



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201625614 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104140222

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 01 日

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

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/22 日本

2014-267213

(71)申請人：富士藥品股份有限公司 (日本) FUJIYAKUHIN CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：佐藤隆弘 SATO, TAKAHIRO (JP)；永山幸帆 NAGAYAMA, SACHIHO (JP)；吉野泰裕 YOSHINO, YASUHIRO (JP)；井上勗 INOUE, TSUTOMU (JP)；加藤宏茂 KATO, HIROSHIGE (JP)；兩田淳一郎 UDA, JUNICHIRO (JP)；稻葉真里 INABA, MASATO (JP)；矢本典子 YAMOTO, NORIKO (JP)；谷口哲也 TANIGUCHI, TETSUYA (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 110 頁

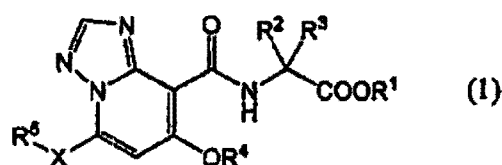
(54)名稱

新穎雜環衍生物

NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES

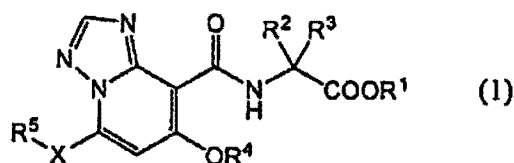
(57)摘要

本發明係關於一種下述通式(1)所表示之化合物，



[上述式中，X 表示氧原子、亞胺基、硫原子、亞磺醯基或磺醯基，R¹、R² 及 R³ 分別獨立表示氫原子或 C₁-C₆ 之烷基，R⁴ 表示氫原子、C₁-C₆ 之烷基或芳烷基，R⁵ 表示烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基]。該化合物具有優異之 EPO 產生促進作用，作為藥物有用。

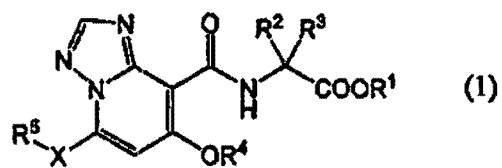
The present invention relates to the compound represented by the following formula (1)



[in the formula, X represents an oxygen atom, an imino group, a sulfur atom, sulfinyl, or sulfonyl, R¹, R² and R³ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group, R⁴ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, or an arylalkyl group, and R⁵ represents an alkyl group, an alkenyl group, an

alkynyl group, an aryl group, or a heteroaryl group]. By having an excellent activity of promoting EPO production, the compound is useful as a pharmaceutical agent.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104140222

※ 申請日：104.12.1

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437, 31/438 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

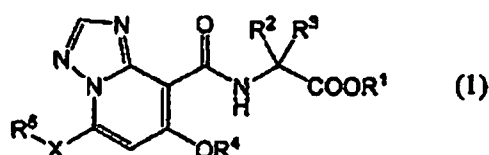
【發明名稱】

新穎雜環衍生物

NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES

【中文】

● 本發明係關於一種下述通式(1)所表示之化合物，



[上述式中，

X表示氧原子、亞胺基、硫原子、亞磺醯基或磺醯基，

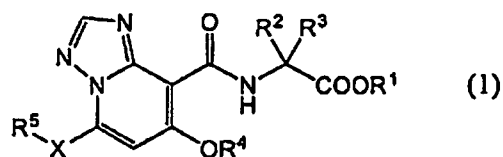
R¹、R²及R³分別獨立表示氫原子或C₁-C₆之烷基，

● R⁴表示氫原子、C₁-C₆之烷基或芳烷基，

R⁵表示烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基]。該化合物具有優異之EPO產生促進作用，作為藥物有用。

【英文】

The present invention relates to the compound represented by the following formula (1)



[in the formula, X represents an oxygen atom, an imino group, a sulfur atom, sulfinyl, or sulfonyl, R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group, R^4 represents a hydrogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or an arylalkyl group, and R^5 represents an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, or a heteroaryl group]. By having an excellent activity of promoting EPO production, the compound is useful as a pharmaceutical agent.

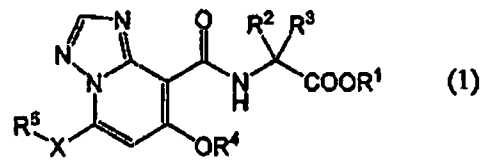
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎雜環衍生物

NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係關於一種具有紅血球生成素(EPO，Erythropoietin)產生促進作用之新穎雜環衍生物。

【先前技術】

EPO為主要於腎臟、一部分肝臟中產生之包含165個胺基酸之糖蛋白激素，促進紅血球胚細胞系幹細胞(前驅細胞)之分化誘導，產生成熟紅血球。血中之EPO濃度與紅血球產生存在正的相關關係，又，紅血球數之增加暗示EPO濃度持續之重要性(非專利文獻1)。

EPO之產生係由作為轉錄因子之低氧誘導性因子(HIF，hypoxia inducible factor)控制。HIF包含 α 次單元(HIF- α)與 β 次單元(HIF- β)，且根據組織內之氧濃度而表現出不同反應。於正常氧壓下，HIF- α 係由脯胺醯羧化酶(PHD)將脯胺酸殘基羧化，且由泛蛋白-蛋白酶體系統分解。

報告稱PHD中存在1~3種同功異型物，且細胞內之定位、氧分壓應答、對於HIF同功異型物之反應性等各不相同(非專利文獻2、3)。又，HIF- α 中亦存在若干同功異型物，HIF-1 α 及HIF-2 α 雖然於結構上極為類似，但表現量、定位不同(非專利文獻3)。關於HIF，亦暗示對EPO以外之低氧誘導性因子(葡萄糖轉運體1及3、乳酸脫氫酶、鐵調素(hepcidin)等)之影響(非專利文獻3、4)，但未充分闡明其生理功能。

另一方面，於低氧下HIF- α 未遭受由PHD所引起之分解而較穩定，自細胞質轉移至核內而與HIF- β 形成二聚物。HIF- α 與 β 之雜二聚物與EPO基因之低氧反應元件(hypoxia responsible element)序列結合而使轉錄亢進，從而促進EPO產生。於啮齒類、猴或人類等哺乳動物體內確認到基於PHD抑制之HIF之穩定化會促進EPO產生，隨著EPO濃度之上升而帶來紅血球之增加，且利用PHD抑制之EPO產生促進劑顯示出作為貧血治療藥之有用性(專利文獻1、2、3及非專利文獻5、6)。

例如，若因腎臟障礙等而於腎臟中發生EPO之產生降低，則血液中之EPO濃度降低，抑制紅血球之產生，而產生貧血(腎性貧血)。關於腎功能衰竭等急性腎臟疾病，已知會以較高之機率引起腎性貧血。再者，亦已知與腎臟障礙等無關而由EPO產生降低所引起之貧血。

作為針對該等疾病之主要治療方法，已知有利用基因重組人類EPO製劑(以下稱為EPO製劑)之針對慢性腎臟病(CKD, chronic kidney disease)患者之貧血治療、自儲血及早產兒貧血(anemia of prematurity)之治療、AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome, 後天性免疫不全症候群)及接受化學療法之癌症患者之貧血治療等。

又，貧血以外之疾病、即，缺血性心臟病(心絞痛、心肌梗塞等)、缺血性腦血管病(腦栓塞症、腦梗塞等)、缺血性腎臟疾病(缺血性腎功能衰竭等)、下肢缺血(阻塞性動脈硬化症、伯格氏症(Buerger's disease)、糖尿病性壞疽等)、缺血性腸炎(缺血性大腸炎等)等缺血性疾病及脂肪肝等代謝性疾病亦於對象器官或組織中位於低氧環境下，期待基於PHD抑制之HIF之穩定化對該等疾病帶來預防或治療效果(非專利文獻7、8)。

上述EPO製劑使需要定期輸血之患者銳減，改善伴隨貧血之各症狀，而對貧血患者之QOL(Quality of life, 生活品質)之改善做出較大

貢獻。然而，由於EPO製劑為糖蛋白，故而與EPO表面結合之糖鏈之結構較複雜，其糖基化較廣泛且多樣化，因此顯示出尺寸之不均一性，而難以藉由基因重組人類EPO再現性良好地製作人類血清EPO。又，由於為生物製劑故價格較高，就醫療費之方面而言亦成為患者之負擔。進而，由於投予途徑為注射，故而就防止醫療事故或減輕患者負擔之觀點而言，亦迫切希望增加可經口投予之內源性EPO之方法及/或化合物。

作為上述低分子化合物之EPO產生促進劑，業界開發出三唑并吡啶衍生物(專利文獻1)、嘧啶衍生物(專利文獻4、5)、異喹啉衍生物(專利文獻3、6)、二環吡啶衍生物(專利文獻7)、二環式雜芳香族N取代甘胺酸衍生物(專利文獻8)等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]日本專利特開2011-37841

[專利文獻2]日本專利特開2006-137763

[專利文獻3]日本專利特表2008-546644

[專利文獻4]日本專利特開2011-88840

[專利文獻5]日本專利特表2009-541351

[專利文獻6]日本專利特開2011-148810

[專利文獻7]日本專利特表2009-541486

[專利文獻8]日本專利特表2009-537558

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Elliott S et al, Erythropoietins: A common mechanism of action, Exp Hematol, 2008; 36: 1573 - 84

[非專利文獻2]Metzen E et al. Intracellular localisation of human HIF-1 α hydroxylases. J Cell Sci. 116: 1319 - 26, 2002.

[非專利文獻3]Muchnik E and Kaplan J. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia. Expert Opin Investig Drugs. 20 (5): 645 - 56, 2011.

[非專利文獻4]Calvert JW et al. Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia in neonatal rats alters the expression of HIF-1 α and its downstream target genes. J Appl Physiol (1985). 101 (3): 853 - 65, 2006.

[非專利文獻5]Matthew MM et al, HIF-prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques, blood, 2007; 110: 2140 - 7

[非專利文獻6]Flamme I et al, Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85 - 3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects, PLoS One. 2014; 9 (11): e111838. doi: 10.1371/journal.pone.0111838.

[非專利文獻7]中山恆等，作用於多樣化生命現象之低氧應答系統，實驗醫學 2012; 30: 1246 - 51

[非專利文獻8]合田亙人等，HIF所控制之能量代謝，實驗醫學 2012; 30: 1252 - 57

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的在於以提供一種具有EPO產生促進作用之新穎化合物作為課題，而提供一種對在對象器官或組織中低氧環境所產生之疾病之症狀之預防或治療、尤其是貧血之預防或治療有用之藥物。

[解決問題之技術手段]

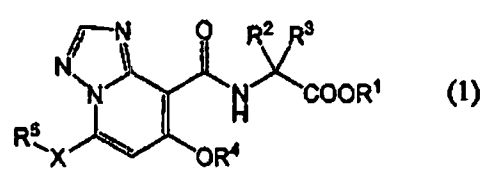
本發明者等人進行努力研究，結果發現抑制PHD，與專利文獻1

中所記載之化合物相比表現出較強之EPO產生促進作用之新穎化合物。

即，本發明提供以下之[1]至[10]。

[1]一種化合物或其藥學上所容許之鹽，其具有下述通式(1)，

[化1]



[上述式中，

X表示氧原子、亞胺基、硫原子、亞磺醯基或磺醯基，

R¹、R²及R³分別獨立表示氫原子或C₁-C₆之烷基，

R⁴表示氫原子、C₁-C₆之烷基或芳烷基，

R⁵表示可經選自取代基群中之基取代之烷基、可經選自取代基群中之基取代之烯基、可經選自取代基群中之基取代之炔基、選自取代基群且可獨立地具有1至7個取代基之芳基、選自取代基群且可獨立地具有1至7個取代基之雜芳基；取代基群表示由如下基所組成之群：可具有1至7個取代基之芳基(作為該芳基上之取代基，例示：C₁-C₆之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、可具有1至7個取代基之雜芳基(作為該雜芳基上之取代基，例示：C₁-C₆之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、C₁-C₆之烷基(於C₃-C₆烷基之情形時，碳原子彼此可鍵結而形成3至6員飽和環)、C₂-C₆之烯基、C₂-C₆之炔基、芳烷基、C₂-C₈之烷氧基羰基、鹵素原子、C₁-C₆之鹵化烷基、羥基、C₁-C₆之烷氧基、C₁-C₆之鹵化烷氧基、芳氧基、胺甲醯基、C₂-C₆之烷基羰基、氰基、羧基、

甲醯基、硝基、胺基、C₁-C₆之烷基胺基、C₁-C₆之烷基胺基羰基、C₁-C₆之烷基羰基胺基、芳基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₆之烷基磺醯基、C₁-C₆之鹵化烷基磺醯基、芳基磺醯基、C₁-C₆之烷基硫基、C₁-C₆之鹵化烷基硫基及芳基硫基]。

[2]一種醫藥組合物，其含有如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽、及藥學上所容許之載體。

[3]一種藥物，其係以如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

[4]一種EPO產生促進藥，其係以如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

[5]如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用於促進產生EPO。

[6]如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用於預防及/或治療選自慢性腎功能衰竭患者之貧血、自儲血、早產兒貧血、AIDS或接受化學療法之癌症患者之貧血、慢性貧血、缺鐵性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血及巨胚紅血球貧血中之貧血。

[7]一種如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造EPO產生促進藥。

[8]一種如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造選自慢性腎功能衰竭患者之貧血、自儲血、早產兒貧血、AIDS或接受化學療法之癌症患者之貧血、慢性貧血、缺鐵性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血及巨胚紅血球貧血中之貧血之預防及/或治療藥。

[9]一種EPO產生促進方法，其特徵在於：投予如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[10]一種選自慢性腎功能衰竭患者之貧血、自儲血、早產兒貧

血、AIDS或接受化學療法之癌症患者之貧血、慢性貧血、缺鐵性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血及巨胚紅血球貧血中之貧血之預防及/或治療方法，其特徵在於：投予如上述[1]所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[發明之效果]

本發明之化合物由於與專利文獻1中所記載之化合物相比具有持續且優異之EPO產生促進作用，因此作為慢性腎功能衰竭患者之貧血、自儲血及早產兒貧血、AIDS及接受化學療法之癌症患者之貧血、慢性貧血、缺鐵性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨胚紅血球貧血等貧血之預防藥及/或治療藥而較有用。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

以下，具體地說明本發明。

本說明書中所記載之所謂「可經取代」，係指未經取代、或具有1～5個取代基，於具有複數個取代基之情形時，該等取代基可相同亦可不同。

本說明書中所記載之所謂「烷基」，係指可為直鏈狀、支鏈狀、環狀、或該等之組合之任一種之飽和烴鏈。例如可列舉：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、異戊基、新戊基、第二戊基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、正己基、異己基、新己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、1,4-二甲基庚基、3-乙基戊基、2-丙基戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、金剛烷基、甲基環丙基、甲基環丁基、甲基環戊基、甲基環己基、甲基金剛烷基、乙基環丙基、乙基環丁基、乙基環戊基、乙基環己基、乙基金

剛烷基、乙基雙環[2.2.1]庚基等。其中，較佳為 C_1 - C_{18} 之直鏈或支鏈烷基、 C_3 - C_{18} 之環狀烷基、或該等之組合，更佳為 C_1 - C_4 之直鏈或支鏈烷基、 C_3 - C_{12} 環狀烷基、或該等之組合。

本說明書中所記載之所謂「烯基」，係指可為直鏈狀、支鏈狀、環狀、或該等之組合之任一種之具有雙鍵之不飽和烴鏈。例如可列舉：正丙烯基、正丁烯基、正戊烯基、正己烯基、正庚烯基、正辛烯基等。其中，較佳為 C_2 - C_{18} 之直鏈或支鏈烯基，更佳為 C_2 - C_{14} 之直鏈或支鏈烯基。

本說明書中所記載之所謂「炔基」，係指可為直鏈狀、支鏈狀、環狀、或該等之組合之任一種之具有三鍵之不飽和烴鏈。例如可列舉：正戊炔基、正己炔基等。其中，較佳為 C_2 - C_8 之直鏈或支鏈炔基。

本說明書中所記載之所謂「芳基」，為單環、二環或三環式芳基，亦包括一部分環具有芳香環之芳基。可較佳地列舉碳數6~14之單環、二環或三環式芳基。作為具體例，可列舉：苯基、萘基、四氫萘基、茚基、二氫茚基、菲基、蒽基等。

本說明書中所記載之所謂「雜芳基」，為單環、二環或三環式雜芳基，例如可列舉具有1~4個雜原子(氮原子、氧原子或硫原子)之單環、二環或三環之雜芳基。作為具體例，可列舉：吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并嘧啶基、苯并噻唑基、苯并二氧雜環己基、二苯并噻吩基、二苯并呋喃基、呋喃基等。

於本說明書中，取代基群表示由可具有1至7個取代基之芳基(作為該芳基上之取代基，例示： C_1 - C_6 之烷基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、可具有1至7個取代基之雜芳基(作為該雜芳

基上之取代基，例示： C_1-C_6 之烷基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基及苯基)、 C_1-C_6 之烷基(於 C_3-C_6 烷基之情形時，碳原子彼此可鍵結而形成3至6員飽和環)、 C_2-C_6 之烯基、 C_2-C_6 之炔基、芳烷基、 C_2-C_6 之烷氧基羰基、鹵素原子、 C_1-C_6 之鹵化烷基、羥基、 C_1-C_6 之烷氧基、 C_1-C_6 之鹵化烷氧基、芳氧基、胺甲醯基、 C_2-C_6 之烷基羰基、氰基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、 C_1-C_6 之烷基胺基、 C_1-C_6 之烷基胺基羰基、 C_1-C_6 之烷基羰基胺基、芳基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_6 之烷基磺醯基、 C_1-C_6 之鹵化烷基磺醯基、芳基磺醯基、 C_1-C_6 之烷基硫基、 C_1-C_6 之鹵化烷基硫基及芳基硫基所組成之群。

於通式(1)中，作為X，較佳為氧原子、硫原子、亞磺醯基或磺醯基，更佳為氧原子或硫原子。

R^1 、 R^2 及 R^3 分別獨立地表示氫原子或 C_1-C_6 之烷基，其中更佳為氫原子。

所謂「 C_1-C_6 烷基」係指可為直鏈狀、支鏈狀、環狀或該等之組合之任一種之飽和烴鏈。較佳為 C_1-C_6 之直鏈或支鏈烷基、 C_3-C_6 之環狀之烷基。作為具體例，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、正己基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

R^4 表示氫原子、 C_1-C_6 烷基或芳烷基，更佳為氫原子。

所謂「芳烷基」，係於上述芳基上鍵結有 C_1-C_6 烷基之基，例如可列舉 C_1-C_{14} 芳基- C_1-C_6 烷基。具體而言，較佳為苯基- C_1-C_6 烷基，更佳為苄基、苯乙基。

作為 R^5 所表示之烷基、烯基、芳基或雜芳基，例如，較佳為 C_1-C_{18} 之直鏈或支鏈烷基、 C_3-C_8 之環狀烷基或該等之組合、 C_2-C_{18} 之直鏈或支鏈烯基、 C_2-C_8 之直鏈或支鏈之炔基、碳數6~14之單環、二環或三環式芳基、具有1~4個雜原子(氮原子、氧原子或硫原子)之單

