



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I689507 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：104118315

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D417/14 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/06 日本

2014-118046

(71)申請人：日商安斯泰來製藥股份有限公司(日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋泰輔 TAKAHASHI, TAISUKE (JP)；小池貴德 KOIKE, TAKANORI (JP)；根来賢二 NEGORO, KENJI (JP)；田中宏明 TANAKA, HIROAKI (JP)；前田純 MAEDA, JUN (JP)；横山和宏 YOKOYAMA, KAZUHIRO (JP)；高松肇 TAKAMATSU, HAJIME (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 200410951A

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 202 頁

(54)名稱

2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽

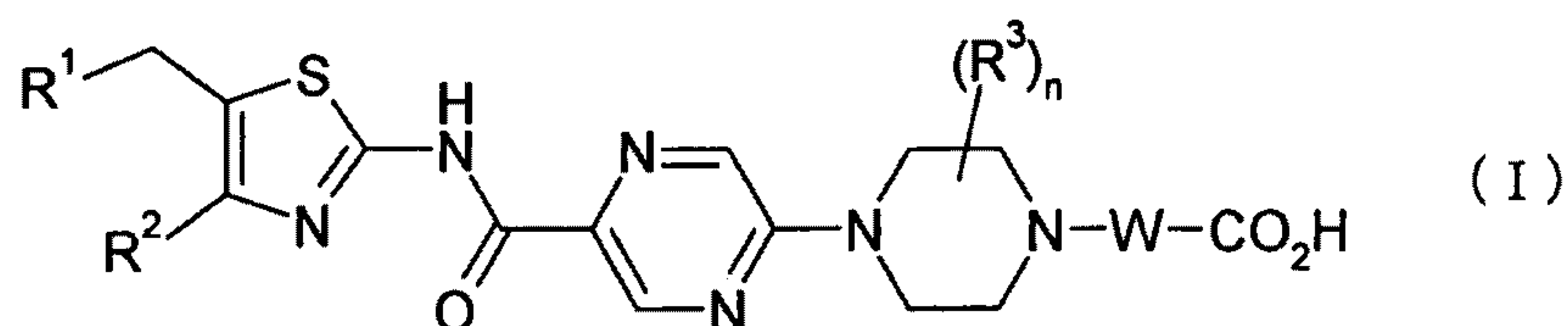
(57)摘要

本發明提供一種作為蓄尿障礙、排尿障礙及下尿道系疾病等治療用醫藥組成物的有效成分為有用之化合物。

本發明者們發現於第 2 位由吡嗪基羰基胺基取代的噻唑衍生物為優良的毒蕈鹼 M₃ 受體正變構性(allosteric)調節劑，期待作為與介著毒蕈鹼 M₃ 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病之預防或治療劑而完成本發明。本發明之 2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽可期待作為與介著毒蕈鹼 M₃ 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病，例如低活動膀胱等排尿障礙的預防或治療劑使用。

特徵化學式：

式 I



I689507

發明摘要

※申請案號：104118315

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

※申請日：104 年 06 月 05 日

※IPC 分類：**A61P 13/02** (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

A61P 43/00 (2006.01)

2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽

2-Acylaminothiazole derivative or salt thereof

【中文】

本發明提供一種作為蓄尿障礙、排尿障礙及下尿道系疾病等治療用醫藥組成物的有效成分為有用之化合物。

本發明者們發現於第 2 位由吡嗪基羰基胺基取代的噻唑衍生物為優良的毒蕈鹼 M_3 受體正變構性 (allosteric) 調節劑，期待作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病之預防或治療劑而完成本發明。本發明之 2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽可期待作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病，例如低活動膀胱等排尿障礙的預防或治療劑使用。

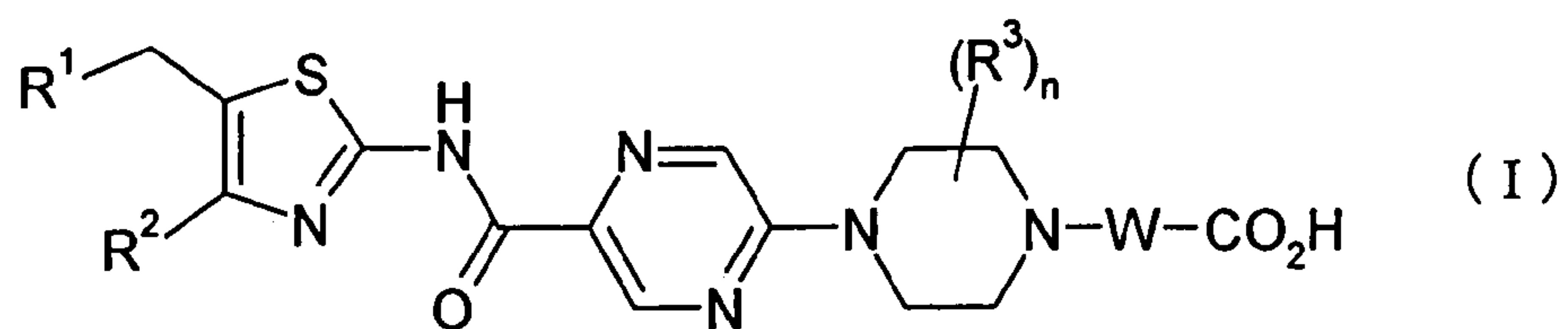
【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
式 I



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽

2-Acylaminothiazole derivative or salt thereof

【技術領域】

[0001] 本發明係關於一種醫藥組成物，特別作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病的治療用醫藥組成物之有效成分為有用的 2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽。

【先前技術】

[0002] 下尿道的重要角色為蓄尿與排尿，但這些係藉由膀胱與尿道之協調作用而做調節。即，於蓄尿時膀胱平滑肌為鬆弛狀態，尿道括約肌經收縮而使尿道阻力維持在高狀態而保持禁尿狀態。另一方面，於排尿時膀胱平滑肌呈收縮之同時，尿道平滑肌為弛緩，外尿道括約肌之收縮亦受到抑制。於下尿道的障礙有著於蓄尿時無法保持尿之過動膀胱等蓄尿障礙、與藉由尿道阻力之加或膀胱收縮力的降低而在排尿時無法充分排出尿的排尿障礙。有時該 2 種障礙會重疊出現。

[0003] 排尿障礙係由排尿時的膀胱收縮力降低或尿道阻力增加而被誘發，會引起排尿困難、使勁排尿、尿線

減弱、排尿時間延長、殘尿增加、排尿效率降低等。排尿時的膀胱收縮力降低被稱為低活動膀胱或無收縮膀胱等。作為降低該排尿時膀胱收縮力的要因，已知有因年齡增加、糖尿病、前列腺肥大症、帕金森氏病或多發性硬化症等神經疾病、脊髓損傷、骨盤內手術所引起的神經障礙等（Reviews in Urology, 15：pp.11-22（2013））。

[0004] 作為引起排尿時膀胱收縮的機制，已知與毒蕈鹼受體刺激相關。即，於排尿時支配膀胱的副交感神經之骨盤神經會呈興奮狀態，自神經終末釋出乙醯膽鹼。所釋出的乙醯膽鹼與存在於膀胱平滑肌之毒蕈鹼受體結合，引起膀胱平滑肌之收縮（Journal of Pharmacological Sciences, 112：pp.121-127(2010)）。毒蕈鹼受體於現今分類為 M_1 ， M_2 ， M_3 ， M_4 ， M_5 的 5 種類亞型，對於膀胱平滑肌已知有關收縮之亞型主要為 M_3 （Pharmacological Reviews, 50：pp.279-290(1998)、The Journal of Neuroscience, 22：pp.10627-10632(2002)）。

[0005] 作為對於排尿時膀胱收縮力降低之治療藥，已知有非選擇性毒蕈鹼受體刺激藥之氯貝膽鹼（Bethanecholchloride）或膽鹼酯酶阻礙藥之雙吡己胺溴化物。然而，這些藥劑中，已知有腹瀉、腹痛、發汗等膽鹼能性副作用。又，作為重大副作用，有時會表現膽鹼能性危機，使用上必須要注意到（Uburechido（註冊商標）錠 5mg 添付文書、鳥居藥品股份有限公司、Besakorin（註冊商標）散 5%添付文書、衛材股份有限公司）。

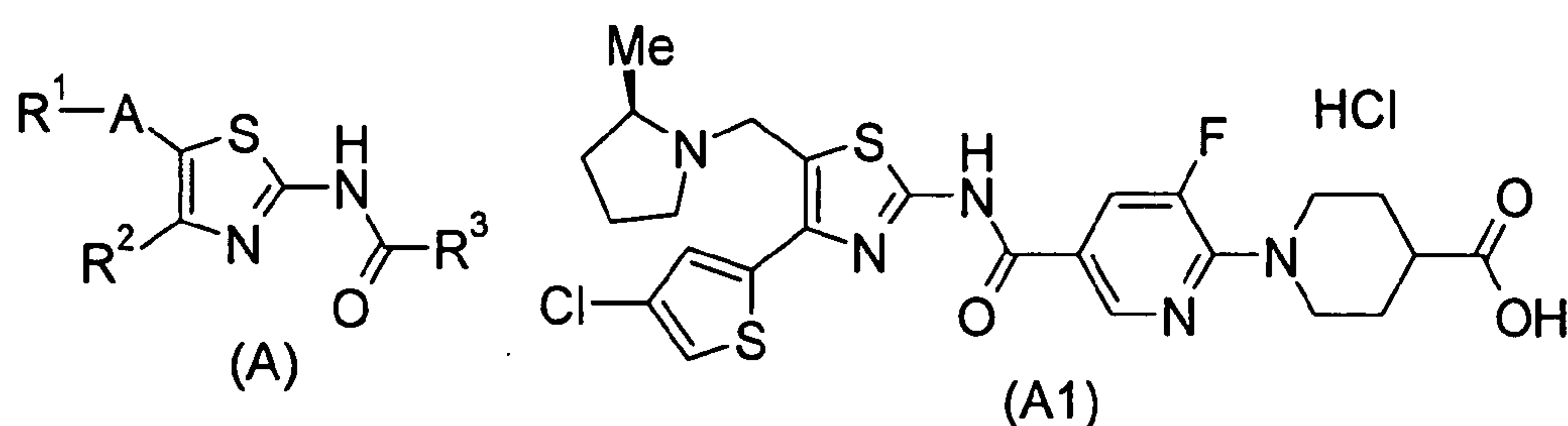
另一方面，作為引起尿道阻力增加的原因，已知有前列腺肥大症所引起的排尿障礙，此係以藉由前列腺組織的結節性肥大而使尿道呈部分性閉塞者為特徵。現在，使用腎上腺素 α_1 受體拮抗藥作為前列腺肥大症所引起的排尿障礙的治療藥（*Pharmacology*, 65：pp.119-128(2002)）。另一方面，對於不因前列腺肥大症所引起的排尿障礙的腎上腺素 α_1 受體拮抗藥之有效性與前列腺肥大症所引起的排尿障礙之有效性的比較並不明瞭（*Journal of Pharmacological Sciences*, 112：pp.121-127 (2010)）。

且，對於藉由膀胱收縮力的降低或尿道阻力的增加所引起的排尿障礙，有時會有排尿後之殘尿產生。增加的殘尿有時會引起有效膀胱容量降低、頻尿等過動膀胱症狀或稱為腎積水的嚴重症狀。

對於引起排尿時的膀胱收縮力降低或尿道阻力增加的這些膀胱・泌尿道系疾病或該症狀，可望更有效之治療藥（*Reviews in Urology*, 15：pp.11-22(2013)）。

[0006] 專利文獻 1 中記載含有實施例 315 所揭示的下式 (A1) 的化合物之下述一般式 (A) 所示化合物介著人類 c-myeloproliferative leukemia virus type P (c-Mpl) 而具有 Ba/F3 細胞增殖作用，並具有血小板增多活性。

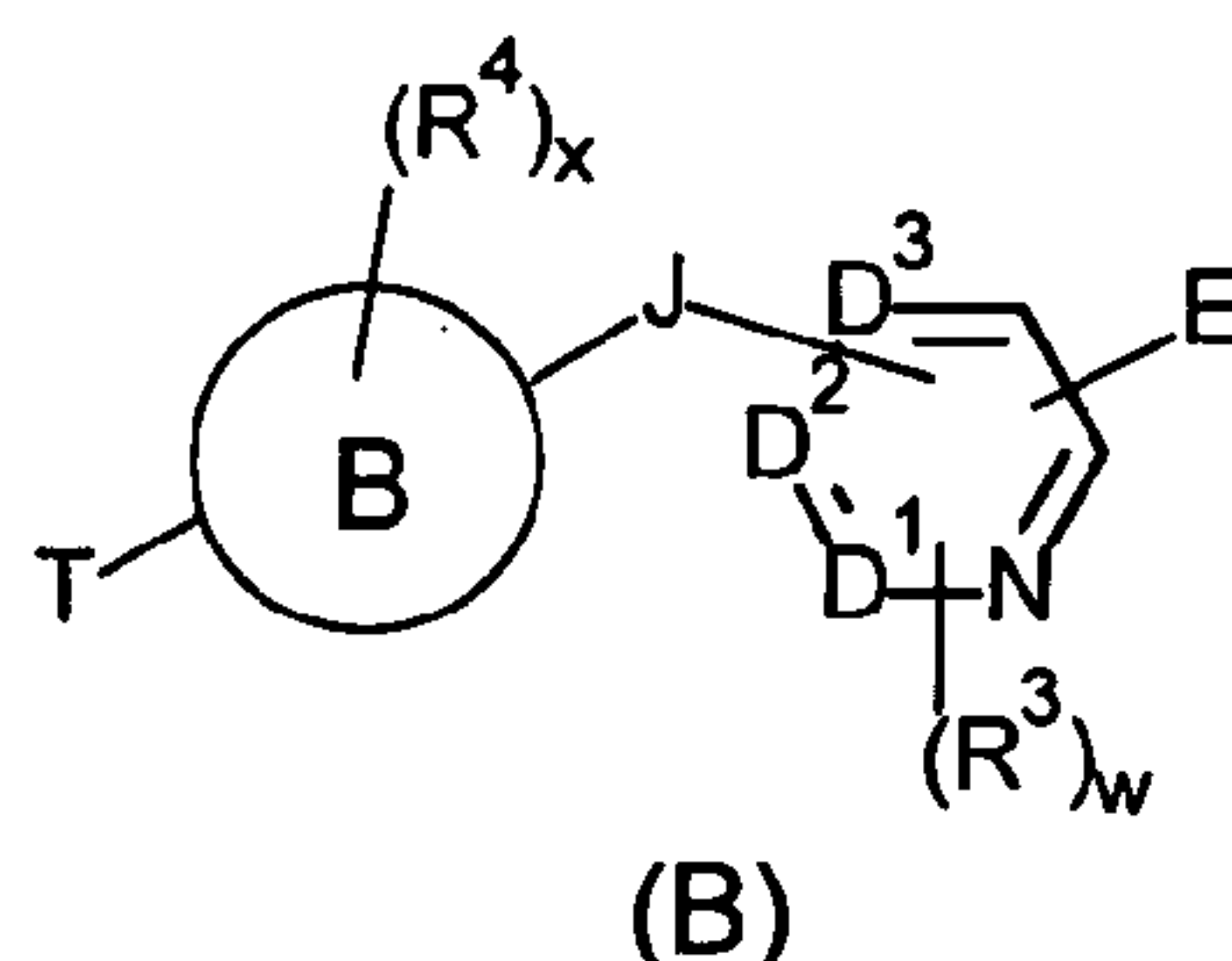
【化 1】



(式中 R^3 表示可被取代之芳香族雜環等。其他符號則參照該公報)。

[0007] 專利文獻 2 中記載下述一般式 (B) 所示化合物為具有 AMPK 經路的活性化作用。

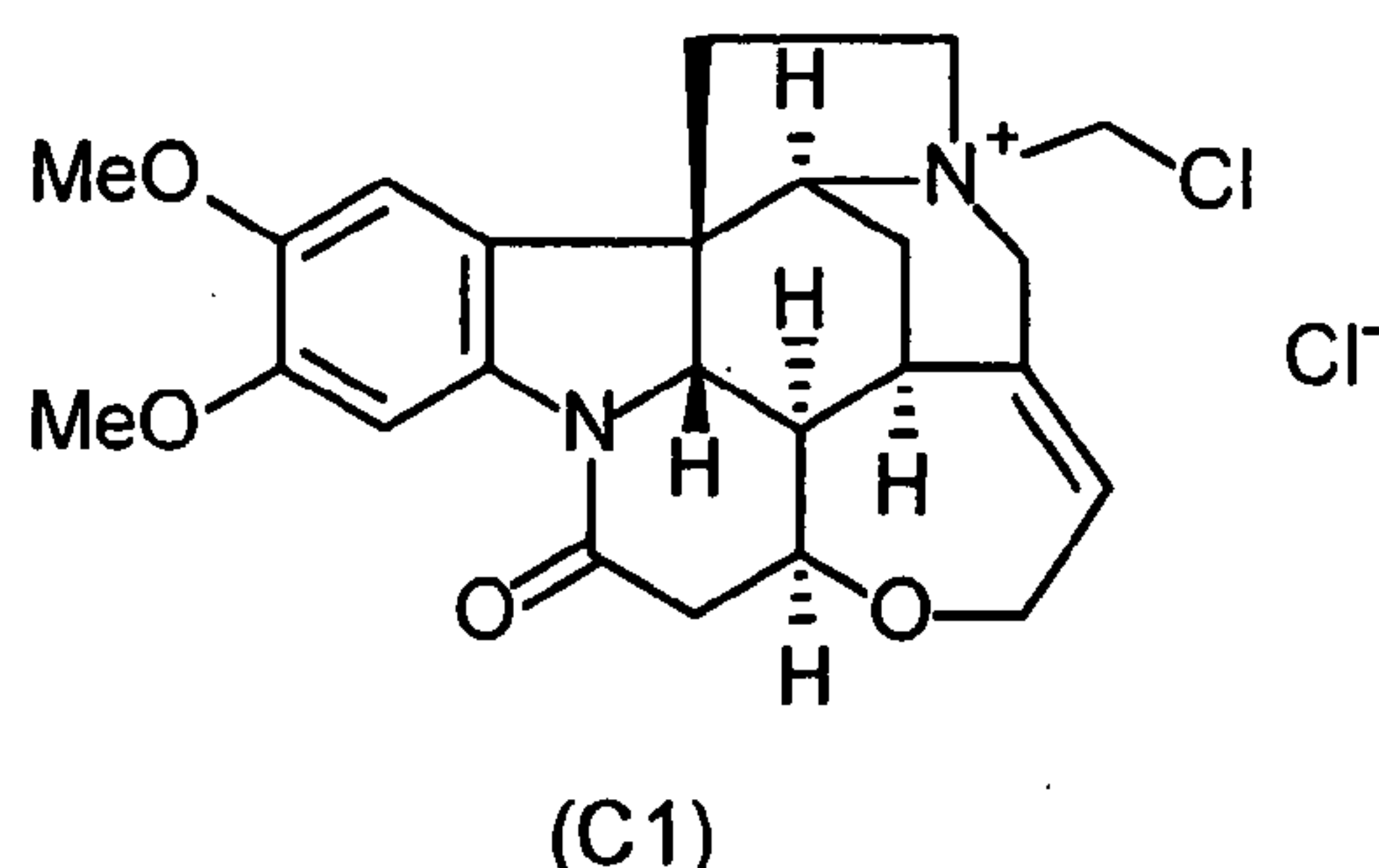
【化 2】



(式中環 B 表示伸雜芳基等，J 表示 $-NR^{13}C(O)-$ 等， D^1 、 D^2 及 D^3 表示 N、CH 等，E 表示 $-NR^1R^2$ 等，又 R^1 及 R^2 與鄰接的氮原子成一體可形成可被取代的雜環烷基。其他符號參照該公報)。

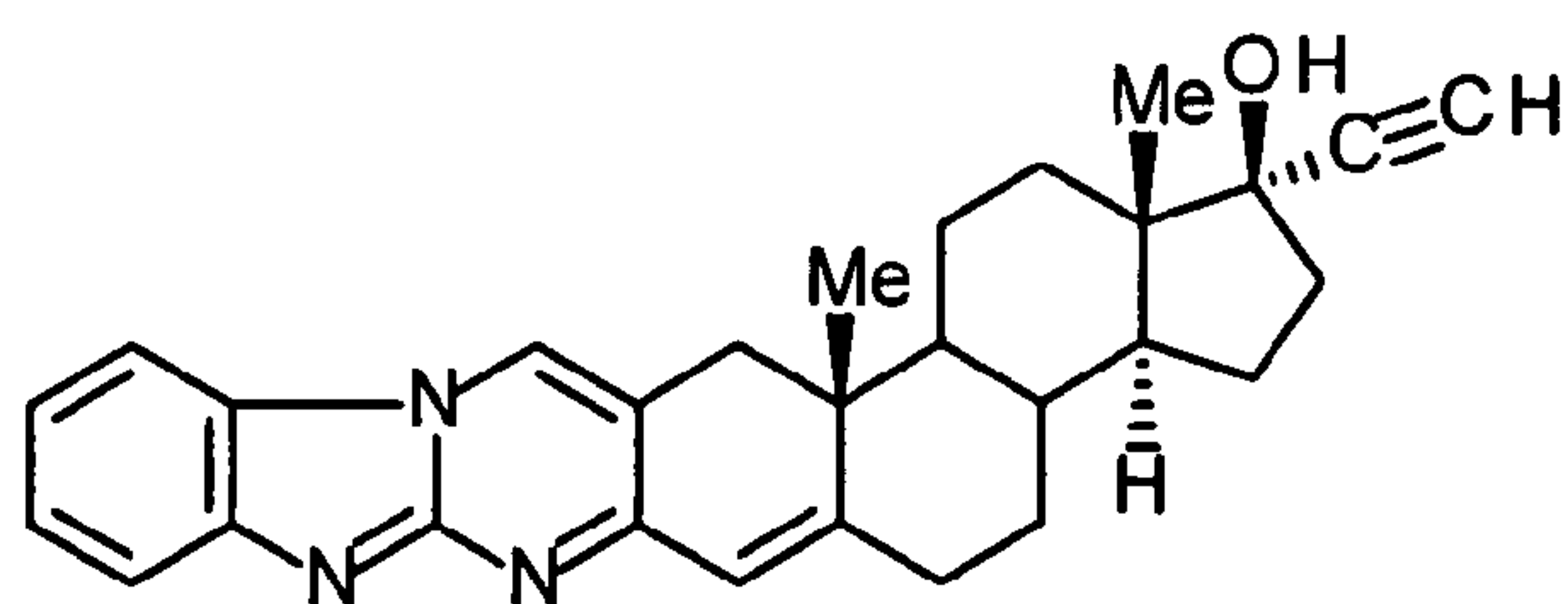
[0008] 非專利文獻 1 中記載下述式 (C1) 所示化合物為毒蕈鹼 M_3 受體之變構性 (allosteric) 增強子。

【化 3】



[0009] 非專利文獻 2 中揭示下述式所示 WIN62,577 為大鼠 NK1 受體拮抗物，且亦為毒蕈鹼受體的變構性 (allosteric) 增強子。

【化 4】



WIN 62,577

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[0010]

[專利文獻 1] 國際公開第 2005/007651 號

[專利文獻 2] 國際公開第 2012/016217 號

[非專利文獻]

[0011]

[非專利文獻 1] Molecular Pharmacology, 55 : pp778-786 (1999)

[非專利文獻 2] Molecular Pharmacology, 62 : pp1492-1505 (2002)

【發明內容】

[發明之概要]

[發明所解決的問題]

[0012] 本發明係提供一種醫藥組成物，其特別可作為毒蕈鹼 M_3 受體正變構性（allosteric）調節劑發揮作用，期待作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀

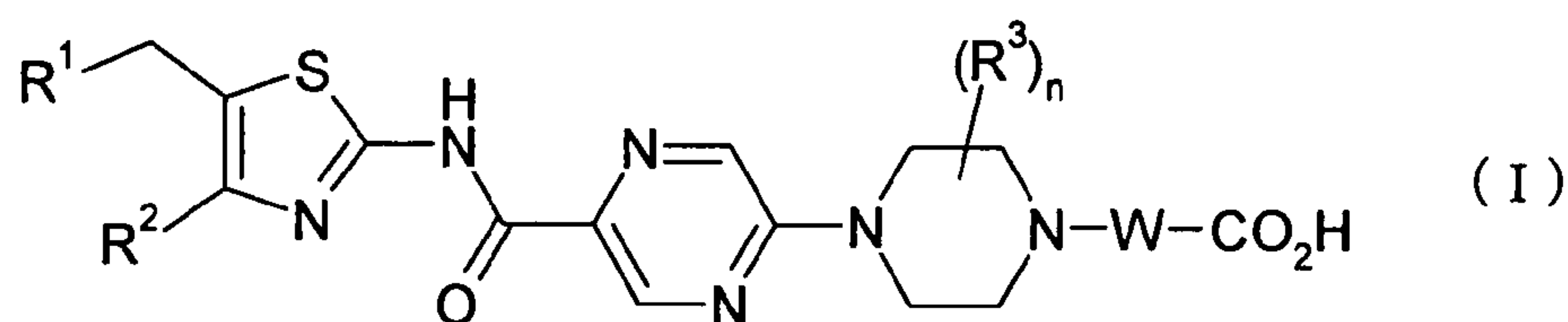
胱・泌尿道系疾病之預防或治療用醫藥組成物的有效成分之新穎化合物。

[解決課題之手段]

[0013] 本發明者們發現吡嗪基羰基胺基在第 2 位取代的噻唑衍生物為優良毒蕈鹼 M_3 受體正變構性 (allosteric) 調節劑，可期待作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病的預防或治療劑，而完成本發明。

即，本發明係關於式 (I) 的化合物或其鹽、以及含有式 (I) 的化合物或其鹽、及賦形劑的醫藥組成物。

【化 5】



(式中，

R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ，或可被取代之環狀胺基，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可被取代之 C_{1-6} 烷基，或可被取代之 C_{3-8} 環烷基，

R^2 為可被取代之芳基，可被取代之單環式芳香族雜環，或可被取代之二環式芳香族雜環、及

R^3 為相同或相異的 C_{1-6} 烷基，

W 為 C_{1-6} 伸烷基，

N 為 0 至 4 的整數)。

且，若無特別記載，本說明書中之化學式中的記號使

用於其他化學式時，相同記號表示相同意思。

[0014] 又，前述專利文獻 1 中並未記載式 (A) 的化合物中， R^3 為吡嗪基之具體化合物，有關對於毒蕈鹼受體之作用或對於膀胱·泌尿道系疾病之作用亦無揭示且無記載。

且，前述專利文獻 2 中並未揭示有關式 (B) 的化合物中，環 B 為噻唑之具體化合物，有關對於毒蕈鹼受體之作用或對於膀胱·泌尿道系疾病之作用亦無揭示且無記載。

[0015] 又，本發明係關於含有式 (I) 的化合物或其鹽、及製醫藥上可被許可的賦形劑之醫藥組成物。又，本發明係關於含有式 (I) 之化合物或其鹽的介著毒蕈鹼 M_3 受體與膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病之預防或治療用醫藥組成物。又，本發明係關於含有式 (I) 之化合物或其鹽的介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病之預防或治療劑。

又，本發明係關於使用於製造與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病預防或治療用醫藥組成物的式 (I) 之化合物或其鹽的使用、使用於與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病預防或治療的式 (I) 之化合物或其鹽的使用、使用於與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病預防或治療的式 (I) 之化合物或其鹽、及式 (I) 的化合物或其鹽之有效量對於對象進行投與所成的與介著毒蕈鹼 M_3

受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病預防或治療方法。且所謂「對象」係為必須進行該預防或治療制人類或其他動物，作為其中一態樣為必須進行該預防或治療之人類。

[發明之效果]

[0016] 式 (I) 的化合物或其鹽為毒蕈鹼 M_3 受體正變構性 (allosteric) 調節劑，可作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病的預防或治療劑使用。

[實施發明的形態]

[0017] 以下詳細說明本發明。

一般所謂正變構性 (allosteric) 調節劑為，對與配位體結合部位為其他變構性 (allosteric) 部位進行鍵結，藉由主要引起受體結構變化，增加激動劑與受體之結合力，具有使激動劑的信號水準產生變化之作用的化合物。在活體內，正變構性 (allosteric) 調節劑其本身並未顯示激動劑作用而增加內生性激動劑之作用。作為與激動劑進行比較的正變構性 (allosteric) 調節劑之優點，可舉出 (1) 因顯示內生性激動劑刺激依賴性作用增強，各可避開副作用、(2) 由對配位體結合部位以外的鍵結得知可得到高亞型選擇性、(3) 難以產生在激動劑所見到的脫感作等 (Pharmacological Reviews, 63: pp.59-126(2011))。

[0018] 本說明書中，所謂毒蕈鹼 M_3 受體正變構性（allosteric）調節劑表示可增強於激動劑刺激依賴性或神經刺激依賴性介著毒蕈鹼 M_3 受體之作用的化合物。因此，僅在排尿時期待膀胱收縮增強作用，故可作為排尿障礙所造成的各種症狀之改善劑為使用。又，藉由如此排尿時特異性作用，期待可避開在氯貝膽鹼或雙吡己胺溴化物為已知的來自膽鹼能性的副作用。又，毒蕈鹼 M_3 受體正變構性（allosteric）調節劑因可提高排尿時之膀胱收縮力，亦可期待對尿道阻力增加為原因的排尿障礙效果。藉由這些排尿障礙之改善的殘尿減少與增大有效膀胱容量相關，故可期待蓄尿功能之改善以及腎障礙之回避。如此毒蕈鹼 M_3 受體正變構性（allosteric）調節劑可期待作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮的相關之膀胱・泌尿道系疾病的預防或治療劑使用。本發明者們新發現作為該調節劑可發揮作用之化合物而完成本發明。

[0019] 本說明書中，

作為「與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病」，例如有低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動、神經因性膀胱、尿道弛緩不全、排尿肌-外尿道括約肌協調不全、過活動膀胱、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前列腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎及泌尿道結石等中之排尿障礙或蓄尿障礙，較佳為低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動及神經因性膀胱中之排尿障礙或蓄尿障礙。

所謂「烷基」為直鏈狀烷基及分枝狀烷基。因此，所謂「 C_{1-6} 烷基」為直鏈狀或分枝狀碳數為 1~6 的烷基，具體為例如甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基、*sec*-丁基、*tert*-丁基、*n*-戊基或 *n*-己基。作為該態樣為 C_{1-4} 烷基的甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基、*sec*-丁基或 *tert*-丁基。作為該態樣可舉出選自由甲基、乙基、異丙基及異丁基所成群的基。作為該態樣可舉出選自由甲基及乙基所成群的基。

所謂「伸烷基」為直鏈狀伸烷基及分枝狀伸烷基。因此，所謂「 C_{1-6} 伸烷基」為直鏈或分枝狀碳數為 1~6 的伸烷基，例如為伸甲基、伸乙基、三伸甲基、四伸甲基、五伸甲基、六伸甲基、伸丙基、甲基伸甲基、乙基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、1,1,2,2-四甲基伸乙基等。作為該態樣為 C_{1-3} 伸烷基，作為該態樣為伸甲基或伸乙基，又作為該態樣為伸甲基，作為另一態樣為伸乙基。

[0020] 所謂「鹵代 C_{1-6} 烷基」為由 1 個以上鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基。作為該態樣為由 1~5 個鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基，作為該態樣為二氟甲基或三氟甲基。作為該態樣為三氟甲基。

所謂「環烷基」為飽和烴環基。因此所謂「 C_{3-8} 環烷基」為環員數 3~8 的飽和烴環基，具體例如為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。作為該態樣為 C_{3-6} 環烷基之環丙基、環丁基、環戊基或環己基，作為該態樣為環丙基。

[0021] 所謂「芳基」為 C_{6-14} 的單環至三環式芳香族烴環基，包含該部分被氫化的環基。具體例如為苯基、萘、四氫萘、茛滿或茛基。作為該態樣為苯基。

[0022] 所謂「單環式芳香族雜環」作為環構成原子為具有選自由氮原子、氧原子、及硫原子所成群的 1~4 個雜原子之環員數 5~7 的單環式芳香族雜環基。具體例如為吡咯基、吡啶基、咪啶基、三啶基、呋喃基、噻吩基、噁啶基、噁二啶基、噻啶基、噻二啶基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基或吡庚因基。作為該態樣為噻吩基或吡啶基，作為該態樣為噻吩基。

所謂「二環式芳香族雜環」為上述單環式芳香族雜環與苯環或者單環式芳香族雜環進行縮合的二環式芳香族雜環基，包含該部分性被氫化的環基。具體例如為吲哚基、異吲哚基、吲啶基、苯並三啶基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁啶基、苯並噻啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、呋喃並吡啶基、噻吩並吡啶基、吲哚基、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、二氫呋喃並吡啶基或二氫噻吩並吡啶基。作為該態樣為苯並噻吩基。

[0023] 所謂「飽和雜環」，作為環構成原子具有選自由氮原子、氧原子、及硫原子所成群的 1 至 4 個雜原子，可在 C_{1-6} 伸烷基進行交聯，又作為環構成原子之硫原子可被氧化之 3~8 員飽和環基。具體例如可舉出氮雜庚

環基、二氮雜庚環基、oxazepanyl、Thiazepanyl、氮丙啶、氮雜環丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡唑烷基、哌嗪基、Azocanyl、硫代嗎啉基、噻唑烷基、異噻唑烷基、噁唑烷基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫噻喃基、Oxathiolanyl、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、二氧雜環戊烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、1,4-二氧雜環己烷基等。

所謂「環狀胺基」為前述飽和雜環中，於構成該環的氮原子具有結合鍵的 4~7 員基，具體例如可舉出氮雜環丙烷-1-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、Azocane-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、1,4-二氮雜環庚烷-1-基、1,4-Oxazepane-4-基或 1,4-硫氮雜-4-基。作為該態樣為吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、嗎啉-4-基或哌嗪-1-基，作為該態樣為吡咯烷-1-基或哌啶-1-基。

[0024] 所謂「鹵素」表示氟、氯、溴或碘。作為該態樣為氟、氯或溴，作為該態樣為氟或氯。作為該態樣為氯，作為另外態樣為氯。

[0025] 所謂本說明書中之「可被取代」表示無取代、或者具有 1~5 個取代基的意思。且具有複數個取代基時，這些取代基可相同，亦可為彼此相異者。

[0026] 作為「可被取代之環狀胺基」、「可被取代之 C₃₋₈ 環烷基」、「可被取代之芳基」、「可被取代之單環式芳香族雜環」及「可被取代之二環式芳香族雜環」中

可被許可的取代基可舉出下述 G 群的取代基。

G 群

(a) 可由選自由 -OH、-O- (C₁₋₆ 烷基)、-CN、-SO₂- (C₁₋₆ 烷基) 及鹵素所成群的 1 個以上基所取代之 C₁₋₆ 烷基、

(b) -OH、

(c) 可由選自由 -O- (-OH、-O- (C₁₋₆ 烷基)、-CN、-SO₂- (C₁₋₆ 烷基) 及鹵素所成群的 1 個以上基所取代之 C₁₋₆ 烷基)、

(d) C₃₋₈ 環烷基、

(e) -O- (C₃₋₈ 環烷基)、

(f) 鹵素、

(g) -CN、

(h) -SO₂- (C₁₋₆ 烷基)、

(i) -CO₂- (C₁₋₆ 烷基) 及 -COOH、

(j) -CO-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO-NH (C₁₋₆ 烷基) 及 -CONH₂、

(k) -CO- (C₁₋₆ 烷基)、

(l) -SO₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂-NH (C₁₋₆ 烷基) 及 -SO₂NH₂、

(m) -N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NH (C₁₋₆ 烷基) 及 -NH₂、

(n) 飽和雜環、及

(o) -O-飽和雜環。

作為「可被取代之環狀胺基」中之取代基，進一步可

舉出氧代(=O)。

又，作為「可被取代之 C_{1-6} 烷基」中之較佳取代基為前述 G 群之 (b) ~ (o) 所記載的取代基。

[0027] 作為 R^1 中之「可被取代之環狀胺基」中之較佳取代基的態樣，可舉出前述 G 群之 (a) ~ (c)、(f) 及 (g) 所記載的取代基。作為該態樣，可由選自由 -OH、-O- (C_{1-6} 烷基)、-CN、-SO₂- C_{1-6} 烷基及鹵素所成群的 1 個以上基所取代的 C_{1-6} 烷基。作為該態樣為選自由 C_{1-6} 烷基及鹵代 C_{1-6} 烷基所成群的基。作為該態樣有選自由甲基及乙基所成群的基。

[0028] 作為 R^{12} 中之「可被取代的 C_{1-6} 烷基」中之較佳取代基的態樣，可舉出前述 G 群的 (b) ~ (g) 及 (n) 所記載的取代基。作為該態樣為選自由 C_{3-8} 環烷基、-O- (C_{1-6} 烷基)、-O- (C_{3-8} 環烷基)、鹵素、-CN 及環狀胺基所成群的基。作為該態樣為選自由 C_{3-8} 環烷基及 -O- (C_{1-6} 烷基) 所成群的基。作為該態樣為選自由環丙基及甲氧基所成群的基。

[0029] 作為 R^{12} 中之「可被取代的 C_{3-8} 環烷基」中之較佳取代基的態樣，可舉出前述 G 群的 (a) ~ (c)、(f) 及 (g) 所記載的取代基。作為該態樣為可由 -O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基。

[0030] 作為 R^2 中之「可被取代的芳基」中之較佳取代基的態樣，可舉出前述 G 群的 (a) ~ (d)、(f)、(g) 及 (n) 所記載的取代基。作為該態樣，可舉出選自

由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(\text{鹵代 } C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、鹵素、 C_{3-8} 環烷基及 $-CN$ 所成群的基。作為該態樣，可舉出選自由鹵代 C_{1-6} 烷基及鹵素所成群的基。作為該態樣可舉出選自由三氟甲基及氟所成群的基。

[0031] 作為 R^2 中之「可被取代的單環式芳香族雜環」及「可被取代之二環式芳香族雜環」中之較佳取代基的態樣，可舉出前述 G 群的 (a) ~ (d)、(f)、(g) 及 (n) 所記載的取代基。作為該態樣可舉出選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(\text{鹵代 } C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、鹵素、 C_{3-8} 環烷基及 $-CN$ 所成群的基。作為該態樣可舉出選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的基。作為該態樣可舉出選自由鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 及鹵素所成群的基。作為該態樣可舉出選自由三氟甲基、甲氧基及氯所成群的基。

[0032] 式 (I) 的化合物或其鹽之態樣如以下所示。

[0033]

(1-1)

R^1 為

i. 可由選自由 G 群及氧代基所成群的 1 ~ 5 個取代基所取代的環狀胺基、或、

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可由選自由 G 群的 (b) ~ (o) 所記載的取代基

的 1~5 個取代基所取代的 C_{1-6} 烷基、或可由選自由 G 群的 1~5 個取代基所取代之 C_{3-8} 環烷基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(1-2)

R^1 為

i. 可由選自由 G 群及氧代基所成群的 1~5 個取代基所取代之環狀胺基、或

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基 ,

R^{12} 可由選自由 G 群的 (b) ~ (g) 及 (n) 所記載的取代基的 1~3 個取代基所取代的 C_{1-6} 烷基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(1-3)

R^1 為

i. 吡咯烷-1-基或者哌啶-1-基，該吡咯烷-1-基及哌啶-1-基各由選自由 C_{1-6} 烷基及鹵代 C_{1-6} 烷基所成群的 1~2 個取代基所取代，或

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，及

R^{12} 為可由選自由 C_{3-8} 環烷基及 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 所成群的 1 個基所取代的 C_{1-6} 烷基之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0034]

(1-4)

R^1 為可由選自 C_{1-6} 烷基及鹵代 C_{1-6} 烷基所成群的 1~2

個基所取代的環狀胺基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(1-5)

R^1 為吡咯烷-1-基或哌啶-1-基，該吡咯烷-1-基及哌啶-1-基可由選自由 G 群的 1~3 個取代基所取代的式 (I) 之化合物或其鹽。

(1-6)

R^1 為吡咯烷-1-基或哌啶-1-基，該吡咯烷-1-基及哌啶-1-基各可由選自由 C_{1-6} 烷基及鹵代 C_{1-6} 烷基所成群的 1~2 個基所取代之式 (I) 的化合物或其鹽。

(1-7)

R^1 為可由選自由甲基及乙基所成群的 1~2 個基所取代之吡咯烷-1-基的式 (I) 的化合物或其鹽。

[0035]

(1-8)

R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可由選自由 C_{3-8} 環烷基及 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 所成群的基所取代之 C_{1-6} 烷基的式 (I) 之化合物或其鹽。

(1-9)

R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ，

R^{11} 為甲基、乙基或異丙基，

R^{12} 為甲基、乙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基或甲氧基乙基之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0036]

(2-1)

R^2 為

- i. 可由選自由 G 群的 1~5 個取代基所取代之芳基、
- ii. 可由選自由 G 群的 1~5 個取代基所取代之單環式芳香族雜環、或
- iii. 可由選自由 G 群的 1~5 個取代基所取代之二環式芳香族雜環的式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-2)

R^2 為

- i. 可由選自由 G 群的 1~5 個取代基所取代之苯基、
- ii. 可由選自由 G 群的 1~3 個取代基所取代之噻吩基
- iii. 可由選自由 G 群的 1~3 個取代基所取代之吡啶基、或
- iv. 可由選自由 G 群的 1~5 個取代基所取代之苯並噻吩基的式 (I) 之化合物或其鹽。

[0037]

(2-3)

R^2 為

- i. 可由選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、-O- (C_{1-6} 烷基) 、-O- (鹵代 C_{1-6} 烷基) 、鹵素、 C_{3-8} 環烷基及 -CN 所成群的 1~3 個基所取代之苯基、
- ii. 可由選自各由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、-O- (C_{1-6} 烷基) 、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的 1~3 個基所取代的噻吩基、

iii. 可由選自各由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的 1~3 個基所取代的吡啶基、或

iv. 苯並噻吩基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-4)

R^2 為

i. 由三氟甲基及氟所二取代之苯基、

ii. 由三氟甲基或氯所一取代的噻吩基、或

iii. 由三氟甲基及甲氧基所二取代之吡啶基的式 (I) 之化合物或其鹽。

[0038]

(2-5)

R^2 為可由選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的 1~3 個基所取代的單環式芳香族雜環之式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-6)

R^2 為

i. 可由選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的 1~3 個基所取代之噻吩基、或

ii. 可由選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 $-O-$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的 1~3 個基所取代之吡啶基的式 (I) 的化合物或其鹽。

[0039]

(2-7)

R^2 為可由選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及鹵素所成群的 1~3 個基所取代之噻吩基的式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-8)

R^2 為可由選自由鹵代 C_{1-6} 烷基及鹵素所成群的 1~2 個基所取代的噻吩基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-9)

R^2 為可由選自由三氟甲基及氯所成群的 1~2 個基所取代之噻吩基的式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-10)

R^2 為由三氟甲基或氯所一取代的噻吩基之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0040]

(2-11)

R^2 為可由選自由鹵代 C_{1-6} 烷基及 -O- (C_{1-6} 烷基) 所成群的 1~3 個基所取代之吡啶基的式 (I) 的化合物或其鹽。

[0041]

(2-12)

R^2 為可由選自由 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、-O- (C_{1-6} 烷基)、-O- (鹵代 C_{1-6} 烷基)、鹵素、 C_{3-8} 環烷基及 -CN 所成群的 1~5 個基所取代之苯基的式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-13)

R^2 為可由選自由鹵代 C_{1-6} 烷基及鹵素所成群的 1~2 個基所取代之苯基的式 (I) 的化合物或其鹽。

(2-14)

R^2 為

i. 可由選自由鹵代 C_{1-6} 烷基及鹵素所成群的 1~2 個基所取代之噻吩基、或、

ii. 可由選自由鹵代 C_{1-6} 烷基及鹵素所成群的 1~2 個基所取代之苯基的式 (I) 的化合物或其鹽。

[0042]

(3-1)

R^3 為相同或相異的 C_{1-6} 烷基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(3-2)

R^3 為甲基之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0043]

(4-1)

W 為 C_{1-6} 伸烷基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(4-2)

W 為 C_{1-3} 伸烷基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(4-3)

W 為伸甲基或伸乙基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(4-4)

W 為伸甲基之式 (I) 的化合物或其鹽。

(4-5)

W 為伸乙基之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0044] (5-1)

n 為 0 ~ 4 的整數之式 (I) 的化合物或其鹽。

(5-2)

n 為 0 ~ 2 的整數之式 (I) 的化合物或其鹽。

(5-3)

n 為 0 或 1 之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0045] (6) 前述 (1-1) ~ (5-3) 所記載的各基中任一態樣中，不會造成矛盾之任意二組以上組合的化合物或其鹽。例如以下所示化合物或其鹽。

(6-1)

R^1 為上述 (1-2) ，

R^2 為上述 (2-2) ，

R^3 為上述 (3-1) ，

W 為上述 (4-1) ，及

n 為上述 (5-1) 之式 (I) 的化合物或其鹽。

(6-2)

R^1 為上述 (1-3) ，

R^2 為上述 (2-3) ，

W 為上述 (4-2) ，

n 為上述 (5-3) 之上述 (6-1) 記載的化合物或其鹽。

(6-3)

R^2 為上述 (2-4) ，

W 為上述 (4-3) 之上述 (6-2) 記載的化合物或其鹽。

(6-4)

R^1 為上述 (1-6) ,

R^2 為上述 (2-14) ,

W 為上述 (4-3) 之上述 (6-2) 記載的化合物或其鹽。

[0046] 作為於本發明所包含之具體化合物的例子，可舉出以下化合物或其鹽。

3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

3-[(3R)-4-{5-[4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

[(3R)-4-{5-[4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基}-3-甲基哌嗪-1-基]乙酸、

3-(4-{5-[4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基}哌嗪-1-基)丙烷酸、

3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

3-[(3R)-3-甲基-4-{5-[5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]-1,3-噻唑-2-基]

胺基甲醯基]吡嗪-2-基} 哌嗪-1-基]丙烷酸、

3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基})胺基甲醯基]吡嗪-2-基} 哌嗪-1-基)丙烷酸、及

3-{(2R)-4-[5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基})胺基甲醯基)吡嗪-2-基]-2-甲基哌嗪-1-基}丙烷酸。

[0047] 包含於本發明的具體化合物之例子中，作為其他態樣可舉出以下化合物或其鹽。

3-[(3S)-4-(5-{[4-(4-氯噁吩-2-基)-5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基})吡嗪-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

3-(4-{5-[(4-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噁唑-2-基})胺基甲醯基]吡嗪-2-基} 哌嗪-1-基)丙烷酸、

3-[4-(5-{[4-(4-氯噁吩-2-基)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基})吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]丙烷酸、

[(3R)-4-(5-{[4-(4-氯噁吩-2-基)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基})吡嗪-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基]乙酸、

3-[4-(5-{[4-(4-氯噁吩-2-基)-5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基})吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]丙烷酸、

3- (4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [異丁基 (甲基) 胺基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙烷酸、

3-[(2R) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩-2-基) -5- { [(環丙基甲基) (甲基) 胺基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

3- (4- { 5-[(5- { [(2R,5R) -2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -4-[4- (三氟甲基) -噻吩-2-基]-1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙烷酸、

{ (3R) -4-[5- ({ 5-[(二乙基胺基) 甲基]-4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基 } 乙酸、及

(4- { 5-[(5- { [(2R,5R) -2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 乙酸。

[0048] 對於式 (I) 的化合物，依據取代基之種類可存在互變異構物或幾何異構物。本說明書中，雖僅記載式 (I) 的化合物之異構物的一形態，但本發明中亦包含此以外的異構物，且亦包含異構物經分離者、或者這些混合物。

又，於式 (I) 的化合物中，若具有不對稱碳原子或軸不對稱時，存在著依據此的光學異構物。本發明亦包含式 (I) 的化合物之光學異構物經分離者，或者這些混合物。

[0049] 且，本發明亦包含式（I）所示化合物之製醫藥上可被許可的前體藥物。所謂製醫藥上可被許可的前體藥物為具有在藉由加溶劑分解或在生理學的條件下可轉換為胺基、羥基、羧基等基之化合物。作為形成前體藥物之基，例如可舉出 Prog. Med., 5, 2157-2161（1985）或「醫藥品之開發」（廣川書店、1990年）第7卷分子設計163-198所示基。

[0050] 又，所謂式（I）的化合物之鹽，其為式（I）的化合物之製醫藥上可被許可的鹽，依據取代基種類可形成酸加成鹽或與鹼的鹽。具體可舉出與鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸，或與甲酸、乙酸、丙烷酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、天冬胺酸、谷胺酸等有機酸之酸加成鹽、與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等金屬陽離子的鹽、與甲基胺、乙基胺、乙醇胺等有機鹼的鹽、與乙醯亮胺酸、賴胺酸、鳥胺酸等各種胺基酸及胺基酸衍生物的鹽或銨鹽等。

[0051] 且本發明亦包含式（I）的化合物及其鹽的各種水合物或溶媒合劑、及結晶多形物質。又，本發明亦包含種種放射性或非放射性同位體所標識之化合物。

[0052]

（製造法）

式（I）的化合物及其鹽為可利用依據該基本結構或

者取代基種類的特徵，使用種種公知合成法而製造。此時依據官能基種類，在將該官能基自原料到中間體的段階，取代為適當保護基（可容易轉化為該官能基之基）時在製造技術上係為有效之情況。作為如此保護基，例如可舉出 P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis（第 4 版、2006 年）」所示保護基等，可配合這些反應條件做適宜選擇後使用。在如此方法中，進行導入該保護基之反應後，視必要藉由除去保護基後，可得到所望化合物。

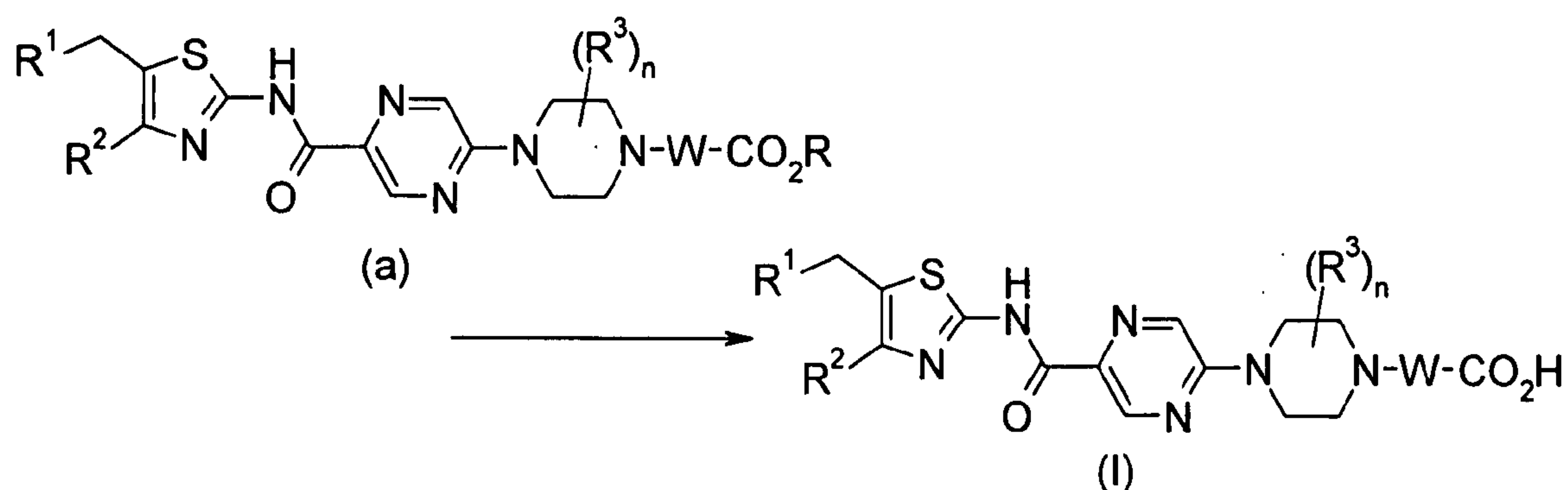
又，式（I）的化合物之前體藥物可與上述保護基同樣地，在自原料至中間體的段階導入特定基，或者使用所得之式（I）的化合物進一步進行反應而製造。反應可使用通常酯化、鹼胺化、脫水等、斯業者所公知的方法而進行。

以下說明式（I）的化合物及其原料之式（a）的化合物的代表性製造法。各製法可參照該說明中附的參考文獻而進行。且本發明之製造法並未限定於以下所示例子。

[0053]

（第一製法）

【化 6】



(式中，R 表示 C_{1-6} 烷基。以下相同。)

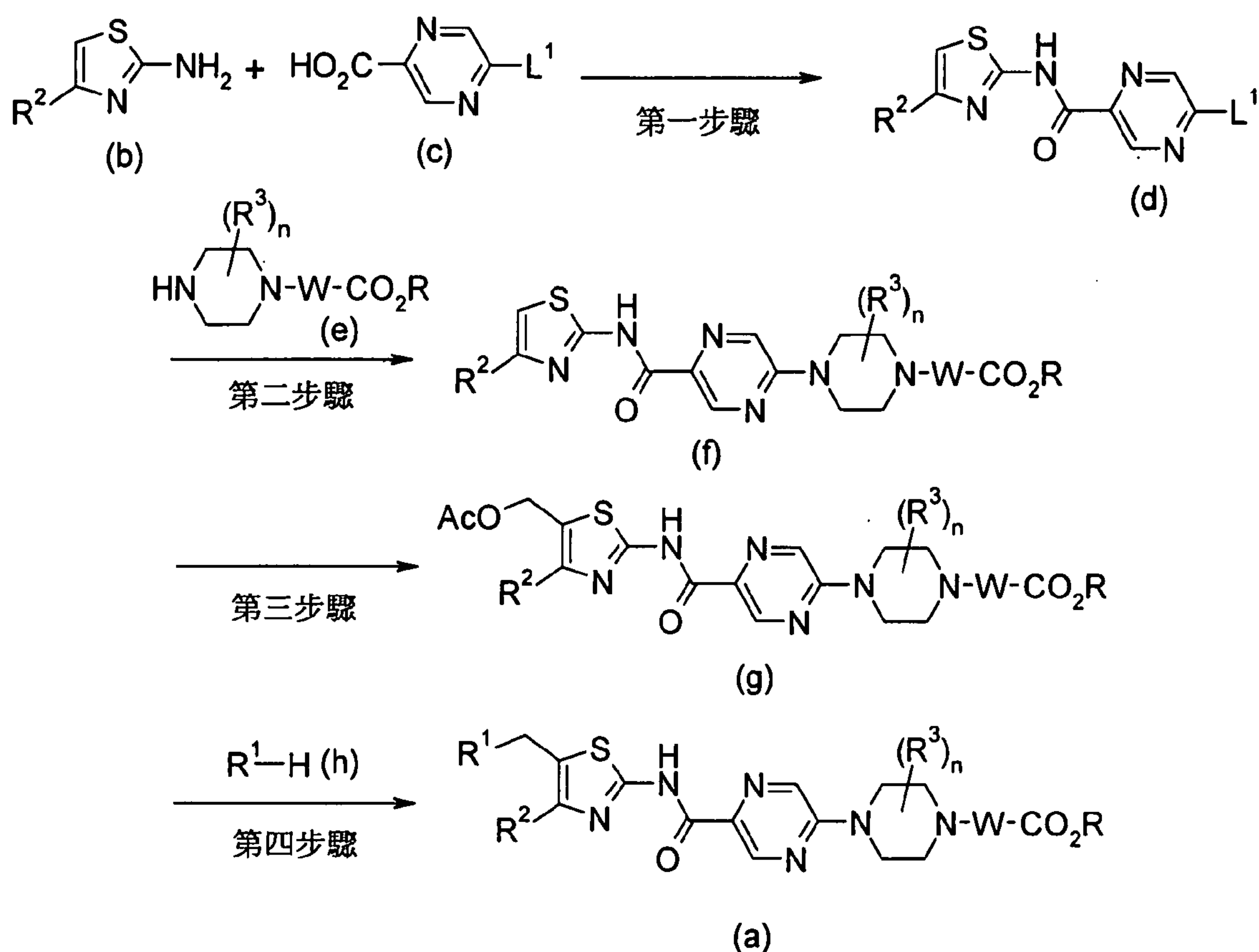
本反應為將式 (a) 的化合物經脫保護，製造出本發明化合物之式 (I) 的化合物之方法。

本反應為，使用相同量或者一方過剩量的式 (a) 的化合物與脫保護試藥，在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，自冷卻下至加熱迴流下，通常攪拌 0.1 小時至 5 天而進行。作為其中所使用的溶劑例子，並無特別限定，但可舉出甲醇、乙醇、n-丙醇等醇類、N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃等。又，藉由使其成為上述溶劑與水的混合溶劑而有利於反應。作為脫保護試藥之例子，並無特別限定，可舉出氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等鹼、鹽酸、三氟乙酸等酸。

[0054]

(第二製法)

【化 7】



(式中， L^1 表示脫離基。以下相同)

[0055] 本製法為式 (I) 的化合物的原料之式 (a) 的化合物之製造方法。其中，作為 L^1 的例子可舉出氯等。

(第一步驟)

本步驟為藉由式 (b) 的化合物與式 (c) 的化合物進行醯胺化反應後可得到式 (d) 的化合物之步驟。

在該反應中，使用等量或者一方過剩量的式 (b) 的化合物與式 (c) 的化合物，將這些混合物在縮合劑之存在下於對反應為惰性的溶劑中，冷卻下至加熱下，較佳為在 $-20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 下，通常攪拌 0.1 小時 $\sim$ 5 天。作為於此所使用的溶劑之例子，並無特別限定，可舉出苯、甲苯或者

二甲苯等芳香族烴類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或者氯仿等鹵素化烴類、二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚類、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、乙酸乙酯、乙腈或水、及這些混合物。作為縮合劑的例子，可舉出 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺或其鹽酸鹽、二環己基碳二亞胺、1,1'-羰基二咪唑、二苯基磷酸疊氮化物、三氯氧磷、N-[(1Z)-1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亞乙基]胺基}(嗎啉-4-基)伸甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 (COMU) 等，但並未限定於此等。有時使用添加劑（例如 1-羥基苯並三唑）有利於反應進行。在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或者 N-甲基嗎啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或者氫氧化鉀等無機鹼的存在下進行反應時，因可使反應圓滑地進行而為有利的情況。

又，於將羧酸 (c) 變換為反應性衍生物後，與胺 (b) 進行反應的方法亦可被使用。作為羧酸的反應性衍生物之例子，可舉出與三氯氧磷、亞硫醯氯等鹵素化劑進行反應所得之酸鹵素化物、與氯甲酸異丁酯等進行反應所得之混合酸酐、與 1-羥基苯並三唑等進行縮合所得之活性酯等。這些反應性衍生物與化合物 (b) 之反應可在鹵素化烴類、芳香族烴類、醚類等對反應為惰性之溶劑中，可在冷卻下～加熱下，較佳為在 -20°C ～ 60°C 下進行。

[文獻]

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991 年

日本化學會編「實驗化學講座（第 5 版）」16 卷（2005 年）（丸善）

[0056]

（第二步驟）

本步驟為藉由式（d）的化合物與式（e）的化合物之反應而製造式（f）的化合物之步驟。

在該反應中，使用等量或者一方為過剩量的化合物（d）與化合物（e），將此等混合物在對反應為惰性之溶劑中、或無溶劑下，在自冷卻下至加熱迴流下，較佳為 0℃至 80℃中，通常進行 0.1 小時～5 天的攪拌。其中作為所使用的溶劑之例子，並無特別限定，可舉出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類、二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵素化烴類、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、乙酸乙酯、乙腈及這些混合物。在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或者 N-甲基嗎啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或者氫氧化鉀等無機鹼之存在下進行反應時，對於可順利進行反應上為有利的狀況。

[文獻]

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional

Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991 年

日本化學會編「實驗化學講座（第 5 版）」14 卷（2005 年）（丸善）

[0057]

（第三步驟）

本步驟為於式（f）的化合物之噻唑第 5 位導入乙醯氧基甲基而製造式（g）的化合物之步驟。對於式（f）的化合物，在乙酸溶劑下，使甲醛水溶液或者對甲醛起作用，可在室溫至加熱下，或者在室溫至迴流下進行。且，取代乙酸溶劑，可在鹵素化烴類、芳香族烴類、醚類等對反應為惰性之溶劑中，加入乙酸進行反應。又，亦可進一步加入乙酸酐進行反應。

[0058]

（第四步驟）

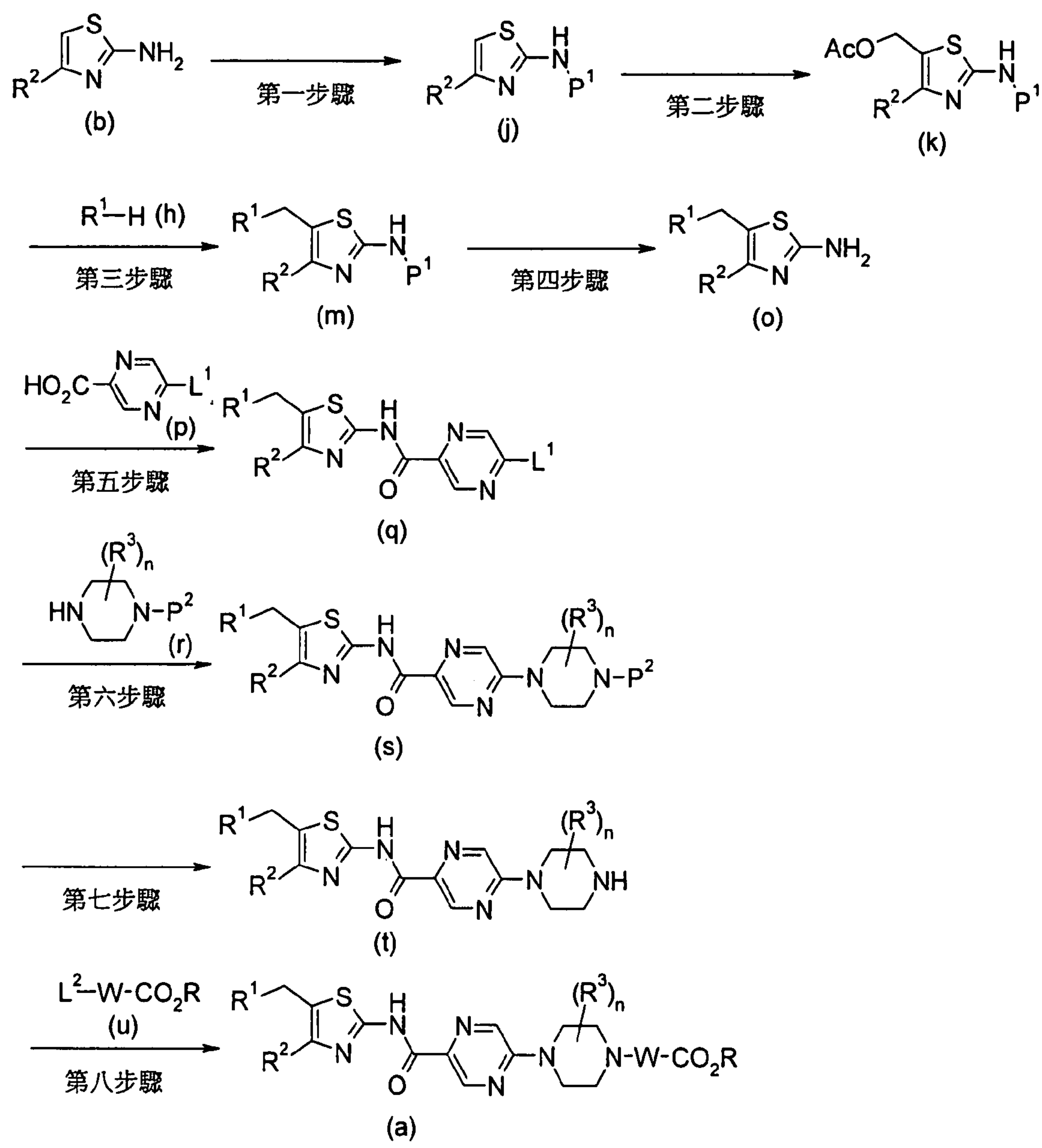
本步驟為在鹼性條件下，對於式（g）的化合物使式（h）的化合物起反應後製造式（a）的化合物之步驟。本反應可藉由對於式（g）的化合物，在鹵素化烴類、芳香族烴類、醚類、酯類、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞碲、N-甲基吡咯啉酮等對反應為惰性之有機溶劑中，於三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼存在下，使式（h）的化合物起作用下進行。又，取代有機鹼，可使用過剩的式（h）的化合物。反應可在冷卻至室溫下，於室溫下至加熱下，於室溫下至迴流下進行。

又，於第三步驟的反應液中可藉由進一步加入式（h）的化合物，無須分離式（g）的化合物下直接得到式（a）的化合物。

[0059]

（第三製法）

【化8】



（式中， P^1 及 P^2 各表示保護基， L^2 表示脫離基）

[0060] 本製法為式（I）的化合物之原料的式（a）的

化合物之其他製造方法。其中，作為 P^1 及 P^2 所示保護基，可使用 Wuts 及 Greene 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 4 版、John Wiley & Sons Inc、2006 年所記載的胺基之保護基等，作為 P^1 的例子，可舉出乙醯、三氟乙醯等，作為 P^2 的例子，可舉出 t-丁氧基羰基等，作為 L^2 的例子可舉出溴等。

[0061]

（第一步驟）

本步驟為保護化合物（b）之胺基的步驟。其中，本反應可參照 Wuts 及 Greene 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 4 版、John Wiley & Sons Inc、2006 年而實施。

（第二步驟）

本步驟為於化合物（j）的噻唑第 5 位導入乙醯氧基甲基，製造式（k）的化合物之步驟。反應條件與第二製法之第三步驟相同。

（第三步驟）

本步驟為鹼性條件下，藉由反應式（k）的化合物與式（h）的化合物，製造式（m）的化合物之步驟。反應條件與第二製法之第四步驟相同。

（第四步驟）

本步驟為將化合物 (m) 之胺基由保護基 P^1 脫保護之步驟。其中，本反應為可參照 Wuts 及 Greene 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 4 版、John Wiley & Sons Inc、2006 年而實施。

(第五步驟)

本步驟為藉由將式 (o) 的化合物與式 (p) 的化合物進行醯胺化反應，得到式 (q) 的化合物之步驟。反應條件為與第二製法之第一步驟相同。

(第六步驟)

本步驟為藉由式 (q) 的化合物與式 (r) 的化合物之反應，製造式 (s) 的化合物之步驟。反應條件為與第二製法之第二步驟相同。

(第七步驟)

本步驟為式 (s) 的化合物由保護基 P^2 脫保護之步驟。

本步驟可參考 Wuts 及 Greene 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 4 版、John Wiley & Sons Inc、2006 年而實施。

(第八步驟)

本步驟為使式 (t) 的化合物與式 (u) 的化合物進行

反應，得到式（a）的化合物之步驟。本反應為使用等量或者一方過剩量的化合物（t）與化合物（u），將這些混合物在對反應為惰性之溶劑中、或無溶劑下、冷卻下至加熱迴流下，較佳為 0℃ 至 100℃ 中，通常進行 0.1 小時～5 天之攪拌。作為其中所使用的溶劑之例子，並無特別限定，可舉出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類、二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵素化烴類、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基吡咯啉酮、乙酸乙酯、乙腈及這些混合物。在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或者 N-甲基嗎啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或者氫氧化鉀等無機鹼之存在下進行反應時，對於可順利進行反應上為有利的狀況。

[文獻]

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991 年

日本化學會編「實驗化學講座（第 5 版）」14 卷（2005 年）（丸善）

[0062] 式（I）的化合物可為游離化合物、其鹽、水合物、溶媒合劑、或者分離為結晶多形之物質並進行純化。式（I）的化合物之鹽亦可依據常法而製造。

分離、純化可使用萃取、分別結晶化、各種分離層析

法等一般化學操作而進行。

各種異構物可藉由選擇適當原料化合物而製造，或者利用異構物間之物理化學性質的差異進行分離。例如光學異構物可藉由消旋體之一般光學分割法（例如引導為與光學活性之鹼或酸的對映異構物鹽之分別結晶化、或使用手性管柱等之層析法等）而得，又亦可由適當光學活性原料化合物而製造。

[0063] 式（I）的化合物之藥理活性可藉由以下試驗得到確認。

試驗例 1：毒蕈鹼 M_3 受體正變構性（allosteric）調節劑活性之評估

a）人類毒蕈鹼 M_3 受體表現載體之構築

將人類毒蕈鹼 M_3 受體基因（GenBank 登錄號碼：NM_000740.2）導入於表現載體 pcDNA3.1™（Life Technologies）。

b）人類毒蕈鹼 M_3 受體安定表現細胞之構築

將人類毒蕈鹼 M_3 受體表現載體導入於 CHO-K1 細胞（ATCC 號碼：CCL-61）。導入為使用基因導入試藥 Lipofectoamine（註冊商標）2000 試藥（Life Technologies）依據所附的說明書進行。於含有 2mM 谷氨醯胺、10%牛胚胎血清、2.0mg/mL Geneticin（註冊商標）（Life Technologies）之 alpha Modified Eagle

Minimum Essential Medium (α -MEM) 進行 4 週間細胞，取得藥劑耐性克隆。

c) 細胞內 Ca^{2+} 濃度之測定

將自上述 b) 所得之細胞於實驗前日懸浮於含有 2mM 谷氨醯胺、10%牛胚胎血清、0.2mg/mL Geneticin (註冊商標) 之 α -MEM，分注於 384 孔板 (型號 355962、BD Biosciences) 至 $1.2 \sim 1.5 \times 10^4$ 細胞/孔，在 37°C 、5% CO_2 進行一晚培養。將培養基取代為含有加載緩衝液 (3.1 μM Fluo 4-AM (同仁化學研究所) 之分析緩衝液 (漢克斯平衡鹽溶液 (HBSS)、1g/L BSA、20mM HEPES (pH7.5)、2.5mM 丙磺舒))，在室溫下進行約 2 小時間靜置。其後以設定為分析緩衝液之洗板機 ELx405™ (BIO-TEK Instrument) 進行細胞洗淨，設置於細胞內 Ca^{2+} 濃度測定系統 (FLIPR^{tetra} (註冊商標)、Molecular Device)。預先以分析緩衝液各溶解之被驗物質 (最終濃度 1 或 10 μM) 及卡巴膽鹼 (Sigma，最終濃度 0.0024nM $\sim$ 10 μM) 設定在 FLIPR^{tetra} (註冊商標)。在裝置內將被驗物質添加於細胞，約 5 分鐘後將卡巴膽鹼添加於細胞，測定藉由卡巴膽鹼之細胞內 Ca^{2+} 濃度上昇 (激起波長 470 $\sim$ 495nm、螢光波長 515 $\sim$ 575nm)。

毒蕈鹼 M_3 受體正變構性 (allosteric) 調節劑活性係將藉由被驗物質之卡巴膽鹼濃度反應曲線往低濃度側之位移作為指標。即，藉由卡巴膽鹼之濃度反應曲線將卡巴膽

鹼反應之最小值作為 0%，將卡巴膽鹼反應之最大值作為 100%，以 Sigmoid-Emax 模型非線形回歸分析法將顯示 50%反應之卡巴膽鹼濃度作為 EC_{50} 值，將被驗物質非存在下的卡巴膽鹼之 EC_{50} 值除以被驗物質存在下的 EC_{50} 值而求得。例如被驗物質非存在下之卡巴膽鹼的 EC_{50} 值為 $0.1\mu M$ ，被驗物質存在下的卡巴膽鹼之 EC_{50} 值為 $0.01\mu M$ 時的值為 10，此表示該被驗物質的 EC_{50} 值往低濃度側位移了 10 倍。後述表中， $10\mu M$ （倍位移）之欄表示添加被驗物質至最終濃度 $10\mu M$ 時的值， $1\mu M$ （倍位移）之欄表示添加被驗物質至最終濃度 $1\mu M$ 時的值。

試驗例 2：人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用之評估

人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用以以下方法進行測定。

作為陽性對照，使用於前述式（A1）所示專利文獻 1 中作為實施例 315 所揭示的 1-（5- { [4-（4-氯噻吩-2-基）-5- { [（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } -3-氟吡啶-2-基）哌啶-4-羧酸鹽酸鹽。且，該化合物如專利文獻 1 之表 1 所揭示，已知具有良好人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用者。

a) 人類 c-Mpl 受體表現載體之構築

將人類 c-Mpl 受體基因（GenBank 登錄號碼：M90102.1）導入於表現載體 pEF-BOS（Nucleic Acids

Research, 18 : pp5322(1990)) 。

b) 人類 c-Mpl 受體安定表現細胞之構築

將人類 c-Mpl 受體的表現載體導入於 Ba/F3 細胞 (理研 BRC : RCB0805) 。於導入使用電穿孔法。將 pEF-BOS-c-mpl (10 μ g) 、 pSV2bsr (1 μ g、科研製藥) 及 Ba/F3 細胞 1 $\times 10^7$ 個放入於間距寬 0.4cm 之比色皿，於 Gene Pulser (註冊商標) (BioRad) 以 1.5kV (25 μ F) 的條件下進行電穿孔。將細胞以含有 0.5% WEHI condition media (BD Biosciences) 、 10%牛胚胎血清之 RPMI-1640 培養基中進行 3 天培養，其後以進一步添加 10 μ g/mL 滅瘟素之 RPMI-1640 培養基進行 30 天細胞培養，取得藥劑耐性克隆。

c) 細胞增殖作用之測定

將由上述 b) 所得之細胞以含有 0.5% WEHI condition media、10%牛胚胎血清之 RPMI-1640 培養基進行培養後使用。於實驗前日將溶解於分析用培養基 (含有 10%牛胚胎血清之 RPMI-1640 培養基) 的被驗物質 (最終濃度 100nM-10 μ M) 添加於 384 孔板 (型號 781185、Greiner bio-one) 。將培養基以分析用培養基進行取代的細胞分注於預先添加被驗物質的 384 孔板至 1 $\times 10^4$ 細胞/孔，在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 下進行一晚培養。於實驗日，在 384 孔板之各孔中添加 Cell counting kit (同仁化學研究所) 的溶液，在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 下進行約 5 小時的培養。其後，將

各孔的吸光度（吸光波長 450nm）使用 Safire²（註冊商標）（TECAN）進行測定，作為細胞數之指標。又，作為陰性對照準備被驗物質非添加的孔。

將未添加被驗物質之孔的吸光度作為 0%，將陽性對照之添加至最終濃度 1 μ M 時的吸光度作為 100%，由添加被驗物質時的吸光度算出細胞增殖率（%）。由所得之結果以 Sigmoid-Emax 模型非線形回歸分析法算出顯示 30% 增殖的被驗物質濃度之 EC₃₀ 值。

[0064] 合併幾項本發明之實施例化合物的毒蕈鹼 M₃ 受體正變構性（allosteric）調節劑活性（倍位移）、及人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用（EC₃₀ 值、nM）表示於表 1 及表 2。但 Ex 表示後述實施例號碼（以下相同）。

[0065]

[表1]

Ex	試験例 1		試験例 2
	10 μ M (倍位移)	1 μ M (倍位移)	EC ₃₀ (nM)
3	253	101	780
4	200	25	>3000
10	87	21	>10000
11	226	33	>10000
12	178	33	>10000
13	326	43	>10000
15	159	31	>10000
17	109	15	>10000
21	149	25	>10000
27	330	31	>10000
28	108	36	5300
33	182	40	>10000
34	116	18	>10000
41	160	43	>10000
42	141	39	>10000
43	224	76	>10000
46	199	29	>10000
48	113	27	>10000
49	224	67	>10000
50	190	108	2300
51	287	102	2600
52	196	36	>10000
54	134	36	>10000
60	235	33	9700
61	229	35	1300
62	195	37	>10000
63	186	39	>10000
64	128	23	>10000
65	90	24	>10000
67	114	40	>10000
69	177	27	>10000

[0066]

[表2]

Ex	試験例 1		試験例 2
	10 μ M (倍位移)	1 μ M (倍位移)	EC ₃₀ (nM)
71	151	28	>10000
72	152	31	>10000
79	171	60	1800
81	94	89	500
82	43	11	>10000
91	139	19	>10000
92	203	30	>10000
95	233	91	3000
97	121	55	2800
100	229	82	3200
101	112	64	2700
103	307	202	1700
104	195	75	>10000
106	270	41	>10000
107	318	73	>10000
108	169	56	>10000
109	191	30	>10000
111	627	203	5000
118	167	57	>10000
119	503	110	>10000
124	101	28	>10000
126	318	79	>10000
128	192	73	8000
129	148	67	>10000
130	151	95	>10000
132	41	15	>10000
133	164	30	>10000
135	204	25	>10000
140	158	28	>10000
141	159	45	>10000
142	160	52	4700
143	81	65	7800

[0067] 於試驗例 1 中，進行本試驗的多數實施例化合物為，在 $10\mu\text{M}$ 添加時，使 EC_{50} 值位移至幾乎 100 倍或此以上低濃度側，在 $1\mu\text{M}$ 添加時，使 EC_{50} 值位移至幾乎 10 倍或此以上低濃度側。又，對於幾項實施例化合物，確認到在化合物單獨時不會使細胞內 Ca^{2+} 濃度產生變化，故確認到這些化合物未具有毒蕈鹼 M_3 受體激動劑活性。

[0068] 又，對於試驗例 2，進行本試驗的多數實施例化合物，確認不具有或顯示較弱的人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用。

本發明化合物因作為毒蕈鹼 M_3 受體正變構性（allosteric）調節劑，使用作為與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·泌尿道系疾病的預防或治療劑，故以不具有或顯示較弱以人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用為準的血小板增多作用者為佳。

另一方面，於前述專利文獻 1 之表 1 中，記載上述式（A1）所示實施例 315 的化合物之人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用的 EC_{30} 值為 3.2nM 。

[0069]

試驗例 3：於摘出大鼠膀胱透壁電刺激誘發收縮中之作用

作為在 *In vitro* 之神經刺激依賴性膀胱收縮的作用，將摘出大鼠膀胱的透壁電刺激誘發收縮中之本發明的實施例化合物之作用以以下方法進行測定。即，由自 Sprague-Dawley（SD）系雌性大鼠（日本 SSC）所摘出之膀胱製

作出寬約 2mm、長約 10mm 的縱方向膀胱標本。將所製作之膀胱標本懸垂於裝滿 Krebs-Henseleite 液 10mL 的器官浴槽。Krebs-Henseleite 液通過 95%O₂、5% CO₂ 氣體，保溫於 37℃。以初期張力 1g 安定化後以 60mM KCl 引起 2 次收縮。以 Krebs-Henseleite 液洗淨標本並使其安定化後，以電刺激裝置（日本光電）在 20V（刺激頻度：8Hz、脈衝寬：0.3m 秒、刺激時間：10 秒）進行透壁電刺激並引起收縮。以 2 分鐘間隔重複進行透壁電刺激，調整電壓使收縮高成為藉由 20V 之收縮反應的約 50%。藉由透壁電刺激使收縮安定後，添加預先溶解於 100%二甲基亞砷的被驗物質 10μL（最終濃度 3,10,30μM）。被驗物質的低濃度之收縮反應為安定後，累積投與下個濃度。反應為藉由 PowerLab（註冊商標）（AD Instruments）讀取於個人電腦中，以 LabChart（註冊商標）（AD Instruments）進行解析。算出各收縮反應之反應下面積（area under curve、AUC），將被驗物質處置前的值作為 100%，算出被驗物質處置後之摘出膀胱收縮增強率（% of pre）。

[0070] 藉由幾項實施例化合物 10μM 之摘出膀胱收縮增強率如表 3 所示。

又，確認進行本試驗之實施例化合物皆在無電刺激的狀態下未引起收縮，在化合物單獨下未顯示膀胱收縮作用。

[0071]

[表3]

Ex	摘出膀胱收縮增強率 (% of pre)
3	152
10	161
11	123
13	126
15	124
21	141
28	123
34	137
42	158
43	179
46	132
48	143
49	153
50	183
51	151
52	132
60	144
61	176
64	162
65	127
67	116
72	157
82	158
95	150
109	183
119	154
124	132
133	151
135	139
140	161
141	121
142	196
143	140

[0072] 由上述確認到進行本試驗之實施例化合物對於摘出大鼠膀胱而言，在化合物單獨下雖未顯示收縮作用，但具有增強透壁電刺激誘發收縮之作用。

[0073]

試驗例 4：於麻醉大鼠骨盤神經電刺激誘發膀胱內壓上昇中之作用

作為於 *In vivo* 中之神經刺激依賴性膀胱收縮之作用，將使用大鼠的骨盤神經電刺激誘發膀胱內壓上昇中之本發明的實施例化合物之作用以以下方法進行測定。即，使用 SD 系雌性大鼠（日本 SSC），在戊巴比妥麻醉（50mg/kgip）下將下腹部由正中線切開。結紮並切斷兩側尿管後，將膀胱內壓測定用導管（PE-50）由外尿道口插入於膀胱內並藉由夾具固定。藉由插入於膀胱內之導管，注入約 200 μ L 的生理食鹽水後，將另一方連接壓傳感器並測定其膀胱內壓。於實體顯微鏡觀察下將膀胱附近的骨盤神經剝離並接上神經刺激用電極（Unique Medical）。於腹腔內裝滿礦物油（MP BIOMEDICALS）。經手術後安定期後，使用電刺激裝置（日本光電）將骨盤神經進行電刺激（刺激電壓：10V、刺激頻度：8Hz、脈衝寬：0.3m 秒、刺激時間：10 秒），引起膀胱內壓上昇。一邊調整電壓一邊以 2 分鐘間隔重複電刺激，調整電壓至膀胱內壓的上昇幅度為 10V 刺激時之約 50~70%。此後以 10 分鐘間隔重複進行電刺激，經電刺激之膀胱內壓上昇經 3 次以上安定後，將被驗物質（投與量 3mg/kg）藉由與靜脈連接

的導管以 1mL/kg 之容量進行投與，對於被驗物質之膀胱內壓上昇的作用經 1 小時進行測定。被驗物質溶解於含有 10%二甲基亞碲、10%克列莫佛之水。

反應為藉由 PowerLab（註冊商標）讀取於個人電腦中，以 LabChart（註冊商標）進行解析。算出各膀胱內壓上昇之 AUC，將被驗物質處置前 3 次的平均值作為 100%，算出被驗物質處置後之膀胱內壓上昇率（% of pre），將化合物投與後 1 小時之間的最大作用作為被驗物質之作用。

[0074] 幾項實施例化合物投與 3mg/kg 時的膀胱內壓上昇率（% of pre）如表 4 所示。

[0075]

[表4]

Ex	膀胱内壓上昇率 (% of pre)
3	251
10	145
11	132
13	132
15	142
21	155
28	184
34	134
42	149
43	125
46	126
48	121
49	172
50	207
51	223
52	129
60	130
61	129
64	135
65	128
67	126
72	155
82	138
95	239
109	180
119	173
124	143
133	150
135	168
140	148
141	175
142	199
143	172

[0076] 又，確認到在本試驗中所評估之前述實施例化合物皆在無賦予電刺激的狀態下，未引起膀胱內壓上昇，在化合物單獨時未顯示膀胱內壓上昇作用。

[0077] 由上述確認到表 4 所記載的實施例化合物對於麻醉大鼠，在化合物單獨時雖未顯示膀胱內壓上昇作用，但具有增強骨盤神經電刺激誘發膀胱內壓上昇之作用。

[0078] 由上述各試驗結果所示，確認式 (I) 的化合物具有毒蕈鹼 M_3 受體正變構性 (allosteric) 調節劑活性，又確認對於 *in vitro*，於神經刺激依賴性上增強膀胱收縮，對於 *in vivo*，亦確認於神經刺激依賴性上增強膀胱內壓上昇。因此，式 (I) 的化合物可使用於與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病，特別為膀胱・泌尿道系疾病中之排尿障礙或蓄尿障礙之預防或治療。例如可使用於低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動、神經因性膀胱、尿道弛緩不全、排尿肌-外尿道括約肌協調不全、過活動膀胱、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前列腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎及泌尿道結石等中之排尿障礙或蓄尿障礙之預防或治療。特別可使用於低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動及神經因性膀胱中之排尿障礙或蓄尿障礙之預防或治療。

且，式 (I) 的化合物因在化合物單獨時未顯示對毒蕈鹼 M_3 受體之激動劑作用，而具有神經刺激依賴性膀胱

收縮增強作用，故可避開過去藥劑所報告之來自膽鹼能性的副作用，故可得到更安全之優良治療藥。

[0079] 含有式 (I) 的化合物或其鹽的 1 種或 2 種以上作為有效成分之醫藥組成物，可使用該領域中一般使用的賦形劑，即使用藥劑用賦形劑或藥劑用載體等，藉由一般所使用的方法調製出。

投與為藉由錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等進行經口投與、或藉由關節內、靜脈內、肌肉內等注射劑、塞劑、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼付劑、經黏膜液劑、經黏膜貼付劑、吸入劑等進行非經口投與中的任一形態皆可。

[0080] 作為使用於經口投與之固體組成物，可使用錠劑、散劑、顆粒劑等。對於如此固體組成物，將 1 種或 2 種以上的有效成分與至少 1 種惰性賦形劑進行混合而得。組成物為依據常法，可含有惰性添加劑，例如可含有滑澤劑或崩壞劑、安定化劑、溶解補助劑。錠劑或丸劑依據所需可以糖衣或胃溶性或者腸溶性物質薄膜進行包膜。

使用於經口投與之液體組成物，含有藥劑上可被許可的乳濁劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或酏劑等，含有一般使用的惰性稀釋劑，例如含有純化水或乙醇。該液體組成物除惰性稀釋劑以外，亦可含有如可溶化劑、濕潤劑、懸浮劑之補助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

[0081] 使用於非經口投與之注射劑，含有無菌的水性或非水性溶液劑、懸浮劑或乳濁劑。作為水性溶劑，例

如含有注射用蒸餾水或生理食鹽液。作為非水性溶劑，例如有如乙醇之醇類。如此組成物可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、或溶解補助劑。這些可通過例如細菌保留濾器進行過濾、殺菌劑添加或藉由照射使其無菌化。又，製造這些無菌的固體組成物，可於使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌之注射用溶劑中再使用。

[0082] 作為外用劑，包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、凝膠劑、貼劑、噴霧劑、乳化劑劑等。含有一般所使用的軟膏基劑、乳化劑基劑、水性或非水性液劑、懸浮劑、乳劑等。

[0083] 吸入劑或經鼻劑等經黏膜劑為使用固體、液體或半固體狀者，可藉由過去公知方法製造。例如可適宜地添加公知賦形劑，或進一步添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、滑澤劑、安定劑或增黏劑等。投與可使用適當的使用於吸入或吹送的裝置。例如，使用計量投與吸入裝置等公知裝置或噴霧器，作為將化合物以單獨或經處方的混合物之粉末，或者作為與醫藥上可被許可的載體組合之溶液或懸浮液而進行投與。乾燥粉末吸入器等可為單次或多數次數投與用者，可利用乾燥粉末或含有粉末之膠囊。或者使用適當驅出劑，例如使用氯氟烷烴或二氧化碳等較佳氣體的加壓氣膠噴霧等型態亦可。

[0084] 通常經口投與之情況為 1 日投與量為以體重為準時約 0.001~100mg/kg，較佳為 0.1~30mg/kg，更佳

為 0.1～10mg/kg，將此以 1 次或者分為 2 次～4 次進行投與。進行靜脈內投與時，1 日投與量係以體重為準約 0.0001～10mg/kg 為適當，可分為 1 日 1 次～複數次進行投與。又，作為經黏膜劑，以體重為準為約 0.001～100mg/kg 分 1 日 1 次～複數次進行投與。投與量可考慮到症狀、年齡、性別等並配合各個情況作適宜決定。

[0085] 雖依據投與經路、劑形、投與部位、賦形劑或添加劑的種類而相異，本發明之醫藥組成物為 0.01～100 重量%，作為其中一態樣為含有 0.01～50 重量%之有效成分的 1 種或此以上的式 (I) 的化合物或其鹽。

[0086] 式 (I) 的化合物可合併被認為顯示前述式 (I) 的化合物為有效性之疾病的種種治療劑或預防劑。該併用可同時投與、或各別連續投與、或者以所望時間間隔進行投與。同時投與製劑可為配合劑亦可各別製劑化者。

【實施方式】

[實施例]

[0087] 以下依據實施例進一步詳細說明式 (I) 的化合物之製造法。且，本發明並非限定於下述實施例所記載的化合物者。又，將原料化合物的製法以製造例表示。又，式 (I) 的化合物之製造法並未僅限定於以下所示具體實施例的製造法，式 (I) 的化合物亦可藉由這些製造法之組合，或者斯業者公知的方法所製造。

[0088] 且，本說明書中，化合物的命名上有時使用 ACD/Name（註冊商標、Advanced Chemistry Development, Inc.）等命名軟體。

[0089] 粉末 X 線衍射的測定為使用 RINT-TTRII，以管球：Cu、管電流：300mA、管電壓：50kV、取樣幅：0.020°、掃描速度：4°/min、波長：1.54056Å、測定衍射角範圍（ 2θ ）：2.5～40°的條件下進行測定。且，含有數據處理之裝置的處理方式依據各裝置所指示的方法及程序進行。

由各種光譜所得之數值有時為因該結晶成長的方向、粒子的尺寸、測定條件等而多多少少的誤差產生。因此，考慮到這些誤差，雖本說明書中粉末 X 線衍射圖型中之衍射角（ 2θ （°））的記載為實測值，但依據測定條件，這些衍射角係表示在產生通常可被許可的誤差範圍下獲得者，其表示大概值。粉末 X 線衍射中之衍射角（ 2θ （°））的誤差範圍通常 $\pm 0.2^\circ$ ，粉末 X 線衍射圖型在數據性質上、結晶相同性認定上，結晶格子間隔或全體圖型係為重要事項，因衍射角及衍射強度依據結晶成長方向、粒子尺寸、測定條件會有多多少少的變化，故無法以嚴密方式解釋。

[0090] 又，對於實施例、製造例及後述表中，可使用以下簡稱。

PE_x：製造例號碼、Ex：實施例號碼、PSyn：以同樣方法所製造之製造例號碼、Syn：以同樣方法製造的實施

例號碼、結構：化學結構式（Me：甲基、Et：乙基、Ac：乙醯、nPr：n-丙基、iPr：異丙基、cPr：環丙基、iBu：異丁基、Boc：tert-丁氧基羰基、Ts：4-甲基苯基磺醯基、COMU：N-[（{[（1Z）-1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亞乙基]胺基}氧基）（嗎啉-4-基）伸甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽、WSCD.HCl：N-[3-（二甲基胺基）丙基]-N'-乙基碳二亞胺一鹽酸鹽、ODS：十八烷基矽基）、Data：物理化學數據、ESI+：質量分析中之 m/z 值（離子化法 ESI，若無特別說明時為 $[M+H]^+$ ）、ESI-：質量分析中之 m/z 值（離子化法 ESI，若無特別說明時為 $[M-H]^-$ ）、APCI/ESI+：APCI/ESI-MS（大氣壓化學離子化法 APCI、APCI/ESI1 表示 APCI 與 ESI 同時測定。若無特別說明時為 $[M+H]^+$ ）、EI：質量分析中之 m/z 值（離子化法 EI，若無特別說明時為 $[M]^+$ ）、CI：質量分析中之 m/z 值（離子化法 CI，若無特別說明時為 $[M+H]^+$ ）、NMR-DMSO-d₆：DMSO-d₆ 中之 ¹H-NMR 中之吸收峰的 δ （ppm）、s：一重線（光譜）、d：二重線（光譜）、t：三重線（光譜）、br：幅廣線（光譜）（例：brs）、m：多重線（光譜）。且結構式中之 HCl 表示該化合物為一鹽酸鹽，2HCl 表示該化合物為二鹽酸鹽，3HCl 表示該化合物為三鹽酸鹽，以及 2maleicacid 表示為二馬來酸鹽。

[0091] 又，為了方便起見將濃度 mol/L 以 M 表示。例如 1M 氫氧化鈉水溶液表示 1mol/L 的氫氧化鈉水溶液。

[0092]

製造例 1

將 4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺 (1.0g)、5-氯吡嗪-2-羧酸 (685mg)、COMU (1.9g)、二噁烷 (10mL) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (1.5mL) 的混合物在室溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後得到 5-氯-N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (800mg) 之固體。

[0093]

製造例 2

於 5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]-1,3-噻唑-2-胺 (2.9g) 及二氯甲烷 (60mL) 的混合物中，加入 5-氯吡嗪-2-羧酸 (1.7g)、N,N-二甲基-4-胺基吡啶 (340mg) 及 WSCD.HCl (2.1g)，在 40℃ 進行 15 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，以氯仿稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將水層以氯仿/甲醇進行萃取，合併有機層後減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 5-氯-N-(5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]-1,3-噻唑-2-基)吡嗪-

2-羧醯胺（2.4g）的固體。

[0094]

製造例 3

於 5-氯吡嗪-2-羧酸（30.5g）及乙酸乙酯（500mL）的混合物中，加入亞硫醯氯（55mL）及 N,N-二甲基甲醯胺（0.57mL），在 75℃ 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，加入甲苯並進行濃縮之操作。

冰冷 4-（4-氯噻吩-2-基）-1,3-噻唑-2-胺（32.0g）及環戊基甲基醚（500mL）的混合物，慢慢加入三乙基胺（62mL）及先前所得之化合物與環戊基甲基醚（100mL）之混合物。將反應混合物在室溫進行 2 天攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯/四氫呋喃進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下進行濃縮。將殘渣與二異丙基醚混合，過濾固體後得到 5-氯-N-[4-（4-氯噻吩-2-基）-1,3-噻唑-2-基]吡嗪-2-羧醯胺（46.6g）的固體。

[0095]

製造例 4

於 6-甲氧基-5-（三氟甲基）菸鹼酸（7.8g）及二氯甲烷（80mL）的混合物中，冰冷下加入 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽（4.3g）、WSCD.HCl（9.5g）及 N,N-二異丙基乙基胺（30mL）。將反應混合物在室溫下進行 17 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣中加入乙酸乙酯及水，並進行 30 分鐘攪拌。分離有機層，將水層以

乙酸乙酯進行萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 N,6-二甲氧基-N-甲基-5-（三氟甲基）菸鹼鹽胺（5.0g）的油狀物。

[0096]

製造例 5

將 N-（4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-5- { [（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基）乙醯胺（1.4g）、乙醇（10mL）及 6M 氫氧化鈉水溶液（5mL）的混合物在微波照射下於 120℃ 進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-5- { [（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-胺（1.0g）的油狀物。

[0097]

製造例 6

將 N-（5- { [（2R,5R）-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-1,3-噻唑-2-基）乙醯胺（916mg）及 80%硫酸（10mL）的混合物在 100℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至 5℃，加入 5M 氫氧化鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液使其成為鹼性。將混合物以氯仿進行萃取後，將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（己烷-乙

酸乙酯) 進行純化後，得到 5- { [(2R,5R) -2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (685mg) 的固體。

[0098]

製造例 7

於 N- { 5-[(二乙基胺基) 甲基]-4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 乙醯胺 (392mg) 及乙醇 (4mL) 的混合物中，加入 6M 氫氧化鈉水溶液 (2mL)，進行 5 小時加熱迴流。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 5-[(二乙基胺基) 甲基]-4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (264mg) 的固體。

[0099]

製造例 8

於 tert-丁基 (3R) -4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } -3-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (19.9g) 及甲醇 (60mL) 的混合物中，加入氯化氫 (4M 二噁烷溶液、180mL)，在室溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮。於殘渣加入乙酸乙酯 (250mL)，於室溫下進行 30 分鐘攪拌。過濾固體，得到 N- (4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基

吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-羧醯胺三鹽酸鹽 (20.1g) 的固體。

[0100]

製造例 9

於 *tert*-丁基 (3S)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (1.2g) 及乙醇 (6mL) 的混合物中，加入氯化氫 (4M 乙酸乙酯溶液、6mL)，於 80℃ 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，進行一整夜攪拌。過濾固體後得到乙基 3-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯二鹽酸鹽 (995mg) 的固體。

[0101]

製造例 10

於 *tert*-丁基 (2R)-2-乙基吡咯烷-1-羧酸酯 (3.4g) 及二噁烷 (25mL) 的混合物中加入氯化氫 (4M 二噁烷溶液、25mL)，於室溫中進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二乙基醚並進行攪拌。過濾固體後得到 (2R)-2-乙基吡咯烷鹽酸鹽 (2.1g) 的固體。

[0102]

製造例 11

將 {2-乙醯胺-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基} 甲基乙酸酯 (500mg)、二乙基胺 (0.3mL)、*N,N*-二異丙基乙基胺 (0.7mL) 及 *N*-甲基吡咯啉酮 (5mL) 的混合物在 100℃ 進行 2 小時攪拌。於反應混合

物中加入乙酸乙酯，以水及飽和食鹽水進行洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 N- { 5-[（二乙基胺基）甲基]-4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 乙醯胺（397mg）的固體。

[0103]

製造例 12

於 { 2-乙醯胺-4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-1,3-噻唑-5-基 } 甲基乙酸酯（900mg）及 N,N-二甲基甲醯胺（4mL）的混合物中加入（2R）-2-甲基吡咯烷（293mg）及 N,N-二異丙基乙基胺（0.78mL），微波照射下在 110℃ 進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 N-（4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-5- { [（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基）乙醯胺（896mg）的固體。

[0104]

製造例 13

將 N- { 4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 乙醯胺（6.0g）、乙酸（30mL）、36%甲醛水溶液（7.5mL）及乙酸酐（9mL）的混合物在微波照射下於 170℃ 進行 15 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入乙酸乙酯。將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液、

水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-甲醇）進行純化後，將所得之固體與二異丙基醚混合。過濾固體後得到 { 2-乙醯胺-4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-1,3-噁唑-5-基 } 甲基乙酸酯（2.6g）的固體。

[0105]

製造例 14

將乙基 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-氯噁吩-2-基)-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯（1.0g）、乙酸（10mL）、37% 甲醛水溶液（1.5mL）及乙酸酐（1.8mL）的混合物在 80℃ 進行 7 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下進行濃縮。於殘渣加入水及飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿/異丙醇進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-甲醇）進行純化。

混合所得之化合物與吡啶（10mL），加入乙酸酐（0.9mL）並在室溫下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後以無水硫酸鎂進行乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到乙基 3-[(2R)-4-(5-{[5-(乙醯氧基甲基)-4-(4-氯噁吩-2-基)-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯（566mg）的固體。

[0106]

製造例 15

將 N- { 4-[4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 乙醯胺 (3.0g) 、 37% 甲醛水溶液 (7.2mL) 、 乙酸酐 (9mL) 及 乙酸 (30mL) 的混合物在 100℃ 進行 5 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二異丙基醚。過濾固體後得到 { 2-乙醯胺-4-[4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-5-基 } 甲基乙酸酯 (2.0g) 的固體。

[0107]

製造例 16

將 N- { 4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 乙醯胺 (2.8g) 、 乙酸 (20mL) 、 36% 甲醛水溶液 (3.6mL) 及 乙酸酐 (4.4mL) 的混合物在、微波照射下於 170℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮後，將所得之固體以甲醇洗淨並過濾。

混合所得之固體 (1.8g) 與 N-甲基吡咯啉酮 (20mL) 、 (2R) -2-甲基吡咯烷 (608mg) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (2.5mL) ，在 100℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水並以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 N- (4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 乙醯胺 (1.4g) 的固體。

[0108]

製造例 17

混合 N-[4- (4-氯噻吩 -2-基) -1,3-噻唑 -2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (5.0g) 、 (2R) -2-乙基吡咯烷鹽酸鹽 (4.8g) 、 N,N-二異丙基乙基胺 (5.5mL) 、 乙酸 (50mL) 及 36% 甲醛水溶液 (2.5mL) ， 在 60℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，以乙酸乙酯稀釋。將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將所得之化合物、乙醇 (50mL) 及 6M 氫氧化鈉水溶液 (14mL) 的混合物於 90℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 4- (4-氯噻吩 -2-基) -5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷 -1-基] 甲基 } -1,3-噻唑 -2-胺 (2.7g) 的固體。

[0109]

製造例 18

於乙基 3-[(2S) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩 -2-基) -1,3-噻唑 -2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪 -2-基) -2-甲基哌嗪 -1-基] 丙酸酯 (20g) 及乙酸 (200mL) 的混合物中加入對甲醛 (3.5g) 及 (2R) -2-甲基吡咯烷 (6.6g) ， 在 75℃ 進行 3.5 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮。於殘渣加入乙酸乙酯 (250mL) 、 甲苯 (125mL) 及水

(200mL) 後，加入碳酸鈉並使其中和。分離有機層，將水層以乙酸乙酯/甲苯進行萃取，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，加入胺基矽膠(40g)。將混合物在室溫下進行30分鐘攪拌，過濾不溶物，將濾液在減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)進行純化後，得到乙基 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯(19.5g)的固體。

[0110]

製造例 19

混合 4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(2.8g)、吡啶(10mL)及乙酸酐(4mL)，在60℃進行1小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，過濾所生成的固體。將所得之固體以甲醇洗淨，過濾固體，得到N-{4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙醯胺(2.9g)的固體。

[0111]

製造例 20

冰冷 4-(4-氯噻吩-2-基)-1,3-噻唑-2-胺(5.0g)、二氯甲烷(100mL)及三乙基胺(5.0mL)之混合物，加入三氟乙酸酐(5mL)，於室溫中進行1小時攪拌。將反應混合物以氯仿稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法

(己烷-乙酸乙酯) 進行純化。將所得之固體以己烷洗淨後，過濾固體得到 N-[4-(4-氯噻吩-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (6.0g) 的固體。

[0112]

製造例 21

將 tert-丁基 (3S)-4-{5-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (410mg)、氯化氫 (4M 二噁烷溶液、4mL) 及甲醇 (2mL) 的混合物於室溫中進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入乙酸乙酯，減壓下進行濃縮。將所得之化合物與 N-甲基吡咯啉酮 (6mL)、3-溴丙烷酸乙基 (0.4mL) 及碳酸鉀 (683mg) 之混合物，在 100℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋。將混合物以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到乙基 3-[(3S)-4-{5-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯 (205mg)。

[0113]

製造例 22

將 tert-丁基 (3R)-4-(5-{[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基

甲醯基 } 吡嗪 -2-基) -3-甲基哌嗪 -1-羧酸酯 (271mg) 、
 氯化氫 (4M 二噁烷溶液、4mL) 及甲醇 (2mL) 的混合物
 於室溫中進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入乙酸乙
 酯，減壓下進行濃縮。將殘渣與 N,N-二甲基甲醯胺
 (4mL) 、溴乙酸乙酯 (0.05mL) 及 N,N-二異丙基乙基胺
 (0.3mL) 的混合物於室溫進行一整夜攪拌。將反應混合
 物異乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸
 鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法
 (己烷-乙酸乙酯) 及鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙
 酯) 進行純化後，得到乙基 [(3R) -4- (5- { [4- (4-氯噻
 吩 -2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷 -1-基]甲基 } -1,3-噻
 唑 -2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪 -2-基) -3-甲基哌嗪 -1-基]乙酸
 酯 (154mg) 的固體。

[0114]

製造例 23

將 1-[4-羥基 -3- (三氟甲基) 苯基]乙酮 (1g) 、碘乙
 烷 (1.2mL) 、碳酸鉍 (1.9g) 及 N,N-二甲基甲醯胺
 (15mL) 的混合物在 60℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合
 物冷卻至室溫，加入水以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及
 飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下進行濃
 縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純
 化後，得到 1-[4-乙氧基 -3- (三氟甲基) 苯基]乙酮
 (1.1g) 的固體。

[0115]

製造例 24

於 4- (4,5- 二 甲 基 噻 吩 -2- 基) -1,3- 噻 唑 -2- 胺 (500mg) 及 二 氯 甲 烷 (10mL) 的 混 合 物 中 加 入 5- 氯 吡 嗪 -2- 羧 酸 (530mg) 、 WSCD.HCl (730mg) 及 N,N- 二 甲 基 -4- 胺 基 吡 啶 (100mg) ， 在 40℃ 進 行 30 分 鐘 攪 拌 。 將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 ， 加 入 乙 酸 乙 酯 、 水 及 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 。 將 不 溶 物 以 矽 藻 土 過 濾 ， 將 濾 液 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 。 將 有 機 層 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 ， 減 壓 下 進 行 濃 縮 。 於 所 得 之 化 合 物 與 N- 甲 基 吡 咯 啶 酮 (16mL) 的 混 合 物 中 加 入 乙 基 3- (哌 嗪 -1- 基) 丙 酸 酯 二 鹽 酸 鹽 (1.0g) 及 N,N- 二 異 丙 基 乙 基 胺 (3mL) ， 在 80℃ 進 行 2 小 時 攪 拌 。 將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 ， 加 入 水 及 乙 酸 乙 酯 。 將 有 機 層 以 水 及 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 ， 減 壓 下 進 行 濃 縮 。 將 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 法 (氯 仿 - 乙 酸 乙 酯) 進 行 純 化 。 所 得 之 化 合 物 以 二 異 丙 基 醚 (4mL) 及 己 烷 (20mL) 進 行 洗 淨 ， 過 濾 固 體 後 得 到 乙 基 3- [4- (5- { [4- (4,5- 二 甲 基 噻 吩 -2- 基) -1,3- 噻 唑 -2- 基] 胺 基 甲 醯 基 } 吡 嗪 -2- 基) 哌 嗪 -1- 基] 丙 酸 酯 (954mg) 的 固 體 。

[0116]

製造例 25

於 N- (4- [3- 氟 -5- (三 氟 甲 基) 苯 基]-5- { [(2R) -2- 甲 基 吡 咯 烷 -1- 基] 甲 基 } -1,3- 噻 唑 -2- 基) -5- [(2R) -2- 甲 基 哌 嗪 -1- 基] 吡 嗪 -2- 羧 醯 胺 三 鹽 酸 鹽 (16.1g) 及 N,N- 二

甲基甲醯胺（400mL）的混合物中加入碳酸鉀（11.5g），在室溫進行5分鐘攪拌。於反應混合物加入溴乙酸乙酯（2.65mL），於室溫中進行1小時攪拌。於反應混合物加入溴乙酸乙酯（0.8mL），在室溫進行1.5小時攪拌。將反應混合物注入於水中，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，加入無水硫酸鎂及活性碳。過濾不溶物，將濾液在減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到乙基[（3R）-4- { 5-[（4-[3-氟-5-（三氟甲基）苯基]-5- { [（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基）胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } -3-甲基哌嗪-1-基]乙酸酯（11.0g）的固體。

[0117]

製造例 26

於1-[4-羥基-3-（三氟甲基）苯基]乙酮（1g）及乙腈（10mL）的混合物中加入1-溴丙烷（0.9mL）、碳酸鉀（1.7g）及四丁基銨碘化物（180mg），並在室溫進行一整夜攪拌。過濾不溶物，將濾液減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到1-[4-丙氧基-3-（三氟甲基）苯基]乙酮（1.2g）的油狀物。

[0118]

製造例 27

於碘化銅（I）（9.4g）及二乙基醚（180mL）的混合

物中將甲基鋰（約 1M 二乙基醚溶液、100mL）在內溫 0 ~ 5℃ 下經 30 分鐘滴入，滴入後進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物將 *tert*-丁基（2S）-2-（{ [（4-甲基苯基）磺醯基]氧基 } 甲基）吡咯烷-1-羧酸酯（7.0g）的二氯甲烷（30mL）溶液保持在內溫 5℃ 以下經 20 分鐘滴入後，在室溫進行 2.5 小時攪拌。於反應混合物中滴入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 *tert*-丁基（2R）-2-乙基吡咯烷-1-羧酸酯（3.5g）的油狀物。

[0119]

製造例 28

將 *tert*-丁基（2R）-2-甲基哌嗪-1-羧酸酯（3.0g）、N,N-二甲基甲醯胺（30mL）、溴乙酸乙酯（2mL）及碳酸鉀（5.0g）的混合物於室溫中進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入乙酸乙酯，以水及飽和食鹽水進行洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-甲醇）進行純化後，得到 *tert*-丁基（2R）-4-（2-乙氧基-2-氧代乙基）-2-甲基哌嗪-1-羧酸酯（4.0g）的油狀物。

[0120]

製造例 29

於 5-氯-N-[4-（4-氯噻吩-2-基）-1,3-噻唑-2-基]吡嗪-2-羧醯胺（25.0g）及 N-甲基吡咯啉酮（150mL）的混合

物中加入 N,N-二異丙基乙基胺 (50mL) 及乙基 3-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯二鹽酸鹽 (21.2g)，在 60℃ 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，加入無水硫酸鎂及活性碳。過濾不溶物，將濾液在減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿-乙酸乙酯) 進行純化。將所得之化合物與二異丙基醚 (40mL) 及己烷 (120mL) 混合，在室溫進行 15 分鐘攪拌。過濾固體後得到乙基 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-氯噻吩-2-基)-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯 (29.7g) 的固體。

[0121]

製造例 30

於 1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙酮 (78g) 及四氫呋喃 (625mL) 的混合物中加入苯基三甲基銨三溴化物 (143g)，於室溫中進行 1 小時攪拌。過濾不溶物，將濾液在減壓下進行濃縮。

混合所得之化合物與乙醇 (625mL)，加入硫脲 (35g)，在 65~75℃ 進行 2 小時攪拌。冰冷反應混合物後，加入水 (625mL)。於混合物加入 1M 氫氧化鈉 (600mL)，進行 30 分鐘攪拌。過濾固體後加入乙醇 (30%含水，600mL) 並在 76℃ 下溶解。將所得之溶液冷卻至室溫，進行一整夜攪拌。將混合物冰冷後進行 2 小時攪拌後，過濾析出之固體後得到 4-[3-氟-5-(三氟甲基)

苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (56.9g) 的固體。

[0122]

製造例 31

於 1-(4-溴噻吩-2-基)乙酮 (20g) 及 N-甲基吡咯啉酮 (400mL) 的混合物中加入三氟乙酸鈉 (140g) 及碘化銅 (I) (100g)，在 200℃ 進行 2.5 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及乙酸乙酯，將不溶物以矽藻土過濾。分離濾液的有機層，以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 及鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 1-[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]乙酮 (4.1g) 的油狀物。

[0123]

製造例 32

於 N,6-二甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)菸鹼醯胺 (3.7g) 及四氫呋喃 (40mL) 的混合物中加入冰冷下溴化甲基鎂 (3M 四氫呋喃溶液、7mL)，進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 1-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙酮 (3.0g) 的油狀物。

[0124]

製造例 33

將 1- (3,5-二氯-4-羥基苯基) 乙酮 (10.0g) 、 N,N-二甲基甲醯胺 (100mL) 、 碳酸鉀 (8.1g) 及碘化甲基 (6.1mL) 的混合物在室溫下進行一整夜攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1M 鹽酸及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。使用鹼性矽膠進行過濾，將濾液在減壓下濃縮後得到 1- (3,5-二氯-4-甲氧基苯基) 乙酮 (7.6g) 的固體。

[0125]

製造例 34

於乙基 6-甲氧基-5- (三氟甲基) 煙酸酯 (5.5g) 及乙醇 (40mL) 的混合物中加入 3M 氫氧化鈉水溶液 (40mL) ，在 60℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下進行濃縮。於殘渣加入 1M 鹽酸 (120mL) ，將混合物進行 1 小時攪拌。過濾析出之固體後得到 6-甲氧基-5- (三氟甲基) 菸鹼酸 (4.4g) 的固體。

[0126]

製造例 35

將 5-溴-2-甲氧基-3- (三氟甲基) 吡啶 (7.8g) 、 乙酸鈮 (II) (170mg) 、 1,1'-雙 (二苯基膦) 二茂鐵 (840mg) 、 N,N-二異丙基乙基胺 (10mL) 、 乙醇 (80mL) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (80mL) 的混合物在一氧化碳的環境下在 90℃ 進行 19 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，注入於水 (500mL) 及乙酸乙酯 (500mL) 中，進行 30 分鐘攪拌。分離有機層，以水及飽和食鹽水

