



(21)申請案號：113117957 (22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/4985(2006.01)
A61P5/00 (2006.01) A61P3/00 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)
A61P27/02 (2006.01) A61P31/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/05/16 日本 2023-080580

(71)申請人：日商思可海雅藥品股份有限公司 (日本) SCOHIA PHARMA, INC. (JP)
日本

(72)發明人：松本重充 MATSUMOTO, SHIGEMITSU (JP)；野口直義 NOGUCHI, NAOYOSHI (JP)；佐佐木聡 SASAKI, SATOSHI (JP)；生駒実 IKOMA, MINORU (JP)；福士英人 FUKUSHI, HIDETO (JP)；原亮磨 HARA, RYOMA (JP)；麻野耕平 ASANO, KOHEI (JP)；渡部浩史 WATANABE, KOJI (JP)；荻野正樹 OGINO, MASAKI (JP)；河西静夫 KASAI, SHIZUO (JP)；前川毅志 MAEKAWA, TSUYOSHI (JP)；廣瀬英喜 HIROSE, HIDEKI (JP)

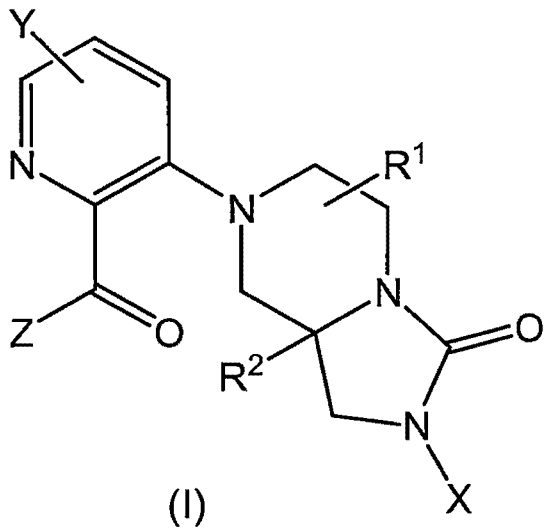
(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 173 頁

(54)名稱
黑皮質素 2 型受體拮抗物

(57)摘要

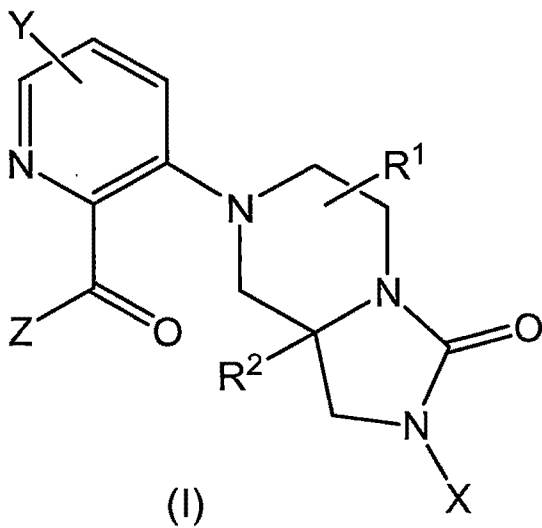
本申請案係揭示一種下式(I)表示的雜環化合物(I)或其鹽做為發明實施型態之一者，該雜環化合物(I)或其鹽對於黑皮質素 2 型受體具有拮抗活性，且對內分泌系統疾病等的治療或預防有用，



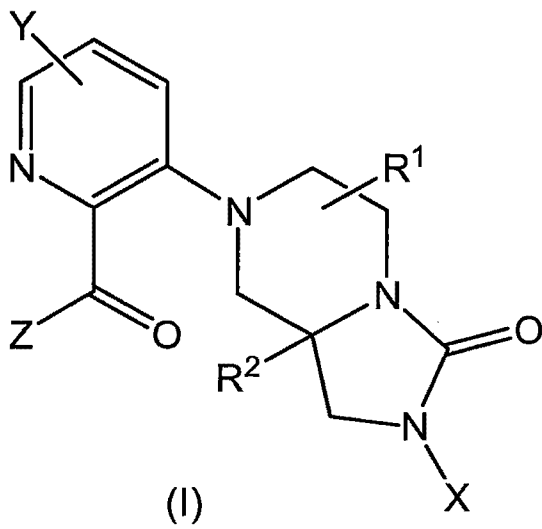
(式中，各符號如說明書中所述)。

According to the present application, as one of the embodiments of the invention, a heterocyclic compound (I) represented by the following formula (I) or a salt thereof is disclosed, which has antagonist

activity against melanocortin type 2 receptor and is useful for the treatment or prevention of endocrine system diseases and the like.



特徵化學式：



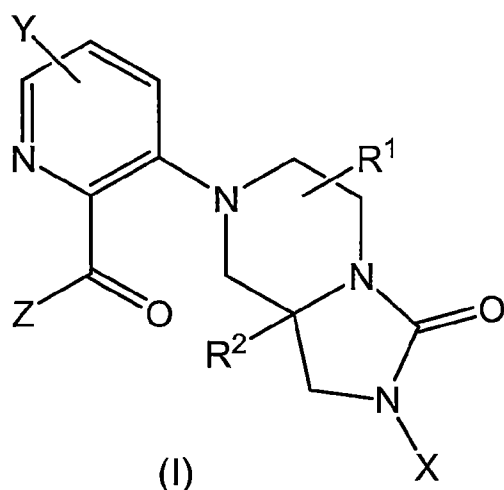
【發明摘要】

【中文發明名稱】 黑皮質素 2 型受體拮抗物

【英文發明名稱】 MELANOCORTIN TYPE 2 RECEPTOR
ANTAGONIST

【中文】

本申請案係揭示一種下式(I)表示的雜環化合物(I)或其鹽做為發明實施型態之一者，該雜環化合物(I)或其鹽對於黑皮質素 2 型受體具有拮抗活性，且對內分泌系統疾病等的治療或預防有用，

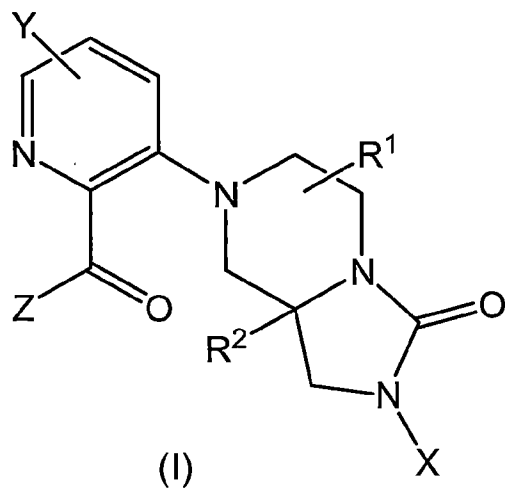


(式中，各符號如說明書中所述)。

【英文】

According to the present application, as one of the embodiments of the invention, a heterocyclic compound (I) represented by the following formula (I) or a salt thereof is disclosed, which has antagonist activity

against melanocortin type 2 receptor and is useful for the treatment or prevention of endocrine system diseases and the like.

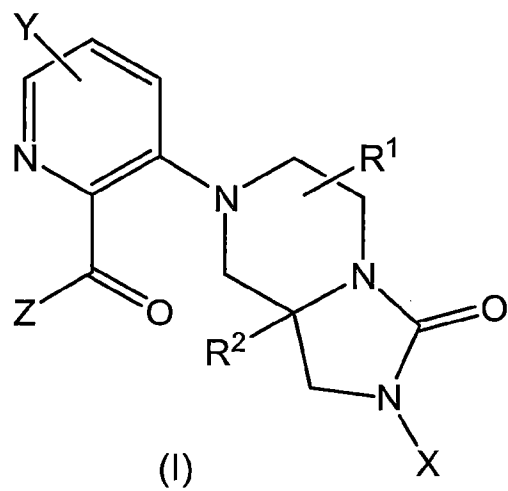


【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 黑皮質素 2 型受體拮抗物

【英文發明名稱】 MELANOCORTIN TYPE 2 RECEPTOR
ANTAGONIST

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為其實施型態之雜環化合物等，該雜環化合物係對於黑皮質素 2 型受體(Melanocortin₂ Receptor[MC₂R])具有拮抗活性，並且對內分泌系統疾病(例如庫欣氏症(Cushing's syndrome)、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症，多囊卵巢綜合症(polycystic ovary syndrome))、代謝性疾病(例如肥胖症、第二型糖尿病、血脂異常症、骨質疏鬆症或肌肉減少症)、心血管系統疾病(例如高血壓、動脈硬化)、中樞神經系統疾病(例如憂鬱症、失智症、失眠症)、眼疾(例如白內障、青光眼)、感染症等對於 MC₂R 拮抗作用反應的狀態、疾病及障礙之治療或預防有用，且在醫藥領域中 useful。

【先前技術】

【0002】 下視丘-腦下垂體-腎上腺系統(hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA]系統)負責與壓力對應的生體反應，其係保護生體不受壓力影響並維持恆定性不可或缺的神經內分泌機構。因應壓力刺激而從下視丘室旁核的產生促皮質素釋放因子(corticotropin-releasing factor[CRF])的神經元分泌 CRF 時，CRF 經過腦下垂體門脈作用於腦下垂體前葉的腎上腺

皮質刺激賀爾蒙產生細胞，促進由 39 胺基酸構成的腎上腺皮質激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的合成/分泌。從腦下垂體前葉分泌的 ACTH 透過血液作用於腎上腺皮質，使糖皮質素(glucocorticoid)等腎上腺皮質賀爾蒙的分泌亢進，調節全身的代謝/免疫反應等，藉此誘發生體對於壓力的應答反應。然後藉由糖皮質素作用於下視丘及腦下垂體前葉而抑制 ACTH 之分泌的負回饋機構，亦發揮使 HPA 系統的活化消停的功能。HPA 系統對於生體適應外部環境刺激而言係重要的生理反應，另一方面認為 HPA 系統的過度活化狀態等其機能性缺陷與全身性多種病徵的展現高度相關。

從腦下垂體前葉分泌的 ACTH 係藉由選擇性鍵結於 ACTH 受體而發揮其生理作用。ACTH 受體係由屬於 7 次膜貫通型 G 蛋白質共軛型受體的 MC2R 與屬於輔助蛋白(accessory protein)的黑皮質素-2 受體輔助蛋白-1 (MRAP)構成，若 ACTH 鍵結於受體，則腺苷酸環化酶透過 Gas 而活化，細胞內環單磷酸腺苷(cyclic AMP)上升，藉此對於細胞內傳遞下游訊號。MC2R 的表現侷限於腎上腺，又 MC2R 的內生性配體(Endogenous ligand)僅為 ACTH，故 ACTH-MC2R/MRAP 訊號被認為是對於腎上腺中的類固醇合成而言特殊且必要的路徑。因此，本受體的選擇性拮抗物可選擇性阻斷腎上腺的 ACTH 訊號，而期待能夠發揮治療或預防起因於 ACTH 訊號過剩所造成之狀態、疾病及障礙的效果。

此狀況下，在該領域中，已有人嘗試設計 MC2R 拮抗物(專利文獻 1；非專利文獻 1)。然而，其有效性及安全性不能說是充分，仍在等待設計出更有用的 MC2R 拮抗物。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

[專利文獻 1] 國際公開第 2019/236699 號

[非專利文獻]

【0004】

[非專利文獻 1] Front Endocrinol(Lausanne). 2016 Aug 5;7:101. doi: 10.3389/fendo.2016.00101. PMID: 27547198; PMCID: PMC4974254.

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

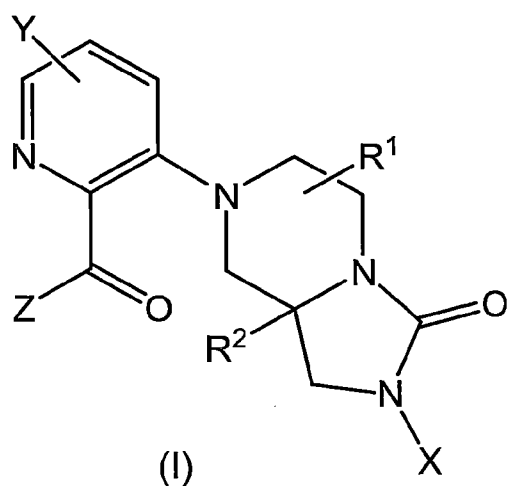
【0005】 本發明為了解決上述課題，作為其實施型態，以提供一種具有 MC2R 拮抗活性的新穎雜環化合物作為目的。

[用以解決課題之手段]

【0006】 本案發明人表現下述式(I)表示的雜環化合物或其鹽具有 MC2R 拮抗活性，並進一步研究，結果完成本發明。若舉出本發明的具體實施型態，則例如以下所述。然而，本發明並不限定於此等。

【0007】 [1] 一種下述式(I)表示的化合物(下文記載為「化合物(I)」)或其鹽：

【0008】



【0009】 [式中，

R^1 表示氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

X 表示可經取代之芳基、可經取代之芳香族雜環基或可經取代之飽和
 烴環基；

Y 表示可經取代之芳香族雜環基或可經取代之芳基；及

Z 表示氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之飽和環基)]。

[2] 如上述[1]所述之化合物或其鹽，其中， X 為可經取代之芳基、可經
 取代之含氮芳香族雜環基或可經取代之飽和烴環基；及

Y 為可經取代之含氮芳香族雜環基或可經取代之芳基。

[3] 如上述[1]或[2]所述之化合物或其鹽，其中， X 為可經取代之 C_{6-14}
 芳基、可經取代之 5 至 14 員(較佳為 5 至 6 員)含氮芳香族雜環基或可經取
 代之飽和烴環基；及

Y 為可經取代之 5 至 14 員(較佳為 5 至 6 員)含氮芳香族雜環基或可經
 取代之 C_{6-14} 芳基。

[4] 如上述[1]至[3]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，X 為可經取代之苯基、可經取代之吡啶基或可經取代之飽和烴環基；及

Y 為可經取代之吡啶基或可經取代之苯基。

[5] 如上述[1]至[4]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，X 為可經取代之苯基或可經取代之飽和烴環基；及

Y 為可經取代之吡啶基或可經取代之苯基。

[6] 如上述[3]至[5]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，X 中的「可經取代之飽和烴環基」為「可經取代之 C_{3-10} 環烷基」。

[7] 如上述[1]至[6]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，X 為可經取代之苯基或可經取代之 C_{3-10} 環烷基。

[8] 如上述[1]至[7]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，Z 為氫原子、烴基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之 3 至 8 員飽和環基)。

[9] 如上述[1]至[8]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，

R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基以及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基，或是

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 環烷基，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代；

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基或是可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基；及

Z 為氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

羥基、

C_{1-6} 烷氧基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基)胺基、

C_{3-10} 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C_{1-6} 烷基-羰胺基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基胺基)羰基、及

C_{1-6} 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和環基(較佳為該可經取代之 3 至 8 員單環式飽和雜環基))。

[10] 如上述[1]至[9]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基以及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；及

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基。

[11] 如上述[1]至[10]中任一項所述之化合物或其鹽，其中， R^1 為 C_{1-6} 烷基；及

R^2 為氫原子。

[12] 如上述[1]至[11]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，

Z 為氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

羥基、

C_{1-6} 烷氧基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基)胺基、

C_{3-10} 環烷基、

5 至 6 員單環式含氮芳香族雜環基、

3 至 8 員單環式含氧非芳香族雜環基、

可經 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式含氮非芳香族雜環基、

C_{1-6} 烷基-羰胺基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基胺基)羰基、及

C_{1-6} 烷基-磺醯基；或

(ii) (a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式含氮飽和雜環基)。

[13] 如上述[1]至[12]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，

Z 為羥基或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員含氮飽和雜環基)。

[14] 如上述[1]至[13]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子；

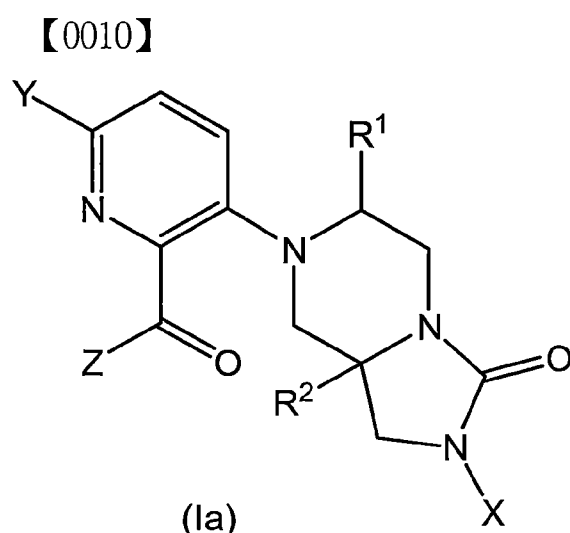
X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基；及

Z 為羥基或 NHR^3

(式中， R^3 表示可經選自 C_{1-6} 烷基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的吡咯啶基)。

[15] 如上述[1]至[14]中任一項所述之化合物或其鹽，其中，化合物(I)具有下式(Ia)表示的結構：



【0011】 [16] 如上述[1]所述之化合物或其鹽，其係選自下列者之化合物或其鹽：

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 49 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 52 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 54 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 61 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 64 的化合物)。

【0012】 [17] 一種醫藥，其含有上述[1]至[16]中任一項所述之化合物或其鹽作為有效成分。

[18] 如上述[17]所述之醫藥，其係 MC2R 拮抗物。

[19] 如上述[17]或[18]所述之醫藥，其係內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾及/或感染症的預防或治療劑。

[20] 如上述[17]至[19]中任一項之醫藥，其係庫欣氏症、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症(congenital adrenal hyperplasia)、多囊卵巢綜合症、肥胖症、第二型糖尿病、血脂肪異常症(hyperlipidemia)、骨質疏鬆症、肌肉減少症、高血壓、動脈硬化、憂鬱症、失智症、失眠症、白內障、青光眼及/或感染症的預防或治療劑。

[21] 一種內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾及/或感染症的預防及/或治療方法，其包含將上述[1]至[16]中任一項所述之化合物或其鹽的有效量對於需要投予的哺乳動物進行投予的步驟。

[22] 如上述[1]至[16]中任一項所述之化合物或其鹽，其係用於內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾及/或感染症的預防及/或治療。

[23] 一種上述[1]至[16]中任一項所述之化合物或其鹽之用途，其係用以製造用於預防及/或治療內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾及/或感染症之醫藥。

[發明效果]

【0013】 根據本發明，作為一實施型態係提供一種雜環化合物或其鹽，其對於 MC2R 具有拮抗活性，可用於預防或治療內分泌系統疾病(例如庫欣氏症、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症，多囊卵巢綜合症)、代謝性疾病(例如肥胖症、第二型糖尿病、血脂肪異常症、骨質疏鬆症或肌肉減少症)、心血管系統疾病(例如高血壓、動脈硬

化)、中樞神經系統疾病(例如憂鬱症、失智症、失眠症)、眼疾(例如白內障、青光眼)及感染症等對於 MC2R 拮抗作用具有反應的狀態、疾病或障礙。

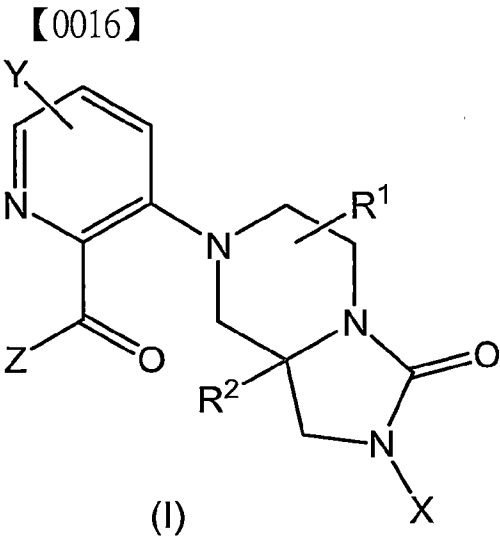
【實施方式】

【0014】 以下詳述本發明，若文中未特別說明，則本說明書中使用的所有技術用語及科學用語與本發明所屬技術領域之通常知識者一般理解的內容相同。與本說明書記載的內容相同或同等的任意方法及材料可用於本發明的實施或試驗，但較佳的方法及材料記載如下。本說明書中提及的所有刊物及專利，例如係以記載或揭示其所記載之發明相關而可使用的刊物記載之建構物及方法論為目的而作為參照引用至本說明書。

【0015】 [關於化合物(I)]

根據本發明，其實施型態之一係提供：

「一種下式(I)表示的化合物或其鹽：



【0017】 [式中，

R¹ 表示氫原子或可經取代之 C₁₋₆ 烷基；

R^2 表示氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

X 表示可經取代之芳基、可經取代之芳香族雜環基或可經取代之飽和
 烴環基；

Y 表示可經取代之芳香族雜環基或可經取代之芳基；及

Z 表示氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之飽和環基)]」。

【0018】 以下，說明上述化合物(I)的各基。另外，以下雖針對各基(例如「 C_{1-6} 烷基」)進行說明，但在該基構成其他基之一部份時(例如「 C_1-C_6 烷基-羰氧基」)，若未特別說明，與其相當的部分係可參照針對各基所進行之說明。

【0019】 本說明書中，「 C_{a-b} 」(例如 C_{1-6})或「 C_a-C_b 」(例如 C_1-C_6)的表記，係表示構成基的碳原子數量為 a 至 b 個(例如 1 至 6 個)。

【0020】 本說明書中，「鹵素原子」可列舉例如：氟、氯、溴、碘。

【0021】 本說明書中，「 C_{1-6} 烷基」可列舉例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基。

【0022】 本說明書中，「 C_{1-6} 烷氧基」可列舉例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基。

【0023】本說明書中，「芳基」為單環式或多環式的不飽和烴基，可列舉例如： C_{6-14} 芳基。其具體例可列舉：苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基。其中較佳為 C_{6-10} 芳基。

【0024】本說明書中，「飽和烴環基」可列舉例如：單環式或 2 環式的 C_{3-10} 環烷基。其具體例可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[5.2.0]壬基、十氫萘基等。其中較佳為 C_{3-8} 環烷基，更佳為 C_{3-6} 環烷基。

【0025】本說明書中，「雜環基」可列舉例如：除了碳原子以外分別含有選自氮原子、硫原子及氧原子中的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子的(i)芳香族雜環基以及(ii)非芳香族雜環基。

【0026】本說明書中，「芳香族雜環基」可列舉例如：除了碳原子以外含有選自氮原子、硫原子及氧原子中的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子的 5 至 14 員(較佳為 5 至 10 員)之芳香族雜環基。

該「芳香族雜環基」的較佳例可列舉：噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、塔吡基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡基等 5 至 6 員單環式芳香族雜環基；

苯并硫基苯基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、咪唑吡啶二基、噻吩吡啶二基、呋喃并吡啶二基、吡咯并吡啶二基、吡唑并吡啶二基、噁唑并吡啶二基、噻唑并吡啶二基、咪唑吡嗪基、咪唑嘧啶基、噻吩嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、

吡唑并三吡基、萘并[2,3-b]噻吩基、啡噻基(phenoxathiinyl)、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、吡啶基、喹啉基(naphthyridinyl)、喹噻基、喹啉基、吡啶基(cinnolinyl)、吡啶基、β-吡啶基、啡啶基(phenanthridinyl)、吡啶基、啡基、啡噻基、啡噻基等 8 至 14 員縮合多環式(較佳為 2 或 3 環式)芳香族雜環基。

【0027】本說明書中，「非芳香族雜環基」可列舉例如：除了碳原子以外含有選自氮原子、硫原子及氧原子中的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子的 3 至 14 員(較佳為 4 至 10 員)之非芳香族雜環基。

該「非芳香族雜環基」的較佳例可列舉：氮雜環丙基(aziridinyl)、氧雜環丙基(oxiranyl)、硫雜環丙基(thiiranyl)、氮雜環丁基(azetidiny)、氧雜環丁基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、四氫噻吩基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、吡啶基、吡啶基、噻唑啉基、噻唑啉基、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫硫哌喃基、四氫嘧啶基、四氫嘧啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、咪啉基、硫咪啉基、氮雜環庚基(azepanyl)、二氮雜環庚基、氮雜環庚烯基(azepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、氮雜環辛四烯基(azocanyl)、二氮雜環辛四烯基等的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基；

二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并噁唑基、二氫苯并噻唑基、二氫苯并異噻唑基、二氫萘并[2,3-b]噻吩基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、4H-喹啉基(quinoliziny)、吲哚基、異吲哚基、四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氫苯并氮雜環庚烯基、四氫噻噁基、四氫啡啶基、六氫啡噻

吡基、六氫啡啶基、四氫呋喃基、四氫二氮萘基、四氫喹啉基、四氫吡啶基、四氫呋喃基、四氫-β-呋喃基、四氫吡啶基、四氫硫雜蒽基、八氫異喹啉基等 9 至 14 員縮合多環式(較佳為 2 或 3 環式)非芳香族雜環基。