環、二環或三環之雜芳基。進而更佳為C₁-C₁₄之直鏈或支鏈烷基、C₃-C₁₂環狀烷基或該等之組合、C₂-C₁₄之直鏈或支鏈之烯基、C₂-C₈之直鏈或支鏈炔基、苯基、萘基、四氫萘基、茚基、二氫茚基、菲基、蒽基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、二苯并噻吩基、二苯并呋喃基、吡嗪基。

作為可對R⁵取代1~7個之取代群，較佳為由可具有1~7個取代之碳數6~14之單環、二環或三環性之芳基(作為該芳基上之取代基，例示：C₁-C₆之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、可具有1至7個取代基之具有1~4個雜原子(氮原子、氧原子或硫原子)之單環、二環或三環性之雜芳基(作為該雜芳基上之取代基，例示：C₁-C₆之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、C₁-C₆之烷基(於C₃-C₆烷基之情形時，碳原子彼此可鍵結而形成3至6員飽和環)、C₂-C₆之烯基、C₂-C₆之炔基、C₆-C₁₄芳基-C₁-C₆烷基、C₂-C₈之烷氧基羰基、鹵素原子、C₁-C₆之鹵化烷基、羥基、C₁-C₆之烷氧基、C₁-C₆之鹵化烷氧基、C₆-C₁₄芳氧基、胺甲醯基、C₂-C₆之烷基羰基、氰基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、C₁-C₆之烷基胺基、C₁-C₆之烷基胺基羰基、C₁-C₆之烷基羰基胺基、芳基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₆之烷基磺醯基、C₁-C₆之鹵化烷基磺醯基、C₆-C₁₄芳基磺醯基、C₁-C₆之烷基硫基、C₁-C₆之鹵化烷基硫基及芳基硫基所組成之群。

作為「鹵素原子」，可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。作為「芳基」，例如可列舉：苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基、菲基、蒽基等。作為「C₁-C₆之烷基」，例如可列舉：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、正己基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。作為「雜芳基」，可列舉：吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、吡嗪、苯并二氧雜環己基等。作為「烯基」，可列舉：乙烯基、丙烯基、丁烯基等。作為「C₂-C₆之炔基」，可列舉：乙炔基、丙炔基、戊炔基等。作為「芳烷基」，可列舉苄基。作為「C₂-C₆之烷氧基羰基」，可列舉：甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基等。作為「C₁-C₆之鹵化烷基」，可列舉：三氟甲基、三氟乙基等。作為「C₁-C₆之烷氧基」，可列舉：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基等。作為「C₁-C₆之鹵化烷氧基」，可列舉：三氟甲氧基、三氟乙氧基等。作為「芳氧基、胺甲醯基」，可列舉：苯氧基、第三丁氧基胺甲醯基、苄基胺甲醯基等。作為「C₂-C₆之烷基羰基」，可列舉甲基羰基等。作為「C₁-C₆之烷基胺基」，可列舉：二甲基胺基、苄基胺基等。作為「C₁-C₆之烷基胺基羰基」，可列舉二甲基胺基羰基等。作為「C₁-C₆之烷基羰基胺基」，可列舉乙醯胺基等。作為「芳基胺基」，可列舉：苯基胺基、二苯基胺基等。作為「C₁-C₆之烷基磺醯基」，可列舉甲磺醯基等。作為「C₁-C₆之鹵化烷基磺醯基」，可列舉三氟甲磺醯基等。作為「芳基磺醯基」，可列舉苯基磺醯基等。作為「C₁-C₆之烷基硫基」，可列舉：甲基硫基、異丙基硫基等。作為「C₁-C₆之鹵化烷基硫基」，可列舉三氟甲烷硫基等。作為「芳基硫基」，可列舉苯基硫基等。

作為通式(1)之較佳之態樣，係包含上述所記載之各較佳之基之組合的化合物，例如可列舉：實施例中所記載之化合物、該等醫藥上所容許之鹽、或該等水合物、或溶劑合物等。

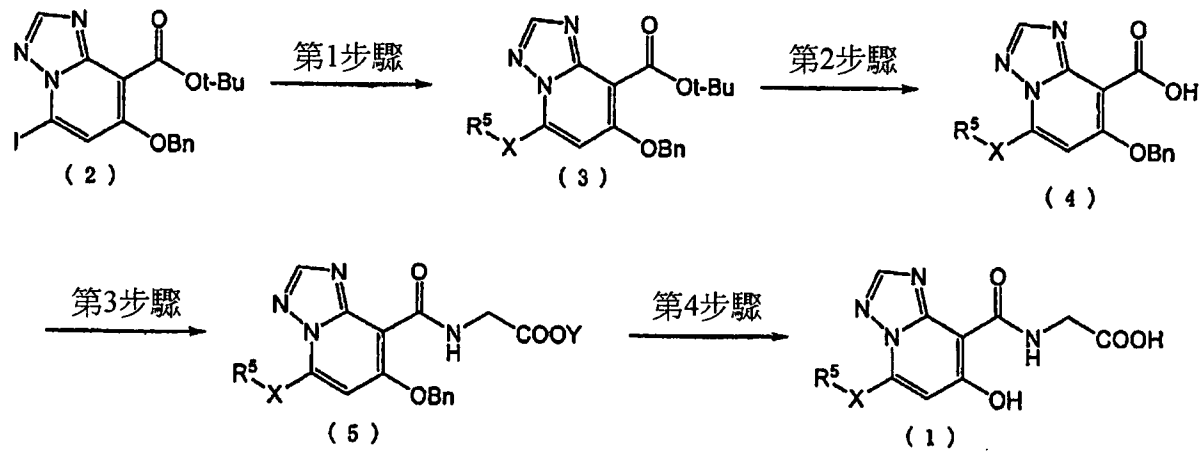
通式(1)所表示之本發明之化合物或其醫藥上所容許之鹽、水合物、溶劑合物有根據取代基之種類而存在基於雙鍵之幾何異構物或互變異構物之情形，或可根據不對稱碳原子之存在而存在光學異構物或

非鏡像異構物之情形。於本發明中，包含使該等異構物單離而成者、或混合物之全部。

本發明之化合物及醫藥上所容許之鹽、水合物、溶劑合物之製造方法可藉由各種公知技術而製造。此時，根據官能基之種類，存在藉由將該官能基於原料或中間物之階段取代為適當之保護基，而於製造技術方面有效之情形。作為此種官能基，可列舉：胺基、羥基、羧基等。於向該官能基導入保護基而進行製造之情形時，藉由在各製造階段中適時去除保護基，可獲得所需之化合物。作為此種保護基之種類、移除方法，例如可列舉有機合成中之保護基，第3版(Protective Groups in Organic Synthesis: Third Edition)(Greene、Wuts著)中所記載之方法等。以下對本發明之化合物(1)之代表性製造方法進行說明。

本發明之化合物之製造方法並無特別限定，例如可根據下述製造方法而製造。

[化2]



(式中，Y為甲基、第三丁基等羧基之保護基，其他符號與上述含義相同)

第1步驟：依據常法向依據專利文獻1而製造之化合物(2)導入取代基或者其前驅物，藉此可獲得化合物(3)。例如於X為S之情形時，

使化合物(2)於加熱條件下，於乙酸鈮、三(二亞苺基丙酮)二鈮等鈮觸媒、4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒨、1,1-雙(二-第三丁基磷基)二茂鐵、雙[2-(二苺基磷基)苺基]醚等配體及二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸鈰、碳酸鈉、磷酸鉀、第三丁醇鉀等鹼之存在下，於1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、甲苺、環戊基甲醚等溶劑中，與硫醇(R^5SH)進行反應，藉此可獲得化合物(3)。又，於X為O之情形時，使化合物(2)於低溫或加熱條件下，於碘化銅、溴化銅、氯化銅、氧化銅等銅觸媒、2-環己酮羧酸乙酯、1,10-啡啉、(2-吡啶基)丙酮、吡啶甲酸等配體及碳酸鉀、碳酸鈰、磷酸鉀等鹼之存在下，於二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、1,4-二噁烷、甲苺等溶劑中，與苺酚(R^5OH)進行反應，藉此可獲得化合物(3)。

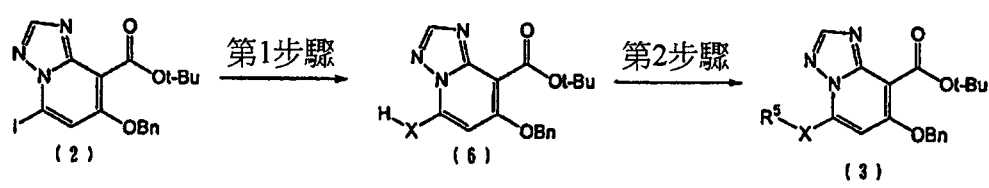
第2步驟：依據常法對化合物(3)之第三丁氧基羰基進行去保護，藉此可獲得化合物(4)。例如，使化合物(3)於低溫或加熱條件下，於己烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、甲苺、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、四氫呋喃、甲醇、乙醇、2-丙醇、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、水等單獨或混合溶劑中，與對甲苺磺酸、甲磺酸、三氟化硼、三氯化硼、三溴化硼、三氯化鋁、氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸等酸進行反應，藉此可獲得化合物(4)。又，使化合物(3)於加熱條件下，於甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈等溶劑與水之混合溶劑中，與氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等鹼進行反應，藉此可獲得化合物(4)。

第3步驟：依據常法使化合物(4)與 H_2NCH_2COOY 所表示之甘胺酸衍生物縮合，藉此可獲得化合物(5)。例如，使化合物(4)於低溫或加熱條件下，於N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、四氫呋喃、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲苺等溶劑中，於二環己基碳二醯亞胺、1,1'-羰基二

咪唑、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺或其鹽、二苯基疊氮基磷酸酯等縮合劑及視需要之N-羥基丁二醯亞胺、1-羥基苯并三唑、二甲基胺基吡啶等之存在下，視需要添加碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸銨、三乙基胺、二異丙基乙基胺、咪啉、吡啶等鹼，與 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOY}$ 所表示之甘胺酸衍生物進行反應，藉此可獲得化合物(5)。

第4步驟：依據常法對化合物(5)之苄基及羧基之保護基進行去保護，藉此可獲得化合物(1)。例如，於Y為甲基之情形時，使化合物(5)於加熱條件下，於三氟乙酸等酸溶劑中，視需要於苯甲醚、硫代苯甲醚、二甲硫醚等之存在下進行反應，藉此可對苄基進行去保護。或者，使化合物(5)於室溫或加熱條件下，於氫氣氣氛下，於常壓或加壓條件下，於己烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙酸乙酯、乙酸、水等單獨或混合溶劑中，於鈀碳、氫氧化鈉、氧化鉑、鉑碳、雷氏鎳等觸媒之存在下進行氫化，藉此可對苄基進行去保護。繼而，於低溫或加熱條件下，於甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈等溶劑與水之混合溶劑中，與氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等鹼進行反應，藉此可獲得化合物(1)。例如，於Y為第三丁基之情形時，使化合物(5)於加熱條件下，於三氟乙酸等酸溶劑中，視需要於苯甲醚、硫代苯甲醚、二甲硫醚等之存在下進行反應，藉此可獲得化合物(1)。

[化3]



(式中， R^5 及X與上述含義相同)

第1步驟：於X為S之情形時，使化合物(2)於低溫或加熱條件下，於N,N-二甲基甲醯胺等溶劑中，與硫化鈉等進行反應，藉此可獲得化合物(6)。於X為O之情形時，使化合物(2)於低溫或加熱條件下，於二乙二醇單乙醚等溶劑中，與氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等進行反應，藉此可獲得化合物(6)。

第2步驟：於X為S及O之情形時，使化合物(6)於四氫呋喃、甲苯等溶劑中，與偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二異丙酯等偶氮二甲酸酯及三苯基磷、醇(R^5OH)進行反應，藉此可獲得化合物(3)。又，於X為S及O之情形時，使化合物(6)於低溫或加熱條件下，於三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉、磷酸鉀、第三丁醇鉀、氫化鈉等鹼之存在下，於1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、環戊基甲醚等溶劑中，與 R^5L (L為OMs、OTs、Br、Cl、I等脫離基)進行反應，藉此可獲得化合物(3)。

通式(1)之化合物於以鹽之形式使用之情形時，鹽之種類只要為藥學上所容許之鹽，則並無特別限定，例如可藉由與鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、乙酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、乳酸、丁酸、胺基酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣、鈉烷氧化物、葡甲胺、胺丁三醇、乙醇胺、二乙醇胺等進行處理而製成鹽。

作為通式(1)之化合物之藥學上可容許之水合物，可列舉二分之一水合物、一水合物、二水合物等作為示例。又，由於通式(1)之化合物亦存在以溶劑合物之形式存在之情形，因此亦包括溶劑合物。

如上所述般製造之本發明之通式(1)之化合物可於游離之狀態下，或以其鹽之形式，藉由作為通常之化學操作之萃取、濃縮、蒸餾

去除、結晶、過濾、再結晶、各種層析法等進行單離、精製。於化合物(1)含有光學異構物、立體異構物、位置異構物之情形時，可藉由分級再結晶法、手性管柱法、非鏡像異構物法等將各自單離。

如下述實施例所示，本發明之化合物與專利文獻1中所記載之化合物相比具有持續且優異之EPO產生促進作用，因此作為慢性腎功能衰竭患者之貧血、自儲血、早產兒貧血、AIDS、接受化學療法之癌症患者之貧血、慢性貧血、缺鐵性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨胚紅血球貧血等貧血之預防藥及/或治療藥而較有用。

含有通式(1)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、水合物、溶劑合物而成之醫藥組合物的投予可為利用錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投予、或利用靜脈內、肌內等之注射劑、栓劑、滴眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等之非經口投予之任一種形態。

於使用含有通式(1)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、水合物、溶劑合物而成之醫藥組合物作為上述醫藥製劑之情形時，製劑用添加物之種類只要為藥學上所容許之載體，則並無特別限定，可單獨使用或適當組合使用基劑、賦形劑、潤滑劑、包衣劑、糖衣劑、濕潤劑、結合劑、崩解劑、溶劑、助溶劑、溶解劑、溶解助劑、懸浮劑、分散劑、乳化劑、界面活性劑、等張劑、緩衝劑、pH值調節劑、舒緩劑、防腐劑、保存劑、穩定劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等。

本發明之化合物或含有該化合物之醫藥組合物之投予量及投予次數可根據症狀、年齡、性別、劑形、併用藥劑之種類等而適當選擇，通常可於0.1~1000 mg/日/人、較佳為1~500 mg/日/人之範圍內，1天1次或分成數次投予。又，本發明之醫藥組合物不僅可單獨投予，亦可與具有相同藥效之其他藥物及/或具有不同藥效之其他藥物

併用。

[實施例]

以下，列舉實施例及參考例具體地說明本發明，但本發明並不受下述實施例所限定。

實施例、參考例中之縮寫之含義如下所述。THF：四氫呋喃、DMSO：二甲基亞砜、DMF：N,N-二甲基甲醯胺、HMPA：六甲基磷酸三醯胺、Pd-C：鈀碳、¹H-NMR：質子核磁共振光譜、CDCl₃：氘化氯仿、Hz：赫茲、J：偶合常數、m：多重峰、quint：五重峰、q：四重峰、dt：雙三重峰、t：三重峰、d：雙峰、s：單峰、br：寬峰、M：莫耳濃度。再者，NMR表示270 MHz核磁共振光譜，並使用TMS(四甲基矽烷)作為內部標準物質。MS表示質譜分析，使用ESI(電噴霧電離法)作為離子化法。

參考例1：7-苄氧基-5-苯基硫基[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

將苯硫醇(54 mg)、7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(10 mg)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(13 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(120 mg)混合至二噁烷溶劑(2.0 mL)中，於氬氣氣氛下，於100℃下進行0.5小時加熱攪拌。反應結束後，將不溶物過濾去除，並對溶劑進行減壓蒸餾去除。對殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行精製，而獲得標題化合物(147 mg、77%)。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 1.57 (9H, s), 4.92 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.08 - 7.18 (2H, m), 7.24 - 7.35 (3H, m), 7.47 - 7.65 (5H, m), 8.33 (1H, s).

參考例2：7-苄氧基-5-苯基硫基[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羧酸

將參考例1中所獲得之化合物(484 mg)溶解於甲苯(3.8 mL)、乙酸乙酯(1.2 mL)中，於室溫下，歷時10分鐘以上添加溶解於乙酸乙酯

(0.5 mL)中之甲磺酸(429 mg)。於室溫下攪拌3小時後，對所析出之結晶進行濾取。使所獲得之結晶溶解於DMF(7.0 mL)及DMSO(2.0 mL)中，於0°C下歷時10分鐘以上滴加水(20 mL)。對所析出之結晶進行濾取，而獲得標題化合物(311 mg、74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.09 (2H, s), 6.27 (1H, s), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.26 - 7.41 (3H, m), 7.53 - 7.75 (5H, m), 8.48 (1H, s), 13.31 (1H, brs).

實施例1：[(7-苄氧基-5-苯基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸甲酯

使參考例2中所獲得之化合物(309 mg)溶解於DMF(3.0 mL)中，於室溫下添加甘胺酸甲酯鹽酸鹽(113 mg)、1-羥基苯并三唑(138 mg)及三乙基胺(99 mg)。向該混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(173 mg)，並於室溫下攪拌一晚。向反應液中添加水(6.0 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(3.0 mL)，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和鹽水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，而獲得標題化合物(322 mg)。

實施例2：[(7-羥基-5-苯基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸甲酯

將實施例1中所獲得之化合物(313 mg)溶解於三氟乙酸(3.0 mL)中，於80°C下攪拌5小時。反應結束後，將反應液減壓濃縮，向所獲得之殘渣中添加甲醇(0.6 mL)及水(3.0 mL)，於室溫下攪拌0.5小時，對所析出之結晶進行濾取。藉由管柱層析法(氯仿/乙酸乙酯 = 10/1)對其進行精製，而獲得標題化合物(216 mg)。

實施例3：[(7-羥基-5-苯基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使實施例2中所獲得之化合物(210 mg)懸浮於異丙醇(4.0 mL)中，

添加4 M氫氧化鋰水溶液(0.6 mL) 並於70℃下進行2小時加熱攪拌。反應結束後，利用6 M鹽酸(0.4 mL)中和反應液，一面緩冷一面攪拌。析出結晶後添加水(2.0 mL)，並進行濾取，而獲得標題化合物(189 mg)。

參考例3：{[7-苄氧基-5-(3,4-二氯苯氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

將溴化銅(14 mg)、2-環己酮羧酸乙酯(36 mg)、碳酸鉀(684 mg)混合至DMSO(3 mL)中，於室溫下攪拌30分鐘。將3,4-二氯苯酚(99 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(452 mg)溶解於DMSO(5 mL)中並添加至反應溶液中，並於室溫下進行48小時攪拌。向反應溶液中添加乙酸乙酯，將不溶物濾去後，利用水、飽和鹽水將濾液洗淨，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。對溶劑進行減壓蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)進行精製，而獲得標題化合物(377 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 5.16 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 3.0, 8.9$ Hz), 7.20 - 7.45 (6H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.31 (1H, s).

