



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I814903 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：108133054

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 12 日

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

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/13 日本

2018-171839

(71)申請人：日商橘生藥品工業股份有限公司(日本) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：森山彰博 MORIYAMA, AKIHIRO (JP)；滝川靖 TAKIGAWA, YASUSHI (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：

CN 1107145A

US 2011/0077267A1

WO 2009/134750A1

WO 2009/137291A2

WO 2016/148306A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 154 頁

(54)名稱

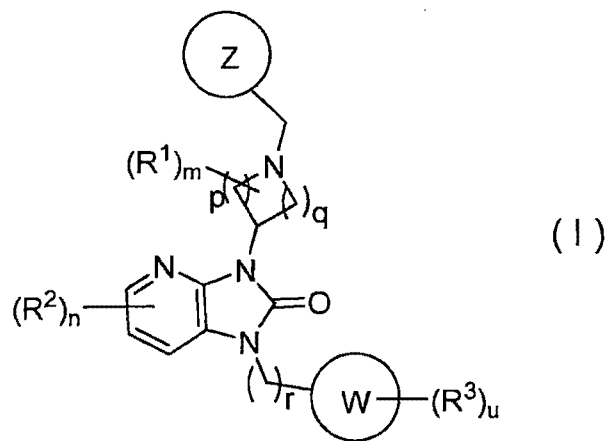
咪唑吡啶酮化合物

(57)摘要

本發明之課題在於提供具有脯胺醯基氫化酶(PHDs)之抑制作用、可用於作為潰瘍性大腸炎等炎症性腸病之治療劑的新穎化合物。

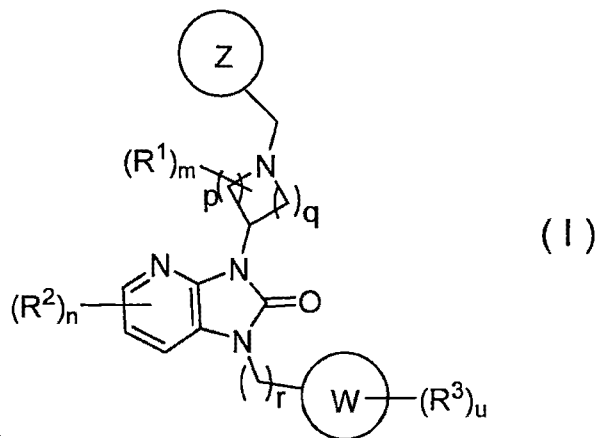
本發明係關於下式(I)所示咪唑吡啶酮化合物或其藥理學上所容許之鹽。本發明之化合物或其藥理學上所容許之鹽係具有脯胺醯基氫化酶之抑制作用、可用於作為潰瘍性大腸炎等炎症性腸病之治療劑。作為一實施態樣，本發明係關於炎症性腸病之治療方法。

[化 1]



特徵化學式：

[化 1]



公告本

I814903

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

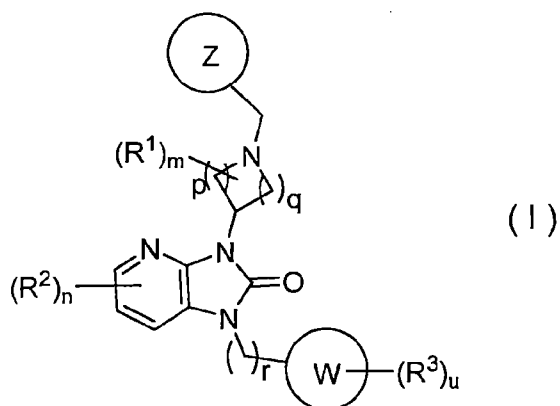
咪唑吡啶酮化合物 / Imidazopyridinone compound

【中文】

本發明之課題在於提供具有脯胺醯基氫化酶(PHDs)之抑制作用、可用於作為潰瘍性大腸炎等炎症性腸病之治療劑的新穎化合物。

本發明係關於下式(I)所示咪唑吡啶酮化合物或其藥理學上所容許之鹽。本發明之化合物或其藥理學上所容許之鹽係具有脯胺醯基氫化酶之抑制作用、可用於作為潰瘍性大腸炎等炎症性腸病之治療劑。作為一實施態樣，本發明係關於炎症性腸病之治療方法。

[化 1]



【英文】

【代表圖】

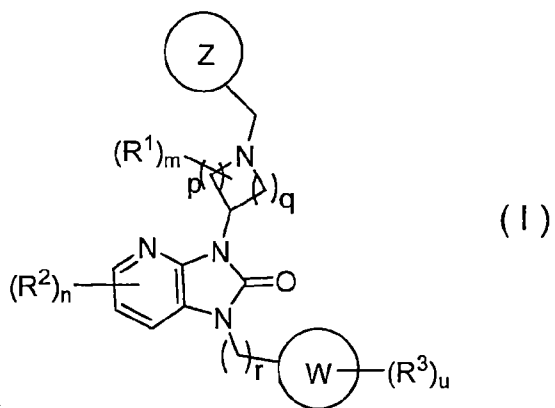
【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

[化 1]



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

咪唑吡啶酮化合物 / Imidazopyridinone compound

【技術領域】

【0001】本發明係關於可用作為醫藥品之咪唑吡啶酮化合物。更詳言之，本發明係關於具有脯胺醯基氫化酶之抑制作用、可用於作為潰瘍性大腸炎等炎症性腸病之治療劑的咪唑吡啶酮化合物或其藥理學上可容許之鹽。

【先前技術】

【0002】炎症性腸病(IBD)係因免疫過剩反應而於腸道黏膜發生炎症及潰瘍的慢性疾病。IBD 包括例如潰瘍性大腸炎及克隆病。

潰瘍性大腸炎係發生原因不明之瀰漫性非特異性炎症的大腸疾病。大腸黏膜受侵襲，有於黏膜形成糜爛或潰瘍之情形。潰瘍性大腸炎可分為出現血便、糜爛、潰瘍等的「活動期」，與活動期所觀測到之徵狀消失的「緩解期」。由於其過程中大多重複復發與緩解，故需要長期治療。

潰瘍性大腸炎之治療，首先使用 5-胺基水楊酸製劑(5-ASA)作為標準藥。然而，5-ASA 之有效性為 50~65%左右，藉由投予 5-ASA 而確認到緩解的患者為 30~45%左右。未確認到 5-ASA 之效果時，係使用類固醇藥劑。除了此等藥劑之外，有時將免疫抑制劑、抗 TNF α 抗體等使用於潰瘍性大腸炎之治療。然而，任一藥劑均存在副作用、需要謹慎投予等課題，故期盼具有新穎作用機制的潰瘍性大腸炎治療劑。

【0003】IBD 之症狀中，已知缺氧誘導因子 1α (HIF- 1α)誘導與消化道上皮之屏障功能相關的基因表現。HIF- 1α 係缺氧誘導因子 α (HIF- α)之亞型之一。HIF- α 係於低氧環境下(Hypoxia)呈穩定化，使對低氧具反應性之各種基因的轉錄活性化。另一方面，於氧豐富存在的環境下(Normoxia)，HIF- α 之脯胺酸殘基被脯胺醯基羥化酶(PHDs)羥化，此 HIF- α 受到蛋白酶體分解。

【0004】PHDs 已知有 PHD1、PHD2 及 PHD3 之 3 種亞型。作為 PHD2 抑制劑已知有 AKB-4924，已報告有 AKB-4924 係於大腸組織中使 HIF- 1α 穩定化(非專利文獻 1)。再者，已確認到 AKB-4924 在三硝基苯磺酸(TNBS)誘發大腸炎模式中具有改善效果。

另一方面，PHDs 抑制劑、例如 Roxadustat 及 Daprodustat 具有造血作用，亦開發作為貧血治療劑(非專利文獻 2)。因此，於使用 PHDs 抑制劑作為 IBD 治療劑時，重要的是與造血作用等全身性作用進行區隔。

【0005】作為 PHDs 抑制劑，例如專利文獻 1 及 5、以及非專利文獻 3 及 4 記載有螺化合物。又，專利文獻 2 至 4 記載或例示有含咪唑吡啶酮之化合物。然而，上述文獻中對於本案發明之咪唑吡啶酮化合物均無記載或教示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

專利文獻 1：美國專利公開第 2011/0152304 號說明書

專利文獻 2：國際公開第 2009/029609 號

專利文獻 3：國際公開第 2003/037890 號

專利文獻 4：國際公開第 2017/066014 號

專利文獻 5：美國專利公開第 2010/0137297 號說明書

[非專利文獻]

【0007】

非專利文獻 1：Ellen Marks 等人，「Inflamm. Bowel. Dis.」，2015 年、第 21 卷、第 2 號、p.267-275

非專利文獻 2：Mun Chiang Chan 等人，「Molecular Aspects of Medicine」，2016 年、第 47-48 卷、p.54-75

非專利文獻 3：Guanghui Deng 等人，「Bioorganic & Medicinal Chemistry」，2013 年、第 21 卷、p.6349-6358

非專利文獻 4：Petr Vachal 等人，「Journal of Medicinal Chemistry」，2012 年、第 55 卷、p.2945-2959

【發明內容】

(發明所欲解決之問題)

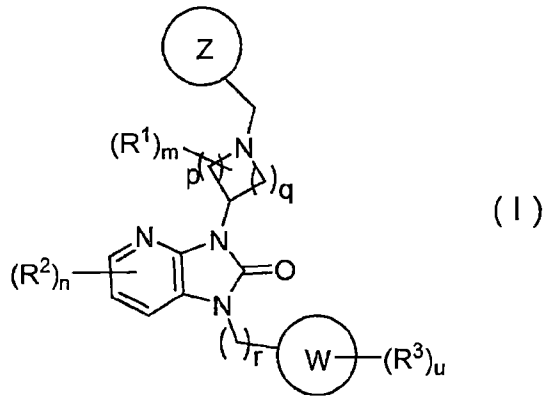
【0008】 本發明之課題在於提供具有 PHD2 抑制作用、可用於炎症性腸病治療的新穎化合物。

(解決問題之技術手段)

【0009】 本發明係關於下式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽。亦即，本發明係關於以下[1]~[16]。

[1] 一種式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽；

[化 1]

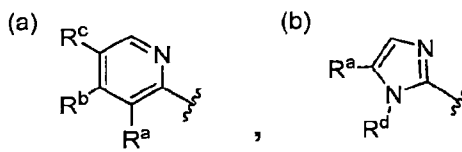


[式中，

環 W 為 C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元環雜芳基、9 或 10 元環雜芳基、C₃₋₈ 環烷基、或 3~8 元環雜環烷基；

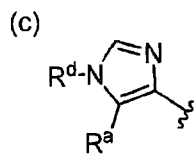
環 Z 為選自由以下(a)~(c)所構成之群之基：

[化 2]



及

[化 3]



(式中，R^a、R^b 及 R^c 分別獨立為氫原子、鹵原子、C₁₋₆ 烷基、氟基、羥基或羧基；

R^d 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；)

R¹ 為氫原子、鹵原子、C₁₋₆ 烷基、氟基、羥基或羧基(m 為 2 或 3 時，2 個以上之 R¹ 亦可彼此不同)；

R^2 為氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、 $-CO_2R^4$ 或 $-CONR^5R^{5'}$ (n 為 2 或 3 時，2 個以上之 R^2 亦可彼此不同)；

R^4 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^5 及 $R^{5'}$ 分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 3~8 元環雜環烷基；

R^3 為氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氫硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^8R^{8'}$ 、或以下基 A (u 為 2 或 3 時，2 個以上之 R^3 亦可彼此不同)；

R^6 及 $R^{6'}$ 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^7 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^8 及 $R^{8'}$ 分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 3~8 元環雜環烷基；

基 A 為選自由以下(a)~(h)所構成之群之基：

(a)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C_{6-10} 芳基，

(b)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 5 或 6 元環雜芳基，

(c)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，

(d)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C_{6-10} 芳氧基，

(e)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 5 或 6 元環雜芳基 C₁₋₆ 烷基，

(f)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 5 或 6 元環雜芳氧基，

(g)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C₃₋₈ 環烷基，及

(h)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 3~8 元環雜環烷基；

取代基群 B 係由鹵原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、氰基、-NR⁹R^{9'}、-NR⁹SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰ 及 -CONR¹¹R^{11'}所構成之群；

R⁹ 及 R^{9'}分別獨立為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁰ 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

R¹¹ 及 R^{11'}分別獨立為氫原子、C₁₋₆ 烷基、羧基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 3~8 元環雜環烷基；

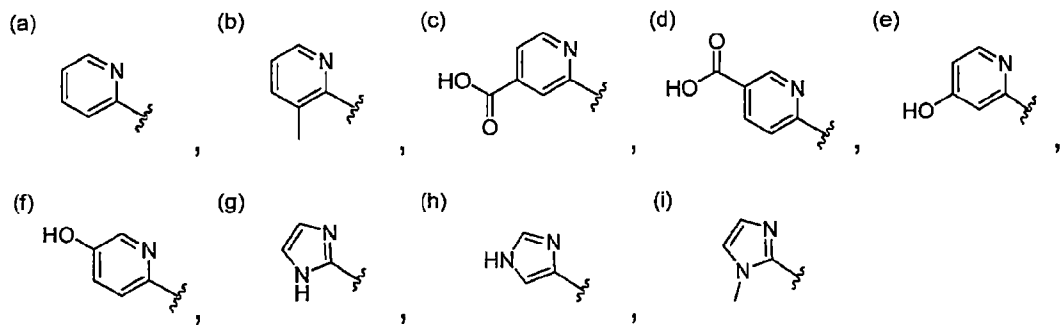
m、n 及 u 分別獨立為 1 至 3 之整數；

p 及 q 分別獨立為 1 或 2；

r 為 0 至 6 之整數]。

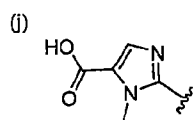
[2]如上述[1]之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，環 Z 為選自由以下(a)~(j)所構成之群之基；

[化 4]



及

[化 5]



[3]如上述[1]或[2]之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，環 W 為苯基、或 5 或 6 元環雜芳基。

[4]如上述[1]~[3]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，r 為 0。

[5]如上述[1]~[4]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，p 為 2 且 q 為 1。

[6]如上述[1]~[5]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，R¹ 為氫原子或鹵原子。

[7]如上述[1]~[6]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，

R² 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羧基或 -CONR⁵R^{5'}；

R⁵ 及 R^{5'} 分別獨立為氫原子、羧基 C₁₋₆ 烷基、或 3~8 元環雜環烷基。

[8]如上述[1]~[7]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之

鹽，其中，

R^3 為氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基氫硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羥基、氰基、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^8R^{8'}$ 或基 A；

R^7 及 u 係與上述[1]相同之意義；

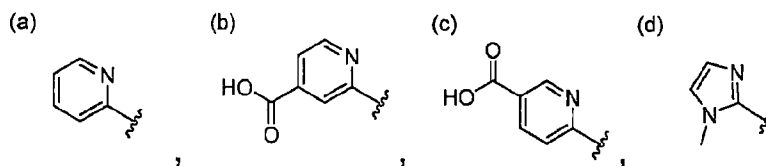
R^8 及 $R^{8'}$ 分別獨立為氫原子或羧基 C_{1-6} 烷基；

基 A 為非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的苯基、或非取代 5 或 6 元環雜芳基；

取代基群 B 係鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、羥基、氰基或羧基化合物。

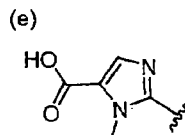
[9]如上述[3]~[8]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，環 Z 為選自由以下(a)~(e)所構成之群之基：

[化 6]



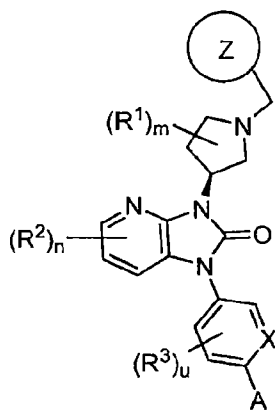
及

[化 7]



[10]一種下式所示化合物或其藥理學上所容許之鹽；

[化 8]



[式中，

X 為 CR³ 或 N；

u 為 1 或 2；

R¹ 係與上述[6]相同意義；

R² 係與上述[7]相同意義；

R³ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基或羥基；

基 A 係與上述[8]相同意義；

環 Z 係與上述[9]相同意義；

m 及 n 係與上述[1]相同意義]。

[11]如上述[1]之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，

u 為 2 或 3；

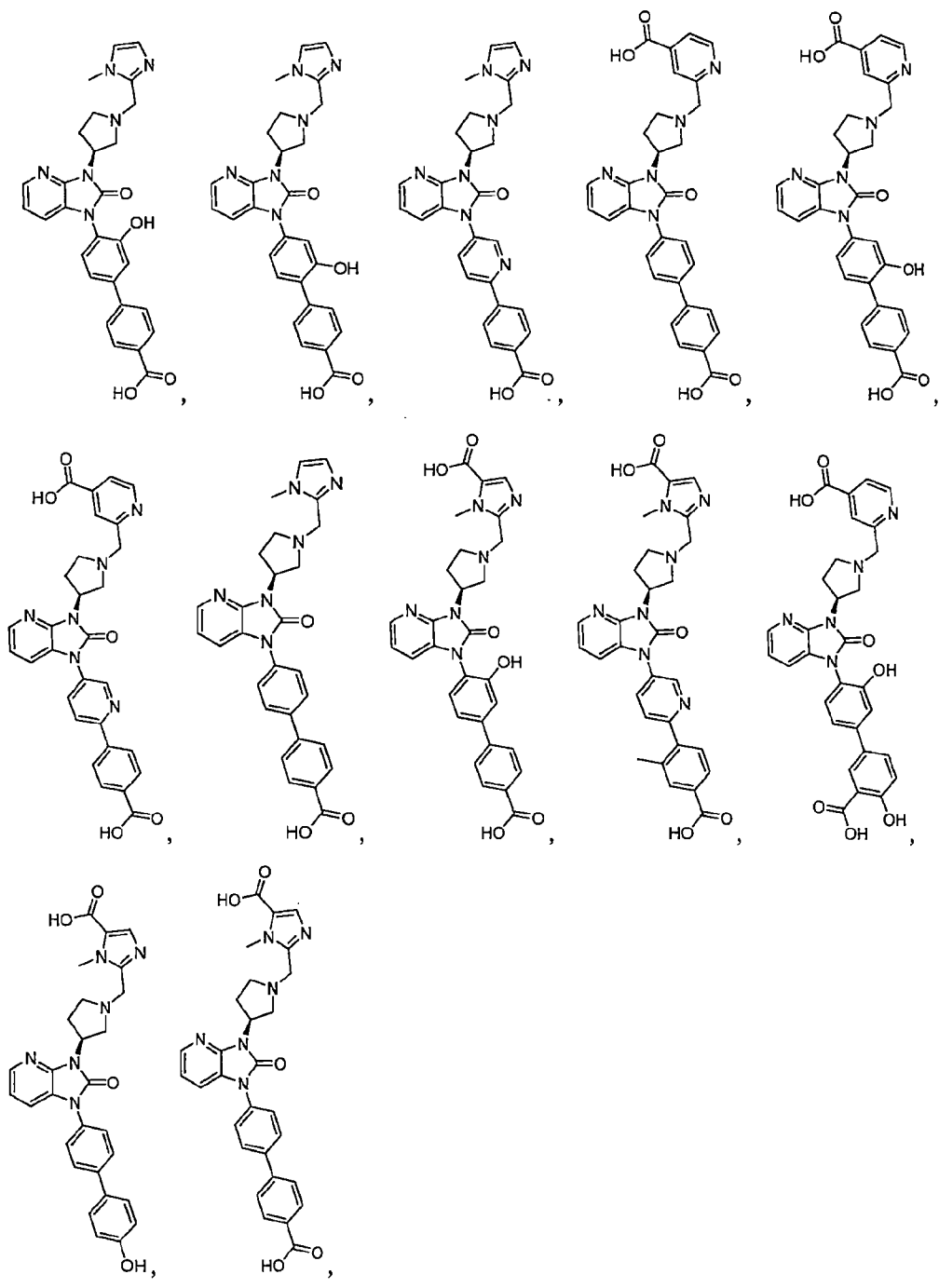
1 個 R³ 為基 A；

其以外之 R³ 分別獨立為氫原子、鹵原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基氫硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、羥基、氰基、硝基、-NR⁶R^{6'}、-CO₂R⁷ 或 -CONR⁸R^{8'}；