【0028】本說明書中，「飽和雜環基」可列舉：在上述「雜環基」之中不含不飽和鍵的飽和雜環基。

【0029】上述「雜環基」或「飽和雜環基」在特定為「含氮」或「含氧」的情況中，表示該「雜環基」或「飽和雜環基」中除了碳原子以外含有至少一個氮原子或至少一個氧原子作為環構成原子。

【0030】本說明書中，「飽和環基」可列舉上述作為「飽和烴環基」及「飽和雜環基」者。

上述之中，較佳為 3 至 8 員的單環式基，更佳為「C₃₋₈環烷基」及「3 至 8 員單環式飽和雜環基」，其中再佳為「C₃₋₆環烷基」及「含有氮或氧作為環構成原子的 3 至 8 員單環式飽和雜環基」。

【0031】本說明書中，「可經取代之 C₁₋₆烷基」等與化合物(I)相關之定義規定中，「可經取代之基或環」中的「取代基」可列舉例如：選自下述[取代基群組 A]中的取代基。

該「取代基」可在能夠取代的位置上存在 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)，取代基數量為 2 個以上的情況，各取代基可相同亦可不同。

另外，各基或各環等之中，未針對其「取代基」特別說明時，則依照此說明。

【0032】[取代基群組 A]

- (1) 鹵素原子；
- (2) 硝基；
- (3) 氰基；
- (4) 側氧基；
- (5) 經基；
- (6) 可經鹵化的 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基、氯甲氧基、三氟乙氧基)；
- (7) C_6-C_{14} 芳氧基(例如苯氧基、萘氧基)；
- (8) C_7-C_{16} 芳烷氧基(例如苄氧基)；
- (9) C_1-C_6 烷基-羰氧基(例如乙醯氧基、丙醯氧基)；
- (10) C_6-C_{14} 芳基-羰氧基(例如苯甲醯氧基、1-萘甲醯氧基、2-萘甲醯氧基)；
- (11) C_1-C_6 烷氧基-羰氧基(例如甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基)；
- (12) 5 至 14 員芳香族雜環基(例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基)，其中較佳為 5 至 6 員單環式芳香族雜環基，更佳為 5 至 6 員單環式含氮芳香族雜環基；
- (13) 3 至 14 員非芳香族雜環基(例如氮雜環丙基、氧雜環丙基、硫雜環丙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫硫哌啶

基、四氫嘧啶基、四氫嗒咩基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、味啉基、硫味啉基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、氮雜環庚烯基、氧雜環庚基、氮雜環辛四烯基、二氮雜環辛四烯基)，其中較佳為 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基，更佳為 3 至 8 員單環式含氮非芳香族雜環基或 3 至 8 員單環式含氧非芳香族雜環基；

(14) 甲醯基；

(15) 羧基；

(16) 可經鹵化的 C_1 - C_6 烷基-羰基(例如乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基)；

(17) C_6 - C_{14} 芳基-羰基(例如苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基)；

(18) C_1 - C_6 烷氧基-羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基)；

(19) 胺甲醯基；

(20) 胺基；

(21) 單-或二- C_1 - C_6 烷基胺基(例如甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲胺基)；

(22) 單-或二- C_6 - C_{14} 芳胺基(例如苯胺基)；

(23) 甲醯胺基；

(24) C_1 - C_6 烷基-羰胺基(例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基)；

(25) C_1 - C_6 烷氧基-羰胺基(例如甲氧基羰胺基、乙氧基羰胺基、丙氧基羰胺基、丁氧基羰胺基、第三丁氧基羰胺基)；

(26) 可經鹵化的 C_1-C_6 烷基(例如甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基)；

(27) C_2-C_6 烯基(例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基)；

(28) C_2-C_6 炔基(例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基)；

(29) C_3-C_{10} 環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、金剛烷基)；

(30) C_3-C_{10} 環烯基(例如環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)；

(31) C_6-C_{14} 芳基(例如苯基、萘基)；

(32) (單-或二- C_1-C_6 烷基胺基)羰基(例如甲胺基-羰基)、及

(33) C_1-C_6 烷基-磺醯基(例如甲基磺醯基)。

【0033】 以下說明化合物(I)中各符號表示之基的較佳實施型態。

【0034】 R^1 存在於其所鍵結之環中的可取代位置，如前述所定義，其較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基，更佳為 C_{1-6} 烷基。

【0035】 R^2 如前述所定義，較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基，更佳為氫原子。

【0036】 X 如前述所定義，

(1) 較佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的芳基、

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的含氮芳香族雜環基；
或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代)的飽和烴環基；

(2) 更佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的 C_{6-14} 芳基、

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的 5 至 14 員(較佳為 5 至 6 員)含氮芳香族雜環基；或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代)的飽和烴環基(此處飽和烴環基較佳為 C_{3-10} 環烷基)；

(3) 再佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的苯基、

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的吡啶基；或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代)的飽和烴環基(此處飽和烴環基較佳為 C_{3-10} 環烷基)；

(4) 再更佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的苯基；或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代)的飽和烴環基(此處飽和烴環基較佳為 C_{3-10} 環烷基)；

(5) 又更佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代)的苯基；或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代)的 C_{3-10} 環烷基；

(6) 特佳為下述情況：

可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；或

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 環烷基，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(7) 最佳為下述情況：

可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基。

【0037】 Y 係存在於其所鍵結之環中的可取代位置，如前述所定義，

(1) 較佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代)的含氮芳香族雜環基；
或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代)的芳基；

(2) 更佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代)的 5 至 14 員(較佳為 5 至 6 員)含氮芳香族雜環基；或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代)的 C_{6-14} 芳基；

(3) 再佳為下述情況：

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代)的吡啶基；或

可經取代(較佳為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代)的苯基；

(4) 再更佳為下述情況：

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基；或

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基；

(5) 特佳為下述情況：

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基。

【0038】 Z 如前述所定義，

(1) 較佳為下述情況：

Z 為氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之 3 至 8 員飽和環基)；

(2) 更佳為下述情況：

氫原子、羥基、 NH_2 或

NHR^3

(式中， R^3 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員飽和環基；

(3) 再佳為下述情況：

氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³

(式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和環基(較佳為該可經取代之 3 至 8 員單環式飽和雜環基))；

(4) 再更佳為下述情況：

氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³

(式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式含氮芳香族雜環基、

3 至 8 員單環式含氧非芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式含氮非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) (a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式含氮飽和雜環基)；

(5) 特佳為下述情況：

經基或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員含氮飽和雜環基)。

【0039】 化合物(I)或其鹽的較佳具體例可列舉如下。

【0040】 [化合物 A-1]

化合物(I)或其鹽，其中，

R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基、

可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的吡啶基、或

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 環烷基，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代；

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基或可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基；

Z 為氫原子、經基、 NH_2 或

NHR^3

(式中， R^3 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

經基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和環基(較佳為該可經取代之 3 至 8 員單環式飽和雜環基))。

【0041】 [化合物 A-2]

在上述[化合物 A-1]及其鹽之中，

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；或

可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基，該 C₁₋₆ 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代。

【0042】 [化合物 A-3]

在上述[化合物 A-1]或其鹽之中，

R¹ 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；

Y 為可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代的吡啶基；及

Z 為氫原子、羥基、NH₂ 或

NHR³

(式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和環基(較佳為該可經取代之 3 至 8 員單環式飽和雜環基)。

【0043】 [化合物 A-4]

在上述[化合物 A-1]或其鹽之中，

R¹ 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

(其中較佳係 R^1 為 C_{1-6} 烷基， R^2 為氫原子)；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；及

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基；

Z 為氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(i) 可經選自列者的 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

羥基、

C_{1-6} 烷氧基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基)胺基、

C_{3-10} 環烷基、

5 至 6 員單環式含氮芳香族雜環基(例如吡啶基、吡啶基)、

3 至 8 員單環式含氧非芳香族雜環基(例如氧雜環丁烷基、咪啉基)、

可經 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式含氮非芳香族雜環基(例如氮雜環丁基、哌啶基)、

C_{1-6} 烷基-羰胺基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基胺基)羰基、及

C_{1-6} 烷基-磺醯基；或

(ii) (a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基(例如四氫呋喃基)；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式含氮飽和雜環基(例如吡咯啶基))。

【0044】 [化合物 A-5]

在上述[化合物 A-1]至[化合物 A-4]或其鹽之中，

Z 為羥基或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員含氮飽和雜環基)。

【0045】 [化合物 A-6]

在上述[化合物 A-1]或其鹽之中，

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；

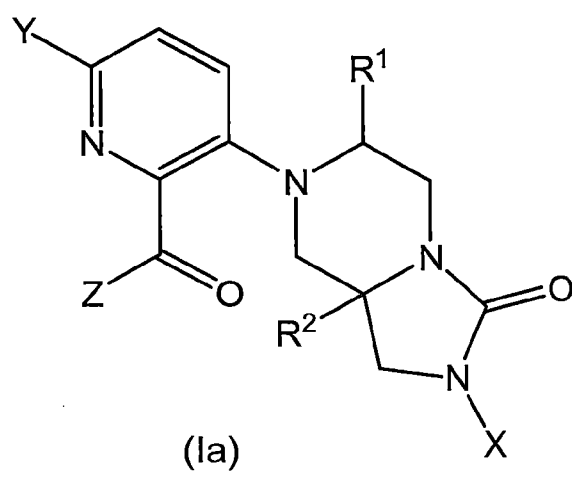
Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基；及

Z 為羥基或 NHR^3

(式中， R^3 為可經選自 C_{1-6} 烷基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的吡咯啶基)。

【0046】 在以上的[化合物 A-1]至[化合物 A-6]中，化合物(I)更佳為具有下式(Ia)表示之結構：

【0047】



【0048】 [化合物 A-7]

【0049】 上述[化合物 A-6]或其鹽係選自下列者之化合物或其鹽：

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 49 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 52 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 54 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 61 的化合物)；

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺(實施例 64 的化合物)。

【0050】 化合物(I)的其他較佳具體例可列舉如下。

【0051】 [化合物 B-1]

在化合物(I)或其鹽之中，

R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

X 為可經選自鹵素原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、及氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；或

可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 環烷基，該 C_{1-6} 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代；

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基或可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基；

Z 為氫原子、羥基、 NH_2 或 NHR^3

(式中， R^3 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

羥基、

C_{1-6} 烷氧基、

(單-或二- C_{1-6} 烷基)胺基、

C_{3-10} 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和環基)。

【0052】 [化合物 B-2]

在上述[化合物 B-1]或其鹽之中，

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

R² 為氫原子；

X 為可經選自鹵素原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基及氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；

Y 為可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代的吡啶基；

Z 為氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³

(式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和雜環基)。

【0053】 [化合物 B-3]

在上述[化合物 B-2]或其鹽之中，

Z 為氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³

(式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式含氮芳香族雜環基、

3 至 8 員單環式含氧非芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式含氮非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) (a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式含氮飽和雜環基)。

【0054】 [化合物 B-4]

在上述[化合物 B-3]或其鹽之中，

Z 為 NHR^3

(式中， R^3 表示可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式含氮飽和雜環基)。

【0055】 [化合物 B-5]

在上述[化合物 B-4]或其鹽之中，

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子；

X 為可經選自由鹵素原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；

Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基；及

Z 為 NHR^3

(式中， R^3 表示可經選自 C_{1-6} 烷基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的吡咯啶基)。

【0056】 化合物(I)可以游離的型態或其鹽(較佳為其醫藥上可容許的鹽)之型態中的任一形態使用。只要是本領域具有通常知識者，即可基於所使用的各化合物(I)之特性從兩種型態適當地選擇以實施本發明。

其醫藥上可容許的鹽可列舉例如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等與無機酸的鹽、乙酸鹽、富馬酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽、

苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、馬來酸鹽等與有機酸的鹽等與酸的鹽；及鈉鹽、鉀鹽、等鹼金屬鹽、鈣鹽等鹼土金屬鹽等與鹼的鹽；甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天門冬胺酸鹽等與胺基酸的鹽等。

【0057】 [關於化合物(I)或其鹽的製造方法]

以下說明化合物(I)或其鹽(以下有統稱為本化合物之情形)的製造法。

【0058】 以下製造方法中的各步驟中所使用的原料、試劑以及所得之化合物分別亦可形成鹽。如此之鹽可列舉例如：與前述本發明化合物的鹽相同者等。

【0059】 各步驟中所得之化合物為游離化合物的情況，可藉由自身公知的方法轉換成作為目標的鹽。相反地，各步驟中所得之化合物為鹽的情況，可藉由自身公知的方法轉換成游離體或作為目標的其他種類的鹽。

【0060】 各步驟中所得之化合物，可直接以反應液的狀態用於後續反應，或是作為粗產物獲得後用於後續反應，或是亦可將各步驟中所得之化合物依照常法藉由濃縮、結晶化、再結晶、蒸餾、溶劑萃取、分餾、層析等分離手段從反應混合物中分離及/或純化。消旋化合物可使用掌性管柱分離成掌性化合物以進行純化。非鏡像異構物混合物可藉由矽膠管柱層析或再結晶法分離。

【0061】 各步驟之原料或試劑之化合物有市售時，可直接使用市售產品。

【0062】 各步驟的反應中，反應時間根據所使用之試劑及溶劑而有所不同，未特別記載的情況，通常為 1 分鐘至 4 天，較佳為 10 分鐘至 8 小時。

各步驟的反應中，反應溫度根據所使用之試劑及溶劑而有所不同，未特別記載的情況，通常為-78°C至 300°C，較佳為-78°C至 150°C。

各步驟的反應中，壓力根據所使用之試劑及溶劑而有所不同，未特別記載的情況，通常為 1 大氣壓至 20 大氣壓，較佳為 1 大氣壓至 3 大氣壓。

各步驟的反應中，例如有時會使用 Biotage 公司製之 Initiator 等微波 (Microwave) 合成裝置。反應溫度根據所使用之試劑及溶劑而有所不同，未特別記載的情況，通常為室溫至 300°C，較佳為 50°C至 250°C。反應時間根據所使用之試劑及溶劑而有所不同，未特別記載的情況，通常為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 1 分鐘至 8 小時。

【0063】各步驟的反應中，未特別記載的情況，係以相對於基質為 0.5 當量至 20 當量，較佳為 0.8 當量至 5 當量使用試劑。使用試劑作為觸媒的情況，係以相對於基質為 0.001 當量至 1 當量，較佳為 0.01 當量至 0.2 當量使用試劑。試劑兼作反應溶劑時，係以溶劑量使用試劑。

【0064】各步驟的反應中，未特別記載的情況，此等的反應係在無溶劑下進行，或是溶解或懸浮於適當溶劑中進行。溶劑的具體例可列舉實施例記載的溶劑或如以下所述。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇等；

醚類：二乙醚、二異丙醚、二苯醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等；

芳香族烴類：氯苯、甲苯、二甲苯等；

飽和烴類：環己烷、己烷、庚烷等；

醯胺類：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮等；

鹵化烴類：二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等；

腈類：乙腈等；

亞砷類：二甲基亞砷等；

芳香族有機鹼類：吡啶等；

酸酐類：乙酸酐等；

有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸等；

無機酸類：鹽酸、硫酸等；

酯類：乙酸乙酯等；

酮類：丙酮、甲乙酮等；

水。

上述溶劑亦可以適當比例將兩種以上混合使用。

【0065】 在各步驟的反應中使用鹼的情況，例如係使用以下所示的鹼或實施例記載的鹼。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鈣、碳酸氫鈉等；

有機鹼類：三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、咪唑、哌啶等；

金屬烷氧化物類：乙氧化鈉、三級丁氧化鉀、N-甲基咪唑等；

鹼金屬氫化物類：氫化鈉等；

金屬鹽胺類：鈉鹽胺、二異丙基鹽胺鋰、六甲基二矽鹽胺鉀(potassium hexamethyldisilazide)等；

有機鋰類：正丁基鋰等。

【0066】各步驟的反應中使用酸或酸性觸媒的情況，例如係使用以下所示的酸或酸性觸媒、或是實施例記載的酸或酸性觸媒。

無機酸類：鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等；

有機酸類：乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等；

路易士酸：三氟化硼二乙醚錯合物、碘化鋅、無水氯化鋁、無水氯化鋅、無水氯化鐵等。

【0067】各步驟的反應，只要未特別記載，則係依照自身公知的方法、例如下述刊物記載的方法或是實施例記載的方法進行：第 5 版實驗化學講座，13 卷至 19 卷(日本化學會編)；新實驗化學講座，14 卷至 15 卷(日本化學會編)；精密有機化學 改訂第 2 版(L.F.Tietze,Th.Eicher，南江堂)；修訂 有機人名反應 其結構與要點(東鄉秀雄著，講談社)；ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I 至 VII(JohNWiley & Sons Inc.)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures(Jie Jack Li 著，OXFORD UNIVERSITY 出版)；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 至 Vol.14(Elsevier Japan 股份有限公司)；人名反應中學習之有機合成戰略(富岡清監譯，化學同人發行)；Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.) 1989 年刊等。

【0068】各步驟中進行庫爾提斯(Curtius)重排反應的情況，所使用之試劑可列舉：疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)及有機鹼等。又，亦可使用氯甲酸乙酯、鹼、疊氮鈉等作為試劑。

【0069】各步驟中，進行還原反應的情況，所使用之還原劑可列舉：氫化鋁鋰、三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)、氫化硼鈉、三乙醯氧基硼氫化四甲基銨等金屬氫化物類；硼烷四氫呋喃錯合物等硼烷類；雷尼(Raney)鎳；雷尼鈷；氫；甲酸；三乙基矽烷等。將碳-碳雙鍵或三鍵還原的情況，有使用鈀-碳或林德拉(Lindlar)觸媒等觸媒的方法。

【0070】各步驟中進行光延反應的情況，試劑可使用偶氮二羧酸酯類(例如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)等)及三苯基膦及三丁基膦。

【0071】各步驟中，官能基的保護或去保護反應係依據自身公知的方法來進行，例如 Wiley-Interscience 公司 2007 年刊行之「Protective groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)；Thieme 公司 2004 年刊行之「Protecting groups 3rd Ed.」(P.J. Kocienski 著)等記載的方法或實施例記載的方法。

醇等的羥基或酚性羥基之保護基可列舉例如：甲氧基甲醚、苄醚、第三丁基二甲基矽醚、四氫吡喃醚等醚型保護基；乙酸酯等羧酸酯型保護基；甲烷磺酸酯等磺酸酯型保護基；碳酸第三丁酯等碳酸酯型保護基等。

醛的羰基之保護基可列舉例如：二甲基縮醛等縮醛型保護基；1,3-二噁烷等環狀縮醛型保護基等。

酮的羰基之保護基可列舉例如：二甲基縮醛等縮醛型保護基；1,3-二噁烷等環狀縮醛型保護基；O-甲基脞等脞型保護基；N,N-二甲基脞等脞型保護基等。

羧基之保護基可列舉例如：甲酯或苄酯等酯型保護基；N,N-二甲基醯胺等醯胺型保護基等。

硫醇之保護基可列舉例如：苄基硫醚等醚型保護基；硫乙酸酯、硫碳酸酯、硫代胺甲酸酯等酯型保護基等。

胺基或咪唑、吡咯、吡啶等芳香族雜環之保護基可列舉例如：胺甲酸苄酯或胺甲酸第三丁酯等胺甲酸酯型保護基；乙醯胺等醯胺型保護基；苄胺、對甲氧基苄胺基或 N-三苯基甲胺等烷胺型保護基、甲烷磺醯胺等磺醯胺型保護基等。

保護基的去除可使用自身公知的方法來進行，例如使用酸、鹼、紫外光、聯氨、苯基聯氨、N-甲基二硫胺甲酸鈉、氟化四丁銨、乙酸鋁、三烷基矽基鹵化物(例如三甲基矽基碘化物、三甲基矽基溴化物)的方法或是還原法(例如氫氣環境下，鈹/碳)、氧化法(例如硝酸銨銻(IV)或 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)等。將烷酯化合物轉換成羧酸化合物時，可使用強鹼(氫氧化鈉或三甲基矽烷醇鉀)或氫-鈹觸媒、0 價鈹觸媒進行。

【0072】各步驟中，進行芳香族親核取代反應的情況，試劑可使用親核劑(例如胺類、咪唑)與鹼(例如有機鹼類、無機鹼類)。

【0073】各步驟中，進行偶合反應的情況，所使用之金屬觸媒可列舉：乙酸鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)、二氯雙(三乙基膦)鈹(II)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)、氯化 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈹(II)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)等鈹化合物；肆(三苯基膦)鎳(0)等鎳化合物；氯(1,5-環辛二烯)銻(I)(二聚物)、氯化參(三苯基膦)銻

(III)等銻化合物；鈷化合物；氧化銅、碘化銅(I)等銅化合物；鉑化合物等。

再者，亦可在反應中加入鹼，如此之鹼可列舉：有機鹼類、無機鹼類等。

【0074】各步驟中進行氧化反應的情況，所使用之氧化劑可列舉：間氯過苯甲酸(mCPBA)、過氧化氫、第三丁基過氧化氫等過酸類；過氯酸四丁基銨等的過氯酸鹽類；氯酸鈉等氯酸鹽類；亞氯酸鈉等亞氯酸鹽類；過碘酸鈉等過碘酸鹽類；亞碘醯苯等高原子價碘試劑；二氧化錳、過錳酸鉀等具有錳的試劑；四乙酸鉛等鉛類；氯鉻酸吡啶鎘(PCC)、二鉻酸吡啶鎘(PDC)、瓊斯試劑等具有鉻的試劑；N-溴代丁二醯亞胺(NBS)等鹵化合物類；氧；臭氧；三氧化硫·吡啶錯合物；四氧化鐵；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)等。又，亦可在醇溶劑中，於氫氧化鉀及碘存在下進行氧化反應。或是，亦可在 2-甲基-2-丁烯存在下，使用亞氯酸鈉及磷酸二氫鈉進行 Pinnick 氧化，以進行氧化反應。

【0075】各步驟中進行酯化反應、醯胺化反應或脲化反應的情況，所使用的試劑可列舉：醯氯、醯溴等醯鹵體；酸酐；活性酯體等經活化的羧酸類等。羧酸的活化劑可列舉：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSCD)等碳二亞胺系縮合劑；4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基氯化咪啉鎘-n-水合物(DMT-MM)等三吡啶系縮合劑；1,1-羰基二咪唑(CDI)等碳酸酯系縮合劑；疊氮磷酸二苯酯(DPPA)；苯并三唑-1-氧基-參二甲胺基磷鹽(BOP 試劑)；碘化 2-氯-1-甲基-吡啶鎘(向山試劑)；亞硫醯氯；氯甲酸乙酯等鹵甲酸低級烷基酯；O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU)；硫酸；三光氣(triphosgene)；四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎘；氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸酯(TCFH)或此等的組合

等。使用碳二亞胺系縮合劑的情況，亦可在反應中進一步添加 1-羥基苯并三唑(HOBt)、N-羥基琥珀酸酐亞胺(HOSu)、二甲胺基吡啶(DMAP)等添加劑。又，相同分子內具有胺基及酯基或羧基時，亦可在加熱條件下進行分子內酞胺化反應。又，進行脲化反應的情況，試劑可列舉：三光氣或 1,1-羰基二咪唑(CDI)、氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯，亦可使用不同的兩種胺類。可使用異氰酸酯類及胺類進行脲化反應。

【0076】各步驟中進行水解反應的情況，可使用酸或鹼作為試劑。又，進行第三丁基酯的酸水解反應時，為了還原性捕捉副生成的第三丁基陽離子，有時會加入甲酸或三乙基矽烷等。

【0077】各步驟中進行烷基化反應的情況，可使用親核劑(例如胺類、醇、與拉電子基鄰接的活性亞甲基化合物等)、親電子劑(例如鹵化烷基類、磺酸酯類)與鹼(例如有機鹼類、鹼金屬氫化物類、金屬烷氧化物類、無機鹼類等)。又，各步驟中，烷基化反應中，亦可藉由取代磺醯基氯化物(例如甲烷磺醯基氯化物、對甲苯磺醯基氯化物等)及鹼(例如有機鹼類、鹼金屬氫化物類、金屬烷氧化物類、無機鹼類等)將醇類轉換成磺酸酯化合物後，使其與分子內的胺類或酞胺類反應。

