

(21)申請案號：108115846

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/05/08 日本

2018-089867

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

日本

(72)發明人：及川幸也(JP)；平井祥(JP)；脇田和彦(JP)；藤林明子(JP)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 244 頁

(54)名稱

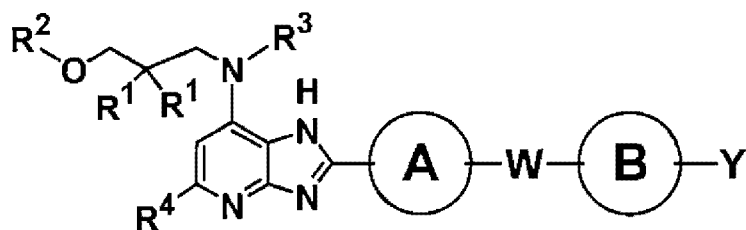
氮雜苯並咪唑化合物及醫藥

(57)摘要

本發明之目的在於提供一種具有 M3 PAM 作用之化合物。

作為本發明，可列舉例如下式[1]所表示之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽。

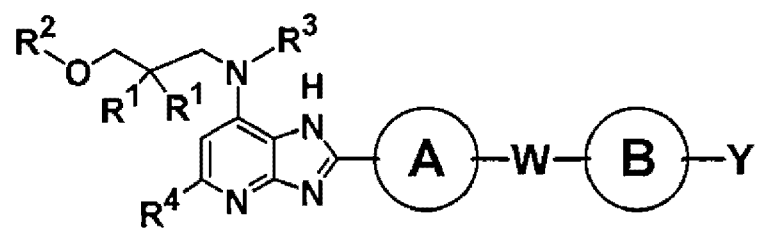
[化1]



[1]

本發明化合物具有 M3 PAM 活性。又，由於本發明化合物具有 M3 PAM 活性，故而作為低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活動低下及神經源性膀胱之排尿障礙或蓄尿障礙之預防劑或治療劑有用。

特徵化學式：



[1]



I868068

【發明摘要】

【中文發明名稱】

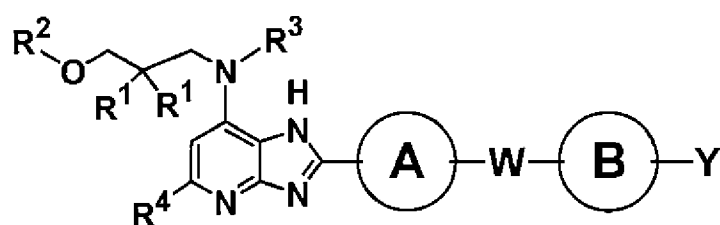
氮雜苯並咪唑化合物及醫藥

【中文】

本發明之目的在於提供一種具有M3 PAM作用之化合物。

作為本發明，可列舉例如下式[1]所表示之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽。

[化1]



[1]

本發明化合物具有M3 PAM活性。又，由於本發明化合物具有M3 PAM活性，故而作為低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活動低下及神經源性膀胱之排尿障礙或蓄尿障礙之預防劑或治療劑有用。

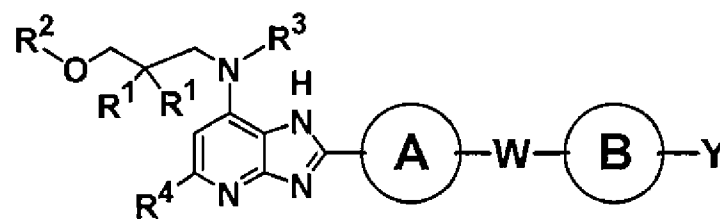
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



[1]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

氮雜苯並咪唑化合物及醫藥

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種新穎之含有氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽或其溶劑合物作為有效成分之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】

乙醯膽鹼(ACh)係自副交感神經或運動神經之末端釋出之藉由與乙醯膽鹼受體(AChR)結合而傳導神經刺激之神經傳導物質。乙醯膽鹼受體大體上分為G蛋白偶聯型之蕁毒鹼受體與離子通道型之菸鹼受體。蕁毒鹼受體有M1～M5之5種亞型。業界報告有亞型M3之蕁毒鹼受體(以下有時稱為「M3受體」)主要表現於膀胱、消化道、瞳孔、唾液腺、淚腺等，關係到膀胱、消化道、瞳孔之收縮、唾液及淚液之分泌等(參照非專利文獻1、2)。

【0003】

並且期待具有增強M3受體訊號作用之化合物作為膀胱・尿路系疾病、消化道疾病、口腔疾病及眼疾病等之預防劑或治療劑有用(參照非專利文獻3～6)。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】

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

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

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

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

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

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

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

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

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0005】

業界有多個關於G蛋白偶聯型受體中之與內源性促效劑所結合之正構位點不同之別構位點之結構之報告，近年來，該別構位點受到較大關注(參照非專利文獻7)。與別構位點結合之配體使受體之結構發生變化，而增強內源性促效劑與受體之結合力。藉此，可對受體增強內源性促效劑刺激依賴性訊號度。於本說明書中，將如此藉由與別構位點結合而增強起因於內源性促效劑之受體之訊號度的配體稱為正向別構調節劑(Positive

Allosteric Modulator：PAM)。即，所謂正向別構調節劑意指結合於與內源性促效劑所結合之正構位點不同之別構位點而增強促效劑之訊號的配體。

【0006】

又，近年來，關於M3受體，亦報告有與內源性促效劑(乙醯膽鹼、蕁毒鹼)所結合之正構位點不同之別構位點(參照非專利文獻8)。認為M3受體之PAM(以下稱為「M3 PAM」)可對M3受體增強內源性促效劑刺激依賴性訊號度。因此，期待M3 PAM可進一步增強生理條件下M3受體之訊號度，有望用於M3受體相關疾病之治療。

【0007】

本發明之目的在於提供一種具有M3 PAM活性之化合物。

[解決問題之技術手段]

【0008】

本發明者等人經過努力研究，結果發現下述式[1]所表示之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽或其溶劑合物(於說明書中有時稱為「本發明化合物」)具有M3 PAM活性，從而完成本發明。

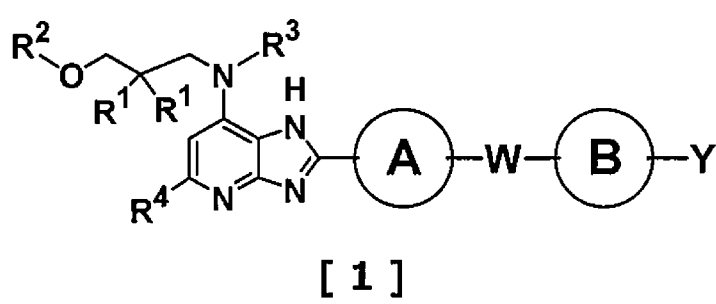
【0009】

即，本發明可列舉以下之(項1)～(項4)之發明。

(項1)

一種氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽或其溶劑合物，該氮雜苯并咪唑化合物係以下式[1]表示：

[化1]



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

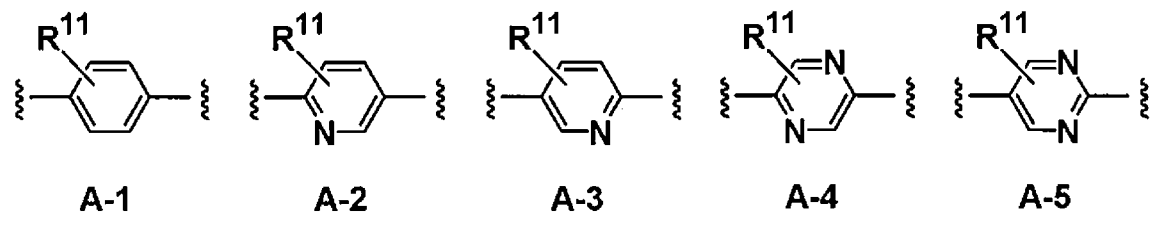
R²為氫原子、烷基、環烷基、經環烷基取代之烷基、或烷氧基烷基，

R³為氫原子、烷基、或烷氧基烷基，

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

A為以下之A-1、A-2、A-3、A-4或A-5：

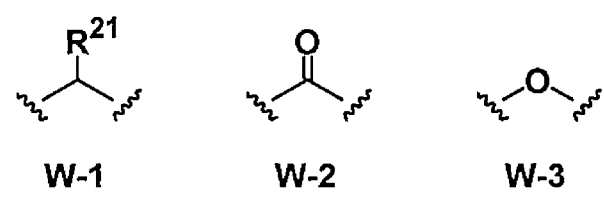
[化2]



(各基之左側之鍵結鍵鍵結於式[1]之氮雜苯并咪唑之2位，右側之鍵結鍵鍵結於式[1]之W，R¹¹為選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基及硝基中之基)所表示之基，

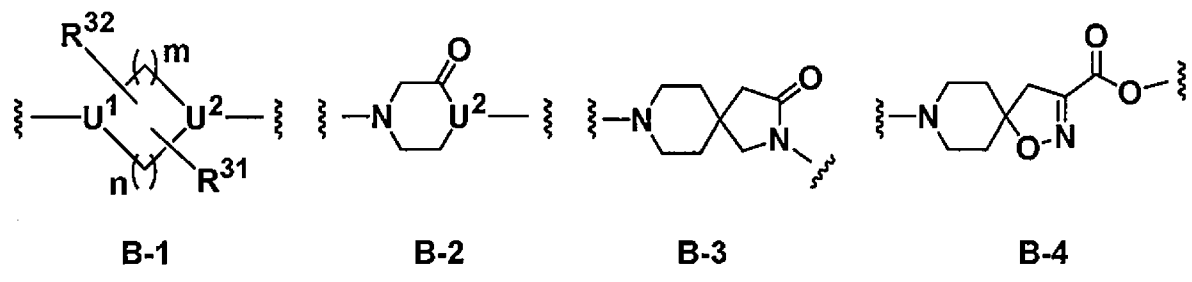
W為鍵結鍵、或者以下之W-1、W-2或W-3：

[化3]



(R²¹為氫原子或烷基)所表示之基，
B為以下之B-1、B-2、B-3或B-4：

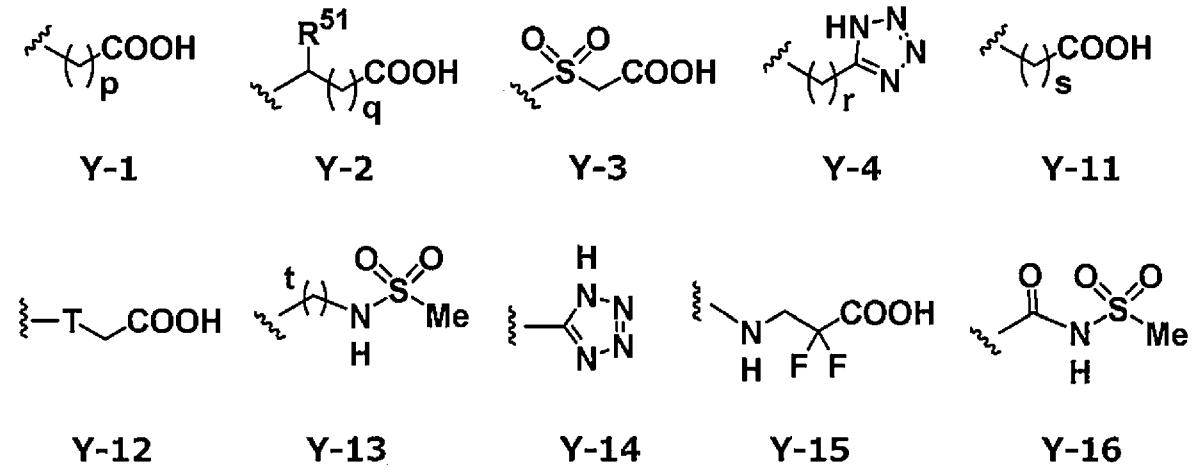
[化4]



(各基之左側之鍵結鍵鍵結於式[1]之W，右側之鍵結鍵鍵結於式[1]之Y，U¹為氮原子或CR⁴¹，U²為氮原子或CR⁴²，R⁴¹及R⁴²分別獨立為氫原子、烷基、鹵素或羥基，m及n分別為1、2或3，R³¹及R³²分別獨立為氫原子、烷基、鹵素或烷氧基烷基，或者R³¹與R³²可與鄰接之碳原子一起形成伸烷基橋(R³¹及R³²於U¹及U²以外之能夠取代之任意位置取代)，

Y為氫原子、或以下之Y-1～Y-4、或Y-11～Y-16：

[化5]



(R⁵¹為烷基，p為1、2或3，q為0、1或2，r為1、2或3，T為O、S、

SO₂或NR⁶¹，此處，R⁶¹為氫原子、烷基，s為0、1、2或3，t為0或1)所表示之基，選擇以下之(a)~(d)之任一情形：

(a)W為鍵結鍵之情形

• B為B-1或B-2、且U²為氮原子時，

Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，

• B為B-1、B-2、且U²為CR⁴²時(R⁴²與上文同義)，

U¹為氮原子，

Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16，

• B為B-3或B-4時，

Y為氮原子；

(b)W為W-1之情形

• B為B-1，

U¹為氮原子，且

U²為氮原子時，Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，

• B為B-1，

U¹為氮原子，且

• U²為CR⁴²時(R⁴²與上文同義)，

Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16；

(c)W為W-2之情形

• B為B-1或B-2，

U¹為氮原子，且

U²為氮原子時，Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，

• B為B-1或B-2，

U^1 為氮原子，且

U^2 為 CR^{42} 時 (R^{42} 與上文同義)，

Y 為 $Y-11$ 、 $Y-12$ 、 $Y-13$ 、 $Y-14$ 、 $Y-15$ 或 $Y-16$ ，

- B 為 $B-3$ 或 $B-4$ 時， Y 為氫原子；

(d) W 為 $W-3$ 之情形

- B 為 $B-1$ ，

U^1 為 CR^{41} (R^{41} 與上文同義)，且

U^2 為氮原子時，

Y 為 $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 或 $Y-4$)]。

(項2)

一種醫藥組合物，其含有如(項1)記載之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

(項3)

一種 $M3$ PAM，其含有如(項1)或(項2)之任一項記載之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

(項4)

一種與 $M3$ 受體相關之膀胱・尿路系疾病中之排尿障礙或蓄尿障礙、青光眼或糖尿病之預防劑或治療劑，其含有如(項1)至(項3)之任一項記載之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

[發明之效果]

【0010】

根據本發明，可提供一種具有 $M3$ PAM 活性之氮雜苯并咪唑化合

物。

【實施方式】

【0011】

以下，對本說明書中使用之各用語之定義進行詳細說明。

【0012】

所謂「鹵素」，表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

【0013】

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

【0014】

作為「烷氧基烷基」及「經環烷基取代之烷基」之烷基部分，可列舉與上述相同之「烷基」。

【0015】

所謂「三鹵烷基」，表示上述「烷基」經3個上述「鹵素」取代而成之基。具體而言，例如可列舉：三氟甲基、三氯甲基及三氟乙基等。

【0016】

所謂「烷氧基」，表示上述「烷基」與氧原子鍵結而成之基。例如可列舉：直鏈或支鏈之具有1個～8個碳原子、較佳為1個～6個碳原子之烷

氧基。具體而言，可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基及正辛氧基等。

【0017】

作為「烷氧基烷基」之烷氧基部分，可列舉與上述相同之「烷氧基」。

【0018】

所謂「伸烷基」，可列舉碳數1～6之直鏈或支鏈狀之具有2價烴基之伸烷基。具體而言，可列舉：亞甲基、伸乙基及伸丙基等。

【0019】

作為「環烷基」，例如可列舉碳數為3個～10個且1～3環性之飽和烴基。較佳為碳數3個～6個且單環之環烷基。具體而言，可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環[2.1.0]戊基、雙環[2.2.1]庚基及雙環[2.2.2]辛基等。

【0020】

作為「經環烷基取代之烷基」之環烷基部分，可列舉與上述相同之「環烷基」。

【0021】

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

環庚烷基)等。

【0022】

以下，對式[1]之各記號進行說明。

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

作為 R^1 之「環烷基」，較佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基，更佳為環丁基、環戊基、環己基。

【0026】

作為 R^1 之「含有氧之非芳香族雜環基」，較佳為1-氧雜環己烷基、2-氧雜環己烷基、3-氧雜環己烷基，更佳為3-氧雜環己烷基。

【0027】

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

【0028】

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

【0029】

作為 R^2 之「環烷基」，較佳為環丙基、環丁基。

【0030】

作為 R^2 之「經環烷基取代之烷基」之環烷基，較佳為環丁基、環戊基，更佳為環丁基。

【0031】

作為 R^2 之「經環烷基取代之烷基」之烷基，較佳為甲基、乙基，更佳為甲基。

【0032】

作為 R^2 之「烷氧基烷基」之烷氧基，較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基，更佳為甲氧基、乙氧基。

【0033】

作為 R^2 之「烷氧基烷基」之烷基，較佳為甲基、乙基、丙基，更佳為甲基、乙基。

【0034】

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

【0035】

作為 R^3 之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基，更佳為甲基、乙基。

【0036】

作為 R^3 之「烷氧基烷基」之烷基，較佳為甲基、乙基、丙基，更佳為甲基、乙基。

【0037】

作為 R^3 之「烷氧基烷基」之烷氧基，較佳為甲氧基、乙氧基，更佳

為甲氧基。

【0038】

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

【0039】

作為 R^4 之可經1個或2個烷基取代之吡啶基中之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基。

【0040】

作為 R^4 之可經1個或2個三鹵烷基取代之吡啶基中之「三鹵烷基」，較佳為三氟甲基。

【0041】

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

【0042】

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

【0043】

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

【0044】

作為 R^4 之可經1個～3個鹵素取代之苯基中之「鹵素」，較佳為氯原子、溴原子、氟原子，更佳為氟原子。

【0045】

作為 R^4 之可經1個～3個烷氧基取代之苯基中之「烷氧基」，較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基，更佳為甲氧基、乙氧基。

【0046】

作為可對 R^4 之苯基進行取代之「環烷基」，較佳為環丙基、環丁基，更佳為環丙基。

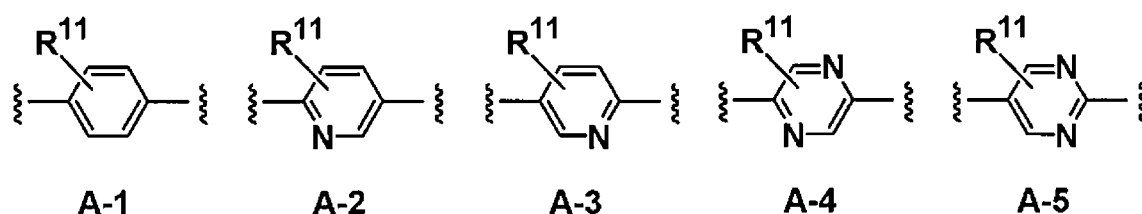
【0047】

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

【0048】

式[1]中之A為下述A-1、A-2、A-3、A-4或A-5所表示之基。

[化6]

**【0049】**

式[1]中之 R^{11} 為選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基及硝基中之基。

【0050】

作為 R^{11} 之「鹵素」，較佳為氯原子、溴原子、氟原子，更佳為氯原子、氟原子。

【0051】

作為 R^{11} 之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基，更佳為甲基、乙基。

【0052】

作為R¹¹之「烷氧基」，較佳為甲氧基、乙氧基，更佳為甲氧基。

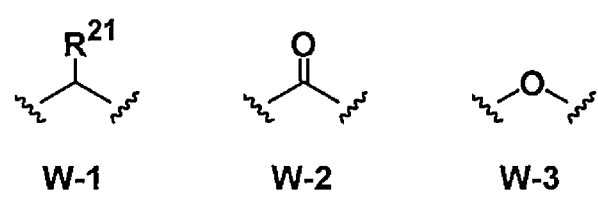
【0053】

作為式[1]中之A，較佳為A-4。

【0054】

式[1]中之W係自鍵結鍵(a bond)、或者以下之W-1、W-2或W-3中選擇。

[化7]



【0055】

W-1中之R²¹為選自氫原子、烷基中之基。

【0056】

作為R²¹之「烷基」，較佳為甲基、乙基，更佳為甲基。

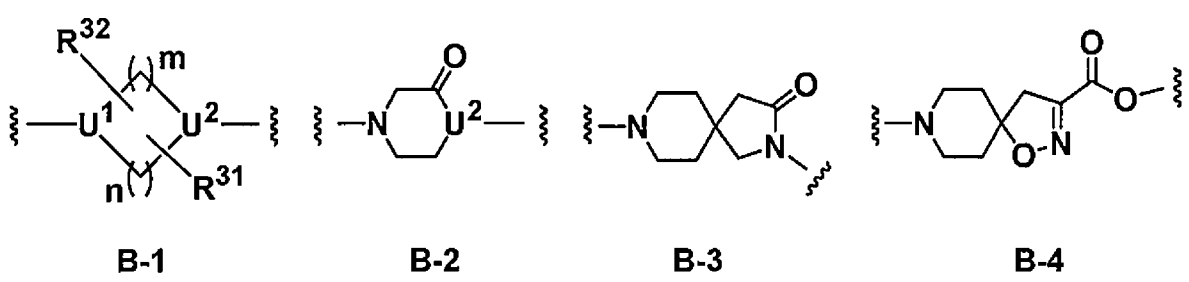
【0057】

作為式[1]中之W，較佳為鍵結鍵(a bond)。

【0058】

B係自以下之B-1、B-2、B-3或B-4中選擇。

[化8]



(B-1～B-4各基之左側之鍵結鍵鍵結於式[1]之W，右側之鍵結鍵鍵結於式[1]之Y)

【0059】

U^1 表示氫原子或 CR^{41} ， U^2 表示氫原子或 CR^{42} 。

【0060】

R^{41} 及 R^{42} 分別獨立表示氫原子、烷基、鹵素或羥基。

【0061】

作為 R^{41} 及 R^{42} 之「烷基」，較佳為甲基、乙基，更佳為甲基。

【0062】

m及n分別為1、2或3。

【0063】

R^{31} 及 R^{32} 分別獨立為氫原子、烷基、鹵素或烷氧基烷基，或者 R^{31} 與 R^{32} 可與鄰接之碳原子一起形成伸烷基橋。

R^{31} 及 R^{32} 於 U^1 及 U^2 以外之能夠取代之任意位置取代。

【0064】

作為 R^{31} 及 R^{32} 之「烷基」，較佳為甲基、乙基，更佳為甲基。

【0065】

作為 R^{31} 及 R^{32} 之「鹵素」，較佳為氟原子。

【0066】

作為 R^{31} 及 R^{32} 之「烷氧基烷基」之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基，更佳為甲基、乙基。

【0067】

作為 R^{31} 及 R^{32} 之「烷氧基烷基」之烷氧基，較佳為甲氧基、乙氧基，

更佳為甲氧基。

【0068】

作為R³¹與R³²一起所形成之伸烷基橋，較佳為碳數1～3之直鏈之伸烷基橋，更佳為亞甲基橋或伸乙基橋。

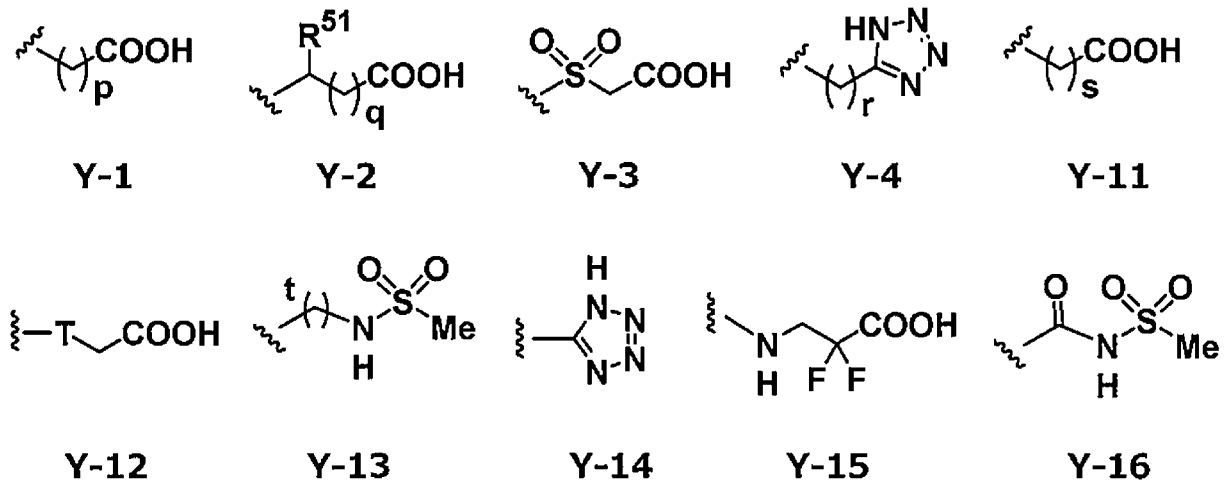
【0069】

作為式[1]中之B，較佳為B-1、B-2、B-4，更佳為B-1、B-4，進而較佳為B-1。

【0070】

Y係自氫原子、或以下之Y-1～Y-4、或Y-11～Y-16中選擇。

[化9]



【0071】

R⁵¹為烷基，p為1、2或3，q為0、1或2，r為1、2或3，T為O、S、SO₂或NR⁶¹，此處，R⁶¹為氫原子、烷基，s為0、1、2或3，t為0或1。

【0072】

作為R⁵¹及R⁶¹之「烷基」，較佳為甲基、乙基、正丙基，更佳為甲基、乙基。

【0073】

作為式[1]中之Y，較佳為Y-1、Y-2、Y-3、Y-11、Y-12、Y-15。

【0074】

作為式[1]中之W、B及Y之組合，

(a)W為鍵結鍵之情形

• B為B-1或B-2、且 U^2 為氮原子時，

Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，較佳為Y-1、Y-2、Y-3。

• B為B-1、B-2、且 U^2 為 CR^{42} 時(R^{42} 與上文同義)，

U^1 為氮原子，

Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16，較佳為Y-11、Y-12、Y-15。

• B為B-3或B-4時，

Y為氮原子。

(b)W為W-1之情形

• B為B-1，

U^1 為氮原子，且

U^2 為氮原子時，Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，較佳為Y-1、Y-2、Y-3。

• B為B-1，

U^1 為氮原子，且

U^2 為 CR^{42} 時(R^{42} 與上文同義)，Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16，較佳為Y-11、Y-12、Y-15。

(c)W為W-2之情形

• B為B-1或B-2，

U^1 為氮原子，且

U^2 為氮原子時，Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，較佳為Y-1、Y-2、Y-3。

• B為B-1或B-2，

U^1 為氮原子，且

U^2 為 CR^{42} 時(R^{42} 與上文同義)，Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16，較佳為Y-11、Y-12、Y-15。

• B為B-3或B-4，

Y為氫原子。

(d)W為W-3之情形

• B為B-1，

U^1 為 CR^{41} (R^{41} 與上文同義)，且

U^2 為氮原子，

Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，較佳為Y-1、Y-2、Y-3。

【0075】

本發明化合物可由公知化合物或能夠容易地合成之中間物，依據例如以下記述之方法、下述實施例或公知方法而製造。關於本發明化合物之製造，於原料具有會對反應產生影響之取代基之情形時，一般預先藉由公知方法利用適宜之保護基對原料進行保護後再進行反應。保護基可於反應後藉由公知方法去除。

【0076】

本發明之氮雜苯并咪唑化合物可直接作為醫藥使用，亦可藉由公知方法製成醫藥上容許之鹽、溶劑合物、或鹽之溶劑合物之形態而使用。作為醫藥上容許之鹽，例如可列舉：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸等無機酸之鹽，乙酸、蘋果酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、琥珀酸、反丁

烯二酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸等有機酸之鹽，或鋰、鉀、鈉等鹼金屬之鹽、鎂、鈣等鹼土金屬之鹽、銨鹽等有機鹼之鹽。該等鹽可藉由通常進行之方法而形成。

【0077】

溶劑合物包括與有機溶劑之溶劑合物、水合物。作為醫藥上容許之溶劑合物，例如可列舉：醇合物(例如可列舉乙醇合物等)、水合物。作為水合物，例如可列舉：一水合物、二水合物等。形成溶劑合物時，亦可與任意之種類及數量之溶劑進行配位，醫藥上容許之鹽亦可形成溶劑合物。

【0078】

例如於本發明化合物為鹽酸鹽之情形時，可藉由使本發明之氮雜苯并咪唑化合物溶解於氯化氫之醇溶液、氯化氫之乙酸乙酯溶液、氯化氫之1,4-二噁烷溶液、氯化氫之環戊基甲醚溶液、或氯化氫之二乙醚溶液而獲得。

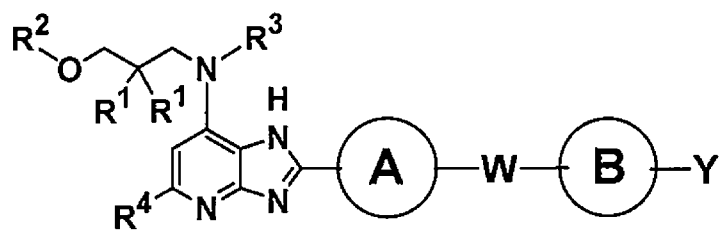
【0079】

本發明化合物中之具有不對稱碳者(包括各立體異構物及該等之混合物)均包含於本發明中。立體異構物例如可使用光學活性之酸(酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、10-樟腦磺酸等)藉由公知方法，由外消旋體利用其鹼性進行光學拆分，或者亦可使用預先製備之光學活性之化合物作為原料而製造。此外，亦可藉由使用手性管柱之光學拆分或不對稱合成而製造。

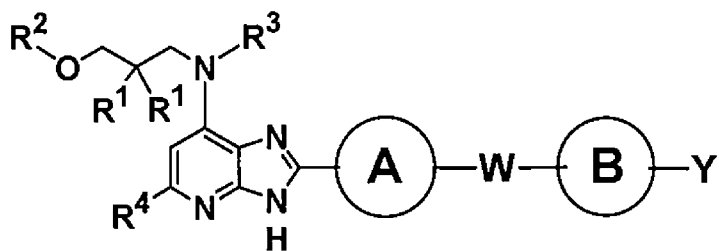
【0080】

本發明中之式[1]並不限定於特定之異構物，包括所有可能之異構物或外消旋體。例如，如下所示，亦包括互變異構物[1Eq]或立體異構物。

[化10]



[1]



[1Eq]

(式中，各記號與上文同義)

【0081】

本發明化合物[1]及其鹽可使用其本身公知之化合物或能夠容易地由公知之化合物製備之中間物，依據例如下述方法、下文記述之實施例或公知方法而製造。

【0082】

於以下之製造方法中之各步驟所使用之溶劑、試劑及原料於市場有售之情形時，可直接使用市售品。又，下述製造方法中之各步驟所獲得之化合物或所用原料可形成鹽，亦可藉由公知方法轉化為其他種類之鹽、或游離體。反之，於以下之製造方法中之各步驟所獲得之化合物或所用原料為游離體之情形時，可藉由公知方法轉化為目標鹽。作為該鹽之例，可列舉與上文記述之本發明化合物所使用之鹽相同者。

