係藉由LCMS進行測定。作為電離法，使用ESI法。以m/z表示所觀測到之質譜分析之值。

【0147】

LCMS之測定條件如以下所述。

分析機器：ACQUITY UPLC MS/PDA系統(Waters公司製造)質譜儀：Waters 3100 MS檢測器

光電二極體陣列檢測器：ACQUITY PDA檢測器(UV(ultraviolet，紫外線)檢測波長：210 nm～400 nm)

管柱：Acquity BEH C18，1.7 μm、2.1×50 mm

流速：0.5 mL/min

管柱溫度：40℃

溶劑：

A液：0.1%甲酸/H₂O(v/v；以下相同)

B液：0.1%甲酸/乙腈

【0148】

¹H NMR圖譜係藉由JNM-ECS400型核磁共振裝置(JEOL RESONANCE股份有限公司製造)進行測定。以化學位移值δ(ppm)表示所觀測到之峰(s＝單峰、d＝雙峰、t＝三重峰、q＝四重峰、brs＝寬單峰、m＝多重峰、dd＝雙雙峰、dt＝雙三重峰)。

【0149】

微波實驗使用Initiator 60(Biotage製造)。可達成40℃～250℃之溫度，可達到20巴之壓力。

【0150】

本說明書中之化合物名使用依照IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry，國際純化學與應用化學聯合會)之規則之命名軟體、ACD/NAME(註冊商標，Advanced Chemistry Development Inc.)，

或使用ChemBioDraw(版本14.0, Cambridge Soft公司製造), 或依照IUPAC命名法來命名。

【0151】

化合物名之r及s(小寫字母)依照IUPAC規則, 表示準不對稱碳原子之立體化學。

【0152】

參考例1 1-[1-(乙氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽

[步驟1] 1-(乙氧基甲基)環戊烷-1-甲腈之製造

於冰浴冷卻下向1-(羥甲基)環戊烷-1-甲腈(43 g)之DMF(1150 mL)溶液中添加60%氫化鈉(17 g), 於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下向反應混合物中添加碘乙烷(64 g), 於室溫下進行攪拌。藉由TLC確認原料消失後, 於反應混合物中添加水及乙酸乙酯, 利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將彙集之有機層洗淨, 利用無水硫酸鈉加以乾燥後, 於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製, 而獲得標題化合物(48 g)。

[步驟2] {[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯之製造

將氫化鋁鋰(11 g)懸浮於THF(800 mL)中, 於冰浴冷卻攪拌下滴加步驟1中獲得之1-(乙氧基甲基)環戊烷-1-甲腈(46 g)之THF(200 mL)溶液。滴加結束後, 於室溫下攪拌2小時。於冰浴冷卻下向反應混合物中依序滴加水(11 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(11 mL)、水(34 mL)。於室溫下攪拌2小時, 利用矽藻土將不溶物過濾分離, 利用THF(220 mL)洗淨3次。對於濾液, 一面於室溫下進行攪拌, 一面向其中添加TEA(46 mL)、二碳酸二第三丁酯(72 g), 並於相同溫度下攪拌2小時。於減壓下將反應混合物濃縮,

以水稀釋殘留物，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，並利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。將所獲得之殘留物溶解於DMF(600 mL)中，於冰浴冷卻下添加60%氫化鈉(14 g)，並於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下向反應混合物中滴加碘甲烷(23 mL)，於室溫下攪拌15小時。將反應混合物進行冰浴冷卻，以水加以稀釋後，利用乙酸乙酯-己烷(1：2)進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，並利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(71 g)。

[步驟3] 1-[1-(乙氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽之製造

於室溫下向步驟2中獲得之{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}氨基甲酸第三丁酯(71 g)之乙酸乙酯(53 mL)溶液中添加氯化氫(4 M乙酸乙酯溶液，328 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。於減壓下將反應混合物濃縮，濾取所析出之固體並利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(50 g)。

參考例2 1-[1-(甲氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽

[步驟1] {[1-(羥甲基)環戊基]甲基}氨基甲酸第三丁酯之製造

於冰浴冷卻下向[1-(胺基甲基)環戊基]甲醇(51 g)之THF(304 mL)溶液中依序滴加TEA(60 mL)、二碳酸二第三丁酯(94 g)之THF(101 mL)溶液，於室溫下徹夜攪拌。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用飽和食鹽水將彙集之有機層洗淨，並利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除。利用乙酸乙酯-己烷(1：9)(700 mL)將殘留物稀釋，於室溫下攪拌3小時。濾取沈澱物，利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(49 g)。又，對於濾液，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物

(16 g)。

[步驟2] {[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯之製造

對於步驟1中獲得之{[1-(羥甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(58 g)之DMF(505 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加碘甲烷(47 mL)。繼而，於冰浴冷卻下將60%氫化鈉(30 g)分數次添加。於冰浴冷卻下攪拌30分鐘後，於室溫下徹夜攪拌。於冰浴冷卻下向反應混合物中滴加水(800 mL)，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，並利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(68 g)。

[步驟3] 1-[1-(甲氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽之製造

藉由依照參考例1之步驟3之方法，使用參考例2之步驟2中獲得之{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯代替{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯，而獲得標題化合物(52 g)。

參考例3 6-氯-N⁴-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N⁴-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺

將4,6-二氯-3-硝基吡啶-2-胺(6.3 g)、3-甲氧基-N,2,2-三甲基丙烷-1-胺鹽酸鹽(6.6 g)、DIPEA(16 mL)、及2-丙醇(100 mL)之混合物於60℃攪拌1小時。於室溫下添加水(50 mL)，濾取沈澱物，利用2-丙醇、水依序將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(8.0 g)。

參考例4 6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺

將6-氯-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺(2.5 g)、2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-

3-(三氟甲基)吡啶(2.7 g)、碳酸鉀(3.0 g)、1,4-二噁烷(29 mL)及水(11 mL)之混合物進行脫氣，於氬氣環境下，一面於室溫下進行攪拌，一面添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.24 g)，於95℃攪拌2小時。於室溫下利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(3.5 g)。

參考例5 2'-乙氧基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺

將6-氯-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺(0.70 g)、2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(0.78 g)、碳酸鉀(0.85 g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(67 mg)、1,4-二噁烷(8.2 mL)及水(3.1 mL)之混合物進行脫氣，於氬氣環境下，於90℃攪拌2小時。於室溫下利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，獲得2'-乙氧基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺。將其與2-丙醇(6.8 mL)、水(3.4 mL)、氯化銨(0.33 g)、鋅粉末(0.67 mg)混合，於室溫下攪拌1小時。利用矽藻土將不溶物過濾分離，將濾液於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(0.83 g)。

【0153】

參考例6 6'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺

於室溫下向6'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺(510 mg)、2-丙醇(7.5 mL)、及水(2.5 mL)之混合物中添加氯化銨(165 mg)、還原鐵(粉末狀, 172 mg), 於90°C徹夜攪拌。於室溫下利用乙酸乙酯、水進行稀釋, 將不溶物過濾分離。利用乙酸乙酯萃取濾液, 利用飽和食鹽水將有機層洗淨後, 利用無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除, 藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製, 而獲得標題化合物(429 mg)。

參考例7 6'-環丙基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺

對於6'-環丙基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺(5.8 g)、氯化銨(1.9 g)、2-丙醇(39 mL)、水(20 mL)之混合物, 一面於室溫下進行攪拌, 一面向其中添加鋅粉末(3.9 g), 於50°C攪拌4小時。於室溫下, 利用乙酸乙酯將反應混合物稀釋, 將不溶物過濾分離。於減壓下將濾液濃縮後, 藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製, 而獲得標題化合物(5.3 g)。

參考例8 5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺

將6'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(0.39 g)溶解於甲醇(4.2 mL)中, 於冰浴冷卻下添加溴化氰(0.18 g), 於室溫下攪拌10分鐘後, 於50°C攪拌6小時。冷卻為室溫後, 利用水、飽和碳酸氫鈉溶液加以稀釋, 利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水依序將有機層洗淨後, 於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製, 而獲得標題化合物(0.27

g)。

參考例9 5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(0.42 g)溶解於甲醇(4.6 mL)中，於冰浴冷卻下添加溴化氰(0.20 g)，於室溫下攪拌10分鐘後，於50℃攪拌6小時。冷卻為室溫後，利用水、飽和碳酸氫鈉溶液加以稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水依序將有機層洗淨後，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(0.31 g)。

參考例10 5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡啶甲酸苄酯之製造

將2-(6-溴吡啶-3-基)乙酸乙酯(100 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(34 mg)、dppf(45 mg)、TEA(0.57 mL)、DMF(1 mL)及苄醇(1 mL)之混合物進行脫氣，並進行氬氣置換。於常壓、一氧化碳環境下，將其於80℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(105 mg)。

[步驟2] 5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡啶-2-羧酸之製造

將步驟1中獲得之5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡啶甲酸苄酯(105 mg)溶於異丙醇(1.5 mL)中，添加20% Pd(OH)₂·C(20 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於常壓、氬氣環境下，於室溫下攪拌5小時。將反應混

合物之不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，而獲得標題化合物(63 mg)。

【0154】

參考例11 5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸

[步驟1] (E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸苄酯之製造

將5-溴吡啶甲酸苄酯(2.2 g)、Pd(OAc)₂(166 mg)、三鄰甲苯甲醯基膦(451 mg)、DIPEA(2.6 mL)、丙烯酸乙酯(3.2 mL)、丙腈(15 mL)之混合物進行脫氣，並進行氬氣置換後，於110℃徹夜攪拌。於室溫下利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(1.9 g)。

[步驟2] 5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸之製造

將步驟1中獲得之(E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸苄酯(1.9 g)溶於異丙醇(20 mL)、THF(5 mL)中，添加10% Pd-C(200 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於0.4 MPa氬氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯(10：1)(200 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(1.3 g)。

參考例12 5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-4-甲氧基吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-溴-4-甲氧基吡啶甲酸苄酯之製造

於5-溴-4-甲氧基吡啶甲酸(622 mg)、碳酸鉀(741 mg)、DMF(5 mL)之混合物中添加苄基溴(0.38 mL)，於80℃攪拌1小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和

食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(779 mg)。

[步驟2](E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶甲酸苄酯之製造

將步驟1中獲得之5-溴-4-甲氧基吡啶甲酸苄酯(779 mg)與Pd(OAc)₂(54 mg)、三鄰甲苯甲醯基膦(147mg)、DIPEA(0.84 mL)、丙烯酸乙酯(1.1 mL)、DMF(4.8 mL)混合。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於110℃徹夜攪拌。於室溫下利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(496 mg)。

[步驟3] 5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-4-甲氧基吡啶-2-羧酸之製造

將步驟2中獲得之(E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶甲酸苄酯(496 mg)溶於異丙醇(5 mL)、THF(5 mL)、乙醇(5 mL)中，添加10% Pd-C(100 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於0.4 MPa氬氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯(10：1)(50 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(297 mg)。

參考例13 5-[2-(乙氧基羰基)環丙基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽

[步驟1] (E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸第三丁酯之製造

將5-溴吡啶甲酸第三丁酯(200 mg)、Pd(OAc)₂(35 mg)、三鄰甲苯甲醯

基磷(94 mg)、DIPEA(0.27 mL)、丙烯酸乙酯(0.34 mL)、DMF(2 mL)之混合物進行脫氣，並進行氫氣置換。將其於110°C 徹夜攪拌。於室溫下利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(197 mg)。

[步驟2] 5-[2-(乙氧基羰基)環丙基]吡啶甲酸第三丁酯之製造

於三甲基氧化鎢碘(157 mg)、DMSO(1.8 mL)之混合物中添加氫化鈉(27 mg)，於室溫下攪拌15分鐘。於其中添加步驟1中獲得之(E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸第三丁酯(147 mg)，於室溫下徹夜攪拌。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(79 mg)。

[步驟3] 5-[2-(乙氧基羰基)環丙基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽之製造

於步驟2中獲得之5-[2-(乙氧基羰基)環丙基]吡啶甲酸第三丁酯(101 mg)中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，0.87 mL)，於室溫下徹夜攪拌。其後，於50°C 攪拌4小時。於減壓下將反應混合物濃縮，使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10：1)(10 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(70 mg)。

參考例14 6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-3-羧酸

[步驟1](E)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)菸鹼酸苄酯之製造

將6-甲基菸鹼酸苄酯(200 mg)、2-側氧基乙酸乙酯(47%甲苯溶液，

440 mg)、乙酸酐(0.80 mL)之混合物於130°C攪拌72小時。冷卻為室溫後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(267 mg)。

[步驟2] 6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-3-羧酸之製造

將步驟1中獲得之(E)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)菸鹼酸苄酯(267 mg)溶於乙醇(10 mL)中，添加10% Pd-C(27 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於0.4 MPa氬氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10:1, 30 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(97 mg)。