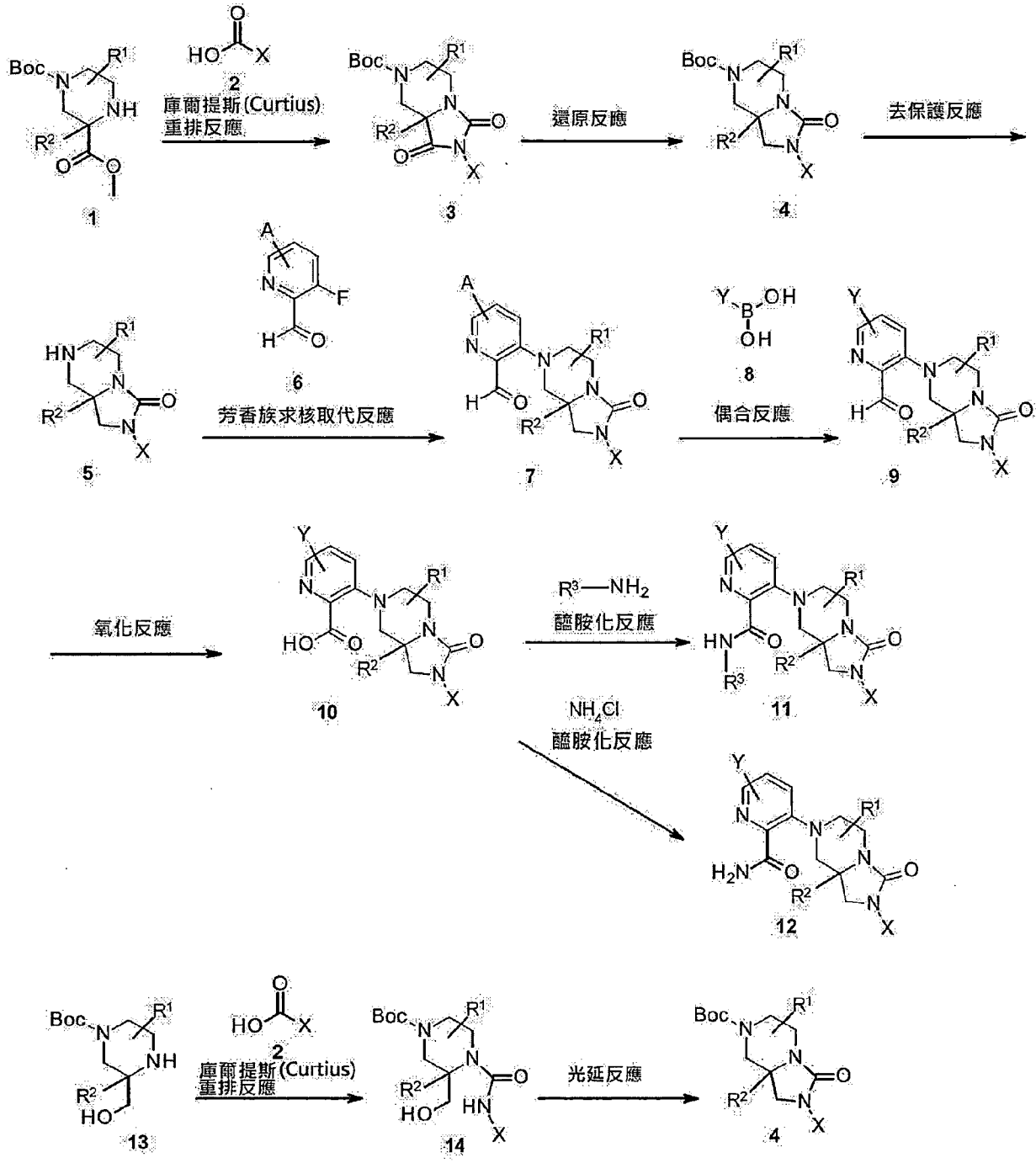
【0078】各步驟中進行 Michael 反應的情況，可使用丙烯酸酯類或丙烯酸類(例如伊康酸)及胺類等。反應條件可列舉：在乙酸等酸溶劑中進行的條件，鹼(例如有機鹼類、金屬烷氧化物類、無機鹼類)添加條件、僅溶劑(N-甲基-2-吡咯啉酮等)的條件等。

【0079】化合物(I)的製造方法具體例示如下。然而並不限定於此等方法。

【0080】 製造法 1

化合物(I)可以下述方法製造。

【0081】

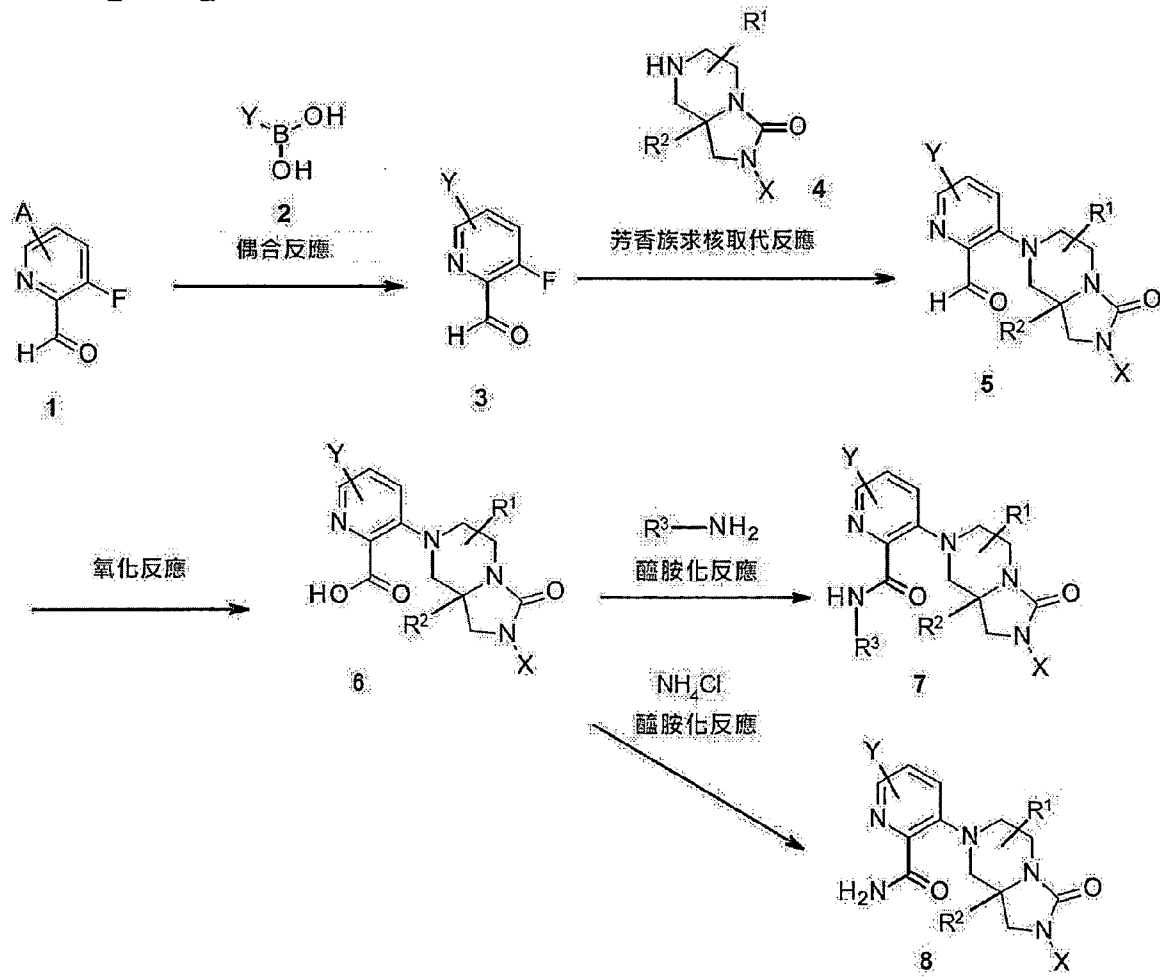


【0082】 [式中，A 表示鹵素原子(例如氯、碘、溴)；其他符號與前述同義]。

【0083】 製造法 2

化合物(I)可以下述方法製造。

【0084】

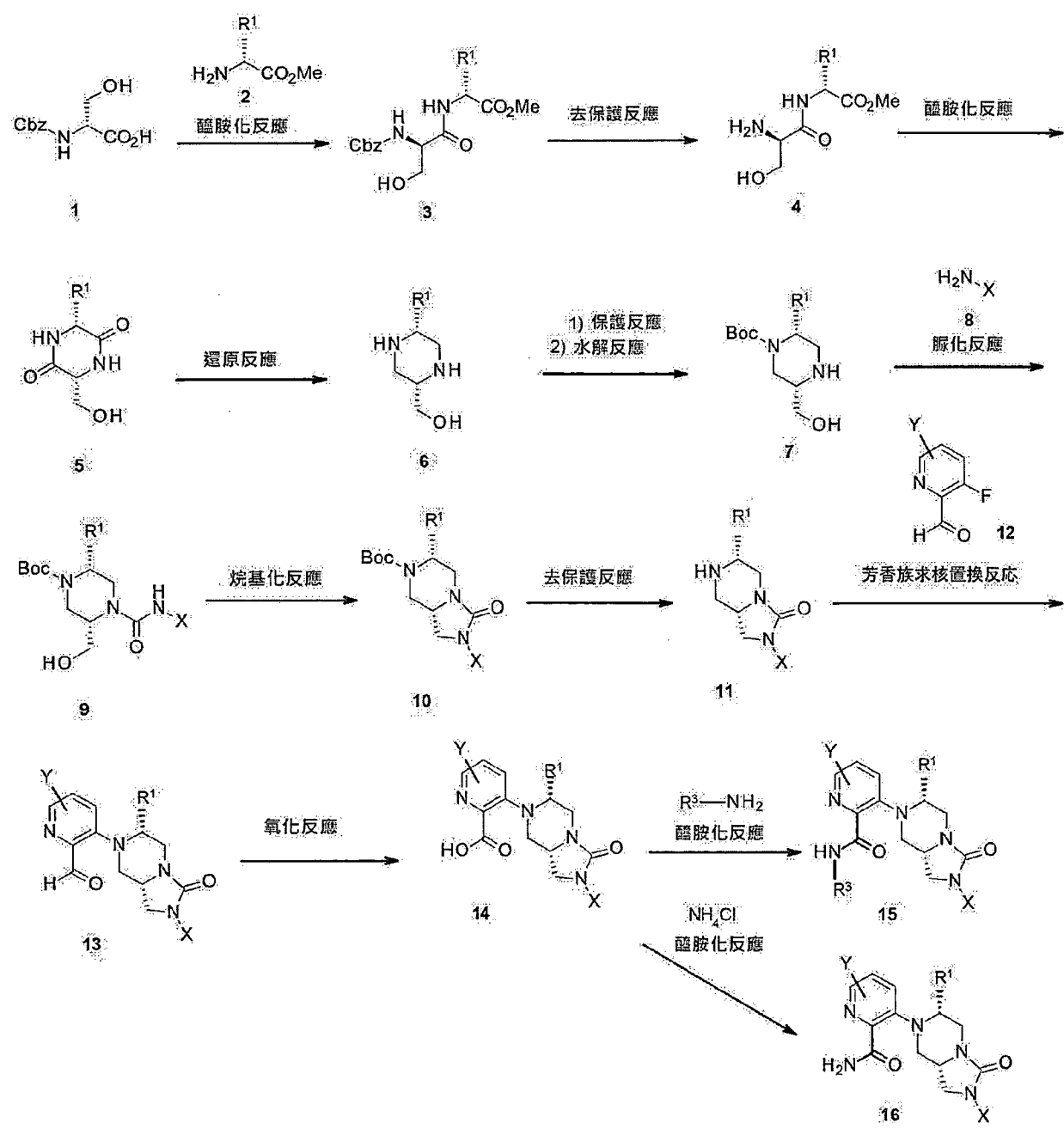


【0085】 [式中，A 表示鹵素原子(例如氯、碘、溴)；其他符號與前述同義]。

【0086】 製造法 3

化合物(I)之中，式中的化合物(13)、化合物(14)、化合物(15)、化合物(16)可以下述方法製造。

【0087】

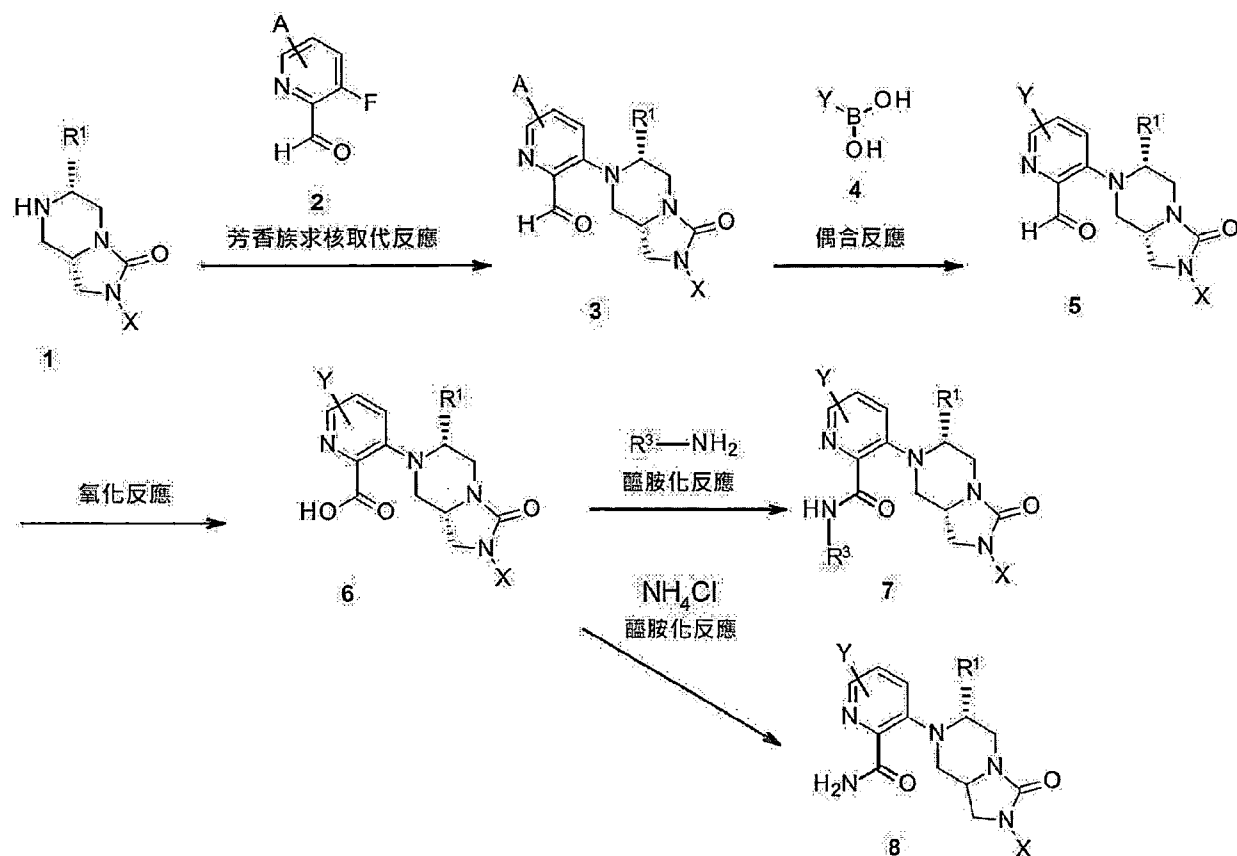


【0088】 [式中的符號與前述同義]。

【0089】 製造法 4

化合物(I)之中，式中的化合物(5)、化合物(6)、化合物(7)、化合物(8)可以下述方法製造。

【0090】



【0091】 [式中，A 表示鹵素原子(例如氯、碘、溴)；其他符號與前述同義]。

【0092】 又，從化合物(I)的原料化合物及/或製造中間體製造化合物(I)的步驟中，可對應化合物(I)可採用的各種取代基，因應預期分別單獨進行庫爾提斯反應、還原反應、保護反應、脲化反應、脫保護反應、芳香族親核取代反應、偶合反應、氧化反應、水解反應、烷基化反應、醯胺化反應、光延反應或是將該方法中的兩種以上組合進行，藉此可合成化合物(I)。

【0093】 化合物(I)的原料化合物及/或製造中間體亦可形成鹽，只要可達成反應則無特別限定，例如可使用與化合物(I)等亦可形成之鹽相同的鹽等。

化合物(I)的原料化合物及/或製造中間體，有時會產生組態異構物(E、Z 體)，在產生組態異構物(E、Z 體)的時間點，例如可藉由萃取、再結晶、蒸餾、層析等一般分離手段進行單離、純化，可製造純化合物。又，亦可根據新實驗化學講座 14(日本化學會編)、第 251 至 253 頁、第 4 版實驗化學講座 19(日本化學會編)、第 273 至 274 頁記載的方法及依據該等之方法，藉由加熱、酸觸媒、過渡金屬錯合物、金屬觸媒、自由基種觸媒、照光或強鹼觸媒等使其進行雙鍵的異構化，得到對應的純異構物。

藉由上述反應，在游離狀態下得到目標物的情況中，亦可藉由常法轉換成鹽，另外作為鹽而獲得的情況，亦可藉由常法轉換成游離體或其他鹽。如此所得之化合物(I)可藉由公知的手段、例如轉溶、濃縮、溶劑萃取、分餾、結晶化、再結晶、層析等從反應溶液中單離、純化。

如此所得之化合物(I)、其他反應中間體及其原料化合物，可藉由使用自身公知的方法、例如萃取、濃縮、中和、過濾、蒸餾、再結晶、管柱層析、薄層層析、製備型高效液相層析(製備型 HPLC)、中壓製備型液相層析(中壓製備型 LC)等手段從反應混合物單離、純化。

化合物(I)亦可形成鹽，其可依照其自身公知的手段來製造，例如在化合物(I)為鹼性化合物時，可藉由加入無機酸或有機酸來製造，或是在化合物(I)為酸性化合物時，可藉由加入有機鹼或無機鹼來製造。

化合物(I)為溶劑合物(例如水合物)時，可在適當溶劑中使原料化合物反應後，藉由例如蒸餾、晶析等各種方法從反應混合物將目標化合物的溶劑合物單離。非溶劑合物可藉由將溶劑合物升溫或乾燥等進行去溶劑轉移而藉此製造。

化合物(I)可存在光學異構物的情況，此等各別的光學異構物及此等混合物當然皆包含於本發明的範圍，亦可因應預期依照其自身公知的手段將此等異構物進行光學拆分，或是亦可各別製造。

化合物(I)作為組態異構物(configurational isomer)、非鏡像異構物、構形異構物等而存在時，亦可因應預期藉由前述的分離、純化手段各別單離。又，化合物(I)為消旋體時，可藉由一般的光學拆分手段分離成 S 體及 R 體。

化合物(I)存在立體異構物時，該異構物單獨存在的情況以及該等之混合物的情況皆包含於本發明。

【0094】[關於化合物(I)或其鹽的使用]

化合物(I)或其鹽因為具有優良的 MC2R 拮抗物作用，因此可有效地預防或治療由 ACTH 訊號異常引起的疾病，例如內分泌系統疾病(例如庫欣氏症、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症、多囊卵巢綜合症)、代謝性疾病(例如肥胖症、第二型糖尿病、血脂肪異常症、骨質疏鬆症、肌肉減少症)、心血管系統疾病(例如高血壓、動脈硬化)、中樞神經系統疾病(例如憂鬱症、失智症、失眠症)、眼疾(例如白內障、青光眼)、感染症。

尤其是化合物(I)或其鹽，根據 MC2R 拮抗物作用，可用作對於下述疾病的預防或治療劑：內分泌系統疾病(例如庫欣氏症、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症、多囊卵巢綜合症)、代謝性疾病(例如肥胖症、第二型糖尿病、血脂肪異常症、骨質疏鬆症、肌肉減少症)、心血管系統疾病(例如高血壓、動脈硬化)、中樞神經系統疾病(例如憂鬱症、失智症、失眠症)、眼疾(例如白內障、青光眼)、感染症等。

【0095】本說明書中，「預防」包含防止疾病(整體的疾病狀態或是一或多個疾病狀態)的發病以及延遲該疾病的發病。所謂的「預防有效量」係指足以達成該目標的化合物(I)之用量。

本說明書中，「治療」包含疾病(整體的疾病狀態或是一或多個疾病狀態)的治療、該疾病的改善以及抑制該疾病的嚴重程度。所謂的「治療有效量」係指足以達成該目標的化合物(I)之用量。

【0096】化合物(I)或其鹽(本化合物)可以單獨的型態、或是包含本化合物作為有效成分並且包含允許作為醫藥之載體的醫藥組成物的型態中的任一型態使用。

【0097】此醫藥組成物可列舉例如：錠劑(包含糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口腔內崩解錠、頰含錠等)、丸劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑(包含軟膠囊劑、微膠囊劑)、糖漿劑、液體製劑、乳劑、懸浮劑、釋放控制劑(例如速釋性製劑、緩釋性製劑、緩釋性微膠囊劑)、噴霧劑、膜劑(例如口腔內崩解膜、口腔黏膜貼片)、注射劑(例如皮下注射劑、靜脈內注射劑(例如彈丸注射(bolus))、肌肉內注射劑、腹腔內注射劑)、點滴劑、經皮吸收型製劑、軟膏劑、洗劑(lotion)、貼附劑、栓劑(例如肛門栓劑、陰道栓劑)、小粒劑、經鼻劑、經肺劑(吸入劑)、滴眼劑等。

【0098】本說明書中，「允許作為醫藥之載體」可使用製劑技術領域中慣用的各種載體。

【0099】作為「允許作為醫藥的載體」的具體例，例如在固態製劑中，可使用賦形劑(例如乳糖、白砂糖，D-甘露醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石、膠態二氧化矽等)、

黏合劑(例如結晶纖維素、白砂糖、D-甘露醇、糊精、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉等)及崩解劑(例如澱粉、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等)等。

【0100】在液態製劑中，可使用溶劑(例如注射用水，等張食鹽水、醇、丙二醇、聚乙二醇(macrogol)、芝麻油等)、溶解輔助劑(例如聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等)、懸浮化劑(例如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂胺基丙酸、卵磷脂、氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)、單硬脂酸甘油酯等界面活性劑；例如，聚乙醇醇、聚乙烷基吡咯啉酮、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基纖維素等親水性高分子等)、等張化劑(例如葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、甘油、D-甘露醇等)、緩衝劑(例如磷酸鹽、檸檬酸鹽等緩衝液等)及無痛化劑(例如苄醇等)等。

【0101】亦可因應需求進一步添加防腐劑(例如對氧基苯甲酸酯類、氯丁醇、苄醇、山梨酸等)、抗氧化劑(例如亞硫酸鹽、抗壞血酸、 α -生育酚等)、著色劑、甜味劑等製劑添加物。

【0102】上述的醫藥組成物根據劑型、投予方法、載體等而有所不同，但可藉由以相對於製劑總量而言通常為 0.01 至 99%(w/w)，較佳為 0.1 至 85%(w/w)的比例添加本發明之化合物而予以製造。該醫藥組成物可因應其型態藉由製劑技術領域中慣用的方法予以製造。醫藥組成物亦可成形為包含有效成分的緩釋性製劑。

【0103】(關於投予對象)

本化合物可期待毒性低且副作用亦少，作為醫藥亦具有優良的性質。因此，本發明化合物可對於哺乳動物(例如人類、狗或貓，尤其是人類)安全地進行投予。

(關於投予路徑)

本化合物可單獨或作為醫藥組成物而經口的或非經口(例如靜脈內、肌肉內、皮下、臟器內、鼻腔內、皮內、滴眼、腦內、直腸內、陰道內、腹腔內投予及對於病灶的投予)進行投予。

(關於投予量)

本化合物的投予量根據投予對象、投予路徑及投予對象的年齡及症狀而不同，並無特別限定。例如，其投予量以本化合物來說，就每一次而言，經口投予的情況為 1 至 250mg，非經口投予的情況，其投予量為 0.1 至 1000mg。

【0104】(關於作為前驅藥的使用)

化合物(I)可以其前驅藥的型態使用，該前驅藥包含於化合物(I)。化合物(I)的前驅藥係指在生體內的生理條件下因酵素或胃酸等所進行的反應而轉化成化合物(I)的化合物，亦即經由酵素引起氧化、還原、水解等而轉化成化合物(I)的化合物、因胃酸等發生水解等而轉化成化合物(I)的化合物。化合物(I)的前驅藥可列舉：化合物(I)的胺基經醯化、烷化、磷酸化而成的化合物[例如化合物(I)的胺基經二十碳醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化或第三丁基化等之化合物而成的化合物等]；化合物(I)的羥基經醯化、烷基化、磷酸化、硼酸化而成

的化合物(例如化合物(I)的羥基經乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯化、反丁烯醯化、丙醯化、二甲胺基甲基羰基化而成的化合物等)；化合物(I)的羧基經酯化、醯胺化而成的化合物[例如化合物(I)的羧基經乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲胺基甲酯化、三甲基乙醯氧基甲酯化、乙氧基羰氧基乙酯化、酞酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羰基乙酯化、甲基醯胺化而成的化合物等]等。此等的化合物可藉由自身公知的方法從化合物(I)予以製造。

又，化合物(I)的前驅藥亦可為廣川書店 1990 年刊「醫藥的開發」第 7 卷分子設計 163 頁至 198 頁記載的因生理條件而轉化為化合物(I)者。

【0105】 化合物(I)亦可為水合物、非水合物、溶劑合物、非溶劑合物的任一種。

又，化合物(I)亦可為以同位素(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等標定或取代的化合物，以同位素標定或取代的化合物，例如可用作正子放射斷層掃描(Positron Emission Tomography, PET)中使用的追蹤劑(PET 追蹤劑)，可用於醫療診斷等領域。