【0083】

關於本發明化合物之製造，於原料具有可能對反應產生影響之取代基之情形時，可預先利用公知方法該等取代基導入保護基，於反應後視需要去除保護基，藉此可獲得目標化合物。作為此種保護基，例如可列舉Wuts及Greene著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，John Wiley & Sons Inc.，2006年或者P.J. Kocienski著，「Protecting Groups」，第3版，Thieme，2005年中所揭示之保護基等，根據該等之反應條件適當選擇使用即可。

【0084】

以下之製造方法中之各步驟所獲得之化合物可依據常規方法，採用溶劑萃取、濃縮、蒸餾、昇華、再結晶、再沈澱、層析等方法進行單離或精製，或者亦可以反應混合物或粗生成物之狀態用於後續步驟。

【0085】

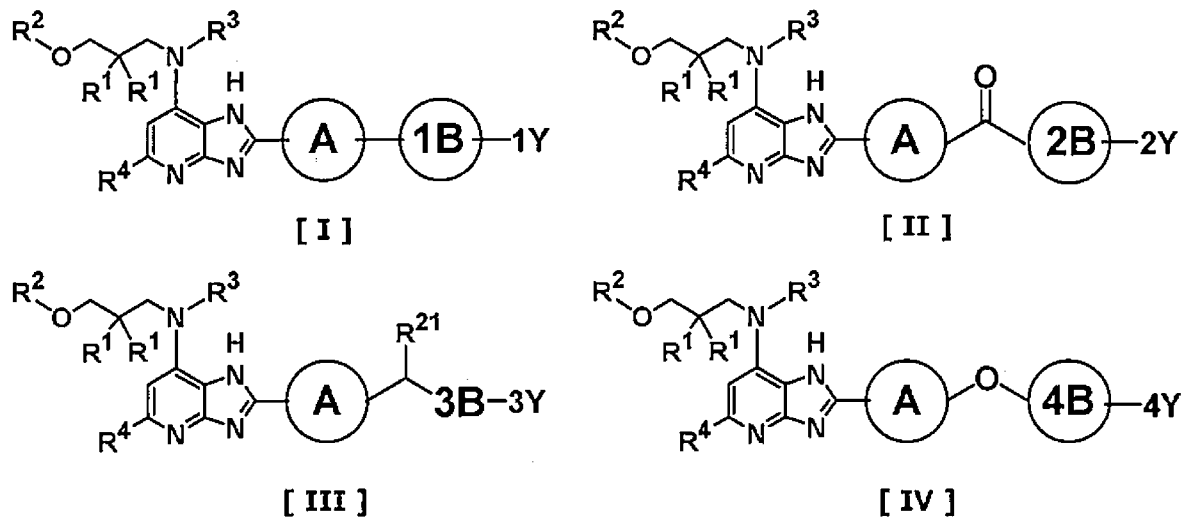
以下之製造方法中之各步驟之反應只要無特別說明，則藉由將公知方法例如R.C. Larock著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」，John Wiley & Sons Inc.，1999年、日本化學會編「實驗化學講座」，第4版，丸善，1992年、L. Kuerti及B. Czako著，富岡清監譯「有機合成中命名反應之戰略性應用」，化學同人，2006年、G.S. Zweifel及M.H. Nantz著，檜山為次郎譯「最新有機合成法・設計與戰略」化學同人，2009年等中記載之方法、或者實施例中記載之方法等適當改良或組合使用而進行。

【0086】

本發明化合物[1]根據W之種類而由以下之化合物[I]、[II]、[III]或

[IV]構成，可藉由以下所示之方法製造，但本發明化合物及其原料之製造法並不限定於以下之例。

[化11]



(式中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{21} 、A、及下述B-1、B-2、B-3、B-4、 U^1 、 U^2 、 CR^{41} 、 CR^{42} 、Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、Y-16與上文同義。

- [I]中：於1B為B-1或B-2、且 U^2 為氮原子時，1Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4；於1B為B-1或B-2、且 U^2 為 CR^{42} 時， U^1 為氮原子，1Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16；於1B為B-3或B-4時，1Y為氫原子。

- [II]中：於2B為B-1或B-2、且 U^1 為氮原子、 U^2 為氮原子時，2Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4；於2B為B-1或B-2、且 U^1 為氮原子、 U^2 為 CR^{42} 時，2Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16；於2B為B-3或B-4時，2Y為氫原子，

- [III]中：於3B為B-1、且 U^1 為氮原子、 U^2 為氮原子時，3Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4；於3B為B-1、且 U^1 為氮原子、 U^2 為 CR^{42} 之時，3Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16。

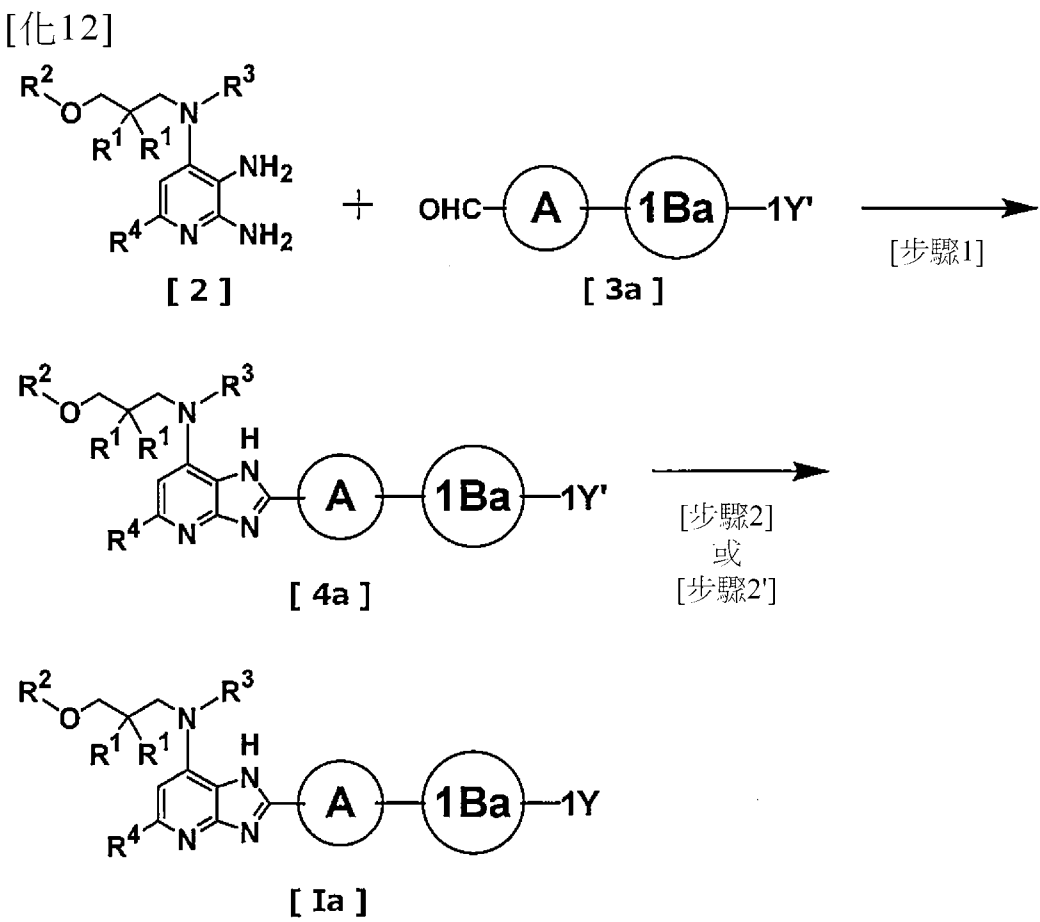
• [IV]中：4B為B-1，U¹為CR⁴¹，U²為氮原子，4Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4)

【0087】

製法1：化合物[Ia](W為鍵結鍵之情形)之製法(其一)

【0088】

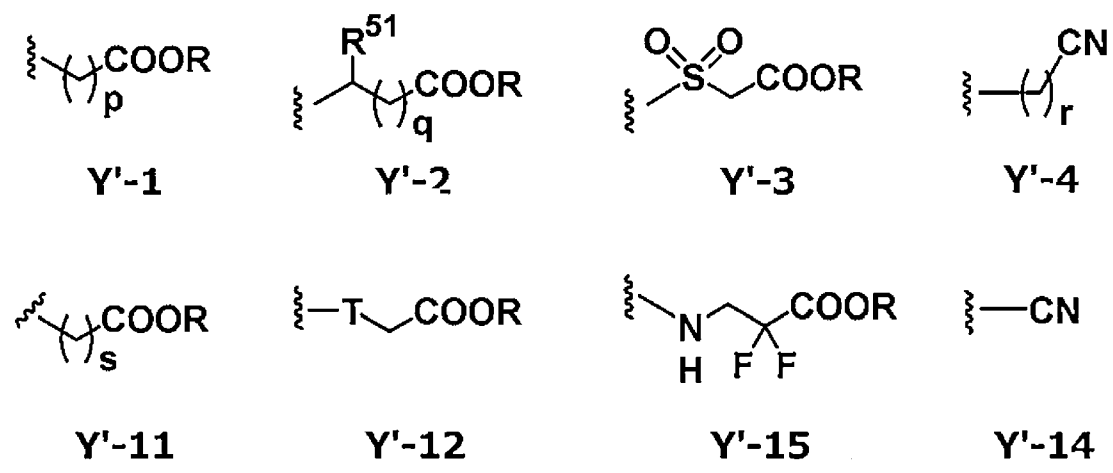
於化合物[I]中，1B為B-1或B-2、且1Y為選自Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-14及Y-15中之基之情形時，或者1B為B-4、且1Y為氮原子之情形時，可藉由以下之方法製造。



(式中，R¹、R²、R³、R⁴及A與上文同義。1Y'為(i)烷基，(ii)作為Y-1、Y-2、Y-3、Y-11、Y-12、Y-15各自對應之酯體的以下之Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-11、Y'-12、Y'-15所表示之基，或(iii)作為Y-4、Y-14各自之前

驅物的Y'-4、Y'-14所表示之基。其中，於1Ba為B-1或B-2之情形時，1Y'為Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-11、Y'-12或Y'-15；於1Ba為B-4之情形時，1Y'為烷基)

[化13]



(式中，p、q、r、s、T、R⁵¹及1Ba與上文同義。R表示烷基，例如可列舉甲基或乙基)

【0089】

步驟1

本步驟係藉由化合物[2]與市售或可依據公知方法製造之化合物[3a]之縮合環化而製造化合物[4a]之步驟，可依據其本身公知方法進行。

【0090】

本步驟中使用之化合物[3a]之量相對於化合物[2]而宜為0.5莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0091】

本步驟係於氧化劑之存在下進行。作為所使用之氧化劑，例如可列舉：二亞硫磺酸鈉、焦亞硫酸鈉等。

【0092】

氧化劑相對於化合物[2]而宜為1莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0093】

作為本步驟中使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、四氫呋喃(以下稱為「THF」)、乙二醇二甲醚(以下稱為「DME」)等醚類，二甲基甲醯胺(以下稱為「DMF」)、二甲基乙醯胺(以下稱為「DMA」)、N-甲基吡咯啉酮(以下稱為「NMP」)等醯胺類，乙醇、丙醇等醇類，二甲基亞砜(以下稱為「DMSO」)，乙腈，水，或該等之混合溶劑。

【0094】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常可於20℃～200℃、較佳為50℃～180℃之範圍內進行。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0095】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～24小時之範圍內。

【0096】

步驟2

本步驟係於藉由步驟1獲得之化合物[4a]之1Y'為酯體之情形時所選擇之藉由將該酯部分於適宜之酸或鹼之存在下、於適宜之溶劑中進行水解而獲得化合物[Ia]之步驟。

【0097】

於本步驟中，作為所使用之酸，可列舉：鹽酸、硫酸之類的無機酸，三氟乙酸(以下稱為「TFA」)、甲磺酸、甲苯磺酸之類的有機酸。作為鹼，可列舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等無機鹼。

【0098】

於本步驟中，酸或鹼之使用量相對於化合物[4a]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。視需要亦可使用相對於化合物[4a]而為過剩量之酸或鹼。

【0099】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲醇、乙醇、2-丙醇等醇類，THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚類，乙腈、丙腈等腈類，丙酮等酮類，水，或該等之混合溶劑。

【0100】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常可於20℃～200℃、較佳為20℃～100℃之範圍內進行。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0101】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～4天之範圍內。

【0102】

步驟2'

本步驟係於步驟1中獲得之化合物[4a]之1Y'為腈體之情形時所選擇之藉由使該腈體與疊氮化物及適宜之胺鹽進行反應而獲得具有四唑基之化合物[Ia]之步驟。

【0103】

於本步驟中，所使用之疊氮化物及胺鹽之量相對於化合物[4a]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0104】

作為可使用之疊氮化物，例如可列舉：疊氮化鈉等。

【0105】

作為可使用之胺鹽，可列舉：氯化銨、三乙胺鹽酸鹽等。

【0106】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，DMF、DMA、NMP等醃胺類，DMSO，水，或該等之混合溶劑。

【0107】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常可於80℃～200℃之範圍內進行。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0108】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～48小時之範圍內。

【0109】

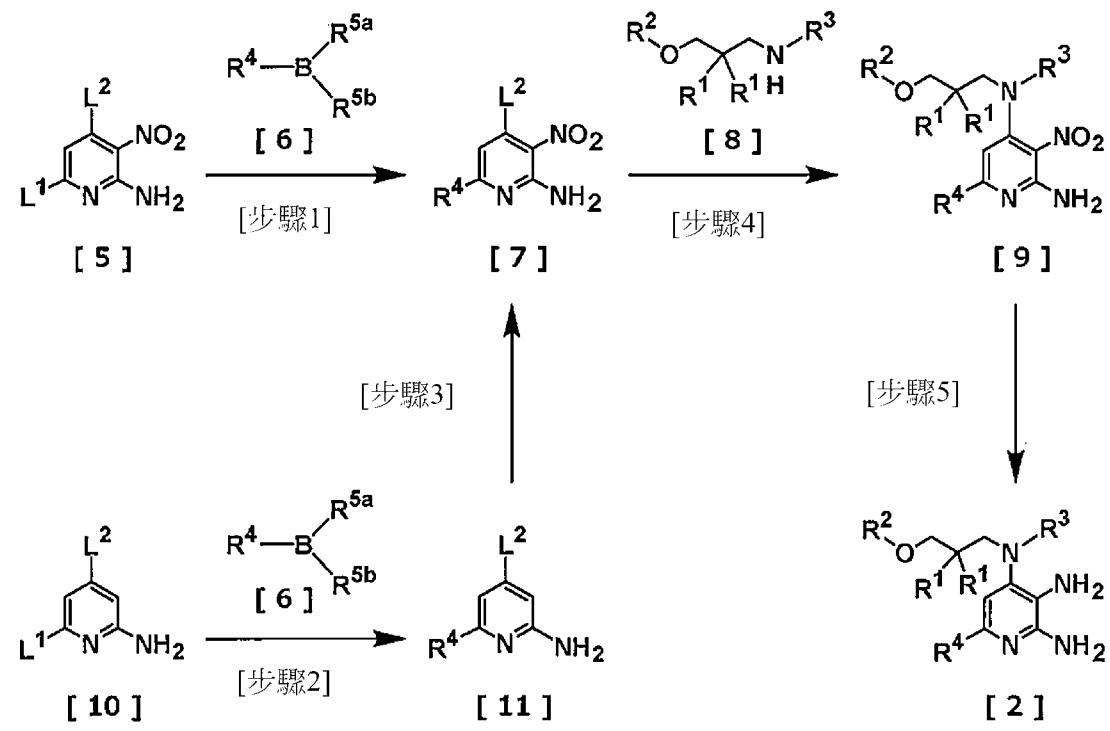
再者，本步驟2'亦可應用於下述化合物[II]、[III]及[IV]對應之四唑化合物之合成。

【0110】

化合物[2]之製法

作為原料化合物之二胺化合物[2]可依據例如以下舉出之製法製造。

[化14]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 與上文同義。 R^{5a} 及 R^{5b} 均表示羥基，或者 R^{5a} 與 R^{5b} 一起為 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、或 $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ， L^1 、 L^2 為脫離基，作為 L^1 、 L^2 之例，例如可列舉：氯原子、溴原子等)

【0111】

步驟1

本步驟係使化合物[5]於鈀觸媒及鹼存在下藉由與市售或可利用公知方法製造之硼化合物[6]之反應即所謂交叉偶合反應而獲得化合物[7]之步驟。

【0112】

所使用之化合物[6]之量相對於化合物[5]而宜為1莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0113】

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

【0114】

所使用之鈀觸媒之量例如相對於化合物[5]而宜為0.01莫耳當量～0.3莫耳當量之範圍內。

【0115】

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

【0116】

所使用之鹼之量相對於化合物[5]而宜為例如1莫耳當量～4莫耳當量之範圍內。

【0117】

於本步驟中，視需要亦可使用適宜之配位基。作為可使用之配位基之例，例如可列舉：1,1'-雙(二苺基磷)二茂鐵(以下稱為「 dppf 」)、4,5-雙(二苺基磷)-9,9-二甲基吡啶(以下稱為「 Xantphos 」)、2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苺(以下稱為「 XPhos 」)、2,2'-雙(二苺基磷)-1,1'-聯苺(以下稱為「 BINAP 」)、2-二環己基磷-2',6'-二異丙基聯苺(以下稱為「 BINAP 」)等。

「RuPhos」)、三苯基膦(以下稱為「PPh₃」)、三環己基膦(以下稱為「PCy₃」)等。

【0118】

所使用之配位基之量例如相對於鈀觸媒而宜為1莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0119】

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

【0120】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為20℃～200℃之範圍內。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0121】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.1小時～24小時之範圍內。

【0122】

又，化合物[7]亦可經由以下之步驟2及步驟3而製造。

【0123】

步驟2

本步驟係化合物[10]與化合物[6]之使用鈀觸媒之交叉偶合反應，可於與上述步驟1相同之反應條件下實施。

【0124】

步驟3

本步驟係於適宜之硝基化劑存在下使化合物[11]硝基化而獲得化合物[7]之步驟，作為硝基化反應，可依據公知方法實施。

【0125】

作為所使用之硝基化劑，例如可列舉：硝酸、發煙硝酸、硝酸銅、硝酸鈉、硝酸鉀等。

【0126】

所使用之硝基化劑之量相對於化合物[11]而宜為1莫耳當量～1.1莫耳當量之範圍內。

【0127】

於本步驟中，作為所使用之溶劑，根據所用試劑之種類進行選擇，例如可列舉：濃硫酸、濃鹽酸等。

【0128】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為0℃～40℃之範圍內，更佳為5℃～15℃之範圍內。

【0129】

反應時間根據所用原料及試劑之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～12小時之範圍內，更佳為1小時～3小時之範圍內。

【0130】

步驟4

本步驟係藉由化合物[7]與市售或可依據公知方法製造之化合物[8]之反應而獲得芳香族胺基化合物[9]之步驟。

【0131】

化合物[7]可以與適宜之酸之鹽，例如鹽酸鹽、三氟乙酸鹽等形態使用。

【0132】

化合物[8]之使用量相對於化合物[7]而宜為0.5莫耳當量～1.5莫耳當量之範圍內。

【0133】

於本步驟中，視需要可使用鹼。作為可使用之鹼，例如可列舉：三乙胺(以下稱為「TEA」)、N,N-二異丙基乙基胺(以下稱為「DIPEA」)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(以下稱為「DBU」)等有機鹼，碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉等無機鹼。

【0134】

鹼之使用量例如相對於化合物[7]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0135】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，DMF、DMA等醯胺類，乙腈、丙腈等腈類，2-丙醇、第三丁醇等醇類，DMSO，水，或該等之混合溶劑。

【0136】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為20℃～200℃之範圍內。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0137】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～

24小時之範圍內。

【0138】

又，於以化合物[5]作為原料製造化合物[9]之情形時，將步驟1與步驟4調換順序而亦可獲得化合物[9]。該情形時之反應條件係與上述步驟1及步驟4之反應條件相同。

【0139】

步驟5

本步驟係藉由將化合物[9]之硝基進行還原而獲得芳香族二胺化合物[2]之步驟，可依據其本身公知方法進行。本還原反應例如可藉由於適宜之溶劑中，進行使用還原鐵與氯化銨等之鐵還原、使用鋅粉末與氯化銨或乙酸等之鋅還原等而達成。

【0140】

作為本還原反應中可使用之還原劑，可列舉：還原鐵、鋅粉末、氯化錫(II)等。

【0141】

於本步驟中，所使用之還原劑之量相對於化合物[9]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0142】

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

【0143】

於本步驟中，所使用之酸之量相對於化合物[9]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0144】

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

【0145】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為0℃～200℃之範圍內。

【0146】

反應時間根據所用原料及試劑之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～24小時之範圍內。

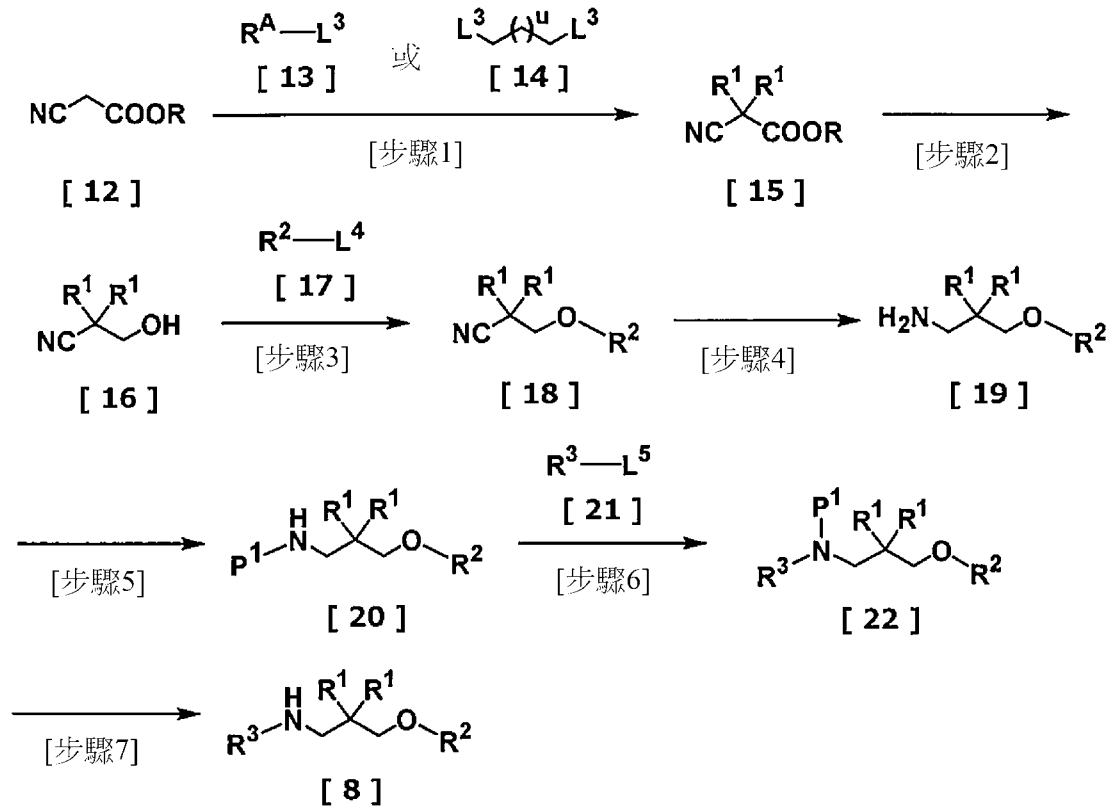
【0147】

化合物[8]之製法

作為上述化合物[2]之原料的化合物[8]可依據例如以下舉出之製法製造。

【0148】

[化15]



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 與上文同義。 R^A 為烷基，且為與 R^1 相同之烷基。 R 為烷基，作為 R 之例，例如可列舉：甲基、乙基等。 u 為0、1、2、3或4， L^3 、 L^4 及 L^5 表示脫離基，作為 L^3 、 L^4 及 L^5 之例，例如可列舉：溴原子、氯原子、碘原子等。 P^1 表示保護基，例如可列舉：第三丁氧基羰基(以下稱為「Boc」)、苄氧基羰基(以下稱為「Cbz」)、苄基(以下稱為「Bn」)、對甲氧基苄基(以下稱為「PMB」)、2-硝基苯磺醯基(以下稱為「Ns」)及4-甲苯磺醯基(以下稱為「Ts」)等)。

【0149】

步驟1

本步驟係由氰基乙酸酯[12]於鹼存在下，使用作為烷基化劑之[13]或[14]而獲得化合物[15]之步驟，可依據其本身公知方法進行。

【0150】

作為所使用之烷基化劑，例如可列舉：碘甲烷、碘乙烷、1,3-二溴丙烷、1,4-二溴丁烷、1,5-二溴戊烷等。

【0151】

關於所使用之烷基化劑之量，於使用烷基化劑[13]之情形時，相對於化合物[12]而宜為2莫耳當量～2.5莫耳當量之範圍內，於使用烷基化劑[14]之情形時，相對於化合物[12]而宜為1莫耳當量～1.3莫耳當量之範圍內。

【0152】

作為所使用之鹼，例如可列舉：氫化鈉、氫化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸氫鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、DBU等。

【0153】

所使用之鹼之量相對於化合物[12]而宜為2莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0154】

作為反應溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：DMF、DMA等醯胺類，THF等醚類，乙腈等腈類，DMSO，或該等之混合溶劑。

【0155】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為20℃～150℃之範圍內。

【0156】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～

24小時之範圍內。

【0157】

步驟2

本步驟係藉由還原劑將化合物[15]之酯部分進行還原而獲得化合物[16]之步驟。

【0158】

作為所使用之還原劑，例如可列舉硼氫化鋰等。關於硼氫化鋰，亦可於反應系中混合氯化鋰及硼氫化鈉而製備。

【0159】

所使用之還原劑之使用量相對於化合物[15]而宜為1莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0160】

藉由上述方法於反應系中製備硼氫化鋰之情形時之氯化鋰及硼氫化鈉之使用量相對於化合物[15]而宜為1莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0161】

作為本步驟中使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲醇、乙醇等醇類，THF、1,4-二噁烷、DME等醚類，二氯甲烷等鹵化烴類，水，或該等之混合溶劑。

【0162】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為-10℃～80℃之範圍內。

【0163】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.1小時～

24小時之範圍內。

【0164】

步驟3

本步驟係於鹼存在下，使用烷基化劑[17]將化合物[16]之羥基進行烷基化而獲得化合物[18]之步驟，作為烷基化反應，可依據公知方法進行。

【0165】

作為所使用之烷基化劑，例如可列舉：碘甲烷、碘乙烷、1-溴丁烷、1-碘丁烷、1-溴-2-甲氧基乙烷等。

【0166】

所使用之烷基化劑之量相對於化合物[16]而宜為1莫耳當量～1.5莫耳當量之範圍內。

【0167】

作為所使用之鹼，例如可列舉：氫化鈉、氫化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸氫鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、DBU等。

【0168】

所使用之鹼之量相對於化合物[16]而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0169】

作為本步驟中使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：DMF、DMA等醯胺類，THF等醚類，乙腈等腈類，DMSO，或該等之混合溶劑。

【0170】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 之範圍內。

【0171】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～48小時之範圍內。

【0172】

步驟4

本步驟係將化合物[18]之腈基進行還原而獲得胺化合物[19]之步驟，作為腈基之還原反應，可依據其本身公知方法(例如參照日本化學會編「實驗化學講座」，第4版，丸善，1992年，第20卷(有機合成II 醇・胺)，p.280-282及第26卷(有機合成VIII)，p.190-260、The Journal of Organic Chemistry, 1986, Vol.51, Issue 21, p.4000-4005、Tetrahedron, 2003, Vol.59, Issue 29, p.5417-5423等)進行。

【0173】

作為還原腈基之方法，例如可列舉：以氧化鉑(IV)、鉑、雷氏鎳、鉑-碳(以下稱為「Pt-C」)、鈀-碳(以下稱為「Pd-C」)等作為觸媒進行氫化之方法，或者使用氫化鋁鋰、氫化鋁、硼氫化鋰或硼氫化鎳等進行還原之方法。

【0174】

步驟5

本步驟係對化合物[19]之胺基導入保護基之反應，可參照上述Wuts及Greene著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，John Wiley & Sons Inc., 2006年或者P.J. Kocienski著，「Protecting

Groups」，第3版，Thieme, 2005年而實施。

【0175】

步驟6

本步驟係將化合物[20]之胺基進行烷基化而獲得化合物[22]之步驟，可藉由與上述步驟3相同之方法製造。

【0176】

步驟7

本步驟係將化合物[22]之保護基進行去保護而獲得化合物[8]之步驟，可參照上述 Wuts 及 Greene 著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，John Wiley & Sons Inc., 2006年或者P.J. Kocienski著，「Protecting Groups」，第3版，Thieme, 2005年而製造。

【0177】

化合物[3a]之製法

作為原料化合物之化合物[3a]可依據例如以下所示之方法製造。

$$\text{OHC}-\text{A}-\text{L}^6 \xrightarrow[\text{[步驟1-1]}]{\text{[24a] or [24b] or [24c]}} \text{OHC}-\text{A}-\text{1Ba}-\text{1Y}' \quad \text{[3a]}$$

$$\text{OHC}-\text{A}-\text{L}^6 \xrightarrow{\text{[25]}} \text{OHC}-\text{A}-\text{N}(\text{R}^{32})_m(\text{R}^{31})_n-\text{P}^1 \quad \text{[26]}$$

$$\text{OHC}-\text{A}-\text{N}(\text{R}^{32})_m(\text{R}^{31})_n-\text{P}^1 \xrightarrow{\text{[步驟2]}} \text{OHC}-\text{A}-\text{N}(\text{R}^{32})_m(\text{R}^{31})_n-\text{H} \quad \text{[27]}$$

$$\text{OHC}-\text{A}-\text{L}^6 \xrightarrow{\text{[步驟3]}} \text{OHC}-\text{A}-\text{N}(\text{R}^{32})_m(\text{R}^{31})_n-\text{H} \quad \text{[27]}$$

(式中，A、R³¹、R³²、R⁵¹、m、n、p、q、1Ba、U²及P¹與上文同義。1Y'a為Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-4、Y'-11、Y'-12、Y'-14或Y'-15，1Y'b為烷基。R為烷基，作為R，可列舉：甲基、乙基等。L⁶及L⁷為脫離基，作為L⁶之例，可列舉：氟原子、氯原子等，作為L⁷之例，可列舉：氯原子、溴原子、碘原子等)

第 41 頁(發明說明書)

步驟1-1

本步驟係使化合物[23]與市售或可依據公知方法製造之化合物[24a]、[24b]或[24c]進行反應而獲得芳香族胺基化合物[3a]之步驟。

【0179】

化合物[24a]、[24b]或[24c]可以與適宜之酸之鹽，例如鹽酸鹽、三氟乙酸鹽等形態使用。

【0180】

化合物[24a]、[24b]或[24c]之使用量相對於化合物[23]而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0181】

於本步驟中，視需要可使用鹼。作為可使用之鹼，例如可列舉：TEA、DIPEA、DBU等有機鹼，碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀等無機鹼。

【0182】

該鹼之使用量例如相對於化合物[23]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0183】

作為本步驟中使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，DMF、DMA等醯胺類，乙腈、丙腈等腈類，2-丙醇、第三丁醇等醇類，DMSO，水，或該等之混合溶劑。

【0184】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常可於20℃～200℃之

範圍內進行。再者，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0185】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～24小時之範圍內。