進行洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到乙基 6-甲氧基-5-（三氟甲基）煙酸酯（5.5g）的固體。

[0127]

製造例 36

混合 2-甲氧基-3-（三氟甲基）吡啶（8g）、1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮（17g）及三氟乙酸（32mL），在室溫進行 22 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二異丙基醚。過濾析出之固體，將濾液在減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 5-溴-2-甲氧基-3-（三氟甲基）吡啶（9.4g）的油狀物。

[0128]

製造例 37

於 1-[4-羥基-3-（三氟甲基）苯基]乙酮（1g）及四氫呋喃（10mL）的混合物中加入 2-丙醇（0.46mL）、二乙基偶氮二羧酸酯 40%甲苯溶液（2.3mL）及三苯基次膦（1.6g），在室溫進行一整夜攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 1-[4-異丙氧基-3-（三氟甲基）苯基]乙酮（1.0g）的油狀物。

[0129]

製造例 38

將 1-[4-氯-3-（三氟甲基）苯基]乙酮（1.0g）、環丙

基硼酸（780mg）、二環己基（2',6'-二甲氧基聯苯基-2-基）次膦（185mg）、磷酸三鉀（3.0g）、乙酸鈮（II）（51mg）、甲苯（10mL）及水（1mL）的混合物在氬環境下，於 100℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及水，過濾不溶物。將濾液以乙酸乙酯進行萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 1-[4-環丙基-3-（三氟甲基）苯基]乙酮（1.0g）的油狀物。

[0130]

製造例 39

於 1-（4-溴噻吩-2-基）乙酮（9.4g）、甲苯（200mL）及水（100mL）的混合物中加入環丙基硼酸（12.0g）、肆（三苯基次膦）鈮（0）（5.34g）、碳酸銫（73.6g）及三-tert-丁基次膦（2.3mL），在 80℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物以矽藻土過濾，於濾液加入水及二乙基醚。分離有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化後，得到 1-（4-環丙基噻吩-2-基）乙酮（6.7g）的油狀物。

[0131]

製造例 40

將 3-溴-5-（三氟甲基）安息香酸（10.0g）、亞硫醯氯（40mL）及 N,N-二甲基甲醯胺（1 滴）的混合物，在

80℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，加入甲苯並濃縮之操作進行 2 次後，在減壓下乾燥。

於甲苯（150mL）及氯化鎂（3.6g）的混合物中加入丙二酸二甲基（5.1mL）及三乙基胺（12mL），在室溫進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物滴入先前所得之化合物與甲苯（50mL）的混合物，在室溫進行 18 小時攪拌。於反應混合物加入 6M 鹽酸（50mL）後，加入水（300mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣與二甲基亞碲（50mL）及水（5mL）混合，在 160℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水（300mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下進行濃縮後得到 1-[3-溴-5-（三氟甲基）苯基]乙酮（10.0g）的油狀物。

[0132]

製造例 41

於鋅末（2.0g）、溴化鈷（II）（600mg）及乙腈（30mL）的混合物中加入氬環境下三氟乙酸（0.15mL），在室溫下進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物中加入 5-溴-1-氟-2-甲氧基-3-（三氟甲基）苯（5.0g）及乙酸酐（2.1mL），在室溫進行 17 小時攪拌。於反應混合物中加入 1M 鹽酸（30mL），以二乙基醚進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水進行洗淨後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-二乙基醚）進行純化後，

得到 1-[3-氟-4-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酮 (1.6g) 的油狀物。

[0133]

製造例 42

於 1-[4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (3.0g)、N,N-二甲基甲醯胺 (36mL) 及水 (3.6mL) 的混合物中加入氯(二氟)乙酸鈉 (5.8g) 及碳酸銨 (7.2g)，在 100℃ 進行 3 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。於所得之化合物 (3.8g) 與四氫呋喃 (50mL) 的混合物中加入苯基三甲基銨三溴化物 (5.7g)，於室溫進行 45 分鐘攪拌。過濾析出之不溶物，將濾液在減壓下進行濃縮。於殘渣與乙醇 (50mL) 的混合物中加入硫脲 (1.5g)，在 80℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水 (30mL)、1M 氫氧化鈉水溶液 (30mL)，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。於殘渣加入二異丙基醚及己烷，過濾所生成的固體，得到 4-[4-(二氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (3.5g) 的固體。

[0134]

製造例 43

於 5-氯-N-(4-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-5-

{ [(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 吡嗪-2-羧醯胺 (407mg) 及 N-甲基吡咯啉酮 (6mL) 的混合物中加入 tert-丁基 (3R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (400mg) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (0.7mL)，在 80℃ 進行 4 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

將所得之化合物、氯化氫 (4M 二噁烷溶液、6mL) 及甲醇 (2mL) 之混合物，在室溫進行 4 小時攪拌。於反應混合物加入乙酸乙酯 (20mL)，過濾固體，得到 N-(4-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-羧醯胺三鹽酸鹽 (623mg) 的固體。

[0135]

製造例 44

於 tert-丁基 (2S)-2-(羥基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯 (17g)、三乙基胺 (17.7mL)、1-甲基-1H-咪唑 (10.1mL) 及二氯甲烷 (255mL) 的混合物中加入冰冷下鹽化 p-甲苯磺醯基 (17.7g)，在同溫下進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以二氯甲烷進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到 tert-丁基 (2S)-2-({[(4-甲基苯基)

磺醯基]氧基}甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(29.5g)的油狀物。

[0136]

製造例 45

將 *tert*-丁基(3S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯(5g)、丙烯酸乙基(7.2mL)及乙醇(15mL)的混合物進行 24 小時加熱迴流。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二乙基醚，以 1M 鹽酸進行萃取。於水層加入 1M 氫氧化鈉水溶液及碳酸氫鈉，使其成為 pH8 之鹼性，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇)進行純化後，得到 *tert*-丁基(3S)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯(7.5g)的油狀物。

[0137]

實施例 1

於乙基 3-[(2S)-4-(5-{ [4-(4-氯噻吩-2-基)-5-{ [(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 }-1,3-噻唑-2-基]胺基甲磺基}吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯(10.2g)、四氫呋喃(50mL)及乙醇(50mL)的混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液(50mL)，在 50℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1M 鹽酸(50mL)及水(100mL)，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇)進行純化後，得到 3-[(2S)-4-(5-

{ [4- (4-氯噻吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基] 丙烷酸的固體 (6.0g) 。

於所得之固體與四氫呋喃 (100mL) 的混合物中加入氯化氫 (4M 二噁烷溶液 , 12mL) , 將混合物在減壓下進行濃縮。於殘渣加入乙腈 (200mL) 及水 (12mL) , 在 70℃ 進行 15 分鐘攪拌後 , 冷卻至室溫。於混合物加入乙腈 (100mL) , 於室溫中進行 1 小時攪拌。過濾固體並乾燥後得到 3-[(2S) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基] 丙烷酸二鹽酸鹽 (6.7g) 的固體。

[0138]

實施例 2

在氫氣流下 , 於乙基 3- (4- { 5-[(4-[3-溴-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2S) -2-異丙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙酸酯 (660mg) 、 鋅末 (30mg) 、 聯苯基-2-基 (二-tert-丁基) 次膦 (60mg) 及 N,N-二甲基乙醯胺 (13mL) 的混合物中加入氰化鋅 (160mg) 及三氟乙酸鈹 (II) (30mg) , 在 100℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫 , 加入乙酸乙酯。將有機層以飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥後 , 減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

於所得之化合物（401mg）、乙醇（5mL）及四氫呋喃（5mL）的混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液（3mL），在 50℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，將殘渣以 ODS 管柱層析法（乙腈-水）進行純化。將所得之固體與己烷（20mL）及二乙基醚（4mL）混合後，過濾固體，得到 3-（4- { 5- [（4-[3-氰基-5-（三氟甲基）苯基]-5- { [（2S）-2-異丙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噁唑-2-基）胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基）丙烷酸鈉（149mg）的固體。

[0139]

實施例 3

於 5-氯-N-（5- { [（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4-[4-（三氟甲基）噁吩-2-基]-1,3-噁唑-2-基）吡嗪-2-羧醯胺（300mg）及 N-甲基吡咯啉酮（6mL）的混合物中加入乙基 3-[（3R）-3-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯二鹽酸鹽（500mg）及 N,N-二異丙基乙基胺（0.64mL），在 90℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水進行洗淨。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化。

於所得之化合物與乙醇（6mL）及四氫呋喃（6mL）之混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液（3.5mL），在 60℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下進行濃縮。將殘渣以 ODS 管柱層析法（乙腈-0.1%甲酸水溶

液) 進行純化後，得到固體 (204mg)。於所得之固體及乙酸乙酯的混合物中加入氯化氫 (4M 乙酸乙酯溶液、0.25mL)。將反應混合物在減壓下進行濃縮，得到 3-[(3R) -3-甲基-4- { 5-[(5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4-[4- (三氟甲基) 噻吩-2-基]-1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基] 丙烷酸二鹽酸鹽 (155mg) 的固體。

[0140]

實施例 4

於 5-氯-N- (5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -4-[3-甲基-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基) 吡嗪-2-羧醯胺 (300mg) 及 N-甲基吡咯啉酮 (6mL) 的混合物中加入乙基 3- (哌嗪-1-基) 丙酸酯二鹽酸鹽 (250mg) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (0.7mL)，在 80℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及乙酸乙酯。分離有機層，以水及飽和食鹽水進行洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

於所得之殘渣與乙醇 (5mL) 及四氫呋喃 (5mL) 的混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (3mL)，在 50℃ 進行 30 分攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下進行濃縮。將殘渣以 ODS 管柱層析法 (乙腈-水) 進行純化後，得到固體 (298mg)。混合所得之固體與己烷 (10mL) 及二乙基醚 (2mL)，故固體後得到 3- (4- { 5-[(5-

{ [(2R)-2-甲基哌啶-1-基]甲基 } -4-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙烷酸鈉 (284mg) 的固體。

[0141]

實施例 5

將乙基 3-[(2R)-4-(5-{ [5-(乙醯氧基甲基)-4-(4-氯噻吩-2-基)-1,3-噁唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯 (200mg)、二甲基胺 (2M 四氫呋喃溶液、2mL) 及 N-甲基吡咯啉酮 (4mL) 的混合物在 80°C 進行 3 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水進行洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 及矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。將所得之化合物與乙醇 (2mL) 及四氫呋喃 (2mL) 混合，加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (1mL) 在室溫中進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入 1M 鹽酸 (1mL) 及水，將混合物以氯仿/異丙醇萃取，將有機層以水及飽和食鹽水進行洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下進行濃縮。於所得之化合物的乙酸乙酯的混合物中加入氯化氫 (4M 乙酸乙酯溶液、1mL)。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入乙酸乙酯。過濾固體後得到 3-{ (2R)-4-[5-({ 4-(4-氯噻吩-2-基)-5-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-噁唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基]-2-甲基哌嗪-1-基 } 丙烷酸二鹽酸鹽

(33mg) 的固體。

[0142]

實施例 6

將乙基 3-[4- (5- { [4- (4,5-二甲基噻吩-2-基) -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌嗪-1-基]丙酸酯 (400mg) 、 (2R) -2-甲基吡咯烷 (273mg) 、 36% 甲醛水溶液 (0.5mL) 及乙酸 (8mL) 的混合物在 60℃ 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下進行濃縮。於殘渣加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

於將所得之化合物 (452mg) 與乙醇 (4mL) 及四氫呋喃 (4mL) 的混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (4mL) ，在 50℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1M 鹽酸 (4mL) 及水。將混合物以氯仿/異丙醇/四氫呋喃進行萃取，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。於所得之化合物與四氫呋喃 (20mL) 之混合物中加入氯化氫 (4M 二噁烷溶液、2mL) 。將混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二乙基醚 (20mL) 。過濾固體後得到 3-[4- (5- { [4- (4,5-二甲基噻吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌嗪-1-基]丙烷酸三鹽酸鹽 (440mg) 的固體。

[0143]

實施例 7

於 N- (4-[4- 乙 氧 基 -3- (三 氟 甲 基) 苯 基]-5- { [(2R) -2-甲 基 吡 咯 烷 -1-基]甲 基 } -1,3-噻 唑 -2-基) -5-[(2R) -2- 甲 基 哌 嗪 -1- 基]吡 嗪 -2- 羧 醯 胺 三 鹽 酸 鹽 (300mg) 及 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 (5mL) 的 混 合 物 中 加 入 碳酸 鉀 (300mg) 及 3-溴 丙 烷 酸 乙 基 (0.25mL) , 在 60℃ 進 行 1.5 小 時 攪 拌 。 其 後 , 於 反 應 混 合 物 中 加 入 碳酸 鉀 (300mg) 及 3-溴 丙 烷 酸 乙 基 (0.25mL) , 在 60℃ 進 行 1.5 小 時 攪 拌 。 再 次 於 反 應 混 合 物 中 加 入 碳酸 鉀 (300mg) 及 3-溴 丙 烷 酸 乙 基 (0.25mL) , 在 60℃ 進 行 1 小 時 攪 拌 。 將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 , 加 入 水 , 以 乙 酸 乙 酯 進 行 萃 取 。 將 有 機 層 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 減 壓 下 進 行 濃 縮 。 將 殘 渣 以 鹼 性 矽 膠 管 柱 層 析 法 (己 烷 -乙 酸 乙 酯) 進 行 純 化 。 於 所 得 之 化 合 物 (151mg) 與 四 氫 呋 喃 (2mL) 及 乙 醇 (2mL) 的 混 合 物 中 加 入 1M 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (1mL) , 在 50℃ 進 行 30 分 鐘 攪 拌 。 將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 , 加 入 1M 鹽 酸 (1mL) 及 水 (15mL) , 以 氯 仿 /異 丙 醇 進 行 萃 取 。 將 有 機 層 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 減 壓 下 進 行 濃 縮 。 於 所 得 之 化 合 物 與 四 氫 呋 喃 (10mL) 的 混 合 物 中 加 入 氫 化 氫 (4M 二 噁 烷 溶 液 、 2mL) 。 將 反 應 混 合 物 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 , 於 殘 渣 加 入 二 乙 基 醚 。 過 濾 固 體 後 得 到 3-[(3R) -4- { 5-[(4-[4-乙 氧 基 -3- (三 氟 甲 基) 苯 基]-5- { [(2R) -2-甲 基 吡 咯 烷 -1-

基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸三鹽酸鹽(142mg)的固體。

[0144]

實施例 8

於 N-(4-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-羧醯胺三鹽酸鹽(381mg)與 N,N-二甲基甲醯胺(8mL)的混合物中加入碳酸鉀(390mg)，在室溫進行 10 分鐘攪拌。於反應混合物加入溴乙酸乙酯(0.09mL)，在室溫進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物加入溴乙酸乙酯(0.09mL)，在室溫進一步進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)進行純化。

於所得之化合物(211mg)與四氫呋喃(3mL)及乙醇(3mL)的混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液(1.5mL)，在 50℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1M 鹽酸(1.5mL)及水(15mL)，以氯仿/異丙醇進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣與四氫呋喃(10mL)混合，加入氯化氫(4M 二噁烷溶液、2mL)。將混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二乙基醚。過濾固體後得到[(3R)-4-{5-[4-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-

2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}-3-甲基哌嗪-1-基]乙酸三鹽酸鹽 (185mg)。

[0145]

實施例 9

於 5-[(二乙基胺基) 甲基]-4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (820mg)、三乙基胺 (2mL) 及環戊基甲基醚 (16mL) 的混合物中加入 5-氯吡嗪-2-羰基氯化物 (590mg)，在室溫下進行 20 小時攪拌。於反應混合物中加入水 (50mL)，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後，得到固體 (1.0g)。於所得之化合物 (200mg) 及 N-甲基吡咯啉酮 (4mL) 的混合物中加入乙基 3-[(2R) -2-甲基哌嗪-1-基]丙酸酯二鹽酸鹽 (168mg) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (0.5mL)，在 80℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及乙酸乙酯。分離有機層，以水及飽和食鹽水進行洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將所得之化合物以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

於所得之化合物 (249mg)、乙醇 (4mL) 及四氫呋喃 (4mL) 的混合物中加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (2mL)，在 50℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1M 鹽酸 (2mL) 及水 (20mL)。將混合物以氯仿/異丙醇進行萃取，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下進行濃縮。將殘渣與四氫呋喃 (10mL) 混

合，加入氯化氫（4M 二噁烷溶液、2mL）。將混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入二乙基醚。過濾固體後得到 3- { (2R) -4-[5- ({ 5-[(二乙基胺基) 甲基]-4-[3-氟-5-(三氟甲基) 苯基]-1,3-噁唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基]-2-甲基哌嗪-1-基 } 丙烷酸二鹽酸鹽 (251mg) 的固體。

[0146]

實施例 144

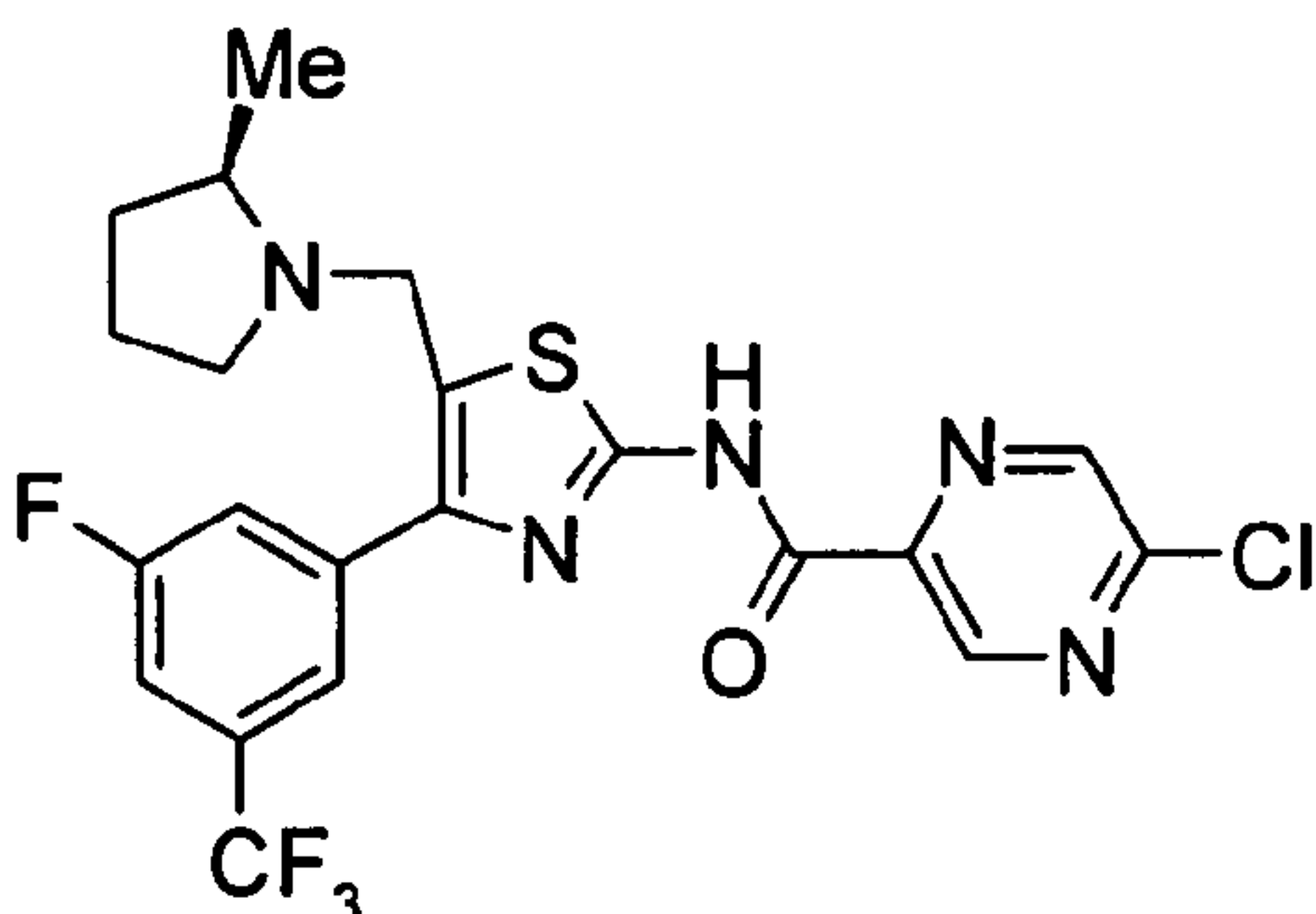
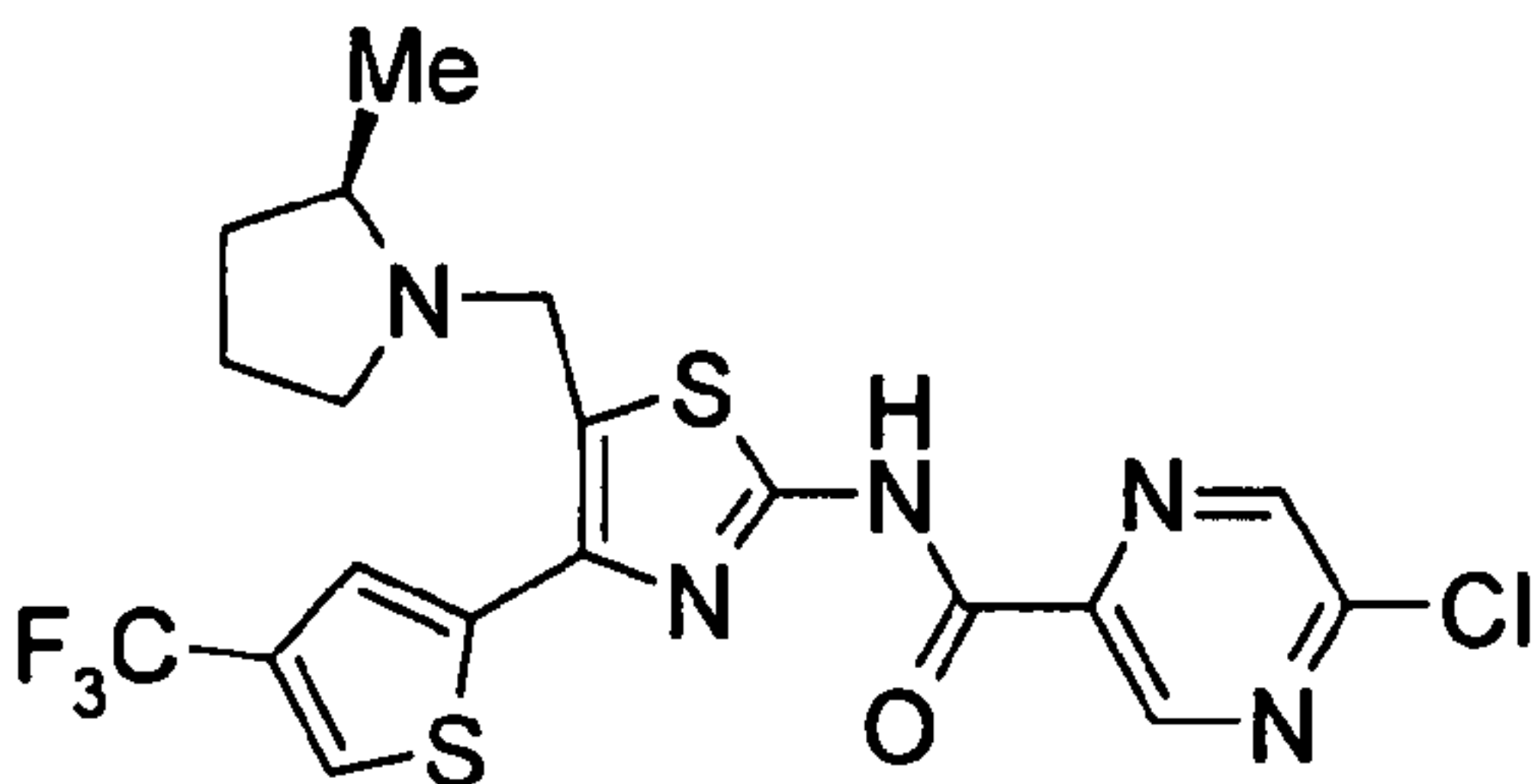
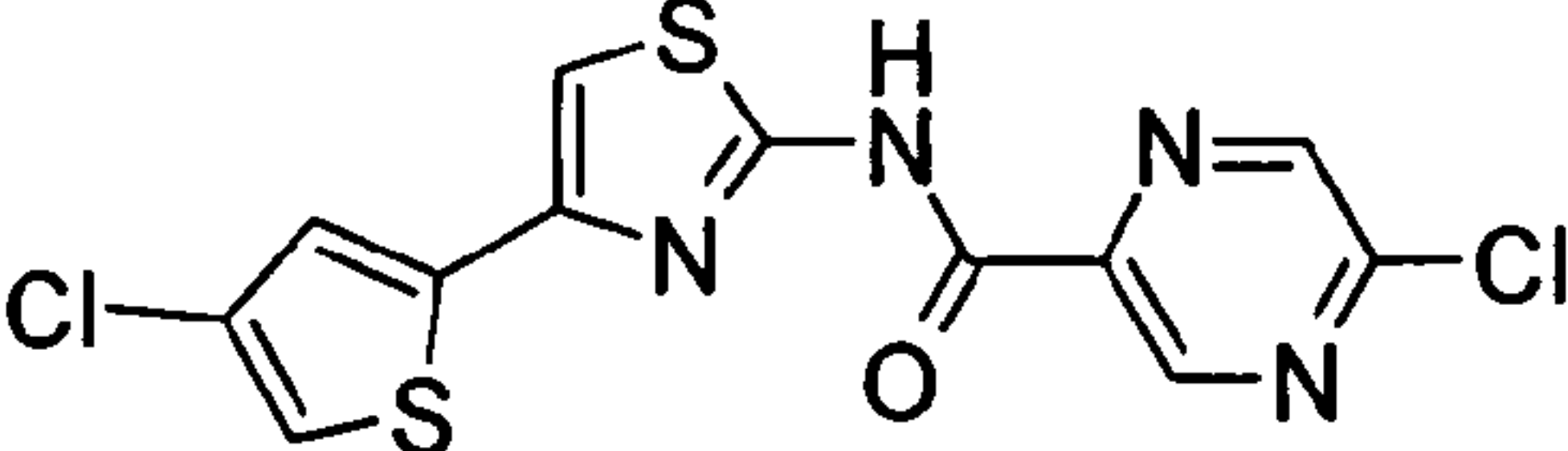
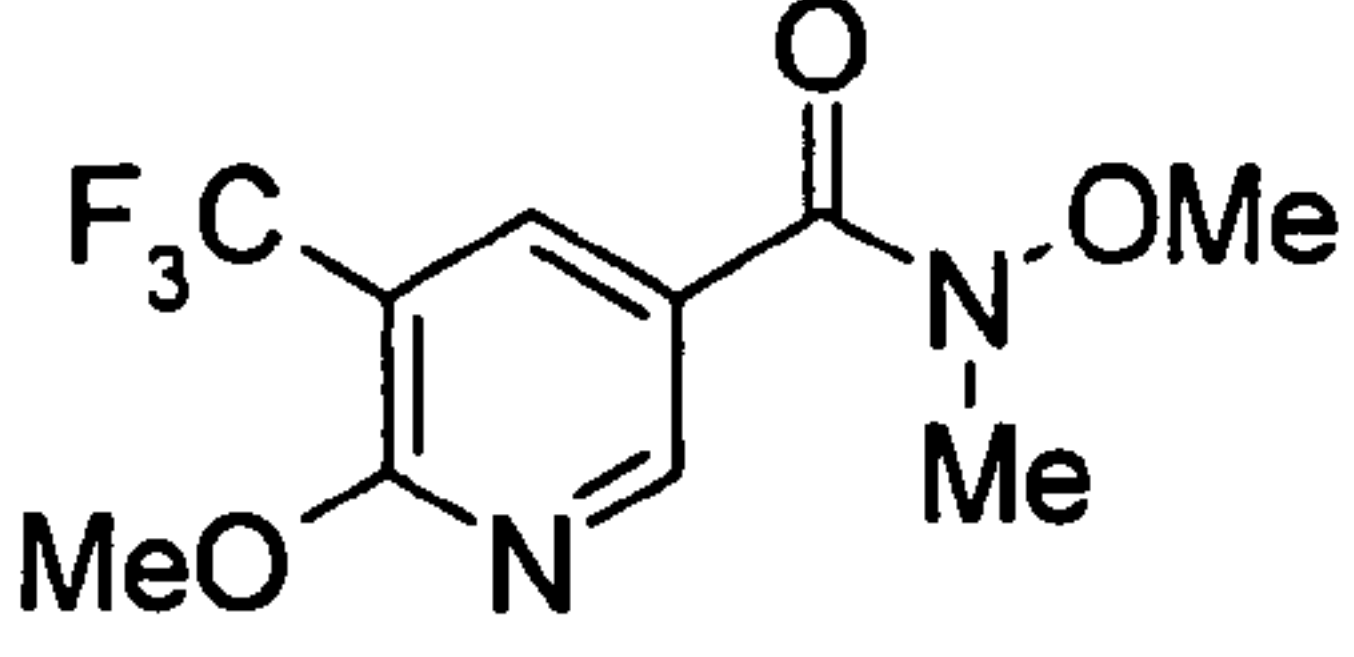
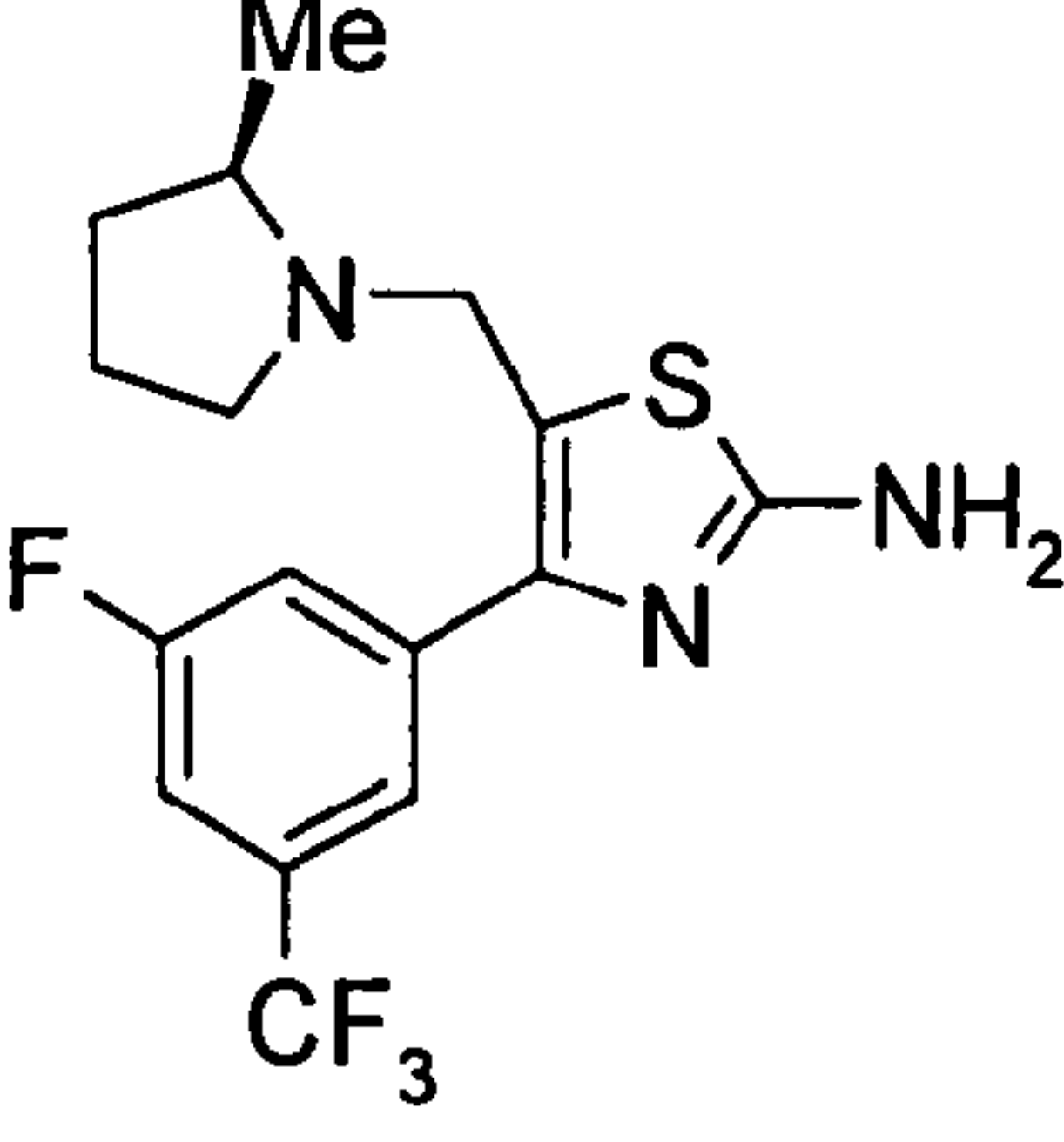
將 3-[(2S) -4- (5- { [4- (4-氯噁吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噁唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基] 丙烷酸 (500mg) 及馬來酸 (148mg) 使用 2-丁酮 (0.5mL) 及二甲基亞砷 (0.5mL)，在 60℃ 攪拌下使其溶解。於該溶液中加入 2-丁酮 (4.0mL)，在 60℃ 進行 30 分鐘攪拌。其後，慢慢冷卻至室溫，在室溫進行 16 小時攪拌。取出析出之固體，在減壓下進行乾燥後得到 3-[(2S) -4- (5- { [4- (4-氯噁吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噁唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基] 丙烷酸二馬來酸鹽 (378mg) 的白色固體。

在本實施例所得之結晶以粉末 X 線衍射得知其為於 2θ (°) 5.7、6.6、10.5、12.0、13.3、15.8、16.6、17.3、19.0 及 26.2 具有吸收峰者。

[0147] 與上述製造例或者實施例的相同方法下，製造出後述表所示製造例及實施例之化合物。

[0148]

[表5]

PEx	Structure
1	
2	
3	
4	
5	

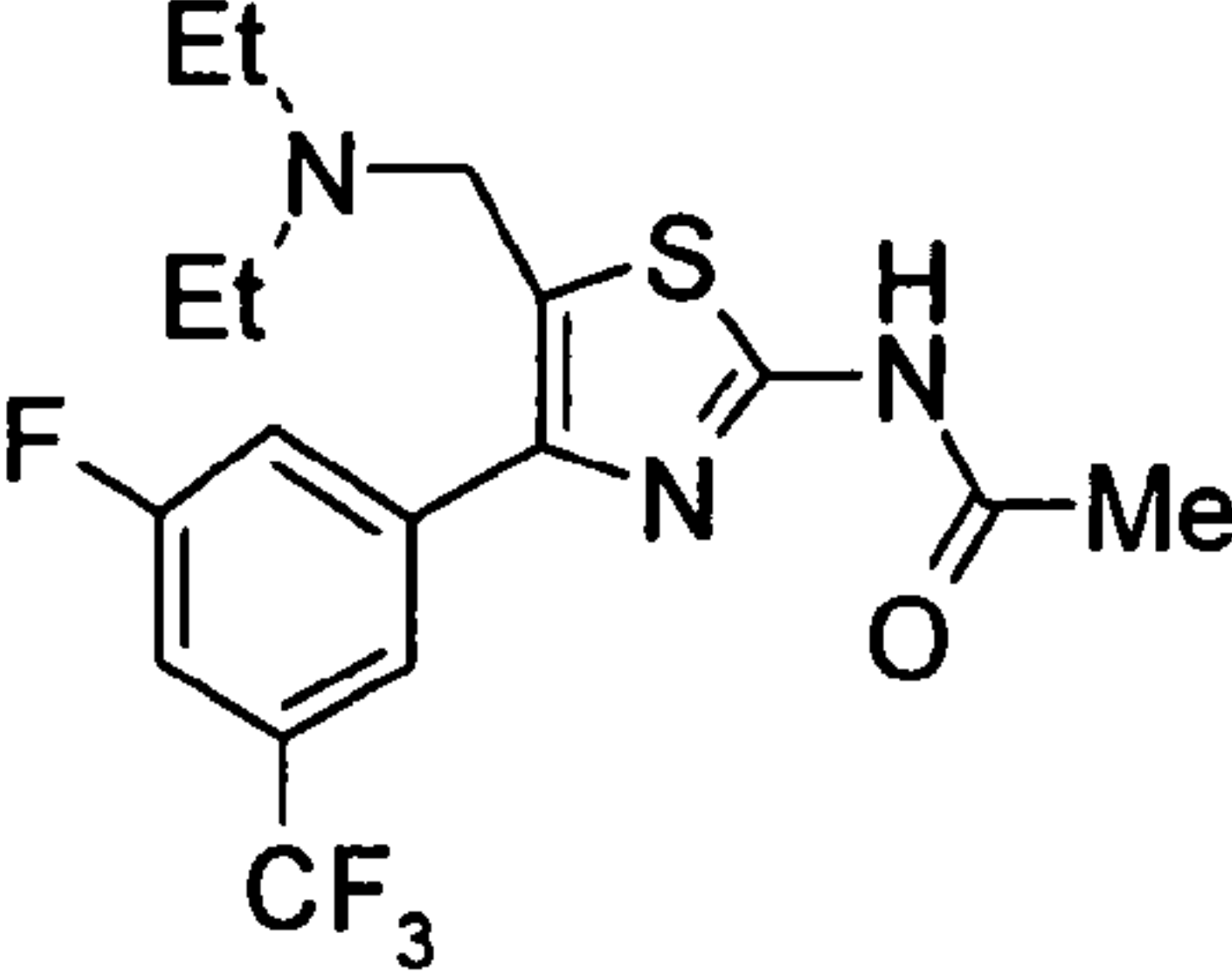
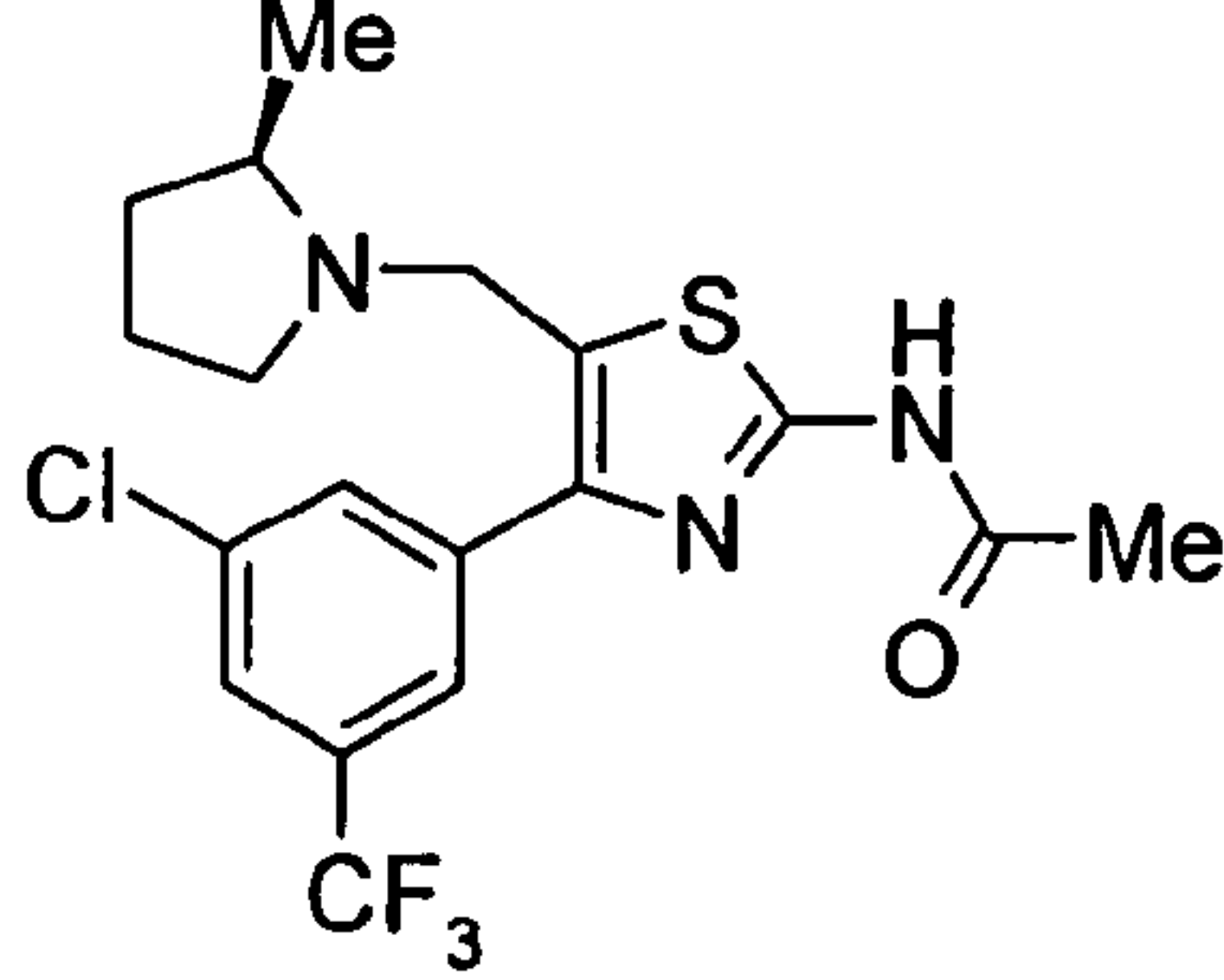
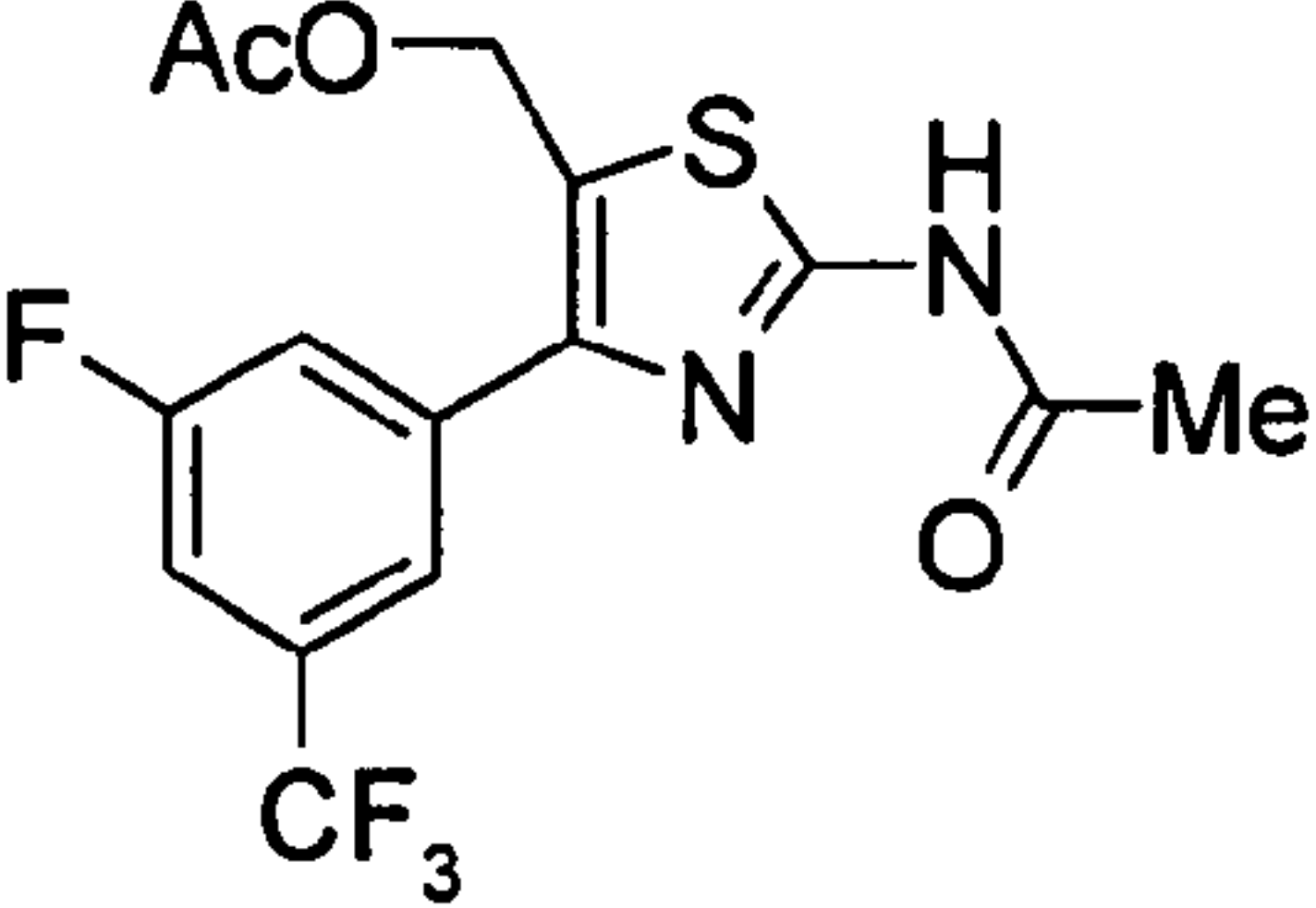
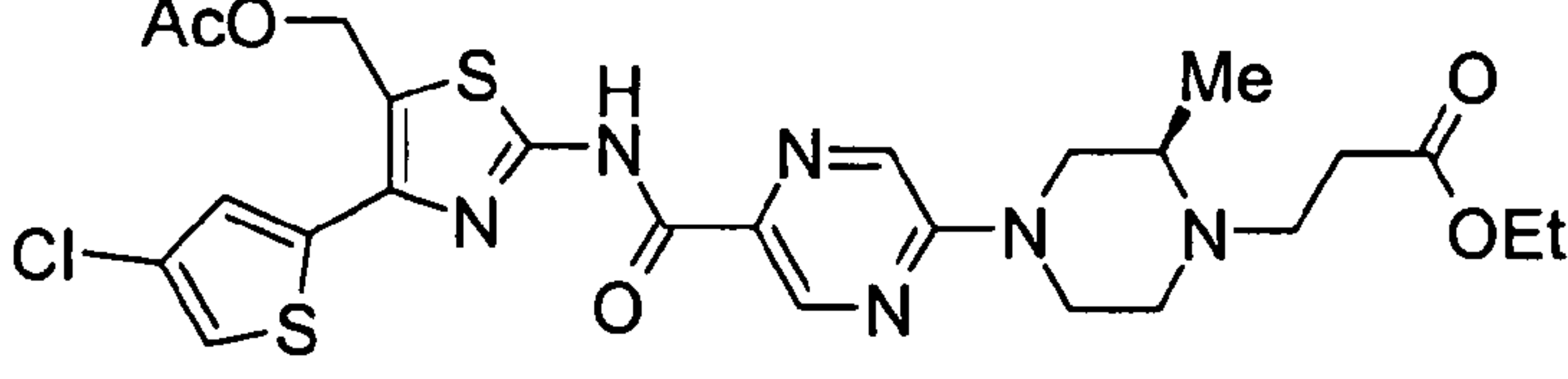
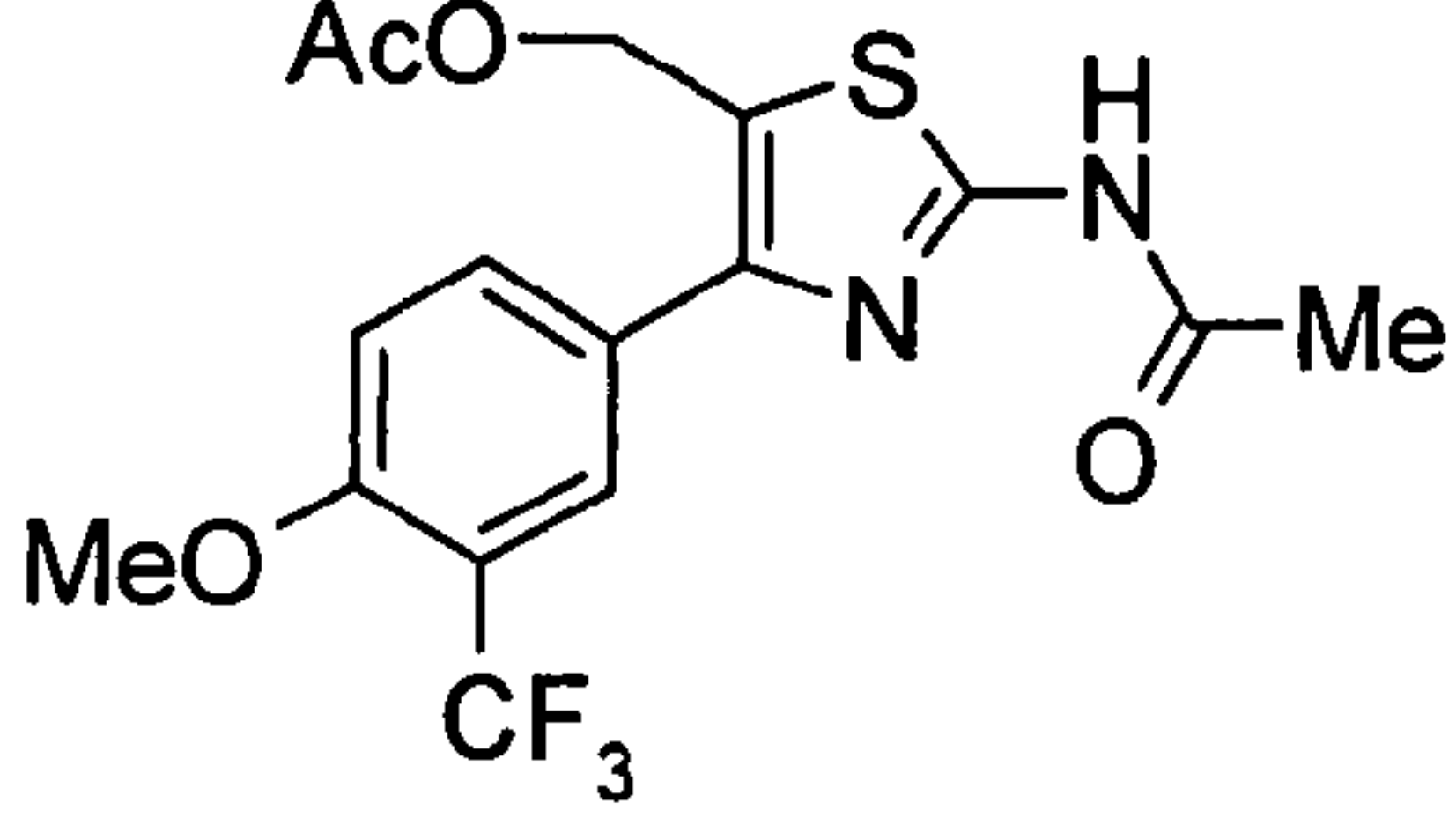
[0149]

[表6]

PEx	Structure
6	
7	
8	
9	
10	

[0150]

[表7]

PEx	Structure
11	
12	
13	
14	
15	

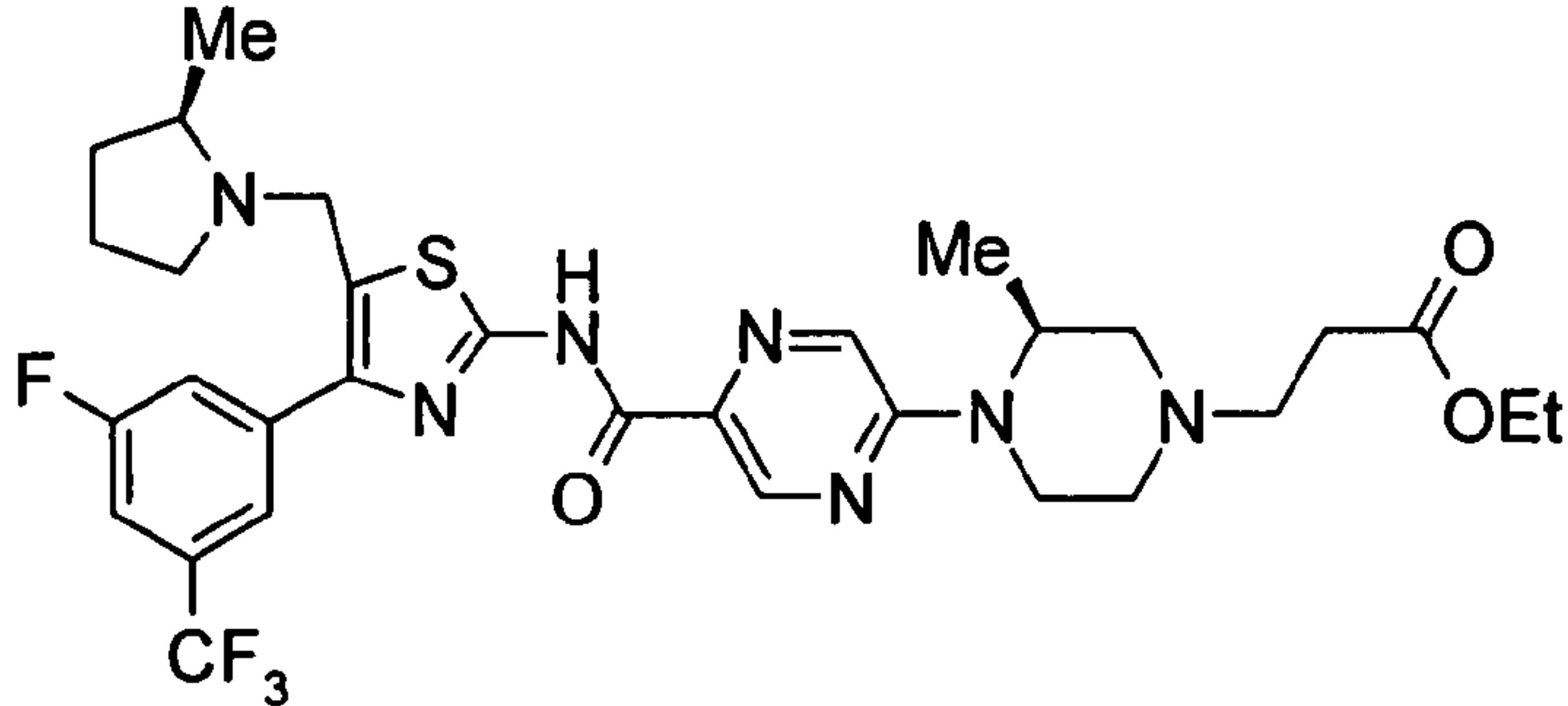
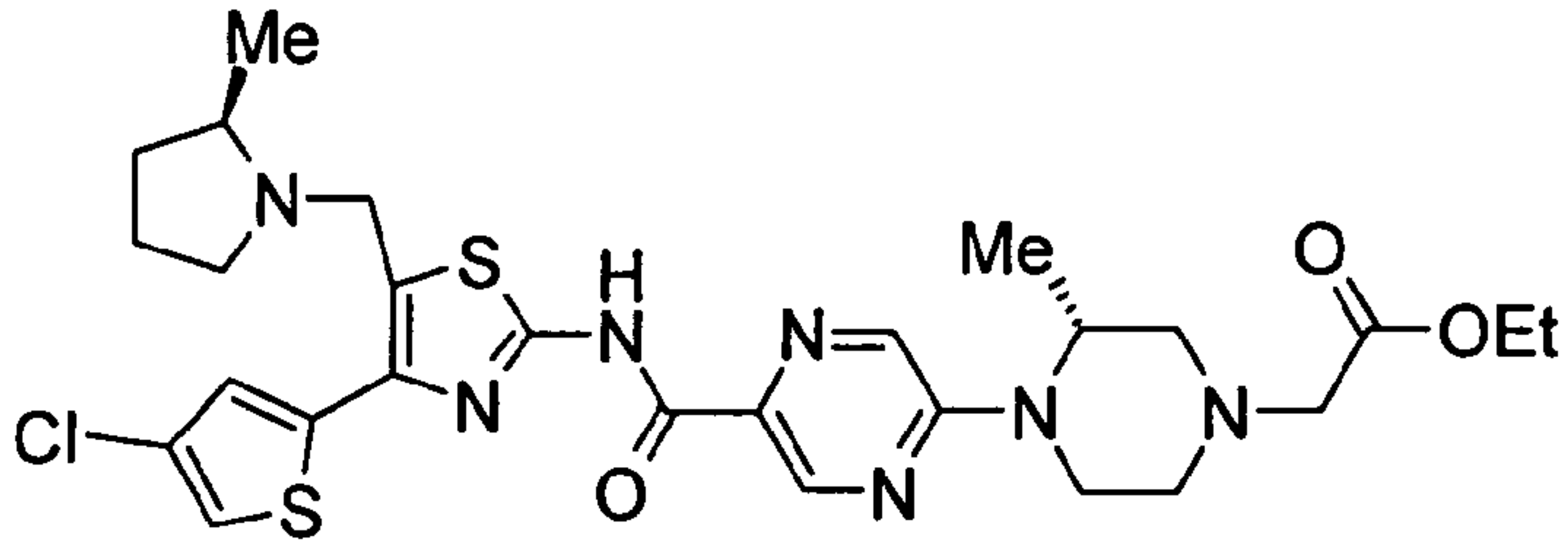
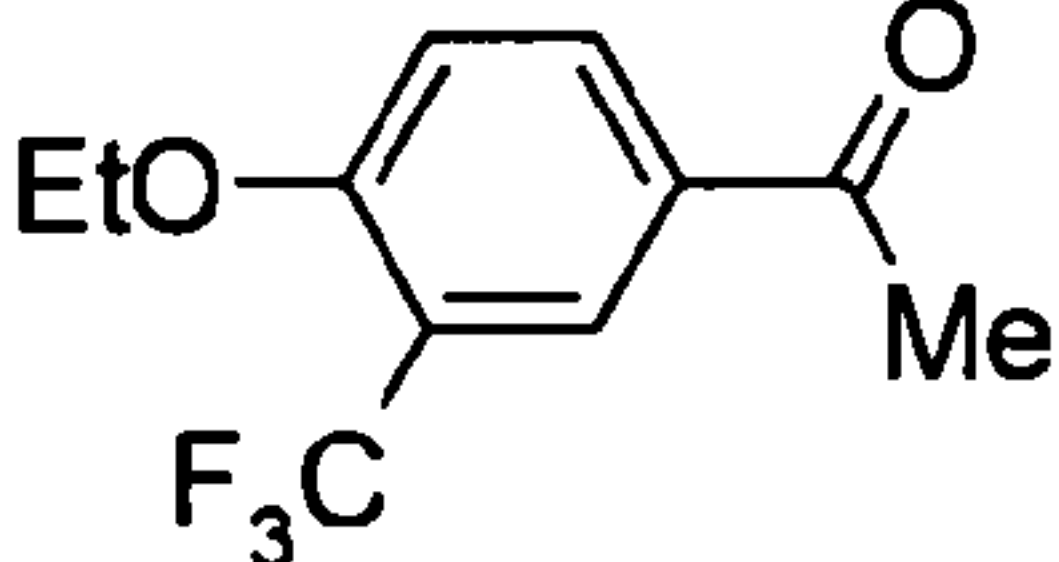
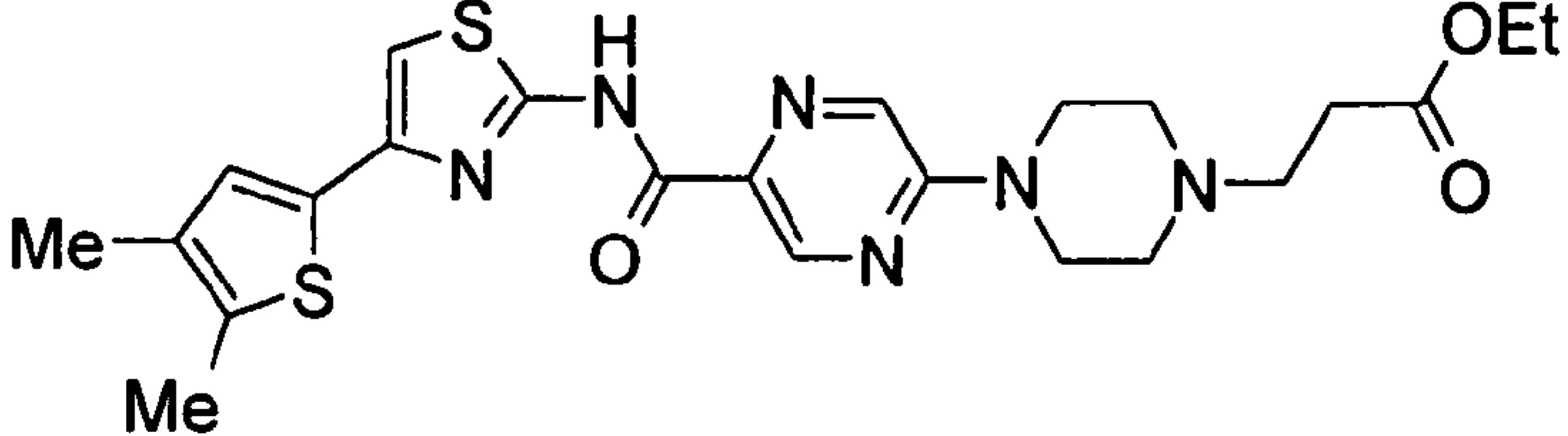
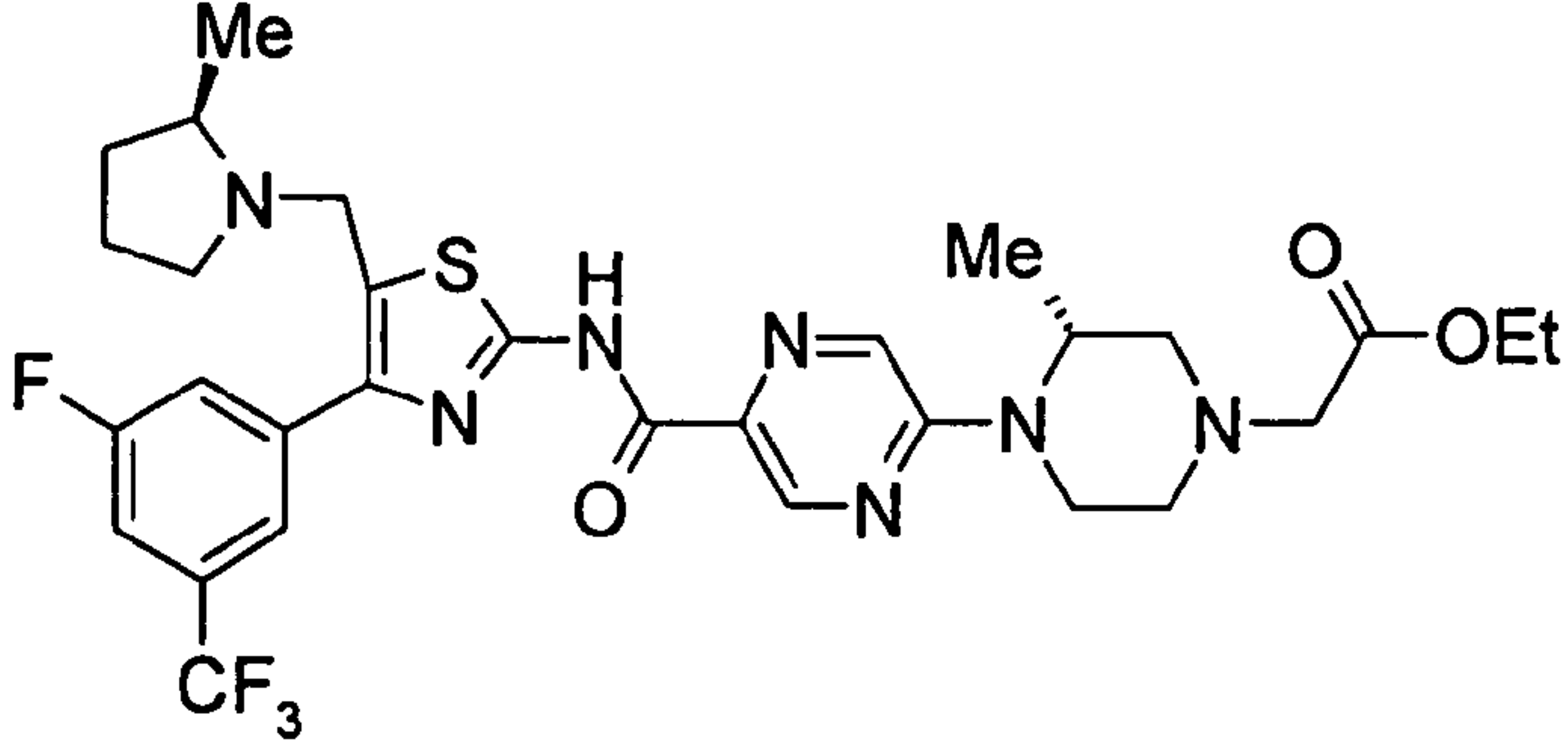
[0151]

[表8]

PEx	Structure
16	
17	
18	
19	
20	

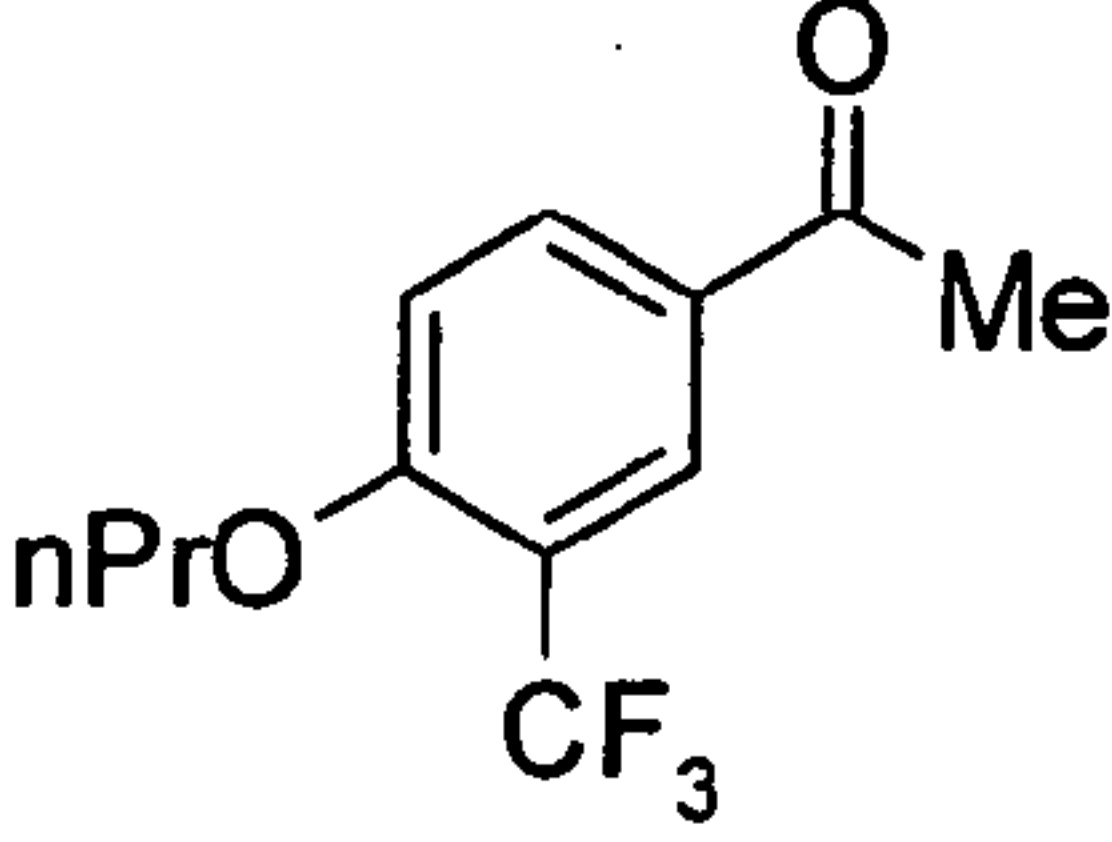
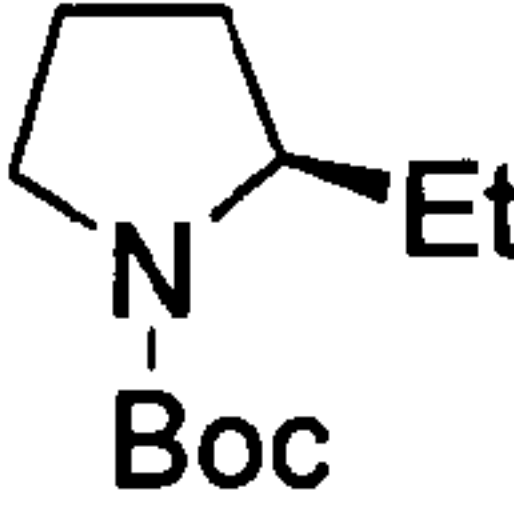
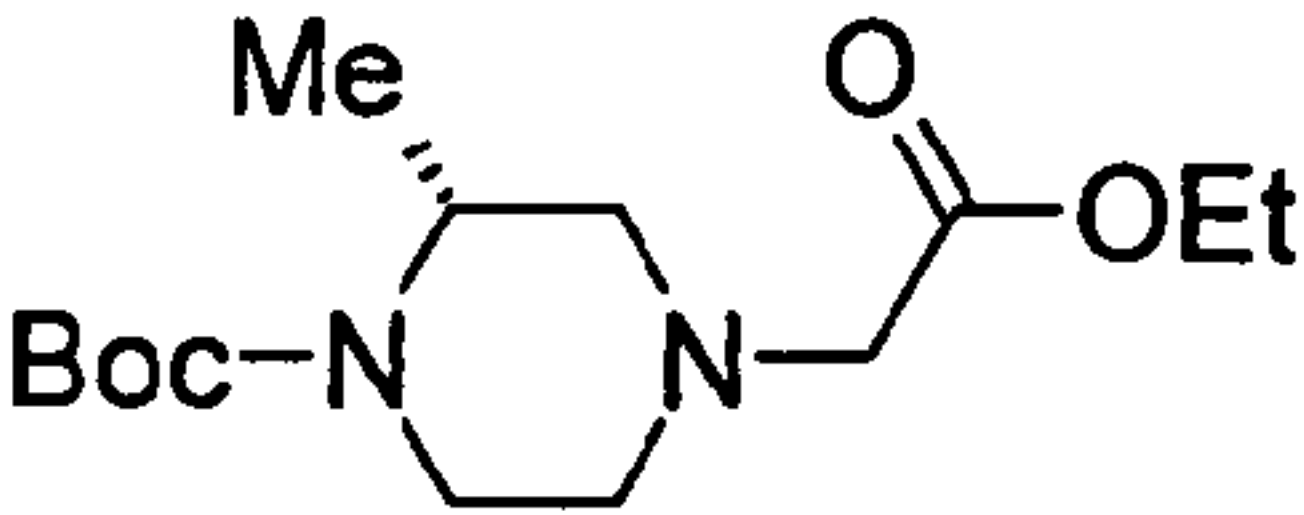
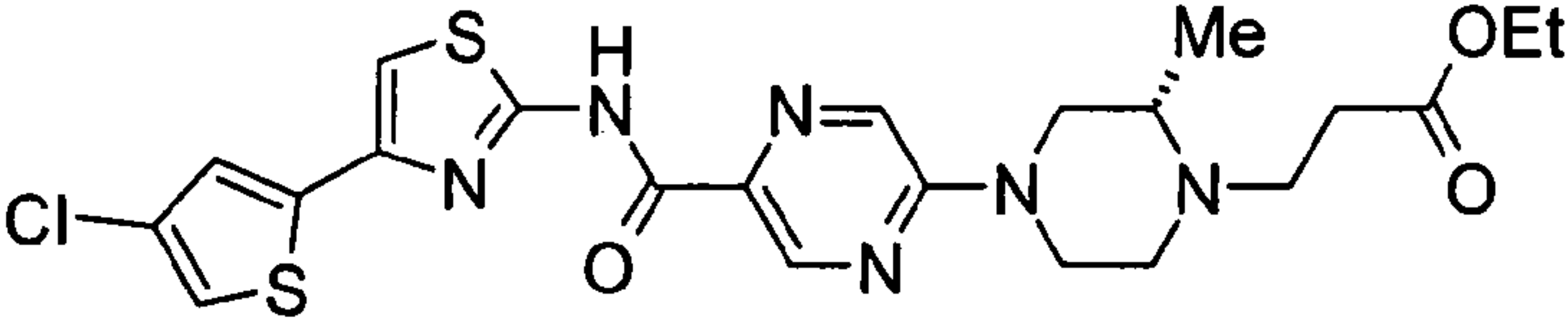
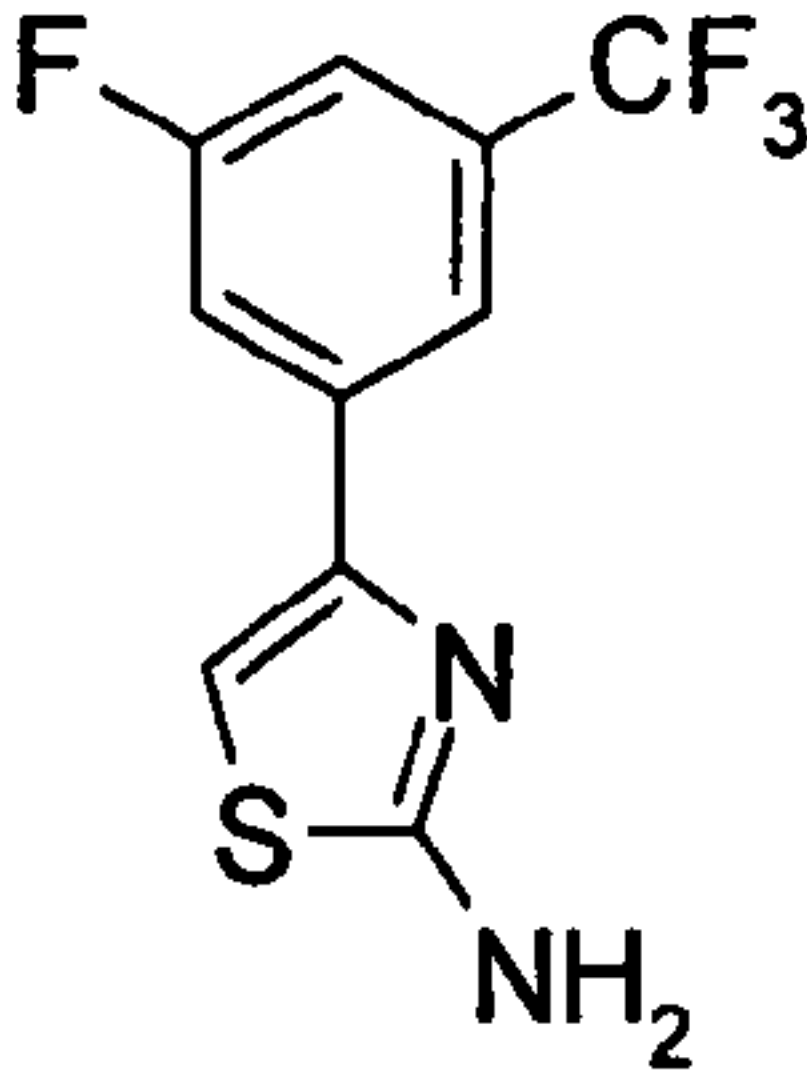
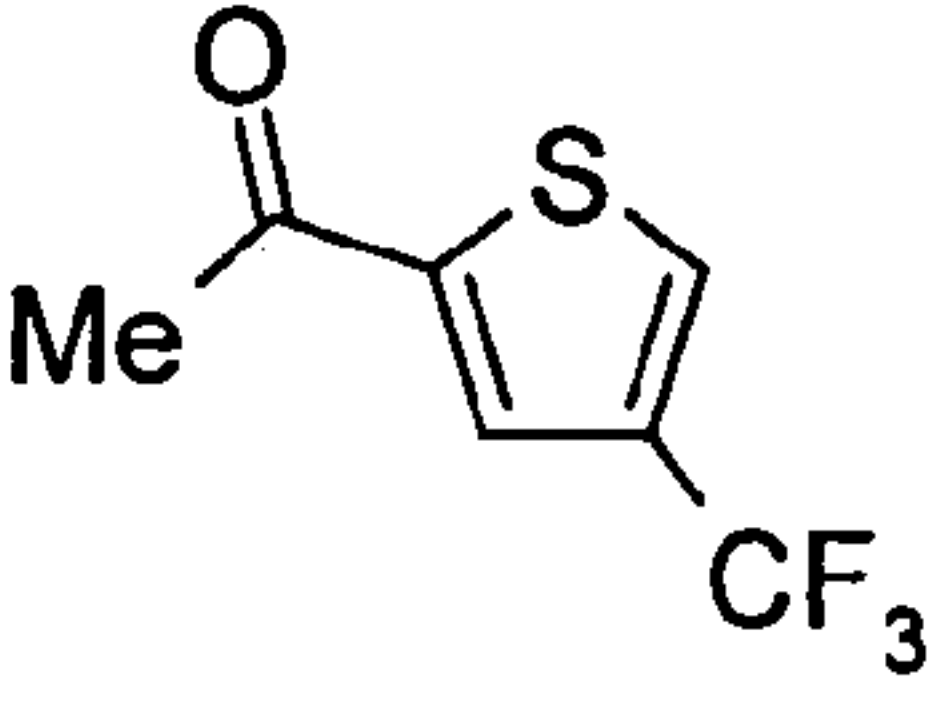
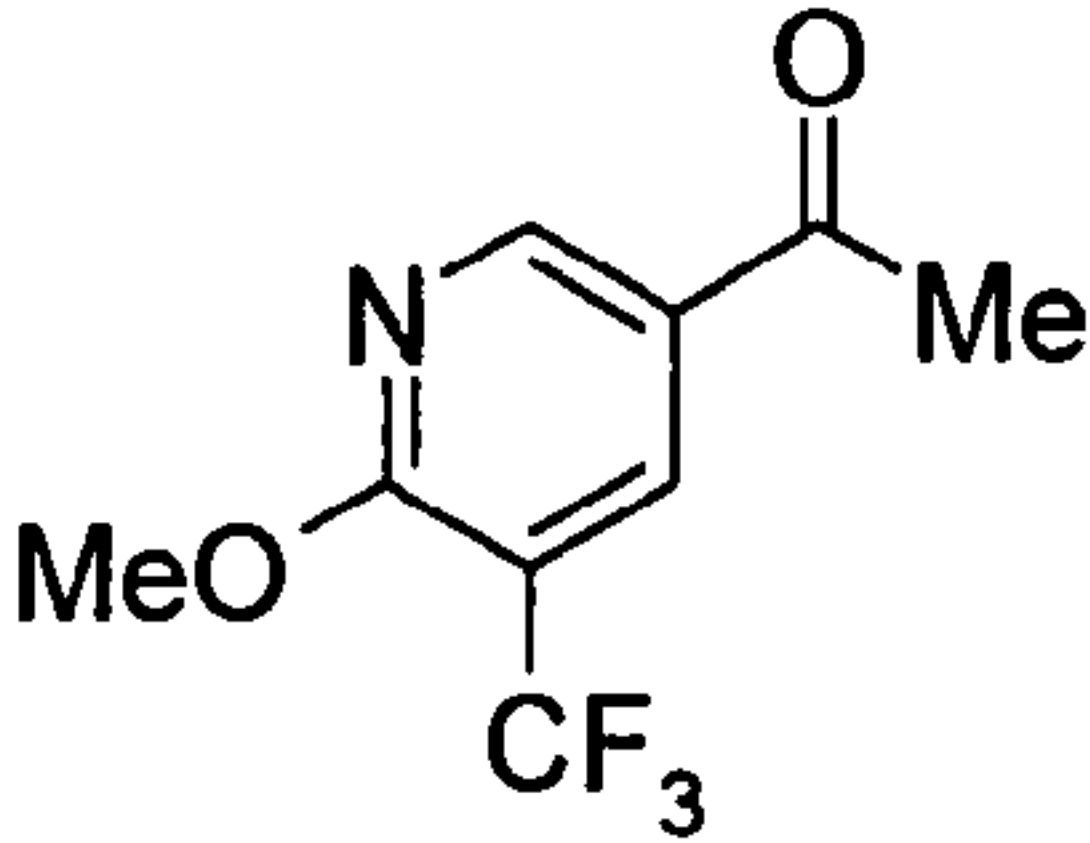
[0152]

[表9]

PEx	Structure
21	
22	
23	
24	
25	

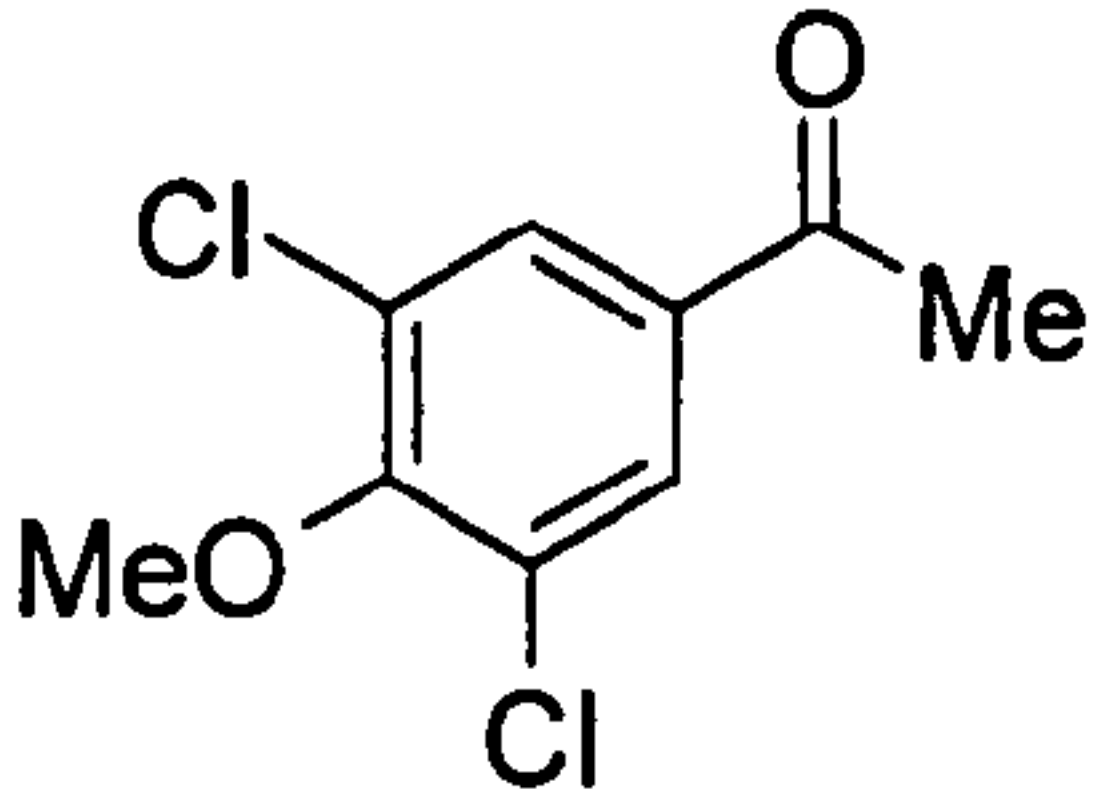
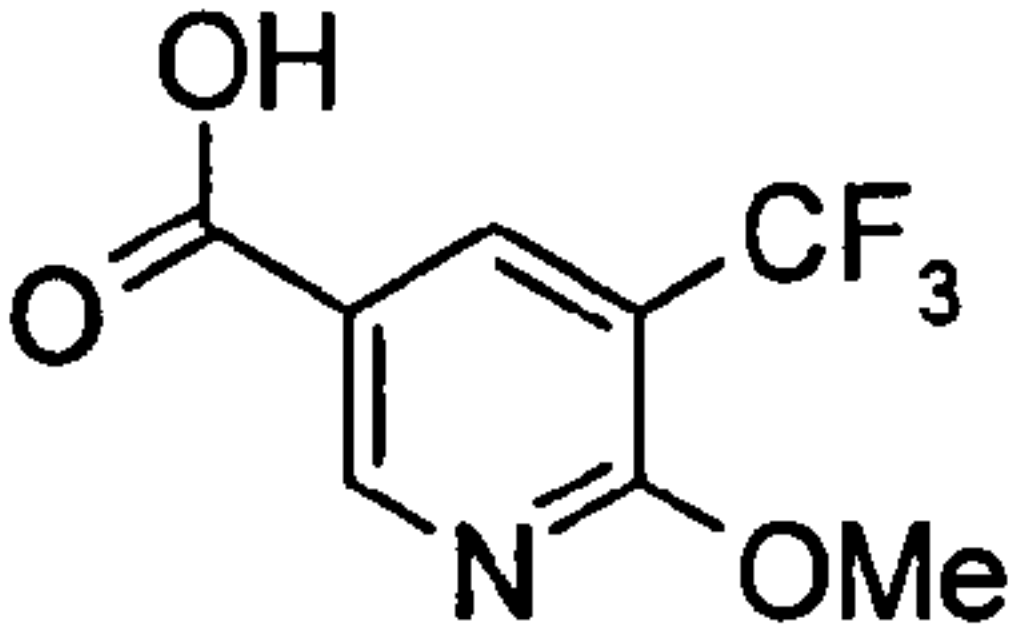
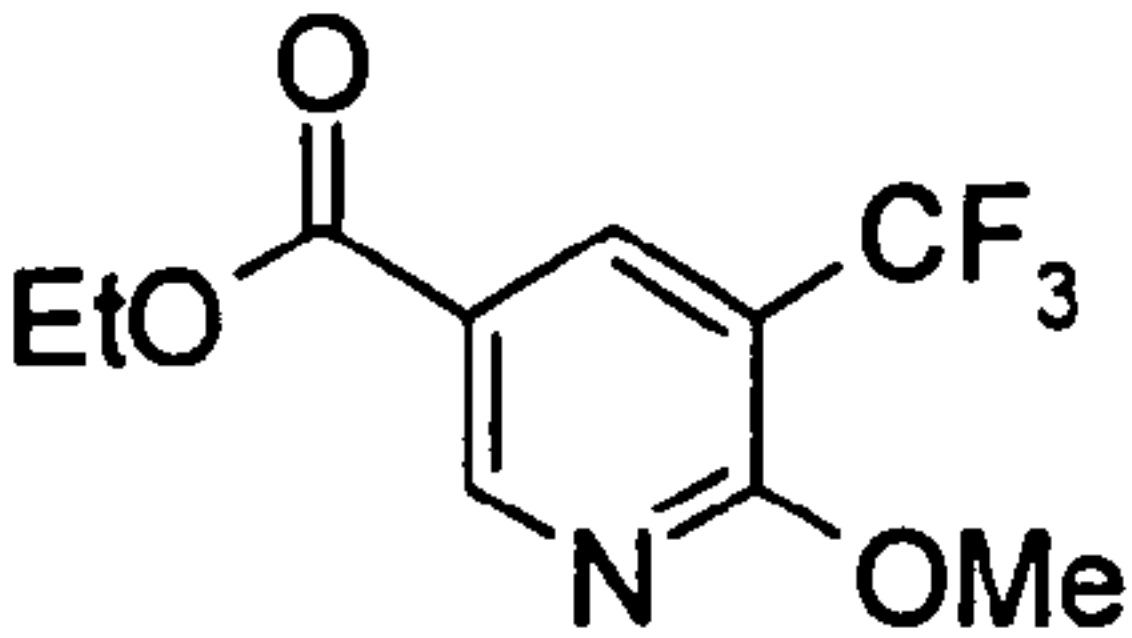
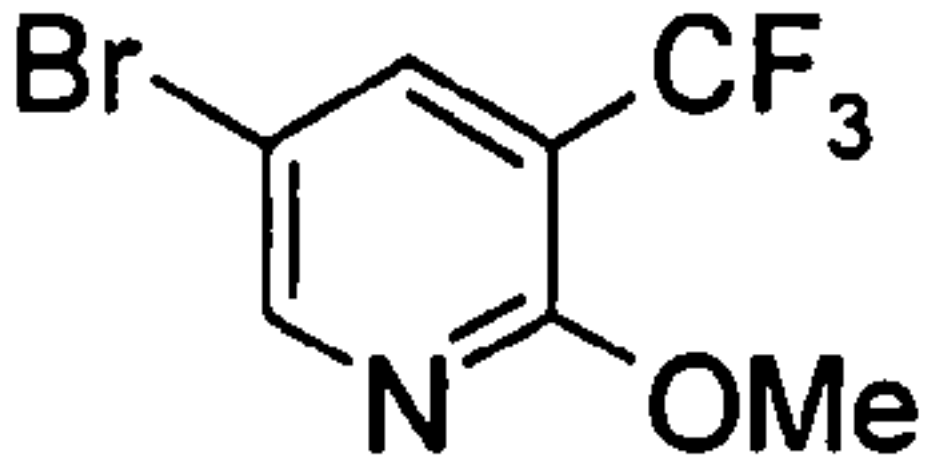
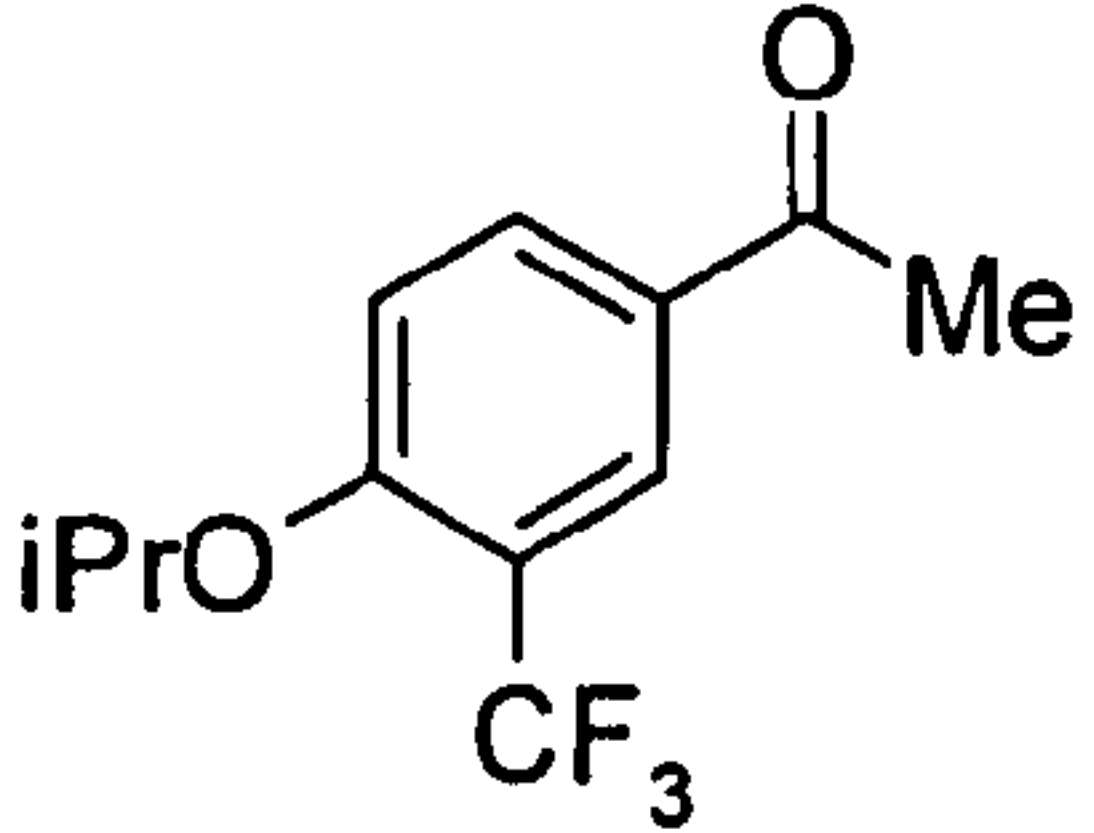
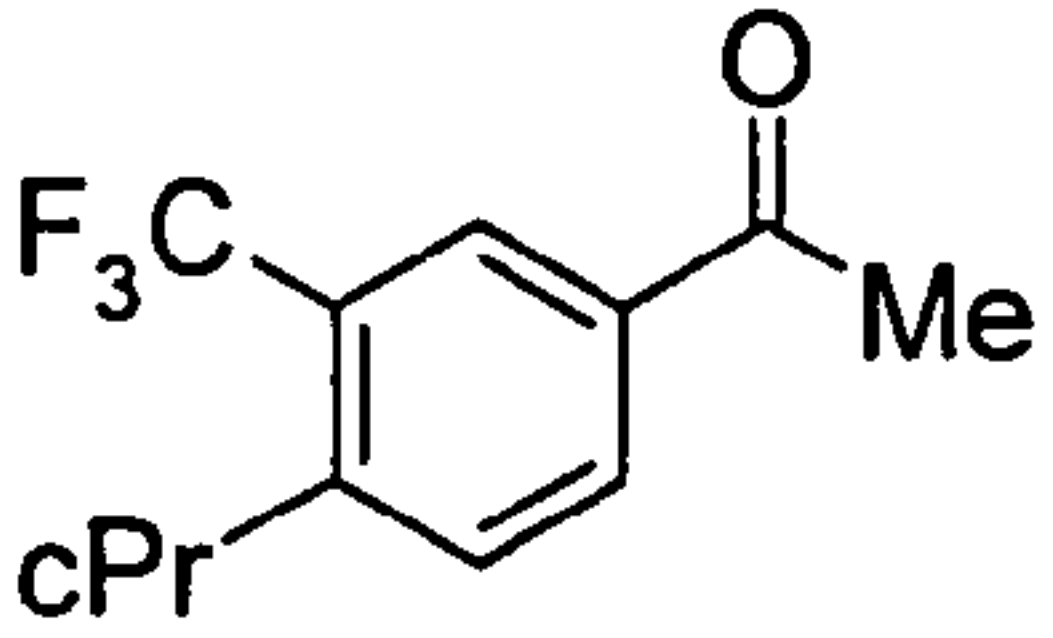
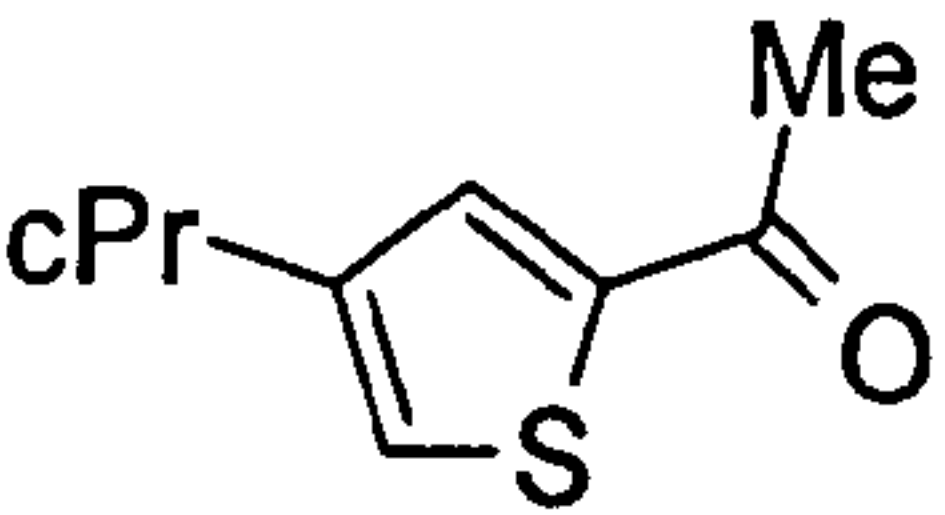
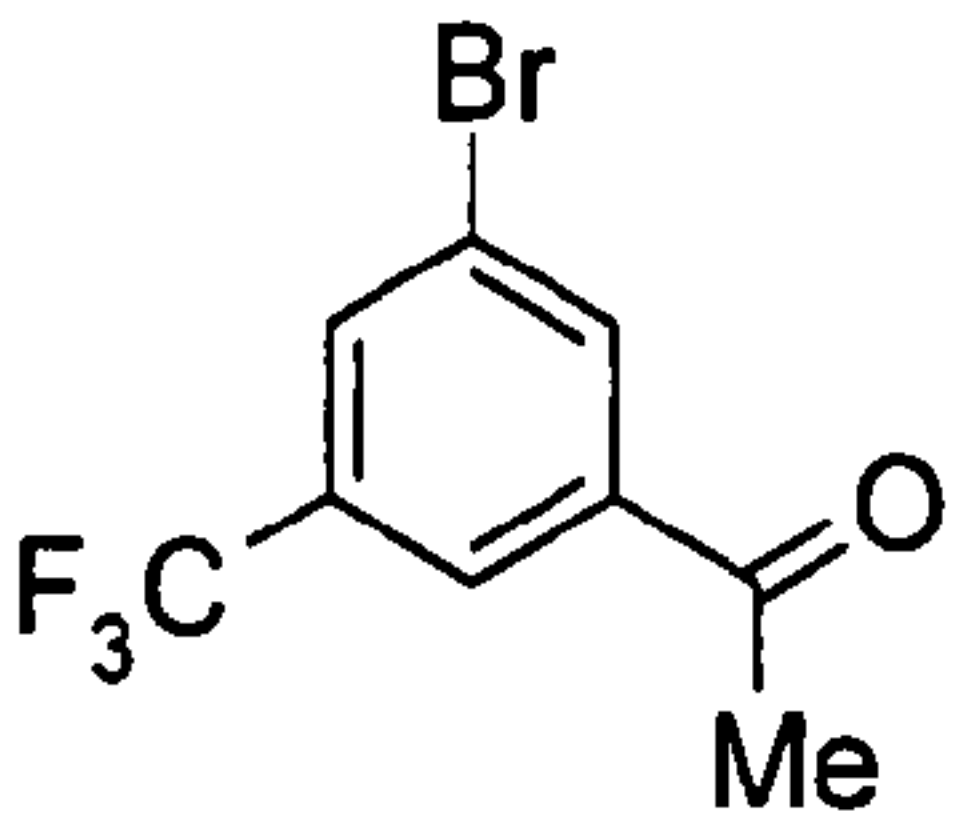
[0153]

[表10]

PEx	Structure
26	 <chem>CC(=O)c1ccc(C(F)(F)F)c(OCC)c1</chem>
27	 <chem>CC[C@H]1CCCN1C(=O)OC(C)(C)C</chem>
28	 <chem>CCOC(=O)CN1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
29	 <chem>CCOC(=O)CN1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4nc5cc(Cl)cc5s4)c2</chem>
30	 <chem>Nc1nc2cc(s1)c2c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3</chem>
31	 <chem>CC(=O)c1cc(C(F)(F)F)cs1</chem>
32	 <chem>CC(=O)c1cc(OC)c(C(F)(F)F)cc1</chem>

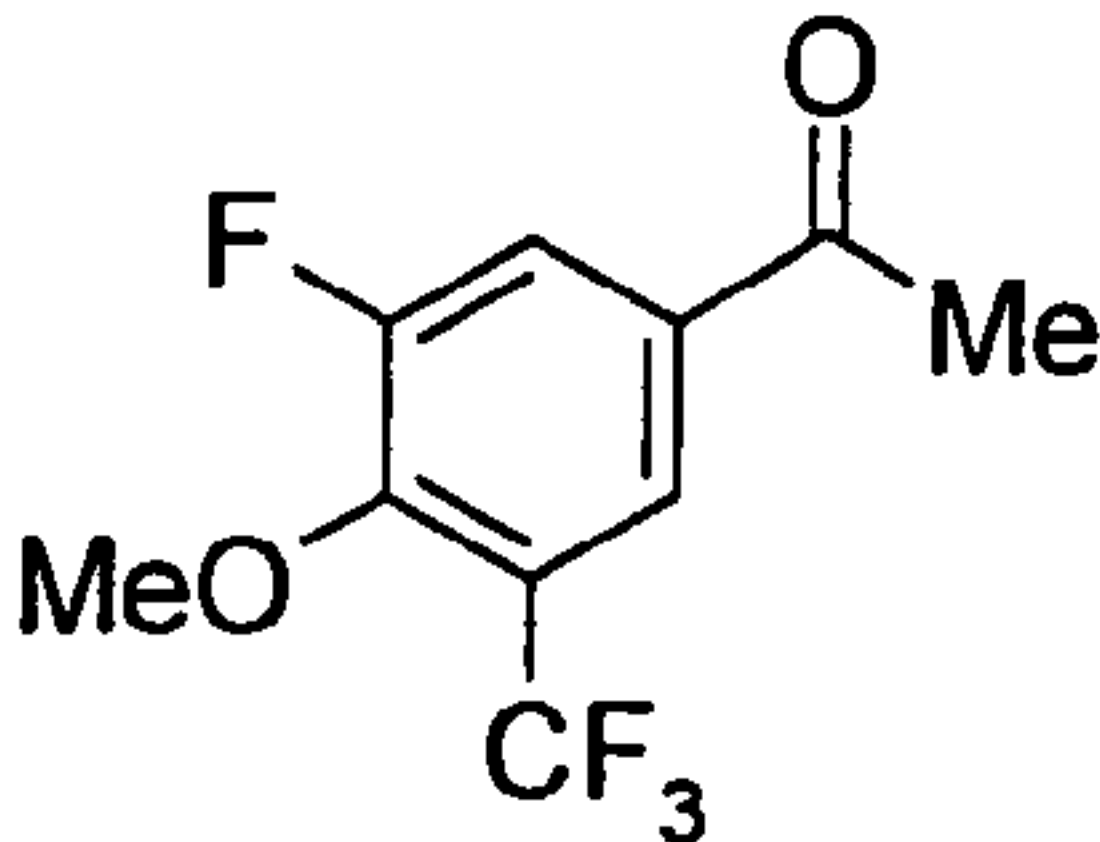
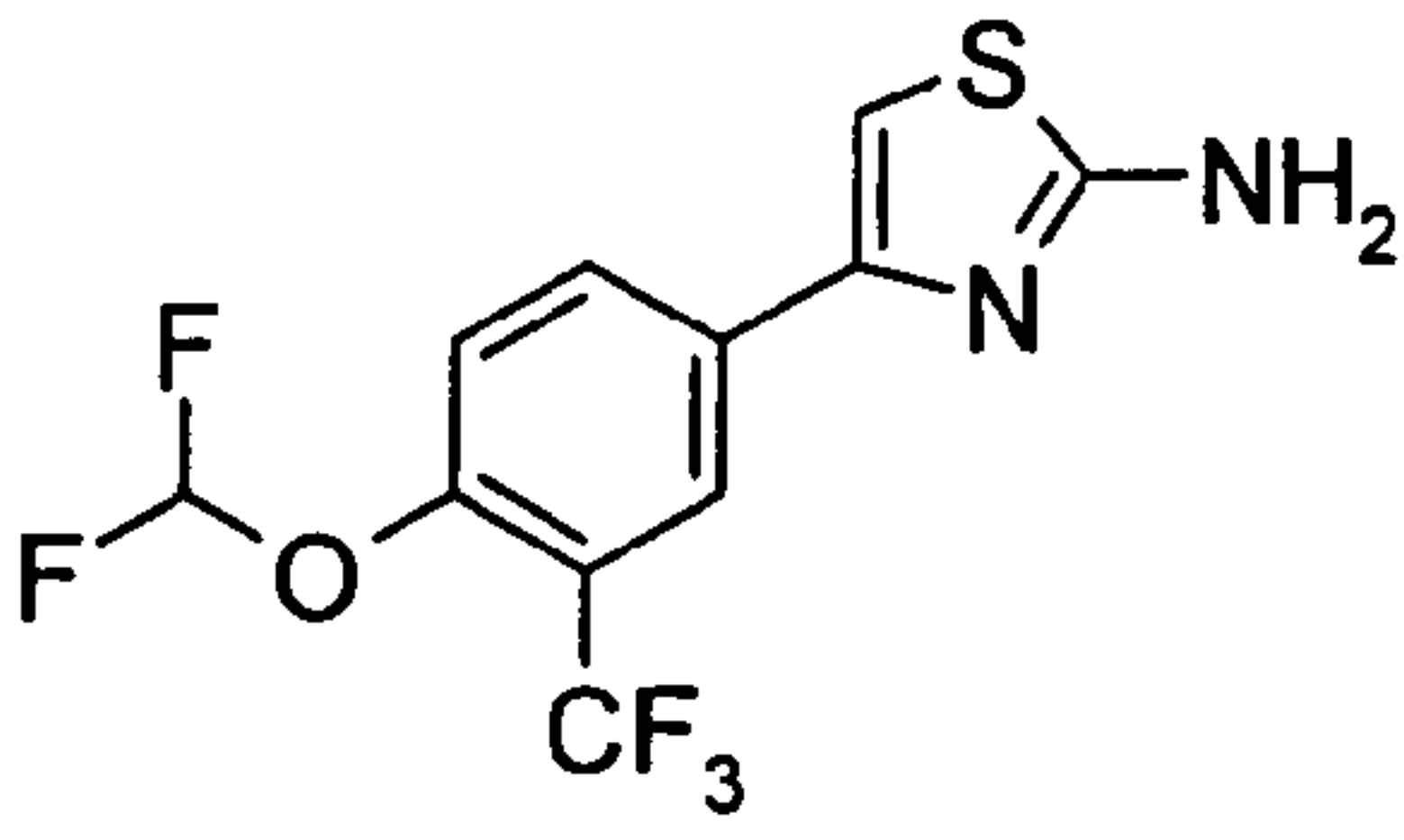
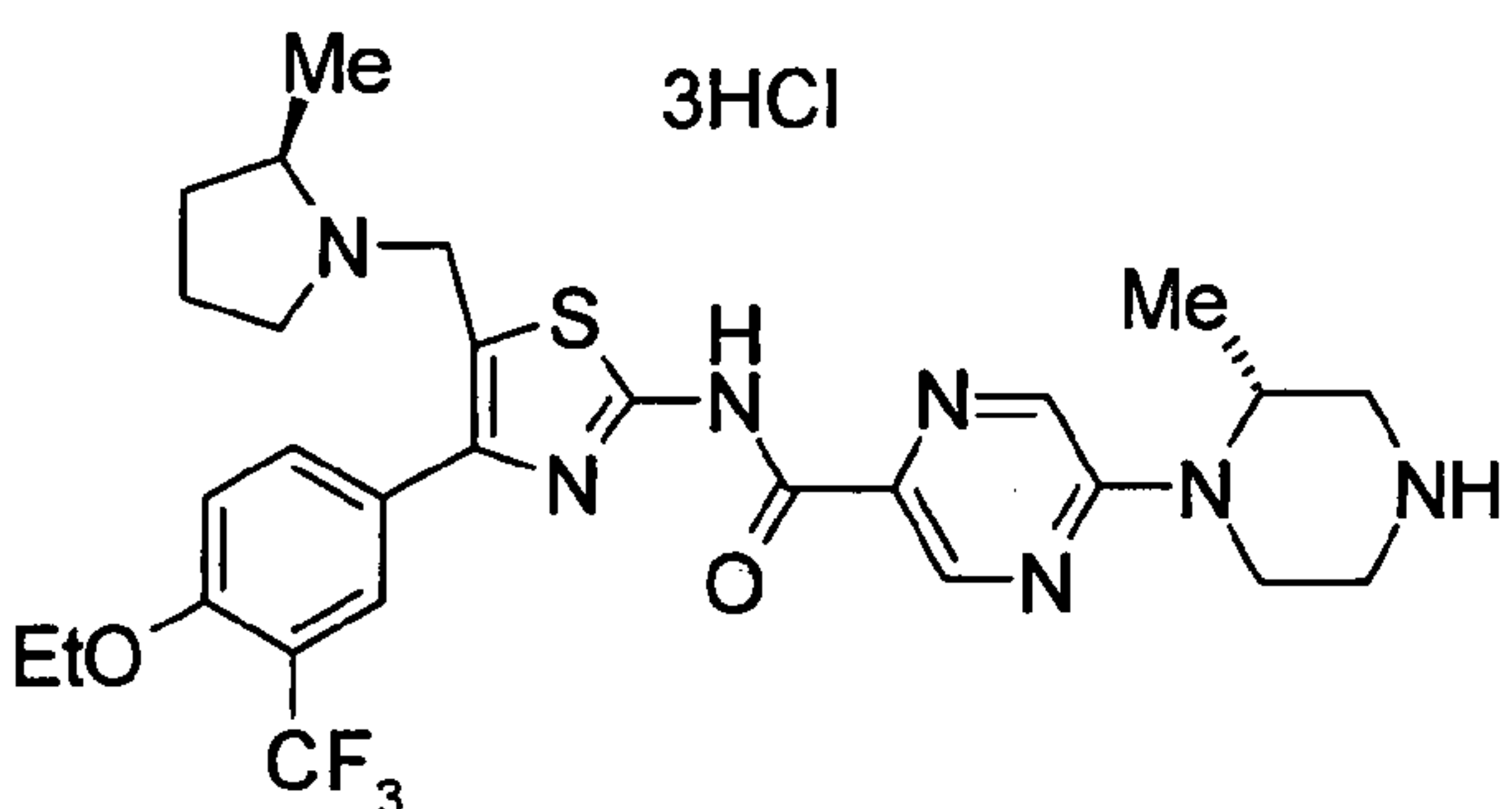
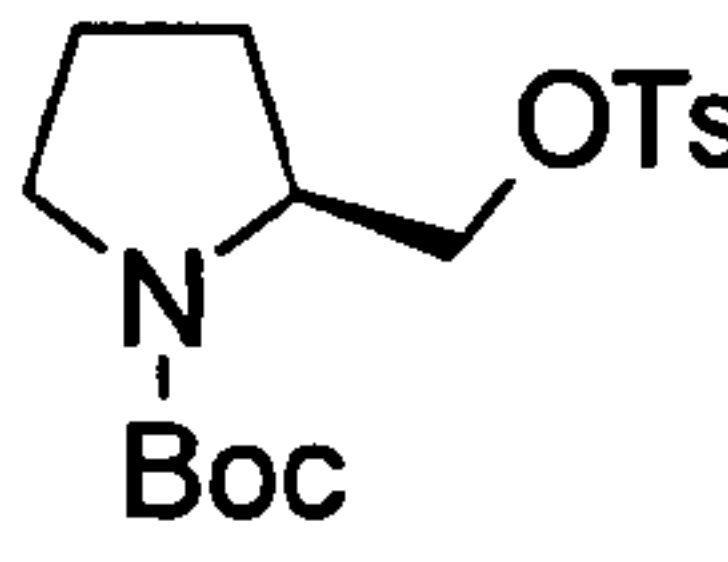
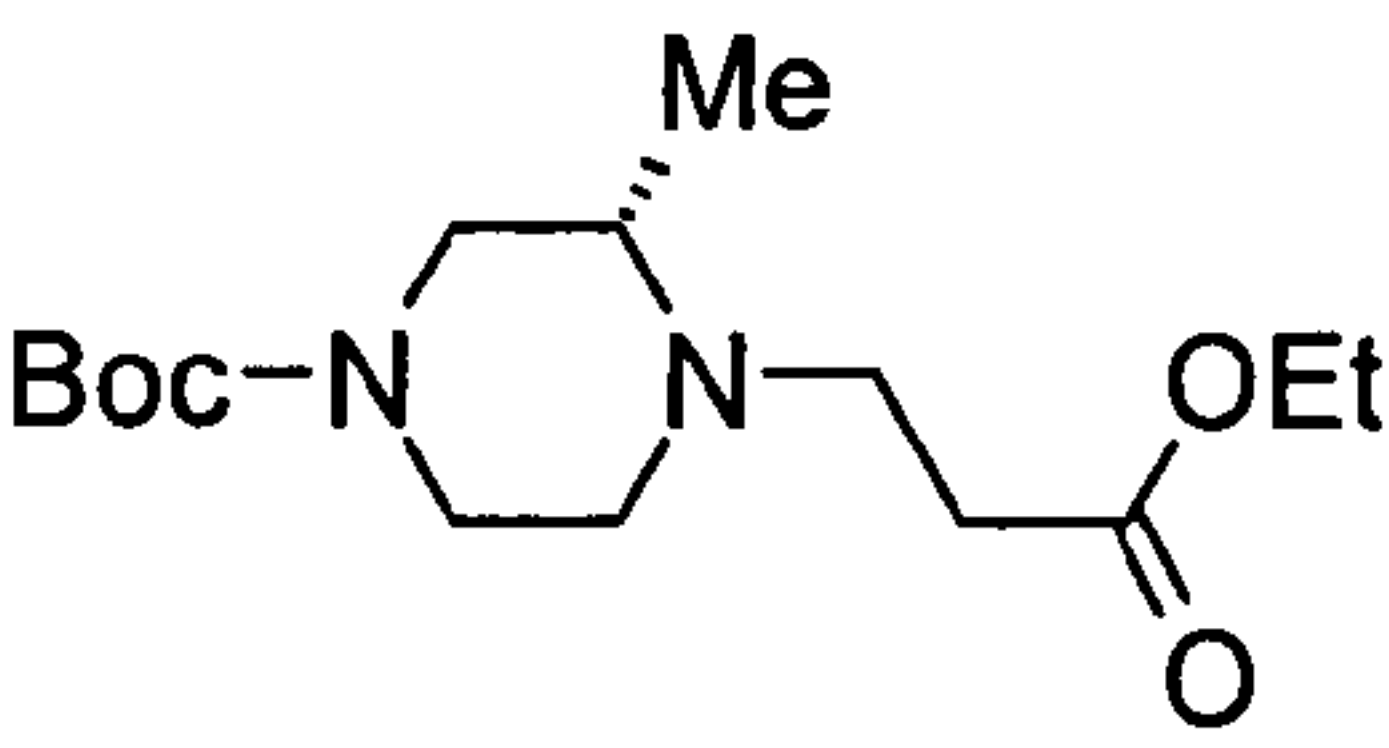
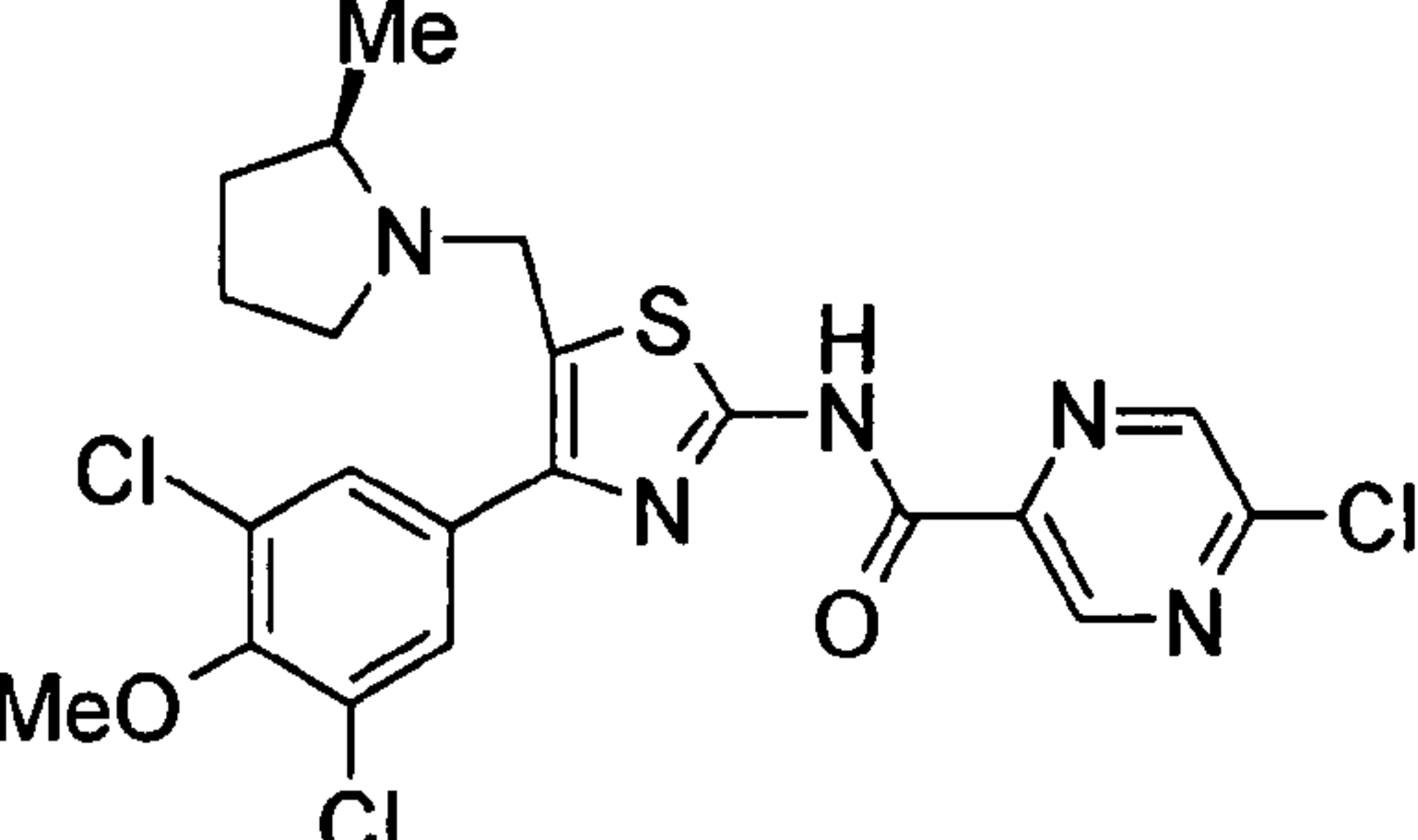
[0154]