將 ^1H 轉換成 $^2\text{H}(\text{D})$ 的氘轉化體亦包含於化合物(I)。

互變異構物亦包含於化合物(I)。

化合物(I)亦可為藥學上允許的共結晶或共結晶鹽。此處所謂的共結晶或共結晶鹽係指分別具有不同的物理特性(例如結構、熔點、熔化熱、吸濕性、溶解性及穩定性等)且在室溫下由兩種或多於兩種的特定固體所構成的結晶性物質。共結晶或共結晶鹽可依照自身公知的共結晶化法製造。

【0106】 (關於與其他製劑的併用)

本化合物亦與其他活性成分(以下簡稱併用藥物)併用。

作為併用藥物，可因應作為預防/治療對象的疾病適當摻合具有預防及/或治療效果的化合物或其鹽。可列舉例如：歐昔羅佐斯坦(osilodrostat)、美替拉酮(Metyrapone)等腎上腺類固醇合成酵素阻礙藥、米非司酮(Mifepristone)等糖皮質素受體拮抗物、帕瑞肽(Pasireotide)等體抑素類似物(somatostatin analog)、克瑞賽福特(crinecerfont)、tildacerfont 等 CRF1 受體拮抗物、氫化可體松(hydrocortisone)、潑尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)等糖皮質素、氟氫可體松(fludrocortisone)等礦物皮質素。

藉由將本化合物與併用藥物組合，

- (1) 相較於將本化合物或併用藥物單獨投予的情況，可減少其投予量；
- (2) 可因應患者的症狀(輕症、重症等)選擇與本化合物併用的藥物；
- (3) 藉由選擇作用機序與本化合物不同的併用藥物，可達成持續治療的效果；
- (4) 藉由併用本化合物與併用藥物，可得到加乘效果等優良的效果。

【0107】 以下將本化合物與併用藥物的併用稱為「本化合物的併用劑」。

在使用本化合物的併用劑時，本化合物與併用藥物的投予時機並未限定，可將本化合物或其醫藥組成物與併用藥物或其醫藥組成物對於投予對象同時投予，亦可相隔時間差進行投予。併用藥物的投予量只要依照臨床上使用的投予量即可，可根據投予對象、投予路徑、疾病、組合等適當選擇。

本化合物之併用劑的投予型態並未特別限定，只要在投予時將本化合物與併用藥物組合即可。作為如此之投予型態，可列舉例如：(1)將本化合物與併用藥物同時製劑化而得到的單一製劑之投予；(2)將本化合物與併用藥物分別製劑化所得到的兩種製劑以相同投予路徑同時投予；(3)將本化合物與併用藥物分別製劑化所得到的兩種製劑以相同投予路徑相隔時間差進行投予；(4)將本化合物與併用藥物分別製劑化所得到的兩種製劑以不同的投予路徑同時投予；(5)將本化合物與併用藥物分別製劑化所得到的兩種製劑以不同的投予路徑相隔時間差進行投予(例如以本化合物；併用藥物的順序投予或以相反的順序投予)等。

本化合物的併用劑中，本化合物與併用藥物的摻合比可根據投予對象、投予路徑、疾病等適當選擇。

例如，本化合物的併用劑中，本化合物的含量根據製劑的型態而不同，一般相對於製劑整體為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，再佳為約 0.5 至 20 重量%左右。

本化合物的併用劑中，併用藥物的含量根據製劑的型態而不同，一般相對於製劑整體為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，再佳為約 0.5 至 20 重量%左右。

本化合物的併用劑中的載體等添加劑的含量根據製劑的型態而不同，一般相對於製劑整體為約 1 至 99.99 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%左右。

又，將本化合物及併用藥物分開各別製劑化的情況中，亦可為相同的含量。

[實施例]

【0108】進一步藉由下述實施例、試驗例及製劑例詳細說明本發明，但此等並未限定本發明，另外亦可在不脫離本發明之範圍的範圍內進行變化。

以下實施例中的「室溫」一般表示約 10°C 至約 35°C。混合溶劑中顯示的比，若未特別說明則表示容量比。% 若未特別說明則表示重量%。

實施例的管柱層析中的溶出，若未特別提及，則係在薄層層析(TLC，Thin Layer Chromatography)的觀察下進行。TLC 觀察中，係使用默克(Merck)公司製的 60F254 作為 TLC 板，並使用在管柱層析中用作溶出溶劑的溶劑作為展開溶劑。又，檢測係採用 UV 檢測器。矽膠管柱層析中，記載為 NH 的情況，係使用胺基丙基矽烷鍵合的矽膠。

【0109】以下的實施例中使用下述縮寫。

MS：質譜

M：莫耳濃度

N：規定度

CDCl₃：氘代氯仿

DMSO-d₆：重二甲基亞砜

¹HNMR：質子核磁共振

LC/MS：液相層析質譜儀

ESI：electrospray ionization，電噴灑離子化

APCI：atomospheric pressure chemical ionization，大氣壓化學離子化

DMSO：二甲基亞砜

HATU：2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽

HPLC：高效液相層析

Boc：第三丁氧基羰基

t-Bu：第三丁基

DPPA：疊氮磷酸二苯酯

dppf：1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

DtBPF：1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵

TCFH：氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽

【0110】 ^1H NMR 係以傅立葉轉換型 NMR 測定。解析係使用 ACD/SpecManager(商品名稱)等。並未針對羥基或胺基等之質子為非常緩和之峰值進行記載。

MS 係藉由 LC/MS 測定。離子化法係使用 ESI 法或 APCI 法。資料係記載實測值(found)。通常會觀察到分子離子峰值($[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 等)，例如，具有第三丁氧基羰基之化合物的情況，作為片段離子(fragment ion)，會觀察到去除第三丁氧基羰基或第三丁基後的峰值；具有羥基之化合物的情況，作為片段離子，亦會觀察到去除 H_2O 後的峰值。鹽的情況，通常會觀察到游離型的分子離子峰值或片段離子峰值。

【0111】 實施例 1

3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛(carbaldehyde)

【0112】 A) 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-羧酸第三丁酯

對於四氫呋喃(50mL)與 4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸(3.0g, 13.39mmol)的混合物在 0°C添加三乙胺(5.7mL, 40.18mmol)及疊氮磷酸二苯酯(5.75mL, 26.78mmol), 將反應混合物在相同溫度攪拌 1 小時後, 在室溫下加入 1-(第三丁基)3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯(3.92g, 16.07mmol), 將反應混合物在 80°C攪拌 16 小時。反應結束後, 以碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物, 藉由乙酸乙酯進行萃取兩次。以無水硫酸鈉使合併之有機層乾燥, 進行過濾, 在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)將殘渣純化, 得到標題化合物(3g)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 3.01-3.19 (1H, m), 4.11-4.24 (3H, m), 4.54-4.65 (1H, m), 7.27-7.28 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.25$ Hz), 7.79 (1H, s).

MS: 334.2.

【0113】 B) 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-羧酸第三丁酯

對於 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-羧酸第三丁酯(1.5g, 3.46mmol)的四氫呋喃(30mL)混合物在 0°C加入硼烷-四氫呋喃錯合物(17.32mL, 17.32mmol, 1.0M 四氫呋喃溶液), 於 70°C攪拌 16 小時。反應結束後, 對於反應混合物加入甲醇、飽和氫氧化鈉水溶液, 攪拌 1 小時後, 藉由乙酸乙酯萃取兩次。以水、飽和食鹽水清洗

有機層，以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)將殘渣純化，得到標題化合物(1.2g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.43 (9H, s), 2.67-2.79 (2H, m), 2.88 (2H, td, $J = 12.65, 3.55$ Hz), 3.63-3.69 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.83-7.87 (2H, m).

MS : 420.38.

【0114】 C) 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3(2H)-酮 鹽酸鹽

對於 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-羧酸第三丁酯(1.2g, 2.86mmol)與 1,4-二噁烷(20mL)的混合物在 0°C 加入 4N 氯化氫(5mL, 1,4-二噁烷溶液)，將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物在減壓下進行濃縮。以二乙醚及正戊烷清洗殘渣，得到標題化合物(1.1g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.78-2.92 (2H, m), 3.21-3.31 (2H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 9.29$ Hz), 7.85-7.93 (2H, m), 9.46-9.54 (2H, m).

MS : 320.26.

【0115】 D) 6-溴-3-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-基)甲吡啶醛

對於 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3(2H)-酮 鹽酸鹽(0.938g, 2.94mmol)的甲苯(10mL)混合物在 0°C 加入碳酸鉀(1.01g,

7.35mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，之後在室溫下添加 6-溴-3-氟甲吡啶醛(0.5g，2.45mmol)，將反應混合物在 120°C攪拌 16 小時。反應結束後，以水稀釋反應混合物，藉由乙酸乙酯萃取兩次。以水、飽和食鹽水清洗有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)將殘渣純化，得到標題化合物(0.35g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.83-2.93 (2H, m)，3.24 (1H, td, J = 12.47, 3.42 Hz)，3.34-3.37 (2H, m)，3.48 (1H, d, J = 10.27 Hz)，3.77 (1H, dd, J = 13.08, 2.08 Hz)，3.84 (1H, t, J = 8.6 Hz)，4.06-4.11 (1H, m)，7.61 (1H, d, J = 8.31 Hz)，7.67 (1H, d, J = 8.80 Hz)，7.79 (1H, d, J = 8.80 Hz)，7.84-7.91 (2H, m)，9.90 (1H, s).

MS : 502.9.

【0116】 E) 5-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-基)-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醛

將 6-溴-3-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-基)甲吡啶醛(0.350g，0.69mmol)、(2-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(0.174g，1.04mmol)，磷酸鉀(0.442g，2.09mmol, 3.0eq.)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷錯合物(0.056g, 0.07mmol)的 1,4-二噁烷-水(10mL，4：1)混合物在室溫下攪拌，進行排氣操作後，在 80°C攪拌 16 小時。反應結束後，以矽鋁石過濾反應混合物，藉由乙酸乙酯進行清洗。以水、飽和食鹽水清洗濾液，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，在減壓

下進行濃縮，得到殘渣。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)將殘渣純化，得到標題化合物(0.18g)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.09$ Hz), 2.91-3.07 (2H, m), 3.30-3.49 (4H, m), 3.84 (1H, t, $J = 8.68$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 13.20$, 2.20 Hz), 4.30-4.39 (1H, m), 4.52 (2H, q, $J = 7.09$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.46$, 5.01 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.56$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.44$, 2.32 Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.20$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 4.89$, 1.96 Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.80$ Hz), 8.40 (1H, dd, $J = 7.34$, 1.96 Hz), 10.20 (1H, brs).

MS : 546.0.

【0117】 實施例 2

3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

【0118】 A) 5-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-基)-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸

對於 5-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-基)-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醛(0.150g, 0.27mmol)與甲醇(3mL)的混合物在 0°C 加入氫氧化鉀(0.046g, 0.82mmol)與甲醇(2mL)混合物，將混合物在相同溫度攪拌 3 分鐘，然後加入碘(0.0.27mmol)，在相同溫度攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物在減壓下濃縮，得到殘渣。以水稀釋殘渣，藉由乙酸乙酯進行萃取。以 1N 的 HCl 使水層為酸性，藉

由乙酸乙酯進行萃取兩次。以水、飽和食鹽水清洗有機層，以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮，得到標題化合物(0.1g)。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.80-1.88 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.36-3.38 (1H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.44 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.86-7.88 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.20-8.26 (2H, m), 12.01 (1H, brs).

MS : 562.4.

【0119】 B) 3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

對於 5-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基六氫咪唑[1,5-a]吡啶-7(1H)-基)-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸(0.060g, 0.11mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺/四氫呋喃(4mL, 1:1)的攪拌混合物在 0°C 加入 N,N-二異丙基乙胺(0.093mL, 0.53mmol)與 HATU(0.081g, 0.21mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時後，在室溫下加入氯化銨(0.028g, 0.53mmol)，將反應混合物在相同溫度攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物水稀釋，藉由乙酸乙酯進行萃取兩次。以飽和食鹽水清洗有機層，以無水硫酸鎂使其乾燥並進行過濾，在減壓下進行濃縮，得到殘渣。藉由製備型 HPLC 將此殘渣純化，得到標題化合物(35mg)。

製備型 HPLC 管柱：Inertsil ODS(250*20)mm, 5 μ m, 移動相：A-0.1% 三氟乙酸水溶液：B-乙腈。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.46 (3H, t, $J = 7.02$ Hz), 2.78-3.02 (2H, m), 3.33-3.48 (3H, m), 3.58 (1H, d, $J = 10.38$ Hz), 3.81 (1H, t, $J = 8.54$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 11.60$ Hz), 4.27-4.33 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.47 (1H, brs), 7.00-7.08 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 7.49-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 2.14$ Hz), 7.98 (1H, brs), 8.17-8.21 (3H, m).

MS : 561.3.

【0120】 實施例 3

6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-[3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環戊基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 1 及實施例 2 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 519.0.

【0121】 實施例 4

3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 1 及實施例 2 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 632.3.

【0122】 實施例 5

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛

【0123】 A) (3S)-4-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-3-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

對於甲苯(100mL)、4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸(2.08g, 9.25mmol)及三乙胺(1.93mL, 13.9mmol)混合物添加 DPPA(2.39mL, 11.1mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，加入(3S)-3-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.0g, 9.25mmol)，在 100°C攪拌 5 小時。將溶劑濃縮後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(1.6g)。

MS : 382.2.

【0124】 B) (8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯

對於四氫呋喃(50mL)、(3S)-4-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-3-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.6g, 3.65mmol)及三苯基磷(1.441g, 5.48mmol)的混合物加入偶氮二羧酸二異丙酯(1.18mL, 5.48mmol)，在室溫下攪拌整晚。將溶劑濃縮後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(0.88g, 2.10mmol)。

MS : 364.2.

【0125】 C) (8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮

將四氫呋喃(10mL)、(8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯(0.88g, 2.10mmol)及 6M 鹽酸(5.0mL)的混合物在室溫下攪拌整晚。以氫氧化鈉水溶液及碳酸鉀水溶液使混合物為鹼性，藉由乙酸乙酯進行萃取。以硫酸鎂將有機層乾燥、濃縮，得到標題化合物(0.64g)。

MS : 320.2.

【0126】 D) 6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-3-氟吡啶-2-甲醛

將 6-氯-3-氟-吡啶-2-甲醛(2.00g, 12.5mmol)、(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸(2.09g)、肆(三苯基膦)鈾(0)(0.724g, 0.627mmol)、2M 碳酸鈉水溶液(2.00 mol/L, 31.3mL, 63.7mmol)及 1,2-二甲氧基乙烷(50mL)的混合物在氮氣流下進行排氣操作，加熱至 80°C。在 80°C 攪拌 2 小時後，將水及乙酸乙酯添加至混合物。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，以飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到無色油。使所得之油從己烷固化。將所形成之固體過濾，以己烷清洗，得到標題化合物(2.67g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.46 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 8.03 (1H, dd, $J = 10.1, 9.2$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, q, $J = 2.0$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.9, 3.9$ Hz), 10.10 (1H, s).

MS : 247.1.

【0127】 E) 3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛

將(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮(130.0mg, 0.407mmol)、6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-3-氟吡啶-2-甲醛(100mg, 0.407mmol)及碳酸鉀(281mg, 2.03mmol)在甲苯(5mL)中於 110°C 攪拌整晚。反應結束後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將混合物進行純化，得到標題化合物(100mg)。

MS : 546.4.

【0128】 實施例 6

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

將 3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛(100mg, 0.183mmol)、 NaH_2PO_4 (44.0mg, 0.366mmol)及 2-甲基-2-丁烯(389 μL , 3.66mmol)在第三丁醇(3mL)及水(3mL)中混合，加入 NaClO_2 (51.8mg, 0.458mmol)。將混合物在室溫攪拌 2 小時。對於混合物加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液後進行濃縮，藉由乙酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉進行對於有機層進行乾燥並濃縮，得到殘渣。殘渣未進一步純化即用於下一個步驟。

對於所得之殘渣與 N',N' -二甲基乙烷-1,2-二胺(16.1mg, 0.183mmol)的 N,N -二甲基甲醯胺(1mL)溶液加入 N,N -二異丙基乙胺(63.8 μL , 0.366mmol)及 HATU(90.5mg, 0.238mmol)，在室溫下將混合物攪拌整晚。反應結束後，藉由矽膠管柱層析(NH，己烷/乙酸乙酯)將混合物進行純化，得到標題化合物(61.0mg)。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.06$ Hz), 2.19 (6H, s), 2.42 (2H, s), 2.67-2.89 (2H, m), 3.07-3.24 (1H, m), 3.34-3.43 (4H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.44 (2H, d, $J = 6.97$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.47, 4.91$ Hz), 7.62 (2H, dd, $J = 8.34, 4.49$ Hz), 7.82-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.62$

Hz) , 8.20 (1H, dd, J = 4.86, 1.93 Hz) , 8.32 (1H, dd, J = 7.52, 1.93 Hz) ,
8.47-8.57 (1H, m).

MS : 632.5.

【0129】 實施例 7

3-[(8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪
唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛

藉由實施例 5 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 546.3.

【0130】 實施例 8

3-[(8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪
唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-
羧醯胺

藉由實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 632.5.

【0131】 實施例 9

3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-8a-甲基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑
[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛

藉由實施例 1 及實施例 5 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 560.3.

【0132】 實施例 10

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四
氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛

【0133】 A) 甲基(2R)-2-[[[(2R)-2-(苄氧基羰胺基)-3-羥基-丙醯基]胺基]丁酸酯

對於(2R)-2-(苄氧基羰胺基)-3-羥基-丙烷酸(28.0g, 117mmol)、甲基(2R)-2-胺基丁酸酯 鹽酸鹽(21.6g, 140mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(45.4g, 351mmol)的 乙 腈(280mL)的 混 合 物 在 室 溫 下 加 入 HATU(66.8g, 176mmol)。在相同溫度歷經週末攪拌混合物。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至混合物。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取(x3)。以 1M 鹽酸、然後以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮，得到殘渣 A。藉由乙酸乙酯將 1N 鹽酸的水層進行萃取，以飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮，得到殘留物 B。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將殘留物 A 及 B 純化，得到無色固態物。以甲苯/乙酸乙酯(2:1)清洗該固體，得到無色的固體 A(17.76g)。將濾液濃縮，藉由矽膠管柱層析(NH, 己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到無色的固體 B(16.31g)。將固體 A 與 B 合併，得到標題化合物(34.0g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.54-1.80 (2H, m), 3.43-3.68 (5H, m), 4.07-4.28 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 5.03 (2H, s), 7.22 (1H, br d, $J = 8.3$ Hz), 7.28-7.46 (5H, m), 8.17 (1H, br d, $J = 7.5$ Hz).

MS: 339.2.

【0134】 B) (3R,6R)-3-乙基-6-(羥基甲基)哌咁-2,5-二酮

將甲基(2R)-2-[[[(2R)-2-(苄氧基羰胺基)-3-羥基-丙醯基]胺基]丁酸酯(34g, 100mmol)與 10%Pd/C(1.7g, ca.55%含水)的 甲醇(340mL)混合物在

氫氣環境下於室溫攪拌 16 小時。反應結束後，以矽鋁石進行過濾，將濾液濃縮。殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

將所得之殘渣與甲醇(200mL)的混合物於 80°C攪拌 24 小時後進行濃縮。藉由乙酸乙酯清洗殘渣，得到標題化合物(12.1g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.61-1.89 (2H, m), 3.52 (1H, ddd, J = 10.7, 5.2, 3.0 Hz), 3.61-3.82 (3H, m), 5.01 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.88 (1H, br s), 8.15 (1H, br s).

MS : 173.2.

【0135】 C) (2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

對於(3R,6R)-3-乙基-6-(羥基甲基)哌啶-2,5-二酮(2.85g, 16.6mmol)與四氫呋喃(20mL)的混合物在室溫下添加硼烷-四氫呋喃錯合物(1M 四氫呋喃溶液, 122mL, 122mmol)。在 70°C將混合物攪拌 16 小時。冷卻至 0°C 後，將甲醇(40mL)添加至反應混合物。之後將 6M 鹽酸(20mL)加入反應混合物。在 70°C將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮，對於殘渣加入甲苯。將其混合物濃縮。進一步對於殘渣添加甲苯並進行濃縮。所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

對於所得之殘渣的甲醇(60mL)及三乙胺(16.8g, 166mmol)混合物在 0°C加入二碳酸二第三丁酯(14.5g, 66.3mmol)。在 70°C將混合物攪拌 16 小時。反應結束後，冷卻至室溫並進行濃縮。

將水(30mL)與氫氧化鈉(1.79g, 44.8mmol)的水溶液在室溫下添加至乙醇(60mL)與殘渣的混合物。使混合物回流 16 小時。冷卻至室溫後，將水(15mL)與氫氧化鈉(895mg, 22.4mmol)的水溶液添加至混合物。

使混合物加熱回流 4 小時。冷卻至室溫後，在真空中將混合物濃縮，去除乙醇。藉由添加 1M 的 HCl，使殘渣成為 pH8 至 9，藉由乙酸乙酯及四氫呋喃進行稀釋。然後將食鹽添加至混合物。藉由乙酸乙酯及四氫呋喃對於此混合物進行萃取。將有機層分離，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到標題化合物(2.78g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (3H, br t, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.5-1.8 (2H, m), 2.1-2.5 (4H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 2.79 (1H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.79 (2H, br d, $J = 12.5$ Hz), 4.62 (1H, br s).

MS : 245.3.

【0136】 D) (2R,5S)-4-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

對於四氫呋喃(100mL)、4-氯-2-(三氟甲基)苯胺(2.61g, 13.4mmol)及三乙胺(3.38g, 33.4mmol)混合物在 0°C 添加三光氣(1.65g, 5.57mmol)。在室溫下攪拌 16 小時後，將四氫呋喃(20mL)、(2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.72g, 11.1mmol)及三乙胺(3.38g, 33.4mmol)的混合物添加至反應混合物。在室溫下攪拌混合物 2 小時後，對於反應混合物加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(3.12g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.3-1.6 (11H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.8-4.1 (4H, m), 5.68 (1H, br s), 7.6-7.7 (3H, m), 8.70 (1H, br s).

MS : 488.3.

【0137】 E) (6R,8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯

將甲烷磺醯氯化物(2.31g, 20.2mmol)在 0°C滴入(2R,5S)-4-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.12g, 6.70mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(8.16g, 53.6mmol)的四氫呋喃(50mL)混合物。將混合物在室溫下攪拌 16 小時，對於反應混合物加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(2.34g)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.8-0.9 (3H, m), 1.4-1.7 (11H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 3.03 (1H, td, J = 4.8, 13.6 Hz), 3.3-3.4 (1H, m), 3.58 (1H, br dd, J = 6.7, 13.3 Hz), 3.7-3.8 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.8-7.9 (2H, m).

MS : 448.3.

【0138】 F) (6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮

將(6R,8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯(2.33g, 5.20mmol)及三氟乙酸(20mL)混合物在室溫下攪拌 2 小時，將其混合液濃縮。對於殘渣加入甲苯。將混合物濃縮。藉由乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋殘渣。將有機層

分離，對於水層加入食鹽。藉由乙酸乙酯將水層進行萃取。以硫酸鎂將合併之有機層進行乾燥並濃縮，得到標題化合物(1.81g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.6 (2H, m), 2.6-2.8 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.1, 12.9 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 3.3, 7.9 Hz), 3.50 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.8-7.9 (2H, m).

MS : 348.2.

【0139】 G) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛

將 6-溴-3-氯-吡啶-2-甲 醛(733mg, 3.59mmol)及 碳酸鉀(993mg, 7.19mmol)在室溫下添加至(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮(833mg, 2.40mmol)的甲苯(3mL)混合物。將混合物在 110°C 攪拌 48 小時。冷卻至室溫後，對於反應混合物加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(661mg)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.72 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.4-1.7 (2H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.7-7.7 (1H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 9.81 (1H, s).

MS : 531.2.

【0140】 H) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛

將 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (99.9mg, 0.122mmol) 在室溫下加入 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛 (651mg, 1.22mmol)、(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸 (225mg, 1.35mmol) 及 2M 碳酸鈉水溶液 (1.84mL, 3.67mmol) 的甲苯 (8mL) 混合物。將混合物 90°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，藉由乙酸乙酯及水將混合物稀釋。藉由乙酸乙酯使混合物通過矽鋁石以進行過濾。藉由乙酸乙酯將濾液進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 將殘渣純化，得到標題化合物 (390mg)。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.76 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 4.9, 7.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz), 10.02 (1H, s).

MS : 574.3.

【0141】 實施例 11

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(呋喃-4-基甲基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 659.3.

【0142】 實施例 12

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 619.3.

【0143】 實施例 13

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(呋喃-4-基)乙基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 673.3.

【0144】 實施例 14

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(3-吡啶-2-基丙基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 680.3.

【0145】 實施例 15

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3-羥氧雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 647.2.

【0146】 實施例 16

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1-羥基環丙基)甲基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 631.3.