實施例4：{[7-苄氧基-5-(3,4-二氯苯氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸第三丁酯

將參考例3中所獲得之化合物(377 mg)，以與參考例2相同之方式製成羧酸後，使用甘胺酸第三丁酯鹽酸鹽，以與實施例1相同之方式獲得標題化合物(183 mg)。

實施例5：{[5-(3,4-二氯苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將實施例4中所獲得之化合物(183 mg)溶解於三氟乙酸(2 mL)中，添加硫代苯甲醚(83 mg)，於80℃下攪拌2小時。對溶劑進行減壓

蒸餾去除，並添加甲醇(0.5 mL)、水(2 mL)。對所析出之結晶進行濾取，利用二乙醚/己烷 = 1/1洗淨，而獲得標題化合物(75 mg)。

實施例6：{[5-(3,5-二甲基苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3,5-二甲基苯硫醇(182 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(500 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理獲得標題化合物(160 mg)。

實施例7：{[5-(2,3-二甲基苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將2,3-二甲基苯硫醇(138 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(226 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(55 mg)。

實施例8：{[5-(3-氟苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-氟苯硫醇(62 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(160 mg)。

實施例9：{[5-(3,5-二氟苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3,5-二氟苯硫醇(65 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(85 mg)。

實施例10：{[5-(3,4-二氟苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3,4-二氟苯硫醇(77 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進

行處理，獲得標題化合物(55 mg)。

實施例11：{[5-(3,5-二氯苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3,5-二氯苯硫醇(83 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(199 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(112 mg)。

實施例12：{[7-羥基-5-(4-三氟甲氧基苯基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將4-三氟甲氧基苯硫醇(86 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(107 mg)。

實施例13：{[5-(聯苯-3-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-苯基苯硫醇(104 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(99 mg)。

實施例14：{[5-(2-氯-5-氟苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將2-氯-5-氟苯硫醇(93 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(226 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(72 mg)。

實施例15：{[5-(3-氯-5-氟苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-氯-5-氟苯硫醇(85 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(30 mg)。

實施例 16：{[5-(3-氯-5-甲基苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-氯-5-甲基苯硫醇(85 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(104 mg)。

實施例 17：{[5-(3-氟-5-甲基苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-氟-5-甲基苯硫醇(71 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(201 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(103 mg)。

實施例 18：{[5-(3-氟-5-三氟甲基苯基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-氟-5-(三氟甲基)苯硫醇(72 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(166 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(87 mg)。

參考例 4：3-氯-5-三氟甲基苯硫醇

將3-氯-5-三氟甲基苯酚(362 mg)與吡啶(2 mL)混合，於冰浴冷卻下滴加三氟甲磺酸酐(777 mg)。於冰浴冷卻下攪拌1小時後，添加2 M 鹽酸，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，而獲得3-氯-5-三氟甲基苯基三氟甲磺酸酯。將該3-氯-5-三氟甲基苯基三氟甲磺酸酯與3-巰基丙酸2-乙基己酯(203 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(21 mg)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(27 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.49 mL)混合至二噁烷溶劑(2.0 mL)中，於氬氣氣氛下，於100°C下進行20分鐘加熱攪拌。反應結束後，將不溶物過濾去除，並對溶劑進行減壓蒸餾去除。對殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=

10/1)進行精製，而獲得3-(3-氯-5-三氟甲基苯基硫基)-丙酸2-乙基己酯。將該3-(3-氯-5-三氟甲基苯基硫基)-丙酸2-乙基己酯溶解於THF(6 mL)中，於冰浴冷卻下添加第三丁醇鉀之THF溶液(1.0 M、2 mL)，並於相同溫度下攪拌30分鐘。反應結束後，於冰浴冷卻下添加1 M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，並對所獲得之殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 10/1)進行精製，而獲得3-氯-5-三氟甲基苯硫醇(136 mg、3步驟、產率35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.65 (1H, s), 7.39 (2H, s), 7.43 (1H, s).

實施例19：({5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基硫基]-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基)乙酸

將參考例4中所獲得之化合物(136 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(288 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(48 mg)。

實施例20：{[5-(2,3-二甲基苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,3-二甲基苯酚(119 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(125 mg)。

實施例21：{[5-(3,5-二氯苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3,5-二氯苯酚(72 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(238 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(42 mg)。

實施例22：{[5-(聯苯-3-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將3-苯基苯酚(135 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)以與參考例3、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(75 mg)。

實施例23：{[5-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將3-氯-4-氟苯酚(110 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(226 mg)以與參考例3、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(90 mg)。

實施例24：{[5-(4-氯-2-甲基苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用4-氯-2-甲基苯酚(113 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(30 mg)。

實施例25：{[5-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用4-氟-3-三氟甲基苯酚(144 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(86 mg)。

實施例26：{[7-羥基-5-(萘-1-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將1-萘硫醇(99 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(31 mg)。

實施例27：{[5-(4-氯萘-1-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將4-氯-1-萘酚(730 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-

8-羧酸第三丁酯(304 mg)以與參考例4、實施例19相同之方式獲得標題化合物(50 mg)。

實施例28：{[7-羥基-5-(萘-1-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將1-萘酚(192 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例3、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(86 mg)。

實施例29：{[7-羥基-5-(5,6,7,8-四氫萘-1-基硫基)[1,2,4]-三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5,6,7,8-四氫萘-1-硫醇(220 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(500 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(215 mg)。

實施例30：{[7-羥基-5-(茚滿-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將與參考例7相同地合成之茚滿-4-硫醇(100 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(74 mg)。

實施例31：{[7-羥基-5-(7-三氟甲基喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用7-三氟甲基喹啉-4-苯硫醇(183 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與參考例1、實施例4相同之方式獲得標題化合物(59 mg)。

參考例5：雙(4-異喹啉)二硫醚

將4-溴異喹啉(504 mg)、3-巯基丙酸2-乙基己酯(532 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(43 mg)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(55 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.85 mL)混合至二噁烷溶劑(2.5 mL)中，

於氬氣氣氛下於100℃下進行3.5小時加熱攪拌。反應結束後，將不溶物過濾去除，並對溶劑進行減壓蒸餾去除。對殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行精製，而獲得3-(異喹啉-4-基硫基)-丙酸2-乙基己酯。將該3-(異喹啉-4-基硫基)-丙酸2-乙基己酯溶解於THF(8.0 mL)中，於-70℃下添加第三丁醇鉀之THF溶液(1.0 M、4.8 mL)，並於相同溫度下攪拌1小時。反應結束後，添加乙酸(0.35 mL)及水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，並對所獲得之殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/4)進行精製，而獲得標題化合物(290 mg、2步驟、產率75%)。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 7.61 - 7.82 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 2.2, 7.0 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 1.1, 7.0 Hz), 8.44 (1H, s), 9.21 (1H, s).

參考例6：7-苄氧基-5-(異喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

將參考例5中所獲得之化合物(78 mg)、7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(202 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(11 mg)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(13 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(156 μL)、羥基甲烷亞磺酸鈉二水合物(76 mg)混合至二噁烷溶劑(1 mL)中，於氬氣氣氛下於100℃下進行1小時加熱攪拌。反應結束後，將不溶物過濾去除，並對溶劑進行減壓蒸餾去除。對殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)進行精製，而獲得標題化合物(182 mg、84%)。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 1.56 (9H, s), 4.66 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.80 - 6.89 (2H, m), 7.07 - 7.23 (3H, m), 7.74 - 7.86 (2H, m), 8.08 - 8.20 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.48 (1H, s).

實施例32：{[7-羥基-5-(異喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡

啖-8-羰基]胺基}乙酸

將參考例6中所獲得之化合物(297 mg)以與參考例2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(168 mg)。

參考例7：7-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶

將2-溴-4-氟-1-硝基苯(820 mg)溶解於四氫呋喃(8 mL)中，於-60℃下滴加1-甲基-1-丙基基溴化鎂之THF溶液(0.5 M、24 mL)，並於相同溫度下攪拌1.5小時。反應結束後，添加飽和氯化銨水溶液，於室溫下攪拌1小時後，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，並對所獲得之殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=15/1)進行精製，而獲得標題化合物(439 mg、產率49%)。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.16 (3H, s), 2.38 (3H, s), 7.02 - 7.14 (2H, m), 7.81 (1H, brs).

參考例8：雙(5-氟-1,2,3-三甲基-1H-吡啶-7-基)二硫醚

將參考例7中所獲得之化合物(310 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，於冰浴冷卻下添加氫化鈉(60%、77 mg)、碘甲烷 (96 μL)，並於室溫下攪拌2小時。反應結束後，添加水並利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，並對所獲得之殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=50/1)進行精製，而獲得7-溴-5-氟-1,2,3-三甲基-1H-吡啶。將該7-溴-5-氟-1,2,3-三甲基-1H-吡啶以與參考例5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(309 mg、3步驟、產率115%)。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.7, 8.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.7, 8.9 Hz).

實施例33：{[5-(5-氟-1,2,3-三甲基-1H-吡啶-7-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將參考例8中所獲得之化合物(436 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(521 mg)以與參考例6、實施例32相同之方式進行處理，獲得標題化合物(230 mg)。

實施例34：{[7-羥基-5-(噁吩-2-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將2-噁吩硫醇(116 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(421 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(194 mg)。

實施例35：{[5-(5-氯噁吩-2-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將5-氯噁吩-2-硫醇(117 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(181 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(79 mg)。

實施例36：{[5-(苯并[b]噁吩-3-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將苯并[b]噁吩-3-硫醇(89 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(201 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(109 mg)。

實施例37：{[5-(苯并[b]噁吩-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將苯并[b]噁吩-4-硫醇(76 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(188 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(90 mg)。

實施例38：{[7-羥基-5-(2-甲基呋喃-3-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將2-甲基呋喃-3-硫醇(75 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]

吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(48 mg)。

實施例39：{[5-(5-氯萘-1-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-氯-1-萘酚(168 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)以與參考例4、實施例19相同之方式進行處理，獲得標題化合物(128 mg)。

實施例40：{[5-(6-氯萘-1-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將6-氯-1-萘酚(120 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)以與參考例4、實施例19相同之方式進行處理，獲得標題化合物(109 mg)。

實施例41：{[5-(5-氯萘-1-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-氯-1-萘酚(388 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)以與參考例3、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(75 mg)。

實施例42：{[7-羥基-5-(8-三氟甲基喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將4-羥基-8-三氟甲基喹啉(739 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(180 mg)以與參考例4、實施例19相同之方式進行處理，獲得標題化合物(140 mg)。

實施例43：{[5-(二苯并噻吩-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將二苯并噻吩-4-醇(165 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(379 mg)以與參考例4、實施例19相同之方式進

行處理，獲得標題化合物(73 mg)。

實施例44：{[5-羥基-5-(1-三氟甲基異喹啉-5-基氧基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1-三氟甲基-5-羥基異喹啉(183 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(58 mg)。

實施例45：[7-羥基-5-(5-三氟甲基萘-1-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-三氟甲基萘-1-硫醇(219 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(433 mg)以與參考例1、2、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(195 mg)。

實施例46：[7-羥基-5-(5-甲基萘-1-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-甲基萘-1-硫醇(0.58 g)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(1.6 g)以與參考例1、2、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(141 mg)。

實施例47：{[5-(5-氰基萘-1-基硫基)-7-羥基][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-氰基萘-1-醇(2 g)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(1.2 g)以與參考例4、實施例19相同之方式進行處理，獲得標題化合物(199 mg)。

實施例48：{[7-羥基-5-(6-三氟甲基萘-1-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將6-三氟甲基萘-1-硫醇(603 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(150 mg)。

實施例 49：{[7-羥基-5-(7-三氟甲基萘-1-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將 7-三氟甲基萘-1-硫醇(603.6 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)以與參考例 1、實施例 4、5 相同之方式進行處理，獲得標題化合物(198 mg)。

實施例 50：{[7-羥基-5-(5-三氟甲基萘-1-基氧基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將 5-三氟甲基萘-1-醇(80 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(208 mg)以與參考例 9、實施例 4、5 相同之方式進行處理，獲得標題化合物(68 mg)。

實施例 51：{[7-羥基-5-(5-甲氧基萘-1-基氧基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將 5-甲氧基萘-1-醇(106 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(329 mg)以與參考例 9、實施例 4、5 相同之方式進行處理，獲得標題化合物(45 mg)。

實施例 52：{[7-羥基-5-(5-甲基萘-1-基氧基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將 5-甲基萘-1-醇(146 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(487 mg)以與參考例 9、實施例 4、5 相同之方式進行處理，獲得標題化合物(50 mg)。

實施例 53：{[7-羥基-5-(6-甲基萘-1-基氧基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將 6-甲基萘-1-醇(100 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(316 mg)以與參考例 9、實施例 4、5 相同之方式進行處理，獲得標題化合物(97 mg)。

實施例 54：{[7-羥基-5-(6-三氟甲基萘-1-基氧基)][1,2,4]三唑并

[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用6-三氟甲基萘-1-醇(189 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(98 mg)。

實施例55：{[5-(6-氯萘-1-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用6-氯萘-1-醇(121 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(73 mg)。

實施例56：{[7-羥基-5-(8-三氟甲基異喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用8-三氟甲基異喹啉-4-硫醇(307 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(252 mg)，以與參考例2、3、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(159 mg)。

實施例57：{[7-羥基-5-(8-甲基異喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用8-甲基異喹啉-4-硫醇(64 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(150 mg)，以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(79 mg)。

實施例58：{[5-(8-氟異喹啉-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用8-氟異喹啉-4-硫醇(70 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(202 mg)，以與參考例1、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(24 mg)。

實施例59：{[5-(8-氯異喹啉-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用8-氯異喹啉-4-硫醇(152 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(404 mg)，以與參考例1、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(125 mg)。

實施例60：{[7-羥基-5-(7-三氟甲基異喹啉-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將7-三氟甲基異喹啉-4-硫醇(642 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(339 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(40 mg)。

實施例61：{[7-羥基-5-(8-甲基異喹啉-4-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用8-甲基異喹啉-4-醇(78 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與參考例2、3、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(25 mg)。

實施例62：{[5-(8-氟異喹啉-4-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用8-氟異喹啉-4-醇(152 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(420 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(46 mg)。

實施例63：{[5-(8-氯異喹啉-4-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用8-氯異喹啉-4-醇(250 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(690 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(90 mg)。

實施例64：{[5-(7-氯喹啉-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用7-氯喹啉-4-硫醇(120 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5-

α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(55 mg)。

實施例65：{[7-羥基-5-(2-三氟甲基噻唑啉-5-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-三氟甲基噻唑啉-5-硫醇(155 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(334 mg)，以與參考例1、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(135 mg)。

實施例66：{[5-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-氯苯并[b]噻吩-4-硫醇(87 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(180 mg)，以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(92 mg)。

實施例67：{[7-羥基-5-(2-三氟甲基苯并[b]噻吩-4-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-三氟甲基苯并[b]噻吩-4-硫醇(186 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(249 mg)，以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(190 mg)。

參考例9：5-(苯并[b]噻吩-4-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

將苯并[b]噻吩-4-醇(130 mg)、7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(289 mg)、碘化銅(147 mg)、1,10-啡啉(152 mg)、碳酸銨(423 mg)混合至甲苯溶劑(3.0 mL)中，於氫氣氣氛下，於100°C下攪拌1小時。反應結束後，將不溶物過濾去除，並對溶劑進行減壓蒸餾去除。對殘渣藉由管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/2)進行精製，而獲得標題化合物(220 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 4.92 (2H, s), 5.83 (1H, s), 7.07 -

7.20 (4H, m), 7.22 - 7.28 (3H, m), 7.41 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.36 (1H, s).

實施例68：{[5-(苯并[b]噻吩-4-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將參考例9中所獲得之化合物(220 mg)以與參考例2、實施例1~3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(146 mg)。

實施例69：{[7-羥基-5-(3-甲基苯并[b]噻吩-7-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-甲基苯并[b]噻吩-7-硫醇(108 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(213 mg)，以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(155 mg)。

實施例70：{[7-羥基-5-(3-三氟甲基苯并[b]噻吩-7-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-三氟甲基苯并[b]噻吩-7-硫醇(404 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(231 mg)，以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(155 mg)。

實施例71：{[5-(苯并[b]噻吩-7-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用苯并[b]噻吩-7-醇(110 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(255 mg)，以與參考例9、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(91 mg)。

實施例72：{[7-羥基-5-(3-甲基苯并[b]噻吩-7-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-甲基苯并[b]噻吩-7-醇(117 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(247 mg)，以與參考例9、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(105 mg)。

實施例73：{[7-羥基-5-(3-三氟甲基苯并[b]噻吩-7-基氧基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-三氟甲基苯并[b]噻吩-7-醇(227 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(246 mg)，以與參考例9、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(88 mg)。

實施例74：{[5-(4-氯苯并[b]噻吩-7-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-氯苯并[b]噻吩-7-醇(123 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(252 mg)，以與參考例9、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(114 mg)。

實施例75：{[7-羥基-5-(7-三氟甲基苯并[b]噻吩-3-基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用7-三氟甲基苯并[b]噻吩-3-硫醇(201 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(301 mg)，以與參考例1、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(214 mg)。

實施例76：{[5-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用苯并[b]噻吩-3-酮(554 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(987 mg)，以與參考例9、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(76 mg)。

實施例77：{[5-(6-氯苯并呋喃-3-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用6-氯苯并呋喃-3-硫醇(113 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(214 mg)，以與參考例1、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(136 mg)。

實施例78：{[7-羥基-5-(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-7-基硫基)][1,2,4]

三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用 1,2,3-三甲基-1H-吡啶-7-硫醇(138 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(288 mg)，以與參考例 1、2、實施例 1~3 相同之方式獲得標題化合物(111 mg)。

實施例 79：{[5-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用 3-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-硫醇(198 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與參考例 1、實施例 4、5 相同之方式獲得標題化合物(90 mg)。

實施例 80：{[7-羥基-5-(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-4-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用 1,2,3-三甲基-1H-吡啶-4-硫醇(132 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(279 mg)，以與參考例 1、2、實施例 1~3 相同之方式獲得標題化合物(159 mg)。

實施例 81：{[7-羥基-5-(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-4-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用 1,2,3-三甲基-1H-吡啶-4-醇(254 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(550 mg)，以與參考例 2、3、實施例 1~3 相同之方式獲得標題化合物(41 mg)。

實施例 82：{[5-{9H-芴-1-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將 9H-芴-1-醇(165 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(474 mg)以與參考例 9、實施例 4、5 相同之方式進行處理，獲得標題化合物(31 mg)。

實施例 83：{[5-(二苯并呋喃-4-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用二苯并呋喃-4-醇(164 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(177 mg)。

實施例84：{[5-(二苯并噻吩-4-基氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用二苯并噻吩-4-醇(178 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(78 mg)。

實施例85：{[5-(二苯并呋喃-4-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將二苯并呋喃-4-硫醇(603 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(78 mg)。

實施例86：{[7-羥基-5-(菲-1-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用菲-1-醇(173 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(125 mg)。

實施例87：{[7-羥基-5-(5,6,7,8-四氫萘-1-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5,6,7,8-四氫萘-1-醇(1 g)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(2 g)以與參考例9、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(667 mg)。

實施例88：{[7-羥基-5-(5-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-醇(100 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三

唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(316 mg)以與參考例9、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(97 mg)。

實施例89：{[7-羥基-5-(茚滿-4-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用茚滿-4-醇(120 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(350 mg)，以與參考例3、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(149 mg)。

實施例90：{[5-(3,5-二甲基苯氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3,5-二甲基苯酚(81 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)，以與參考例2、3、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例91：{[5-(5-氟聯苯-3-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將5-氟聯苯基-3-硫醇(135 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)以與參考例1、實施例4、5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(55 mg)。

參考例10：7-苄氧基-5-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

使7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(1.0 g)溶解於二乙二醇單乙醚(7.0 mL)中，並於0°C下攪拌30分鐘。其後，添加8 N氫氧化鈉(2.5 mL)，升溫至室溫並攪拌3.5小時。添加檸檬酸水。對所析出之結晶進行濾取，並利用水洗淨。獲得標題化合物(756 mg、80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.43 (9H, s), 5.13 (2H, s), 5.73 (1H, s), 7.30 - 7.57 (5H, m), 8.67 (1H, s).