參考例15 5-(5-乙氧基-5-側氧基戊基)吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-(5-乙氧基-5-側氧基戊-1-炔-1-基)吡啶甲酸苄酯之製造

將5-溴吡啶甲酸苄酯(200 mg)、Pd(PPh₃)₄(158 mg)、碘化銅(I)(26 mg)、TEA(0.48 mL)、DMF(1.4 mL)之混合物進行脫氣，並進行氬氣置換。將其於75°C攪拌2小時。於室溫下向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(251 mg)。

[步驟2] 5-(5-乙氧基-5-側氧基戊基)吡啶-2-羧酸之製造

將步驟1中獲得之5-(5-乙氧基-5-側氧基戊-1-炔-1-基)吡啶甲酸苄酯(230 mg)溶於異丙醇(5 mL)、THF(2 mL)中，添加10% Pd-C(40 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於0.4 MPa氬氣環境下，於室溫下徹夜

攪拌。利用矽藻土將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10：1，20 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(139 mg)。

【0155】

參考例16 5-{[(1R,5S,6r)-6-(甲氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽

[步驟1] (1R,5S,6r)-3-{[6-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基]甲基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯之製造

於5-(溴甲基)吡啶甲酸第三丁酯(100 mg)、碳酸鉀(152 mg)、乙腈(0.74 mL)之混合物中添加(1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯鹽酸鹽(78 mg)，於室溫下攪拌3小時。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(83 mg)。

[步驟2] 5-{[(1R,5S,6r)-6-(甲氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]甲基}吡啶-2-羧酸之製造

於步驟1中獲得之(1R,5S,6r)-3-{[6-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基]甲基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯(83 mg)之1,4-二噁烷(1.5 mL)溶液中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，5 mL)，於50℃徹夜攪拌。於減壓下將反應混合物濃縮，而獲得標題化合物(75 mg)。

參考例17 5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡啶-2-羧酸

[步驟1] N-(6-溴吡啶-3-基)-N-甲基甘胺酸乙酯之製造

對於6-溴-N-甲基吡啶-3-胺(622 mg)、DIPEA(0.60 mL)、DMF(3.5

mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加2-溴乙酸乙酯(0.29 mL)，於110°C 徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(395 mg)。

[步驟2] 5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡啶甲酸苄酯之製造

將步驟1中獲得之N-(6-溴吡啶-3-基)-N-甲基甘胺酸乙酯(395 mg)與Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(118 mg)、TEA(0.61 mL)、DMF(1.5 mL)及苄醇(1.5 mL)混合。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於常壓、一氧化碳環境下，於80°C 攪拌4小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯萃取水層。利用水、飽和食鹽水將合併之有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(512 mg)。

[步驟3] 5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡啶-2-羧酸之製造

將步驟2中獲得之5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡啶甲酸苄酯(512 mg)溶於異丙醇(10 mL)中，添加10% Pd-C(55 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於0.4 MPa氬氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。利用矽藻土將反應混合物之不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯(10:1)(50 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(300 mg)。

參考例18 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶甲酸苄酯之製造

將5-溴吡啶甲酸苄酯(150 mg)、哌啶-4-羧酸乙酯(0.12 mL)、

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 mg)、 RuPhos (48 mg)、碳酸鉍 (251 mg)、1,4-二噁烷 (2.6 mL) 之混合物進行脫氣，並進行氫氣置換。將其於 100°C 徹夜攪拌。冷卻為室溫後，於減壓下將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物 (151 mg)。

[步驟2] 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-2-羧酸之製造

將步驟1中獲得之5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶甲酸苄酯 (151 mg) 溶於異丙醇 (4 mL)、THF (2 mL) 中，添加 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\cdot\text{C}$ (20 mg)。將其進行脫氣，並進行氫氣置換後，於常壓、氫氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯 (10:1) (15 mL) 中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物 (99 mg)。

參考例19 5-[(3S)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽

[步驟1] (S)-5-[3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-基]吡啶甲酸第三丁酯之製造

將5-溴吡啶甲酸第三丁酯 (100 mg)、(S)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (122 mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.7 mg)、 RuPhos (36 mg)、碳酸鉍 (379 mg)、1,4-二噁烷 (1.9 mL) 之混合物進行脫氣，並進行氫氣置換。將其於 100°C 徹夜攪拌。冷卻為室溫後，於減壓下將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物 (120 mg)。

[步驟2] 5-[(3S)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽之製造

於步驟1中獲得之(S)-5-[3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-基]

吡啶甲酸第三丁酯(120 mg)之1,4-二噁烷(0.50 mL)溶液中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液, 1.7 mL), 於50°C攪拌5小時。於減壓下將反應混合物濃縮, 而獲得標題化合物(89 mg)。

參考例20 6-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]嘧啶-4-羧酸

[步驟1] 6-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]嘧啶-4-羧酸苄酯之製造

於6-氯嘧啶-4-羧酸苄酯(50 mg)、TEA(0.084 mL)、乙腈(0.40 mL)之混合物中添加2-甲基甘胺酸乙酯鹽酸鹽(37 mg), 於50°C攪拌2小時。冷卻為室溫後, 利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋, 利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨, 利用無水硫酸鈉加以乾燥後, 於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製, 而獲得標題化合物(74 mg)。

[步驟2] 6-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]嘧啶-4-羧酸之製造

將步驟1中獲得之6-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]嘧啶-4-羧酸苄酯(102 mg)溶於異丙醇(1 mL)中, 添加20% Pd(OH)₂-C(11 mg)。將其進行脫氣, 並進行氬氣置換後, 於常壓、氬氣環境下, 於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離, 利用乙酸乙酯將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮, 使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10:1)(10 mL)中, 濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥, 而獲得標題化合物(64 mg)。

【0156】

參考例21 5-[2-(甲氧基羰基)吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-[2-(甲氧基羰基)吡咯啶-1-羰基]吡啶甲酸苄酯之製造

於6-[(苄基氧基)羰基]菸鹼酸鹽酸鹽(100 mg)、DIPEA(0.30 mL)、DMF(1 mL)之混合物中添加HATU(233 mg), 於室溫下攪拌10分鐘。於其

中添加脯胺酸甲酯鹽酸鹽(85 mg)，於室溫下攪拌2小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(160 mg)。

[步驟2] 5-[2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-羰基]吡啶-2-羧酸之製造

將步驟1中獲得之5-[2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-羰基]吡啶甲酸苄酯(160 mg)溶於異丙醇(4 mL)、THF(2 mL)中，添加20% Pd(OH)₂-C(40 mg)。將其進行脫氣，並進行氫氣置換後，於常壓、氫氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，而獲得標題化合物(134 mg)。

參考例22 5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽

[步驟1] 5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]吡啶甲酸第三丁酯之製造

於冰浴冷卻下向5-(羥甲基)吡啶甲酸第三丁酯(73 mg)之THF(0.70 mL)溶液中分批添加60%氫化鈉(17 mg)。將其於冰浴冷卻下攪拌10分鐘後，添加2-溴乙酸乙酯(0.050 mL)，於室溫下徹夜攪拌。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(33 mg)。

[步驟2] 5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽之製造

於步驟1中獲得之5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]吡啶甲酸第三丁酯(33 mg)中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，0.57 mL)，於50℃攪拌3小時。於減壓下將反應混合物濃縮，使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10：

1)(3 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(26 mg)。

參考例23 5-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]吡啶-2-羧酸

[步驟1]2-[2-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]乙酸乙酯之製造

對於2-(6-氯吡啶-3-基)乙烷-1-醇(435 mg)、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (24 mg)、二氯甲烷(10 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面歷經15分鐘滴加15%重氮乙酸乙酯(甲苯溶液，2.9 mL)，於室溫下徹夜攪拌。繼而，添加 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (24 mg)後，歷經15分鐘滴加15%重氮乙酸乙酯(甲苯溶液，2.9 mL)，於室溫下徹夜攪拌。於減壓下將反應混合物濃縮後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(295 mg)。

[步驟2]5-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]吡啶甲酸苄酯之製造

將步驟1中獲得之2-[2-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]乙酸乙酯(295 mg)與 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (198 mg)、TEA(0.51 mL)、DMF(1.2 mL)及苄醇(1.2 mL)混合。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於常壓、一氧化碳環境下，於80℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(250 mg)。

[步驟3] 5-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]吡啶-2-羧酸之製造

將步驟2中獲得之5-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]吡啶甲酸苄酯(250 mg)溶於異丙醇(5 mL)、THF(1 mL)中，添加20% $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$ (50 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於常壓、氬氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，

而獲得標題化合物(205 mg)。

參考例24 5-(4-乙氧基-4-側氧基丁氧基)吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-(4-乙氧基-4-側氧基丁氧基)吡啶甲酸苄酯之製造

於5-羥基吡啶甲酸苄酯(86 mg)、碳酸鉀(103 mg)、DMF(1.9 mL)之混合物中添加4-溴丁酸乙酯(0.059 mL)，於80℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(131 mg)。

[步驟2] 5-(4-乙氧基-4-側氧基丁氧基)吡啶-2-羧酸之製造

將步驟1中獲得之5-(4-乙氧基-4-側氧基丁氧基)吡啶甲酸苄酯(131 mg)溶於異丙醇(4 mL)、THF(1 mL)中，添加20% Pd(OH)₂-C(30 mg)。將其進行脫氣，並進行氫氣置換後，於常壓、氫氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10:1)(15 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(75 mg)。

參考例25 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶-2-羧酸

[步驟1] 4-羥基吡啶甲酸苄酯之製造

將4-羥基吡啶甲酸(500 mg)溶於NMP(5 mL)中，於冰浴冷卻攪拌下分批添加60%氫化鈉(158 mg)。將其於室溫下攪拌1小時後，添加苄基溴(0.43 mL)，於40℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於

減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(346 mg)。

[步驟2] 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶甲酸苄酯之製造

將步驟1中獲得之4-羥基吡啶甲酸苄酯(346 mg)與碳酸鉀(625 mg)、丙酮(3 mL)混合。一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加2-溴乙酸乙酯(0.17 mL)，於60℃攪拌2小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(58 mg)。

[步驟3] 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶-2-羧酸之製造

將步驟2中獲得之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶甲酸苄酯(58 mg)溶於異丙醇(1 mL)中，添加20% Pd(OH)₂-C(6.0 mg)。將其進行脫氣，並進行氫氣置換後，於常壓、氫氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，而獲得標題化合物(21 mg)。

【0157】

參考例26 6-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)嘧啶-4-羧酸鹽酸鹽

[步驟1] 6-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)嘧啶-4-羧酸第三丁酯之製造

將6-氯嘧啶-4-羧酸第三丁酯(274 mg)、2-羥基乙酸乙酯(0.15 mL)、碳酸鉀(529 mg)、DMF(2.6 mL)之混合物於50℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(253

mg)。

[步驟2] 6-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)嘧啶-4-羧酸鹽酸鹽之製造

於步驟1中獲得之6-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)嘧啶-4-羧酸第三丁酯(300 mg)中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，3.2 mL)，於室溫下徹夜攪拌。於減壓下將反應混合物濃縮，使殘留物懸浮於己烷-二乙醚(3：1)(12 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(244 mg)。

參考例27 1-(4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸

[步驟1] 1-(4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸苄酯之製造

於冰浴冷卻攪拌下向1H-咪唑-4-羧酸苄酯(205 mg)、碳酸鉀(741 mg)、DMF(2 mL)之混合物中添加3-溴丁酸乙酯(0.20 mL)，於室溫下徹夜攪拌。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(348 mg)。

[步驟2] 1-(4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸之製造

將步驟1中獲得之1-(4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸苄酯(348 mg)溶於異丙醇(3.5 mL)、THF(1 mL)中，添加20% Pd(OH)₂-C(35 mg)。將其進行脫氣，並進行氫氣置換後，於常壓、氫氣環境下，於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯(10：1)(15 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(184 mg)。

參考例28 6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

羧酸

[步驟1] 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸苄酯之製造

於6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸(468 mg)、碳酸鉀(536 mg)、DMF(6.5 mL)之混合物中添加苄基溴(0.28 mL)，於80℃攪拌2小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(389 mg)。

[步驟2] (E)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸苄酯之製造

將步驟1中獲得之6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸苄酯(300 mg)與Pd(OAc)₂(20 mg)、三鄰甲苯甲醯基膦(55 mg)、DIPEA(0.31 mL)、丙烯酸乙酯(0.30 mL)、DMF(1.8 mL)混合。將其進行脫氣，並進行氬氣置換後，於110℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用矽藻土將不溶物過濾分離後，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(226 mg)。

[步驟3] 6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸之製造

將步驟2中獲得之(E)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸苄酯(226 mg)溶於異丙醇(2 mL)、THF(2.5 mL)、甲醇(5 mL)中，添加10% Pd-C(100 mg)。將其進行脫氣，並進行氬氣置換