【0147】 實施例 17

3-[[3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 730.4.

【0148】 實施例 18

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲基磺醯基乙基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 667.2.

【0149】 實施例 19

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-吡啶-2-基乙基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 666.3.

【0150】 實施例 20

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(呋喃-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 631.3.

【0151】 實施例 21

4-[2-[[3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]乙基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 772.4.

【0152】 實施例 22

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(3-吡啶-1-基丙基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 669.3.

【0153】 實施例 23

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 5 及實施例 6 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 644.3.

【0154】 實施例 24

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-吡咯啶-3-基吡啶-2-羧醯胺
2 鹽酸鹽

以鹽酸處理 3-[[3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，進行濃縮而合成。

MS : 630.3.

【0155】 實施例 25

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-哌啶-4-基乙基)吡啶-2-羧醯胺 2 鹽酸鹽

以鹽酸處理 4-[2-[[3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]乙基]哌啶-1-羧酸第三丁酯，進行濃縮而合成。

MS : 672.3.

【0156】 實施例 26

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.81-0.93 (3H, m), 1.39-1.51 (4H, m), 1.73 (1H, br dd, $J = 6.83, 3.26$ Hz), 2.32 (6H, s), 2.57 (2H, t, $J = 6.10$ Hz), 3.14 (1H, br dd, $J = 11.65, 4.31$ Hz), 3.41-3.62 (6H, m), 3.79 (1H, t, $J = 8.62$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 12.38$ Hz), 4.12 (1H, br dd, $J = 10.22, 4.45$ Hz), 4.46-4.55 (2H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 7.52, 4.86$ Hz), 7.36 (2H, t, $J = 7.84$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.48, 2.34$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.38$ Hz), 8.15-8.17 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.30-8.40 (2H, m).

【0157】 實施例 27

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 589.2.

【0158】 實施例 28

3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-吡咯啶-3-基吡啶-2-羧醯胺
使 3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(150mg, 0.267mmol)及 3-胺基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(59.7mg, 0.320mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)混合物，並添加 N,N-二異丙基乙胺(93.0uL, 0.534mmol)及 HATU(132mg, 0.347mmol)。將混合物在室溫下攪拌整晚。對於混合物加入水，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離並進行濃縮，藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到粗產物。粗產物未進一步純化即用於下一個步驟。

在粗產物及四氫呋喃(2.0mL)中加入 6M 鹽酸，在室溫下攪拌 5 小時。以氫氧化鈉水溶液及碳酸鉀水溶液使混合物成為鹼性，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。以乙腈及水將殘渣溶解，進行冷凍乾燥，得到標題化合物。

MS : 630.4.

【0159】 實施例 29

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(5-側氧基吡咯啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 672.3.

【0160】 實施例 30

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3-羥氧雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 675.3.

【0161】 實施例 31

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10、實施例 28 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 658.3.

【0162】 實施例 32

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1-羥基環丙基)甲基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 659.3.

【0163】 實施例 33

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2R)-2-羥基丙基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 647.3.

【0164】 實施例 34

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2S)-2-羥基丙基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 647.3.

【0165】 實施例 35

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 661.3.

【0166】 實施例 36

N-(2-乙醯醯胺乙基)-3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 674.3.

【0167】 實施例 37

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)-2-側氧基乙基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 660.3.

【0168】 實施例 38

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

實施例 38a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

【0169】 A) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

將 NaClO₂(507mg, 5.60mmol)在室溫下加入 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛(1.61g, 2.80mmol)、NaH₂PO₄(1.34g, 11.2mmol)及 2-甲基-2-丁烯(1.38g, 19.6mmol)的第三丁醇(10mL)、四氫呋喃(5mL)及水(5mL)的混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。

將飽和硫代硫酸鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液加入反應混合物。藉由乙酸乙酯稀釋混合物，將有機層分離。對於水層添加 NaCl。藉由乙酸乙酯將水層進行萃取。以硫酸鎂將合併之有機層進行乾燥並濃縮，得到標題化合物 (1.65g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.79 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 3.2-3.3 (4H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 4.44 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 4.9, 7.5$ Hz), 7.62 (2H, dd, $J = 2.9, 8.5$ Hz), 7.8-8.0 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 1.9, 4.9$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 1.9, 7.5$ Hz), 12.5-13.8 (1H, m).

MS : 590.3.

【0170】 B) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

對於乙酸乙酯-乙醇(2mL)的 N-[(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]胺甲酸第三丁酯(255mg, 1.27mmol)的混合物在室溫下添加 4N 氯化氫/環戊基甲醚溶液(12mL)。在室溫下攪拌 3 小時後，將混合物濃縮。

使所得之殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)，添加 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(600mg, 1.02mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.522mL, 3.05mmol)。在室溫下攪拌 10 分鐘後，在室溫下添加 HATU(464mg, 1.22mmol)，在室溫下攪拌 18 小時。以水稀釋混合

物，藉由乙酸乙酯/二乙醚(2：1)萃取兩次。以飽和食鹽水清洗合併之萃取物，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，己烷/乙酸乙酯及乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到標題化合物(580mg)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.37 (4H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.48-1.73 (1H, m), 2.28 (1H, dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz), 2.53-2.63 (1H, m), 3.11-3.27 (4H, m), 3.34-3.38 (1H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.60 (1H, dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.80-3.98 (2H, m), 4.44 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 7.4, 4.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 7.82-7.93 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS : 674.4.

【0171】 實施例 39

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

對於乙酸乙酯-乙醇(0.5mL)的 N-[(3S)-5-側氧基吡咯啶-3-基]胺甲酸第三丁酯(27mg, 0.135mmol)的混合物在室溫下添加 4N 氯化氫/環戊基甲醚溶液(0.500mL, 2.00mmol)。在室溫下攪拌 3 小時後，將混合物濃縮。

使所得之殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)，添加 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(25.0mg, 0.0424mmol)及

N,N-二異丙基乙胺(0.0580mL, 0.339mmol)。在室溫下攪拌 10 分鐘後，在室溫下添加 HATU(0.0322g, 0.0847mmol)，在室溫下攪拌 18 小時。以水稀釋混合物，藉由乙酸乙酯/二乙醚(2 : 1)萃取兩次。以飽和食鹽水清洗合併之萃取物，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，己烷/乙酸乙酯及乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到標題化合物(0.0180g)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.50 (4H, m), 1.52-1.70 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J = 16.7, 5.6 Hz), 2.52-2.60 (1H, m), 3.11-3.41 (5H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.61 (1H, dd, J = 9.9, 7.4 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.80-3.98 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.51-4.65 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.84 (1H, d, J = 6.8 Hz).

MS : 672.3.

【0172】 實施例 40

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2R)-1-(甲胺基)-1-側氧基丙烷-2-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 674.3.

【0173】 實施例 41

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-(甲胺基)-1-側氧基丙烷-2-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 674.3.

【0174】 實施例 42

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(20.0mg, 0.0339mmol)、4-胺基-1-甲基-吡咯啶-2-酮 鹽酸鹽(15.3mg, 0.102mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.0464mL, 0.271mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)溶液在室溫下添加 HATU(0.0258g, 0.0678mmol)。在室溫下攪拌 18 小時後，以水稀釋混合物，藉由乙酸乙酯-二乙醚(2:1)萃取兩次。以飽和食鹽水清洗合併之萃取物，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，己烷/乙酸乙酯及甲醇/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(0.0150g)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.48 (4H, m), 1.52-1.69 (1H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 2.73 (3H, d, J = 3.6 Hz), 3.10-3.40 (6H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.66-3.79 (2H, m), 3.81-3.98 (2H, m), 4.37-4.60 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.55 (1H, dd, J =

8.8, 1.5 Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.84-7.91 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 8.86 (1H, dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz).

MS : 686.3.

【0175】 實施例 43

(2R)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羰基]胺基]甲基]吡啶-1-羧酸第三丁酯

對於四氫呋喃-水(1.00mL, 10:1)的(2R)-2-(疊氮基甲基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(32.4mg, 0.153mmol)的攪拌溶液在室溫下添加三苯基膦(44.0mg, 0.168mmol)。在 60°C 攪拌 2 小時後，將混合物濃縮，以甲苯實施共沸操作兩次。

使所得之殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)，然後加入 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(30mg, 0.0508mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.0435mL, 0.254mmol)。對於此混合物在室溫下添加 HATU(0.0387g, 0.102mmol)。在室溫下攪拌 18 小時後，以水稀釋此混合物，藉由乙酸乙酯-二乙醚(2:1)萃取兩次。以飽和食鹽水清洗合併之萃取物，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(0.0250g)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (13H, s), 1.65-1.82 (1H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 3.13 (1H, dd,

$J = 11.4, 4.3 \text{ Hz}$) , 3.34-3.67 (5H, m) , 3.71-4.05 (5H, m) , 4.07-4.21 (1H, m) , 4.39-4.57 (3H, m) , 7.02 (1H, dd, $J = 7.4, 4.9 \text{ Hz}$) , 7.34 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.38 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$) , 7.42-7.51 (1H, m) , 7.56-7.62 (1H, m) , 7.69-7.73 (1H, m) , 8.10-8.25 (2H, m) , 8.39-9.16 (1H, m).

MS : 758.4.

【0176】 實施例 44

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[(2R)-吡啶-2-基]甲基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

將(2R)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]甲基]吡啶-1-羧酸第三丁酯(22mg, 0.0290mmol)及甲酸(2mL)在 50°C 攪拌 15 分鐘。將混合物濃縮，藉由管柱層析(NH 矽膠，乙酸乙酯/甲醇)將所得之殘渣進行純化，得到標題化合物(0.0150g)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 1.32-1.49 (4H, m) , 1.51-1.70 (1H, m) , 1.99-2.10 (1H, m) , 2.13-2.25 (1H, m) , 2.42-2.49 (1H, m) , 3.09-3.57 (9H, m) , 3.69 (1H, d, $J = 12.7 \text{ Hz}$) , 3.78-4.00 (3H, m) , 4.44 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$) , 7.12 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9 \text{ Hz}$) , 7.54 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$) , 7.63 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.81-7.92 (2H, m) , 8.08 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$) , 8.18 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9 \text{ Hz}$) , 8.35 (1H, dd, $J = 7.5, 1.9 \text{ Hz}$) , 8.56 (1H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$).

MS : 658.3.

【0177】 實施例 45

(2S)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羰基]胺基]甲基]吡啶-1-羧酸第三丁酯

藉由實施例 43 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 758.4.

【0178】 實施例 46

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[[[(2S)-吡啶-2-基]甲基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 44 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 658.3.

【0179】 實施例 47

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-2-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 672.3.

【0180】 實施例 48

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 672.3.

【0181】 實施例 49

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

【0182】 A) 1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啶-3-羧酸

將(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙烷胺(18.0g, 119mmol)與伊康酸(15.5g, 119mmol)的 N-甲基-2-吡咯啶酮(10mL)之混合物在 130°C 攪拌 4 小時。將水(200mL)添加至反應混合物。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。以濾紙過濾析出物，以水清洗，於 65°C 進行真空乾燥，得到標題化合物(28.8g)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.4-1.5 (3H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.19 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.20 (2H, t, J = 8.1 Hz), 12.60 (1H, br s).

MS : 264.2.

【0183】 B) 苄基(3R)-1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啶-3-羧酸酯

對於 N-甲基-2-吡咯啶酮(70mL)、1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啶-3-羧酸(12.2g, 46.2mmol)及碳酸鉍(18.1g, 55.5mmol)的混合物在室溫下加入溴化苄酯(9.49g, 55.5mmol)。將混合物在相同溫度攪拌 14 小時，對於反應混合物加入水。藉由乙酸乙酯稀釋混合物，藉由乙酸乙

酯進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(7.06g)。

^1H NMR (CHLOROFORM-d, 300MHz) δ 1.47 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 5.5, 9.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.44 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.3-7.4 (5H, m).

MS : 354.3.

【0184】 C) (3R)-1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-羧酸

對於乙酸乙酯(300mL)及乙醇(180mL)中的(3R)-1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-羧酸苄酯(29.3g, 83.0mmol)的溶液在室溫下添加 10%Pd/C(4.00g, ca.55%含水)。在氫氣環境下，於相同溫度將混合物攪拌 6 小時。使不溶物通過矽鋁石以進行過濾，藉由乙酸乙酯及乙醇清洗，將濾液濃縮。對於殘渣加入甲苯，並進行濃縮。進一步對於殘渣加入甲苯並進行濃縮，得到標題化合物(20.7g)。

^1H NMR (CHLOROFORM-d, 300MHz) δ 1.51 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 5.7, 9.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.45 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS : 264.2.

【0185】 D) N-[(3R)-1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯

對於(3R)-1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-羧酸(20.7g, 78.5mmol)及三乙胺(15.9g, 157mmol)的第三丁醇(90mL)及甲苯(180mL)的混合物在室溫下加入 DPPA(32.4g, 118mmol)。於 80°C 將混合物攪拌 16 小時。在室溫下對於混合物加入飽和碳酸氫鈉水溶液，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由乙酸乙酯/二異丙醚/己烷使殘渣結晶化，得到標題化合物(18.7g)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.3-1.5 (12H, m), 2.23 (1H, dd, J = 6.1, 16.7 Hz), 2.5-2.6 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 5.20 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m).

MS : 335.2.

【0186】 E) N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯

將硝酸銨銻(IV)(50.6g, 92.3mmol)的乙腈(30mL)及水(30mL)的溶液在冰冷下添加至乙腈(100mL)、水(100mL)及 N-[(3R)-1-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯(12.9g, 38.5mmol)的混合物。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應結束後，在 0°C 將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物，使其為 pH6。藉由乙酸乙酯與四氫呋喃稀釋混合物，添加食鹽。藉由乙酸乙酯/四氫呋喃將混合物進行萃取。將有機層

分離，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。以二異丙醚清洗殘渣，得到標題化合物 (6.9g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (9H, s), 2.04 (1H, dd, $J = 16.6$, 6.1 Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 16.6$, 8.3 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 9.6$, 4.9 Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 9.8$, 7.2 Hz), 3.99-4.25 (1H, m), 7.14-7.38 (1H, m), 7.54 (1H, br s).

MS : 145.2.

【0187】 F) N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基-吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯

在 0°C將碘甲烷(102mg, 0.721mmol)滴入四氫呋喃(5mL)中的 N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯(131mg, 0.655mmol)及第三丁氧化鉀(80.9mg, 0.721mmol)的混合物。此混合物在室溫下攪拌 16 小時後，對於反應混合物加入水。藉由乙酸乙酯稀釋混合物。將食鹽添加至混合物。藉由乙酸乙酯/四氫呋喃將混合物進行萃取。將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到標題化合物(134mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.38 (9H, s), 2.13 (1H, dd, $J = 5.3$, 16.8 Hz), 2.4-2.5 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 4.4$, 10.0 Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 7.3$, 10.0 Hz), 3.9-4.1 (1H, m), 7.26 (1H, br d, $J = 5.4$ Hz).

MS : 159.2.

【0188】 G) (4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮 4-甲基苯磺酸鹽

將對甲苯磺酸一水合物(3.24g, 17.0mmol)在室溫下添加至乙腈(40mL)中的 N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基-吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯(2.43g, 11.4mmol)的混合物。將混合物在 60°C攪拌 4 小時，冷卻至室溫後，將混合物濃縮。以乙醇/乙酸乙酯/乙腈使殘渣結晶化，得到標題化合物(2.71g)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.2-2.3 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.25 (1H, dd, J = 2.9, 11.1 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 7.2, 11.1 Hz), 3.8-4.0 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 8.04 (3H, br s).

MS : 115.3.

【0189】 H) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧酰胺

將 HATU(1.70g, 4.48mmol)在室溫下加入 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(1.65g, 2.80mmol)、(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮 4-甲基苯磺酸鹽(1.04g, 3.64mmol)及三乙胺(1.13g, 11.2mmol)的乙腈(15mL)的混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離，以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到固體。以乙醇-水使該固體結晶化，得到標題化合物(1.44g)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.3-1.5 (4H, m), 1.5-1.7 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 5.3, 16.7 Hz), 2.6-2.8 (4H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 3.37 (1H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 4.9, 7.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.8-8.0 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 1.9, 7.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 686.4.

【0190】 實施例 50

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

將 HATU(23mg, 0.061mmol)在室溫下加入 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a] 吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(30mg, 0.508mmol)、(4S)-4-胺基-1-甲基-吡咯啶-2-酮(7.27mg, 0.0637mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(13.1mg)的 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)的混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離，以飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到標題化合物(19mg)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.31-1.47 (4H, m), 1.52-1.74 (1H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J = 16.4,

8.3 Hz), 2.74 (3H, s), 3.06-3.29 (3H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.03 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.36-4.59 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.50-7.71 (2H, m), 7.84-7.94 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 686.4.

【0191】 實施例 51

3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

實施例 51a

3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

【0192】 A) (2R,5S)-2-乙基-4-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

在氬氣環境中，於 0°C對於二氯甲烷(100mL)與 4-氟-2-(三氟甲基)苯胺(2.2g, 12.29mmol)的混合物加入三乙胺(4.17mL, 30.72mmol)，然後加入三光氣(1.519g, 5.12mmol)，將該反應混合物在 25°C攪拌 20 小時。對於反應混合物在 0°C加入二氯甲烷(100mL)中的(2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.5g, 10.24mmol)及三乙胺(4.17mL, 30.723mmol)溶液，將反應混合物在 25°C攪拌 2 小時。反應結束後注入冰水(300mL)。以二氯甲烷(300mLx3)將水層進行萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶

液、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉使其乾燥並過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(3g)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.75-0.97 (3H, m), 1.35-1.42 (9H, m), 1.40-1.53 (2H, m), 2.72-2.92 (2H, m), 3.41-3.59 (2H, m), 3.73-4.10 (4H, m), 5.46-5.70 (1H, m), 7.29-7.70 (3H, m), 8.43-8.70 (1H, m).

MS : 450.2.

【0193】 B) (6R,8aR)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯

在氫氣環境中，於 25°C 對於二氯甲烷(30mL)的(2R,5S)-2-乙基-4-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-5-(羥基甲基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(2.3g, 5.12mmol)的混合物添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(6.11mL, 40.94mmol)，然後在 0°C 加入甲烷磺醯氯化物(0.99mL, 12.79mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 16 小時。反應結束後，對於反應混合物加入冰水。藉由乙酸乙酯將水層進行萃取，以水、飽和食鹽水清洗合併之有機層，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由 CombiFlash 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(1.9g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.80 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.10-1.35 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.46-1.74 (1H, m), 2.71-3.13 (2H, m), 3.47-4.15 (5H, m), 7.57-7.74 (3H, m).

MS : 432.1.

【0194】 C) (6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮

對於二氯甲烷(30mL)的(6R,8aR)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯(2.4g, 5.563mmol)的攪拌混合物在 0°C加入三氟乙酸(4.3mL, 55.62mmol), 將反應混合物在 25°C攪拌 4 小時。反應結束後, 將反應混合物冷卻至 0°C, 在冰冷下注入碳酸氫鈉水溶液。以二氯甲烷將水層進行萃取, 以水、飽和食鹽水清洗合併之有機層, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 將濾液在減壓下進行濃縮, 得到標題化合物(1.7g)。

殘渣未進一步純化即用於下一個步驟。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.61 (2H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.78 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 4.2, 13.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 3.3, 8.1 Hz), 3.50 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.60-3.76 (2H, m), 7.53-7.73 (3H, m).

MS : 331.9.

【0195】 D) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛

對於(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮(1.7g, 5.136mmol)的甲苯(50mL)混合物加入 6-溴-3-氟-吡啶-2-甲醛(1.56g, 7.70mmol), 然後在室溫下加入碳酸鉀(2.126g, 15.4mmol)。將反應混合物加熱回流三天。將反應液冷卻至 25°C, 加入冰水(200mL), 藉由乙酸乙酯(2x100mL)萃取水層。以飽和食鹽水清洗合併之

有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(2.4g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.72 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46-1.66 (2H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 12.7, 4.3$ Hz), 3.25-3.56 (4H, m), 3.70 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.80 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.85-3.96 (1H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 9.81 (1H, s).

MS : 515.3.

【0196】 E) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛

使 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(2.3g, 4.46mmol)溶解於二噁烷(27mL)及水(3mL)的混合物，進行排氣處理後，於 25°C 加入(2-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(1.118g, 6.695mmol)及碳酸鉀(1.848g, 13.39mmol)，再次以氫氣對於反應混合物進行排氣操作 10 分鐘。對於此混合物加入 $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (145.0mg, 0.223mmol)，將反應混合物在 100°C 加入 2 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 25°C，加入水(100mL)。藉由乙酸乙酯(2x100mL)將水層進行萃取。以飽和食鹽水清洗合併之有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(2.3g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.76 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.45-1.73 (2H, m), 3.18-3.39 (2H, m), 3.37-3.63 (3H, m),

3.74 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.82 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.94 (1H, s), 4.46 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 4.8, 7.5$ Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.16-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz), 10.01 (1H, s).

MS : 557.7.

【0197】 F) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

對於 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛 (2.0g, 3.591mmol) 的第三丁醇(20mL)、四氫呋喃(20mL)、水(20mL)及 2-甲基-2-丁烯(3.80mL, 35.907mmol) 的混合物在 0°C 加入 NaClO_2 (812.0mg, 8.977mmol)。將 NaH_2PO_4 (977mg, 7.181mmol) 與水(20mL) 的水溶液在 0°C 添加至該混合物。將反應混合物在 25°C 攪拌 2 小時。反應結束後，對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和氯化銨水溶液，藉由乙酸乙酯將水層進行萃取。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗合併之有機層，以無水硫酸鈉進行乾燥並過濾，將濾液在減壓下使其濃縮。以二氯甲烷(5mL)溶解殘渣，加入戊烷-醚混合溶液(50mL, 4:1)，攪拌 15 分鐘。將所析出之固體過濾後，以戊烷清洗兩次，得到標題化合物(1.75g)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.49-1.82 (2H, m), 3.23-3.34 (2H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.85 (1H, t, $J = 8.8$ Hz),

3.90-4.01 (1H, m), 4.45-4.54 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.61 (4H, t, $J = 8.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.66 (1H, brs).

MS : 574.38.

【0198】 G) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

對於 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸 (120mg) 的乙腈 (5mL) 之攪拌溶液加入 TCFH (180mg, 0.628mmol), 然後在氬氣環境中, 於 25°C 加入 N-甲基咪唑 (0.085mL, 1.046mmol), 將反應混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘。對於混合物在 25°C 加入 (4R)-4-胺基吡咯啉-2-酮 (32mg, 0.314mmol), 將反應混合物在 25°C 攪拌 16 小時。反應結束後, 對於反應混合物加入冰水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取, 以飽和食鹽水清洗合併之有機層, 以無水硫酸鈉使其乾燥, 在減壓下進行濃縮。藉由 CombiFlash 管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 將所得之殘渣純化, 然後以逆相製備型 HPLC 進行純化, 得到標題化合物 (20mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱: YMC-Actus C18 (250×20mm, 5 μ m), 周圍溫度: 室溫, 流速: 16mL/min, 移動相: A=20mM 碳酸氫銨水溶液, B=乙腈。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.78-0.86 (3H, m), 1.39 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.43- 1.76 (2H, m), 2.31 (1H, dd, J = 5.5, 16.6 Hz), 2.52-2.64 (1H, m), 3.16-3.45 (5H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.63 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.85 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.91-3.96 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.55-4.71 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.26-7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (3H, d, J = 6.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12-8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.47-8.71 (1H, m).

MS : 656.4.

【0199】 實施例 52

3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

使 3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸 (1.26g) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(20mL), 對於此混合物加入 HATU (1.00g)、N,N-二異丙基乙胺(0.752mL)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮 (314mg)。在室溫下攪拌 18 小時後, 以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋混合物, 藉由乙酸乙酯將水層進行萃取三次。以水及飽和食鹽水清洗萃取物, 以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化, 得到固體。使用二異丙醚/乙酸乙酯/庚烷使該固體再結晶。歷經整個週末將

混合物冷卻至室溫。將混合物在 0°C 攪拌 1 小時。將結晶進行過濾，得到標題化合物(1.28g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32-1.44 (4H, m), 1.52-1.73 (1H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 16.7, 5.1$ Hz), 2.62-2.75 (4H, m), 3.05-3.30, (4H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.65-4.03 (4H, m), 4.35-4.62 (3H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz), 7.51-7.80 (4H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

MS : 670.2.

【0200】 實施例 53

3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

實施例 53a

3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

A) (2R,5S)-4-[(4-氯-2-氰基-苯基)胺甲醯基]-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧第三丁酸酯

在氫氣環境中，於 0°C 對於二氯甲烷(50mL)與 2-胺基-5-氯-苯甲腈(2.3g, 15.35mmol)的混合物加入三乙胺(4.3mL, 30.70mmol)，接續加入三光氣(1.5g, 5.12mmol)，將該反應混合物在 25°C 攪拌 20 小時。對於反應混合物在 0°C 加入二氯甲烷(50mL)中的(2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-

1-羧酸第三丁酯(2.5g, 10.23mmol)及三乙胺(4.3mL, 30.7mmol)溶液，將反應混合物在 25°C 攪拌 4 小時。反應結束後注入冰水。藉由乙酸乙酯將水層進行萃取，以水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(2.65g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 (9H, s), 1.42-1.58 (2H, m), 2.77-2.98 (2H, m), 3.42-3.63 (2H, m), 3.76-4.22 (4H, m), 5.39-5.72 (1H, m), 7.52-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.16 (1H, d, J = 6.3 Hz).