參考例 11：7-苄氧基-5-(2-環戊基乙氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

將參考例 10 中所獲得之化合物(200 mg)與四氫呋喃(10 mL)混合，於冰浴冷卻下依序添加 2-環戊烷乙醇(114 μ l)、偶氮二甲酸二異丙酯(235 μ l)、三苯基膦(315 mg)。於室溫下攪拌 2 小時後，對溶劑進行減壓蒸餾。對所獲得之殘渣藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/1)進行精製，而獲得標題化合物(148 mg、57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 - 1.26 (3H, m), 1.49 - 1.68 (11H, m), 1.81 - 2.04 (6H, m), 4.29 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.26 (1H, s), 6.08 (1H, s), 7.35 - 7.47 (5H, m), 8.26 (1H, s).

實施例 92：{[7-羥基-5-(2-甲基丁基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用 2-甲基丁硫醇(63 mg)及 7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)，以與實施例 8 相同之方式獲得標題化合物(71 mg)。

實施例 93：(S)-{[7-羥基-5-(2-甲基丁基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用 (S)-2-甲基丁醇(71 mg)及參考例 15 中所獲得之化合物(200 mg)，與參考例 11、實施例 2 相同地進行後，使所獲得之殘渣懸浮於異丙醇(1.5 mL)中，添加 4 M 氫氧化鋰水溶液(0.5 mL)並於室溫下攪拌 4 小時，反應結束後，利用 2 M 鹽酸中和反應液，利用水、飽和鹽水洗淨利用乙酸乙酯萃取而得之有機層後，利用無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，然後對溶劑進行減壓蒸餾去除，而獲得標題化合物(35 mg)。

實施例 94：{[7-羥基-5-甲基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲醇(1 mL)及參考例 15 中所獲得之化合物(200 mg)，以與參

考例11、實施例2、3相同之方式獲得標題化合物(42 mg)。

實施例95：[(7-羥基-5-丙基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用丙硫醇(40 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(28 mg)。

實施例96：{[7-羥基-5-(3,3,3-三氟丙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3,3,3-三氟丙硫醇(173 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(201 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(74 mg)。

實施例97：[(7-羥基-5-丁基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用丁醇(80 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(117 mg)。

實施例98：{[7-羥基-5-{3-甲基丁基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-甲基丁硫醇(55 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例99：{[5-(3,3-二甲基丁基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3,3-二甲基丁基-4-甲基苯磺酸鹽(95 mg)及參考例15中所獲得之化合物(125 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(39 mg)。

實施例100：{[7-羥基-5-(2,2-二甲基丁基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-

α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,2-二甲基丁醇(110 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與參考例11、實施例5相同之方式獲得標題化合物(95 mg)。

參考例12：3-[7-苄氧基-8-(第三丁氧基羰基甲基胺甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-5-基硫基]丙酸3-乙基己酯

將3-巰基丙酸-3-乙基己酯(4.74 g)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(9.04 g)以與參考例1、及實施例4相同之方式進行處理，獲得標題化合物(9.85 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 - 0.97 (6H, m), 1.19 - 1.66 (17H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.06 (2H, dd, $J = 5.7, 6.0$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.43 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.25 - 7.59 (5H, m), 8.02 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.57 (1H, brs).

參考例13：[(7-苄氧基-5-巰基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸第三丁酯

使參考例12中所獲得之化合物(15.7 g)溶解於甲醇(60 mL)中，並於0°C下攪拌30分鐘。其後，添加甲醇鈉(2.6 g)，進而攪拌30分鐘，添加檸檬酸水。對所析出之結晶進行濾取，並利用水洗淨，而獲得標題化合物(8.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42 (9H, s), 4.00 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.54 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.31 - 7.58 (5H, m), 8.46 (1H, brs), 8.90 (1H, s), 13.77 (1H, brs).

參考例14：3-[7-苄氧基-8-(甲氧基羰基甲基胺甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-5-基硫基]丙酸3-乙基己酯

將3-巰基丙酸3-乙基己酯(2.7 g)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(5.0 g)以與參考例1、2及實施例1相同之方式進行處理，獲得標題化合物(3.85 g)。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 0.81 - 0.99 (6H, m), 1.22 - 1.49 (8H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.31 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.80 (3H, s), 4.05 (2H, dd, J = 1.6, 5.9 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.44 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.25 - 7.59 (5H, m), 8.30 (1H, s), 9.68 (1H, brs).

參考例15：[(7-苄氧基-5-巰基-[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸甲酯

將參考例14中所獲得之化合物(3.5 g)以與參考例13相同之方式進行處理，獲得標題化合物(2.24 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.66 (3H, s), 4.11 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.55 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.28 - 7.57 (5H, m), 8.55 (1H, brs), 8.90 (1H, s), 13.76 (1H, brs).

實施例101：{[5-(2-乙基丁基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-乙基丁醇(87 mg)及參考例15中所獲得之化合物(250 mg)，以與實施例93相同之方式獲得標題化合物(48 mg)。

實施例102：{[5-(1,3-二甲基丁基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-甲基-2-戊醇(105 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(30 mg)。

實施例103：{[7-羥基-5-(4,4,4-三氟丁基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲磺酸4,4,4-三氟-丁酯(309 mg)及參考例15中所獲得之化合物(279 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(104 mg)。

實施例104：[(7-羥基-5-戊基硫基[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用戊硫醇(125 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5-α]吡啶-8-

羧酸第三丁酯(451 mg)，以與實施例6相同之方式獲得標題化合物(48 mg)。

實施例105：{(7-羥基-5-(4-甲基戊基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基}乙酸

使用4-甲基戊醇(100 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(100 mg)。

實施例106：{(7-羥基-5-(3-甲基戊基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基}乙酸

使用3-甲基戊醇(100 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例107：{[7-羥基-5-(2-丙基戊基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-丙基戊烯-1-醇(147 mg)及參考例13中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(102 mg)。

實施例108：{[5-(3-乙基戊基硫基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-乙基戊烷-1-醇(131 mg)及參考例13中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(135 mg)。

實施例109：{[7-羥基-5-(戊-3-炔基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-戊炔-1-醇(32 mg)及參考例15中所獲得之化合物(130 mg)，以與參考例11、實施例5、3相同之方式獲得標題化合物(69 mg)。

實施例110：{[7-羥基-5-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲苯磺酸4,4,5,5,5-五氟戊烷酯(332 mg)及參考例15中所獲得

之化合物(279 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(210 mg)。

實施例111：[(5-己基硫基-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用己硫醇(88 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例112：[(5-己-3-炔-1-基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用3-己炔-1-羥基甲磺酸酯(143 mg)及參考例15中所獲得之化合物(350 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(57 mg)。

實施例113：[(7-羥基-5-異丙基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用2-丙硫醇(92 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(32 mg)。

實施例114：[(5-第三丁基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用2-甲基丙烷-2-硫醇(48 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例115：[(7-羥基-5-異丁基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用2-甲基丙烷-1-硫醇(48 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(73 mg)。

實施例116：{[5-(1,2-二甲基丙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1,2-二甲基-1-丙硫醇(74 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與實施例6相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例117：[(5-烯丙基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用烯丙基硫醇(53.8 mg)與7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸甲酯(300 mg)，以與參考例1、2、實施例1相同之方式獲得5-烯丙基硫基-7-苄氧基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基胺基乙酸甲酯(104 mg)。於其中添加三氟乙酸(1 mL)、三乙基矽烷(59 mg)，並於80 °C下進行6小時加熱攪拌。於減壓下進行蒸餾去除，添加二異丙醚，對析出結晶進行濾取，並進行乾燥而獲得標題化合物(55 mg)。

實施例118：[(5-環戊基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用環戊硫醇(45 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(72 mg)。

實施例119：[(5-環己基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用環己硫醇(61 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(55 mg)。

實施例120：{[5-(金剛烷-1-基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1-金剛烷硫醇(400 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]

吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(110 mg)。

實施例121：{[5-環丙基甲基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用溴甲基環丙烷(87 mg)及參考例15中所獲得之化合物(81 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(56 mg)。

實施例122：{[5-環丁基甲基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用溴甲基環丁烷(39 mg)及參考例15中所獲得之化合物(76 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(50 mg)。

實施例123：{[5-環戊基甲基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸環戊基甲酯(254 mg)及參考例15中所獲得之化合物(250 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(111 mg)。

實施例124：{[5-環己基甲基硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸環己基甲酯(75 μ L)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(85 mg)。

實施例125：{[5-(2-環己基乙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸環己基乙酯(251 mg)及參考例15中所獲得之化合物(300 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(136 mg)。

實施例126：{[5-(2-環己基丙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-環己基丙醇(102 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(119 mg)。

實施例127：{[5-(2-環丙基乙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸2-環丙基乙酯(132 mg)及參考例15中所獲得之化合物(207 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(95 mg)。

實施例128：{[5-(2-環丁基乙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸-2-環丁基乙酯(165 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例129：{[5-(2-環戊基乙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸-2-環戊基乙酯(217 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(56 mg)。

實施例130：{[5-(2-雙環[2.2.1]庚-2-基乙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將(2-雙環[2,2,1]庚-2-基乙醇(144 mg)與三乙基胺(101 mg)之混合物溶解於THF(2 mL)中，於冰浴冷卻下添加甲磺醯氯(112 mg)，於室溫下攪拌1小時。反應結束後，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機相，並利用無水硫酸鎂進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，而獲得甲磺酸2-雙環[2,2,1]庚-2-基-乙酯。使用該化合物(197 mg)及參考例15中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(116 mg)。

實施例131：{[5-(2-金剛烷-1-基乙基)硫基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸-2-金剛烷-1-基乙酯(234 mg)及參考例15中所獲

得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(71 mg)。

實施例132：{(7-羥基-5-苯乙基硫基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基}乙酸

使用2-苯基乙硫醇(92 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(250 mg)，以與參考例3、實施例32相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例133：({5-[2-(3,4-二氯苯基)乙基硫基]-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基)乙酸

使用3,4-二氯苯基乙醇(110 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(120 mg)。

實施例134：({7-羥基-5-[2-(4-甲氧基苯基)乙基硫基][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基)乙酸

使用2-(4-甲氧基苯基)乙醇(150 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(100 mg)。

實施例135：{(7-羥基-5-(2-苯基丙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基}乙酸

使用2-苯基丙醇(90 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(90 mg)。

實施例136：{(7-羥基-5-(2-甲基-2-苯基丙基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基}乙酸

使用2-甲基-2-苯基丙醇(90 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(90 mg)。

實施例137：{(7-羥基-5-(2-噻吩-2-基乙基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基}乙酸

使用2-噻吩乙醇(71 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，

以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(84 mg)。

實施例138：{[5-(3-環己基丙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲苯-4-磺酸3-環己基丙酯(112 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(50 mg)。

實施例139：{[7-羥基-5-(3-苯基丙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-苯基丙醇(110 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(89 mg)。

實施例140：{[7-羥基-5-(2-甲氧基乙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1-溴-2-甲氧基乙烷(76 μ L)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(105 mg)。

實施例141：{[7-羥基-5-(2-異丙氧基乙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-異丙氧基乙醇(73 mg)及參考例17中所獲得之化合物(200 mg)，以與參考例11、2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(44 mg)。

實施例142：{(7-羥基-5-(2-苯氧基乙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基}乙酸

使用2-苯氧基乙醇(90 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例143：{[5-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-2-基甲基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-羥基甲基-1,4-苯并二噁烷(150 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(20 mg)。

實施例144：{[5-(2,3-二苯基丙基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,3-二苯基丙醇(1.0 g)，藉由與實施例130相同之方法而獲得2,3-二苯基丙醇甲磺酸酯(1.4 g)。使用該化合物(190 mg)及參考例17中所獲得之化合物(200 mg)，以與參考例16及實施例32相同之方式獲得標題化合物(55 mg)。

實施例145：({5-[2-(2-乙基己氧基羰基)乙基硫基]-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基)乙酸

使用3-巰基丙酸2-乙基己酯(72 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(137 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(90 mg)。

實施例146：[(5-苄基硫基-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用苄基硫醇(49 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(150 mg)，以與參考例3、參考例2、實施例1~3相同之方式獲得標題化合物(21 mg)。

實施例147：{[7-羥基-5-(2-甲基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(2-甲基苄基)甲硫醇(67 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(44 mg)。

實施例148：{[7-羥基-5-(2-三氟甲基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-(三氟甲基)苄基溴(57 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(46 mg)。

實施例149：{[5-(2-氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-

8-羰基]胺基}乙酸

使用2-氟苄基溴(45 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(56 mg)。

實施例150：{[5-(2-氯苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(2-氯苄基)甲硫醇(77 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(66 mg)。

參考例16：{[7-苄氧基-5-(2-甲氧基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸甲酯

將2-甲氧基苄基氯(110 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)混合至THF溶劑(2 mL)中，添加二異丙基乙基胺(0.5 mL)，進行7小時加熱回流。將反應液濃縮，對殘渣藉由管柱層析法(氯仿/甲醇 = 50/1)進行精製，而獲得標題化合物(105 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J = 4.59$ Hz), 4.33 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.87 - 6.94 (2H, m), 7.26 - 7.50 (7H, m), 8.30 (1H, s), 9.73 (1H, brs).

實施例151：{[7-羥基-5-(2-甲氧基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用參考例16中所獲得之化合物(100 mg)，以與實施例2、3相同之方式獲得標題化合物(48 mg)。

實施例152：{[7-羥基-5-(2-三氟甲氧基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-(三氟甲氧基)苄基溴(65 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與參考例16、實施例151相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例153：{[7-羥基-5-(3-甲基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-甲基苄基溴(44 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(51 mg)。

實施例154：{[7-羥基-5-(3-三氟甲基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-(三氟甲基)苄基溴(57 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例155：{[5-(3-氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-氟苄基溴(45 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例156：{[5-(3-氯苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-氯苄基溴(49 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例157：{[7-羥基-5-(4-甲基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-甲基苄基硫醇(66 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(66 mg)。

實施例158：{[7-羥基-5-(4-三氟甲基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用[4-(三氟甲基)苄基]甲硫醇(108 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(230 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(89 mg)。

實施例159：{[5-(4-氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(4-氟苄基)甲硫醇(69 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(88 mg)。

實施例160：{[5-(4-氯苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-氯苄基硫醇(168 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與實施例6相同之方式獲得標題化合物(48 mg)。

參考例17：7-苄氧基-5-巰基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯

將7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(20 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 ml)中，於室溫下添加無水硫化鈉(6.9 g)。於室溫下攪拌30分鐘，添加飽和檸檬酸水溶液而設為酸性，添加水(400 mL)對所析出之結晶進行濾取，而獲得標題化合物(14.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 1.46 (9H, s), 5.25 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.31 - 7.57 (5H, m), 8.90 (1H, s).

實施例161：{[5-(4-氰基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-(巰基甲基)苯甲腈(73 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例6相同之方式獲得標題化合物(97 mg)。

實施例162：{[5-(4-第三丁基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(4-第三丁基苄基)甲硫醇(144 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三

唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(300 mg)，以與實施例146相同之方式獲得標題化合物(24 mg)。

實施例163：{[5-(聯苯-4-基甲基硫基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用聯苯-4-基甲硫醇(117 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(220 mg)，以與實施例146相同之方式獲得標題化合物(42 mg)。

實施例164：{[7-羥基-5-(4-甲氧基苄基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-甲氧基苄醇(134 mg)及參考例15中所獲得之化合物(300 mg)，以與參考例11、實施例2、3相同之方式獲得標題化合物(53 mg)。

實施例165：{[5-(2-氟-3-甲基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-氟-3-甲基苄基溴(48 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(47 mg)。

實施例166：{[5-(2,3-二氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,3-二氟苄基溴(49 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(56 mg)。

實施例167：{[5-(2,4-二氯苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(2,4-二氯苄基)甲硫醇(94 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(65 mg)。

實施例168：{[5-(2,4-二甲基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5-

α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將2,4-二甲基苄醇(50 mg)與四氫呋喃(2.0 mL)混合，於冰浴冷卻下依序添加三乙基胺(45 mg)及甲磺醯氯(42 mg)。於相同溫度下攪拌2小時，確認反應結束後，進而添加三乙基胺(45 mg)及參考例13中所獲得之化合物(152 mg)。於室溫下攪拌1小時後，確認反應結束。向反應液中添加水，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和鹽水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後，進行減壓濃縮。對所獲得之殘渣藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯=2/3)進行精製，而獲得{[7-苄氧基-5-(2,4-二甲基苄基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸第三丁酯。將該所獲得之化合物以與實施例5相同之方式進行處理，獲得標題化合物(50 mg)。

實施例169：{[5-(2,5-二甲基苄基硫基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,5-二甲基苄基甲基甲磺酸酯(57 mg)及參考例15中所獲得之化合物(90 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(71 mg)。

實施例170：{[5-(2,5-二氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,5-二氟苄基溴(43 mg)及參考例15中所獲得之化合物(70 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(50 mg)。

實施例171：{[5-(2,5-二氯苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,5-二氯苄基溴(57 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(52 mg)。

實施例172：{[5-(5-氯-2-氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用5-氯-2-氟苄基溴(53 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80

mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(57 mg)。

實施例173：{[5-(2-氯-5-氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-氯-5-氟苄基溴(53 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(51 mg)。

實施例174：{[5-(2-氟-5-甲基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-氟-5-甲基苄醇(80 mg)及參考例15中所獲得之化合物(90 mg)，以與實施例130相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例175：{[5-(2-氯-3,6-二氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-氯-3,6-二氟苄基溴(57 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(63 mg)。

實施例176：{[5-(2,6-二氯苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,6-二氯苄基溴(50 mg)及參考例15中所獲得之化合物(70 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(56 mg)。

實施例177：{[5-(3-氯-4-氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-氯-4-氟苄基溴(53 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(68 mg)。

實施例178：{[5-(3,5-雙-三氟甲基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3,5-雙(三氟甲基)苄基溴(95 mg)及參考例17中所獲得之化合物(92 mg)，以與實施例32相同之方式獲得標題化合物(67 mg)。