[表11]

PEx	Structure
33	 <chem>CC(=O)c1cc(Cl)c(OC)c(Cl)c1</chem>
34	 <chem>OC(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(OC)n1C(=O)OC</chem>
35	 <chem>CCOC(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(OC)n1C(=O)OCC</chem>
36	 <chem>BrC1=CC=C(C(F)(F)F)N(C1)C(=O)OC</chem>
37	 <chem>CC(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(OC)n1C(=O)OCC</chem>
38	 <chem>CC(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(OC)n1C(=O)OCC</chem>
39	 <chem>CC(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(OC)n1C(=O)OCC</chem>
40	 <chem>CC(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(OC)n1C(=O)OCC</chem>

[0155]

[表12]

PEx	Structure
41	
42	
43	
44	
45	
46	

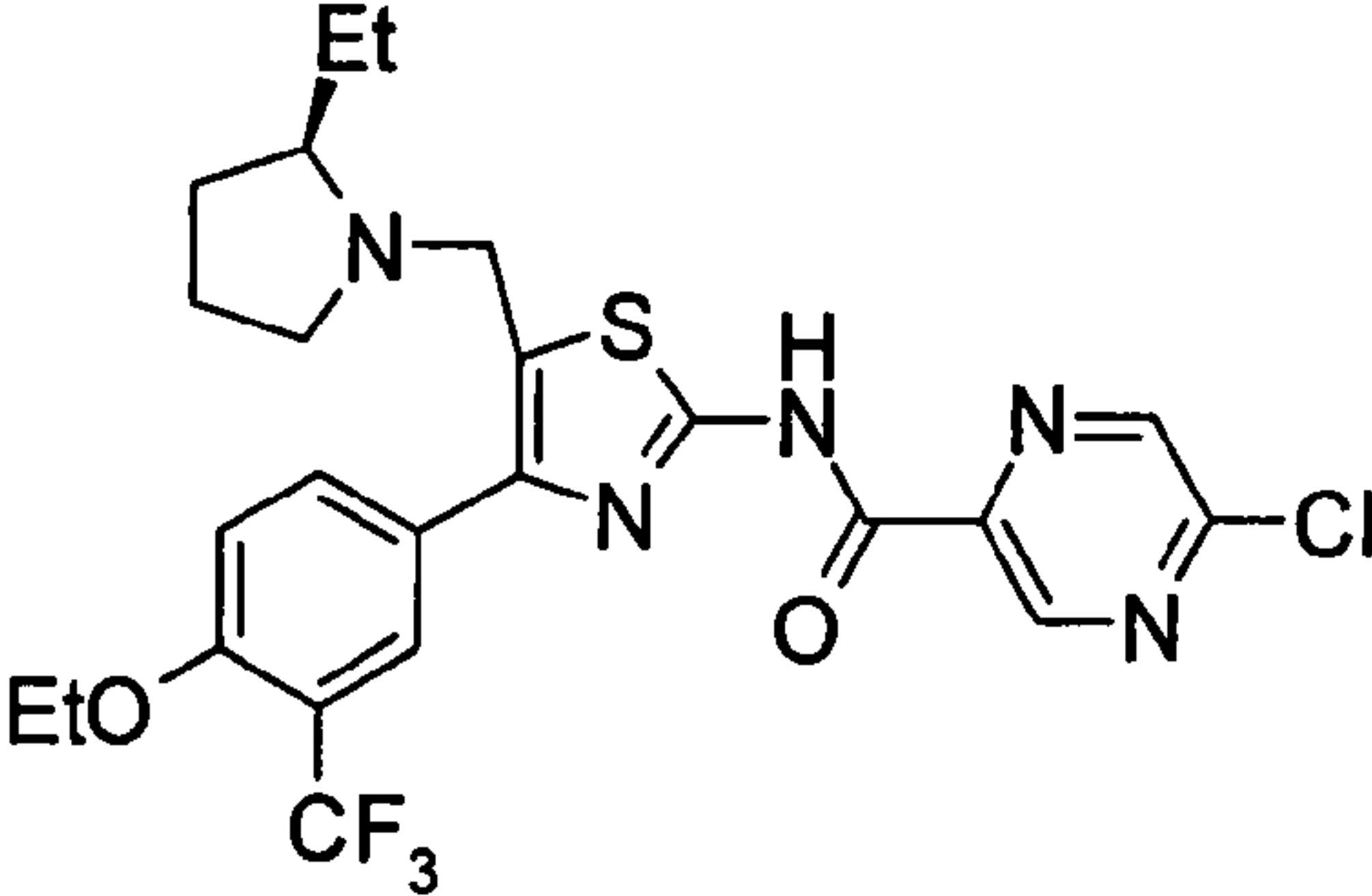
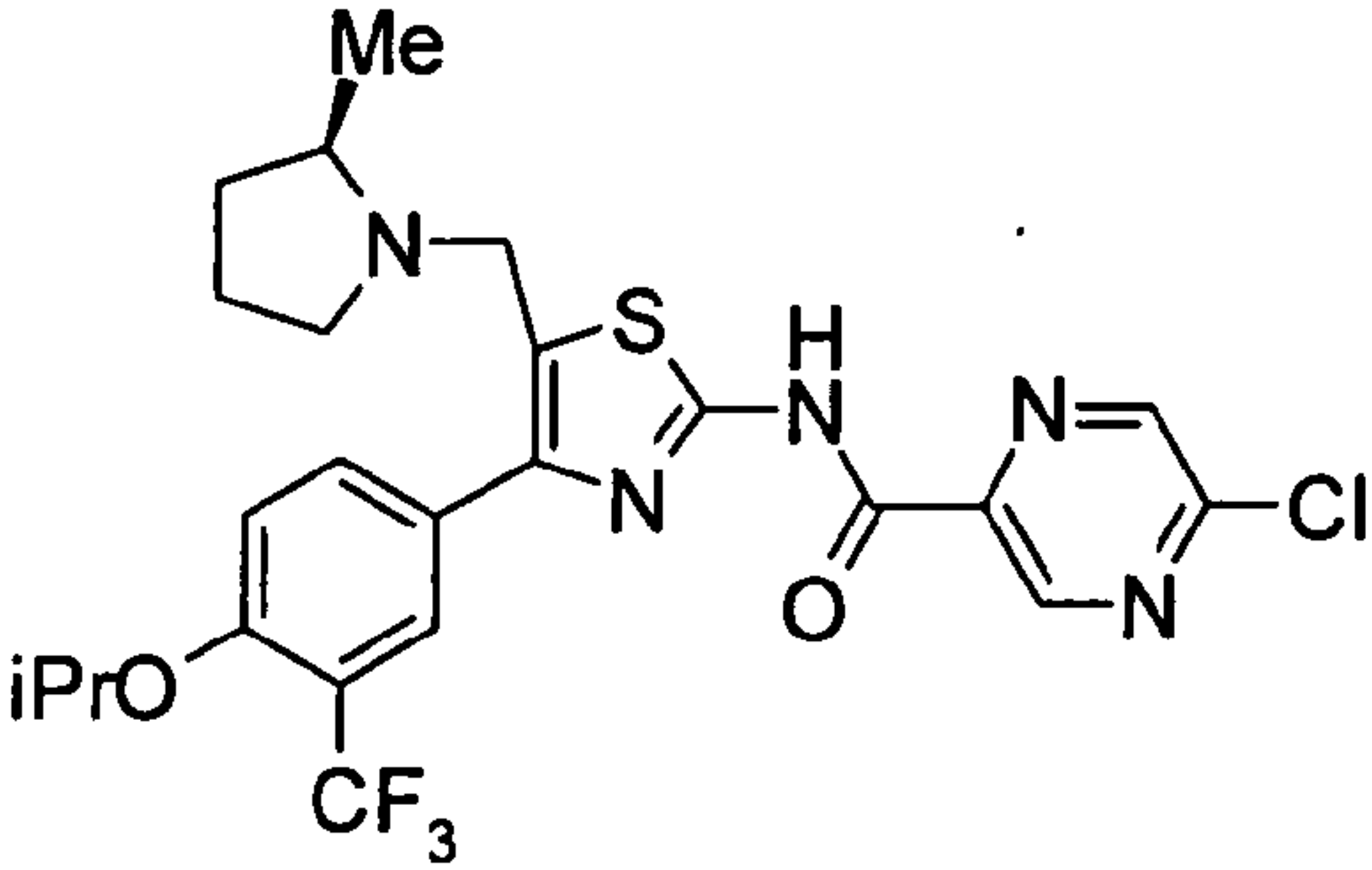
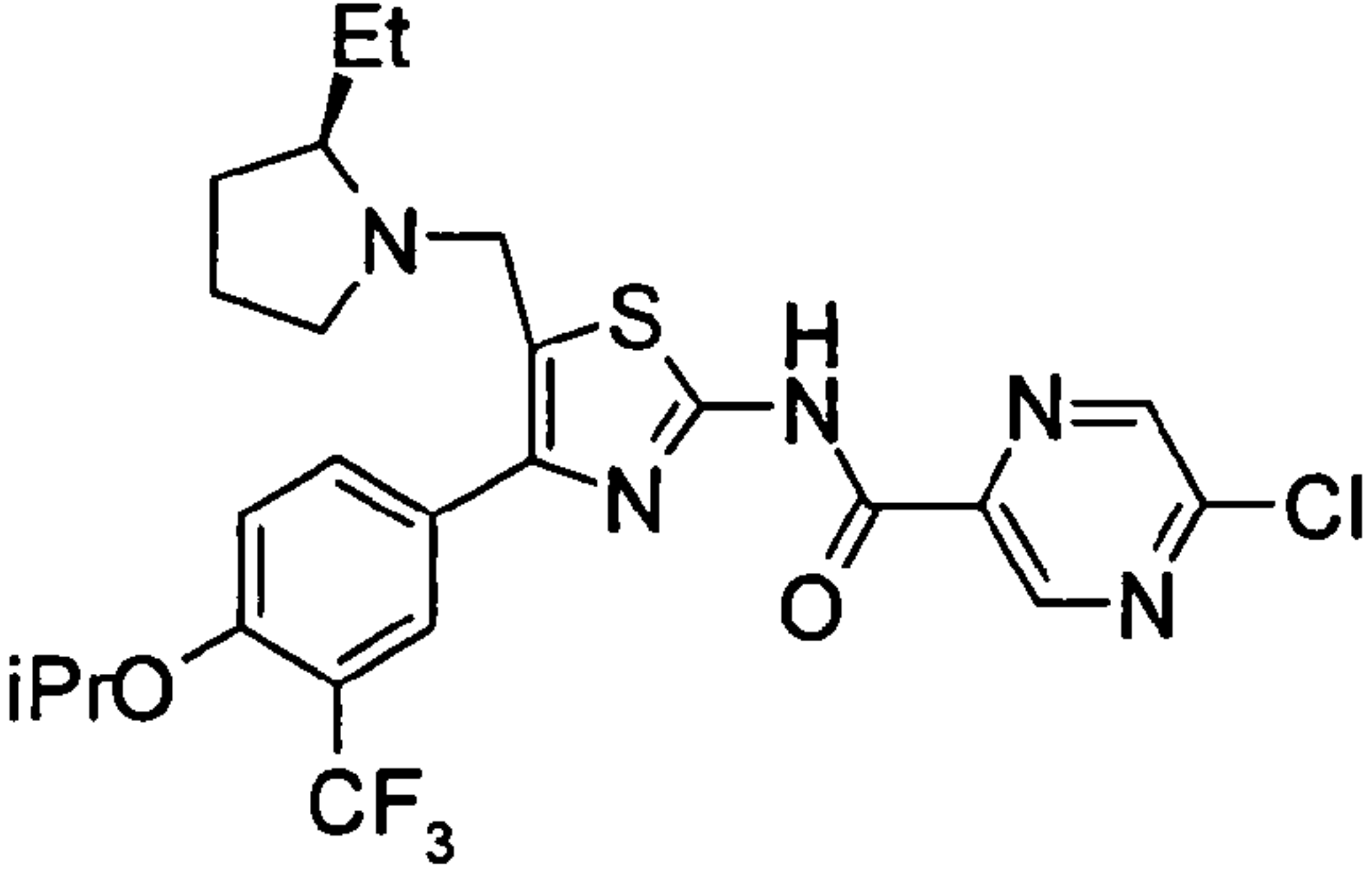
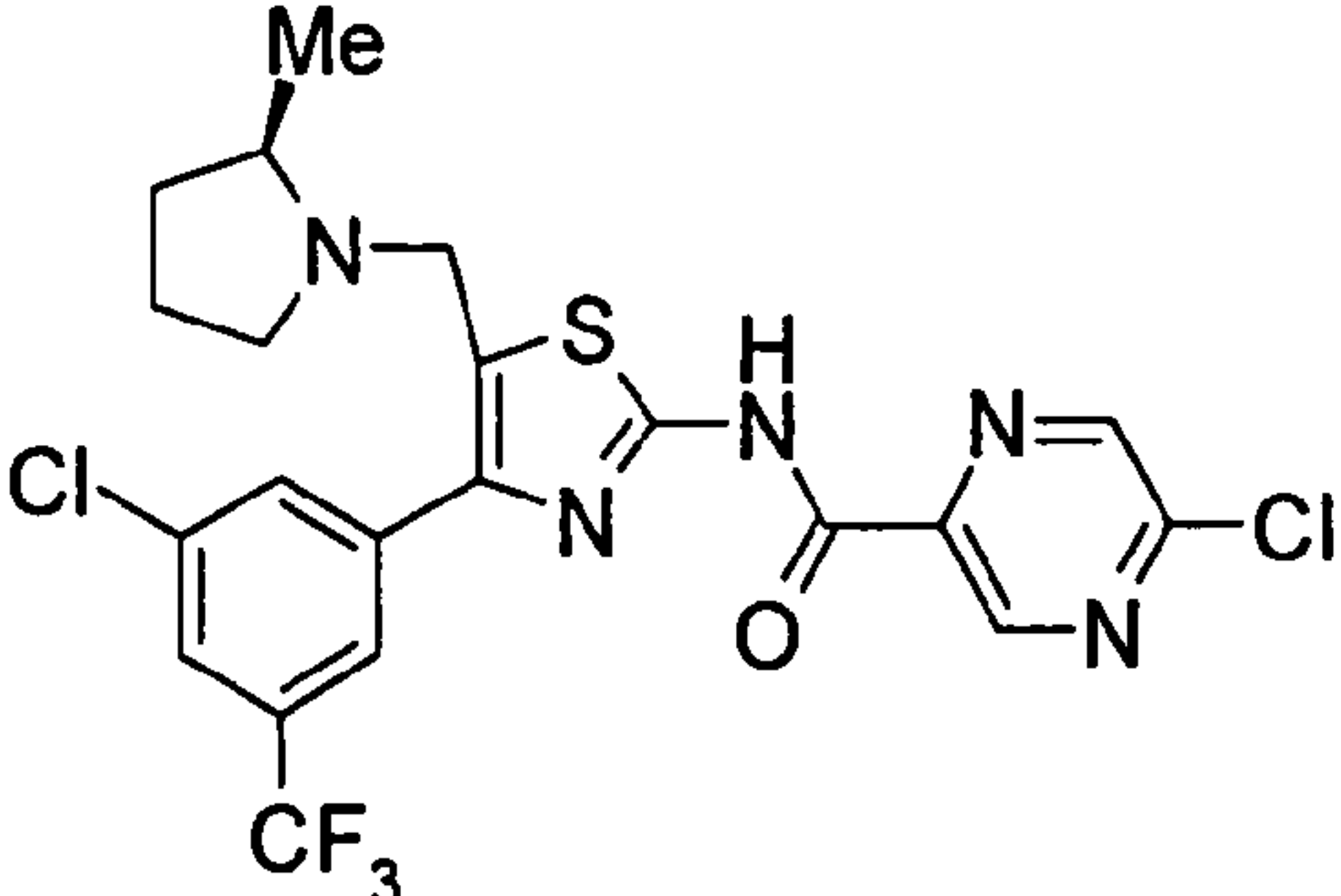
[0156]

[表13]

PEx	Structure
47	<chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)c(C4=NC(=NC(=C4)N)C(=O)N5=CC=CC=C5Cl)n2</chem>
48	<chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)c(C4=NC(=NC(=C4)N)C(=O)N5=CC=CC=C5Cl)n2</chem>
49	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)Fc2nc(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)c(C4=NC(=NC(=C4)N)C(=O)N5=CC=CC=C5Cl)s2</chem>
50	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)Fc2nc(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)c(C4=NC(=NC(=C4)N)C(=O)N5=CC=CC=C5Cl)s2</chem>

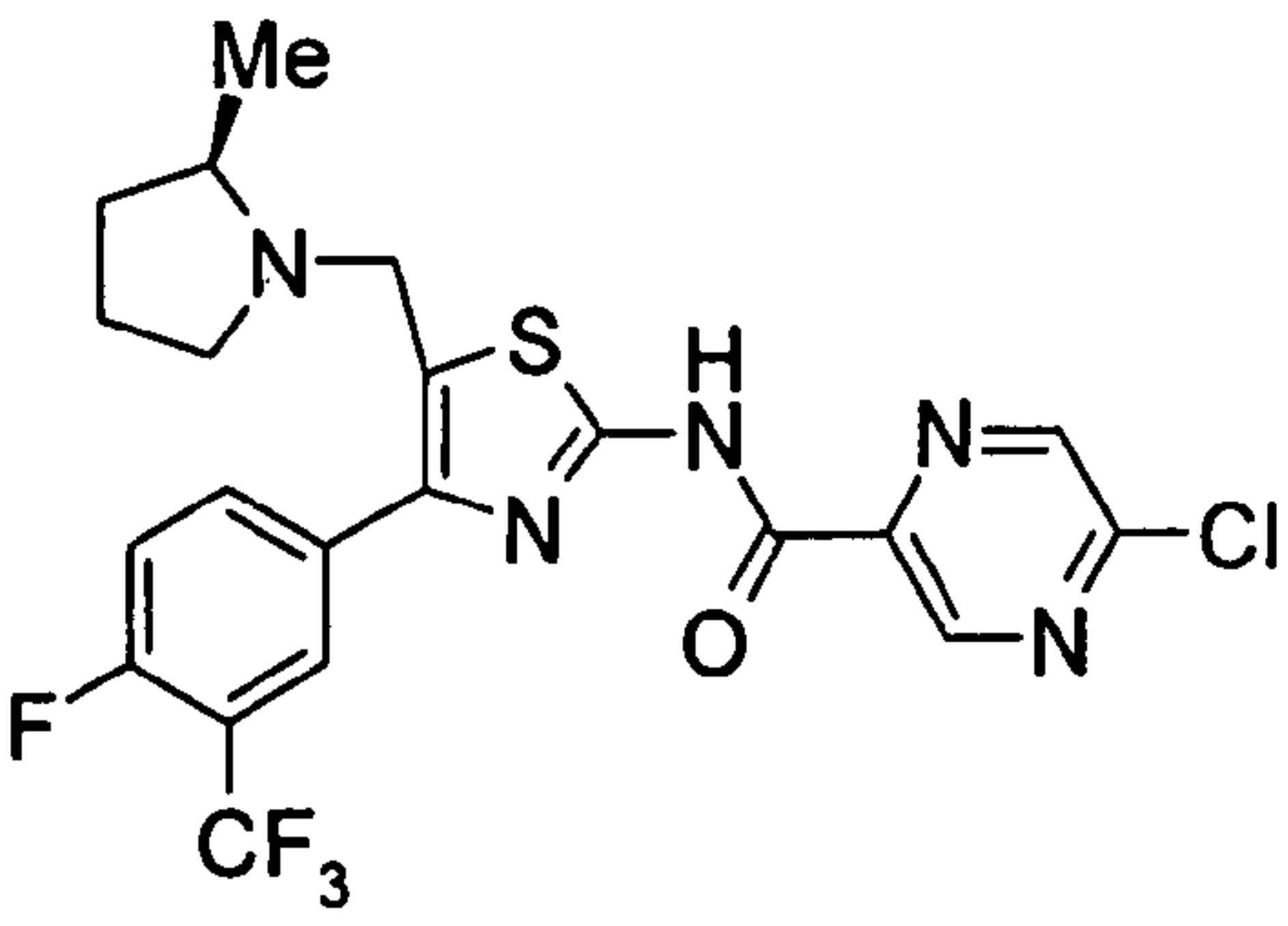
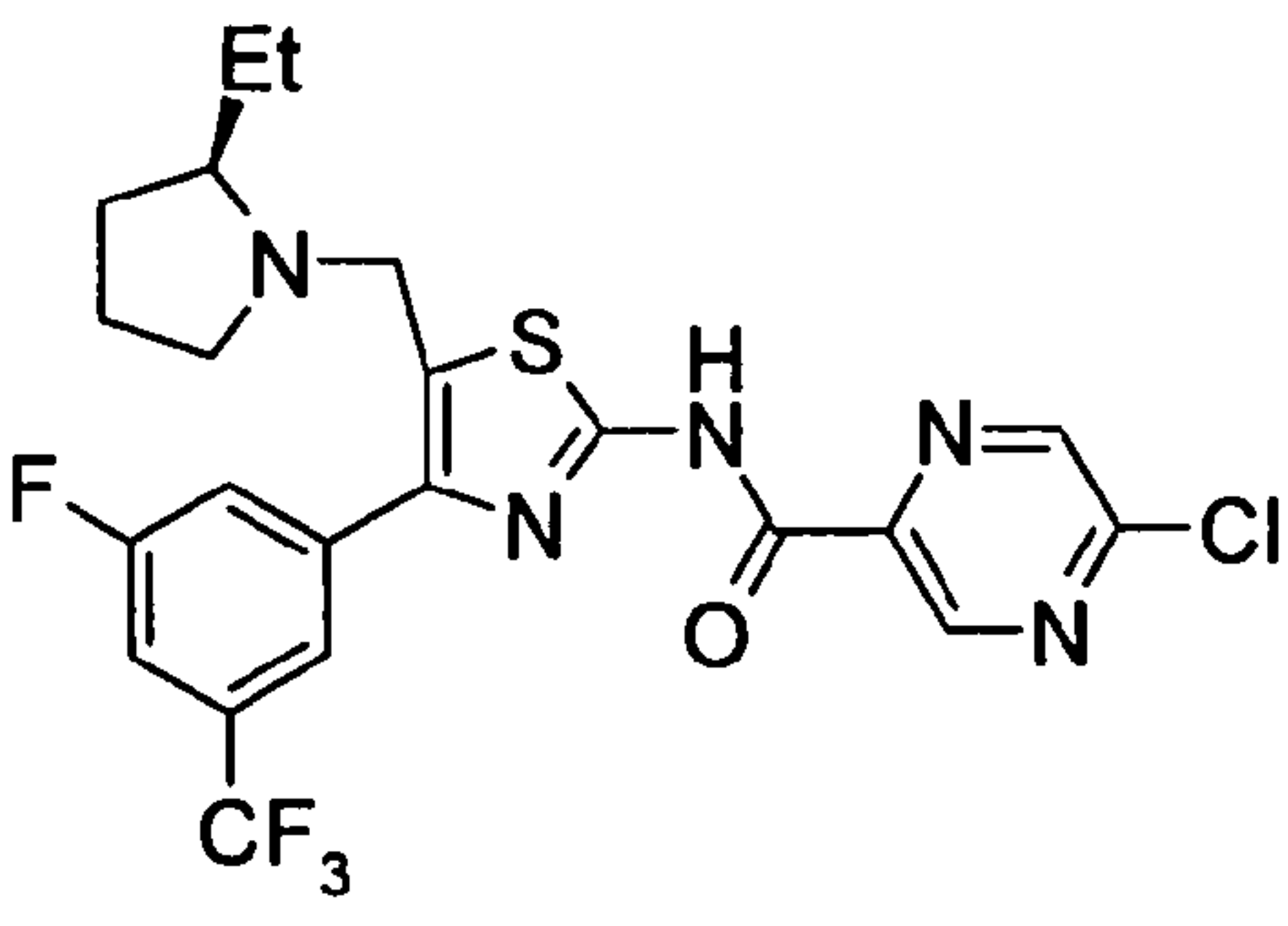
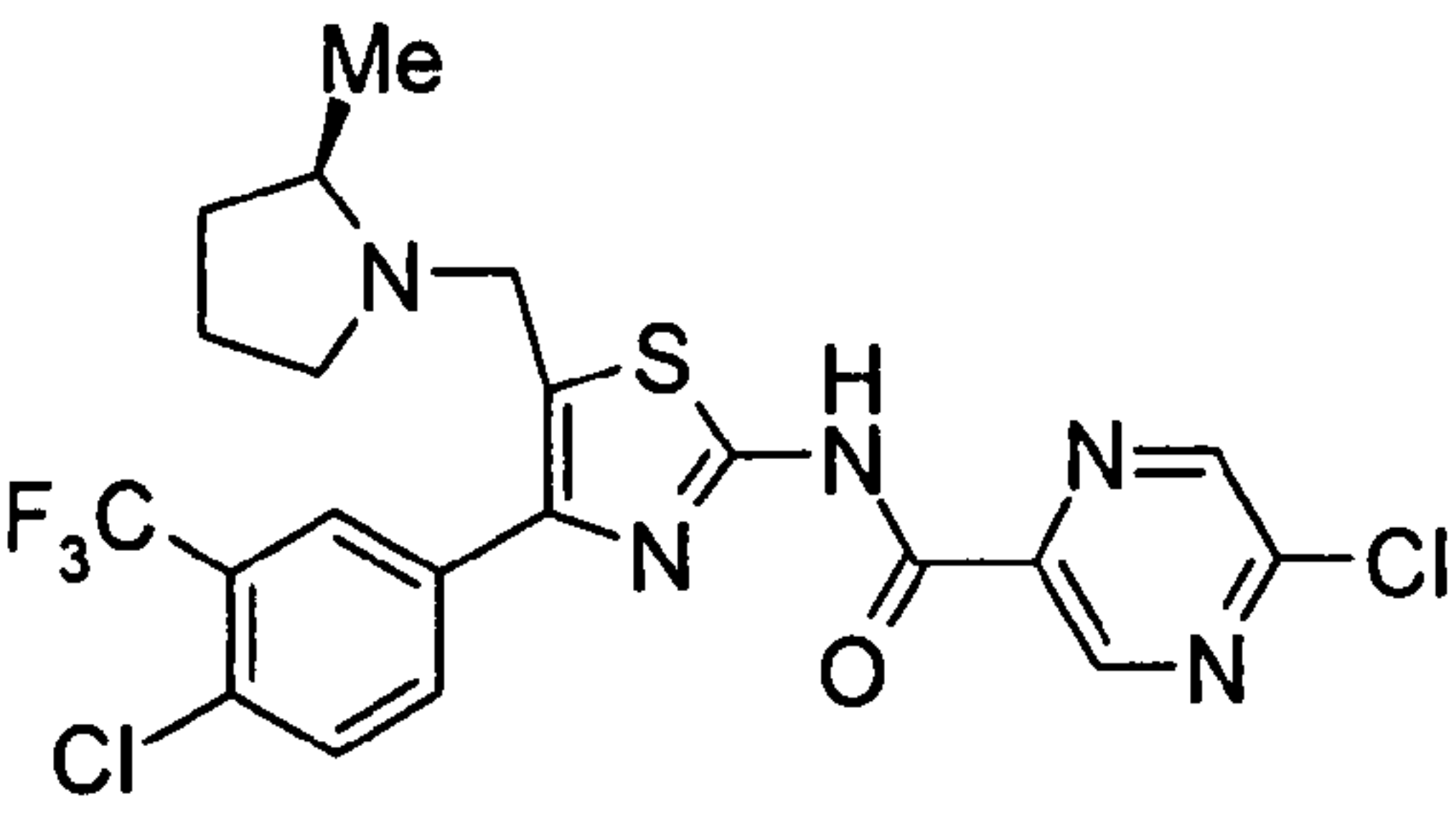
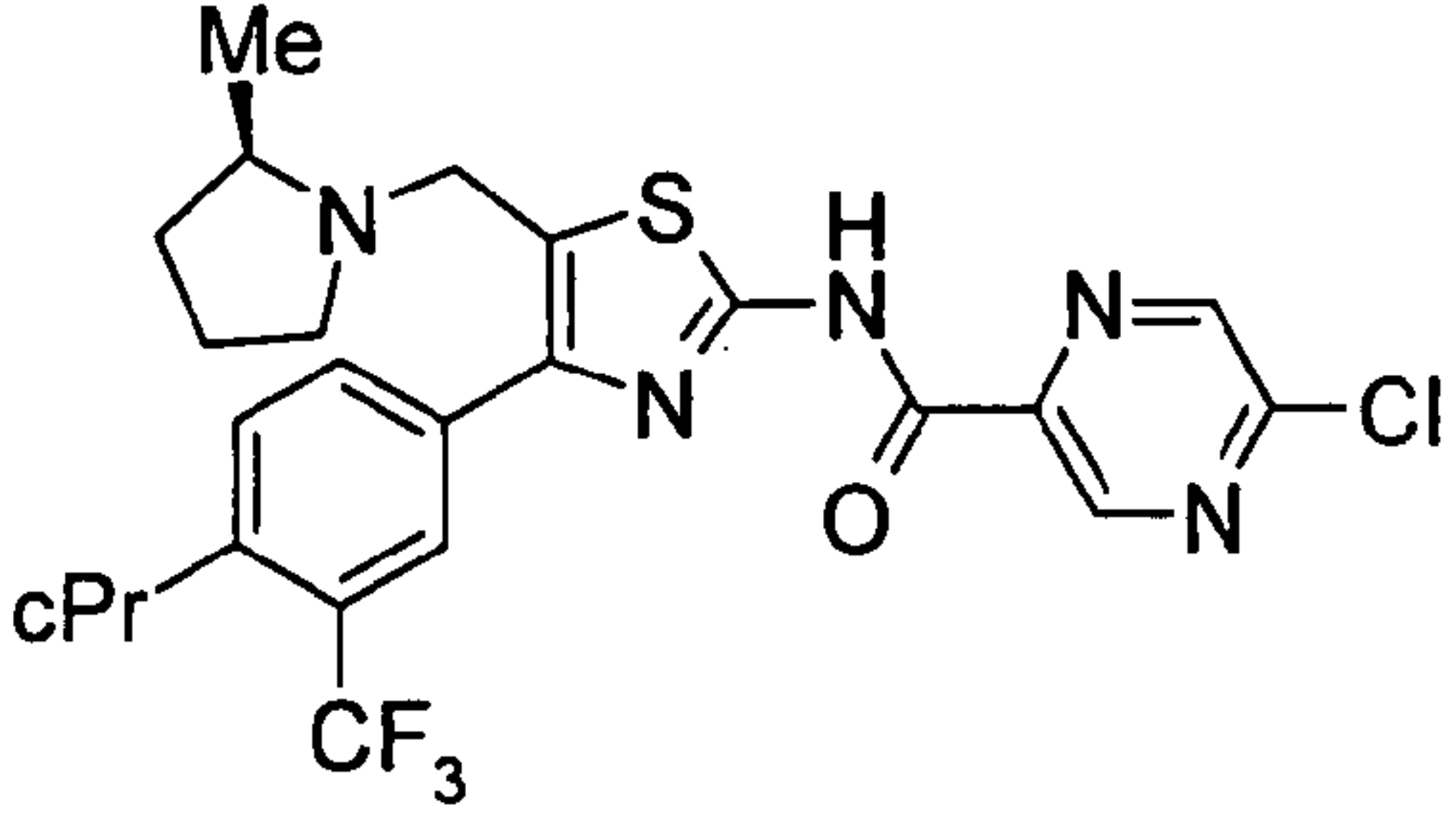
[0157]

[表14]

PEx	Structure
51	
52	
53	
54	

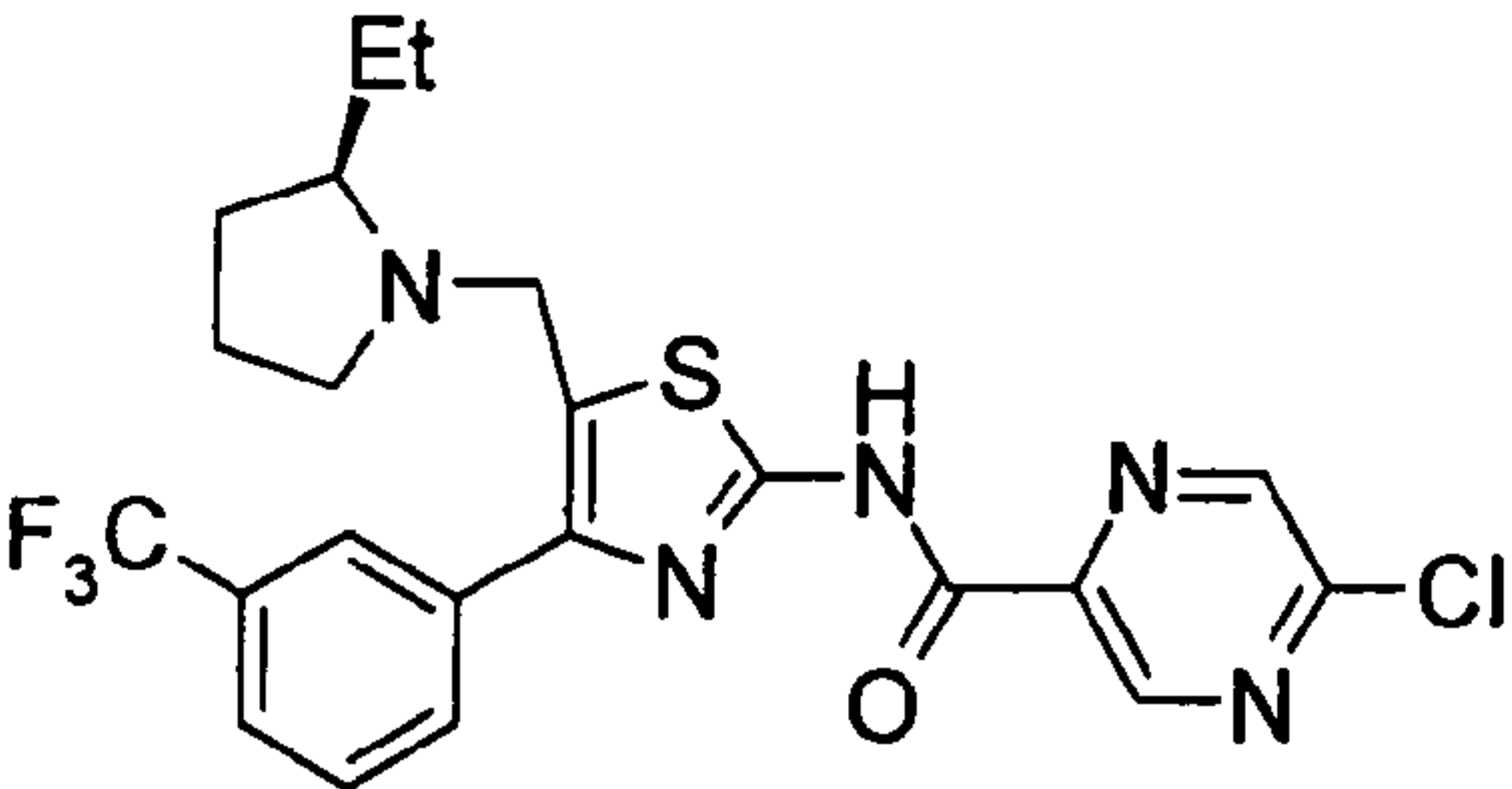
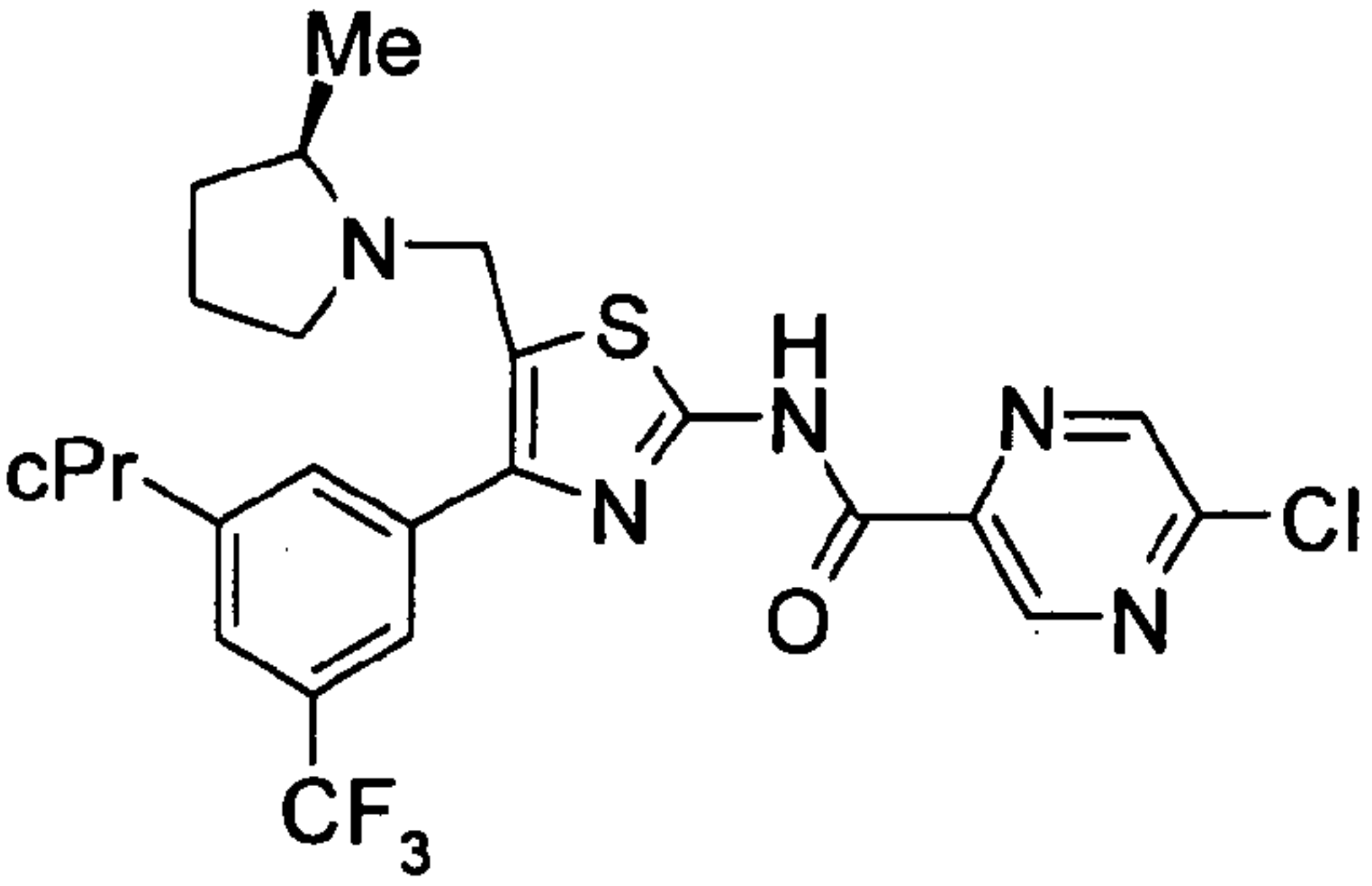
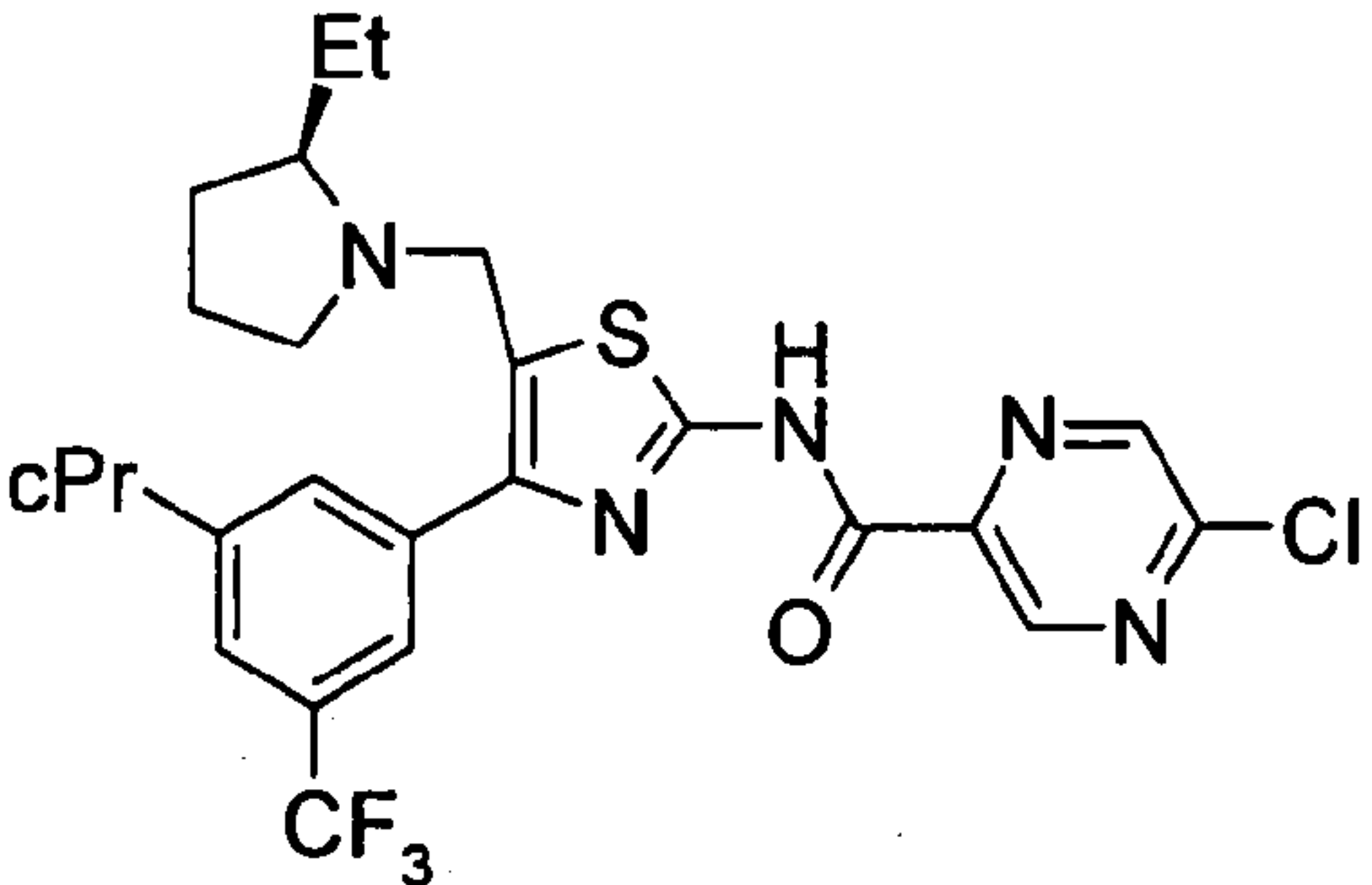
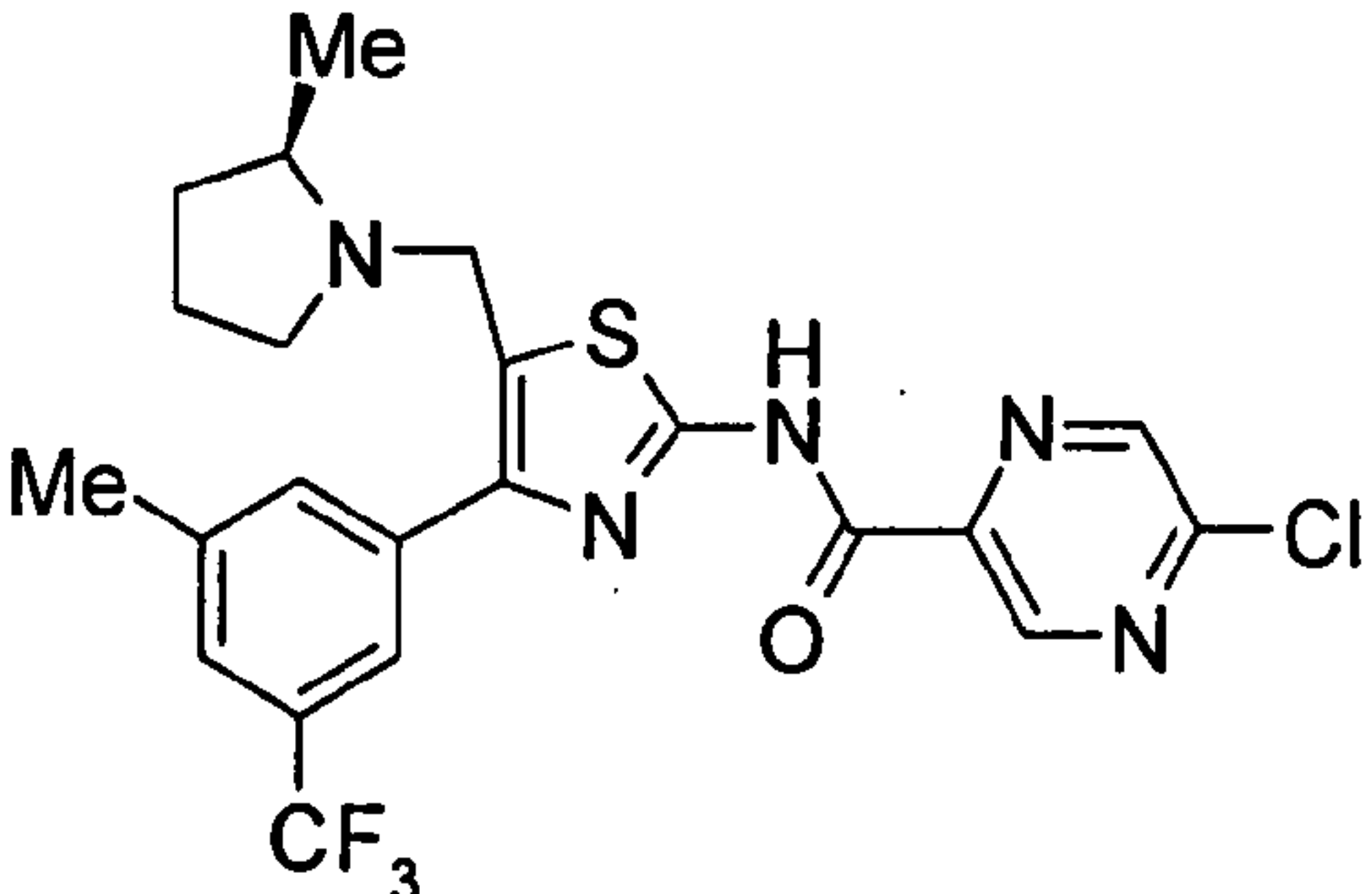
[0158]

[表15]

PEx	Structure
55	
56	
57	
58	

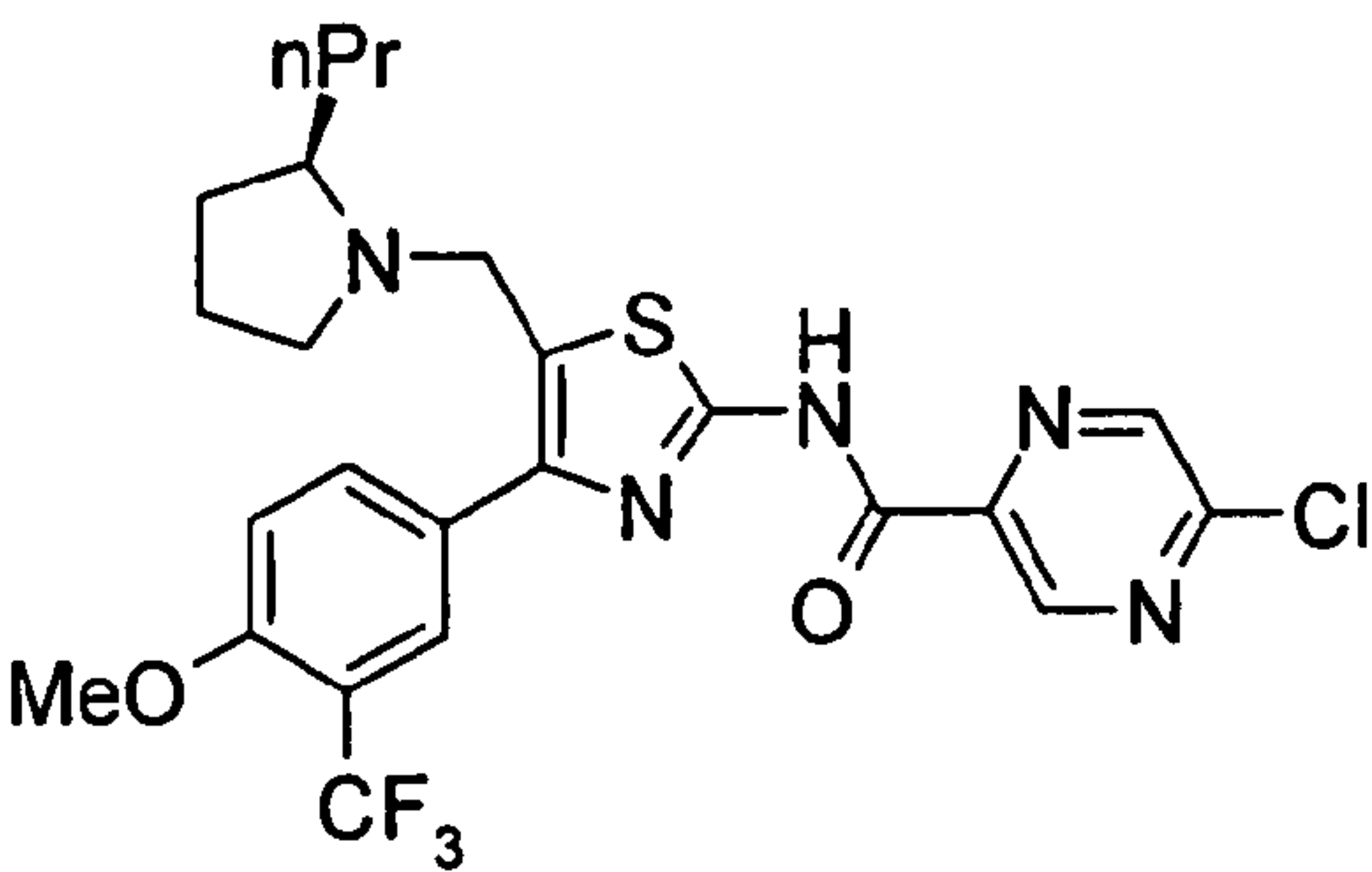
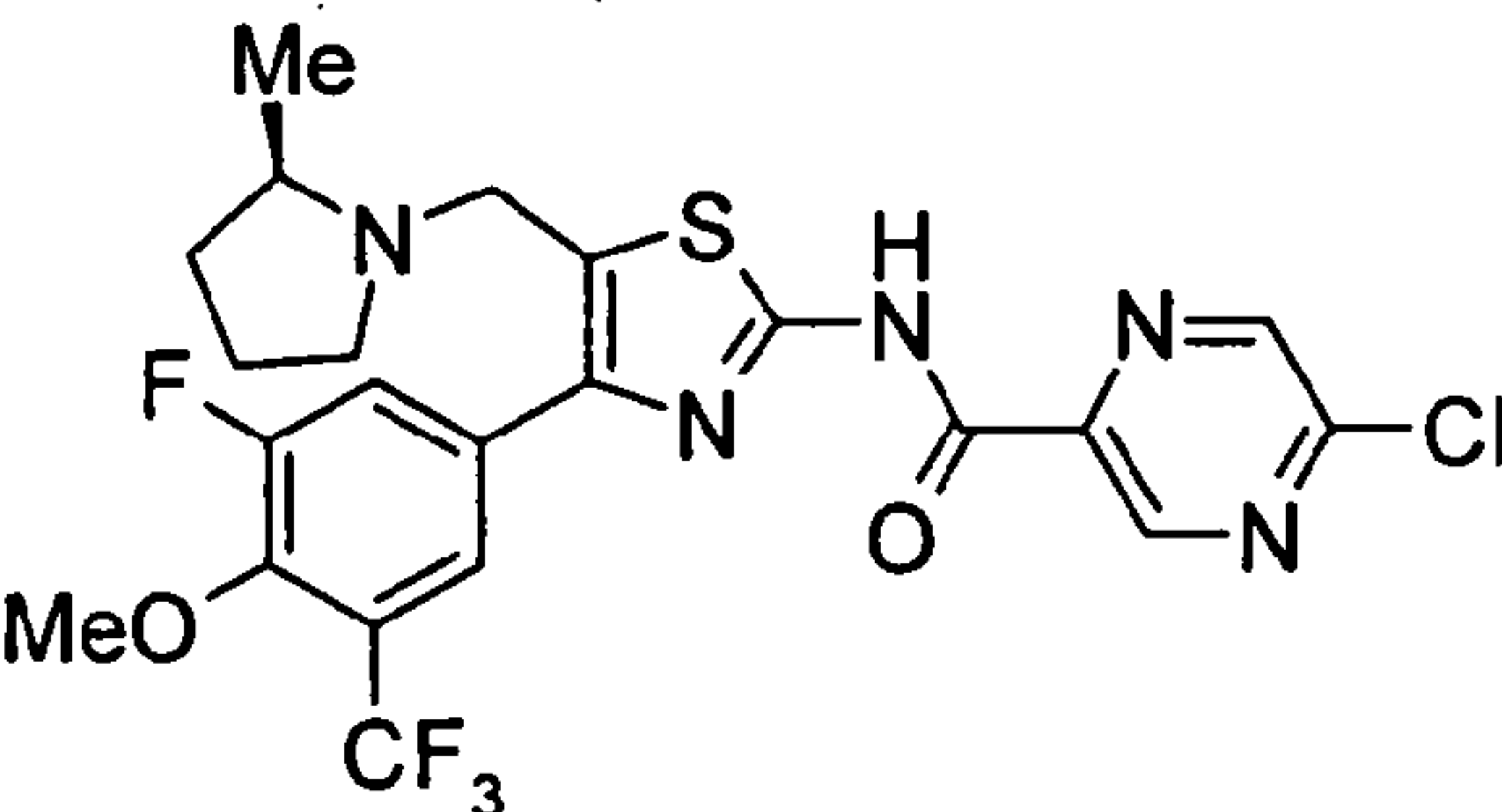
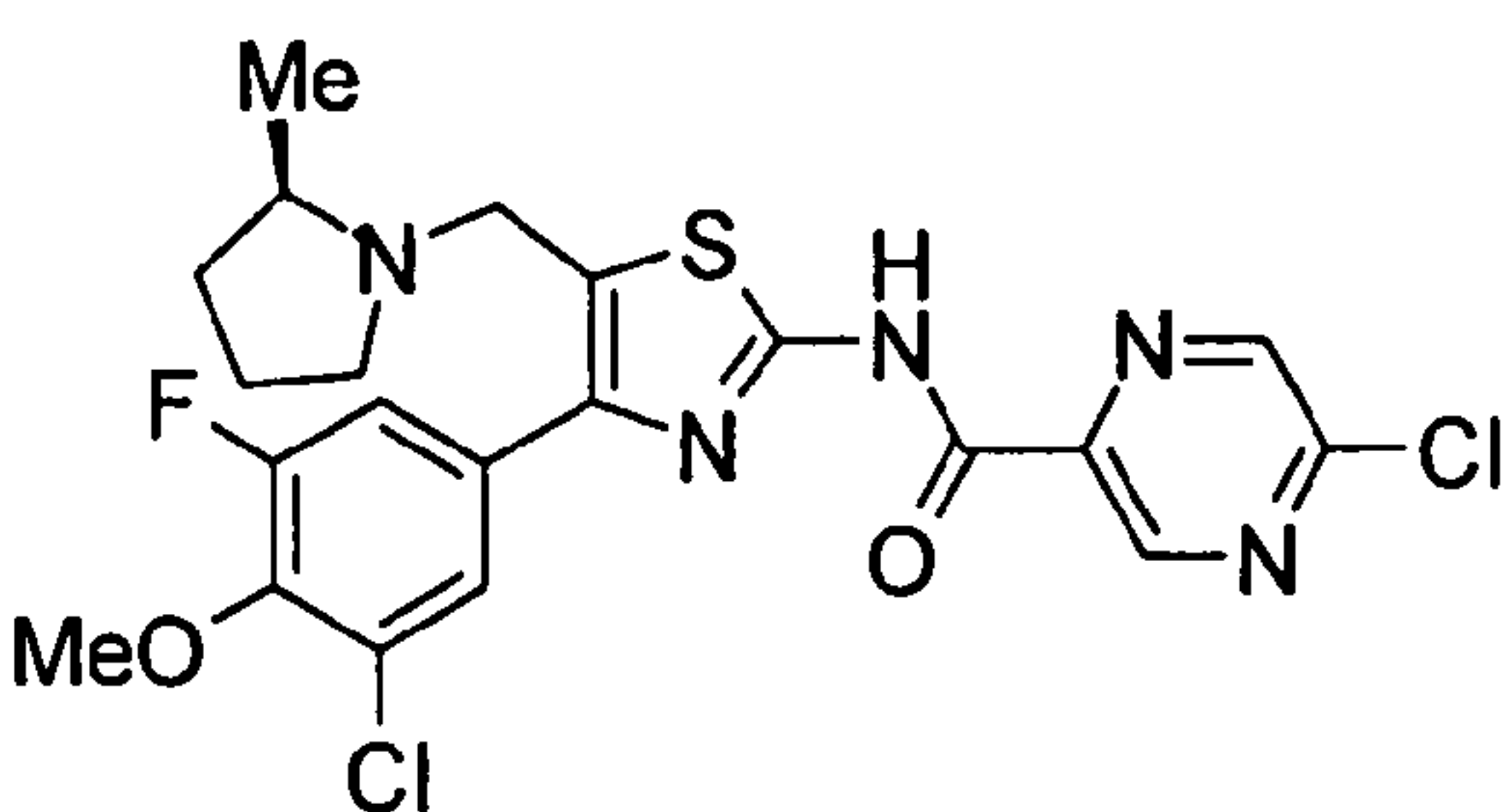
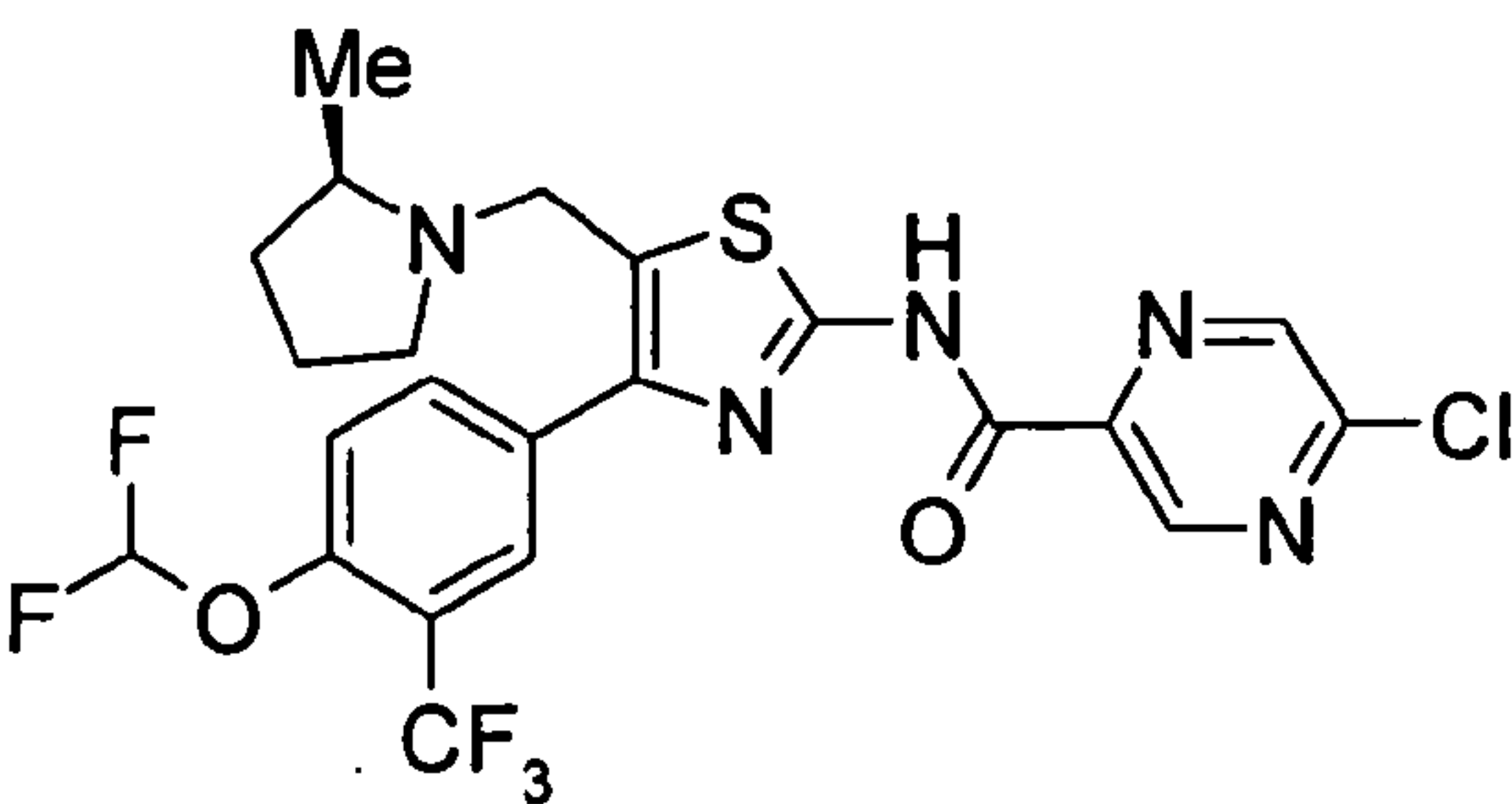
[0159]

[表16]

PEx	Structure
59	
60	
61	
62	

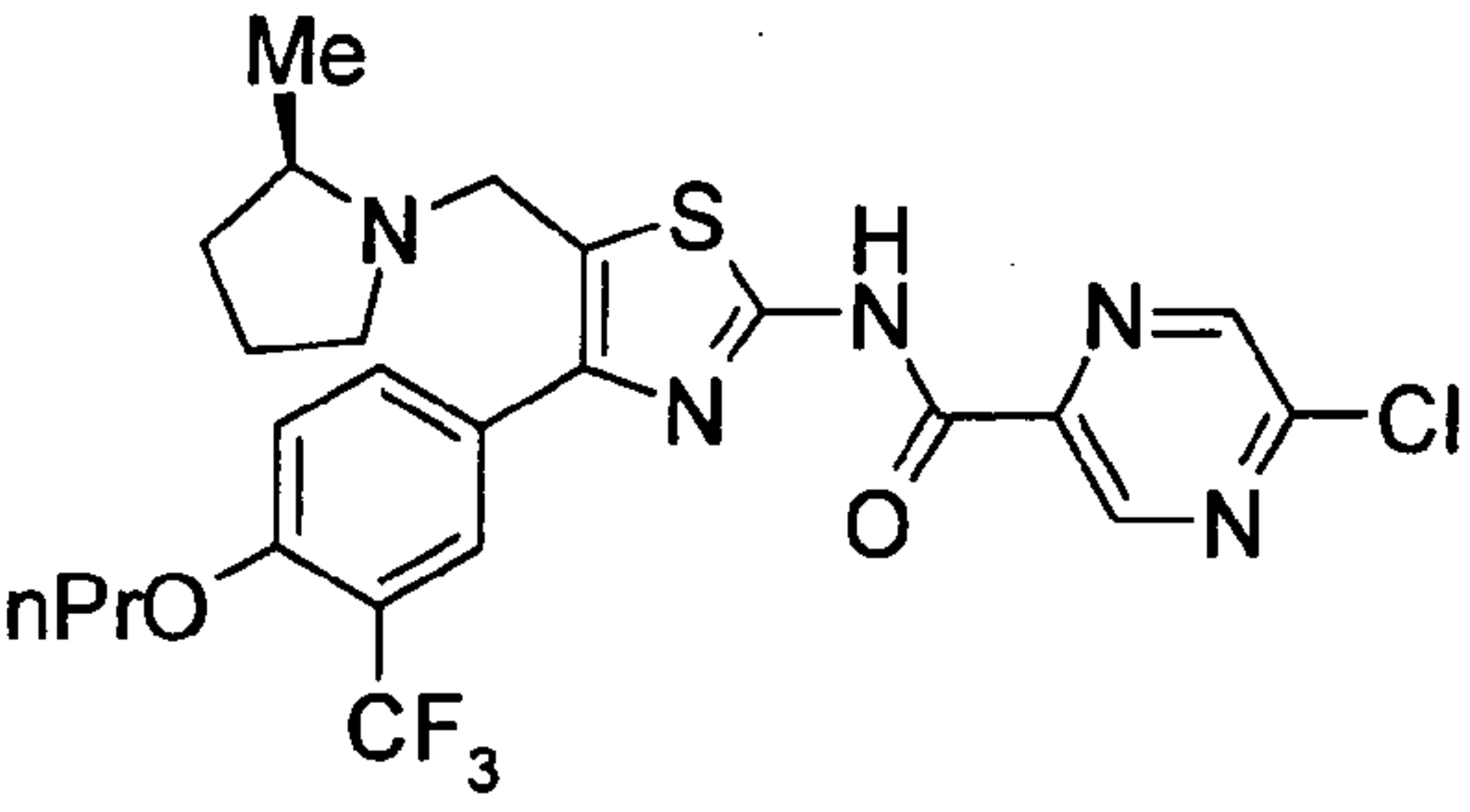
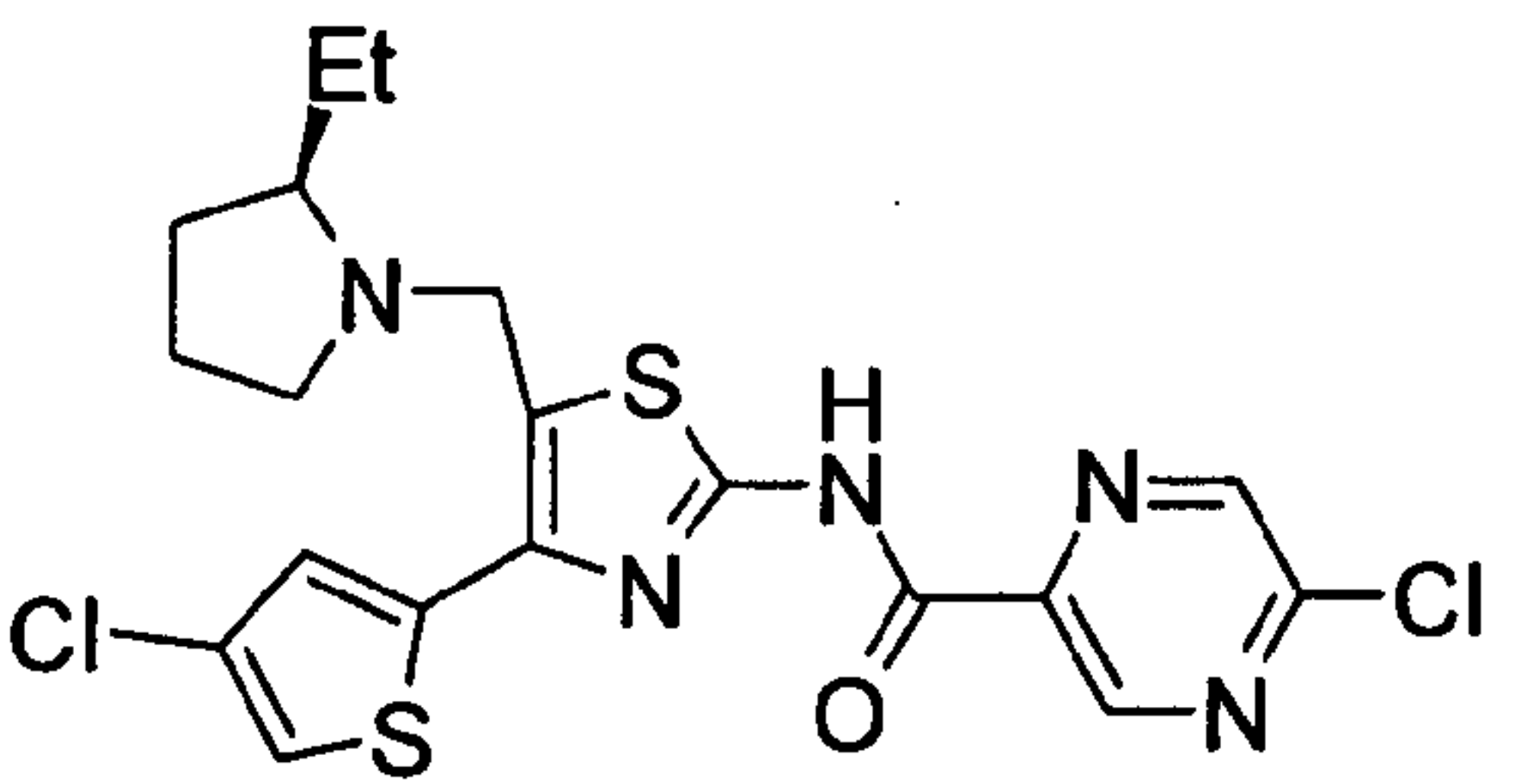
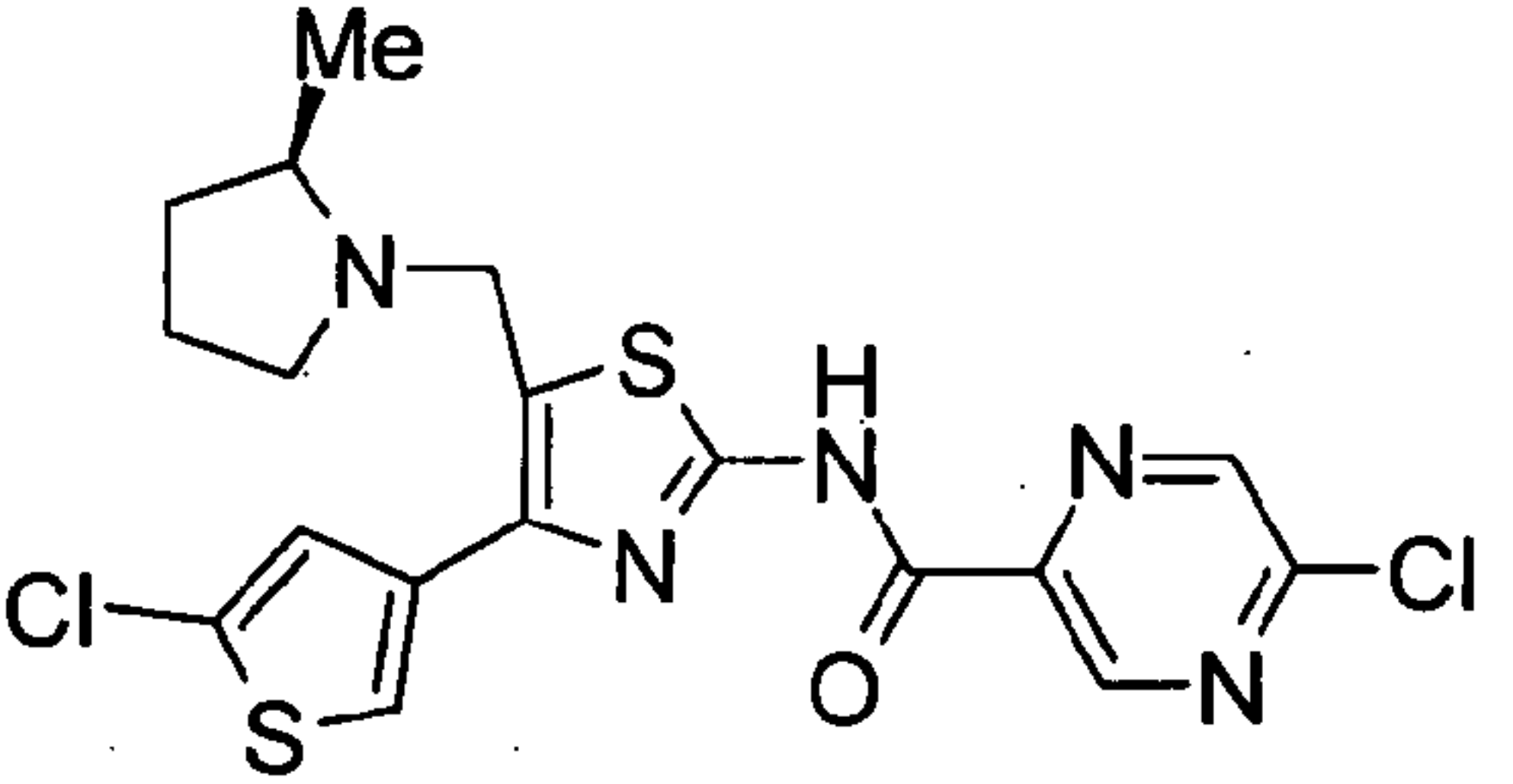
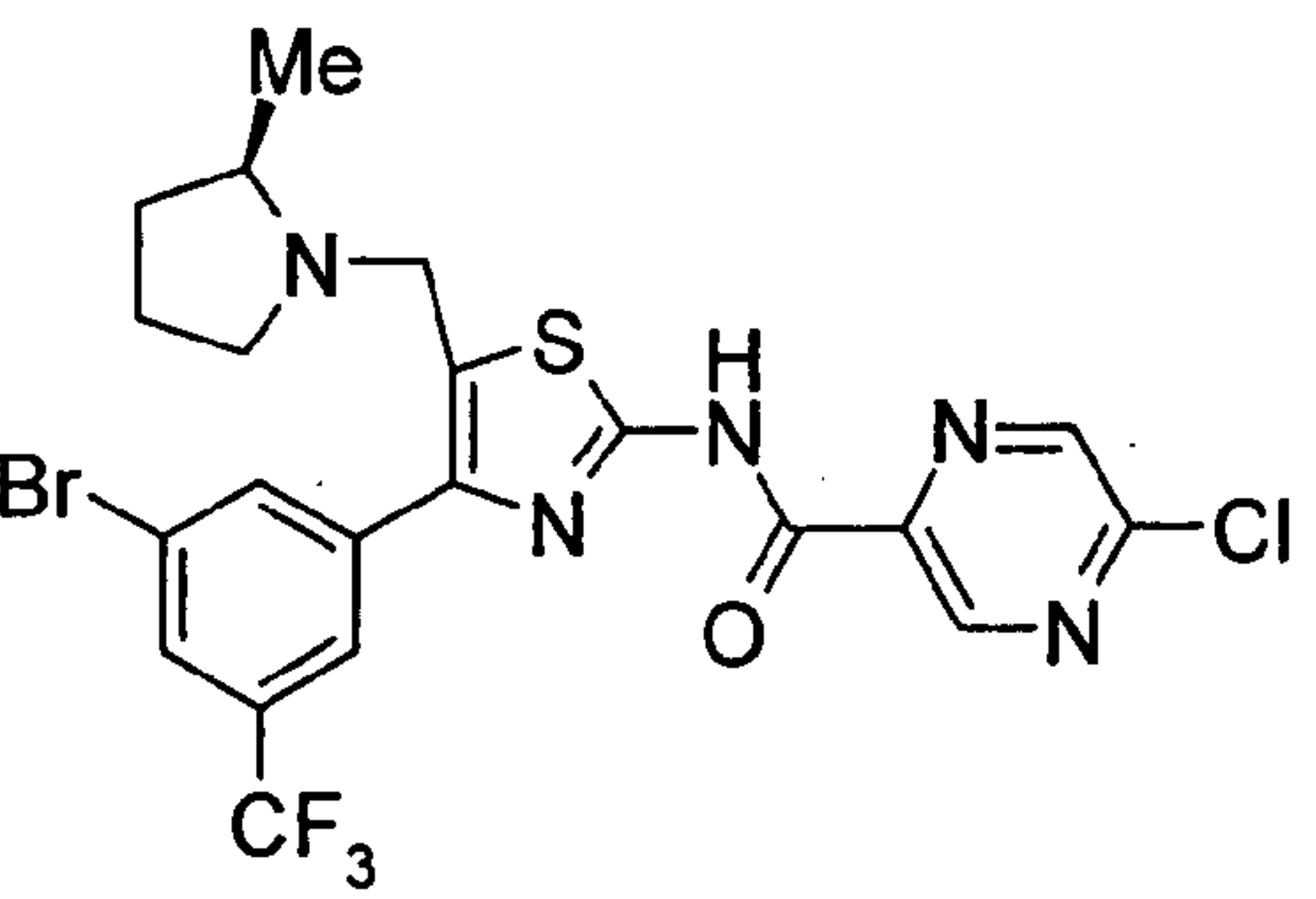
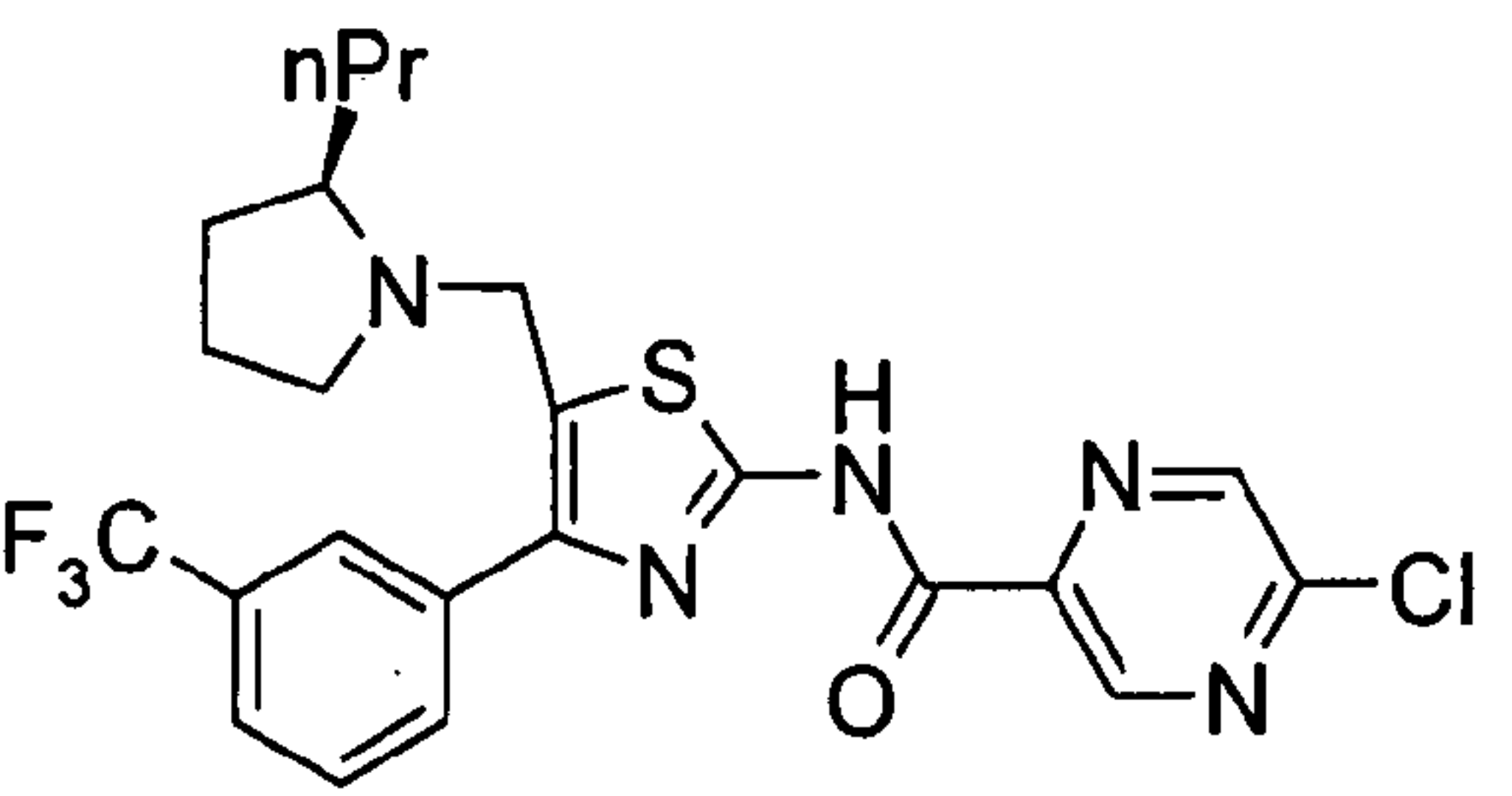
[0160]

[表17]

PEx	Structure
63	
64	
65	
66	

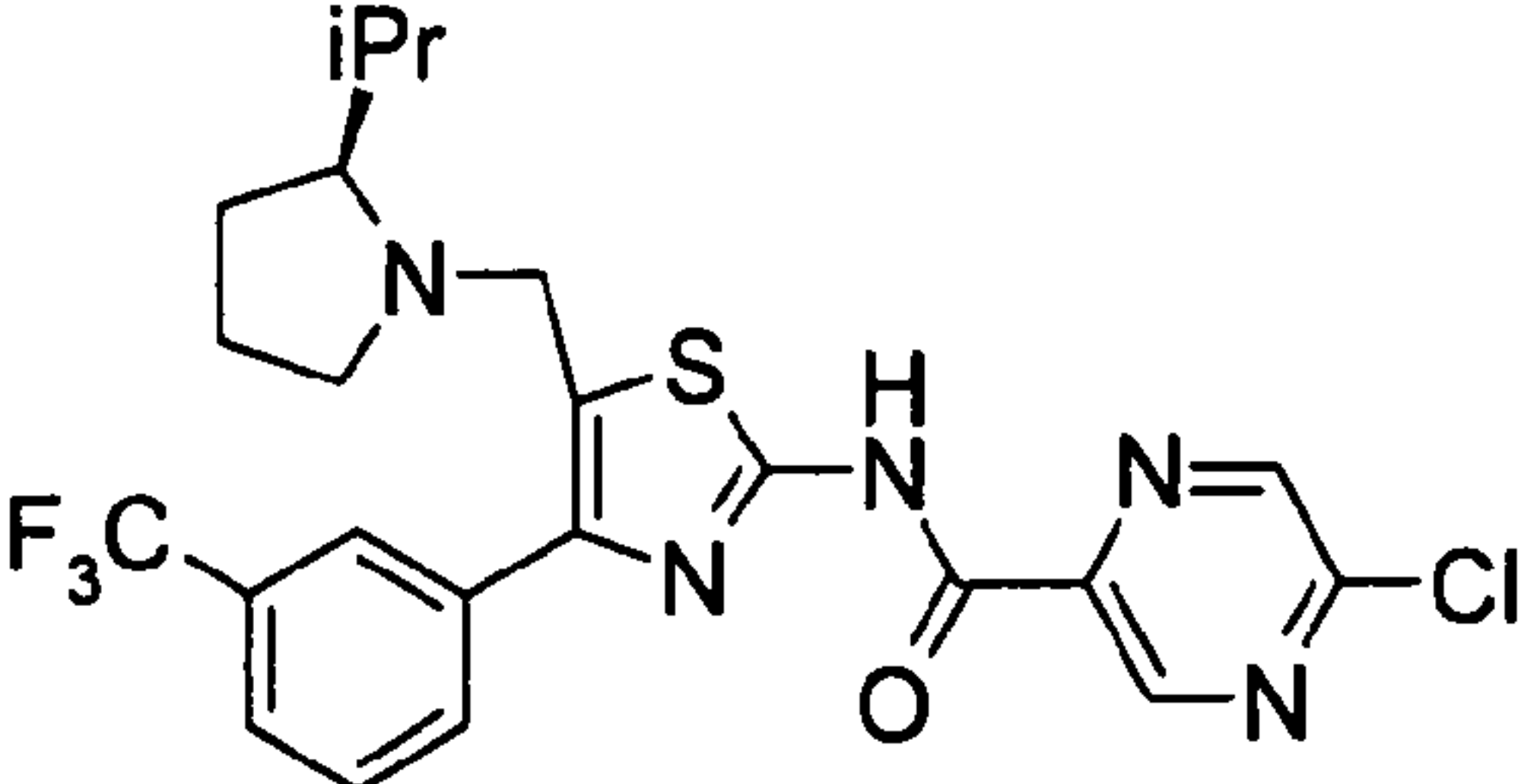
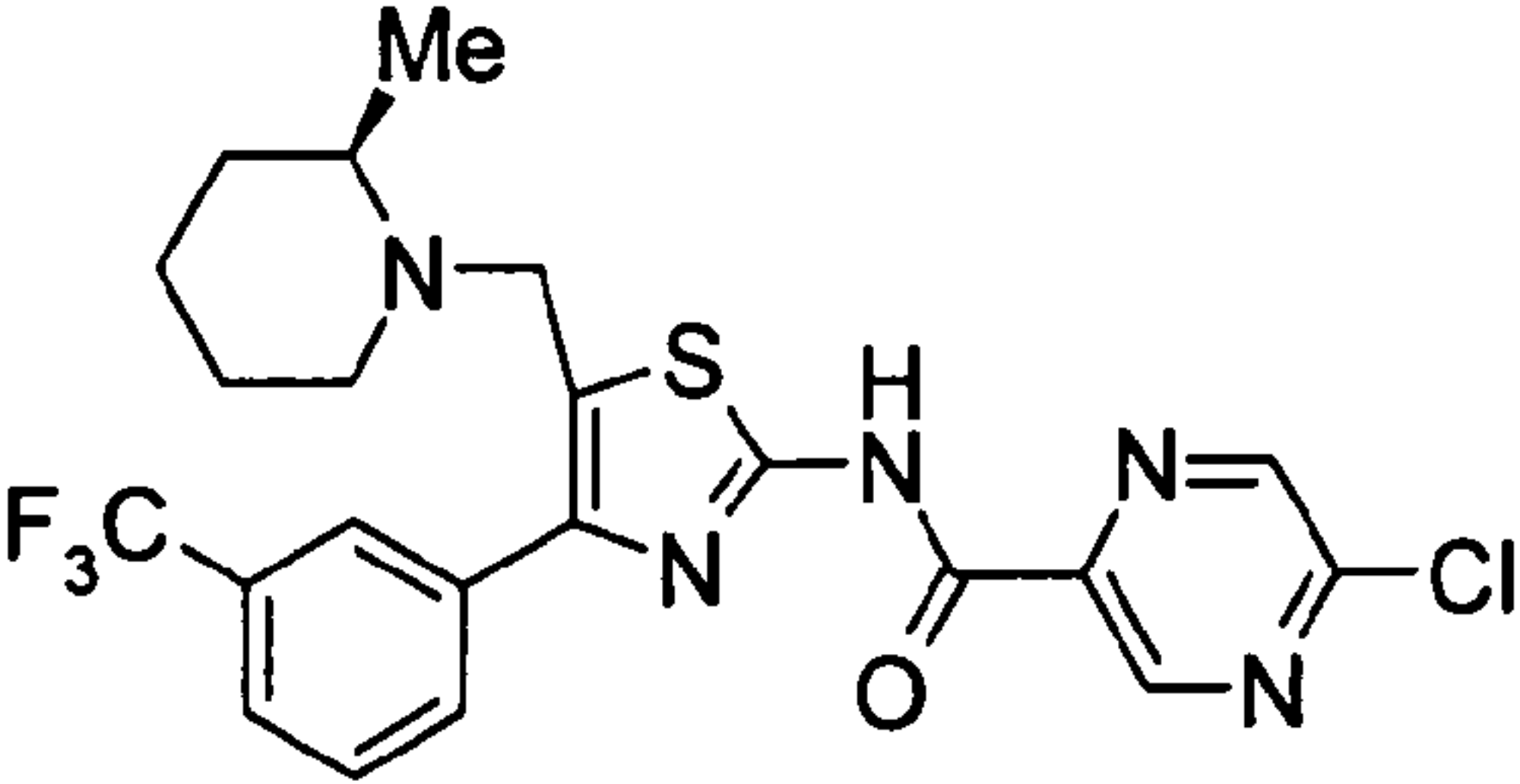
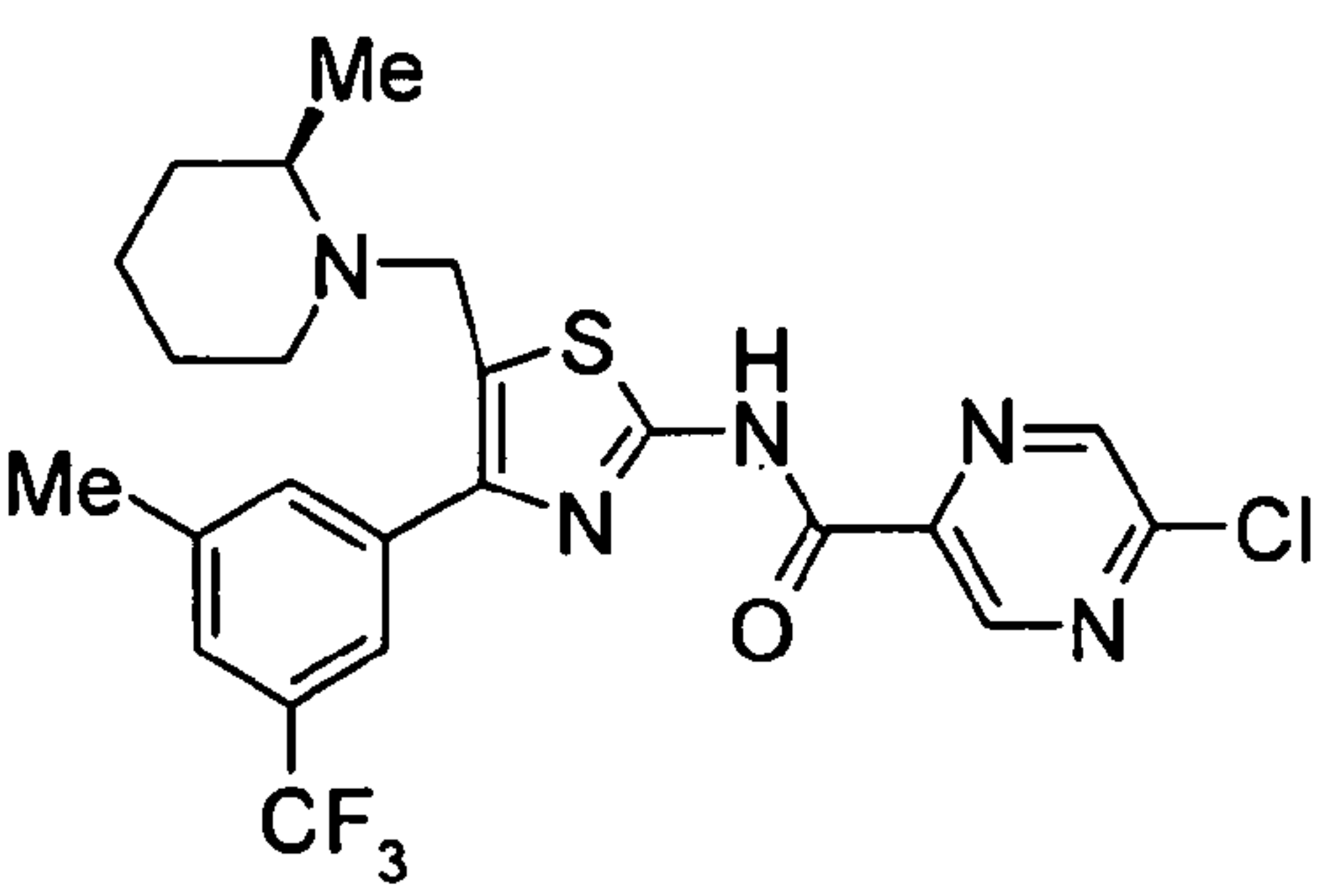
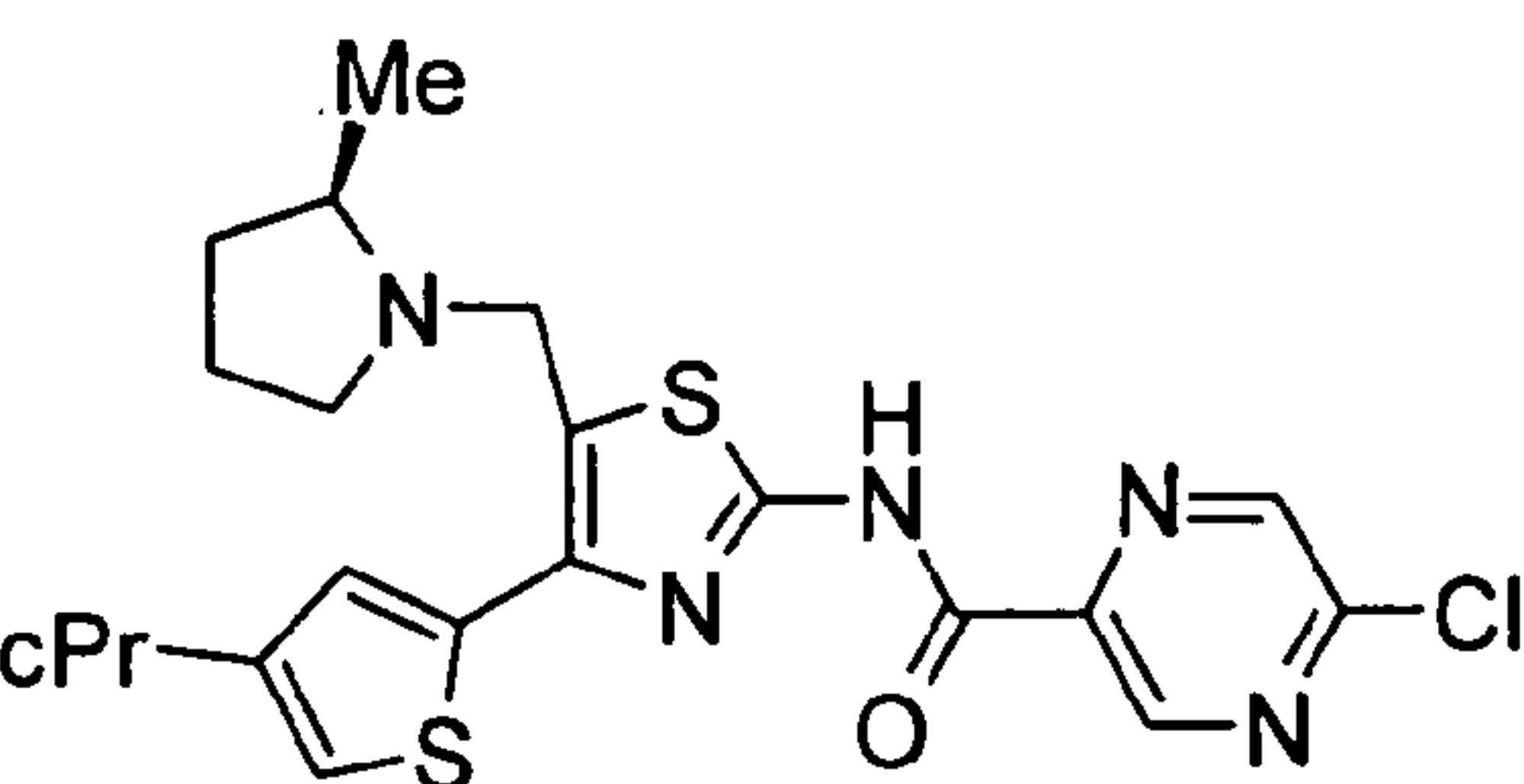
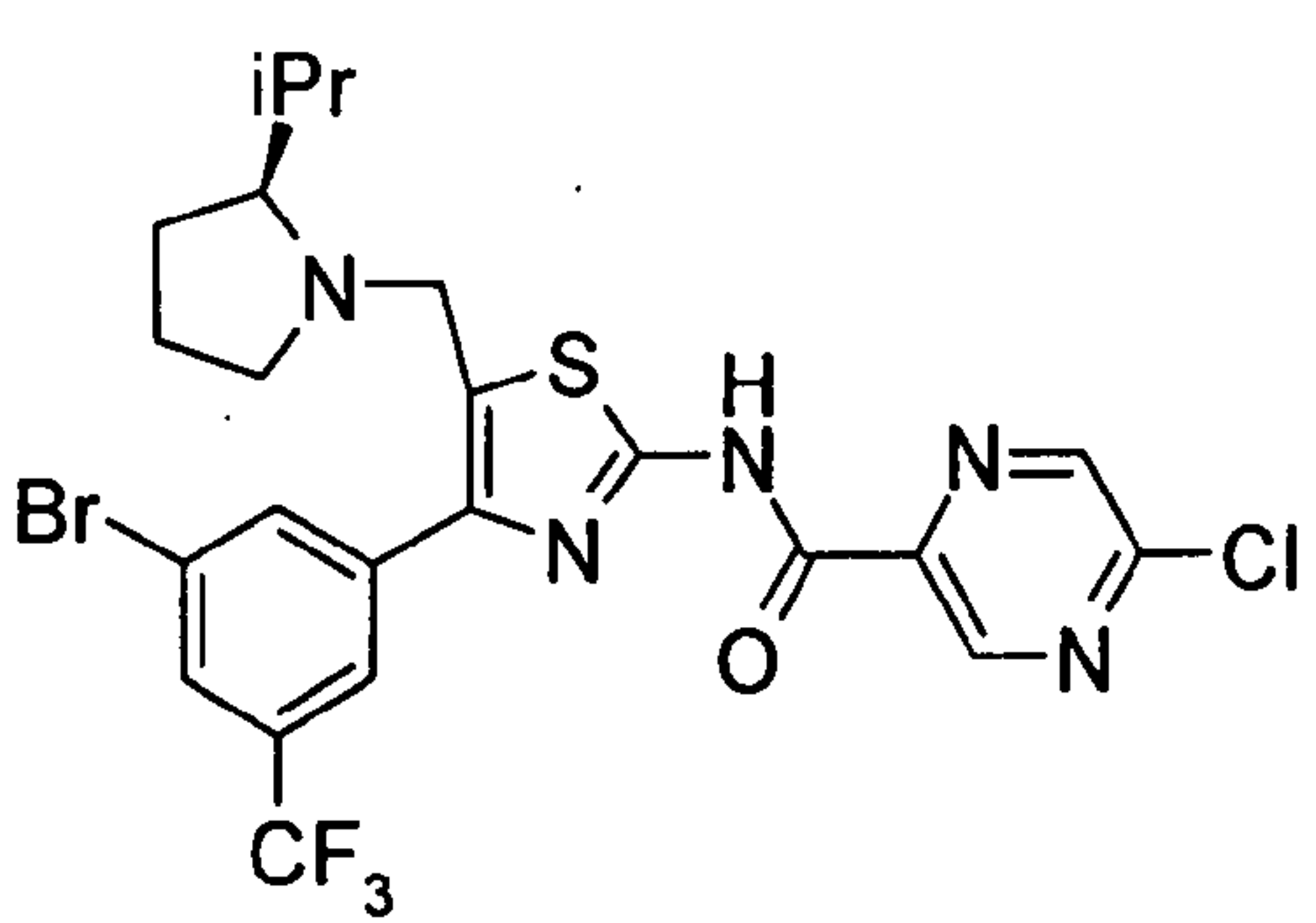
[0161]

[表18]