【0186】

步驟1-2

本步驟係由化合物[23]與市售或公知之化合物[25]獲得化合物[26]之步驟，可藉由與上述化合物[3a]之製法、步驟1-1相同之方法製造。

【0187】

步驟2

本步驟係將化合物[26]之保護基P¹進行去保護而獲得化合物[27]之步驟，可藉由與上述化合物[8]之製法、步驟7相同之方法製造。

【0188】

步驟3

本步驟係胺部分之烷基化反應，為使化合物[27]與作為市售品或可依據其本身公知方法製造之化合物[28]或化合物[29]進行反應而獲得化合物[3a]之步驟。

【0189】

所使用之化合物[28]或化合物[29]之量相對於化合物[27]之量而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0190】

於本步驟中，視需要可使用鹼。作為所使用之鹼，例如可列舉：TEA、DIPEA等有機鹼，碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等無機鹼。

【0191】

該鹼之量相對於化合物[27]之量而宜為1莫耳當量～5莫耳當量之範圍內。

【0192】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，DMF、DMA、NMP等醯胺類，二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，甲醇、乙醇等醇類，乙腈、丙腈等腈類，或該等之混合溶劑。

【0193】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為0℃～150℃之範圍內。

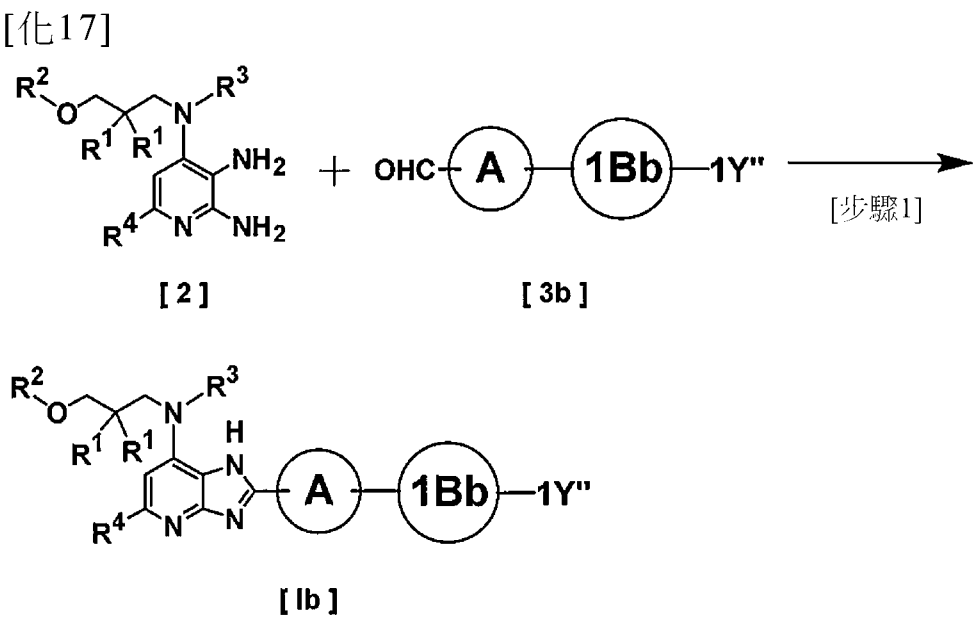
【0194】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～24小時之範圍內。

【0195】

化合物[Ib]之製法

於化合物[I]中，1B為B-1或B-2、且1Y為Y-13、Y-16之情形時，或者1B為B-3、且1Y為氫原子之情形時，可藉由如下方式製造。



(式中，A、R¹、R²、R³及R⁴與上文同義。1Y''為Y-13或Y-16，1Bb為B-1或B-2)

【0196】

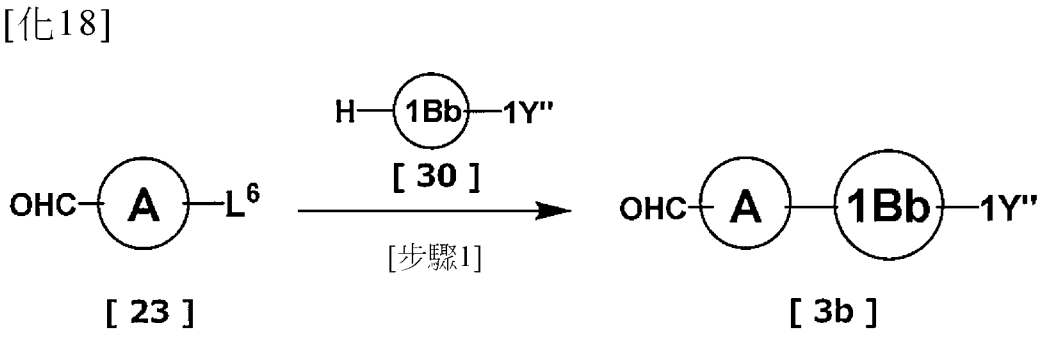
步驟1

本步驟係藉由使上述化合物[3b]與化合物[2]反應而獲得化合物[Ib]之步驟，可藉由與製法1之步驟1相同之方法製造。

【0197】

化合物[3b]之製法

化合物[3b]可藉由如下方法製造。



(式中，A、1Bb、Y''、L⁶與上文同義)

【0198】

步驟1

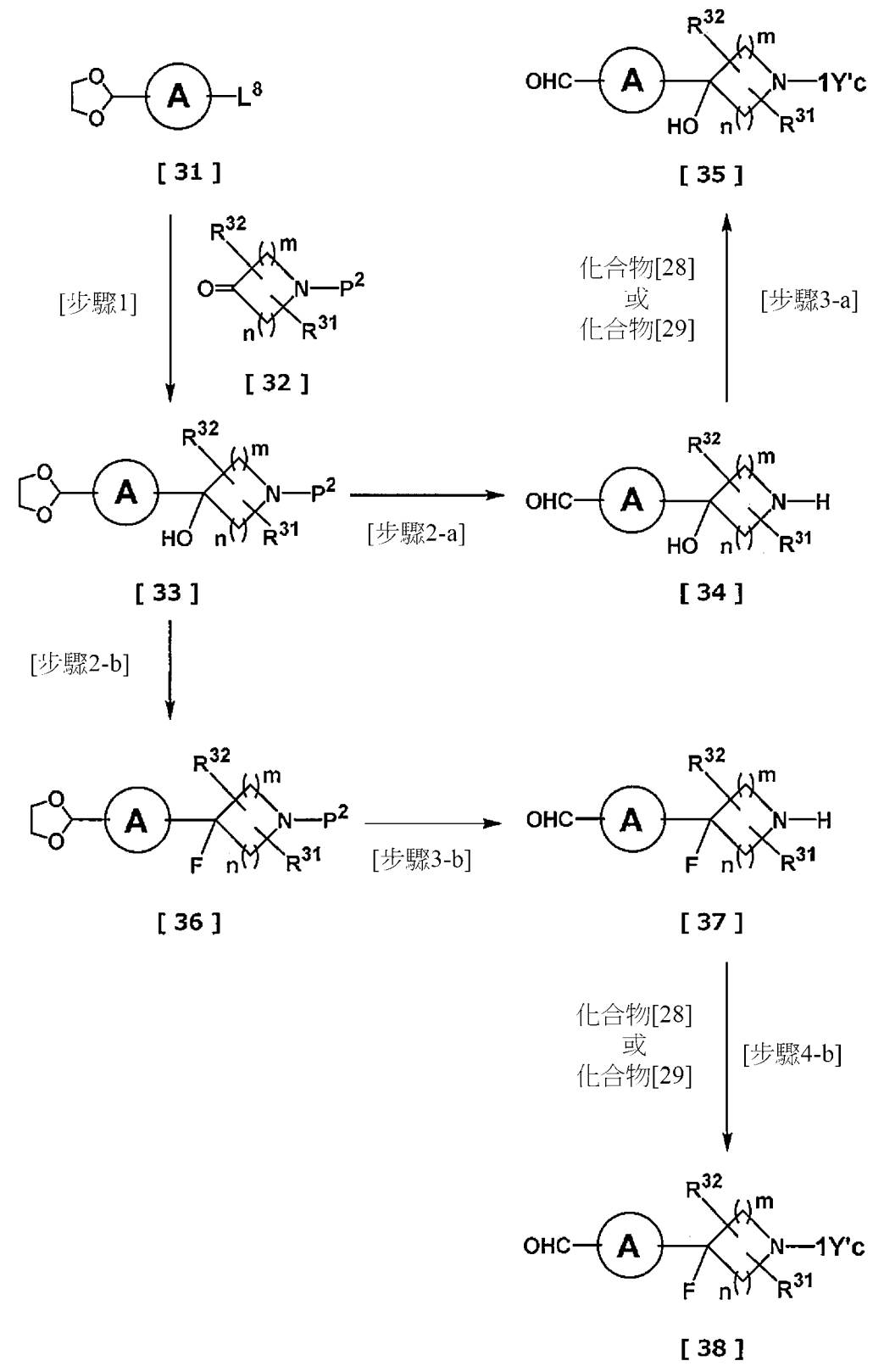
本步驟係化合物[23]與化合物[30]之芳香族胺化反應，可藉由與化合物[3a]之製法步驟1-1相同之方法製造。

【0199】

化合物[35]及[38]之製法

化合物[3a]中之式[35](上述CR⁴¹之R⁴¹為羥基之情形)及式[38](上述CR⁴¹之R⁴¹為氟(鹵素)之情形)所表示之化合物可藉由以下所示之方法製造。

[化19]



(式中，A、R³¹、R³²、m及n與上文同義。1Y'^c為Y'-1、Y'-2。L⁸為脫離基，作為L⁸之例，可列舉：溴原子或碘原子。P²表示保護基，作為

P²，可列舉：Boc基、Cbz基等)

【0200】

步驟1

本步驟係藉由在鹼存在下使化合物[31]與化合物[32]反應而獲得化合物[33]之步驟。

【0201】

反應通常藉由在適宜之溶劑中，使化合物[31]與適宜之鹼反應後再與化合物[32]反應而進行。

【0202】

所使用之化合物[32]之量相對於化合物[31]而宜為0.5莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0203】

作為所使用之鹼，例如可列舉：氯化異丙基鎂、氯化異丙基鎂·氯化鋰錯合物、正丁基鋰、二異丙基醯胺鋰等之類的有機金屬試劑。

【0204】

該有機金屬試劑之使用量相對於化合物[31]而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0205】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：正己烷、甲苯、二甲苯等烴類，二乙醚、1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，或該等之混合溶劑。

【0206】

於本步驟中，反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為-

80℃～100℃之範圍內。

【0207】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～24小時之範圍內。

【0208】

步驟2-a

本步驟係將化合物[33]之縮醛基與P²進行去保護而獲得化合物[34]之步驟，可參照上述 Wuts 及 Greene 著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，John Wiley & Sons Inc., 2006年或者P.J. Kocienski著，「Protecting Groups」，第3版，Thieme, 2005年而製造。

【0209】

步驟3-a

本步驟係藉由胺之烷基化反應而獲得化合物[35]之步驟，可藉由與化合物[3a]之製法中之步驟3相同之方法製造。

【0210】

步驟2-b

本步驟係於氟化試劑存在下將化合物[33]之羥基進行氟化而獲得化合物[36]之步驟。

【0211】

作為所使用之氟化試劑之例，一般為例如(二乙基胺基)三氟化硫(以下稱為「DAST」)、雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫、4-第三丁基-2,6-二甲基胺基三氟化硫等之類的親電子氟化試劑。

【0212】

所使用之氟化試劑之量相對於化合物[33]而宜為1莫耳當量～1.5莫耳當量之範圍內。

【0213】

所使用之溶劑只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉二氯甲烷等鹵化烴類等。

【0214】

於本步驟中，反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為0℃～100℃之範圍內。

【0215】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～24小時之範圍內。

【0216】

步驟3-b

本步驟係將化合物[36]之縮醛基與P²進行去保護而獲得化合物[37]之步驟，可藉由與上述步驟2-a相同之方法製造。

【0217】

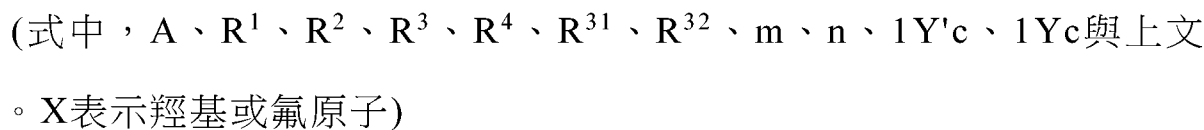
步驟4-b

本步驟係藉由胺之烷基化反應而獲得化合物[38]之步驟，可藉由與化合物[3a]之製法之步驟3相同之方法製造。

【0218】

上述化合物[35]及[38]可依據製法1之步驟1，藉由與化合物[2]進行反應而導出對應於化合物[Ia]之化合物[Ic]。

[化20]



【0219】

步驟 1

本步驟係藉由化合物[2]與化合物[35]或與化合物[38]之縮合環化而獲得化合物[4c]之步驟，可藉由與製法1之步驟1相同之方法製造。

【0220】

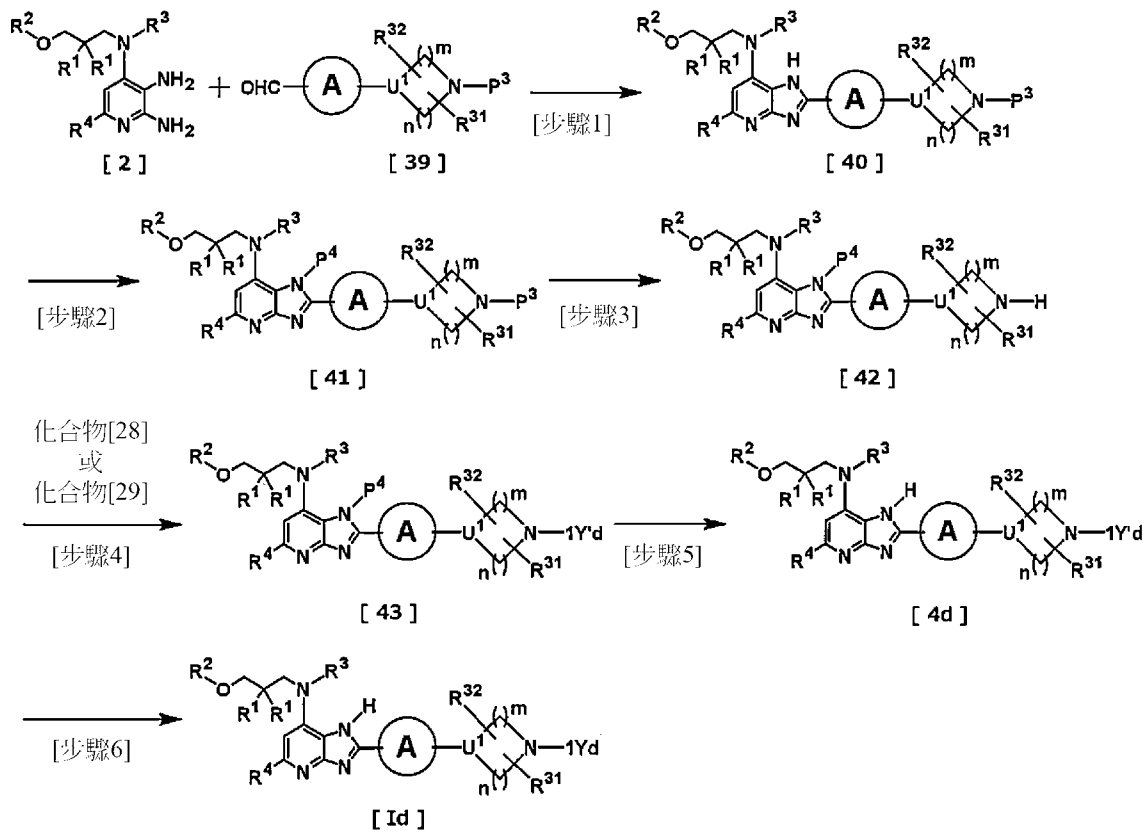
步驟2

本步驟係藉由將化合物[4c]進行水解而獲得化合物[Ic]之步驟，可藉由與製法1之步驟2相同之方法製造。

【0221】

製法2：化合物[Id]之製法

[化21]



(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R³¹、R³²、U¹、m、n、A與上文同義。
1Y^d為Y-1、Y-2、Y-3、Y-4，1Y'^d為Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-4。P³、P⁴為保護基，P³較佳為於鹼性條件下會被去保護之保護基，例如三氟乙醯基等，P⁴較佳為於鹼性條件下不會被去保護之保護基，例如2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)基等)

【0222】

本製法為製法1之別法。即如下所示為使化合物[2]與化合物[39]進行縮合環化而製成具有化合物[1]之基本結構之化合物[40]後導入Y之方法。

【0223】

步驟1

本步驟係藉由化合物[2]與化合物[39]之縮合環化而獲得化合物[40]

之步驟，可依據製法1之步驟1製造。

【0224】

步驟2

本步驟係對化合物[40]之氮雜苯并咪唑之咪唑部分導入保護基之反應，可參照上述 Wuts 及 Greene 著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，John Wiley & Sons Inc., 2006年或者P.J. Kocienski著，「Protecting Groups」，第3版，Thieme, 2005年而製造。

【0225】

再者，於本步驟中，根據所使用之保護化試劑或溶劑等條件，存在獲得於氮雜苯并咪唑之1位導入有保護基之化合物、或於氮雜苯并咪唑之3位導入有保護基之化合物、或該等之混合物之情況，可直接以混合物之形態用於後續反應。

【0226】

又，有關本步驟中所導入之保護基 P^4 ，下一步驟(第3步驟)之將 P^3 去保護之條件下不會被去保護之保護基 P^4 之選擇、或/及選擇之反應條件乃為必要，作為此種 P^3 與 P^4 之組合，例如可列舉：於 P^4 為2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)之情形時， P^3 為三氟乙醯基或Bn。

【0227】

步驟3

本步驟係將化合物[41]之 P^3 去保護而獲得化合物[42]之步驟，可參照上述 Wuts 及 Greene 著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，John Wiley & Sons Inc., 2006年或者P.J. Kocienski著，「Protecting Groups」，第3版，Thieme, 2005年而製造。

【0228】

步驟4

本步驟係將化合物[42]之胺進行烷基化而獲得化合物[43]之步驟，可藉由與化合物[3a]之製法之步驟3相同之方法製造。

【0229】

步驟5

本步驟係將化合物[43]之P⁴去保護而獲得化合物[4d]之步驟，可參照上述 Wuts 及 Greene 著，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版, John Wiley & Sons Inc., 2006年或者P.J. Kocienski 著，「Protecting Groups」，第3版, Thieme, 2005年而製造。

【0230】

步驟6

本步驟係藉由將化合物[4d]進行水解而獲得化合物[Id]之步驟，可藉由與製法1之步驟2相同之方式製造。

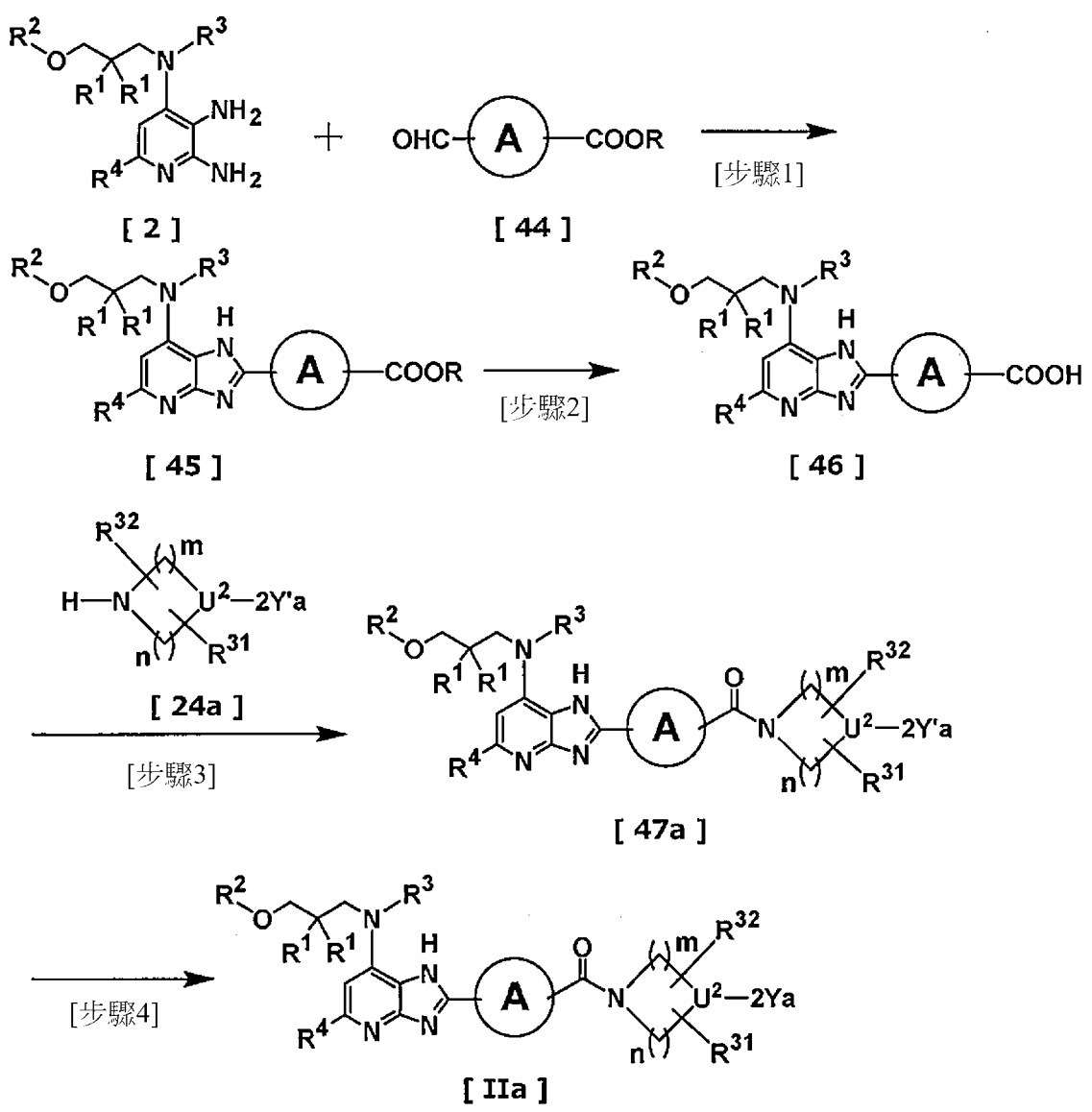
【0231】

再者，本製法2亦可應用於下述化合物[II]、[III]及[IV]。

【0232】

製法3：化合物[IIa](W為W-2之情形)之製法

[化22]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 A 、 R^{31} 、 R^{32} 、 m 、 n 及 U^2 與上文同義。2Ya為Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-14及Y-15，2Y'a為Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-4、Y'-11、Y'-12、Y'-14及Y'-15)

【0233】

本製法係製造式[1]所表示之本發明化合物中之式[IIa]所表示之化合物之方法。

【0234】

步驟1

本步驟係藉由化合物[2]與市售或可依據公知方法製造之化合物[44]

之縮合環化而獲得化合物[45]之步驟，可藉由與製法1之步驟1相同之方法製造。

【0235】

步驟2

本步驟係藉由將化合物[45]進行水解而獲得化合物[46]之步驟。本步驟可藉由與製法1之步驟2相同之方法製造。

【0236】

步驟3

本步驟係藉由在縮合劑存在下使化合物[46]或其反應性衍生物與胺化合物[24a]進行縮合而獲得化合物[47a]之步驟。

【0237】

作為化合物[46]之反應性衍生物，例如可列舉：醯鹵(例如醯氯、醯溴)、混合酸酐、咪唑酮、活性醯胺等醯胺縮合反應中通常使用者。

【0238】

本步驟中使用之縮合劑、胺化合物[24a]之使用量相對於化合物[46]而分別宜為1莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0239】

作為本步驟中使用之縮合劑，例如可列舉：1,1'-羰基二咪唑(以下稱為「CDI」)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(以下稱為「EDCI」)、二異丙基碳二醯亞胺(以下稱為「DIC」)、氰基膦酸二乙酯、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(以下稱為「HBTU」)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(以下稱為「HATU」)等。

【0240】

於本步驟中，視需要可使用鹼。作為可使用之鹼，例如可列舉：TEA、DIPEA、N,N-二甲基苯胺、DBU等有機鹼。

【0241】

該鹼之使用量相對於化合物[46]而宜為1莫耳當量～10莫耳當量之範圍內。

【0242】

於本步驟中，視需要亦可添加1-羥基苯并三唑(以下稱為「HOBt」、N-羥基琥珀醯亞胺、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(以下稱為「HOAt」)等添加劑。

【0243】

於本步驟中使用上述添加劑之情形時，該添加劑之使用量相對於化合物[46]而宜為0.1莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0244】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，DMF、DMA等醯胺類，二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，乙腈、丙腈等腈類，或該等之混合溶劑。

【0245】

反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為-20℃～150℃之範圍內。又，視需要亦可使用微波反應裝置。

【0246】

反應時間根據所用原料之種類或反應溫度而異，通常宜為0.1小時～

72小時之範圍內。

【0247】

步驟4

本步驟係藉由將化合物[47a]進行水解而獲得化合物[IIa]之步驟，可藉由與製法1之步驟2相同之方法製造。

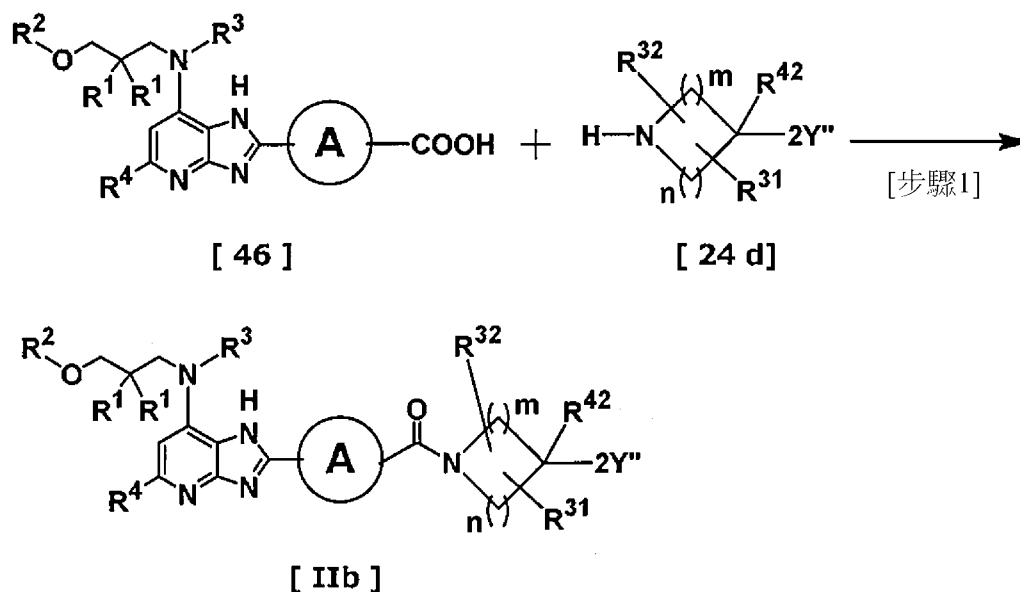
【0248】

於化合物[47a]中2Y'a為Y'-4及Y'-14(腈體)之情形時，可藉由與製法1步驟2'相同之方法導出2Ya分別為Y-4及Y-14之化合物[IIa](四唑體)。

【0249】

又，依據製法3之步驟3，藉由使下述化合物[24d]與化合物[46]反應而可製造對應於化合物[Ib]之化合物[IIb]。

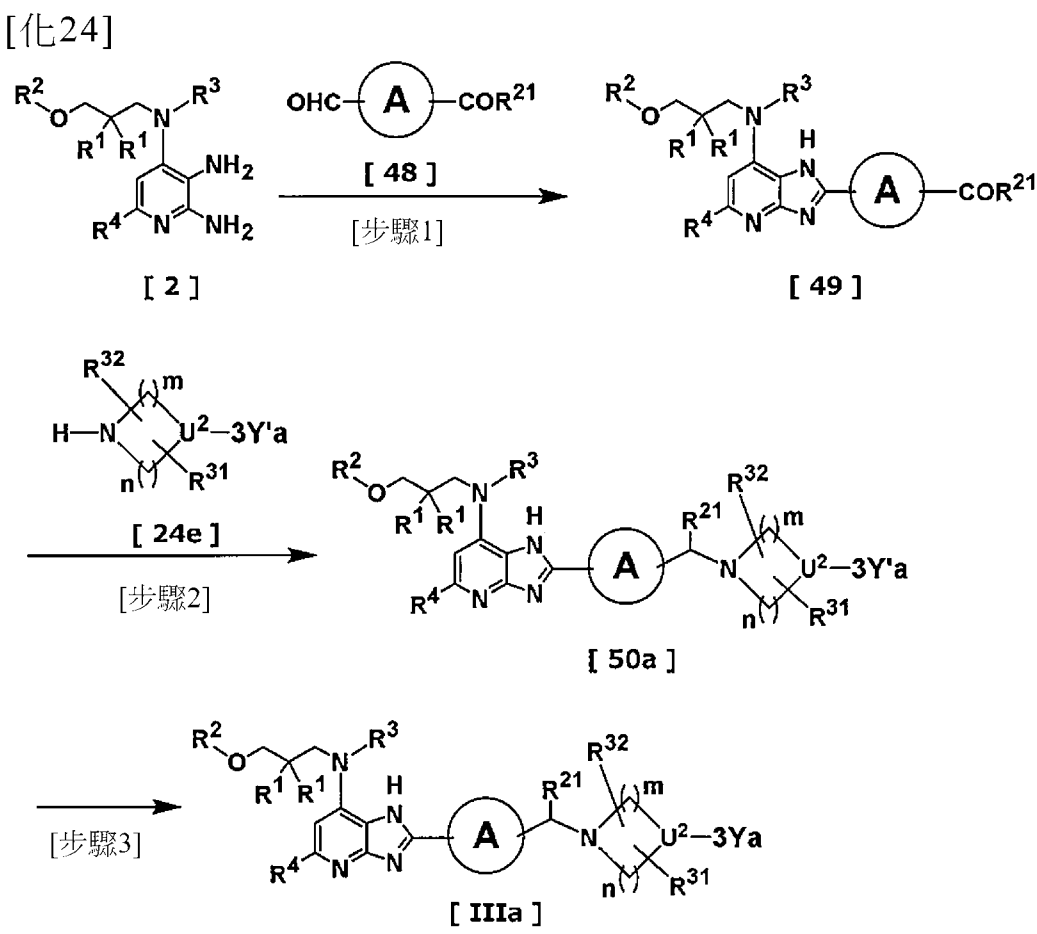
[化23]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{42} 、 A 、 m 及 n 與上文同義。2Y''為Y-13或Y-16)

【0250】

製法4：化合物[IIIa](W為W-1、且R²¹為烷基之情形)之製法



(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R³¹、R³²、R²¹、A、U²、m及n與上文同義。3Y_a為Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-14及Y-15，3Y'_a為Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-4、Y'-11、Y'-12、Y'-14及Y'-15)