實施例179：{[5-(2,6-二甲基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5-

α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,6-二甲基苄基碘(159 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(75 mg)。

實施例180：{[7-羥基-5-(2,4,6-三甲基苄基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(2,4,6-三甲基苄基)甲硫醇(81 mg)及7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(200 mg)，以與實施例8相同之方式獲得標題化合物(64 mg)。

實施例181：{[7-羥基-5-(2,3,6-三氟苄基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,3,6-三氟苄基溴(53 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(48 mg)。

實施例182：{[7-羥基-5-(2,3,4,5,6-五氟苄基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,3,4,5,6-五氟苄基溴(46 mg)及參考例15中所獲得之化合物(60 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(33 mg)。

實施例183：{[5-(3,6-二氟-2-甲基苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

將1,4-二氟-2,3-二甲基苯(100 mg)與單氯苯(1.0 mL)混合，向混合液中添加N-溴丁二醯亞胺(150 mg)及偶氮二異丁腈(6 mg)，於90℃下攪拌4小時。反應結束後，對不溶物進行矽藻土過濾，將溶劑減壓濃縮。使用所獲得之2-溴甲基-1,4-二氟-3-甲基苯及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(73 mg)。

實施例184：{[5-(2,6-二氟苄基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,6-二氟苄醇(110 mg)及參考例13中所獲得之化合物(200

mg)，以與實施例100相同之方式獲得標題化合物(30 mg)。

實施例185：(±)-{[7-羥基-5-(1-苯基乙基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(±)-1-苯基乙基氯(106 mg)及參考例15中所獲得之化合物(140 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(113 mg)。

實施例186：{[7-羥基-5-(1,2,3,4-四氫萘-1-基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1-氯-1,2,3,4-四氫萘(80 mg)及參考例15中所獲得之化合物(94 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例187：{[7-羥基-5-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用5,6,7,8-四氫萘-2-基甲醇(274 mg)參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例130相同之方式獲得標題化合物(65 mg)。

實施例188：{[5-(苯并噻唑-2-基甲基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-苯并噻唑甲醇2-甲磺酸酯(57 mg)及參考例15中所獲得之化合物(80 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(62 mg)。

實施例189：{[7-羥基-5-(吡啶-2-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-溴甲基吡啶溴酸鹽(112 mg)及參考例15中所獲得之化合物(150 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(53 mg)。

實施例190：{[7-羥基-5-(吡啶-3-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用吡啶-3-基甲基甲磺酸酯(83 mg)及參考例15中所獲得之化合物(150 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(35 mg)。

實施例191：{[7-羥基-5-(吡啶-4-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]

吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-溴甲基吡啶溴酸鹽(136 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(101 mg)。

實施例192：{[7-羥基-5-(6-甲基吡啶-2-基甲基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用6-甲基-2-吡啶甲醇(49 mg)與參考例15中所獲得之化合物(135 mg)，以與實施例168相同之方式獲得{[7-苄氧基-5-(6-甲基吡啶-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸甲酯。將該所獲得之化合物以與實施例2及3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(70 mg)。

實施例193：{[7-羥基-5-(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用6-三氟甲基吡啶-3-基甲醇(255 mg)及參考例15中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例130相同之方式獲得標題化合物(109 mg)。

實施例194：{[5-(2,6-二氯吡啶-3-基甲基硫基)-7-羥基][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲磺酸2,6-二氯吡啶-3-基甲酯(256 mg)及參考例15中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(185 mg)。

實施例195：{[7-羥基-5-(2-三氟甲基吡啶-4-基甲基硫基)][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用(2-三氟甲基吡啶-4-基)甲醇(177 mg)及參考例15中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例130相同之方式獲得標題化合物(160 mg)。

實施例196：{[5-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基硫基)-7-羥基][1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲磺酸2,6-二甲基吡啶-4-基甲酯(161 mg)及參考例15中所獲得之化合物(250 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(120 mg)。

實施例197：{[5-(2,6-二氯吡啶-4-基甲基硫基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用甲磺酸2,6-二氯吡啶-4-基甲酯(256 mg)及參考例15中所獲得之化合物(311 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(180 mg)。

實施例198：{[7-羥基-5-(喹啉-4-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用喹啉-4-基甲醇(94 mg)及參考例15中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例192相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例199：{[7-羥基-5-(8-三氟甲基喹啉-4-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

於7-三氟甲基喹啉-4-甲醛(341 mg)之甲醇溶液(4 mL)中添加硼氫化鈉(86 mg)，於室溫下攪拌1小時。反應結束後，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機相，並利用無水硫酸鎂進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，而獲得8-三氟甲基-喹啉-4-基甲醇。將上述中獲得之醇與三乙基胺(101 mg)之混合物溶解於THF(2 mL)中，於冰浴冷卻下添加甲磺醯氯(112 mg)，於室溫下攪拌1小時。反應結束後，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水、飽和鹽水洗淨有機相，並利用無水硫酸鎂進行乾燥。過濾後，對溶劑進行減壓蒸餾去除，而獲得甲磺酸8-三氟甲基喹啉-4-基甲酯。使用以上述方式獲得之化合物(228 mg)及參考例15中所獲得之化合物(250 mg)，以與實施例152相同之方式獲得標題化合物(186 mg)。

實施例200：{[7-羥基-5-(喹啉-2-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]

吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-喹啉甲醇(230 mg)及參考例15中所獲得之化合物(300 mg)，以與實施例94相同之方式獲得標題化合物(130 mg)。

實施例201：{[7-羥基-5-(2-甲基丁氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-甲基丁醇(22 mg)及參考例10中所獲得之化合物(93.7 mg)，以與參考例11、實施例4、5相同之方式獲得標題化合物(50 mg)。

實施例202：(S)-{(7-羥基-5-(2-甲基丁氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基}乙酸

使用(S)-2-甲基丁醇(22 mg)及參考例10中所獲得之化合物(94 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(35 mg)。

實施例203：[(5-丁氧基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用正丁醇(108 mg)及參考例10中所獲得之化合物(250 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(123 mg)。

實施例204：{[5-(3,3-二甲基丁氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3,3-二甲基丁醇(72 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與參考例11、參考例2及實施例1相同之方式獲得{[7-苄氧基-5-(3,3-二甲基丁氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸甲酯。將該所獲得之化合物(115 mg)與四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.6 mL)混合，並添加5%鈹碳(12 mg)。將混合液於氫氣氣氛下於常壓下攪拌2小時，確認反應結束。對反應液進行矽藻土過濾，並進行濃縮，藉此獲得{[5-(3,3-二甲基丁氧基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸甲酯。將該所獲得之化合物(93 mg)以與實施例3相同之方式

進行處理，獲得標題化合物(68 mg)。

實施例205：{[5-(2-乙基丁氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-乙基丁醇(90 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(90 mg)。

實施例206：{[5-(2,3-二甲基丁氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2,3-二甲基丁烷-1-醇(77 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(35 mg)。

實施例207：{[5-(1,2-二甲基丁氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1,2-二甲基丁醇(185 mg)及參考例10中所獲得之化合物(500 mg)，與參考例11相同地實施，而獲得醚體(216 mg)。繼而，溶解於乙酸乙酯(2.5 mL)、甲苯(2.5 mL)中，添加甲磺酸(283 mg)，並於室溫下徹夜攪拌。於減壓下進行蒸餾去除，利用乙酸乙酯萃取，並利用飽和鹽水洗淨，利用無水硫酸鎂進行乾燥後，將溶劑蒸餾去除而獲得羧酸(216 mg)。繼而，使用甘胺酸甲酯，以與實施例1相同之方式獲得醯胺體(193 mg)。將該化合物溶解於乙酸乙酯(3 mL)、甲醇(3 mL)中，添加5%Pd-C(30 mg)，於氫氣流中，於常壓下攪拌2小時，並進行過濾去除，然後將溶劑蒸餾去除，而獲得目標物(140 mg)。繼而以與實施例3相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例208：{[7-羥基-5-(4-甲基戊氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用4-甲基戊醇(72 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(83 mg)。

實施例209：{[7-羥基-5-(3-甲基戊氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-

8-羰基]胺基}乙酸

使用甲基戊烷-1-醇(72 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(75 mg)。

實施例210：[(7-羥基-5-(戊-3-炔基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用3-戊炔-1-醇(59 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(36 mg)。

實施例211：{[5-(1,4-二甲基戊氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用1,4-二甲基-1-戊醇(116 mg)及參考例10中所獲得之化合物(300 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(50 mg)。

實施例212：[(5-己氧基-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)胺基]乙酸

使用1-己醇(85 mg)及參考例10中所獲得之化合物(122 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(25 mg)。

實施例213：{[5-(己-4-烯-1-基氧基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用順-4-己烯-1-醇(70.3 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(57 mg)。

實施例214：{[7-羥基-5-(辛-3-烯-1-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用順-3-辛烯-1-醇(90 mg)及參考例10中所獲得之化合物(250 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(310 mg)。

實施例215：{[7-羥基-5-(壬-3-炔-1-基氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用3-壬炔-1-醇(98.5 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200

mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(35 mg)。

實施例216：({5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基}胺基)乙酸

使用二乙二醇單乙醚(100 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例217：{[5-(2-環己基乙氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-環己烷-1-乙醇(46 mg)及參考例10中所獲得之化合物(102 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(44 mg)。

實施例218：{[5-(2-環丁基乙氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-環丁基乙醇(60 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(25 mg)。

實施例219：{[5-(2-環戊基乙氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-環戊基乙醇(114 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(66 mg)。

實施例220：{[5-(2-雙環[2.2.1]庚-2-基乙氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-雙環[2,2,1]庚-2-基乙醇(164 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(40 mg)。

實施例221：{[5-(2-金剛烷-1-基乙氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基]胺基}乙酸

使用2-金剛烷-1-基乙醇(128 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(67 mg)。

實施例222：[(7-羥基-5-苯氧基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羰基)

胺基]乙酸

使用2-苯基乙醇(90 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例223：({5-[2-(2-氟苯基)乙氧基]-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-(2-氟苯基)-1-乙醇(139 mg)及參考例10中所獲得之化合物(300 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(73 mg)。

實施例224：{[7-羥基-5-(2-噻吩-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-噻吩乙醇(81 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(35 mg)。

實施例225：{[5-(3-環己基丙氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用3-環己基丙醇(139 μ L)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與參考例11、實施例4及實施例5相同之方式獲得標題化合物(60 mg)。

實施例226：{[7-羥基-5-(2-苯氧基乙氧基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

使用2-苯氧基乙醇(90 mg)及參考例10中所獲得之化合物(200 mg)，以與實施例201相同之方式獲得標題化合物(70 mg)。

實施例227：{[5-(2,6-二甲基苄氧基)-7-羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸

將2-氟-5-甲基苄醇(3.34 g)溶解於HMPA(35 mL)中，於冰浴攪拌下添加NaH(866 mg)，於65°C下攪拌2小時，於冰浴中於冷卻攪拌下添加7-苄氧基-5-碘[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸第三丁酯(3.26 g)，於15°C以下攪拌2小時。添加檸檬酸水而設為酸性，對析出結晶進行

濾取，並進行水洗而獲得醚體(1.1 g)。繼而以與參考例2、實施例1相同之方式獲得醯胺體(735 mg)。向該醯胺體中添加DMF(12 mL)並使之溶解，添加5%Pd-C(100 mg)，於常溫常壓下進行氫化，對不溶物進行矽藻土過濾去除，將濾液減壓蒸餾去除，向所獲得之殘渣中添加少量水，並進行過濾，而獲得5,7-二羥基[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧酸甲酯(443 mg)。使用該二醇體(100 mg)與2,6-二甲基苄醇(62 mg)，以與參考例11相同之方式獲得{[5-(2,6-二甲基苄氧基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸甲酯(42 mg)。將{[5-(2,6-二甲基苄氧基)-7-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-8-羧基]胺基}乙酸甲酯以與實施例3相同之方式進行處理，獲得標題化合物(23 mg)。

下述表1～35係針對通式(1)所表示之化合物，將上述各實施例中之化學結構式及物性資料製成一覽表而成者。

[表1]

實施例	結構	資料
1		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 3.79 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.06 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.06 - 7.17 (2H, m), 7.22 - 7.33 (3H, m), 7.48 - 7.69 (5H, m), 8.33 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.4 Hz).
2		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.69 (3H, s), 4.29 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.75 (1H, s), 7.60 - 7.87 (5H, m), 8.64 (1H, s), 9.71 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.14 (1H, brs).
3		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.75 (1H, s), 7.59 - 7.88 (5H, m), 8.64 (1H, s), 9.67 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.95 (1H, brs), 14.25 (1H, brs). MS m/z: 343 (M-H) ⁻ .
4		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.52 (9H, s), 4.24 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.26 (2H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 7.20 - 7.52 (6H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s).
5		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.28 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 2.7, 8.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.59 (1H, s), 9.73 (1H, brs), 14.55 (1H, s). MS m/z: 395 (M-H) ⁻ .
6		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.78 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.41 (2H, s), 8.65 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.30 (1H, s). MS m/z: 371 (M-H) ⁻ .
7		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.37 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.58 (1H, s), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.66 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 14.29 (1H, s). MS m/z: 371 (M-H) ⁻ .
8		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.18 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.93 (1H, s), 7.49 - 7.56 (1H, s), 7.45 - 7.75 (3H, m), 8.63 (1H, s), 9.71 (1H, brs). MS m/z: 361 (M-H) ⁻ .

[表 2]

實施例	結構	資料
9		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.22 (1H, s), 7.50 - 7.68 (3H, m), 8.63 (1H, s), 9.72 (1H, brs). MS m/z: 379 (M-H) ⁺ .
10		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.00 (1H, s), 7.68 - 7.75 (2H, m), 7.98 - 8.05 (1H, m), 8.66 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 13.00 (1H, brs), 14.34 (1H, s). MS m/z: 379 (M-H) ⁺ .
11		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.00 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.10 (1H, s), 7.83 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.47 (1H, s), 10.10 (1H, brs). MS m/z: 411 (M-H) ⁺ .
12		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.88 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.65 (1H, s), 9.68 (1H, s), 14.31 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁺ .
13		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.13 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.85 (1H, s), 7.35 - 7.60 (3H, m), 7.65 - 7.85 (4H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.09 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.74 (1H, brs). MS m/z: 419 (M-H) ⁺ .
14		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.10 (1H, s), 7.52 - 7.59 (1H, s), 7.78 - 7.88 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.72 (1H, brs). MS m/z: 395 (M-H) ⁺ .
15		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.21 (1H, s), 7.70 - 7.80 (3H, s), 8.64 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.35 (1H, s). MS m/z: 395 (M-H) ⁺ .
16		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.40 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.91 (1H, s), 7.59 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 13.00 (1H, brs), 14.33 (1H, brs). MS m/z: 391 (M-H) ⁺ .

[表3]

Ex.	結構	資料
17		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.41 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.92 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.66 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 13.05 (1H, brs), 14.33 (1H, brs). MS m/z: 375 (M-H) ⁻ .
18		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.25 (1H, s), 7.85 - 8.20 (3H, m), 8.64 (1H, s), 9.72 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 429 (M-H) ⁻ .
19		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.25 (1H, s), 8.14 (2H, s), 8.21 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 12.97 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 445 (M-H) ⁻ .
20		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.59 (1H, s), 7.15 - 7.34 (3H, m), 8.62 (1H, s), 9.71 (1H, brs). MS m/z: 355 (M-H) ⁻ .
21		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 7.63 (3H, s), 8.57 (1H, s), 9.78 (1H, brs). MS m/z: 395 (M-H) ⁻ .
22		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.96 (1H, s), 7.30 - 7.80 (9H, m), 8.61 (1H, s), 9.73 (1H, brs), 14.53 (1H, s). MS m/z: 403 (M-H) ⁻ .
23		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.13 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.62 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.84 - 7.87 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.73 (1H, brs), 14.55 (1H, s). MS m/z: 379 (M-H) ⁻ .
24		¹ H-NMR (CDCl ₃ +DMSO-d ₆)δ: 2.23 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.83 (1H, s), 7.32 - 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.76 (1H, brs). MS m/z: 375 (M-H) ⁻ .

[表4]

實施例	結構	資料
25		¹ H-NMR (CDCl ₃ +DMSO-d ₆)δ: 4.29 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.85 (1H, s), 7.30 - 7.59 (3H, s), 8.28 (1H, s), 9.85 (1H, brs), 14.47 (1H, s). MS m/z: 413 (M-H) ⁻ .
26		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 4.32 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.66 (1H, s), 7.51 - 7.67 (3H, m), 7.93 - 8.05 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.33 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.4 Hz), 13.73 (1H, brs). MS m/z: 393 (M-H) ⁻ .
27		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.17 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.53 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.70 (1H, s), 9.68 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
28		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.79 (1H, s), 7.54 - 7.73 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.66 (1H, s), 9.74 (1H, brs). MS m/z: 377 (M-H) ⁻ .
29		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.65 - 1.82 (4H, m), 2.71 - 2.95 (4H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.59 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.66 (1H, s), 9.67 (1H, t, J = 5.1 Hz), 13.01 (1H, brs), 14.30 (1H, brs). MS m/z: 397 (M-H) ⁻ .
30		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.04 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.66 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.66 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.4 Hz), 13.01 (1H, brs), 14.31 (1H, brs). MS m/z: 383 (M-H) ⁻ .
31		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.36 (1H, s), 7.95 - 8.02 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.54 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.10 (1H, d, J = 3.8 Hz), 9.76 (1H, brs). MS m/z: 462 (M-H) ⁻ .

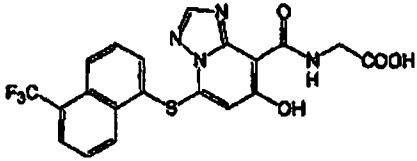
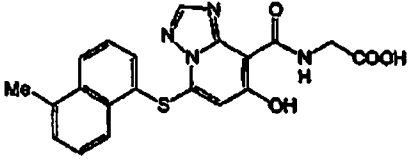
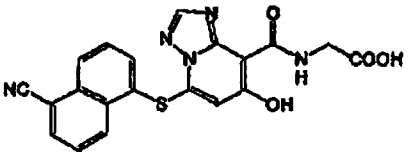
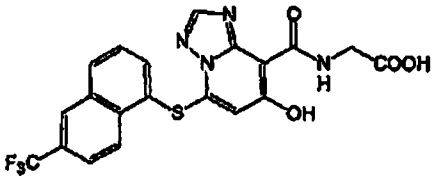
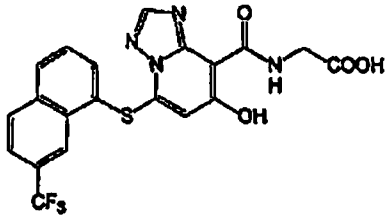
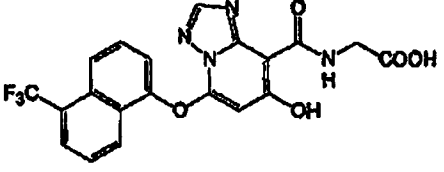
[表 5]

Ex.	結構	資料
32		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.57 (1H, s), 7.80 - 7.98 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.72 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.69 (1H, brs). MS m/z: 394 (M-H) ⁻ .
33		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.49 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 2.2, 8.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 2.2, 9.2 Hz), 8.67 (1H, s), 9.72 (1H, brs). MS m/z: 442 (M-H) ⁻ .
34		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.84 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 3.8, 5.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.34 (1H, brs). MS m/z: 349 (M-H) ⁻ .
35		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.06 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.66 (1H, s), 9.65 (1H, brs), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 383 (M-H) ⁻ .
36		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.17 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.61 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 6.2, 7.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 6.2, 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.67 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.69 (1H, brs). MS m/z: 399 (M-H) ⁻ .
37		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.51 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.3, 8.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.70 (1H, s), 9.69 (1H, brs). MS m/z: 399 (M-H) ⁻ .
38		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.38 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.99 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.64 (1H, s), 9.67 (1H, brs). MS m/z: 347 (M-H) ⁻ .