PEx	Structure
67	
68	
69	
70	
71	

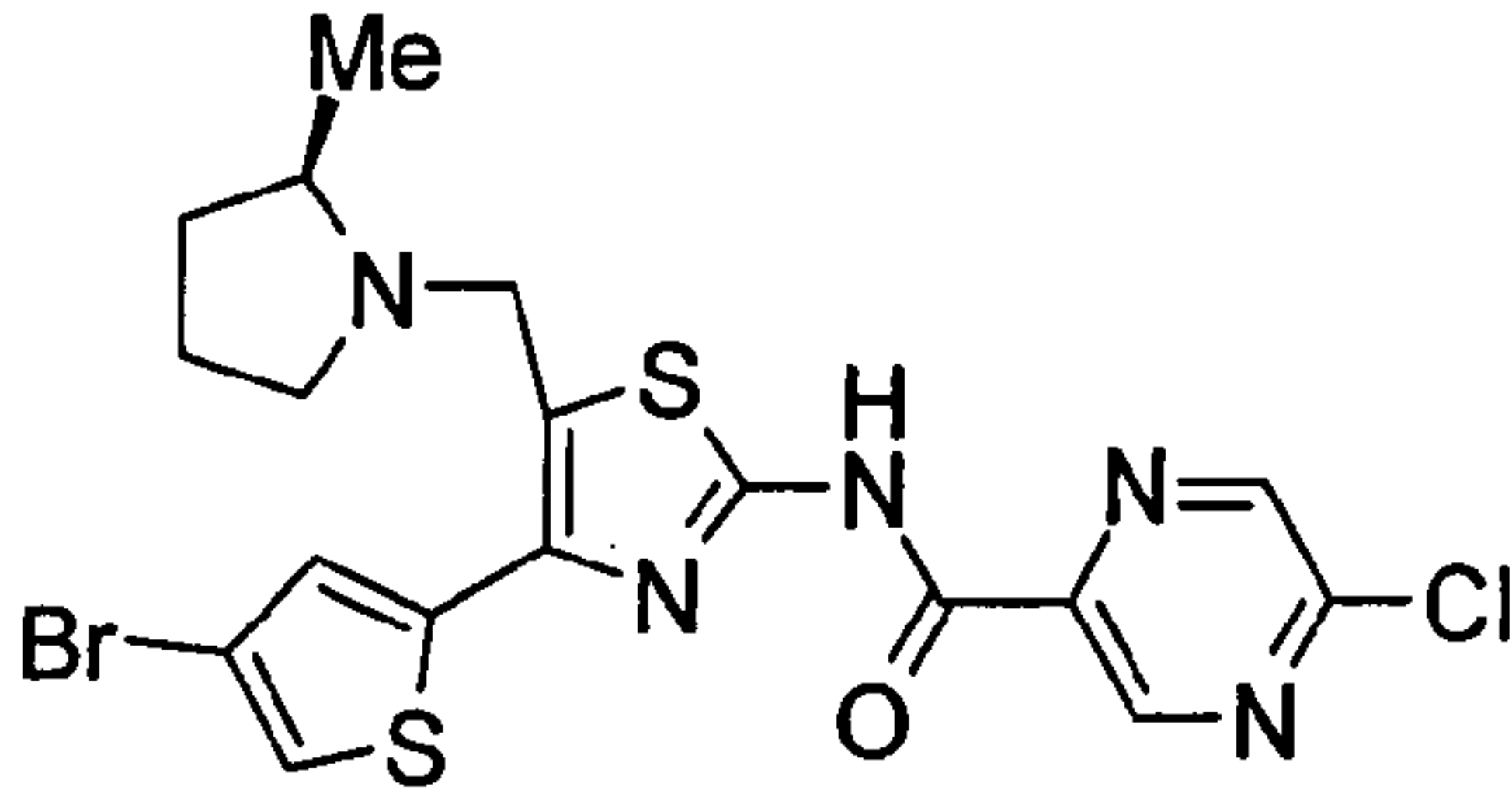
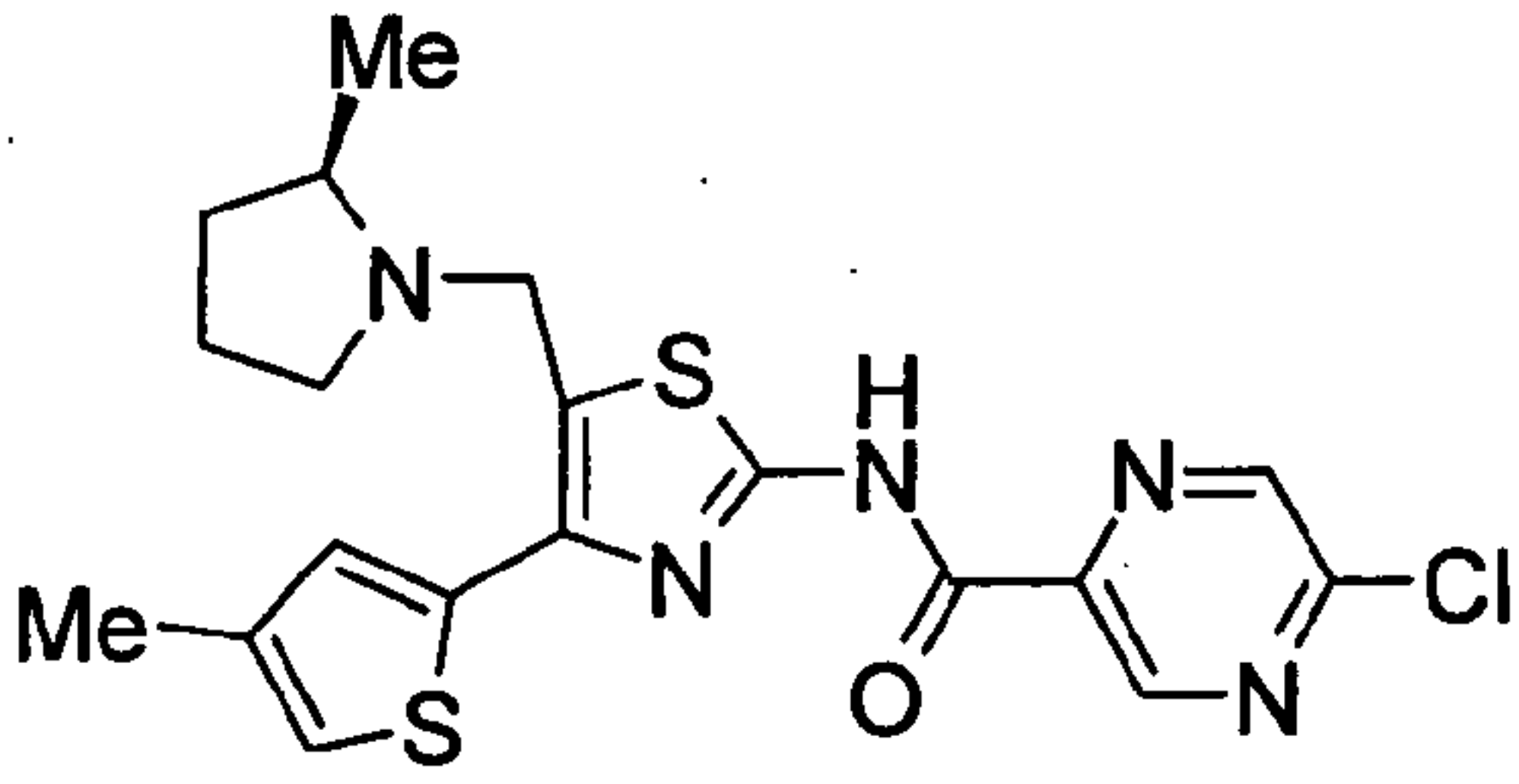
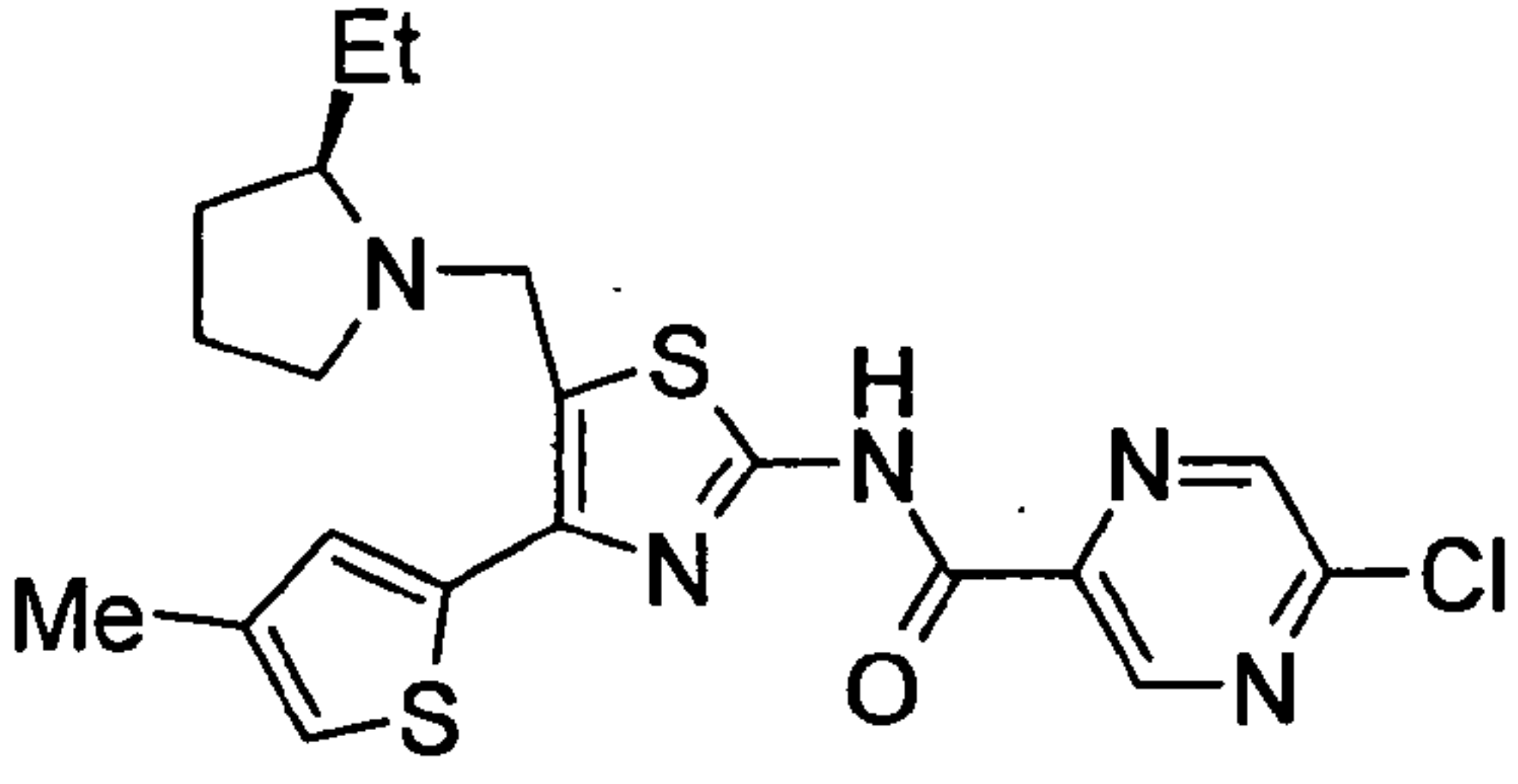
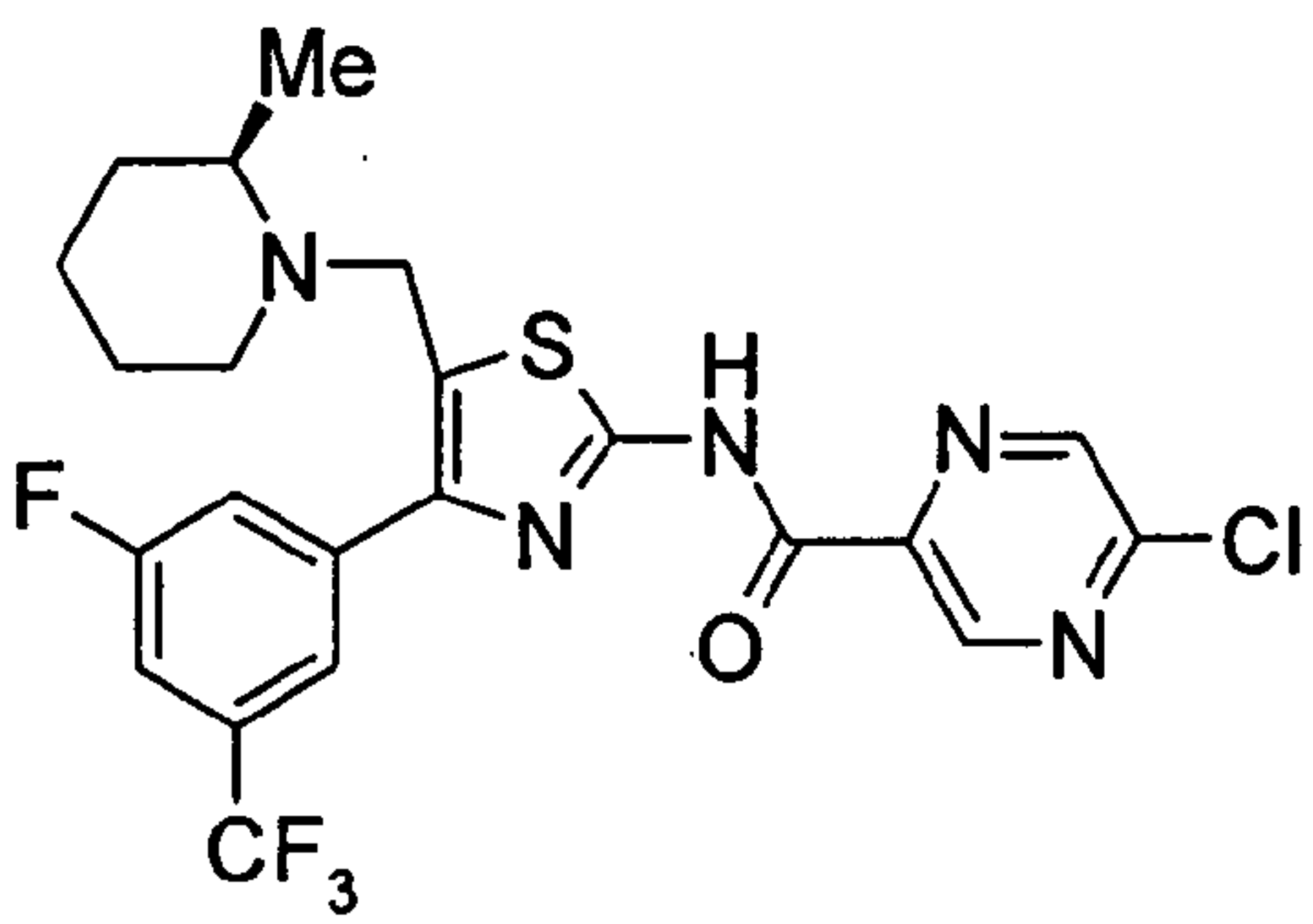
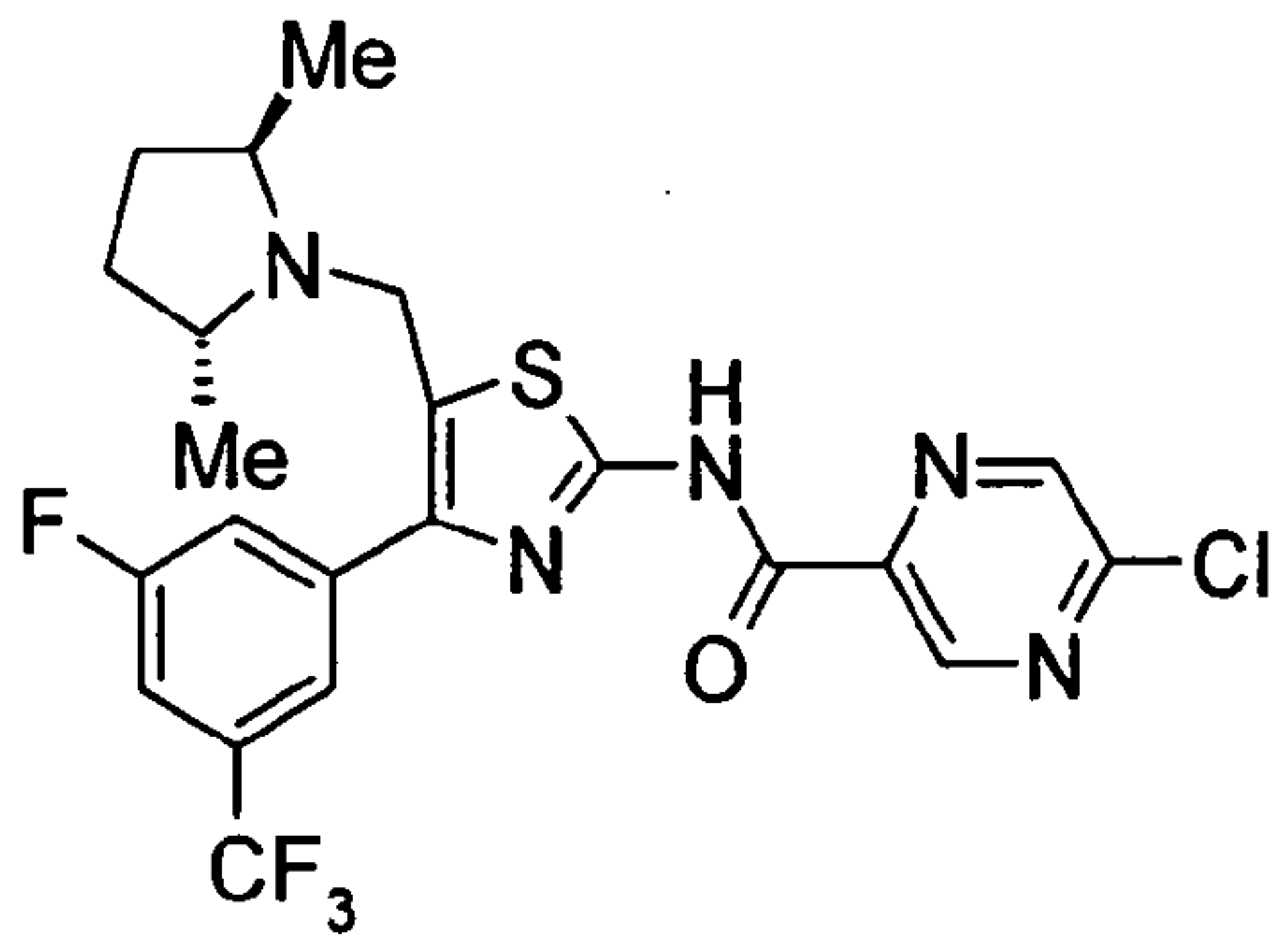
[0162]

[表19]

PEx	Structure
72	
73	
74	
75	
76	

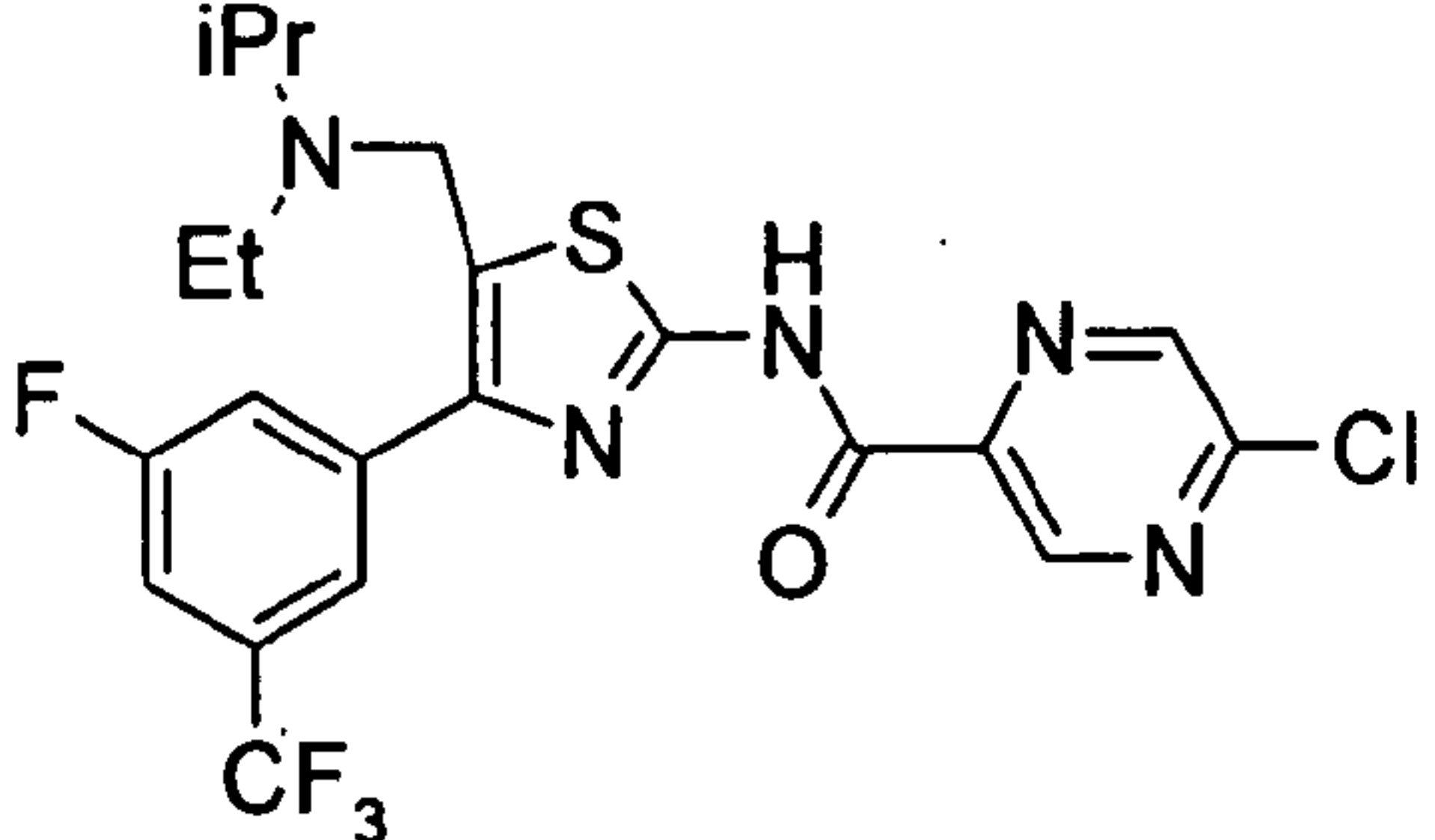
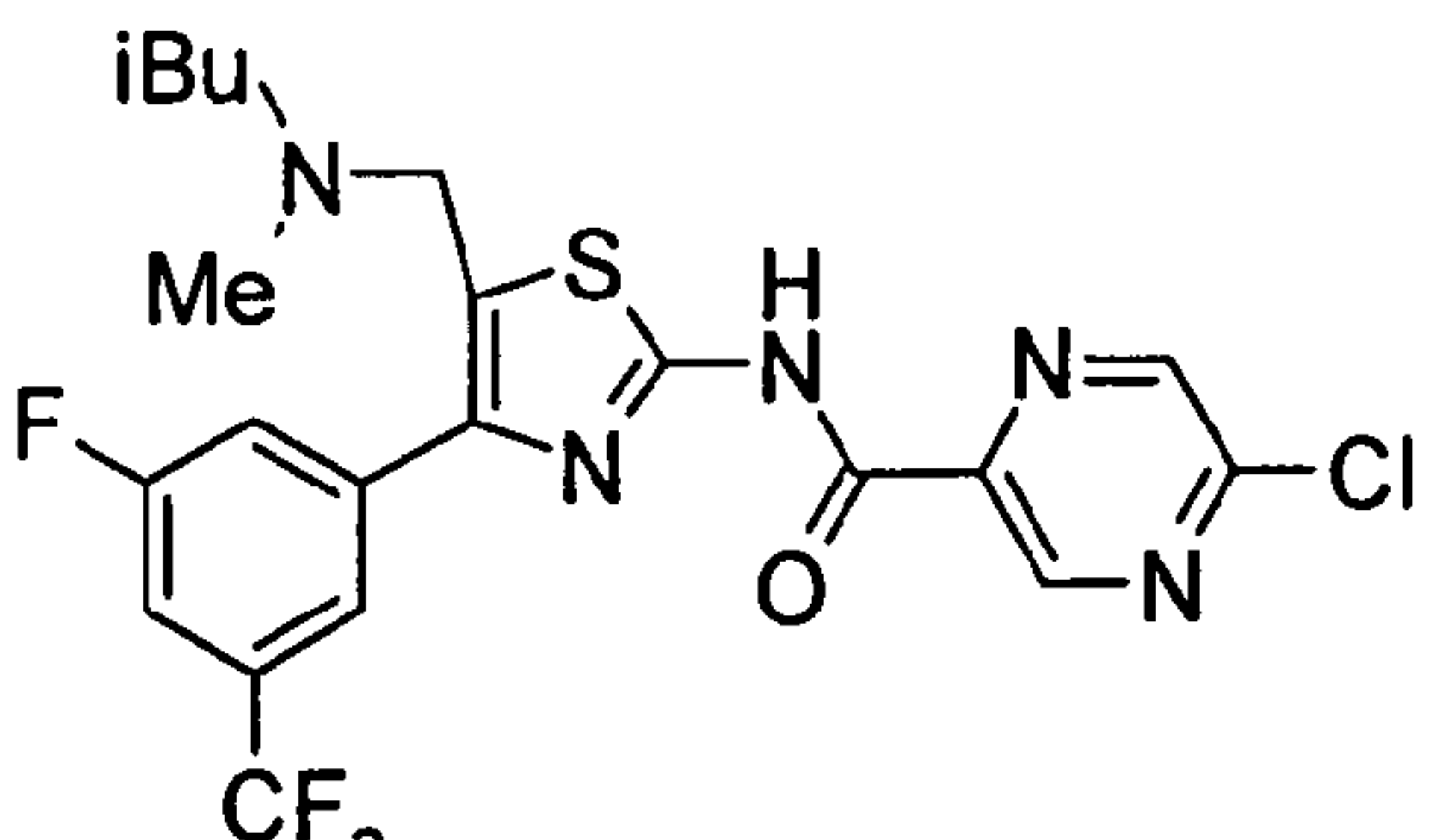
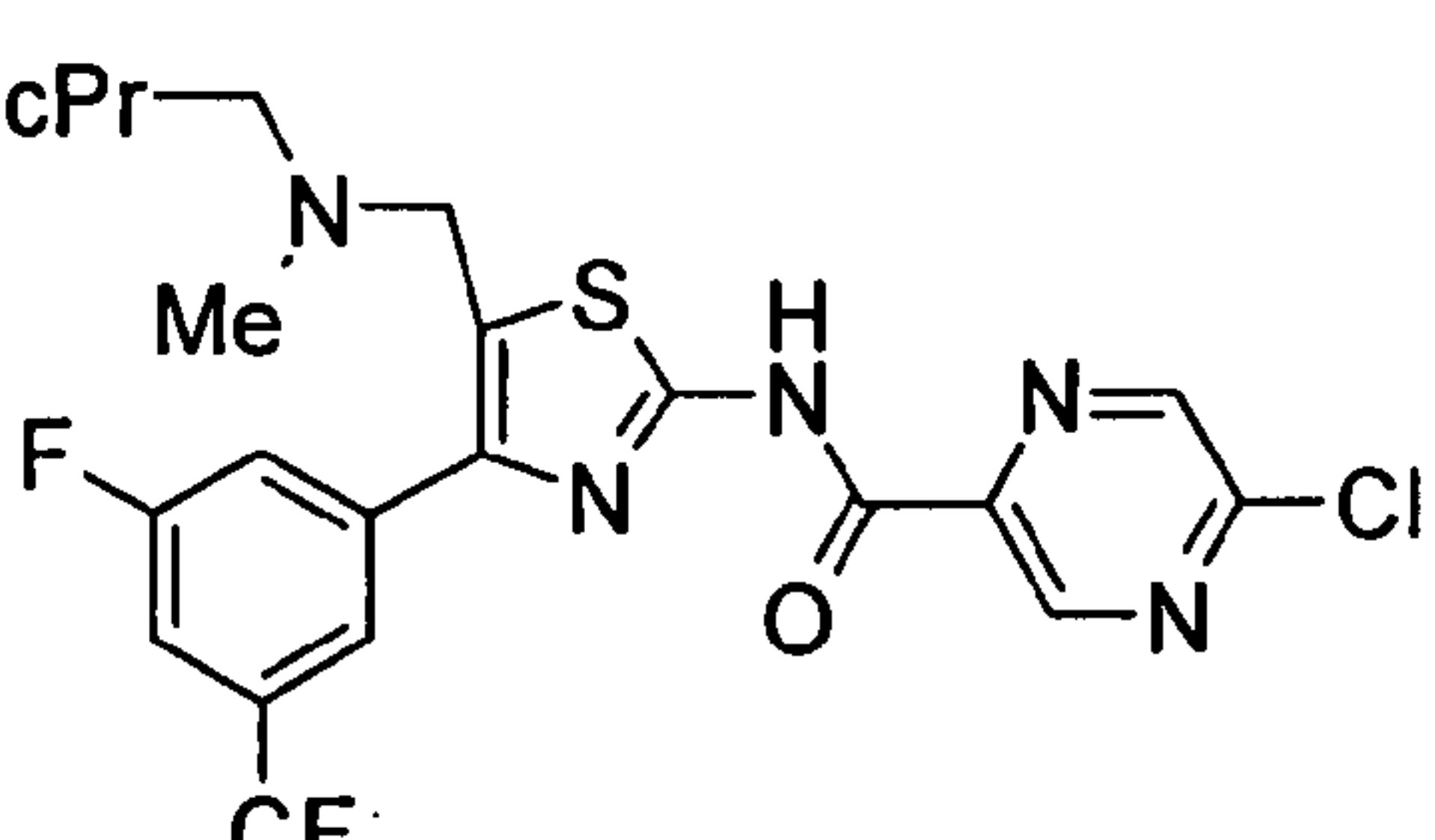
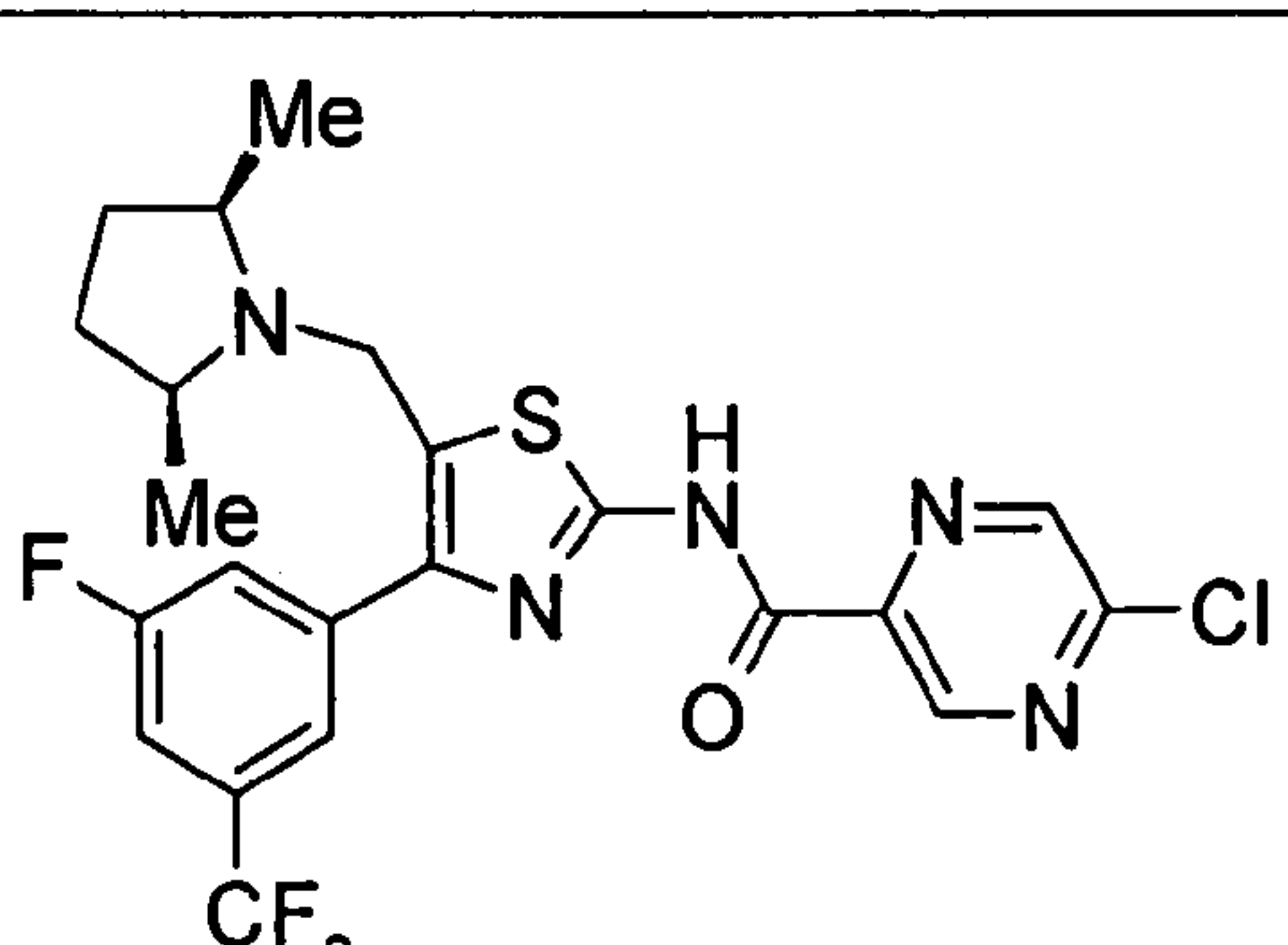
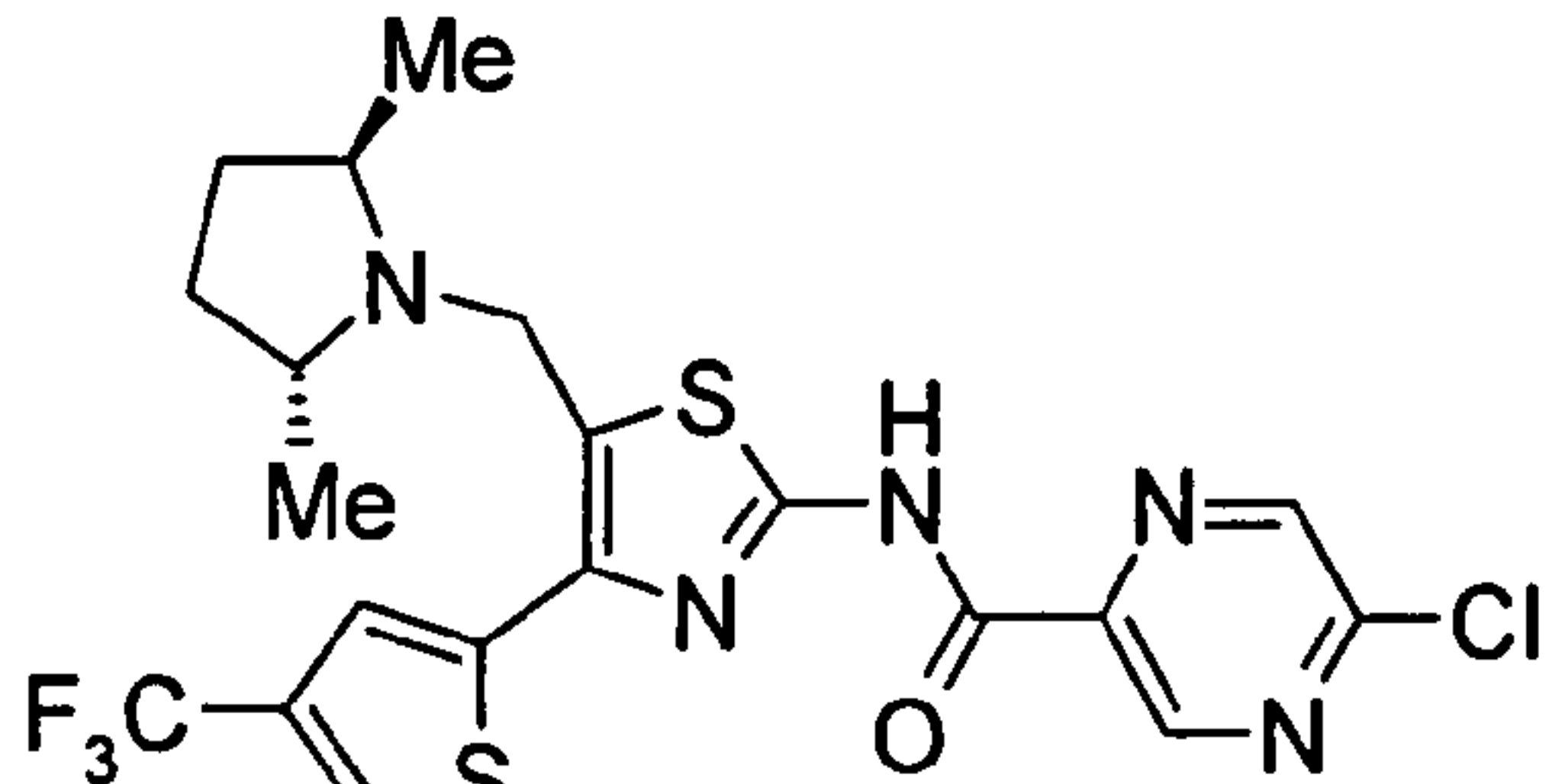
[0163]

[表20]

PEx	Structure
77	
78	
79	
80	
81	

[0164]

[表21]

PEx	Structure
82	
83	
84	
85	
86	

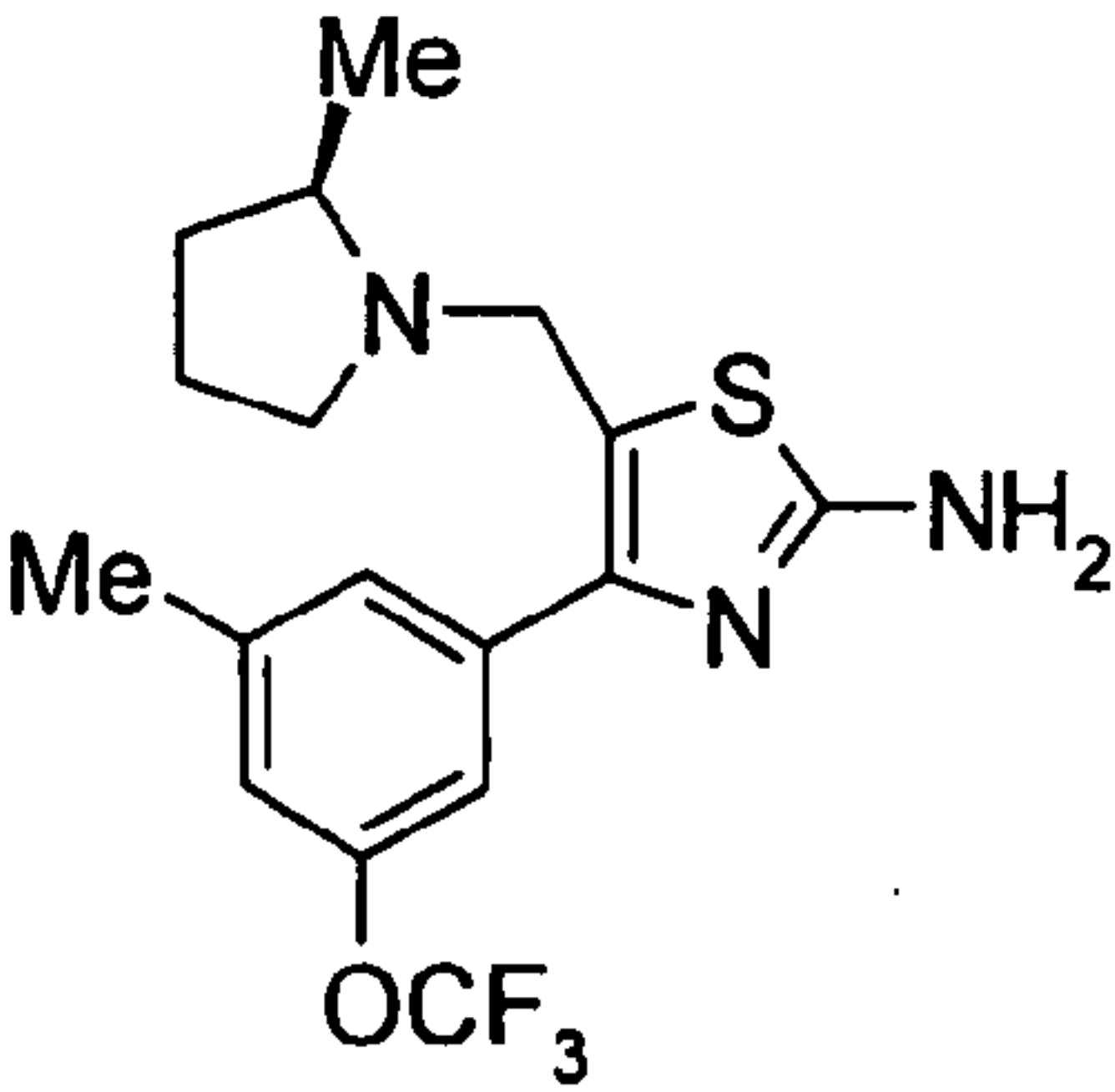
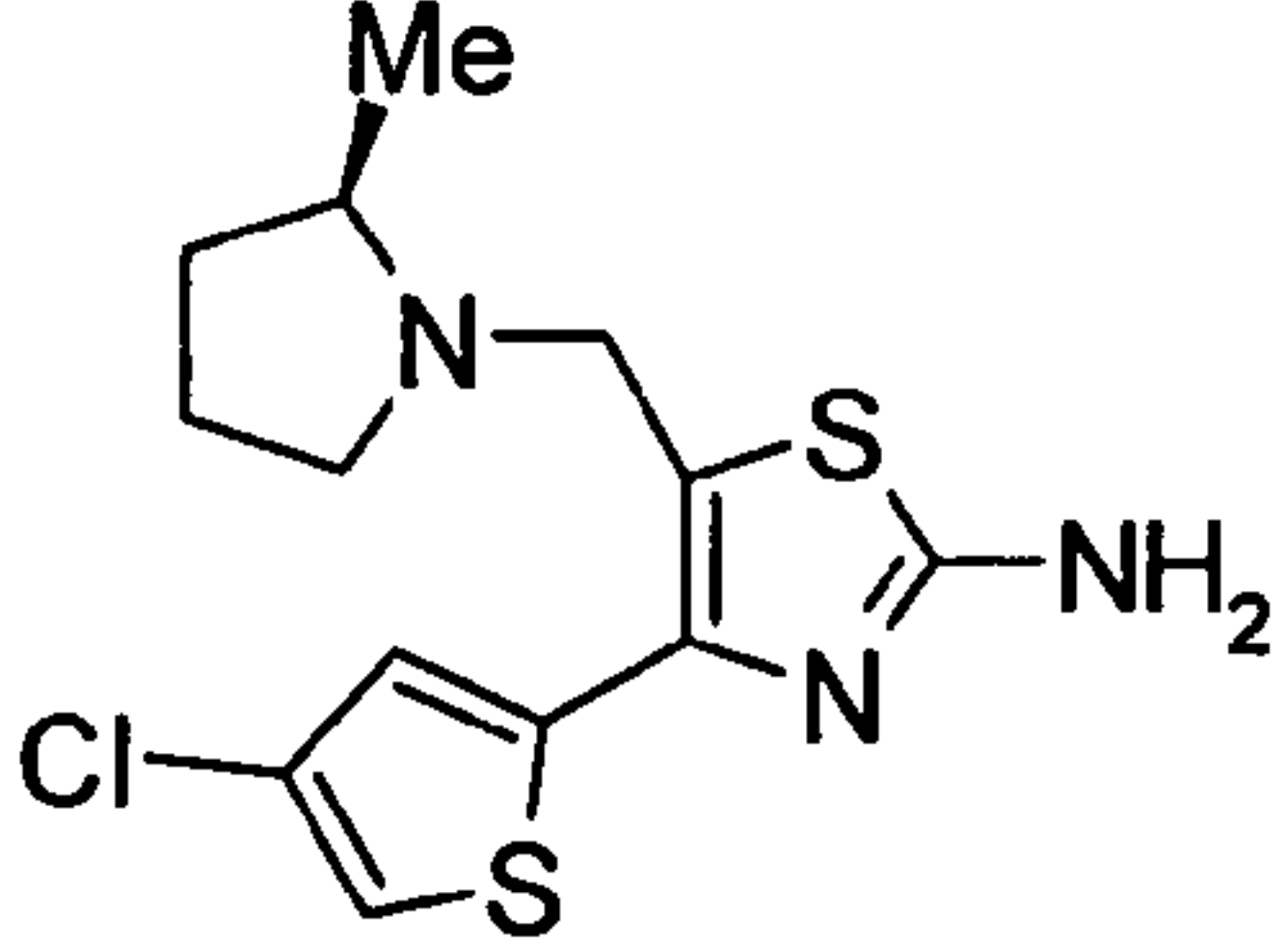
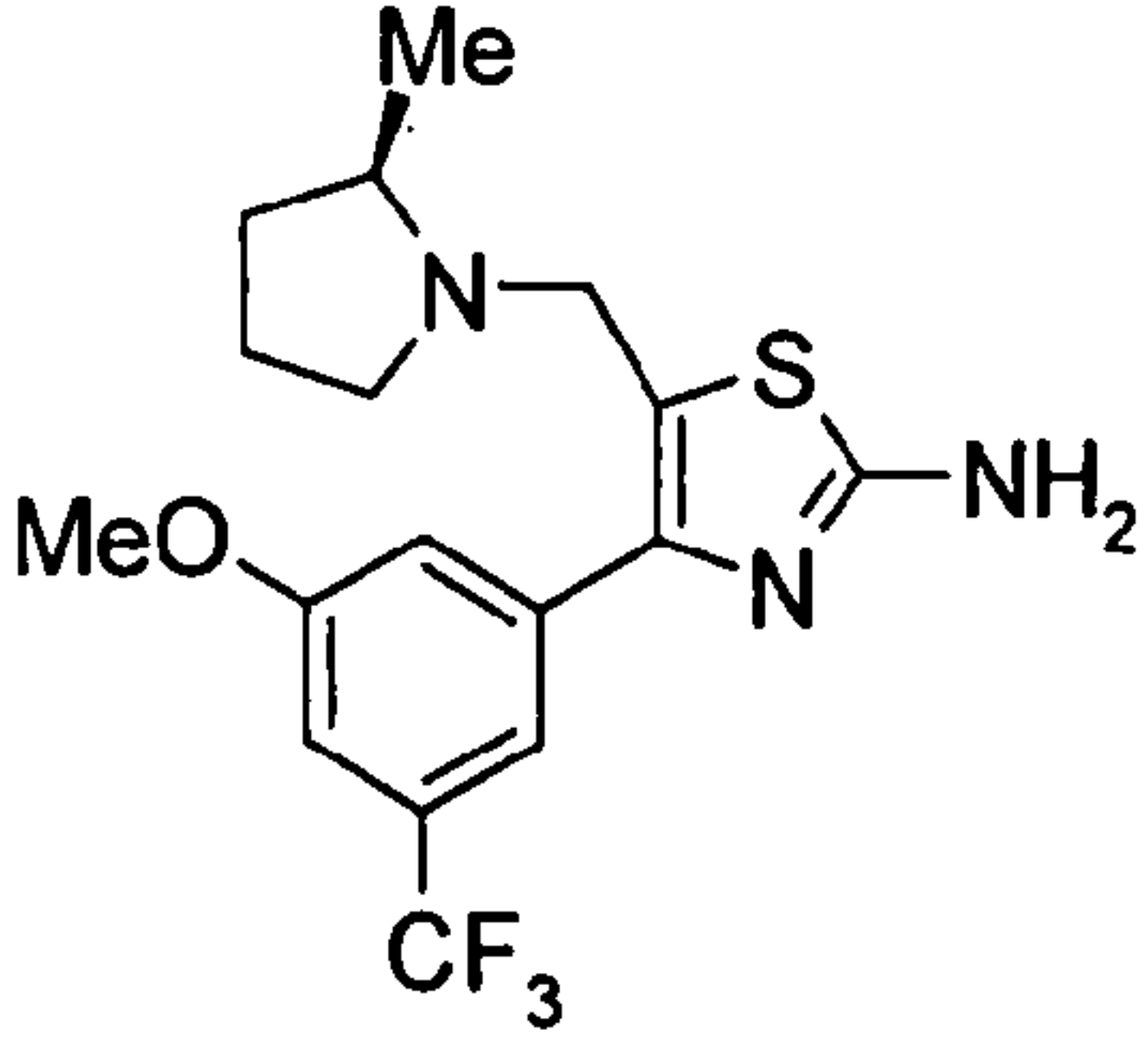
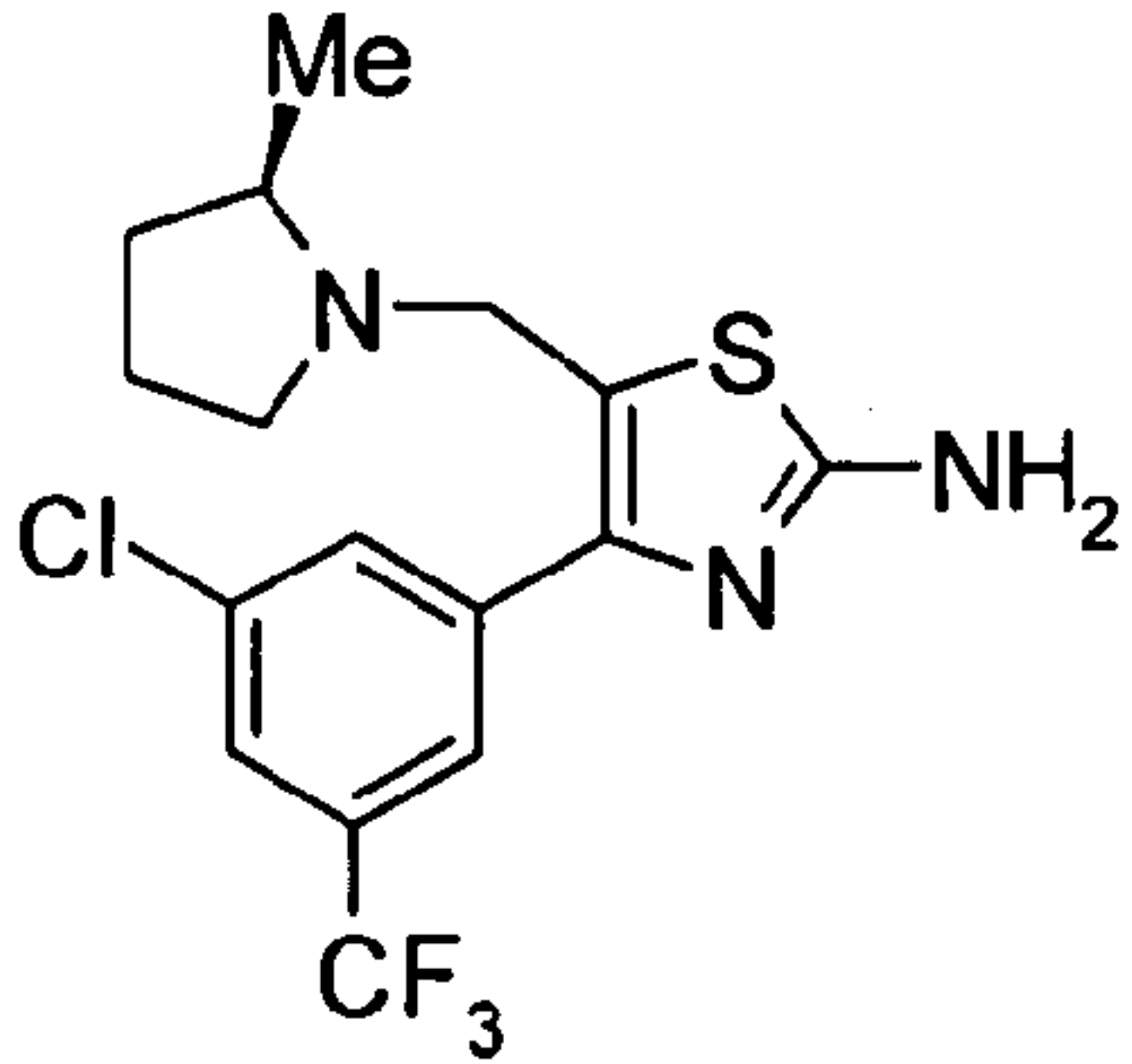
[0165]

[表22]

PEx	Structure
87	<chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(Cl)c3)s2)Cc4ccc(F)cc4Cc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>
88	<chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(Cl)c3)s2)Cc4cc(Cl)cc4S</chem>
89	<chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(Cl)c3)s2)Cc4ccc(OC)c(C(F)(F)F)c4</chem>
90	<chem>COc1ccc(cc1C2=CN=C(S2)NC(=O)c3ncnc(Cl)c3)C(F)(F)F</chem>

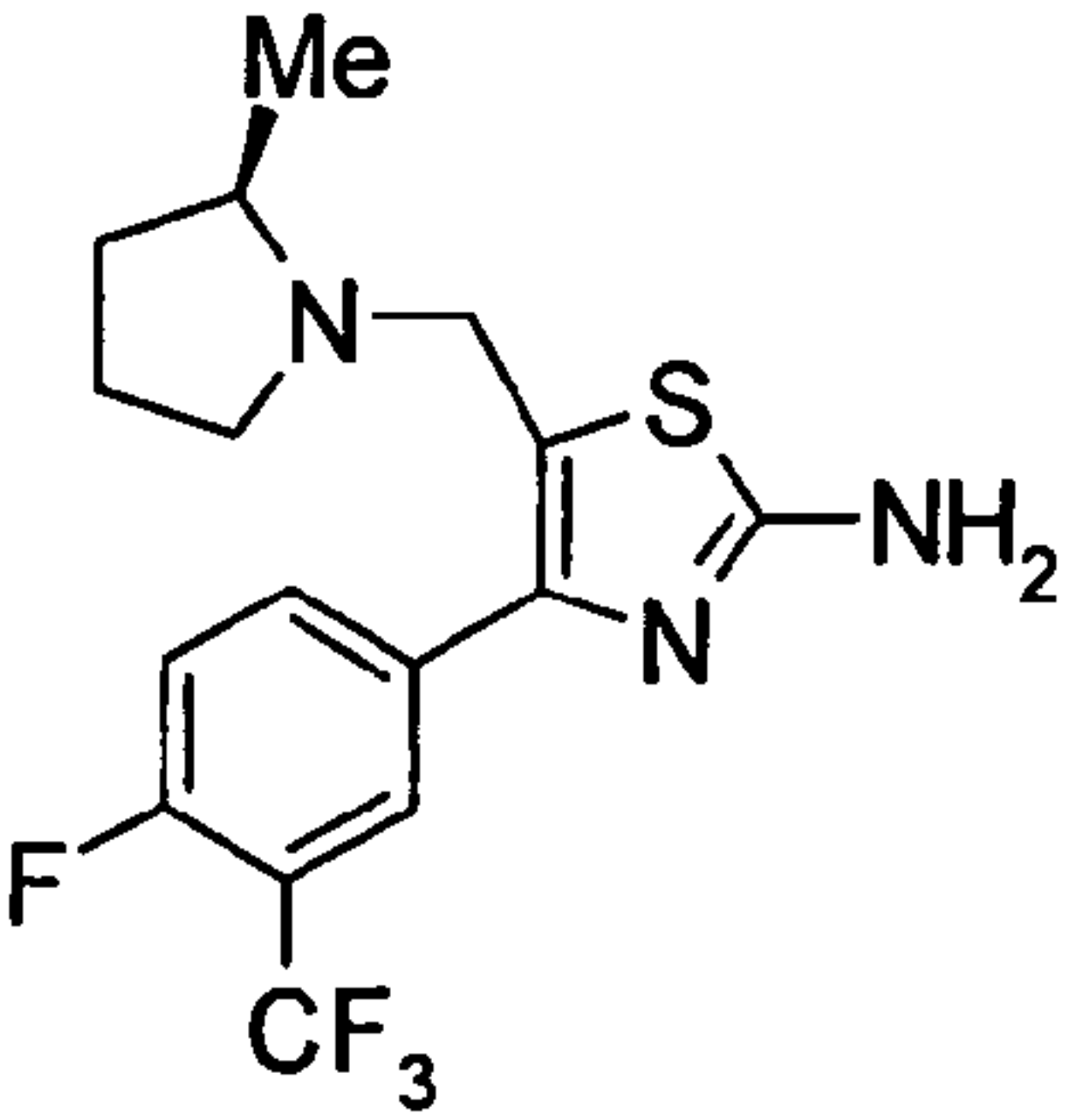
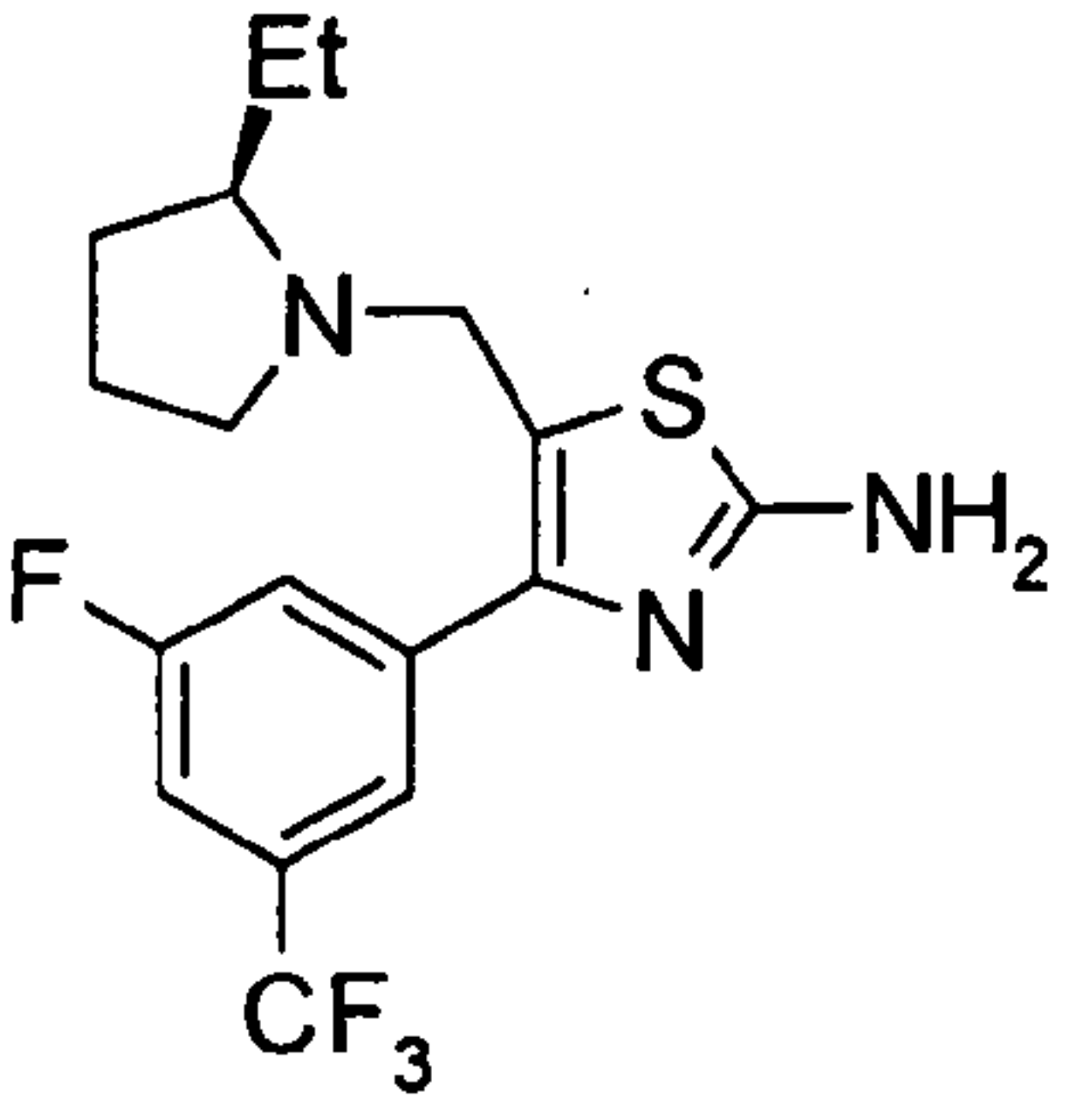
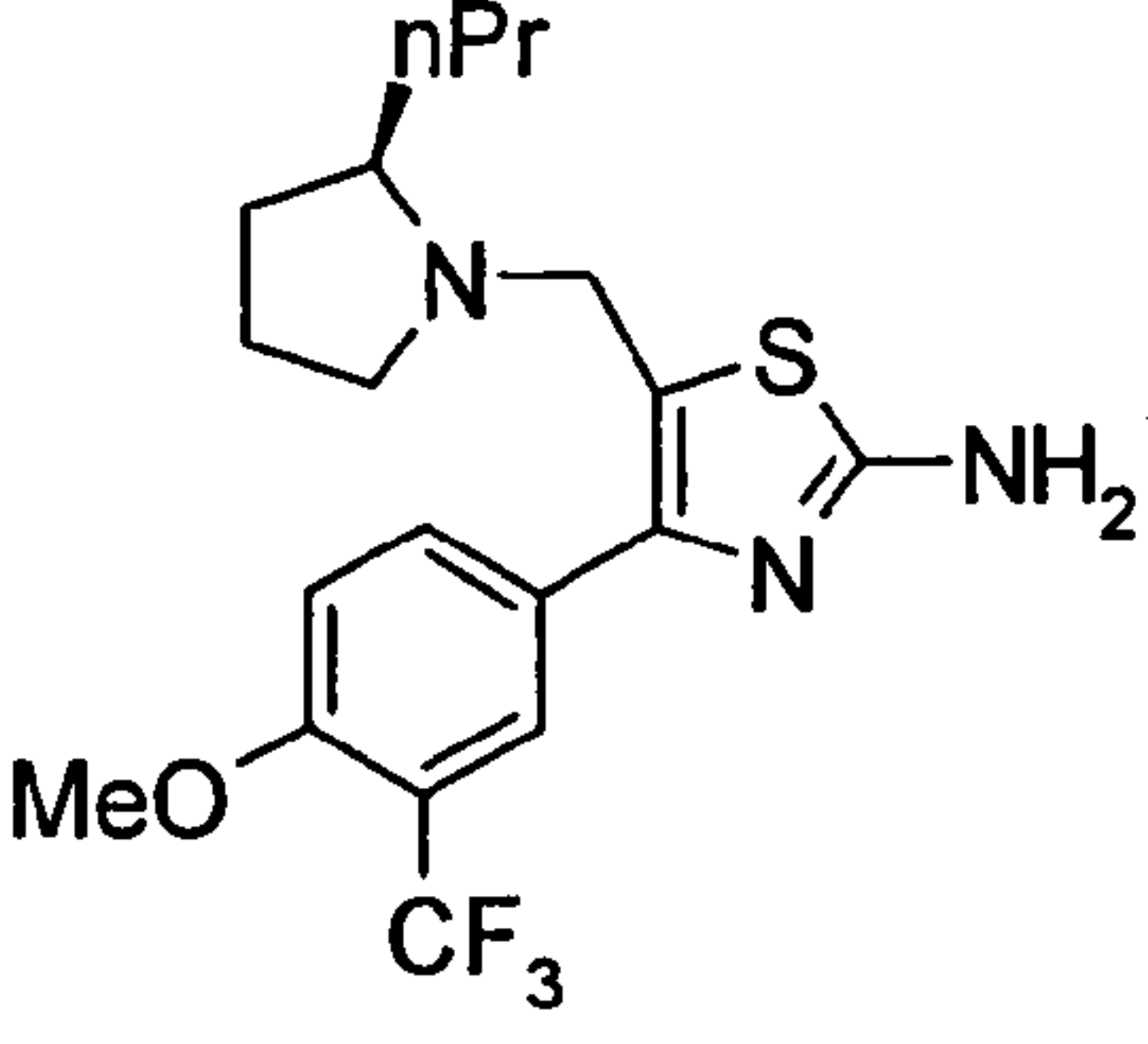
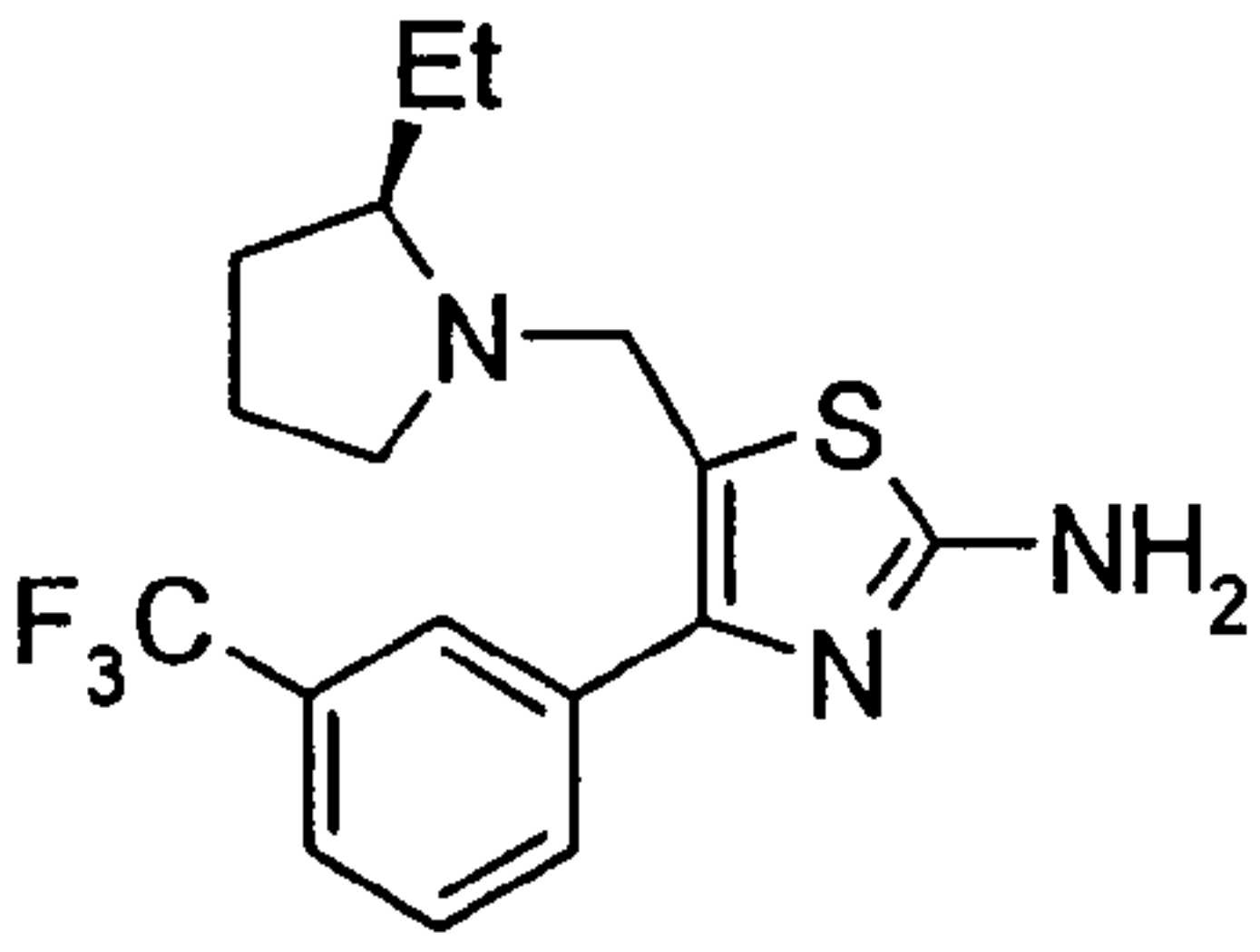
[0166]

[表23]

PEx	Structure
91	
92	
93	
94	

[0167]

[表24]

PEx	Structure
95	
96	
97	
98	

[0168]

[表25]

PEx	Structure
99	<chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3)C(F)(F)F)C4CCN(C4)C</chem>
100	<chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3)C(F)(F)F)C4CCN(CC4)C</chem>
101	<chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3)C(F)(F)F)C4CCN(C4)C</chem>
102	<chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3)C(F)(F)F)C4CCN(C4)C</chem>

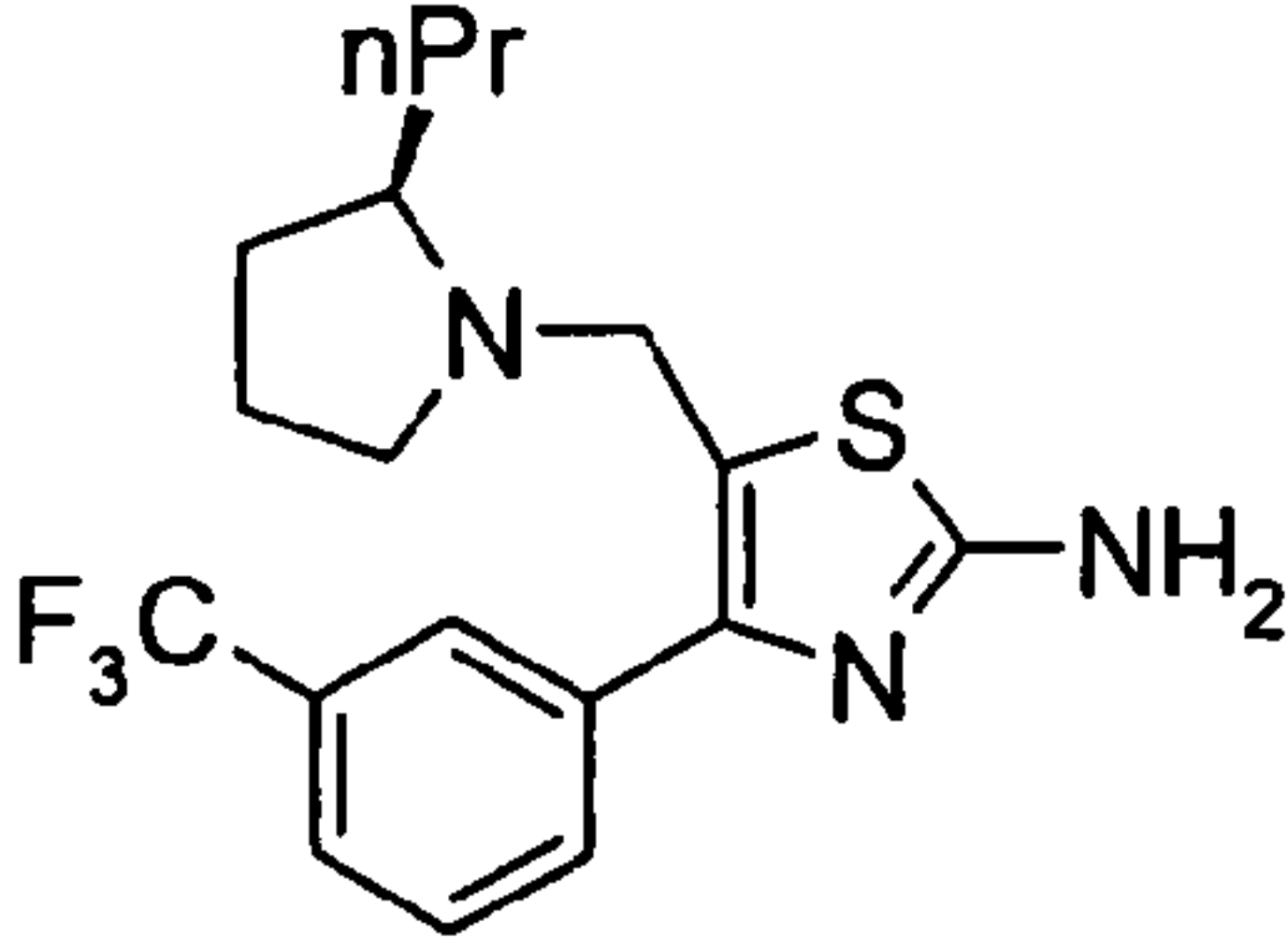
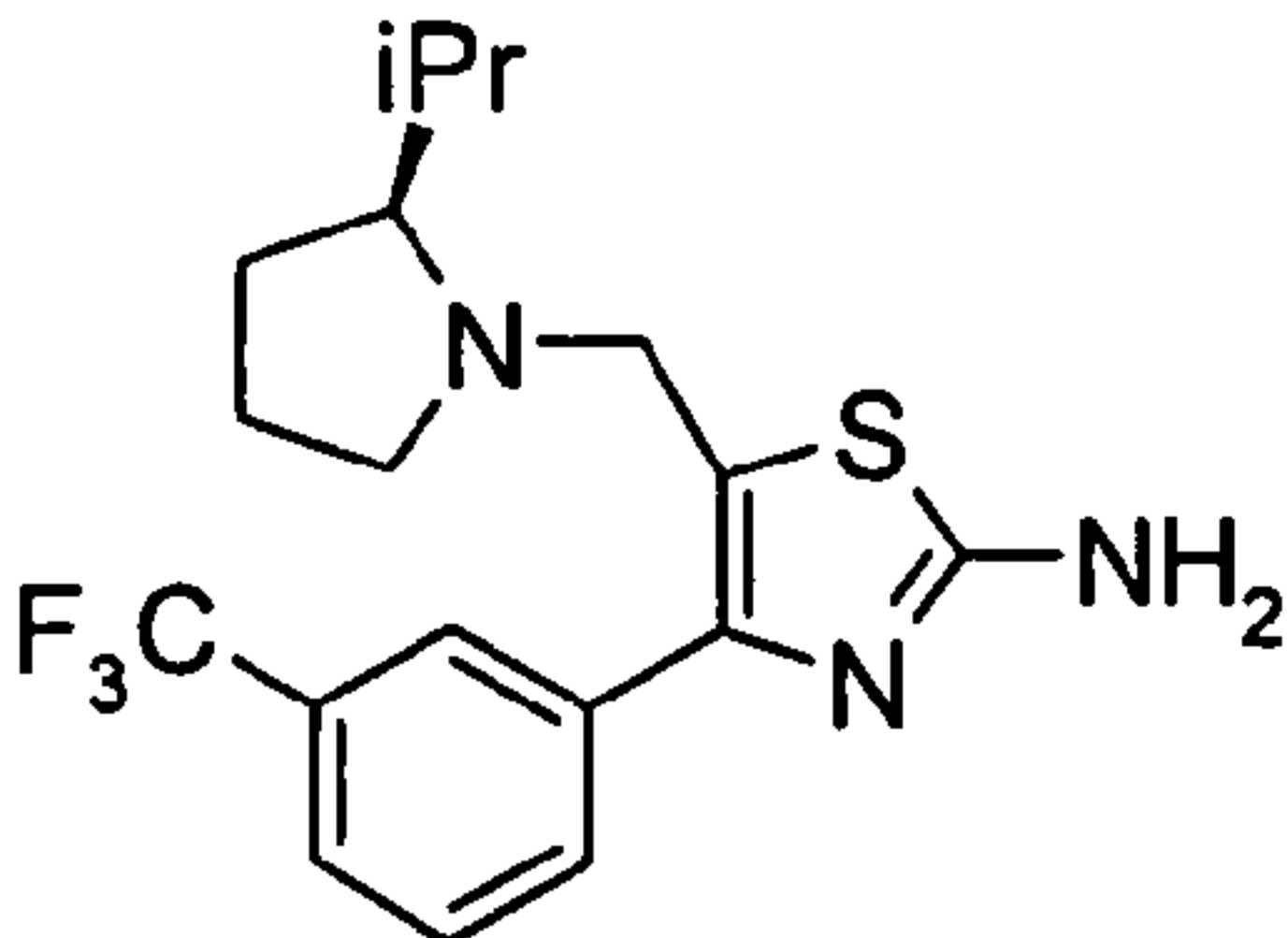
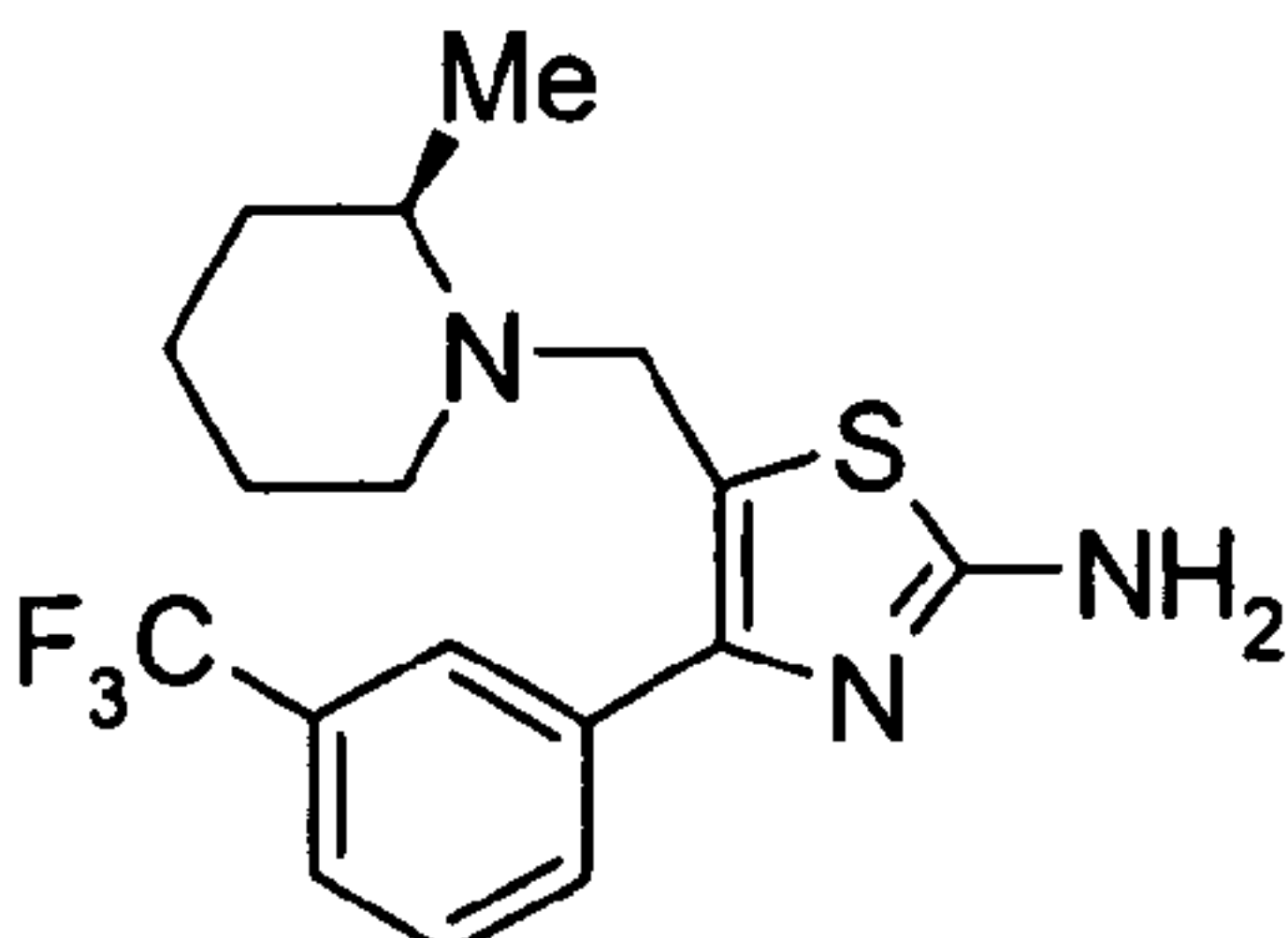
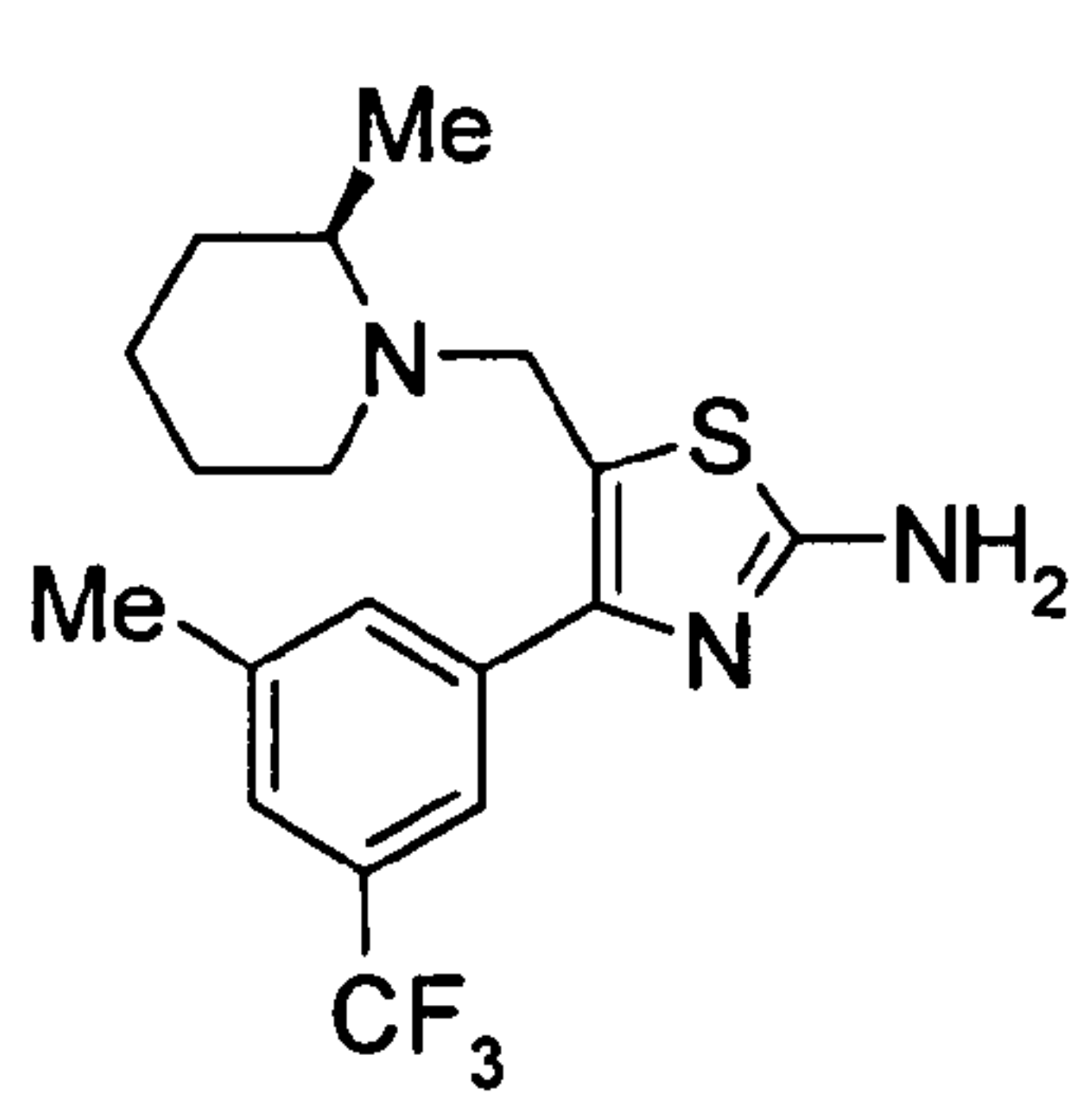
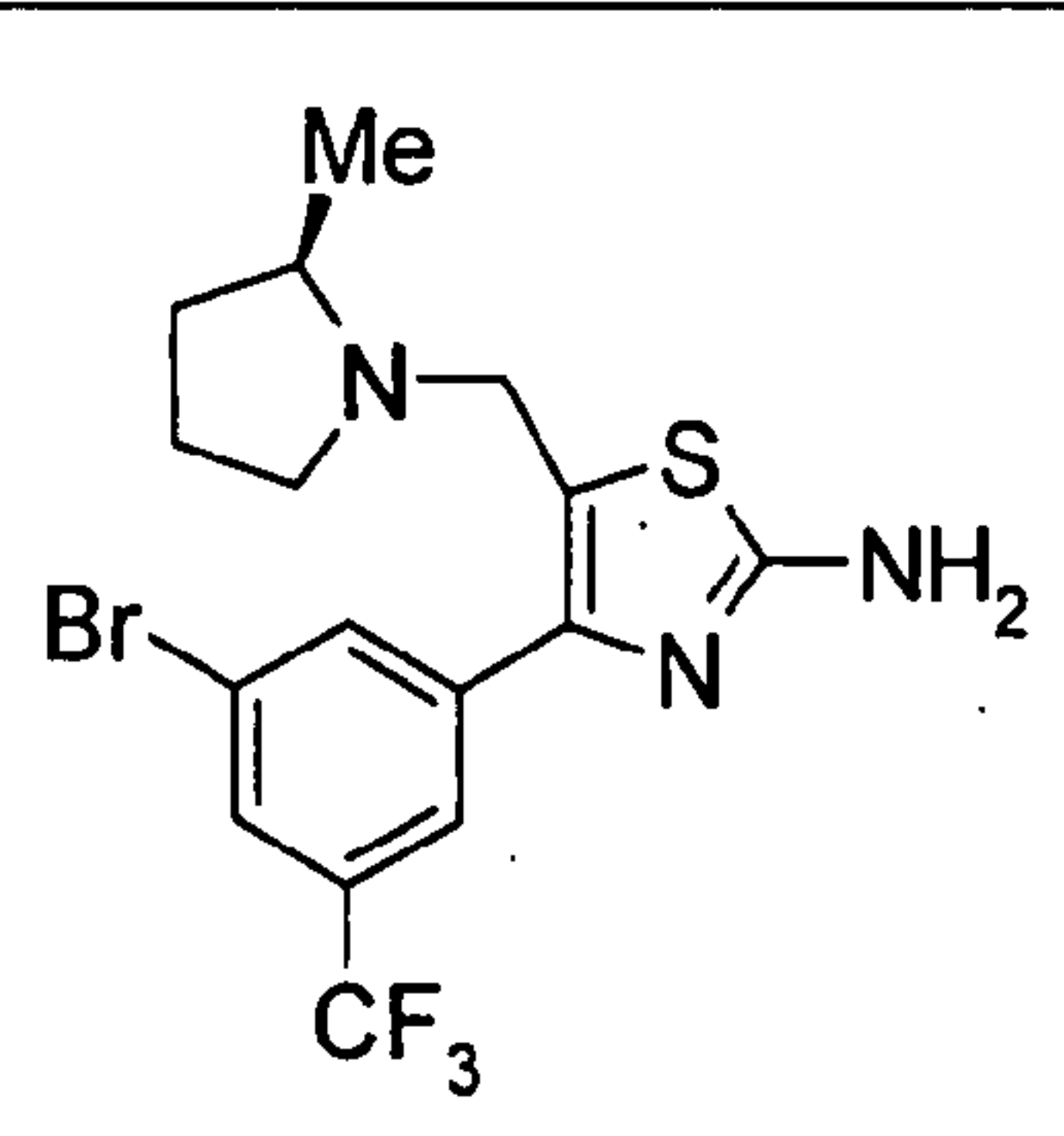
[0169]

[表26]

PEx	Structure
103	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=C(OC)C(F)(F)F</chem>
104	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=C(OC)C(Cl)=C3</chem>
105	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=C(OC)C(F)(F)F</chem>
106	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=C(OC)C(F)(F)F</chem>

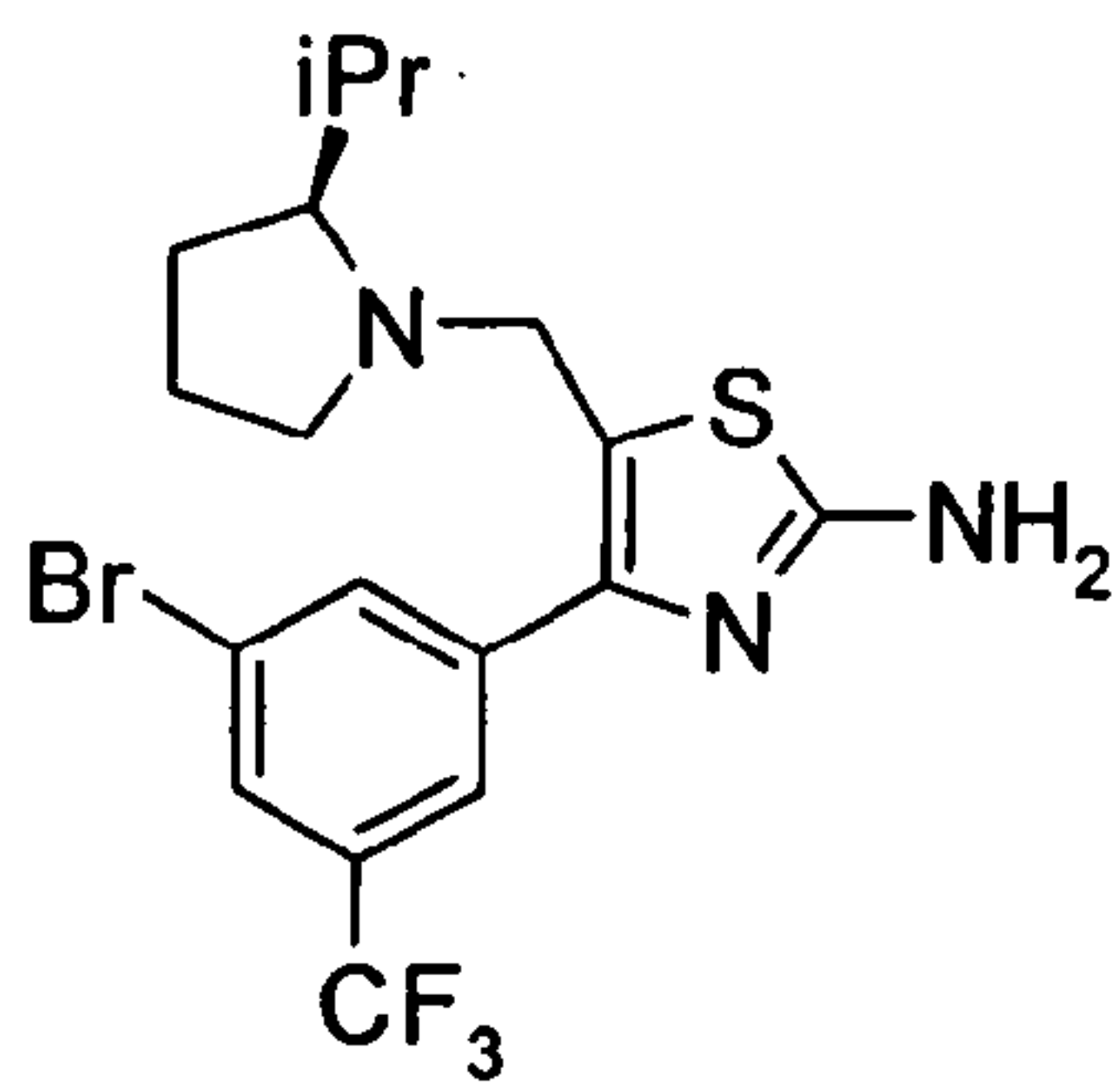
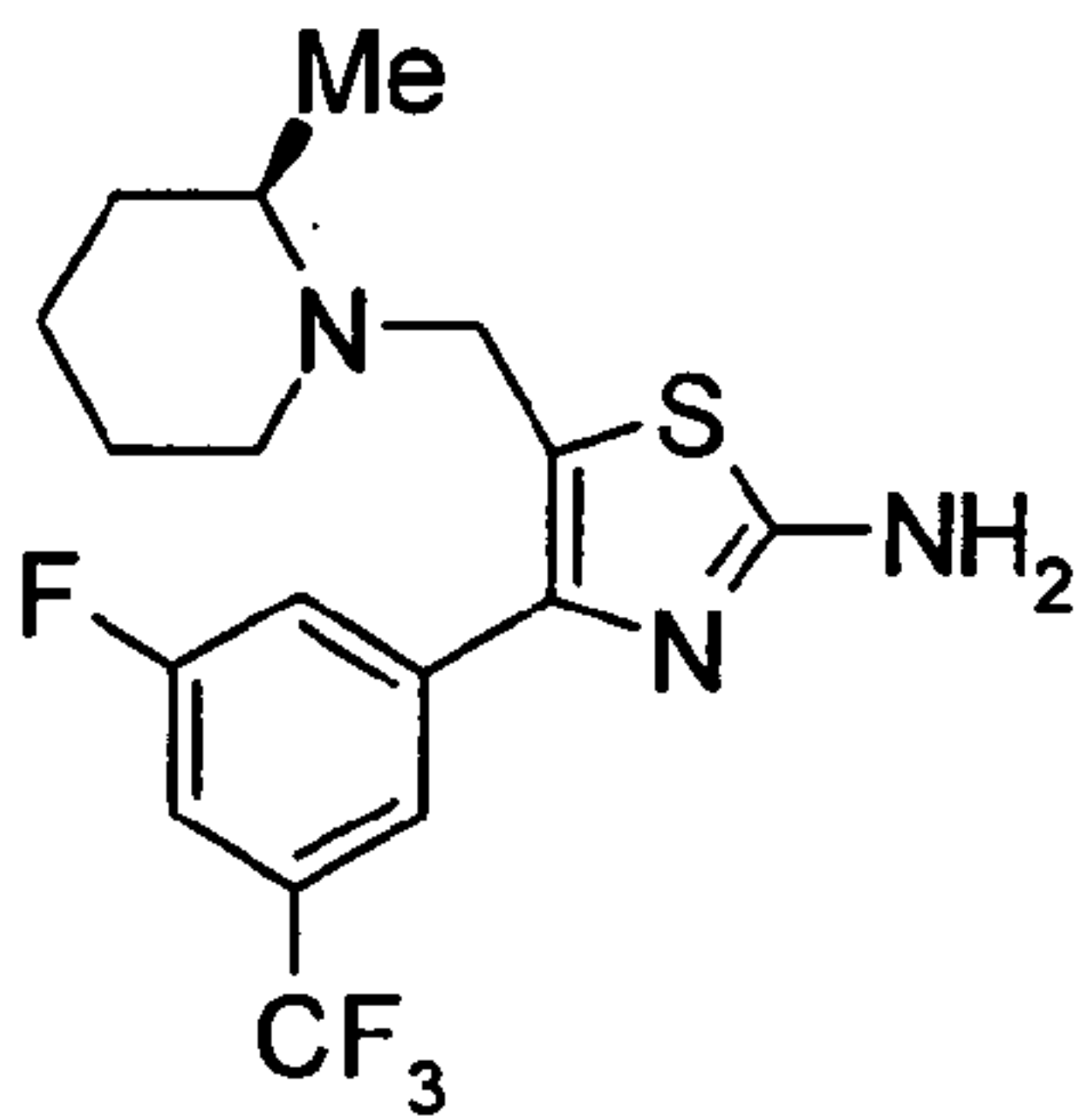
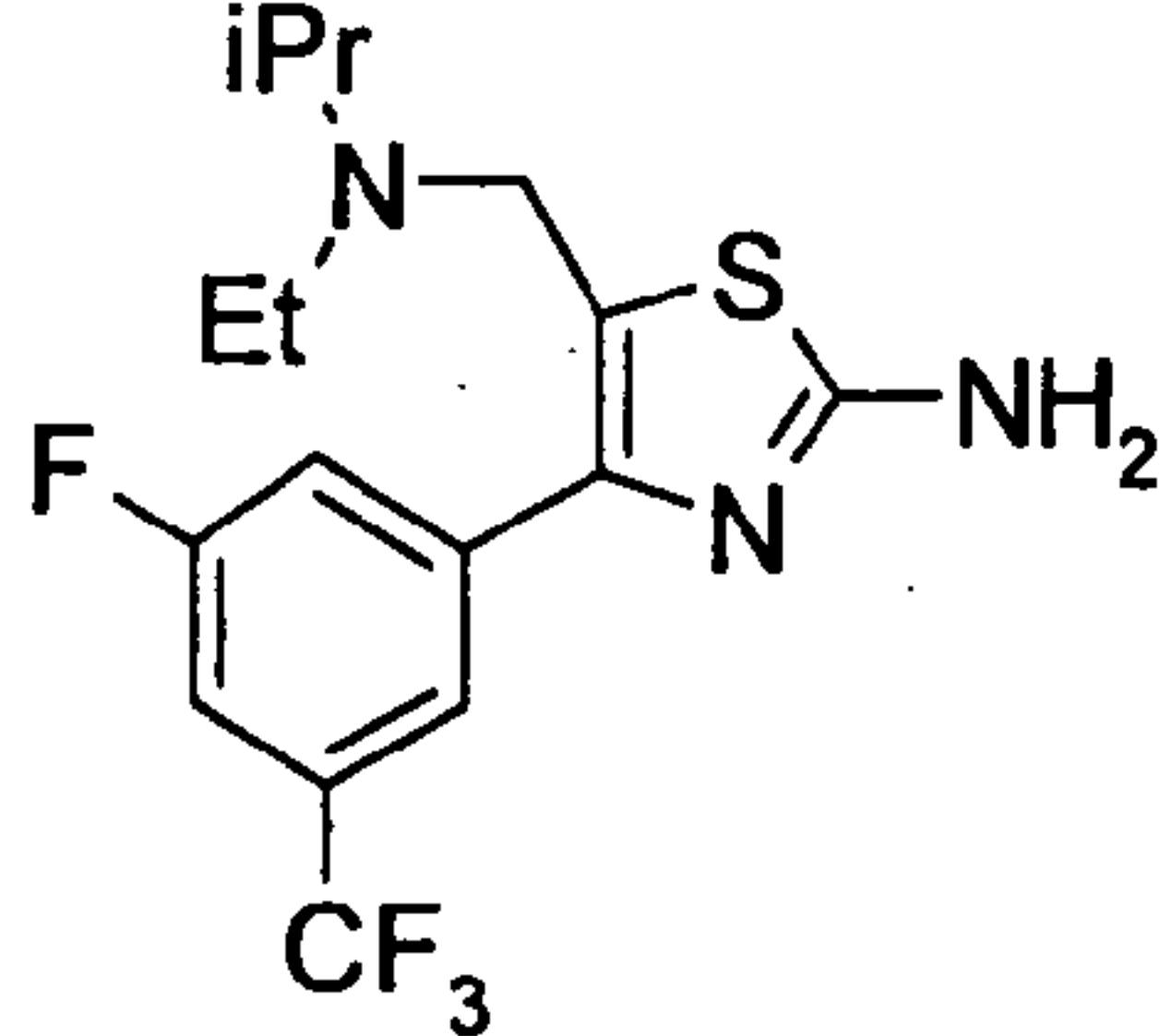
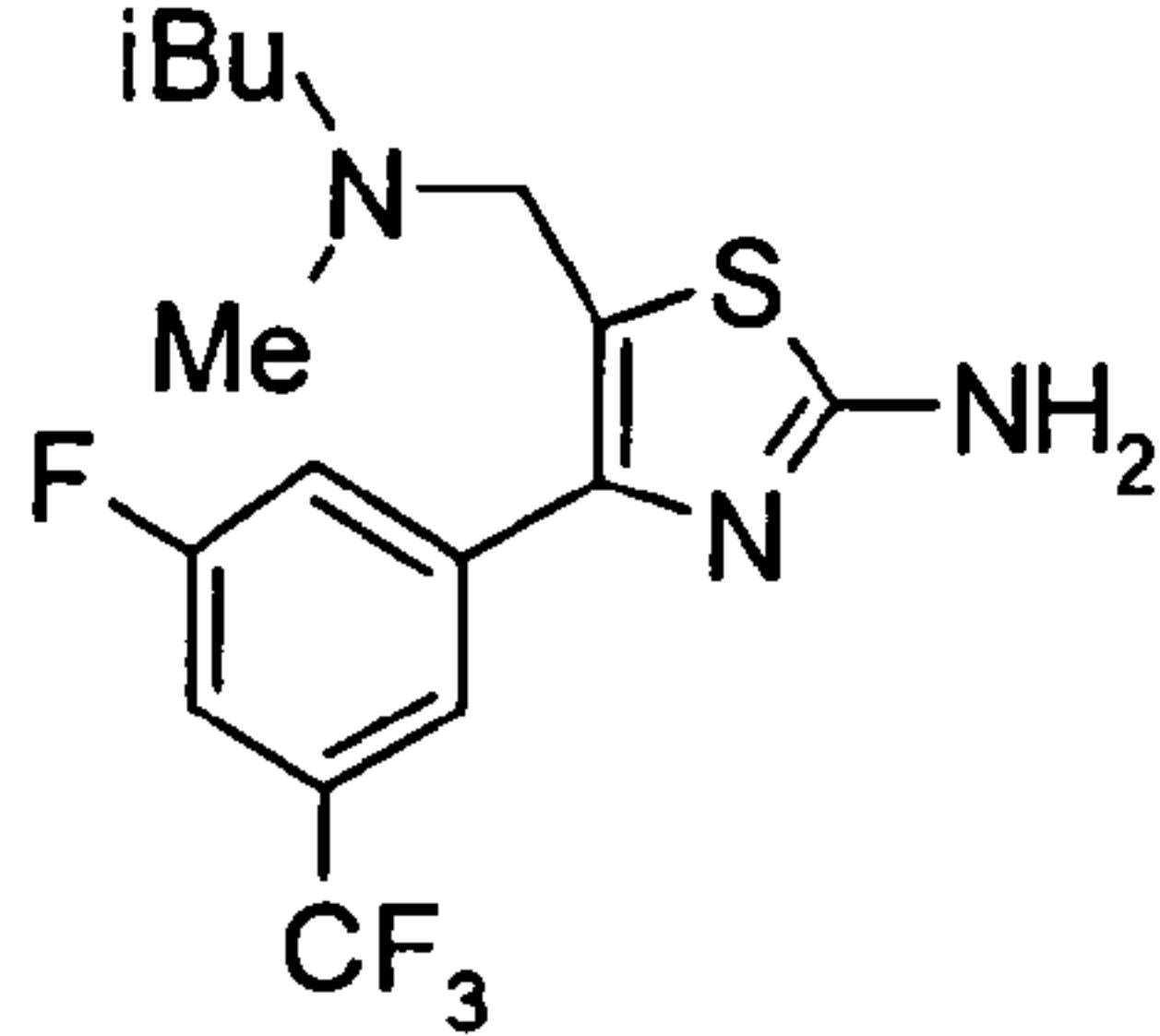
[0170]

[表27]

PEx	Structure
107	
108	
109	
110	
111	

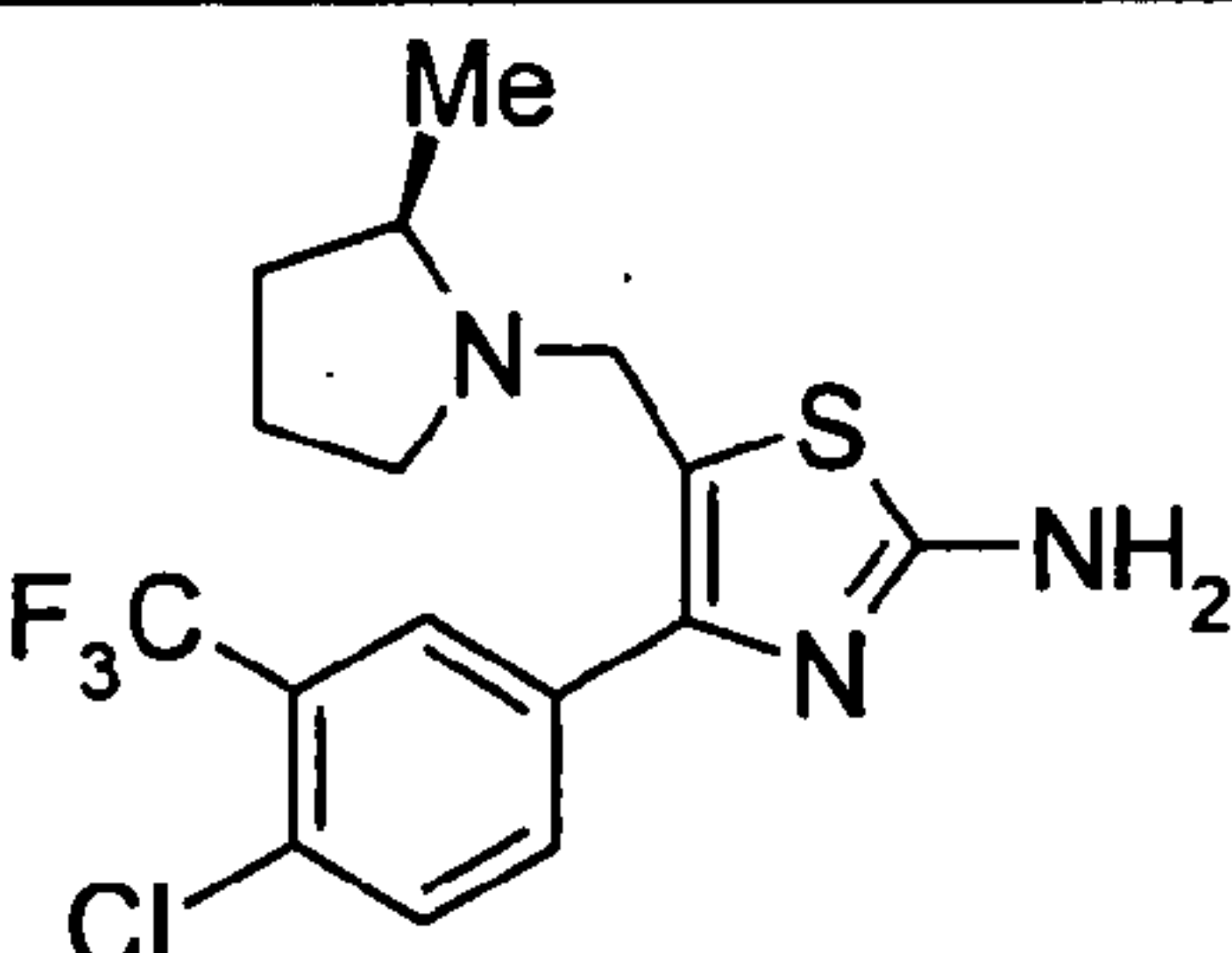
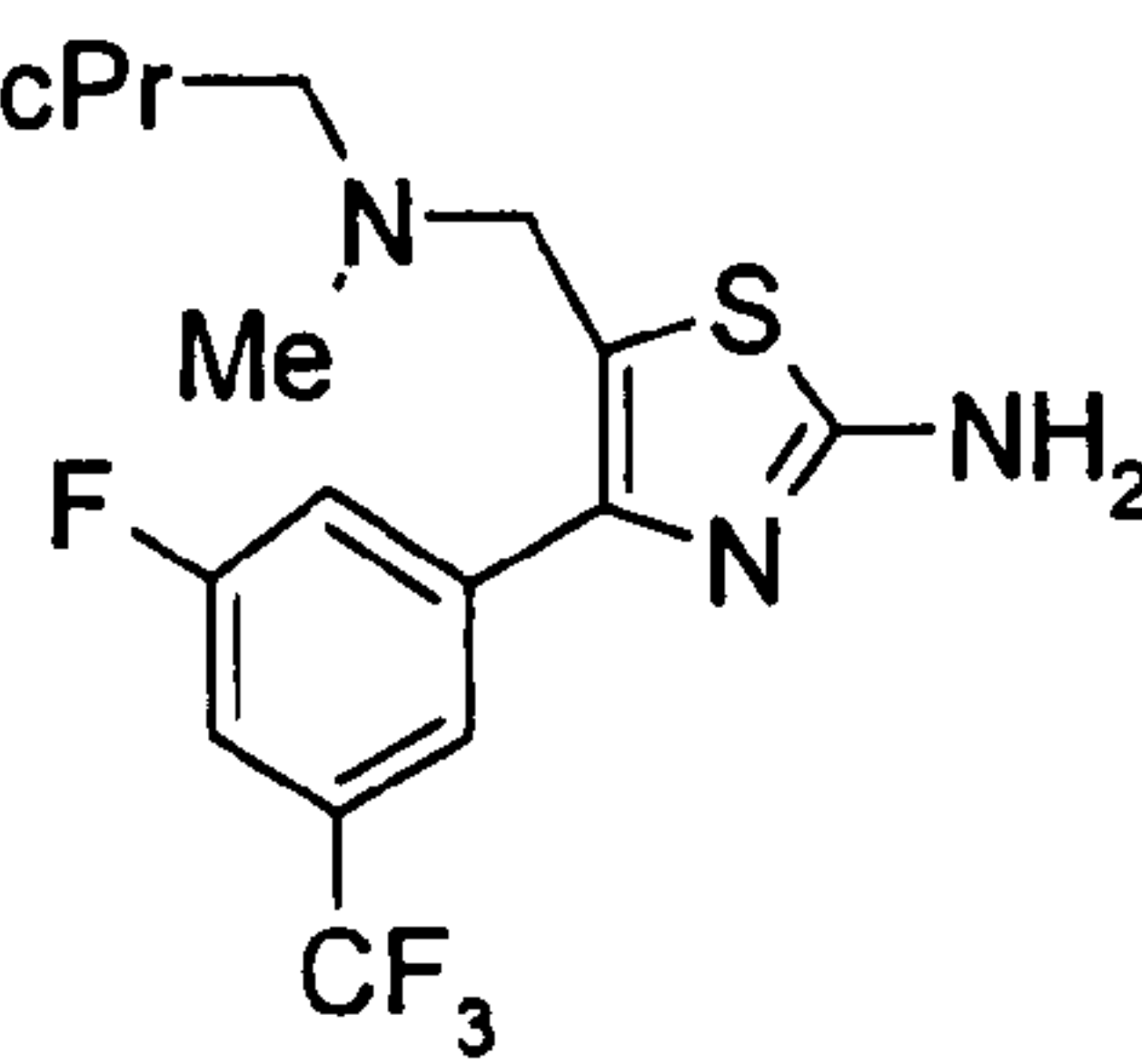
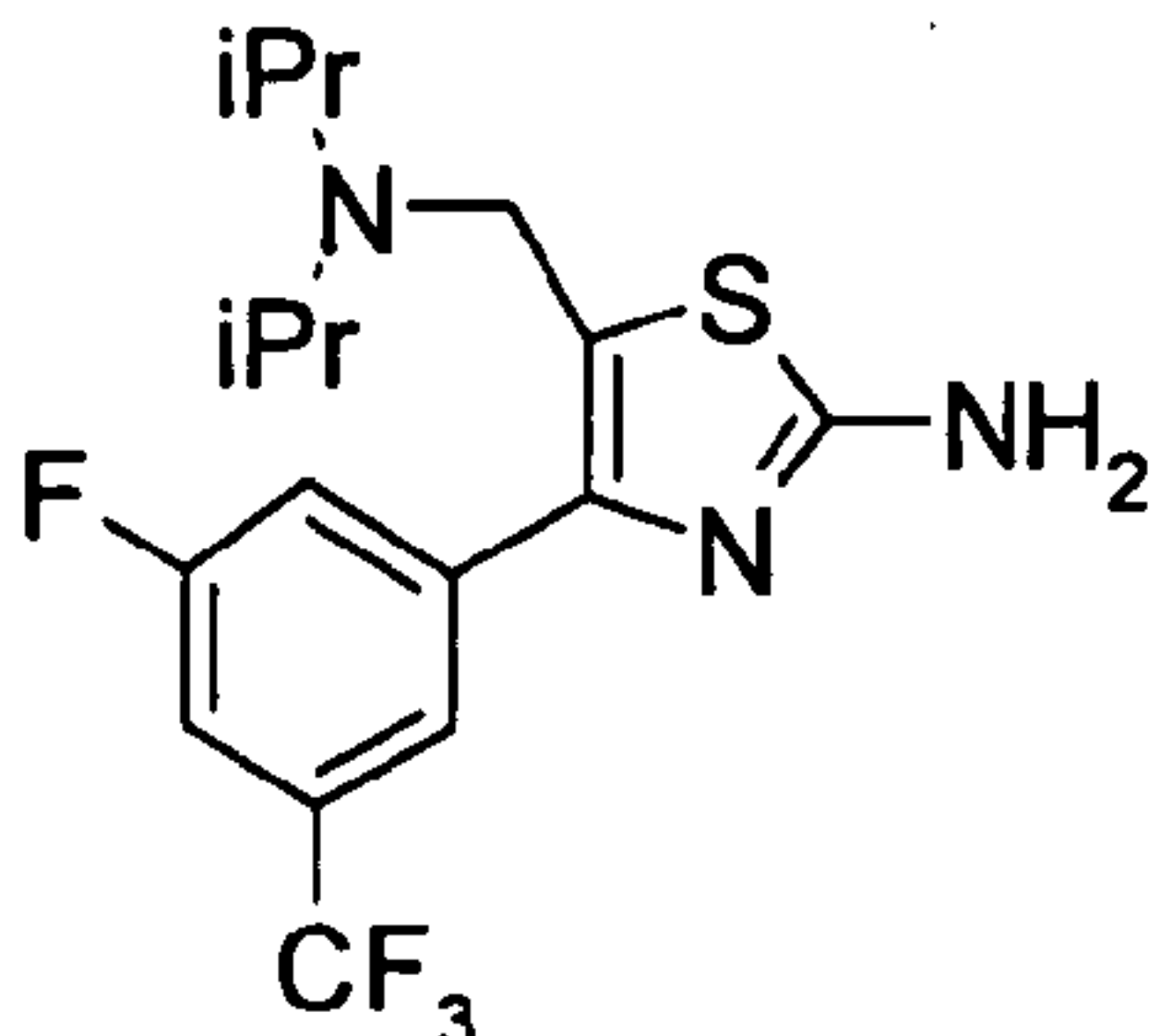
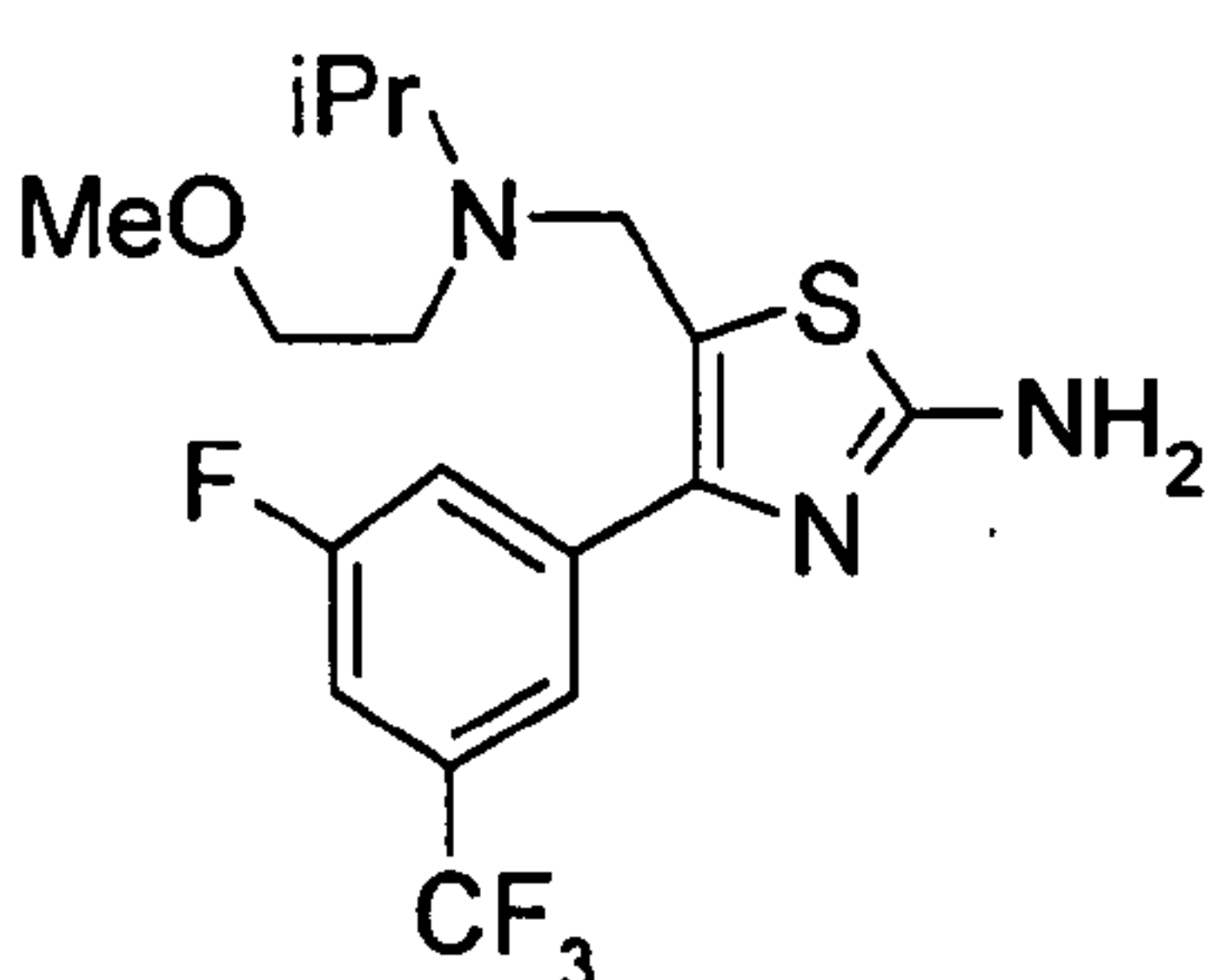
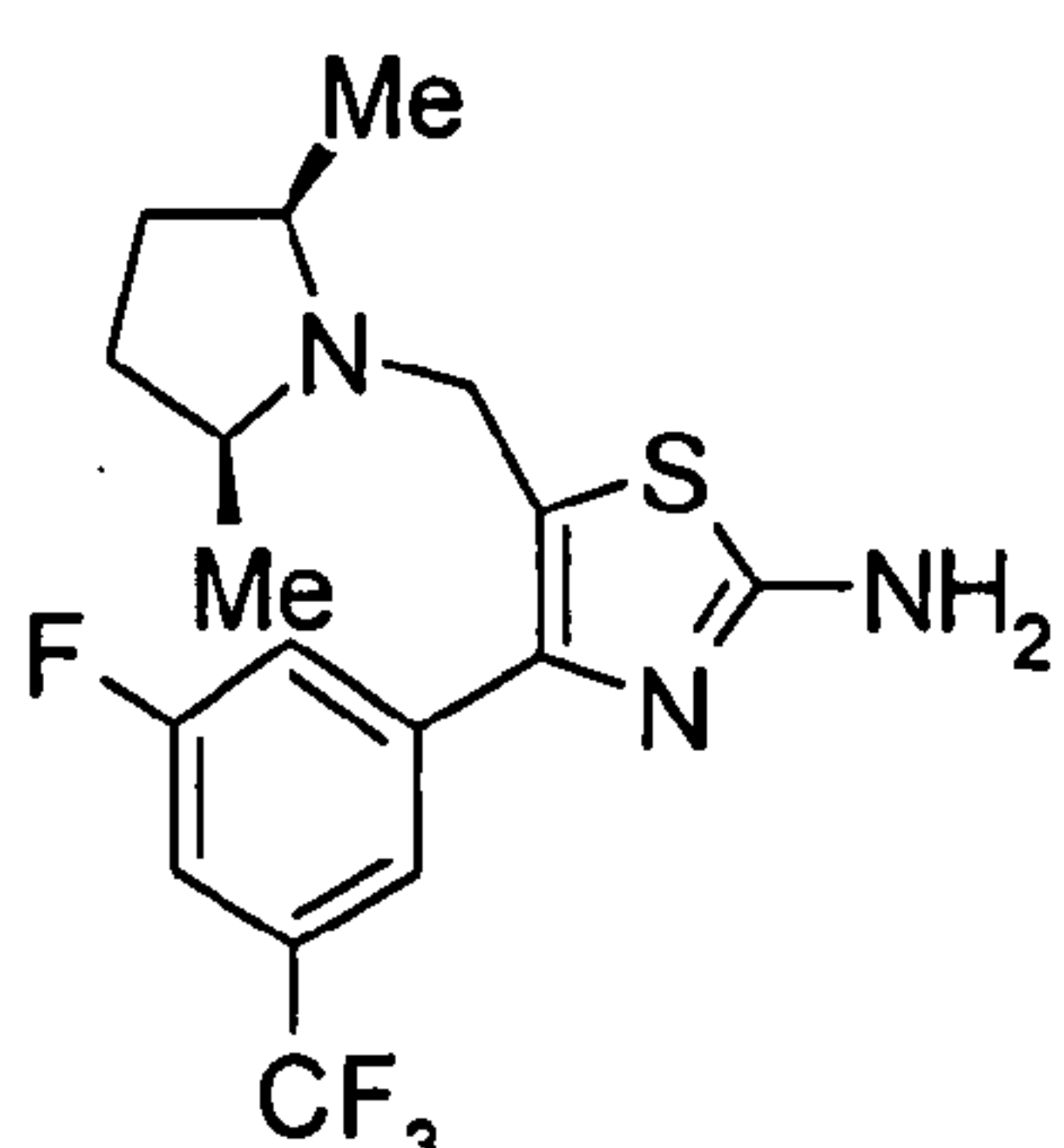
[0171]