【0251】

本製法係製造式[1]所表示之本發明化合物中之式[IIIa](R²¹為烷基之情形)所表示之化合物之方法。

【0252】

步驟1

本步驟係藉由化合物[2]與市售或可依據公知方法製造之化合物[48]之縮合環化而獲得化合物[49]之步驟，可藉由與製法1之步驟1相同之方法

製造。

【0253】

步驟2

本步驟係藉由化合物[49]與化合物[24e]之還原胺化反應而獲得化合物[50a]之步驟，作為還原胺化反應，可依據公知方法進行。本步驟係分段進行亞胺形成(第1步驟)與亞胺部分之還原(第2步驟)。亦可藉由單槽法進行第1步驟與第2步驟。

【0254】

第1步驟係使化合物[24e]與化合物[49]反應而獲得亞胺體之步驟。

【0255】

第1步驟中使用之化合物[24e]之量相對於化合物[49]而宜為1莫耳當量～2.5莫耳當量之範圍內。

【0256】

於第1步驟中，視需要可使用酸或適宜之路易斯酸。作為反應中可使用之酸，例如可列舉乙酸等，作為可使用之路易斯酸，例如可列舉正鈦酸四異丙酯等。

【0257】

於第1步驟中使用酸之情形時，所使用之酸之量相對於化合物[49]之量而宜為2莫耳當量～3莫耳當量之範圍內。

【0258】

於第1步驟中使用路易斯酸之情形時，所使用之路易斯酸之量相對於化合物[49]之量而宜為1.5莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0259】

作為第1步驟中使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，二氯甲烷等鹵化烴類，或該等之混合溶劑。

【0260】

於第1步驟中，反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為0°C～100°C之範圍內。

【0261】

於第1步驟中，反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.1小時～48小時之範圍內。

【0262】

第2步驟係藉由使還原劑反應而獲得化合物[50a]之步驟。

【0263】

作為第2步驟中使用之還原劑，例如可列舉：三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉等。

【0264】

第2步驟中使用之還原劑之量相對於化合物[49]而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0265】

作為第2步驟中使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，二氯甲烷等鹵化烴類，或該等之混合溶劑。

【0266】

於第2步驟中，反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為

0°C ~ 100°C 之範圍內。

【0267】

於第2步驟中，反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為1小時～24小時之範圍內。

【0268】

步驟3

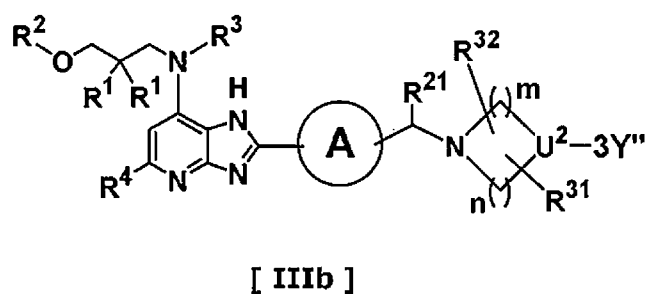
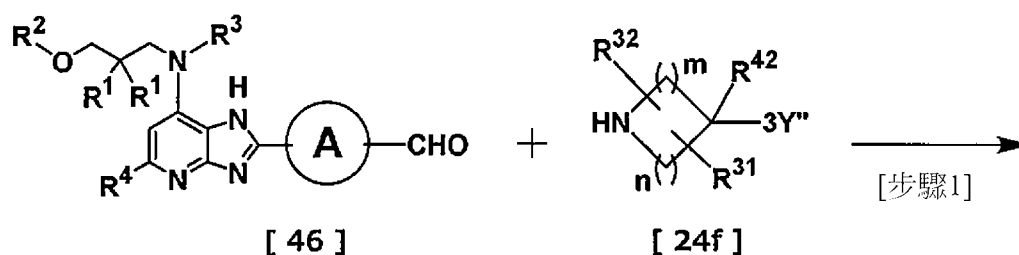
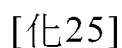
本步驟係藉由將化合物[50a]進行水解而獲得化合物[IIIa]之步驟，可藉由與製法1之步驟2相同之方法製造。

【0269】

於化合物[50a]中3Y'a為Y'-4及Y'-14(脲體)之情形時，可藉由與製法1步驟2'相同之方法導出3Ya分別為Y-4及Y-14之化合物[IIIa](四唑體)。

【0270】

又，可依據製法4之步驟2，藉由使下述化合物[24f]與化合物[46]反應而導出對應於化合物[Ib]之化合物[IIIb]。



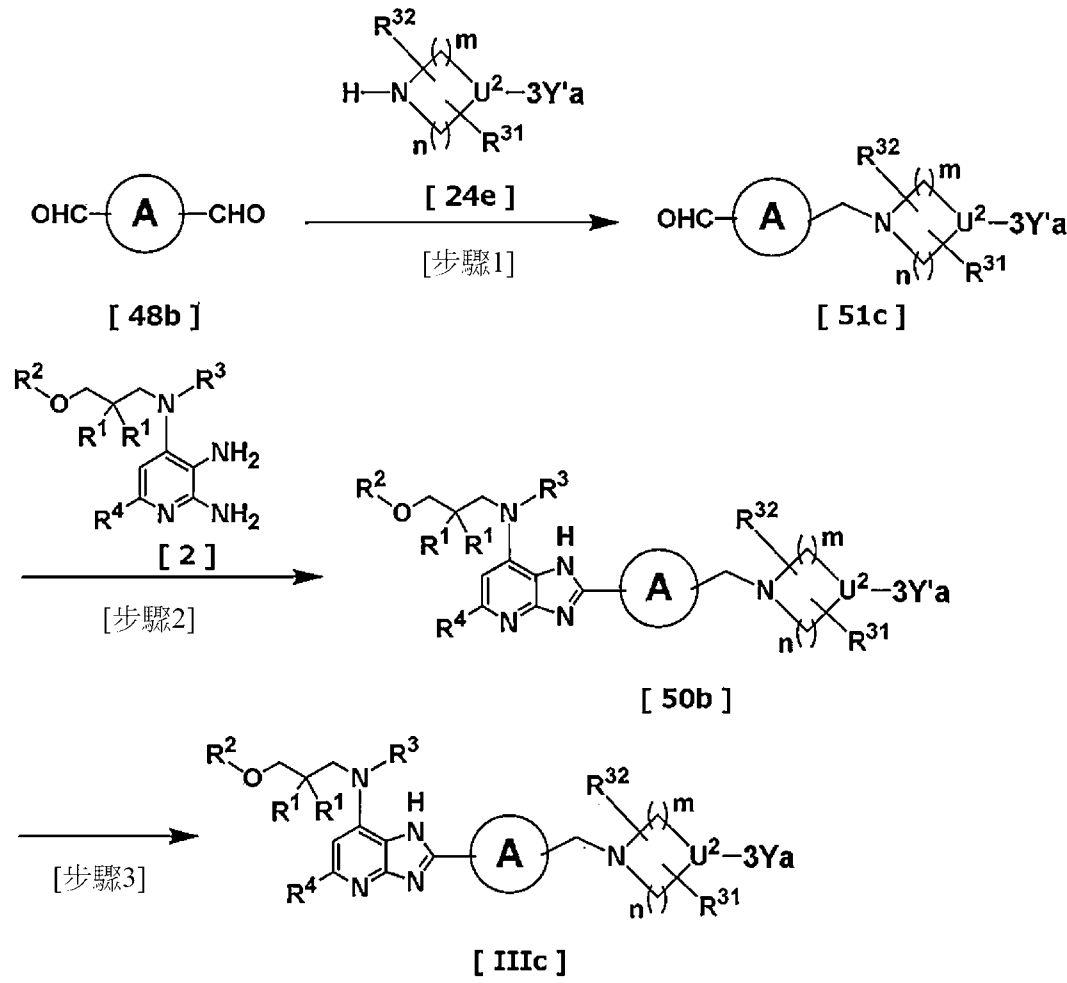
(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{42} 、A、m及n與上文同義。

3Y''為Y-13或Y-16)

【0271】

製法5：化合物[IIIc](W為W-1、且 R^{21} 為氫原子之情形)之製法

[化26]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{21} 、A、 U^2 、3Y'3Y、m及n與上文同義)

【0272】

本製法係製造式[1]所表示之本發明化合物中之式[IIIc](R^{21} 為氫原子之情形)所表示之化合物之方法。

【0273】

步驟1

本步驟係藉由化合物[48b]與化合物[24e]之還原胺化反應而獲得化合物[51c]之步驟，可藉由與製法4之步驟2相同之方法製造。

【0274】

步驟2

本步驟係藉由化合物[2]與化合物[51c]之反應而獲得化合物[50b]之步驟，可藉由與製法4之步驟1相同之方法製造。

【0275】

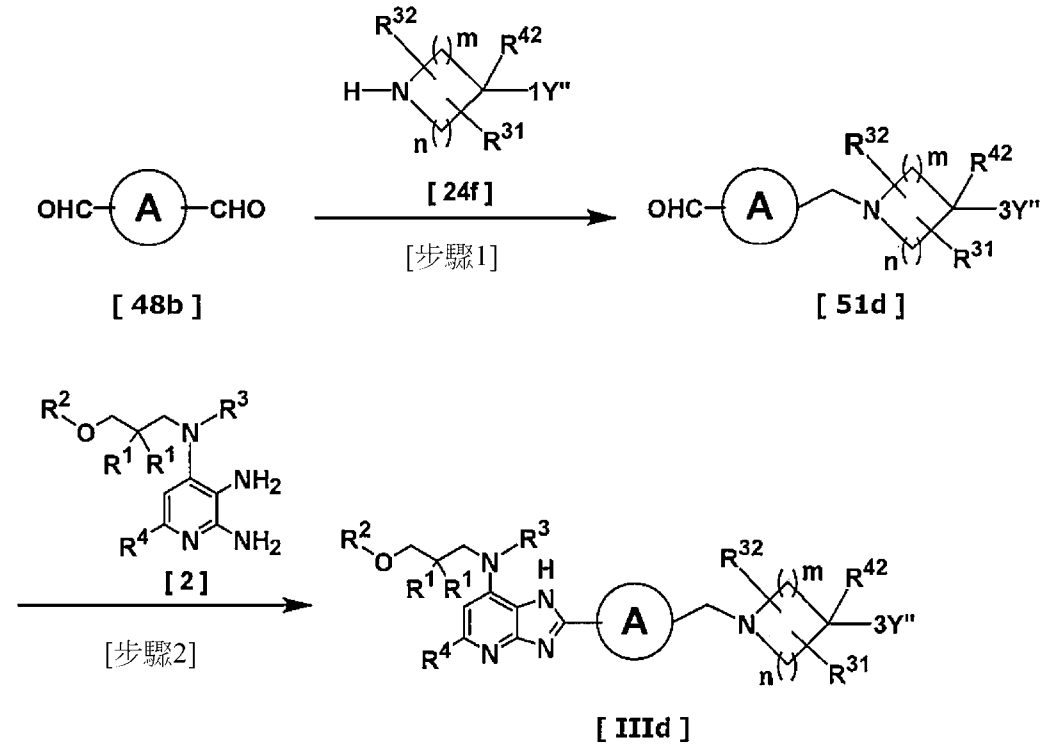
步驟3

本步驟係藉由將化合物[50b]進行水解而獲得化合物[IIIc]之步驟，可藉由與製法1之步驟2相同之方法製造。

【0276】

又，可依據製法1之步驟1，藉由使下述化合物[24f]與化合物[2]反應而導出對應於化合物[Ib]之化合物[IIId]。

[化27]



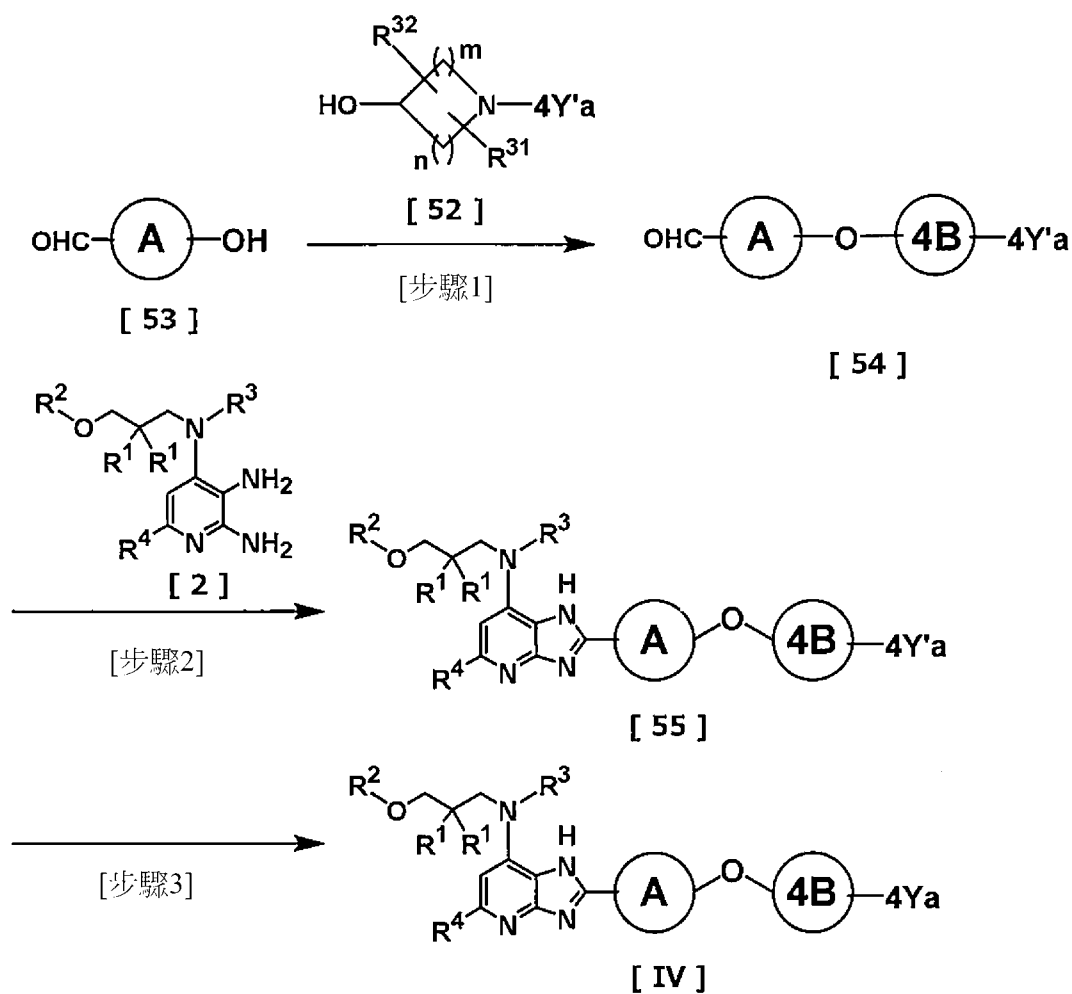
(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R³¹、R³²、R⁴²、A、3Y''、m及n與上文同義)

【0277】

製法6：化合物[IV](W為W-3之情形)之製法

【0278】

[化28]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、A、4B、m及n與上文同義。

4Ya為Y-1、Y-2或Y-3，4Y'a為Y'-1、Y'-2或Y'-3)

【0279】

步驟 1

本步驟係藉由化合物[52]與化合物[53]之光延反應而獲得醚化合物[54]之步驟，可依據公知方法進行。

【0280】

本步驟通常於適宜之溶劑中於偶氮二羧酸酯試劑與膦試劑之存在下進行。

【0281】

所使用之化合物[53]之量相對於化合物[52]而宜為0.5莫耳當量～1.5莫耳當量之範圍內。

【0282】

作為所使用之偶氮二羧酸酯試劑之例，例如可列舉：偶氮二羧酸二乙酯(以下稱為「DEAD」)、偶氮二羧酸二異丙酯(以下稱為「DIAD」)、偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙基)酯(以下稱為「DMEAD」)等。

作為所使用之膦試劑之例，例如可列舉：三苯基膦、三丁基膦等。

【0283】

所使用之偶氮二羧酸酯試劑之量相對於化合物[52]而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0284】

所使用之膦試劑之量相對於化合物[52]而宜為1莫耳當量～2莫耳當量之範圍內。

【0285】

作為所使用之溶劑，只要不參與反應則並無特別限定，例如可列舉：甲苯、二甲苯等烴類，1,4-二噁烷、THF、DME等醚類，或該等之混合溶劑。

【0286】

於本步驟中，反應溫度根據所用原料及試劑之種類而異，通常宜為0℃～100℃之範圍內。

【0287】

反應時間根據所用原料之種類、反應溫度而異，通常宜為0.5小時～

24小時之範圍內。

【0288】

再者，於本步驟中，亦可使用將化合物[52]之4Y'a設為上述保護基P¹之原料[52']代替化合物[52]。於該情形時，藉由步驟1獲得化合物[54]之4Y'a經保護基P¹取代之化合物[54']。藉由對該化合物[54']使用與上述化合物[3a]之製法中之步驟2及步驟3相同之方法，而可導出化合物[54]。

【0289】

步驟2

本步驟係藉由化合物[54]與化合物[2]之縮合環化而獲得化合物[55]之步驟，可藉由與製法1之步驟1相同之方法製造。

【0290】

步驟3

本步驟係藉由將化合物[55]進行水解而獲得化合物[IV]之步驟，可藉由與製法1之步驟2相同之方法製造。

【0291】

蓄尿及排尿係藉由膀胱及尿道之作用進行調節。藉由膀胱平滑筋(逼尿肌)之鬆弛及尿道括約肌之收縮而維持尿禁制，進行蓄尿。另一方面，藉由膀胱平滑筋之收縮及尿道平滑筋之鬆弛而進行排尿。於排尿時，自支配膀胱之副交感神經即骨盆神經之神經末梢釋出乙醯膽鹼。釋出之乙醯膽鹼與膀胱平滑筋之M3受體結合，藉此膀胱平滑筋收縮。

【0292】

若因例如膀胱過動症等引起蓄尿障礙，則蓄尿時無法保持尿。又，若因例如低活動膀胱等引起排尿障礙，則排尿時無法充分將尿排出。進

而，發生排尿障礙時存在確認到排尿後之殘尿之情況。若殘尿量增加，則存在引起頻尿等症狀之情況。換言之，存在蓄尿障礙與排尿障礙併發之情況(參照Current Urology Report, 2016, 17: 17)。

【0293】

本發明化合物可用於預防或治療M3受體相關疾病，尤其是與膀胱收縮有關之膀胱・尿路系疾病、與消化道收縮有關之消化系統疾病、與唾液分泌有關之口腔疾病、與淚液分泌或瞳孔收縮有關之眼疾病等。本發明化合物對於預防或治療膀胱・尿路系疾病中之排尿障礙或蓄尿障礙、眼疾病中之青光眼、糖尿病特別有用。此處，所謂糖尿病係指與M3受體相關之胰島素分泌能力(參照Cell Metabolism, 2006, Vol.3, p.449-461)降低之糖尿病。

【0294】

作為利用本發明化合物進行預防或治療而特別有用之排尿障礙或蓄尿障礙，例如可列舉：低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活動低下、神經源性膀胱、尿道鬆弛不全、逼尿肌-外尿道括約肌共濟失調、膀胱過動症、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前列腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎及尿路結石等排尿障礙或蓄尿障礙。

【0295】

本發明化合物對於預防或治療低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活動低下、前列腺肥大症及神經源性膀胱之排尿障礙或蓄尿障礙特別有用。例如關於低活動膀胱，由於排尿時之膀胱逼尿肌之收縮力之降低而引起排尿障礙，藉由本發明化合物可提昇排尿時之膀胱逼尿肌之收縮力而促進排尿。

【0296】

本發明化合物對於預防或治療因特定原因引起之低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱及逼尿肌活動低下特別有用。作為特定原因，可列舉：神經疾病(多系統萎縮症、帕金森氏症、多發性硬化症、脊髓損傷、腰椎椎間板突出等)、糖尿病、骨盆內手術、前列腺肥大症及年齡增大等。

【0297】

乙醯膽鹼經由眼之睫狀肌之M3受體而使睫狀肌收縮。藉由睫狀肌之收縮而使Schlemm氏管打開，經由Schlemm氏管將房水排出。藉此，眼壓降低。作為本發明化合物對其預防或治療特別有用之青光眼，例如可列舉：原發開角型青光眼、正常眼壓青光眼、原發閉角型青光眼等。

【0298】

於將本發明化合物作為醫藥進行投予之情形時，將本發明化合物直接或以於醫藥上容許之無毒性且不活性之載體中含有例如0.001%～99.5%、較佳為0.1%～90%之本發明化合物之醫藥組合物之形式對包括人在內之哺乳動物進行投予。

【0299】

作為載體，使用固體、半固體、或液狀之稀釋劑、填充劑、及其他配方用助劑之一種以上。本發明之醫藥組合物較理想為以投予單位形態進行投予。醫藥組合物可組織內投予、經口投予、靜脈內投予、局部投予(經皮投予、滴眼、腹腔內、胸腔內等)或經直腸投予。當然係以與該等投予方法相適之劑型進行投予。

【0300】

作為醫藥之用量較理想為於考慮到年齡、體重、疾病之種類、程度等患者之狀態、投予路徑、本發明化合物之種類、是否為鹽、鹽之種類等之基礎上進行調整，通常對於成人，作為本發明化合物或其於醫藥上容許之鹽之有效分量，於經口投予之情況下，宜為每日0.01 mg～5 g/成人之範圍內、較佳1 mg～500 mg/成人之範圍內。根據情況亦存在其以下之用量亦足夠、或相反需要其以上之用量之情況。通常，於1日1次或分數次投予、或者靜脈內投予之情形時，可急速投予或於24小時以內持續投予。

【0301】

本發明化合物之一個以上之氫、碳及/或其他原子分別可經氫、碳及/或其他原子之同位素取代。作為此種同位素之例，分別包含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl ，即，氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。該經同位素取代之化合物亦可用作醫藥品，包含本發明化合物之全部之放射性標記物。

【0302】

以下，列舉比較例、實施例及試驗例而更詳細地說明本發明，但本發明並不限定於該等例。

【0303】

實施例、參考例及下述表中使用以下之簡寫符號。

REx：參考例

PREx：參照參考例

Ex：實施例編號

PEx：參照實施例

TFA：三氟乙酸

Pt-C：鉑-碳

Pd-C：鈀-碳

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

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

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ：[1,1'-雙(二苺基膦)二茂鐵]-二氯鈀(II)・二氯甲烷加成體

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ：乙酸鈀(II)

dppf：1,1'-雙(二苺基膦)二茂鐵

XPhos：2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苺

RuPhos：2-二環己基膦-2',6'-二異丙基聯苺

PPh_3 ：三苺基膦

Boc：第三丁氧基羰基

Bn：苺基

Ts：4-苺磺醯基

SEM：2-(三苺基矽烷基)乙氧基苺基

DAST：(二乙基胺基)三氟化硫

HATU：六氟磷酸O-(7-氮雜苺并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四苺基脲

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

DMF：二苺基甲醯胺

DMSO：二苺基亞砜

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

TEA：三乙胺

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯

CDCl_3 ：氕氯仿

DMSO- d_6 ：氕二甲基亞砜

TLC：薄層層析

MS：質譜法

LCMS：高速液相層析質譜法

ESI：電子衝擊電離法(Electron Spray Ionization)

M：莫耳濃度(mol/L)

【0304】

MS係藉由LCMS進行測定。作為離子化法採用ESI法。以 m/z 表示所觀測到之質譜分析之值。

【0305】

LCMS之測定條件如下所示。

分析機器：ACQUITY UPLC MS/PDA System(Waters公司製造)

質譜儀：Waters 3100 MS檢測器

光二極體陣列檢測器：ACQUITY PDA 檢測器(UV檢測波長：210～400 nm)

管柱：Acquity BEH C18， $1.7\ \mu\text{m}$ 、 $2.1\times 50\ \text{mm}$

流速：0.5 mL/min

管柱溫度：40℃

溶劑：

A液：0.1%甲酸/ H_2O (v/v；以下相同)

B液：0.1%甲酸/乙腈

【0306】

^1H NMR 譜係利用 JNM-ECS400 型核磁共振裝置 (JEOL RESONANCE股份有限公司製造)進行測定。以化學位移值 $\delta(\text{ppm})$ 表示所觀測之波峰(s=單峰、d=雙峰、t=三重峰、q=四重峰、brs=寬單峰、m=多重峰、dd=雙二重峰、dt=雙三重峰)。

【0307】

微波實驗係使用Initiator 60(Biotage製造)。溫度可達40-250℃，壓力可達20巴。

【0308】

本說明書中之化合物名係使用依據IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry，國際純粹與應用化學聯合會)之規定之命名軟體ACD/NAME(註冊商標，Advanced Chemistry Development Inc.)或使用ChemBioDraw(14.0版本，Cambridge Soft公司製造)、或依據IUPAC命名法進行命名所得者。

【0309】

依據IUPAC規定，化合物名之小寫字母“r”及“s”表示假不對稱碳原子之立體化學。

【0310】

參考例1 N-{{1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基}乙烷胺鹽酸鹽

[步驟1] {{1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基}胺基甲酸第三丁酯之製造

將1-(甲氧基甲基)環戊烷-1-甲腈(33 g)溶解於乙醇(250 mL)並經脫氣後，於氫氣氛圍下，一面於室溫下攪拌一面添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，65 mL)、氧化鉑(IV)(0.27 g)，於氫氣氛圍下(0.45 MPa)、於室溫下攪拌2天。過濾分離不溶物後，減壓蒸餾去除溶劑。將殘留物溶解於甲醇

(300 mL)，一面於室溫下攪拌一面添加氯化鎳(II)六水合物(5.65 g)、二碳酸二第三丁酯(68 g)後，於冰浴冷卻下一面攪拌一面歷時30分鐘分批添加硼氫化鈉(63 g)，於室溫下攪拌4小時。於反應混合物中添加水，過濾不溶物，於減壓下濃縮濾液。利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋殘渣，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(40 g)。

[步驟2] {[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁基乙酯之製造

將步驟1中所獲得之{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁基乙酯(2.0 g)溶解於DMF(20 mL)，一面於室溫下攪拌一面添加60%氫化鈉(0.99 g)，於同溫度下攪拌10分鐘。於其中添加碘乙烷(2.0 mL)，於室溫下攪拌一整夜。利用水稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用飽和鹽水洗淨後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(2.1 g)。

[步驟3] N-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}乙烷胺鹽酸鹽之製造

將步驟2中所獲得之{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁基乙酯(2.09 g)之乙酸乙酯(8 mL)溶液於室溫下攪拌，添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，5.8 mL)，於同溫度下攪拌4小時。於減壓下濃縮反應混合物，使殘渣懸浮於己烷(30 mL)而濾取出沈澱，利用己烷洗淨後加以乾燥，而獲得標記化合物(1.45 g)。

參考例2 1-{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽

[步驟1] 1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊烷-1-甲腈之製造

於1-(羥基甲基)環戊烷-1-甲腈(1.0 g)之DMF(40 mL)溶液中於室溫攪拌下添加60%氫化鈉(697 mg)，於同溫度下攪拌30分鐘。於其中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(2.2 g)，於室溫下攪拌。藉由TLC確認原料耗盡後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液與乙酸乙酯，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.3 g)。

[步驟2] 1-{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}甲烷胺鹽酸鹽之製造

將步驟1中所獲得之1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊烷-1-甲腈(1.3 g)之乙醇(24 mL)溶液脫氣後，於氫氣氛圍下，一面於室溫下攪拌一面添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，3.5 mL)、氧化鉑(IV)(32 mg)，於氫氣氛圍下(0.45 MPa)、於室溫下攪拌2天。過濾分離不溶物後，於減壓下蒸餾去除溶劑。將殘留物加以乾燥，而獲得標記化合物(1.4 g)。

[步驟3] ({1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}甲基)甲基胺基甲酸第三丁酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟2中所獲得之1-{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}甲烷胺鹽酸鹽(1.4 g)之二氯甲烷(13 mL)溶液中添加三乙胺(1.9 mL)、二碳酸二第三丁酯(1.6 g)，於同溫度下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物，利用水、乙酸乙酯稀釋殘留物後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。將殘留物溶解於DMF(13 mL)，一面於室溫下攪拌一面添加60%氫化鈉(0.41 g)，於同溫度下攪拌1小時。將反應混合物進行冰浴冷卻，滴加碘甲烷(0.58 mL)。滴加結束後，升溫至室溫並攪拌一整夜。於

反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.87 g)。

[步驟4] 1-{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽之製造

於室溫下攪拌步驟3中所獲得之({1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}甲基)氨基甲酸第三丁酯(1.87 g)之乙酸乙酯(6.2 mL)溶液，並添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，7.8 mL)，於同溫度下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物，而獲得標記化合物(1.45 g)。

參考例3 1-[1-(丁氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽

[步驟1] 1-(丁氧基甲基)環戊烷-1-甲腈之製造

藉由依據參考例2之步驟1之方法，使用1-碘丁烷代替1-溴-2-甲氧基乙烷，而獲得標記化合物。

[步驟2] {[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}氨基甲酸第三丁酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之1-(丁氧基甲基)環戊烷-1-甲腈(0.19 g)之甲醇(2.6 mL)溶液中添加二碳酸二第三丁酯(0.46 g)、氯化鎳(II)六水合物(0.25 g)後，於冰浴冷卻下一面攪拌一面分批添加硼氫化鈉(0.28 g)，於室溫下攪拌10小時。利用飽和碳酸氫鈉水溶液、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.24 g)。

[步驟3] {[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}氨基甲酸第三丁酯之製造

將步驟2中所獲得之{[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}氨基甲酸第三丁

酯(0.24 g)溶解於DMF(1.7 mL)，於冰浴冷卻下一面攪拌一面添加60%氫化鈉(48 mg)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合物進行冰浴冷卻，滴加碘甲烷(0.078 mL)。滴加結束後，升溫至室溫並攪拌一整夜。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯-己烷(1：1)進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(59 mg)。

[步驟4] 1-[1-(丁氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽之製造

藉由依據參考例1之步驟3之方法，使用步驟3中所獲得之{[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯代替{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁基乙酯，而獲得標記化合物(47 mg)。

參考例4 1-[1-(乙氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽

[步驟1] 1-(乙氧基甲基)環戊烷-1-甲腈之製造

藉由依據參考例2之步驟1之方法，使用碘乙烷代替1-溴-2-甲氧基乙烷，而獲得標記化合物。

[步驟2] {[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯之製造

使氫化鋁鋰(11.4 g)懸浮於THF(800 mL)，於冰浴冷卻下一面攪拌一面滴加步驟1中所獲得之1-(乙氧基甲基)環戊烷-1-甲腈(46.0 g)之THF(200 mL)溶液。滴加結束後，於室溫下攪拌2小時。將反應混合物進行冰浴冷卻，依序滴加水(11.4 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(11.4 mL)、水(34.2 mL)。滴加結束後，於室溫下攪拌2小時，利用矽藻土濾別不溶物，利用THF(220 mL)清洗3次。一面於室溫下攪拌一面於該濾液中添加三乙胺(46.0 mL)、二碳酸二第三丁酯(72.1 g)，於同溫度下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物，利用水稀釋殘留物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有

機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將殘留物溶解於DMF(600 mL)，於冰浴冷卻下一面攪拌一面添加60%氫化鈉(14.4 g)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合物進行冰浴冷卻，滴加碘甲烷(22.5 mL)。滴加結束後，於室溫下攪拌15小時。將反應混合物進行冰浴冷卻，經水稀釋後，利用乙酸乙酯-己烷(1：2)進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(71.2 g)。