[表6]

實施例	結構	資料
39		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.47 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.70 (1H, s), 9.66 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.20 (1H, s). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
40		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.42 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 2.2, 9.2 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.72 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.4 Hz). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
41		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.96 (1H, s), 7.59 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.65 (1H, s), 9.74 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.96 (1H, brs), 14.51 (1H, s). MS m/z: 411 (M-H) ⁻ .
42		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.39 (1H, s), 7.86 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.64 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 4.3 Hz), 9.75 (1H, brs). MS m/z: 462 (M-H) ⁻ .
43		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.69 (1H, s), 7.59 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.72 (1H, s), 9.67 (1H, t, J = 5.4 Hz). MS m/z: 449 (M-H) ⁻ .
44		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.25 (1H, s), 7.93 - 8.02 (2H, m), 8.28 - 8.35 (1H, brs), 8.32 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.62 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.77 (1H, t, J = 5.7 Hz). MS m/z: 446 (M-H) ⁻ .

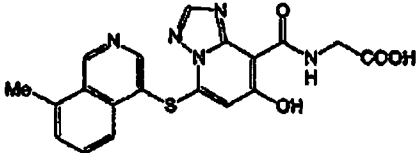
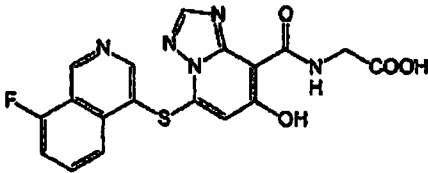
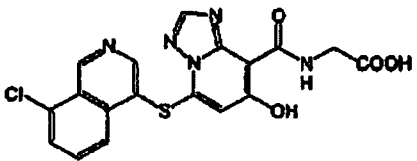
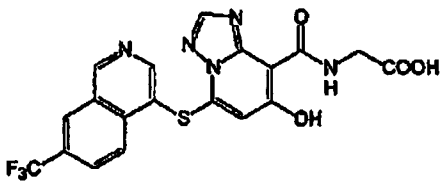
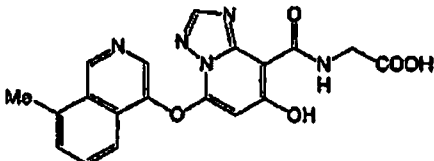
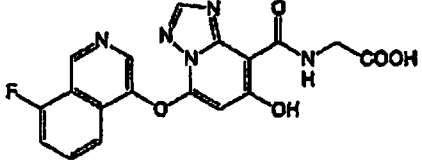
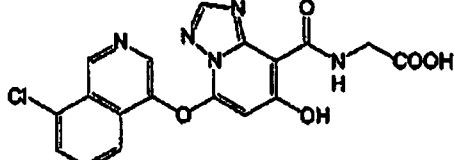
[表 7]

實施例	結構	資料
45		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.48 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 7.3, 8.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.72 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.22 (1H, brs). MS m/z: 461 (M-H) ⁻ .
46		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.77 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.38 (1H, s), 7.05 - 7.59 (2H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.11 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.70 (1H, s), 9.66 (1H, t, J = 5.1 Hz), 14.18 (1H, brs). MS m/z: 407 (M-H) ⁻ .
47		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.44 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.38 - 8.30 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.71 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.0 Hz), 13.00 (1H, s), 14.21 (1H, brs). MS m/z: 418 (M-H) ⁻ .
48		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.50 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.90 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 12.99 (1H, brs), 14.21 (1H, brs). MS m/z: 461 (M-H) ⁻ .
49		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.48 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.7 Hz). MS m/z: 461 (M-H) ⁻ .
50		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.05 (1H, s), 7.70 - 7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.07 - 8.21 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.64 (1H, s), 9.75 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.52 (1H, brs). MS m/z: 445 (M-H) ⁻ .

[表 8]

實施例	結構	資料
51		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.02 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.75 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.40 - 7.71 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.67 (1H, s), 9.74 (1H, t, J = 4.9 Hz), 14.50 (1H, brs). MS m/z: 407 (M-H) ⁻ .
52		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.73 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.74 (1H, s), 7.46 - 7.59 (2H, m), 7.61 - 7.72 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.65 (1H, s), 9.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.48 (1H, brs). MS m/z: 391 (M-H) ⁻ .
53		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.51 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.72 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.88 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.66 (1H, s), 9.74 (1H, t, J = 5.4 Hz), 12.93 (1H, s), 14.49 (1H, brs). MS m/z: 391 (M-H) ⁻ .
54		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.96 (1H, s), 7.74 - 7.81 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.63 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.75 (1H, brs), 12.94 (1H, brs), 14.51 (1H, brs). MS m/z: 445 (M-H) ⁻ .
55		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.89 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.2, 8.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.66 (1H, s), 9.75 (1H, brs), 14.52 (1H, brs). MS m/z: 411 (M-H) ⁻ .
56		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.03 (2H, d, J = 4.6 Hz), 5.70 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J = 7.0, 8.6 Hz), 8.30 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.62 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.71 (1H, s), 9.91 (1H, brs). MS m/z: 462 (M-H) ⁻ .

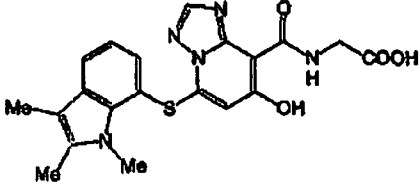
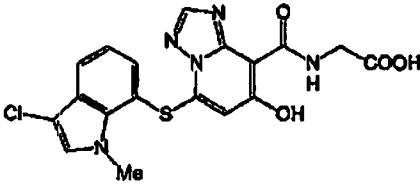
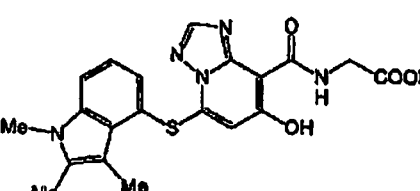
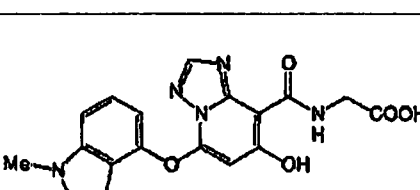
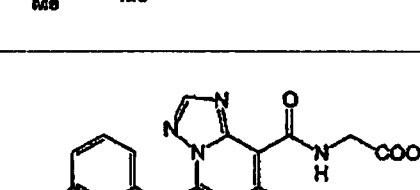
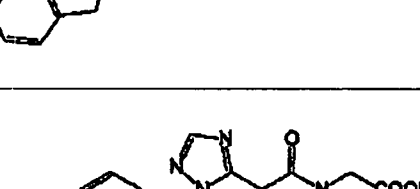
[表9]

Ex.	結構	資料
57		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.88 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.21 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, brs), 8.96 (1H, s), 9.73 (1H, s). MS m/z: 408 (M-H) ⁻ .
58		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, s), 7.60 - 7.70 (1H, m), 7.90 - 8.00 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.71 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 9.75 (1H, s), 12.95 (1H, brs), 14.22 (1H, s). MS m/z: 412 (M-H) ⁻ .
59		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.84 (2H, brs), 5.72 (1H, s), 7.86 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.69 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 9.81 (1H, s), 14.21 (1H, brs). MS m/z: 428 (M-H) ⁻ .
60		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.74 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.73 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 9.82 (1H, s), 14.24 (1H, s). MS m/z: 462 (M-H) ⁻ .
61		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.86 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.77 (1H, brs). MS m/z: 392 (M-H) ⁻ .
62		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.16 (1H, s), 7.62 - 7.69 (1H, m), 7.85 - 7.90 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.52 (1H, s), 9.77 (1H, brs). MS m/z: 396 (M-H) ⁻ .
63		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.13 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.80 - 8.00 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.68 (1H, s), 14.44 (1H, brs). MS m/z: 412 (M-H) ⁻ .

[表11]

實施例	結構	資料
71		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.06 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.62 (1H, s), 9.76 (1H, brs). MS m/z: 383 (M-H) ⁻ .
72		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.47 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.03 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.63 (1H, s), 9.73 (1H, t, J = 5.1 Hz), 14.54 (1H, brs). MS m/z: 397 (M-H) ⁻ .
73		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.38 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.61 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.77 (1H, brs). MS m/z: 451 (M-H) ⁻ .
74		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.29 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.61 (1H, s), 9.77 (1H, brs). MS m/z: 417 (M-H) ⁻ .
75		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.09 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.67 (1H, s), 7.71 (1H, 1.1 = 7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.81 (1H, brs). MS m/z: 467 (M-H) ⁻ .
76		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.03 (1H, s), 7.42 - 7.55 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.65 (1H, s), 9.74 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.53 (1H, brs). MS m/z: 383 (M-H) ⁻ .
77		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.04 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 5.4 Hz). MS m/z: 417 (M-H) ⁻ .

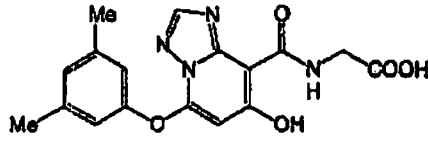
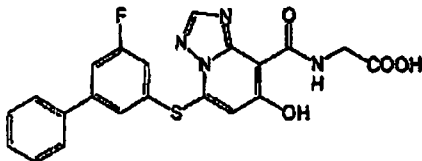
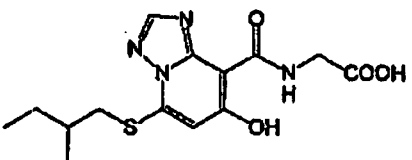
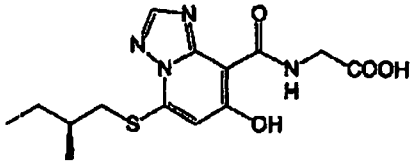
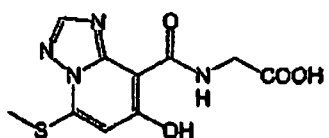
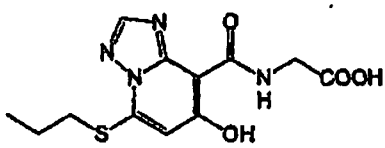
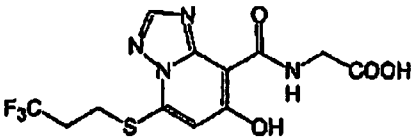
[表 12]

實施例	結構	資料
78		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.40 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.64 (1H, s), 9.78 (1H, brs). MS m/z: 424 (M-H) ⁻ .
79		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.44 (1H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.68 (1H, s), 9.67 (1H, brs). MS m/z: 430 (M-H) ⁻ .
80		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.17 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.48 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.67 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.21 (1H, brs). MS m/z: 424 (M-H) ⁻ .
81		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.95 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.49 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.66 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 4.6 Hz), 14.50 (1H, brs). MS m/z: 408 (M-H) ⁻ .
82		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.91 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.89 (1H, s), 6.80 - 7.50 (3H, m), 7.52 - 7.78 (2H, m), 7.80 - 8.08 (2H, dd, J = 4.1, 7.3 Hz), 8.63 (1H, s), 9.74 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.51 (1H, brs). MS m/z: 415 (M-H) ⁻ .
83		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.05 (1H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.24 (2H, t, J = 7.8 Hz), 8.68 (1H, s), 9.75 (1H, t, J = 5.4 Hz). MS m/z: 417 (M-H) ⁻ .

[表 13]

實施例	結構	資料
84		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.23 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.16 (1H, s), 7.55 - 7.62 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.75 (1H, t, J = 5.4 Hz), 12.97 (1H, brs), 14.56 (1H, brs). MS m/z: 433 (M-H) ⁻ .
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.17 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.70 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.69 (1H, s), 9.65 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.21 (1H, brs). MS m/z: 433 (M-H) ⁻ .
86		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.80 (1H, s), 7.69 - 7.87 (5H, m), 7.89 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.68 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.49 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.60 - 1.81 (4H, m), 2.56 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.67 (1H, s), 7.12 - 7.19 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.60 (1H, s), 9.71 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.50 (1H, brs). MS m/z: 381 (M-H) ⁻ .
88		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.30 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.43 - 1.93 (4H, m), 2.56 (2H, dd, J = 5.9, 11.3 Hz), 2.90 - 3.05 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 3.5 Hz), 5.67 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.24 - 7.40 (2H, m), 8.61 (1H, s), 9.70 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.98 (1H, s), 14.54 (1H, brs). MS m/z: 395 (M-H) ⁻ .
89		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.05 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.73 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 6.5 Hz), 7.28 - 7.38 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.70 (1H, s), 14.53 (1H, brs). MS m/z: 367 (M-H) ⁻ .

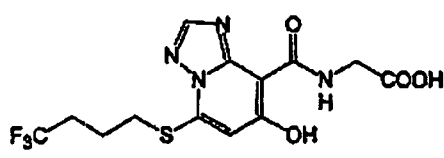
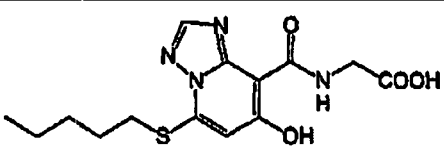
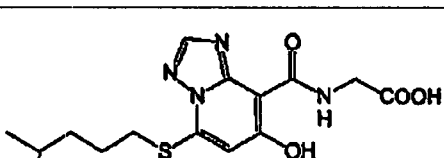
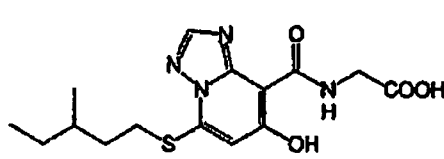
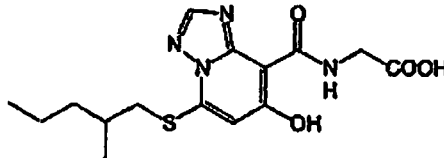
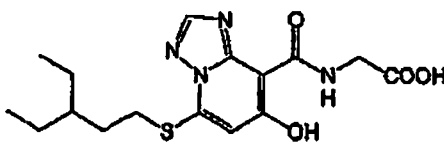
[表 14]

實施例	結構	資料
90		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.33 (6H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.85 (1H, s), 7.04 (3H, s), 8.59 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 12.98 (1H, brs), 14.53 (1H, s). MS m/z: 355 (M-H) ⁻ .
91		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.36 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.09 (1H, s), 7.35 - 7.62 (7H, m), 7.73 - 7.70 (1H, m), 8.29 (1H, s), 9.88 (1H, brs), 13.89 (1H, s). MS m/z: 437 (M-H) ⁻ .
92		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.27 - 1.41 (1H, m), 1.49 - 1.64 (1H, m), 1.75 - 1.87 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J = 7.3, 12.4 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 5.9, 12.4 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.81 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 337 (M-H) ⁻ .
93		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.93 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.06 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.28 - 1.38 (1H, s), 1.52 - 1.62 (1H, m), 1.78 - 1.83 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J = 7.6, 12.4 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 7.6, 12.4 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.82 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 337 (M-H) ⁻ .
94		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.72 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.76 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 281 (M-H) ⁻ .
95		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.15 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.78 - 1.94 (2H, m), 3.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.89 (1H, brs), 13.94 (1H, brs). MS m/z: 309 (M-H) ⁻ .
96		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.71 - 2.95 (2H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.88 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 363 (M-H) ⁻ .

[表 15]

實施例	結構	資料
97		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42 - 1.55 (2H, m), 1.67 - 1.78 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.20 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 323 (M-H) ⁻ .
98		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.00 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.63 - 2.21 (3H, m), 3.12 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.89 (1H, brs), 13.92 (1H, brs). MS m/z: 337 (M-H) ⁻ .
99		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.99 (9H, s), 1.63 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.81 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .
100		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.05 (6H, s), 1.44 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.20 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.90 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .
101		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.92 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.36 - 1.58 (4H, m), 1.60 - 1.78 (1H, m), 3.22 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.81 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.67 (1H, t, J = 5.4 Hz), 13.01 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .
102		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.95 (6H, t, J = 7.8 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.56 - 1.59 (2H, m), 1.76 - 1.86 (1H, m), 3.89 - 3.96 (1H, m), 4.20 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.95 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .

[表16]

實施例	結構	資料
103		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.89 - 2.09 (2H, m), 2.36 - 2.72 (2H, m), 3.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.86 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.72 (1H, brs). MS m/z: 377 (M-H) ⁻ .
104		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 - 2.12 (6H, m), 3.12 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.90 (1H, br), 13.93 (1H, brs). MS m/z: 337 (M-H) ⁻ .
105		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.88 (8H, d, J = 6.5 Hz), 1.31 - 1.40 (2H, m), 1.58 - 1.63 (1H, m), 1.71 - 1.77 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.82 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.35 (1H, s). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .
106		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.15 - 1.26 (1H, m), 1.37 - 1.46 (1H, m), 1.49 - 1.61 (2H, m), 1.70 - 1.76 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.83 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .
107		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.74 - 1.01 (6H, m), 1.18 - 1.58 (8H, m), 1.71 - 1.90 (1H, m), 3.21 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.75 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.66 (1H, brs). MS m/z: 379 (M-H) ⁻ .
108		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.85 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 - 1.50 (5H, m), 1.61 - 1.77 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, brs). MS m/z: 365 (M-H) ⁻ .

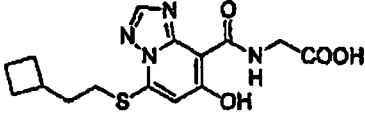
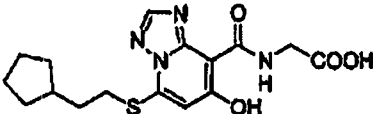
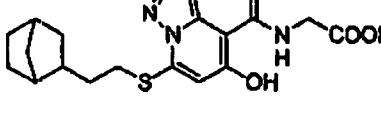
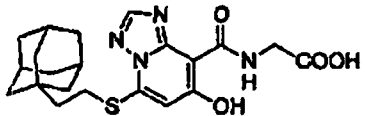
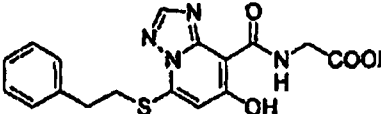
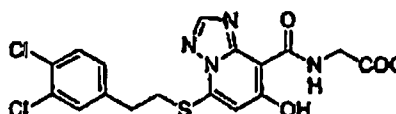
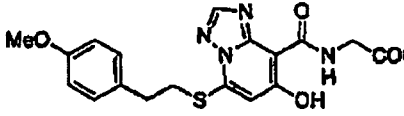
[表17]

實施例	結構	資料
109		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.76 (3H, s), 2.65 (2H, brs), 3.39 - 3.44 (2H, t, J = 13.5 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.87 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, brs). MS m/z: 333 (M-H) ⁻ .
110		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.82 - 2.13 (2H, m), 2.36 - 2.72 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.95 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
111		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 - 2.11 (8H, m), 3.12 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.35 (2H, d, J = 6.5 Hz), 6.50 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.89 (1H, brs), 13.92 (1H, brs). MS m/z: 351 (M-H) ⁻ .
112		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.02 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.13 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.50 (2H, brs), 3.40 (2H, brs), 4.74 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.85 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.72 (1H, brs). MS m/z: 349 (M+H) ⁺ .
113		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.52 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.76 (1H, quint, J = 6.5 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.59 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.89 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.91 (1H, brs). MS m/z: 309 (M-H) ⁻ .
114		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.56 (9H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.94 (1H, s), 8.22 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 13.89 (1H, brs). MS m/z: 323 (M-H) ⁻ .
115		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.15 (6H, d, J = 6.5 Hz), 2.01 - 2.28 (1H, m), 3.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.49 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.88 (1H, brs), 13.93 (1H, brs). MS m/z: 323 (M-H) ⁻ .