後，於0.4 MPa氫氣環境下，於50℃攪拌5小時。將不溶物過濾分離，利用甲醇將其洗淨。於減壓下將該濾液濃縮，使殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯(10：1)(20 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(149 mg)。

參考例29 5-[1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-4-基]吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽

[步驟1] 5-[1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-4-基]吡啶甲酸第三丁酯之製造

於5-(哌啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯(180 mg)、DIPEA(0.24 mL)、乙腈(2 mL)之混合物中添加3-溴丙酸乙酯(0.11 mL)，於室溫下攪拌3小時。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(203 mg)。

[步驟2] 5-[1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-4-基]吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽之製造

於步驟1中獲得之5-[1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-4-基]吡啶甲酸第三丁酯(203 mg)中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，5.6 mL)，於50℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，於減壓下將反應混合物濃縮，使殘留物懸浮於己烷-氯仿(10：1)(20 mL)中，濾取沈澱物。利用己烷將其洗淨後進行乾燥，而獲得標題化合物(158 mg)。

參考例30 7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸二鹽酸鹽

[步驟1] 7-(2,2,2-三氟乙醯基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸甲酯之製造

將4-溴-1-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醛(2.9 g)之1,4-二噁烷(50 mL)溶液脫氣後，於氬氣環境下，一面於室溫下進行攪拌，一面添加Pd(OAc)₂(0.23 g)、Dave-Phos(0.81 g)、乙酸鈉(1.7 g)、2-乙醯胺丙烯酸甲酯(1.9 g)，於80℃攪拌2小時後，於100℃攪拌2小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(1.7 g)。

[步驟2] 7-((苄基氧基)羰基)-5,6,7,8-四氫-2,7-吡啶-3-羧酸之製造

對於步驟1中獲得之7-(2,2,2-三氟乙醯基)-5,6,7,8-四氫-2,7-吡啶-3-羧酸甲酯(1.7 g)之THF(20 mL)、水(20 mL)之溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加4 M氫氧化鈉水溶液(5.8 mL)，於室溫下攪拌1小時後，添加氯甲酸苄酯(0.92 mL)並攪拌2小時。於冰浴冷卻下向反應混合物中添加1 M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。利用二乙醚-己烷(1：1)將殘留物稀釋，濾取不溶物並加以乾燥，而獲得標題化合物(1.2 g)。

[步驟3] 3,4-二氫-2,7-吡啶-2,6(1H)-二羧酸2-苄酯6-(第三丁基)酯之製造

於步驟2中獲得之7-((苄基氧基)羰基)-5,6,7,8-四氫-2,7-吡啶-3-羧酸(1.2 g)、DMAP(47 mg)中添加第三丁醇(15 mL)、THF(15 mL)，一面於室溫下進行攪拌，一面添加二碳酸二第三丁酯(2.5 g)，於50℃攪拌3小時。將反應混合物於減壓下濃縮後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(1.1 g)。

[步驟4] 5,6,7,8-四氫-2,7-啉啉-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽之製造

對於步驟3中獲得之3,4-二氫-2,7-啉啉-2,6(1H)-二羧酸2-苄酯6-(第三丁基)酯(1.1 g)之2-丙醇(10 mL)、THF(10 mL)溶液，於氫氣環境下，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加5% Pd-C(0.62 g)，於0.4 MPa之氫氣環境下，於室溫下攪拌4小時。利用乙酸乙酯將反應混合物稀釋，將不溶物過濾分離後，添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，1.5 mL)。於減壓下進行濃縮，利用乙酸乙酯將殘留物稀釋，濾取沈澱物並加以乾燥，而獲得標題化合物(0.75 g)。

[步驟5] 7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-啉啉-3-羧酸第三丁酯之製造

對於步驟4中獲得之5,6,7,8-四氫-2,7-啉啉-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽(0.35 g)之乙腈(5 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.89 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.25 mL)，於80℃攪拌4小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(0.29 g)。

[步驟6] 7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-啉啉-3-羧酸二鹽酸鹽之製造

於步驟5中獲得之7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-啉啉-3-羧酸第三丁酯(0.29 g)中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，8.7 mL)，於50℃攪拌2小時。於減壓下進行濃縮，利用乙酸乙酯將殘留物稀釋，濾取沈澱物並加以乾燥，而獲得標題化合物(0.24 g)。

【0158】

參考例31 6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-啉啉-2-羧酸鹽酸鹽**[步驟1] 1,6-啉啉-2-羧酸第三丁酯之製造**

於1,6-啉啉-2-羧酸(0.15 g)、DMAP(11 mg)中添加THF(10 mL)，一面於室溫下進行攪拌，一面添加二碳酸二第三丁酯(0.38 g)，於室溫下徹夜攪拌。於減壓下進行濃縮，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(0.19 g)。

[步驟2] 2-(第三丁氧基羰基)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,6-啉啉-6-鎢溴化物之製造

對於步驟1中獲得之1,6-啉啉-2-羧酸第三丁酯(100 mg)之1,4-二噁烷(5 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加3-溴丙酸乙酯(0.79 mL)，於110℃攪拌2天。於減壓下進行濃縮，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(92 mg)。

[步驟3] 6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-啉啉-2-羧酸鹽酸鹽之製造

對於步驟2中獲得之2-(第三丁氧基羰基)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,6-啉啉-6-鎢溴化物(90 mg)之THF(3 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加乙酸(0.062 mL)、氰基硼氫化鈉(41 mg)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，將所獲得之粗產物溶解於氯化氫(4 M之1,4-二噁烷

溶液，2 mL)中，於70℃攪拌1小時。冷卻為室溫後，利用乙酸乙酯將反應混合物稀釋，濾取沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(42 mg)。

參考例32 7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸二鹽酸鹽

[步驟1] 7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸第三丁酯之製造

對於參考例30之步驟4中獲得之5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽(60 mg)之乙腈(2 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.13 mL)、溴乙酸乙酯(0.029 mL)，於室溫下攪拌4小時。藉由矽膠管柱層析法將反應混合物進行精製，而獲得標題化合物(57 mg)。

[步驟2] 7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸二鹽酸鹽之製造

於步驟1中獲得之7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-3-羧酸第三丁酯(55 mg)中添加二氯甲烷(2 mL)、三氟乙酸(2 mL)，於室溫下攪拌3小時。於減壓下進行濃縮，利用乙酸乙酯將殘留物稀釋，添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，0.095 mL)，並於室溫下攪拌1小時。濾取沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(47 mg)。

參考例33 7-(乙氧基羰基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸

[步驟1] 4-溴-3-甲醯基環己-3-烯-1-羧酸乙酯之製造

對於DMF(1.4 mL)之氯仿(15 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加三溴化磷(1.4 mL)，於70℃攪拌1小時。冷卻為室溫後，添加4-側氧基環己烷-1-羧酸乙酯(1 g)之氯仿(5 mL)溶液，於70℃攪拌5小

時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(0.82 g)。

[步驟2] 5,6,7,8-四氫異喹啉-3,7-二羧酸7-乙酯3-甲酯之製造

將步驟1中獲得之4-溴-3-甲醯基環己-3-烯-1-羧酸乙酯(0.2 g)之1,4-二噁烷(5 mL)溶液脫氣後，於氬氣環境下，一面於室溫下進行攪拌，一面添加Pd(OAc)₂(17 mg)、三(鄰甲苯基)膦(47 mg)、DIPEA(0.27 mL)、2-乙醯胺丙烯酸甲酯(0.14 g)，於100℃攪拌2小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(70 mg)。

[步驟3] 7-(乙氧基羰基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸之製造

對於步驟2中獲得之5,6,7,8-四氫異喹啉-3,7-二羧酸7-乙酯3-甲酯(20 mg)之乙腈(1 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加碘化鋰(30 mg)，於90℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，添加1 M鹽酸，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮，而獲得標題化合物(17 mg)。

參考例34 6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸

[步驟1] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2,6-二羧酸2-苄酯6-甲酯之製造

對於6-胺基菸鹼酸甲酯(0.60 g)之1,4-二噁烷(10 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加3-溴丙酮酸(0.724 g)，於110℃攪拌5小

時。冷卻為室溫後，於減壓下進行濃縮。於殘留物中添加DMF(10 mL)，一面於室溫下進行攪拌，一面添加碳酸鉀(1.6 g)、苄基溴(0.94 mL)，於60℃攪拌2小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(0.58 g)。

[步驟2] 6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸之製造

對於步驟1中獲得之咪唑并[1,2-a]吡啶-2,6-二羧酸2-苄酯6-甲酯(0.20 g)之甲醇(10 mL)溶液，於氫氣環境下，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加10% Pd-C(68 mg)，於0.4 MPa之氫氣環境下，於50℃攪拌4小時。利用甲醇將反應混合物加以稀釋，將不溶物過濾分離後，於減壓下進行濃縮，而獲得標題化合物(0.14 g)。

參考例35 5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸苄酯之製造

對於5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(60 mg)之THF(1 mL)、水(1 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加氫氧化鋰一水合物(28 mg)，於室溫下攪拌2小時。利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，添加1 M鹽酸，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。於殘留物中添加DMF(2 mL)，一面於室溫下進行攪拌，一面添加碳酸鉀(93 mg)、苄基溴(0.053 mL)，於50℃攪拌3小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘

留物進行精製，而獲得標題化合物(54 mg)。

[步驟2] 吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸2-苄酯5-乙酯之製造

對於步驟1中獲得之5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸苄酯(50 mg)之乙醇(1 mL)、DMF(1 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(12 mg)、DIPEA(0.052 mL)，脫氣後，於一氧化碳環境下，於80℃攪拌4小時。冷卻為室溫後，利用水、乙酸乙酯將反應混合物稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(32 mg)。

[步驟3] 5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸之製造

對於步驟2中獲得之吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二羧酸2-苄酯5-乙酯(30 mg)之乙醇(5 mL)溶液，於氫氣環境下，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加10% Pd-C(20 mg)，於0.4 MPa之氫氣環境下，於50℃攪拌5小時。利用甲醇將反應混合物加以稀釋，將不溶物過濾分離後，於減壓下進行濃縮，而獲得標題化合物(18 mg)。

【0159】

參考例36 5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸鹽酸鹽

[步驟1] 5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-羧酸第三丁酯之製造

於冰浴冷卻下向5-甲醯基吡啶-2-羧酸第三丁酯(83 mg)、氯化鋰(34 mg)、2-氟-2-膦醯基乙酸三乙酯(0.17 mL)之THF(4 mL)溶液中滴加DBU(0.12 mL)，於相同溫度下1小時攪拌後，於室溫下徹夜攪拌。於冰浴冷卻下，利用水、飽和氯化銨水溶液進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、

飽和食鹽水依序將有機層洗淨，利用無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(110 mg)。

[步驟2] 5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸第三丁酯之製造

於0.38 MPa之氬氣環境下，將步驟1中獲得之5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-羧酸第三丁酯(60 mg)、10% Pd-C(43 mg)、THF(2 mL)、異丙醇(2 mL)之混合物於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨後，將該濾液於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(43 mg)。

[步驟3] 5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸鹽酸鹽之製造

對於步驟2中獲得之5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸第三丁酯(43 mg)之1,4-二噁烷(0.40 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，0.80 mL)，於50℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，而獲得標題化合物(50 mg)。

參考例37 5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸

[步驟1] 5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸苄酯之製造

將5-溴吡啶-2-羧酸苄酯(0.70 g)之THF(4 mL)溶液脫氣，於氬氣環境下，於室溫下添加SPhos(39 mg)、Pd(OAc)₂(11 mg)並進行脫氣，於氬氣環境下，於相同溫度下攪拌15分鐘。於冰浴冷卻下，向其中滴加4-乙氧基-4-側氧基丁基溴化鋅(0.5 M之THF溶液，5.8 mL)，於室溫下攪拌2小時。於冰浴冷卻下利用飽和氯化銨水溶液進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題

化合物(0.41 g)。

[步驟2] 5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸之製造

於0.27 MPa之氫氣環境下，將步驟1中獲得之5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸苄酯(0.41 g)、10% Pd-C(0.40 g)、異丙醇(11 mL)之混合物於室溫下徹夜攪拌。將不溶物過濾分離，利用乙酸乙酯將其洗淨後，將該濾液於減壓下進行濃縮。於殘留物中添加己烷-二乙醚-乙酸乙酯(3：3：1)(3 mL)使其沈澱，將溶劑去除後加以乾燥，而獲得標題化合物(0.27 g)。