基 A、R⁶、R^{6'}、R⁷、R⁸ 及 R^{8'} 係與上述[1]相同意義。

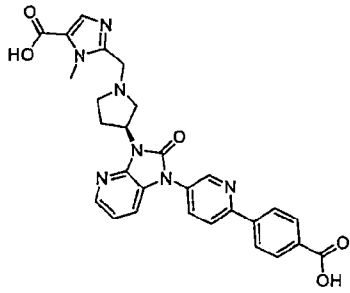
[12]如上述[1]之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係選自由以下化合物所構成之群者：

[化 9]



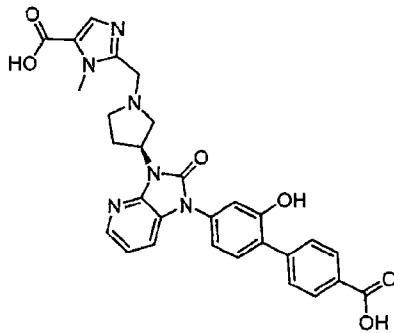
及

[化 10]



[13]如上述[1]之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係下式所示化合物：

[化 11]



[14]一種醫藥組成物，係含有上述[1]~[13]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽、及醫藥品添加物。

[15]如上述[14]之醫藥組成物，係炎症性腸病之治療用醫藥組成物。

[16]如上述[15]之醫藥組成物，炎症性腸病為潰瘍性大腸炎或克隆病。

【0010】 作為一實施態樣，本發明係關於一種炎症性腸病之治療方法，其包含對患者投予必要量之上述[14]之醫藥組成物。

【0011】 作為一實施態樣，本發明係關於上述[1]~[13]中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽的使用，係用於製造炎症性腸病之治療用醫藥組成物。

(對照先前技術之功效)

【0012】本發明之化合物係具有優越的 PHD2 抑制作用。從而，本發明之化合物或其藥理學上所容許之鹽可用作為炎症性腸病之治療劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0013】以下更詳細說明本發明之實施形態。

【0014】本發明中，各用語係在未特別限定之前提下，具有以下意義。

【0015】所謂「鹵原子」意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。作為 R^1 、 R^2 及 R^3 較佳為氟原子。

所謂「 C_{1-6} 烷基」意指碳數 1~6 之直鏈狀或分枝狀之烷基。可舉例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

所謂「 C_{2-6} 烯基」意指碳數 2~6 之直鏈狀或分枝狀之烯基。可舉例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基等。

所謂「 C_{2-6} 炔基」意指碳數 2~6 之直鏈狀或分枝狀之炔基。可舉例如乙炔基、2-丙炔基等。

所謂「 C_{1-6} 烷氧基」意指碳數 1~6 之直鏈狀或分枝狀之烷氧基。可舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基等。

【0016】所謂「羧基 C_{1-6} 烷基」意指經 1 個羧基所取代的 C_{1-6} 烷基。可舉例如羧甲基等。

所謂「羥基 C_{1-6} 烷基」意指經 1 個羥基所取代的 C_{1-6} 烷基。可

舉例如羥甲基、1-羥乙基、1-羥基-1,1-二甲基甲基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基、3-羥丙基等。

所謂「鹵 C₁₋₆ 烷基」意指經 1~3 個同種或不同種鹵原子所取代的 C₁₋₆ 烷基。可舉例如單氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基等。

所謂「鹵 C₁₋₆ 烷氧基」意指經 1~3 個同種或不同種鹵原子所取代的 C₁₋₆ 烷氧基。可舉例如單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基等。

【0017】 所謂「C₁₋₆ 烷基氫硫基」係指(C₁₋₆ 烷基)-S-所示之基。

所謂「C₁₋₆ 烷基亞磺醯基」係指(C₁₋₆ 烷基)-S-(=O)-所示之基。

所謂「C₁₋₆ 烷基磺醯基」係指(C₁₋₆ 烷基)-SO₂-所示之基。可舉例如甲基磺醯基、乙基磺醯基等。

【0018】 「C₆₋₁₀ 芳基」意指苯基或萘基。作為基 A 較佳為苯基。

所謂「5 或 6 元環雜芳基」意指於環內含有選自氧原子、氮原子及硫原子之 1~4 個雜原子的 5 或 6 元環之芳香族雜環基。可舉例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、1,2,4-三唑基、異噻唑基、異噁基、噁唑基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基等。作為環 W，較佳為噻吩基、吡啶基等，更佳為吡啶基。作為基 A 較佳為吡啶基等。

所謂「9 或 10 元環雜芳基」意指於環內含有選自氧原子、氮原子及硫原子之 1~4 個雜原子的二環式之芳香族雜環基。可舉例如吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯基咪唑基、嘌呤基、苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、

喋啶基、吡啶基、異吡啶基等。作為環 W 較佳為喹啉基等。

所謂「C₃₋₈環烷基」係指 3~8 元環之飽和烴基。可舉例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

所謂「3~8 元環雜環烷基」意指於環內含有選自氧原子、氮原子及硫原子之 1 個或 2 個雜原子的 3~8 元環之雜環烷基。可舉例如吡啶基、吡嗪基、咪啉基、硫咪啉基、1-吡咯啶基、N-六氫吡咯基、4-哌啶基、1-哌啶基、1-吡咯基、四氫呋喃基、四氫哌喃基等。作為 R⁵ 及 R^{5'}，較佳為四氫哌喃基等。

【0019】所謂「C₆₋₁₀芳基 C₁₋₆烷基」意指經 1 個 C₆₋₁₀芳基所取代的 C₁₋₆烷基。可舉例如苄基。

所謂「C₆₋₁₀芳氧基」意指(C₆₋₁₀芳基)-O-所示基。可舉例如苯氧基。

所謂「5 或 6 元環雜芳基 C₁₋₆烷基」意指經 1 個 5 或 6 元環雜芳基所取代的 C₁₋₆烷基。

所謂「5 或 6 元環雜芳氧基」意指(5 或 6 元環雜芳基)-O-所示基。

在經選自取代基群 B 之 2 或 3 個基所取代的情況，各個基可為相同或相異。

【0020】本文中，圖中及表中之以下簡記分別為以下意義。

CDI：羰基二咪唑

CPME：環戊基甲基醚

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

- DMAP : 4-二甲基胺基吡啶
- DMF : N,N-二甲基甲醯胺
- DMSO : 二甲基亞砜
- DMTMM : 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶2-基)-4-甲基咪啉鹽酸鹽
- EDC • HCl : 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
- HOBt : 1-羥基苯并三唑
- HOBt • H₂O : 1-羥基苯并三唑一水合物
- LAH : 氫化鋰鋁
- LDA : 二異丙胺鋰
- NaBH(OAc)₃ : 三乙醯氧硼氫化鈉
- NMP : 1-甲基-2-吡咯啉酮
- Pd(amphos)Cl₂ : 雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯化鈰(II)
- THF : 四氫呋喃
- TsCl : 對甲苯磺醯氯
- T3P(註冊商標) : 丙基磷酸酐(環狀三聚物)
- 9-BBN : 9-硼二環[3.3.1]壬烷
- 胺基矽膠 : 胺基丙基化矽膠
- ODS 管柱層析 : 十八烷基矽基化矽膠管柱層析
- Process : 步驟
- Scheme : 流程
- Ref. No. : 參考例編號
- Ex. No. : 實施例編號
- Structure : 構造式

Physical data : 物性值

IC₅₀ : 50%抑制濃度

(表中附加[*]之數字係表示化合物濃度 100μM 下的抑制率。)

FITC : 螢光異硫氰酸鹽

¹H-NMR : 氫核磁共振光譜

DMSO-d₆ : 二甲基亞砜-d₆

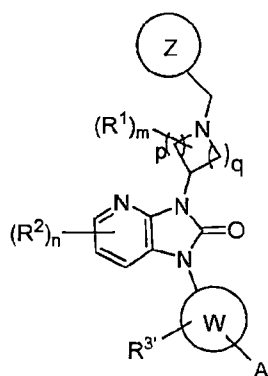
CDCl₃ : 氯仿-d₁

MS : 質量分析

ESI_APCI : 電灑游離法-大氣壓化學游離法之複合游離法

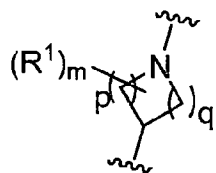
【0021】作為式(I)所示化合物之一實施態樣，可舉例如以下式所示之化合物。式中，R^{3'}係與上述[1]之 R³ 相同意義(其中，R^{3'}不為基 A)。其以外之記號係與上述[1]相同意義。

[化 12]



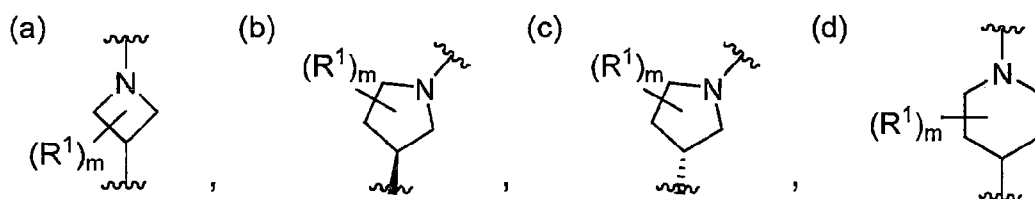
【0022】作為式(I)所示化合物之一實施態樣，可舉例如下式所示基為選自由以下(a)~(d)所構成之群之基的化合物。

[化 13]



式中之記號係與上述[1]相同意義。

[化 14]



【0023】作為式(I)所示化合物之一實施態樣，較佳係上述[1]記載之化合物，且為選自以下[A]~[I]所構成之群之基或其等之組合。

[A]環 W 為苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、喹啉基或環己基。

[B] R^a 、 R^b 、 R^c 分別獨立為氫原子、鹵原子、甲基、氰基、羥基或羧基。

[C] R^d 為氫原子或甲基。

[D] R^1 為氫原子、鹵原子或甲基。

[E] R^2 為氫原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CONR}^5\text{R}^{5'}$ ；

R^5 及 $R^{5'}$ 分別獨立為氫原子、羧甲基或四氫吡喃基。

[F] R^3 為氫原子、鹵原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙烯基、甲硫基、乙磺醯基、羥基、氰基、硝基、二甲基胺基、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^{8'}$ 或基 A (u 為 2 時，2 個 R^3 可彼此相同或不同)；

基 A 為選自以下(a)~(f)所構成之基：

(a)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 2 個基所取代的苯基；

(b)吡啶基；

(c) 苄基；

(d) 苯氧基；

(e) 環丙基；及

(f) 咪啉基；

取代基群 B 係由鹵原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氰基、 $-NH\text{SO}_2R^{10}$ 及 $-CO_2R^{10'}$ 所構成之群；

R^{10} 及 $R^{10'}$ 分別獨立為氫原子或甲基；

R^7 為氫原子或甲基；

R^8 及 $R^{8'}$ 分別獨立為氫原子或羧甲基。

[G] m 、 n 及 u 分別獨立為 1 或 2。

[H] p 及 q 分別獨立為 1 或 2。

[I] r 為 0 或 1。

【0024】式(I)所示化合物中，在存在 1 個或 1 個以上之不對稱碳原子時，本發明亦包括各種之不對稱碳原子為 R 配置之化合物、S 配置之化合物及其等之任意組合之化合物。又，此等之外消旋化合物、外消旋混合物、單一之鏡相異構物及非鏡相異構物混合物亦涵括於本發明範圍中。

【0025】式(I)所示化合物中，於存在順-反異構物的情況，本發明亦包括其順-反異構物之任一種。

【0026】式(I)所示化合物中，於存在互變異構體的情況，本發明亦包括其互變異構體之任一者。

【0027】本發明中，立體化學之決定可藉由該技術領域周知的方法進行。

【0028】式(I)所示化合物亦可視需要依照常法作成其藥理學

上所容許之鹽。作為此種鹽，可舉例如酸加成鹽或與鹼的鹽。

【0029】作為酸加成鹽，可舉例如與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等之礦物酸的酸加成鹽，與甲酸、醋酸、三氟醋酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、丙酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、反丁烯二酸、酪酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、碳酸、苯甲酸、麩胺酸、天冬胺酸等之有機酸的酸加成鹽。

【0030】作為與鹼的鹽，可舉例如與鋰、鈉、鉀、鈣、鎂等之無機鹼的鹽，與 N-甲基-D-還原葡萄糖胺、N,N'-二苄基伸乙二胺、三乙胺、哌啶、咪啉、吡咯啶、精胺酸、離胺酸、膽鹼等之有機鹼的鹽。

【0031】式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽，例如在依結晶型式存在時，本發明亦包括任一結晶形。例如，藥理學上所容許之鹽亦包括與水或乙醇等作為醫藥品所容許之溶媒的溶媒合物、與適當之共結晶形成劑(Coformer)的共結晶等。

【0032】式(I)所示化合物中，各原子之一部分亦可藉由分別對應之同位素所取代。本發明亦包括經此等同位素取代的化合物。作為同位素之例，分別可舉例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 及 ^{35}S 所示之氫原子、碳原子、氯原子、氟原子、碘原子、氮原子、氧原子、磷原子及硫原子之同位素。作為一實施態樣，可舉例如式(I)所示化合物之部分氫原子經 ^2H (D：氘原子)取代的化合物。

【0033】式(I)所示化合物中，一部分原子經同位素取代的化合物，可使用市售之導入了同位素的建構組元(building block)，依與後述製造方法相同之方法進行製造。例如，使式(I)所示化合物之一

部分氫原子經氘原子取代的化合物，亦可使用上述方法、及文獻記載之方法(例如參照有機合成化學協會誌，第 65 卷，12 號，1179-1190 頁，2007 年)進行製造。又，例如，使式(I)所示化合物之一部分碳原子經 ^{13}C 取代的化合物，亦可使用上述方法、及文獻記載之方法(例如參照 RADIOISOTOPES，第 56 卷，11 號，35-44 頁，2007 年)進行製造。

【0034】式(I)所示化合物例如可依照流程 1~5 所示方法或根據其之方法、或文獻記載之方法或根據其之方法進行製造。

【0035】各步驟之反應中，於原料物質或試藥已有市售時，可使用市售物。

各步驟之反應中，反應時間係視使用之原料物質、溶媒、反應溫度等而異，在未特別記載之下，通常為 30 分鐘~3 日。

各步驟之反應中，反應溫度係視使用之原料物質或溶媒等而異，在未特別記載之下，通常為 -78°C ~回流溫度。

各步驟之反應中，壓力係視使用之原料物質、溶媒、反應溫度等而異，在未特別記載之下，通常為 1 氣壓~20 氣壓。

各步驟之反應中，亦可使用 Biotage 公司製 Initiator 等微波反應裝置。使用微波反應裝置進行反應時，雖視使用之原料物質、溶媒及機種等而異，但可於壓力範圍：1~30bar、功率區域 1~400W、反應溫度：室溫~ 300°C 、反應時間：1 分鐘~1 日之條件下進行反應。

【0036】各步驟之反應中，在未特別記載之情況下，此等反應可於無溶媒、或使用適當溶媒進行。作為適當溶媒之例子，可舉例如對其反應呈惰性的溶媒。作為溶媒之具體例，可舉例如對應各步驟之參考例或實施例記載的溶媒、或以下溶媒。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-丙醇等；

醚類：二乙醚、THF、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、2-甲基環氧丁烷、CPME 等；

芳香族烴類：氯苯、1,2-二氯苯、甲苯、二甲苯等；

飽和烴類：環己烷、正己烷等；

醯胺類：DMF、DMA、NMP 等；

鹵化烴類：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳等；

腈類：乙腈等；

亞砷類：二甲基亞砷等；

芳香族有機鹼類：吡啶等；

酸酐類：醋酸酐等；

有機酸類：甲酸、醋酸、三氟醋酸等；

酯類：醋酸乙酯、醋酸甲酯、醋酸異丙酯等；

酮類：丙酮、甲基乙基酮等；

水。

上述溶媒亦可依適當比例混合 2 種以上使用。

【0037】 各步驟之反應中，於使用鹼的情況，此等反應係使用適合各別反應的鹼進行。作為鹼之具體例，可舉例如對應各步驟之參考例或實施例記載的鹼、或以下之鹼。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸銻等；

有機鹼類：三乙基胺、DIPEA、二乙基胺、吡啶、DMAP、2,6-二甲吡啶、哌啶等；

烷氧化金屬：乙氧化鈉、甲氧化鈉、第三丁氧化鉀等；

鹼金屬氫氧化物類：氫氧化鈉等；

胺化金屬類：胺化鉍、LDA、雙(三甲基矽基)胺化鋰、雙(三甲基矽基)胺化鈉、雙(三甲基矽基)胺化鉀等；

有機鎂類：甲基溴化鎂、異丙基氯化鎂、烯丙基溴化鎂、苯基溴化鎂等；

有機鋰類；正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等。

【0038】各步驟之反應中，於使用酸或酸性觸媒的情況，此等反應係使用分別適合各步驟的酸或酸性觸媒進行。作為酸或酸性觸媒之具體例，可舉例如對應各步驟之參考例或實施例記載之酸或酸性觸媒、或以下之酸或酸性觸媒。

無機酸類：鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等；

有機酸類：醋酸、三氟醋酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等；

路易斯酸：三氟化硼-二乙基醚複合物、碘化鋅、氯化鋁、氯化鋅、氯化鈦(IV)等。

【0039】各步驟之反應中，於使用縮合劑時，此等反應係使用分別適合各反應的縮合劑進行。作為縮合劑之具體例，可舉例如對應各步驟之參考例或實施例記載的縮合劑、或以下縮合劑。

碳二亞胺類：EDC·HCl、N,N'-二環己基碳二亞胺等；

碳二咪唑類：CDI等；

脲鎘及鎘鹽類：0-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽、1H-苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎘六氟磷酸鹽等；