[表 19]

實施例	結構	資料
122		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.68 - 2.01 (4H, m), 2.02 - 2.22 (2H, m), 2.48 - 2.78 (1H, m), 3.01 - 3.68 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.36 (1H, br). MS m/z: 335 (M-H) ⁻ .
123		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.23 - 1.44 (2H, m), 1.47 - 1.74 (4H, m), 1.77 - 1.95 (2H, m), 2.12 - 2.32 (1H, m), 3.22 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.83 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 4.7 Hz), 14.37 (1H, s). MS m/z: 349 (M-H) ⁻ .
124		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.96 - 1.35 (5H, m), 1.52 - 1.79 (4H, m), 1.80 - 1.96 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.81 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.40 (1H, s). MS m/z: 363 (M-H) ⁻ .
125		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.82 - 1.03 (2H, m), 1.09 - 1.33 (3H, m), 1.37 - 1.53 (1H, m), 1.56 - 1.87 (7H, m), 3.28 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.81 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 5.4 Hz), 12.99 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 377 (M-H) ⁻ .
126		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.92 - 1.32 (8H, m), 1.35 - 1.50 (1H, m), 1.57 - 1.86 (6H, m), 3.09 (1H, dd, J = 8.1, 12.2 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 5.7, 12.7 Hz), 4.20 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 6.3 Hz), 14.36 (1H, s). MS m/z: 391 (M-H) ⁻ .
127		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.11 - 0.22 (2H, m), 0.42 - 0.53 (2H, m), 0.78 - 0.95 (1H, m), 1.52 - 1.80 (2H, m), 3.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.80 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.68 (1H, brs). MS m/z: 335 (M-H) ⁻ .

[表 20]

實施例	結構	資料
128		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.55 - 1.92 (7H, m), 1.87 - 2.14 (2H, m), 3.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.19 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.46 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.38 (1H, s). MS m/z: 349 (M-H) ⁺ .
129		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.08 - 1.27 (2H, m), 1.44 - 1.70 (4H, m), 1.71 - 1.99 (5H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.80 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 4.9 Hz), 14.38 (1H, s). MS m/z: 364 (M-H) ⁺ .
130		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.99 - 1.21 (4H, m), 1.21 - 1.39 (1H, m), 1.39 - 1.84 (6H, m), 2.06 (1H, s), 2.19 (1H, s), 3.20 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.13 (2H, s), 6.69 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.76 (1H, brs). MS m/z: 389 (M-H) ⁺ .
131		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.34 - 1.75 (14H, m), 1.87 - 2.02 (3H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.79 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.37 (1H, s). MS m/z: 429 (M-H) ⁺ .
132		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.07 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.58 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.00 - 7.46 (5H, m), 8.54 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 371 (M-H) ⁺ .
133		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.09 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.91 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.54 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, s). MS m/z: 439 (M-H) ⁺ .
134		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.01 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.72 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.86 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.54 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, s). MS m/z: 400 (M-H) ⁺ .

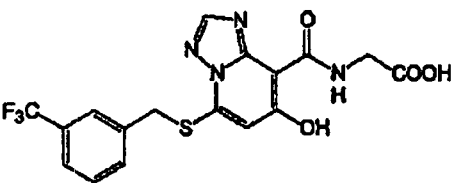
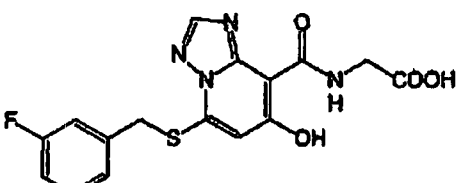
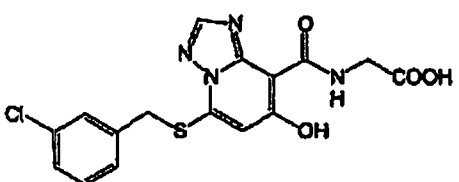
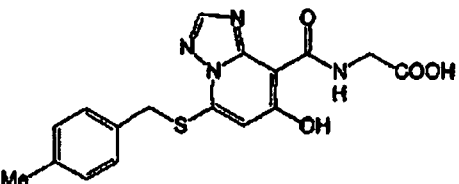
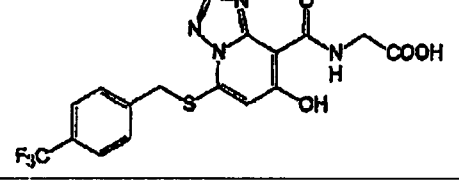
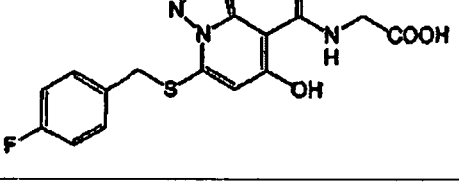
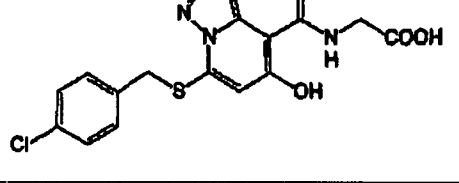
[表21]

實施例	結構	資料
135		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55 - 3.60 (1H, m), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.84 (1H, s), 7.23 - 7.37 (5H, m), 8.51 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.34 (1H, s). MS m/z: 385 (M-H) ⁻ .
136		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.51 (6H, s), 3.66 (2H, s), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.19 - 7.50 (5H, m), 8.49 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.33 (1H, s). MS m/z: 399 (M-H) ⁻ .
137		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.30 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.21 (2H, d, J = 3.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz), 7.03 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 1.4, 5.1 Hz), 8.55 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 377 (M-H) ⁻ .
138		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.76 - 0.96 (2H, m), 1.02 - 1.43 (6H, m), 1.52 - 1.82 (7H, m), 3.23 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.09 (2H, d, J = 4.9 Hz), 6.77 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 14.51 (1H, s). MS m/z: 391 (M-H) ⁻ .
139		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.99 - 2.10 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.26 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.78 (1H, s), 7.17 - 7.33 (5H, m), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 385 (M-H) ⁻ .
140		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.29 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.69 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.88 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.67 (1H, t, J = 5.4 Hz), 12.99 (1H, brs), 14.36 (1H, s). MS m/z: 325 (M-H) ⁻ .

[表 22]

實施例	結構	資料
141		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.09 (6H, d, J = 5.9 Hz), 3.55 - 3.67 (2H, m), 3.74 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.89 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, brs). MS m/z: 355 (M+H) ⁺ .
142		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.74 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.92 - 7.01 (4H, m), 7.29 (2H, t, J = 8.1 Hz), 8.57 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.37 (1H, s). MS m/z: 387 (M-H) ⁻ .
143		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.60 (1H, dd, J = 5.1, 13.5 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 3.8, 14.3 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 4.6, 11.1 Hz), 4.21 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.45 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.58 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.84 (2H, d, J = 3.2 Hz), 6.85 - 6.91 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.32 - 7.53 (1H, m), 8.58 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.37 (1H, s). MS m/z: 415 (M-H) ⁻ .
144		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.00 - 3.58 (5H, m), 4.06 (2H, d, J = 5.0 Hz), 6.47 (1H, s), 7.09 - 7.32 (10H, m), 8.46 (1H, s), 9.73 (1H, t, J = 5.0 Hz). MS m/z: 461 (M-H) ⁻ .
145		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.72 - 0.92 (6H, m), 1.12 - 1.39 (8H, m), 1.40 - 1.60 (1H, m), 2.82 - 2.91 (2H, m), 3.42 - 3.58 (2H, m), 3.98 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.91 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 451 (M-H) ⁻ .
146		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.61 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.26 - 7.59 (5H, m), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 357 (M-H) ⁻ .

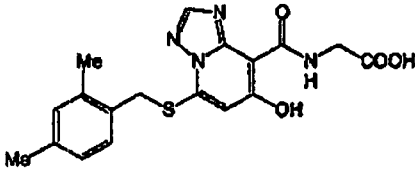
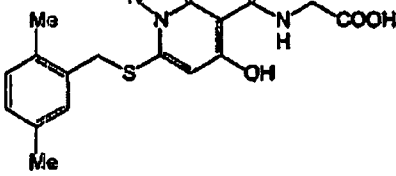
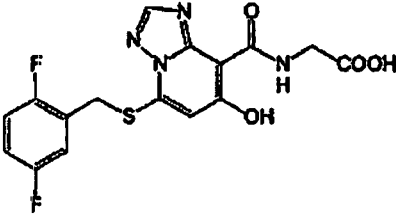
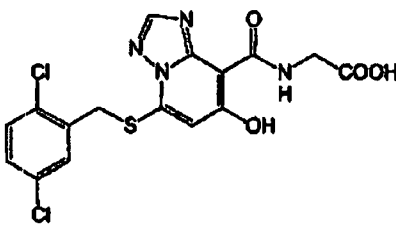
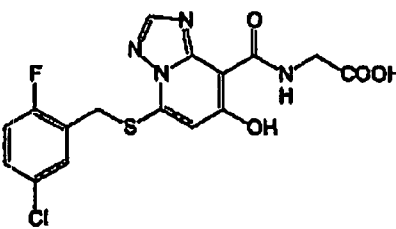
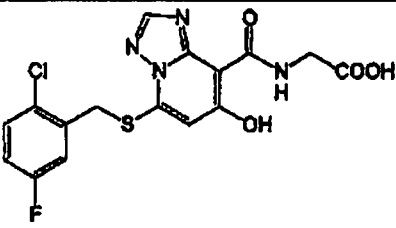
[表 24]

實施例	結構	資料
154		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.17 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.73 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.57 - 7.74 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.29 (1H, brs). MS m/z: 425 (M-H) ⁻ .
155		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.64 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.10 - 7.22 (1H, m), 7.32 - 7.50 (3H, m), 8.58 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 375 (M-H) ⁻ .
156		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.63 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.31 - 7.55 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 391 (M-H) ⁻ .
157		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.29 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.56 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.34 (1H, brs). MS m/z: 371 (M-H) ⁻ .
158		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.73 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.76 (4H, s), 8.58 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 425 (M-H) ⁻ .
159		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.61 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.22 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 8.57 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 375 (M-H) ⁻ .
160		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.04 (2H, brs), 4.58 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, s), 9.84 (1H, brs). MS m/z: 391 (M-H) ⁻ .

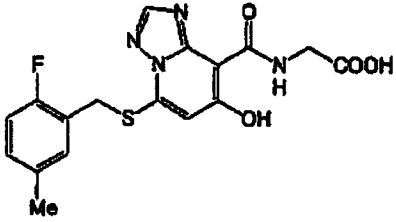
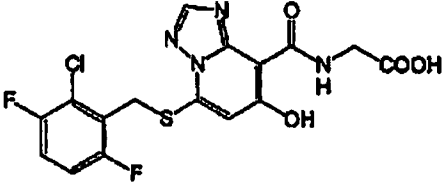
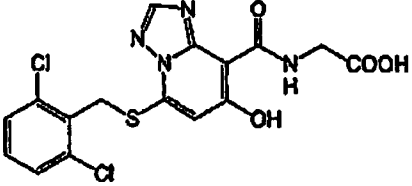
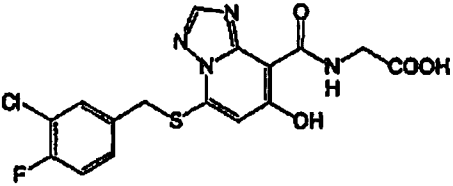
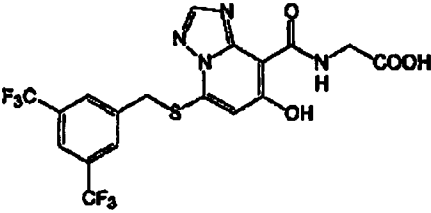
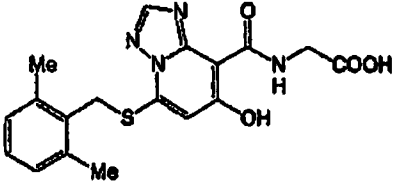
[表25]

實施例	結構	資料
161		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.73 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.58 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 12.94 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 382 (M-H) ⁻ .
162		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.27 (9H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.57 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.32 - 7.55 (4H, m), 8.56 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 12.96 (1H, brs), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 413 (M-H) ⁻ .
163		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.66 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.02 - 7.78 (9H, m), 8.57 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 433 (M-H) ⁻ .
164		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 6.61 (1H, brs), 6.92 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, brs). MS m/z: 387 (M-H) ⁻ .
165		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.26 (3H, d, J = 1.6 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.62 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.0 Hz), 8.58 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 13.00 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 389 (M-H) ⁻ .
166		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.71 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.18 - 7.30 (1H, m), 7.35 - 7.51 (2H, m), 8.59 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 393 (M-H) ⁻ .
167		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.68 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.57 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 425 (M-H) ⁻ .

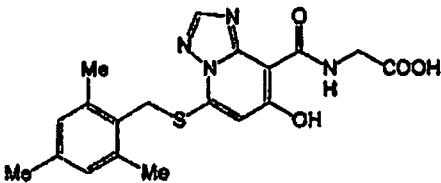
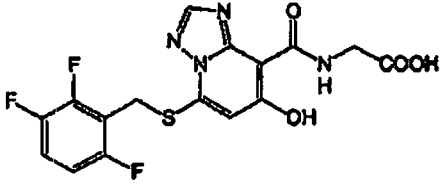
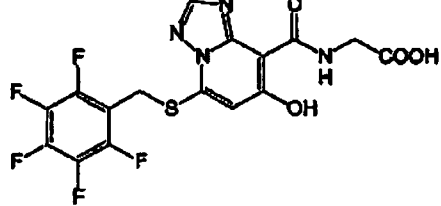
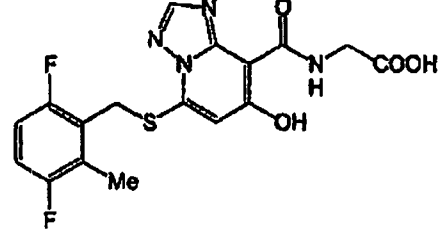
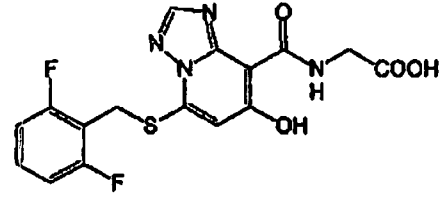
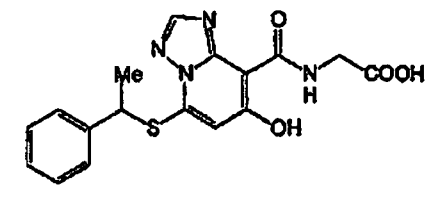
[表 26]

實施例	結構	資料
168		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.55 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, brs). MS m/z: 385 (M-H) ⁻ .
169		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.54 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 14.41 (1H, brs). MS m/z: 385 (M-H) ⁻ .
170		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.63 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.18 - 7.40 (2H, m), 7.44 - 7.55 (1H, m), 8.58 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.38 (1H, brs). MS m/z: 393 (M-H) ⁻ .
171		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.67 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.58 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.41 (1H, brs). MS m/z: 425 (M-H) ⁻ .
172		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.63 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.34 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 6.5, 4.3, 2.7 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 6.5, 2.7 Hz), 8.57 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 409 (M-H) ⁻ .
173		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.66 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.28 (1H, td, J = 8.6, 3.0 Hz), 7.53 - 7.67 (2H, m), 8.58 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 409 (M-H) ⁻ .

[表27]

實施例	結構	資料
174		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.28 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.58 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.09 - 7.25 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.58 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 13.00 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 389 (M-H) ⁻ .
175		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.70 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.42 (1H, td, J = 9.2, 4.1 Hz), 7.56 (1H, td, J = 9.2, 4.9 Hz), 8.59 (1H, s), 9.72 (1H, brs), 13.02 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
176		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.75 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 7.0 Hz), 7.54 - 7.64 (2H, m), 8.58 (1H, s), 9.73 (1H, brs), 14.36 (1H, brs). MS m/z: 425 (M-H) ⁻ .
177		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.62 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.51 - 7.60 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 8.58 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 409 (M-H) ⁻ .
178		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.81 (2H, s), 7.01 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.58 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 493 (M-H) ⁻ .
179		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.41 (6H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.56 (2H, s), 7.09 - 7.21 (4H, m), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.44 (1H, brs). MS m/z: 385 (M-H) ⁻ .

[表 28]

實施例	結構	資料
180		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.24 (3H, s), 2.36 (6H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.51 (2H, s), 6.93 (2H, s), 7.05 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.71 (1H, brs). MS m/z: 399 (M-H) ⁻ .
181		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.69 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.18 - 7.32 (1H, m), 7.47 - 7.64 (1H, m), 8.59 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 411 (M-H) ⁻ .
182		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.76 (2H, s), 7.08 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.72 (1H, brs), 14.41 (1H, brs). MS m/z: 448 (M-H) ⁻ .
183		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.33 (3H, d, J = 2.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.63 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.11 - 7.35 (2H, m), 8.59 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 13.00 (1H, brs), 14.42 (1H, brs). MS m/z: 407 (M-H) ⁻ .
184		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.64 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.20 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.58 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.40 (1H, s). MS m/z: 393 (M-H) ⁻ .
185		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.73 (3H, d, J = 6.8 Hz), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.18 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.86 (1H, s), 7.27 - 7.58 (5H, m), 8.56 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 14.32 (1H, brs). MS m/z: 371 (M-H) ⁻ .