MS : 423.1.

【0201】 B) (6R,8aR)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-羧酸第三丁酯

在氬氣環境中，於 25°C 對於二氯甲烷(40mL)的(2R,5S)-4-[(4-氯-2-氰基-苯基)胺甲醯基]-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.65g, 6.28mmol)的混合物添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(7.5mL, 50.24mmol)，進一步在 0°C 加入甲烷磺醯氯化物(1.2mL, 15.70mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 16 小時。反應結束後，對於反應混合物加入冰水，藉由乙酸乙酯將水層進行萃取，以水、飽和食鹽水清洗合併之有機層，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由 CombiFlash 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(2.5g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.74-0.86 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.46-1.75 (2H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 2.98-3.14 (1H, m), 3.57-3.65 (2H,

m), 3.69-3.81 (1H, m), 3.85-4.25 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS : 405.1.

【0202】 C) 2-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-2-基]-5-氯-苯甲腈

對於乙腈(25mL)的(6R,8aR)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯(2.5g, 6.17mmol)的攪拌混合物在 0°C 加入三氟乙酸(2.4mL, 30.87mmol), 將反應混合物在 25°C 攪拌 4 小時。反應結束後, 將反應混合物冷卻至 0°C, 在冰冷下注入碳酸氫鈉水溶液。藉由乙酸乙酯將水層進行萃取, 以水、飽和食鹽水清洗合併之有機層, 以硫酸鈉進行乾燥並過濾, 將濾液在減壓下進行濃縮, 得到標題化合物(1.5g)。殘渣未進一步純化即用於下一個步驟。

MS : 304.9.

【0203】 D) 2-[(6R,8aS)-7-(6-溴-2-甲醯基-3-吡啶基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-2-基]-5-氯-苯甲腈

對於 2-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-2-基]-5-氯-苯甲腈(1.5g, 4.92mmol)的甲苯(20mL)混合物加入 6-溴-3-氟-吡啶-2-甲 醛(1.5g, 7.38mmol), 然後在室溫下加入碳酸鉀(2.1g, 14.8mmol)。將反應混合物加熱回流三天。將反應液冷卻至 25°C, 加入冰水(100mL), 藉由乙酸乙酯(2x100mL)將水層進行萃取。以飽和食鹽水清洗合併之有機層, 以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾, 將濾液在減壓下進行

濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(1.3g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.73 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43-1.83 (2H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 3.35-3.58 (3H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.86-4.00 (1H, m), 4.10 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.81(1H, s).

MS : 490.2.

【0204】 E) 2-[(6R,8aS)-7-[6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-2-甲醯基-3-吡啶基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-2-基]-5-氯-苯甲腈

對於 2-[(6R,8aS)-7-(6-溴-2-甲醯基-3-吡啶基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-2-基]-5-氯-苯甲腈(1g, 2.05mmol)，二噁烷(90mL)及水(10mL)的混合物進行排氣操作，在 25°C 加入(2-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(380mg, 2.25mmol)及碳酸鉀(850mg, 6.14mmol)，再次以氬氣將反應混合物進行排氣操作 10 分鐘。對於此混合物加入 $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (70mg, 0.102mmol)，將反應混合物在 60°C 加熱 0.5 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 25°C，加入水(100mL)。藉由乙酸乙酯(2x100mL)萃取水層。以飽和食鹽水清洗合併之有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(800mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.50-1.61 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 3.39-3.54 (2H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.77 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.90-4.08 (2H, m), 4.12 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.47 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.16-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 10.02 (1H, s).

MS : 530.1.

【0205】 F) 3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

對於 2-[(6R,8aS)-7-[6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-2-甲醯基-3-吡啶基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-2-基]-5-氯-苯甲腈 (800mg, 1.51mmol) 的第三丁醇(5mL)、四氫呋喃(5mL)、水(5mL)及 2-甲基-2-丁烯(1.6mL, 15.1mmol) 的混合物在 0°C 加入 NaClO_2 (341mg, 3.766mmol)。對於混合物添加 NaH_2PO_4 (410mg, 3.03mmol) 與水(2mL) 的水溶液。將反應混合物在 25°C 攪拌 2 小時。反應結束後，對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和氯化銨水溶液，藉由乙酸乙酯將水層進行萃取。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗合併之有機層，以無水硫酸鈉進行乾燥並進行過濾，使濾液在減壓下濃縮。以二氯甲烷(2mL)溶解殘渣，加入戊烷-醚混合溶液(20mL, 4:1)，攪拌 15 分鐘。將析出之固體進行過濾，得到標題化合物(640mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.53-1.65 (1H, m), 1.66-1.82 (1H, m), 3.27-3.37 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.92-4.04 (1H, m), 4.11 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 4.8, 7.5$ Hz), 7.62 (2H, dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.9, 4.9$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz), 12.74 (1H, brs).

MS : 547.28.

【0206】 G) 3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氫氣環境中，於 25°C 對於 3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(100mg, 0.628mmol)的乙腈(5mL)攪拌溶液加入 TCFH (180mg, 0.628mmol)及 N-甲基咪唑(0.085mL, 1.046mmol)。將反應混合物在相同溫度攪拌 10 分鐘。在 25°C 對於反應混合物加入(4R)-4-胺基吡咯啶-2-酮(30mg, 0.274mmol)，於 25°C 攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物加入冰水，藉由乙酸乙酯將水層進行萃取。以飽和食鹽水清洗有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥，在減壓下進行濃縮。藉由 CombiFlash 管柱層析將所得之殘渣純化(乙酸乙酯/己烷)，然後藉由接著逆相製備型 HPLC 進行純化，得到標題化合物(35mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱：YMC-Actus C18(250×20mm，5μm)，周圍溫度：室溫，流速：16mL/min，移動相：A=20mM 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46-1.60 (1H, m), 1.64-1.81 (1H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 3.20-3.34 (3H, m), 3.40 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.55-3.69 (3H, m), 3.78 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.91-4.03 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.23-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14-8.20 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.53-8.59 (1H, m).

MS : 629.39.

【0207】 實施例 54

3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

使 3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(202mg, 0.369mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3mL)，對於該混合物加入 HATU (168mg, 0.443mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.126mL, 0.739mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啶-2-酮(52.8mg, 0.462mmol)。在室溫下攪拌 18 小時後，將混合物飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，藉由乙酸乙酯進行萃取三次。以

水及飽和食鹽水清洗萃取物，以硫酸鎂使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)將殘渣純化，得到固體。使用二異丙醚/乙酸乙酯在 75°C 對於固體進行再結晶操作。歷經整個週末將混合物冷卻至室溫。將混合物在 0°C 攪拌 1 小時。將結晶進行過濾，得到標題化合物(190mg)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30-1.49 (4H, m), 1.57-1.80 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.5, 5.3 Hz), 2.60-2.79 (4H, m), 3.14-3.29 (3H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.61-3.78 (3H, m), 3.84-4.02 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.35-4.67 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.00-8.10 (2H, m), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.31 (1H, dd, 7.5, 2.0 Hz), 8.87 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 643.1.

【0208】 實施例 55

3-[(6R,8aS)-2-(2-氰基-4-氟苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 613.39.

【0209】 實施例 56

3-[(6R,8aS)-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 663.25.

【0210】 實施例 57

3-[(6R,8aS)-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 677.41.

【0211】 實施例 58

3-[(6R,8aS)-2-(2-氰基-4-氟苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

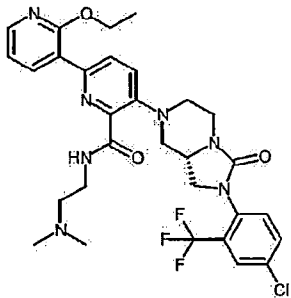
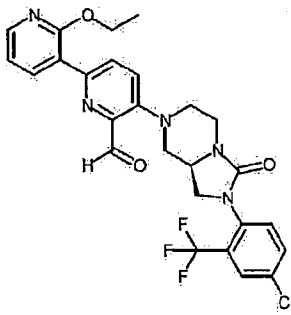
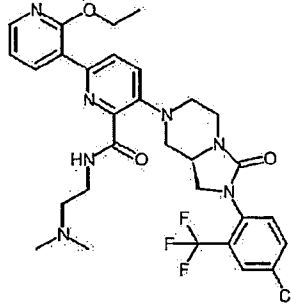
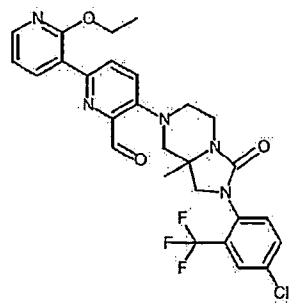
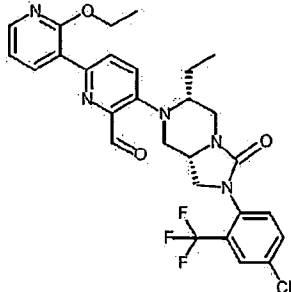
MS : 627.42.

【0212】 上述記載的實施化合物顯示於以下的表 1-1 至表 1-13。表中的 MS 表示實測值。

【0213】 [表 1-1]

實施例編號	結構式	化合物名稱	MS
實施例 1		3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛	546.0
實施例 2		3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	561.3
實施例 3		6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-[3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環戊基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]吡啶-2-羧醯胺	519.0
實施例 4		3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	632.3
實施例 5		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛	546.4

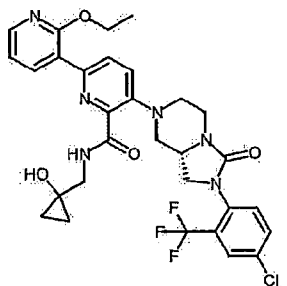
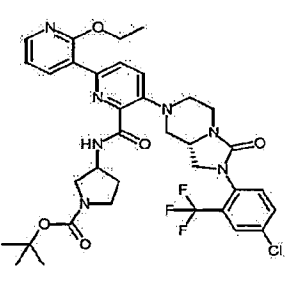
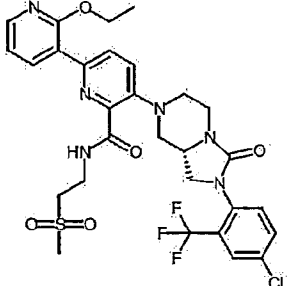
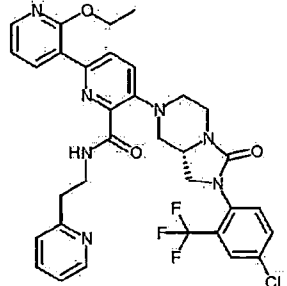
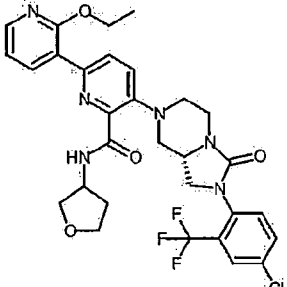
【0214】 [表 1-2]

實施例 6		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	632.5
實施例 7		3-[(8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛	546.3
實施例 8		3-[(8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	632.5
實施例 9		3-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-8a-甲基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛	560.3
實施例 10		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-甲醛	574.3

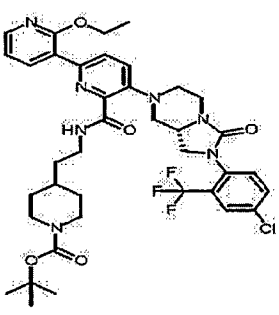
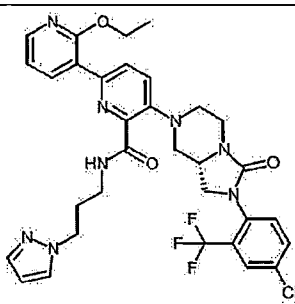
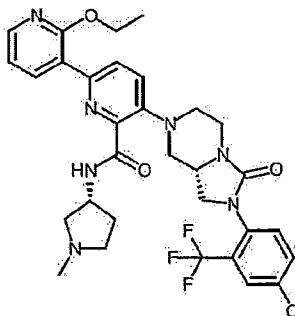
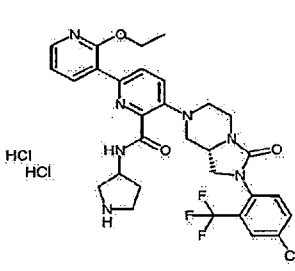
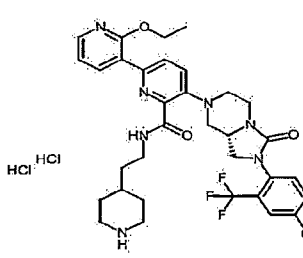
【0215】 [表 1-3]

實施例 11		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(哌烷-4-基甲基)吡啶-2-羧醯胺	659.3
實施例 12		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-羧醯胺	619.3
實施例 13		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(哌烷-4-基)乙基]吡啶-2-羧醯胺	673.3
實施例 14		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(3-吡啶-2-基丙基)吡啶-2-羧醯胺	680.3
實施例 15		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3-羥氧雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺	647.2

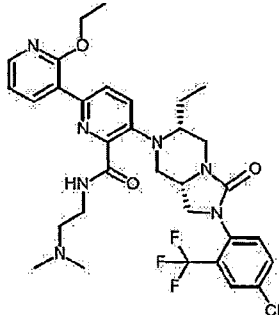
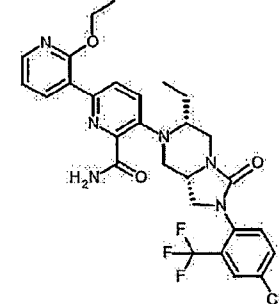
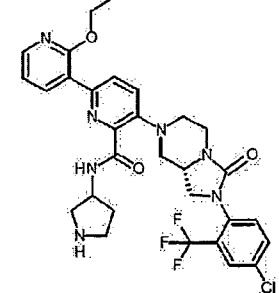
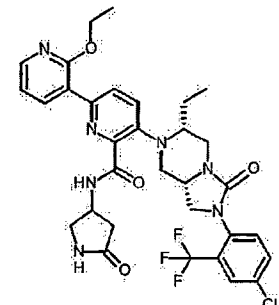
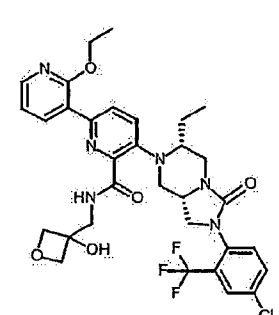
【0216】 [表 1-4]

實施例 16		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1-羥基環丙基)甲基]吡啶-2-羧醯胺	631.3
實施例 17		3-[[3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯	730.4
實施例 18		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲基磺醯基乙基)吡啶-2-羧醯胺	667.2
實施例 19		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-吡啶-2-基乙基)吡啶-2-羧醯胺	666.3
實施例 20		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(嗎啉-3-基)吡啶-2-羧醯胺	631.3

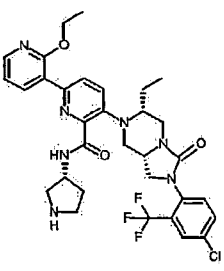
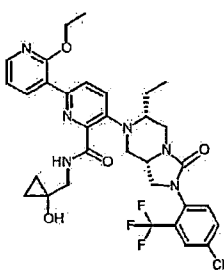
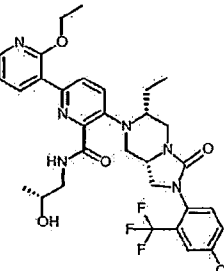
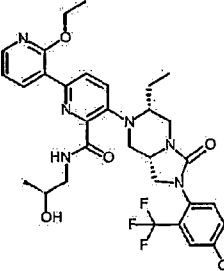
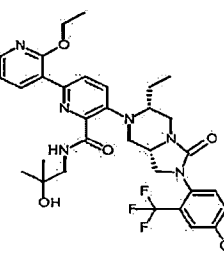
【0217】 [表 1-5]

實施例 21		4-[2-[[3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙基]哌啶-1-羧酸第三丁酯	772.4
實施例 22		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(3-吡啶-1-基丙基)吡啶-2-羧醯胺	669.3
實施例 23		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺	644.3
實施例 24		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-吡咯啶-3-基吡啶-2-羧醯胺 2 鹽酸鹽	630.3
實施例 25		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-哌啶-4-基乙基)吡啶-2-羧醯胺 2 鹽酸鹽	672.3

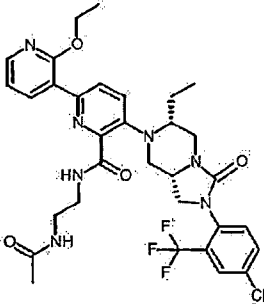
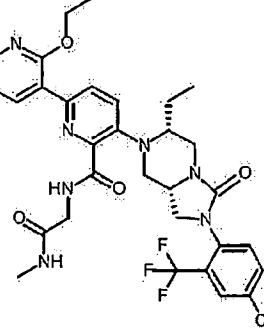
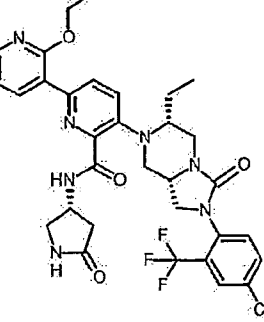
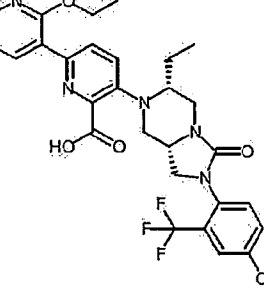
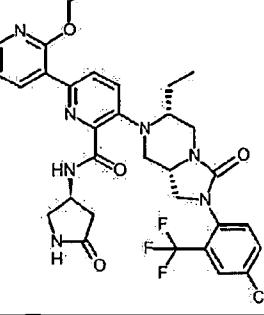
【0218】 [表 1-6]

實施例 26		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	
實施例 27		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	589.2
實施例 28		3-[(8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-吡咯啶-3-基吡啶-2-羧醯胺	630.4
實施例 29		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(5-側氧基吡咯啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	672.3
實施例 30		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3-羥氧雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺	675.3

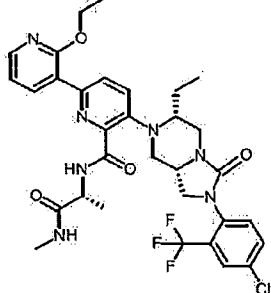
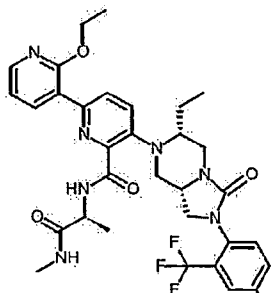
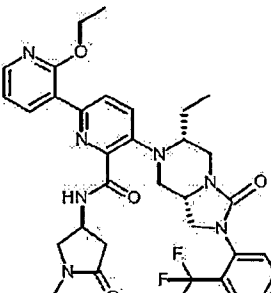
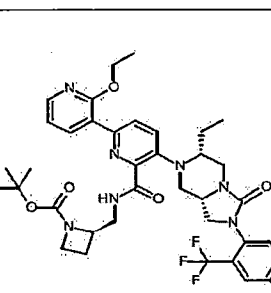
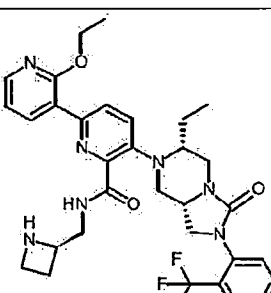
【0219】 [表 1-7]

實施例 31		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	658.3
實施例 32		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1-羥基環丙基)甲基]吡啶-2-羧醯胺	659.3
實施例 33		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2R)-2-羥基丙基]吡啶-2-羧醯胺	647.3
實施例 34		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2S)-2-羥基丙基]吡啶-2-羧醯胺	647.3
實施例 35		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-羧醯胺	661.3

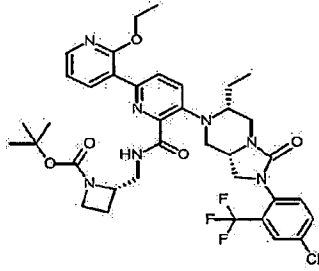
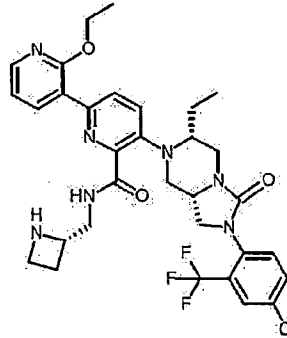
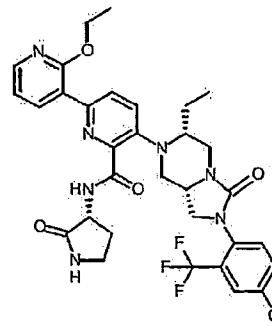
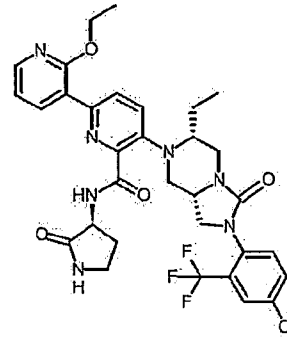
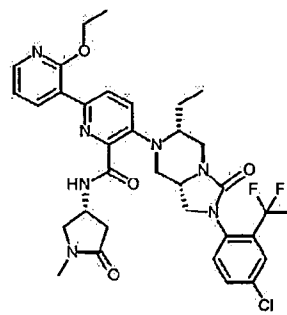
【0220】 [表 1-8]

實施例 36		N-(2-乙醯醯胺乙基)-3- [(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基) 苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a- 四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]- 6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧 醯胺	674.3
實施例 37		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲 基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6, 8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶- 7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N- [2-(甲胺基)-2-側氧基乙基]吡啶- 2-羧醯胺	660.3
實施例 38		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲 基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6, 8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶- 7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N- [(3R)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶 -2-羧醯胺	672.4
實施例 38a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲 基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6, 8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶- 7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡 啶-2-羧酸	590.3
實施例 39		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲 基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6, 8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶- 7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N- [(3S)-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶 -2-羧醯胺	672.3

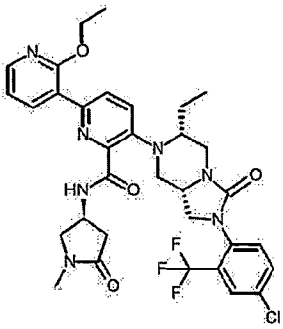
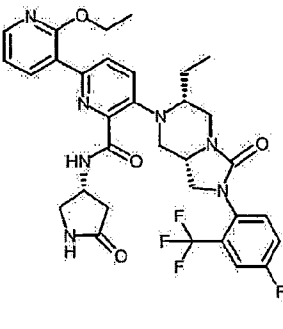
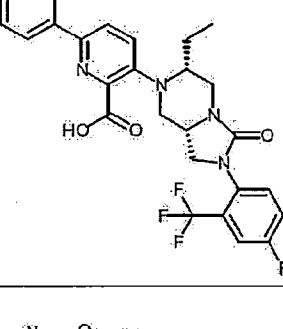
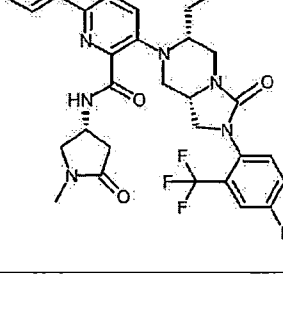
【0221】 [表 1-9]

實施例 40		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2R)-1-(甲胺基)-1-側氧基丙烷-2-基]吡啶-2-羧醯胺	674.3
實施例 41		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-(甲胺基)-1-側氧基丙烷-2-基]吡啶-2-羧醯胺	674.3
實施例 42		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)吡啶-2-羧醯胺	686.3
實施例 43		(2R)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]甲基]吡啶-1-羧酸第三丁酯	758.4
實施例 44		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-N-[[[(2R)-吡啶-2-基]甲基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	658.3

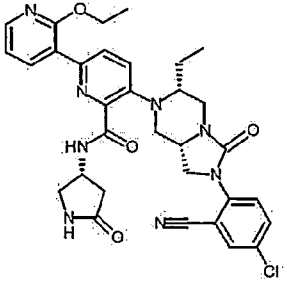
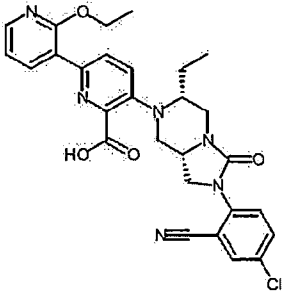
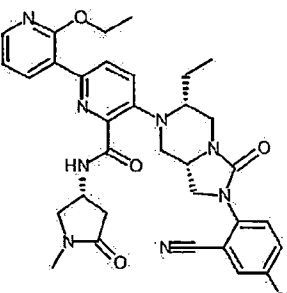
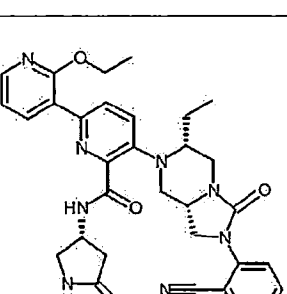
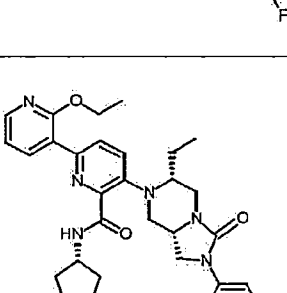
【0222】 [表 1-10]

實施例 45		(2S)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧基]胺基]甲基]吡啶-1-羧酸第三丁酯	758.4
實施例 46		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-N-[[[(2S)-吡啶-2-基]甲基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡啶-2-羧醯胺	658.3
實施例 47		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-2-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺	672.3
實施例 48		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺	672.3
實施例 49		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺	686.4

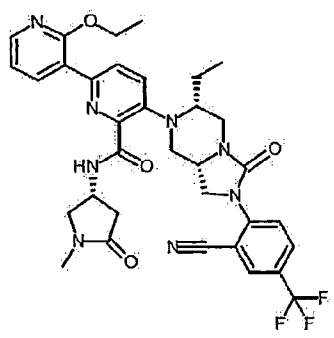
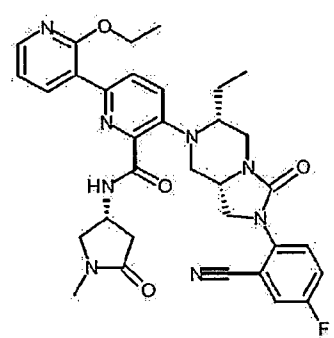
【0223】 [表 1-11]

實施例 50		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	686.4
實施例 51		3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	656.4
實施例 51a		3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸	574.4
實施例 52		3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	670.2

【0224】 [表 1-12]

實施例 53		3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	629.4
實施例 53a		3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基-苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸	547.3
實施例 54		3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	643.1
實施例 55		3-[(6R,8aS)-2-(2-氰基-4-氟苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	613.4
實施例 56		3-[(6R,8aS)-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	663.3

【0225】 [表 1-13]

實施例 57		3-[(6R,8aS)-2-[2-氟基-4-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	677.4
實施例 58		3-[(6R,8aS)-2-(2-氟基-4-氟苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	627.4

【0226】 實施例 59

3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10、實施例 38 及實施例 60 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 616.4.