三吡啶類：DMTMM等；

其他：T3P 等。

【0040】各步驟之反應中，於使用還原劑的情況，此等反應係使用分別適合各反應之還原劑進行。作為還原劑之具體例，可舉例如對應各步驟之參考例或實施例記載的還原劑、或以下還原劑。

氫化金屬類：LAH、氫化硼鋰、氫化硼鈉、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、氫化氰基硼鈉、氫化二異丁基鋁等；

硼烷類；硼烷-四氫呋喃複合物、9-BBN、甲吡啶硼烷等。

【0041】各步驟中，在視官能基種類而需要保護基的情況，可依常法適當地組合實施導入及去除之操作。保護基之種類、保護及脫保護，可舉例如 Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts 著編「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、2006 年記載之方法。

【0042】各步驟中，於進行保護基之去除時，此等反應可使用水解反應等進行。

【0043】各步驟中，於進行水解反應時，此等反應可於酸、或鹼存在下進行。作為酸及鹼可列舉上述例。

【0044】各步驟中，於進行接觸還原反應的情況，此等反應可於氫環境下、觸媒存在下進行反應。作為觸媒，可舉例如鈀碳粉末、鉑碳粉末、雷氏鎳等。

【0045】各步驟中，於進行還原反應的情況，此等反應可於還原劑存在下進行。作為還原劑可列舉上述例。

【0046】各步驟中，於進行醯胺化反應的情況，此等反應可於縮合劑及鹼之存在下、或縮合劑之存在下進行反應。作為縮合劑及鹼，可列舉上述例。於使用碳二亞胺類作為縮合劑時，視需要亦可

於反應中添加 HOBt、DMAP 等添加劑。又，醯胺化反應亦可使用醯鹵、或酸酐進行。

【0047】各步驟中，於進行還原性胺基化反應時，此等反應可於還原劑存在下進行。作為還原劑，可舉例如上述之例。作為還原劑，較佳可舉例如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等。

【0048】各步驟中，於進行芳香族親核取代反應時，此等反應可於鹼存在下進行。作為鹼可列舉上述例。

【0049】各步驟中，於進行分子內羰基化反應時，此等反應可於縮合劑存在下進行。作為縮合劑可列舉上述之例。

【0050】各步驟中，於進行烏耳曼縮合反應時，此等反應可於銅觸媒、配位子及鹼的存在下進行。作為銅觸媒，可舉例如碘化銅等。作為配位子，可舉例如 $\text{N,N}'$ -二甲基伸乙二胺等。作為鹼可列舉上述之例。

【0051】各步驟中，於進行陳氏偶合 (Chan-Lam-Evans Coupling) 反應時，此等反應可於銅觸媒及鹼的存在下進行。作為銅觸媒，可舉例如醋酸銅(II)等。作為鹼可列舉上述之例。

【0052】各步驟中，於進行光延反應的情況，此等反應可於偶氮二羧酸酯及磷的存在下進行。作為偶氮二羧酸酯，可舉例如 DEAD 等。作為磷可舉例如三苯基磷等。

【0053】各步驟中，於進行鈴木-宮浦交叉偶合反應時，此等反應可於鈀觸媒及鹼的存在下進行。作為鈀觸媒，可舉例如 $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$ 等。作為鹼可列舉上述例。

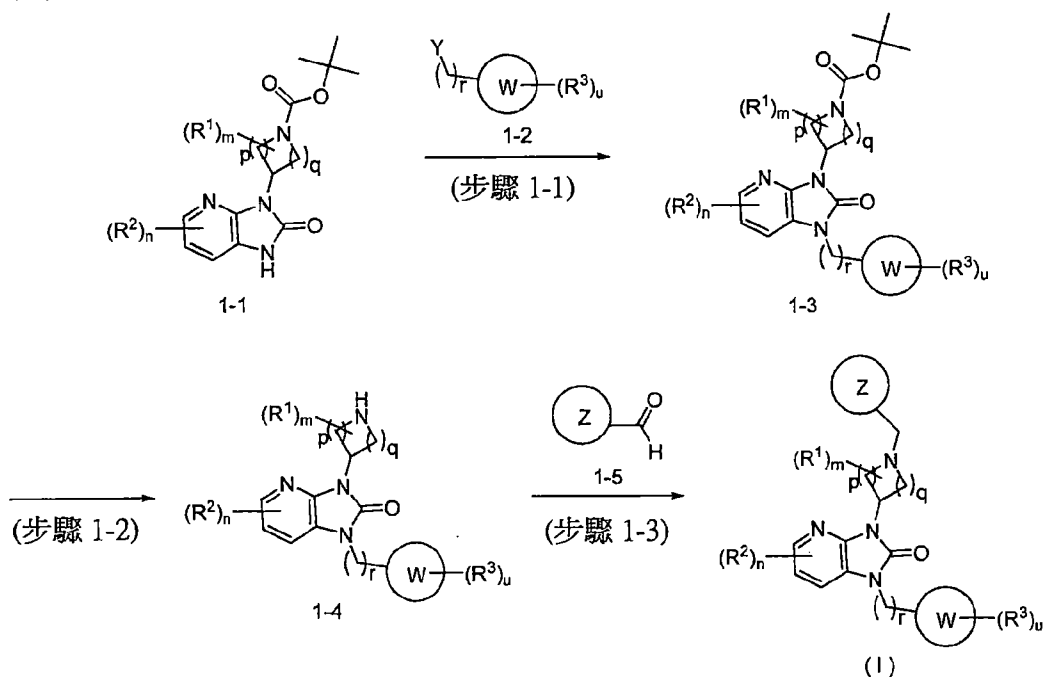
【0054】各步驟中，在未特別記載之情況下，式中記號係具有與上述[1]相同的意義。Y 為溴原子、碘原子、硼酸、或羧基。Y'

為氟原子或氯原子。Y''為硼酸或硼酸酯。X為CR³或N。

【0055】式(I)所示化合物例如可依照流程 1 記載之步驟 1-1~1-3 之方法進行製造。

[化 15]

流程 1



【0056】

[步驟 1-1]

化合物(1-3)亦可藉由化合物(1-1)與化合物(1-2)之烏耳曼縮合反應、陳氏偶合反應、或光延反應進行製造。

Y 為溴原子或碘原子，r 為 0，W 為芳基或雜芳基時，較佳為烏耳曼縮合反應。Y 為硼酸，r 為 0，W 為芳基或雜芳基時，較佳為陳氏偶合反應。Y 為羥基，r 為 0，W 為環烷基或雜環烷基時，較佳為光延反應。Y 為羥基，r 為 1~6 之整數時，較佳為光延反應。

【0057】

[步驟 1-2]

化合物(1-4)亦可藉由將化合物(1-3)之保護基去除而進行製造。

【0058】

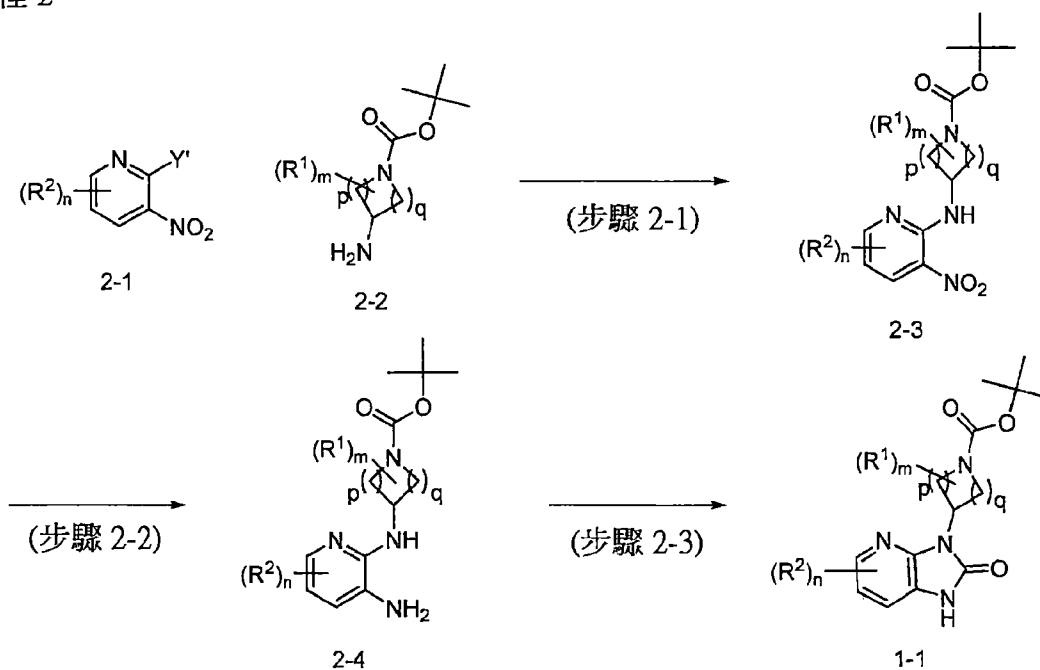
[步驟 1-3]

化合物(I)亦可藉由化合物(1-4)與化合物(1-5)之還原性胺基化反應進行製造。視需要亦可進行保護基去除。

【0059】 化合物(1-1)例如可依照流程 2 記載之步驟 2-1~2-3 之方法進行製造。

[化 16]

流程 2



【0060】

[步驟 2-1]

化合物(2-3)亦可藉由化合物(2-1)與化合物(2-2)之芳香族親核取代反應進行製造。

【0061】

[步驟 2-2]

化合物(2-4)亦可藉由將化合物(2-3)之接觸還原反應而進行製造。

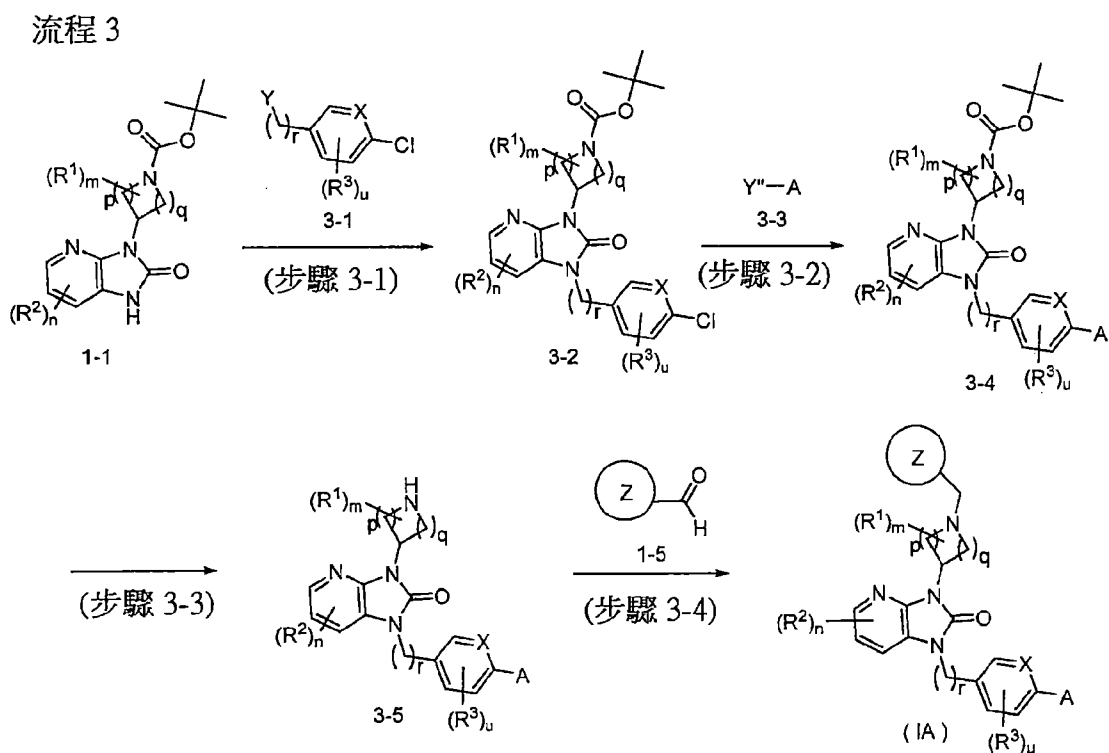
【0062】

[步驟 2-3]

化合物(1-1)亦可藉由化合物(2-4)之分子內羰基化反應進行製造。

【0063】 化合物(IA)例如可依照流程 3 記載之步驟 3-1~3-4 之方法進行製造。

[化 17]



【0064】

[步驟 3-1]

化合物(3-2)亦可藉由化合物(1-1)與化合物(3-1)之烏耳曼縮合反應、陳氏偶合反應、或光延反應進行製造。

Y 為溴原子或碘原子，r 為 0 時，較佳為烏耳曼縮合反應。Y 為硼酸，r 為 0 時，較佳為陳氏偶合反應。Y 為羥基，r 為 1~6 之整數時，較佳為光延反應。

【0065】

[步驟 3-2]

化合物(3-4)亦可藉由化合物(3-2)與化合物(3-3)之鈴木-宮浦交叉偶合反應而進行製造。

【0066】

[步驟 3-3]

化合物(3-5)亦可藉由去除化合物(3-4)之保護基進行製造。

【0067】

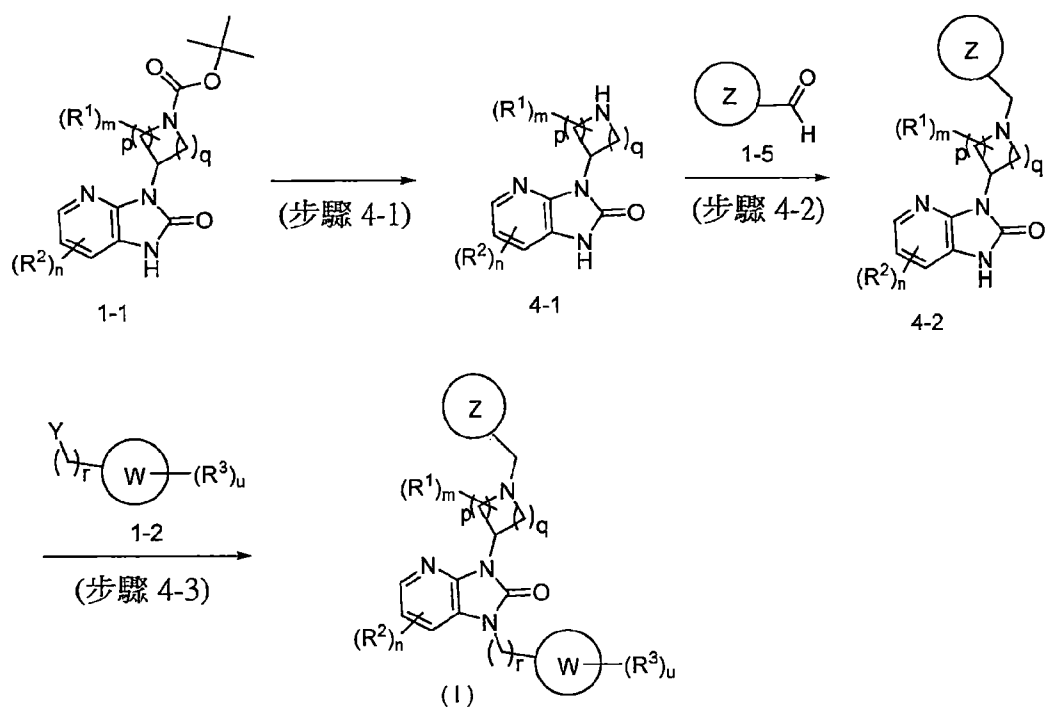
[步驟 3-4]

化合物(IA)亦可藉由化合物(3-5)與化合物(1-5)之還原性胺基化反應進行製造。視需要亦可進行保護基去除。

【0068】 化合物(I)例如可依照流程 4 記載之步驟 4-1~4-3 之方法進行製造。

[化 18]

流程 4



【0069】

[步驟 4-1]

化合物(4-1)亦可藉由去除化合物(1-1)之保護基進行製造。

【0070】

[步驟 4-2]

化合物(4-2)亦可藉由將化合物(4-1)與化合物(1-5)之還原性胺基化反應進行製造。

【0071】

[步驟 4-3]

化合物(I)亦可藉由化合物(4-2)與化合物(1-2)之烏耳曼縮合反應、陳氏偶合反應、或光延反應進行製造。視需要亦可進行保護基去除。

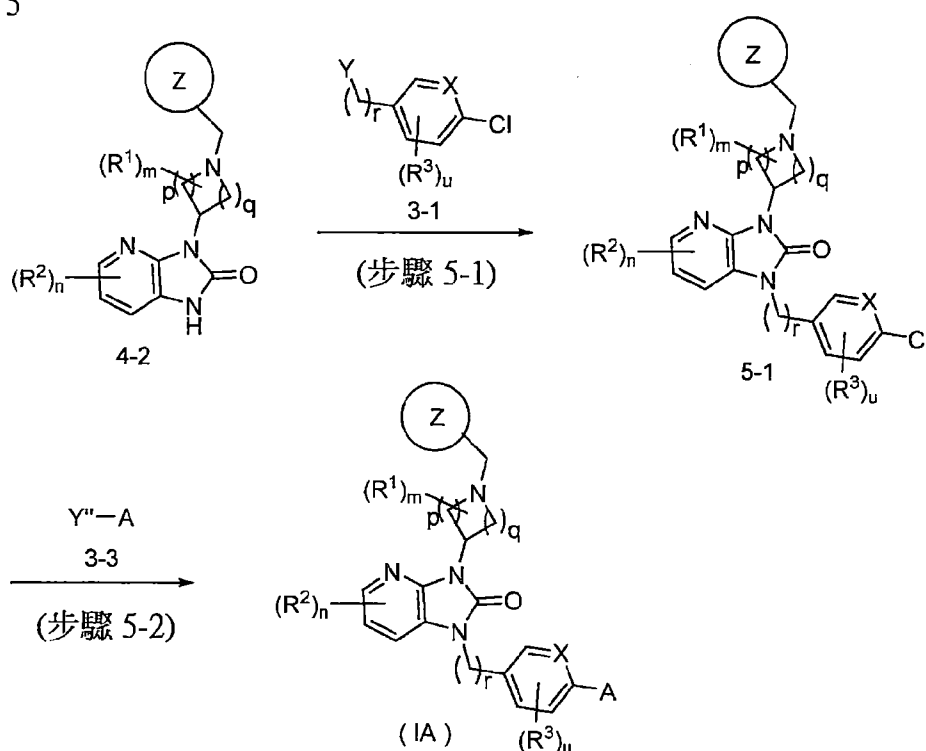
Y 為溴原子或碘原子，r 為 0，W 為芳基或雜芳基時，較佳為

烏耳曼縮合反應。Y 為硼酸，r 為 0，W 為芳基或雜芳基時，較佳為陳氏偶合反應。Y 為羥基，r 為 0，W 為環烷基或雜環烷基時，較佳為光延反應。Y 為羥基，r 為 1~6 之整數時，較佳為光延反應。

【0072】化合物(IA)例如可依照流程 5 記載之步驟 5-1~5-2 之方法進行製造。

[化 19]

流程 5



【0073】

[步驟 5-1]