參考例38 5-{[(1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽

[步驟1] 5-{[(1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸第三丁酯之製造

將5-甲醯基吡啶-2-羧酸第三丁酯(0.10 g)、2-胺基-2-甲基丙酸甲酯鹽酸鹽(0.15 g)、無水硫酸鎂(0.17 g)、TEA(0.14 mL)、二氯甲烷(4 mL)之混合物於室溫下攪拌3小時。一面於冰浴冷卻下進行攪拌，一面向其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.26 g)，於室溫下攪拌3天。於冰浴冷卻下利用飽和碳酸氫鈉溶液進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(92 mg)。

[步驟2] 5-{[(1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽之製造

對於步驟1中獲得之5-{[(1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸第三丁酯(92 mg)之1,4-二噁烷(0.5 mL)溶液，一面於室溫下

進行攪拌，一面向其中添加氯化氫(4 M之1,4-二噁烷溶液，1.5 mL)，於50℃攪拌8小時。冷卻為室溫，並添加己烷(3 mL)後，濾取沈澱物，利用己烷將其洗淨後加以乾燥，而獲得標題化合物(88 mg)。

參考例39 3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸(17 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.022 mL)、HATU(31 mg)，於50℃攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(42 mg)。

參考例40 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯

對於5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸三氟乙酸鹽(25 mg)、DMA(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.033 mL)、HATU(31 mg)，於50℃攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加

以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(34 mg)。

【0160】

參考例41 3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯

對於5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸三氟乙酸鹽(26 mg)、DMA(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.033 mL)、HATU(31 mg)，於50℃攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(34 mg)。

參考例42 3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸乙酯

藉由依照參考例39中方法，使用5-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸(18 mg)代替5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸，獲得標題化合物(35 mg)。

參考例43 2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸(17 mg)、NMP(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加COMU(41 mg)、DIPEA(0.022 mL)，於70℃徹夜攪拌。冷卻為室溫後，藉由矽膠管柱層析法將反應混合物進行精製，而獲得標題化合物(23 mg)。

參考例44 2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基)(甲基)胺基)乙酸乙酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-{{[2-乙氧基-2-側氧基乙基](甲基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽(25 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.049 mL)、HATU(31 mg)，於50℃攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(33 mg)。

參考例45 4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸乙酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、1-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)-1H-咪唑-4-羧酸(17 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於

室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.022 mL)、COMU(35 mg)，於50°C 徹夜攪拌。追加1-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)-1H-咪唑-4-羧酸(17 mg)、DIPEA(0.022 mL)、COMU(35 mg)，於50°C 攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(23 mg)。

【0161】

參考例46 4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(80 mg)、5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸(56 mg)、DMA(2.1 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.12 mL)、HATU(90 mg)，於55°C 徹夜攪拌。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和碳酸氫鈉溶液、水、飽和食鹽水依序將有機層洗淨，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(65 mg)。

參考例47 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-啉啶-2-基]丙酸乙酯

對於5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-噻啶-3-羧酸二鹽酸鹽(26 mg)、DMA(0.4 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加HATU(29 mg)、DIPEA(0.049 mL)，於55°C 徹夜攪拌。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法將反應混合物進行精製，而獲得標題化合物(23 mg)。

參考例48 3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-噻啶-2-基]丙酸乙酯

藉由依照參考例47之方法，使用5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)代替5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺，獲得標題化合物(22 mg)。

參考例49 4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸(22 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.027 mL)、HATU(37 mg)，於55°C 攪拌6小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥，於減

壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(36 mg)。

參考例50 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯

對於5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸(22 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.027 mL)、HATU(38 mg)，於55℃攪拌6小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(33 mg)。

【0162】

參考例51 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯

對於5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸(16 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.021 mL)、HATU(30 mg)，於50℃攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥後，於

減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(38 mg)。

參考例52 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯

對於5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸(22 mg)、DMA(0.3 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.026 mL)、HATU(37 mg)，於55℃攪拌6小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(35 mg)。

參考例53 N-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧基]-N-甲基甘胺酸乙酯

於6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸(20 mg)、DIPEA(0.019 mL)、DMF(0.3 mL)之混合物中添加HATU(15 mg)，於室溫下攪拌10分鐘。於其中添加甲基甘胺酸乙酯鹽酸鹽(5.9 mg)，並於相同溫度下攪拌2小時。於其中添加DIPEA(0.011 mL)、HATU(15 mg)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液、水、乙酸乙酯，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水將有

機層洗淨，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(9.4 mg)。

參考例129 2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]乙酸乙酯

對於5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-咪唑-4-羧酸(15 mg)、DMA(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加DIPEA(0.022 mL)、HATU(31 mg)、DMAP(0.77 mg)，並於相同溫度下徹夜攪拌後，於50℃徹夜攪拌。向其中追加1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-咪唑-4-羧酸(6.3 mg)、DIPEA(0.011 mL)、HATU(14 mg)，於50℃攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(14 mg)。

【0163】

實施例1 3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸

對於3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯(21 mg)之乙醇(0.5 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.16 mL)，並於相同溫度下攪拌2小

時。將反應混合物於減壓下濃縮後，利用6 M鹽酸進行中和。添加水，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(17 mg)。

實施例2 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸

對於3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯(34 mg)之乙醇(0.5 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。於殘留物中添加水，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(29 mg)。

實施例3 3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸

對於3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯(34 mg)之乙醇(0.5 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。將反應混合物於減壓下濃縮後，利用6 M鹽酸進行中和。添加水，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(27 mg)。

實施例4 3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸

對於3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸乙酯(35 mg)之乙醇(0.5 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，並於相同溫度下攪拌2.5小時。向其中追加1 M氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，於室溫下攪拌30分鐘。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。於殘留物中添加水，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(27 mg)。

實施例5 2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸

對於2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯(23 mg)、THF(0.5 mL)、及水(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加4 M氫氧化鈉水溶液(0.042 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。以水稀釋反應混合物，利用6 M鹽酸進行中和。濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(18 mg)。

【0164】

實施例6 2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸

對於2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-

3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸乙酯(33 mg)、THF(0.1 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加1 M氫氧化鈉水溶液(0.23 mL)，並於相同溫度下攪拌1.5小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下將溶劑蒸餾去除。添加水，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(21 mg)。

實施例7 4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸

對於4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸乙酯(23 mg)、THF(0.2 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加1 M氫氧化鈉水溶液(0.17 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。添加水、1 M鹽酸，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(17 mg)。

實施例8 4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

對於4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯(30 mg)、THF(0.1 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加1 M氫氧化鈉水溶液(0.22 mL)，並於相同溫度下攪拌1.5小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃

縮。添加水、1 M鹽酸，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(24 mg)。

實施例9 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸

對於3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸乙酯(22 mg)、THF(0.5 mL)、及水(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加4 M氫氧化鈉水溶液(0.037 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。以水稀釋反應混合物，利用6 M鹽酸進行中和。濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(18 mg)。

實施例10 3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸

對於3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸乙酯(22 mg)、THF(0.5 mL)、及水(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中添加4 M氫氧化鈉水溶液(0.037 mL)，並於相同溫度下攪拌2小時。以水稀釋反應混合物，利用6 M鹽酸進行中和。濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(18 mg)。

【0165】

實施例11 4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

對於4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯(36 mg)、THF(0.1 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.26 mL)，並於相同溫度下攪拌1.5小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。添加水、1 M鹽酸，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(30 mg)。

實施例12 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

對於4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯(33 mg)、THF(0.1 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.23 mL)，並於相同溫度下攪拌1.5小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。添加水、1 M鹽酸，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(26 mg)。

實施例13 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸

對於3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯(38 mg)、THF(0.2 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.27 mL)，於相同溫度下攪拌2小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。添加水、1 M鹽酸，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(34 mg)。

實施例14 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

對於4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯(35 mg)、THF(0.1 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面向其中滴加1 M氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，並於相同溫度下攪拌1.5小時。利用6 M鹽酸中和反應混合物，於減壓下進行濃縮。添加水、1 M鹽酸，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(30 mg)。

實施例27 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸

對於3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯(36 mg)、THF(0.52 mL)、甲醇(0.52 mL)、及水(0.52 mL)

之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面添加氫氧化鋰一水合物(12 mg)，並於相同溫度下攪拌2小時。於減壓下將反應混合物濃縮，以水稀釋殘留物後，利用2 M鹽酸進行中和。濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(27 mg)。

【0166】

實施例40 1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嗒吡啶-3-基]吡啶-3-羧酸

[步驟1] 6-氯-N-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}嗒吡啶-3-甲醯胺之製造

對於5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(51 mg)、6-氯嗒吡啶-3-羧酸(16 mg)之DMF(1 mL)溶液，一面於室溫下進行攪拌，一面添加EEDQ(26 mg)，並於相同溫度下攪拌26小時。於冰浴冷卻下，向其中追加6-氯嗒吡啶-3-羧酸(4.9 mg)、及EEDQ(7.6 mg)，並於室溫下徹夜攪拌。以水稀釋反應混合物，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和碳酸氫鈉溶液、水、稀鹽酸、飽和食鹽水依序將有機層洗淨後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得標題化合物(34 mg)。

[步驟2] 1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嗒吡啶-3-基]吡啶-3-羧酸乙酯之製造

將步驟1中獲得之6-氯-N-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}嗒吡-3-甲醯胺(15 mg)、吡啶-3-羧酸乙酯鹽酸鹽(7.9 mg)、DIPEA(0.021 mL)、NMP(0.5 mL)之混合物於70°C攪拌2小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法將反應混合物進行精製，而獲得標題化合物(11 mg)。

[步驟3]1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嗒吡-3-基]吡啶-3-羧酸之製造

對於步驟2中獲得之1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嗒吡-3-基]吡啶-3-羧酸乙酯(11 mg)、THF(0.5 mL)、及乙醇(0.5 mL)之混合物，一面於室溫下進行攪拌，一面滴加2 M氫氧化鈉水溶液(0.047 mL)，於相同溫度下徹夜攪拌。將反應混合物於減壓下濃縮後，以水稀釋殘留物，利用2 M鹽酸進行中和。濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(7.5 mg)。

實施例93 N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲磺醯基胺甲醯基)乙基]吡啶-2-甲醯胺

於冰浴冷卻下，向3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸(40 mg)之二氯甲烷(0.5 mL)溶液中添加DMAP(20 mg)、EDCI(15 mg)，繼而添加甲磺醯胺(7.0 mg)，並於室溫下徹夜攪拌。於冰浴冷卻下，向其中追加DMAP(7.5 mg)、EDCI(5.9 mg)，

於室溫下徹夜攪拌。以1 M鹽酸稀釋反應混合物，利用乙酸乙酯進行萃取後，利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除後，藉由逆相矽膠管柱層析法將殘留物進行精製。於減壓下將溶劑蒸餾去除，於殘渣中添加己烷-二乙醚混合溶劑，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(30 mg)。

實施例111 N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲氧基胺甲醯基)乙基]吡啶-2-甲醯胺

於室溫下向3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸(20 mg)之DMF(0.5 mL)溶液中添加DIPEA(0.016 mL)、HATU(15 mg)，於相同溫度下攪拌10分鐘。向其中添加O-甲基羥基胺鹽酸鹽(3.3 mg)，於室溫下徹夜攪拌。利用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物進行稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉將有機層加以乾燥，於減壓下將溶劑蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，於減壓下將溶劑蒸餾去除後，利用己烷-氯仿混合溶劑稀釋殘渣，攪拌漿料後，濾取沈澱物並加以乾燥，而獲得標題化合物(15 mg)。

實施例116 5-{2-[(環丙基)胺甲醯基]乙基}-N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-甲醯胺

於室溫下向3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸(20 mg)之THF(0.61 mL)溶液中添加CDI(10 mg)，並於相

同溫度下徹夜攪拌。向其中添加環丙磺醯胺(5.6 mg)、DBU(0.014 mL)，於室溫下攪拌6小時。以1 M鹽酸稀釋反應混合物，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水依序將有機層洗淨後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，於減壓下將溶劑蒸餾去除。利用己烷-氯仿混合溶劑稀釋殘渣，攪拌漿料後，濾取沈澱物並加以乾燥，而獲得標題化合物(19 mg)。

實施例122 1-([6-([5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基)胺基)環丁烷-1-羧酸

於室溫下向5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N⁷-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁷-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-([1-(甲氧基羰基)環丁基]胺基)甲基)吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽(27 mg)、DMA(0.61 mL)之混合物中添加DIPEA(0.047 mL)、HATU(32 mg)，於55℃攪拌11小時。冷卻至室溫後，利用水、飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，利用乙酸乙酯進行萃取。於減壓下將有機層濃縮後，藉由矽膠管柱層析法將殘留物進行精製，而獲得1-([6-([5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基)胺基)環丁烷-1-羧酸甲酯(41 mg)。利用乙醇(1.1 mL)、THF(0.18 mL)將其進行稀釋，於冰浴冷卻下添加2 M氫氧化鈉水溶液(0.14 mL)，於室溫下攪拌3小時。利用2 M鹽酸中和反應混合物後，以水加以稀釋，濾取所析出之沈澱並加以乾燥，而獲得標題化合物(29 mg)。