[步驟3] 1-[1-(乙氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽之製造

藉由依據參考例1之步驟3之方法，使用步驟2中所獲得之{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁酯代替{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁基乙酯，而獲得標記化合物(50.3 g)。

【0311】

參考例5 1-[1-(甲氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽

[步驟1] {[1-(羥基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁酯之製造

於冰浴冷卻下一面攪拌一面於[1-(胺基甲基)環戊基]甲醇(50.7 g)之THF(304 mL)溶液中添加三乙胺(60.2 mL)。於其中滴加二碳酸二第三丁酯(94.2 g)之THF(101 mL)溶液。滴加結束後，於室溫下攪拌一整夜。利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。利用乙酸乙酯-己烷(1：9)(700 mL)稀釋殘留物，於室溫下攪拌3小時。濾取出不溶物，經己烷洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(49.2 g)。又，於減壓下蒸餾濾液而去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(15.9 g)。

[步驟2] {[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之{[1-(羥基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(58 g)之DMF(505 mL)溶液中添加碘甲烷(47 mL)。繼而，於冰浴冷卻下一面攪拌一面分批添加60%氫化鈉(30 g)。於冰浴冷卻下攪拌30分鐘後，升溫至室溫並攪拌一整夜。於冰浴冷卻下於反應混合物中滴加水(800 mL)，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(68 g)。

[步驟3] 1-[1-(甲氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽之製造

藉由依據參考例1之步驟3之方法，使用步驟2中所獲得之{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯代替{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基甲酸第三丁基乙酯，而獲得標記化合物(52 g)。

參考例6 4-氯-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺

於[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.6 g)、4,6-二氯吡啶-2-胺(0.45 g)、碳酸鉀(1.2 g)中添加1,4-二噁烷(9.6 mL)、水(2.4 mL)並脫氣後，於氬氣氛圍下，一面於室溫下攪拌一面添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(118 mg)，於80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.5 g)。

參考例7 4-氯-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-硝基吡啶-2-胺

於冰浴冷卻下於4-氯-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺(0.5 g)中添加濃硫酸(2.5 mL)，於其中分批添加硝酸鉀(165 mg)。於冰浴冷卻下攪

拌15分鐘後，於室溫下攪拌4小時。將反應混合物注入至冰水中，添加4M 氫氧化鈉水溶液(25 mL)後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.35 g)。

參考例8 6-氯-N⁴-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N⁴-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺

將4,6-二氯-3-硝基吡啶-2-胺(6.3 g)、3-甲氧基-N,2,2-三甲基丙烷-1-胺鹽酸鹽(6.6 g)、DIPEA(16 mL)及2-丙醇(100 mL)之混合物於60℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，添加水(50 mL)，濾取出沈澱，依序利用2-丙醇、水洗淨後，加以乾燥而獲得標記化合物(8.0 g)。

參考例9 6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺

對6-氯-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺(2.5 g)、2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶(2.7 g)、碳酸鉀(3.0 g)、1,4-二噁烷(29 mL)及水(11 mL)之混合物進行脫氣後，於氬氣氛圍下，一面於室溫下攪拌一面添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.24 g)。將其於95℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(3.5 g)。

【0312】

參考例10 2'-乙氧基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺

將6-氯-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺(0.70 g)、2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(0.78 g)、碳酸鉀(0.85 g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(67 mg)、1,4-二噁烷(8.2 mL)及水(3.1 mL)之混合物進行脫氣後，於氬氣氛圍下，於90℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得2'-乙氧基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺。將其與2-丙醇(6.8 mL)、水(3.4 mL)、氯化銨(0.33 g)、鋅粉末(0.67 mg)進行混合，於室溫下攪拌1小時。利用矽藻土濾別不溶物，於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.83 g)。

參考例11 6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-({1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}甲基)-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺

一面於室溫下攪拌一面於4-氯-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-硝基吡啶-2-胺(100 mg)、1-{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽(78 mg)、2-丙醇(1 mL)之混合物中添加DIPEA(0.16 mL)，於90℃下攪拌2小時。於其中添加還原鐵(粉末狀，50 mg)、氯化銨(48 mg)、水(0.5 mL)，於同溫度下攪拌16小時。冷卻至室溫後，利用乙酸乙酯稀釋反應混合物。利用矽藻土濾別不溶物，利用乙酸乙酯對濾液進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(126 mg)。

參考例12 2'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺

於室溫下於2'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺(684 mg)、2-丙醇(7.5 mL)及水(2.5 mL)之混合物中添加氯化銨(234 mg)、還原鐵(粉末狀, 244 mg), 於90℃下攪拌一整夜。將反應液冷卻至室溫後, 利用乙酸乙酯、水進行稀釋, 利用矽藻土濾別不溶物。利用乙酸乙酯對濾液進行萃取, 將有機層利用飽和鹽水洗淨後, 利用無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑, 藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製, 而獲得標記化合物(570 mg)。

參考例13 6'-環丙基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺

一面於室溫下攪拌一面於6'-環丙基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺(5.8 g)、氯化銨(1.9 g)、2-丙醇(39 mL)、水(20 mL)之混合物中添加鋅粉末(3.9 g), 於50℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後, 利用乙酸乙酯稀釋反應混合物, 利用矽藻土濾別不溶物。於減壓下濃縮濾液後, 藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製, 而獲得標記化合物(5.3 g)。

參考例14 [4-(4-甲醯基苯基)哌咩-1-基]乙酸乙酯

一面於室溫下攪拌一面於(4-苯基哌咩-1-基)乙酸乙酯(1.1 g)之DMF(10 mL)溶液中添加氧氯化磷(1.3 mL), 於100℃之油浴中攪拌1小時。冷卻至室溫後, 利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鈉乾燥後, 於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物

進行精製，而獲得標記化合物(1.1 g)。

【0313】

參考例15 3-[(3R)-4-(4-甲醯基苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] 3-[(3R)-3-甲基-4-苯基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於(2R)-2-甲基-1-苯基哌啶二鹽酸鹽(1.5 g)、碳酸氫鈉(1.8 g)、乙醇(30 mL)之混合物中添加3-溴丙酸乙酯(0.92 mL)，於80℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，利用矽藻土濾別不溶物後，於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.52 g)。

[步驟2] 3-[(3R)-4-(4-甲醯基苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

藉由依據參考例14之方法，使用步驟1中所獲得之3-[(3R)-3-甲基-4-苯基哌啶-1-基]丙酸乙酯代替(4-苯基哌啶-1-基)乙酸乙酯，而獲得標記化合物(1.35 g)。

參考例16 {4-[(4-甲醯基苯基)甲基]哌啶-1-基}乙酸乙酯

於冰浴冷卻下一面攪拌一面於對苯二甲醛(467 mg)、(哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg)、二氯甲烷(10 mL)之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(517 mg)，於室溫下攪拌一整夜。利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(236 mg)。

參考例17 {1-[(4-甲醯基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙酸甲酯

將對苯二甲醛(416 mg)、(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(300 mg)、二氯甲烷(10 mL)、DIPEA(0.268 mL)之混合物於室溫下攪拌1小時。於冰浴

冷卻下一面攪拌於其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(460 mg)，於室溫下攪拌一整夜。利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(196 mg)。

參考例18 3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] 4-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

於氬氣氛圍下，於-78℃下一面攪拌一面於2-溴-5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶(1.0 g)之THF(15 mL)溶液中滴加正丁基鋰(1.6M己烷溶液，3.0 mL)，於同溫度下攪拌30分鐘。於其中滴加4-氧代哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.1 g)之THF(5 mL)溶液，一面自-78℃升溫至室溫一面攪拌1小時。利用水、飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.77 g)。

[步驟2] 3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

將步驟1中所獲得之4-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)、THF(2 mL)與4M鹽酸(2 mL)混合後，於室溫下攪拌一整夜，繼而於60℃下攪拌8小時。於減壓下蒸餾去除溶劑後，將殘留物與乙腈(4 mL)混合，一面於室溫下攪拌一面添加DIPEA(0.494 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.146 mL)，於60℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化

合物(107 mg)。

參考例19 4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於氬氣氛圍下，於-45℃下一面攪拌一面於5-溴-2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶(1.0 g)之THF(15 mL)溶液中滴加氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物(1M，THF溶液，4.8 mL)，升溫至0℃並攪拌30分鐘。將其冷卻至-45℃，滴加4-氧代哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.1 g)之THF(5 mL)溶液，一面自-45℃升溫至室溫一面攪拌2小時。利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.3 g)。

參考例20 [4-(6-甲醯基吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯

將4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg)、THF(1.5 mL)與4M鹽酸(1.5 mL)混合後，於室溫下攪拌3小時。於減壓下蒸餾去除溶劑後，將殘留物與二氯甲烷(2 mL)混合，一面於室溫下攪拌一面添加DIPEA(0.30 mL)、溴乙酸乙酯(0.038 mL)，於室溫下攪拌6小時。藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(45 mg)。

【0314】

參考例21 4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯

於冰浴冷卻下一面攪拌一面於4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)之二氯甲烷溶液(3 mL)中滴加

DAST(0.0834 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用水與乙酸乙酯進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(120 mg)。

參考例22 3-[4-氟-4-(6-甲醯基吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

藉由依據參考例18之步驟2之方法，使用4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯代替4-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯，而獲得標記化合物(42 mg)。

參考例23 3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] (3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

將5-氯吡啶-2-甲醛(350 mg)、(3R)-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(541 mg)、DIPEA(1.28 mL)及THF(4.9 mL)之混合物於70℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，利用水與乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(755 mg)。

[步驟2] 3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

將(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(816 mg)溶解於乙酸乙酯(5.3 mL)，一面於室溫下攪拌一面添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，5.3 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於減壓下蒸餾去除溶劑後，將殘留物與乙腈(5 mL)混合，一面於室溫下攪拌一面添加DIPEA(2.31 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.442 mL)，於70℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，

藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(676 mg)。

參考例24 [4-(4-甲醯基苯基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯

[步驟1] 4-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)苯基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

於氬氣氛圍下，於-78℃下一面攪拌一面於2-(4-溴苯基)-1,3-二氧雜環戊烷(1.0 g)之THF(15 mL)溶液中滴加正丁基鋰(1.6M己烷溶液，3.0 mL)，於同溫度下攪拌30分鐘。於其中滴加4-氧代哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.1 g)之THF(5 mL)溶液，一面自-78℃升溫至室溫一面攪拌1小時。利用水稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.5 g)。

[步驟2] [4-(4-甲醯基苯基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯之製造

將步驟1中所獲得之4-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)苯基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg)、1,4-二噁烷(2 mL)與氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，2 mL)混合後，於室溫下攪拌一整夜。於減壓下蒸餾去除溶劑後，將殘留物與二氯甲烷(2 mL)混合，一面於室溫下攪拌一面添加DIPEA(0.297 mL)、溴乙酸乙酯(0.038 mL)，於同溫度下攪拌6小時。藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(72 mg)。

參考例25 [4-(4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯

於(4-羥基哌啶-1-基)乙酸乙酯(100 mg)、4-羥基苯甲醛(130 mg)、THF(2.67 mL)之混合物中添加PPh₃(210 mg)、DEAD(0.36 mL)，於50℃下攪拌4小時後，於室溫下攪拌一整夜。利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，

依序利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和鹽水洗淨後，利用無水硫酸鎂乾燥有機層。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(246 mg)。

【0315】

參考例26 3-[4-(4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

一面於室溫下攪拌一面於4-[(哌啶-4-基)氧基]苯甲醛鹽酸鹽(200 mg)、乙腈(2.1 mL)之混合物中添加DIPEA(0.716 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.137 mL)，於70℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(158 mg)。

參考例27 [4-(3-氯-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯

[步驟1] 4-(3-氯-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg)、2-氯-4-羥基苯甲醛(171 mg)、THF(5 mL)之混合物中添加PPh₃(391 mg)，於冰浴冷卻下添加DEAD(0.68 mL)，升溫至室溫並攪拌3小時。利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，依序利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和鹽水洗淨後，利用無水硫酸鎂乾燥有機層。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(105 mg)。

[步驟2] 2-氯-4-[(哌啶-4-基)氧基]苯甲醛鹽酸鹽

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之4-(3-氯-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(105 mg)之乙酸乙酯(1.5 mL)溶液中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.231 mL)，於同溫度下攪拌2小時。於其中添加甲醇(0.77 mL)，於室溫下攪拌2小時後，於40℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，於反

應混合物中追加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.231 mL)，於同溫度下攪拌一整夜。於減壓下濃縮反應混合物後，加以乾燥，而獲得標記化合物(85 mg)。

[步驟3] [4-(3-氯-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟2中所獲得之2-氯-4-[(哌啶-4-基)氧基]苯甲醛鹽酸鹽(85 mg)與乙腈(2 mL)之混合物中添加DIPEA(0.27 mL)、溴乙酸乙酯(0.045 mL)，於同溫度下攪拌6小時。藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(77 mg)。

參考例28 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-甲醯基苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]丙酸乙酯

[步驟1] (1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製造

於冰浴冷卻下一面攪拌一面於(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-醇(1.0 g)、二氯甲烷(30 mL)、三乙胺(2.2 mL)之混合物中添加二碳酸二第三丁酯(2.1 g)，於室溫下攪拌2.5小時。利用氯仿稀釋反應混合物，將有機層利用飽和檸檬酸水溶液洗淨後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑，於殘留物中添加己烷，濾取出所析出之沈澱，經己烷洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(1.6 g)。

[步驟2] (1R,3s,5S)-3-(4-甲醯基苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製造

藉由依據參考例27之步驟1之方法，使用步驟1中所獲得之(1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯代替4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯，使用4-羥基苯甲醛代替2-氯-4-羥基苯甲醛，而獲得標記化合物。

[步驟3] 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-甲醯基苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]丙酸乙酯之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟2中所獲得之(1R,3s,5S)-3-(4-甲醯基苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(0.774 g)、甲醇(5 mL)之混合物中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液, 2.92 mL), 於同溫度下攪拌。藉由TLC確認反應結束後, 於減壓下濃縮反應混合物。利用乙腈(3 mL)稀釋殘留物, 一面於室溫下攪拌一面添加DIPEA(1.05 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.186 mL), 於70°C下攪拌一整夜。冷卻至室溫後, 於減壓下濃縮反應混合物, 藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製, 藉此獲得標記化合物(0.353 g)。

參考例29 {[(1R,3r,5S)-8-(5-甲醯基吡咩-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯

[步驟1] (1R,3r,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製造

於(1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(790 mg)之二氯甲烷(8.7 mL)溶液中添加乙酸銨(II)二聚物(23 mg)、重氮乙酸乙酯(1.46 mL), 於室溫下攪拌2小時。於其中追加重氮乙酸乙酯(0.731 mL), 於室溫下攪拌1小時。於反應混合物中添加水, 利用二氯甲烷進行萃取。將有機層依序利用水、飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鎂乾燥後, 於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製, 而獲得標記化合物(1.08 g)。

[步驟2] {[(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽之製造

將步驟1中所獲得之(1R,3r,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(1.08 g)與乙醇(5 mL)混合，添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，2.6 mL)，於80°C下1小時攪拌。冷卻至室溫後，於反應混合物中添加己烷，濾取出所析出之固體，經己烷洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(0.567 g)。

[步驟3] {[(1R,3r,5S)-8-(5-甲醯基吡咩-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯之製造

將步驟2中所獲得之 {[(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽(0.281 g)、5-氯吡咩-2-甲醛(0.150 g)、DIPEA(0.728 mL)及THF(2.1 mL)之混合物於70°C下攪拌5小時。冷卻至室溫後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.258 g)。

參考例30 {[(1R,3s,5S)-8-(5-甲醯基吡咩-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯

[步驟1] (1R,3s,5S)-3-[(4-硝基苯甲醯基)氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製造

於(1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(0.790 g)之THF(10 mL)溶液中添加4-硝基苯甲酸(0.871 g)、PPh₃(1.37 g)，於冰浴冷卻下滴加DEAD(40%甲苯溶液，2.05 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌一整夜。利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，依序利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和鹽水洗淨後，利用無水硫酸鎂乾燥有機層。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(1.05 g)。

[步驟2] (1R,3s,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製造

於步驟1中所獲得之(1R,3s,5S)-3-[(4-硝基苯甲醯基)氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(1.05 g)、THF(6 mL)、水(2 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(0.176 g)，於室溫下攪拌1小時。利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑，而獲得標記化合物(0.660 g)。

[步驟3] (1R,3s,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製造

藉由依據參考例29之步驟1之方法，使用步驟2中所獲得之(1R,3s,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯代替(1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯，而獲得標記化合物。

[步驟4] {[(1R,3s,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽之製造

藉由依據參考例29之步驟2之方法，使用步驟3中所獲得之(1R,3s,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯，而獲得標記化合物。

[步驟5] {[(1R,3s,5S)-8-(5-甲醯基吡咩-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯之製造

藉由依據參考例29之步驟3之方法，使用步驟4中所獲得之 {[(1R,3s,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽代替 {[(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽，而獲得

標記化合物(0.319 g)。

【0316】

參考例31 3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] 4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3,3-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

將3,3-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg)、乙醇(1.17 mL)、丙烯酸乙酯(0.684 mL)之混合物於90℃下攪拌一整夜。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(650 mg)。

[步驟2] 3-(2,2-二甲基哌啶-1-基)丙酸乙酯二鹽酸鹽之製造

藉由依據參考例29之步驟2之方法，使用步驟1中所獲得之4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3,3-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯，而獲得標記化合物。

[步驟3] 3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

藉由依據參考例29之步驟3之方法，使用步驟2中所獲得之3-(2,2-二甲基哌啶-1-基)丙酸乙酯二鹽酸鹽代替{[(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽，而獲得標記化合物(564 mg)。

參考例32 3-[4-(6-甲醯基吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] 3-{4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]哌啶-1-基}丙酸乙酯之製造

將5-溴-2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶(1 g)、3-(哌啶-1-基)丙酸乙酯(1.62 g)、Pd₂(dba)₃(0.199 g)、XPhos(0.414 g)、碳酸鉍(4.25 g)及1,4-二噁烷(20 mL)之混合物進行脫氣後，於氬氣氛圍下，於100℃下攪拌一

整夜。冷卻至室溫後，利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，利用矽藻土濾別不溶物。於減壓下濃縮濾液，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(1.53 g)。

[步驟2] 3-[4-(6-甲醯基吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

將步驟1中所獲得之3-{4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]哌啶-1-基}丙酸乙酯(1.20 g)、對甲苯磺酸(1.36 g)、丙酮(15 mL)、水(5 mL)之混合物於60℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.734 g)。

參考例33 3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] (3R)-4-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基]-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

將2-溴-5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶(100 mg)、(3R)-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(95.8 mg)、RuPhos(40.6 mg)、Pd(OAc)₂(9.76 mg)、第三丁醇鈉(62.7 mg)、1,4-二噁烷(2.2 mL)之混合物進行脫氣後，於氬氣氛圍下，於120℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用乙酸乙酯進行稀釋，經水、飽和鹽水洗淨後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(72.6 mg)。

[步驟2] 3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

將步驟1中所獲得之(3R)-4-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基]-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(72 mg)與丙酮(1 mL)、4M鹽酸(1 mL)混合，

於60°C下攪拌3小時。冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾去除溶劑，利用乙腈(1 mL)稀釋殘留物。一面於室溫下攪拌一面於其中添加DIPEA(0.18 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.053 mL)，於60°C下攪拌3小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(42 mg)。

參考例34 1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯

將5-氯吡啶-2-甲醛(0.49 g)、哌啶-4-羧酸乙酯(0.54 g)、DMSO(10 mL)及碳酸氫鈉(1.4 g)之混合物於70°C下攪拌17小時。冷卻至室溫後，進行冰浴冷卻，利用水、2M鹽酸(6 mL)、乙酸乙酯進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(0.79 g)。

參考例35 2,2-二氟-3-[[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]胺基]丙酸乙酯

[步驟1] 4-[(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧代丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

將4-氧代哌啶-1-羧酸第三丁酯(210 mg)、3-胺基-2,2-二氟丙酸乙酯鹽酸鹽(100 mg)、二氯甲烷(3 mL)及乙酸(0.091 mL)之混合物於室溫下攪拌，於其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(224 mg)，於同溫度下攪拌3天。利用水稀釋反應混合物，添加飽和碳酸氫鈉水溶液。分離有機層後，利用二氯甲烷萃取水層，合併有機層，經飽和鹽水洗淨後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法進行精製，藉此獲得標記化合物(176 mg)。

[步驟2] 2,2-二氟-3-[(哌啶-4-基)胺基]丙酸乙酯二鹽酸鹽之製造

藉由依據參考例29之步驟2之方法，使用步驟1中所獲得之4-[(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧代丙基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯，而獲得標記化合物。

[步驟3] 2,2-二氟-3-{[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]胺基}丙酸乙酯之製造

藉由依據參考例29之步驟3之方法，使用步驟2中所獲得之2,2-二氟-3-[(哌啶-4-基)胺基]丙酸乙酯二鹽酸鹽代替{[(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽，而獲得標記化合物(91 mg)。

【0317】

參考例36 N-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯

[步驟1] (3S,4R)-4-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)胺基]-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造

於(3S,4R)-4-胺基-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg)之乙腈(2.86 mL)溶液中添加溴乙酸乙酯(0.253 mL)、DIPEA(0.792 mL)，於室溫下攪拌一整夜。於減壓下濃縮反應混合物後，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(588 mg)。

[步驟2] N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]甘胺酸乙酯二鹽酸鹽

藉由依據參考例29之步驟2之方法，使用步驟1中所獲得之(3S,4R)-4-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)胺基]-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯，而獲得標記化合物。

[步驟3] N-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯之

製造

藉由依據參考例29之步驟3之方法，使用步驟2中所獲得之N-[(3S,4R)-3-氟吡啶-4-基]甘胺酸乙酯二鹽酸鹽代替{[(1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯鹽酸鹽，而獲得標記化合物(113 mg)。

參考例37 N-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)吡啶-4-基]-N-甲基甘胺酸乙酯

將N-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)吡啶-4-基]甘胺酸乙酯(84 mg)、DMF(1.4 mL)、碳酸鉀(112 mg)及碘甲烷(0.025 mL)之混合物於室溫下攪拌一整夜。於其中追加碘甲烷(0.025 mL)並攪拌一整夜。利用水稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(27 mg)。

參考例38 3-[4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)吡啶-1-基]丙酸乙酯

[步驟1] 4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯之製造

將4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg)之THF(10 mL)溶液進行脫氣後，於氬氣氛圍下，於0℃下一面攪拌一面添加氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物(1M THF溶液，1.67 mL)，於室溫下攪拌3小時。追加氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物(1M THF溶液、0.42 mL)，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下一面攪拌一面於其中滴加DMF(0.216 mL)，於室溫下攪拌2小時。利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加稀鹽酸進行中和後，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(269 mg)。

[步驟2] 3-[4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

將步驟1中所獲得之4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(180 mg)、乙酸乙酯(2 mL)、氯化氫(4M乙酸乙酯溶液, 2 mL)之混合物於室溫下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物後, 利用乙腈(3 mL)稀釋殘留物, 一面於室溫下攪拌一面添加DIPEA(0.50 mL)、3-溴丙酸乙酯(0.11 mL), 於70°C下攪拌4小時。靜置冷卻至室溫後, 於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製, 而獲得標記化合物(131 mg)。

參考例39 [4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯

藉由依據參考例38之步驟2之方法, 使用溴乙酸乙酯代替3-溴丙酸乙酯, 而獲得標記化合物(65 mg)。

參考例40 3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

將3-(哌啶-1-基)丙酸乙酯(0.142 mL)、5-氯吡啶-2-甲醛(100 mg)、碳酸鉀(485 mg)、DMSO(3.5 mL)之混合物於90°C下攪拌2小時。冷卻至室溫後, 利用飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物, 並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨, 並經無水硫酸鎂乾燥後, 於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製, 而獲得標記化合物(138 mg)。

【0318】

參考例41 {[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯

將5-氯吡啶-2-甲醛(0.55 g)、[(哌啶-4-基)氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽(0.92 g)、THF(7.7 mL)、DIPEA(2.7 mL)之混合物於70°C下攪拌4小時。冷卻至室溫後, 利用飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物, 並利用乙酸乙酯進行

萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.0 g)。

參考例42 [4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙腈

使用微波反應裝置，將5-氯吡啶-2-甲醛(0.10 g)、(哌啶-1-基)乙腈二鹽酸鹽(0.14 g)、乙腈(1.6 mL)、DIPEA(0.39 mL)之混合物於150℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。於減壓下濃縮有機層後，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(91 mg)。

參考例43 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯

將2'-乙氧基-N⁴-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(32 mg)、二亞硫磺酸鈉(51 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪拌8小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(75 mg)。

參考例44 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯

將2'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(31 mg)、二亞硫磺酸鈉(48 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪

拌8小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(75 mg)。

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

將6'-環丙基-N⁴-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基]-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(30 mg)、二亞硫磺酸鈉(23 mg)及DMF(0.72 mL)之混合物於100℃下攪拌8小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(76 mg)。

【0319】

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

將2'-環丙基-N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基]-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(115 mg)、[[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯(79 mg)、二亞硫磺酸鈉(112 mg)及DMF(2.6 mL)之混合物於100℃下攪拌5小時。冷卻至室溫後，利用水、飽和氯化銨水溶液進行稀釋，利用乙酸乙酯-己烷進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(142 mg)。

參考例47 3-[4-(5-{5-[2-氟-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-

基]丙酸乙酯

將2'-氟-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(30 mg)、3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(21 mg)、二亞硫磺酸鈉(30 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。對水層添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(17 mg)。

參考例48 3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-}[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(1.12 g)、3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(0.742 g)、二亞硫磺酸鈉(1.05 g)及DMF(24 mL)之混合物於110℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，追加二亞硫磺酸鈉(1.05 g)，於100℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，利用水、飽和碳酸氫鈉水溶液進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.24 g)。

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

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲

基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(1.8 g)、3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(1.3 g)、二亞硫磺酸鈉(1.4 g)及DMF(3.9 mL)之混合物於100℃下攪拌6小時。冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉乾燥有機層後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.6 g)。

參考例50 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(38 mg)、3-[(2S)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(29 mg)、二亞硫磺酸鈉(36 mg)及DMA(0.82 mL)之混合物於110℃下攪拌11小時。冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，利用二氯甲烷進行萃取。於減壓下濃縮有機層後，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(48 mg)。

【0320】

參考例51 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯

將2'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(35 mg)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(23 mg)、二亞硫磺酸鈉(28 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(46 mg)。

參考例52 4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(35.6 mg)、[4-(3-氟-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(25.7 mg)、二亞硫磺酸鈉(34.5 mg)及DMF(0.79 mL)之混合物於110℃下攪拌一整夜。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(40.7 mg)。

參考例53 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯

將2'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(2.30 g)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(1.45 g)、二亞硫磺酸鈉(2.30 g)及DMF(26 mL)之混合物於110℃下攪拌4.5小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(3.06 g)。

參考例54 3-[4-氟-4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(50 mg)、3-[4-氟-4-(6-甲醯基吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(41 mg)、二亞硫磺酸鈉(42 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪拌7小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精

製，而獲得標記化合物(38 mg)。

參考例55 3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯

將6'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(61 mg)、3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(45 mg)、二亞硫磺酸鈉(34 mg)及DMF(1.4 mL)之混合物於110℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(41 mg)。

【0321】

參考例56 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(1.5 g)、3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(1.1 g)、二亞硫磺酸鈉(1.1 g)及DMF(15 mL)之混合物於110℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(1.9 g)。

參考例57 {[1-(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯

將2'-乙氧基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、{[(1R,3r,5S)-8-(5-甲醯基吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯(37 mg)、二亞硫磺酸鈉(48 mg)及DMF(0.5 mL)之混合物於110℃下攪拌10小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(85 mg)。

參考例58 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-}[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基](甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯

將2'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N⁴-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(36 mg)、二亞硫磺酸鈉(47 mg)及DMF(0.5 mL)之混合物於110℃下攪拌8小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(76 mg)。

參考例59 [4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-}[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯

將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(30 mg)、[4-(4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(89 mg)、二亞硫磺酸鈉(32 mg)及DMF(2 mL)之混合物於100℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(38 mg)。

參考例60 1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

使用微波反應裝置，將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(95 mg)、1-(4-甲醯基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯(68 mg)、焦亞硫酸鈉(59 mg)及乙腈(2.4 mL)之混合物於180℃下攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，將有機層利用飽和鹽水洗淨。於減壓下蒸餾去除溶劑，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(150 mg)。

【0322】

參考例61 1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-甲腈

將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基]-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(182 mg)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-甲腈(95 mg)、二亞硫磺酸鈉(192 mg)及DMF(4.4 mL)之混合物於90℃下攪拌23小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(247 mg)。

參考例181 8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸乙酯

將N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基]-N⁴-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2,3,4-三胺(70 mg)、8-(4-甲醯基苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-

2-烯-3-羧酸乙酯(59 mg)、二亞硫磺酸鈉(77 mg)及DMF(2.1 mL)之混合物於90℃下攪拌一整夜。冷卻至室溫後，利用水稀釋反應混合物，攪拌15分鐘。濾取出所析出之沈澱，利用水洗淨，而獲得粗生成物。藉由矽膠管柱層析法對該粗生成物進行精製，而獲得標記化合物(123 mg)。

【0323】

實施例1 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸

於1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(75 mg)之乙醇(1 mL)溶液中添加1M氫氧化鈉水溶液(0.56 mL)，於50℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，利用1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，加以乾燥，而獲得標記化合物(62 mg)。

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

於1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(75 mg)之乙醇(1 mL)溶液中添加1M氫氧化鈉水溶液(0.54 mL)，於50℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，利用1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，加以乾燥，而獲得標記化合物(63 mg)。

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

羧酸

於1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(76 mg)、乙醇(0.54 mL)、THF(0.54 mL)及水(0.18 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(23 mg)，於室溫下攪拌2小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，經水稀釋後，添加6M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，而獲得標記化合物(40 mg)。

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

於[[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯(141 mg)、THF(0.78 mL)、甲醇(0.78 mL)及水(0.78 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(32.8 mg)，於室溫下攪拌30分鐘後，於50℃下攪拌一整夜。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物，於殘留物中添加水進行稀釋。一面於室溫下攪拌一面於其中添加2M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(133 mg)。

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

一面於室溫下攪拌一面於3-[4-(5-{5-[2-氟-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-

基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(17.6 mg)、乙醇(0.5 mL)、水(0.25 mL)及THF(0.25 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(5.1 mg)，於室溫下攪拌一整夜後，於70℃下攪拌5小時。冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾去除溶劑，利用水稀釋殘留物。一面於室溫下攪拌一面於其中添加2M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(13.9 mg)。

【0324】

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

一面於室溫下攪拌一面於3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(1.24 g)、THF(8.4 mL)、甲醇(8.4 mL)及水(8.4 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(0.285 g)，於50℃下攪拌一整夜。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。利用水稀釋殘留物，一面於室溫下攪拌一面添加2M鹽酸(3.4 mL)進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(1.14 g)。

實施例7 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸

將3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(1.6 g)、乙醇(11 mL)及4M氫氧化鈉水溶

液(2.7 mL)之混合物於50°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。利用水稀釋殘留物，添加6M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(1.44 g)。

實施例8 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸

一面於室溫下攪拌一面於3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(96.7 mg)、THF(0.74 mL)、甲醇(0.74 mL)及水(0.74 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(21.8 mg)，於同溫度下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物，利用水稀釋殘留物後，利用2M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(76.3 mg)。