化合物(5-1)亦可藉由化合物(4-2)與化合物(3-1)之烏耳曼縮合反應、陳氏偶合反應、或光延反應進行製造。

Y 為溴原子或碘原子，r 為 0 時，較佳為烏耳曼縮合反應。Y 為硼酸，r 為 0 時，較佳為陳氏偶合反應。Y 為羥基，r 為 1~6 之整數時，較佳為光延反應。

【0074】

[步驟 5-2]

化合物(IA)亦可藉由化合物(5-1)與化合物(3-3)之鈴木-宮浦交叉偶合反應進行製造。視需要亦可進行保護基去除。

【0075】 上述所示流程係用於製造式(I)所示化合物或其製造中間體的方法例。上述流程亦可進行所屬技術中具有通常知識者容易理解之流程之各種變更。

【0076】 式(I)所示化合物及其製造中間體，視需要可藉由所屬技術領域中具有通常知識者所周知之屬於單離・精製手段的溶媒萃取、晶析、再結晶、層析、高效液層析等進行單離・精製。

作為矽膠管柱層析及胺基矽膠管柱層析，可舉例如使用了 SNAP Ultra 及 SNAP Isolute NH₂(Biotage)、以及 Hi-Flash 管柱(山善)等的急速層析。

作為 ODS 管柱層析，可舉例如使用了分離精製 LC 系統(Gilson，流速：30mL/min，檢測：UV at 225nm)及管柱：CAPCELL PAK C18 UG80(5 μ m 20 \times 50mm)的分離。

【0077】 本發明之化合物由於具有優越的 PHD2 抑制作用，故可使用作為 IBD 治療劑(參照 Nature Reviews Drug Discovery，2014，13，p.852-869)。本發明中，IBD 係包括潰瘍性大腸炎、克隆病、腸道型貝賽特氏症、感染性腸炎、放射線性腸炎、藥劑性腸炎、缺血性腸炎、腸繫膜靜脈硬化症(靜脈硬化性大腸炎)、阻塞性大腸炎及結締組織病伴隨之腸炎。較佳係將本發明之化合物使用作為潰瘍性大腸炎或克隆病之治療劑(參照 Inflamm. Bowel. Dis.，2015，21(2)，p267-275)。

【0078】本發明中，「治療」係包括「預防」之意義。例如，潰瘍性大腸炎之治療係包括「復發預防」及「緩解維持」之意義。

【0079】本發明化合物對於大腸炎之治療效果，可依照試驗例 2 記載之方法或該技術領域中周知方法進行確認。可舉例如 Biol. Pharm. Bull., 2004, 27(10), p.1599-1603 等記載之方法或根據其之方法。

【0080】作為一實施態樣，為了限定 HIF- α 穩定化所造成的脫靶(off-target)作用，本發明之化合物係特異性地作用於大腸組織的 PHD2 抑制劑。所謂「特異性地作用於大腸組織」，意指例如相較於血中，化合物於大腸組織中顯示較高濃度，未出現全身性作用(例如造血作用)而發揮大腸之治療效果(參照試驗例 2 及 3)。

【0081】本發明之醫藥組成物係配合用法使用各種劑型。作為此種劑型，可舉例如散劑、顆粒劑、細粒劑、乾糖漿劑、錠劑、膠囊劑、注射劑、液劑、軟膏劑、栓劑、貼附劑、及注腸劑。

【0082】本發明之醫藥組成物係含有式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。

【0083】本發明之醫藥組成物係使用式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽、以及至少一種醫藥品添加物而調製。此等醫藥組成物可配合其劑型而藉由製劑學上公知的手法，與適當之賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、稀釋劑、緩衝劑、等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定化劑、溶解輔助劑等醫藥品添加物進行適當混合、稀釋或溶解而進行調製。

【0084】將本發明之醫藥組成物用於治療時，式(I)所示化合物

或其藥理學上所容許之鹽的投予量，視患者之年齡、性別、體重、疾病及治療的程度等適當決定。一日投予量可分為 1 次、2 次、3 次或 4 次投予。較佳係將本發明之醫藥組成物進行經口投予。

於經口投予的情況，對成人的投予量可依例如 0.1~1000mg/日之範圍決定。作為一實施態樣，經口投予量可依例如 1~500mg/日之範圍決定、較佳 10~200mg/日之範圍。

於非經口投予的情況，對成人的投予量可依例如 0.1~1000mg/日之範圍決定。作為一實施態樣，非經口投予量可依例如 0.5~200mg/日之範圍決定、較佳 1~20mg/日之範圍。

【0085】作為一實施態樣，本發明之醫藥組成物亦可與 PHDs 抑制劑以外之藥劑組合使用。作為於炎症性腸病治療中可組合使用的其他藥劑，可舉例如 5-ASA、類固醇劑、免疫抑制劑、抗 TNF α 抗體、JAK 激酶抑制劑、及 $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗體。

【0086】在將式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽與其他藥劑組合使用時，可依一同含有此等有效成分之製劑、或將此等有效成分個別經製劑化之製劑進行投予。個別製劑化時，可將此等製劑分別、或同時投予。又，式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽的投予量亦可配合組合使用之其他藥劑之投予量，進行適當減量。

【0087】式(I)所示化合物亦可適當變換為前驅藥而使用。例如，式(I)所示化合物之前驅藥係使用相當之鹵化物等之前驅藥化試劑，導入構成前驅藥之基，藉由精製而可製造。作為構成前驅藥之基，可舉例如「醫藥品之開發」(廣川書店，1990 年)第 7 卷 p.163-198 記載之基。

[實施例]

【0088】 以下根據實施例更詳細說明本發明，但本發明並不限定於此內容。

【0089】 下述實施例記載之化合物名，係除了市售試劑之外，使用 ChemDraw Professional (PerkinElmer)、 MarvinSketch (ChemAxon)等所命名。

【0090】

[參考例 A-1]

(S)-3-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

於冰冷下，對 NMP(100mL)加入 2-氟-3-硝基吡啶(10.00g)、(S)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(13.10g)及碳酸鉀(11.67g)。將此反應混合物依 150°C攪拌 1 小時。將反應混合物放冷至室溫，加入醋酸乙酯及水並混合。將此混合物藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，加入無水硫酸鎂進行乾燥，於減壓下濃縮獲得標題化合物(21.70g)。

【0091】

[參考例 A-2]

(R)-3-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將 2-氟-3-硝基吡啶(2.00g)、(R)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(2.62g)、碳酸鉀(2.33g)及 NMP(15mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入醋酸乙酯及水的混合物中並攪拌。將此混合物進行矽藻土(Celite，註冊商標)過濾，將濾液藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂進行乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提

溶媒：正己烷/醋酸乙酯=95/5~70/30)進行精製，得到標題化合物(3.61g)。

【0092】

[參考例 A-3]

4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 2-氟-3-硝基吡啶(1.00g)、4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.41g)、碳酸鉀(1.94g)及 DMF(10mL)之混合物，於微波照射下，依 120°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入醋酸乙酯及水的混合物中並攪拌。將此混合物進行矽藻土(Celite，註冊商標)過濾，將濾液藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂進行乾燥，於減壓下濃縮得到標題化合物(2.25g)。

【0093】

[參考例 A-4]

3-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代 4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯而使用 3-胺基吡啶-1-羧酸第三丁酯以外，依與參考例 A-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0094】

[參考例 A-5]

(3R,4R)-3-氟-4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將 2-氟-3-硝基吡啶(0.69g)、(3R,4R)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.00g)、碳酸鉀(1.35g)及 DMF(10mL)之混合物，於微波照射下，依 80°C攪拌 1 小時。於反應混合物加入醋酸乙酯及水並混合。將此混合物藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂進行乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽

膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~20/80)進行精製，得到標題化合物(1.40g)。

【0095】

[參考例 A-6]

(S)-3-((3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將 2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶(1.00g)、(S)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.82g)、碳酸鉀(1.22g)及 DMF(10mL)之混合物，於微波照射下，依 80°C 攪拌 1 小時。於反應混合物加入醋酸乙酯及水並混合。將此混合物藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂進行乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~20/80)進行精製，得到標題化合物(1.66g)。

【0096】

[參考例 A-7]

4-甲基-4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)哌啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代(3R,4R)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-羧酸第三丁酯而使用 4-胺基-4-甲基哌啉-1-羧酸第三丁酯以外，依與參考例 A-5 相同的方法獲得標題化合物。

【0097】

[參考例 A-8]

(S)-6-((1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)胺基)-5-硝基吡啉甲酸甲酯

將 6-氯-5-硝基吡啉甲酸甲酯(1.00g)、(S)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸

第三丁酯(0.86g)、碳酸鉀(1.27g)及 DMF(10mL)之混合物，於微波照射下，依 120°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入於醋酸乙酯及水的混合物中並攪拌。將此混合物進行矽藻土過濾，將濾液藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂進行乾燥，於減壓下濃縮得到標題化合物(1.47g)。

【0098】

[參考例 A-9]

(S)-3-((5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代 2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶而使用 2-氯-5-甲基-3-硝基吡啶以外，依與參考例 A-6 相同的方法獲得標題化合物。

【0099】

[參考例 A-10]

(S)-3-((5-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代 2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶而使用 2-氯-5-甲氧基-3-硝基吡啶以外，依與參考例 A-6 相同的方法獲得標題化合物。

【0100】

[參考例 B-1]

(S)-3-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

於參考例 A-1(21.70g)及乙醇(300mL)之混合物中，於氫環境下加入鈹 10%-碳(2.17g 濕重)。將此混合物於氫環境下依室溫攪拌 6 小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液於減壓下濃縮得到標題化合物(19.74g)。

【0101】

[參考例 B-2]

(R)-3-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了參考例 A-1 而使用參考例 A-2 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0102】

[參考例 B-3]

4-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於參考例 A-3(2.25g)、乙醇(20mL)及 THF(10mL)之混合物中，於氫環境下加入鈹 10%-碳(0.22g 濕重)。將此混合物於氫環境下依室溫攪拌 7 小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液於減壓下濃縮得到標題化合物(2.06g)。

【0103】

[參考例 B-4]

3-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-4 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0104】

[參考例 B-5]

(3R,4R)-3-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-5 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0105】

[參考例 B-6]

(S)-3-((3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-6 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0106】

[參考例 B-7]

4-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)-4-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-7 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0107】

[參考例 B-8]

(S)-5-胺基-6-((1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)胺基)吡啶甲酸甲酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-8 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0108】

[參考例 B-9]

(S)-3-((3-胺基-5-甲基吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-9 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0109】

[參考例 B-10]

(S)-3-((3-胺基-5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 A-1 而使用參考例 A-10 以外，依與參考例 B-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0110】

[參考例 C-1]

(S)-3-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

於參考例 B-1(19.59g)及 THF(200mL)之混合物中，於冰冷攪拌下加入 CDI(22.82g)。將反應混合物依室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 30mL)攪拌 10 分鐘。對反應混合物加入鹽酸(2 mol/L, 75mL)並攪拌，於減壓下濃縮。對所得混合物加水，將此混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=50/50~0/100)進行精製，得到標題化合物(17.61g)。MS(ESI_APCI, m/z)：303(M-H)⁻

【0111】

[參考例 C-2]

(R)-3-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

於參考例 B-2(3.68g)及 THF(20mL)之混合物中加入 CDI(4.28g)。將反應混合物依室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 4mL)攪拌 5 分鐘。對反應混合物加入鹽酸(2 mol/L, 10mL)，將此混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=50/50~0/100)進行精製，得到標題化合物(4.00g)。MS(ESI_APCI, m/z)：303(M-H)⁻

【0112】

[參考例 C-3]

4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於參考例 B-3(2.06g)及 THF(30mL)之混合物加入 CDI(2.29g)。將反應混合物依室溫攪拌 1 小時。對反應混合物加入水，將此混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(1.96g)。MS(ESI_APCI, m/z)：317(M-H)

【0113】

[參考例 C-4]

3-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 B-1 而使用參考例 B-4 以外，依與參考例 C-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：289(M-H)

【0114】

[參考例 C-5]

(3R,4R)-3-氟-4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 B-2 而使用參考例 B-5 以外，依與參考例 C-2 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：321(M-H)

【0115】

[參考例 C-6]

(S)-3-(2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 B-2 而使用參考例 B-6 以外，依與參考例 C-2 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 371(M-H)⁻

【0116】

[參考例 C-7]

4-甲基-4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 B-2 而使用參考例 B-7 以外，依與參考例 C-2 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 331(M-H)⁻

【0117】

[參考例 C-8]

(S)-3-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

除了取代參考例 B-3 而使用參考例 B-8 以外，依與參考例 C-3 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 361(M-H)⁻

【0118】

[參考例 C-9]

(S)-3-(6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 B-2 而使用參考例 B-9 以外，依與參考例 C-2 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 317(M-H)⁻

【0119】

[參考例 C-10]

(S)-3-(6-甲氧基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 B-2 而使用參考例 B-10 以外，依與參考例 C-2 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 333(M-H)⁻

【0120】

[參考例 D-1]

(S)-3-(1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(168mg)、(4-氯-2-甲基苯基)硼酸(282mg)、醋酸銅(II)(201mg)、三乙基胺(0.383mL)及二氯甲烷(3mL)之混合物，依室溫攪拌 3 小時。對反應混合物加入水及鹽酸(1 mol/L)並攪拌後，將此混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(114mg)。

【0121】

[參考例 D-2]

(S)-3-(1-(4-氯苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(500mg)、1-氯-4-碘苯(431mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.212mL)、碘化銅(I)(375mg)、碳酸鉀(681mg)及乙腈(10mL)之混合物，於微波照射下，依 90°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及鹽酸(1 mol/L)之混合物中，攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(583mg)。

【0122】

[參考例 D-3]

(R)-3-(1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 C-1 而使用參考例 C-2 以外，依與參考例 D-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0123】

[參考例 D-4]

(S)-3-(1-(4-氯-2-羥基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(100mg)、5-氯-2-碘酚(125mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.042mL)、碘化銅(I)(75mg)、碳酸鉀(136mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C 攪拌 2 小時。將反應混合物加入至水及鹽酸(1mol/L)之混合物中，攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=36/65)進行精製，得到標題化合物(61mg)。

【0124】

[參考例 D-5]

(S)-3-(1-(4-氯-3-羥基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(100mg)、2-氯-5-碘酚(100mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.042mL)、碘化銅(I)(75mg)、碳酸鉀(136mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入

至水及鹽酸(1mol/L)之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=35/65)進行精製，得到標題化合物(135mg)。

【0125】

[參考例 D-6]

(S)-3-(1-(6-氯吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(100mg)、2-氯-5-碘吡啶(94mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.042mL)、碘化銅(I)(75mg)、碳酸鉀(136mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及鹽酸(1mol/L)之混合物中，攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=35/65)進行精製，得到標題化合物(117mg)。

【0126】

[參考例 D-7]

(R)-3-(1-(6-氯吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-2(500mg)、2-氯-5-碘吡啶(433mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.212mL)、碘化銅(I)(375mg)、碳酸鉀(681mg)及乙腈(10mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中，攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉

無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~45/55)進行精製，得到標題化合物(420mg)。

【0127】

[參考例 E-1]

(S)-3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(113mg)、4-碘-1,1'-聯苯(125mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.048mL)、碘化銅(I)(85mg)、碳酸鉀(154mg)及乙腈(4mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及鹽酸(1mol/L)之混合物中，攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(138mg)。

【0128】

[參考例 E-2]

(R)-3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 C-1 而使用參考例 C-2 以外，依與參考例 E-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0129】

[參考例 E-3]

(S)-3-(2-側氧基-1-苯基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代 4-碘-1,1'-聯苯而使用碘苯以外，依與參考例 E-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0130】

[參考例 E-4]

4-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 C-1 而使用參考例 C-3 以外，依與參考例 E-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0131】

[參考例 E-5]

3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-4(100mg)、4-碘-1,1'-聯苯(96mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.044mL)、碘化銅(I)(79mg)、碳酸鉀(143mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中，攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(105mg)。

【0132】

[參考例 E-6]

(S)-3-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(200mg)、4-碘苯甲酸甲酯(172mg)、N,N'-二甲基

伸乙二胺(0.085mL)、碘化銅(I)(150mg)、碳酸鉀(272mg)及乙腈(1mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中，攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~45/55)進行精製，得到標題化合物(271mg)。

【0133】

[參考例 E-7]

(S)-3-(1-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(100mg)、1-碘-4-甲氧基苯(85mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.042mL)、碘化銅(I)(75mg)、碳酸鉀(136mg)及乙腈(1mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及鹽酸(1mol/L)之混合物中。攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(119mg)。

【0134】

[參考例 E-8]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-5-羧酸甲酯

將參考例 C-8(100mg)、4-碘-1,1'-聯苯(93mg)、N,N'-二甲基伸

乙二胺(0.036mL)、碘化銅(I)(63mg)、碳酸鉀(114mg)及乙腈(1mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~45/55)進行精製，得到標題化合物(120mg)。

【0135】

[參考例 E-9]

4-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-7(50mg)、4-碘-1,1'-聯苯(51mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.019mL)、碘化銅(I)(34mg)、碳酸鉀(50mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，將濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~40/60)進行精製，得到標題化合物(70mg)。

【0136】

[參考例 E-10]

(S)-3-(6-甲氧基-1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-10(136mg)、4'-溴-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(131mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.053mL)、碘化銅(I)(94mg)、碳酸鉀(136mg)及乙腈(1mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1

小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，將濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~25/75)進行精製，得到標題化合物(128mg)。

【0137】

[參考例 E-11]

(3R,4R)-3-氟-4-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 C-10 而使用參考例 C-5 以外，依與參考例 E-10 相同的方法獲得標題化合物。

【0138】

[參考例 E-12]

(S)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 C-10 而使用參考例 C-6 以外，依與參考例 E-10 相同的方法獲得標題化合物。

【0139】

[參考例 E-13]

(S)-3-(1-(3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-1(114mg)、苯基硼酸(39mg)、Pd(amphos)Cl₂(19mg)、碳酸鈉(68mg)、DMF(1mL)及水(0.1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將

有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(87mg)。

【0140】

[參考例 E-14]

(S)-3-(1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-2(100mg)、鄰甲苯基酸(39mg)、Pd(amphos)Cl₂(17mg)、碳酸鈉(61mg)、DMF(1mL)及水(0.1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(105mg)。

【0141】

[參考例 E-15]

(R)-3-(1-(3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 D-1 而使用參考例 D-3 以外，依與參考例 E-13 相同的方法獲得標題化合物。

【0142】

[參考例 E-16]

(S)-3-(1-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代鄰甲苯基硼酸而使用(4-氟苯基)硼酸以外，依與參考例 E-14 相同的方法獲得標題化合物。

【0143】

[參考例 E-17]

(S)-3-(1-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代鄰甲苯基硼酸而使用(4-甲氧苯基)硼酸以外，依與參考例 E-14 相同的方法獲得標題化合物。

【0144】

[參考例 E-18]

(S)-3-(2-側氧基-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代鄰甲苯基硼酸而使用(2-(三氟甲基)苯基)硼酸以外，依與參考例 E-14 相同的方法獲得標題化合物。

【0145】

[參考例 E-19]

(S)-3-(1-(4'-氟基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代鄰甲苯基硼酸而使用(4-氟基苯基)硼酸以外，依與參考例 E-14 相同的方法獲得標題化合物。