【0167】

將參考例及實施例化合物示於以下所記載之表1～表65。

表中，所謂參照參考例表示該化合物係藉由依照與其編號相符之參考例編號之化合物之製造法的方法，使用對應之原料所製造。例如，參照參考例之編號為1之參考例化合物意指藉由依照參考例1之方法所製造。

表中，所謂參照實施例表示該化合物係藉由依照與其編號相符之實施例編號之化合物之製造法的方法，使用對應之原料所製造。例如，參照實施例之編號為1之實施例化合物意指藉由依照實施例1之方法所製造。

表中，所謂化學名表示與該參考例及實施例之編號向對應之化合物之名稱。

表中，所謂資料表示該化合物之機器分析資料。例如，質譜分析資料(m/z 值)、 ^1H NMR資料(峰之 $\delta(\text{ppm})$)、元素分析資料(C、H、N之組成(%))等符合。

【0168】

[表1]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
1	1	1-[1-(乙氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲 烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 3.58 (dd, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 3H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)
2	2	1-[1-(甲氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲 烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H)
3	3	6-氯-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)- N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 303.6 (M+H) ⁺
4	4	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己 基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲 基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 494.4 (M+H) ⁺
5	5	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊 基]甲 基}-N ⁴ -甲 基-6'-(三 氟 甲 基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 468.4 (M+H) ⁺
6	6	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己 基]甲 基}-N ⁴ -甲 基-5'-(三 氟 甲 基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 4.23 (br, 2H), 3.72 (br, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.24-1.46 (m, 13H)

【0169】

[表2]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
7	7	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲 基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]- 4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 464.3 (M+H) ⁺
8	8	5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N ⁷ - {[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁷ -甲基- 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.4 (M+H) ⁺
9	9	5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N ⁷ - {[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基- 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 475.5 (M+H) ⁺
10	10	5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 210.4 (M+H) ⁺
11	11	5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 224.2 (M+H) ⁺
12	12	5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-4-甲氧基吡啶- 2-羧酸	MS (ESI+) m/z 254.4 (M+H) ⁺
13	13	5-[2-(乙氧基羰基)環丙基]吡啶-2-羧酸鹽 酸鹽	MS (ESI+) m/z 236.4 (M+H) ⁺
14	14	6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-3-羧酸	MS (ESI+) m/z 224.4 (M+H) ⁺

【0170】

[表3]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
15	15	5-(5-乙氧基-5-側氧基戊基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 252.4 (M+H) ⁺
16	16	5-{[(1R,5S,6r)-6-(甲氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 277.4 (M+H) ⁺
17	17	5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 239.4 (M+H) ⁺
18	18	5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) ⁺
19	19	5-[(3S)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 295.4 (M+H) ⁺
20	20	6-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]嘧啶-4-羧酸	MS (ESI+) m/z 240.4 (M+H) ⁺
21	21	5-[2-(甲氧基羰基)吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) ⁺
22	22	5-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 240.2 (M+H) ⁺
23	23	5-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 226.4 (M+H) ⁺
24	24	5-(4-乙氧基-4-側氧基丁氧基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 254.0 (M+H) ⁺
25	25	4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 226.2 (M+H) ⁺

【0171】

[表4]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
26	26	6-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)嘧啶-4-羧酸鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 227.3 (M+H) ⁺
27	27	1-(4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸	MS (ESI+) m/z 227.4 (M+H) ⁺
28	28	6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 267.0 (M+H) ⁺
29	29	5-[1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-4-基]吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 307.4 (M+H) ⁺
30	30	7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-噻啶-3-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) ⁺
31	31	6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-2-羧酸鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) ⁺
32	32	7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-噻啶-3-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 265.5 (M+H) ⁺
33	33	7-(乙氧基羰基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸	MS (ESI+) m/z 250.4 (M+H) ⁺
34	34	6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 225.4 (M+H) ⁺
35	35	5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 239.4 (M+H) ⁺

【0172】

[表5]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
36	36	5-(3-乙氧基-2-氟-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 242.1 (M + H) ⁺
37	37	5-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 238.1 (M + H) ⁺
38	38	5-{[(1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 253.1 (M + H) ⁺
39	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 680.4 (M + H) ⁺
40	40	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 684.7 (M + H) ⁺
41	41	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 680.7 (M + H) ⁺

【0173】

[表6]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
42	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M + H) ⁺
43	43	2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 681.9 (M + H) ⁺
44	44	2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 709.6 (M + H) ⁺
45	45	4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 683.7 (M + H) ⁺

【0174】

[表7]

參考例	參照參 考例	化合物名	資料
46	46	4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.3 (M+H) ⁺
47	47	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 739.8 (M+H) ⁺
48	47	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺
49	49	4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 708.6 (M+H) ⁺

【0175】

[表8]

參考例	參照參 考例	化合物名	資料
50	50	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 698.6 (M+H) ⁺
51	51	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 698.8 (M+H) ⁺
52	52	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 712.8 (M+H) ⁺
53	53	N-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]-N-甲基甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) ⁺

【0176】

[表9]

參考例	參照參 考例	化合物名	資料
54	2	1-[1-(甲氧基甲基)環己基]-N-甲基 甲烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 9.16 (brs, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 10H)
55	3	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基] 甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二 胺	MS (ESI+) m/z 315.5 (M+H) ⁺
56	3	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基] 甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二 胺	MS (ESI+) m/z 329.1 (M+H) ⁺
57	3	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基] 甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二 胺	MS (ESI+) m/z 343.5 (M+H) ⁺
58	3	6-氯-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基] 甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二 胺	MS (ESI+) m/z 343.2 (M+H) ⁺
59	4	6-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ - {[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ - 甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 479.3 (M+H) ⁺

【0177】

[表10]

參考例	參照參 考例	化合物名	資料
60	4	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊 基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲 基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 484.1 (M+H) ⁺
61	4	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己 基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲 基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 498.7 (M+H) ⁺
62	4	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊 基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲 基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 484.7 (M+H) ⁺
63	4	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己 基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲 基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 498.7 (M+H) ⁺
64	4	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊 基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲 基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 480.6 (M+H) ⁺

【0178】

[表11]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
65	4	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 494.3 (M+H) ⁺
66	4	2'-環丙基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 454.7 (M+H) ⁺
67	4	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 466.7 (M+H) ⁺
68	4	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 480.6 (M+H) ⁺
69	6	6-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z 449.7 (M+H) ⁺

【0179】

[表12]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
70	7	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 454.7 (M+H) ⁺
71	7	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 454.4 (M+H) ⁺
72	6	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 468.7 (M+H) ⁺
73	7	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 450.6 (M+H) ⁺
74	7	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 464.5 (M+H) ⁺

【0180】

[表13]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
75	6	2'-環丙基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 424.7 (M+H) ⁺
76	6	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 436.7 (M+H) ⁺
77	7	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 450.6 (M+H) ⁺
78	5	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 464.8 (M+H) ⁺
79	5	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 468.8 (M+H) ⁺

【0181】

[表41]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
80	8	5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 474.6 (M+H) ⁺
81	8	5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 479.4 (M+H) ⁺
82	8	5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N ⁷ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.4 (M+H) ⁺
83	8	5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 479.3 (M+H) ⁺

【0182】

[表15]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
84	8	5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.7 (M+H) ⁺
85	8	5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.6 (M+H) ⁺
86	8	5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 489.6 (M+H) ⁺
87	8	5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N ⁷ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 489.6 (M+H) ⁺

【0183】

[表16]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
88	8	5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 449.6 (M+H) ⁺
89	8	5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 461.4 (M+H) ⁺
90	8	5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 475.5 (M+H) ⁺
91	8	5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N ⁷ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁷ -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 489.6 (M+H) ⁺

【0184】

[表17]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
92	11	4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 224.2 (M+H) ⁺
93	12	5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-6-甲氧基吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 254.2 (M+H) ⁺
94	12	5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-6-甲基吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 238.1 (M+H) ⁺
95	12	5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-4-甲基吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 238.4 (M+H) ⁺
96	12	5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-3-甲基吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 238.4 (M+H) ⁺
97	11	5-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 238.4 (M+H) ⁺
98	16	5-{[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 253.4 (M+H) ⁺
99	16	5-{[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(乙基)胺基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 267.5 (M+H) ⁺
100	16	5-({[1-(乙氧基羰基)環丙基]胺基}甲基)吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 265.2 (M+H) ⁺
101	38	5-({[1-(甲氧基羰基)環丁基]胺基}甲基)吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 265.4 (M+H) ⁺
102	16	5-{[(3R)-3-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 265.5 (M+H) ⁺

【0185】

[表18]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
103	16	5-{[(3S)-3-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 265.5 (M+H) ⁺
104	16	5-{[3-(乙氧基羰基)-3-甲基吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 293.5 (M+H) ⁺
105	16	5-{[(3R)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 309.5 (M+H) ⁺
106	16	5-{[(3S)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 309.5 (M+H) ⁺
107	16	5-{[(3S)-3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 322.4 (M+H) ⁺
108	16	5-{[(3R)-3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基]吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 322.4 (M+H) ⁺
109	16	5-{[2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 265.2 (M+H) ⁺
110	16	5-{[3-(乙氧基羰基)吡啶-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 293.3 (M+H) ⁺

【0186】

[表19]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
111	16	5-{[3-(甲氧基羰基)咪啉-4-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 281.5 (M+H) ⁺
112	16	5-{[2-(甲氧基羰基)咪啉-4-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 281.4 (M+H) ⁺
113	18	5-[3-(乙氧基羰基)吡啶-1-基]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 251.4 (M+H) ⁺
114	19	5-[(3R)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)吡咯啉-1-基]吡啶-2-羧酸鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 295.4 (M+H) ⁺
115	18	4-[2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-基]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 251.4 (M+H) ⁺
116	27	1-[(2S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]-1H-咪唑-4-羧酸	MS (ESI+) m/z 213.4 (M+H) ⁺
117	27	1-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]-1H-咪唑-4-羧酸	MS (ESI+) m/z 213.4 (M+H) ⁺
118	27	1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1H-吡啶-3-羧酸	MS (ESI+) m/z 213.1 (M+H) ⁺
119	34	7-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸	MS (ESI+) m/z 225.4 (M+H) ⁺
120	16	5-{[3-氟-3-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-基]甲基}吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽	MS (ESI+) m/z 283.4 (M+H) ⁺

【0187】

[表20]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
121	39	6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 638.7 (M+H) ⁺
122	39	2-({6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) ⁺
123	39	4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-3-氟苯甲酸甲酯	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) ⁺
124	39	5-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-2-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 653.7 (M+H) ⁺

【0188】

[表21]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
125	39	2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)苯基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 651.7 (M+H) ⁺
126	39	6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 642.7 (M+H) ⁺
127	39	6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 638.6 (M+H) ⁺
128	39	3-[5-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-2-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 680.7 (M+H) ⁺

【0189】

[表22]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
129	129	2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 655.4 (M+H) ⁺
130	129	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 669.5 (M+H) ⁺
131	129	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5-甲基吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.4 (M+H) ⁺
132	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({1-(乙氧基甲基)環戊基}甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) ⁺

【0190】

[表23]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
133	39	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 698.8 (M+H) ⁺
134	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) ⁺
135	39	3-[6-({5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 679.7 (M+H) ⁺
136	39	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.8 (M+H) ⁺

【0191】

[表24]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
137	39	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺
138	39	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 654.7 (M+H) ⁺
139	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)-4-甲基吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.4 (M+H) ⁺
140	39	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)-3-氟苯基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 697.7 (M+H) ⁺

【0192】

[表25]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
141	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) ⁺
142	39	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 684.7 (M+H) ⁺
143	39	3-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-4-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 680.9 (M+H) ⁺
144	43	3-[3-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)-1H-吡啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 669.8 (M+H) ⁺

【0193】

[表26]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
145	39	2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-3-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 666.8 (M+H) ⁺
146	43	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)-3-甲氧基苯基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 709.5 (M+H) ⁺
147	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)-2-甲氧基吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 710.6 (M+H) ⁺
148	39	2-{2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲鹽基)吡啶-4-基}氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) ⁺

【0194】

[表27]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
149	39	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]吡啶-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 707.7 (M + H) ⁺
150	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-4-甲氧基吡啶-3-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 710.7 (M + H) ⁺
151	43	2-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嘧啶-4-基](甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 696.7 (M + H) ⁺
152	43	2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 669.6 (M + H) ⁺

【0195】

[表28]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
153	43	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 683.6 (M + H) ⁺
154	44	2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]環丙烷-1-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 692.6 (M + H) ⁺
155	43	2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 681.9 (M + H) ⁺
156	43	2-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嘧啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 683.9 (M + H) ⁺