[表28]

PEx	Structure
112	
113	
114	
115	

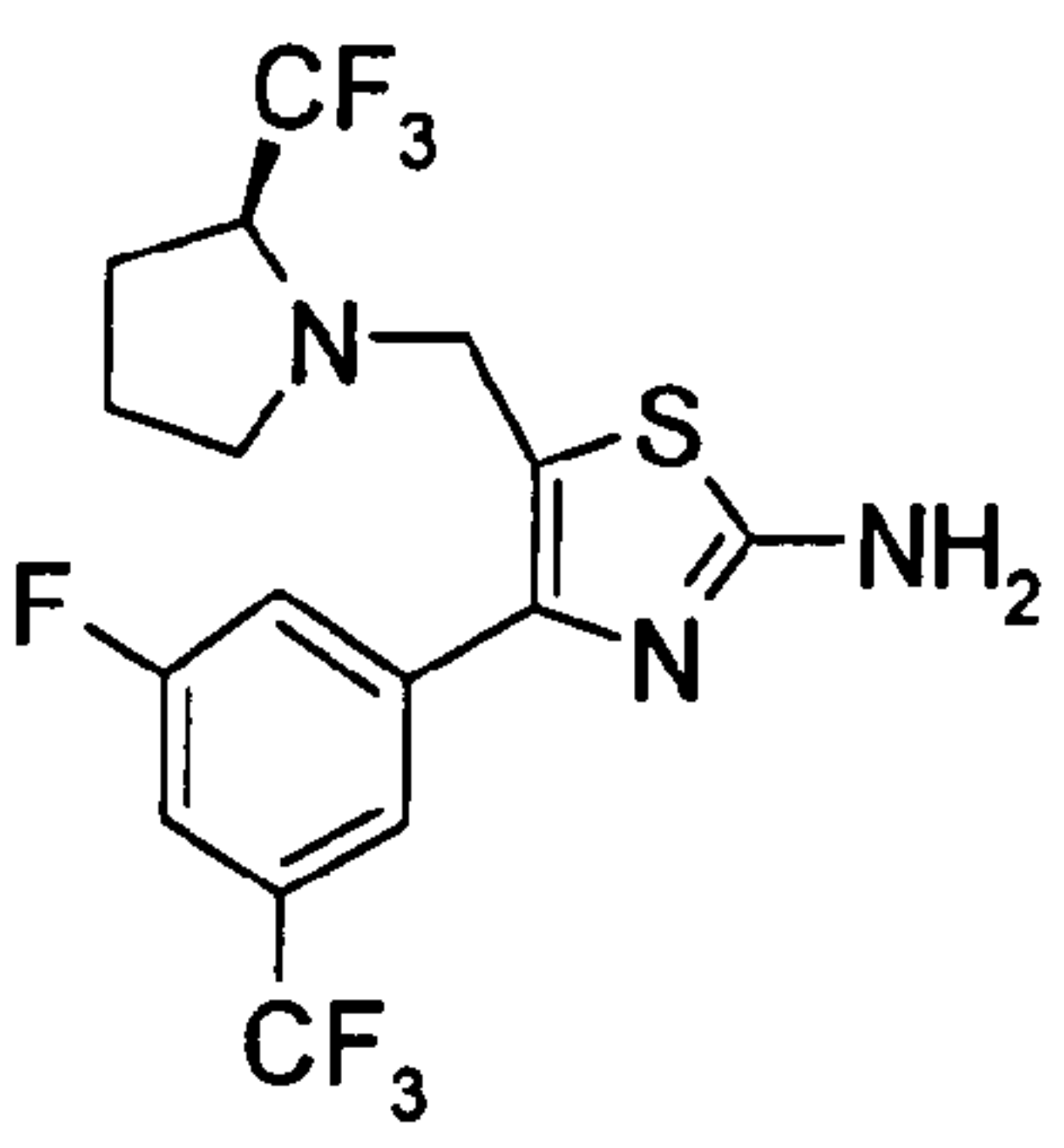
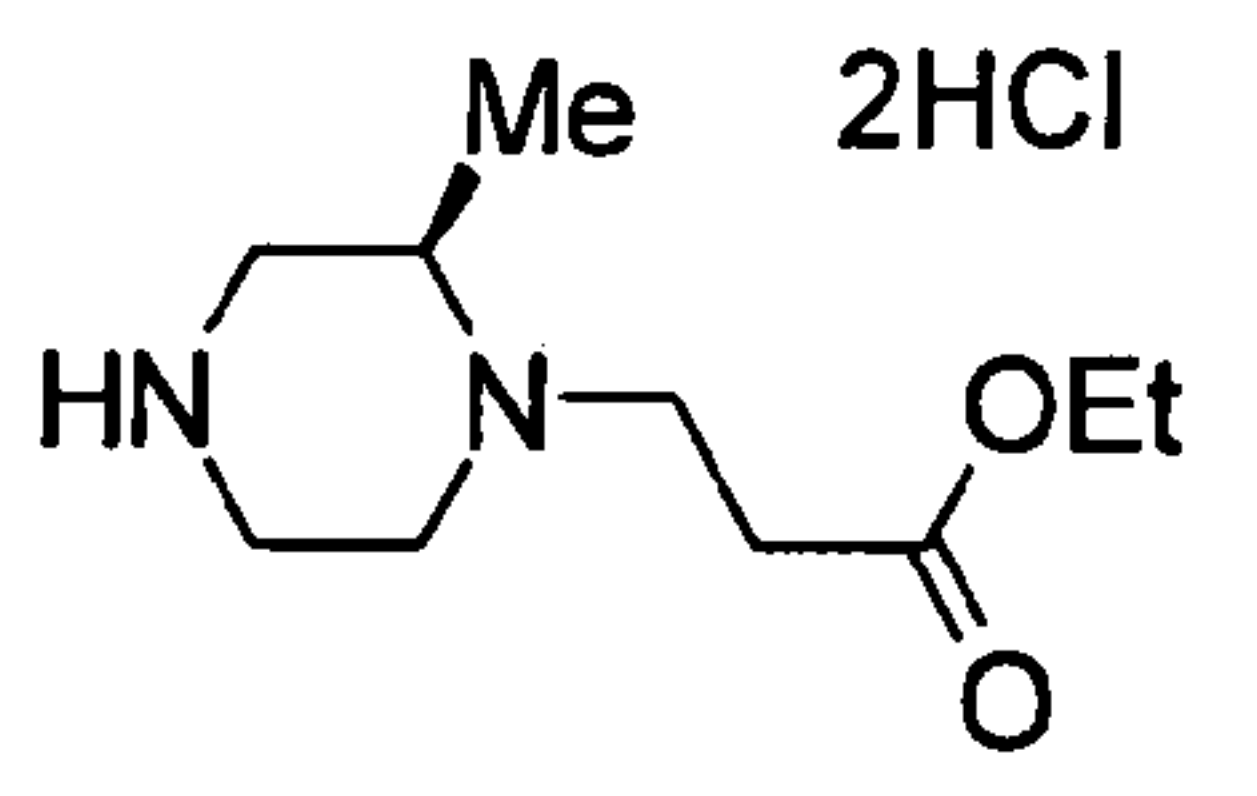
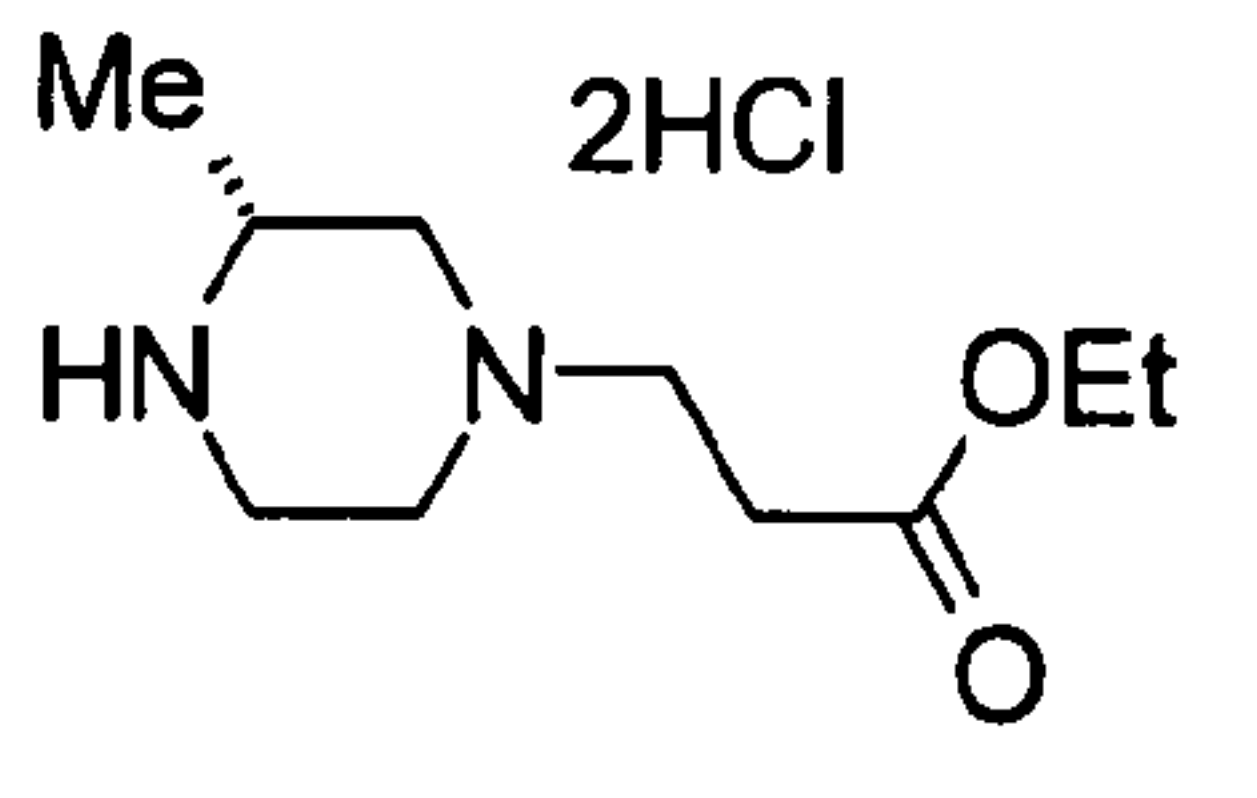
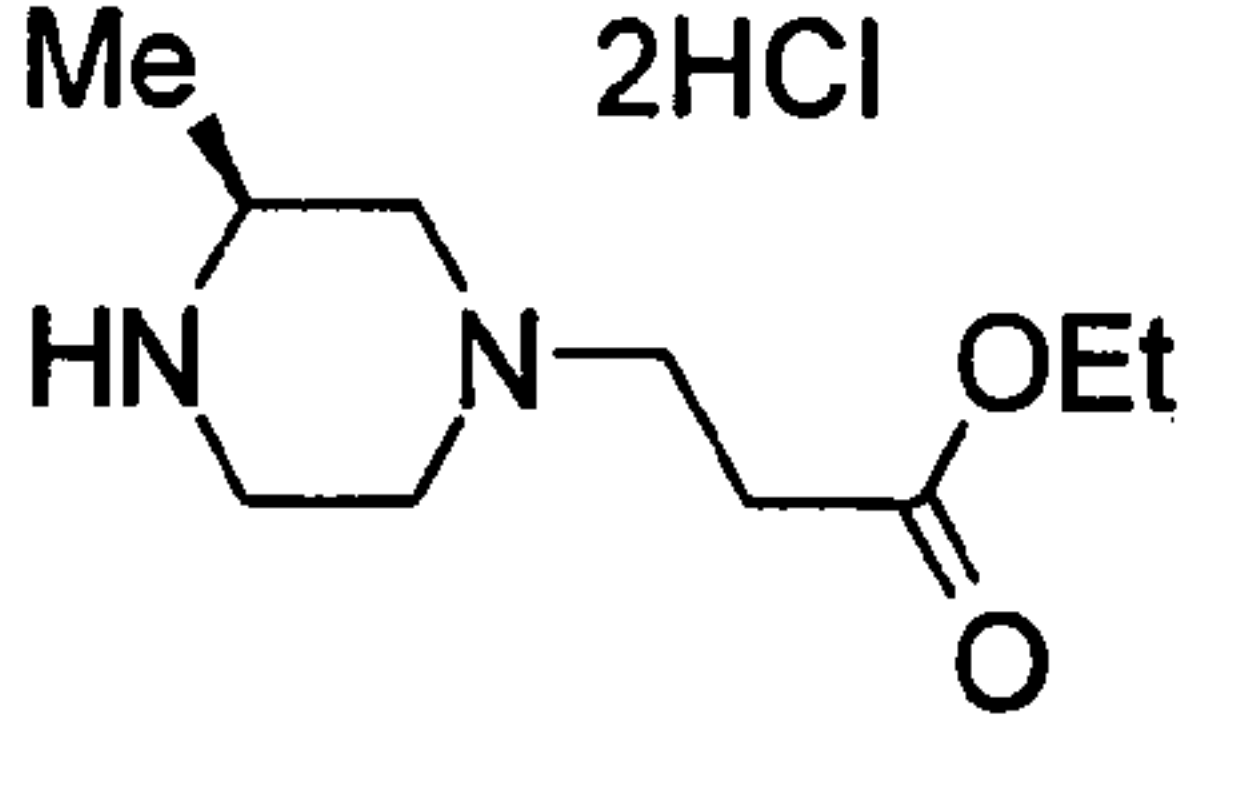
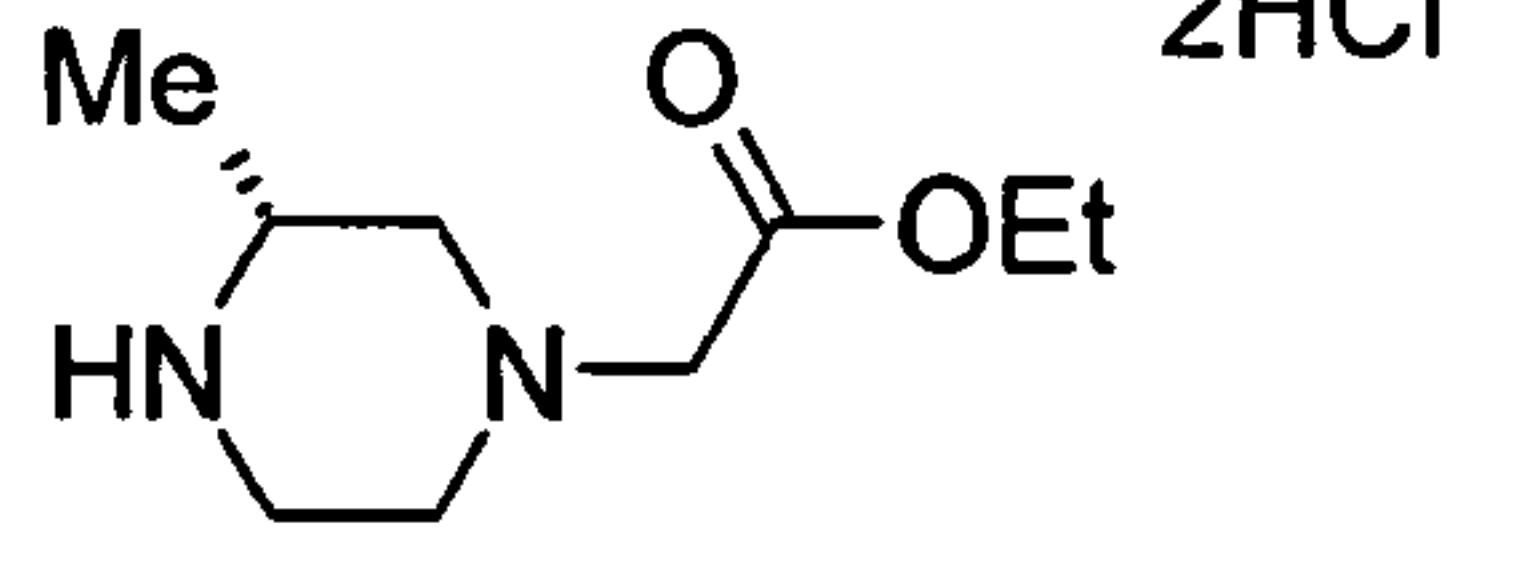
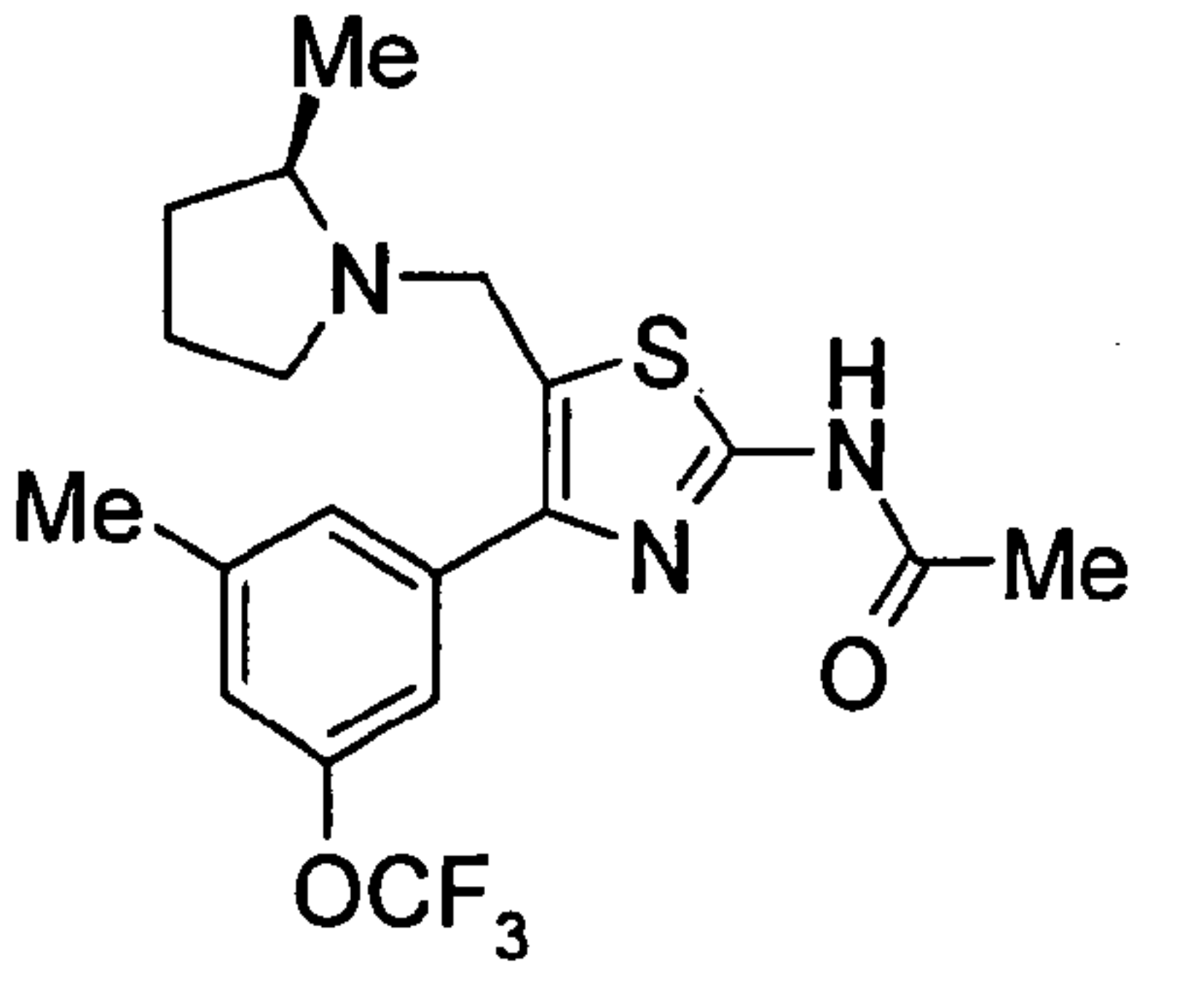
[0172]

[表29]

PEx	Structure
116	
117	
118	
119	
120	

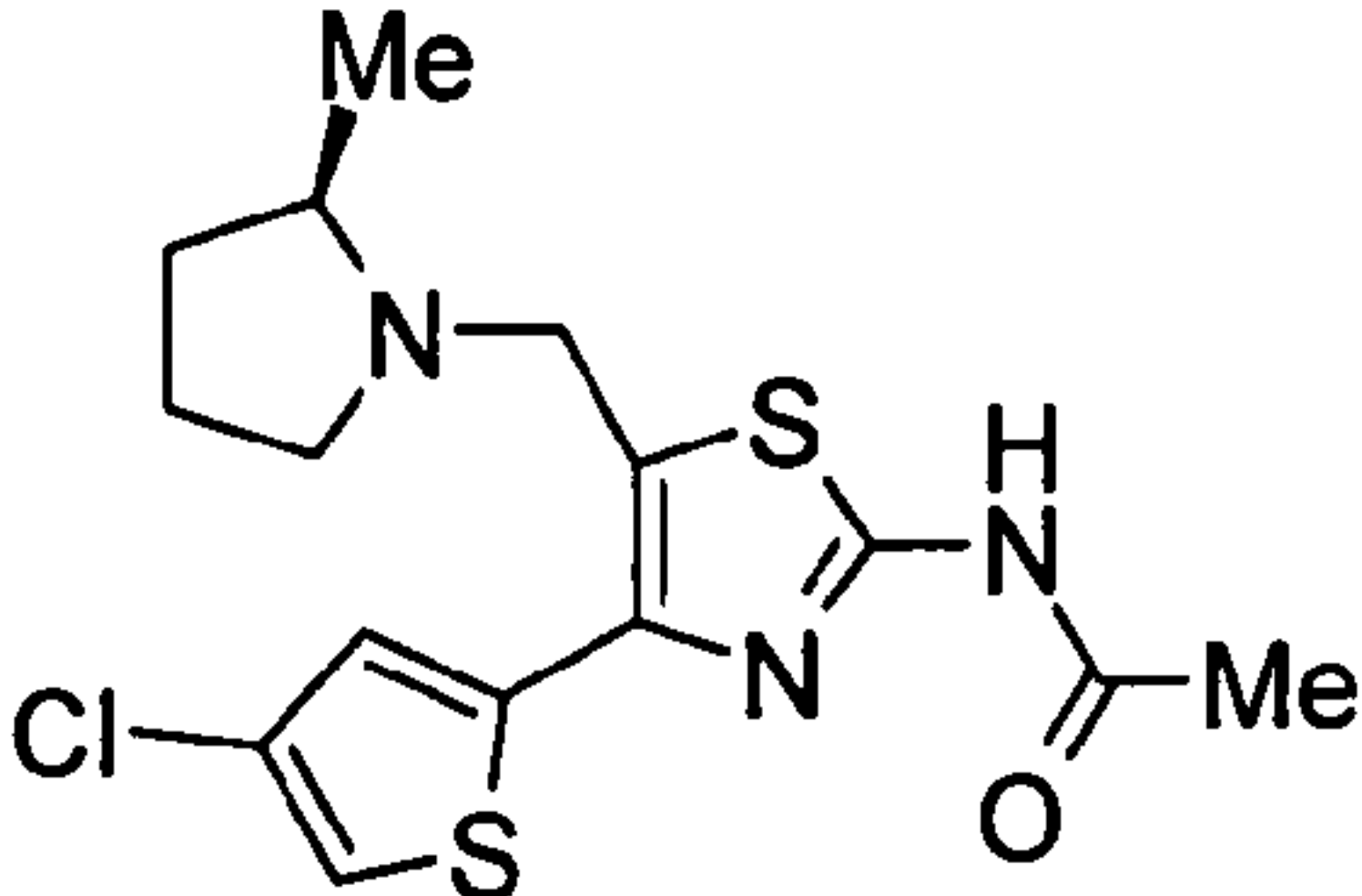
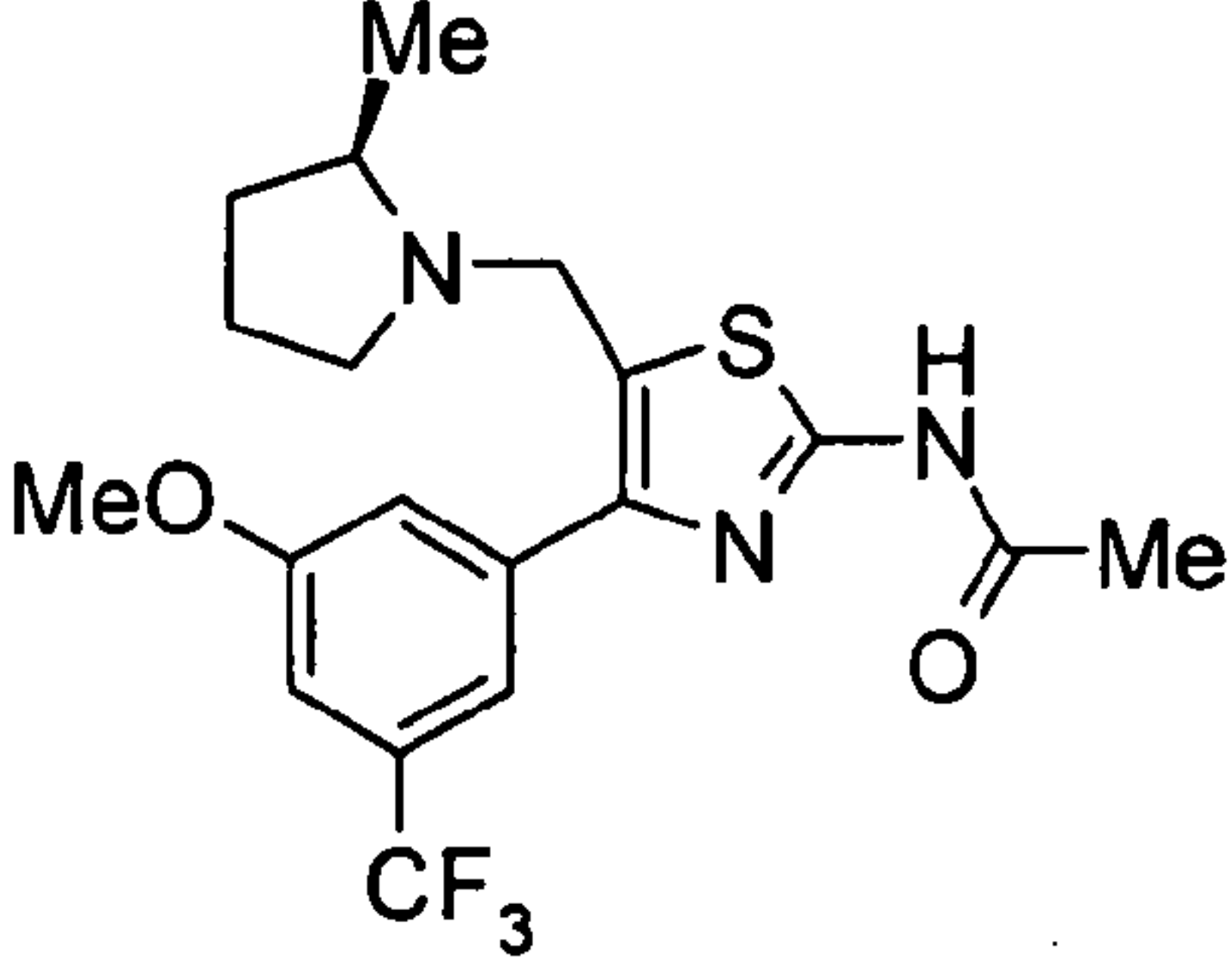
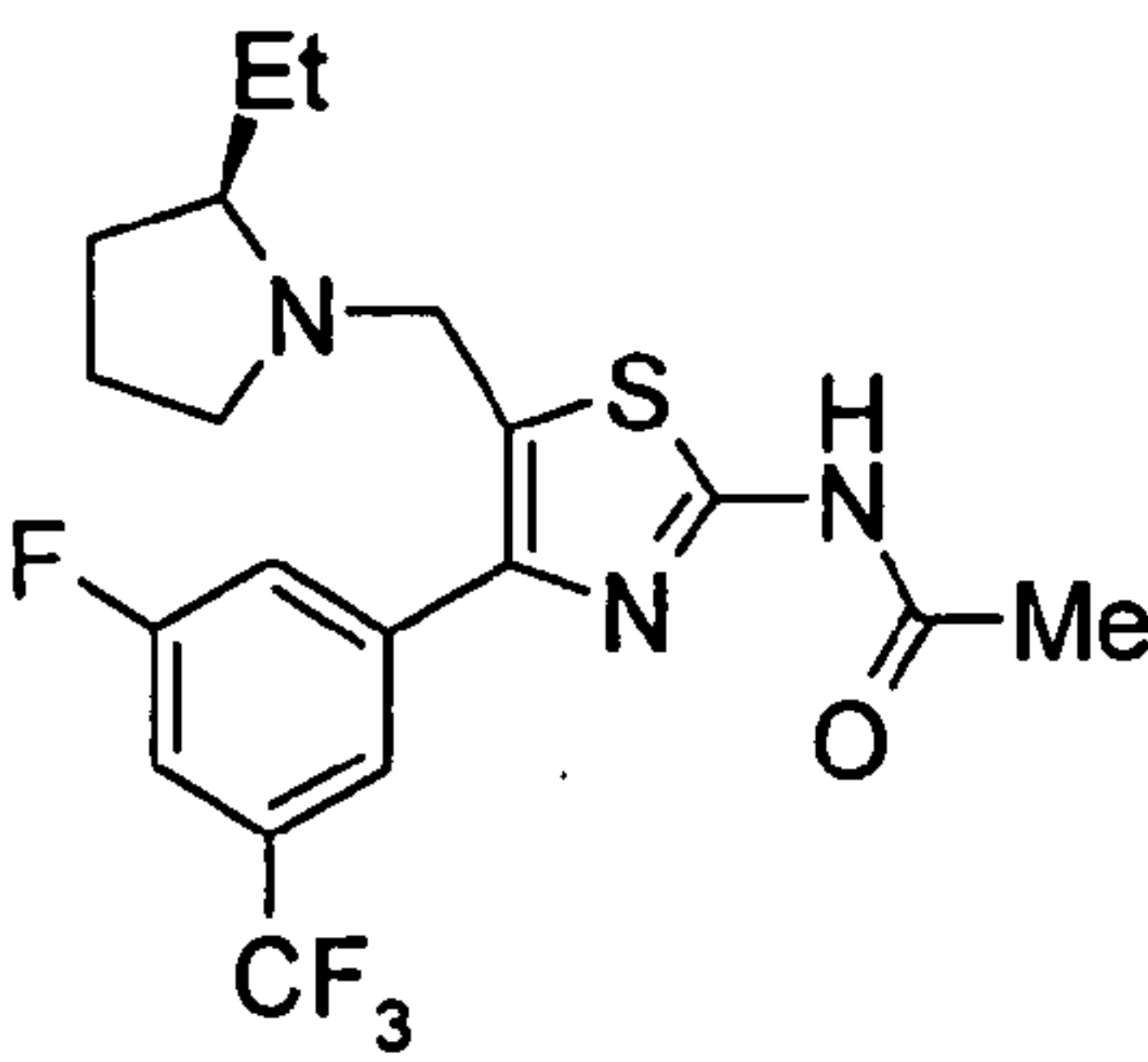
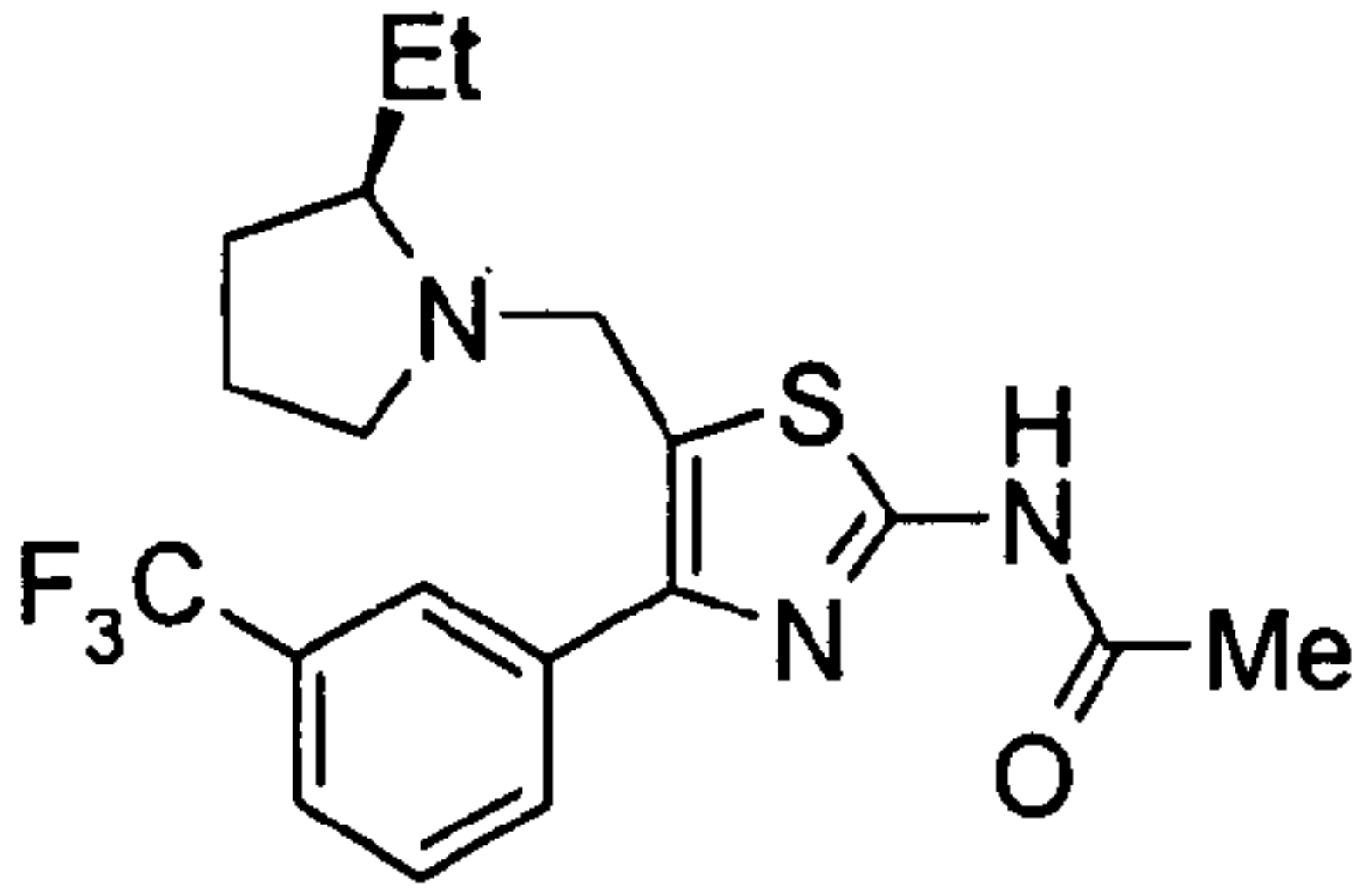
[0173]

[表30]

PEx	Structure
121	
122	 2HCl
123	 2HCl
124	 2HCl
125	 2HCl
126	

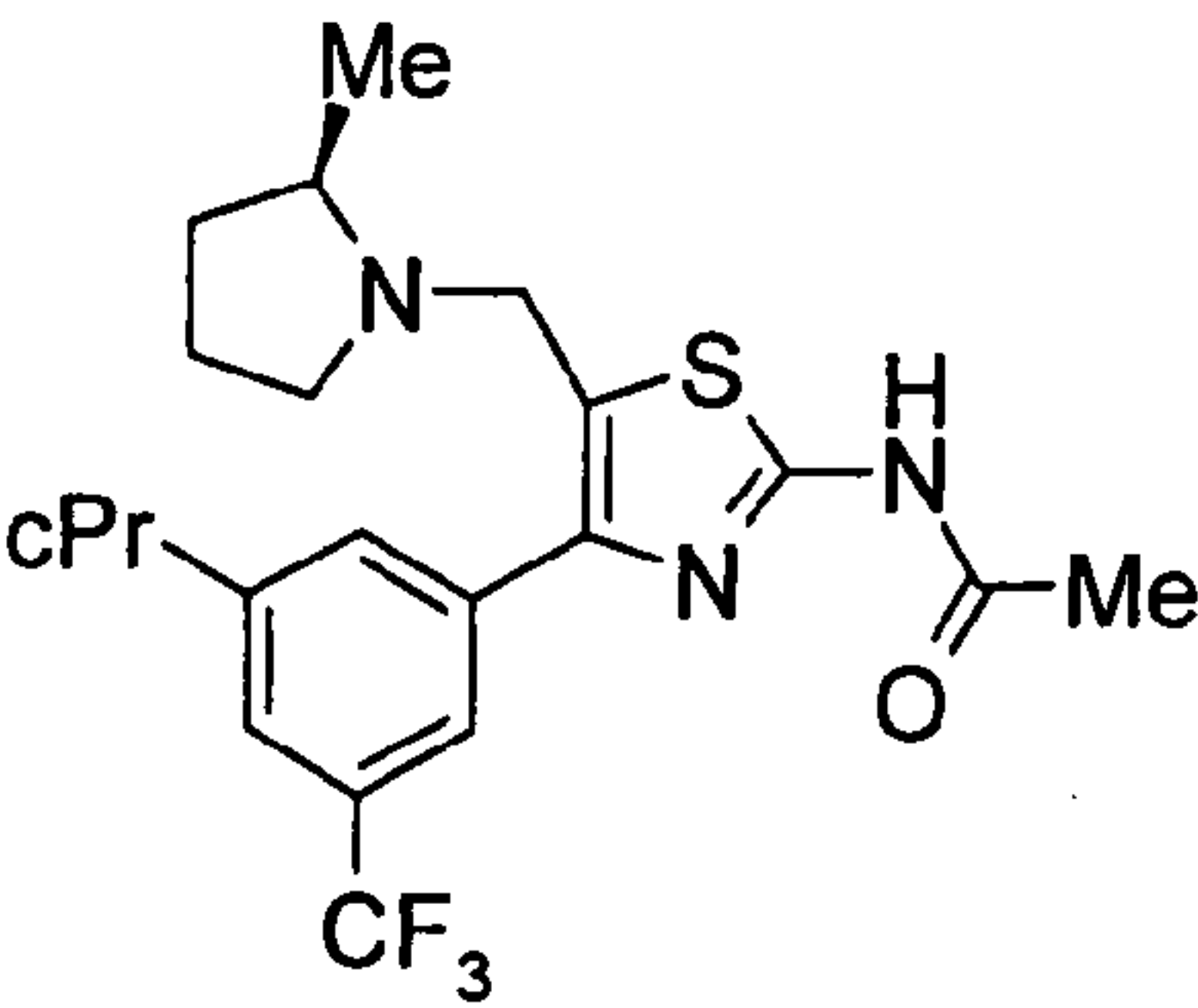
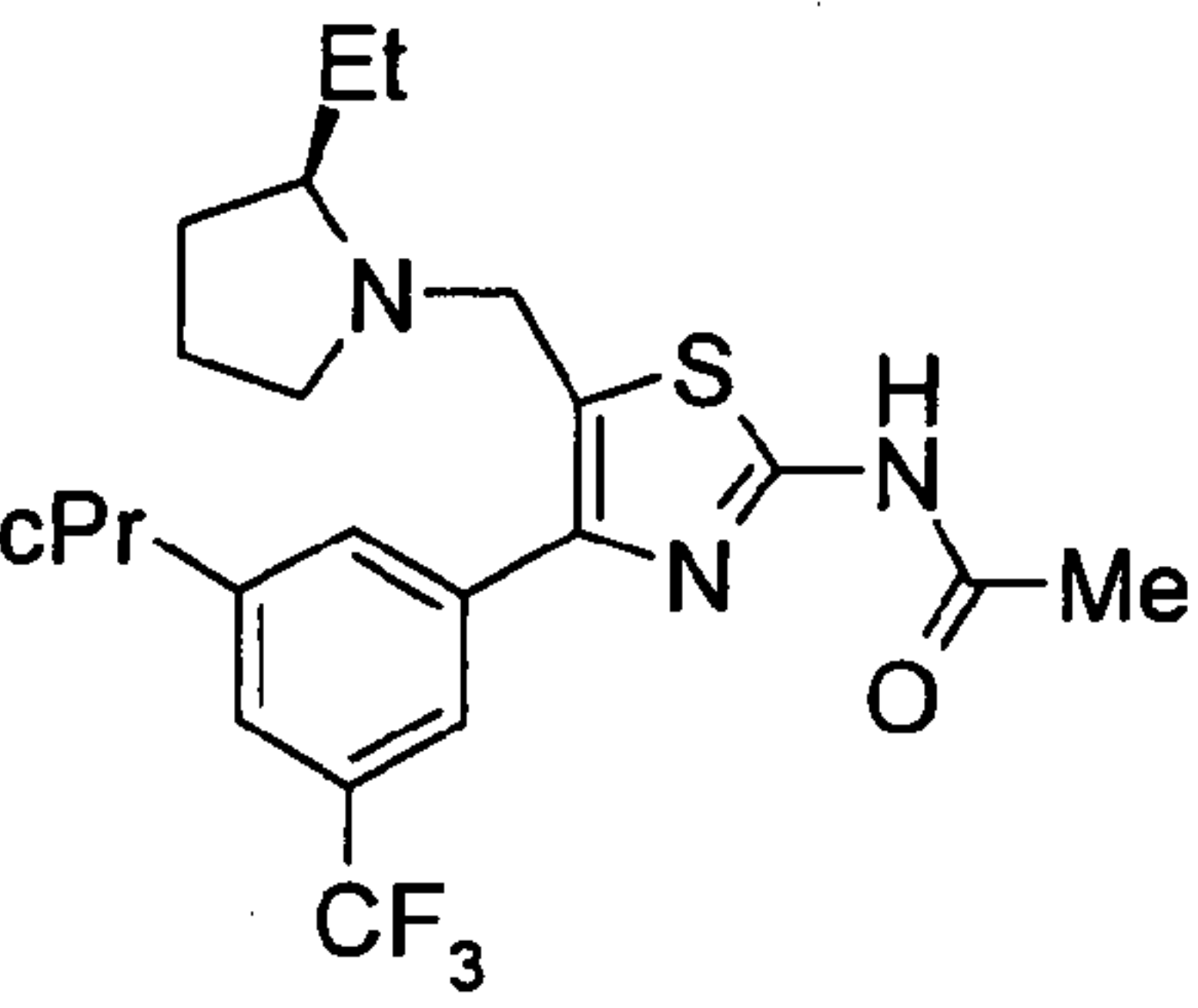
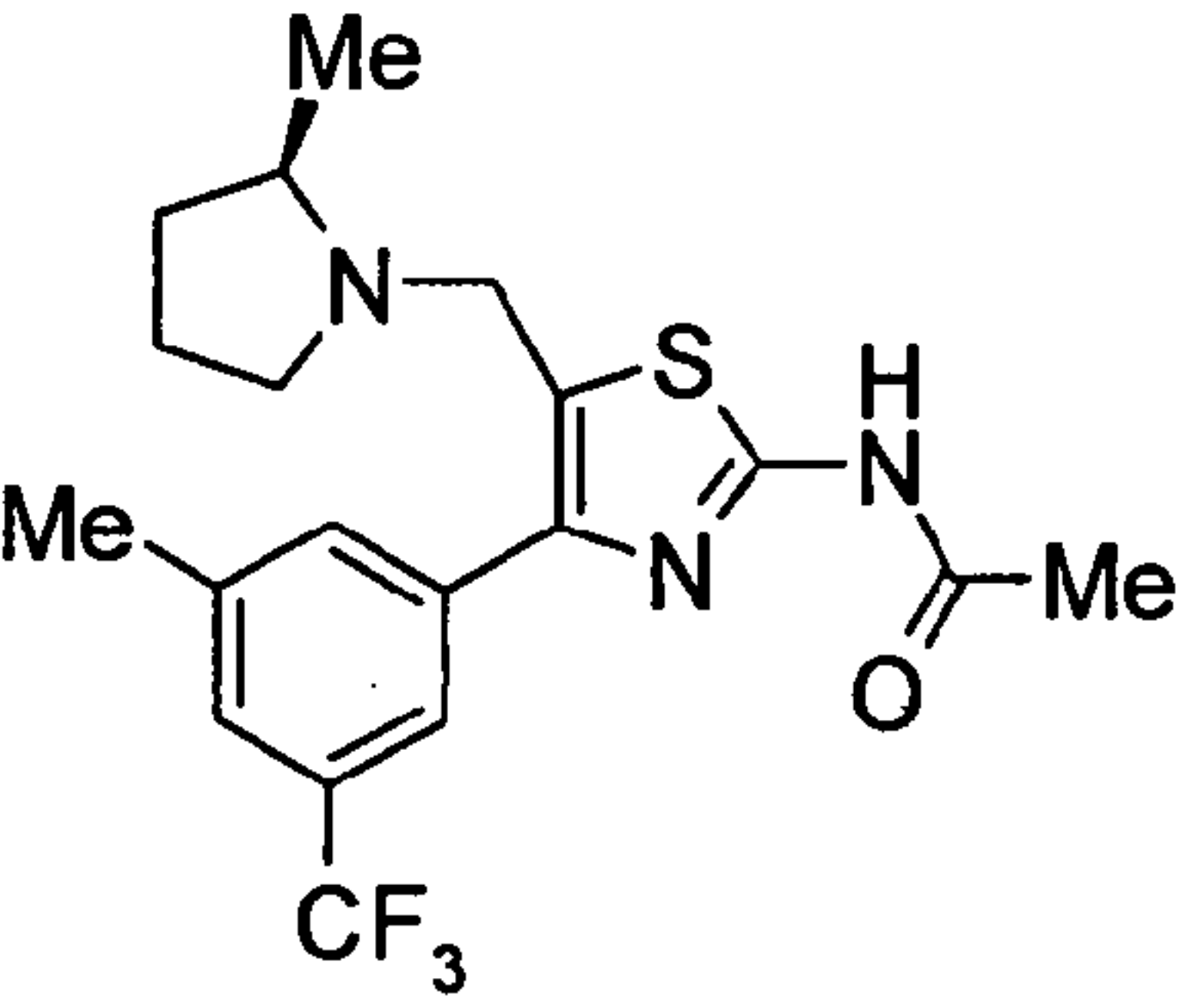
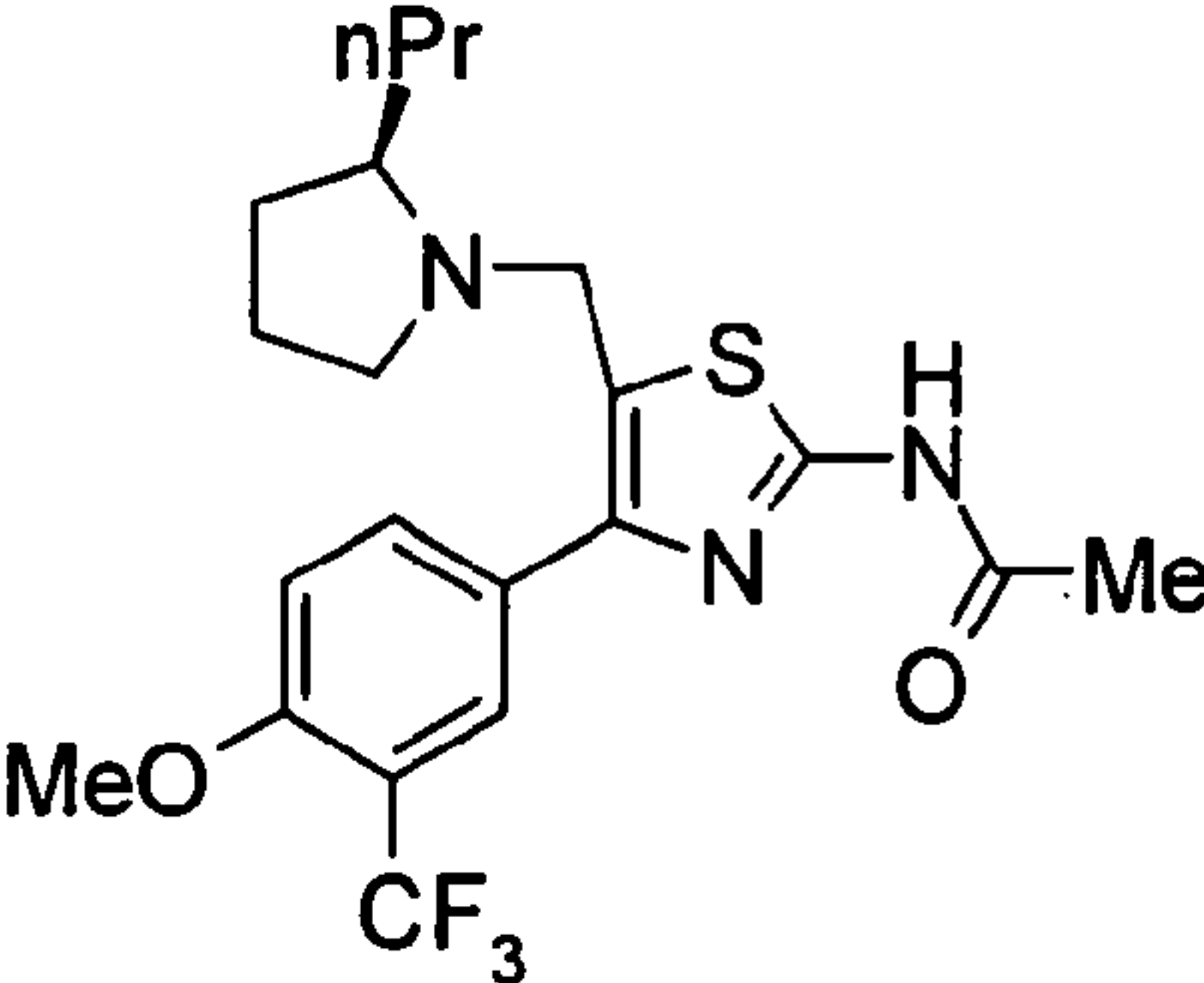
[0174]

[表31]

PEx	Structure
127	
128	
129	
130	

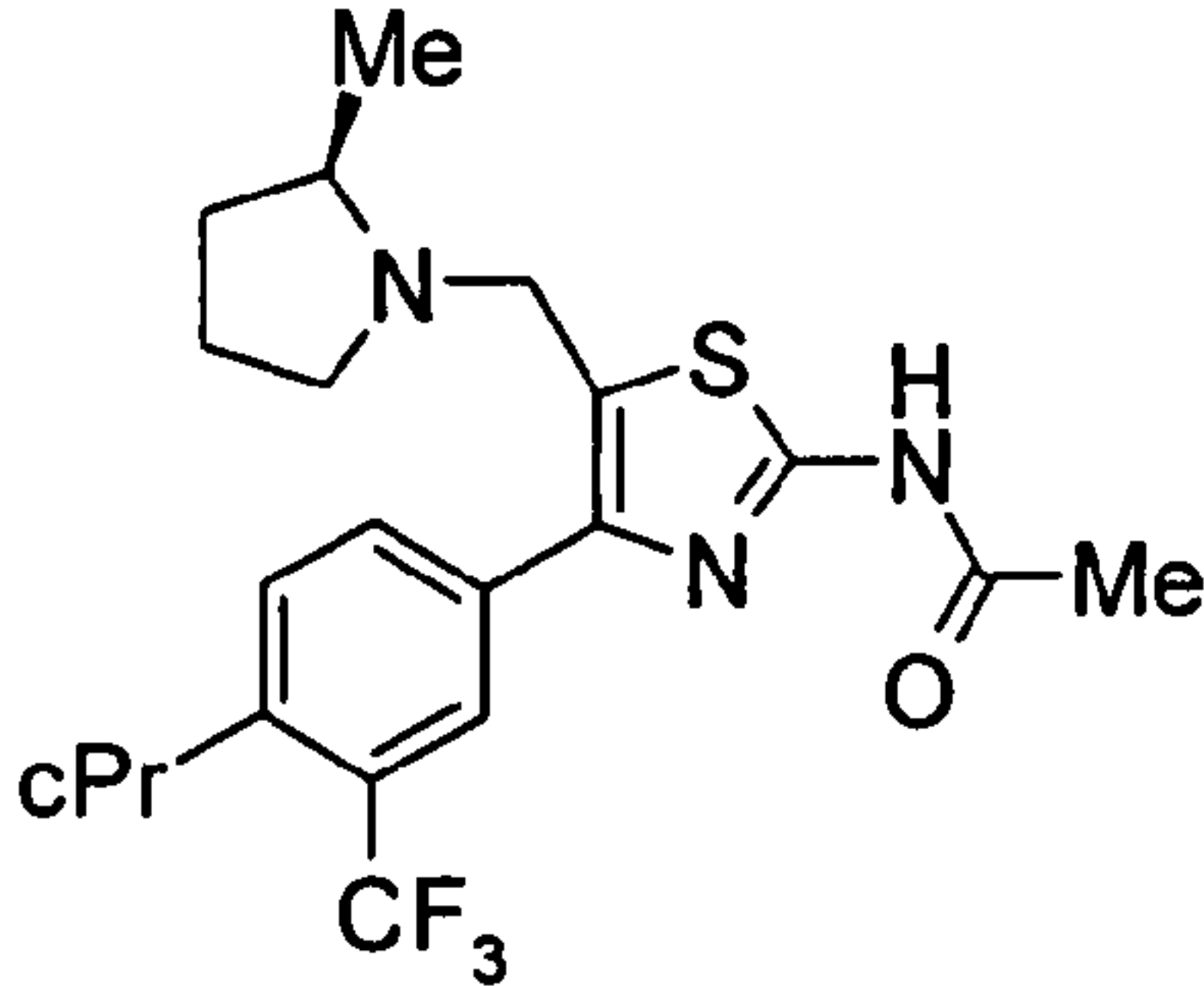
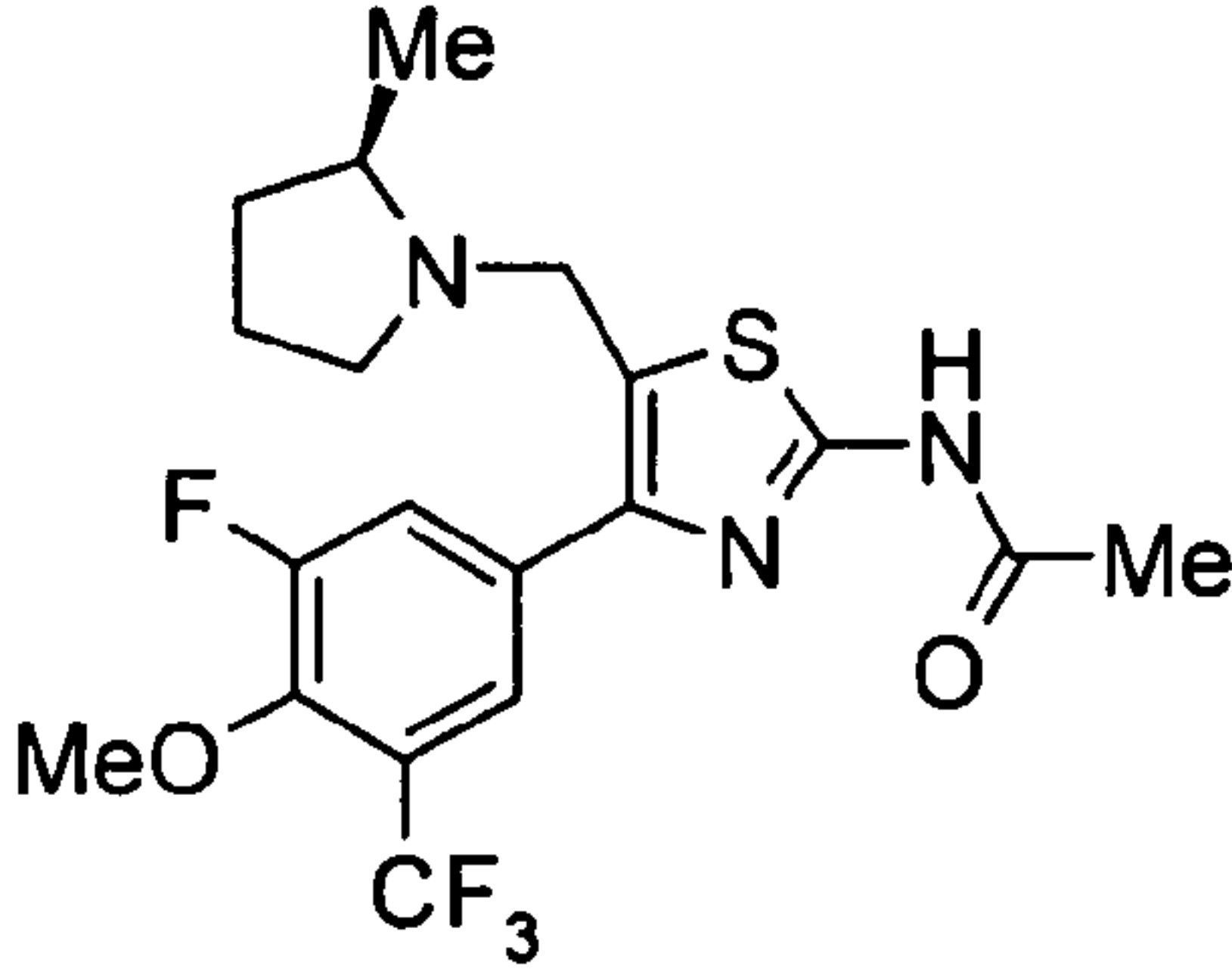
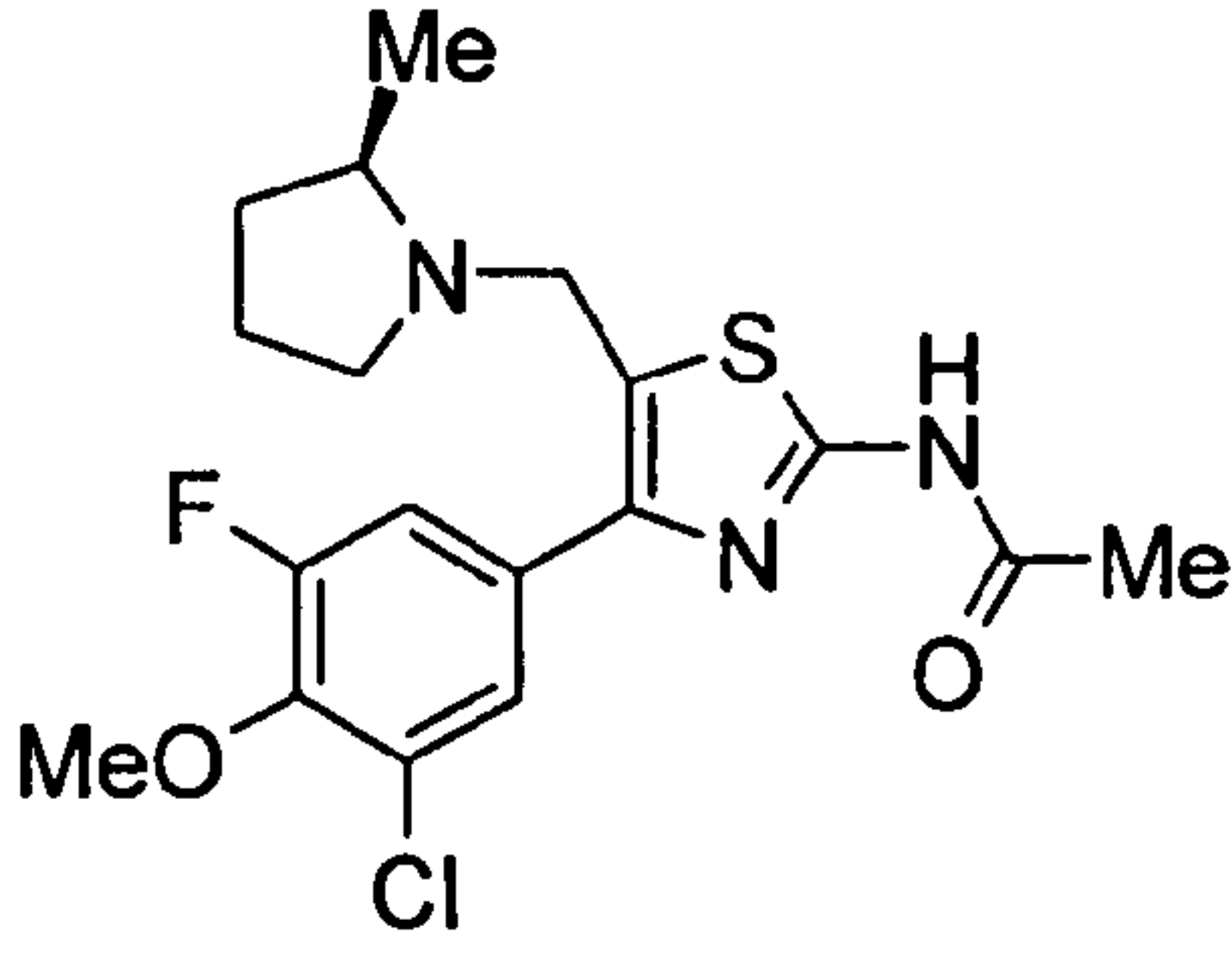
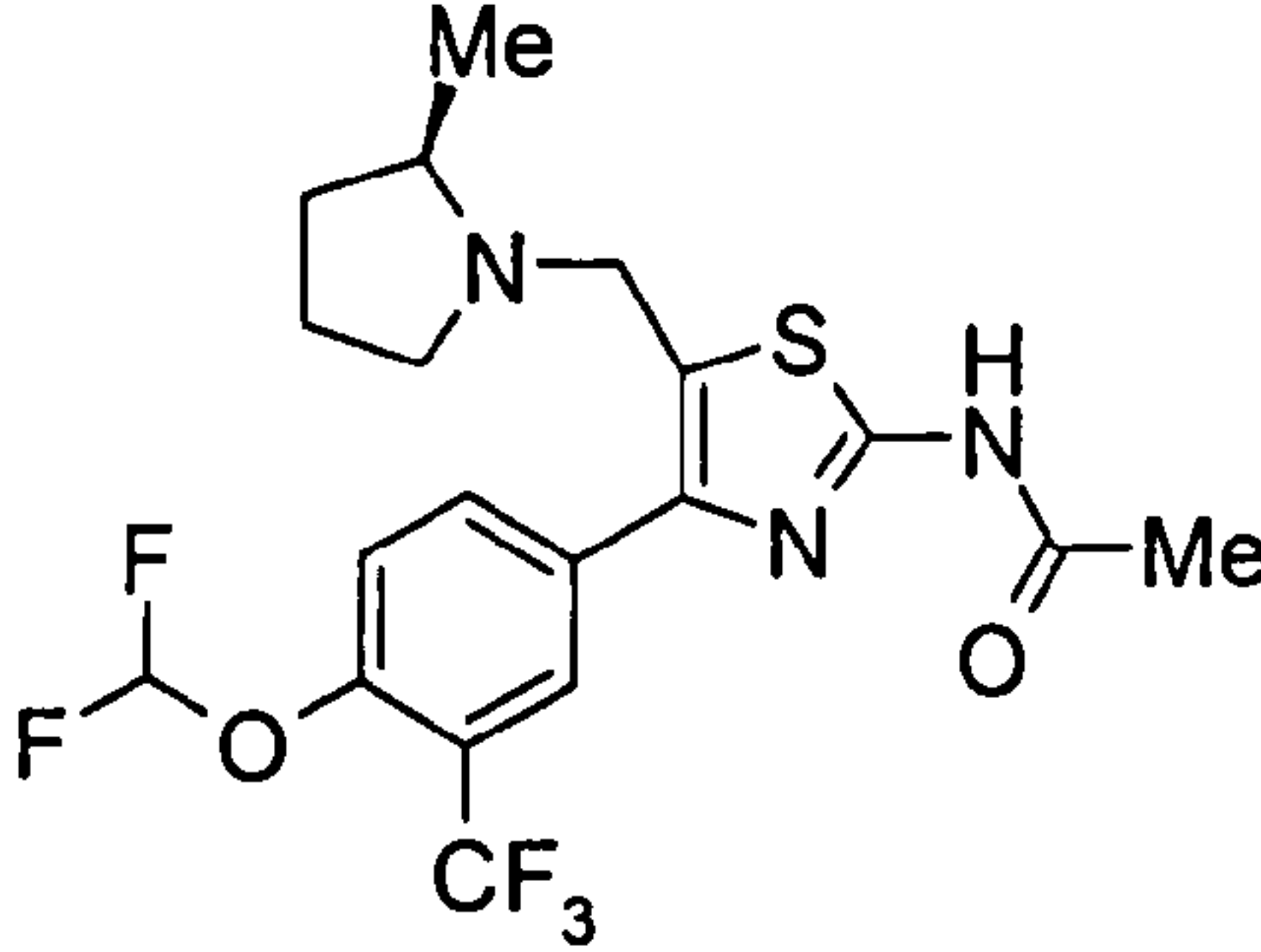
[0175]

[表32]

PEx	Structure
131	
132	
133	
134	

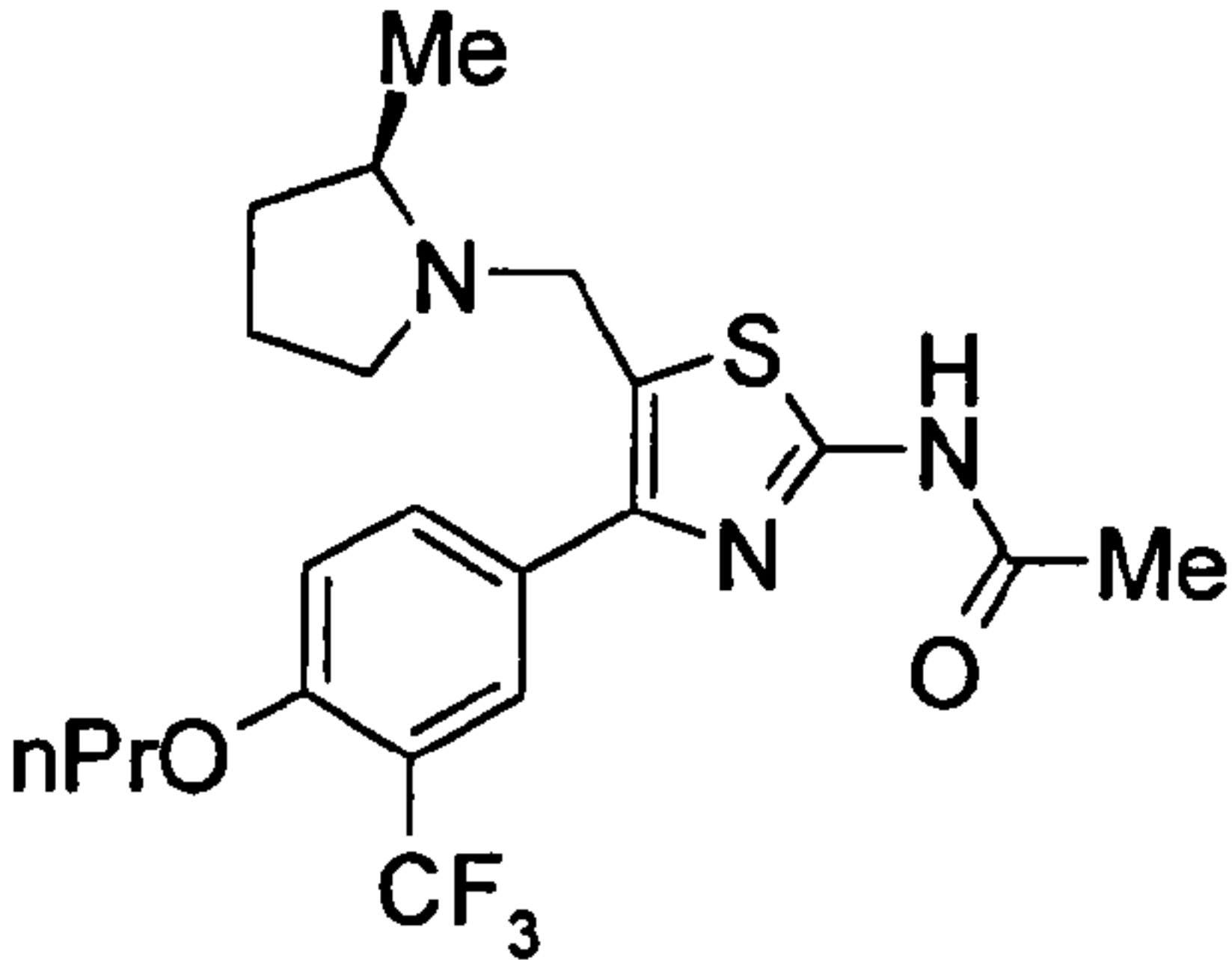
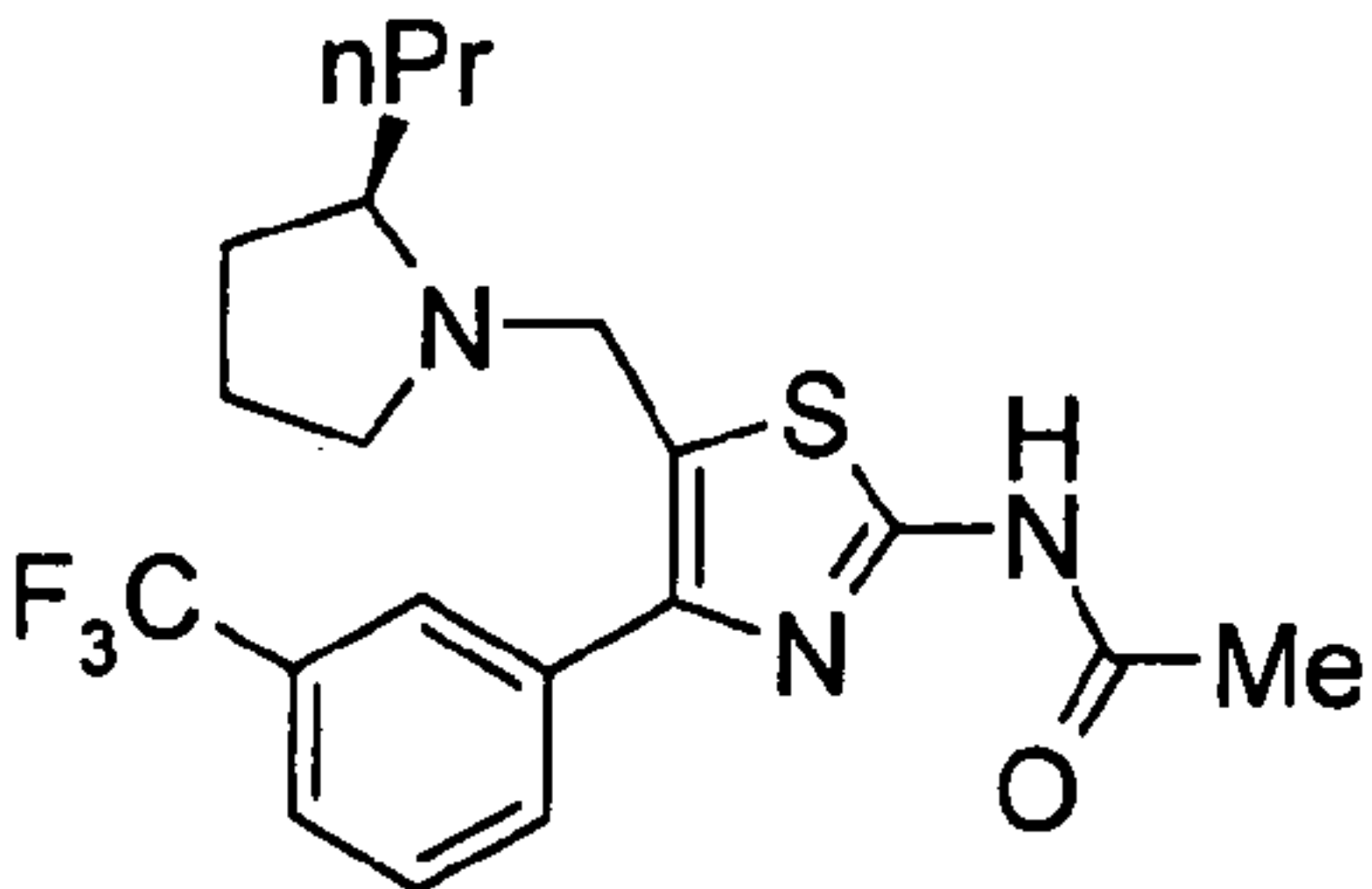
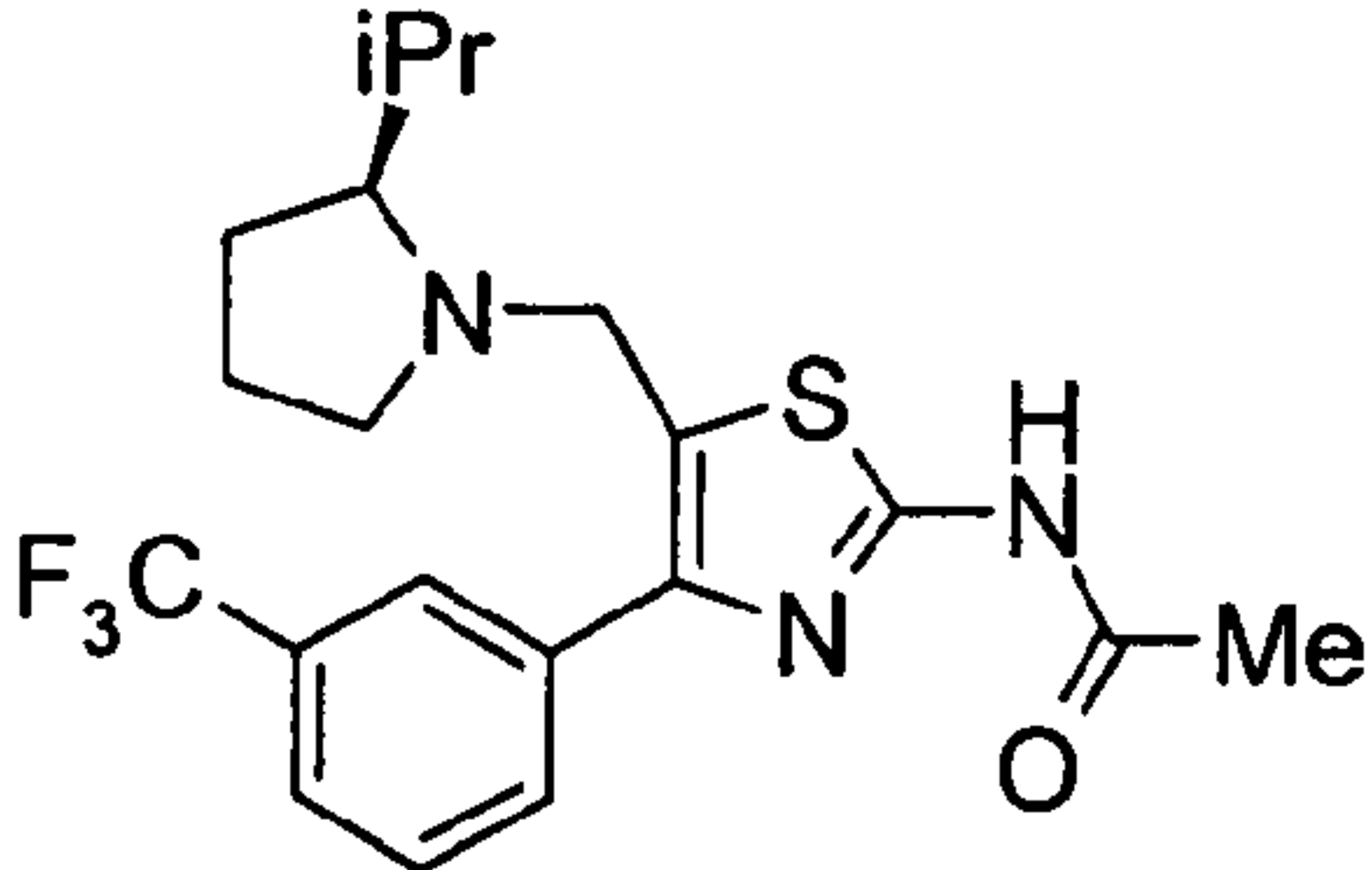
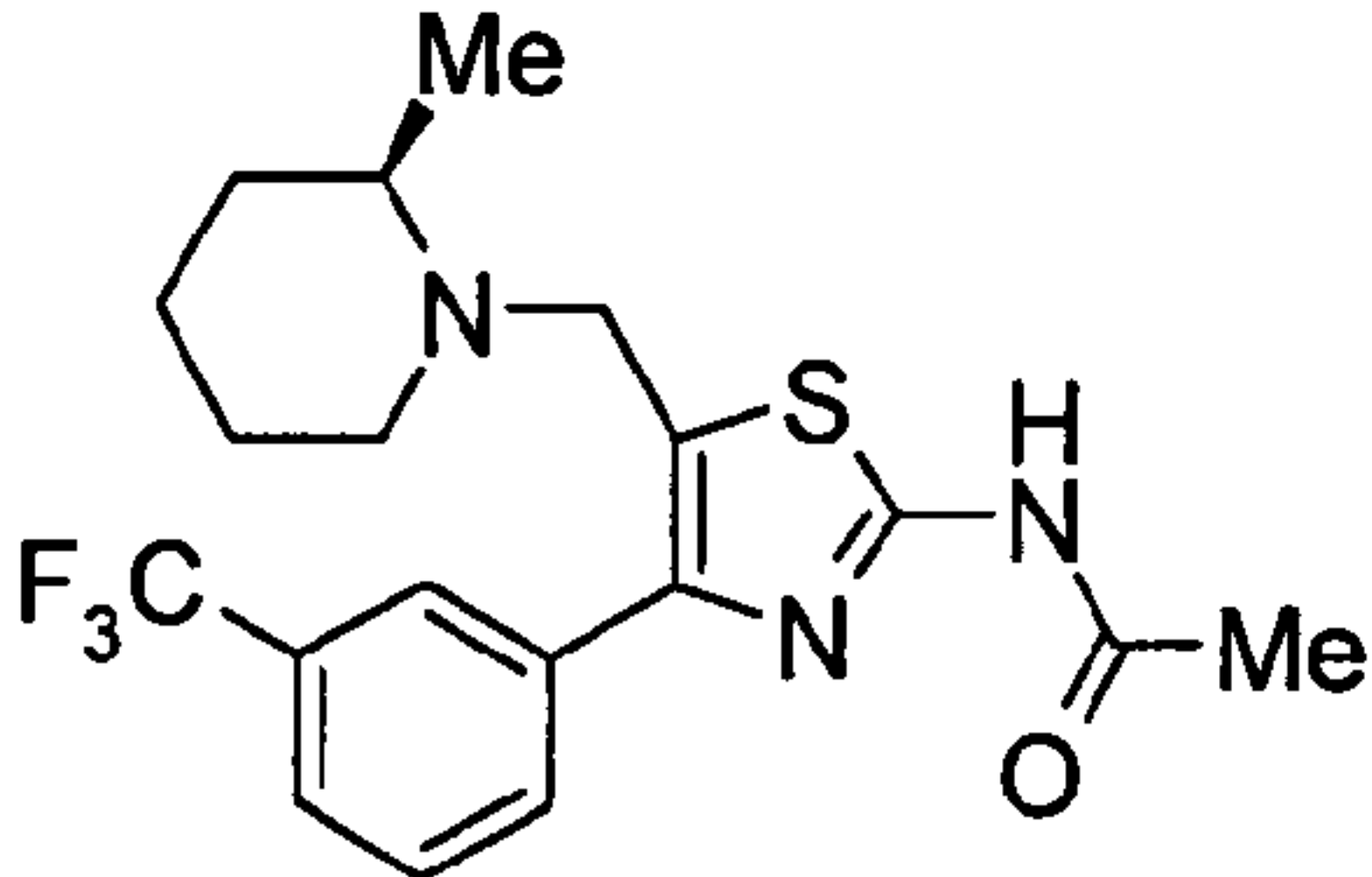
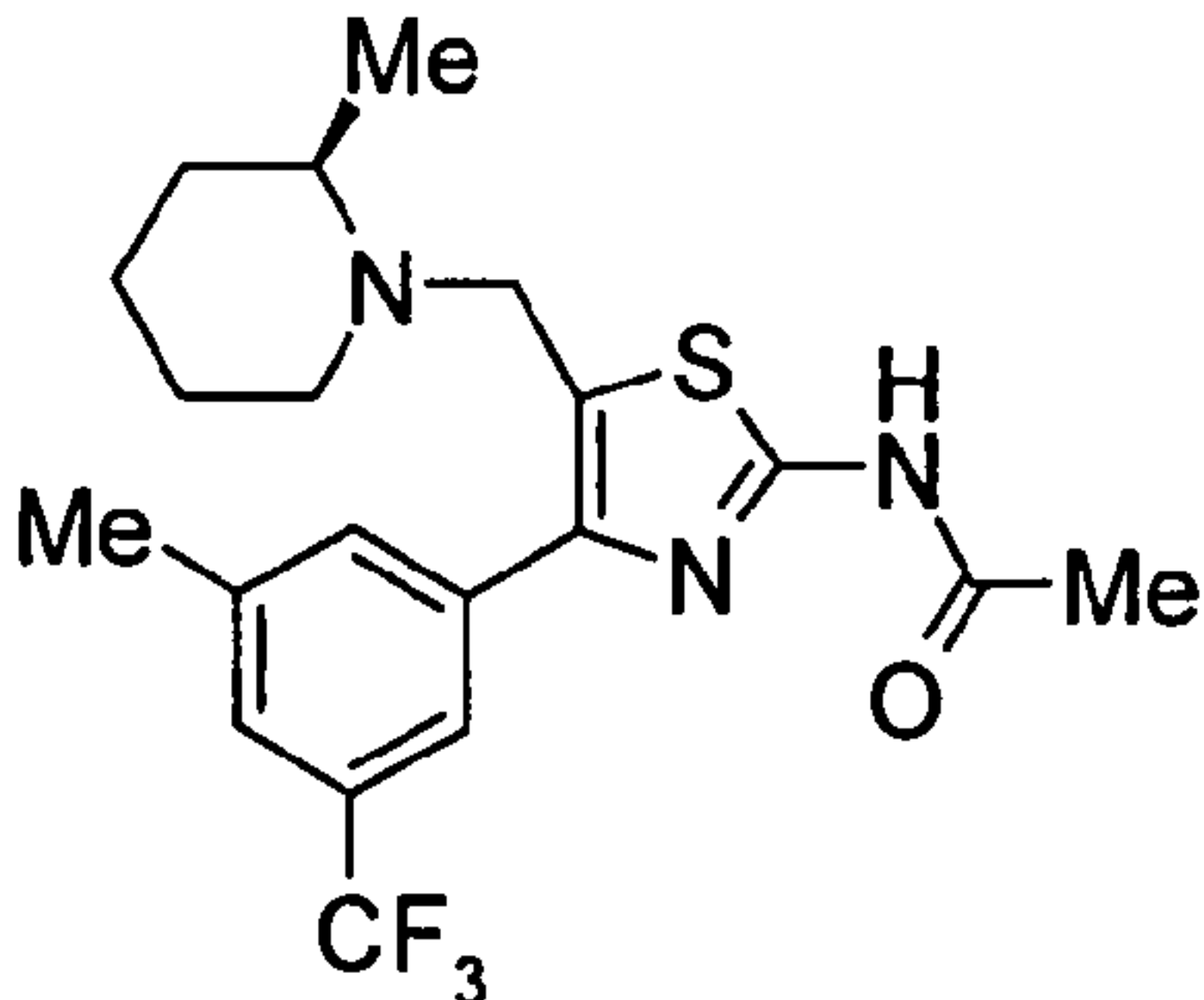
[0176]

[表33]

PEx	Structure
135	
136	
137	
138	

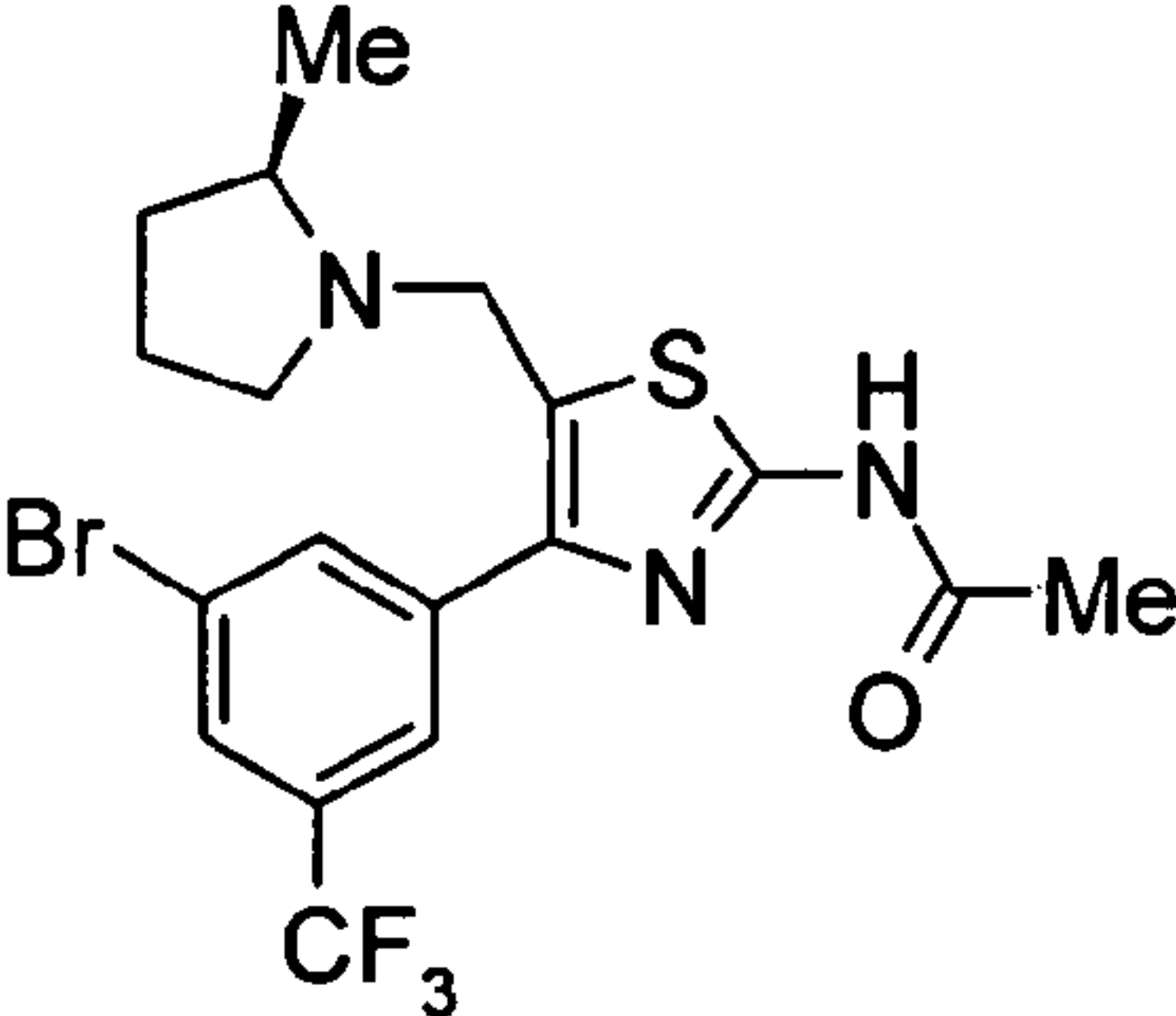
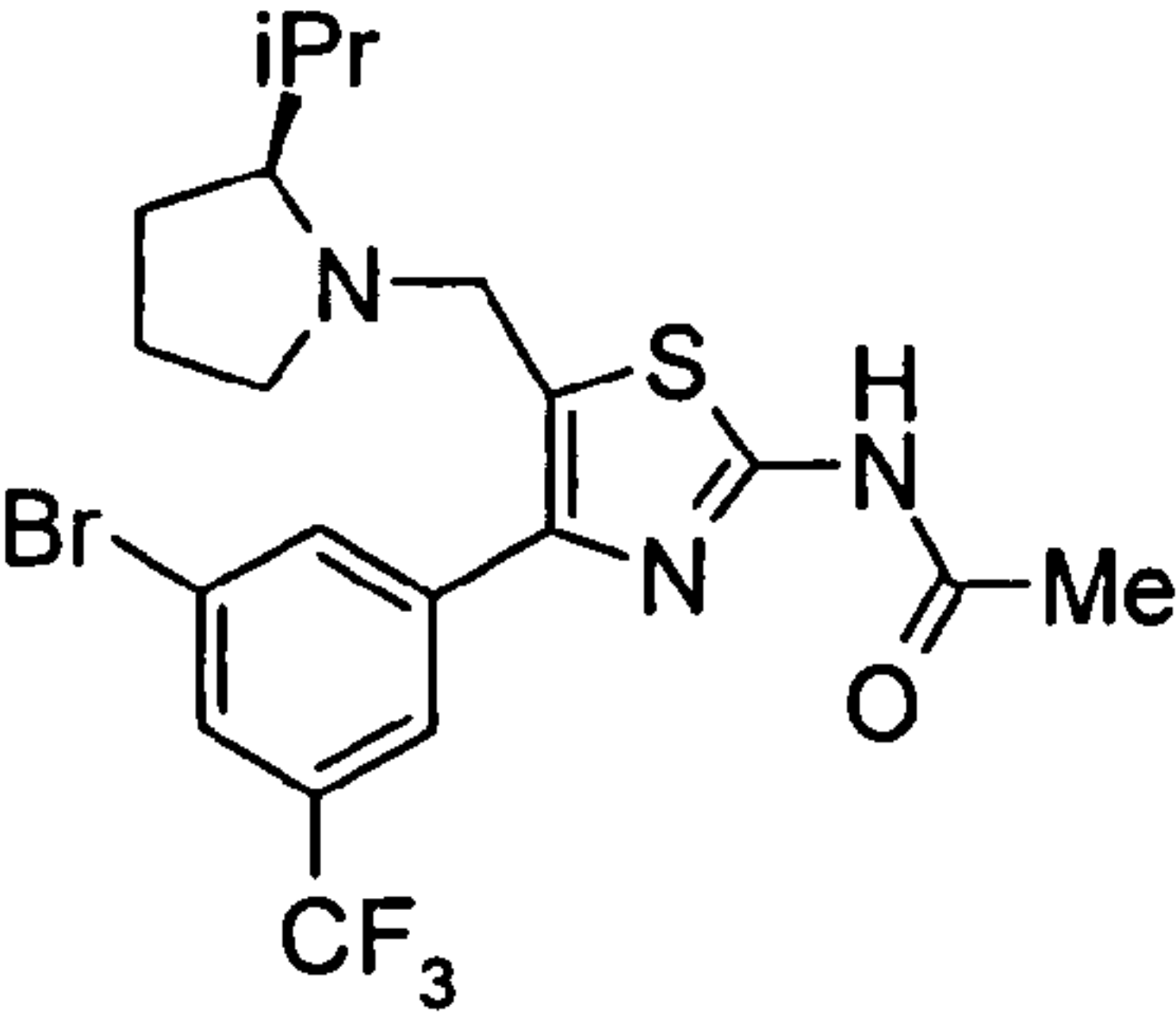
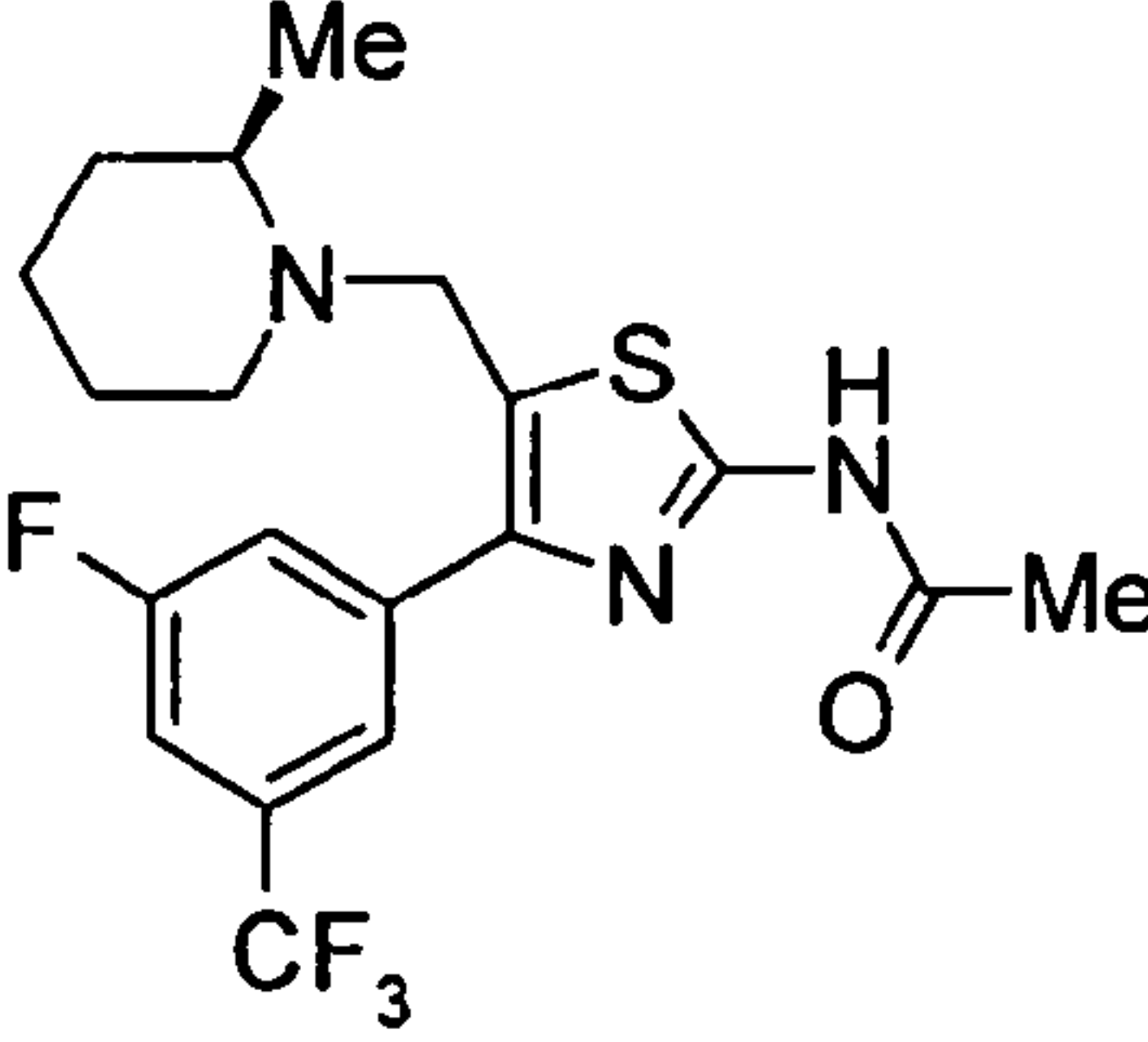
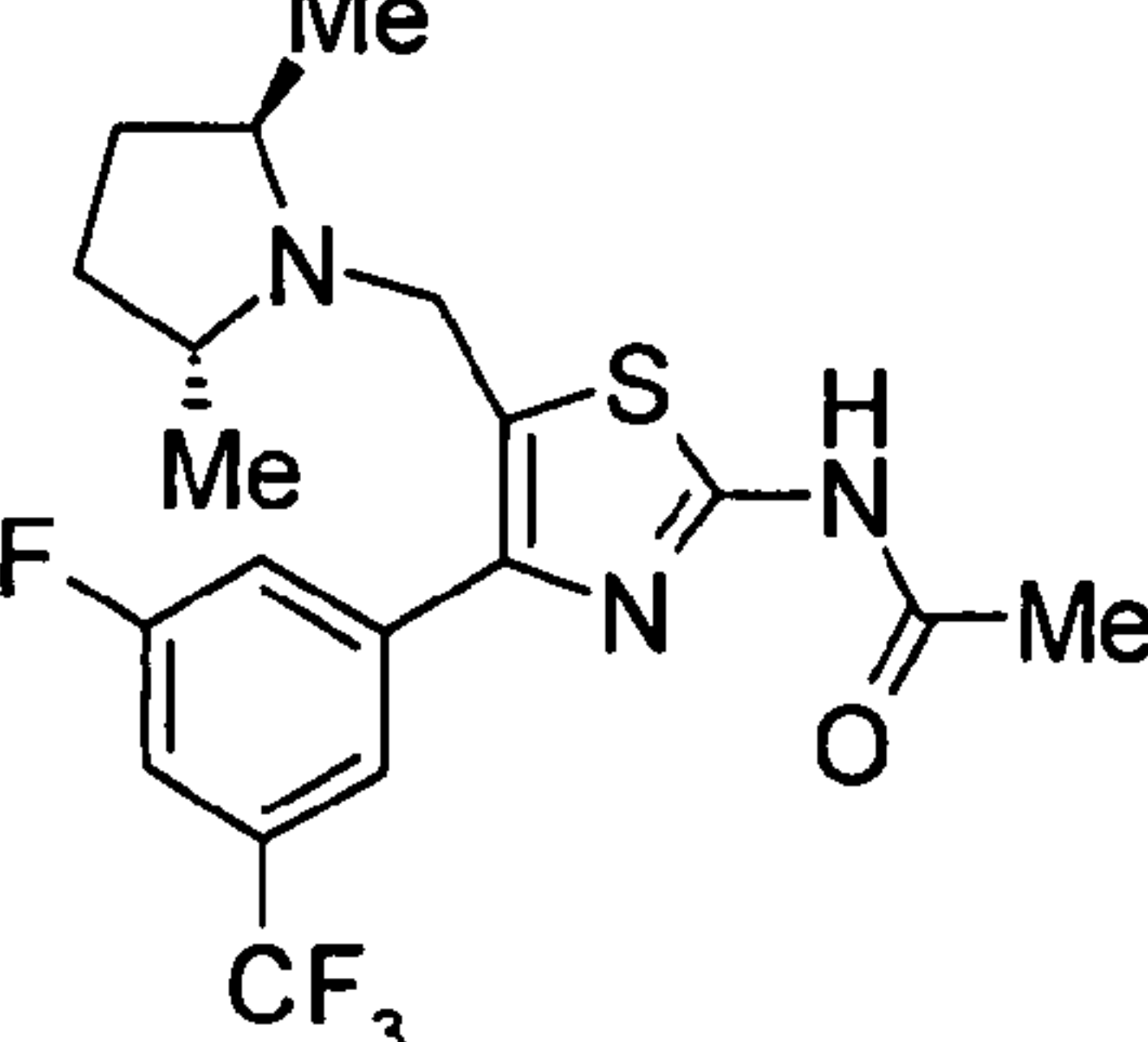
[0177]

[表34]

PEx	Structure
139	
140	
141	
142	
143	

[0178]

[表35]

PEx	Structure
144	
145	
146	
147	

[0179]

[表36]

PEx	Structure
148	
149	
150	
151	
152	

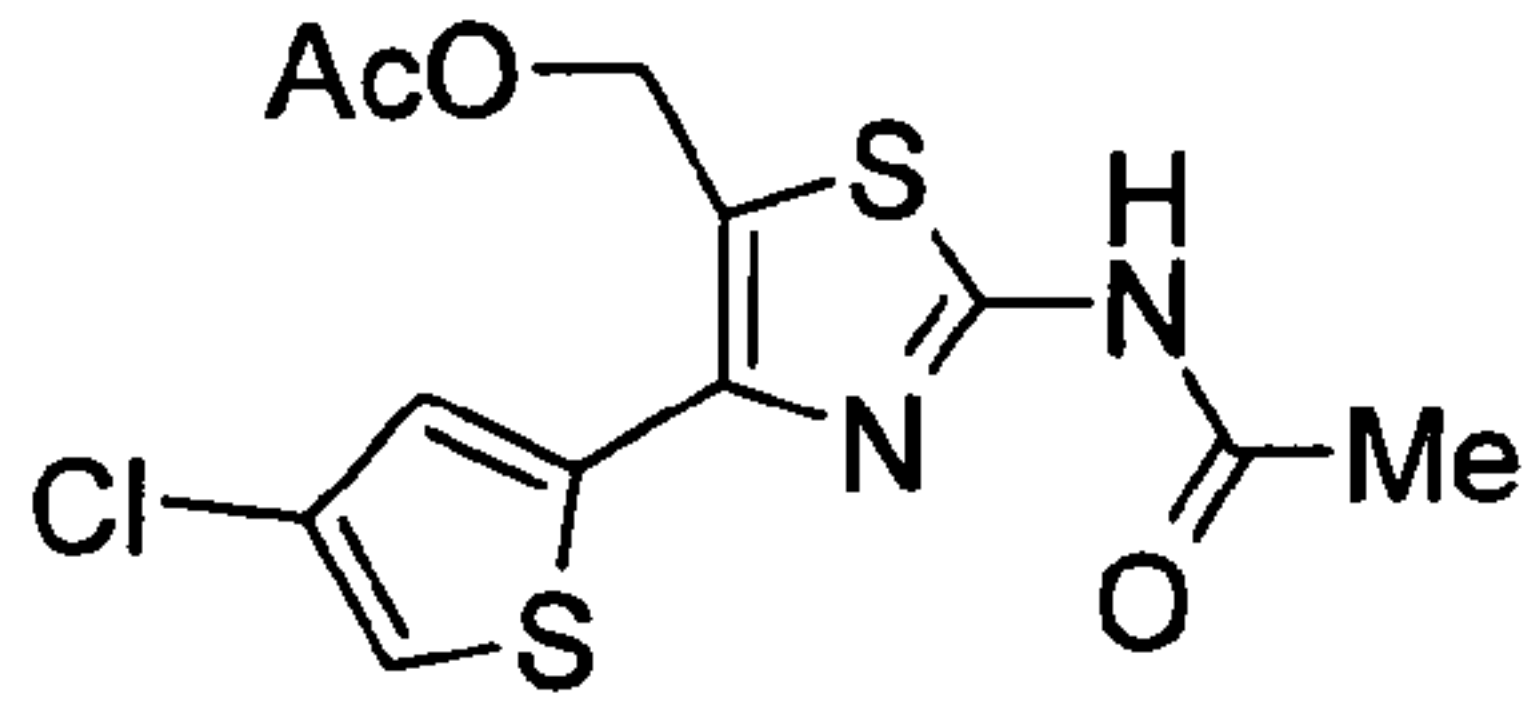
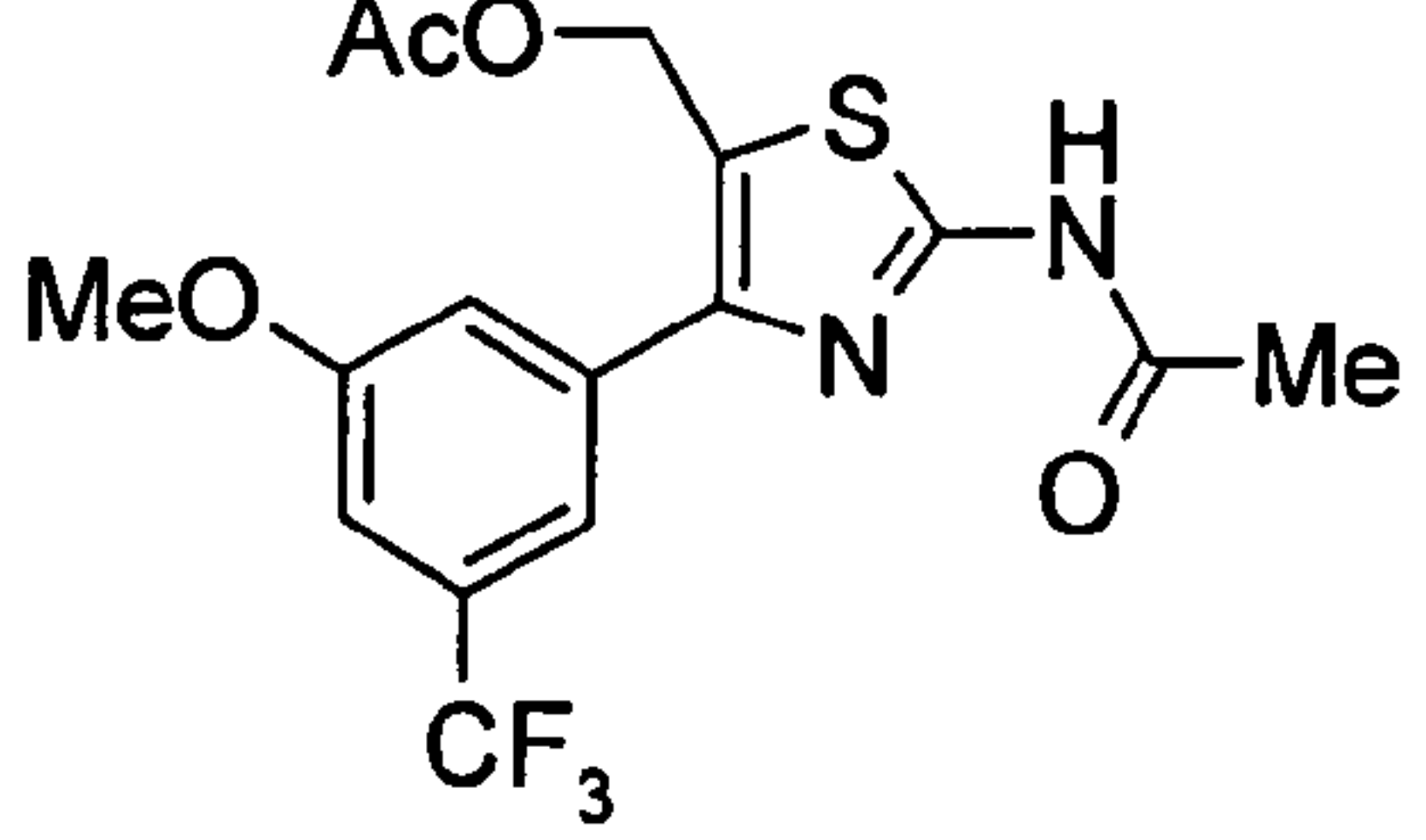
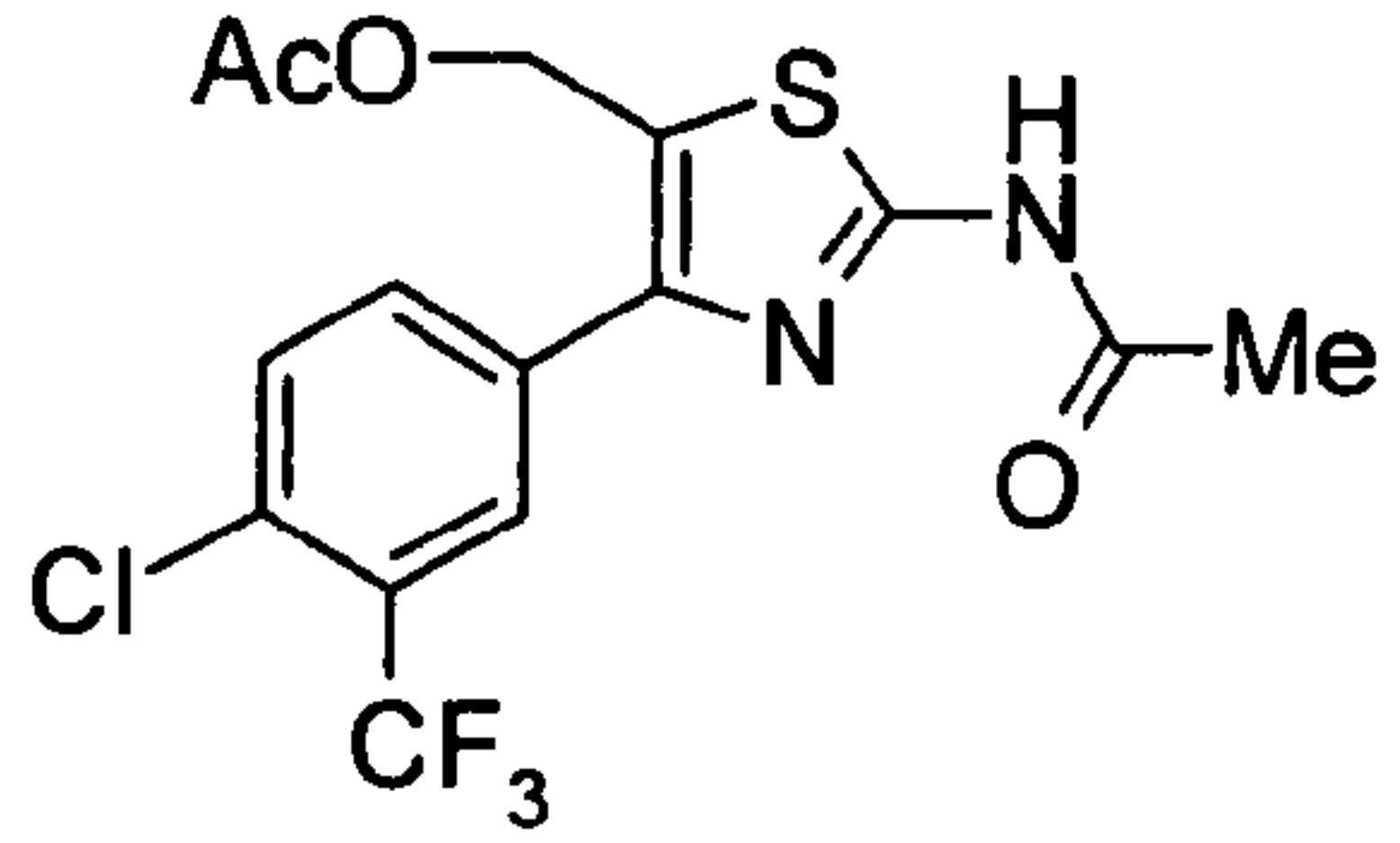
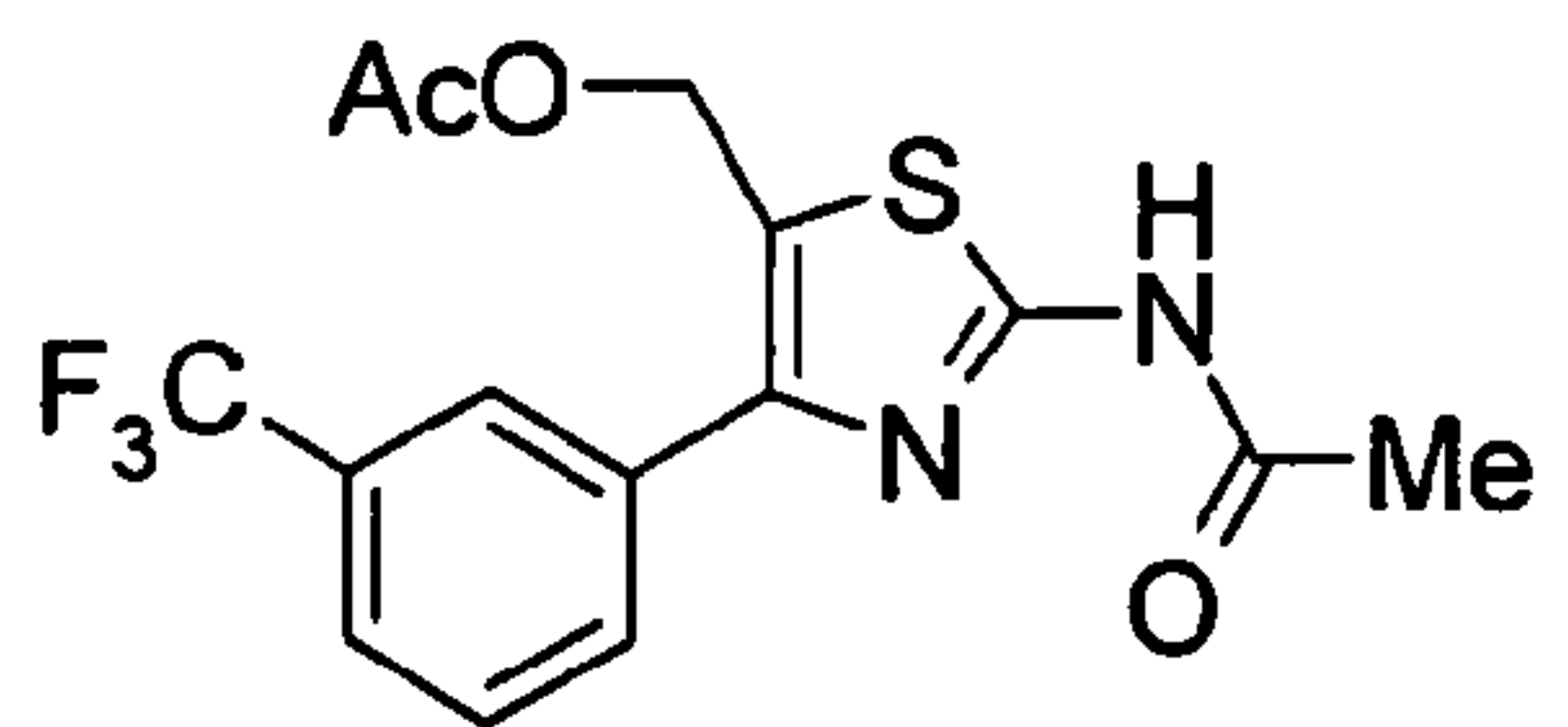
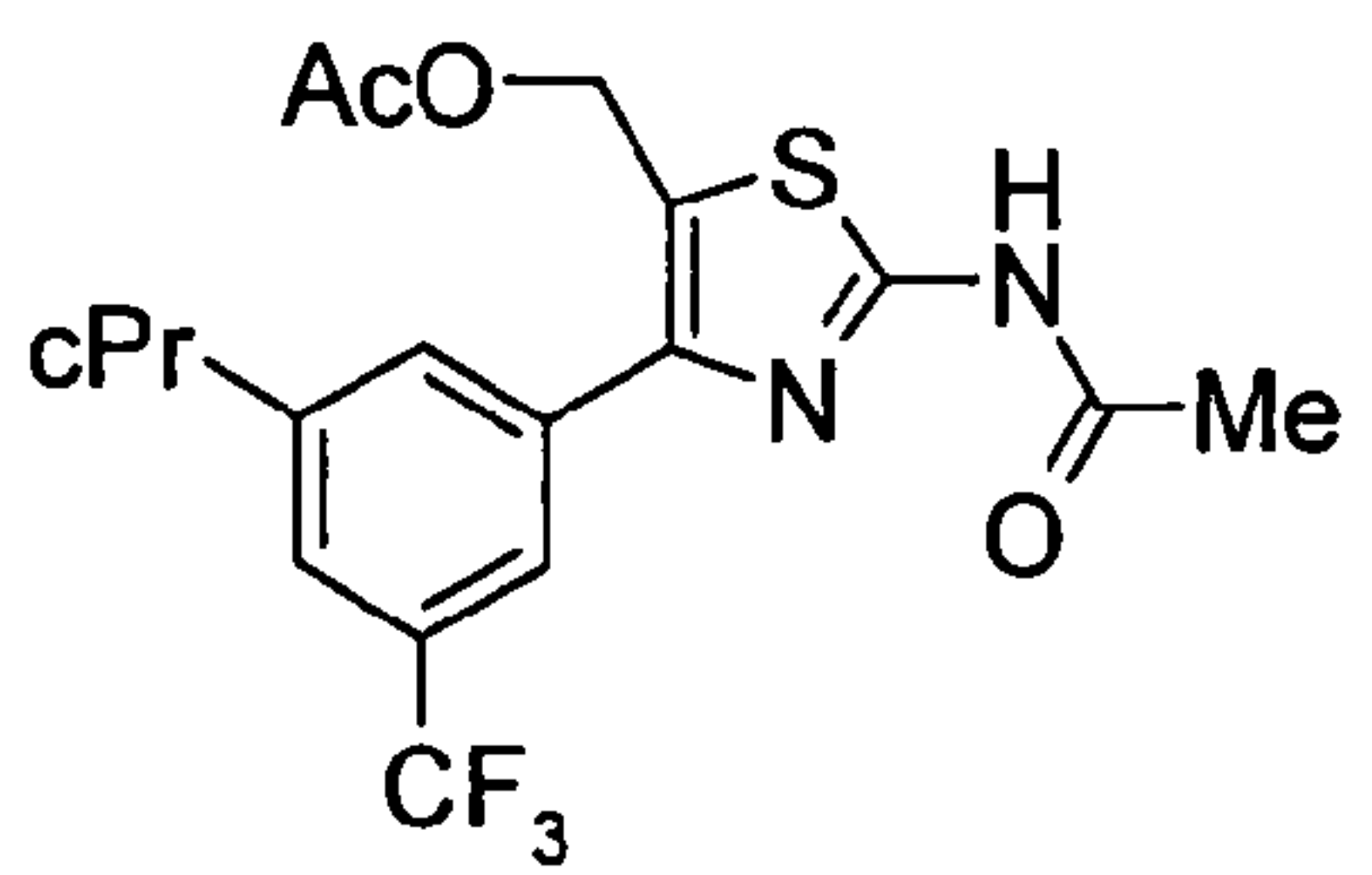
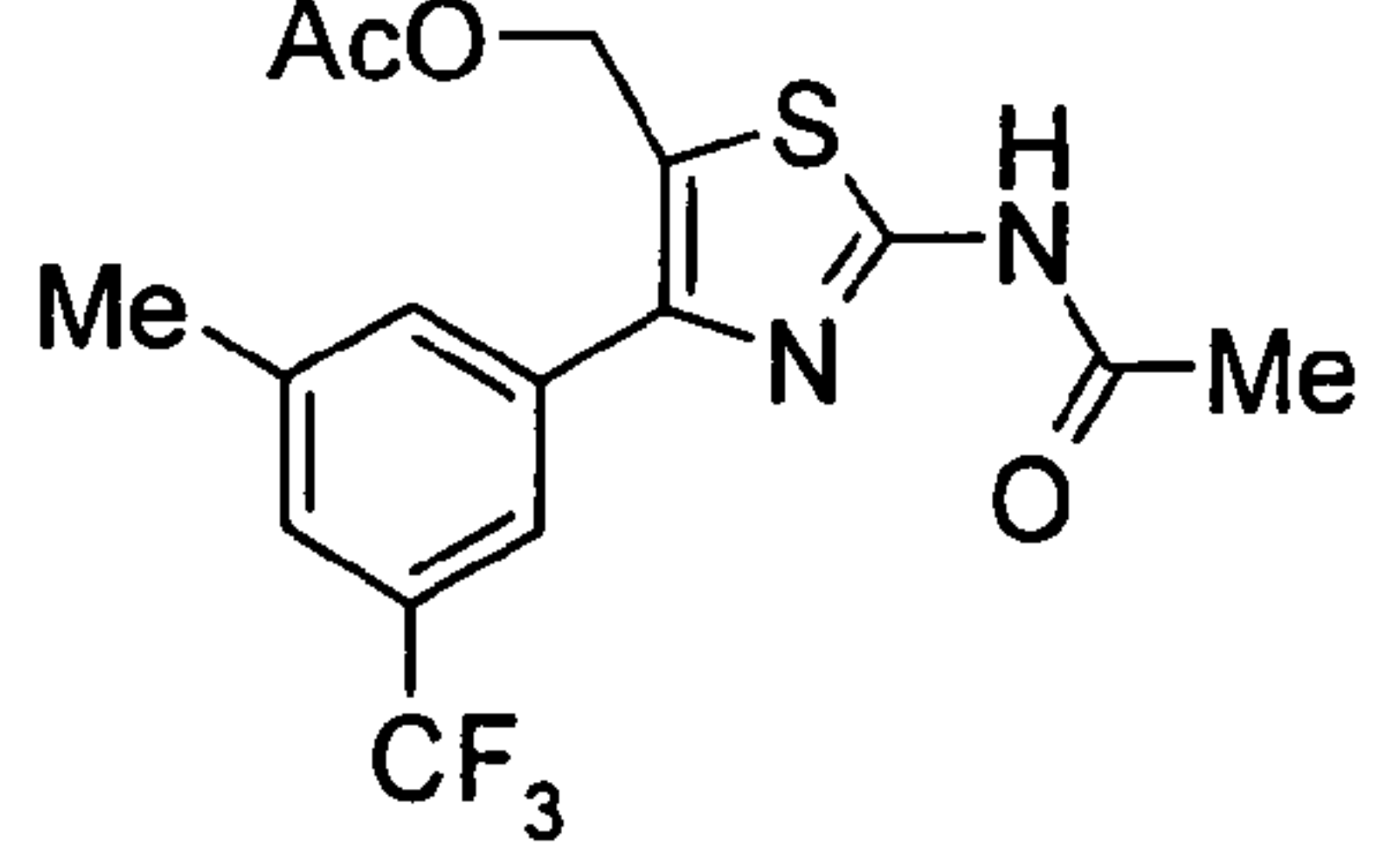
[0180]