【0146】

[參考例 E-20]

(S)-3-(2-側氧基-1-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代鄰甲苯基硼酸而使用(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸以外，依與參考例 E-14 相同的方法獲得標題化合物。

【0147】

[參考例 E-21]

(S)-3-(1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代 4-碘-1,1'-聯苯而使用 4'-碘-[1,1'-聯苯]-4-醇以外，依與參考例 E-1 相同的方法獲得標題化合物。

【0148】

[參考例 E-22]

(S)-3-(2-側氧基-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代鄰甲苯基硼酸而使用 4-吡啶基硼酸以外，依與參考例 E-14 相同的方法獲得標題化合物。

【0149】

[參考例 E-23]

(S)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-2(200mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(104mg)、Pd(amphos)Cl₂(34mg)、碳酸鈉(123mg)、DMF(2mL)及水(0.2mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯

=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(212mg)。

【0150】

[參考例 E-24]

(R)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 D-2 而使用參考例 D-3 以外，依與參考例 E-23 相同的方法獲得標題化合物。

【0151】

[參考例 E-25]

(S)-3-(1-(3-羥基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-4(61mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(31mg)、Pd(amphos)Cl₂(10mg)、碳酸鈉(36mg)、DMF(1mL)及水(0.1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~35/65)進行精製，得到標題化合物(55mg)。

【0152】

[參考例 E-26]

(S)-3-(1-(2-羥基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-5(135mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(113mg)、Pd(amphos)Cl₂(22mg)、碳酸鈉(80mg)、NMP(3mL)及水(0.3mL)之混

合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 5 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(122mg)。

【0153】

[參考例 E-27]

(S)-3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-6(117mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(61mg)、Pd(amphos)Cl₂(20mg)、碳酸鈉(72mg)、DMF(3mL)及水(0.3mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(95mg)。

【0154】

[參考例 E-28]

(S)-3-(1-(4'-羥基-3'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-2(121mg)、2-羥基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(98mg)、Pd(amphos)Cl₂(21mg)、碳酸鈉(75mg)、DMF(1mL)及水(0.1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌後，將

此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(71mg)。

【0155】

[參考例 E-29]

(S)-3-(1-(2'-羥基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-2(200mg)、3-羥基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(147mg)、Pd(amphos)Cl₂(34mg)、碳酸鈉(123mg)、DMF(1mL)及水(0.1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~35/65)進行精製，得到標題化合物(165mg)。

【0156】

[參考例 E-30]

(S)-3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-6(353mg)、(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)硼酸(198mg)、Pd(amphos)Cl₂(60mg)、碳酸鈉(216mg)、DMF(10mL)及水(1mL)之混合物，於微波照射下，依 120°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯

萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~35/65)進行精製，得到標題化合物(406mg)。

【0157】

[參考例 K-19]

(S)-3-(1-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

於參考例 D-5(1.29g)及 THF(15mL)之混合物中加入 DIPEA(1.55mL)及氯甲基甲基醚(0.34mL)。將反應混合物依室溫攪拌一晚。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(1.33g)。

【0158】

[參考例 E-31]

(S)-3-(1-(3'-氰基-4'-羥基-2-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 K-19(500mg)、2-羥基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯腈(387mg)、Pd(amphos)Cl₂(75mg)、碳酸鈉(268mg)、DMF(10mL)及水(1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~40/60)

進行精製，得到標題化合物(332mg)。

【0159】

[參考例 E-32]

(S)-3-(1-(6-(3-氟基-4-羥基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 K-19 而使用參考例 D-6 以外，依與參考例 E-31 相同的方法獲得標題化合物。

【0160】

[參考例 K-20]

(S)-3-(1-(4-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 D-5 而使用參考例 D-4 以外，依與參考例 K-19 相同的方法獲得標題化合物。

【0161】

[參考例 E-33]

(S)-3-(1-(3'-氟基-4'-羥基-3-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 K-19 而使用參考例 K-20 以外，依與參考例 E-31 相同的方法獲得標題化合物。

【0162】

[參考例 K-2]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

於參考例 E-8(251mg)、甲醇(0.5mL)、THF(0.5mL)及水(1mL)之混合物，加入氫氧化鋰·一水合物(103mg)。將反應混合物於室溫攪拌 3 小時。對反應混合物加入鹽酸(2mol/L, 1.2mL)並攪拌後，將此混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮得到標題化合物(227mg)。

【0163】

[參考例 E-34]

(S)-3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

於參考例 K-2(100mg)及 DMF(1mL)之混合物中，加入 EDC·HCl(77mg)、HOBT·H₂O(61mg)、三乙基胺(0.139mL)及 4-胺基四氫哌喃(24mg)。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。對反應混合物加入水及醋酸乙酯並攪拌後，將其混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~20/80)進行精製，得到標題化合物(19mg)。

【0164】

[參考例 E-35]

(S)-3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-5-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

除了取代 4-胺基四氫哌喃而使用甘胺酸甲基酯鹽酸鹽以外，依與參考例 E-34 相同的方法獲得標題化合物。

【0165】

[參考例 E-36]

(R)-3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 D-7(420mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(236mg)、Pd(amphos)Cl₂(72mg)、碳酸鈉(257mg)、DMF(10mL)及水(1mL)之混合物，於微波照射下，依 120°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。將此濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~40/60)進行精製，得到標題化合物(377mg)。

【0166】

[參考例 E-37]

(S)-3-(1-(萘-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(200mg)、2-溴萘(136mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.085mL)、碘化銅(I)(150mg)、碳酸鉀(218mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯及水之混合物中。攪拌後，將此混合物藉矽藻土過濾。藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(250mg)。

【0167】

[參考例 E-38]

(S)-3-(1-([1,1'-聯苯基]-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

將參考例 C-1(200mg)、3-溴-1,1'-聯苯(153mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.085mL)、碘化銅(I)(150mg)、碳酸鉀(218mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(345mg)。

【0168】

[參考例 E-39]

(S)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 C-10 而使用參考例 C-9 以外，依與參考例 E-10 相同的方法獲得標題化合物。

【0169】

[參考例 F-1]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

將參考例 E-1(138mg)及氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(110mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：357(M+H)⁺

【0170】

[參考例 F-2]

(R)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-2 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 357(M+H)⁺

【0171】

[參考例 F-3]

(S)-1-苯基-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

將參考例 E-3(360mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 2mL) 及甲醇(2mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(400mg)。MS(ESI_APCI, m/z) : 281(M+H)⁺

【0172】

[參考例 F-4]

1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-4 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 371(M+H)⁺

【0173】

[參考例 F-5]

1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-5 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 343(M+H)⁺

【0174】

[參考例 F-6]

(S)-4-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-6 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：339(M+H)⁺

【0175】

[參考例 F-7]

(S)-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-7 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0176】

[參考例 F-8]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-8 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0177】

[參考例 F-9]

1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-9 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0178】

[參考例 F-10]

(S)-4'-(6-甲氧基-2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-10 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0179】

[參考例 F-11]

4'-(3-((3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-11 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0180】

[參考例 F-12]

(S)-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-12 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0181】

[參考例 F-13]

(S)-1-(3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-13 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 371(M+H)⁺

【0182】

[參考例 F-14]

(S)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-14 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 371(M+H)⁺

【0183】

[參考例 F-15]

(R)-1-(3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-15 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 371(M+H)⁺

【0184】

[參考例 F-16]

(S)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-16 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 375(M+H)⁺

【0185】

[參考例 F-17]

(S)-1-(4'-甲氧-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-17 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 387(M+H)⁺

【0186】

[參考例 F-18]

(S)-3-(吡咯啉-3-基)-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-18 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 425(M+H)⁺

【0187】

[參考例 F-19]

(S)-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-甲腈鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-19 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 382(M+H)⁺

【0188】

[參考例 F-20]

(S)-3-(吡咯啉-3-基)-1-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-20 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 441(M+H)⁺

【0189】

[參考例 F-21]

(S)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-21 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 373(M+H)⁺

【0190】

[參考例 F-22]

(S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-22 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 358(M+H)⁺

【0191】

[參考例 F-23]

(S)-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-23(212mg)及氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(205mg)。MS(ESI_APCI, m/z) : 415(M+H)⁺

【0192】

[參考例 F-24]

(R)-3'-甲基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-1 而使用參考例 E-24 以外，依與參考例 F-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 429(M+H)⁺

【0193】

[參考例 F-25]

(S)-3'-羥基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-25(55mg)及氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下

濃縮，得到標題化合物(59mg)。

【0194】

[參考例 F-26]

(S)-2'-羥基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-26(122mg)及氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(147mg)。

【0195】

[參考例 F-27]

(S)-4-(5-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-27(95mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(126mg)。

【0196】

[參考例 F-28]

(S)-4-羥基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-28(71mg)及氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(67mg)。

【0197】

[參考例 F-29]

(S)-2-羥基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-29(165mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(147mg)。

【0198】

[參考例 F-30]

(S)-3-甲基-4-(5-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-30(406mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 3mL)及甲醇(2mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(308mg)。

【0199】

[參考例 F-31]

(S)-2',4-二羥基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-3-甲脞鹽酸鹽

將參考例 E-31(332mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 3mL)及甲醇(2mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(384mg)。

【0200】

[參考例 F-32]

(S)-2-羥基-5-(5-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯脞鹽酸鹽

將參考例 E-32(472mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 2mL)

及甲醇(2mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(349mg)。

【0201】

[參考例 F-33]

(S)-3',4-二羥基-4'-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-3-甲脞鹽酸鹽

將參考例 E-33(77mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(73mg)。

【0202】

[參考例 F-34]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-N-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧醯胺鹽酸鹽

將參考例 E-34(19mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(18mg)。

【0203】

[參考例 F-35]

甲基(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧基)甘胺酸酯鹽酸鹽

將參考例 E-35(91mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 1mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(79mg)。

【0204】

[參考例 F-36]

(R)-4-(5-(2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-1-基)吡啉-2-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

將參考例 E-36(377mg)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 2mL)及甲醇(1mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(418mg)。

【0205】

[參考例 F-37]

(S)-1-(萘-2-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-37 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0206】

[參考例 F-38]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-3-基)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-酮鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-38 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0207】

[參考例 F-39]

(S)-4'-(6-甲基-2-側氧基-3-(吡咯啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

除了取代參考例 E-3 而使用參考例 E-39 以外，依與參考例 F-3 相同的方法獲得標題化合物。

【0208】

[參考例 G-1]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

於參考例 F-1(30mg)、2-甲醯基異菸鹼酸甲酯(25mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~45/55)進行精製，得到標題化合物(26mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：506(M+H)⁺

【0209】

[參考例 G-2]

(S)-6-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯

除了取代 2-甲醯基異菸鹼酸甲酯而使用 6-甲醯基菸鹼酸甲酯以外，依與參考例 G-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：506(M+H)⁺

【0210】

[參考例 G-3]

(S)-2-((3-(1-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-7 以外，依與參考例 G-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：460(M+H)⁺

【0211】

[參考例 G-4]

(S)-2-((3-(2-側氧基-1-苯基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-3 以外，依與參考例 G-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：430(M+H)⁺

【0212】

[參考例 J-1]

1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(5.00g)、第三丁醇(37.7mL)、吡啶(16.0mL)及 TsCl(15.11g)之混合物於室溫攪拌一晚。對反應混合物添加水及醋酸乙酯並攪拌後，將此混合物藉由醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮得到標題化合物(6.24g)。

【0213】

[參考例 J-2]

2-甲醯基-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 J-1(5.82g)、DMF(7.43mL)及 THF(60mL)之混合物中，於乾冰/丙酮浴中，依-70°C以下將 LDA(1.0mol/L，THF/正己烷溶液，48mL)緩慢滴下。將反應混合物於冰冷下攪拌 10 分鐘。再次於反應混合物中，於乾冰/丙酮浴中，依-70°C以下將 LDA(1.0mol/L，THF/正己烷溶液，16mL)及 DMF(1mL)緩慢滴下。進而將反應混合物於冰冷下攪拌 10 分鐘。對反應混合物加入飽和氯化銨水溶液並攪拌 5 分鐘後，將此混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮得到標題化合物

(6.72g)。

【0214】

[參考例 G-6]

2-((4-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 F-9(67mg)、THF(1mL)及三乙基胺(0.112mL)之混合物中加入參考例 J-2(41mg)及 NaBH(OAc)₃(68mg)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。對反應混合物加入甲醇並依室溫攪拌 10 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(73mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：579(M+H)⁺

【0215】

[參考例 G-7]

(S)-2-((3-(6-甲氧基-1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 F-9 而使用參考例 F-10 以外，依與參考例 G-6 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：639(M+H)⁺

【0216】

[參考例 G-8]

2-(((3R,4R)-3-氟-4-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 F-9 而使用參考例 F-11 以外，依與參考例 G-6 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：627(M+H)⁺

【0217】

[參考例 G-9]

(S)-2-((3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 F-9 而使用參考例 F-12 以外，依與參考例 G-6 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：677(M+H)⁺

【0218】

[參考例 G-14]

(S)-2-((3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-23 以外，依與參考例 G-1 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：564(M+H)⁺

【0219】

[參考例 G-16]

(S)-2-((3-(1-(2-羥基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

於參考例 F-26(200mg)、2-甲醯基異菸鹼酸甲酯(141mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(363mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析

(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/80/20)進行精製，得到標題化合物(207mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：580(M+H)⁺

【0220】

[參考例 G-17]

(S)-2-((3-(1-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

除了取代參考例 F-26 而使用參考例 F-27 以外，依與參考例 G-16 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：565(M+H)⁺

【0221】

[參考例 G-18]

(S)-2-((3-(1-(3-羥基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 F-25(502mg)、參考例 J-2(339mg)及二氯甲烷(3mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(912mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 10 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(450mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：625(M+H)⁺

【0222】

[參考例 G-19]

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 F-30(308mg)、參考例 J-2(221mg)及二氯甲烷(3mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (561mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(3mL)，攪拌 10 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(558mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：624(M+H)⁺

【0223】

[參考例 G-20]

(S)-2-((3-(1-(3'-氰基-2,4'-二羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

於參考例 F-31(150mg)、2-甲醯基異菸鹼酸甲酯(110mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (283mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/50/50)進行精製，得到標題化合物(188mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：563(M+H)⁺

【0224】

[參考例 G-21]

(S)-2-((3-(1-(6-(3-氰基-4-羥基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

於參考例 F-32(200mg)、2-甲醯基異菸鹼酸甲酯(152mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (390mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 10 分鐘。

將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/50/50)進行精製，得到標題化合物(495mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：548(M+H)⁺

【0225】

[參考例 G-22]

(S)-2-((3-(1-(3'-氰基-3,4'-二羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸甲酯

於參考例 F-33(63mg)、2-甲醯基異菸鹼酸甲酯(46mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(119mg)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 10 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/50/50)進行精製，得到標題化合物(77mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：563(M+H)⁺

【0226】

[參考例 G-23]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(萘-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代參考例 F-9 而使用參考例 F-37 以外，依與參考例 G-6 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：525(M+H)⁺

【0227】

[參考例 G-24]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁

酯

除了取代參考例 F-9 而使用參考例 F-38 以外，依與參考例 G-6 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 551(M+H)⁺

【0228】

[參考例 H-1]

(S)-3-(吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

將參考例 C-1(3.00g)、氫氯酸-1,4-二噁烷溶液(4mol/L, 10mL)及甲醇(4mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(2.80g)。

【0229】

[參考例 I-1]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

將參考例 H-1(2.68g)、參考例 J-2(3.05g)、THF(30mL)及三乙基胺(4.67mL)之混合物於室溫攪拌 10 分鐘。對反應混合物加入 NaBH(OAc)₃(3.55g)，於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇，於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮後，對殘渣加入醋酸乙酯及水。攪拌此混合物，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇 = 95/5/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(3.52g)。

【0230】

[參考例 G-25]

(S)-2-((3-(1-(4-(二甲基胺基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并

[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

將參考例 I-1(100mg)、4-溴-N,N-二甲基苯胺(55mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.032mL)、碘化銅(I)(57mg)、碳酸鉀(83mg)及乙腈(3mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯 =80/20~20/80)進行精製，得到標題化合物(77mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：518(M+H)⁺

【0231】

[參考例 G-26]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-苯氧基苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-碘-4-苯氧基苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：567(M+H)⁺

【0232】

[參考例 G-27]

(S)-2-((3-(1-(4-苄基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-苄基-4-碘苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：565(M+H)⁺

【0233】

[參考例 G-28]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(對甲苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-碘-4-甲基苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 489(M+H)⁺

【0234】

[參考例 G-29]

(S)-2-((3-(1-(4-氯苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-氯-4-碘苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 509(M+H)⁺

【0235】

[參考例 G-30]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-(甲基硫基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 4-碘硫苯甲醚以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 521(M+H)⁺

【0236】

[參考例 G-31]

(S)-2-((3-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁

酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-溴-4-(乙基磺醯基)苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 567(M+H)⁺

【0237】

[參考例 G-32]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 559(M+H)⁺

【0238】

[參考例 G-33]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-溴-4-(三氟甲基)苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 543(M+H)⁺

【0239】

[參考例 G-34]

(S)-2-((3-(1-(4-氰基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 4-溴苯腈以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) :

500(M+H)⁺**【0240】**

[參考例 G-35]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-硝基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-溴-4-硝基苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) :

520(M+H)⁺**【0241】**

[參考例 G-36]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(喹啉-3-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 3-溴喹啉以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) :

526(M+H)⁺**【0242】**

[參考例 G-37]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-咪啉苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 4-(4-碘苯基)咪啉以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。

【0243】

[參考例 G-38]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-苯基環己基)-1,2-二氫-3H-咪唑并

[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 I-1(100mg)、4-苯基環己烷-1-酮(44mg)、三苯基膦(99mg)及 THF(3mL)之混合物，於冰冷攪拌下緩慢加入 DEAD(40% 甲苯溶液，0.171mL)。將反應混合物依同溫度攪拌 10 分鐘，再依室溫攪拌 2 小時。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(59mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：557(M+H)⁺

【0244】

[參考例 G-39]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-乙烯基苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-溴-4-乙烯基苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：501(M+H)⁺

【0245】

[參考例 G-40]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 3-溴噻吩以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：481(M+H)⁺

【0246】

[參考例 G-41]

(S)-2-((3-(1-苄基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡

咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-苯基環己烷-1-酮而使用苻醇以外，依與參考例 G-38 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 489(M+H)⁺

【0247】

[參考例 G-42]

(S)-2-((3-(1-(4-環丙基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 1-溴-4-環丙基苯以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 515(M+H)⁺

【0248】

[參考例 G-43]

(S)-2-((3-(1-(4-羥基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

除了取代 4-溴-N,N-二甲基苯胺而使用 4-溴酚以外，依與參考例 G-25 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 491(M+H)⁺

【0249】

[參考例 G-44]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4'-(甲基磺醯胺)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

將參考例 G-29(50mg)、4-(甲基磺醯基胺基)苯基硼酸(25mg)、Pd(amphos)Cl₂(6.8mg)、碳酸鈉(25mg)、DMF(1mL)及水(0.1mL)之混

合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(37mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：644(M+H)⁺

【0250】

[參考例 G-45]