【0196】

[表29]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
157	44	3-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫-1,6-噪啉-6-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺
158	43	(2R)-3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸甲酯	MS (ESI+) m/z 669.9 (M+H) ⁺
159	43	(2S)-3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸甲酯	MS (ESI+) m/z 669.9 (M+H) ⁺

【0197】

[表30]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
160	43	2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 695.6 (M+H) ⁺
161	44	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-噪啉-2-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺
162	44	1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-2-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺

【0198】

[表31]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
163	44	1-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}哌啶-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 749.8 (M+H) ⁺
164	43	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺
165	39	1-[5-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 736.7 (M+H) ⁺

【0199】

[表32]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
166	43	1-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]吡咯啶-2-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺
167	39	3-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-7-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 706.7 (M+H) ⁺
168	44	2-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 696.6 (M+H) ⁺
169	39	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧基]吡咯啶-2-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺

【0200】

[表33]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
170	44	3-{4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]哌啶-1-基}丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 763.8 (M+H) ⁺
171	44	2-({6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}甲基}(甲基)胺基)乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 709.7 (M+H) ⁺
172	44	2-({6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}甲基}(甲基)胺基)乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) ⁺

【0201】

[表34]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
173	44	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺
174	53	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 763.7 (M+H) ⁺
175	53	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 763.7 (M+H) ⁺
176	44	4-{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}甲基}咪啉-2-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 737.7 (M+H) ⁺

【0202】

[表35]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
177	44	2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) ⁺
178	53	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 749.8 (M+H) ⁺
179	53	2-{4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-1-基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 778.8 (M+H) ⁺

【0203】

[表36]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
180	53	3-{4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-1-基}丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 792.9 (M+H) ⁺
181	44	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 753.7 (M+H) ⁺
182	44	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 749.8 (M+H) ⁺

【0204】

[表37]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
183	44	(3R)-1-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺
184	44	(3S)-1-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺
185	44	(1R,5S,6r)-3-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 733.7 (M+H) ⁺

【0205】

[表38]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
186	44	2-{{(3R)-1-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 765.8 (M+H) ⁺
187	44	2-{{(3S)-1-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 765.8 (M+H) ⁺
188	44	2-{{(3R)-1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]吡咯啉-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 751.8 (M+H) ⁺

【0206】

[表39]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
189	44	2-{{(3S)-1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}吡咯啉-3-基}氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 751.8 (M+H) ⁺
190	44	2-{{(3R)-1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基}(甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 778.8 (M+H) ⁺
191	44	2-{{(3S)-1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基}(甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 778.8 (M+H) ⁺

【0207】

[表40]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
192	43	2-{{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基](甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 695.8 (M+H) ⁺
193	44	1-{{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基}環丙烷-1-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) ⁺
194	44	2-{{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(乙基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 723.3 (M+H) ⁺

【0208】

[表41]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
195	44	1-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}-3-甲基吡咯啉-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 749.4 (M+H) ⁺
196	44	4-{{6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}咪啉-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 741.8 (M+H) ⁺
197	44	1-{{6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基)環丙烷-1-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z 735.4 (M+H) ⁺
198	39	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.3 (M+H) ⁺

【0209】

[表42]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
199	39	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 694.3 (M+H) ⁺
200	43	2-{{6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}(甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 695.3 (M+H) ⁺
201	43	2-{{6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}(甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 709.3 (M+H) ⁺
202	43	2-{{6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}(甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 713.3 (M+H) ⁺

【0210】

[表43]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
203	39	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 708.4 (M+H) ⁺
204	39	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 712.3 (M+H) ⁺
205	39	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 680.3 (M+H) ⁺
206	39	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 668.6 (M+H) ⁺

【0211】

[表44]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
207	43	2-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基](甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 709.4 (M+H) ⁺
208	43	2-{[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基](甲基)胺基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 713.8 (M+H) ⁺
209	44	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-氟丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 698.3 (M+H) ⁺
210	39	5-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]戊酸乙酯	MS (ESI+) m/z 708.7 (M+H) ⁺

【0212】

[表45]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
211	39	2-{2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]乙氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 710.6 (M+H) ⁺
212	39	4-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 710.3 (M+H) ⁺
213	39	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 712.3 (M+H) ⁺
214	39	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z 712.3 (M+H) ⁺

【0213】

[表46]

參考例	參照參考例	化合物名	資料
215	39	3-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) ⁺
216	44	2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基)-2-甲基丙酸甲酯	MS (ESI+) m/z 709.4 (M+H) ⁺
217	39	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸	MS (ESI+) m/z 741.2 (M+H) ⁺
218	44	1-{{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}-3-氟吡咯啉-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z 739.4 (M+H) ⁺

【0214】

[表47]

實施例	參照實施例	化合物名
1	1	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
2	2	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
3	3	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
4	4	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸
5	5	2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸
6	6	2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸
7	7	4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸

【0215】

[表48]

實施例	參照實施例	化合物名
8	8	4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
9	9	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸
10	10	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸
11	11	4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
12	12	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
13	13	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
14	14	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
15	2	6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸

【0216】

[表49]

實施例	參照實施例	化合物名
16	2	2-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}氧基}乙酸
17	2	4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-3-氟苯甲酸
18	2	5-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-2-羧酸
19	2	2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)苯基]乙酸
20	2	6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸
21	2	6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧酸
22	2	3-[5-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-2-基]丙酸
23	2	2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]乙酸

【0217】

[表50]

實施例	參照實施例	化合物名
24	2	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丙酸
25	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5-甲基吡啶-3-基]丙酸
26	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
27	27	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
28	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
29	2	3-[6-({5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
30	2	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
31	2	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸

【0218】

[表51]

實施例	參照實施例	化合物名
32	2	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
33	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-4-甲基吡啶-3-基]丙酸
34	2	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-3-氟苯基]丙酸
35	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基]丙酸
36	2	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸
37	2	3-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]丙酸
38	2	3-[3-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基]丙酸
39	2	2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]乙酸

【0219】

[表52]

實施例	參照實施例	化合物名
40	40	1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嗒咩-3-基]吡啶-3-羧酸
41	2	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-3-甲氧基苯基]丙酸
42	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-2-甲氧基吡啶-3-基]丙酸
43	2	2-{[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]氧基}乙酸
44	2	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]吡啶-3-羧酸
45	2	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-4-甲氧基吡啶-3-基]丙酸
46	2	2-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嘧啶-4-基](甲基)胺基}乙酸
47	2	2-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丙酸

【0220】

[表53]

實施例	參照實施例	化合物名
48	2	3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸
49	2	2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]環丙烷-1-羧酸
50	5	2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸
51	2	2-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)嘧啶-4-基]氧基}乙酸
52	5	3-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫-1,6-噪啉-6-基]丙酸
53	7	(2R)-3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸
54	7	(2S)-3-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸

【0221】

[表54]

實施例	參照實施例	化合物名
55	5	2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸
56	5	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-噪啉-2-基]丙酸
57	6	1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-2-羧酸
58	6	1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}哌啶-3-羧酸
59	6	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]哌啶-4-羧酸
60	6	1-[5-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酸

【0222】

[表55]

實施例	參照實施例	化合物名
61	6	1-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]吡咯啉-2-羧酸
62	5	3-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-7-羧酸
63	6	2-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲氧基}乙酸
64	6	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羧基]吡咯啉-2-羧酸
65	6	3-{4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]哌啶-1-基}丙酸
66	6	2-({[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸
67	6	2-({[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸

【0223】

[表56]

實施例	參照實施例	化合物名
68	6	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]吡咯啉-3-羧酸
69	6	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-3-羧酸
70	6	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-羧酸
71	1	4-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}咪啉-2-羧酸
72	9	2-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-吡啶-2-基]乙酸
73	1	1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-羧酸
74	1	2-{1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-N-甲基甲醯胺}乙酸

【0224】

[表57]

實施例	參照實施例	化合物名
75	1	2-{4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-1-基}乙酸
76	1	3-{4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-羰基]哌啶-1-基}丙酸
77	1	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸
78	1	3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉-2-基]丙酸
79	1	(3R)-1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-羧酸
80	1	(3S)-1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-羧酸
81	1	(1R,5S,6r)-3-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸

【0225】

[表58]

實施例	參照實施例	化合物名
82	1	2-{[(3R)-1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基]氧基}乙酸
83	1	2-{[(3S)-1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基]氧基}乙酸
84	1	2-{[(3R)-1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]吡咯啉-3-基]氧基}乙酸
85	1	2-{[(3S)-1-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]吡咯啉-3-基]氧基}乙酸
86	1	2-{[(3R)-1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基](甲基)胺基}乙酸
87	1	2-{[(3S)-1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啉-3-基](甲基)胺基}乙酸
88	1	2-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基](甲基)胺基}乙酸

【0226】

[表59]

實施例	參照實施例	化合物名
89	1	1-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基)環丙烷-1-羧酸
90	1	2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(乙基)胺基)乙酸
91	1	1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}-3-甲基吡咯啶-3-羧酸
92	1	4-{[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}咪啉-3-羧酸
93	93	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲磺醯基胺甲醯基)乙基]吡啶-2-甲醯胺
94	1	1-({[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基)環丙烷-1-羧酸
95	8	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

【0227】

[表60]

實施例	參照實施例	化合物名
96	8	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
97	8	2-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基)(甲基)胺基}乙酸
98	8	2-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基)(甲基)胺基}乙酸
99	8	2-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基)(甲基)胺基}乙酸
100	8	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
101	8	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
102	8	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
103	8	4-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

【0228】

[表61]

實施例	參照實施例	化合物名
104	8	2-{{6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}(甲基)胺基}乙酸
105	8	2-{{6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基}(甲基)胺基}乙酸
106	93	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(三氟甲磺醯基胺甲醯基)乙基]吡啶-2-甲醯胺
107	93	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-{2-[(丙烷-2-磺醯基)胺甲醯基]乙基}吡啶-2-甲醯胺
108	93	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-{2-[(二甲基胺磺醯基)胺甲醯基]乙基}吡啶-2-甲醯胺
109	93	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[3-(甲磺醯基胺甲醯基)丙基]吡啶-2-甲醯胺
110	1	3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-氟丙酸

【0229】

[表62]

實施例	參照實施例	化合物名
111	111	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲氧基胺甲醯基)乙基]吡啶-2-甲醯胺
112	8	5-[6-([5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]戊酸
113	8	2-{2-[6-([5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]乙氧基}乙酸
114	8	4-{[6-([5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}丁酸
115	1	4-[6-([5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸
116	116	5-{2-[(環丙磺醯基)胺甲醯基]乙基}-N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-甲醯胺
117	116	5-{2-[(二甲基胺磺醯基)胺甲醯基]乙基}-N-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環己基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-甲醯胺
118	1	4-[6-([5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸

【0230】

[表63]

實施例	參照實施例	化合物名
119	8	3-[2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]丙酸
120	1	2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基)-2-甲基丙酸
121	116	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-{2-[(甲基胺磺醯基)胺甲醯基]乙基}吡啶-2-甲醯胺
122	122	1-({[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}胺基)環丁烷-1-羧酸
123	116	N-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲基胺甲醯基)乙基]吡啶-2-甲醯胺
124	8	3-[2-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]丙酸
125	1	1-{[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}-3-氟吡咯啶-3-羧酸

【0231】

[表64]