實施例9 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸

一面於室溫下攪拌一面於1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(45 mg)、乙醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.082 mL)，於50°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，利用水稀釋反應混合物，利用6M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(38 mg)。

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

啖-1-基]乙酸

一面於室溫下攪拌一面於[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(39.5 mg)之乙醇(1.1 mL)溶液中添加2M氫氧化鈉水溶液(0.134 mL)，於同溫度下攪拌4小時。利用水稀釋反應混合物，利用2M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(35.6 mg)。

【0325】

實施例11 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽

[步驟1] 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸之製造

將1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(285 mg)、乙醇(8 mL)、1M氫氧化鈉水溶液(2.1 mL)之混合物於50℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮溶劑，利用水稀釋殘留物，利用1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，加以乾燥，而獲得標記化合物(245 mg)。

[步驟2] 1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽之製造

利用乙酸乙酯(8 mL)稀釋步驟1中所獲得之1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸(245 mg)，一面於室溫下攪拌一面添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.47 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚稀釋殘留物，濾取出不溶物，經二乙醚洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(244 mg)。

實施例12 3-[4-氟-4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽

將3-[4-氟-4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(37 mg)、2M鹽酸(1 mL)之混合物於60℃下攪拌3小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用乙酸乙酯稀釋殘留物，於室溫下攪拌。濾取出不溶物，加以乾燥，而獲得標記化合物(32 mg)。

實施例13 3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽

[步驟1] 3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(41 mg)、THF(0.38 mL)、水(0.38

mL)及乙醇(0.38 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(9.7 mg)，於同溫度下攪拌2小時。於反應混合物中添加6M鹽酸進行中和，濾取出所析出之沈澱，進行水洗，而獲得標記化合物(38 mg)。

[步驟2] 3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸(36 mg)及乙酸乙酯(0.52 mL)之混合物中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.066 mL)，於同溫度下攪拌2小時。濾取出所生成之沈澱，利用乙酸乙酯洗淨，而獲得標記化合物(38 mg)。

實施例14 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

[步驟1] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(1.82 g)、乙醇(9 mL)及水(9 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(3 mL)，於50℃下攪拌1小時。利用水稀釋反應混合物，利用6M鹽酸進行中和。將反應混合物於室

溫下攪拌一整夜後，濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(1.73 g)。

[步驟2] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸(1.20 g)及甲醇(30 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液，3.32 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚(20 mL)稀釋殘留物，於室溫下攪拌3小時。於其中添加己烷(20 mL)，於室溫下攪拌1小時。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(1.16 g)。

實施例15 {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉

[步驟1] {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯(85 mg)之乙醇(1 mL)溶液中添加1M氫氧化鈉水溶液(0.53 mL)，於同溫

度下攪拌1小時。於反應混合物中添加2M鹽酸進行中和，於減壓下蒸餾去除溶劑後，利用水稀釋殘留物。濾取出所析出之沈澱，依序利用水、己烷-乙酸乙酯(7：3)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(59 mg)。

[步驟2] {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基} 乙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之 {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基} 乙酸(58 mg)、甲醇(1 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液，0.16 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚-己烷(1：1)稀釋殘留物後，於室溫下攪拌1小時。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(56 mg)。

【0326】

實施例16 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

[步驟1] 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(76 mg)之乙醇(1 mL)溶

液中添加1M氫氧化鈉水溶液(0.50 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於反應混合物中添加2M鹽酸進行中和，於減壓下濃縮反應混合物後，利用水稀釋殘留物。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(68 mg)。

[步驟2] 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸(68 mg)、甲醇(1 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液，0.19 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚-己烷(1：1)稀釋殘留物後，於室溫下攪拌1小時。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(63 mg)。

實施例17 [4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯氧基)哌啶-1-基]乙酸鈉

[步驟1] [4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯氧基)哌啶-1-基]乙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(38 mg)之乙醇(1 mL)溶液中添加1M氫氧化鈉水溶液(0.28 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於反應混合物中添加2M鹽酸進行

中和，利用水進行稀釋。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(32 mg)。

[步驟2] 4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸(32 mg)、甲醇(2 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液，0.098 mL)，於同溫度下攪拌1小時。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚-己烷(1：1)稀釋殘留物後，於室溫下攪拌1小時。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(23 mg)。

實施例18 1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸

[步驟1] 1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯之製造

將6'-乙氧基-N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基]-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、1-(4-甲醯基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯(33 mg)、二亞硫磺酸鈉(40 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪拌7小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(57 mg)。

[步驟2] 1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯(58 mg)、THF(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.11 mL)，於50℃下攪拌2小時。於其中添加乙醇(0.5 mL)，於50℃下攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，添加1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(52 mg)。

實施例19 [4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸三鹽酸鹽

[步驟1] [4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯之製造

將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基]-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(50 mg)、[4-(6-甲醯基吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯(39 mg)、二亞硫磺酸鈉(42 mg)及DMF(1 mL)之混合物於100℃下攪拌7小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(52 mg)。

[步驟2] [4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-

基]乙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯(52 mg)、THF(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.095 mL)，於50℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，添加1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(39 mg)。

[步驟3] [4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸三鹽酸鹽之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟2中所獲得之[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸(38 mg)、乙酸乙酯(1 mL)之混合物中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.072 mL)，於同溫度下攪拌1小時。利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，濾取出不溶物，經乙酸乙酯洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(41 mg)。

實施例20 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

[步驟1] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

將6'-環丙基-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(38 mg)、二亞硫磺酸鈉(39 mg)及DMF(0.5 mL)之混合物於110℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(75 mg)。

[步驟2] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(75 mg)、THF(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.127 mL)，於50℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，添加1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(66 mg)。

[步驟3] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟2中所獲得之3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸(65 mg)、甲醇(2 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液，0.184 mL)，於同溫度下攪拌30分鐘。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚-己烷(1：1)

稀釋殘留物後，於室溫下攪拌1小時。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(65 mg)。

【0327】

實施例21 1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸

一面於室溫下攪拌一面於1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯(131 mg)、THF(2.4 mL)及水(0.82 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.255 mL)，於70℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，添加6M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，而獲得標記化合物(122 mg)。

實施例22 [4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸鈉

[步驟1] [4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯之製造

將6'-環丙基-N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基]-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(50 mg)、[4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(33 mg)、二亞硫磺酸鈉(39 mg)及DMF(0.5 mL)之混合物於110℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(68 mg)。

[步驟2] [4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)

環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(67 mg)、THF(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.116 mL)，於50℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫後，利用水進行稀釋，添加1M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(59 mg)。

[步驟3] [4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟2中所獲得之[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸(59 mg)、甲醇(2 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液，0.169 mL)，於同溫度下攪拌30分鐘。於減壓下蒸餾去除溶劑，利用二乙醚-己烷(1：1)稀釋殘留物後，於室溫下攪拌1小時。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(56 mg)。

實施例23 5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-{5-[4-(1H-四唑-5-基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺

於冰浴冷卻下一面攪拌一面於1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-

[{1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-甲腈(50 mg)之DMF(1 mL)溶液中依序添加氯化銨(13.2 mg)及疊氮化鈉(16 mg)，於100℃下攪拌3天。將反應混合物冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。於減壓下濃縮有機層，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(7.4 mg)。

實施例24 8-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[{1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-3-酮

使用微波反應裝置，將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-{1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(25 mg)、4-(3-氧代-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)苯甲醛(17 mg)、焦亞硫酸鈉(16 mg)及乙腈(0.6 mL)之混合物於180℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。於減壓下濃縮有機層，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，藉此獲得標記化合物(16 mg)。

實施例25 1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-N-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺

將6'-環丙基-N⁴-{1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N⁴-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺(42 mg)、1-(5-甲醯基吡啶-2-基)-N-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺(30 mg)、二亞硫磺酸鈉(39 mg)及DMF(0.9 mL)之混合物於110℃下攪拌5小時。冷卻至室溫後，利用水稀釋反應混合物，濾取出所生成之固體，利用水洗淨。利用二乙醚-己烷(1：1，2 mL)稀釋該固

體，於室溫下攪拌一整夜。濾取出不溶物，經二乙醚-己烷(1：1)洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(57 mg)。

【0328】

實施例26 [4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸

[步驟1] 2,2,2-三氟-1-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮之製造

將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(300 mg)、4-[1-(三氟乙醯基)哌啶-4-基]苯甲醛(228 mg)、二亞硫磺酸鈉(253 mg)及DMF(3.5 mL)之混合物於100℃下攪拌7小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(442 mg)。

[步驟2] 2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮及作為其異構物之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮之製造

於冰浴冷卻下一面攪拌一面於步驟1中所獲得之2,2,2-三氟-1-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺

基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮(430 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加DIPEA(0.16 mL)、2-(氯甲氧基)乙基三甲基矽烷(0.13 mL)，於室溫下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物，藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(484 mg)。

[步驟3] 5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-4-基)苯基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺及作為其異構物之5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-4-基)苯基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺之製造

於步驟2中所獲得之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮及作為其異構物之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮(480 mg)、碳酸鉀(410 mg)中添加甲醇(4.5 mL)、水(0.5 mL)，於70℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用水、乙酸乙酯稀釋反應混合物，並利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水、飽和鹽水洗淨，並經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(391 mg)。

[步驟4] [4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸乙酯之製造

於室溫下一面攪拌一面於步驟3中所獲得之5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯

基]-N-{{1-(甲氧基甲基)環丁基}甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-4-基)苯基]-3-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺及作為其異構物之5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{{1-(甲氧基甲基)環丁基}甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-4-基)苯基]-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺(70 mg)、乙醇(1 mL)之混合物中添加碳酸氫鈉(11 mg)、溴乙酸乙酯(0.012 mL)，於80℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，添加濃硫酸(0.026 mL)，於80℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(58 mg)。

[步驟5] 4-(4-{{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{1-(甲氧基甲基)環丁基}甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸之製造

於步驟4中所獲得之4-(4-{{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{1-(甲氧基甲基)環丁基}甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸乙酯(55 mg)、乙醇(0.5 mL)、水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)，於50℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，利用水稀釋反應混合物，添加1M鹽酸，濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(45 mg)。

實施例27 2-[4-(4-{{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{1-(甲氧基甲基)環丁基}甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽

[步驟1] 2,2,2-三氟-1-[4-(4-{{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{1-(甲氧基甲基)環丁基}甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮之製造

藉由依據實施例26之步驟1之方法，使用4-[4-(三氟乙醯基)哌啶-1-

基]苯甲醛代替4-[1-(三氟乙醯基)哌啶-4-基]苯甲醛，而獲得標記化合物。

[步驟2] 2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮及作為其異構物之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮之製造

藉由依據實施例26之步驟2之方法，使用步驟1中所獲得之2,2,2-三氟-1-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮代替2,2,2-三氟-1-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮，而獲得標記化合物。

[步驟3] 5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺及作為其異構物之5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺之製造

藉由依據實施例26之步驟3之方法，使用步驟2中所獲得之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮及作為其異構物之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺

基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮代替2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮及作為其異構物之2,2,2-三氟-1-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}乙烷-1-酮，而獲得標記化合物。

[步驟4] 2-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}丙酸乙酯及作為其異構物之2-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基](甲基)胺基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}丙酸乙酯之製造

於室溫下一面攪拌一面於步驟3中所獲得之5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺及作為其異構物之5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺(95 mg)、NMP(1 mL)之混合物中添加碳酸鉀(48 mg)、2-溴丙酸乙酯(0.035 mL)，於100℃下加熱攪拌4小時。冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(67 mg)。

[步驟5] 2-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]

甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯之製造

於室溫下一面攪拌一面於步驟4中所獲得之2-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}丙酸乙酯及作為其異構物之2-{4-[4-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基]哌啶-1-基}丙酸乙酯(65 mg)之二氯甲烷(0.5 mL)溶液中添加TFA(0.5 mL)並攪拌2小時。藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(47 mg)。

[步驟6] 2-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽之製造

於步驟5中所獲得之2-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(40 mg)、乙醇(0.5 mL)、水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.15 mL)，於70℃下加熱攪拌1小時。冷卻至室溫後，利用水稀釋反應混合物，添加1M鹽酸，濾取出所析出之沈澱，而獲得固體。於室溫下一面攪拌一面於所獲得之固體與乙酸乙酯(1 mL)之混合物中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.052 mL)並攪拌1小時。濾取出沈澱，經乙酸乙酯洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(25 mg)。

實施例28 1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-4-羧酸

[步驟1] 4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲酸甲酯之製造

將6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N⁴-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基]-N⁴-甲基吡啶-2,3,4-三胺(200 mg)、4-甲醯基苯甲酸甲酯(84 mg)、二亞硫磺酸鈉(211 mg)及DMF(2 mL)之混合物於100℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法對殘留物進行精製，而獲得標記化合物(193 mg)。

[步驟2] 4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲酸之製造

於步驟1中所獲得之4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲酸甲酯(193 mg)、乙醇(2.5 mL)之混合物中添加1M氫氧化鈉水溶液(1.7 mL)，於室溫下攪拌1小時。利用水稀釋反應混合物，添加1M鹽酸(1.7 mL)，濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(182 mg)。

[步驟3] 1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-4-羧酸乙酯之製造

於步驟2中所獲得之4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲酸(40 mg)、DMF(1 mL)之混合物中添加DIPEA(0.038 mL)、HATU(34 mg)、哌啶-4-羧酸乙酯(0.014 mL)，於室溫下攪拌一整夜。藉由矽膠管柱層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(25 mg)。

[步驟4] 1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲

基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-4-羧酸之製造

藉由依據實施例26之步驟5之方法，使用步驟3中所獲得之1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-4-羧酸乙酯代替[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸乙酯，而獲得標記化合物(19 mg)。

實施例29 {4-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)乙基]哌啶-1-基}乙酸三鹽酸鹽

[步驟1] 1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)乙烷-1-酮之製造

藉由依據實施例26之步驟1之方法，使用1-甲醯基-4-乙醯基苯代替4-[1-(三氟乙醯基)哌啶-4-基]苯甲醛，而獲得標記化合物。

[步驟2] {4-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)乙基]哌啶-1-基}乙酸乙酯之製造

將步驟1中所獲得之1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)乙烷-1-酮(50 mg)、1-哌啶乙酸乙酯(32 mg)、正鈦酸四異丙酯(0.055 mL)、乙酸(0.016 mL)及二氯甲烷(1 mL)進行混合，於室溫下攪拌一整夜。於其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(39 mg)，於同溫度下攪拌一整夜。藉由矽膠管柱

層析法對反應混合物進行精製，而獲得標記化合物(38 mg)。

[步驟3] {4-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)乙基]哌啶-1-基} 乙酸三鹽酸鹽之製造

於步驟2中所獲得之{4-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)乙基]哌啶-1-基} 乙酸乙酯(36 mg)、THF(0.5 mL)、水(0.5 mL)之混合物中添加4M氫氧化鈉水溶液(0.065 mL)，於50℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，利用水稀釋反應混合物，添加1M鹽酸，濾取出所析出之沈澱，而獲得固體。於室溫下一面攪拌一面於所獲得之固體與乙酸乙酯(1 mL)之混合物中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.056 mL)並攪拌1小時。濾取出沈澱，經乙酸乙酯洗淨後，加以乾燥，而獲得標記化合物(28 mg)。

【0329】

實施例89 3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽

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

一面於室溫下攪拌一面於3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯(49 mg)、THF(0.45 mL)、水(0.45 mL)及乙醇(0.45 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(11 mg)，於室溫

下攪拌2小時。於反應混合物中添加6M鹽酸進行中和，利用水進行稀釋，濾取出所析出之固體。將該固體利用己烷-乙酸乙酯(1：1)洗淨，而獲得標記化合物(21 mg)。

[步驟2] 3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸(21 mg)、乙酸乙酯(0.3 mL)之混合物中添加氯化氫(4M乙酸乙酯溶液，0.038 mL)，於同溫度下攪拌2小時。於減壓下濃縮反應混合物，而獲得標記化合物(23 mg)。

實施例109 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

[步驟1] 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸之製造

一面於室溫下攪拌一面於3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯(59 mg)、THF(0.85 mL)、甲醇(0.85 mL)及水(0.85 mL)之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(14 mg)，於同溫度下攪拌一整夜。於減壓下濃縮反應混合物，利用水稀釋殘留物後，利用2M鹽酸進行中和。濾取出所析出之沈澱，經水洗淨後，加以乾燥，

而獲得標記化合物(54 mg)。

[步驟2] 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉之製造

一面於室溫下攪拌一面於步驟1中所獲得之3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸(51 mg)、甲醇(1.5 mL)之混合物中添加甲醇鈉(0.5M甲醇溶液, 0.15 mL), 於同溫度下攪拌10分鐘。於減壓下濃縮反應混合物, 於殘留物中添加二乙醚-己烷(1:1), 於室溫下攪拌2小時。去除溶劑, 將不溶物利用二乙醚-己烷(1:1)洗淨後, 加以乾燥, 而獲得標記化合物(52 mg)。

以下記載之表1~表109中揭示參考例及實施例化合物。再者, 表中之所謂參照參考例表示該化合物係藉由依據相當於其編號之參考例編號之化合物之製造法之方法使用相應原料而製造, 例如參照參考例之編號為1之參考例化合物意指藉由依據參考例1之方法製造。表中之所謂參照實施例表示該化合物係藉由依據相當於其編號之實施例編號之化合物之製造法之方法使用相應原料而製造, 例如參照實施例之編號為1之實施例化合物意指藉由依據實施例1之方法製造。又, 表中之所謂化學名表示與該參考例及實施例之編號對應之化合物之名稱, 所謂物理化學資料表示該化合物之機器分析資料, 例如質譜分析資料(m/z值)、¹H NMR資料(波峰之δ(ppm))、元素分析資料(C、H、N之組成(%))等相關資料。

【0330】

[表1]

REx	PREx	化學名	Data
1	1	N-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}乙烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.14 (brs, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23Cs, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 4H), 1.20 (t, 3H)
2	2	1-{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.65-3.63 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H), 2.70 (t, 3H):1.77-1.57 (m, 8H)
3	3	1-[1-(丁氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)δ:3.52-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (brs, 3H), 1.81-1.28 (m, 12H), 0.96-0.88 (m, 3H)
4	4	1-[1-(乙氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.58 (dd, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 3H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)
5	5	1-[1-(甲氧基甲基)環戊基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H)

【0331】

[表2]

REx	PREx	化學名	Data
6	6	4-氯-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺	MS (ESI+) m/z: 291.0 (M+H)+
7	7	4-氯-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-硝基吡啶-2-胺	MS (ESI+) m/z: 235.9 (M+H)+
8	8	6-氯-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 303.6 (M+H)+
9	9	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 494.4 (M+H)+
10	10	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 468.4 (M+H)+
11	11	6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基;甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 471.7 (M+H)+

【0332】

[表3]

REx	PREx	化學名	Data
12	12	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 440.2 (M+H)+
13	13	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 464.3 (M+H)+
14	14	[4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 277.1 (M+H)+
15	15	3-[(3R)-4-(4-甲醯基苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 305.1 (M+H)+
16	16	[4-[(4-甲醯基苯基)甲基]哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 291.1 (M+H)+
17	17	(1-[(4-甲醯基苯基)甲基]哌啶-4-基)乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 276.1 (M+H)+
18	18	3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 307.1 (M+H)+
19	19	4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯	MS (ESI+) m/z: 351.6 (M+H)+

【0333】

[表4]

REx	PREx	化學名	Data
20	20	[4-(6-甲醯基吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 10.08 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.70 (dt, 2H), 2.29 (dt, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.30. (t, 2H)
21	21	4-[6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基]-4-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯	MS (ESI+) m/z: 353.3 (M+H)+
22	22	3-[4-氟-4-(6-甲醯基吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 309.1 (M+H)+
23	23	3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 307.1 (M+H)+
24	24	[4-(4-甲醯基苯基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 292.1 (M+H)+

【0334】

[表5]

REx	PREx	化學名	Data
25	25	[4-(4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 292.3 (M+H)+
26	26	3-[4-(4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 306.2 (M+H)+
27	27	[4-(3-氯-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 326.1 (M+H)+
28	28	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-甲醯基苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 332.2 (M+H)+
29	29	{[(1R,3r,5S)-8-(5-甲醯基吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 320.1 (M+H)+
30	30	{[(1R,3s,5S)-8-(5-甲醯基吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 320.6 (M+H)+
31	31	3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙乙基酸酯	MS (ESI+) m/z: 321.6 (M+H)+

【0335】

[表6]

REx	PREx	化學名	Data
32	32	3-[4-(6-甲醯基吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 292.5 (M+H)+
33	33	3-[(3R)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 306.3 (M+H)+
34	34	1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 264.2 (M+H)+
35	35	2,2-二氟-3-{[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]胺基}丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
36	36	N-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 311.2 (M+H)+
37	37	N-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]-N-甲基甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 325.6 (M+H)+
38	38	3-[4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 310.1 (M+H)+

【0336】

[表7]

REx	PREx	化學名	Data
39	38	[4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 296.1 (M+H)+
40	40	3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 293.5 (M+H)+
41	41	{[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 294.1 (M+H)+
42	42	[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙腈	MS (ESI+) m/z: 232.5 (M+H)+
43	43	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
44	44	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 697.9 (M+H)+

【0337】

[表8]

REx	PREx	化學名	Data
45	45	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 708.0 (M+H)+
46	46	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 724.4 (M+H)+
47	47	3-[4-(5-{5-[2-氟-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 700.4 (M+H)+
48	48	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 736.6 (M+H)+

【0338】

[表9]

REx	PREx	化學名	Data
49	49	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 780.5 (M+H)+
50	50	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 780.5 (M+H)+
51	51	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 683.7 (M+H)+
52	52	[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 740.2 (M+H)+

【0339】

[表10]

REx	PREx	化學名	Data
53	53	1-(5-(5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
54	54	3-[4-氟-4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 701.3 (M+H)+
55	55	3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 712.5 (M+H)+
56	56	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 751.0 (M+H)+

【0340】

[表11]

REx	PREx	化學名	Data
57	57	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 754.0 (M+H)+
58	58	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 751.0 (M+H)+
59	59	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 684.6 (M+H)+
60	60	1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 642.8 (M+H)+

【0341】

[表12]

REx	PREx	化學名	Data
61	61	1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-甲腈	MS (ESI+) m/z: 609.9 (M+H)+
62	5	1-[1-(甲氧基甲基)環己基]-N-甲基甲烷胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9.16 (brs, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 10H)
63	8	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 315.5 (M+H)+
64	8	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 329.1 (M+H)+
65	8	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 343.5 (M+H)+
66	8	6-氯-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 343.2 (M+H)+

【0342】

[表13]

REx	PREx	化學名	Data
67	8	6-氯-N ⁴ -乙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
68	8	6-氯-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -乙基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 357.2 (M+H)+
69	8	6-氯-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 315.4 (M+H)+
70	9	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 425.6 (M+H)+
71	9	6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 443.6 (M+H)+
72	9	6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 431.7 (M+H)+
73	9	6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 443.1 (M+H)+

【0343】

[表14]

REx	PREx	化學名	Data
74	9	6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 457.7 (M+H)+
75	9	6-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 507.7 (M+H)+
76	9	6-[3-乙氧基-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 483.8 (M+H)+
77	9	6-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 479.3 (M+H)+
78	9	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 426.4 (M+H)+
79	9	2'-氟-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 444.6 (M+H)+

【0344】

[表15]

REx	PREx	化學名	Data
80	9	2'-氟-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 458.2 (M+H)+
81	9	6-胺基-4-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-6'-甲腈	MS (ESI+) m/z: 465.3 (M+H)+
82	9	6'-乙氧基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 458.6 (M+H)+
83	9	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 470.2 (M+H)+
84	9	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 484.1 (M+H)+
85	9	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 498.7 (M+H)+
86	9	2'-乙氧基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 458.7 (M+H)+

【0345】

[表16]

REx	PREx	化學名	Data
87	9	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 470.2 (M+H)+
88	9	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 484.7 (M+H)+
89	9	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 498.7 (M+H)+
90	9	6'-環丙基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+
91	9	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 466.7 (M+H)+
92	9	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 480.6 (M+H)+

【0346】

[表17]

REx	PREx	化學名	Data
93	9	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 494.3 (M+H)+
94	9	6'-環丙基-N ⁴ -乙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 494.4 (M+H)+
95	9	5'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.17 (brs, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H)
96	9	5'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 480.2 (M+H)+

【0347】

[表18]

REx	PREx	化學名	Data
97	9	5'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 494.2 (M+H)+
98	9	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-5',6'-雙(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 508.2 (M+H)+
99	9	2'-環丙基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+
100	9	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 466.7 (M+H)+
101	9	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 480.6 (M+H)+
102	9	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-6-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z: 455.6 (M+H)+
103	9	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5-硝基-6'-丙基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 468.7 (M+H)+

【0348】

[表19]

REx	PREx	化學名	Data
104	9	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z: 470.6 (M+H)+
105	12	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 395.7 (M+H)+
106	11	6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 401.7 (M+H)+
107	13	6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 413.6 (M+H)+
108	11	6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 427.3 (M+H)+
109	11	6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 441.4 (M+H)+
110	11	N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 441.7 (M+H)+

【0349】

[表20]

REx	PREx	化學名	Data
111	11	N ⁴ -{[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 469.5 (M+H)+
112	12	6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 401.2 (M+H)+
113	12	6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 413.7 (M+H)+
114	12	6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 427.7 (M+H)+
115	12	6-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 477.7 (M+H)+
116	12	6-[3-乙氧基-5-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 453.3 (M+H)+
117	12	6-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 449.7 (M+H)+

【0350】

[表21]

REx	PREx	化學名	Data
118	12	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 396.6 (M+H)+
119	12	2'-氟-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 414.2 (M+H)+
120	12	2'-氟-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 428.2 (M+H)+
121	12	5,6-二胺基-4-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基](甲基)胺基]-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-6'-甲腈	MS (ESI+) m/z: 435.3 (M+H)+
122	13	6'-乙氧基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 428.7 (M+H)+
123	13	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 440.6 (M+H)+
124	13	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+

【0351】

[表22]

REx	PREx	化學名	Data
125	12	6'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 4.23 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.46-1.24 (m, 13H)
126	13	2'-乙氧基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 428.4 (M+H)+
127	13	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 454.4 (M+H)+
128	12	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 468.7 (M+H)+

【0352】

[表23]

REx	PREx	化學名	Data
129	12	6'-環丙基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 424.3 (M+H)+
130	12	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 436.3 (M+H)+
131	13	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 450.6 (M+H)+
132	13	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 464.5 (M+H)+
133	12	6'-環丙基-N ⁴ -乙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 464.7 (M+H)+
134	10	6'-環丙基-N ⁴ -{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -乙基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 478.6 (M+H)+
135	12	5'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 436.6 (M+H)+

【0353】

[表24]

REx	PREx	化學名	Data
136	12	5'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 450.3 (M+H)+
137	12	5'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 464.3 (M+H)+
138	12	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-5',6'-雙(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 478.2 (M+H)+
139	12	2'-環丙基-N ⁴ -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 424.7 (M+H)+
140	12	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 436.7 (M+H)+
141	13	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 450.6 (M+H)+
142	10	2'-環丙基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 464.8 (M+H)+

【0354】

[表25]

REx	PREx	化學名	Data
143	13	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-6-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-N ⁴ -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z: 425.6 (M+H)+
144	13	N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N ⁴ -甲基-6'-丙基-5'-(三氟甲基)[2,3'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 438.7 (M+H)+
145	13	2'-乙氧基-N ⁴ -{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}-6'-(三氟甲基)[2,4'-聯吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z: 440.6 (M+H)+
146	14	3-[4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 291.1 (M+H)+
147	40	8-(4-甲醯基苯基)-1-氧雜-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 317.1 (M+H)+
148	34	4-(3-氧代-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)苯甲醛	MS (ESI+) m/z: 259.1 (M+H)+
149	40	N-[1-(4-甲醯基苯基)哌啶-4-基]-N-甲基甘胺酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+

【0355】

[表26]

REx	PREx	化學名	Data
150	40	N-[1-(4-甲醯基苯基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 291.6 (M+H)+
151	40	{[1-(4-甲醯基苯基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 278.2 (M+H)+
152	40	1-(3-氟-4-甲醯基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 280.6 (M+H)+
153	40	1-(4-甲醯基-3-甲基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 276.5 (M+H)+
154	27	[4-(3-氟-4-甲醯基苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 310.2 (M+H)+
155	41	{[1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 280.1 (M+H)+
156	41	3-[(2S)-4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌[吡啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 337.2 (M+H)+
157	4.0	[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 279.3 (M+H)+
158	40	4-氟-1-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 282.1 (M+H)+
159	40	3-[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-1-基]丙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+
160	40	[4-(5-甲醯基吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+

【0356】

[表27]

REx	PREx	化學名	Data
161	41	3-[(2S)-4-(5-甲醯基吡咩-2-基)-2-甲基哌咩-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 307.6 (M+H)+
162	42	1-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌啶-4-甲腈	MS (ESI+) m/z: 217.4 (M+H)+
163	40	4-[4-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌咩-1-基]丁酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+
164	40	N-[1-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+
165	23	3-[(3S)-4-(5-甲醯基吡咩-2-基)-3-甲基哌咩-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 307.6 (M+H)+
166	41	N-{2-[4-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌咩-1-基]乙基}甲磺醯胺	MS (ESI+) m/z: 314.6 (M+H)+
167	41	3-[4-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌咩-1-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 307.2 (M+H)+
168	42	3-[4-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌咩-1-基]丙腈	MS (ESI+) m/z: 246.5 (M+H)+
169	23	[(3R)-4-(5-甲醯基吡咩-2-基)-3-甲基哌咩-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+
170	31	3-[(2R,6S)-4-(5-甲醯基吡咩-2-基)-2,6-二甲基哌咩-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 321.7 (M+H)+

【0357】

[表28]

REx	PREx	化學名	Data
171	41	3-[(2R)-4-(5-甲醯基吡咩-2-基)-2-甲基哌咩-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 307.8 (M+H)+
172	41	[4-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌咩-1-磺醯基]乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 329.1 (M+H)+
173	41	{[1-(5-甲醯基吡咩-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 322.1 (M+H)+
174	41	{[1-(5-甲醯基吡咩-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 308.6 (M+H)+
175	41	{[1-(5-甲醯基吡咩-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 310.2 (M+H)+
176	34	1-(5-甲醯基吡咩-2-基)-N-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺	MS (ESI+) m/z: 313.1 (M+H)+
177	32	[4-(6-甲醯基吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 292.6 (M+H)+
178	38	3-[(3R)-4-(3-氟-5-甲醯基吡啶-2-基)-3-甲基哌咩-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 324.6 (M+H)+
179	41	1-(5-甲醯基吡咩-2-基)-4-羥基哌啶-4-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 266.4 (M+H)+

【0358】

[表29]

REx	PREx	化學名	Data
180	49	4-羥基-1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡咩-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 640.9 (M+H)+
181	181	8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 691.4 (M+H)+
182	45	1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡咩-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 668.7 (M+H)+
183	46	8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 692.4 (M+H)+

【0359】

[表30]

REx	PREx	化學名	Data
184	181	1-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)吡咯啶-3-羧酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 608.3 (M+H)+
185	45	{4-[(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)甲基]哌咩-1-基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+
186	181	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡咩-2-基)哌咩-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 685.3 (M+H)+
187	181	[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡咩-2-基)哌咩-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+

【0360】

[表31]