(S)-2-((3-(1-(4'-(甲氧基羰胺)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 F-39(72mg)及 THF(3mL)之混合物中加入三乙基胺(0.065mL)及參考例 J-2(36mg)。將反應混合物於室溫攪拌 5 分鐘。對反應混合物添加 NaBH(OAc)₃(98mg)。於室溫攪拌 20 分鐘。對反應混合物加入甲醇，攪拌 5 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(65mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：623(M+H)⁺

【0251】

[參考例 G-46]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 F-34(18mg)、三乙基胺(0.024mL)及 THF(1.0mL)之混

合物中加入及參考例 J-2(8.7mg)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (15mg)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。對反應混合物加入甲醇，攪拌 10 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(20mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：678(M+H)⁺

【0252】

[參考例 G-47]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-5-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

於參考例 F-35(79mg)、三乙基胺(0.11mL)及 THF(1.0mL)之混合物中加入及參考例 J-2(40mg)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (67mg)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。對反應混合物加入甲醇，攪拌 10 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~20/80)進行精製，得到標題化合物(92mg)。

【0253】

[參考例 K-1]

甲基(S)-(4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲醯基)甘胺酸酯

將實施例 21(50mg)、甘胺酸甲基酯鹽酸鹽(15mg)、EDC·HCl(31mg)、HOBt·H₂O(22mg)、三乙基胺(0.119mL)及 DMF(1mL)之混合物依室溫攪拌一晚。對反應混合物加入水、醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液並攪拌後，將其混合物藉醋酸乙酯萃

取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(7mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：501(M+H)⁺

【0254】

[參考例 K-3]

甲基(5-溴吡啶-2-羧基)甘胺酸酯

將 5-溴吡啶甲酸(300mg)、甘胺酸甲基酯鹽酸鹽(224mg)、EDC·HCl(427mg)、HOBt·H₂O(341mg)、三乙基胺(1.03mL)及THF(3mL)之混合物依室溫攪拌一晚。對反應混合物加入水及醋酸乙酯並攪拌。將其混合物藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯 90/10~50/50)進行精製，得到標題化合物(247mg)。

【0255】

[參考例 K-4]

(S)-2-((3-(1-(6-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺甲醯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸第三丁酯

將參考例 I-1(100mg)、參考例 K-3(75mg)、N,N'-二甲基伸乙二胺(0.032mL)、碘化銅(I)(57mg)、碳酸鉀(83mg)及乙腈(1mL)之混合物，於微波照射下，依 100°C攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯

=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(25mg)。MS(ESI_APCI, m/z) : 591(M+H)⁺

【0256】一部分之參考例之化學構造式表示於以下表。

【0257】

[表 1]

參考例編號	構造式	參考例編號	構造式
C-1		C-6	
C-2		C-7	
C-3		C-8	
C-4		C-9	
C-5		C-10	

【0258】

[實施例 G-5]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-5-羧酸甲酯

於參考例 F-8(105mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(51mg)及二氯甲

烷(2mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(197mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 5 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(128mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：509(M+H)⁺

【0259】

[實施例 G-10]

(S)-3'-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

除了取代參考例 F-8 而使用參考例 F-25 以外，依與實施例 G-5 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：525(M+H)⁺

【0260】

[實施例 G-11]

(S)-2'-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

除了取代參考例 F-8 而使用參考例 F-26 以外，依與實施例 G-5 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：525(M+H)⁺

【0261】

[實施例 G-12]

(S)-4-(5-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

除了取代參考例 F-8 而使用參考例 F-27 以外，依與實施例 G-5

相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 510(M+H)⁺

【0262】

[實施例 G-13]

(S)-4-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸甲酯

除了取代參考例 F-8 而使用參考例 F-28 以外，依與實施例 G-5 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 525(M+H)⁺

【0263】

[實施例 G-15]

(S)-2-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

除了取代參考例 F-8 而使用參考例 F-29 以外，依與實施例 G-5 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z) : 525(M+H)⁺

【0264】

[實施例 G-48]

(S)-4'-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

於參考例 F-23(100mg)、3-甲基-2-吡啶甲醛(54mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(282mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物

(80mg) 。 MS(ESI_APCI, m/z) : 520 (M+H)⁺

【0265】

[實施例 K-5]

(S)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-酮

於參考例 F-21(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(139mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(415mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(286mg)。MS(ESI_APCI, m/z) : 545(M+H)⁺

【0266】

[實施例 K-6]

(S)-2-((3-(1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲腈

將實施例 K-5(286mg)、肆(三苯基磷)鈣(0)(61mg)、氰化鋅(123mg)及 NMP(3mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至水及醋酸乙酯之混合物中並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(185mg)。MS(ESI_APCI, m/z) : 492(M+H)⁺

【0267】

[實施例 K-7]

(S)-4'-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

於參考例 F-23(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(168mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (376mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(218mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：587 (M+H)⁺

【0268】

[實施例 K-8]

(S)-4'-(3-(1-((5-氰基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

將實施例 K-7(218mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(43mg)、氰化鋅(87mg)及 NMP(3mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯及水之混合物中並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(319mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：534(M+H)⁺

【0269】

[實施例 K-9]

(S)-4'-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧

基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-2'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

於參考例 F-26(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(162mg)及二氯甲烷(3mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (363mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(3mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/80/20)進行精製，得到標題化合物(297mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：603 (M+H)⁺

【0270】

[實施例 K-10]

(S)-4'-(3-(1-((5-氟基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-2'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

將實施例 K-9(297mg)、肆(三苯基磷)鈰(0)(57mg)、氰化鋅(116mg)及 NMP(3mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯及水之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/80/20)進行精製，得到標題化合物(178mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：550(M+H)⁺

【0271】

[實施例 K-11]

(S)-4-(5-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

於參考例 F-27(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(167mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (375mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(214mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：588 (M+H)⁺

【0272】

[實施例 K-12]

(S)-4-(5-(3-(1-((5-氫基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

將實施例 K-11(214mg)、肆(三苯基膦)鈣(0)(42mg)、氰化鋅(86mg)及 NMP(3mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯及水之混合物中。攪拌此混合物後，藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(244mg)。MS(ESI_APCI, m/z)：535(M+H)⁺

【0273】

[實施例 K-13]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-27 而使用參考例 F-1 以外，依與實施例 K-11 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z)：529(M+H)⁺

【0274】

[實施例 K-14]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲腈

除了取代參考例 K-11 而使用參考例 K-13 以外，依與實施例 K-12 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z): 476(M+H)⁺

【0275】

[實施例 K-15]

(S)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-苯基-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-27 而使用參考例 F-3 以外，依與實施例 K-11 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z): 453(M+H)⁺

【0276】

[實施例 K-16]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-苯基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲腈

將實施例 K-15(103mg)、肆(三苯基磷)鈣(0)(26mg)、氰化鋅(53mg)及 DMF(1mL)之混合物，於微波照射下，依 150°C 攪拌 1 小時。將反應混合物加入至醋酸乙酯及水之混合物中並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(75mg)。MS(ESI_APCI, m/z): 400(M+H)⁺

【0277】

[實施例 K-17]

(R)-4-(5-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

除了取代參考例 F-27 而使用參考例 F-36 以外，依與實施例 K-11 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z): 588(M+H)⁺

【0278】

[實施例 K-18]

(R)-4-(5-(3-(1-((5-氟基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

除了取代參考例 K-15 而使用參考例 K-17 以外，依與實施例 K-16 相同的方法獲得標題化合物。MS(ESI_APCI, m/z): 535(M+H)⁺

【0279】

[實施例 1]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-1(20mg)、3-甲基-2-吡啶甲醛(8.0mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(65mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 10 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~50/50)進行精製，得到標題化合物(16mg)。

【0280】

[實施例 2]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-1(20mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(7.2mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 10 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，接著藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製得到標題化合物(11mg)。

【0281】

[實施例 3]

(R)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-2(20mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(11mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 10 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(10mg)

【0282】

[實施例 4]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代 1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛而使用 2-吡啶甲醛以外，依與實施例 2 相同的方法獲得標題化合物。

【0283】

[實施例 5]

(S)-3-(1-((1H-咪唑-4-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代 3-甲基-2-吡啶甲醛而使用 1H-咪唑-4-甲醛以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0284】

[實施例 6]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

於參考例 F-1(30mg)、1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(17mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (81mg)，於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製。對所得生成物加入氫氯酸(1mol/L，乙醇溶液 0.2mL)並攪拌。將此混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(37mg)。

【0285】

[實施例 7]

(S)-3-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代 3-甲基-2-吡啶甲醛而使用 1H-咪唑-2-甲醛以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0286】

[實施例 8]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((3-羥基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代 3-甲基-2-吡啶甲醛而使用 3-羥基吡啶-2-甲醛以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0287】

[實施例 9]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((5-羥基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代 3-甲基-2-吡啶甲醛而使用 5-羥基吡啶-2-甲醛以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0288】

[實施例 10]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((4-羥基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-1(30mg)、4-羥基吡啶-2-甲醛(19mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(14mg)。

【0289】

[實施例 11]

(S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1-苯基-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

於參考例 F-3(100mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(70mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (268mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 10 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，接著藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製。對所得生成物加入氫氯酸(4mol/L，醋酸乙酯溶液 2mL)並攪拌。將混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(59mg)。

【0290】

[實施例 12]

1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-4(237mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(128mg)及二氯甲烷(3mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (495mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 10 分鐘。對反應混合物加水並攪拌後，將此混合物藉二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯=80/20~20/80)進行精製，接著藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(144mg)。

【0291】

[實施例 13]

1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-5(105mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(61mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (354mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 10 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製。對所得生成物加入氫氯酸(4mol/L，醋酸乙酯溶液)及甲醇並攪拌。將此混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製，得到標題化合物(2.8mg)。

【0292】

[實施例 14]

(S)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-酮

除了取代參考例 F-2 而使用參考例 F-21 以外，依與實施例 3 相同的方法獲得標題化合物。

【0293】

[實施例 15]

(S)-4-(3-(1-((3-甲基吡啉-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-1-基)苯甲酸甲酯

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-6 以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0294】

[實施例 16]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸

於參考例 G-1(26mg)、甲醇(0.5mL)及 THF(0.5mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)。將反應混合物於室溫攪拌一晚。將反應混合物藉由鹽酸(2mol/L)中和。將此混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(9.5mg)。

【0295】

[實施例 17]

(S)-6-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸

除了取代參考例 G-1 而使用參考例 G-2 以外，依與實施例 16 相同的方法獲得標題化合物。

【0296】

[實施例 18]

(S)-2-((3-(1-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸

除了取代參考例 G-1 而使用參考例 G-3 以外，依與實施例 16 相同的方法獲得標題化合物。

【0297】

[實施例 19]

(S)-2-((3-(2-側氧基-1-苯基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸

除了取代參考例 G-1 而使用參考例 G-4 以外，依與實施例 16 相同的方法獲得標題化合物。

【0298】

[實施例 20]

(S)-1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

於參考例 G-5(118mg)、甲醇(0.5mL)及 THF(0.5mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)。將反應混合物於室溫攪拌一晚。將反應混合物藉由鹽酸(2mol/L)中和，攪拌 20 分鐘。濾取析出物，將所得固體乾燥得到標題化合物(44mg)。

【0299】

[實施例 21]

(S)-4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲酸鹽酸鹽

於實施例 15(257mg)、甲醇(1mL)及 THF(1mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 2mL)。將反應混合物於室溫攪拌 3 小時。對反應混合物加入鹽酸(2mol/L, 5mL)並中和。將此混合物於減壓下濃縮。對所得殘渣加入二氯甲烷及無水硫酸鎂。將混合物攪拌 10 分鐘。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液於減壓下濃縮。對所得殘渣添加二氯甲烷及氫氯酸(4mol/L, 醋酸乙酯溶液 1mL)並攪拌。此混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(120mg)。

【0300】

[實施例 22]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(萘-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

於參考例 G-23(154mg)、醋酸乙酯(1mL)及甲醇(0.5mL)之混合物中加入氫氯酸(4mol/L, 醋酸乙酯溶液 2mL)。將反應混合物加熱

回流 2 小時。將反應混合物放冷至室溫後，於減壓下濃縮。將反應混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(107mg)。

【0301】

[實施例 23]

2-((4-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將參考例 G-6(73mg)、二氯甲烷(0.5mL)及三氟醋酸(0.5mL)之混合物加熱回流 1 小時。反應混合物放冷至室溫後，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(39mg)。

【0302】

[實施例 24]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-6-甲氧基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將參考例 G-7(145mg)、水(0.5mL)及濃硫酸(0.024mL)之混合物於 90°C 攪拌 3 小時。反應混合物放冷至室溫後，加入甲醇(0.5mL)及氫氧化鋰·一水合物(95mg)。將反應混合物於室溫攪拌一晚。對反應混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(85mg)。

【0303】

[實施例 25]

2-(((3R, 4R)-3-(1-(4'-羧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫

-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-7 而使用參考例 G-8 以外，依與實施例 24 相同的方法獲得標題化合物。

【0304】

[實施例 26]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-7 而使用參考例 G-9 以外，依與實施例 24 相同的方法獲得標題化合物。

【0305】

[實施例 27]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將參考例 G-45(65mg)、甲醇(0.2mL)、水(1mL)及濃硫酸(0.04mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。於反應混合物加入氫氧化鋰·一水合物(100mg)並依 50°C 攪拌 1 小時。將反應混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(27mg)。

【0306】

[實施例 28]

(S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-(3-甲基-[1,1'-

聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-2 而使用參考例 F-13 以外，依與實施例 3 相同的方法獲得標題化合物。

【0307】

[實施例 29]

(S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-2 而使用參考例 F-14 以外，依與實施例 3 相同的方法獲得標題化合物。

【0308】

[實施例 30]

(R)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1-(3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-2 而使用參考例 F-15 以外，依與實施例 3 相同的方法獲得標題化合物。

【0309】

[實施例 31]

(S)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-16 以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0310】

[實施例 32]

(S)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)

吡咯啉-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-17 以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0311】

[實施例 33]

(S)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-18 以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0312】

[實施例 34]

(S)-4'-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-甲腈

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-19 以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0313】

[實施例 35]

(S)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-1 而使用參考例 F-20 以外，依與實施例 1 相同的方法獲得標題化合物。

【0314】

[實施例 36]

(S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1-(4-(吡啶-4-基)

苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽

於參考例 F-22(43mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(22mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (127mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=80/20~30/70)進行精製。對所得生成物加入氫氯酸(4mol/L，醋酸乙酯溶液)及甲醇並攪拌。將此混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物(25mg)。

【0315】

[實施例 37]

(S)-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

除了取代參考例 F-2 而使用參考例 F-23 以外，依與實施例 3 相同的方法獲得標題化合物。

【0316】

[實施例 38]

(R)-3'-甲基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯

除了取代參考例 F-2 而使用參考例 F-24 以外，依與實施例 3 相同的方法獲得標題化合物。

【0317】

[實施例 39]

(S)-3'-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-

側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸

將實施例 G-10(20mg)、甲醇(0.5mL)、THF(0.5mL)及氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)之混合物於室溫攪拌一晚。對反應混合物加入鹽酸(2mol/L, 2.5mL)並攪拌。將此混合物於減壓下濃縮。對所得殘渣加入甲醇並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒:水/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(6.3mg)。

【0318】

[實施例 40]

(S)-2'-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸

除了取代實施例 G-10 而使用實施例 G-11 以外，依與實施例 39 相同的方法獲得標題化合物。

【0319】

[實施例 41]

(S)-4-(5-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸

除了取代實施例 G-10 而使用實施例 G-12 以外，依與實施例 39 相同的方法獲得標題化合物。

【0320】

[實施例 42]

(S)-4-羥基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸

除了取代參考例 G-1 而使用實施例 G-13 以外，依與實施例 16

相同的方法獲得標題化合物。

【0321】

[實施例 43]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸

除了取代參考例 G-1 而使用實施例 G-14 以外，依與實施例 16 相同的方法獲得標題化合物。

【0322】

[實施例 44]

(S)-2-羥基-4'-((3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸

除了取代參考例 G-1 而使用實施例 G-15 以外，依與實施例 16 相同的方法獲得標題化合物。

【0323】

[實施例 45]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-2-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸

於參考例 G-16(207mg)、甲醇(0.5mL)及 THF(0.5mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)。將反應混合物於室溫攪拌一晚。將反應混合物藉由鹽酸中和。將此混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(109mg)。

【0324】

[實施例 46]

(S)-2-((3-(1-(6-(4-羧基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸

於參考例 G-17(455mg)、甲醇(0.5mL)及 THF(0.5mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)。將反應混合物於室溫攪拌一晚。將反應混合物藉由鹽酸(2mol/L)中和，濾取析出物。將所得固體藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(280mg)。

【0325】

[實施例 47]

(S)-4'-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸

於實施例 37(48mg)、甲醇(0.5mL)及 THF(0.5mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。對反應混合物加入鹽酸(2mol/L, 2.5mL)並混合。將此混合物於減壓下濃縮。對所得殘渣加入甲醇並混合。將不溶液藉由矽藻土去除，濾液於減壓下濃縮。所得殘渣藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(17mg)。

【0326】

[實施例 48]

(R)-3'-甲基-4'-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啉-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-聯苯基]-4-羧酸

除了取代實施例 37 而使用實施例 38 以外，依與實施例 47 相同的方法獲得標題化合物。

【0327】

[實施例 49]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-3-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將參考例 G-18(450mg)及濃鹽酸(2mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。將反應混合物於室溫靜置，濾取析出物。將所得固體以冷水洗淨、乾燥。將所得生成物之一部分(222mg 中之 26mg) 藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(15mg)。

【0328】

[實施例 50]

(S)-2-((3-(1-(6-(4-羧基-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將參考例 G-19(413mg)及濃鹽酸(2mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和，藉過濾器去除不溶物。將濾液藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=90/10~70/30~10/90)進行精製，得到標題化合物(224mg)。

【0329】

[實施例 51]

(S)-2-((3-(1-(3'-羧基-2,4'-二羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)異菸鹼酸

將參考例 G-20(188mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射

下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物於冰冷攪拌下加入濃硫酸 (0.2mL)。將反應混合物加熱回流 4 日。反應混合物放冷至室溫後，加入氫氧化鈉水溶液 (5mol/L) 中和。濾取析出物。將所得固體藉由 ODS 管柱層析 (洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70) 進行精製，得到標題化合物 (16mg)。

【0330】

[實施例 52]

(S)-2-((3-(1-(6-(3-羧基-4-羥基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸

除了取代參考例 G-20 而使用參考例 G-21 以外，依與實施例 51 相同的方法獲得標題化合物。

【0331】

[實施例 53]

(S)-2-((3-(1-(3'-羧基-3,4'-二羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)異菸鹼酸

將參考例 G-22 (77mg)、水 (0.5mL) 及濃硫酸 (0.5mL) 之混合物加熱回流 7 小時。反應混合物放冷至室溫後，加入氫氧化鈉水溶液 (5mol/L, 4mL)。此混合物於室溫攪拌一晚。將反應混合物藉由 ODS 管柱層析 (洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70) 進行精製，得到標題化合物 (3mg)。

【0332】

[實施例 54]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-24 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0333】

[實施例 55]