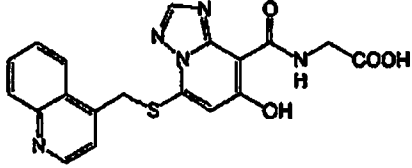
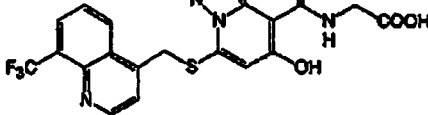
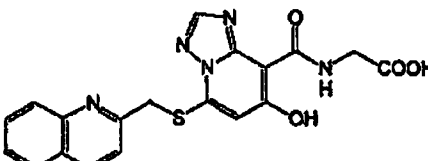
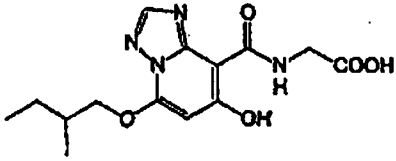
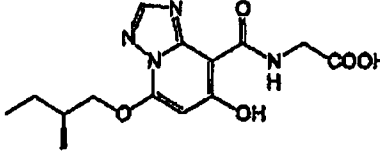
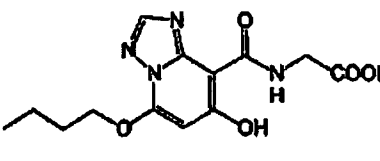
[表 29]

實施例	結構	資料
186		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.81 - 2.30 (4H, m), 2.74 - 2.94 (2H, m), 4.15 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.06 (1H, brs), 6.78 (1H, s), 7.12 - 7.42 (4H, m), 8.23 (1H, s), 9.92 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.94 (1H, brs). MS m/z: 397 (M-H) ⁻ .
187		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.72 (4H, s), 2.70 (4H, s), 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.51 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.57 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 411 (M-H) ⁻ .
188		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.21 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.39 - 7.58 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.62 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 12.98 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 414 (M-H) ⁻ .
189		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.72 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 5.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.83 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.58 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 358 (M-H) ⁻ .
190		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.66 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 358 (M-H) ⁻ .
191		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.67 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 4.6 Hz), 8.56 (2H, d, J = 4.6 Hz), 8.59 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 14.35 (1H, brs). MS m/z: 358 (M-H) ⁻ .

[表 30]

實施例	結構	資料
192		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.47 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.66 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.57 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 14.34 (1H, brs). MS m/z: 372 (M-H) ⁻ .
193		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.76 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.59 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.68 (1H, brs). MS m/z: 426 (M-H) ⁻ .
194		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.00 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.64 (2H, s), 8.37 (1H, s), 10.03 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .
195		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.79 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.66 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 426 (M-H) ⁻ .
196		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.42 (6H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.56 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.20 (2H, s), 8.59 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.37 (1H, brs). MS m/z: 386 (M-H) ⁻ .
197		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.00 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.64 (2H, s), 8.37 (1H, s), 10.03 (1H, brs). MS m/z: 427 (M-H) ⁻ .

[表31]

實施例	結構	資料
198		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.17 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 - 7.77 (2H, m), 7.83 (1H, td, J = 8.4, 1.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.58 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 4.3 Hz), 9.69 (1H, brs), 14.39 (1H, brs). MS m/z: 408 (M-H) ⁻ .
199		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.14 (2H, d, J = 3.0 Hz), 5.18 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.69 - 7.92 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.48 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.00 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.66 (1H, brs). MS m/z: 476 (M-H) ⁻ .
200		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 4.19 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.93 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.72 - 7.85 (2H, m), 8.00 (2H, t, J = 8.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.59 (1H, s), 9.66 (1H, brt, J = 5.5 Hz), 14.3 (1H, brs). MS m/z: 410 (M+H) ⁺ .
201		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.94 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.25 - 1.40 (1H, m), 1.50 - 1.65 (1H, m), 1.92 - 2.08 (1H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.19 - 4.33 (2H, m), 6.47 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.66 (1H, brs). MS m/z: 323 (M+H) ⁺ .
202		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.26 - 1.35 (1H, m), 1.51 - 1.61 (1H, m), 1.91 - 2.00 (1H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.20 - 4.33 (2H, m), 6.46 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.50 (1H, s). MS m/z: 321 (M-H) ⁻ .
203		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42 - 1.56 (2H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.43 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.45 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.66 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.51 (1H, brs). MS m/z: 307 (M-H) ⁻ .

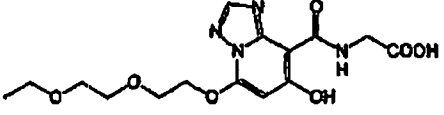
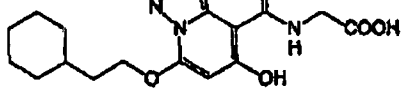
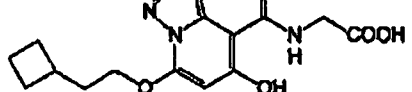
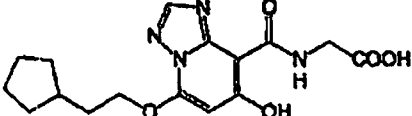
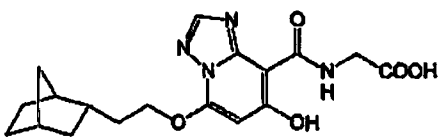
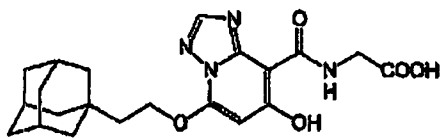
[表 32]

實施例	結構	資料
204		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.00 (9H, s), 1.81 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.17 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.47 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.51 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.53 (1H, brs). MS m/z: 335 (M-H) ⁻ .
205		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.93 (6H, t, J = 7.6 Hz), 1.40 - 1.54 (4H, m), 1.73 - 1.83 (1H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.48 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.65 (1H, brs), 14.52 (1H, s). MS m/z: 335 (M-H) ⁻ .
206		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.84 - 1.00 (9H, m), 1.76 - 1.98 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.25 - 4.39 (2H, m), 6.49 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, brs). MS m/z: 335 (M-H) ⁻ .
207		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.85 - 1.05 (6H, m), 1.35 (3H, t, J = 6.2 Hz), 1.15 - 1.35 (1H, m), 1.50 - 1.65 (1H, m), 1.75 - 1.90 (1H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.44 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.64 (1H, brs), 14.50 (1H, s). MS m/z: 337 (M+H) ⁺ .
208		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.90 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.30 - 1.40 (2H, m), 1.50 - 1.70 (1H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.45 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.64 (1H, brs), 14.51 (1H, brs). MS m/z: 307 (M+H) ⁺ .
209		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.85 - 0.96 (6H, m), 1.17 - 1.28 (1H, m), 1.38 - 1.48 (1H, m), 1.55 - 1.85 (2H, m), 1.88 - 1.90 (1H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.91 (2H, m), 6.53 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.64 (1H, brs), 14.51 (1H, s). MS m/z: 337 (M+H) ⁺ .

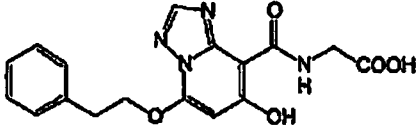
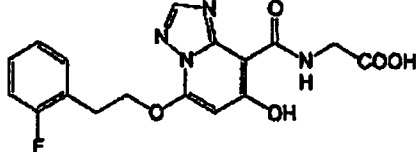
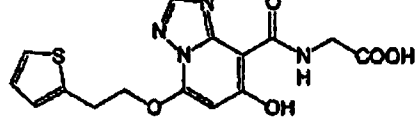
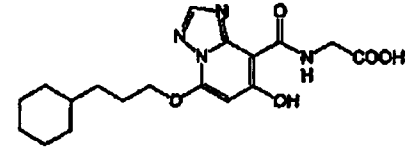
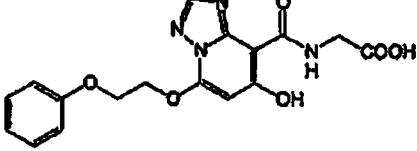
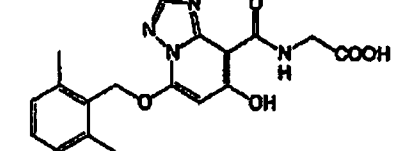
[表33]

實施例	結構	資料
210		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.76 (3H, s), 2.74 (2H, m), 4.16 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.48 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.48 (1H, s), 8.48 (1H, s). MS m/z: 317 (M-H) ⁻ .
211		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.87 (6H, d, J = 0.5 Hz), 1.40 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.23 - 1.34 (2H, m), 1.39 - 1.41 (1H, m), 1.72 - 1.77 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.99 (1H, m), 6.50 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.65 (1H, s), 12.90 (1H, brs), 14.5 (1H, s). MS m/z: 349 (M-H) ⁻ .
212		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.88 (3H, t, J = 8.1 Hz), 1.25 - 1.34 (4H, m), 1.40 - 1.55 (2H, m), 1.75 - 1.88 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.44 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, brs). MS m/z: 337 (M+H) ⁺ .
213		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.33 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.45 - 1.53 (2H, m), 1.80 - 1.91 (2H, m), 4.51 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.76 (2H, m), 5.40 - 5.45 (1H, m), 5.75 - 5.85 (1H, m), 6.76 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.98 (1H, s), 14.85 (1H, s). MS m/z: 335 (M+H) ⁺ .
214		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.84 (3H, t, J = 6.5 Hz), 1.28 (4H, brs), 2.05 - 2.10 (2H, m), 2.55 - 2.65 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.43 - 5.54 (2H, s), 6.45 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, brs). MS m/z: 363 (M+H) ⁺ .
215		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.79 (3H, t, J = 8.1 Hz), 1.15 - 1.42 (6H, m), 2.12 (2H, brs), 2.77 (2H, brs), 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.49 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.51 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.65 (1H, brs), 14.51 (1H, s). MS m/z: 375 (M+H) ⁺ .

[表 34]

實施例	結構	資料
216		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.07 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.40 - 3.52 (4H, m), 3.63 (2H, t, J = 3.8 Hz), 3.87 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.18 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.57 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.49 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.53 (1H, s). MS m/z: 367 (M-H) ⁻ .
217		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.90 - 1.08 (2H, m), 1.10 - 1.30 (3H, m), 1.51 - 1.66 (8H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.42 (2H, t, J = 8.1 Hz), 8.47 (1H, s), 9.65 (1H, brs). MS m/z: 363 (M+H) ⁺ .
218		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.64 - 1.88 (5H, m), 1.89 - 1.99 (2H, m), 2.01 - 2.13 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.43 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.65 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.51 (1H, s). MS m/z: 333 (M-H) ⁻ .
219		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.11 - 1.27 (2H, m), 1.42 - 1.69 (4H, m), 1.75 - 2.04 (5H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.46 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, t, J = 5.1 Hz), 14.53 (1H, s). MS m/z: 347 (M-H) ⁻ .
220		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.05 - 1.21 (4H, m), 1.31 - 1.53 (4H, m), 1.57 - 1.71 (2H, m), 1.77 - 1.95 (1H, m), 2.07 - 2.26 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.45 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.65 (1H, t, J = 5.7 Hz). MS m/z: 373 (M-H) ⁻ .
221		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 1.56 - 1.80 (14H, m), 1.89 - 1.05 (3H, m), 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.47 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.50 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.65 (1H, t, J = 5.4 Hz), 14.51 (1H, s). MS m/z: 413 (M-H) ⁻ .

[表35]

實施例	結構	資料
222		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.18 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.50 (1H, s), 7.21 - 7.41 (5H, m), 8.47 (1H, s), 9.65 (1H, brs), 14.51 (1H, s). MS m/z: 356 (M-H) ⁻ .
223		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.23 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.18 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.67 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.52 (1H, s), 7.11 - 7.52 (4H, m), 8.46 (1H, s), 9.65 (1H, t, J = 6.8 Hz), 14.5 (1H, s). MS m/z: 375 (M+H) ⁺ .
224		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.42 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.52 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.49 (1H, s), 9.66 (1H, brs), 14.52 (1H, s). MS m/z: 361 (M-H) ⁻ .
225		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 0.81 - 1.02 (2H, m), 1.09 - 1.33 (3H, m), 1.37 - 1.53 (1H, m), 1.56 - 1.87 (7H, m), 3.28 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.41 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.43 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, t, J = 6.0 Hz), 14.51 (1H, s). MS m/z: 375 (M-H) ⁻ .
226		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 3.74 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.93 - 7.02 (4H, m), 7.29 (2H, t, J = 7.8 Hz), 8.58 (1H, s), 9.69 (1H, brs), 14.37 (1H, s). MS m/z: 371 (M-H) ⁻ .
227		¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 2.37 (6H, s), 4.0 (2H, brs), 5.52 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.12 - 7.25 (3H, m), 8.40 (1H, s). MS m/z: 371 (M+H) ⁺ .

試驗例 Hep3B細胞中之EPO產生促進作用

將於添加有10%胎牛血清(FBS)之MEM培養基中培養之Hep3B細胞接種至24孔培養盤，於37℃下培養一晚後，更換成添加了被試驗物質1 μM或介質(0.5%二甲基亞碸)之添加有10%FBS之MEM培養基。進而，於培養48小時後將上清液回收，藉由ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay，酶結合免疫吸附分析)套組(eBioscience公司製

造)對上清液中之EPO濃度進行測定。根據下式求出被試驗物質添加時之EPO濃度相對於介質添加時之EPO濃度的增加比率、即EPO增加率(%),並示於表36。

$$\text{EPO增加率}(\%) = (\text{被試驗物質添加時之EPO濃度} / \text{介質添加時之EPO濃度} - 1) \times 100$$

[表36]

Hep3B細胞中之被試驗物質添加時之EPO增加率(%)

實施例	增加率(%)	實施例	增加率(%)	實施例	增加率(%)	實施例	增加率(%)
11	190	68	100	135	355	178	338
13	138	71	111	138	367	180	411
21	104	99	575	139	350	182	478
35	211	101	378	144	346	183	380
50	131	104	402	146	305	187	593
56	200	107	528	165	598	212	249
58	163	108	579	167	578	217	293
59	190	125	704	168	513	220	253
63	107	129	593	174	504	225	558
64	107	130	577	176	388		

根據表36明確得知，本發明化合物於1 μM之濃度下具有持續且較強之EPO產生促進作用，與專利文獻1中所記載之化合物相比明顯更優異。

製劑例(錠劑之製法)

- 1)實施例11 5.0 mg
- 2)乳糖 94.0 mg
- 3)玉米澱粉 20.0 mg
- 4)羥丙基纖維素 4.0 mg
- 5)硬脂酸鎂 0.5 mg
- 6)羧甲基纖維素 6.5 mg
- 計(1錠) 130.0 mg

利用攪拌造粒機使上述1)、2)、3)分散，於該粉末中添加4)之水溶液，進行混練、乾燥、整粒，添加5)及6)加以混合，並利用壓錠機進行壓錠。

[產業上之可利用性]

本發明之化合物具有持續且優異之EPO產生促進作用，對在對象器官或組織中低氧環境所產生之疾病之預防或治療、尤其是貧血之預防或治療較有用。

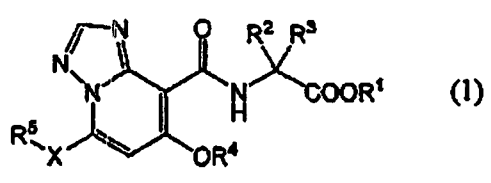
【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物或其藥學上所容許之鹽，其具有通式(1)，

[化1]



[上述式中，

X表示氧原子、亞胺基、硫原子、亞磺醯基或磺醯基，

R¹、R²及R³分別獨立表示氫原子或C₁-C₆之烷基，

R⁴表示氫原子、C₁-C₆之烷基或芳烷基，

R⁵表示可經選自取代基群中之基取代之烷基、可經選自取代基群中之基取代之烯基、可經選自取代基群中之基取代之炔基、選自取代基群且可獨立地具有1至7個取代基之芳基、或選自取代基群且可獨立地具有1至7個取代基之雜芳基；取代基群表示由如下基所組成之群：可具有1至7個取代基之芳基(作為該芳基上之取代基係表示：C₁-C₆之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、可具有1至7個取代基之雜芳基(作為該雜芳基上之取代基，例示：C₁-C₆之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、C₁-C₆之烷基(於C₃-C₆烷基之情形時，碳原子彼此可鍵結而形成3至6員飽和環)、C₂-C₆之烯基、C₂-C₆之炔基、芳烷基、C₂-C₈之烷氧基羰基、鹵素原子、C₁-C₆之鹵化烷基、羥基、C₁-C₆之烷氧基、C₁-C₆之鹵化烷氧基、芳氧基、胺甲醯基、C₂-C₆之烷基羰基、氰基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、C₁-C₆之烷基胺基、C₁-C₆之烷

基胺基羰基、 C_1 - C_6 之烷基羰基胺基、芳基胺基、胺基磺醯基、 C_1 - C_6 之烷基磺醯基、 C_1 - C_6 之鹵化烷基磺醯基、芳基磺醯基、 C_1 - C_6 之烷基硫基、 C_1 - C_6 之鹵化烷基硫基及芳基硫基]。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中於通式(1)中，
X為氧原子或硫原子，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為氫原子。

3. 如請求項1之化合物或其藥學上所容許之鹽，其中於通式(1)中，

R^5 係可經選自取代基群中之基取代之 C_1 - C_{18} 之直鏈或支鏈烷基、 C_3 - C_{18} 之環狀烷基或該等之組合；可經選自取代基群中之基取代之 C_2 - C_{18} 之直鏈或支鏈烯基；可經選自取代基群中之基取代之 C_2 - C_8 之直鏈或支鏈之炔基；可經選自取代基群中之基取代之碳數6~14之單環、二環或三環式芳基；或可經選自取代基群中之基取代之具有1~4個雜原子(氮原子、氧原子或硫原子)之單環、二環或三環性之雜芳基，

取代基群係由如下基所組成之群：可具有1~7個取代之碳數6~14之單環、二環或三環性之芳基(作為該芳基上之取代基係表示： C_1 - C_6 之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、可具有1至7個取代基之具有1~4個雜原子(氮原子、氧原子或硫原子)之單環、二環或三環性之雜芳基、(作為該雜芳基上之取代基係表示： C_1 - C_6 之烷基、三氟甲基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲氧基、氰基或苯基)、 C_1 - C_6 之烷基(於 C_3 - C_6 烷基之情形時，碳原子彼此可鍵結而形成3至6員飽和環)、 C_2 - C_6 之烯基、 C_2 - C_6 之炔基、 C_6 - C_{14} 芳基- C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_8 之烷氧基羰基、鹵素原子、 C_1 - C_6 之鹵化烷基、羥基、 C_1 - C_6 之烷氧基、 C_1 - C_6 之鹵化烷氧基、 C_6 - C_{14} 芳氧基、胺甲醯基、 C_2 - C_6 之烷基羰基、氰基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、 C_1 - C_6 之烷基胺基、 C_1 -

C₆-之烷基胺基羰基、C₁-C₆-之烷基羰基胺基、芳基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₆-之烷基磺醯基、C₁-C₆-之鹵化烷基磺醯基、C₆-C₁₄芳基磺醯基、C₁-C₆-之烷基硫基、C₁-C₆-之鹵化烷基硫基及C₆-C₁₄芳基硫基。

4. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至3中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽、及藥學上所容許之載體。
5. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造EPO產生促進藥。
6. 一種鹽之使用方法，其特徵在於：投予如請求項1至3中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，該鹽用於製造選自慢性腎功能衰竭患者之貧血、自儲血、早產兒貧血、AIDS或接受化學療法之癌症患者之貧血、慢性貧血、缺鐵性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血及巨胚紅血球貧血中的貧血之預防藥及/或治療藥。