REx	PREx	化學名	Data
188	181	4-氟-1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 674.8 (M+H)+
189	45	[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 670.3 (M+H)+
190	181	N-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]-N-甲基甘胺酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
191	181	[4-(4-{7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 652.8 (M+H)+

【0361】

[表32]

REx	PREx	化學名	Data
192	46	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 883.9 (M+H)+
193	45	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 684.3 (M+H)+
194	181	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-1-基]丙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 685.8 (M+H)+
195	181	3-[4-(5-{5-[2-氟-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7- [1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 686.3 (M+H)+

【0362】

[表33]

REx	PREx	化學名	Data
196	181	[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
197	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
198	181	4-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 685.6 (M+H)+
199	181	N-[1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
200	181	{[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 670.9 (M+H)+

【0363】

[表34]

REx	PREx	化學名	Data
201	181	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
202	181	N-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
203	181	[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 684.5 (M+H)+
204	181	[4-(5-(5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 673.9 (M+H)+
205	181	[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

【0364】

[表35]

REx	PREx	化學名	Data
206	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
207	45	3-[4-(5-{7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 713.5 (M+H)+
208	45	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(1-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]環戊基}甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 743.5 (M+H)+
209	181	{[1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 709.4 (M+H)+

【0365】

[表36]

REx	PREx	化學名	Data
210	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
211	49	1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 693.9 (M+H)+
212	181	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 665.9 (M+H)+
213	181	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 692.0 (M+H)+

【0366】

[表37]

REx	PREx	化學名	Data
214	181	1-(4-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 719.9 (M+H)+
215	43	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 696.0 (M+H)+
216	43	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
217	43	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 692.0 (M+H)+
218	46	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+

【0367】

[表38]

REx	PREx	化學名	Data
219	43	1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 679.9 (M+H)+
220	43	1-(5-{5[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 698.0 (M+H)+
221	43	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
222	43	1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
223	43	1-(5-{5-[3-乙氧基-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 696.9 (M+H)+

【0368】

[表39]

REx	PREx	化學名	Data
224	46	1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 713.9 (M+H)+
225	43	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 711.9 (M+H)+
226	43	1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
227	43	1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+

【0369】

[表40]

REx	PREx	化學名	Data
228	43	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 693.8 (M+H)+
229	43	1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
230	43	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 711.9 (M+H)+
231	43	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 705.9 (M+H)+

【0370】

[表41]

REx	PREx	化學名	Data
232	45	1-(4-{7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 709.6 (M+H)+
233	45	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(乙基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 721.8 (M+H)+
234	46	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 699.8 (M+H)+
235	46	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-甲基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 695.8 (M+H)+

【0371】

[表42]

REx	PREx	化學名	Data
236	50	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 780.8 (M+H)+
237	49	1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[6-丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 681.9 (M+H)+
238	45	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
239	45	3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+

【0372】

[表43]

REx	PREx	化學名	Data
240	49	3-[4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 699.4 (M+H)+
241	181	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 696.9 (M+H)+
242	181	3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
243	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌[啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

【0373】

[表44]

REx	PREx	化學名	Data
244	181	{[1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
245	45	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 713.4 (M+H)+
246	49	3-[4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+
247	49	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

【0374】

[表45]

REx	PREx	化學名	Data
248	46	3-[4-(4-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 697.4 (M+H)+
249	49	3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 700.9 (M+H)+
250	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
251	181	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+

【0375】

[表46]

REx	PREx	化學名	Data
252	181	3-[4-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 721.0 (M+H)+
253	181	3-[4-(4-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 749.0 (M+H)+
254	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
255	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+

【0376】

[表47]

REx	PREx	化學名	Data
256	181	[1-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 737.9 (M+H)+
257	46	3-[4-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
258	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 688.0 (M+H)+
259	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+

【0377】

[表48]

REx	PREx	化學名	Data
260	46	{[1-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 686.9 (M+H)+
261	181	3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+
262	48	2,2-二氟-3-{[1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]胺基}丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 735.9 (M+H)+
263	181	N-[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基]甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+

【0378】

[表49]

REx	PREx	化學名	Data
264	43	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
265	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 726.4 (M+H)+
266	46	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 687.9 (M+H)+
267	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 713.9 (M+H)+

【0379】

[表50]

REx	PREx	化學名	Data
268	43	N-[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基]-N-甲基甘胺酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 755.0 (M+H)+
269	45	3-[4-(5-{7-[[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 742.0 (M+H)+
270	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 729.0 (M+H)+
271	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 778.0 (M+H)+

【0380】

[表51]

REx	PREx	化學名	Data
272	43	{[1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+
273	43	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1二(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
274	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 687.9 (M+H)+
275	43	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 710.0 (M+H)+

【0381】

[表52]

REx	PREx	化學名	Data
276	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
277	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
278	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
279	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

【0382】

[表53]

REx	PREx	化學名	Data
280	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
281	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
282	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
283	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

【0383】

[表54]

REx	PREx	化學名	Data
284	46	[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
285	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
286	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 739.7 (M+H)+
287	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 749.4 (M+H)+

【0384】

[表55]

REx	PREx	化學名	Data
288	45	[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-}-[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-磺醯基]乙酸甲酯	MS (ESI+) m/z: 758.4 (M+H)+
289	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-}-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 701.0 (M+H)+
290	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-}-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 674.0 (M+H)+
291	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-}-[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

【0385】

[表56]

REx	PREx	化學名	Data
292	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-}-[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
293	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-}-[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
294	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-}-[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 755.1 (M+H)+
295	43	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-}-[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 752.0 (M+H)+

【0386】

[表57]

REx	PREx	化學名	Data
296	45	1-(4-{5-[6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 676.4 (M+H)+
297	46	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
298	46	[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
299	43	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 738.0 (M+H)+

【0387】

[表58]

REx	PREx	化學名	Data
300	43	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 738.0 (M+H)+
301	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 764.0 (M+H)+
302	43	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 728.0 (M+H).+
303	43	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[{1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 706.0 (M+H)+

【0388】

[表59]

REx	PREx	化學名	Data
304	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
305	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
306	43	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
307	46	1-(5-{5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 692.9 (M+H)+

【0389】

[表60]

REx	PREx	化學名	Data
308	46	1-(4-{5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 690.9 (M+H)+
309	43	{[1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 723.9 (M+H)+
310	43	3-[(3R)-4-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
311	43	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 763.9 (M+H)+

【0390】

[表61]

REx	PREx	化學名	Data
312	43	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+
313	49	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 735.9 (M+H)+
314	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 736.3 (M+H)+
315	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 740.9 (M+H)+

【0391】

[表62]

REx	PREx	化學名	Data
316	43	3-[4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 754.9 (M+H)+
317	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+
318	43	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 765.9 (M+H)+
319	43	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-(乙基{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+

【0392】

[表63]

REx	PREx	化學名	Data
320	43	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 753.5 (M+H)+
321	43	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
322	43	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 739.8 (M+H)+
323	43	{[1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 729.8 (M+H)+

【0393】

[表64]

REx	PREx	化學名	Data
324	43	[4-(4-15-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 711.8 (M+H)+
325	43	[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 721.8 (M+H)+
326	43	3-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 698.6 (M+H)+
327	43	[4-(3-氯-4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 755.5 (M+H)+

【0394】

[表65]

REx	PREx	化學名	Data
328	43	3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 735.5 (M+H)+
329	43	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]丙酸乙酯	MS (ESI+) m/z: 761.5 (M+H)+
330	61	[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙腈	MS (ESI+) m/z: 624.9 (M+H)+
331	61	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙腈	MS (ESI+) m/z: 638.9 (M+H)+

【0395】

[表66]

Ex	PEx	化學名
1	1	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
2	2	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
3	3	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
4	4	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸
5	5	3-[4-(5-{5-[2-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸
6	6	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸
7	7	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸

【0396】

[表67]

Ex	PEx	化學名
8	8	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸
9	9	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
10	10	[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]乙酸
11	11	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽
12	12	3-[4-氟-4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽
13	13	3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽

【0397】

[表68]

Ex	PEx	化學名
14	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
15	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉
16	16	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
17	17	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸鈉
18	18	1-(4-[5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
19	19	[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸三鹽酸鹽

【0398】

[表69]

Ex	PEx	化學名
20	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
21	21	1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
22	22	[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸鈉
23	23	5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-{5-[4-(1H-四唑-5-基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺
24	24	8-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-3-酮
25	25	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-N-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺
26	26	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸

【0399】

[表70]

Ex	PEx	化學名
27	27	2-[4-(4-{8-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽
28	28	1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-4-羧酸
29	29	{4-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)乙基]哌啶-1-基}乙酸三鹽酸鹽
30	9	4-羥基-1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
31	7	8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸
32	4	1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
33	7	8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸

【0400】

[表71]

Ex	PEx	化學名
34	1	1-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)吡咯啉-3-羧酸
35	9	{4-[(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)甲基]哌啶-1-基} 乙酸
36	10	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸
37	10	[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-1-基] 乙酸
38	10	4-氟-1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
39	9	[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-3-基)哌啶-1-基] 乙酸
40	10	N-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)哌啶-4-基]-N-甲基甘胺酸

【0401】

[表72]

Ex	PEx	化學名
41	8	[4-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)哌啶-1-基] 乙酸
42	1	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
43	21	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 苯基)-4-羥基哌啶-1-基] 乙酸
44	7	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-1-基] 丙酸
45	7	3-[4-(5-{5-[2-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)哌啶-1-基] 丙酸
46	10	[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-1,4-二氫雜環庚烷-1-基] 乙酸
47	10	3-[(2S)-4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基] 丙酸

【0402】

[表73]

Ex	PEx	化學名
48	10	4-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸
49	10	N-[1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸
50	10	{[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]氧基}乙酸
51	10	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸
52	10	N-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]甘胺酸
53	10	[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸
54	10	[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸

【0403】

[表74]

Ex	PEx	化學名
55	10	[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸
56	10	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸
57	9	3-[4-(5-{7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸
58	9	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(1-{1-(2-甲氧基乙氧基)甲基}環戊基)甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸
59	10	{[1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸
60	10	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸
61	1	1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸

【0404】

[表75]

Ex	PEx	化學名
62	10	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
63	10	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
64	10	1-(4-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
65	1	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
66	1	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
67	1	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
68	4	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸

【0405】

[表76]

Ex	PEx	化學名
69	1	1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
70	1	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
71	1	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
72	1	1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
73	1	1-(5-{5-[3-乙氧基-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
74	4	1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸
75	1	1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸

【0406】

[表77]

Ex	PEx	化學名
76	1	1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
77	1	1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
78	1	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
79	1	1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
80	1	1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
81	10	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
82	7	1-(4-{7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸

【0407】

[表78]

Ex	PEx	化學名
83	7	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(乙基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
84	4	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸
85	10	1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-甲基苯基)哌啶-4-羧酸
86	8	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸
87	1	1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[6-丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
88	11	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽
89	89	3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽

【0408】

[表79]

Ex	PEx	化學名
90	89	3-[4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽
91	15	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
92	17	3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸鈉
93	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
94	17	{[1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
95	14	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
96	14	3-[4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉

【0409】

[表80]

Ex	PEx	化學名
97	14	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
98	89	3-[4-(4-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽
99	15	3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
100	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
101	17	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸鈉
102	17	3-[4-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸鈉
103	17	3-[4-(4-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸鈉

【0410】

[表81]

Ex	PEx	化學名
104	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
105	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
106	17	[1-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
107	15	3-[4-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸鈉
108	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
109	109	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0411】

[表82]

Ex	PEx	化學名
110	15	{[1-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
111	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
112	17	2,2-二氟-3-{[1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]胺基}丙酸鈉
113	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基]胺基}乙酸鈉
114	15	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸鈉
115	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0412】

[表83]

Ex	PEx	化學名
116	15	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
117	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
118	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基](甲基)胺基}乙酸鈉
119	109	3-[4-(5-{7-[[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
120	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
121	17	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0413】

[表84]

Ex	PEx	化學名
122	17	{[1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
123	15	3[(2R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
124	15	3[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
125	17	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
126	14	3[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
127	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0414】

[表85]

Ex	PEx	化學名
128	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
129	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
130	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
131	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
132	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
133	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0415】

[表86]

Ex	PEx	化學名
134	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
135	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
136	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉
137	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉
138	109	[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-磺醯基]乙酸鈉
139	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉

【0416】

[表87]

Ex	PEx	化學名
140	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
141	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
142	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
143	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
144	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
145	15	[[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉

【0417】

[表88]

Ex	PEx	化學名
146	109	1-(4-{5-[6-氟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸鈉
147	15	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
148	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
149	15	[[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
150	15	[[1-(5-[5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
151	15	[[1-(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉

【0418】

[表89]

Ex	PEx	化學名
152	15	{[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
153	15	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸鈉
154	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
155	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
156	15	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
157	15	1-(5-{5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸鈉

【0419】

[表90]

Ex	PEx	化學名
158	15	1-(4-{5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸鈉
159	15	{[1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
160	15	3[(3R)-4-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
161	15	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉
162	15	3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
163	109	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0420】

[表91]

Ex	PEx	化學名
164	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
165	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
166	15	3-[4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
167	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
168	15	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸鈉
169	17	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-(乙基{[1-(甲氧基甲基)環戊基}甲基]胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0421】

[表92]

Ex	PEx	化學名
170	17	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸鈉
171	10	1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸
172	17	{[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸鈉
173	17	{[1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸鈉
174	17	[4-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸鈉
175	17	[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸鈉
176	17	3-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]丙酸鈉

【0422】

[表93]

Ex	PEx	化學名
177	17	[4-(3-氯-4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸鈉
178	17	3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]丙酸鈉
179	17	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]丙酸鈉
180	18	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸
181	18	1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
182	18	1-(4-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
183	18	1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸

【0423】

[表94]

Ex	PEx	化學名
184	18	1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
185	18	1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸
186	19	{1-[(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)甲基]哌啶-4-基}乙酸二鹽酸鹽
187	19	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽
188	19	3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽
189	19	3-[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽
190	19	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸三鹽酸鹽

【0424】

[表95]

Ex	PEx	化學名
191	19	3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽
192	19	3-[4-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽
193	19	3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸二鹽酸鹽
194	20	3-[4-(5-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
195	20	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
196	20	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
197	20	3-[(3S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉

【0425】

[表96]

Ex	PEx	化學名
198	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
199	20	[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
200	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
201	20	3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸鈉
202	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉
203	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸鈉

【0426】

[表97]

Ex	PEx	化學名
204	20	1-(4-{5-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸鈉
205	20	1-(4-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸鈉
206	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
207	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
208	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸鈉
209	23	5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-(5-{4-[(1H-四唑-5-基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺

【0427】

[表98]

Ex	PEx	化學名
210	23	5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-(5-{4-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]哌啶-1-基}吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺
211	24	N-{2-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙基}甲磺醯胺
212	26	3-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸
213	28	[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-1-基]乙酸

【0428】

[表99]

Ex	Data
1	MS (ESI+) m/z: 643.9 (M+H)+
2	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
3	MS (ESI+) m/z: 679.4 (M+H)+
4	MS (ESI+) m/z: 695.9 (M+H)+
5	MS (ESI+) m/z: 698.5 (M+H)+
6	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
7	MS (ESI+) m/z: 722.8 (M+H)+
8	MS (ESI+) m/z: 752.8 (M+H)+
9	MS (ESI+) m/z: 655.7 (M+H)+
10	MS (ESI+) m/z: 712.1 (M+H)+
11	MS (ESI+) m/z: 655.9 (M+H)+ 作為C ₃₂ H ₃₉ Cl ₂ F ₃ N ₈ O ₄ +0.8H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：51.80、H：5.52、N：15.10 實測值(%)C：51.83、H：5.50、N：14.90
12	MS (ESI+) m/z: 673.3 (M+H)+
13	MS (ESI+) m/z: 684.4 (M+H)+ 作為C ₃₃ H ₄₂ Cl ₂ F ₃ N ₉ O ₄ +2.1H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：49.90、H：5.86、N：15.87 實測值(%)C：49.79、H：6.06、N：15.49
14	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₅ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：55.70、H：6.44、N：15.80 實測值(%)C：55.92、H：6.82、N：15.53
15	MS (ESI+) m/z: 726.0 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₂ F ₃ N ₈ NaO ₅ +4H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：52.81、H：6.16、N：13.69 實測值(%)C：52.93、H：5.76、N：13.70
16	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₅ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：55.70、H：6.44、N：15.80 實測值(%)C：55.33、H：6.29、N：15.65

【0429】

[表100]

Ex	Data
17	MS (ESI+) m/z: 656.7 (M+H)+
18	MS (ESI+) m/z: 653.9 (M+H)+
19	MS (ESI+) m/z: 657.3 (M+H)+ 作為C ₃₃ H ₃₆ F ₄ N ₆ O ₄ ・3HCl+1.2H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：50.32、H：5.30、N：10.67 實測值(%)C：50.37、H：5.49、N：10.56
20	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₃ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3.9H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：54.05、H：6.40、N：15.76 實測值(%)C：53.95、H：6.15、N：15.54
21	MS (ESI+) m/z: 614.8 (M+H)+
22	MS (ESI+) m/z: 698.0 (M+H)+ 作為C ₃₅ H ₃₉ F ₄ N ₈ NaO ₃ +3.8H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.40、H：5.97、N：14.24 實測值(%)C：53.14、H：5.66、N：14.09
23	MS (ESI+) m/z: 652.7 (M+H)+
24	MS (ESI+) m/z: 651.3 (M+H)+
25	MS (ESI+) m/z: 756.7 (M+H)+
26	MS (ESI+) m/z: 640.3 (M+H)+
27	MS (ESI+) m/z: 655.3 (M+H)+
28	MS (ESI+) m/z: 654.7 (M+H)+
29	MS (ESI+) m/z: 669.4 (M+H)+
30	MS (ESI+) m/z: 626.3 (M+H)+
31	MS (ESI+) m/z: 663.3 (M+H)+
32	MS (ESI+) m/z: 640.8 (M+H)+
33	MS (ESI+) m/z: 664.8 (M+H)+
34	MS (ESI+) m/z: 594.5 (M+H)+
35	MS (ESI+) m/z: 655.3 (M+H)+
36	MS (ESI+) m/z: 657.3 (M+H)+
37	MS (ESI+) m/z: 643.8 (M+H)+
38	MS (ESI+) m/z: 646.7 (M+H)+

【0430】

[表101]

Ex	Data
39	MS (ESI+) m/z: 642.8 (M+H)+
40	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
41	MS (ESI+) m/z: 624.8 (M+H)+
42	MS (ESI+) m/z: 655.8 (M+H)+
43	MS (ESI+) m/z: 656.3 (M+H)+
44	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+
45	MS (ESI+) m/z: 684.8 (M+H)+
46	MS (ESI+) m/z: 657.9 (M+H)+
47	MS (ESI+) m/z: 671.6 (M+H)+
48	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
49	MS (ESI+) m/z: 657.8 (M+H)+
50	MS (ESI+) m/z: 656.4 (M+H)+
51	MS (ESI+) m/z: 685.3 (M+H)+
52	MS (ESI+) m/z: 655.4 (M+H)+
53	MS (ESI+) m/z: 656.9 (M+H)+
54	MS (ESI+) m/z: 645.9 (M+H)+
55	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
56	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+
57	MS (ESI+) m/z: 685.4 (M+H)+
58	MS (ESI+) m/z: 715.5 (M+H)+
59	MS (ESI+) m/z: 695.4 (M+H)+
60	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
61	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
62	MS (ESI+) m/z: 637.9 (M+H)+
63	MS (ESI+) m/z: 663.9 (M+H)+
64	MS (ESI+) m/z: 691.9 (M+H)+
65	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
66	MS (ESI+) m/z: 649.9 (M+H)+
67	MS (ESI+) m/z: 663.9 (M+H)+
68	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

【0431】

[表102]

實施例	物理化學資料
69	MS (ESI+) m/z: 651.9 (M+H) ⁺
70	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H) ⁺
71	MS (ESI+) m/z: 643.9 (M+H) ⁺
72	MS (ESI+) m/z: 639.9 (M+H) ⁺
73	MS (ESI+) m/z: 668.8 (M+H) ⁺
74	MS (ESI+) m/z: 685.8 (M+H) ⁺
75	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H) ⁺
76	MS (ESI+) m/z: 681.8 (M+H) ⁺
77	MS (ESI+) m/z: 651.8 (M+H) ⁺
78	MS (ESI+) m/z: 665.8 (M+H) ⁺
79	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H) ⁺
80	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H) ⁺
81	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H) ⁺
82	MS (ESI+) m/z: 681.6 (M+H) ⁺
83	MS (ESI+) m/z: 693.8 (M+H) ⁺
84	MS (ESI+) m/z: 671.8 (M+H) ⁺
85	MS (ESI+) m/z: 667.8 (M+H) ⁺
86	MS (ESI+) m/z: 753.2 (M+H) ⁺
87	MS (ESI+) m/z: 653.9 (M+H) ⁺
88	MS (ESI+) m/z: 671.6 (M+H) ⁺
89	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H) ⁺ 作為C ₃₄ H ₄₄ Cl ₂ F ₃ N ₉ O ₄ +3.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：48.98、H：6.17、N：15.12 實測值(%)C：48.74、H：5.86、N：14.94
90	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H) ⁺ 作為C ₃₃ H ₄₁ Cl ₃ F ₄ N ₈ O ₃ +0.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：50.23、H：5.37、N：14.20 實測值(%)C：49.98、H：5.72、N：13.94

【0432】

[表103]

Ex	Data
91	MS (ESI+) m/z: 668.9 (M+H)+ 作為C ₃₃ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：52.65、H：6.16、N：16.75 實測值(%)C：52.60、H：6.18、N：16.54
92	MS (ESI+) m/z: 667.0 (M+H)+
93	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
94	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
95	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
96	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
97	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
98	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+ 作為C ₃₅ H ₄₂ Cl ₂ F ₄ N ₆ O ₃ +0.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：56.00、H：5.77、N：11.20 實測值(%)C：55.92、H：5.57、N：11.15
99	MS (ESI+) m/z: 672.9 (M+H)+
100	MS (ESI+) m/z: 682.9 (M+H)+
101	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
102	MS (ESI+) m/z: 693.0 (M+H)+
103	MS (ESI+) m/z: 720.9 (M+H)+
104	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
105	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
106	MS (ESI+) m/z: 723.9 (M+H)+
107	MS (ESI+) m/z: 670.3 (M+H)+
108	MS (ESI+) m/z: 659.9 (M+H)+
109	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
110	MS (ESI+) m/z: 672.9 (M+H)+
111	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
112	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
113	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
114	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+

【0433】

[表104]

Ex	Data
115	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+ 作為C ₃₄ H ₄₁ F ₃ N gNaO ₄ +2.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.40、H：6.06、N：16.48 實測值(%)C：53.34、H：6.30、N：16.33
116	MS (ESI+) m/z: 673.9 (M+H)+ 作為C ₃₂ H ₃₈ F ₃ N ₈ NaO ₅ +3.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：50.72、H：5.99、N：14.79 實測值(%)C：50.72、H：5.85、N：14.65
117	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
118	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
119	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₃ F ₄ N ₈ NaO ₃ +4.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.00、H：6.42、N：13.74 實測值(%)C：52.66、H：6.27、N：13.64
120	MS (ESI+) m/z: 701.0 (M+H)+
121	MS (ESI+) m/z: 749.9 (M+H)+
122	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
123	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₃ F ₃ N ₉ NaO ₃ +2.8H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：55.42、H：6.28、N：16.16 實測值(%)C：55.41、H：6.59、N：16.17
124	MS (ESI+) m/z: 659.9 (M+H)+ 作為C ₃₂ H ₃₇ F ₄ N ₈ NaO ₃ +5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：49.87、H：6.15、N：14.54 實測值(%)C：49.52、H：5.76、N：14.43
125	MS (ESI+) m/z: 682.0 (M+H)+
126	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
127	MS (ESI+) m/z: 687.0 (M+H)+
128	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
129	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
130	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+

【0434】

[表105]

Ex	Data
131	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
132	MS (ESI+) m/z: 687.0 (M+H)+
133	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
134	MS (ESI+) m/z: 672.4 (M+H)+ 作為C ₃₂ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₄ +4.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：49.61、H：6.25、N：16.2 實測值(%)C：49.52、H：5.89、N：16.28
135	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
136	MS (ESI+) m/z: 712.0 (M+H)+
137	MS (ESI+) m/z: 722.0 (M+H)+
138	MS (ESI+) m/z: 744.5 (M+H)+ 作為C ₃₄ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₅ S+3H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：49.81、H：5.53、N：15.38 實測值(%)C：49.66、H：5.39、N：15.30
139	MS (ESI+) m/z: 673.0 (M+H)+
140	MS (ESI+) m/z: 645.9 (M+H)+
141	MS (ESI+) m/z: 657.9 (M+H)+
142	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
143	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
144	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
145	MS (ESI+) m/z: 724.0 (M+H)+
146	MS (ESI+) m/z: 648.9 (M+H)+
147	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
148	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
149	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
150	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
151	MS (ESI+) m/z: 736.0 (M+H)+
152	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
153	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
154	MS (ESI+) m/z: 712.9 (M+H)+

【0435】

[表106]

Ex	Data
155	MS (ESI+) m/z: 712.8 (M+H)+
156	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
157	MS (ESI+) m/z: 664.8 (M+H)+
158	MS (ESI+) m/z: 662.8 (M+H)+
159	MS (ESI+) m/z: 695.8 (M+H)+
160	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
161	MS (ESI+) m/z: 735.8 (M+H)+
162	MS (ESI+) m/z: 722.8 (M+H)+
163	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₄ F ₃ N ₈ NaO ₃ +3.4H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：56.25、H：6.48、N：14.18 實測值(%)C：56.10、H：6.10、N：13.96
164	MS (ESI+) m/z: 708.8 (M+H)+
165	MS (ESI+) m/z: 712.9 (M+H)+
166	MS (ESI+) m/z: 726.9 (M+H)+
167	MS (ESI+) m/z: 736.8 (M+H)+
168	MS (ESI+) m/z: 737.8 (M+H)+
169	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
170	MS (ESI+) m/z: 725.9 (M+H)+
171	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+
172	MS (ESI+) m/z: 711.8 (M+H)+
173	MS (ESI+) m/z: 701.7 (M+H)+
174	MS (ESI+) m/z: 683.6 (M+H)+
175	MS (ESI+) m/z: 693.9 (M+H)+
176	MS (ESI+) m/z: 670.5 (M+H)+
177	MS (ESI+) m/z: 727.5 (M+H)+
178	MS (ESI+) m/z: 707.5 (M+H)+
179	MS (ESI+) m/z: 733.5 (M+H)+
180	MS (ESI+) m/z: 641.3 (M+H)+
181	MS (ESI+) m/z: 649.9 (M+H)+

【0436】

[表107]

Ex	Data
182	MS (ESI+) m/z: 690.9 (M+H)+
183	MS (ESI+) m/z: 668.9 (M+H)+
184	MS (ESI+) m/z: 637.9 (M+H)+
185	MS (ESI+) m/z: 641.9 (M+H)+
186	MS (ESI+) m/z: 654.3 (M+H)+
187	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+
188	MS (ESI+) m/z: 645.5 (M+H)+
189	MS (ESI+) m/z: 684.9 (M+H)+
190	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
191	MS (ESI+) m/z: 693.0 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₄ F ₃ N ₇ O ₃ • 2HCl+2.6H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：54.67、H：6.36、N：12.08 實測值(%)C：54.77、H：6.47、N：11.96'
192	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₆ F ₃ N ₇ O ₄ • 2HCl+2.7H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.45、H：6.47、N：11.79 實測值(%)C：53.48、H：6.40、N：11.74
193	MS (ESI+) m/z: 707.0 (M+H)+ 作為C ₃₈ H ₄₆ F ₃ N ₇ O ₃ • 2HCl+2.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：55.40、H：6.49、N：11.90 實測值(%)C：55.34、H：6.34、N：11.79
194	MS (ESI+) m/z: 722.0 (M+H)+
195	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+ 作為C ₃₄ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₃ +2.3H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：54.95、H：5.91、N：16.96 實測值(%)C：55.29、H：6.27、N：16.82
196	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+ 作為C ₃₅ H ₄₁ F ₃ N ₉ NaO ₃ +2.6H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：55.13、H：6.11、N：16.53 實測值(%)C：55.42、H：6.41、N：16.32

【0437】

[表108]

Ex	Data
197	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
198	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₃ F ₃ N ₉ NaO ₃ +4.1H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.80、H：6.42、N：15.69 實測值(%)C：53.50、H：6.03、N：15.47
199	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+ 作為C ₃₄ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3.6H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.27、H：6.08、N：16.45 實測值(%)C：53.08、H：5.82、N：16.20
200	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+ 作為C ₃₄ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₃ +4.1H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：52.65、H：6.13、N：16.25 實測值(%)C：52.31、H：5.80、N：16.09
201	MS (ESI+) m/z: 712.0 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₁ F ₄ N ₈ NaO ₃ +4.2H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：53.49、H：6.16、N：13.86 實測值(%)C：53.25、H：5.89、N：13.70
202	MS (ESI+) m/z: 684.4 (M+H)+ 作為C ₃₃ H ₃₉ F ₃ N ₉ NaO ₄ +5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：49.81、H：6.21、N：15.84 實測值(%)C：49.96、H：5.82、N：15.92
203	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₃ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3.6H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：54.29、H：6.12、N：15.80 實測值(%)C：54.41、H：6.37、N：15.86
204	MS (ESI+) m/z: 666.8 (M+H)+
205	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
206	MS (ESI+) m/z: 720.9 (M+H)+ 作為C ₃₆ H ₄₇ F ₃ N ₇ NaO ₃ +3.7H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：57.94、H：6.78、N：12.13 實測值(%)C：57.95、H：6.74、N：12.00

【0438】

[表109]

Ex	Data
207	MS (ESI+) m/z: 724.9 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₅ F ₃ N ₇ NaO ₃ +4H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：56.70、H：6.54、N：12.07 實測值(%)C：56.41、H：6.78、N：12.45
208	MS (ESI+) m/z: 725.8 (M+H)+ 作為C ₃₇ H ₄₃ F ₄ N ₈ NaO ₃ +3.5H ₂ O時之元素分析值 計算值(%)C：54.88、H：6.22、N：13.84 實測值(%)C：54.80、H：6.06、N：13.68
209	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
210	MS (ESI+) m/z: 681.9 (M+H)+
211	MS (ESI+) m/z: 743.9 (M+H)+
212	MS (ESI+) m/z: 654.4 (M+H)+
213	MS (ESI+) m/z: 669.3 (M+H)+

【0439】

以下揭示本發明中所使用之化合物之生物試驗例。

【0440】

藉由以下之試驗調查各實施例之化合物之藥理活性。再者，於以下之說明中有時將各實施例之化合物稱為各「受驗化合物」。

【0441】

<試驗例1：M3 PAM活性之評估>

於37℃、5%CO₂之條件下，使用增殖用培養基，對導入人葶毒鹼M3受體基因(GenBank登錄編號：NM_000740.2)而穩定表現M3受體之CHO-K1細胞(以下有時稱為「M3R表現細胞」)進行繼代培養。作為增殖用培養基，使用包含最終濃度10%之滅活胎牛血清(Cat. No.172012，Sigma公司製造)、最終濃度2 mM之GlutaMAX(註冊商標)(Cat. No.35050，GIBCO公司製造)、最終濃度20 U/mL之青黴素及20 µg/mL之鏈黴素(青黴素-鏈黴素混合溶液，Cat. No.26253-84，Nacalai Tesque股份有限公司製