(S)-2-((3-(1-(4-(二甲基胺基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-25 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0334】

[實施例 56]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-苯氧基苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-26 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0335】

[實施例 57]

(S)-2-((3-(1-(4-苄基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-27 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0336】

[實施例 58]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(對甲苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-28 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0337】

[實施例 59]

(S)-2-((3-(1-(4-氯苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-29 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0338】

[實施例 60]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-(甲基硫基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-30 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0339】

[實施例 61]

(S)-2-((3-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-31 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0340】

[實施例 62]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-32 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0341】

[實施例 63]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-33 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0342】

[實施例 64]

(S)-2-((3-(1-(4-氟基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-34 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0343】

[實施例 65]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-硝基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-35 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0344】

[實施例 66]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(喹啉-3-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-36 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0345】

[實施例 67]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-咪啉基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-37 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0346】

[實施例 68]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-苯基環己基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-38 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0347】

[實施例 69]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-乙烯基苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-39 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0348】

[實施例 70]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-40 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0349】

[實施例 71]

(S)-2-((3-(1-苄基-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-41 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0350】

[實施例 72]

(S)-2-((3-(1-(4-環丙基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-42 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0351】

[實施例 73]

(S)-2-((3-(1-(4-羥基苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-43 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0352】

[實施例 74]

(S)-1-甲基-2-((3-(1-(4'-(甲基磺醯胺)-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑

-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-44 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0353】

[實施例 75]

(S)-(4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲醯基)甘胺酸

於參考例 K-1(7.7mg)、甲醇(0.5mL)及 THF(0.5mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 1mL)。將反應混合物於室溫攪拌 6 小時。對反應混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(2.5mg)。

【0354】

[實施例 76]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-6 而使用參考例 G-46 以外，依與實施例 23 相同的方法獲得標題化合物。

【0355】

[實施例 77]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-5-((羧甲基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將參考例 G-47(92mg)、甲醇(0.5mL)、水(0.5mL)及濃硫酸

(0.022mL)之混合物加熱回流 1 小時。反應混合物放冷至室溫後，加入氫氧化鋰·一水合物(70mg)，於室溫攪拌一晚。對反應混合物藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒:甲酸水溶液(0.1%))/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(33mg)。

【0356】

[實施例 78]

(S)-2-((3-(1-(6-((羧甲基)胺甲醯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

除了取代參考例 G-47 而使用參考例 K-4 以外，依與實施例 77 相同的方法獲得標題化合物。

【0357】

[實施例 79]

(S)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-22(285mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(250mg)及二氯甲烷(2mL)之混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (561mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(2mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒:正己烷/醋酸乙酯=80/20~0/100)進行精製，得到標題化合物(363mg)。

【0358】

[實施例 80]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪

唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲腈

將實施例 79(351mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(77mg)、氰化鋅(155mg)及 NMP(3mL)之混合物，於微波照射下，依 120°C 攪拌 90 分鐘。將反應混合物加入至醋酸乙酯及水之混合物中並攪拌。將此混合物藉矽藻土過濾，濾液藉醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷 / 醋酸乙酯 / 甲醇 = 80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(68mg)。

【0359】

[實施例 81]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 80(190mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物於冰冷下加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)直到生成析出物。濾取析出物。將所得固體藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(25mg)。

【0360】

[實施例 82]

(S)-2-((3-(1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-6(150mg)及濃鹽酸(2mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和。對此混合物加入 DMSO 稀釋後，藉由 ODS 管柱層析(洗提溶

媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(83mg)。

【0361】

[實施例 83]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-8(199mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和。對此混合物加入 DMSO 稀釋後，藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(101mg)。

【0362】

[實施例 84]

(S)-2-((3-(1-(4'-羧基-2-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-10(178mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和後，藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製。將所得生成物之一部分(107mg 中之 16mg) 藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：甲酸水溶液(0.1%)/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(8mg)。

【0363】

[實施例 85]

(S)-2-((3-(1-(6-(4-羧基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-12(195mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和。對此混合物加入 DMSO 稀釋後，將不溶物藉矽藻土去除。對濾液藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(60mg)。

【0364】

[實施例 86]

(S)-2-((3-(1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-14(58mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和後減壓濃縮。對所得殘渣加入 DMSO 後，將不溶物藉矽藻土去除。對濾液藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=90/10~30/70)進行精製，得到標題化合物(2.2mg)。

【0365】

[實施例 87]

(S)-1-甲基-2-((3-(2-側氧基-1-苯基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-16(75mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和。對此混合物加入 DMSO 稀釋後，藉由 ODS 管柱層析(洗提溶媒：水/乙腈=98/2~30/70)進行精製，得到標題化合物(48mg)。

【0366】

[實施例 88]

(R)-2-((3-(1-(6-(4-羧基苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸

將實施例 K-18(207mg)及濃鹽酸(1mL)之混合物，於微波照射下，依 110°C 攪拌 1 小時。對反應混合物加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L)中和。濾取析出物，將所得固體乾燥得到標題化合物(40mg)。

【0367】

[實施例 89]

(S)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯基]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

於參考例 F-21(35mg)、3-甲基-2-吡啶甲醛(18mg)及二氯甲烷(1mL)之混合物中加入 NaBH(OAc)₃(94mg)。將此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。對反應混合物加入甲醇(1mL)，攪拌 30 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣藉由胺基矽膠管柱層析(洗提溶媒：正己烷/醋酸乙酯/甲醇=80/20/0~0/100/0~0/90/10)進行精製，得到標題化合物(32mg)。

【0368】

[實施例 90]

(S)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

除了取代參考例 F-21 而使用參考例 F-22 以外，依與實施例 89 相同的方法獲得標題化合物。

【0369】

[實施例 91]

(S)-4'-((3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二

氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)- [1,1'-聯苯基]-4-羧酸

於實施例 G-48(72mg)、甲醇(1mL)及 THF(1mL)之混合物中加入氫氧化鈉水溶液(5mol/L, 2mL)。將反應混合物依室溫攪拌 4 小時。對反應混合物加入鹽酸(2 mol/L, 5mL)後，於冰冷下攪拌 30 分鐘。濾取析出物，將所得固體乾燥得到標題化合物(37mg)。

【0370】實施例之化學構造式、物性值及 PHD2 抑制活性(參照試驗例 1)表示於以下表。

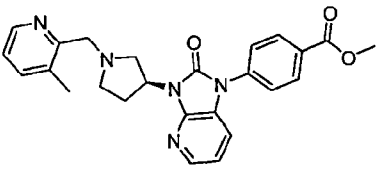
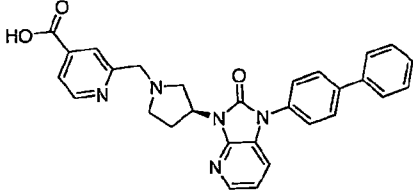
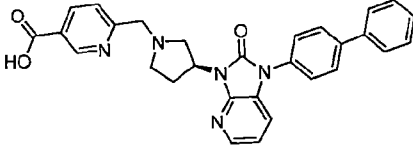
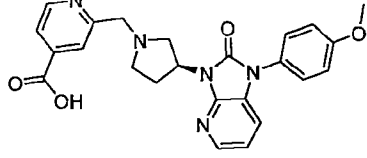
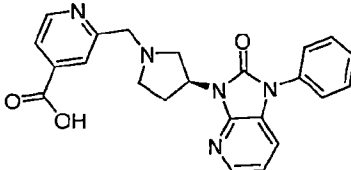
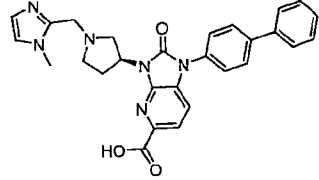
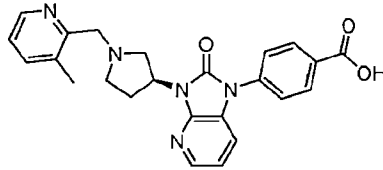
【0371】

[表 2]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
1		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.30-2.48 (4H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.10-3.13 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 5.25-5.38 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.54 (4H, m), 7.56-7.66 (4H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.42 (1H, m)	8.43
2		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25-2.41 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.89-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.21-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.36-7.52 (3H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.79
3		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.23-2.40 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.89-3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-3.89 (2H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.56-7.64 (4H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	3.90
4		MS(ESI/APCI, m/z): 448(M+H) ⁺	3.45
5		MS(ESI/APCI, m/z): 437(M+H) ⁺	2.98
6		MS(ESI/APCI, m/z): 451(M+H) ⁺	*34%
7		MS(ESI/APCI, m/z): 437(M+H) ⁺	15.64

【0373】

[表 4]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
15		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28–2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47–2.57 (1H, m), 2.98–3.10 (3H, m), 3.15–3.23 (1H, m), 3.82–3.98 (5H, m), 5.24–5.35 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.06–7.11 (1H, m, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.46 (1H, m), 7.62–7.67 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.17–8.23 (2H, m), 8.37–8.40 (1H, m)	64.50
16		MS(ESI/APCI, m/z): 492(M+H) ⁺	0.14
17		MS(ESI/APCI, m/z): 492(M+H) ⁺	0.52
18		MS(ESI/APCI, m/z): 446(M+H) ⁺	1.95
19		MS(ESI/APCI, m/z): 416(M+H) ⁺	6.34
20		MS(ESI/APCI, m/z): 495(M+H) ⁺	6.71
21		MS(ESI/APCI, m/z): 430(M+H) ⁺	*39%

【0374】

[表 5]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
22		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.29 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08-8.16 (3H, m), 12.79 (1H, brs)	0.30
23		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.56 (3H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.55 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.72 (1H, brs)	5.50
24		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.77-3.83 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.99-5.09 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86-7.96 (4H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 12.34-13.27 (2H, m)	0.11
25		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.82-2.90 (1H, m), 2.94-3.26 (3H, m), 3.85 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.99-5.15 (1H, m), 5.67-5.86 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 8.04-8.11 (3H, m), 12.50-13.28 (2H, m)	0.11
26		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.32 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.81-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.18 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 12.41-13.27 (2H, m)	0.13
27		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.01-5.11 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 7.85-7.97 (5H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 12.91 (2H, brs)	0.11
28		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.22 (3H, d, J=5.3Hz), 2.29-2.41 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.90-3.11 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.95-6.97 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 8.06-8.09 (1H, m)	28.2

【0375】

[表 6]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
29		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.26-2.39 (4H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.91-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 5.21-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.24-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.46-7.58 (4H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	2.09
30		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.21 (3H, d, J=5.3Hz), 2.27-2.40 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.01-3.12 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.18-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.29-7.64 (8H, m), 8.07-8.09 (1H, m)	3.48
31		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.25-5.37 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.49-7.61 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.41 (1H, m)	12.45
32		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.83-3.98 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.41 (1H, m)	42.10
33		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.98-3.12 (3H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 5.24-5.40 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.28-7.63 (9H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	*41%
34		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.27-2.60 (5H, m), 2.99-3.11 (3H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.25-5.39 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.62-7.80 (8H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	5.70
35		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.28-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=5.2, 7.8Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.57-7.73 (5H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	80.5

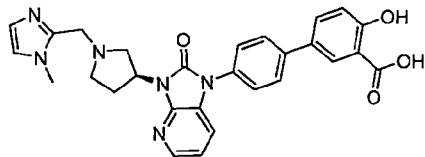
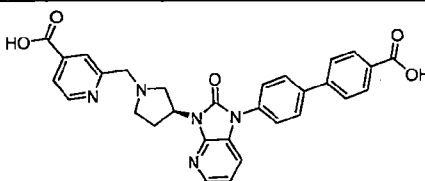
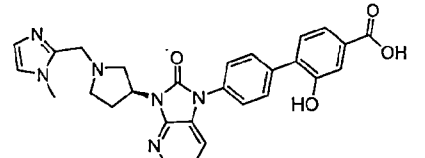
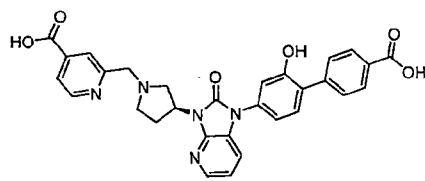
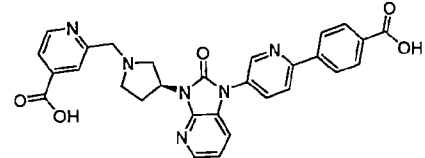
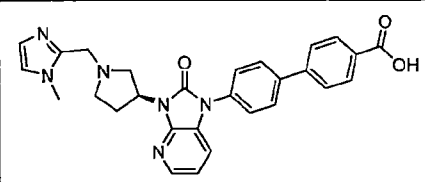
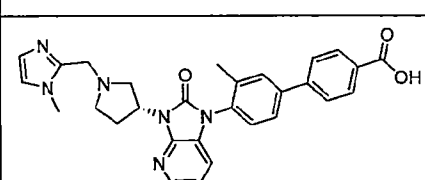
【0376】

[表 7]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
36		MS(ESI/APCI, m/z) : 452(M+H) ⁺	1.51
37		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.26-2.39 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.22-5.33 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.12-8.17 (2H, m)	6.28
38		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.23 (3H, d, J=5.3Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.00-3.11 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m)	4.63
39		MS(ESI/APCI, m/z) : 511(M+H) ⁺	0.34
40		MS(ESI/APCI, m/z) : 511(M+H) ⁺	0.76
41		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.27 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 8.06-8.14 (3H, m), 8.17 (1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 8.25-8.30 (3H, m), 8.93-8.96 (1H, m), 13.11 (1H, brs)	1.46

【0377】

[表 8]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
42		MS (ESI/APCI, m/z) : 511 (M+H) ⁺	0.32
43		MS (ESI/APCI, m/z) : 536 (M+H) ⁺	0.20
44		MS (ESI/APCI, m/z) : 511 (M+H) ⁺	0.97
45		MS (ESI/APCI, m/z) : 552 (M+H) ⁺	0.27
46		MS (ESI/APCI, m/z) : 537 (M+H) ⁺	0.15
47		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.1Hz), 7.07 (1H, d, J=1.1Hz), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 13.06 (1H, brs)	0.41
48		MS (ESI/APCI, m/z) : 509 (M+H) ⁺	0.35

【0378】

[表 9]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
49		MS(ESI_APCI, m/z): 555(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.30 (1H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.82-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.00-5.14 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.02-8.08 (3H, m), 10.21 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.12
50		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17-2.29 (1H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.18 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 8.93 (1H, dd, J=0.7, 2.6Hz), 12.90 (2H, brs)	0.14
51		MS(ESI_APCI, m/z): 568(M+H) ⁺	0.14
52		MS(ESI_APCI, m/z): 553(M+H) ⁺	0.28
53		MS(ESI_APCI, m/z): 568(M+H) ⁺	0.14
54		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.28 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.80-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.17 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.71-7.79 (3H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.77
55		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.11-2.26 (1H, m), 2.38-2.57 (1H, m), 2.81-3.02 (10H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.98-5.12 (1H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	0.49

【0379】

[表 10]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
56		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.10-2.27 (1H, m), 2.38-2.54 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.05-7.24 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	0.41
57		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.54 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.00-5.12 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.71
58		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.73 (1H, brs)	1.02
59		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.58-7.67 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.75 (1H, brs)	0.18
60		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.83-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	0.59
61		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.38 (2H, q, J=7.4Hz), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	7.07
62		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.54-7.61 (2H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	1.85

【0380】

[表 11]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
63		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.28 (1H, m), 2.36-2.49 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	1.92
64		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.80-7.86 (2H, m), 8.02-8.08 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	7.89
65		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.88-7.95 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.39-8.45 (2H, m), 12.82 (1H, brs)	2.40
66		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17-2.30 (1H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 2.83-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.08-8.15 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=2.5Hz), 9.12 (1H, d, J=2.5Hz), 12.82 (1H, brs)	1.17
67		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12-2.27 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.72-3.79 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00-5.13 (1H, m), 7.02-7.13 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.52
68		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.58-1.69 (2H, m), 1.88-2.57 (9H, m), 2.74-3.12 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.27-4.39 (1H, m), 4.89-5.01 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33-7.49 (5H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 12.79 (1H, brs)	8.15
69		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.36-2.56 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.7Hz), 6.82 (1H, dd, J=11.0, 17.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53-7.58 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.50

【0381】

[表 12]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
70		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 3.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	1.45
71		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12-2.25 (1H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.98-5.10 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	13.9
72		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.69-0.78 (2H, m), 0.96-1.06 (2H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.36-2.49 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.10
73		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.26 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-2.99 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00-5.11 (1H, m), 6.87-6.93 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.82 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)	3.00
74		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 9.93 (1H, s), 12.78 (1H, brs)	1.85
75		MS(ESI_APCI, m/z) : 487 (M+H) ⁺	99.90
76		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.61-1.85 (4H, m), 2.22-2.52 (2H, m), 2.84-2.99 (3H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.77-3.95 (7H, m), 3.98-4.12 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.57 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.72-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 12.79 (1H, brs)	9.74

【0382】

[表 13]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
77		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.19-2.34 (1H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 3.80-3.91 (5H, m), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.26-5.39 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.58 (4H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.73-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.84 (1H, t, J=5.9Hz)	0.61
78		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 5.03-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.93 (1H, dd, J=0.8, 2.3Hz), 9.06 (1H, t, J=6.0Hz), 12.80 (2H, brs)	11.0
79		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25-2.40 (1H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.80-3.91 (2H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.69-8.72 (2H, m)	32.85
80		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.29-2.41 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 3.89-3.91 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.68-8.74 (2H, m)	65.88
81		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.28 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.65-8.72 (2H, m), 12.74 (1H, brs)	0.50
82		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 7.53-7.63 (4H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz)	0.13
83		MS(ESI/APCI, m/z): 539(M+H) ⁺	0.14

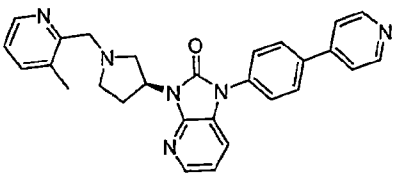
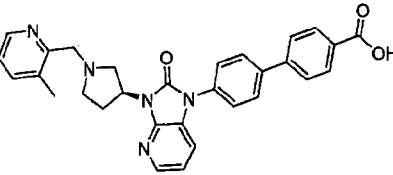
【0383】

[表 14]

實施例 編號	構造式	物性資料	IC ₅₀ (μ M)
84		MS(ESI_APCI, m/z) : 555 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.46 (1H, s), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 10.30 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.15
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.30 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.05-5.17 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.25-8.32 (3H, m), 8.95 (1H, dd, J=0.5, 2.6Hz), 12.95 (2H, brs)	0.18
86		MS(ESI_APCI, m/z) : 495 (M+H) ⁺	0.27
87		MS(ESI_APCI, m/z) : 419 (M+H) ⁺	3.99
88		MS(ESI_APCI, m/z) : 540 (M+H) ⁺	0.27
89		MS(ESI_APCI, m/z) : 478 (M+H) ⁺	3.17

【0384】

[表 15]