[表37]

PEx	Structure
153	<chem>CC(=O)Nc1nc(CCN(C)Cc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2)c(s1)</chem>
154	<chem>CC(=O)Nc1nc(CCN(C)Cc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2)c(s1)</chem>
155	<chem>CC(=O)Nc1nc(CCN(C)Cc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2)c(s1)</chem>
156	<chem>CC(=O)Nc1nc(CCN(C)Cc2cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c2)c(s1)</chem>
157	<chem>CC(=O)Nc1nc(CCN(C)Cc2cc(OC)cc(C(F)(F)F)c2)c(s1)</chem>

[0181]

[表38]

PEx	Structure
158	
159	
160	
161	
162	
163	

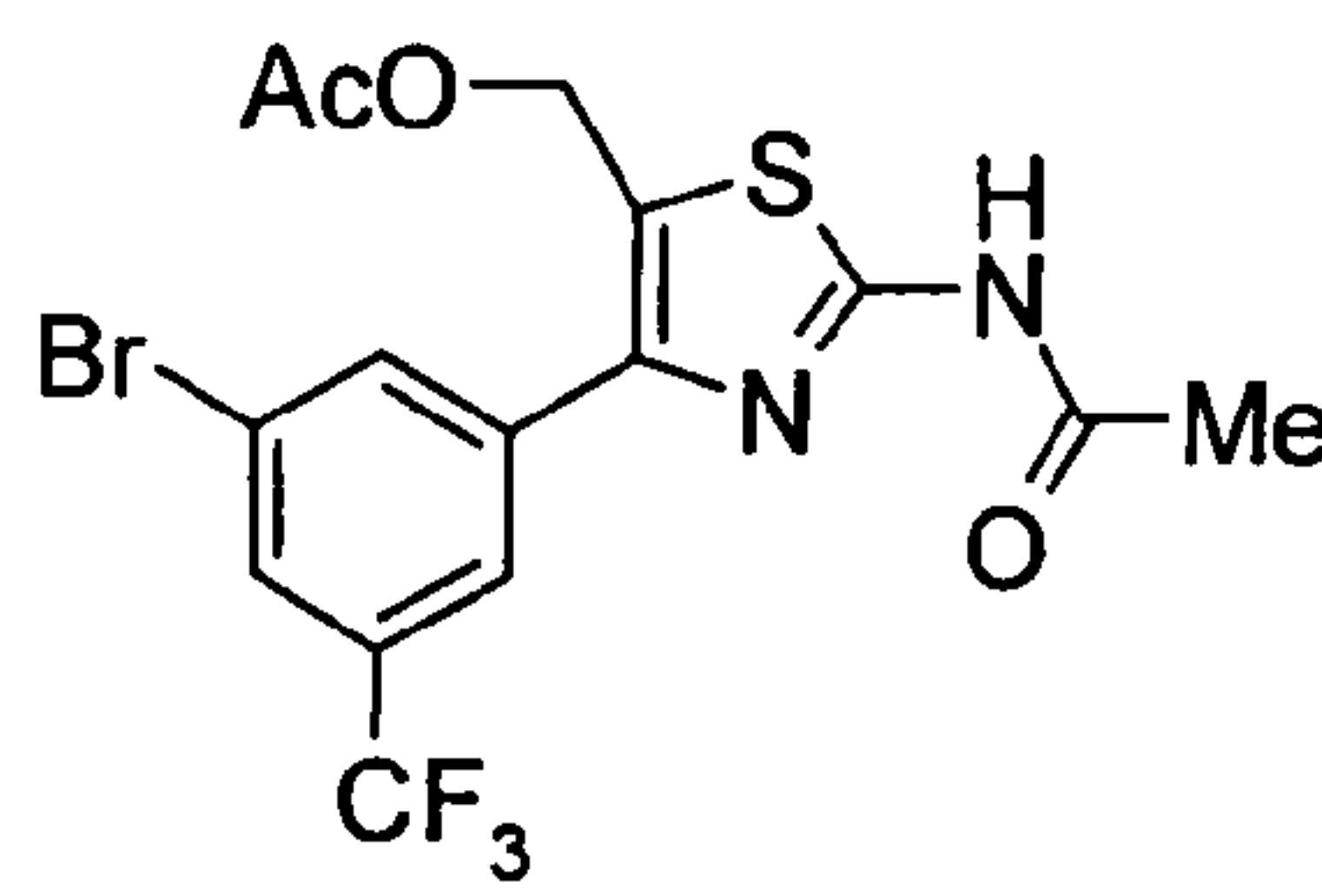
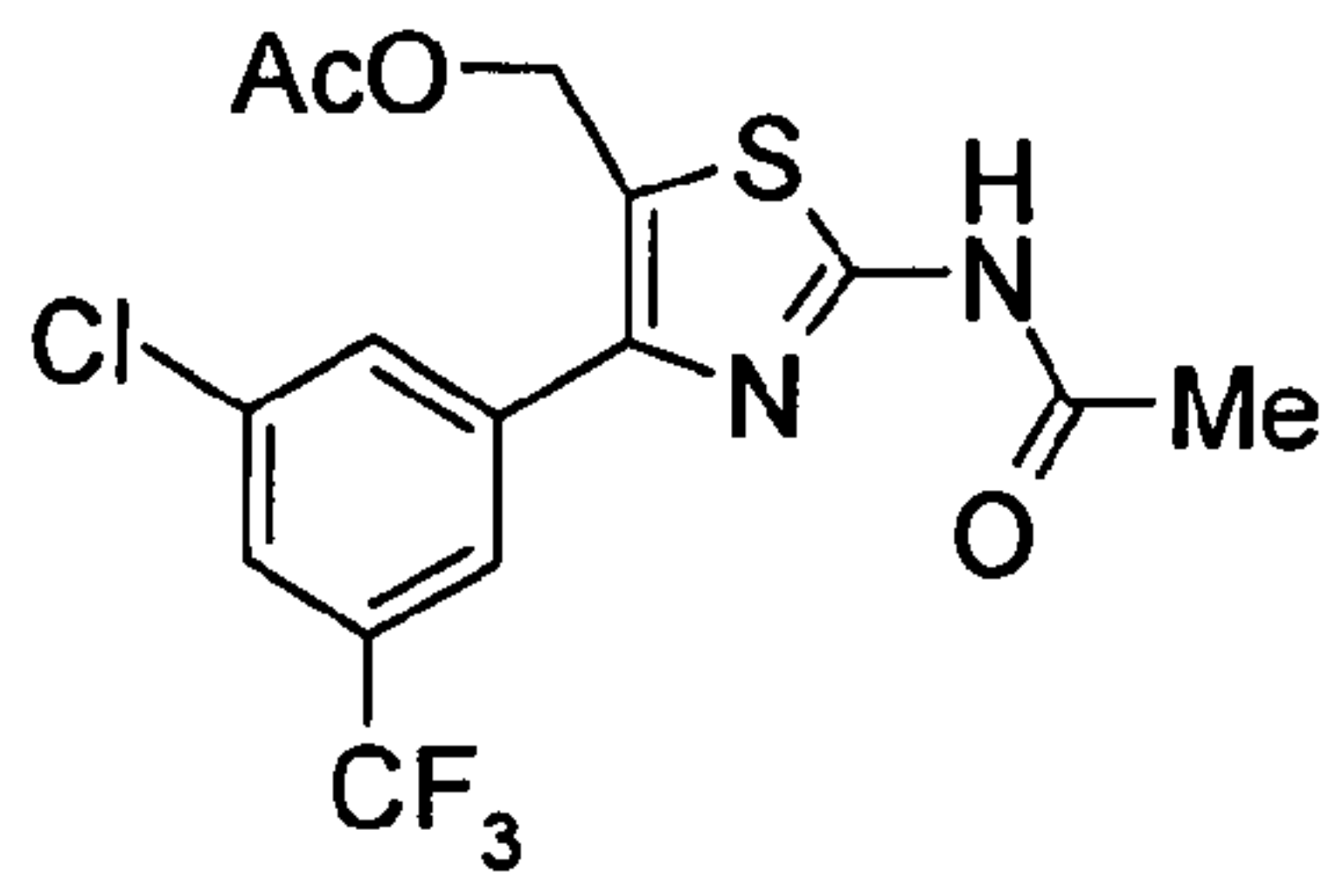
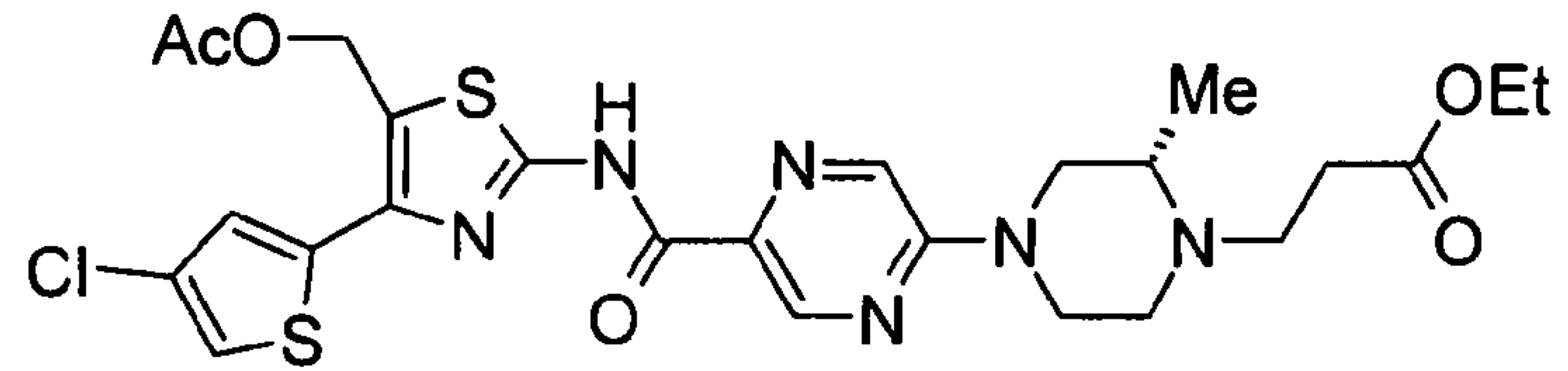
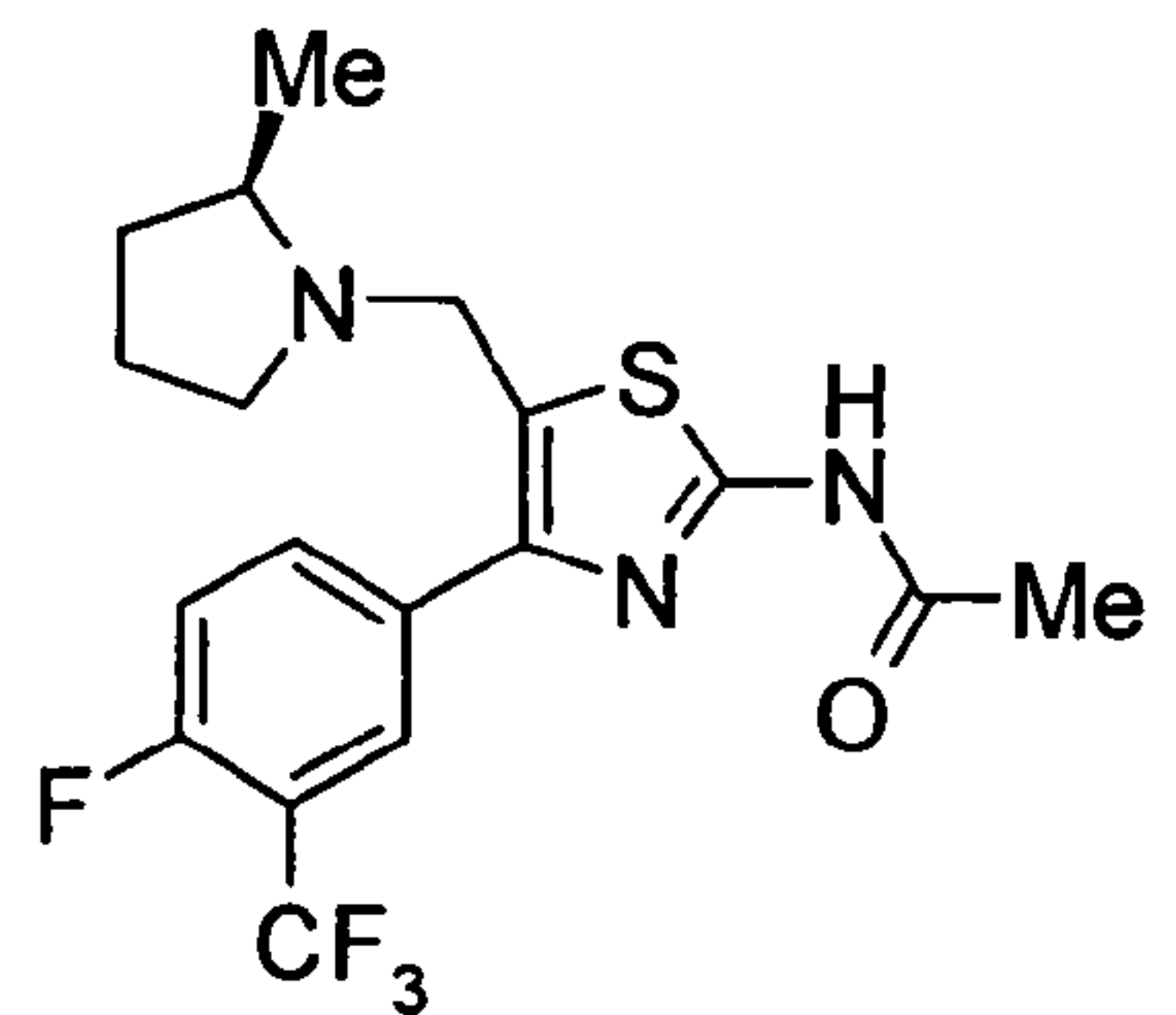
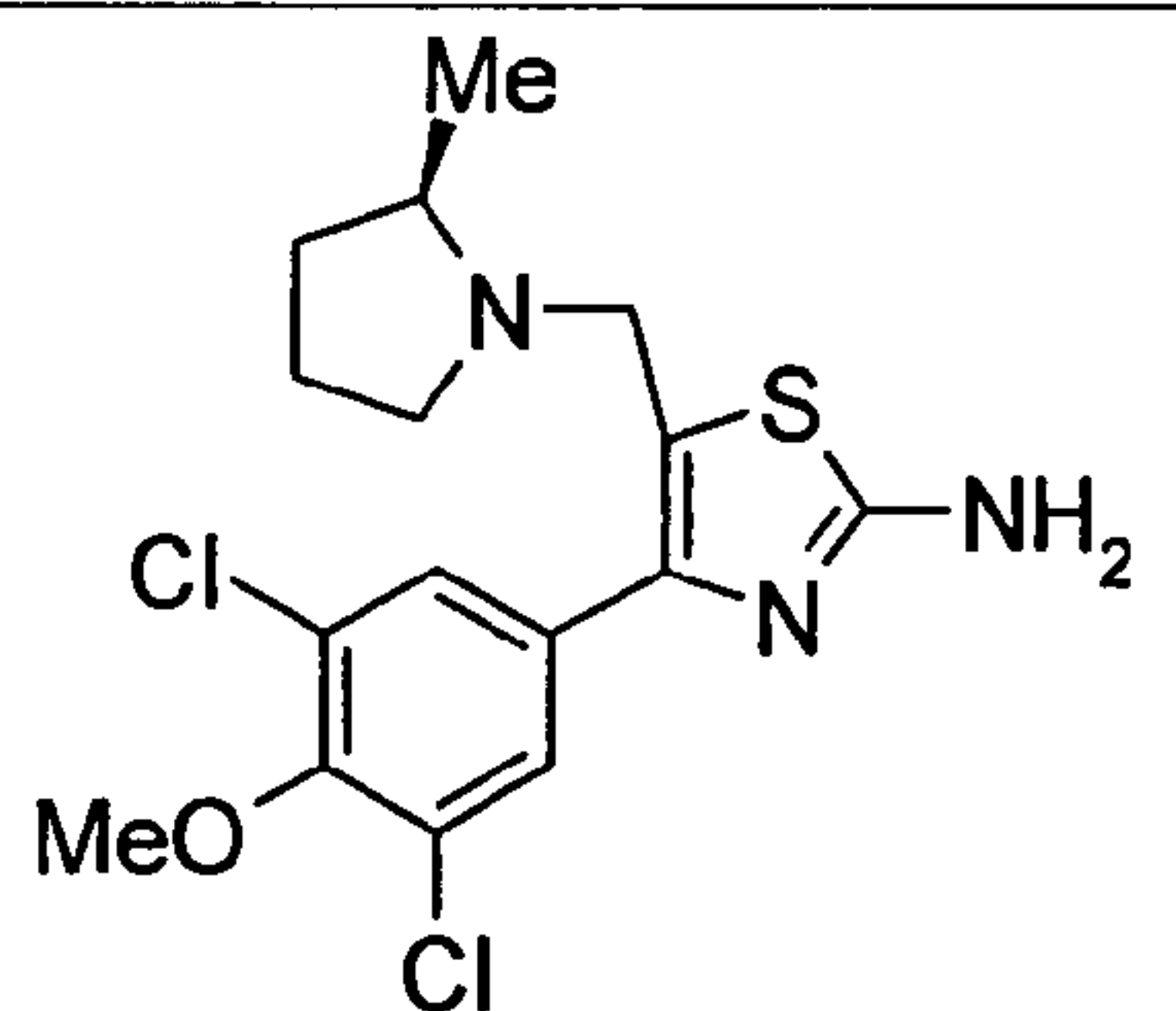
[0182]

[表39]

PEx	Structure
164	<chem>CC(=O)Nc1nc(COC(=O)C)c(C2=CC=C(C=C2)C3CC3)cn1C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
165	<chem>CC(=O)Nc1nc(COC(=O)C)c(C2=CC(=CC(=C2)OC)C(F)(F)F)cn1</chem>
166	<chem>CC(=O)Nc1nc(COC(=O)C)c(C2=CC(=CC(=C2)OC)C(Cl)=C2)cn1</chem>
167	<chem>CC(=O)Nc1nc(COC(=O)C)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)F)cn1C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
168	<chem>CC(=O)Nc1nc(COC(=O)C)c(C2=CC=C(C=C2)OCC)cn1C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>

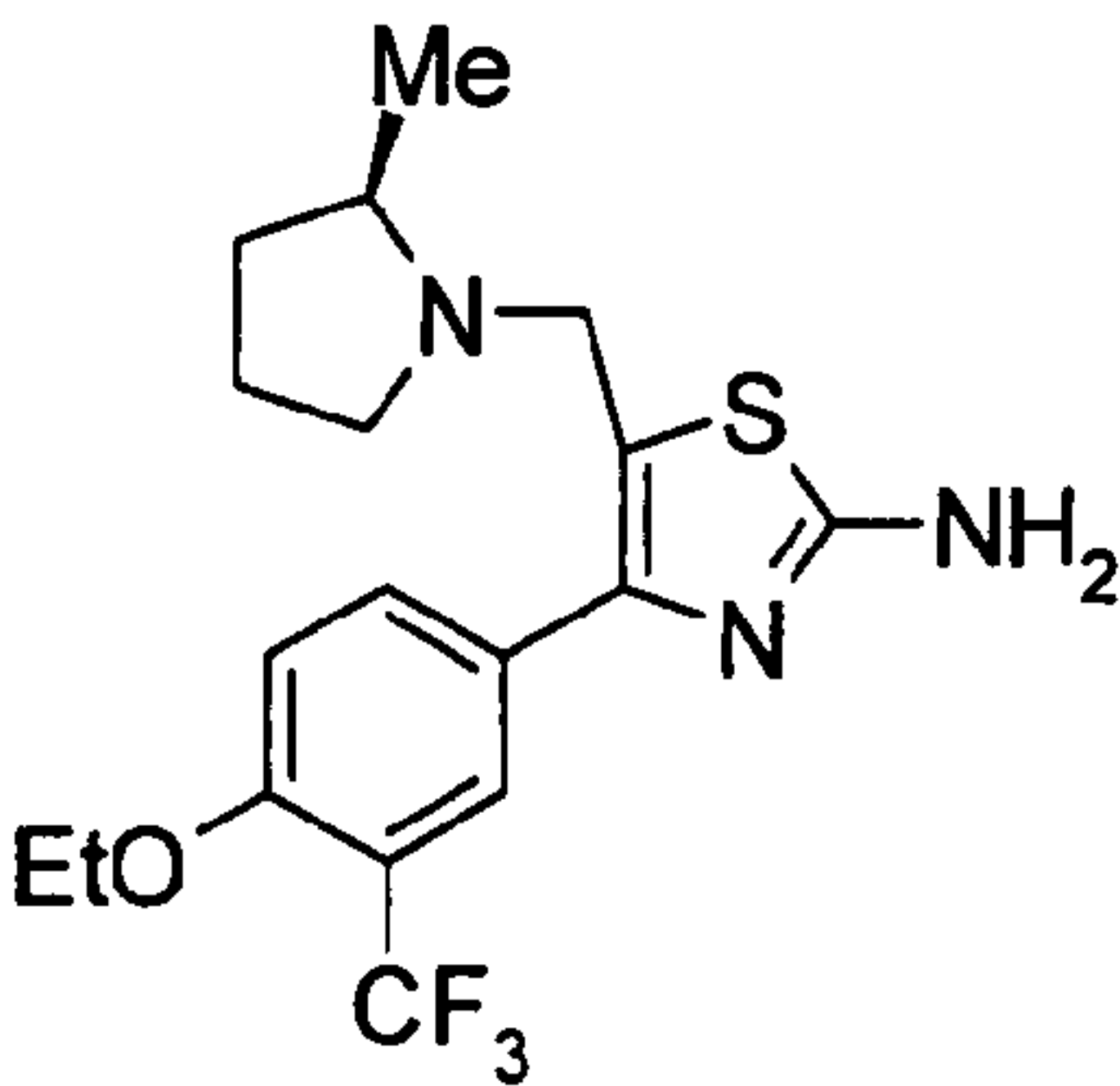
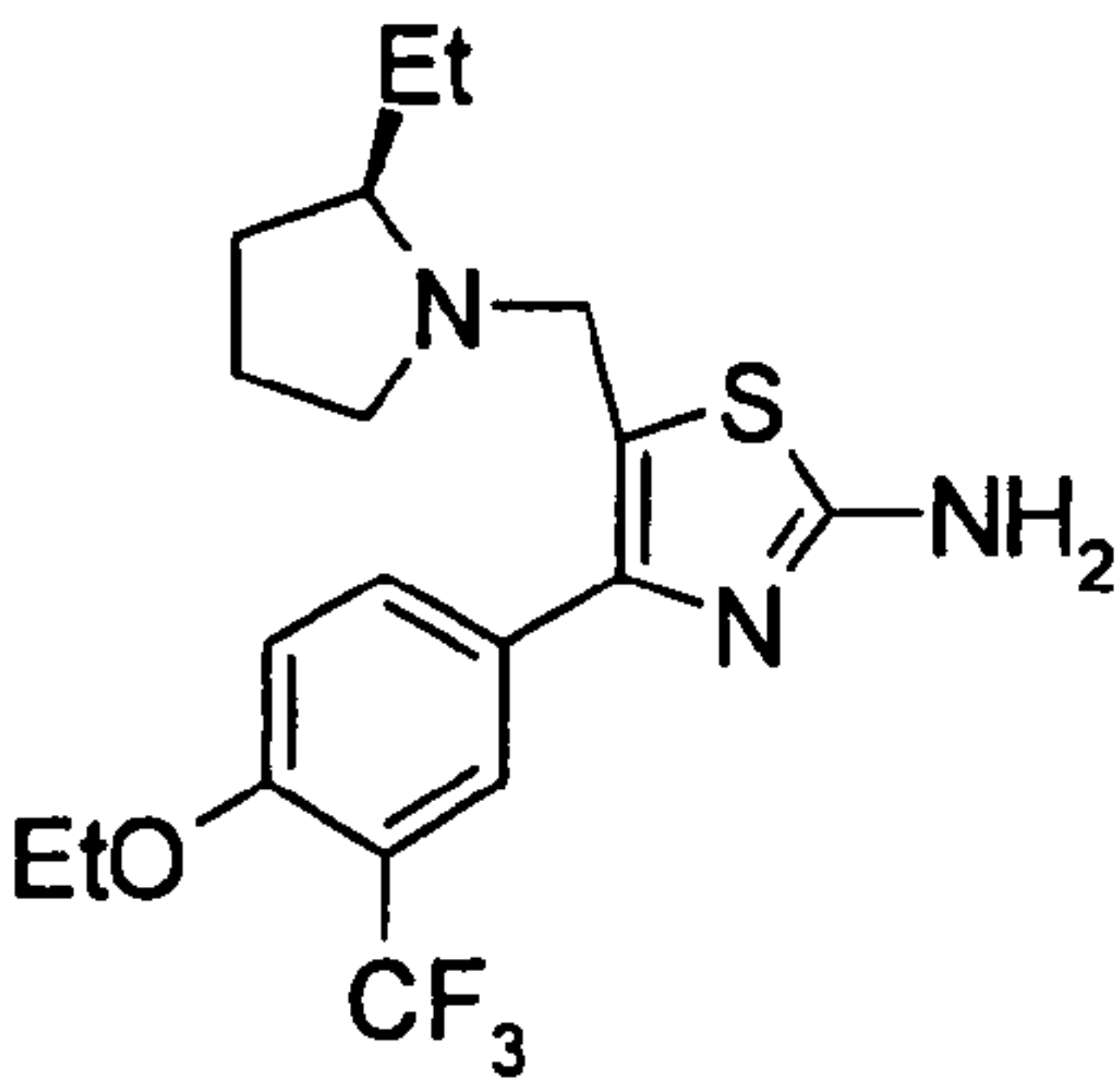
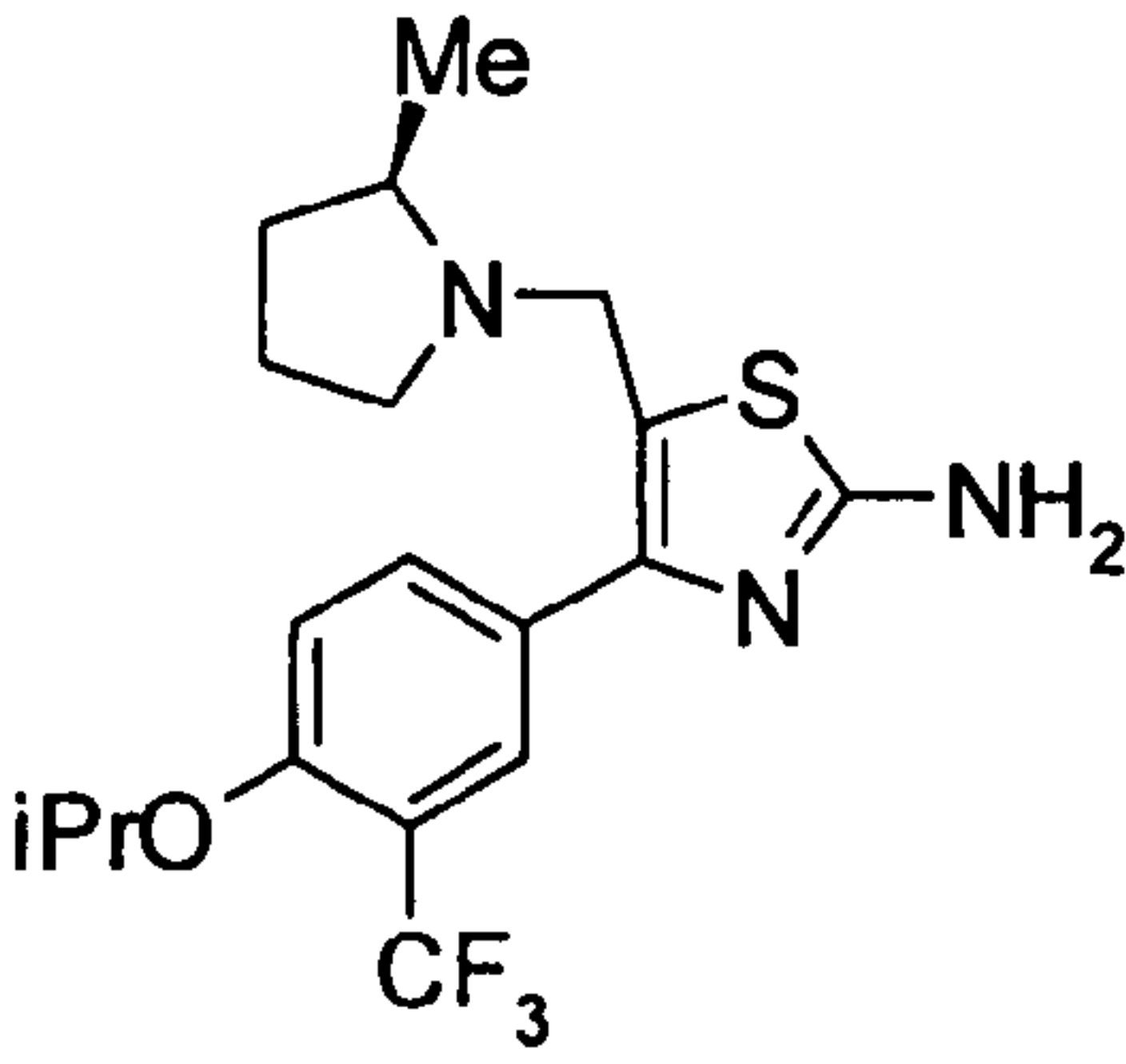
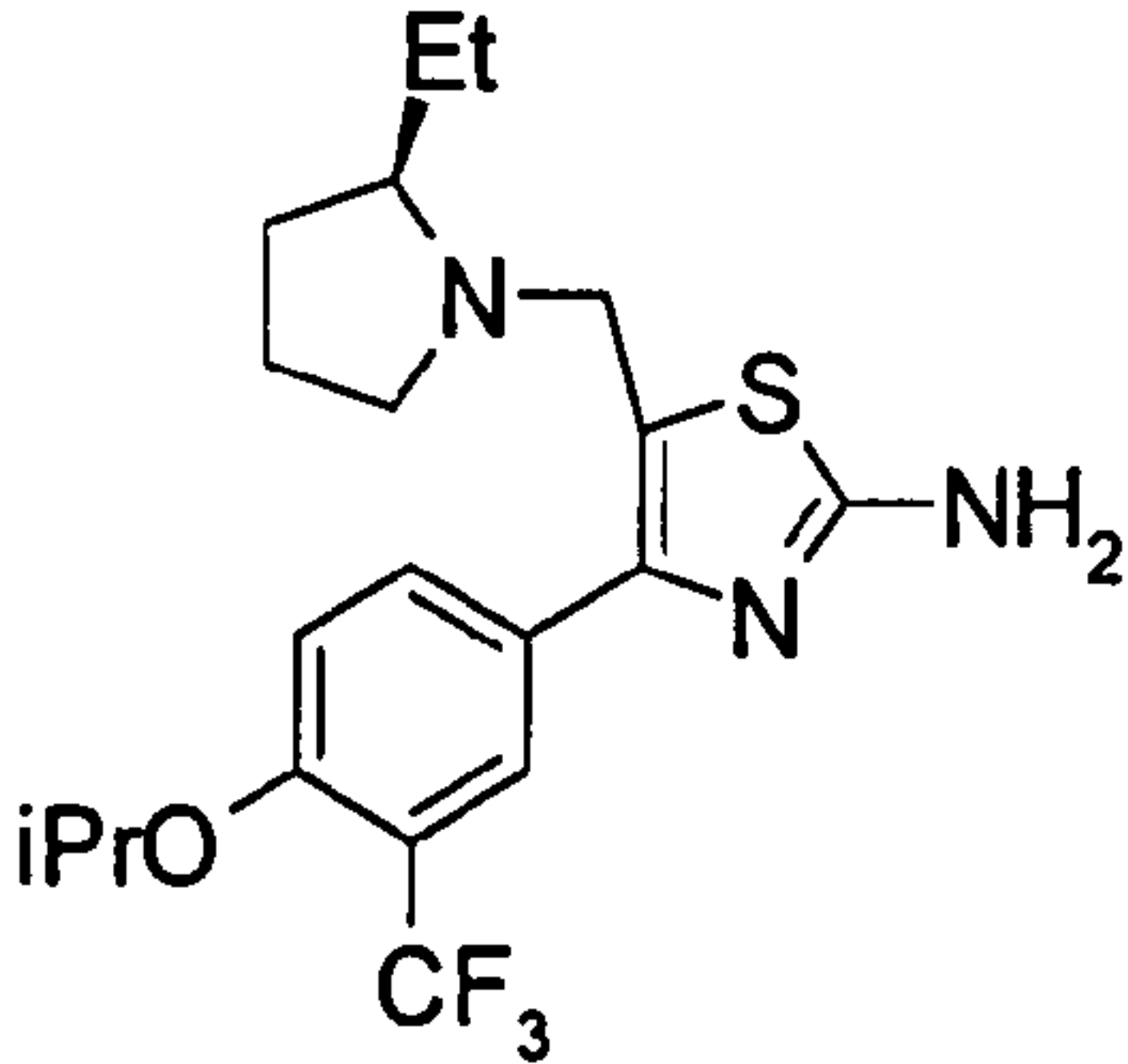
[0183]

[表40]

PEx	Structure
169	
170	
171	
172	
173	

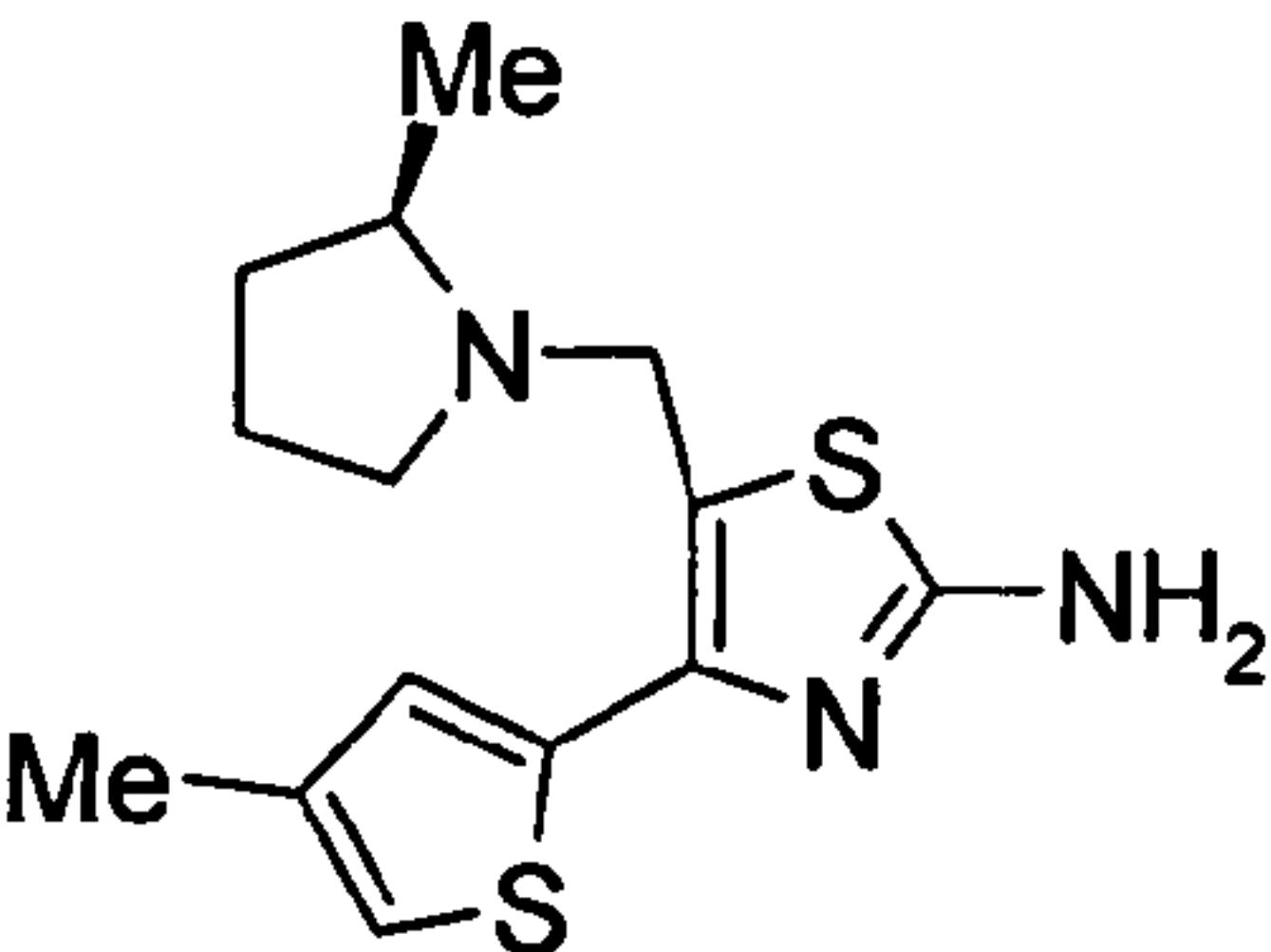
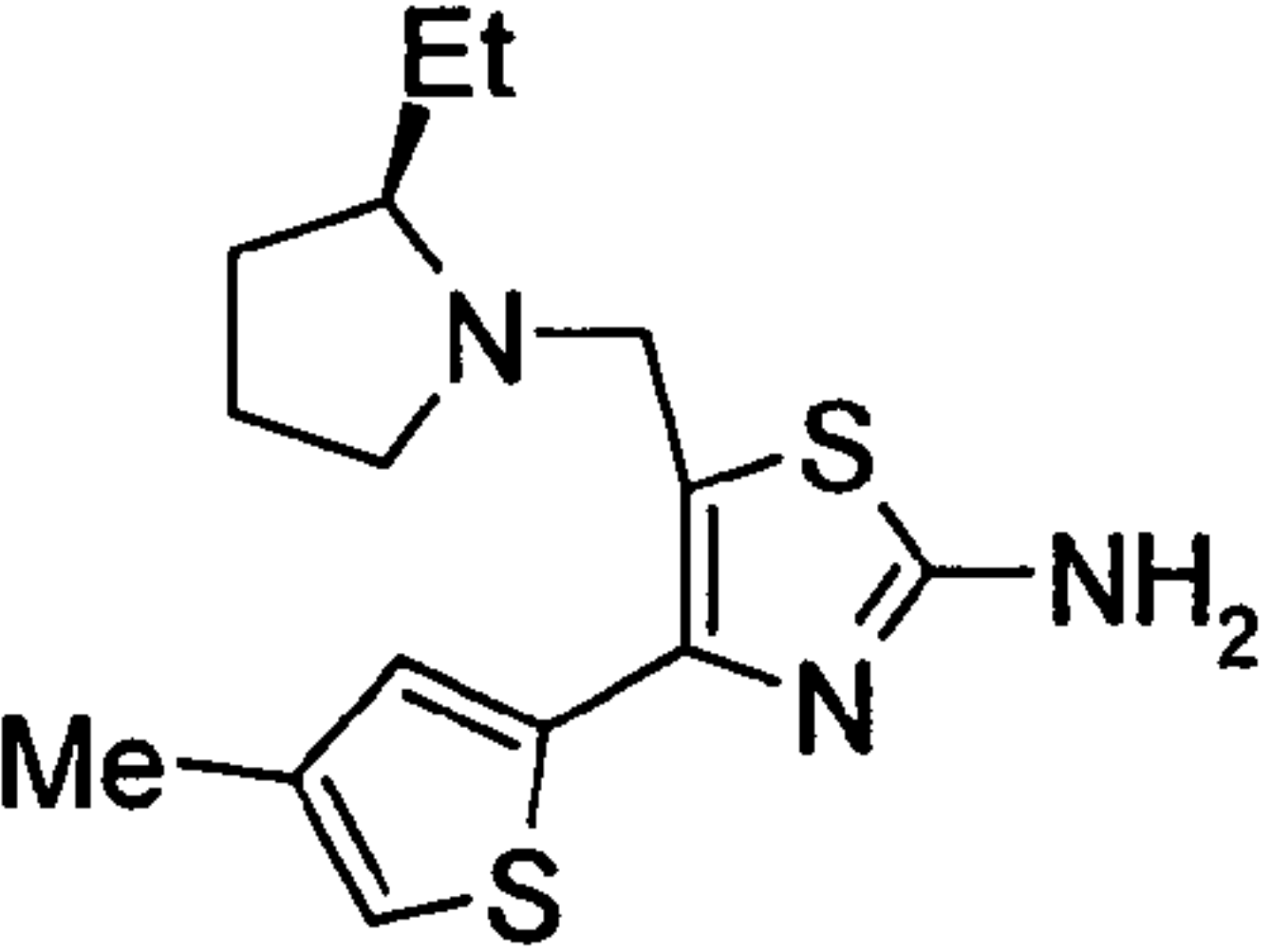
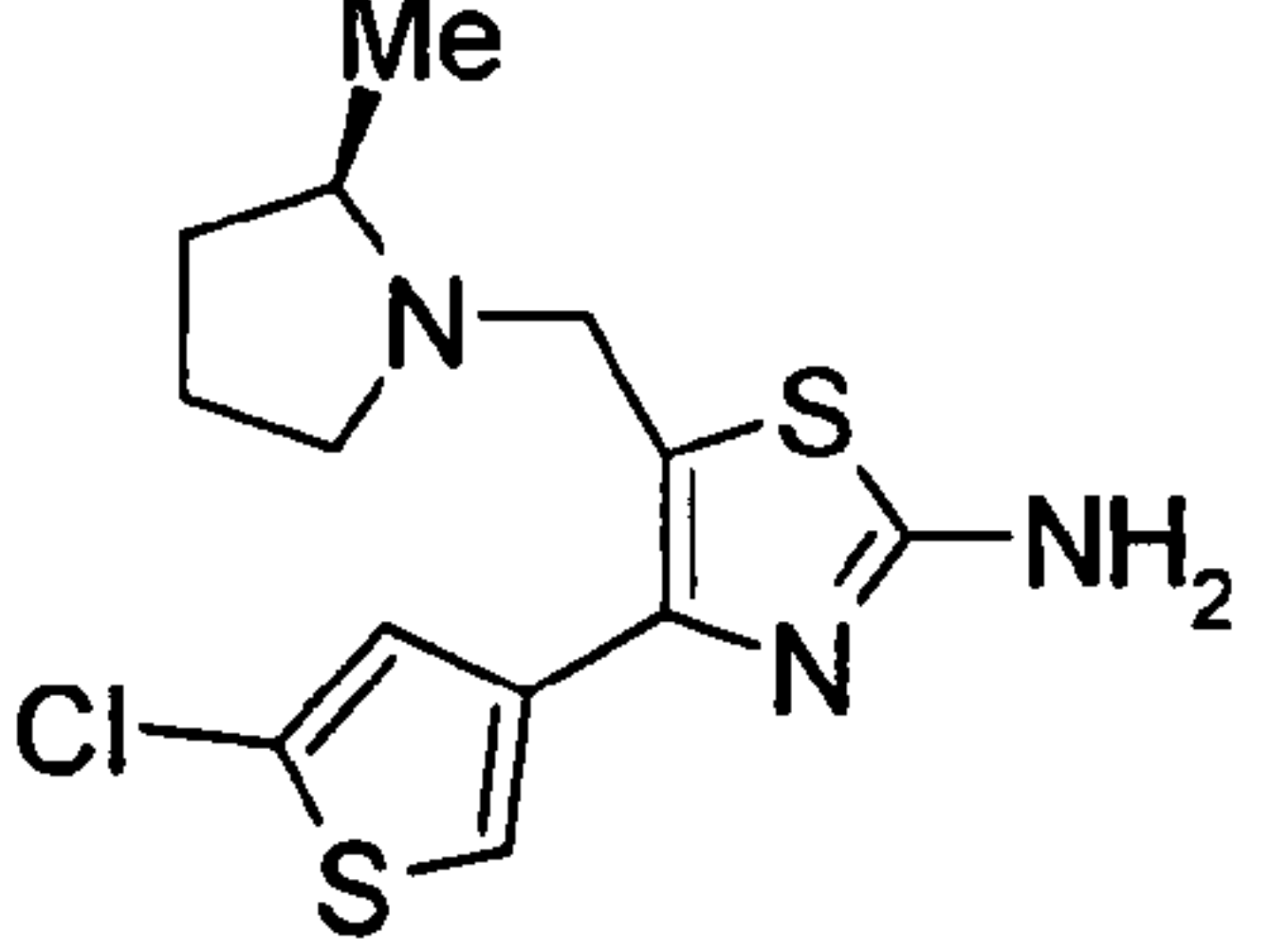
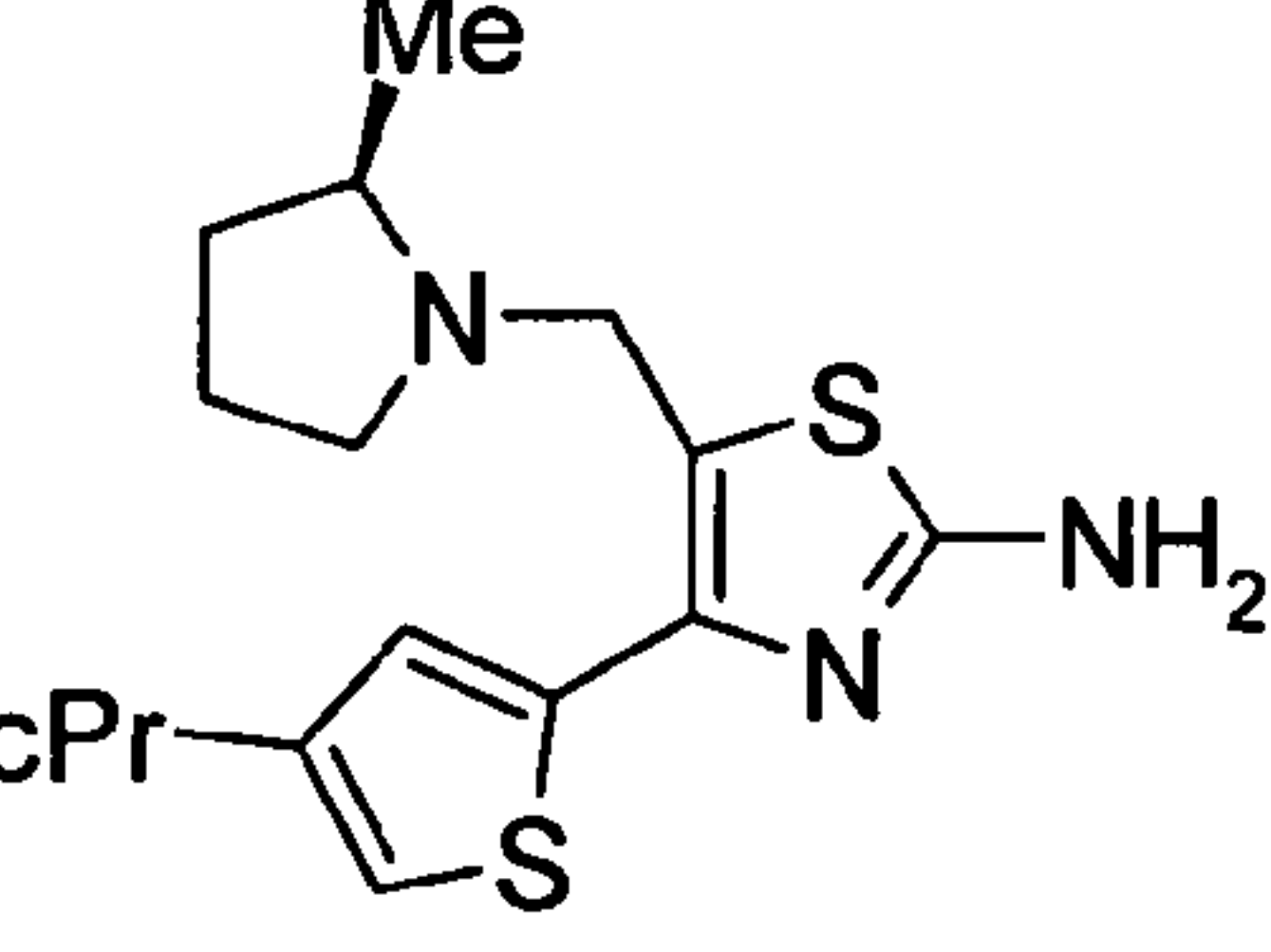
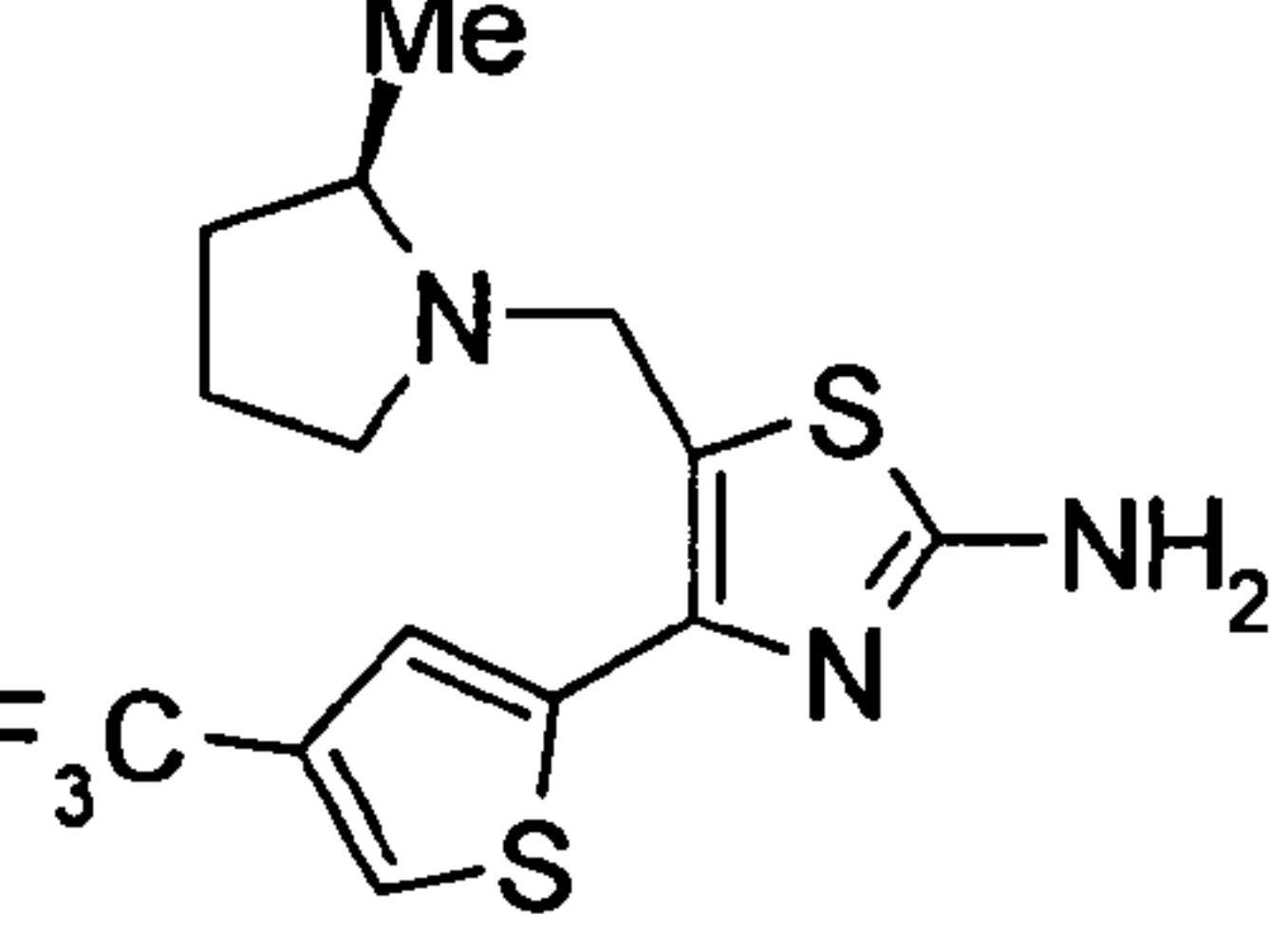
[0184]

[表41]

PEx	Structure
174	
175	
176	
177	

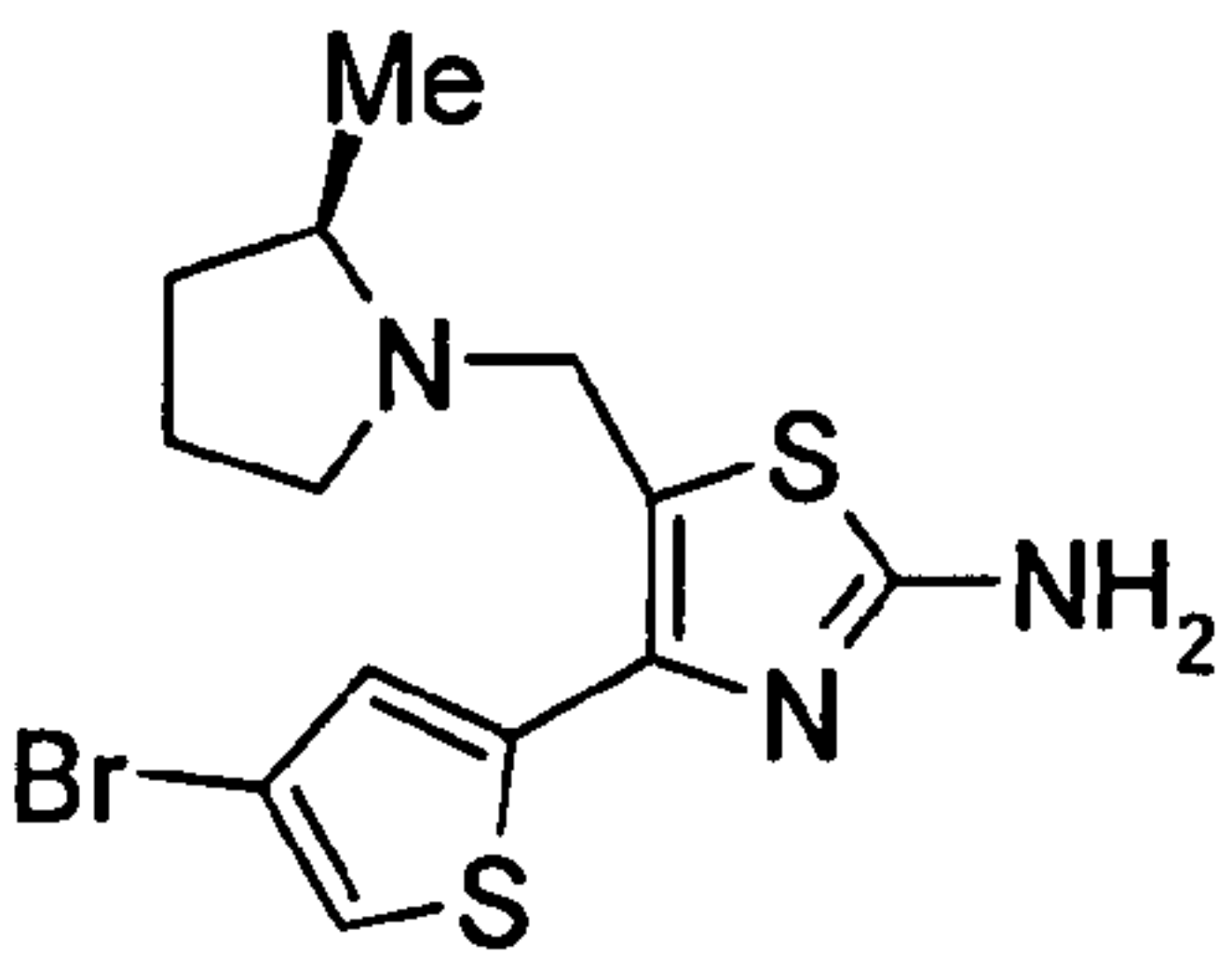
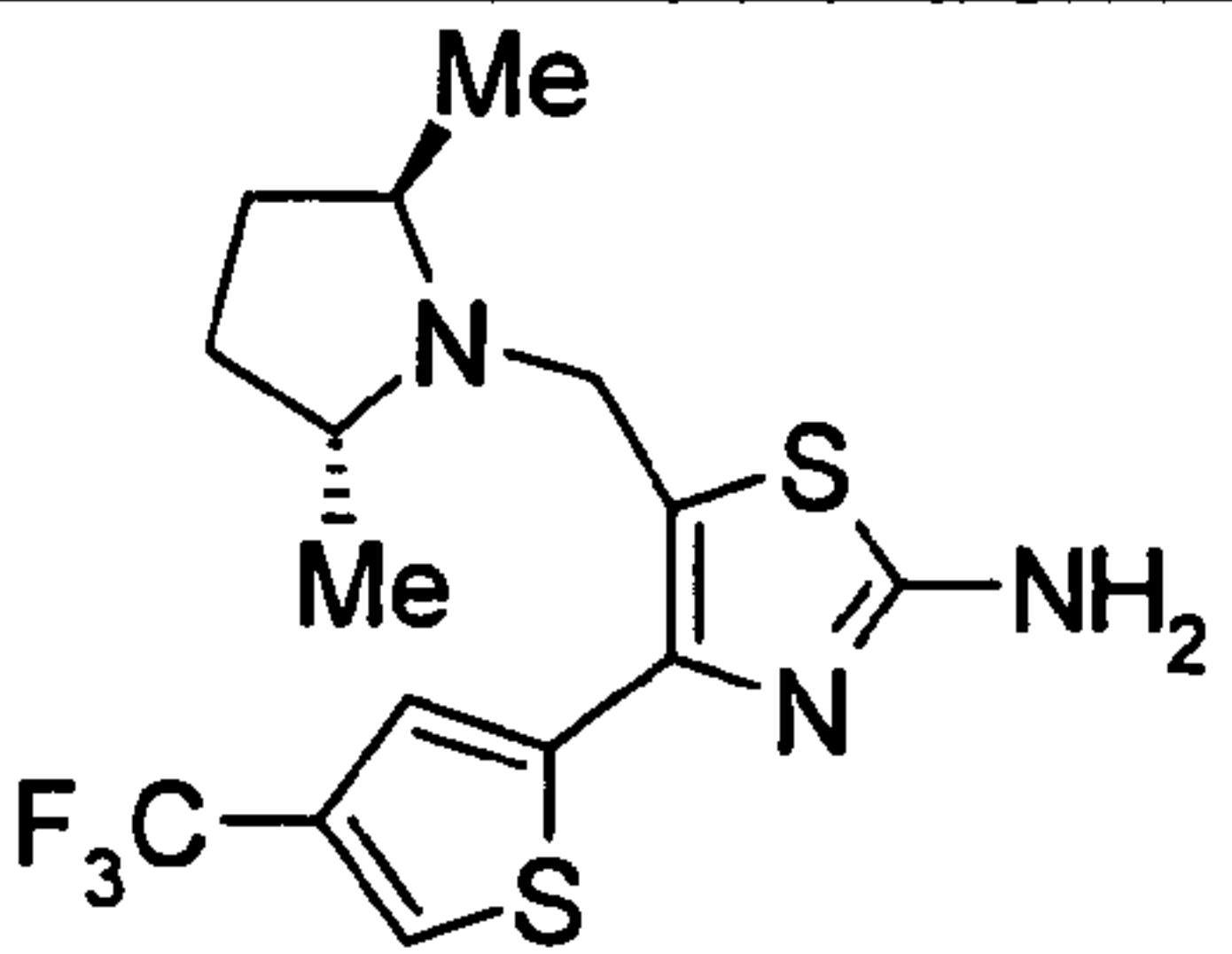
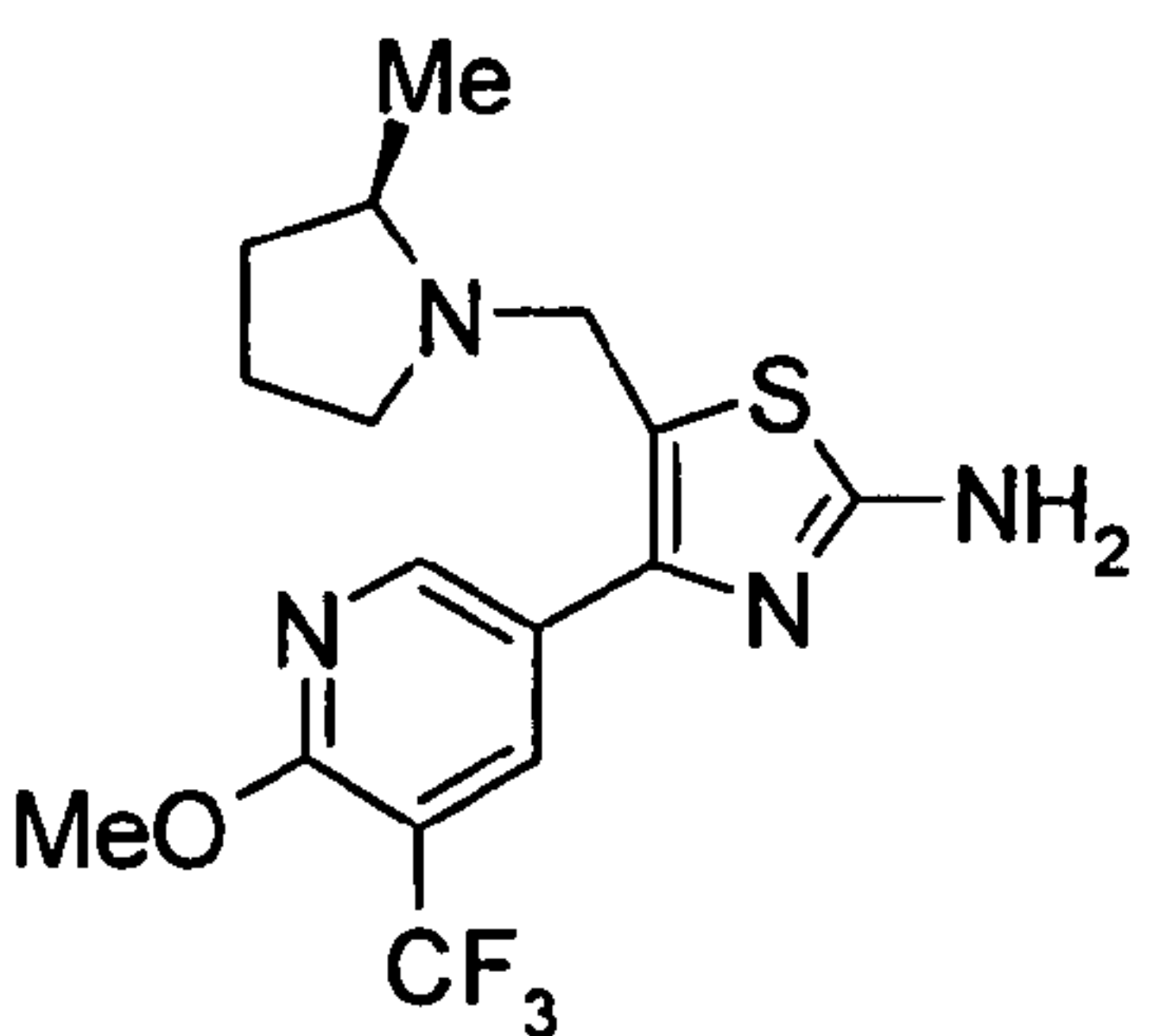
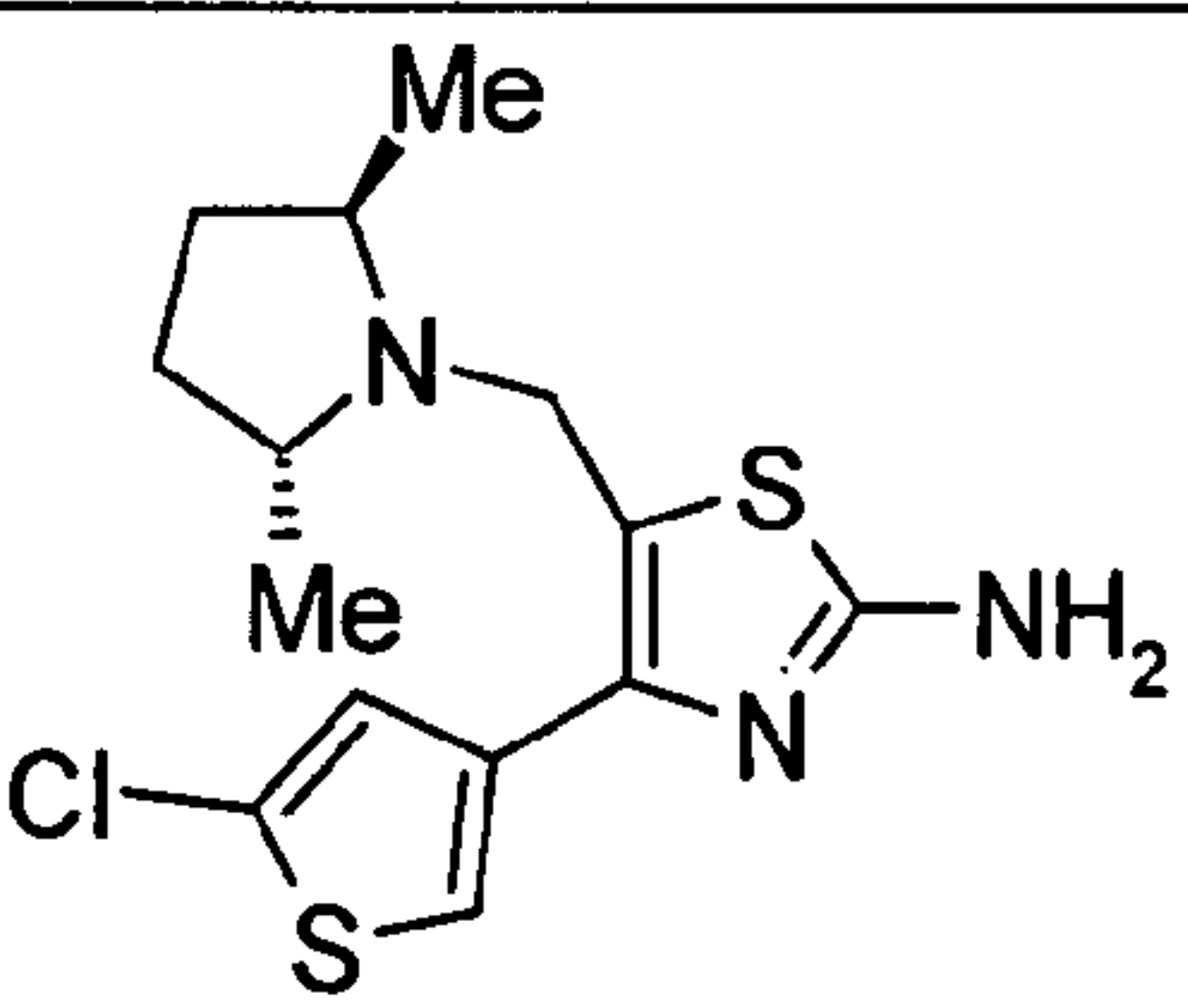
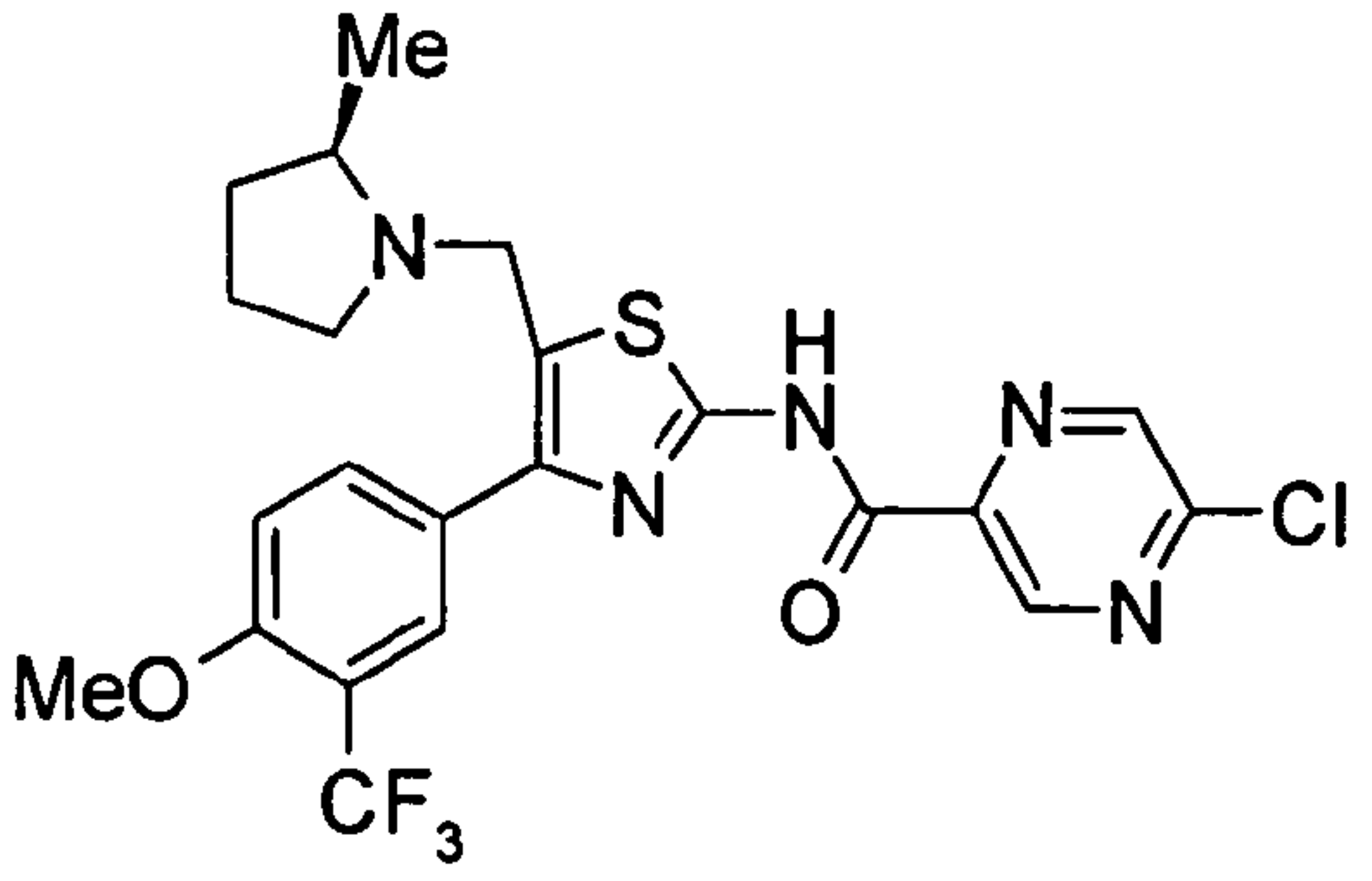
[0185]

[表42]

PEx	Structure
178	
179	
180	
181	
182	

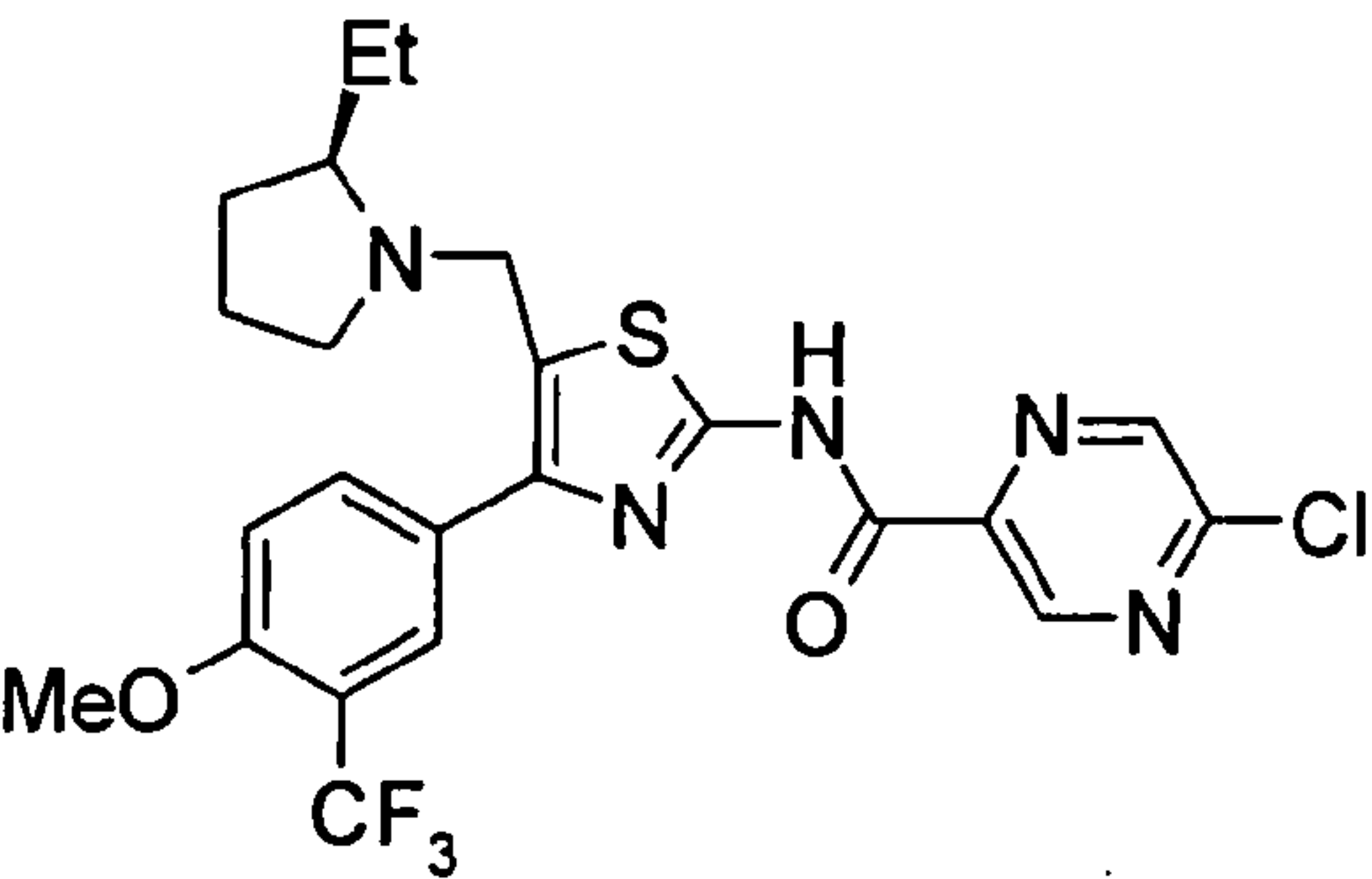
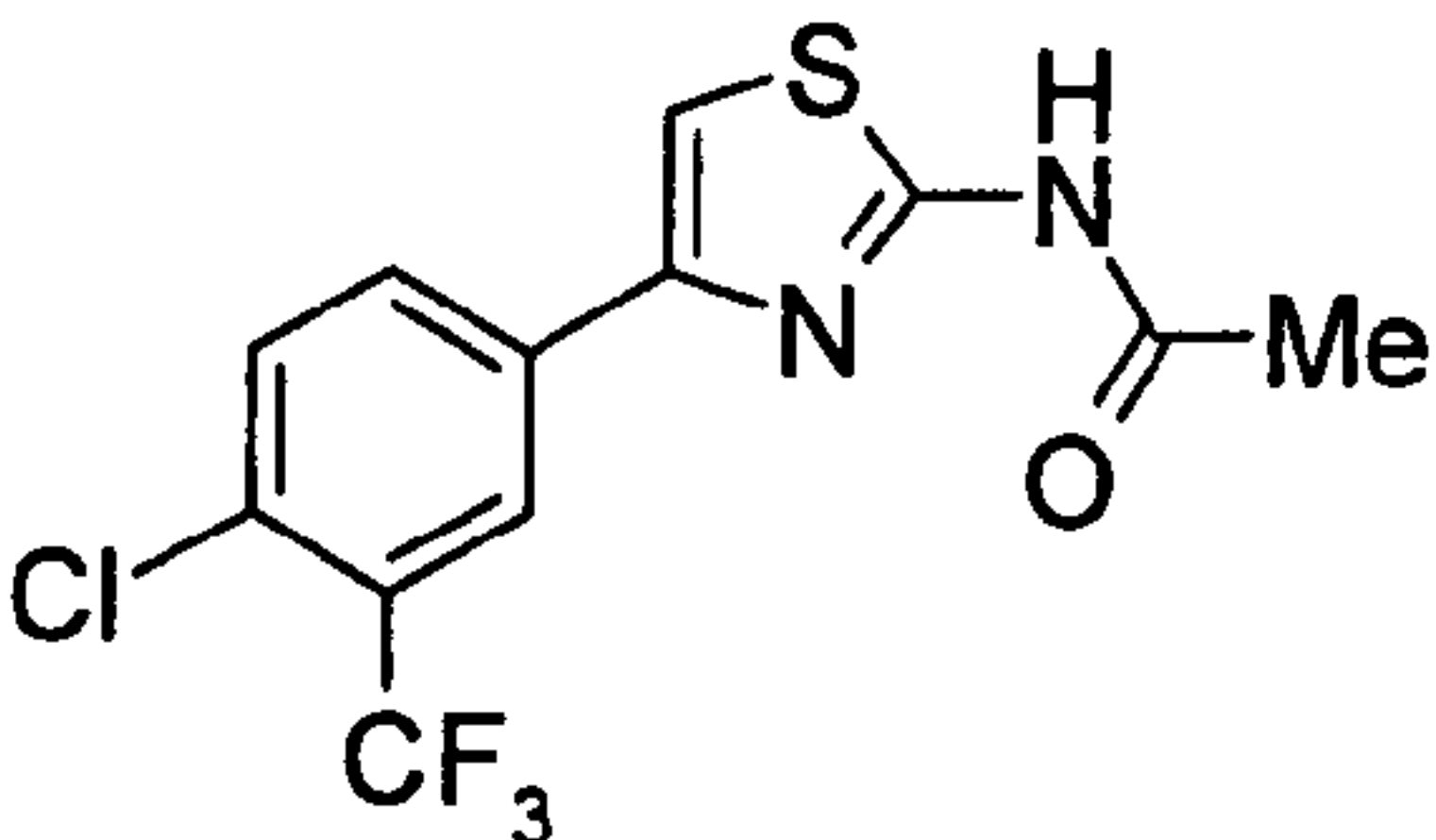
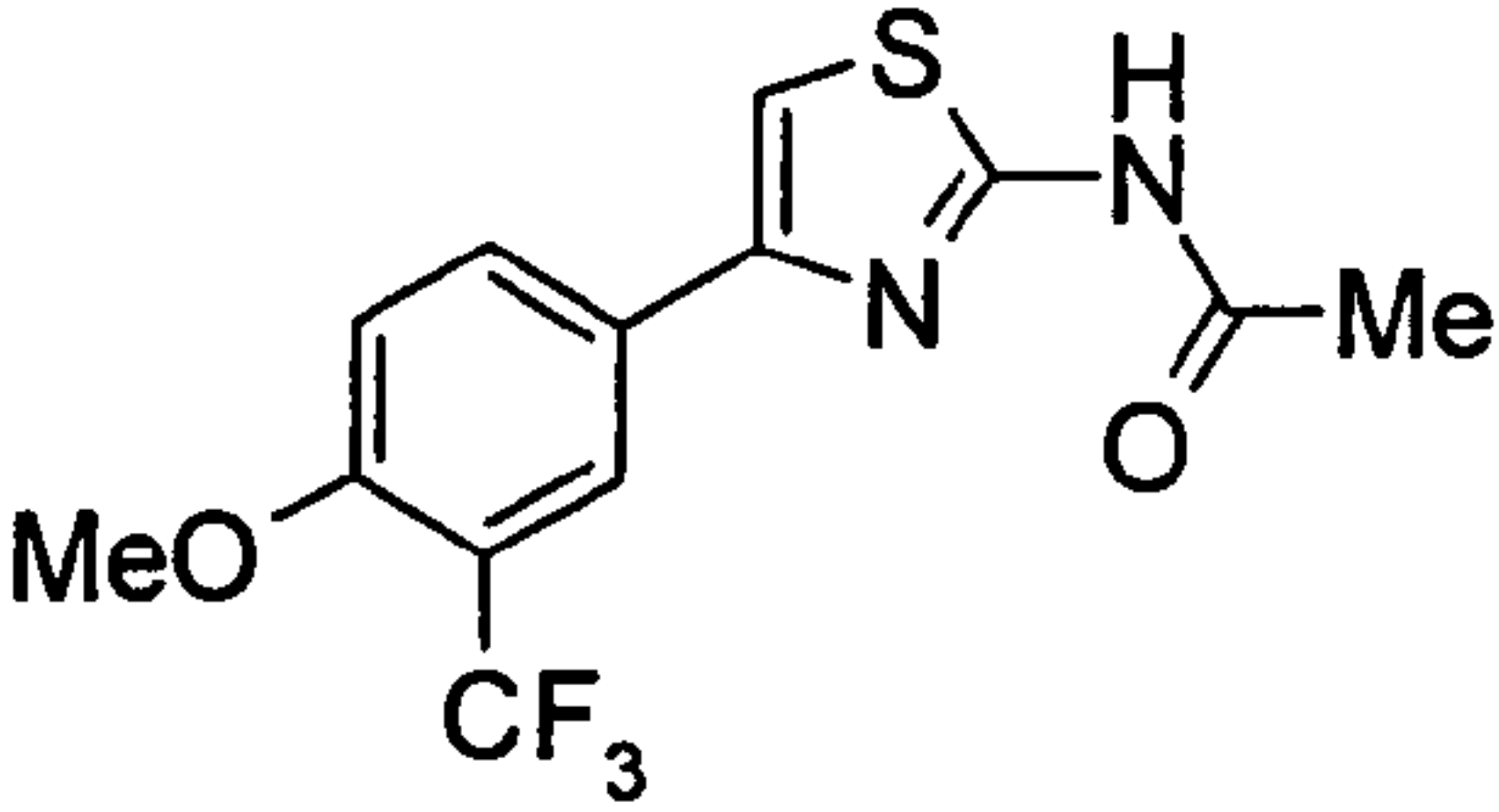
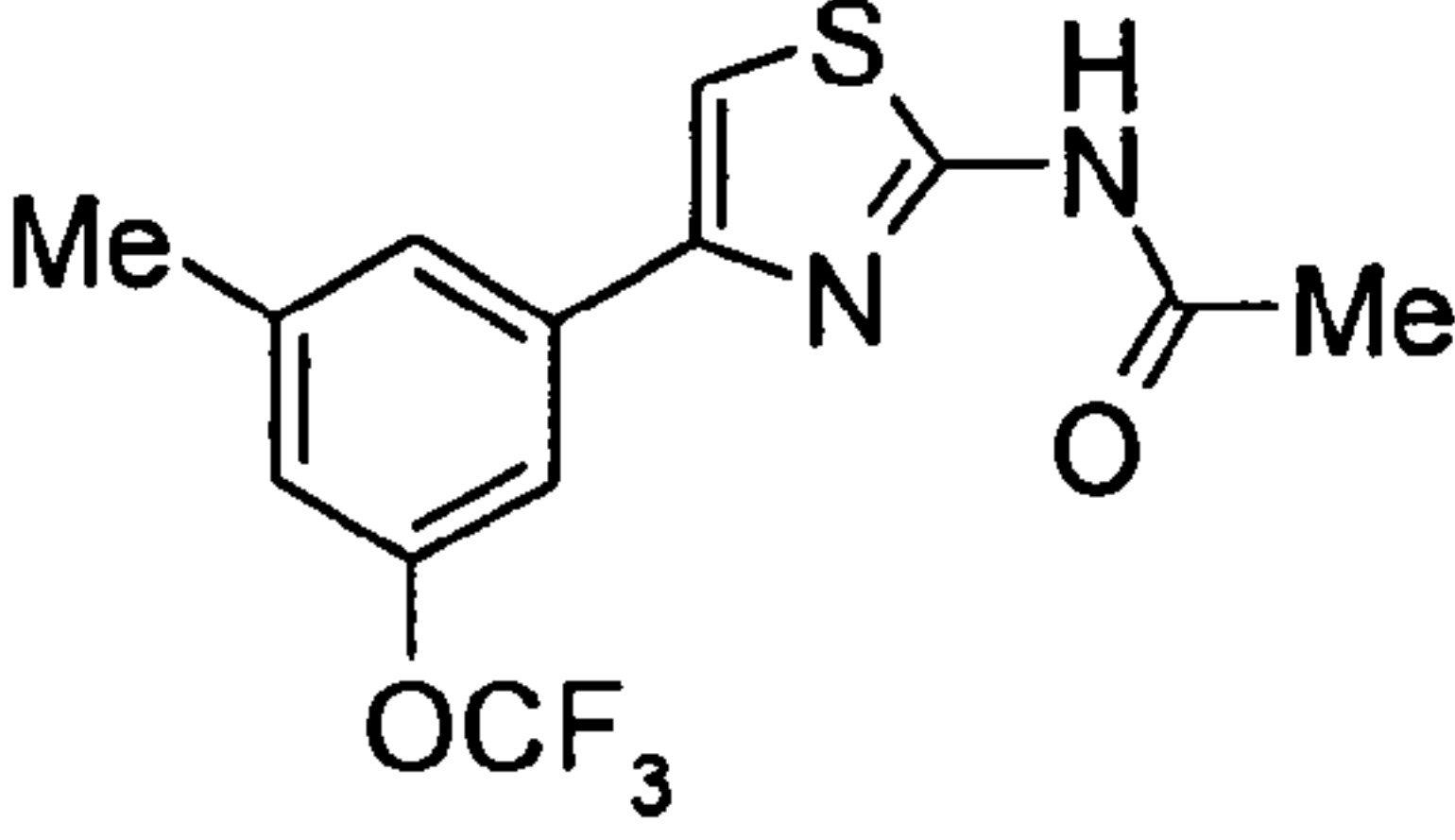
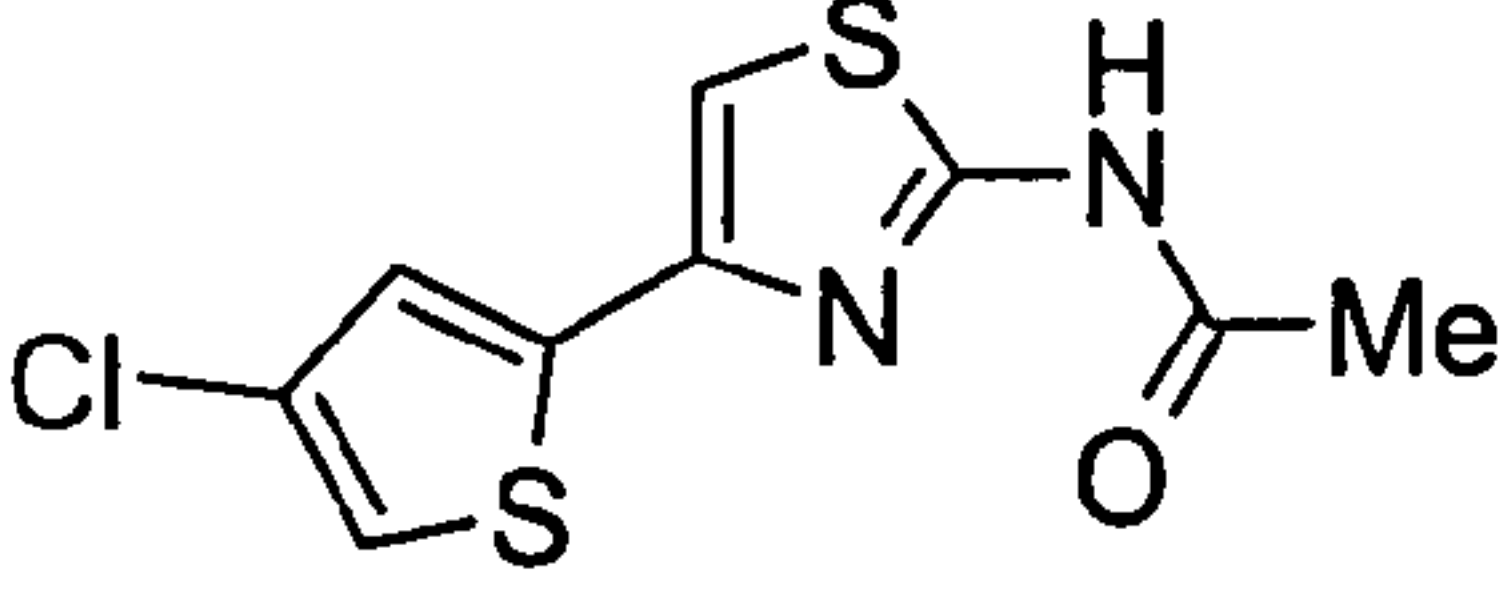
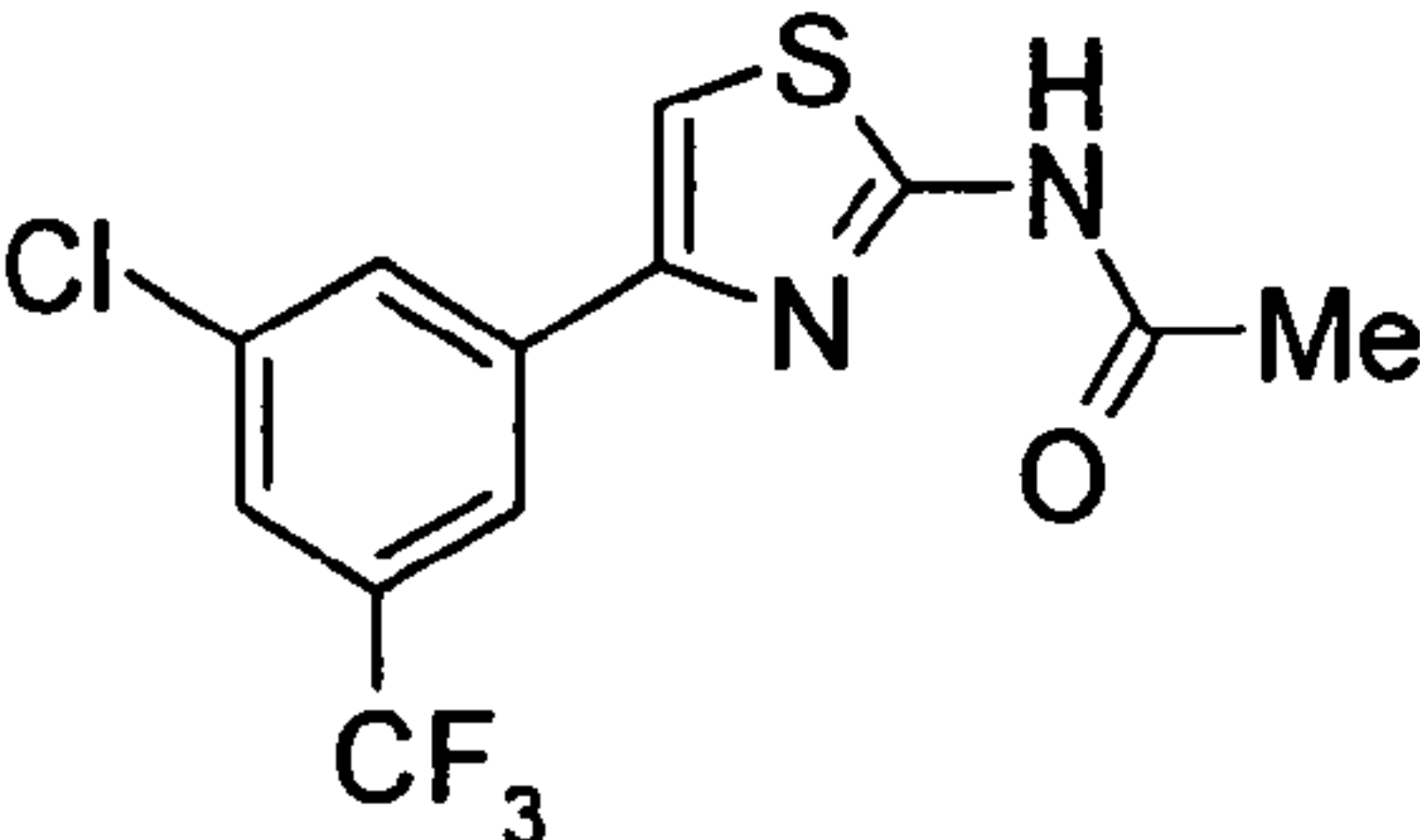
[0186]

[表43]