造)、最終濃度0.2 mg/mL之G418(Cat. No.16513-26, Nacalai Tesque股份有限公司製造)之 α 改良型MEM培養基(alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium)(α -MEM, D8042, Sigma公司製造)。

【0442】

於測定細胞內 Ca^{2+} 濃度之前一日,使M3R表現細胞懸浮於增殖用培養基,以40,000個/孔之方式接種於黑色透明底之96孔板(Cat. No.215006, Corvair Sciences公司製造)。將接種至96孔板之M3R表現細胞於37℃、5% CO_2 之條件下培養一晚。

【0443】

使用鈣離子測定分析套組(Screen QuestFluo-8 Medium Removal Calcium Assay Kit, Cat. No.36309, AAT Bioquest公司製造),依據隨附說明書測定M3R表現細胞內之 Ca^{2+} 濃度。於測定當天去除增殖用培養基,向96孔板中添加100 μL /孔之上樣緩衝液(loading buffer),於37℃、5% CO_2 條件下培養30分鐘後,於室溫下靜置30分鐘。藉此使可見光激發鈣離子指示劑(Fluo-8(註冊商標), AAT Bioquest公司製造)負載於M3R表現細胞。作為上樣緩衝液,使用包含鈣離子指示劑之緩衝液。作為緩衝液,使用包含最終濃度20 mM之HEPES(Cat. No.340-01371, 同仁化學研究所股份有限公司製造)及最終濃度2.5 mM之丙磺舒(probenecid)(165-15472, 和光純藥股份有限公司製造)之pH值7.4之漢克氏平衡鹽類溶液(HBSS緩衝液)。再者,漢克氏平衡鹽類溶液係將10×HBSS(Cat. No.14065-056, GIBCO公司製造)利用超純水稀釋10倍而製備。

【0444】

其後,將96孔板移入螢光篩選系統(FLIPR TETRA(註冊商標)),

Molecular Devices公司製造)之中，測定受驗化合物之細胞內 Ca^{2+} 濃度依賴性之螢光強度。再者，於螢光強度之測定中，勵起波長設為470-495 nm，螢光波長設為515-575 nm。

【0445】

於96孔板中添加包含受驗化合物之介質或僅添加介質，測定2分鐘螢光強度。作為介質使用HBSS緩衝液。再者，受驗化合物係經二甲基亞砷溶解後再添加至HBSS緩衝液中。此時，二甲基亞砷之最終濃度設為2.5%。又，使受驗化合物之最終濃度於0~30 μM 之範圍內可變。其後，添加發揮最大活性之約20%之作用之 EC_{20} (20% Effective Concentration，20%有效濃度)之乙醯膽鹼，測定1分鐘螢光強度。此時， EC_{20} 約為10~30 nM之範圍。

【0446】

將僅添加HBSS緩衝液代替受驗化合物、且添加最終濃度100 μM 之乙醯膽鹼之情形時之螢光強度 L_b 設為100%，將於 EC_{20} 之乙醯膽鹼存在下僅添加HBSS緩衝液代替受驗化合物之情形時之螢光強度 L_a 設為0%。又，將添加受驗化合物之情形時之螢光強度設為 L_c ，藉由下述式(1)算出因受驗化合物而產生之螢光強度之增強率 Gr (單位：%)。基於增強率 Gr 評估受驗化合物之M3 PAM活性。

【0447】

$$\text{Gr} = 100 \times (L_c - L_a) / (L_b - L_a) \cdots (1)$$

【0448】

根據於受驗化合物之各濃度下之增強率 Gr ，使用統計程式(SAS系統，SAS Institute Japan)，由羅吉斯式推測增強率 Gr 之 EC_{50} (50%有效濃

度)。將本試驗之結果示於表110～表115。增強率Gr之EC₅₀越低，判斷M3 PAM活性越高。

【0449】

[表110]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
1	2.14	21	3.67
2	2.59	22	1.39
3	3.04	23	5.73
4	0.288	24	7.42
5	2.83	25	3.48
6	1.40	26	0.566
7	0.923	27	1.52
8	4.92	28	9.98
9	3.06	29	3.01
10	4.58	30	2.39
11	2.66	31	1.85
12	2.86	32	6.67
13	0.500	33	5.23
14	2.17	34	9.42
15	0.557	35	1.46
16	2.07	36	1.24
17	4.58	37	0.930
18	5.24	38	0.690
19	4.74	39	1.00
20	2.33	40	1.03

【0450】

[表111]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
41	4.99	61	3.35
42	0.949	62	4.22
43	1.70	63	3.45
44	2.64	64	3.63
45	8.13	65	2.86
46	4.40	66	3.17
47	2.25	67	2.81
48	4.86	68	1.96
49	1.44	69	2.10
50	1.54	70	1.68
51	0.538	71	1.89
52	1.42	72	1.27
53	2.97	73	6.36
54	5.36	74	5.58
55	0.425	75	7.23
56	1.02	76	8.63
57	1.11	77	4.86
58	2.54	78	2.43
59	0.498	79	4.33
60	0.414	80	4.18

【0451】

[表112]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
81	4.68	101	2.70
82	9.98	102	0.581
83	7.91	103	0.582
84	4.82	104	0.605
85	7.00	105	0.935
86	1.55	106	0.140
87	4.27	107	0.489
88	2.00	108	1.04
89	0.879	109	1.59
90	2.05	110	0.761
91	0.279	111	1.93
92	0.552	112	6.51
93	0.596	113	0.444
94	0.409	114	1.48
95	0.266	115	2.46
96	0.466	116	0.417
97	0.283	117	2.67
98	1.45	118	0.871
99	0.415	119	2.08
100	0.379	120	0.558

【0452】

[表113]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
121	1.98	141	2.00
122	0.585	142	3.63
123	0.784	143	0.784
124	2.25	144	1.38
125	0.695	145	3.14
126	1.99	146	4.77
127	4.23	147	0.331
128	1.58	148	0.648
129	2.52	149	0.310
130	1.57	150	1.21
13.1	1.37	151	6.81
132	1.31	152	1.43
133	1.14	153	4.87
134	0.503	154	2.86
135	0.391	155	0.768
136	1.92	156	0.376
137	1.98	157	2.78
138	0.548	158	9.08
139	0.248	159	1.12
140	1.61	160	4.93

【0453】

[表114]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
161	1.48	181	2.43
162	2.77	182	1.57
163	3.55	183	1.61
164	4.22	184	2.35
165	1.73	185	2.26
166	1.11	186	9.64
167	2.64	187	4.96
168	4.72	188	3.62
169	5.25	189	1.49
170	2.10	190	0.168
171	6.39	191	0.269
172	4.52	192	0.912
173	3.78	193	0.826
174	3.41	194	0.703
175	0.617	195	0.422
176	3.09	196	0.563
177	1.68	197	1.06
178	1.75	198	0.820
179	0.761	199	0.966
180	0.381	200	0.694

【0454】

[表115]

受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)	受驗化合物 (實施例編號)	EC ₅₀ (nM)
201	5.26	208	9.35
202	1.57	209	4.65
203	1.13	210	2.19
204	9.56	211	3.64
205	9.98	212	0.846
206	2.66	213	4.74
207	4.14		

【0455】

如表110～表115所示，可知受驗化合物均表現出較高之M3 PAM活性。

【0456】

再者，於乙醯膽鹼非存在下單獨添加受驗化合物時螢光強度不上升。據此可知受驗化合物不顯示M3受體促效劑活性。

【0457】

<試驗例2：麻醉大鼠骨盆神經電刺激誘發膀胱內壓上升中之作用>

作為於體內(In vivo)之神經刺激依賴性膀胱收縮之作用，藉由以下之方法測定於使用大鼠之骨盆神經電刺激誘發膀胱內壓上升中受驗化合物之作用。

【0458】

對SD系雌性大鼠(Japan SLC股份有限公司)於皮下投予1200 mg/kg之胺基甲酸酯(和光純藥工業股份有限公司製造)而實施麻醉，其後將大鼠之下腹部沿正中線切開。將兩側之尿管結紮切斷後，自外尿道口向膀胱內插入膀胱內壓測定用之插管(PE-60，BECTON DICKINSON公司製造)，使用縫合線進行固定。經由膀胱內插入之插管注入約200 μL之生理鹽水

後，將另一端連接於壓力轉換器而測定膀胱內壓。

【0459】

於立體顯微鏡觀察下，剝離大鼠之膀胱附近之骨盆神經並留置神經刺激用電極(K2-14015M-PT，股份有限公司Brain Science Idea製造)。於大鼠之腹腔內充滿液態石蠟(26114-75，Nacalai Tesque股份有限公司製造)。經過術後穩定期後，使用電刺激裝置(SEN-7203，日本光電工業股份有限公司製造)對骨盆神經施加電刺激而引起膀胱內壓上升。此時，刺激頻度設為8 Hz，脈衝寬度設為0.3 m秒，刺激時間設為10秒。調整電刺激裝置之電壓以使膀胱內壓之上升幅度於10 V刺激時約為50～70%。

【0460】

其後，隔10分鐘再次施加電刺激，於電刺激引起之膀胱內壓上升達3次以上穩定後，經由留置於大腿靜脈之導管以1.0 mL/kg單次靜脈內投予受驗化合物(投予量0.3 mg/kg)、地斯的明溴化物(投予量0.03、0.1 mg/kg)或介質，測定受驗化合物對膀胱內壓上升之作用1小時。作為介質使用理鹽水，受驗化合物係經二甲基亞砷溶解後添加於介質中。此時，二甲基亞砷之最終濃度設為10%。

【0461】

將反應資料(膀胱內壓)藉由資料收集・解析系統(PowerLab(註冊商標)，ADInstruments公司製造)傳入個人電腦，利用解析用軟體(LabChart(註冊商標)，ADInstruments公司製造)進行解析。算出於各電刺激下膀胱內壓上升之AUC(膀胱內壓之推移之曲線下面積)，根據下述式(2)算出相對於受驗化合物投予前之值(AUC)之變化率Rc(單位：%)。式(2)中，Ab表示受驗化合物投予前之AUC，Aa表示受驗化合物投予後之

AUC。並且，將受驗化合物投予後1小時期間之最大作用(最大之變化率Rc)作為受驗化合物之作用。變化率Rc越大，增強膀胱收縮力之作用越大而膀胱內壓上升作用越大。將本試驗之結果示於表116。

【0462】

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

【0463】

[表116]

受驗化合物(實施例編號)	變化率(%)
1	325.6
2	330.7
3	311.0
4	122.8
6	570.8
7	608.5
8	374.0
10	82.6
11	270.4
14	400.0
15	275.9
16	182.5
20	249.3
37	91.2
38	98.1
42	119.1
68	133.1

【0464】

受驗化合物均表現出膀胱收縮力增強作用。再者，地斯的明溴化物亦表現出膀胱收縮力增強作用，但於0.1 mg/kg時觀察到菸鹼性之副作用(纖維束攣縮)。

【0465】

又，於本試驗中評估之受驗化合物均於大鼠未受到電刺激之狀態下不會引起膀胱內壓上升。據此可知受驗化合物單獨不顯示膀胱內壓上升作用。

【0466】

綜上確認，表116記載之受驗化合物對於大鼠，受驗化合物單獨不顯示膀胱內壓上升作用，但具有增強骨盆神經電刺激誘發膀胱內壓上升之作用。

【0467】

如上所述，確認受驗化合物於體外(in vitro)具有M3 PAM活性。又，確認受驗化合物於體內(in vivo)亦神經刺激依賴性地增強膀胱內壓上升。

【0468】

進而，受驗化合物單獨不顯示對M3受體之促效劑作用而具有神經刺激依賴性膀胱收縮增強作用。藉此，期待具有M3 PAM活性之受驗化合物可進一步增強生理條件下M3受體之訊號度，有望用於M3受體相關疾病之治療。又，受驗化合物存在能夠避免現有藥劑(例如地斯的明溴化物)所報告之源於膽鹼能性之副作用(膽鹼能性危象)之可能性，或可成為安全性更優異之治療藥。

【0469】

＜試驗例3：大鼠腰部脊柱管狹窄症模型中之作用＞

對8週齡之SD系雌性大鼠(CLEA Japan股份有限公司)於腹腔內投予40 mg/kg之氯胺酮(Ketalar(註冊商標)，第一三共股份有限公司製造)及5 mg/kg之甲苯噻吡(Celactal(註冊商標)，Bayer Medicine股份有限公司製造)之混合麻醉而麻醉大鼠。於麻醉下將大鼠之背部切開而使第5腰椎弓及第6腰椎弓露出。

【0470】

於第5腰椎弓穿孔直徑約1.5 mm之孔，向第5腰椎與第6腰椎之間之硬膜外腔插入矽酮橡膠(KOKUGO股份有限公司製造)小片。藉此對大鼠之馬尾神經施加壓迫。以下有時將施加馬尾神經壓迫之大鼠稱為處理大鼠。再者，小片尺寸為縱3.5 mm、橫5.0 mm、厚0.5 mm。插入小片後將切開部分進行縫合而使切開部分閉合。其後，對處理大鼠全身投予抗生素(注射用氨苄西林(viccillin)，平均每隻100 mg，明治製果股份有限公司製造)。

【0471】

於實施馬尾神經壓迫處理2週後，對處理大鼠以經口投予方式負荷一定量之注射用水(以下稱為「水」)後，將處理大鼠投放入代謝籠(夏目製作所股份有限公司製造)內，測定自水負荷開始6小時內之排尿量。於水負荷之1小時前對處理大鼠單次經口投予經0.5%甲基纖維素水溶液(介質)溶解之受驗化合物、地斯的明溴化物或僅介質。利用電子天平(GX-200，A & D股份有限公司製造)測定排尿量，藉由資料收集・解析系統(PowerLab(註冊商標)，ADI Instruments公司製造)傳入個人電腦，利用解析用軟體(LabChart(註冊商標)，ADI Instruments公司製造)進行解析。再者，代謝籠之大小設為長220 mm、寬230 mm、高150 mm。

【0472】

評估水負荷後6小時內之總排尿量。進而，水負荷開始6小時後自代謝籠內取出處理大鼠，藉由指壓處理大鼠之下腹部而進行指壓排尿，測定殘尿量。

【0473】

如試驗例1及試驗例2之記載，本發明化合物顯示M3 PAM活性，對

體內模型有效，因此作為例如低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活動低下及神經源性膀胱之排尿障礙或蓄尿障礙之預防劑或治療劑有用。

【0474】

製劑例1

錠劑(內服錠)

1錠80 mg中之配方

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

藉由常規方法將該比率之混合粉末打錠成形而製成內服錠。

[產業上之可利用性]

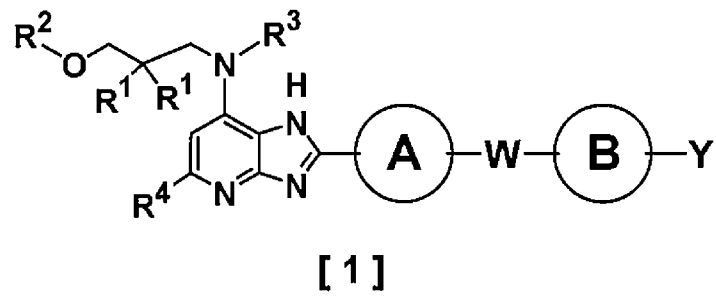
【0475】

本發明化合物或其於醫藥上容許之鹽顯示M3 PAM活性，因此作為與M3受體相關之膀胱・尿路系疾病中之排尿障礙或蓄尿障礙、青光眼或糖尿病之預防劑或治療劑有用。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，該氮雜苯并咪唑化合物係以下式[1]表示：



[式中，

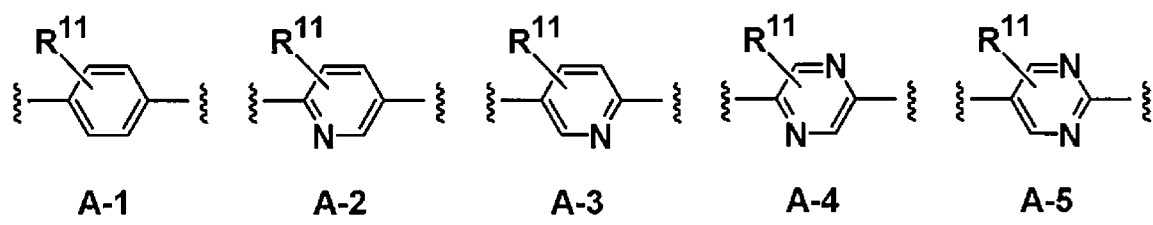
R¹為C1-C6烷基，或者2個R¹可與鄰接之碳原子一起形成3～7員之環烷基，

R²為C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基C1-C6烷基，

R³為氫原子、或C1-C6烷基，

R⁴為可經選自由C1-C6烷基、三鹵C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、及C3-C6環烷基所組成之群中之1個或2個基取代之吡啶基、或者可經選自由三鹵C1-C6烷基、鹵素、C1-C6烷氧基及C3-C6環烷基所組成之群中之1個～3個基取代之苯基，

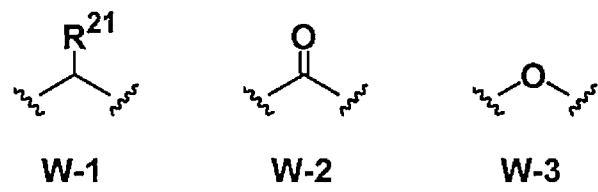
A為以下之A-1、A-2、A-3、A-4或A-5：



(各基之左側之鍵結鍵結於式[1]之氮雜苯并咪唑之2位，右側之鍵結鍵結於式[1]之W，R¹¹為選自氫原子、鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷

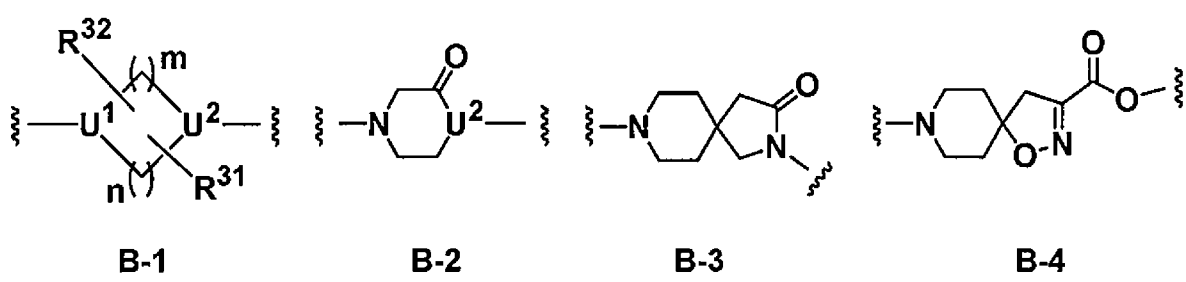
氧基及硝基中之基)所表示之基，

W為鍵結鍵、或者以下之W-1、W-2或W-3：



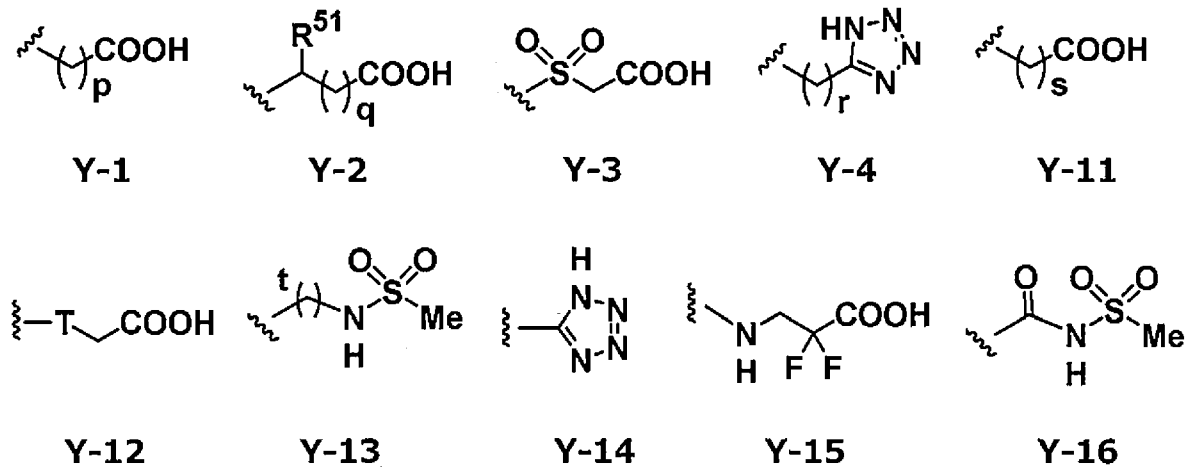
(R²¹為氫原子或C1-C6烷基)所表示之基，

B為以下之B-1、B-2、B-3或B-4：



(各基之左側之鍵結鍵鍵結於式[1]之W，右側之鍵結鍵鍵結於式[1]之Y，U¹為氮原子或CR⁴¹，U²為氮原子或CR⁴²，R⁴¹及R⁴²分別獨立為氫原子、C1-C6烷基、鹵素或羥基，m及n分別表示1、2或3，R³¹及R³²分別獨立表示氫原子、C1-C6烷基、鹵素或C1-C6烷氧基C1-C6烷基，或者R³¹與R³²可與鄰接之碳原子一起形成伸烷基橋(R³¹及R³²於U¹及U²以外之能夠取代之任意位置取代)，

Y為氫原子、或以下之Y-1～Y-4、或Y-11～Y-16：



(R⁵¹為C1-C6烷基，p為1、2或3，q為0、1或2，r為1、2或3，T為

O、S、SO₂或NR⁶¹，此處，R⁶¹為氫原子、C1-C6烷基，s為0、1、2或3，
t為0或1)所表示之基，選擇以下之(a)~(d)之任一情形：

(a)W為鍵結鍵之情形

B為B-1或B-2、且U²為氮原子時，

Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，

B為B-1、B-2、且U²為CR⁴²時(R⁴²與上文同義)，

U¹為氮原子，

Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16，

B為B-3或B-4時，

Y為氮原子；

(b)W為W-1之情形

B為B-1，

U¹為氮原子，且

U²為氮原子時，Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，

B為B-1，

U¹為氮原子，且

U²為CR⁴²時(R⁴²與上文同義)，

Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16；

(c)W為W-2之情形

B為B-1或B-2，

U¹為氮原子，且

U²為氮原子時，

Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4，

B為B-1或B-2，

U¹為氮原子，且

U²為CR⁴²時(R⁴²與上文同義)，

Y為Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15或Y-16，

B為B-3或B-4，

Y為氮原子；

(d)W為W-3之情形

B為B-1，

U¹為CR⁴¹(R⁴¹與上文同義)，且

U²為氮原子時，

Y為Y-1、Y-2、Y-3或Y-4)]。

【第2項】

如請求項1之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中W為鍵結鍵。

【第3項】

如請求項1之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其為以下之(1)、(2)或(3)之情形：

(1)B為B-1或B-2，

U²為氮原子，

Y為Y-1、Y-2或Y-3；或者

(2)B為B-1或B-2，

U²為CR⁴²，

Y為Y-11、Y-12或Y-15；或者

(3)B為B-4，Y為氫原子。

【第4項】

如請求項2之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其為以下之(1)、(2)或(3)之情形：

(1)B為B-1或B-2，

U²為氮原子，

Y為Y-1、Y-2或Y-3；或者

(2)B為B-1或B-2，

U²為CR⁴²，

Y為Y-11、Y-12或Y-15；或者

(3)B為B-4，Y為氫原子。

【第5項】

如請求項3之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中R⁴為經選自由C1-C6烷基、三鹵C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、及C3-C6環烷基所組成之群中之1個基、以及三鹵C1-C6烷基取代之吡啶基。

【第6項】

如請求項4之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中R⁴為經選自由C1-C6烷基、三鹵C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、及C3-C6環烷基所組成之群中之1個基、以及三鹵C1-C6烷基取代之吡啶基。

【第7項】

如請求項5之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合

物，其中A為A-4。

【第8項】

如請求項6之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中A為A-4。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中氮雜苯并咪唑化合物為以下之(1)～(213)之任一種化合物：

(1)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

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

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

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

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

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

(7)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(8)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸、

(9)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

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

(11)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(12)3-[4-氟-4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸、

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

(14)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(15){[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(16)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(17)[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸、

(18)1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(19)[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸、

(20)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(21)1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(22)[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲

基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸、

(23)5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-{5-[4-(1H-四唑-5-基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺、

(24)8-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-3-酮、

(25)1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-{{[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-N-(甲磺醯基)哌啶-4-甲磺胺、

(26)[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸、

(27)2-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(28)1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲磺基)哌啶-4-羧酸、

(29){4-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)乙基]哌啶-1-基}乙酸、

(30)4-羥基-1-(5-{7-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(31)8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸、

(32)1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(33)8-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-羧酸、

(34)1-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)吡咯啶-3-羧酸、

(35){4-[(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)甲基]哌啶-1-基}乙酸、

(36)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(37)[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酸、

(38)4-氟-1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(39)[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙酸、

(40)N-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]-N-甲基甘胺酸、

(41)[4-(4-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸、

(42)1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(43)[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-4-羥基哌啶-1-基]乙酸、

(44)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-1-基]丙酸、

(45)3-[4-(5-{5-[2-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(46)[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸、

(47)3-[(2S)-4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(48)4-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丁酸、

(49)N-[1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]甘胺酸、

(50){[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(51){[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(52)N-[1-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-基]甘胺酸、

(53)[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸、

(54)[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基) (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚

烷-1-基]乙酸、

(55)[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙酸、

(56)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(57)3-[4-(5-{7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(58)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(1-(2-甲氧基乙氧基)甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(59){[1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(60)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(61)1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(62)1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二

甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(63)1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(64)1-(4-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(65)1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(66)1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(67)1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(68)1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸、

(69)1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(70)1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-

羧酸、

(71)1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(72)1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(73)1-(5-{5-[3-乙氧基-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(74)1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸、

(75)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(76)1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(77)1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(78)1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)

環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(79)1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(80)1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(81)1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(82)1-(4-{7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(83)1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(乙基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(84)1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟苯基)哌啶-4-羧酸、

(85)1-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-甲基苯基)哌啶-4-羧酸、

(86)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]丙酸、

(87)1-(5-{7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-5-[6-丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(88)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(89)3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(90)3-[4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(91)3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(92)3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(93)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-

2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(94){[1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(95){[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(96)3-[4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(97)3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(98)3-[4-(4-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(99)3-[4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(100)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(101)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]

丁酸、

(102)3-[4-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(103)3-[4-(4-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(104)3-[(2S)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(105)3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(106)[1-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(107)3-[4-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(108)3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(109)3-[(2S)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)

環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基
哌啶-1-基]丙酸、

(110){[1-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊
基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]
氧基}乙酸、

(111)3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-雙(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基
甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-
3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(112)2,2-二氟-3-{[1-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基
甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌
啶-4-基]胺基}丙酸、

(113){[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-
(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-
2-基)-3-氟哌啶-4-基]胺基}乙酸、

(114)3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基
甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌
啶-1-基]丁酸、

(115)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲
氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-
基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(116){[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-
2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶
-4-基]氧基}乙酸、

(117)3-[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(118){[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基](甲基)胺基}乙酸、

(119)3-[4-(5-{7-[[1-(丁氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(120)3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(121)3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(122){[1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(123)3-[(2R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(124)3-[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌

吡-1-基]丙酸、

(125){[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(126)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(127)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(128)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(129)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(130)3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(131)3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(132)3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基

基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(133)3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(134)[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(135)3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(136){[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(137){[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(138)[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-磺醯基]乙酸、

(139)[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(140)[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(141)[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(142)[(3R)-4-(5-{5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(143)3-[(2R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(144)3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(145){[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(146)1-(4-{5-[6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(147)3-[(2R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-

基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(148)[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(149){[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(150){[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(151){[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(152){[1-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(153)1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(154)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(155)3-[(2R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲

氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(156)3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(157)1-(5-{5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(158)1-(4-{5-[4-環丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(159){[1-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(160)3-[(3R)-4-(5-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(161){[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(162)3-[4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(163)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲

氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(164)[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(165)[(3R)-4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(166)3-[4-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(167)3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基]丙酸、

(168){[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}乙酸、

(169)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}胺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(170){[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(171)1-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(172){[1-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸、

(173){[1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-基]硫基}乙酸、

(174)[4-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸、

(175)[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸、

(176)3-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]丙酸、

(177)[4-(3-氯-4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-1-基]乙酸、

(178)3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)哌啶-

1-基]丙酸、

(179)3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]丙酸、

(180)[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]乙酸、

(181)1-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(182)1-(4-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(183)1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(184)1-(4-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(185)1-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(186){1-[(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)甲基]哌啶-4-基}乙酸、

(187)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-4-羥基哌啶

-1-基]丙酸、

(188)3-[4-(5-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(189)3-[4-(6-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-3-基)哌啶-1-基]丙酸、

(190)3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(191)3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(192)3-[4-(4-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(193)3-[4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、

(194)3-[4-(5-{5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(195)3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基

甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(196)3-[(2S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(197)3-[(3S)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(198)[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(199)[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(200)[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(201)3-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基]丙酸、

(202)[(3R)-4-(5-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(203)[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]乙酸、

(204)1-(4-{5-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(205)1-(4-{5-[5-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-4-羧酸、

(206)3-[(3R)-4-(4-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(207)3-[(3R)-4-(4-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(208)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(209)5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-(5-{4-[(1H-四唑-5-基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺、

(210)5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N-{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}-N-甲基-2-(5-{4-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]哌啶-1-基}吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺、

(211)N-{2-[4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙基}甲磺醯胺、

(212)3-[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯基)哌啶-1-基]丙酸、或

(213)[4-(4-{5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}苯甲醯基)哌啶-1-基]乙酸。

【第10項】

如請求項1至8中任一項之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中氮雜苯并咪唑化合物為以下之(1)~(12)之任一種化合物：

(1)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

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

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

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

-4-基]氧基}乙酸、

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

(6)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

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

(8)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(9)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(10){[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(11)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、或

(12)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲

氧基甲基)環戊基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸。

【第11項】

如請求項9之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物，其中氮雜苯并咪唑化合物為以下之(1)~(12)之任一種化合物：

(1)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

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

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

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

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

(6)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基}(甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

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

(8)1-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸、

(9)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(乙氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、

(10){[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]氧基}乙酸、

(11)3-[(3R)-4-(5-{5-[2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環己基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸、或

(12)3-[(3R)-4-(5-{5-[6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]甲基} (甲基)胺基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基]丙酸。

【第12項】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至11中任一項之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物作為有效成分。

【第13項】

一種M3正向別構調節劑(PAM)，其含有如請求項1至11中任一項之

氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物作為有效成分。

【第14項】

一種與M3受體相關之膀胱/尿路系疾病中之排尿障礙或蓄尿障礙、青光眼或糖尿病之預防劑或治療劑，其含有如請求項1至11中任一項之氮雜苯并咪唑化合物或其於醫藥上容許之鹽、或其水合物作為有效成分。

【第15項】

如請求項14之預防劑或治療劑，其中與M3受體相關之膀胱/尿路系疾病中之排尿障礙或蓄尿障礙係由低活動膀胱、低張力膀胱、無收縮膀胱、逼尿肌活動低下、神經源性膀胱、尿道鬆弛不全或逼尿肌-外尿道括約肌共濟失調所引起。