實施例	資料	實施例	資料
1	MS (ESI+) m/z 652.7 (M+H) ⁺	33	MS (ESI+) m/z 666.6 (M+H) ⁺
2	MS (ESI+) m/z 656.6 (M+H) ⁺	34	MS (ESI+) m/z 669.6 (M+H) ⁺
3	MS (ESI+) m/z 652.6 (M+H) ⁺	35	MS (ESI+) m/z 666.6 (M+H) ⁺
4	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	36	MS (ESI+) m/z 656.8 (M+H) ⁺
5	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) ⁺	37	MS (ESI+) m/z 652.8 (M+H) ⁺
6	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) ⁺	38	MS (ESI+) m/z 641.8 (M+H) ⁺
7	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) ⁺	39	MS (ESI+) m/z 638.4 (M+H) ⁺
8	MS (ESI+) m/z 666.9 (M+H) ⁺	40	MS (ESI+) m/z 698.7 (M+H) ⁺
9	MS (ESI+) m/z 711.8 (M+H) ⁺	41	MS (ESI+) m/z 681.4 (M+H) ⁺
10	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺	42	MS (ESI+) m/z 682.6 (M+H) ⁺
11	MS (ESI+) m/z 680.6 (M+H) ⁺	43	MS (ESI+) m/z 654.7 (M+H) ⁺
12	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) ⁺	44	MS (ESI+) m/z 679.7 (M+H) ⁺
13	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) ⁺	45	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) ⁺
14	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺	46	MS (ESI+) m/z 668.7 (M+H) ⁺
15	MS (ESI+) m/z 624.7 (M+H) ⁺	47	MS (ESI+) m/z 641.6 (M+H) ⁺
16	MS (ESI+) m/z 654.6 (M+H) ⁺	48	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) ⁺
17	MS (ESI+) m/z 641.6 (M+H) ⁺	49	MS (ESI+) m/z 664.7 (M+H) ⁺
18	MS (ESI+) m/z 625.6 (M+H) ⁺	50	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) ⁺
19	MS (ESI+) m/z 637.6 (M+H) ⁺	51	MS (ESI+) m/z 655.6 (M+H) ⁺
20	MS (ESI+) m/z 628.6 (M+H) ⁺	52	MS (ESI+) m/z 707.6 (M+H) ⁺
21	MS (ESI+) m/z 624.6 (M+H) ⁺	53	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) ⁺
22	MS (ESI+) m/z 652.7 (M+H) ⁺	54	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) ⁺
23	MS (ESI+) m/z 627.4 (M+H) ⁺	55	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) ⁺
24	MS (ESI+) m/z 641.4 (M+H) ⁺	56	MS (ESI+) m/z 707.6 (M+H) ⁺
25	MS (ESI+) m/z 666.4 (M+H) ⁺	57	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺
26	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	58	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺
27	MS (ESI+) m/z 670.5 (M+H) ⁺	59	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺
28	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	60	MS (ESI+) m/z 708.7 (M+H) ⁺
29	MS (ESI+) m/z 651.7 (M+H) ⁺	61	MS (ESI+) m/z 693.7 (M+H) ⁺
30	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	62	MS (ESI+) m/z 678.7 (M+H) ⁺
31	MS (ESI+) m/z 638.7 (M+H) ⁺	63	MS (ESI+) m/z 668.5 (M+H) ⁺
32	MS (ESI+) m/z 626.5 (M+H) ⁺	64	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺

【0232】

[表65]

實施例	資料	實施例	資料
65	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	96	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) ⁺
66	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) ⁺	97	MS (ESI+) m/z 667.4 (M+H) ⁺
67	MS (ESI+) m/z 695.7 (M+H) ⁺	98	MS (ESI+) m/z 681.3 (M+H) ⁺
68	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺	99	MS (ESI+) m/z 685.3 (M+H) ⁺
69	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	100	MS (ESI+) m/z 680.3 (M+H) ⁺
70	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	101	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺
71	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) ⁺	102	MS (ESI+) m/z 652.5 (M+H) ⁺
72	MS (ESI+) m/z 693.7 (M+H) ⁺	103	MS (ESI+) m/z 640.5 (M+H) ⁺
73	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	104	MS (ESI+) m/z 681.6 (M+H) ⁺
74	MS (ESI+) m/z 695.7 (M+H) ⁺	105	MS (ESI+) m/z 685.4 (M+H) ⁺
75	MS (ESI+) m/z 750.6 (M+H) ⁺	106	MS (ESI+) m/z 783.6 (M+H) ⁺
76	MS (ESI+) m/z 764.8 (M+H) ⁺	107	MS (ESI+) m/z 757.7 (M+H) ⁺
77	MS (ESI+) m/z 725.7 (M+H) ⁺	108	MS (ESI+) m/z 758.7 (M+H) ⁺
78	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) ⁺	109	MS (ESI+) m/z 743.3 (M+H) ⁺
79	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺	110	MS (ESI+) m/z 670.4 (M+H) ⁺
80	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺	111	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) ⁺
81	MS (ESI+) m/z 719.7 (M+H) ⁺	112	MS (ESI+) m/z 680.4 (M+H) ⁺
82	MS (ESI+) m/z 737.8 (M+H) ⁺	113	MS (ESI+) m/z 682.6 (M+H) ⁺
83	MS (ESI+) m/z 737.8 (M+H) ⁺	114	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) ⁺
84	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) ⁺	115	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺
85	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) ⁺	116	MS (ESI+) m/z 755.3 (M+H) ⁺
86	MS (ESI+) m/z 750.8 (M+H) ⁺	117	MS (ESI+) m/z 776.3 (M+H) ⁺
87	MS (ESI+) m/z 750.8 (M+H) ⁺	118	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺
88	MS (ESI+) m/z 667.7 (M+H) ⁺	119	MS (ESI+) m/z 695.6 (M+H) ⁺
89	MS (ESI+) m/z 693.4 (M+H) ⁺	120	MS (ESI+) m/z 695.4 (M+H) ⁺
90	MS (ESI+) m/z 695.5 (M+H) ⁺	121	MS (ESI+) m/z 744.5 (M+H) ⁺
91	MS (ESI+) m/z 721.5 (M+H) ⁺	122	MS (ESI+) m/z 725.5 (M+H) ⁺
92	MS (ESI+) m/z 727.8 (M+H) ⁺	123	MS (ESI+) m/z 665.6 (M+H) ⁺
93	MS (ESI+) m/z 729.6 (M+H) ⁺	124	MS (ESI+) m/z 713.3 (M+H) ⁺
94	MS (ESI+) m/z 707.5 (M+H) ⁺	125	MS (ESI+) m/z 725.8 (M+H) ⁺
95	MS (ESI+) m/z 666.4 (M+H) ⁺		

【0233】

以下例示本發明所使用之化合物之生物試驗例。

【0234】

藉由以下試驗研究各實施例之化合物之藥理活性。再者，於以下說

明中有時將各實施例之化合物稱為各「受驗化合物」。

【0235】

<試驗例1：M3 PAM活性之評估>

於37℃、5%CO₂之條件下使用增殖用培養基繼代培養導入人毒蕈鹼M3受體基因(GenBank登錄編號：NM_000740.2)而穩定表現M3受體之CHO-K1(Chinese hamster ovary-K1，中國倉鼠卵巢K1)細胞(以下有時稱為「M3R表現細胞」)。作為增殖用培養基，使用包含最終濃度10%之滅活胎牛血清(Cat.No.172012，Sigma公司製造)、最終濃度2 mM之GlutaMAX(註冊商標)(Cat.No.35050，GIBCO公司製造)、最終濃度20 U/mL之青黴素及20 µg/mL之鏈黴素(青黴素-鏈黴素混合溶液，Cat.No.26253-84，Nacalai Tesque股份有限公司製造)、最終濃度0.2 mg/mL之G418(Cat.No.16513-26，Nacalai Tesque股份有限公司製造)之α改良伊格爾最低必需培養基(alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium)(α-MEM，D8042，Sigma公司製造)。

【0236】

於測定細胞內Ca²⁺濃度之前一天，於增殖用培養基中懸浮M3R表現細胞，以成為40,000個/孔之方式接種於黑色透明底之96孔板(Cat.No.215006，Corvair Sciences公司製造)。於37℃、5%CO₂之條件下將接種於96孔板之M3R表現細胞培養一晚。

【0237】

使用鈣測定分析套組(Screen QuestFluo-8去除培養基之鈣檢測套組(Screen QuestFluo-8 Medium Removal Calcium Assay Kit)，Cat.No.36309，AAT Bioquest公司製造)，依照隨附說明書測定M3R表現

細胞內之 Ca^{2+} 濃度。於測定日去除增殖用培養基，於96孔板添加100 μL /孔之上樣緩衝液，於 37°C 、5% CO_2 條件下培養30分鐘後，於室溫下靜置30分鐘。藉此，將可見光激發之鈣指示劑(Fluo-8(註冊商標)，AAT Bioquest公司製造)負載於M3R表現細胞。作為上樣緩衝液，使用包含鈣指示劑之緩衝液。作為緩衝液，使用包含最終濃度20 mM之HEPES(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid，4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙磺酸)(Cat.No.340-01371，同仁化學研究所股份有限公司製造)及最終濃度2.5 mM之丙磺舒(probenecid)(165-15472，和光純藥股份有限公司製造)之pH值為7.4之漢克氏平衡鹽類溶液(HBSS(Hank's balanced salt solution)緩衝液)。再者，漢克氏平衡鹽類溶液係以超純水將10×HBSS(Cat.No.14065-056，GIBCO公司製造)稀釋10倍而製備。

【0238】

其後，將96孔板轉移至螢光篩選系統(FLIPR TETRA(註冊商標)，Molecular Devices公司製造)中，對受驗化合物之細胞內 Ca^{2+} 濃度依賴性之螢光強度進行測定。再者，於螢光強度之測定中，將激發波長設為470 nm-495 nm，將螢光波長設為515 nm-575 nm。

【0239】

於96孔板中添加包含受驗化合物之介質或僅介質，測定2分鐘螢光強度。使用HBSS緩衝液作為介質。再者，將受驗化合物溶解於二甲基亞砜中後添加至HBSS緩衝液中。此時，將二甲基亞砜之最終濃度設為2.5%。又，使受驗化合物之最終濃度於0 μM ~30 μM 之範圍內可變。其後，添加提供最大活性之約20%之作用的 EC_{20} (20% Effective Concentration，20%有效濃度)之乙醯膽鹼，測定1分鐘螢光強度。此時， EC_{20} 為約10 nM~30

nM之範圍。

【0240】

將僅添加HBSS緩衝液代替受驗化合物且添加最終濃度100 μ M之乙醯膽鹼之情形時之螢光強度Lb設為100%，將於EC₂₀之乙醯膽鹼存在下僅添加HBSS緩衝液代替受驗化合物之情形時之螢光強度La設為0%。又，將添加有受驗化合物之情形時之螢光強度設為Lc，藉由下述式(1)算出受驗化合物引起之螢光強度之增強率Gr(單位：%)。基於增強率Gr對受驗化合物之M3 PAM活性進行評估。

【0241】

$$Gr = 100 \times (Lc - La) / (Lb - La) \cdots (1)$$

【0242】

基於受驗化合物之各濃度下之增強率Gr，使用統計程式(SAS(Statistical Analysis System，統計分析系統)系統，SAS Institute Japan)，根據羅吉斯方程式(logistic equation)推定增強率Gr之EC₅₀(50% Effective Concentration，50%有效濃度)。將本試驗之結果示於表66～表68。判斷出增強率Gr之EC₅₀越低，M3 PAM活性越高。

【0243】

[表66]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
1	3.01	26	10.0
2	8.78	27	11.1
3	9.46	28	4.12
4	10.9	29	22.4
5	2.37	30	8.00
6	2.75	31	21.9
7	1.20	32	29.6
8	9.96	33	14.6
9	5.77	34	28.7
10	17.5	35	18.6
11	5.15	36	30.1
12	13.5	37	37.5
13	7.50	38	74.0
14	8.40	39	11.2
15	3.52	40	7.16
16	1.27	41	24.6
17	5.95	42	19.9
18	0.578	43	4.50
19	48.9	44	8.60
20	2.90	45	5.38
21	8.40	46	3.87
22	21.2	47	6.09
23	2.90	48	4.26
24	1.29	49	7.57
25	14.1	50	9.89

【0244】

[表67]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
51	6.34	76	2.04
52	13.7	77	11.8
53	5.42	78	9.78
54	2.02	79	9.20
55	5.93	80	8.80
56	14.2	81	9.31
57	4.35	82	2.99
58	10.4	83	2.11
59	88.8	84	10.6
60	65.3	85	7.95
61	7.79	86	2.47
62	6.52	87	3.81
63	1.36	88	5.12
64	5.38	89	4.02
65	14.9	90	6.38
66	9.28	91	12.9
67	2.60	92	3.62
68	1.69	93	0.383
69	2.83	94	7.44
70	2.76	95	9.70
71	2.88	96	14.8
72	7.92	97	8.19
73	1.79	98	6.59
74	1.93	99	7.51
75	0.728	100	23.3

【0245】

[表68]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
101	9.46	114	3.40
102	27.2	115	12.9
103	26.8	116	2.60
104	4.71	117	4.30
105	4.80	118	7.30
106	1.60	119	1.40
107	1.80	120	3.40
108	1.60	121	0.700
109	1.10	122	5.60
110	0.800	123	13.8
111	7.70	124	32.2
112	10.5	125	1.53
113	1.50		

【0246】

如表66～表68所示，可知受驗化合物均表現出較高之M3 PAM活性。

【0247】

再者，若於不存在乙醯膽鹼之情況下單獨添加受驗化合物，則螢光強度並未上升。由此可知，受驗化合物未表現出M3受體促效劑活性。

【0248】

＜試驗例2：麻醉大鼠骨盆神經電刺激誘發膀胱內壓上升中之作用＞

作為活體內(In vivo)之神經刺激依賴性之膀胱收縮之作用，藉由以下方法測定受驗化合物對使用大鼠之骨盆神經電刺激誘發膀胱內壓上升之作用。

【0249】

對SD(Sprague-Dawley，史-道二氏)系雌性大鼠(Japan SLC股份有限公司)皮下投予1200 mg/kg之胺基甲酸乙酯(和光純藥工業股份有限公司製