【0227】 實施例 60

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

實施例 60a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)吡啶-2-羧酸

【0228】 A) 甲基(2R)-2-[[(2R)-2-(苄氧基羰胺基)-3-羥基-丙醯基]胺基]丙酸酯

在氬氣環境中，於室溫對於(2R)-2-(苄氧基羰胺基)-3-羥基-丙烷酸(5g，20.9mmol)與乙腈(40mL)的混合物加入甲基(2R)-2-胺基丙酸酯鹽酸鹽(3.5g，25.1mmol)、HATU(20g，52.3mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(11mL，62.7mmol)，將反應混合物在相同溫度攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物濃縮，以飽和碳酸鈉水溶液稀釋殘渣，藉由乙酸乙酯進行萃取。以 1M 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗萃取物，以硫酸鈉使其乾燥，在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將殘渣純化，得到標題化合物(6g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.61 (4H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 8.29 (1H, d, $J = 7.1$ Hz).

MS : 325.3.

【0229】 B) (3R,6R)-3-(羥基甲基)-6-甲基-哌啶-2,5-二酮

將甲基(2R)-2-[[(2R)-2-(苄氧基羰胺基)-3-羥基-丙醯基]胺基]丙酸酯(6g，18.5mmol)與 10%Pd/C(1.3g，ca. 50%含水)的甲醇(50mL)混合物在氬氣環境下於室溫攪拌 16 小時。反應結束後，以矽鋁石進行過濾，將濾液

進行濃縮。殘渣未進一步純化即用於下一個反應。將所得之殘渣與甲醇(30mL)的混合物於 80°C 攪拌 16 小時後，進行濃縮。藉由乙酸乙酯清洗殘渣，得到標題化合物(2.1g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.63-3.83 (4H, m), 5.06-5.13 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.12 (1H, s).

【0230】 C) (2S,5R)-2-(羥基甲基)-5-甲基-哌啶-1,4-二羧酸二第三丁酯

將(3R,6R)-3-(羥基甲基)-6-甲基-哌啶-2,5-二酮(2.1g, 13.3mmol)與硼烷-四氫呋喃錯合物(1M 四氫呋喃溶液, 100mL, 100mmol)的混合物於 70°C 攪拌 16 小時。冷卻至 0°C 後，將甲醇(60mL)添加至反應混合物，再將 5M 鹽酸(30mL)加入反應混合物。將混合物在 70°C 攪拌 2 小時。將混合物濃縮，以四氫呋喃清洗殘渣。所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

在 0°C 對於所得之殘渣的甲醇(30mL)混合物加入三乙胺(10mL, 73.7mmol)及二碳酸二第三丁酯(6.7mL, 29.5mmol)。將混合物於 70°C 攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物濃縮，使殘渣溶解於乙酸乙酯，以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉使其乾燥，在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將殘渣純化，得到標題化合物(1.5g)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (3H, d, $J = 5.8$ Hz), 1.35-1.42 (18H, m), 2.74-2.85 (1H, m), 2.90-3.07 (1H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.79-3.84 (3H, m), 4.73-4.83 (1H, m).

【0231】 D) (2R,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對於(2S,5R)-2-(羥基甲基)-5-甲基-哌咩-1,4-二羧酸二第三丁酯(2.5g, 7.58mmol)的乙醇(50mL)之混合物加入水(25mL)與氫氧化鈉(760mg, 18.9mmol)的水溶液，使其加熱回流 16 小時。冷卻至 0°C後，藉由 1.5M 鹽酸使其成為 pH9，以二氯甲烷進行萃取。以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)將殘渣純化，得到標題化合物(1g)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-d₄) 1.20 (3H, dd, J = 15.2, 6.9 Hz), 1.45 (9H, s), 2.62-2.66 (2H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 3.47-3.53 (2H, m), 3.85 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.12-4.18 (1H, m).

【0232】 E) (2R,5S)-4-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]胺甲鹽基]-5-(羥基甲基)-2-甲基-哌咩-1-羧酸第三丁酯

在氫氣環境中，於室溫對於(2R,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-哌咩-1-羧酸第三丁酯(1g, 4.34mmol)的四氫呋喃(20mL)溶液加入 4-氯-1-異氰氧基-2-(三氟甲基)苯(962mg, 4.34mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時，將溶劑餾除。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將殘渣純化，得到標題化合物(1.2g)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.38 (9H, s), 2.76-2.93 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.88-3.99 (4H, m), 5.69 (1H, s), 7.68 (3H, d, J = 9.8 Hz), 8.73 (1H, s).

MS : 452.1.

【0233】 F) (6R,8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡咩-7-羧酸第三丁酯

在氬氣環境中，於室溫對於(2R,5S)-4-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-5-(羥基甲基)-2-甲基-哌咩-1-羧酸第三丁酯(1.2g, 2.66mmol)的二氯甲烷(30mL)混合物滴入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(3.2mL, 21.2mmol)後，於 0°C 滴入甲烷磺醯氯化物(0.5mL, 6.64mmol)。將混合物在室溫攪拌 16 小時後，將其加入冰水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(900mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.03-1.26 (3H, m), 1.42 (9H, s), 2.74-3.10 (2H, m), 3.50 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.60-4.29 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82-7.90 (2H, m).

MS : 433.9.

【0234】 G) (6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡咩-3-酮

於 0°C 對於(6R,8aR)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡咩-7-羧酸第三丁酯(900mg, 2.07mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液加入三氟乙酸(1.6mL, 20.7mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 0°C，將其加入冰冷的飽和碳酸氫鈉水溶液。以二氯甲烷將反應混合物進行萃取，以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)將殘渣純化，得到標題化合物(650mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.66-2.75 (1H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 3.01-3.13 (2H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.36-

3.44 (1H, m), 3.58-3.78 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79-7.88 (2H, m).

MS : 333.7.

【0235】 H) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛

在室溫下將 6-溴-3-氟-吡啶-2-甲醛(600mg, 2.92mmol)及碳酸鉀(810mg, 5.84mmol)添加至(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮(650mg, 1.95mmol)的甲苯(10mL)混合物。將混合物加熱回流 72 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，加入冰水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取。以飽和食鹽水清洗所得之有機層，以硫酸鈉使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(635mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.24-3.16 (1H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.77-3.73 (1H, m), 3.86 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.02-3.98 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91-7.84 (2H, m), 9.86 (1H, s).

MS : 517.1.

【0236】 I) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛

在室溫下對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(300mg, 0.58mmol)的 1,4-二噁烷(18mL)及水(2mL)的經排氣之溶液加入(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸(145mg, 0.87mmol)及碳酸鉀(240mg, 1.74mmol)。將反應混合物再次進行排氣操作後，於氬氣環境下加入 Pd(DtBPF)Cl₂(20mg, 0.029mmol)，於 100°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋混合物，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離，以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(195mg)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.31 (3H, d, J = 9.5 Hz), 3.35-3.52 (2H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.77-3.92 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.62-7.75 (2H, m), 7.85-7.93 (2H, m), 8.19-8.25 (2H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 10.05 (1H, s).

MS : 560.3.

【0237】 J) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛(195mg, 0.349mmol)的第三丁醇(2mL)、四氫呋喃(2mL)、水(2mL)及 2-甲基-2-丁烯(0.4mL, 3.45mmol)的混合物在 0°C 加入 NaClO₂(80mg,

0.872mmol)及 KH_2PO_4 (95mg, 0.698mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。對於所得之殘渣加入二氯甲烷(1mL)及 30%醚的戊烷溶液(10mL)並進行攪拌。將所得之結晶進行過濾，以戊烷清洗，得到標題化合物(155mg)。

MS : 576.3.

【0238】 K) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氬氣環境中，於室溫對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(150mg, 0.26mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)溶液加入四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎢(45mg, 0.391mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.1mL, 0.521mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(45mg, 0.391mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC 將殘渣進行純化，得到標題化合物(62mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱：YMC-Triart C18(100×30mm，5 μ m)，周圍溫度：室溫，流速：30mL/min，移動相：A=20mM 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

MS：672.4.

【0239】 實施例 61

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

實施例 61a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

【0240】 A) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛

在室溫下對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(300mg，0.58mmol)的 1,4-二噁烷(18mL)及水(2mL)的已排氣之溶液加入(2-甲氧基-3-吡啶基)硼酸(135mg，0.869mmol)及碳酸鉀(240mg，1.74mmol)。將反應混合物再次進行排氣操作後，在氫氣環境中加入 Pd(DtBPF)Cl₂(20mg，0.029mmol)，於 100°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋混合物，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離，以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉使其

乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(200mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.31- 3.36 (1H, m), 3.37- 3.42 (2H, m), 3.44- 3.52 (1H, m), 3.56- 3.63 (1H, m), 3.76- 3.92 (2H, m), 3.95- 4.00 (3H, m), 4.01- 4.06 (1H, m), 7.15- 7.20 (1H, m), 7.63- 7.73 (2H, m), 7.85- 7.92 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.22- 8.34 (2H, m), 10.05 (1H, s).

MS : 546.2.

【0241】 B) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

在 0°C 對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛(200mg, 0.37mmol)的第三丁醇(2mL)、四氫呋喃(2mL)、水(2mL)及 2-甲基-2-丁烯(0.4mL, 3.66mmol)的混合物加入 NaClO_2 (83mg, 0.916mmol) 及 KH_2PO_4 (100mg, 0.733mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。對於所得之殘渣加入二氯甲烷(2mL)及 20% 醚的戊烷溶液(20mL)並進行攪拌。將所得之結晶進行過濾，以戊烷清洗，得到標題化合物(155mg)。

MS : 562.1.

【0242】 C) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氫氣環境中，於室溫對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(150mg, 0.267mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)溶液加入四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎗(46mg, 0.4mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.1mL, 0.534mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(46mg, 0.4mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥，進行濃縮。藉由製備型 HPLC 將殘渣進行純化，得到標題化合物(131mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱:YMC-Triart C18(100×30mm, 5μm)，周圍溫度：室溫，流速：30mL/min，移動相：A=20mm 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆)δ1.07 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 16.8, 5.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.6, 8.8 Hz), 2.76 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.27-3.44 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 9.9, 7.5 Hz), 3.80-3.97 (3H, m), 4.00 (3H, s), 4.56 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.57 (2H, dd, J = 17.4, 8.8 Hz),

7.82 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.56 (1H, s).

MS : 658.4.

【0243】 實施例 62

3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

藉由實施例 10、實施例 38 及實施例 60 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 615.5.

【0244】 實施例 63

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

【0245】 實施例 63a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸

【0246】 A) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醛

在室溫下對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.483mmol)的 1,4-二噁烷(18mL)及水(2mL)的已排氣之溶液加入(2-乙氧

基苯基)硼酸(71mg, 0.425mmol)及碳酸鉀(160mg, 1.159mmol)。將反應混合物再次進行排氣操作後，在氬氣環境中加入 Pd(DtBPF)Cl₂(16mg, 0.019mmol)，於 100°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋混合物，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離，以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(155mg)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.02-1.10 (3H, m), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.22-3.28 (1H, m), 3.36-3.52 (3H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 3.88 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.09-4.19 (2H, m), 7.01-7.18 (2H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.82-7.92 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.06 (1H, s).

MS : 559.0.

【0247】 B) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸

在 0°C 對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲酯(155mg, 0.277mmol)的第三丁醇(3mL)、四氫呋喃(3mL)、水(3mL)及 2-甲基-2-丁烯(0.3mL, 2.773mmol)的混合物加入 NaClO₂(65mg, 0.693mmol)及 KH₂PO₄(76mg, 0.555mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。對於所得之殘渣加入二氯甲烷(1mL)及

30%醚的戊烷溶液(10mL)並進行攪拌。將所得之結晶進行過濾，以戊烷清洗，得到標題化合物(150mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.12-1.26 (3H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.08-3.16 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.68-3.99 (3H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 11.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.28-13.57 (1H, m).

MS : 575.3.

【0248】 C) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氬氣環境中，於室溫對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸(150mg, 0.261mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)溶液加入四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎗(45mg, 0.391mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.522mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啶-2-酮(45mg, 0.39mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC 將殘渣進行純化，得到標題化合物(45mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱：YMC-Triart C18(100×30mm，5μm)，周圍溫度：室溫，流速：30mL/min，移動相：A=20mm 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 16.8, 5.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.6, 8.7 Hz), 2.76 (3H, s), 3.15 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 3.28- 3.45 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 10.0, 7.4 Hz), 3.84- 4.01 (3H, m), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.54- 4.59 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30- 7.39 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78- 7.85 (3H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 6.8 Hz).

MS : 671.7.

【0249】 實施例 64

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

實施例 64a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸

【0250】 A) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酯

在室溫下對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(100mg, 0.193mmol)的 1,4-二噁烷(9mL)及水(1mL)的已排氣之溶液加入(2-甲氧基苯基)硼酸(32.3mg, 0.212mmol)及碳酸鉀(80mg, 0.579mmol)。將反應混合物再次進行排氣操作後，氫氣環境下 Pd(DtBPF)Cl₂(8mg, 0.01mmol)，於 100°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以水稀釋混合物，藉由乙酸乙酯進行萃取。將有機層分離，以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉使其乾燥並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)將殘渣純化，得到標題化合物(200mg)。

MS : 545.2.

【0251】 B) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-甲醛(75mg, 0.138mmol)的第三丁醇(1mL)、四氫呋喃(1mL)、水(1mL)及 2-甲基-2-丁烯(0.15mL, 1.38mmol)的混合物在 0°C 加入 NaClO₂(32mg, 0.344mmol)及 KH₂PO₄(40mg, 0.275mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。對於所得之殘渣加入二氯甲烷(1mL)及 30% 醚的戊烷溶液(10mL)並進行攪拌。將所得之結晶進行過濾，以戊烷清洗，得到標題化合物(60mg)。

MS : 561.2.

【0252】 C) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氫氣環境中，在室溫對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸(60mg, 0.107mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)溶液加入四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎢(20mg, 0.16mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.05 mL, 0.214mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(20mg, 0.16mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC 將殘渣進行純化，得到標題化合物(1.5mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱:YMC-Triart C18(100×30mm, 5μm)，周圍溫度：室溫，流速：30mL/min，移動相：A=20mm 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

MS : 657.6.

【0253】 實施例 65

3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

【0254】 A) (2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)-4-[[1-(三氟甲基)環丁基]胺甲鹽基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

在氬氣環境中，在 0°C 對於二氯甲烷(25mL)、1-(三氟甲基)環丁烷胺(770mg, 5.525mmol)及三乙胺(1.7mL, 12.3mmol)的混合物加入三光氣(606mg, 2.046mmol)，將其反應混合物在 25°C 攪拌 16 小時。對於反應混合物加入(2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1g, 4.093mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液，然後在室溫下加入三乙胺(1.7mL, 12.3mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。反應結束後，將反應混合物進行過濾，以二氯甲烷清洗過濾物。將濾液以飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉使其乾燥，在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(1.25g)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (11H, s), 1.71-1.98 (2H, m), 2.31-2.46 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.73-3.77 (1H, m), 3.79-4.05 (3H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 6.87 (1H, s).

【0255】 B) (6R,8aR)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯

在氬氣環境中，於室溫對於(2R,5S)-2-乙基-5-(羥基甲基)-4-[[1-(三氟甲基)環丁基]胺甲鹽基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.25g, 3.05mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(3.65mL, 24.4mmol)，再於 0°C 加入甲烷磺醯氯化物(0.6mL, 7.632mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物加入冰水。藉由乙酸乙酯將水

層進行萃取，以水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(635mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.73-0.86 (3H, m), 1.40 (11H, s), 1.84-1.96 (2H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.42-3.54 (3H, m), 3.78-4.07 (2H, m).

【0256】 C) (6R,8aS)-6-乙基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮

對於二氯甲烷(30mL)的(6R,8aR)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-羧酸第三丁酯(600mg, 1.533mmol)的攪拌混合物在 0°C 加入三氟乙酸(1.45mL, 18.4mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 0°C，將其在冰冷下注入碳酸氫鈉水溶液。以二氯甲烷將水層進行萃取，以水、飽和食鹽水清洗合併之有機層，以硫酸鈉進行乾燥並過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(400mg)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.32- 1.52 (2H, m), 1.83- 1.96 (2H, m), 2.26- 2.36 (2H, m), 2.59 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.83- 2.93 (2H, m), 3.41- 3.54 (3H, m), 3.73- 3.97 (1H, m).

【0257】 D) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛

(6R,8aS)-6-乙基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑[1,5-a]吡啶-3-酮(400mg, 1.545mmol)的甲苯(15mL)混合物加入 6-溴-3-氟-吡啶-2-甲醛(475mg, 2.317mmol), 然後在室溫下加入碳酸鉀(640mg, 4.63mmol)。將反應混合物加熱回流 3 天。將反應液冷卻至室溫, 加入冰水(50mL), 藉由乙酸乙酯(2x100mL)將水層進行萃取。以飽和食鹽水清洗合併之有機層, 以硫酸鈉使其乾燥並進行過濾, 將濾液減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化, 得到標題化合物(550mg)。

MS : 475.2.

【0258】 E) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛

將 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.421mmol)溶解於 1,4-二噁烷(9mL)及水(1mL)的混合物並進行排氣處理後, 在室溫下加入 (2-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(106mg, 0.631mmol)及碳酸鉀(175mg, 1.262mmol), 再次進行排氣操作。在氫氣環境中對於該混合物加入 Pd (DtBPF)Cl₂(15mg, 0.021mmol), 將反應混合物在 100°C 加熱 2 小時。反應結束後, 將反應混合物冷卻至室溫, 加入水(100mL)。藉由乙酸乙酯(2x100mL)將水層進行萃取。以飽和食鹽水清洗合併之有機層, 以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾, 將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化, 得到標題化合物(200mg)。

MS : 518.2.

【0259】 F) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸

對於 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛(200 mg, 0.386mmol)的第三丁醇(3mL)、四氫呋喃(3mL)、水(3mL)及 2-甲基-2-丁烯(0.4mL, 3.86mmol)的混合物在 0°C 加入 NaClO₂(88mg, 0.966mmol) 及 KH₂PO₄(106mg, 0.773mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。對於所得之殘渣加入二氯甲烷(1mL)及 30% 醚的戊烷溶液(10mL)並進行攪拌。將所得之結晶進行過濾，以戊烷清洗，得到標題化合物(150mg)。

MS : 534.1.

【0260】 G) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氫氣環境中，在室溫對於 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸(150mg, 0.281mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)溶液加入四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎘(50mg, 0.422mmol)、N,N-二異丙基乙胺

(0.1mL, 0.562mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(50mg)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC 將殘渣進行純化，得到標題化合物(36mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱:YMC-Triart C18(100×30mm, 5μm)，周圍溫度：室溫，流速：30mL/min，移動相：A=20mm 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36-1.41 (3H, m), 1.41-1.51 (1H, m), 1.52-1.66 (1H, m), 1.98 (2H, q, J = 8.8 Hz), 2.33-2.45 (3H, m), 2.66 (2H, dd, J = 17.1, 8.6 Hz), 2.76 (3H, s), 3.05-3.16 (3H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 10.0, 4.5 Hz), 3.46-3.53 (1H, m), 3.56-3.82 (4H, m), 4.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.53-4.58 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 630.7.

【0261】 實施例 66

3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

【0262】 A) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醛

將 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.421mmol)溶解於 1,4-二噁烷(9mL)及水(1mL)的混合物並進行排氣處理後，於 25°C 加入 (2-乙氧基苯基)硼酸(106mg, 0.631mmol)及碳酸鉀(175mg, 1.262mmol)，再次進行排氣操作。在氬氣環境中對於該混合物加入 Pd(DtBPF)Cl₂(15mg, 0.021mmol)，將反應混合物在 100°C 加熱 2 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至室溫，加入水(100mL)。藉由乙酸乙酯(2x100mL)將水層進行萃取。以飽和食鹽水清洗有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(200mg)。

MS : 517.1.

【0263】 B) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸

對於 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醛(200mg, 0.387mmol)的第三丁醇(2mL)、四氫呋喃(2mL)、水(2mL)及 2-甲基-2-丁烯(0.3mL, 2.78mmol)的混合物在 0°C 加入 NaClO₂(88mg, 0.968mmol)及 KH₂PO₄(106mg, 0.774mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有

機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。對於所得之殘渣加入二氯甲烷(1mL)及30%醚的戊烷溶液(10mL)並進行攪拌。將所得之結晶進行過濾，以戊烷清洗，得到標題化合物(150mg)。

MS : 533.2.

【0264】 C) 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

在氬氣環境中，在室溫對於 3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸(150mg, 0.282mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)溶液加入四氟硼酸 2-溴-1-乙基吡啶鎗(50mg, 0.422mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.1mL, 0.563mmol)及(4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(50mg)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後，加入飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC 將殘渣進行純化，得到標題化合物(62mg)。

<製備型 HPLC 條件>

製備型 HPLC 係以 Waters 公司製自動純化裝置進行。管柱名稱：YMC-Triart C18(100×30mm, 5μm)，周圍溫度：室溫，流速：30mL/min，移動相：A=20mm 碳酸氫銨水溶液，B=乙腈。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.39-1.50 (1H, m), 1.50-1.64 (1H, m), 1.98 (2H, q, J = 8.7

Hz), 2.32-2.45 (3H, m), 2.60-2.71 (3H, m), 2.75 (3H, s), 3.04-3.16 (3H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J = 10.0, 4.5 Hz), 3.44-3.51 (1H, m), 3.56-3.79 (4H, m), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.52-4.57 (1H, m), 7.04 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 6.4 Hz).

MS : 629.7.

【0265】 實施例 67

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

【0266】 A) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醛

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.376 mmol)、(2-乙氧基苯基)硼酸(68.7mg, 0.414mmol)、2M 碳酸鈉水溶液(0.564mL)及甲苯(8mL)的混合物在室溫加入 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(30.7 mg, 0.0376mmol)。將反應混合物在 90°C攪拌 24 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 25°C，加入水及乙酸乙酯，將析出物進行過濾。藉由乙酸乙酯將濾液進行萃取，以飽和食鹽水清洗所得之有機層，以無水硫酸鎂使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化，得到標題化合物(80.6mg)。

MS : 573.9.