PEx	Structure
183	
184	
185	
186	
187	

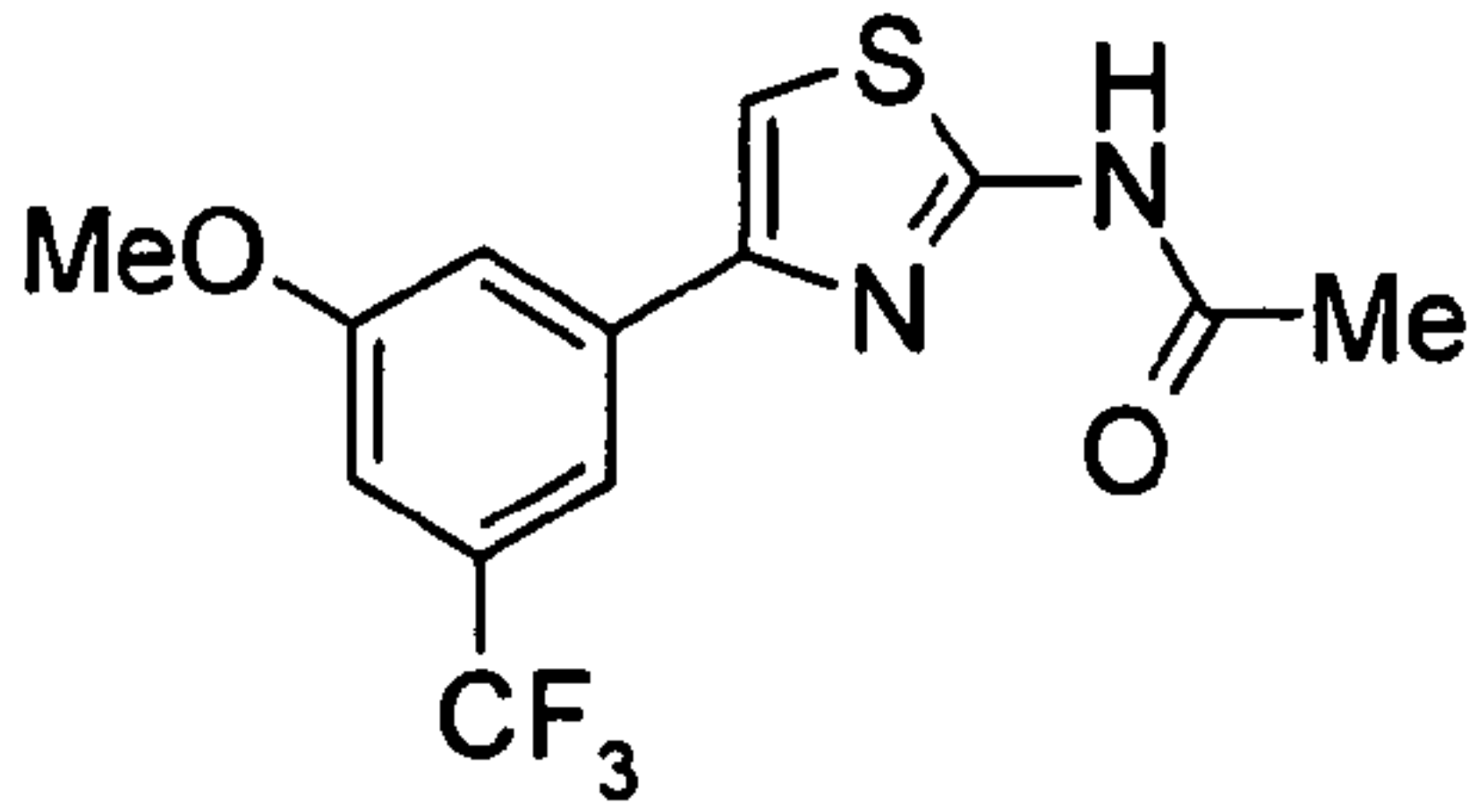
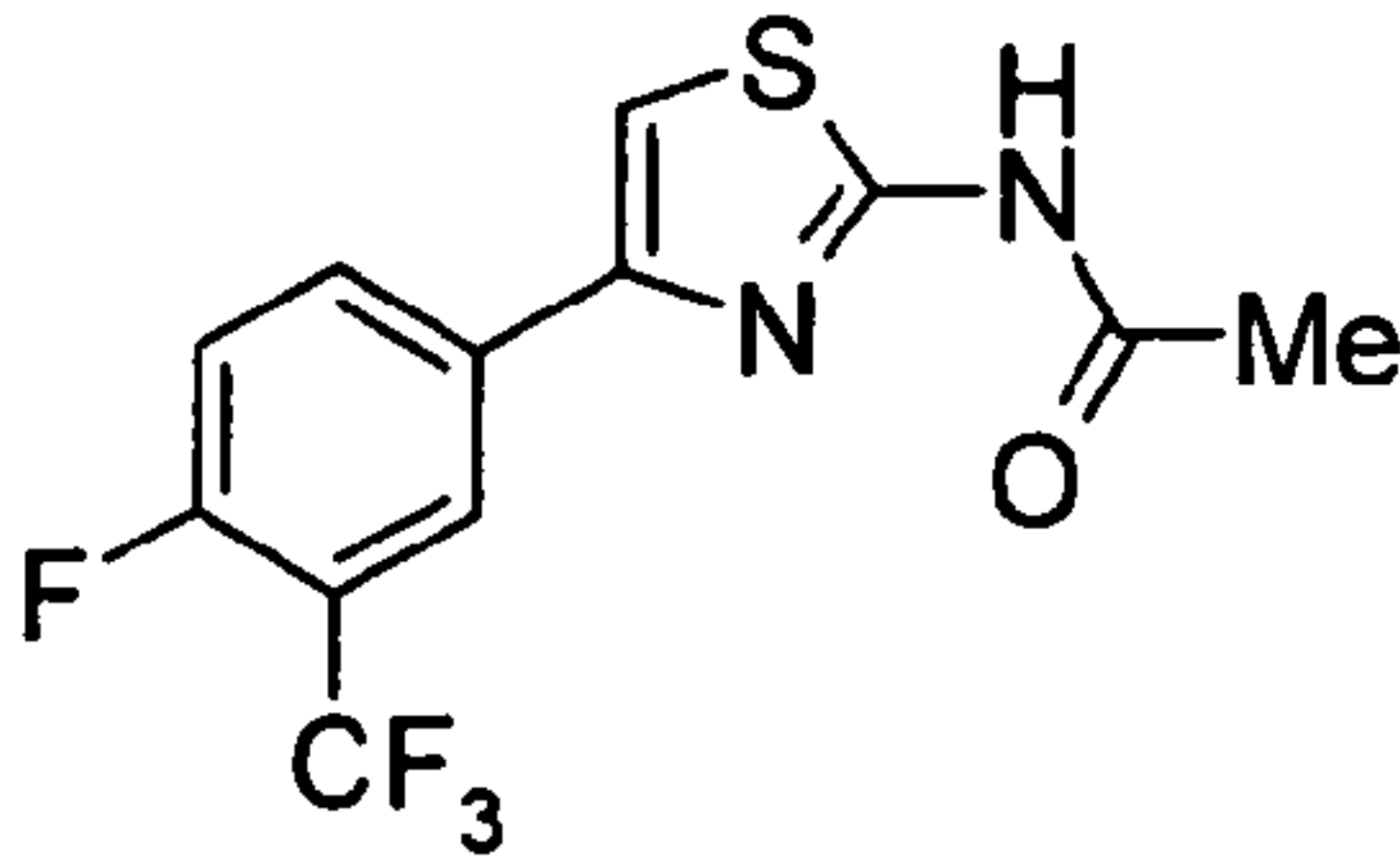
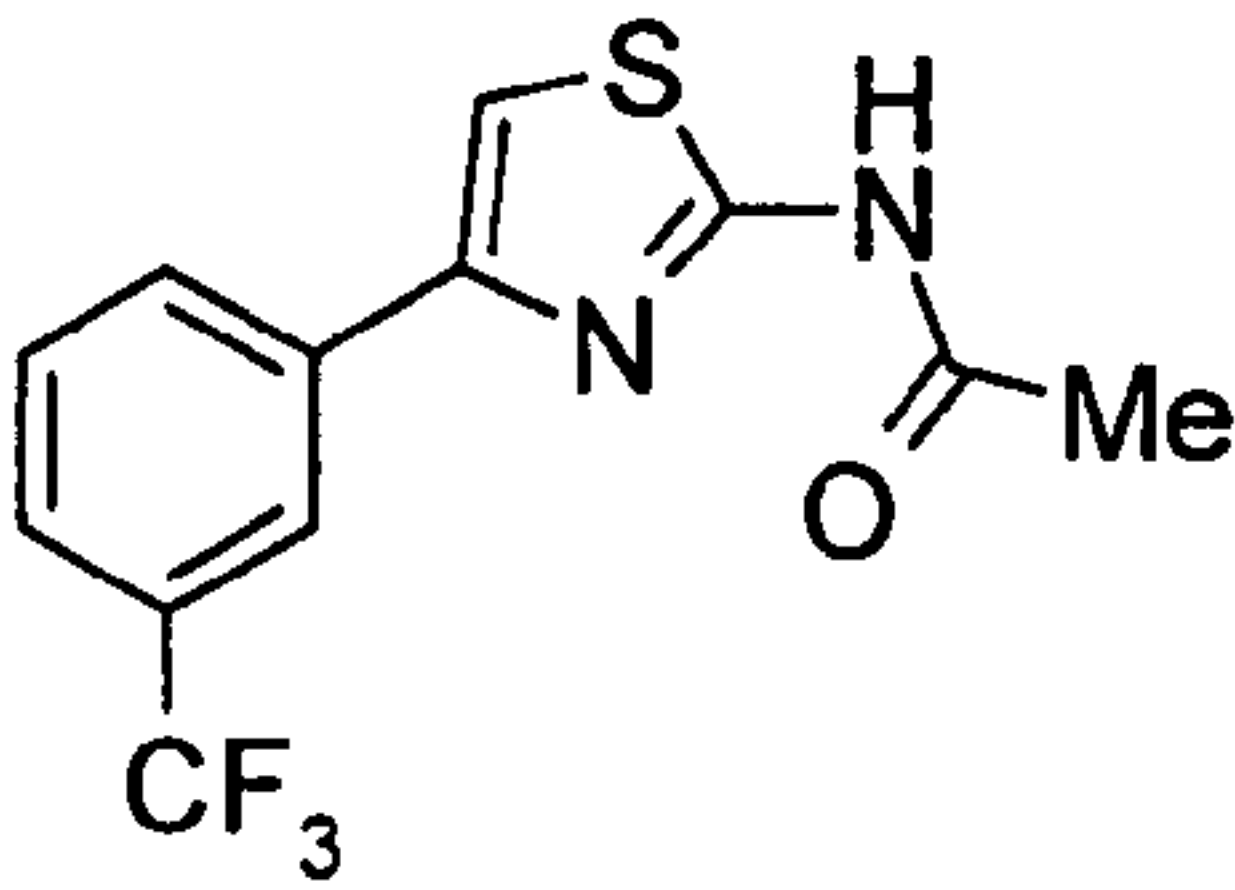
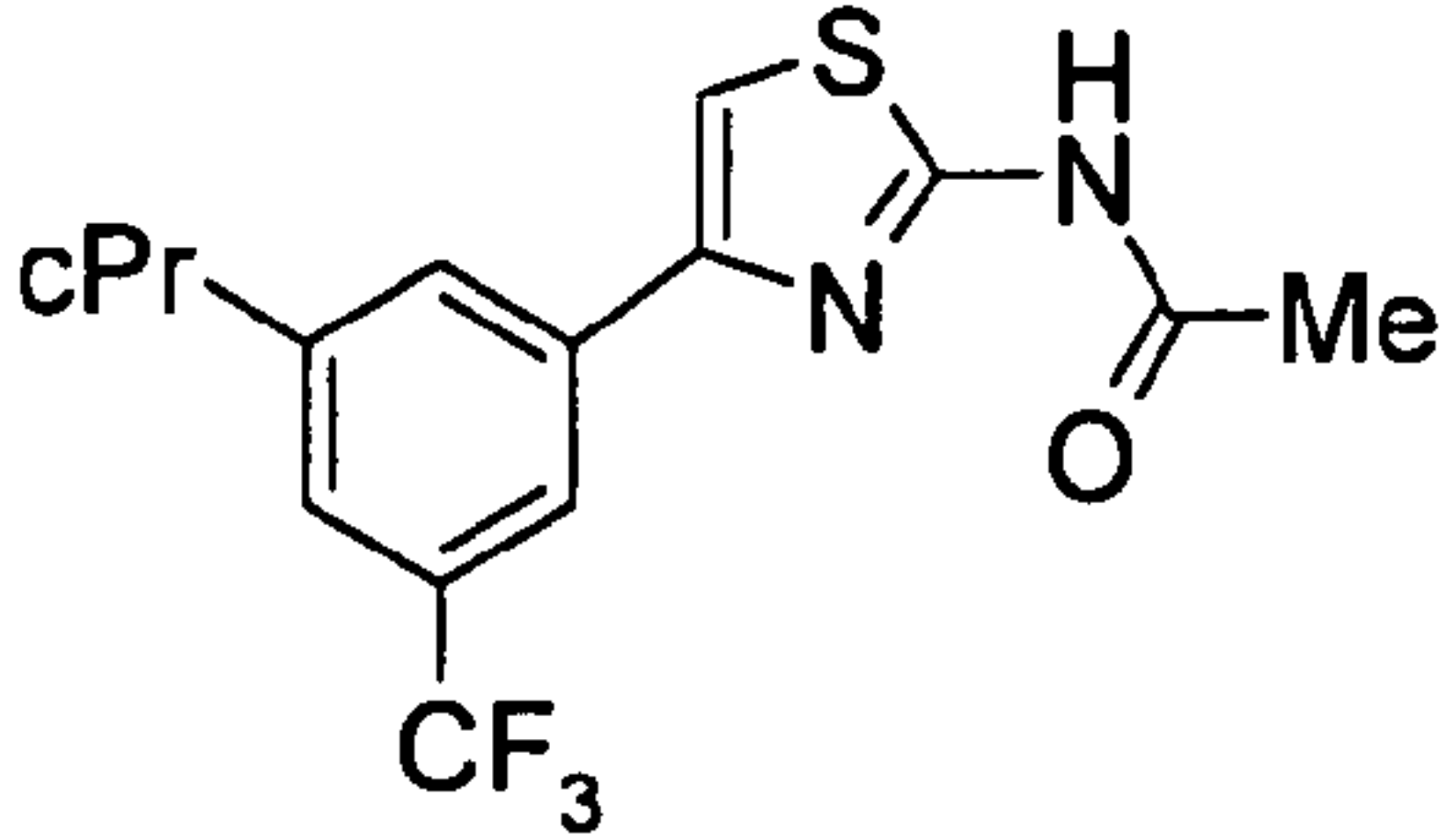
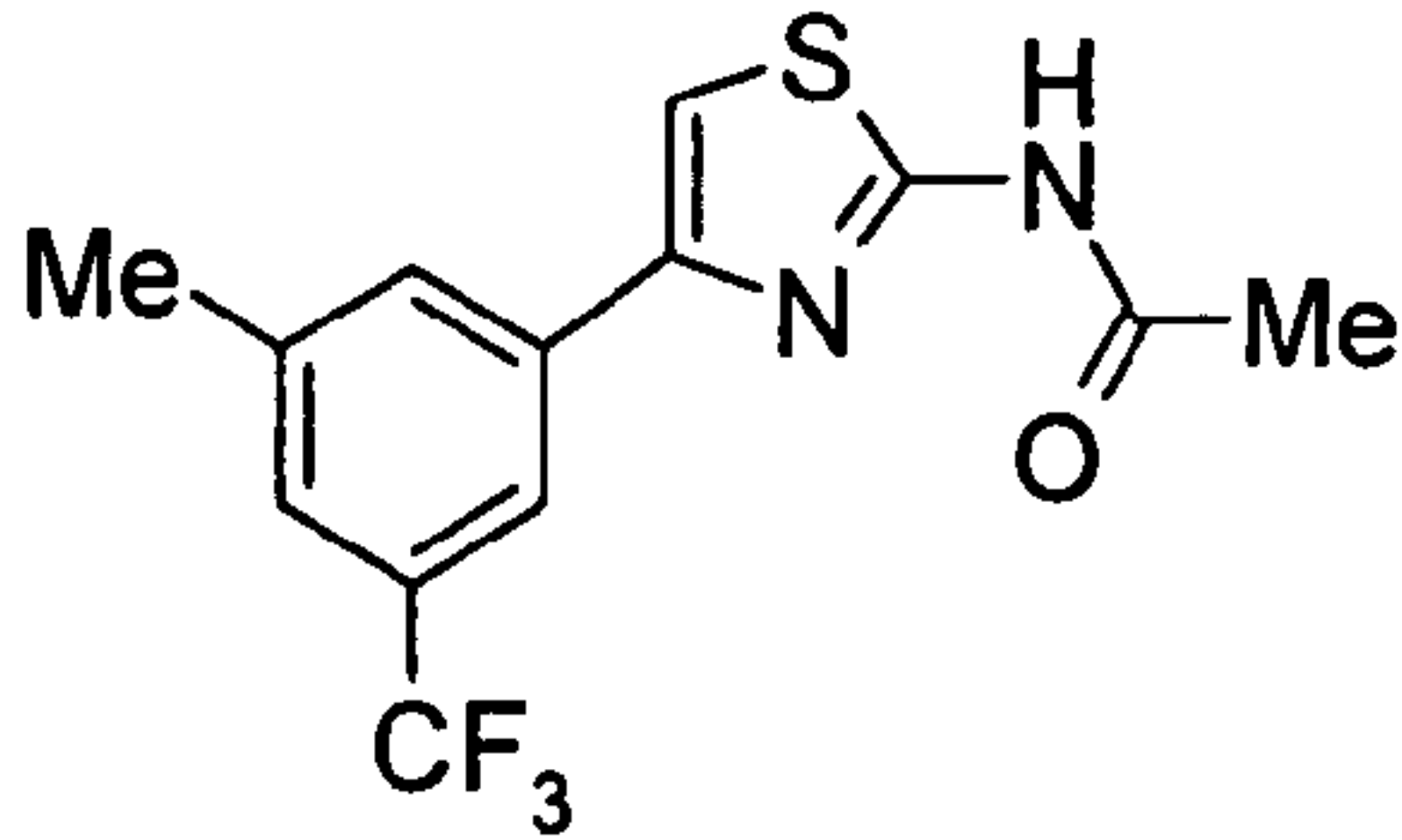
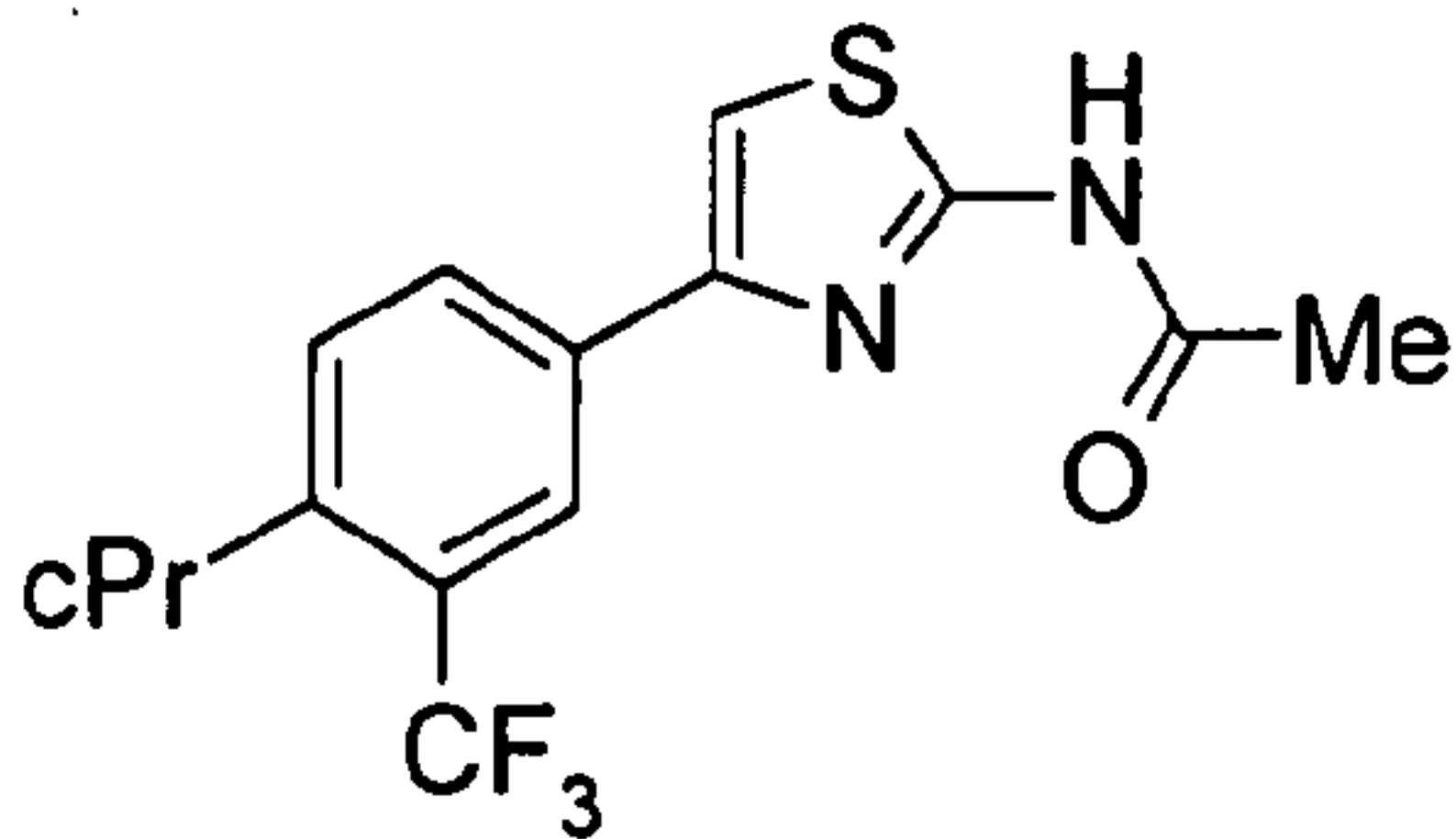
[0187]

[表44]

PEx	Structure
188	
189	
190	
191	
192	
193	

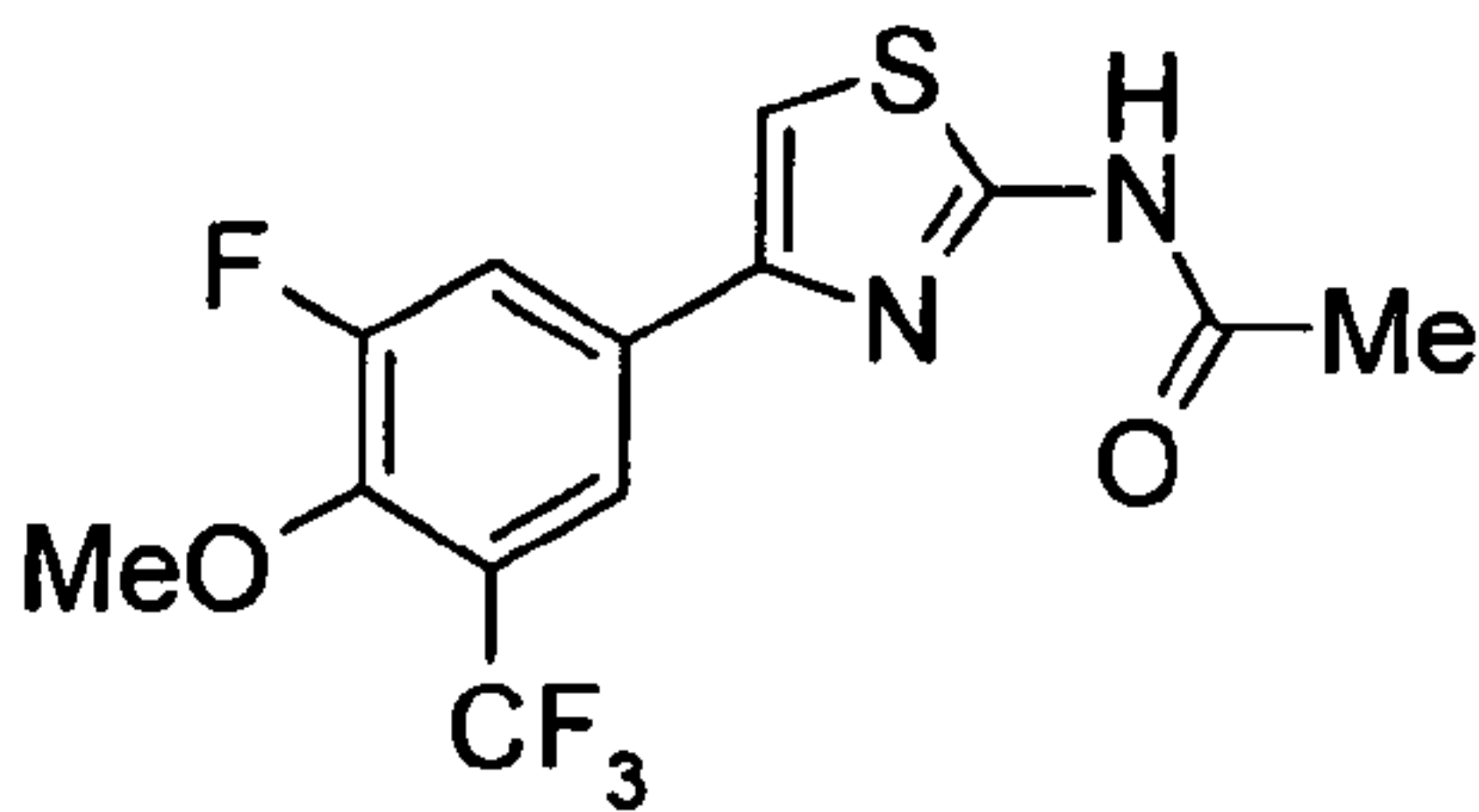
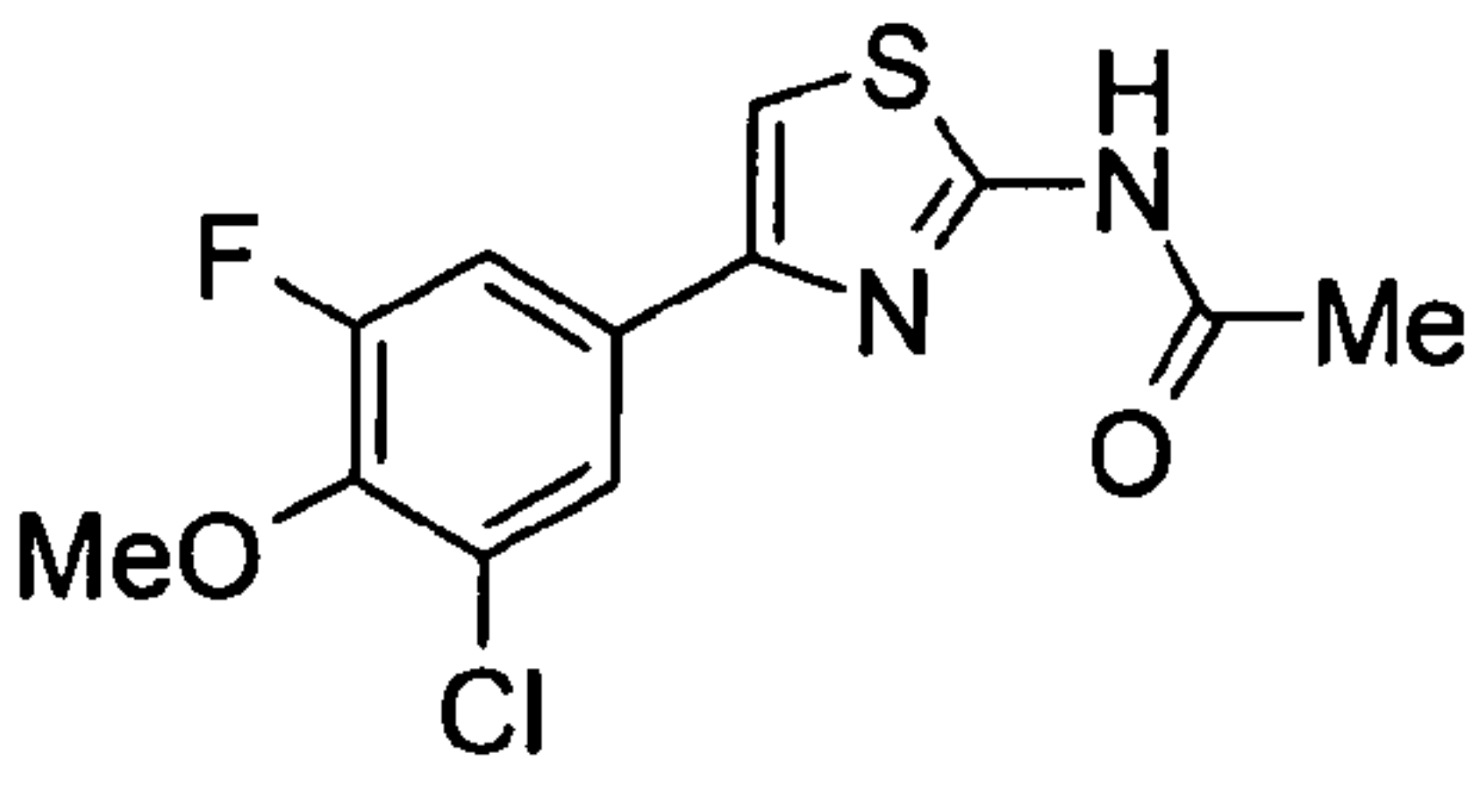
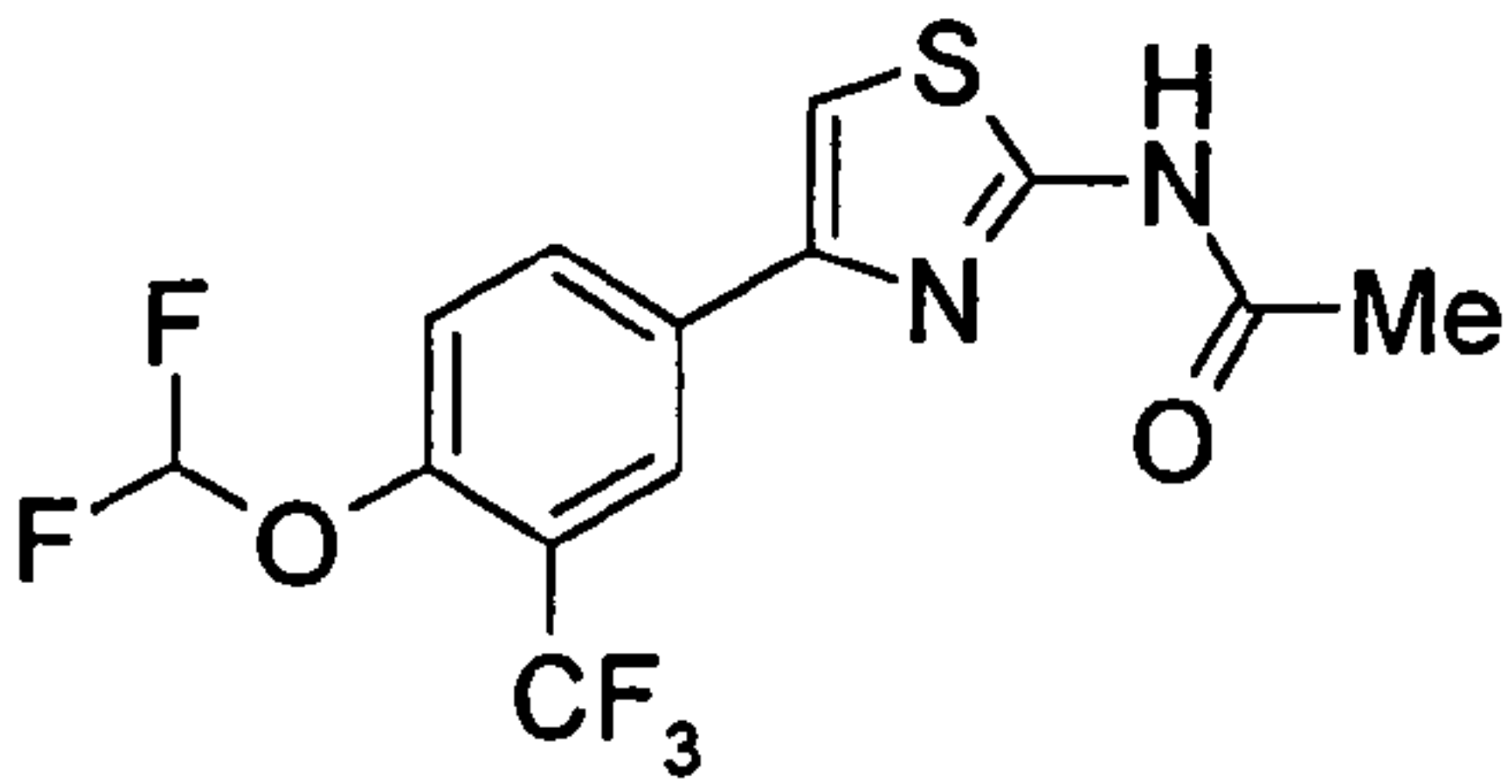
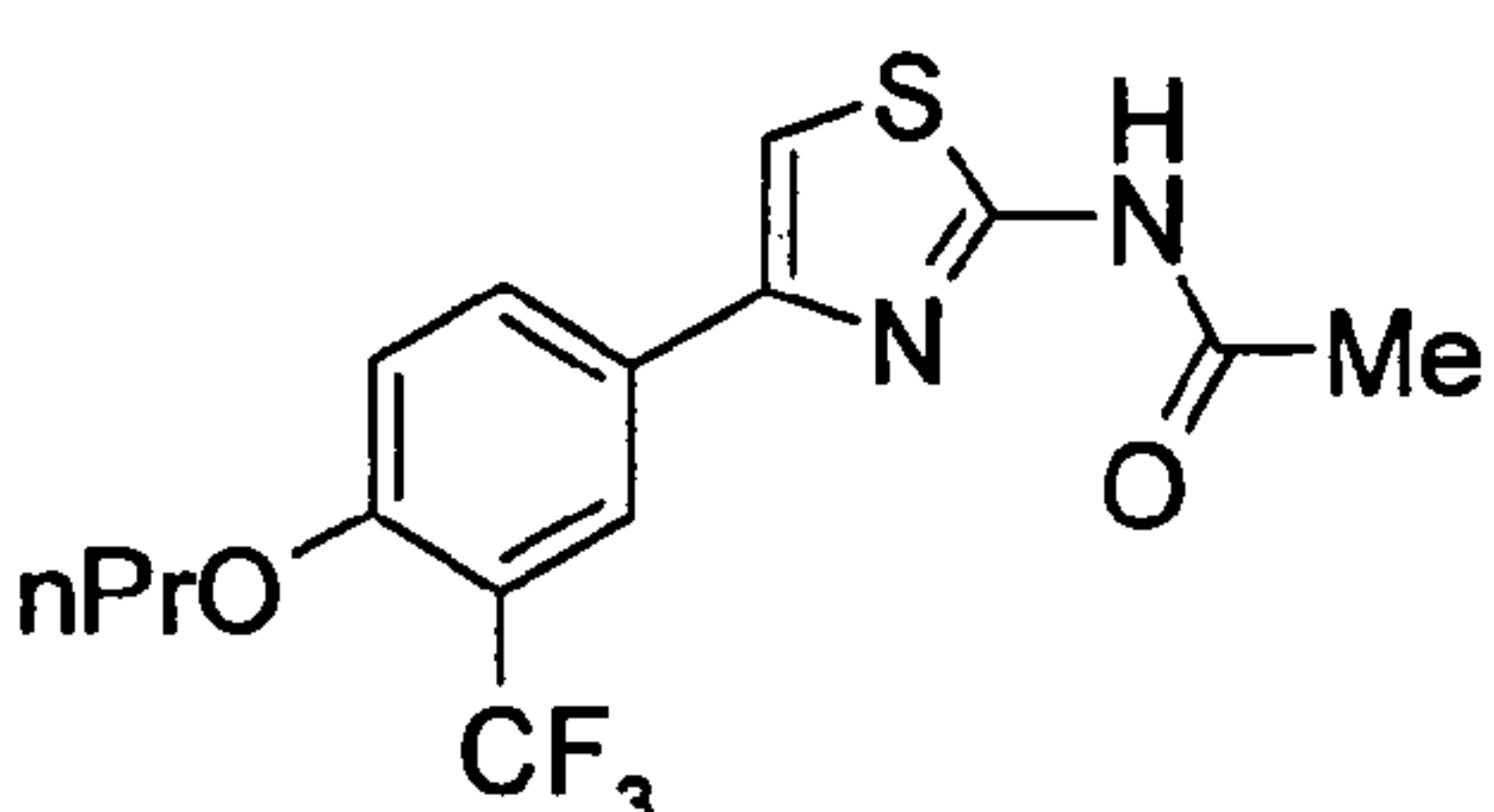
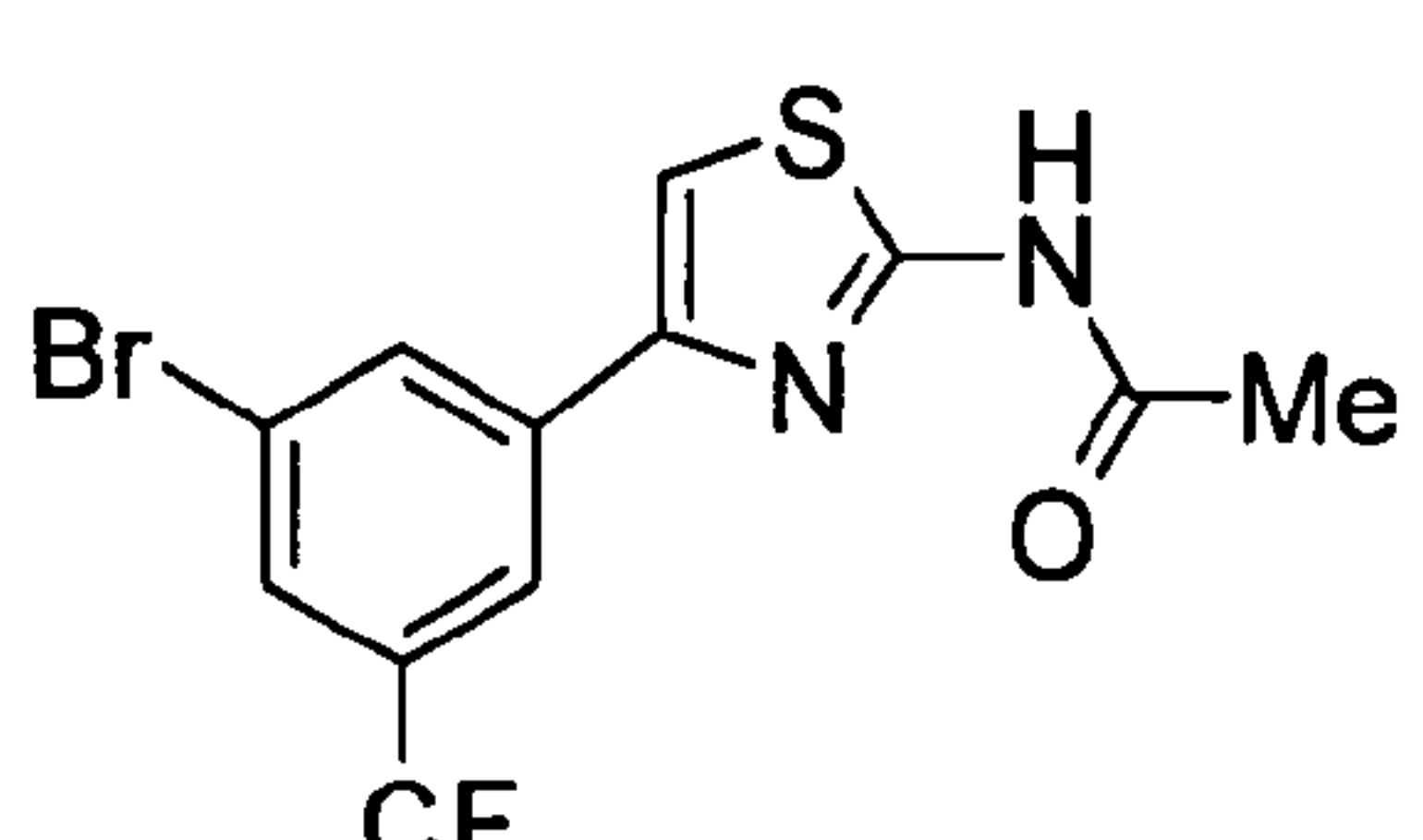
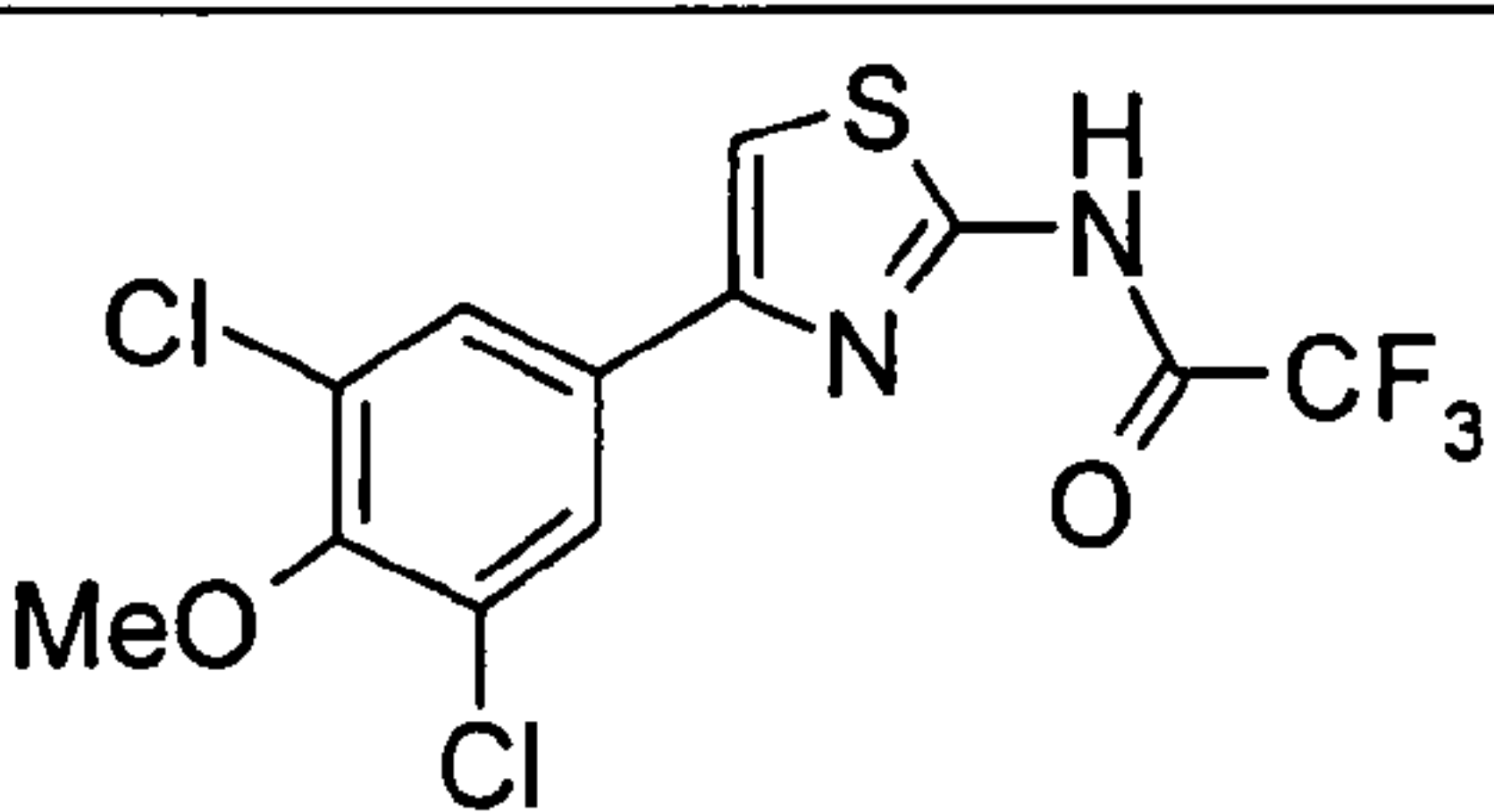
[0188]

[表45]

PEx	Structure
194	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(=C)OC)cs1</chem>
195	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)=C)cs1</chem>
196	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)cs1</chem>
197	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C3CC3)=C)cs1</chem>
198	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C)=C)cs1</chem>
199	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C3CC3)=C)cs1</chem>

[0189]

[表46]

PEx	Structure
200	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(F)c(OC)c(C(F)(F)F)c2)cs1</chem>
201	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(F)c(OC)c(Cl)c2)cs1</chem>
202	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(OC(F)F)c(C(F)(F)F)c2)cs1</chem>
203	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(OC)cc(C(F)(F)F)c2)cs1</chem>
204	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(Br)cc(C(F)(F)F)c2)cs1</chem>
205	 <chem>CC(F)(F)C(=O)Nc1nc(Cc2cc(Cl)c(OC)c(Cl)c2)cs1</chem>

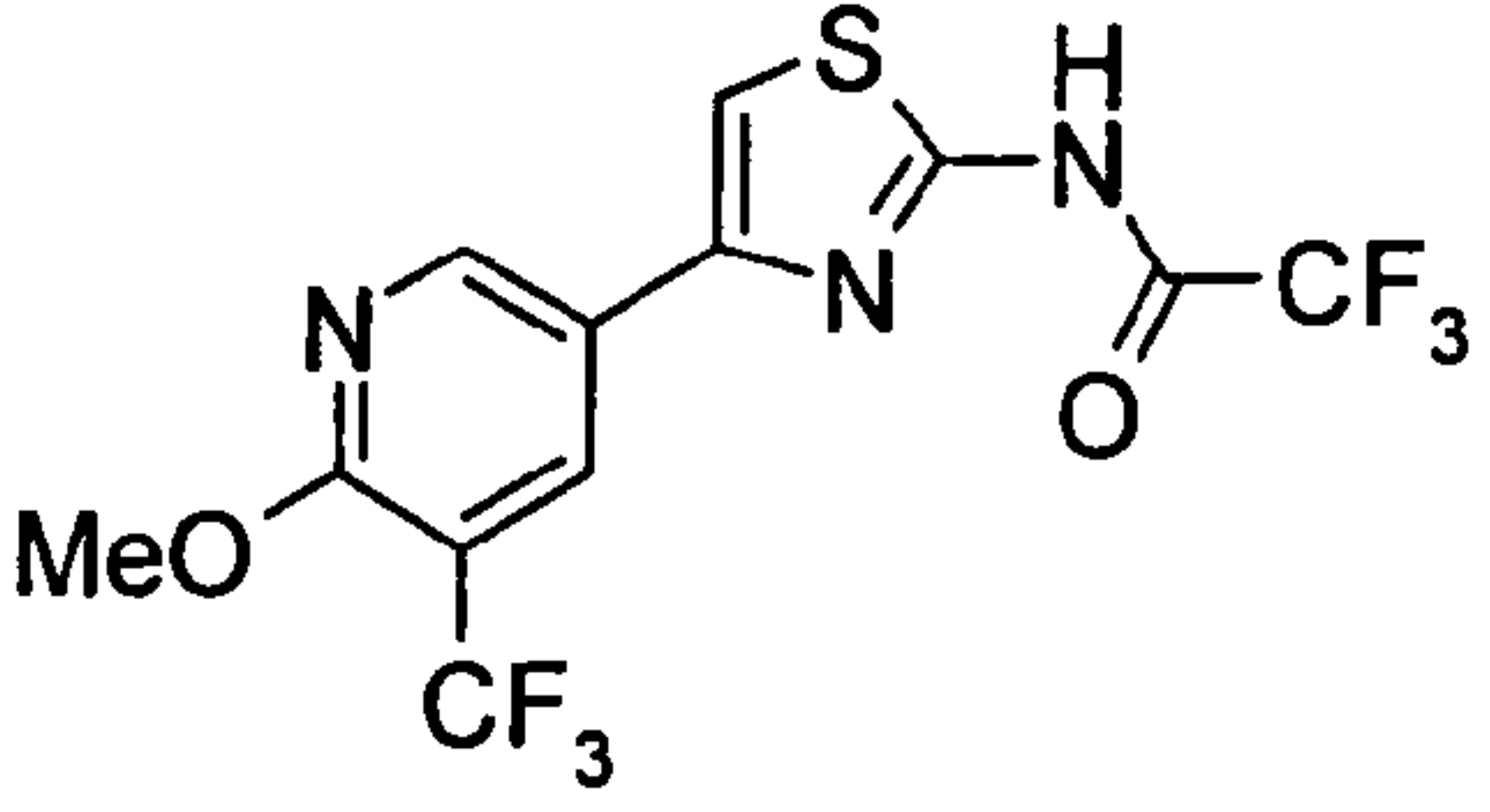
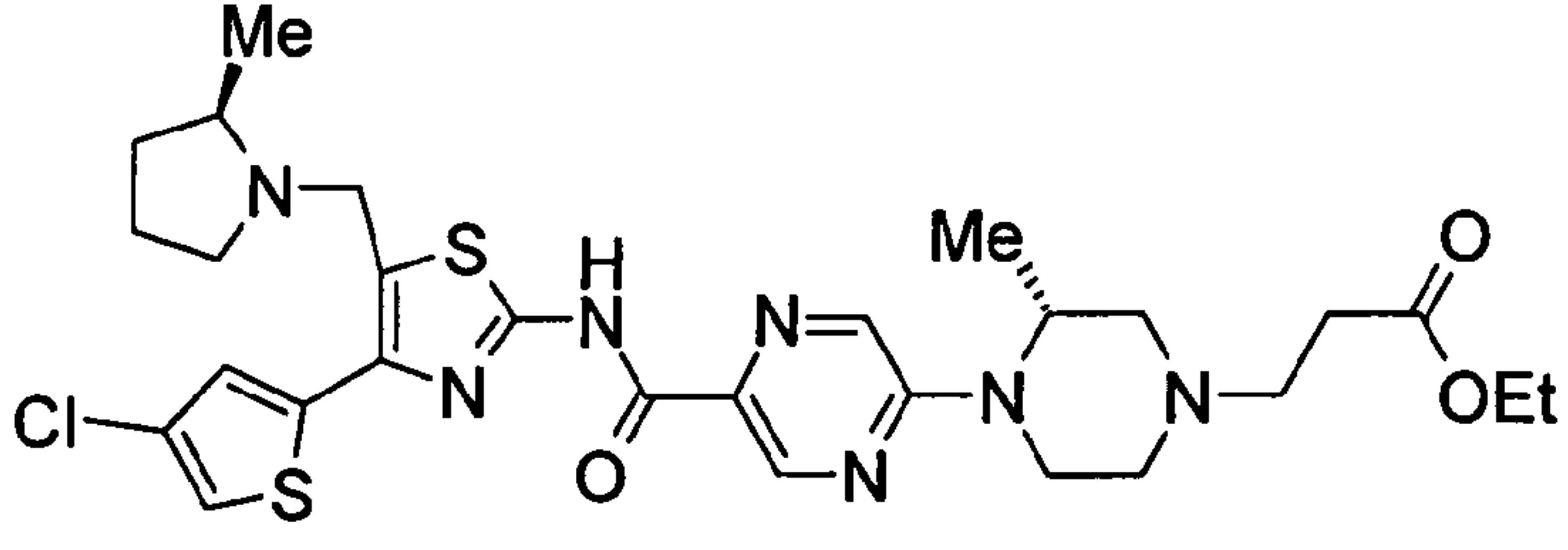
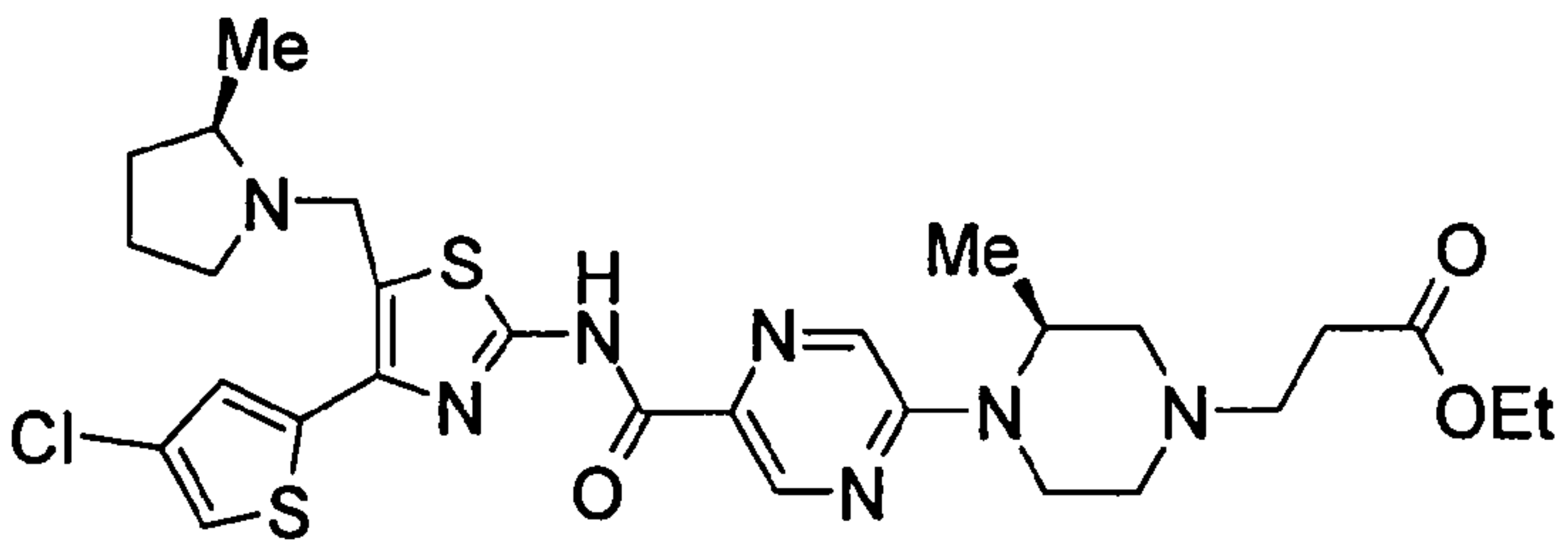
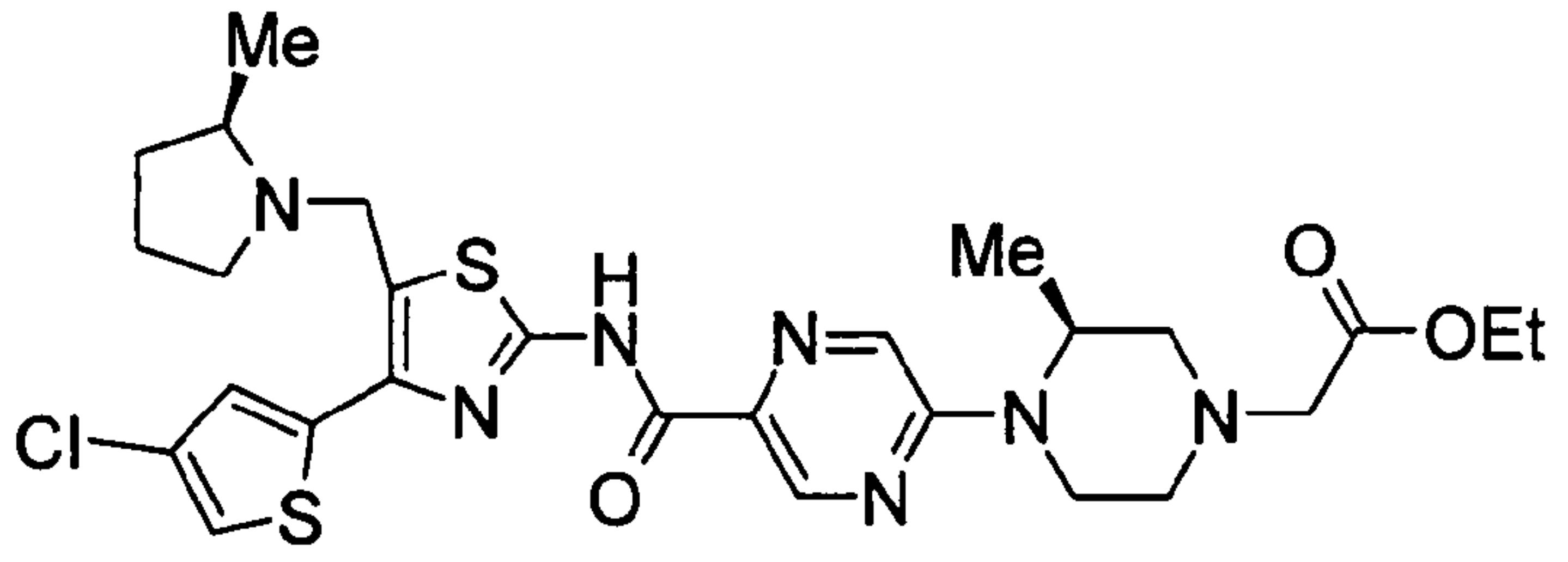
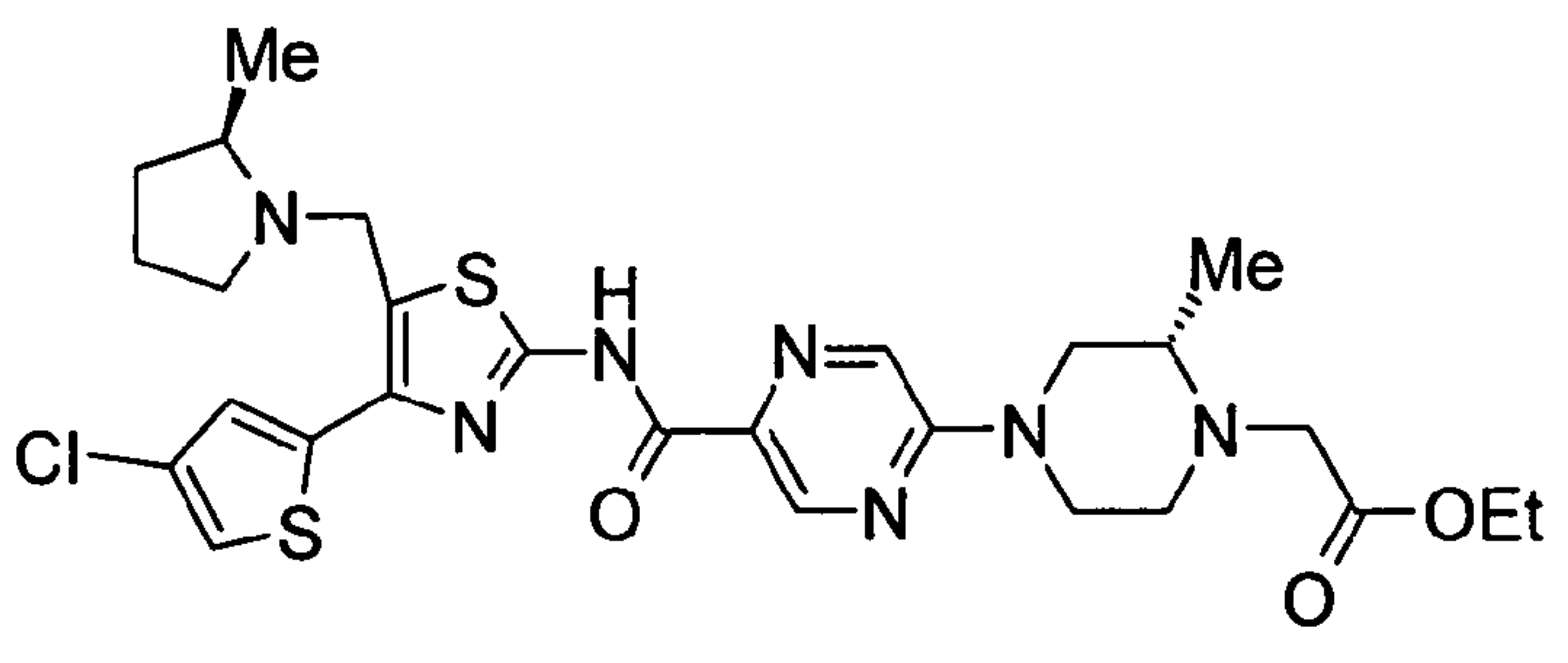
[0190]

[表47]

PEx	Structure
206	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S2)C(F)(F)F</chem>
207	<chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S2)C(F)(F)F</chem>
208	<chem>CC1=CC=C(S1)C2=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S2</chem>
209	<chem>ClC1=CC=C(S1)C2=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S2</chem>
210	<chem>C1CC1C2=CC=C(S2)C3=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S3</chem>
211	<chem>C(F)(F)F1=CC=C(S1)C2=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S2</chem>
212	<chem>BrC1=CC=C(S1)C2=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)S2</chem>

[0191]

[表48]

PEx	Structure
213	
214	
215	
216	
217	

[0192]

[表49]

PEx	Structure
218	
219	
220	
221	
222	

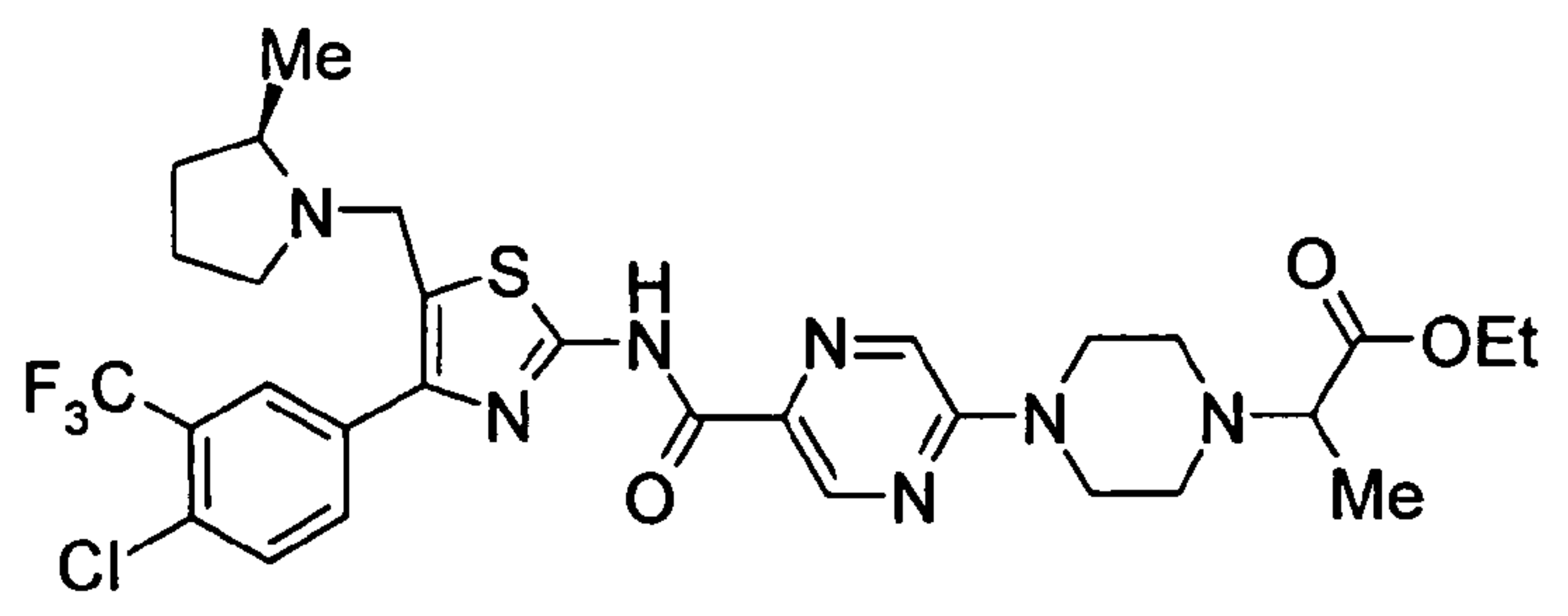
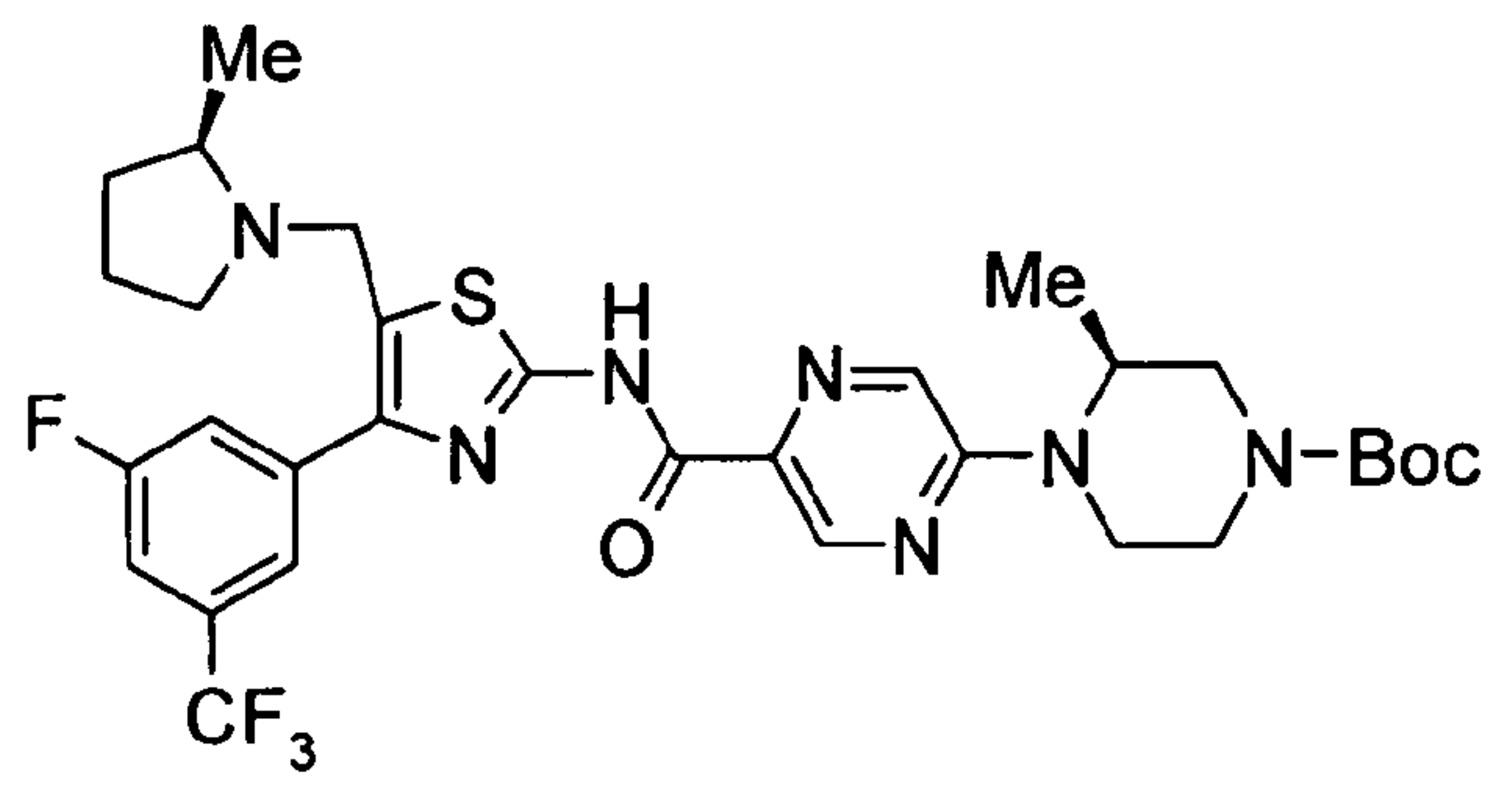
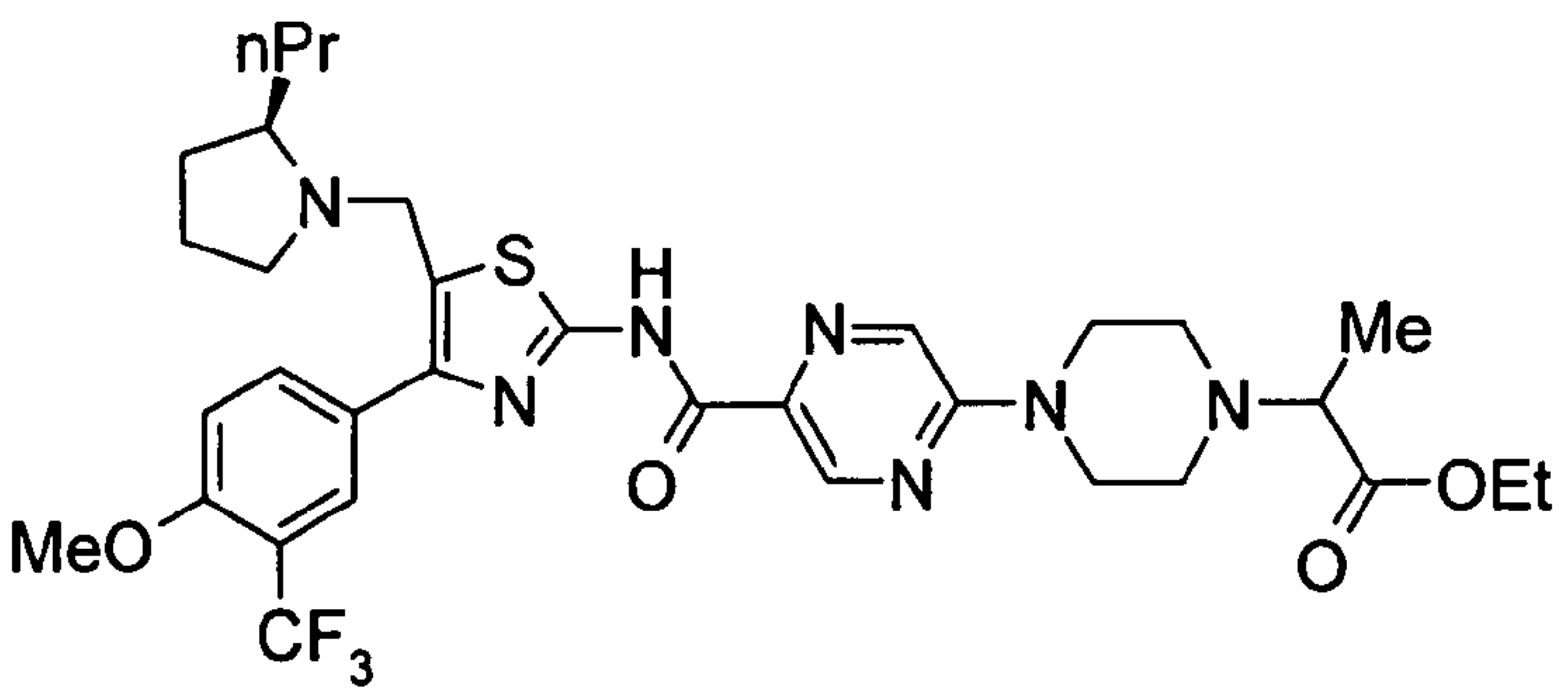
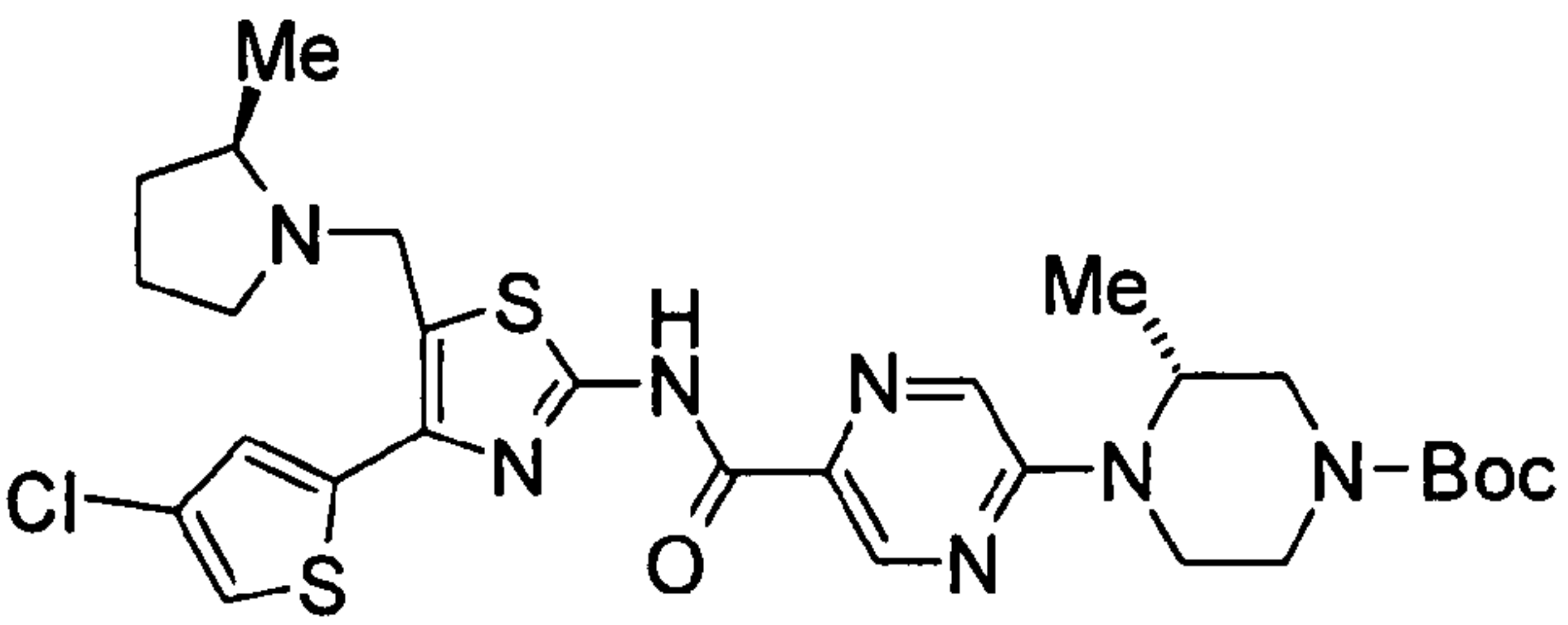
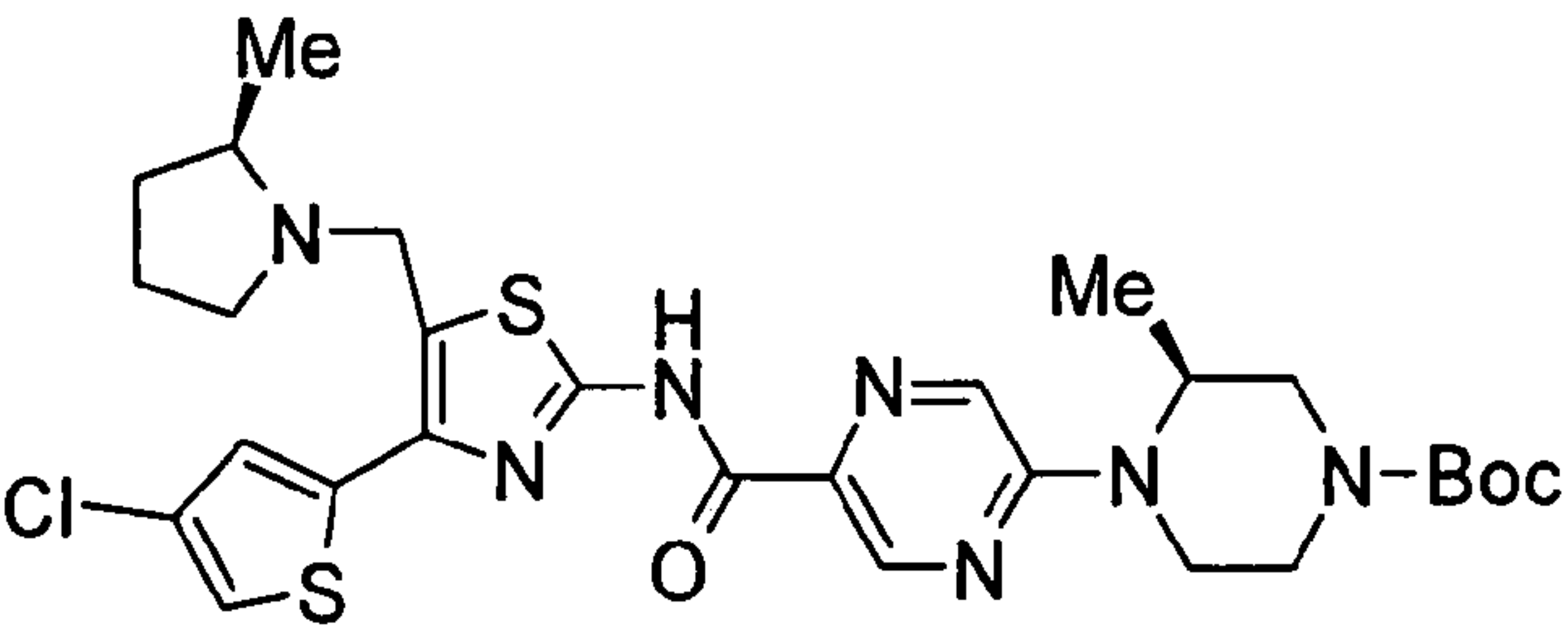
[0193]

[表50]

PEx	Structure
223	
224	
225	
226	

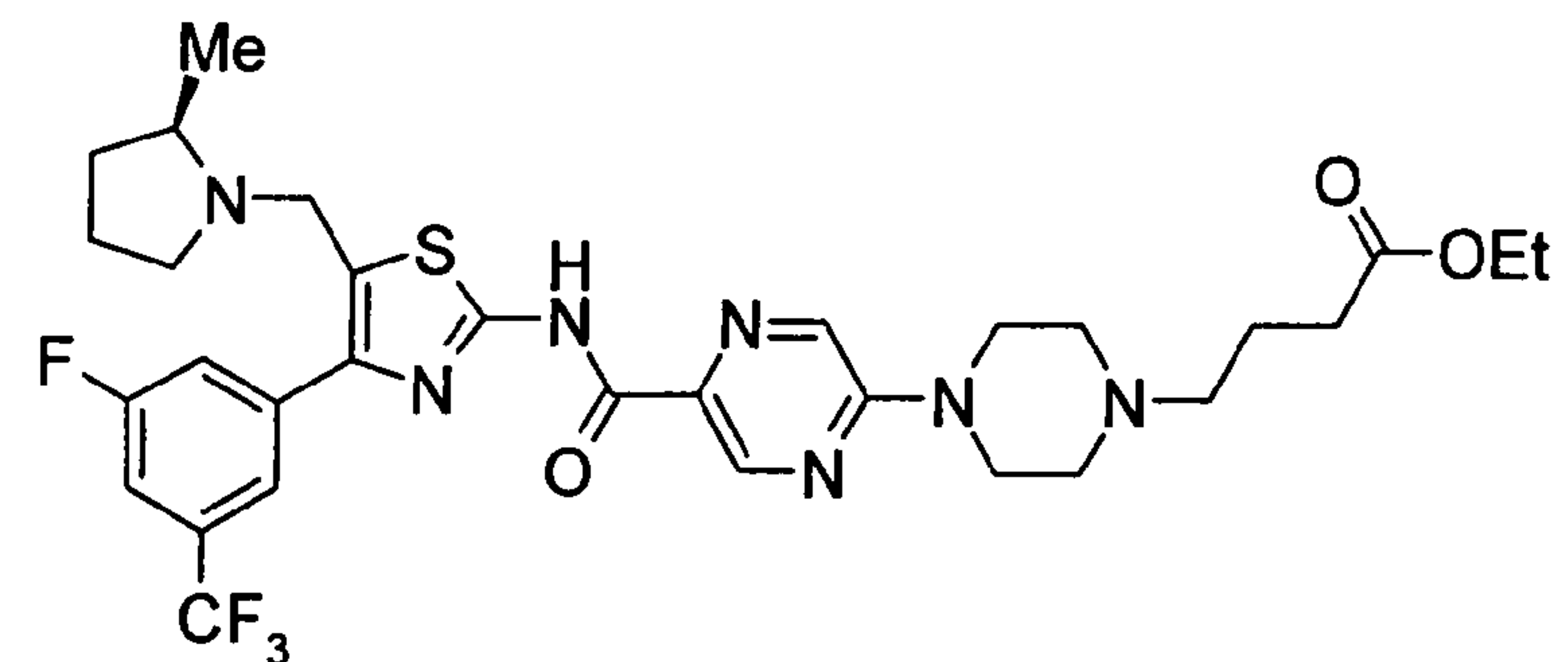
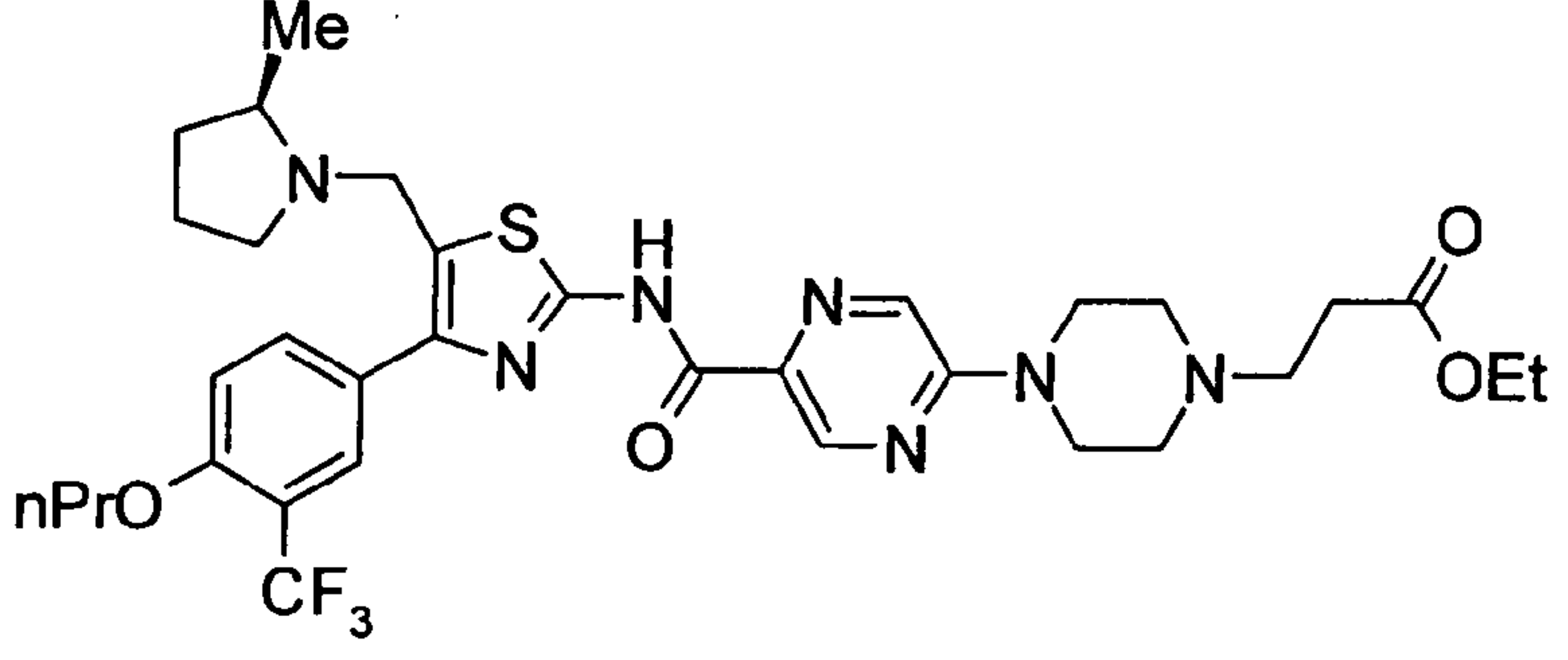
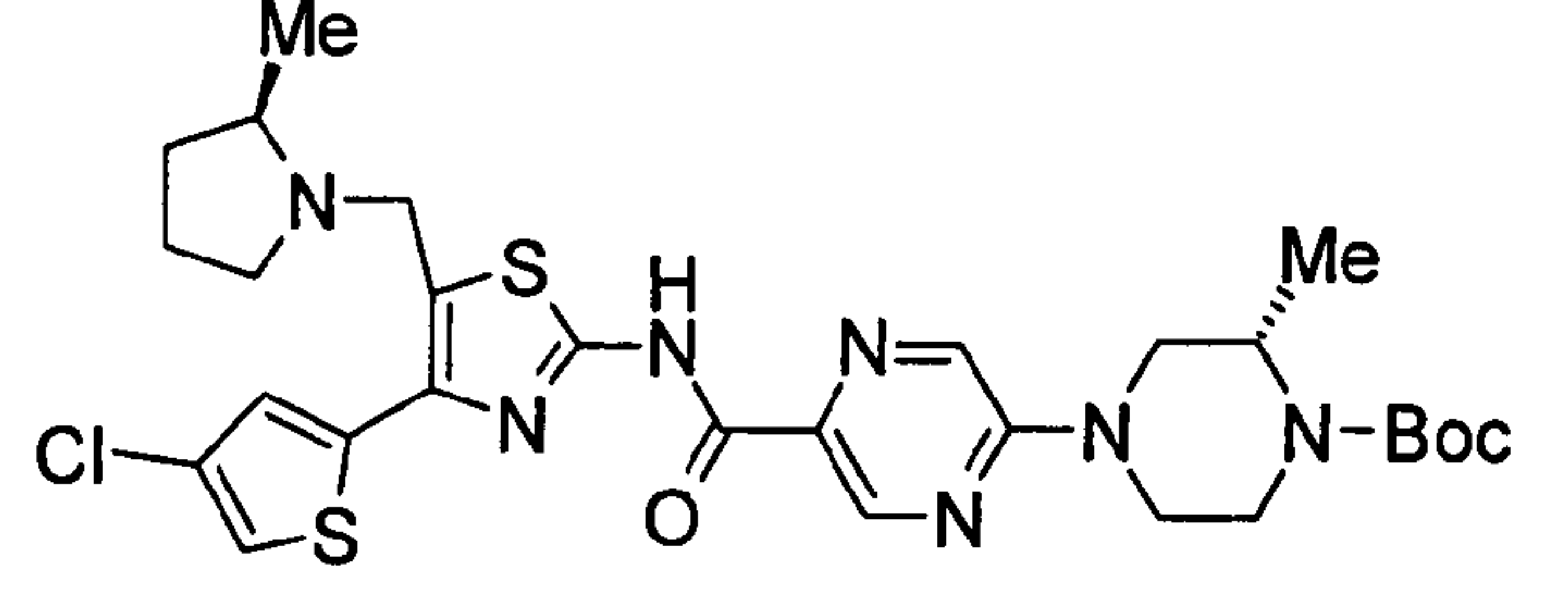
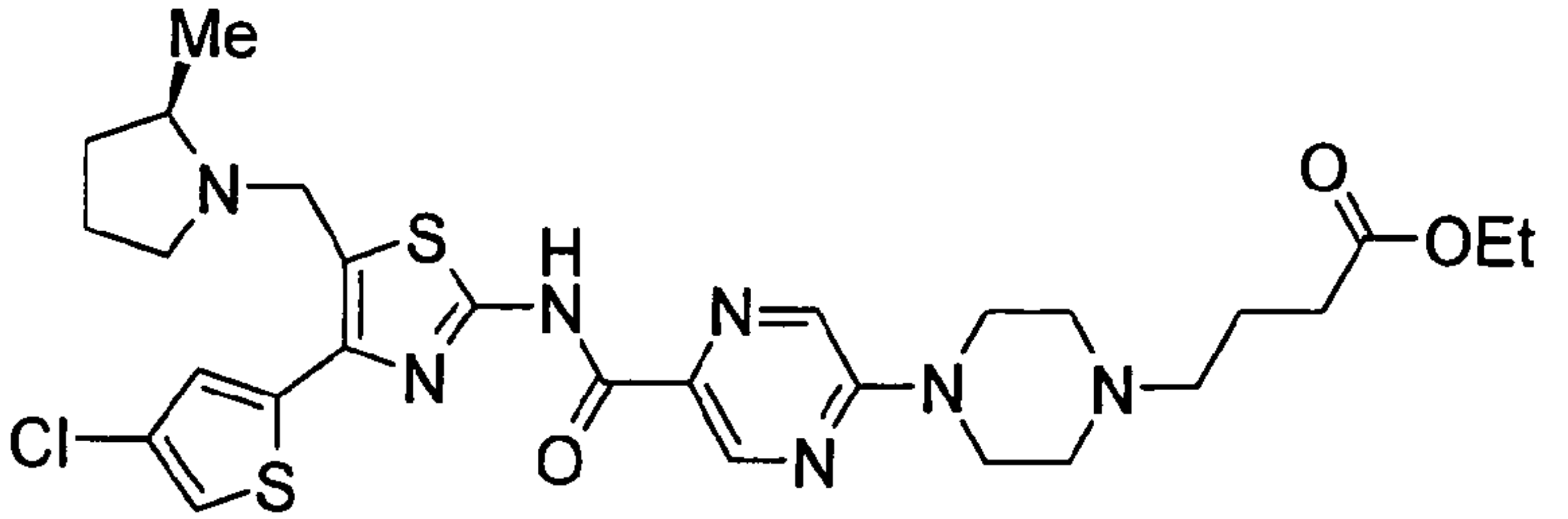
[0194]

[表51]

PEx	Structure
227	
228	
229	
230	
231	

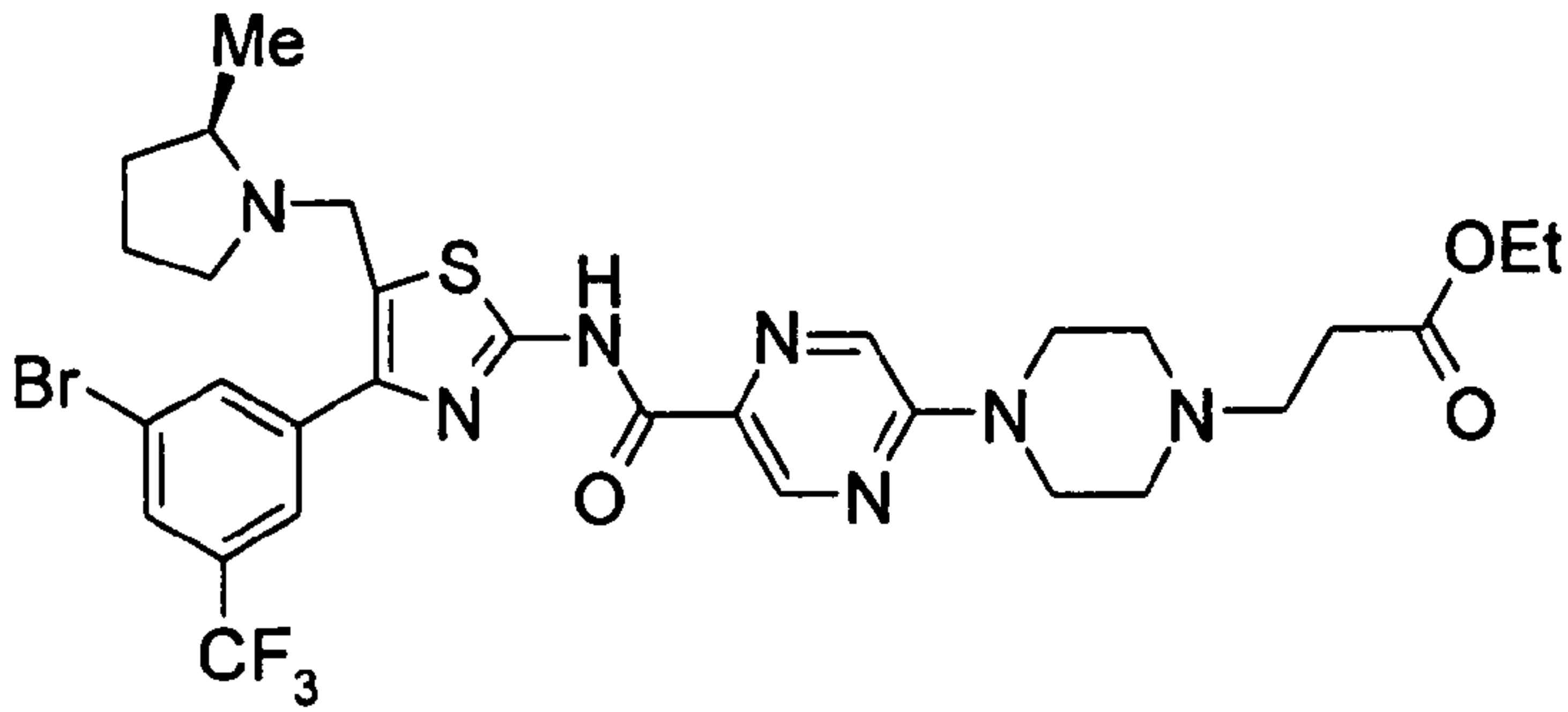
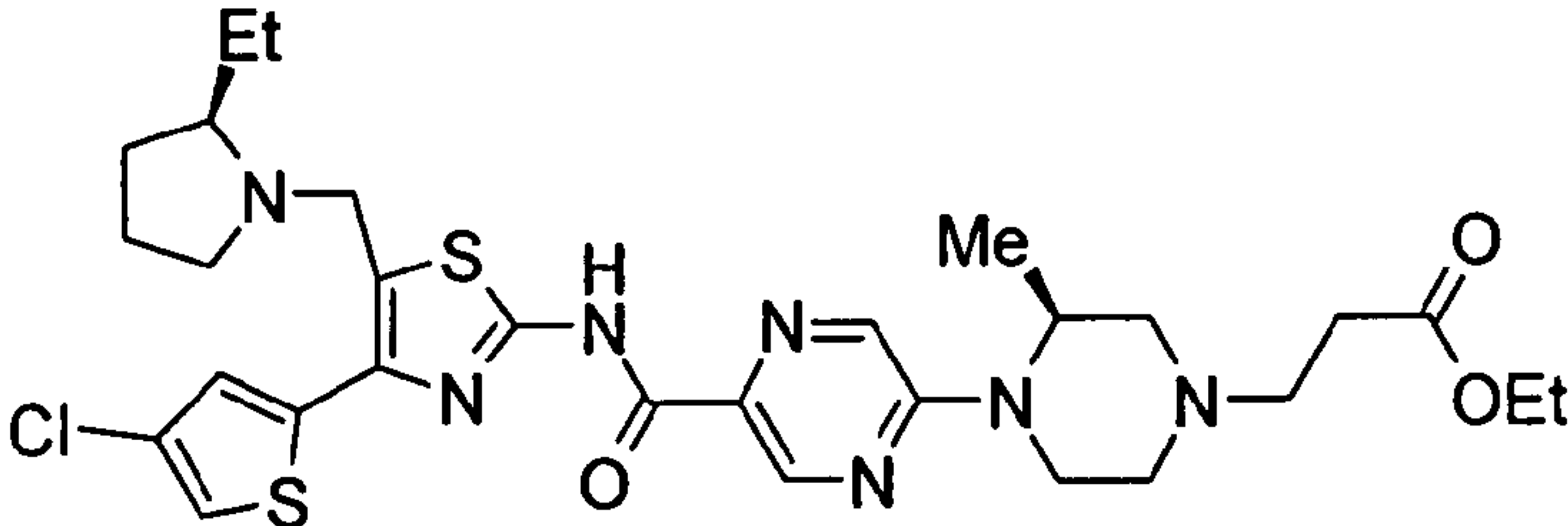
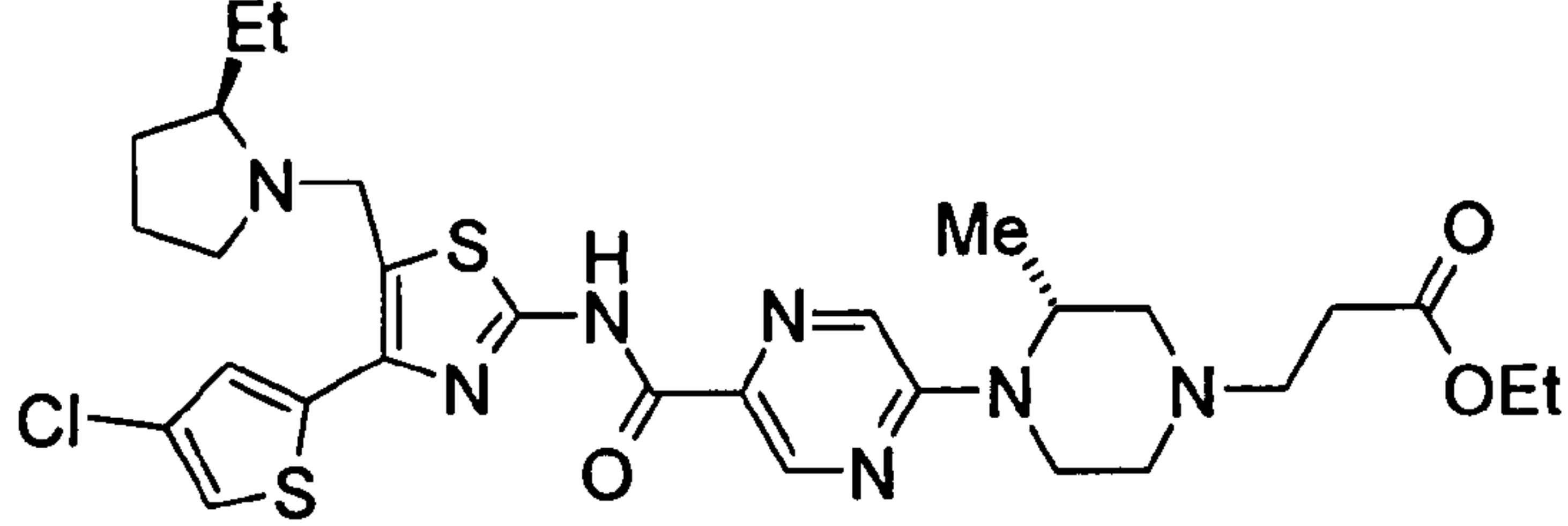
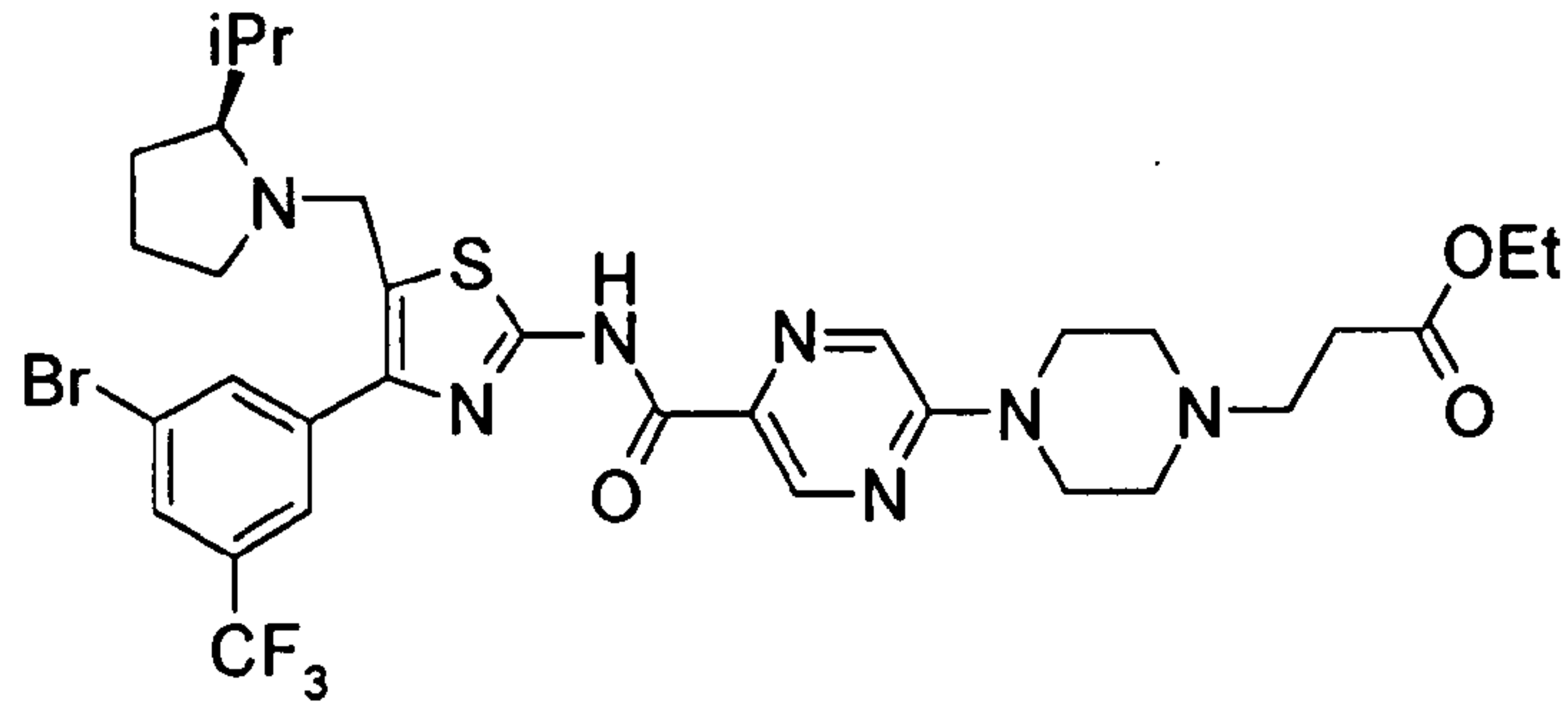
[0195]

[表52]

PEx	Structure
232	
233	
234	
235	

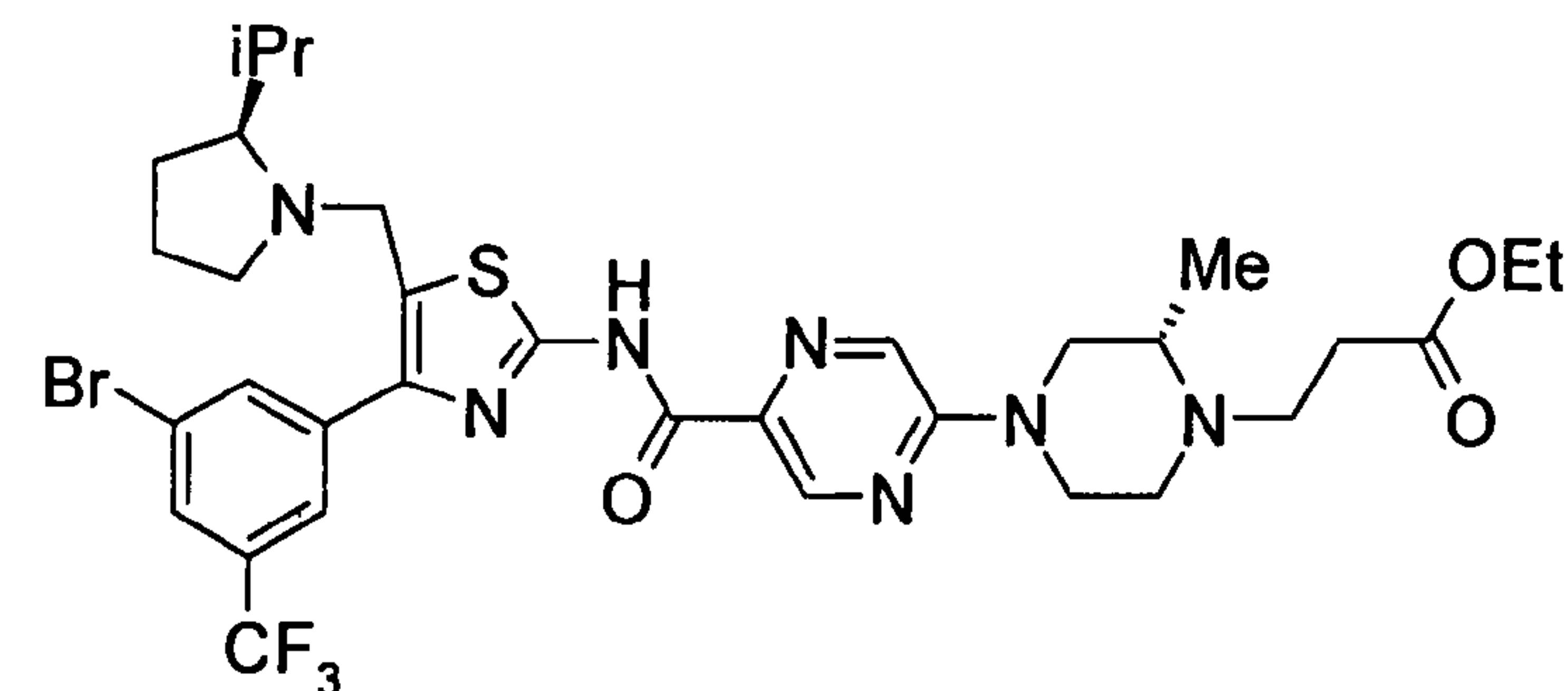
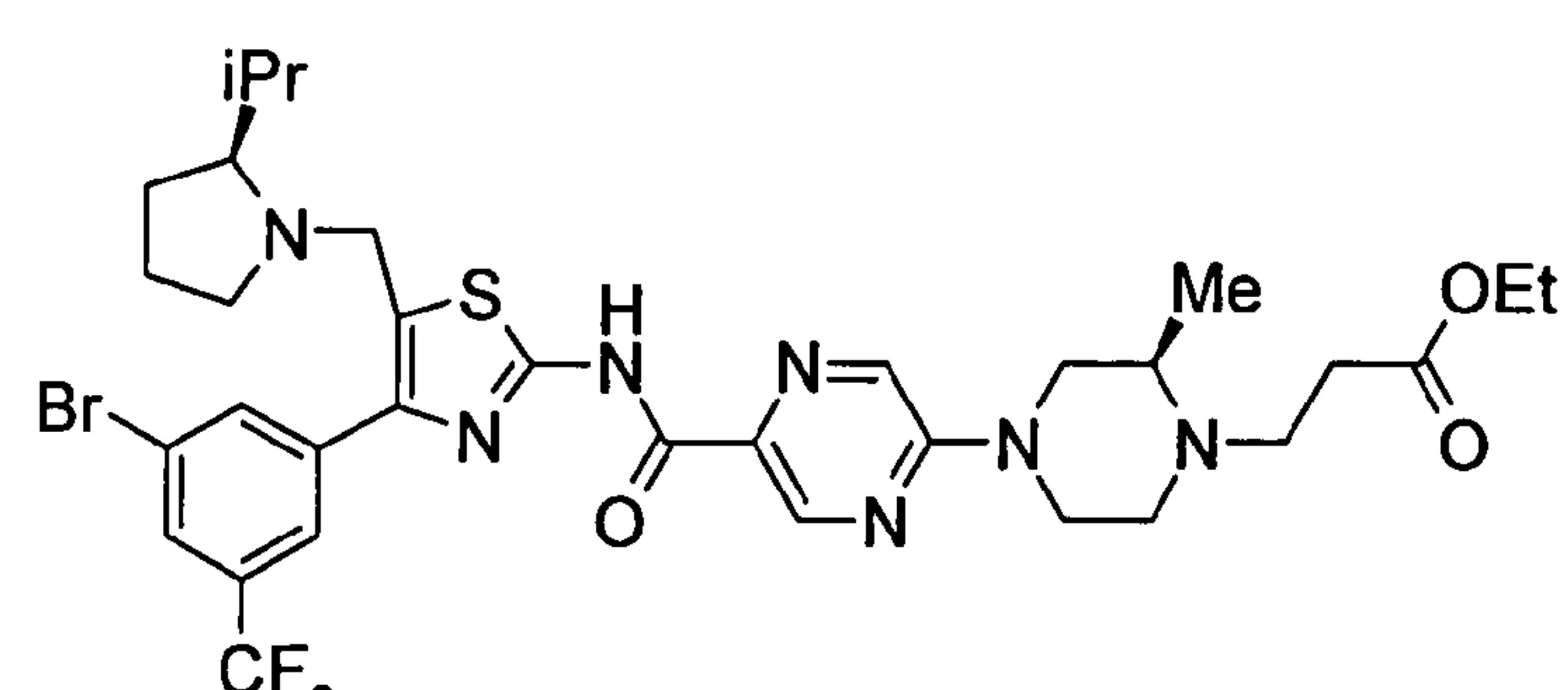
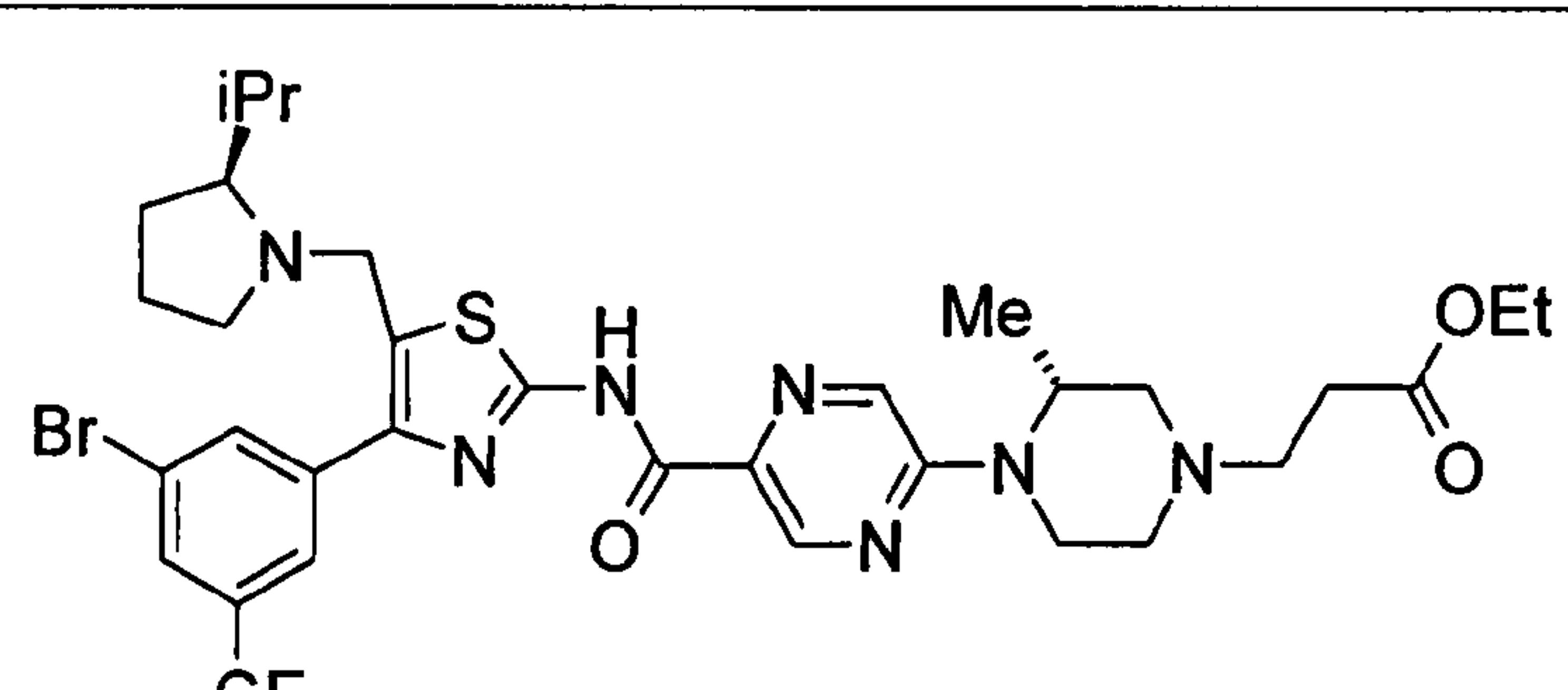
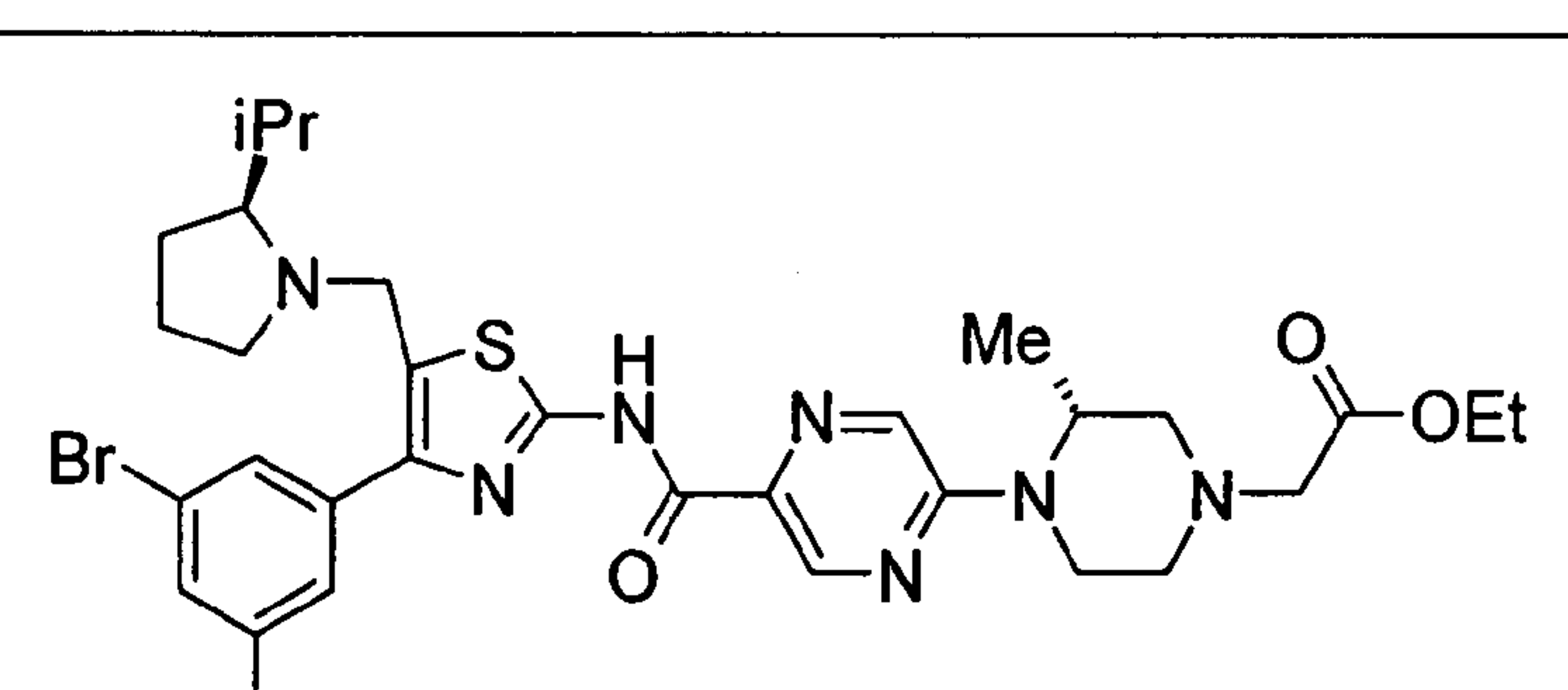
[0196]

[表53]

PEx	Structure
236	
237	
238	
239	

[0197]

[表54]

PEx	Structure
240	
241	
242	
243	

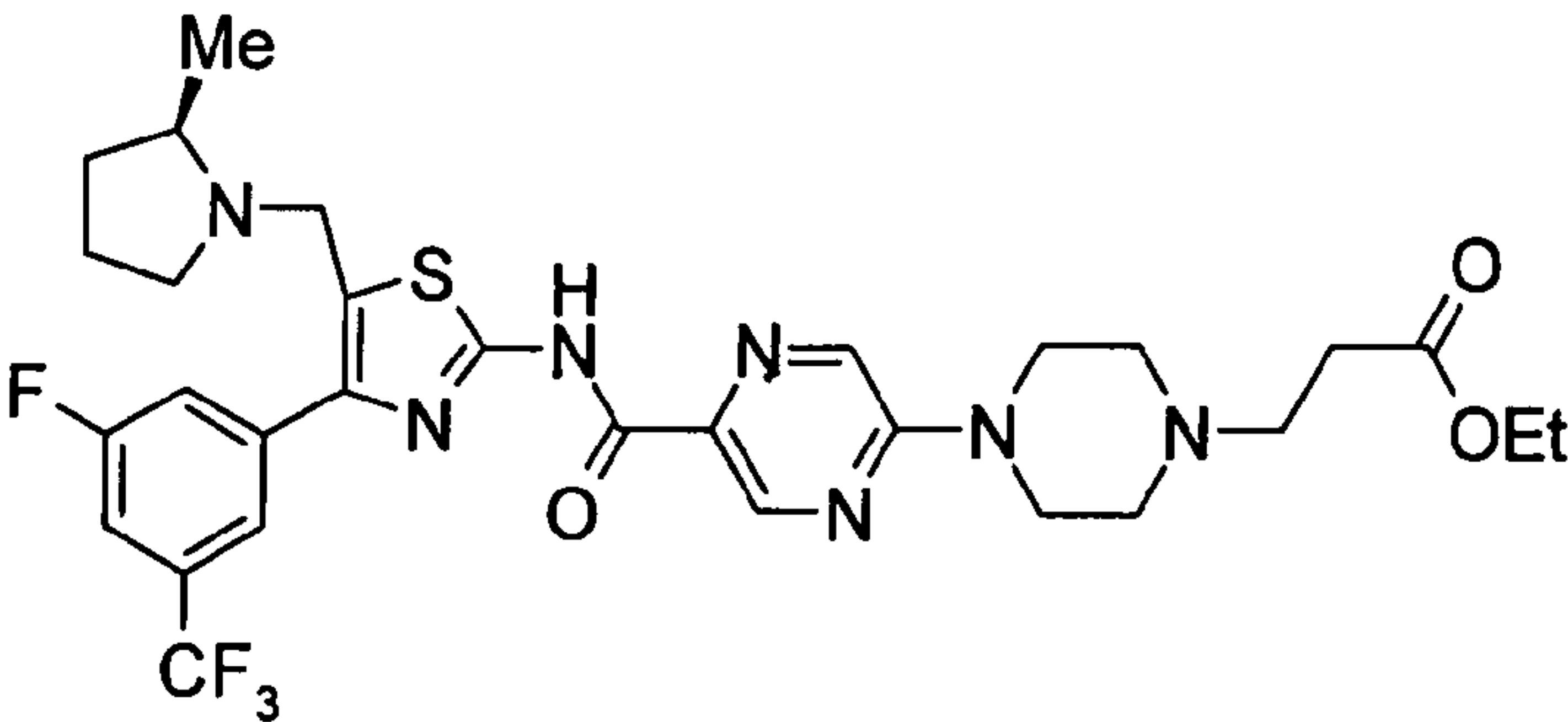
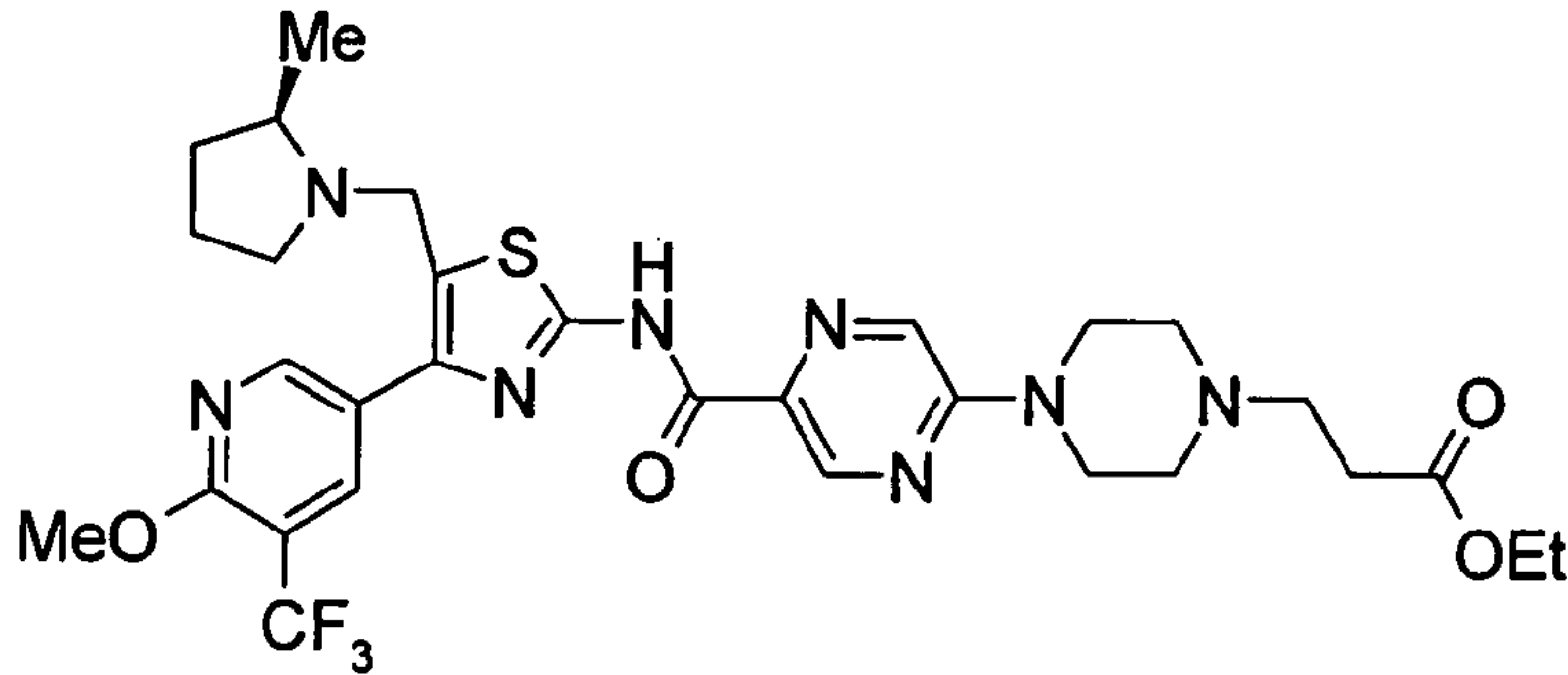
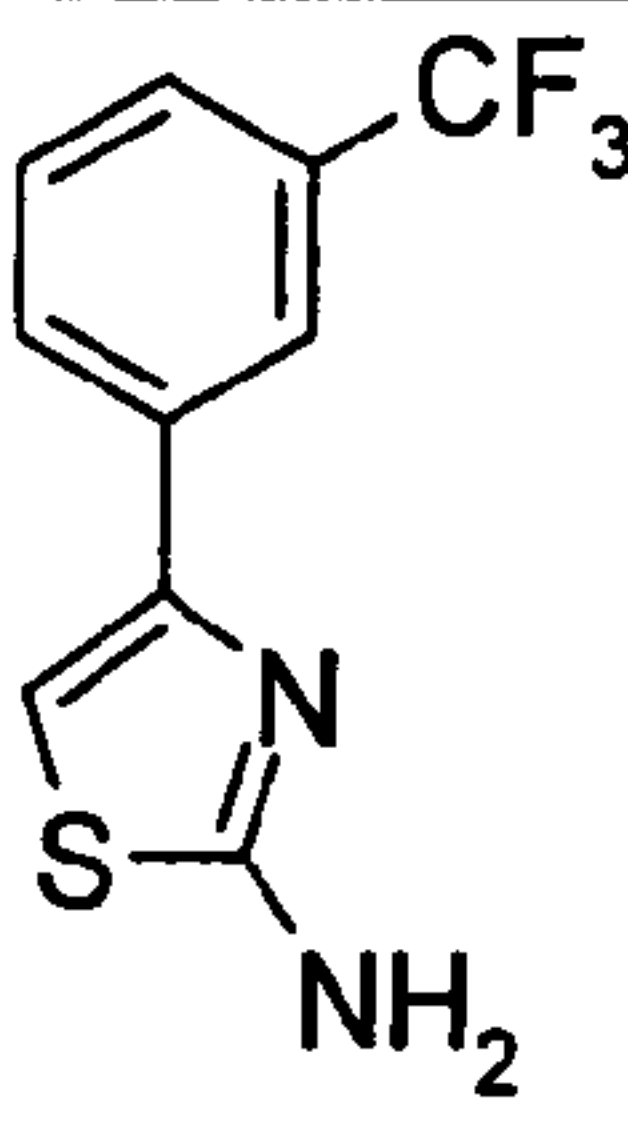
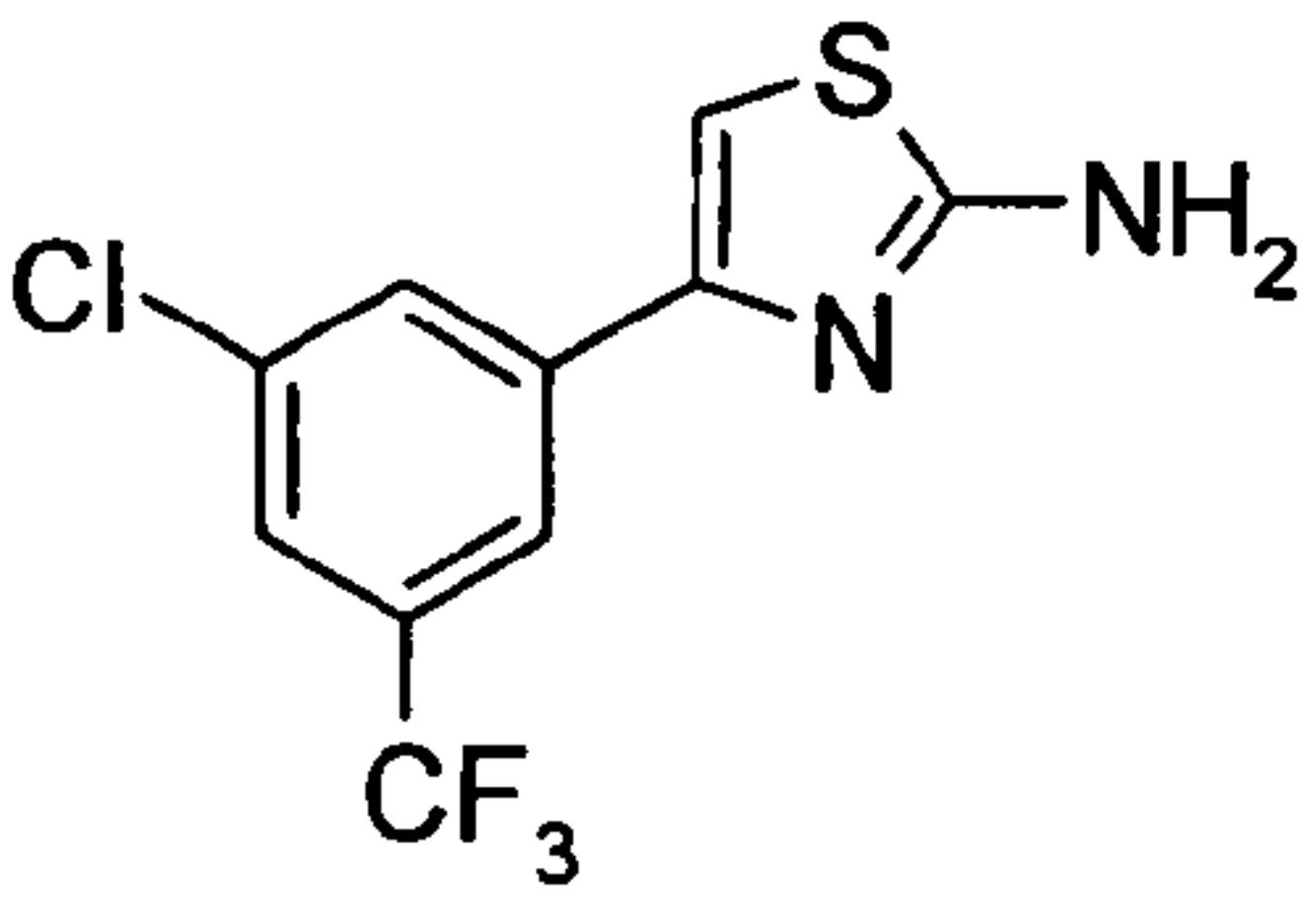
[0198]