造)而將其麻醉，其後沿正中線將大鼠之下腹部切開。將兩側之輸尿管結紮切斷後，自外尿道口向膀胱內插入膀胱內壓測定用之套管(PE-60，BECTON DICKINSON公司製造)，利用縫合線加以固定。經由插入膀胱內之套管注入約200 μ L之生理鹽水後，將另一側連接於壓力轉換器而測定膀胱內壓。

【0250】

於立體顯微鏡觀察下剝離大鼠之膀胱附近之骨盆神經並留置神經刺激用電極(K2-14015M-PT，BrainScience Idea股份有限公司製造)。於大鼠之腹腔內充滿液態石蠟(26114-75，Nacalai Tesque股份有限公司製造)。放置術後穩定期後，使用電刺激裝置(SEN-7203，日本光電工業股份有限公司製造)對骨盆神經進行電刺激而引起膀胱內壓上升。此時，將刺激頻度設為8 Hz，將脈衝寬度設為0.3 m秒，將刺激時間設為10秒。於電刺激裝置中，以膀胱內壓之上升幅度成為10 V刺激時之約50%~70%之方式調整電壓。

【0251】

其後，重複間隔10分鐘之電刺激，於電刺激引起之膀胱內壓上升穩定3次以上後，經由留置於股靜脈中之導管以1.0 mL/kg將受驗化合物(投予量0.3 mg/kg)、溴地斯的明(Distigmine Bromide)(投予量 0.03、0.1 mg/kg)或介質進行單次靜脈內投予，測定受驗化合物對膀胱內壓上升之作用1小時。使用生理鹽水作為介質，將受驗化合物溶解於二甲基亞砷中後添加至介質中。此時，將二甲基亞砷之最終濃度設為10%。

【0252】

經由資料收集-解析系統(PowerLab(註冊商標)，ADInstruments公司

製造)將反應資料(膀胱內壓)導入個人電腦中，利用解析用軟體(LabChart(註冊商標)，ADInstruments公司製造)進行解析。算出對於各電刺激膀胱內壓上升之AUC(膀胱內壓之變化之曲線下面積)，藉由下述式(2)算出相對於投予受驗化合物前之值(AUC)之變化率Rc(單位：%)。於式(2)中，Ab表示投予受驗化合物前之AUC，Aa表示投予受驗化合物後之AUC。並且，以投予受驗化合物後1小時內之最大作用(最大變化率Rc)作為受驗化合物之作用。變化率Rc越大，增強膀胱收縮力之作用越大，膀胱內壓上升作用越大。將本試驗之結果示於表69。

【0253】

$$Rc = 100 \times (Aa - Ab) / Ab \cdots (2)$$

【0254】

[表69]

受驗化合物 (實施例編號)	變化率 (%)	受驗化合物 (實施例編號)	變化率 (%)
1	55.3	9	44.0
2	36.5	10	33.7
3	28.5	11	80.7
4	89.5	12	53.4
5	49.1	13	113.3
6	55.1	14	70.4
7	41.8	49	43.6
8	85.7	53	50.2

【0255】

受驗化合物均表現出膀胱收縮力增強作用。再者，溴地斯的明亦表現出膀胱收縮力增強作用，但於0.1 mg/kg下觀察到菸鹼性之副作用(纖維束震顫)。

【0256】

又，本試驗所評估之受驗化合物於未對大鼠實施電刺激之狀態下均

未引起膀胱內壓上升。由此確認，僅受驗化合物並不表現膀胱內壓上升作用。

【0257】

根據以上確認，表69所記載之受驗化合物於大鼠中，雖然僅受驗化合物並不表現膀胱內壓上升作用，但是具有增強骨盆神經電刺激誘發膀胱內壓上升之作用。

【0258】

進而，受驗化合物單獨時對M3受體不表現促效劑作用，但具有神經刺激依賴性之膀胱收縮增強作用。由此可期待具有M3 PAM活性之受驗化合物可於生理性條件下進一步增強M3受體之信號位準，於對M3受體參與之疾病之治療方面有希望。又，受驗化合物存在可避免現有藥劑(例如溴地斯的明)所報告之由膽鹼能導致之副作用(膽鹼能危象)之可能性，可成為安全性更優異之治療用藥。

【0259】

＜試驗例3：大鼠腰部椎管狹窄症模型中之作用＞

對8週齡之SD系雌性大鼠(CLEA Japan股份有限公司)腹腔內投予40 mg/kg之氯胺酮(Ketalar(註冊商標)，第一三共股份有限公司製造)及5 mg/kg之甲苯噻吡(Celactal(註冊商標)，Bayer Yakuhin股份有限公司製造)之混合麻醉，而將大鼠麻醉。於麻醉下切開大鼠之背部，露出第五腰椎弓及第六腰椎弓。

【0260】

於第五腰椎弓穿孔形成直徑約1.5 mm之孔，於第五腰椎與第六腰椎之間之硬膜外腔插入聚矽氧橡膠(Kokugo股份有限公司製造)之小片。藉

此壓迫大鼠之馬尾神經。以下存在將馬尾神經被壓迫之大鼠稱為處置大鼠之情形。再者，小片係形成為縱3.5 mm、橫5.0 mm、厚0.5 mm。插入小片後將切開部分縫合而使切開部分閉合。其後，對處置大鼠全身投予抗生素(注射用Viccillin，每隻100 mg，明治製藥股份有限公司製造)。

【0261】

於馬尾神經壓迫處置2週後，藉由經口投予使處置大鼠負載一定量之注射用水(以下稱為「水」)，其後將處置大鼠裝入代謝籠(夏目製作所股份有限公司製造)，測定自水負載開始起6小時內之排尿量。於水負載之1小時前對處置大鼠單次經口投予溶解於0.5%甲基纖維素水溶液(介質)中之受驗化合物、溴地斯的明或僅介質。藉由電子天平(GX-200，A&D股份有限公司製造)測定排尿量，經由資料收集-解析系統(PowerLab(註冊商標)，ADInstruments公司製造)導入個人電腦中，利用解析用軟體(LabChart(註冊商標)，ADInstruments公司製造)進行解析。再者，代謝籠之大小設為寬230 mm、長220 mm、高150 mm。

【0262】

對水負載後6小時為止之總排尿量進行評估。進而，於水負載開始之6小時後將處置大鼠自代謝籠取出，以手指按壓處置大鼠之下腹部，藉此進行指壓排尿，測定殘尿量。

【0263】

如試驗例1及試驗例2所記載般，本發明化合物表現出M3 PAM活性，對活體內模型有效，因此作為例如低活動性膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下及神經源性膀胱中之排尿障礙或儲尿障礙之預防劑或治療劑有用。

【0264】

製劑例1

錠劑(內服錠)

配方1錠80 mg中：

實施例1之本發明化合物	5.0 mg
玉米澱粉	46.6 mg
結晶纖維素	24.0 mg
甲基纖維素	4.0 mg
硬脂酸鎂	0.4 mg

藉由通常之方法將該比例之混合粉末打錠成形製成內服錠。

[產業上之可利用性]

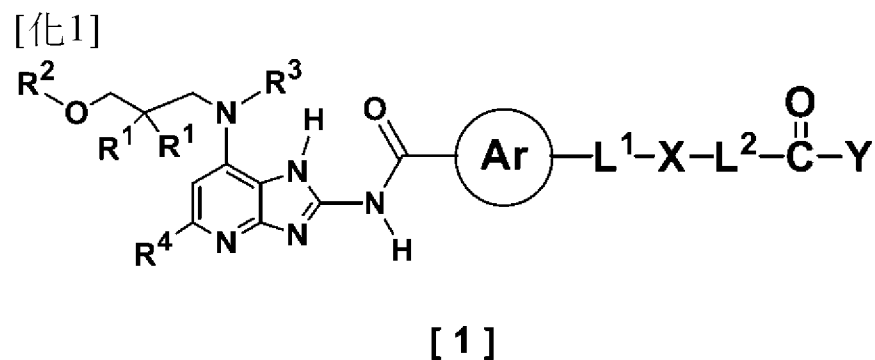
【0265】

本發明化合物或其醫藥上容許之鹽表現出M3 PAM活性，因此作為M3受體參與之膀胱/泌尿系統疾病中之排尿障礙或儲尿障礙、青光眼或糖尿病之預防劑或治療劑有用。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，該氮雜苯並咪唑化合物係以下述式[1]表示：



[式中，

R¹為氫原子、或烷基，或者可與2個R¹所鄰接之碳原子一起形成3～7員之環烷基、或含有氧之非芳香族雜環，

R²為氫原子、烷基、環烷基、經環烷基取代之烷基、或烷氧基烷基，

R³為氫原子、烷基、或烷氧基烷基，

R⁴為可經選自由烷基、三鹵代烷基、烷氧基、氰基、及環烷基所組成之群中之1個或2個基取代之吡啶基或可經選自由三鹵代烷基、鹵素、烷氧基、及環烷基所組成之群中之1個～3個基取代之苯基，

Ar為芳香族碳環式基、或芳香族雜環式基，

Ar之芳香族碳環式基及芳香族碳雜環式基可經選自由以下之(1)～(3)所組成之群中之基取代，

(1)鹵素、

(2)烷基、

(3) 烷氧基，

L^1 為鍵結鍵、(C1~C6) 伸烷基、(C1~C6) 鹵代伸烷基、(C1~C6) 伸烷基-N(Ra)-、(C1~C6) 伸烷基-O-、或-C(O)-，

此處，Ra 為氫原子、或烷基，

X 為環烷基、烷基、可經鹵素取代之非芳香族碳雜環式基、或鍵結鍵，

L^2 為鍵結鍵、(C1~C6) 伸烷基、-O-(C1~C6) 伸烷基、或-N(Rb)-(C1~C6) 伸烷基，

此處 Rb 為氫原子、或烷基，

Y 為 OH、NHSO₂(烷基)、NHSO₂(環烷基)、NHSO₂(鹵代烷基)、NHSO₂(單烷基胺基)、NHSO₂(二烷基胺基)、NHSO₂(烷氧基)、NH(烷氧基)、或 NH(烷基)]。

【請求項2】

如請求項1之氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，其中 R^1 為烷基或者與2個 R^1 所鄰接之碳原子一起為3~7員之環烷基，

R^2 為烷基，

R^3 為烷基，

R^4 為可經選自由三鹵代烷基、烷氧基、及環烷基所組成之群中之1個或2個基取代之吡啶基或者可經選自由三鹵代烷基、及環烷基所組成之群中之1個~3個基取代之苯基。

【請求項3】

如請求項1之氮雜苯並咪唑化合物、或其醫藥上容許之鹽、或者其溶

劑合物，其中 R^1 與2個 R^1 所鄰接之碳原子一起形成3～7員之環烷基，

R^2 為烷基，

R^3 為烷基，

R^4 為經三鹵代烷基、及選自由以下之基所組成之群中之1個基取代之吡啶基：

(1)烷氧基、

(2)環烷基，

Ar為芳香族雜環式基，

L^1 為鍵結鍵、(C1～C6)伸烷基、(C1～C6)伸烷基-N(Ra)-，

此處，Ra為烷基，

X為鍵結鍵，

L^2 為鍵結鍵，

Y為OH。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物，其中氮雜苯並咪唑化合物為以下之(1)～(14)之任一者所記載之化合物：

(1)3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(2)3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(3)3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(4)3-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸、

(5)2-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸、

(6)2-({[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基)乙酸、

(7)4-[4-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1H-咪唑-1-基]丁酸、

(8)4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸、

(9)3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-2,7-嚟啶-2-基]丙酸、

(10)3-[6-({5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基})(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)-

1,2,3,4-四氫-2,7-噻啉-2-基]丙酸、

(11)4-[6-({5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸、

(12)4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸、

(13)3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丙酸、

(14)4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺甲醯基)吡啶-3-基]丁酸。

【請求項5】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至4中任一項之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分。

【請求項6】

一種M3正向異位調節劑(PAM)，其含有如請求項1至4中任一項之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分。

【請求項7】

一種M3受體參與之膀胱/泌尿系統疾病中之排尿障礙、或儲尿障礙、青光眼或糖尿病之預防劑或治療劑，其含有如請求項1至4中任一項之氮雜苯並咪唑化合物或其醫藥上容許之鹽、或者其溶劑合物作為有效成分。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之預防劑或治療劑，其中M3受體參與之膀胱/泌尿系統疾病中之排尿障礙或儲尿障礙係由低活動性膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活性低下、神經源性膀胱、尿道失鬆弛症或逼尿肌-外尿道括約肌協調異常引起。