90		MS (ESI/APCI, m/z) : 463 (M+H) ⁺	7.46
91		MS (ESI/APCI, m/z) : 506 (M+H) ⁺	0.96

【0385】

試驗例 1 PHD2 抑制試驗

(1)人體 PHD2₁₈₄₋₄₁₈ 之表現・調製

依以下方法表現・調製含有由 GenBank 登錄 ID : CAC42509 所示蛋白質之 184~418 號之胺基酸殘基的人體 PHD2₁₈₄₋₄₁₈。

將於人體 PHD2₁₈₄₋₄₁₈ 之表現構築質體(construct)中插入了 N-端組胺酸標籤者導入至 pET-30a(+)載體，確認序列。將此載體導入至 BL21(DE3)株中，藉由含有抗生素之 LB 培養基依 37°C 進行培養。培養後，將細胞溶解溶液加入至細胞，藉超音波破碎進行破碎懸浮。將破碎懸浮液離心，使用 Ni 管柱將上清液精製，得到人體 PHD2₁₈₄₋₄₁₈。

(2)試驗方法

以於含有人體 HIF-1 α 之 556~574 號胺基酸殘基(部分胜肽)的 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ 之 N-端插入了 FITC-Ahx 的人體 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄(FITC 標籤化 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄)作為基質。使用 FITC 標籤化 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄，藉由 FITC 標籤化 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ 之螢光偏光變化，依以下方法評價 2-酮戊

二酸(2-oxoglutarate)與試驗化合物(PHD 抑制劑)的競爭性抑制。

將酵素(人體 PHD₂₁₈₄₋₄₁₈)及基質藉由含有 10mM HEPES、150mM NaCl、10 μ M MnCl₂·4H₂O、2 μ M 2-酮戊二酸及 0.05% Tween-20 的分析緩衝液(pH7.4)稀釋。將試驗化合物藉由 DMSO 稀釋。將試驗化合物、人體 PHD₂₁₈₄₋₄₁₈ 事先添加至 384 孔盤(Corning, 黑色、不透明底),藉由添加 FITC 標籤化 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ 而開始反應。依 37°C 培養 60 分鐘後,藉由 PHERAstar FSX(BMG Labtech)測定螢光偏光(激發波長 470nm、螢光波長 530nm)。測定各孔之螢光偏光,根據試驗物質未添加群之值計算試驗化合物之人體 PHD2 結合抑制活性。

(3)結果

如上表所示,本發明之化合物係抑制 PHD2 與 HIF-1 α 的結合。從而,本發明之化合物明顯可用於作為 PHD2 抑制劑。

【0386】

試驗例 2 大腸炎模式之治療效果

(1)TNBS 誘發大腸炎模式小鼠

將 TNBS 投予至小鼠大腸內而於大腸局部性引起炎症,已知腸道內之屏障機能發生破綻,腸繫膜之穿透性亢進。因此,以藉由試驗化合物之經口投予所造成之腸繫膜之穿透性抑制作用作為藥效指標進行評價。

(2)試驗方法

使用 8 周齡之 SLC:SD 雄性小鼠(日本 SLC)。於戊巴比妥麻醉下將經 50%乙醇調整之 28mg/mL TNBS 對大腸內之距肛門 8cm 之部位投予 300 μ L,引起炎症。對溶媒處置群係投予 50%乙醇 300 μ L。

於投予 TNBS 前進行絕食 48 小時。次日起將藉 0.05% 甲基纖維素溶液所調製之試驗化合物(3mg/kg)依 1 日 1 次進行經口投予，投予共 3 日。投予 3 日後，於試驗化合物投予經 4 小時後將 50mg/kg FITC 進行經口投予，4 小時後於異氟醚麻醉下由頸靜脈進行採血。將血清離心分離，藉由 PHERAstar FSX(BMG Labtech)檢測螢光強度，藉此測定經由腸繫膜而穿透至循環血中的 FITC 濃度。

將試驗化合物之腸繫膜之穿透性抑制率於試驗物質未添加群中的值設為 0、於 TNBS 未處置群之值設為 100 而計算。

(3)結果

以下表示各試驗化合物之腸繫膜之穿透性抑制率(%，平均值)(Inhibition)。

[表 16]

實施例編號	抑制率 (%)	實施例編號	抑制率 (%)
39	95	47	85
40	84	49	82
41	74	82	96
43	59	83	85
45	51	84	117
46	63	85	101

因 TNBS 投予而亢進之 FITC 之腸道膜穿透性，係藉由本發明化合物之投予而受到抑制。從而，闡明了本發明之化合物可用作為炎症性腸病的治療劑。

【0387】

試驗例 3 大腸組織中之化合物濃度

(1)小鼠 PK 試驗

將藉 0.05% 甲基纖維素所調製之試驗化合物(3mg/kg/5mL)對非絕食下小鼠(SD, 8 周齡, 雄性, 日本 SLC)進行經口投予。於投予 0.25、0.5、1、2、4、6 及 8 小時後由頸部靜脈進行採血, 於異氟醚麻醉下剖腹, 摘出大腸。採集遠端大腸 5cm 左右並切開, 將所摘出之大腸於培養皿上使用生理食鹽水洗淨。洗淨後, 將大腸藉小剪刀絞碎, 將其 150mg 左右移至管中。於管中添加生理食鹽水 100 μ L, 將混合物藉由細胞破碎裝置(shake master)(1000rpm \times 30 分鐘)進行均質, 作為最終體積, 添加 4 倍量之生理食鹽水而調製檢體。藉由使用了液體層析質量分析(LC/MS)之定量分析測定大腸組織中與血漿中之試驗化合物濃度。

(2)大腸組織中與血漿中之試驗化合物濃度

如下表所示, 本發明之化合物係相較於血漿中濃度, 很明顯地於大腸組織中之濃度較高。從而, 本發明之較佳化合物係對大腸組織特異性地作用的 PHD2 抑制劑。

[表 17]

實施例編號	Cmax	AUC	Plasma	Colon	C / P
39	7	2090	3	214	71
40	<1	NC	<1	209	>209
43	8	2111	2	84	42
45	2	401	<1	87	>87
46	3	314	<1	174	>174
47	60	20011	18	317	18
49	4	898	<1	201	>201
83	5	1292	<1	54	>54
84	1	76	<1	99	>99
85	1	117	<1	164	>164

表中記號係以下意義。

Cmax：試驗化合物之經口投予時的最高血漿中濃度(ng/mL)

AUC：血漿中試驗化合物濃度-時間曲線下面積(ng*min/mL)

Plasma：8 小時後之血漿中試驗化合物之濃度(ng/mL)

Colon：8 小時後之大腸組織中試驗化合物之濃度(ng/g)

C/P：上述 Colon 與 Plasma 之比

NC：Not Calculated(算出界限以下)

(產業上之可利用性)

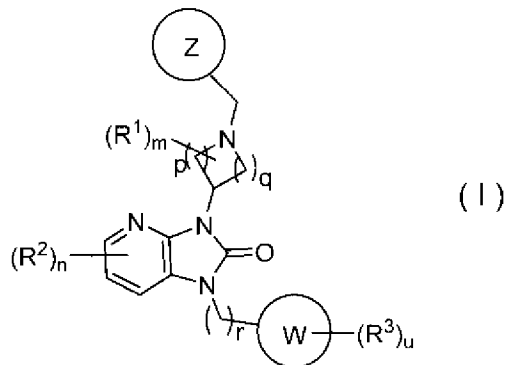
【0388】本發明之化合物或其藥理學上所容許之鹽可用作為炎症性腸病的治療劑。

【符號說明】

無

申請專利範圍

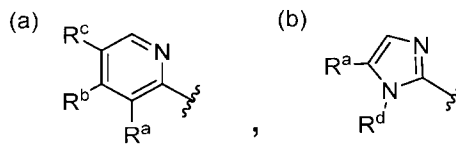
1. 一種式(I)所示化合物或其藥理學上所容許之鹽；



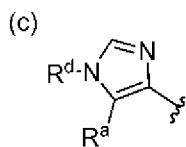
[式中，

環 W 為 C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元環雜芳基、9 或 10 元環雜芳基、C₃₋₈ 環烷基、或 3~8 元環雜環烷基；

環 Z 為選自由以下(a)~(c)所構成之群之基：



及



(式中，R^a、R^b 及 R^c 分別獨立為氫原子、鹵原子、C₁₋₆ 烷基、氰基、羥基或羧基；

R^d 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基)

R¹ 為氫原子、鹵原子、C₁₋₆ 烷基、氰基、羥基或羧基(m 為 2 或 3 時，2 個以上之 R¹ 亦可彼此不同)；

2023.04.26 替換本

R^2 為氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、 $-CO_2R^4$ 或 $-CONR^5R^{5'}$ (n 為 2 或 3 時，2 個以上之 R^2 亦可彼此不同)；

R^4 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^5 及 $R^{5'}$ 分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 3~8 元環雜環烷基；

R^3 為氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氫硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^8R^{8'}$ 、或以下基 A (u 為 2 或 3 時，2 個以上之 R^3 亦可彼此不同)；

R^6 及 $R^{6'}$ 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^7 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^8 及 $R^{8'}$ 分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 3~8 元環雜環烷基；

基 A 為選自由以下(a)~(h)所構成之群之基：

(a)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C_{6-10} 芳基，

(b)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 5 或 6 元環雜芳基，

(c)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，

(d)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C_{6-10} 芳氧基，

(e)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 5 或 6 元環

雜芳基 C₁₋₆ 烷基，

(f)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 5 或 6 元環雜芳氧基，

(g)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 C₃₋₈ 環烷基，及

(h)非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的 3~8 元環雜環烷基；

取代基群 B 係由鹵原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、氰基、-NR⁹R^{9'}、-NR⁹SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰ 及 -CONR¹¹R^{11'}所構成之群；

R⁹ 及 R^{9'} 分別獨立為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁰ 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

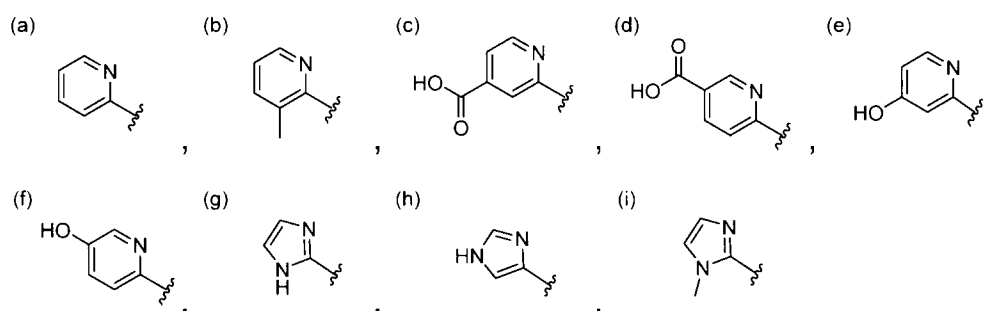
R¹¹ 及 R^{11'} 分別獨立為氫原子、C₁₋₆ 烷基、羧基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 3~8 元環雜環烷基；

m、n 及 u 分別獨立為 1 至 3 之整數；

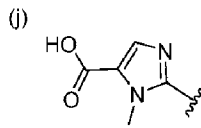
p 及 q 分別獨立為 1 或 2；

r 為 0 至 6 之整數]。

2. 如請求項 1 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，環 Z 為選自由以下(a)~(j)所構成之群之基；



及



3. 如請求項 2 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，環 W 為苯基、或 5 或 6 元環雜芳基。

4. 如請求項 3 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，r 為 0。

5. 如請求項 4 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，p 為 2 且 q 為 1。

6. 如請求項 5 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，R¹ 為氫原子或鹵原子。

7. 如請求項 6 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，

R² 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羧基或 -CONR⁵R^{5'}；

R⁵ 及 R^{5'} 分別獨立為氫原子、羧基 C₁₋₆ 烷基、或 3~8 元環雜環烷基。

8. 如請求項 7 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係如下之化合物，

R³ 為氫原子、鹵原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基氫硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、羥基、氰基、-CO₂R⁷、-CONR⁸R^{8'} 或基 A；

R⁷ 及 u 係與請求項 1 相同意義；

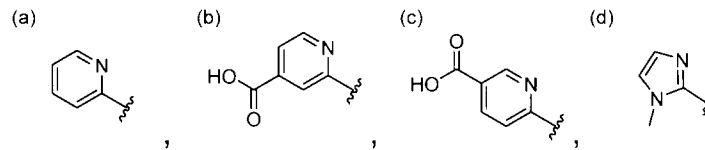
R⁸ 及 R^{8'} 分別獨立為氫原子或羧基 C₁₋₆ 烷基；

基 A 為非取代或經選自取代基群 B 之 1 至 3 個基所取代的苯基、

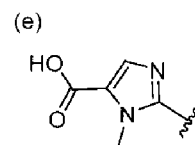
或非取代 5 或 6 元環雜芳基；

取代基群 B 係鹵原子、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、氰基或羧基。

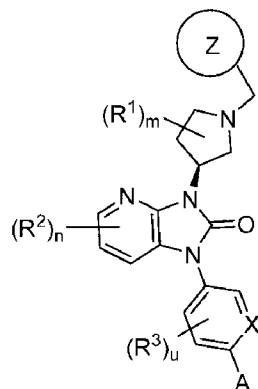
9. 如請求項 8 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，環 Z 為選自由以下(a)~(e)所構成之群之基：



及



10. 如請求項 9 之化合物或其藥理學上所容許之鹽；其係下式所示化合物：



[式中，

X 為 CR³ 或 N；

u 為 1 或 2；

R¹ 係與請求項 6 相同意義；

R^2 係與請求項 7 相同意義；

R^3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基或羥基；

基 A 係與請求項 8 相同意義；

環 Z 係與請求項 9 相同意義；

m 及 n 係與請求項 1 相同意義]。

11. 如請求項 1 之化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中，

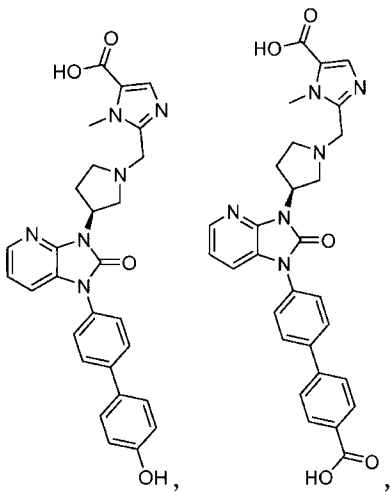
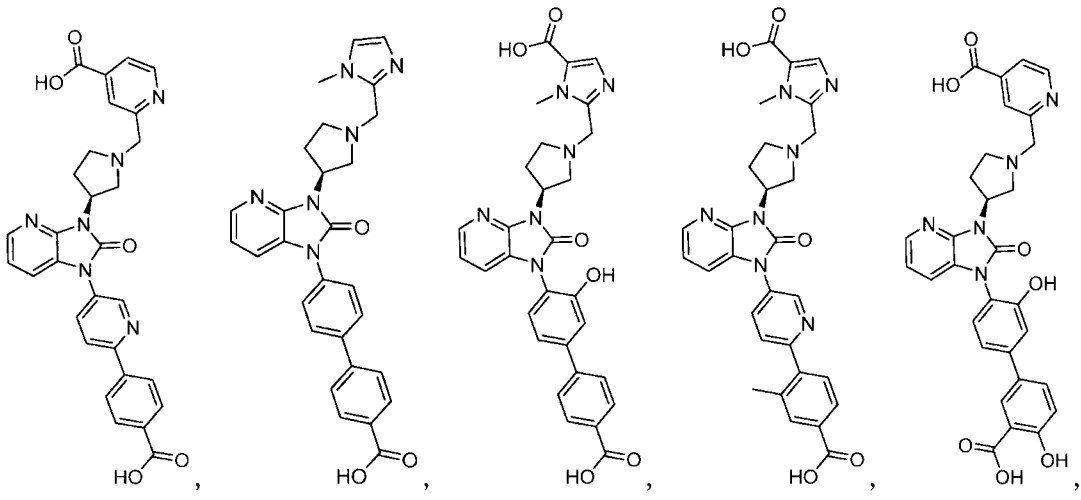
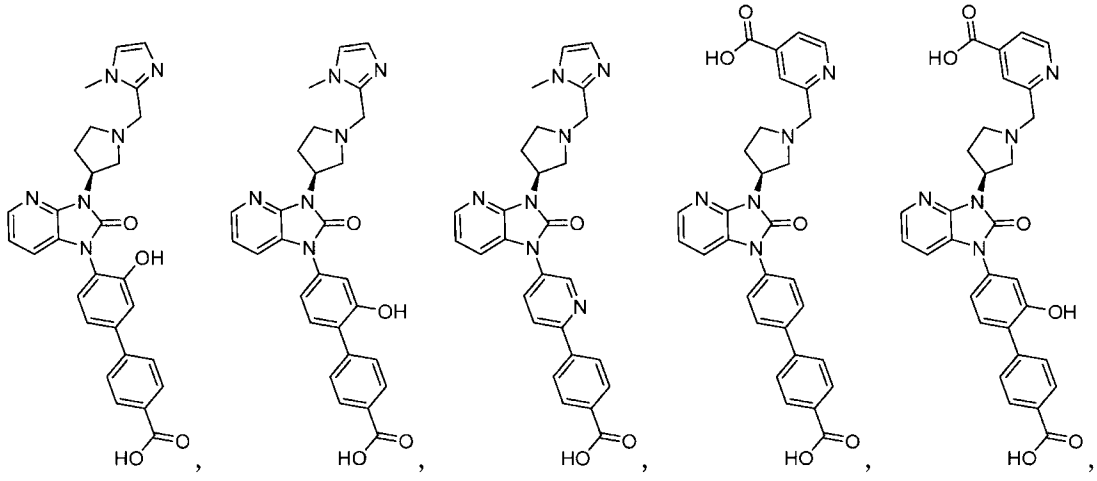
u 為 2 或 3；

1 個 R^3 為基 A；

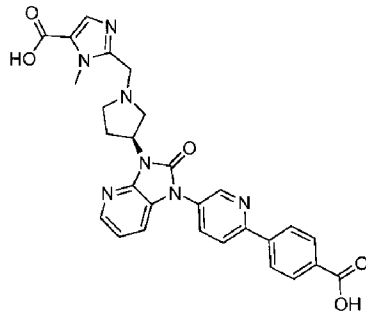
除此以外之 R^3 分別獨立為氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基氫硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-CO_2R^7$ 或 $-CONR^8R^{8'}$ ；

基 A、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 R^8 及 $R^{8'}$ 係與請求項 1 相同意義。

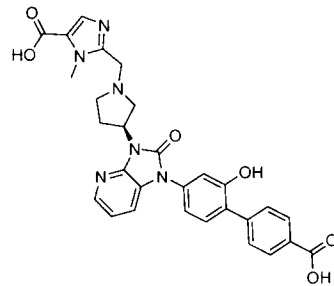
12. 一種化合物或其藥理學上所容許之鹽，該化合物係選自由以下化合物所構成之群者：



及



13. 一種化合物或其藥理學上所容許之鹽，該化合物係下式所示化合物：



14. 一種醫藥組成物，係含有請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其藥理學上所容許之鹽、及醫藥品添加物。

15. 如請求項 14 之醫藥組成物，係炎症性腸病之治療用醫藥組成物。

16. 如請求項 15 之醫藥組成物，炎症性腸病為潰瘍性大腸炎或克隆病。