【0267】 B) 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醛(80.6 mg, 0.141mmol), 磷酸鈉(67.5mg, 0.563mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.104mL, 0.985mmol)、第三丁醇(1mL)、四氫呋喃(0.5mL)及水(0.5mL)的混合物在室溫加入 NaClO₂(25mg, 0.281mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。對於水層加入鹽，再次藉由乙酸乙酯進行萃取。以硫酸鎂將合併之有機層進行乾燥並濃縮。所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

對於所得之殘渣(83.4mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.0485mL, 0.283 mmol)、HATU(64.6mg, 0.17mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)溶液加入 (4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(20mg, 0.177mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)及製備型 HPLC 將所得之殘渣進行純化，得到標題化合物(58.4mg)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.68 (5H, m), 2.36 (1H, dd, J = 16.6, 5.2 Hz), 2.59-2.69 (1H, m), 2.73 (3H,

s), 3.02-3.30 (4H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.79-3.96 (2H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 4.36-4.66 (1H, m), 6.97-7.19 (2H, m), 7.28-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79-7.91 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.82 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 685.1.

製備型 HPLC 條件

管柱 : L-Column2 ODS(20mmI.D.×150mm , 5μm)

移動相 : A) H₂O/TFA = 1000/1(v/v) : B) MeCN/TFA = 1000/1(v/v)

流速 : 20mL/min

溫度 : 室溫

【0268】 實施例 67a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 589.2.

【0269】 實施例 68

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.376 mmol)、(2-甲氧基苯基)硼酸(62.9mg, 0.414mmol)、2M 碳酸鈉水溶液

(0.564mL)及甲 苯(8mL)的混 合 物 在 室 溫 加 入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (30.7mg, 0.0376mmol)。將反應混合物在 90°C 攪拌 24 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 25°C，加入水及乙酸乙酯，將析出物進行過濾。藉由乙酸乙酯將濾液進行萃取，以飽和食鹽水清洗所得之有機層，以無水硫酸鎂使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將所得之殘渣純化。所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

所得之殘渣(117mg)、磷酸鈉(101mg, 0.839mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.156mL, 1.47mmol)、第三丁醇(1mL)、四氫呋喃(0.5mL)及水(0.5mL)的混合物在室溫加入 NaClO_2 (38mg, 0.42mmol)。將反應混合物在室溫攪拌 3 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。對於水層加入鹽，再次藉由乙酸乙酯進行萃取。以硫酸鎂將合併之有機層進行乾燥並濃縮。所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

對於所得之殘渣(122mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.0728mL, 0.425 mmol)、HATU(97mg, 0.255mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)溶液加入 (4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(30mg, 0.266mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)及製備型 HPLC 將所得之殘渣進行純化，得到標題化合物(16mg)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.32-1.67 (2H, m), 2.23-2.41 (2H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.02-3.25 (3H, m), 3.36-3.51 (2H, m), 3.64-3.78 (2H, m), 3.79-3.94 (5H, m), 4.41-4.75 (1H, m), 7.00-7.21 (2H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.74-7.99 (4H, m), 8.73-8.94 (1H, m).

MS : 671.1.

製備型 HPLC 條件

管柱：L-Column2 ODS(20mmI.D. $\times$ 150mm, 5 μ m)

移動相：A) $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 1000/1(\text{v/v})$: B) $\text{MeCN}/\text{TFA} = 1000/1(\text{v/v})$

流速：20mL/min

溫度：室溫

【0270】 實施例 68a

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

MS : 575.9.

【0271】 實施例 69

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

對於 3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-溴-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.38

mmol)、(2-甲氧基-3-吡啶基)硼酸(63.3mg, 0.414mmol)、2M 碳酸鈉水溶液(0.564mL)及甲苯(8mL)的混合物在室溫加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (30.7mg, 0.0376mmol)。將反應混合物在 90°C 攪拌 24 小時。反應結束後，將反應混合物冷卻至 25°C，加入水及乙酸乙酯，將析出物進行過濾。將濾液藉由乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水清洗所得之有機層，以無水硫酸鈉使其乾燥並進行過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。所得之藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)將殘渣純化，所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

對於所得之殘渣(116mg)，磷酸鈉(99.4mg, 0.829mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.154mL, 1.45mmol)、第三丁醇(1mL)、四氫呋喃(0.5mL)及水(0.5mL)的混合物在室溫加入 NaClO_2 (38mg, 0.41mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。對於反應混合物加入飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。對於所得之水層加入鹽，藉由乙酸乙酯進行再次萃取。以硫酸鎂將合併之有機層進行乾燥並濃縮。所得之殘渣未進一步純化即用於下一個反應。

對於所得之殘渣(119mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.0707mL, 0.413mmol)、HATU(94mg, 0.248mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)溶液加入 (4R)-4-胺基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(30mg, 0.259mmol)。將反應混合物在室溫攪拌 18 小時後加入水。藉由乙酸乙酯將混合物進行萃取，將有機層分離。以飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鎂進行乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)及製備型 HPLC 將所得之殘渣進行純化，得到標題化合物(56.6mg)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33-1.76 (2H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 16.6, 5.0$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 17.0, 8.7$ Hz), 2.73 (3H, s), 3.12-3.31 (4H, m), 3.36 (1H, br d, $J = 6.3$ Hz), 3.42-3.52 (1H, m), 3.65-3.94 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.44-4.66 (1H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.84-7.93 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

MS : 672.2.

製備型 HPLC 條件

管柱 : L-Column2 ODS(20mmI.D. $\times$ 150mm , 5 μ m)

移動相 : A) $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 1000/1(\text{v/v})$: B) $\text{MeCN}/\text{TFA} = 1000/1(\text{v/v})$

流速 : 20mL/min

溫度 : 室溫

【0272】 實施例 69a

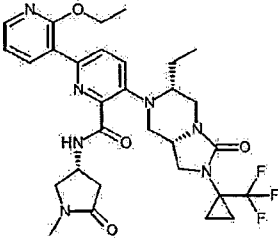
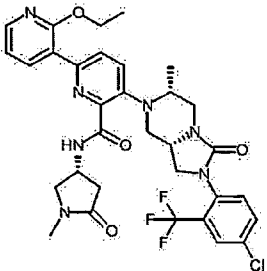
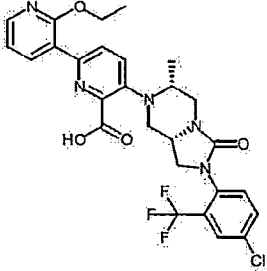
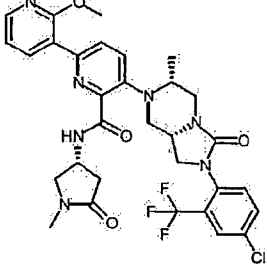
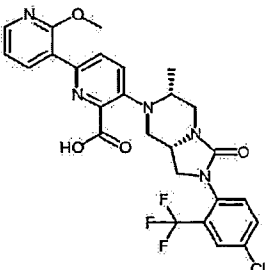
3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)吡啶-2-羧酸

藉由實施例 10 及實施例 38 所示的方法或依據其之方法進行合成。

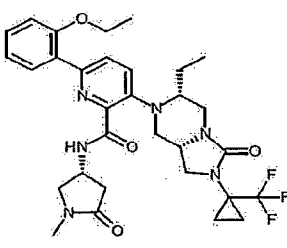
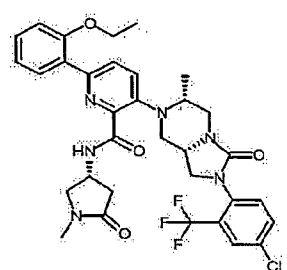
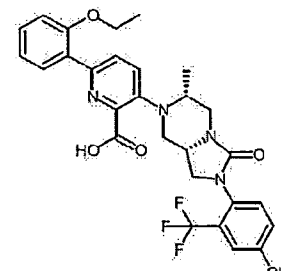
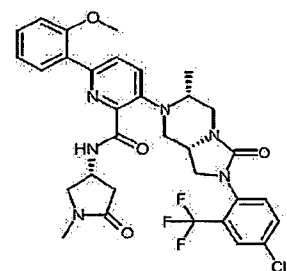
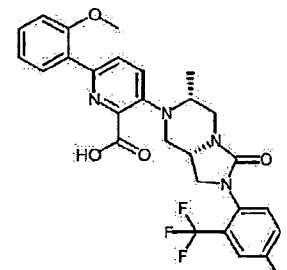
MS : 576.1.

【0273】 上述記載之實施化合物顯示於以下的表 2-1 至表 2-4。表中的 MS 表示實測值。

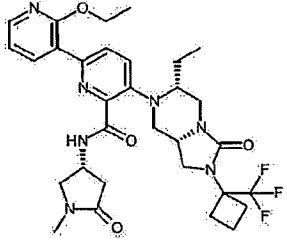
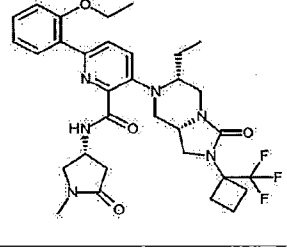
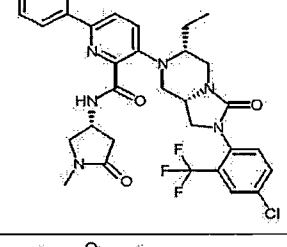
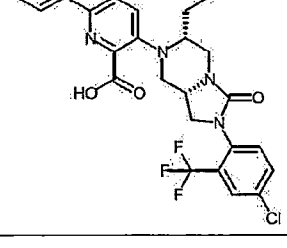
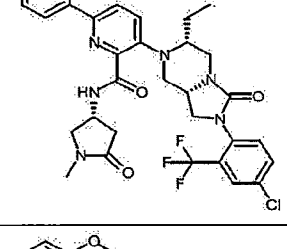
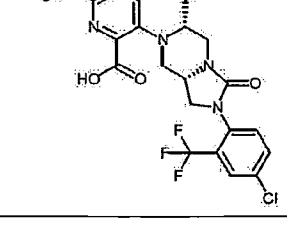
【0274】 [表 2-1]

實施例編號	結構式	化合物名稱	MS
實施例 59		3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	616.4
實施例 60		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	672.4
實施例 60a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶二基)吡啶-2-羧酸	576.3
實施例 61		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	658.4
實施例 61a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶基)吡啶-2-羧酸	562.1

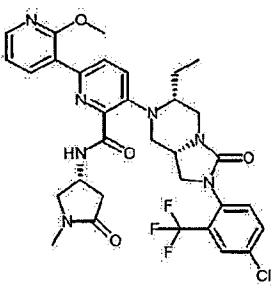
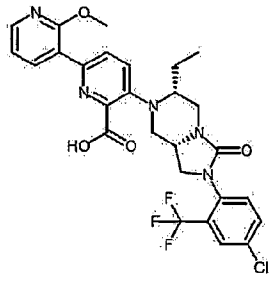
【0275】 [表 2-2]

實施例 62		3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	615.5
實施例 63		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	671.7
實施例 63a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸	575.3
實施例 64		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	657.6
實施例 64a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸	561.2

【0276】 [表 2-3]

實施例 65		3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	630.7
實施例 66		3-[(6R,8aS)-6-乙基-3-側氧基-2-[1-(三氟甲基)環丁基]-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	629.7
實施例 67		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	685.1
實施例 67a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸	589.2
實施例 68		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	671.1
實施例 68a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸	575.9

【0277】 [表 2-4]

實施例 69		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺	672.2
實施例 69a		3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啉-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)吡啶-2-羧酸	576.1

【0278】 試驗例 1：以細胞內 cAMP 濃度作為指標的人類 MC2R 阻礙活性測定

將預先冷凍保存的 GeneBLAzer MC2R-CRE-bla CHO-K1 細胞 (Thermo Fisher Scientific)融解，使其懸浮於培養基 [包含牛胎兒血清(10% (v/v)、HyClone Laboratories)、Non-Essential Amino Acids Solution (1/100(w/w)，Thermo Fisher Scientific)，HEPES(25mm，Thermo Fisher Scientific)、Penicillin/Streptomycin(1/100(w/w)、Fujifilm Wako)的 Dulbecco's Modified Eagle Medium(Thermo Fisher Scientific)] 中。將細胞懸浮液離心後，去除上清液，使細胞懸浮於 D-PBS(-)(Fujifilm Wako)中 之後，再次進行離心後去除上清液。使細胞再次懸浮於含有分析緩衝液 [HEPES pH7.5(10mm，Thermo Fisher Scientific)、fatty-acid free bovine serum albumin(0.01%(w/v)，Sigma)，IBMX(500μM，Fujifilm Wako)的 Hank's Balanced Salt Solution(Thermo Fisher Scientific)]，以成為 1,500

cells/well 的方式添加至 384 孔白色板(Greiner)。之後，添加使用分析緩衝液製備而成的試驗化合物，靜置 20 分鐘後，添加包含 ACTH(HumaN1-24) (PEPTIDE 研究所)的分析緩衝液(ACTH 最終濃度，3pM)，在室溫靜置 30 分鐘，使用 cAMPgs HiRange kit HTRF(PerkinElmer)測定細胞內 cAMP 等級。以下式算出化合物對於 MC2R 的阻礙率。

$$\text{阻礙率(\%)} = (C-B)/(A-B) \times 100$$

A：從添加了 3 pM ACTH(1-24)的孔算出的 cAMP 濃度

B：從未添加 3 pM ACTH(1-24)的孔算出的 cAMP 濃度

C：從添加了 3 pM ACTH(1-24)及預設濃度之被檢化合物的孔算出的 cAMP 濃度

在 1 μ M 的試驗化合物中對於 MC2R 的阻礙率(%)顯示於表 3-1 至表 3-4。

【0279】 [表 3-1]

試驗化合物 (實施例編號)	MC2R 阻礙率 (% of inhibition)
1	100
2	99
3	81
4	100
5	100
6	100
7	91
8	90
9	99
10	100
11	97
12	100
13	99
14	100
15	100
16	100
17	91
18	100
19	100
20	99

【0280】 [表 3-2]

21	82
22	100
23	100
24	100
25	99
26	100
27	100
28	100
29	100
30	100
31	100
32	100
33	100
34	96
35	100
36	100
37	100
38	100
38a	91
39	100

【0281】 [表 3-3]

40	100
41	100
42	100
43	100
44	100
45	100
46	100
47	100
48	100
49	100
50	100
51	100
52	100
53	100
54	100
55	100
56	100
57	100
58	100
59	87

【0282】 [表 3-4]

60	97
61	97
62	98
63	100
64	95
65	89
66	97
67	94
68	96
69	92

【0283】 如上所述，本化合物展現出具有優良的 MC2R 阻礙作用。

【0284】 試驗例 2：小鼠中的 ACTH 誘導性皮質酮分泌的抑制作用

試驗中使用 9 週齡的雄性 ICR 小鼠(日本查爾斯河實驗室股份有限公司)。小鼠係以體重作為指標而分成各群組，一個群組為 5 隻。試驗化合物懸浮於 0.5%(w/v)甲基纖維素溶液中。ACTH(1-24)(A0948，LKT Laboratories, Inc.)溶解於生理食鹽水。將試驗化合物(10mg/kg)或溶劑對於小鼠進行經口投予，在投予 1 小時後將 ACTH 溶液(100µg/kg)進行皮下投予。ACTH 投予前及投予 0.5、1、2 小時後從尾巴靜脈實施採血，使用 ELISA 套組(EC3001-1, Assaypro)測定血漿中的皮質酮濃度。使用各時間點的血漿中皮質酮濃度，算出投予 2 小時後的血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-2h})。

試驗化合物群組之 AUC_{0-2h} 相對於溶劑投予群組之 AUC_{0-2h} 的比例顯示於表 4。

【0285】 [表 4]

實施例編號 (10mg/kg, p.o.)	血漿中皮質酮 AUC _{0-2h} (% of vehicle, mean ± S.D.)
30	8.6 ± 2.4
31	61.1 ± 7.3
34	15.6 ± 4.9
37	14.0 ± 1.8
38	14.2 ± 4.3
47	17.5 ± 4.4
49	7.7 ± 2.5

【0286】 如上所述，本化合物對於因 ACTH 造成的皮質酮分泌亢進顯示出具有優良的抑制作用。

【0287】 以下顯示含有實施例 1 之化合物的製劑例，並針對本化合物的製劑進行說明。然而，本化合物的製劑型態不限定於此等。

【0288】 製劑例 1 (膠囊的製造)

1) 實施例 1 的化合物	30 mg
2) 微粉末纖維素	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) 硬脂酸鎂	1 mg
合計	60 mg

將 1)、2)、3)及 4)混合，填充至明膠膠囊。

【0289】 製劑例 2(錠劑的製造)

1) 實施例 1 的化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) 玉米澱粉	15 g
4) 羧基甲基纖維素鈣	44 g
5) 硬脂酸鎂	1 g
1000 錠 合計	140 g

以水將 1)、2)、3)的總量及 30g 的 4)揉合，真空乾燥後進行整粒。對於該整粒粉末混合 14g 的 4)及 1g 的 5)，藉由打錠機進行打錠。如此獲得每一錠含有 30mg 的實施例 1 之化合物的錠劑 1000 錠。

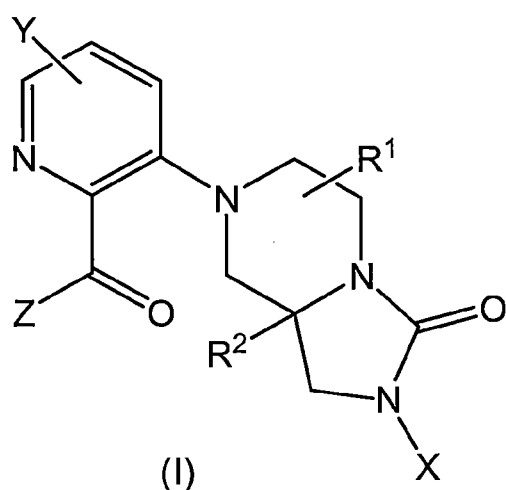
[產業上的可利用性]

【0290】本發明中，作為其實施型態之一，提供一種具有優良的 MC2R 拮抗物作用、可作為 ACTH 訊號異常之相關疾病、尤其是內分泌系統疾病(例如庫欣氏症、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症或多囊卵巢綜合症)、代謝性疾病(例如肥胖症、第二型糖尿病、血脂異常症、骨質疏鬆症或肌肉減少症)、心血管系統疾病(例如高血壓、動脈硬化)、中樞神經系統疾病(例如憂鬱症、失智症、失眠症)、眼疾(例如白內障、青光眼)或感染症等的預防或治療劑而在醫藥領域有用的化合物。

【0291】本申請案係以在日本提出申請的日本特願 2023-80580(申請日：2023 年 5 月 16 日)為基礎，其內容皆包含於本說明書。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種下述式(I)表示的化合物(亦稱「化合物(I)」)或其鹽，



式中，

R^1 表示氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

X 表示可經取代之芳基、可經取代之芳香族雜環基或可經取代之飽和
 烴環基；

Y 表示可經取代之芳香族雜環基或可經取代之芳基；及

Z 表示氫原子、經基、 NH_2 或 NHR^3 ，式中， R^3 表示可經取代之 C_{1-6} 烷基
 或可經取代之飽和環基。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物或其鹽，其中，

X 為可經取代之芳基、可經取代之含氮芳香族雜環基或可經取代之飽
 和烴環基；及

Y 為可經取代之含氮芳香族雜環基或可經取代之芳基。

【請求項3】 如請求項 2 所述之化合物或其鹽，其中，

X 為可經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、可經取代之 5 至 14 員含氮芳香族雜環基或可經取代之飽和烴環基；及

Y 為可經取代之 5 至 14 員含氮芳香族雜環基或可經取代之 C₆₋₁₄ 芳基。

【請求項4】 如請求項 3 所述之化合物或其鹽，其中，

X 為可經取代之苯基、可經取代之吡啶基或可經取代之飽和烴環基；
及

Y 為可經取代之吡啶基或可經取代之苯基。

【請求項5】 如請求項 4 所述之化合物或其鹽，其中，

X 為可經取代之苯基或可經取代之飽和烴環基；及

Y 為可經取代之吡啶基或可經取代之苯基。

【請求項6】 如請求項 3 至 5 中任一項所述之化合物或其鹽，其中，X 中的「可經取代之飽和烴環基」為「可經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基」。

【請求項7】 如請求項 5 所述之化合物或其鹽，其中，X 為可經取代之苯基或可經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基。

【請求項8】 如請求項 1 所述之化合物或其鹽，其中，

Z 為氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³，

式中，R³ 表示可經取代之 C₁₋₆ 烷基或可經取代之 3 至 8 員飽和環基。

【請求項9】 如請求項 1 所述之化合物或其鹽，其中，

R¹ 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；或

可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基，該 C₁₋₆ 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代；

Y 為可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代的吡啶基或可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代的苯基；及

Z 為氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³，

式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) 可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式飽和環基。

【請求項10】 如請求項 9 所述之化合物或其鹽，其中，X 為可經選自(1) 鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；及

Y 為可經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代的吡啶基。

【請求項11】 如請求項 9 所述之化合物或其鹽，其中，

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基；及

R² 為氫原子。

【請求項12】 如請求項 9 所述之化合物或其鹽，其中，

Z 為氫原子、羥基、NH₂ 或 NHR³

式中，R³ 表示：

(i) 可經選自下列者的 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

羥基、

C₁₋₆ 烷氧基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基)胺基、

C₃₋₁₀ 環烷基、

5 至 6 員單環式含氮芳香族雜環基、

3 至 8 員單環式含氧非芳香族雜環基、

可經 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 3 至 8 員單環式含氮非芳香族雜環基、

C₁₋₆ 烷基-羰胺基、

(單-或二-C₁₋₆ 烷基胺基)羰基、及

C₁₋₆ 烷基-磺醯基；或

(ii) (a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員單環式含氮飽和雜環基。

【請求項13】 如請求項 12 所述之化合物或其鹽，其中，

Z 為羥基或 NHR^3 ，

式中， R^3 表示：

(a) 3 至 8 員單環式含氧飽和雜環基；或

(b) 可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的 3 至 8 員含氮飽和雜環基。

【請求項14】 如請求項 9 所述之化合物或其鹽，其中，

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子；

X 為可經選自(1)鹵素原子、(2)可經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基及(3)氰基中的 1 至 3 個取代基取代的苯基；

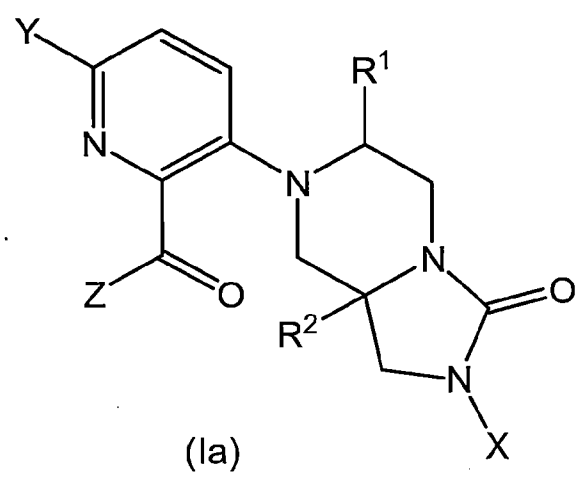
Y 為可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的吡啶基；及

Z 為羥基或 NHR^3 ，

式中， R^3 表示可經選自 C_{1-6} 烷基及側氧基中的 1 至 3 個取代基取代的吡咯啶基。

【請求項15】 如請求項 1 至 5 及 7 至 14 中任一項所述之化合物或其鹽，其中，

化合物(I)具有下式(Ia)表示的結構，



【請求項16】 如請求項 1 所述之化合物或其鹽，其為選自下列者之化合物或其鹽：

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺；

3-[(6R,8aS)-6-乙基-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺；

3-[(6R,8aS)-2-(4-氯-2-氰基苯基)-6-乙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺；

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基-3-吡啶二基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺；

3-[(6R,8aS)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑[1,5-a]吡啶-7-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]吡啶-2-羧醯胺。

【請求項17】 一種醫藥，其含有請求項 1 所述之化合物或其鹽作為有效成分。

【請求項18】 如請求項 17 所述之醫藥，其係 MC2R 拮抗物。

【請求項19】 如請求項 17 或 18 所述之醫藥，其係內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾及/或感染症的預防或治療劑。

【請求項20】 如請求項 19 所述之醫藥，其係庫欣氏症、異位性 ACTH 症候群、異位性 CRH 症候群、先天性腎上腺增生症、多囊卵巢綜合症、肥胖症、第二型糖尿病、血脂肪異常症、骨質疏鬆症、肌肉減少症、高血壓、動脈硬化、憂鬱症、失智症、失眠症、白內障、青光眼及/或感染症的預防或治療劑。

【請求項21】 一種內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾及/或感染症的預防及/或治療方法，其係包含將請求項 1 所述之化合物或其鹽的有效量對於需要投予的哺乳動物進行投予之步驟。

【請求項22】 如請求項 1 所述之化合物或其鹽，其係用於預防及/或治療內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾、及/或感染症。

【請求項23】 一種請求項 1 所述之化合物或其鹽之用途，其係用以製造用於預防及/或治療內分泌系統疾病、代謝性疾病、心血管系統疾病、中樞神經系統疾病、眼疾、及/或感染症之醫藥。