[表55]

PEx	Structure
244	
245	
246	
247	

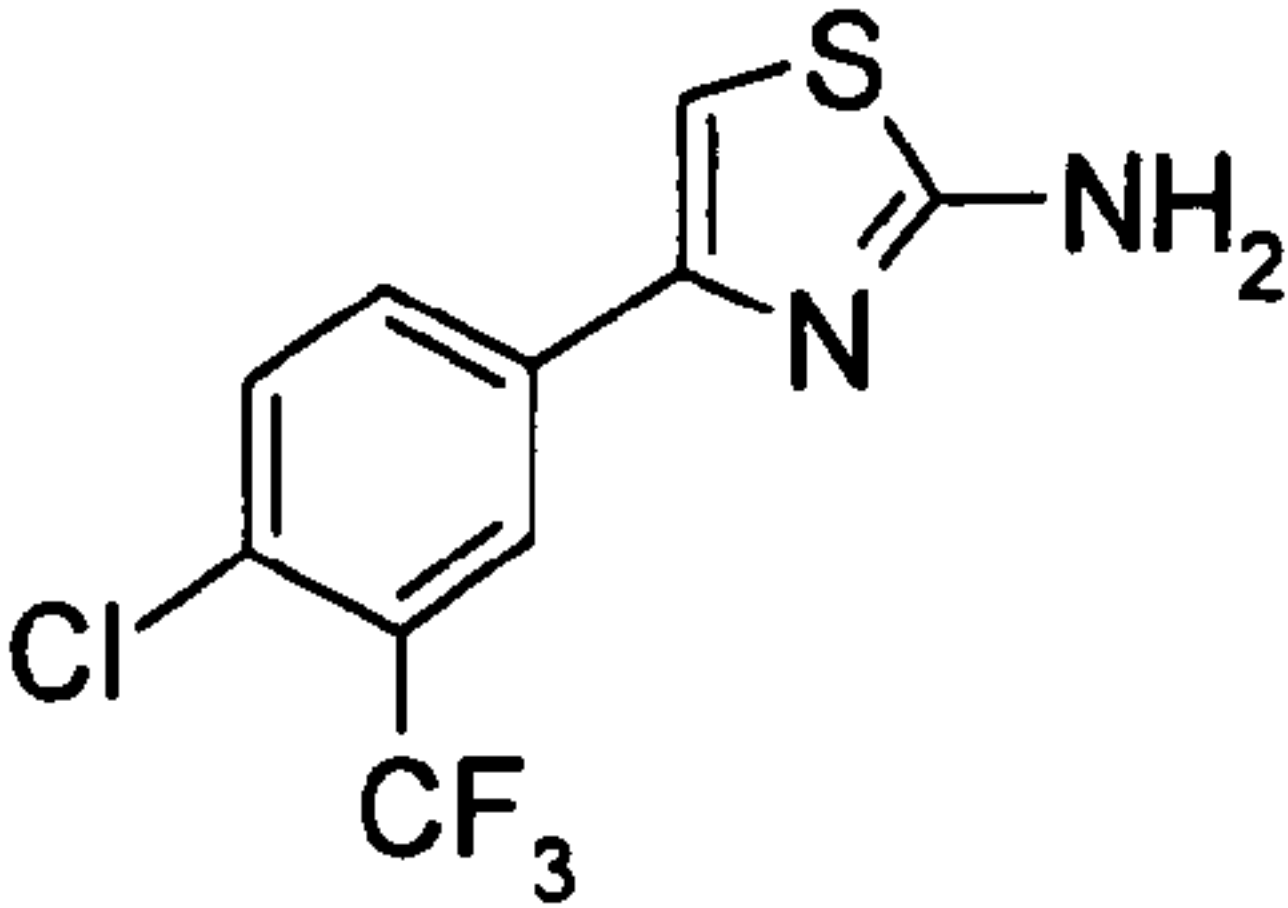
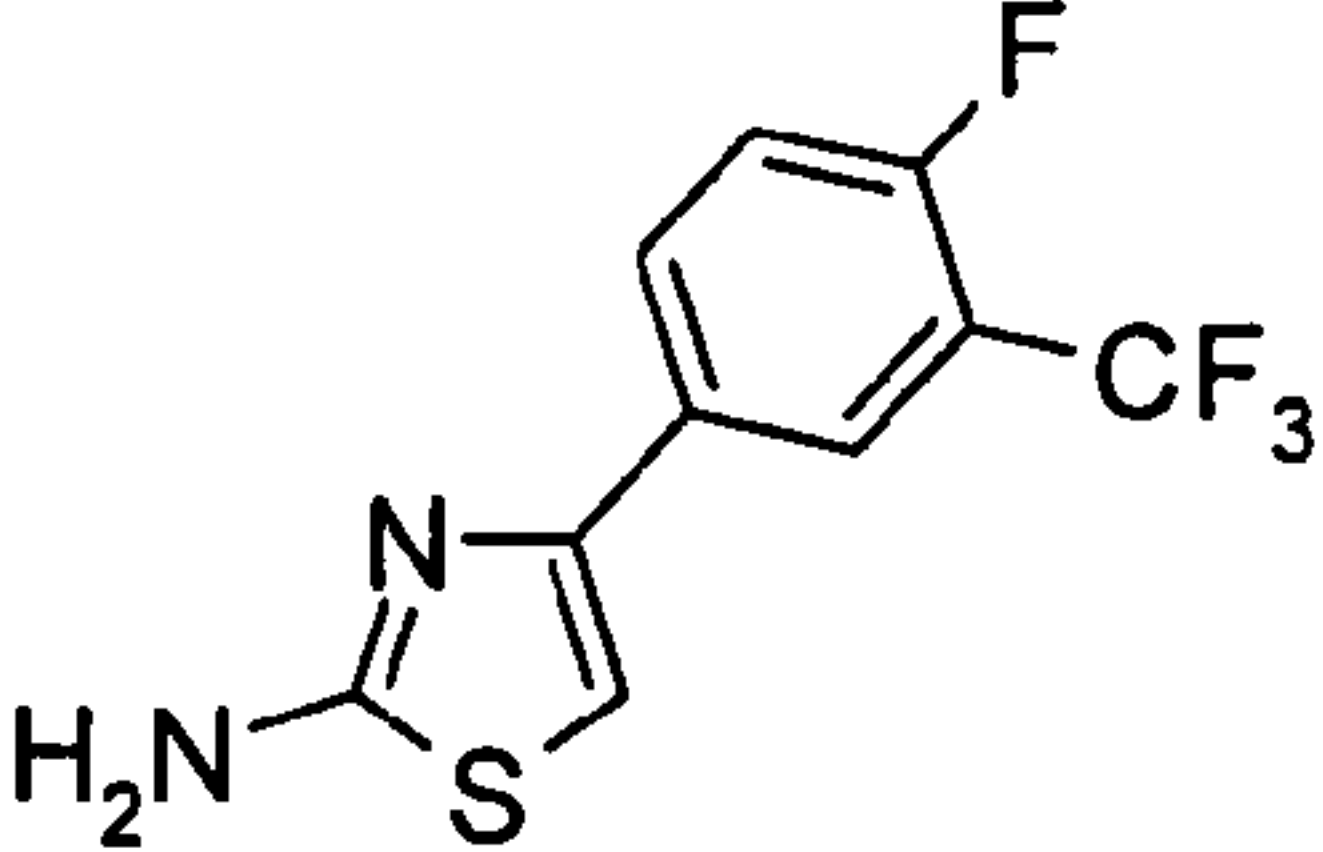
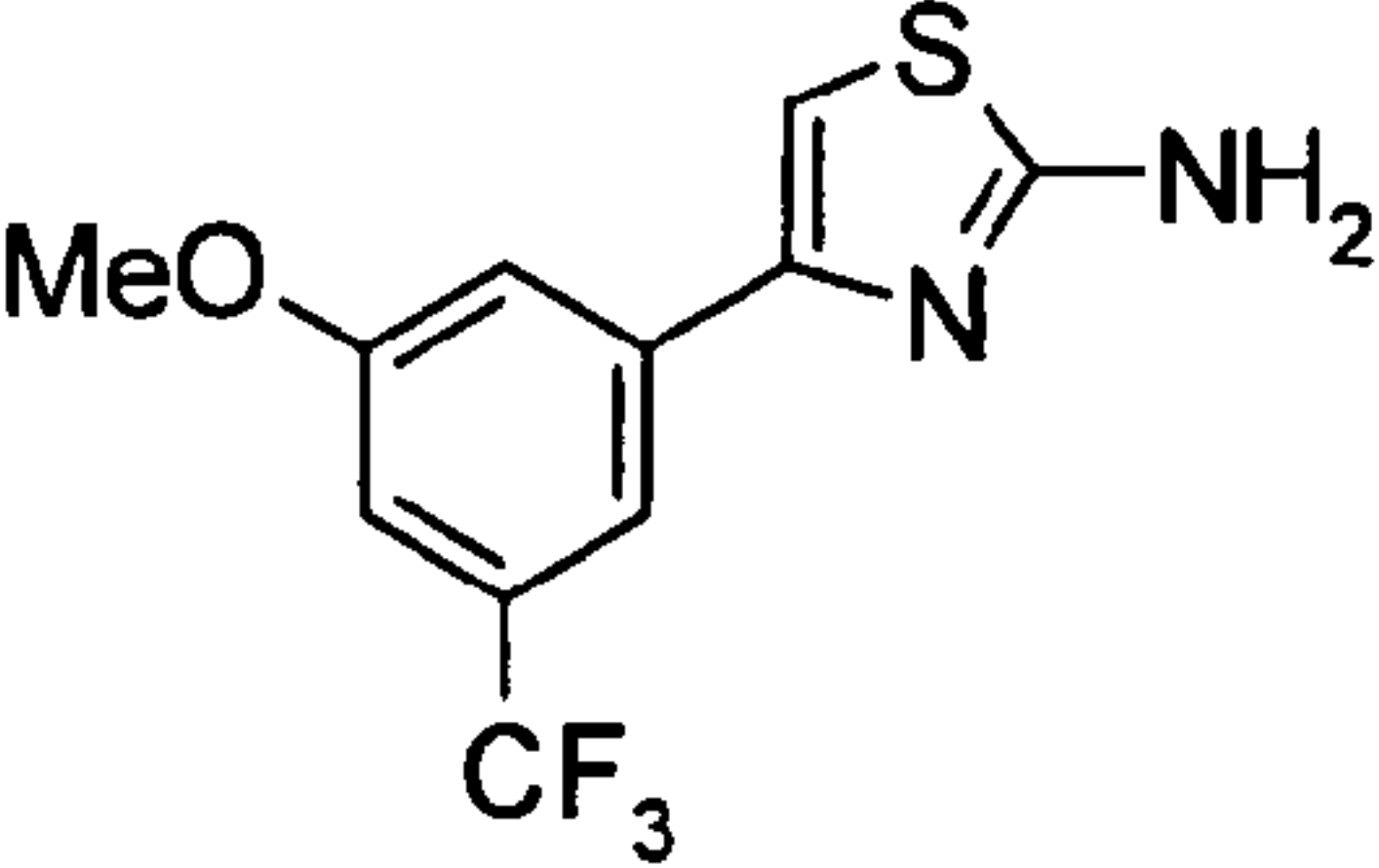
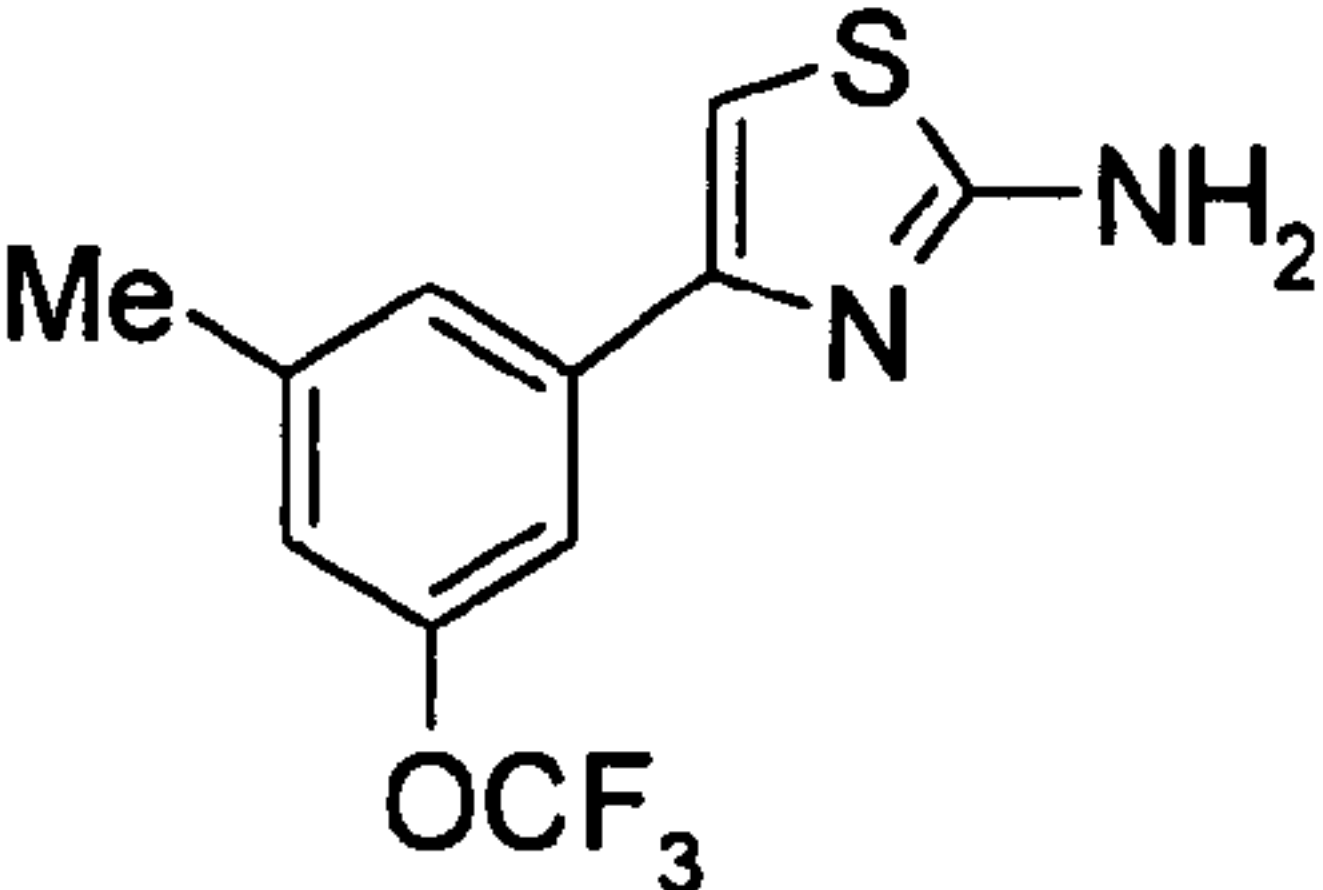
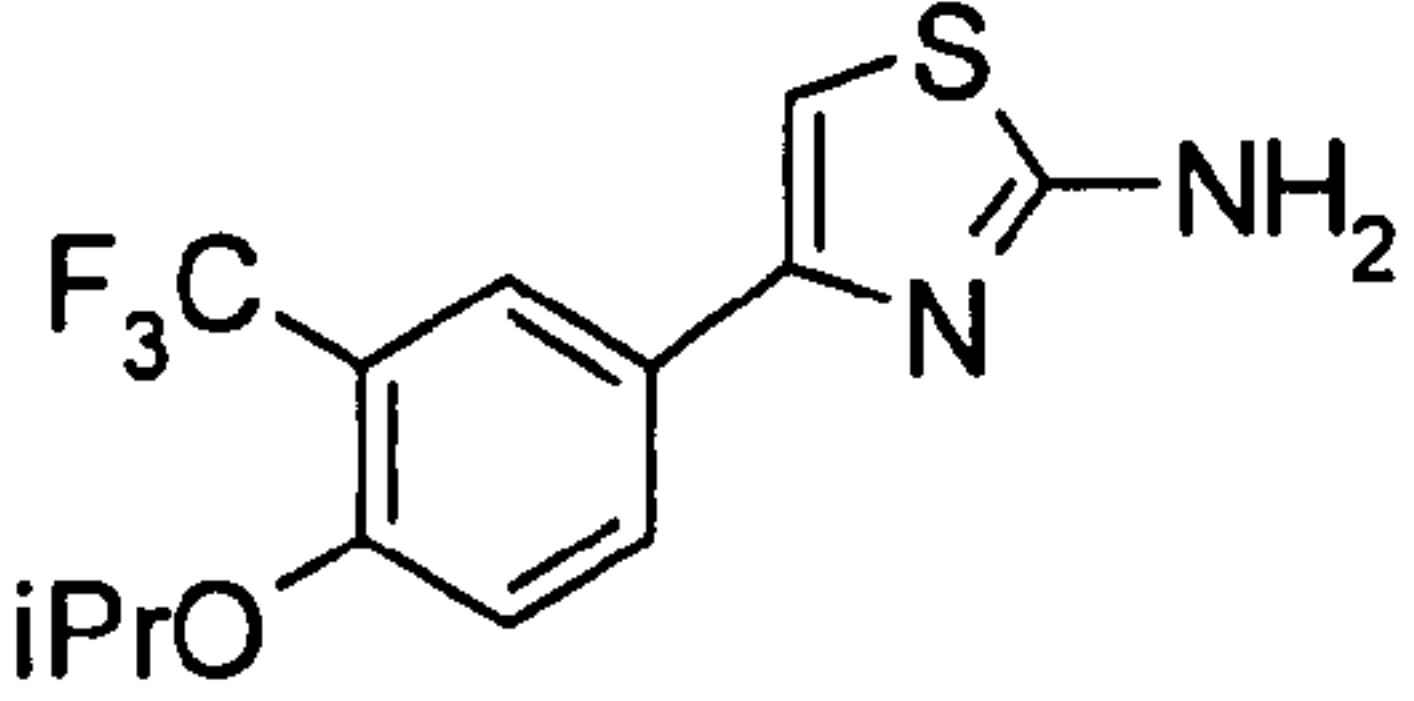
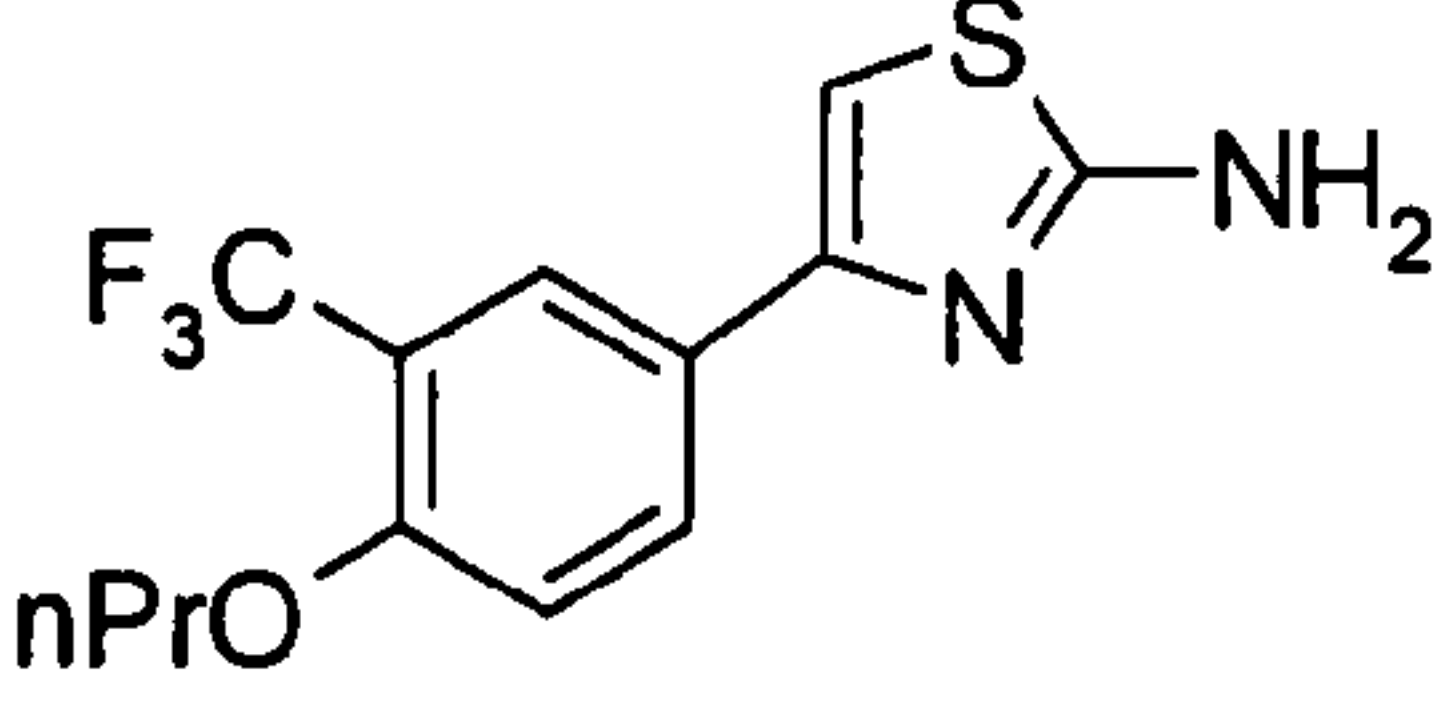
[0199]

[表56]

PEx	Structure
248	
249	
250	
251	

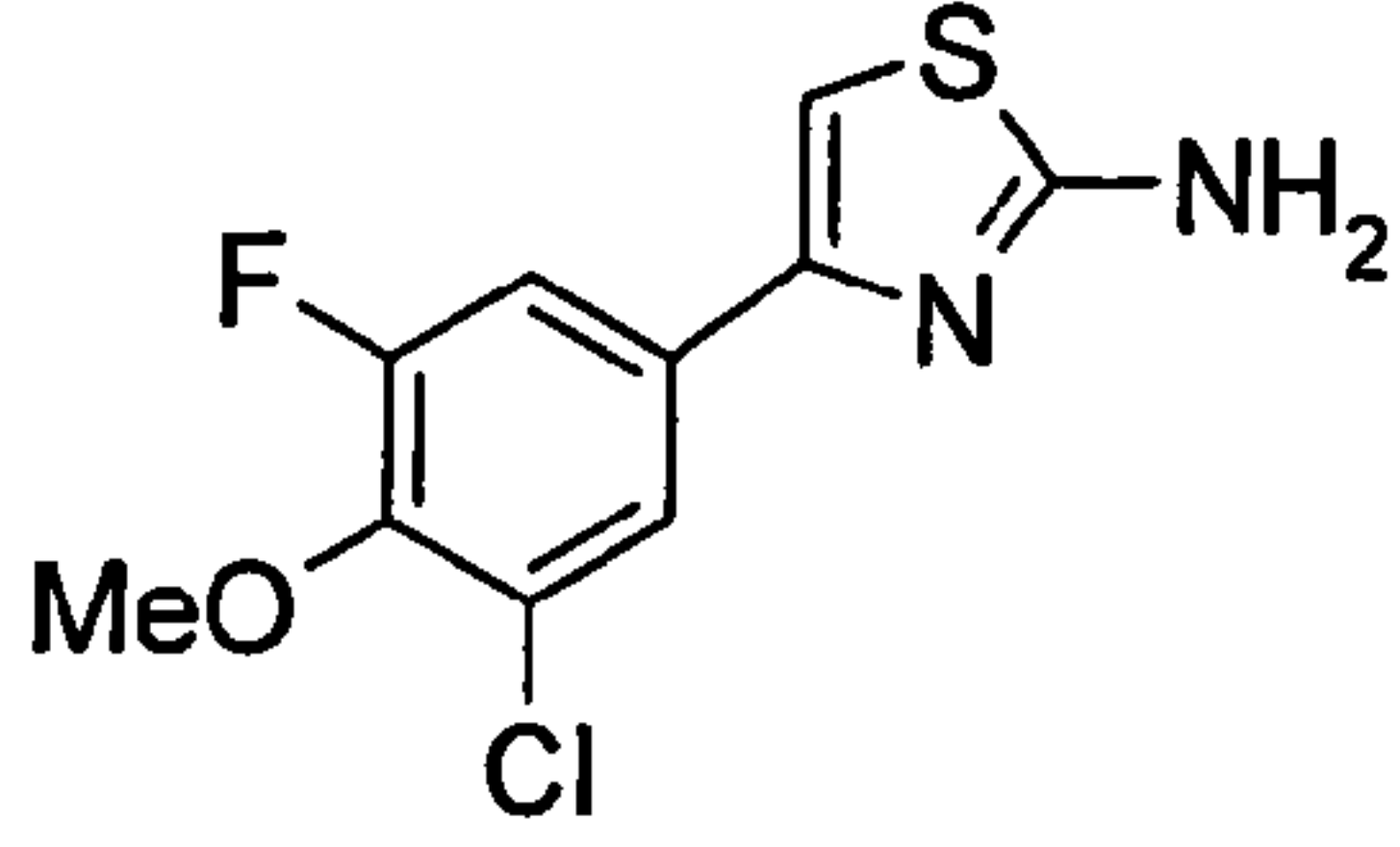
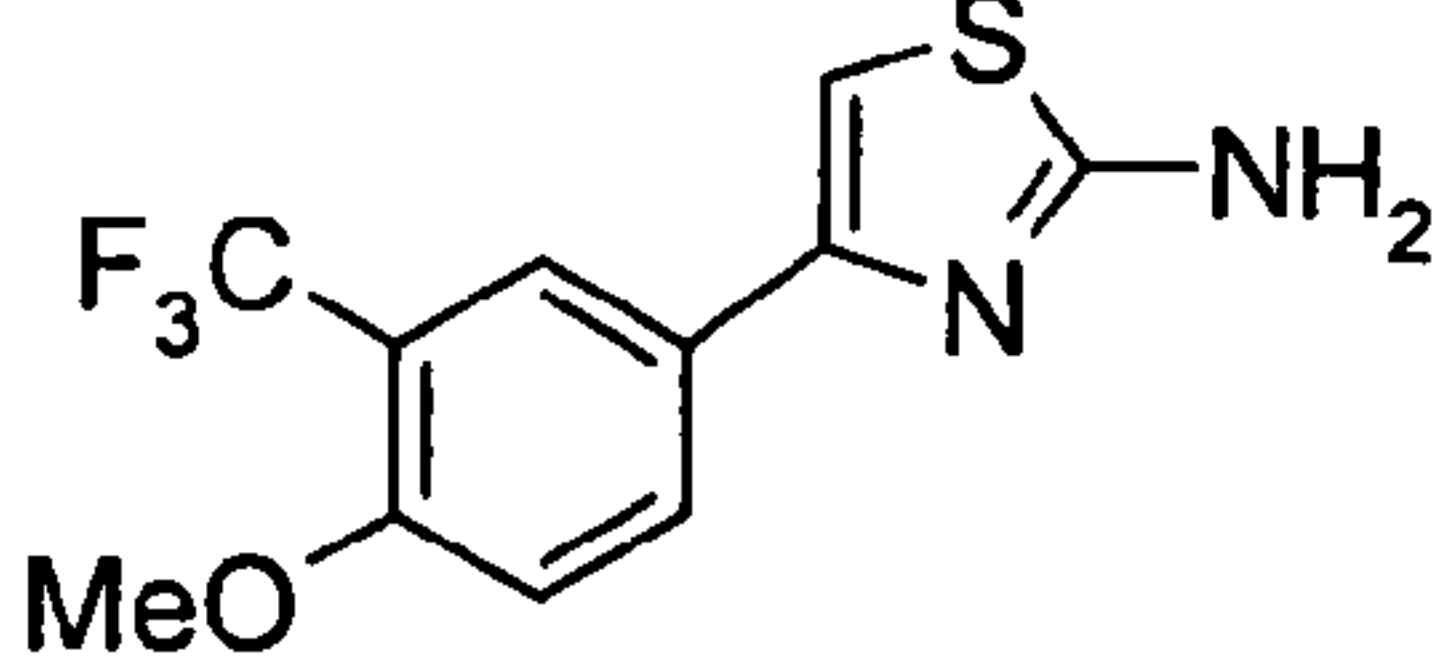
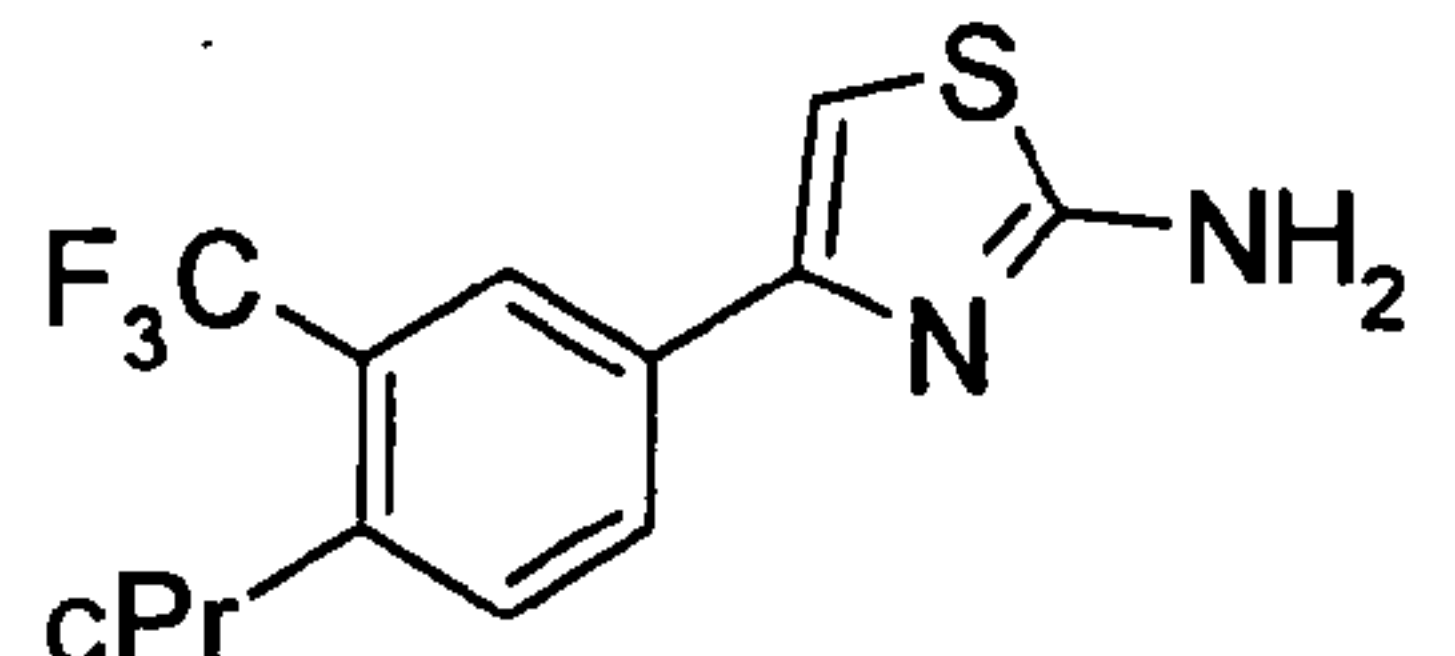
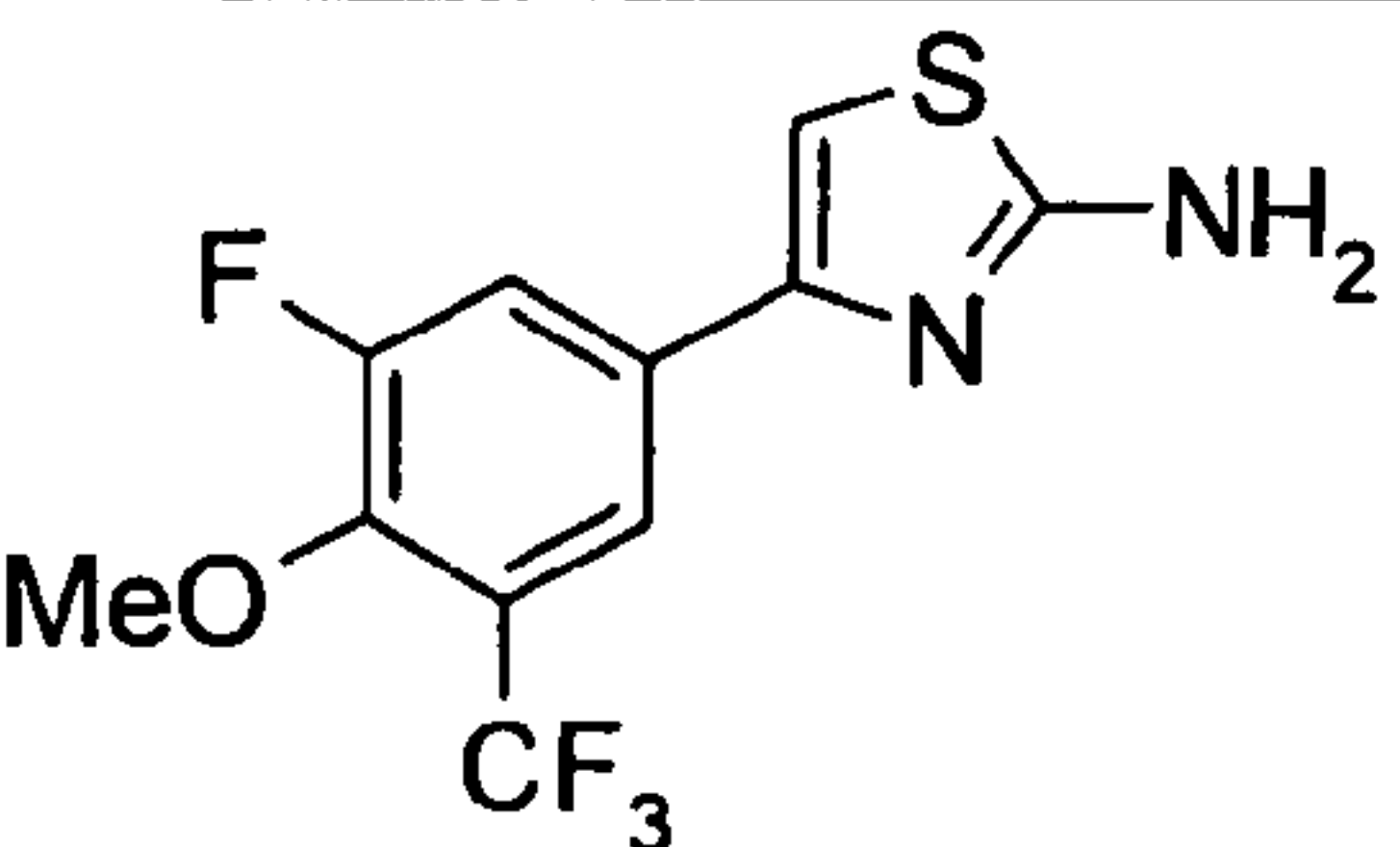
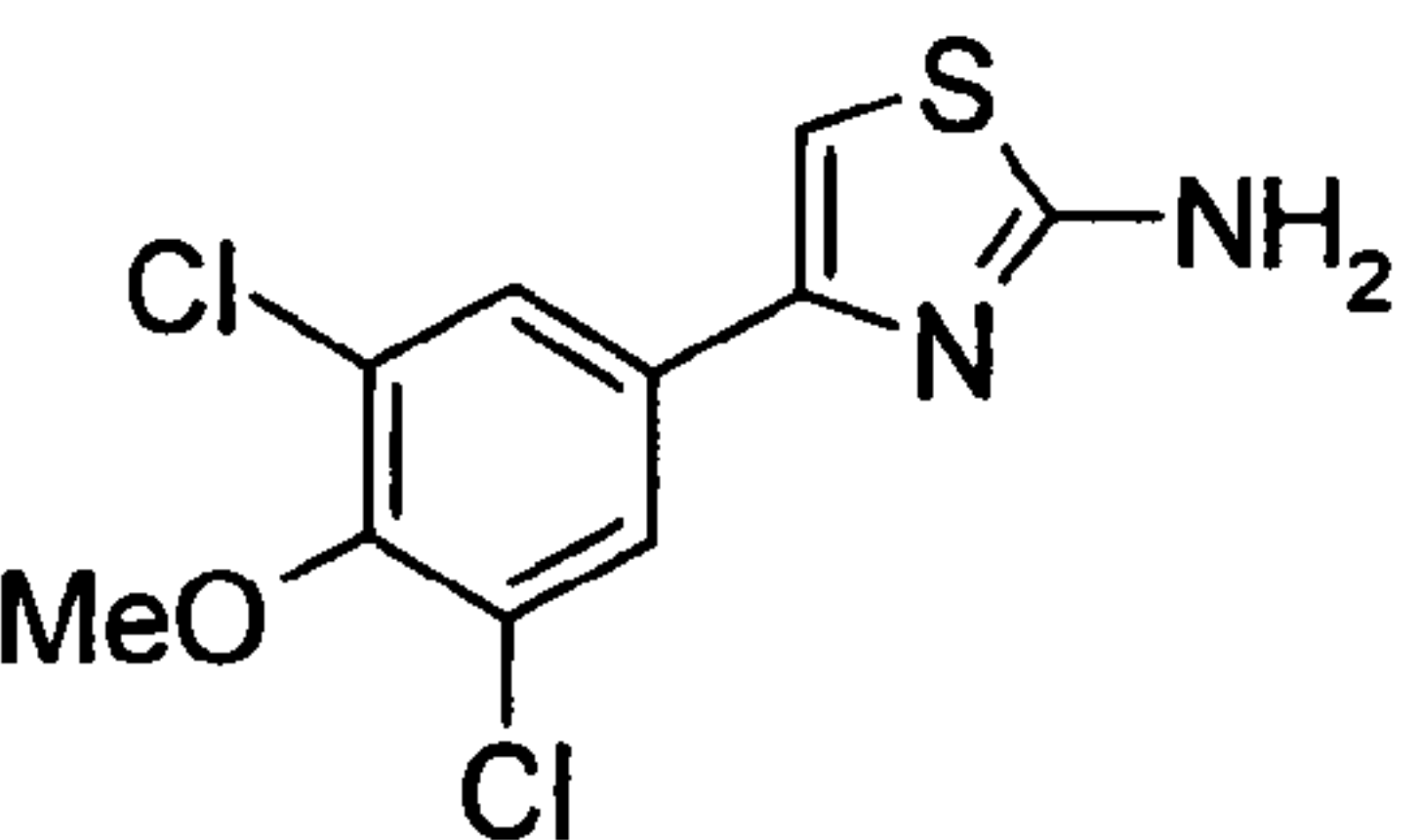
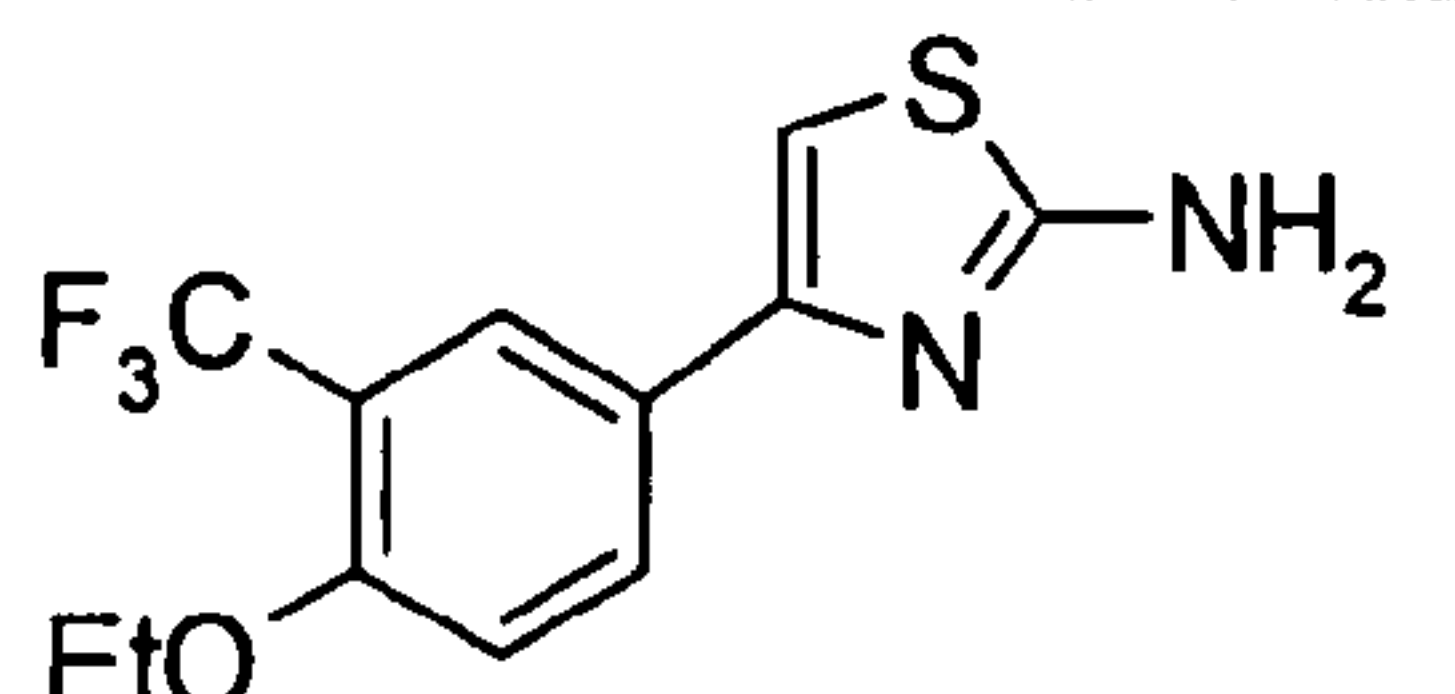
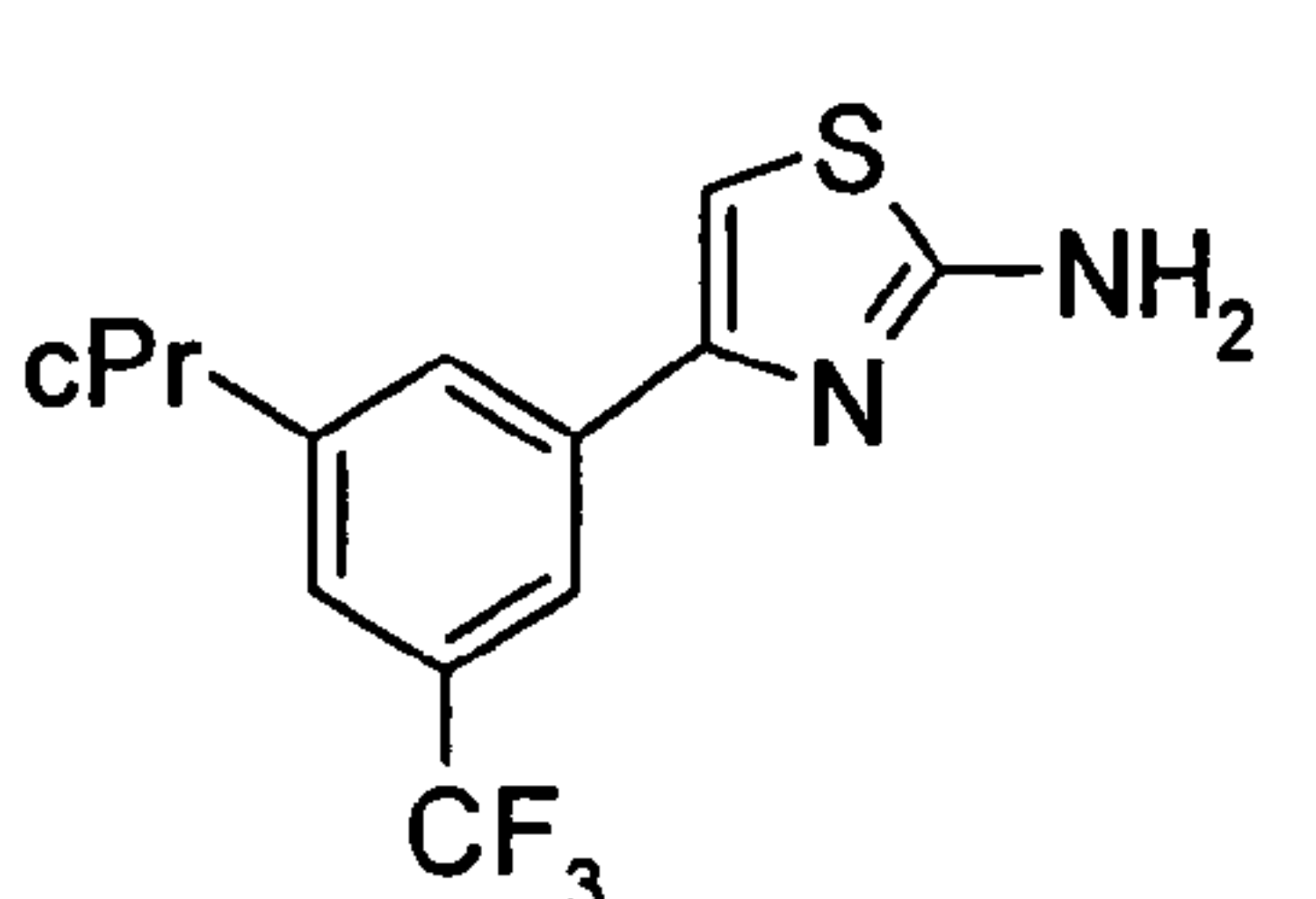
[0200]

[表57]

PEx	Structure
252	
253	
254	
255	
256	
257	

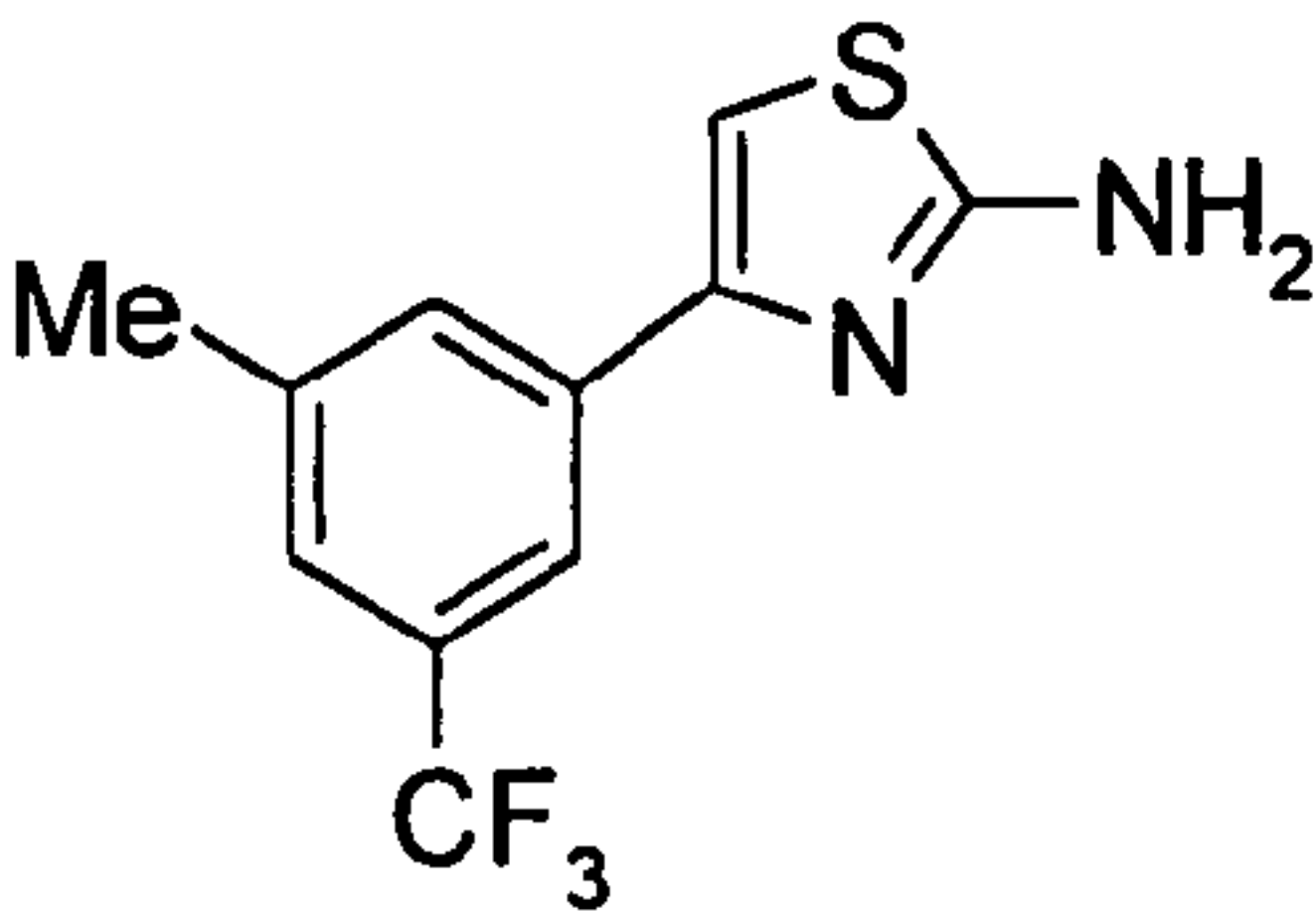
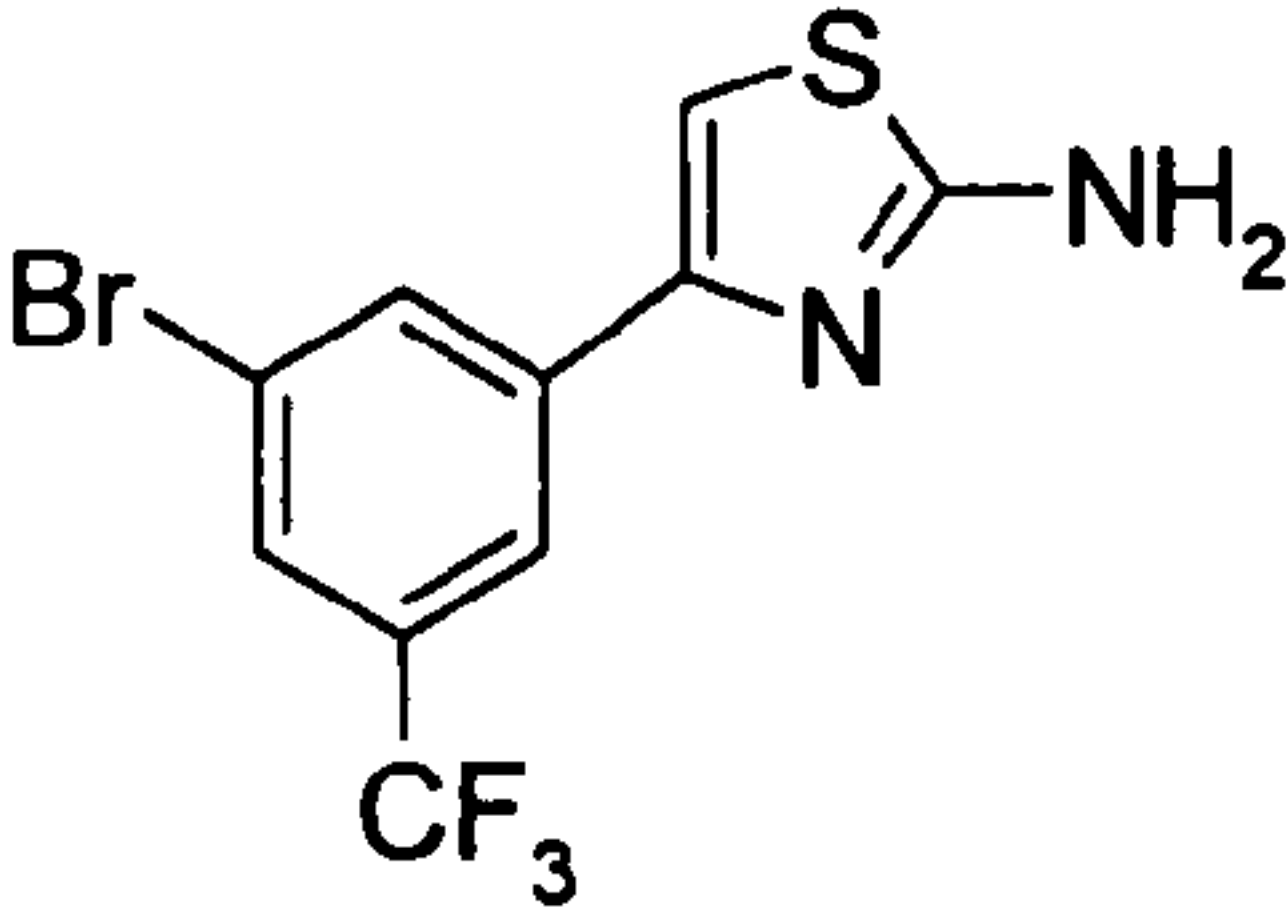
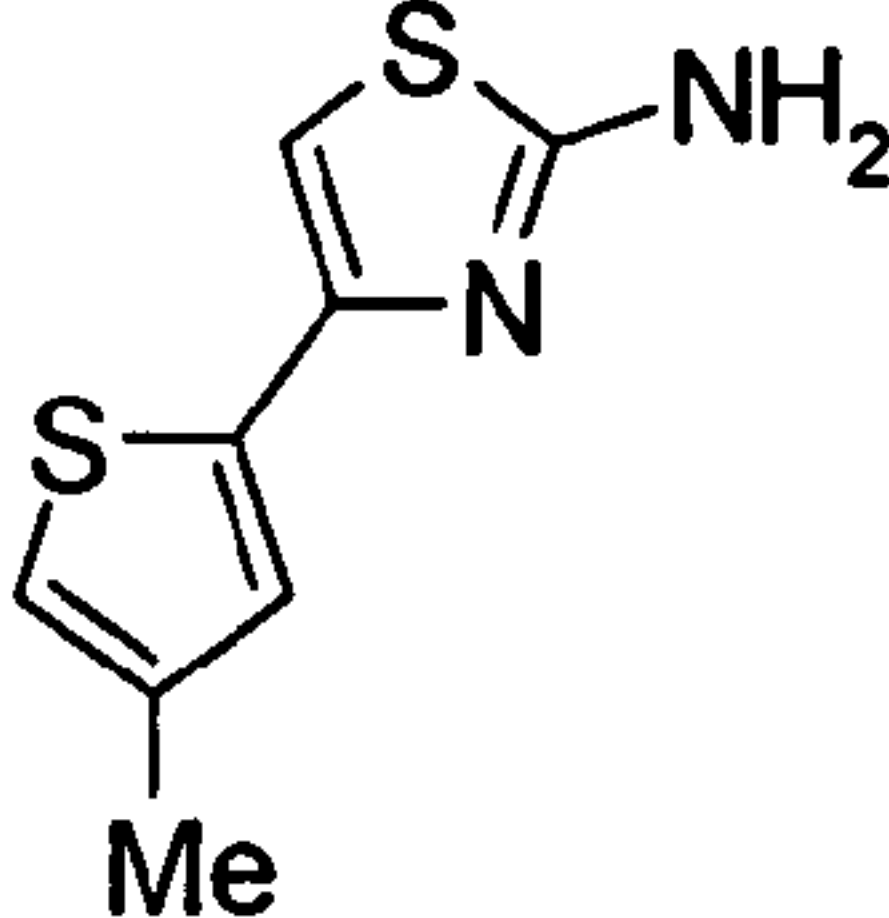
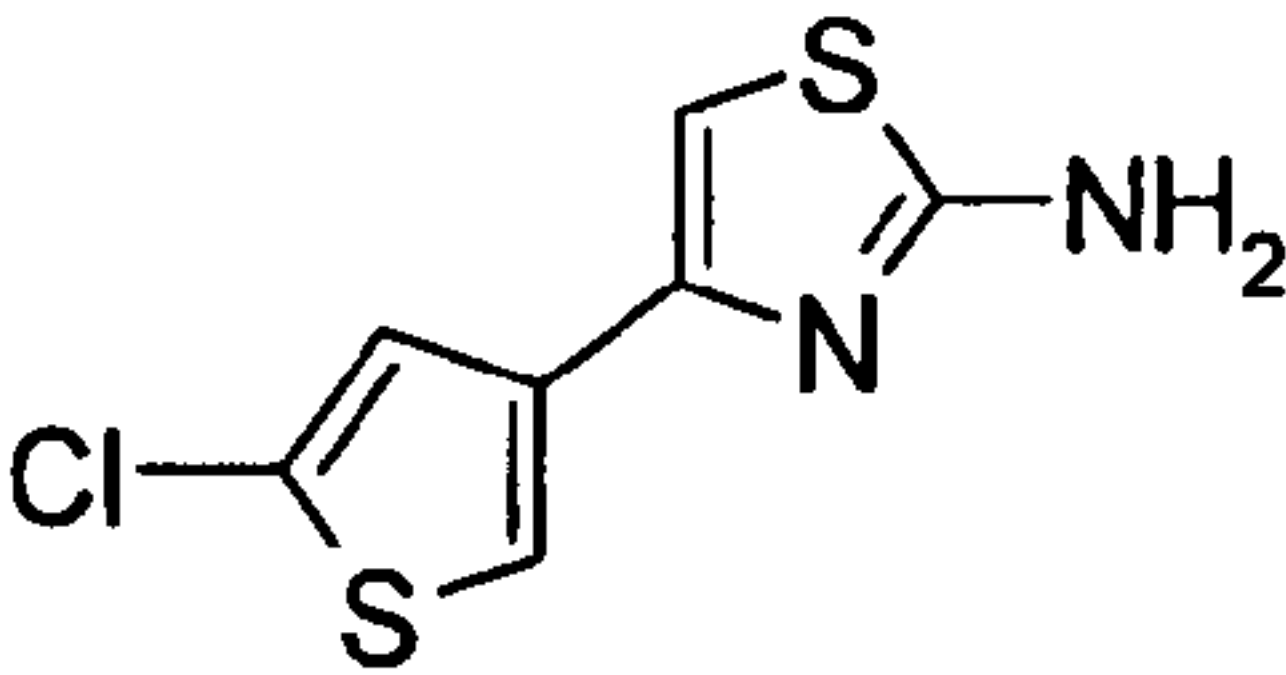
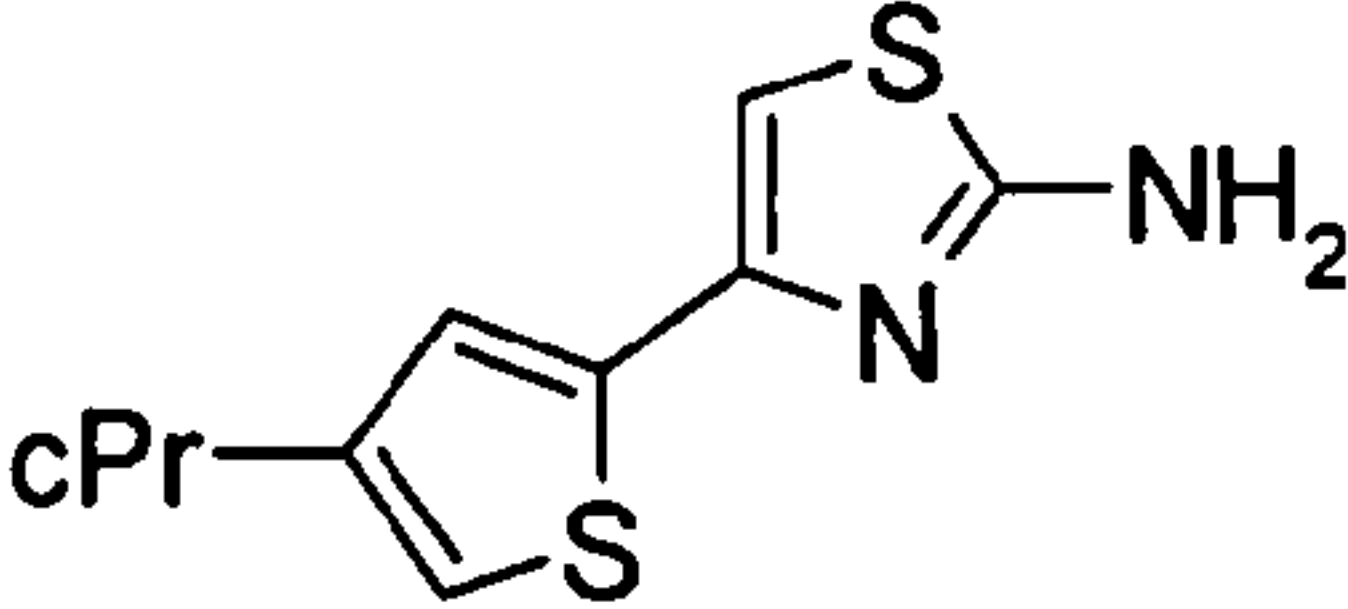
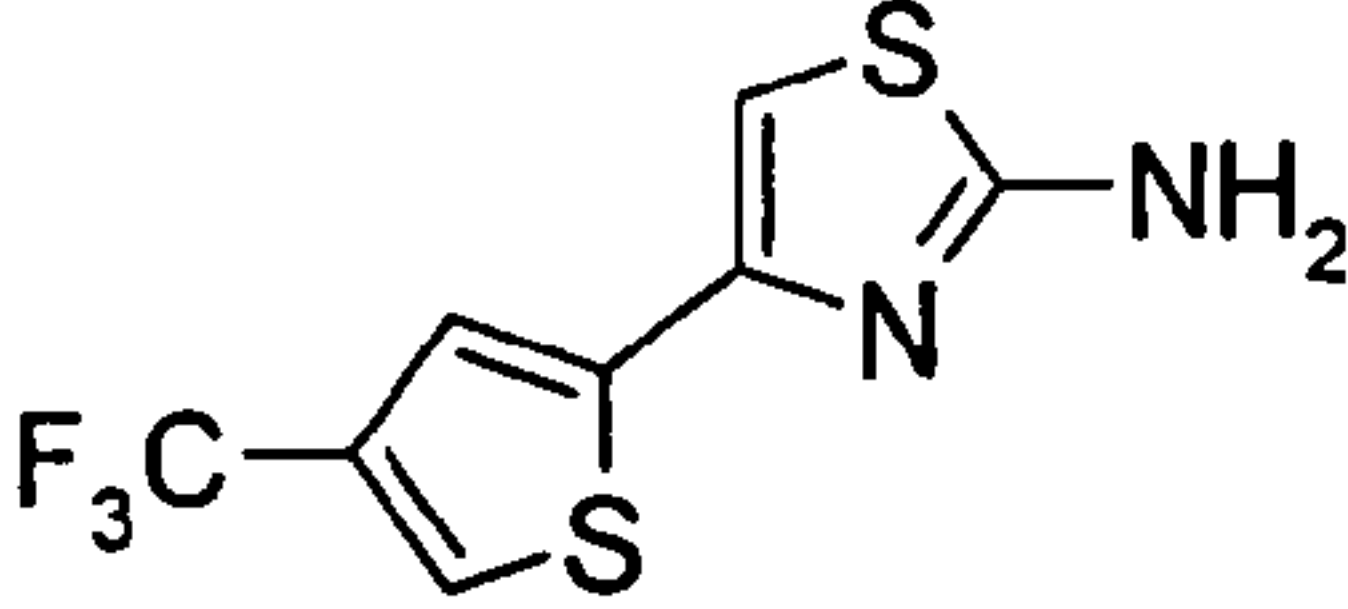
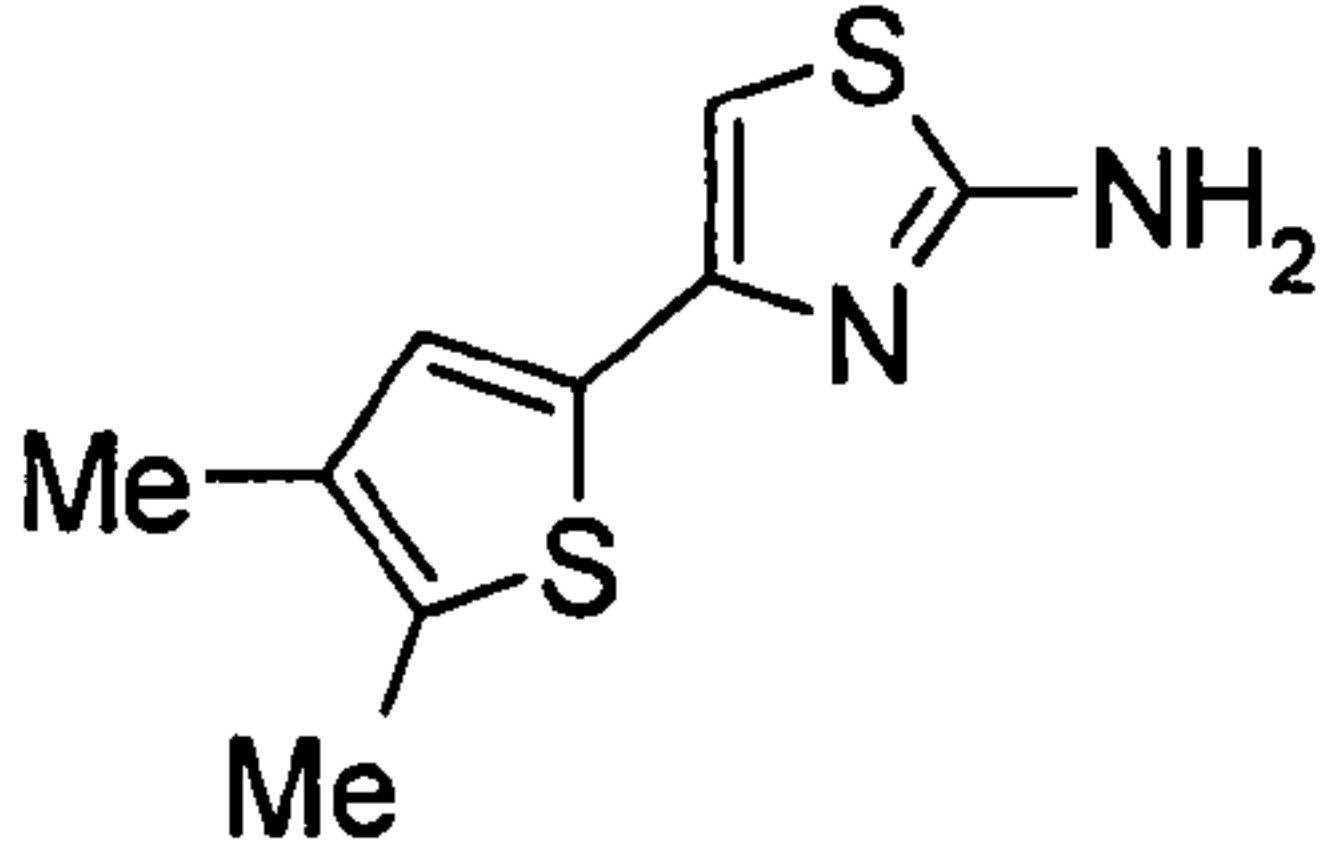
[0201]

[表58]

PEx	Structure
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

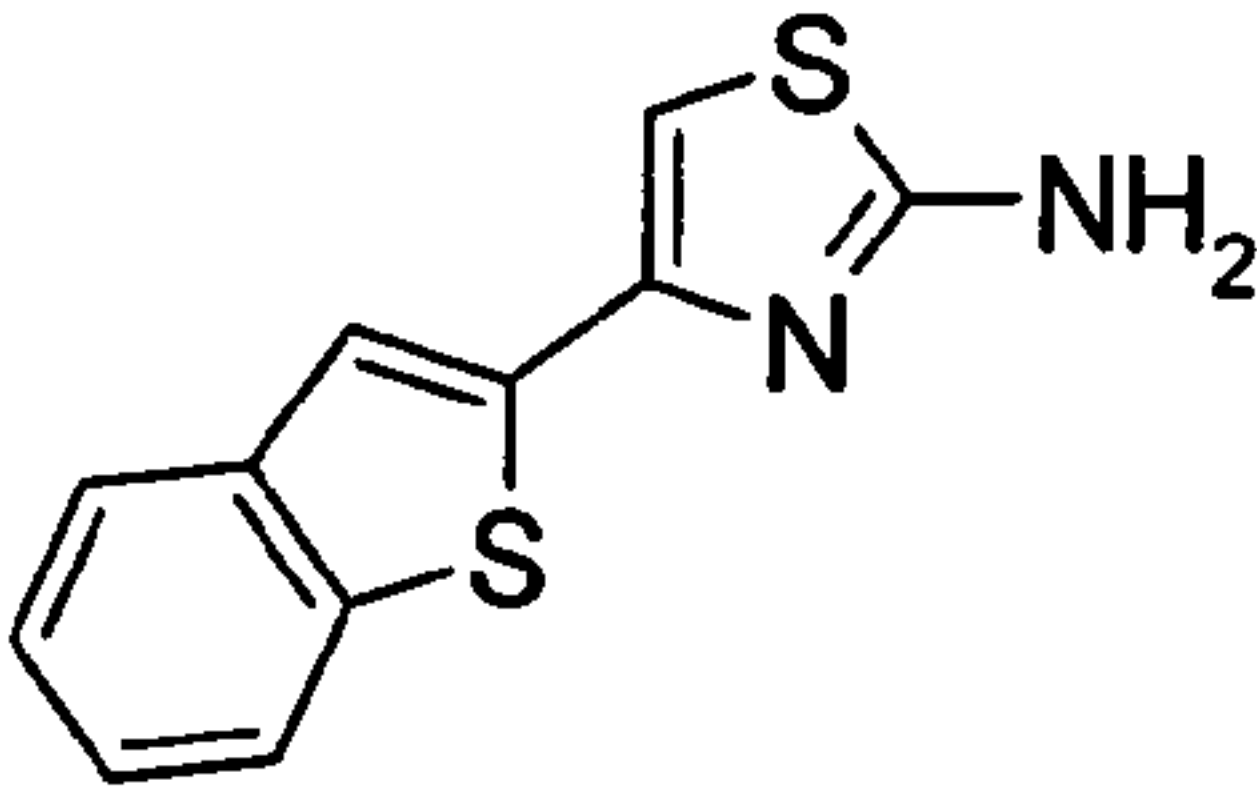
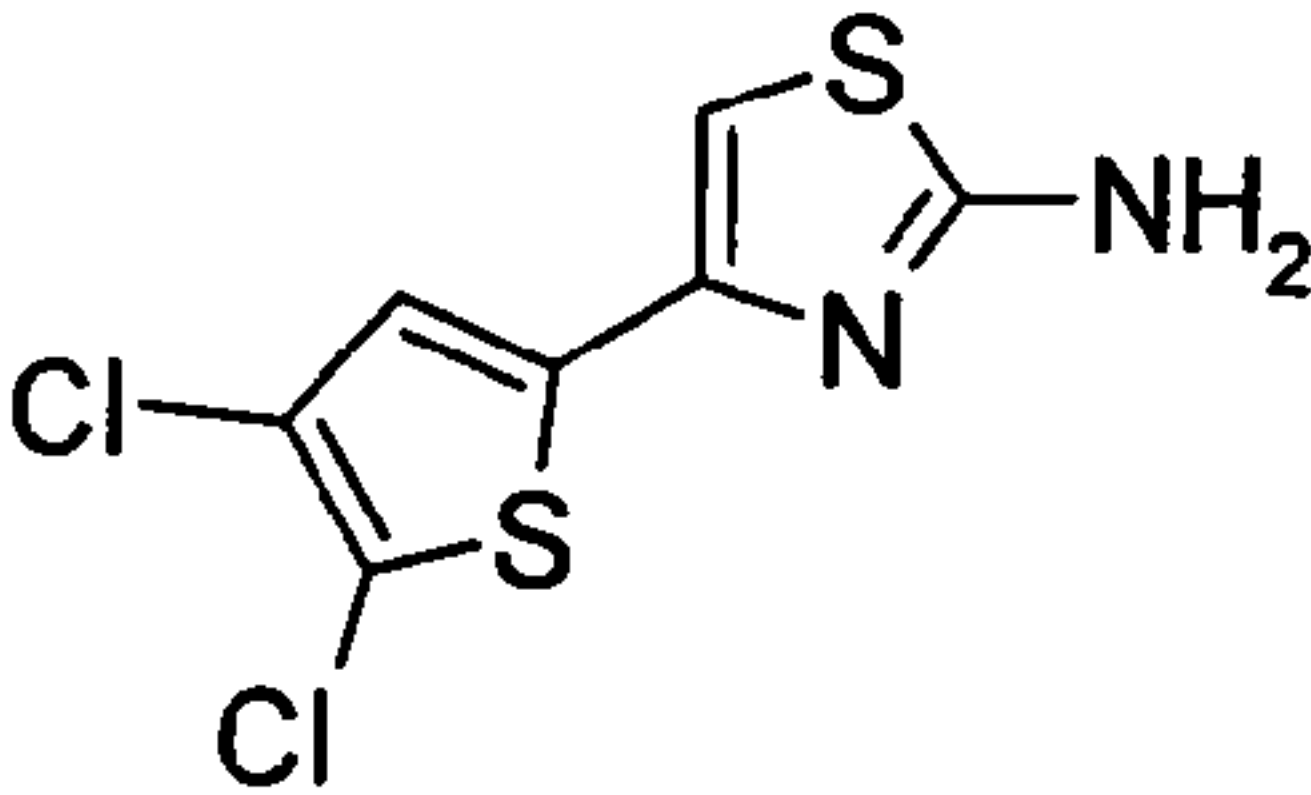
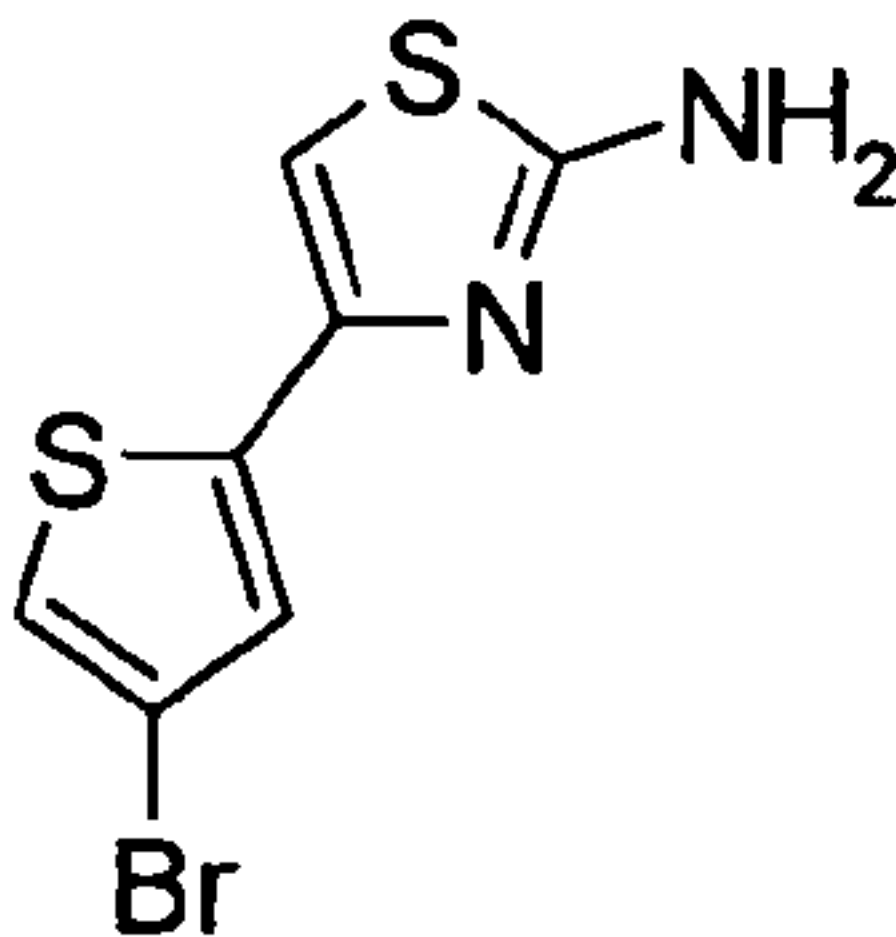
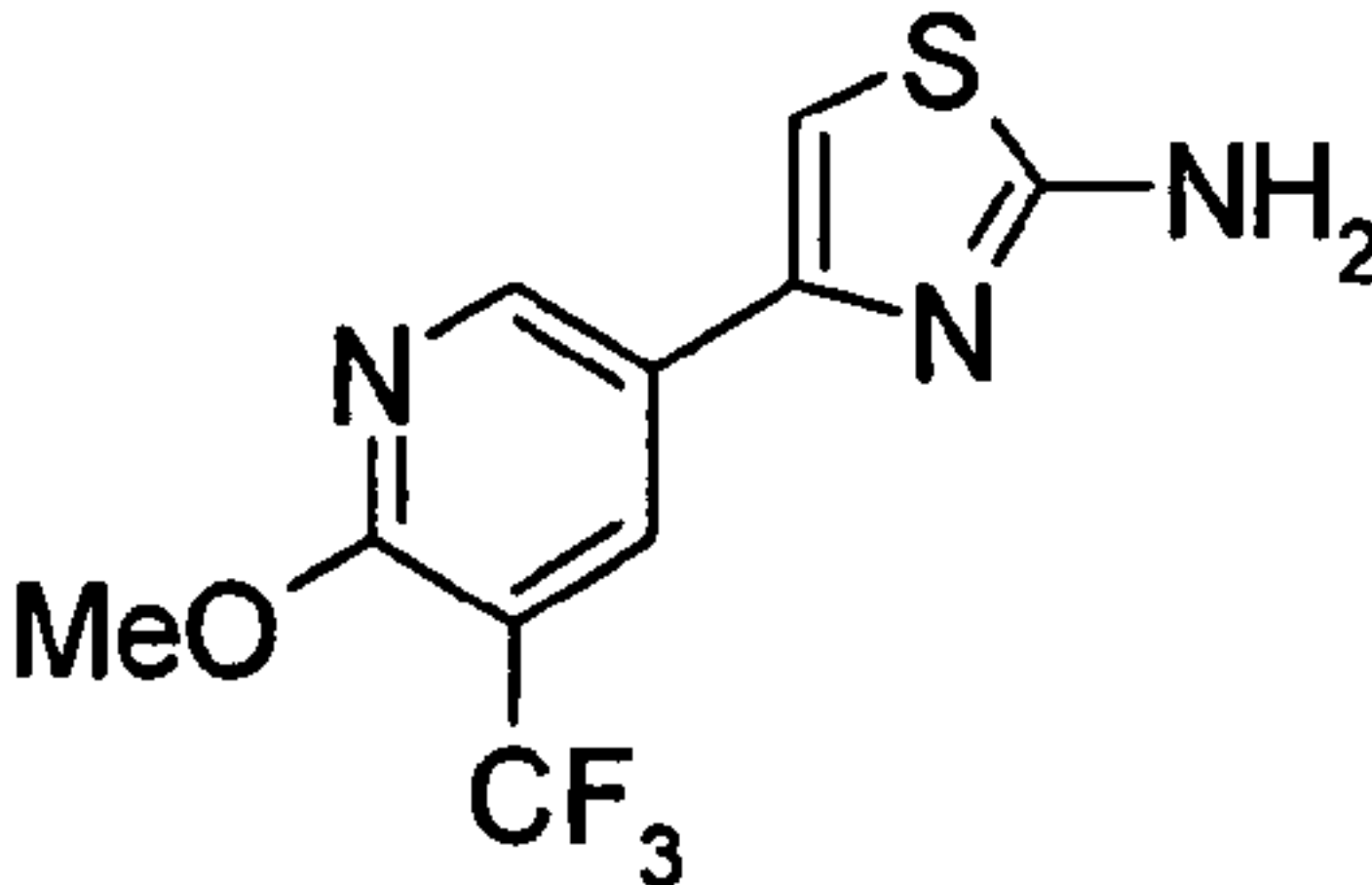
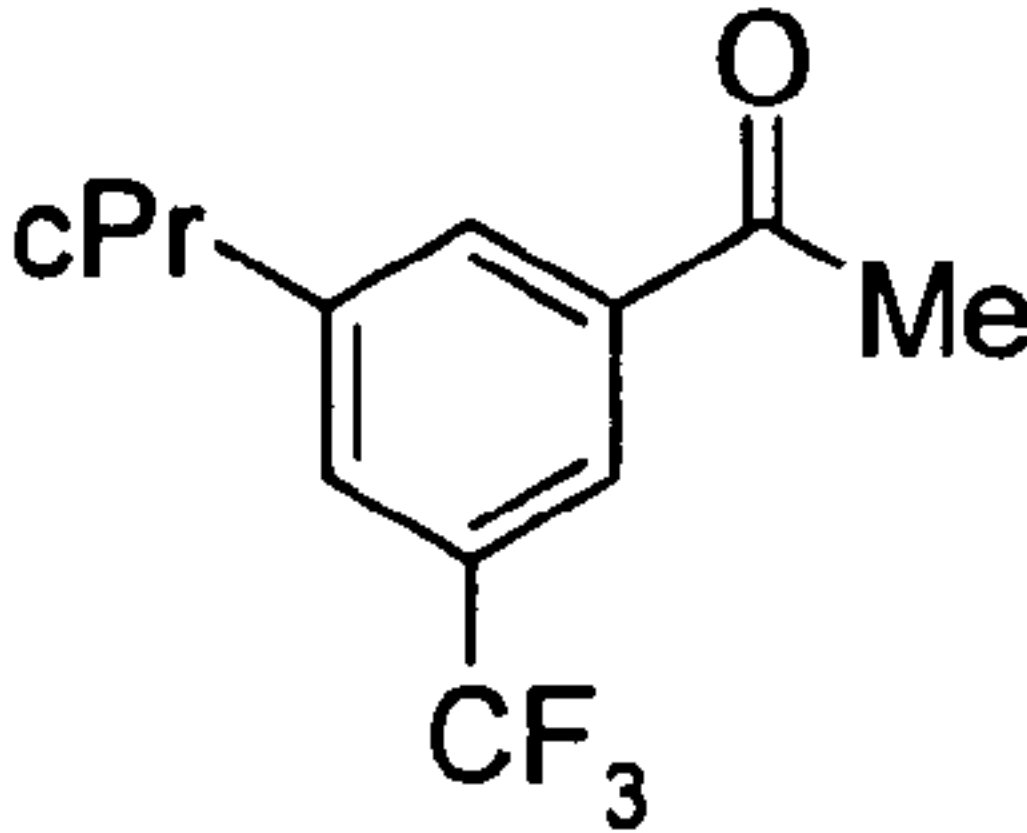
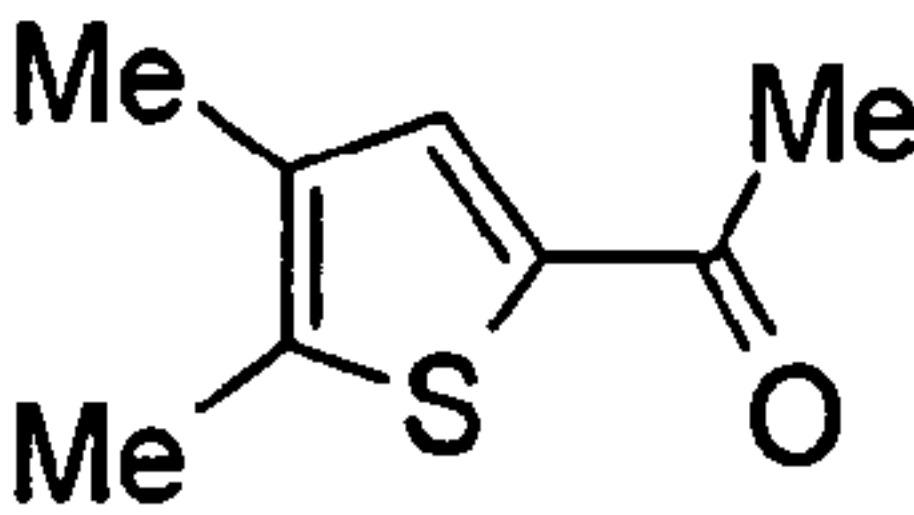
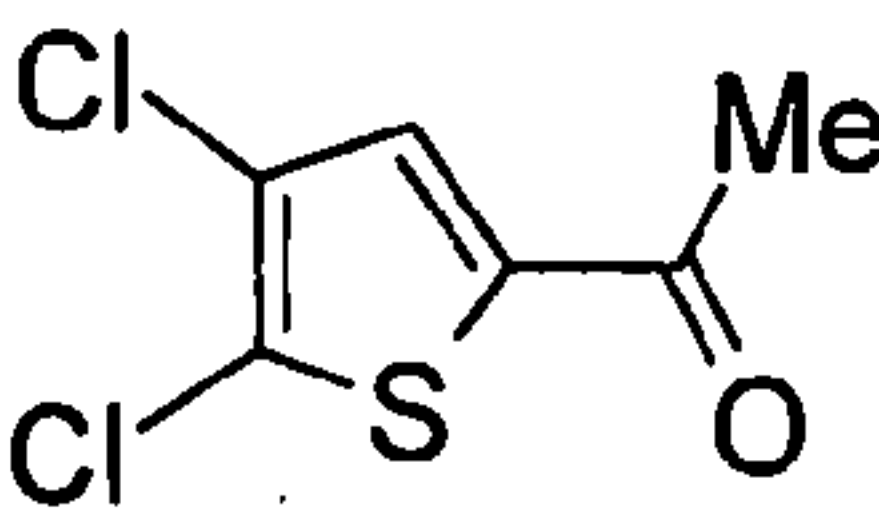
[0202]

[表59]

PEx	Structure
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

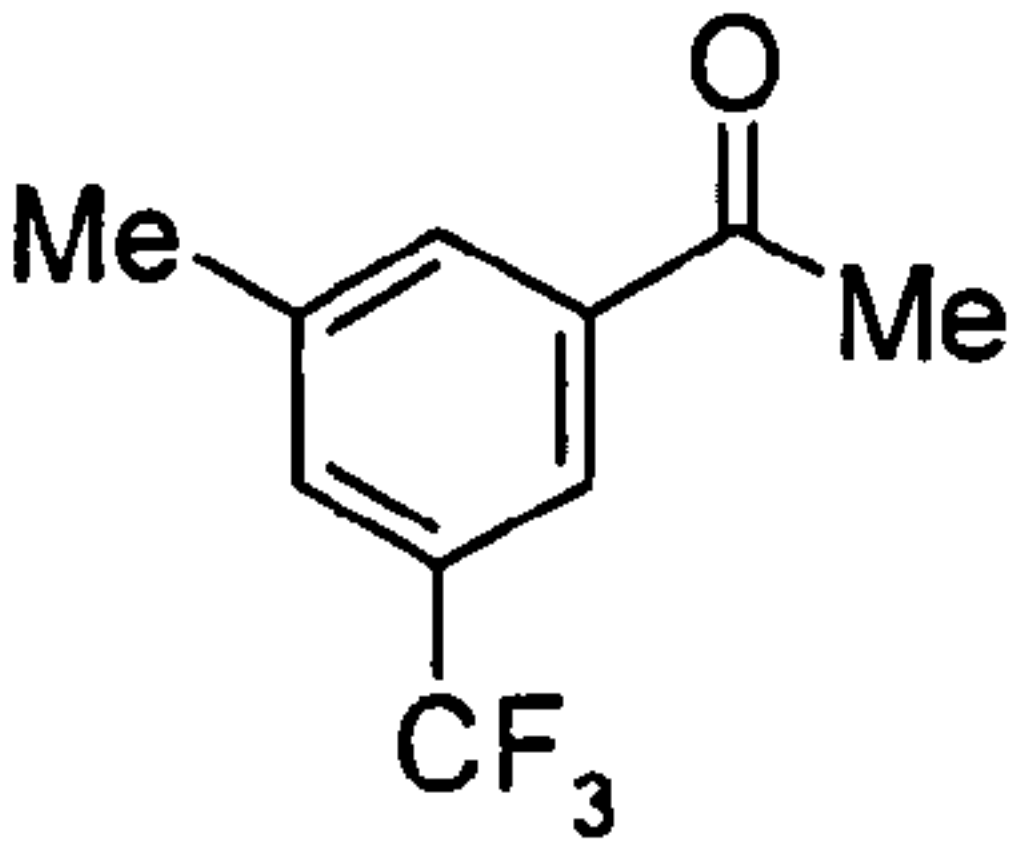
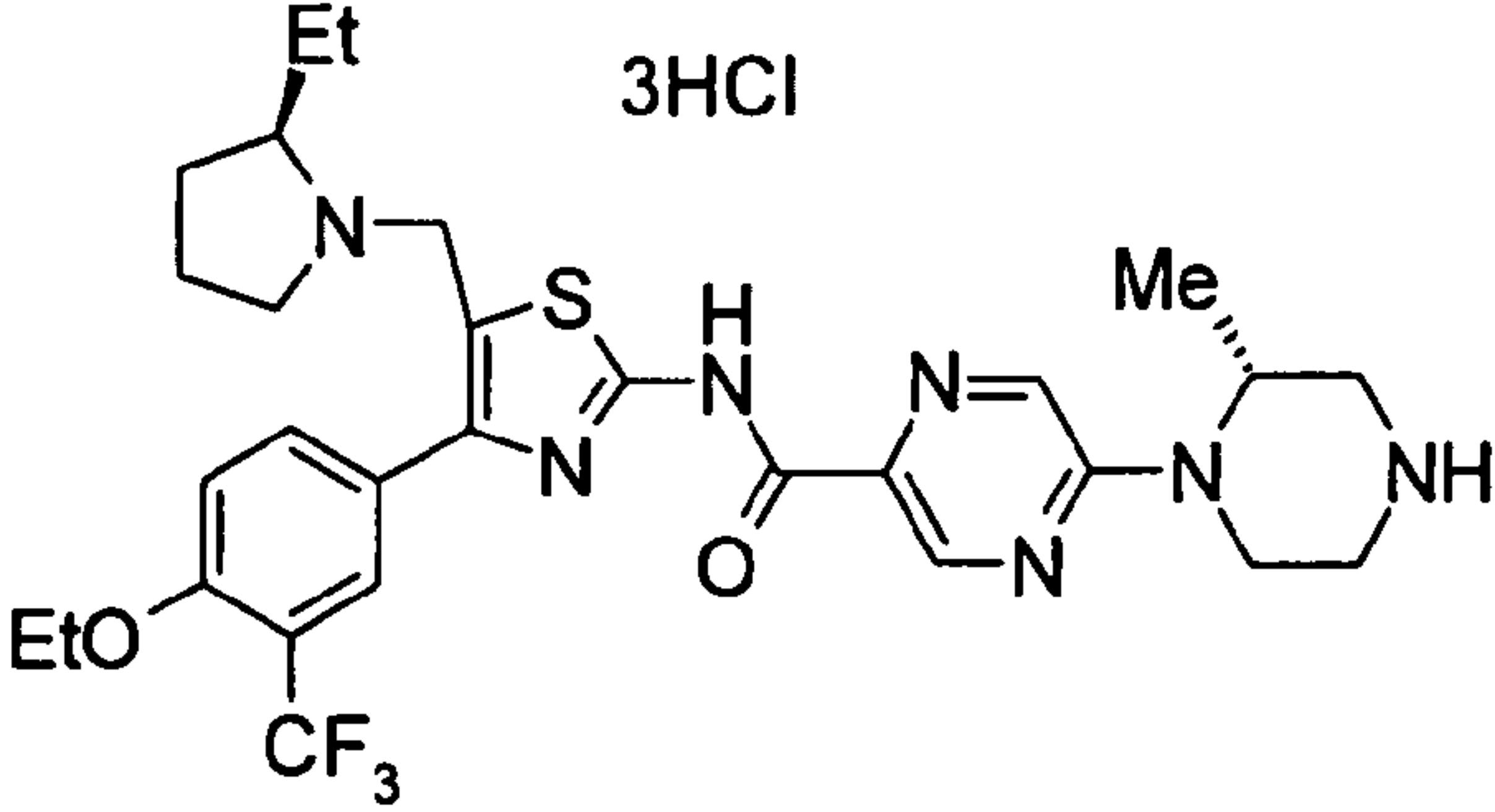
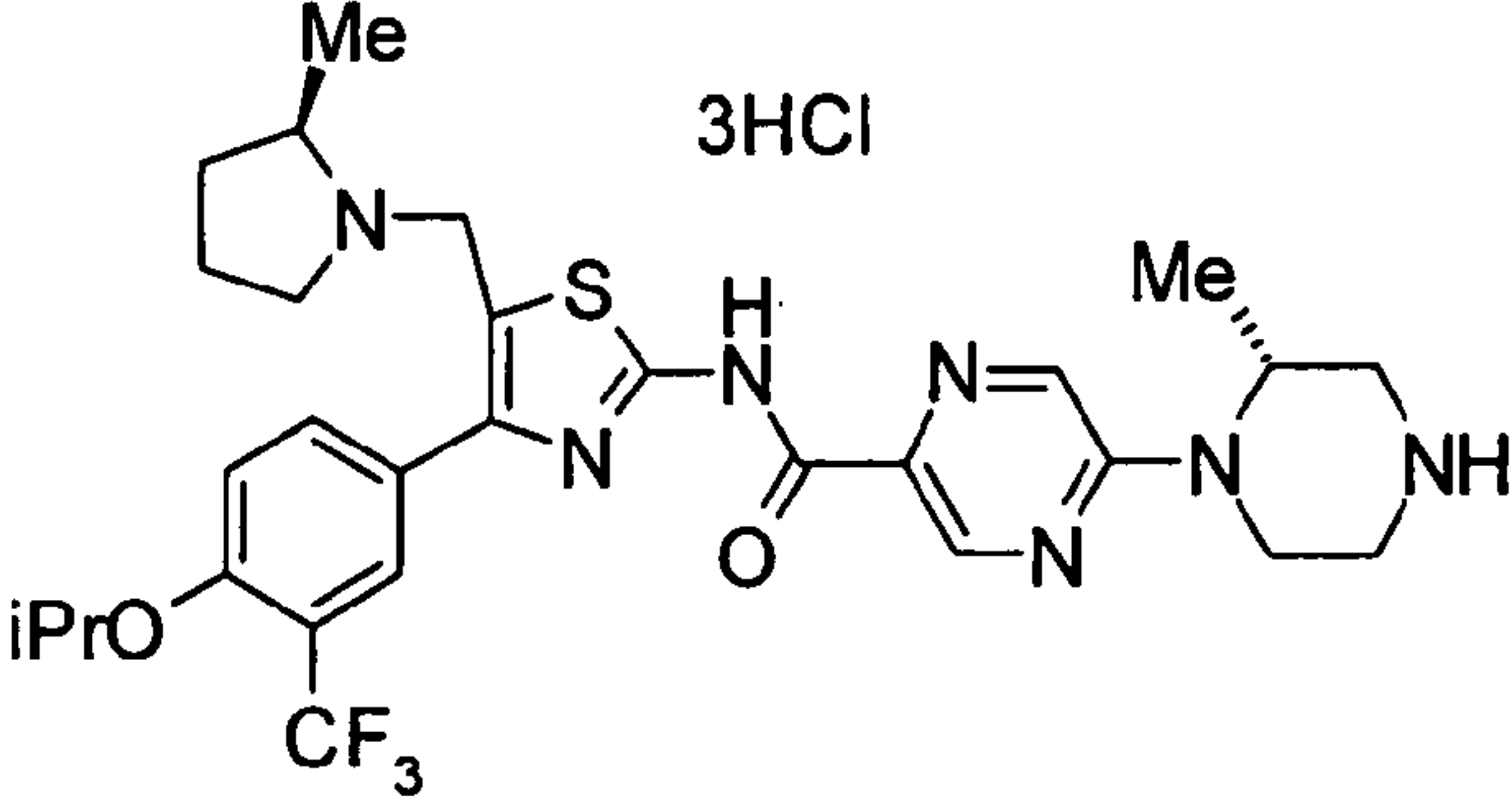
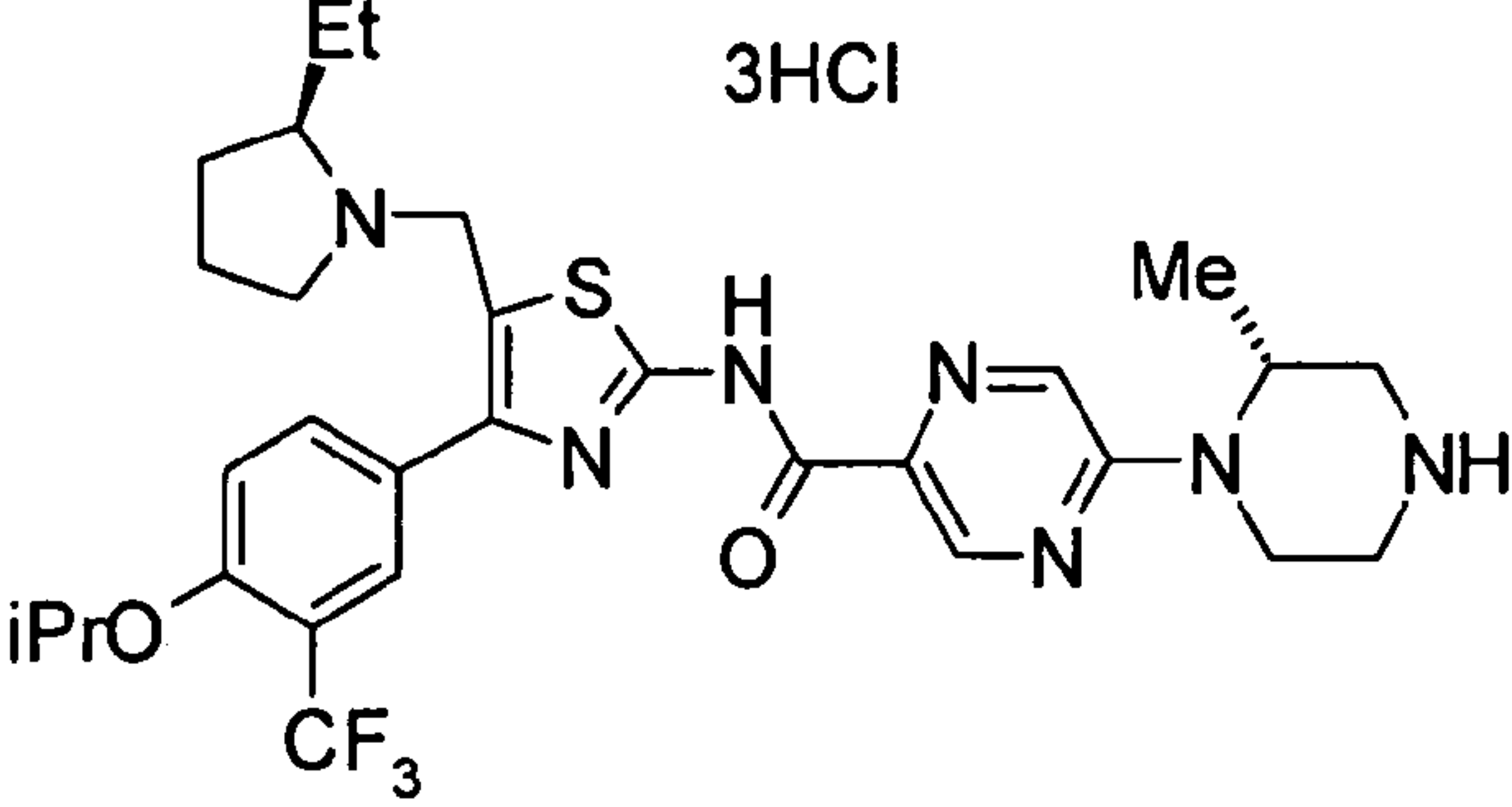
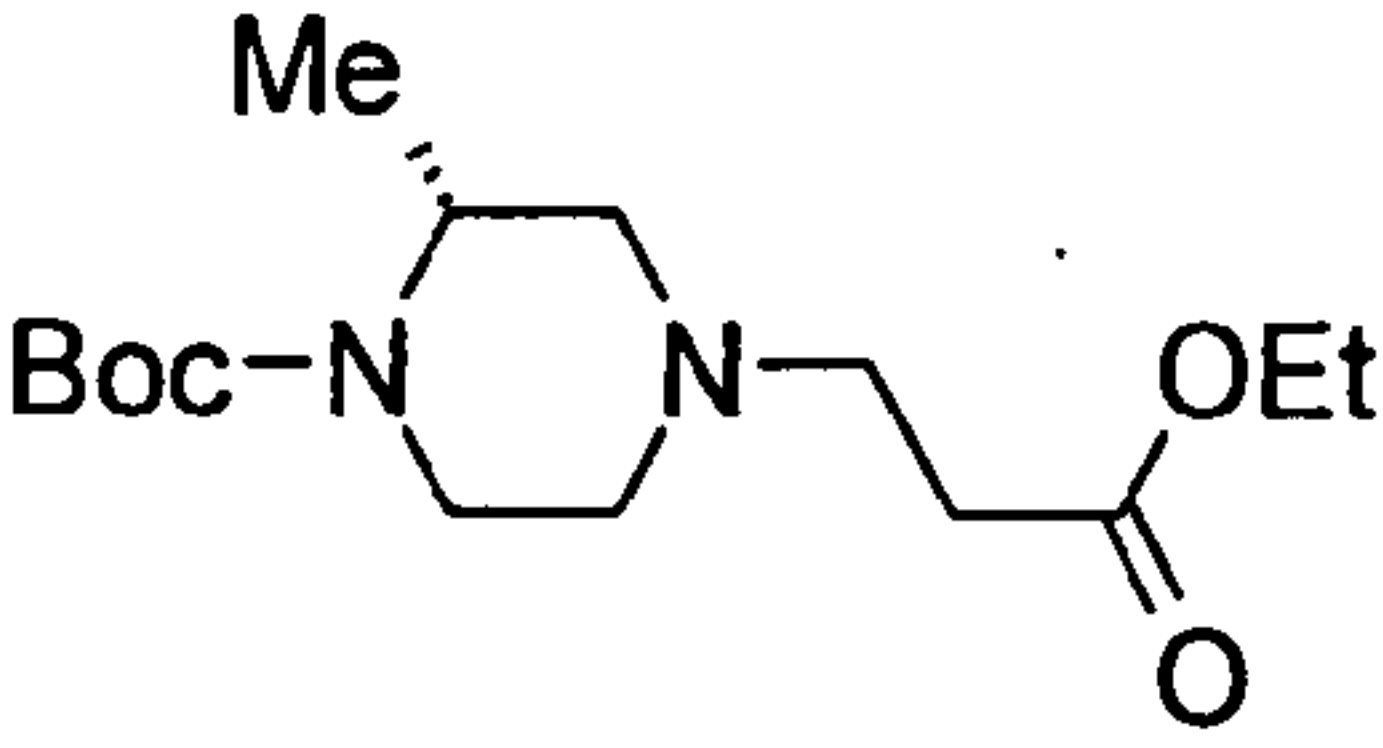
[0203]

[表60]

PEx	Structure
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

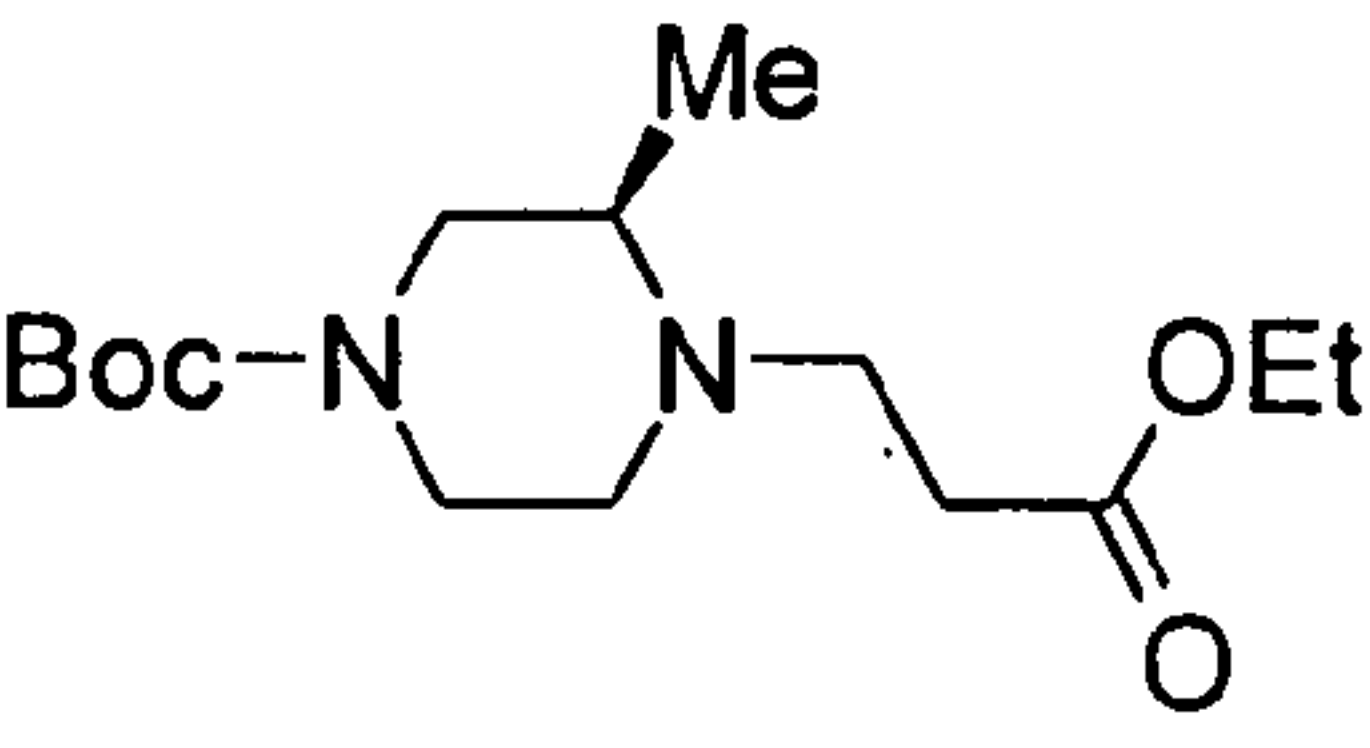
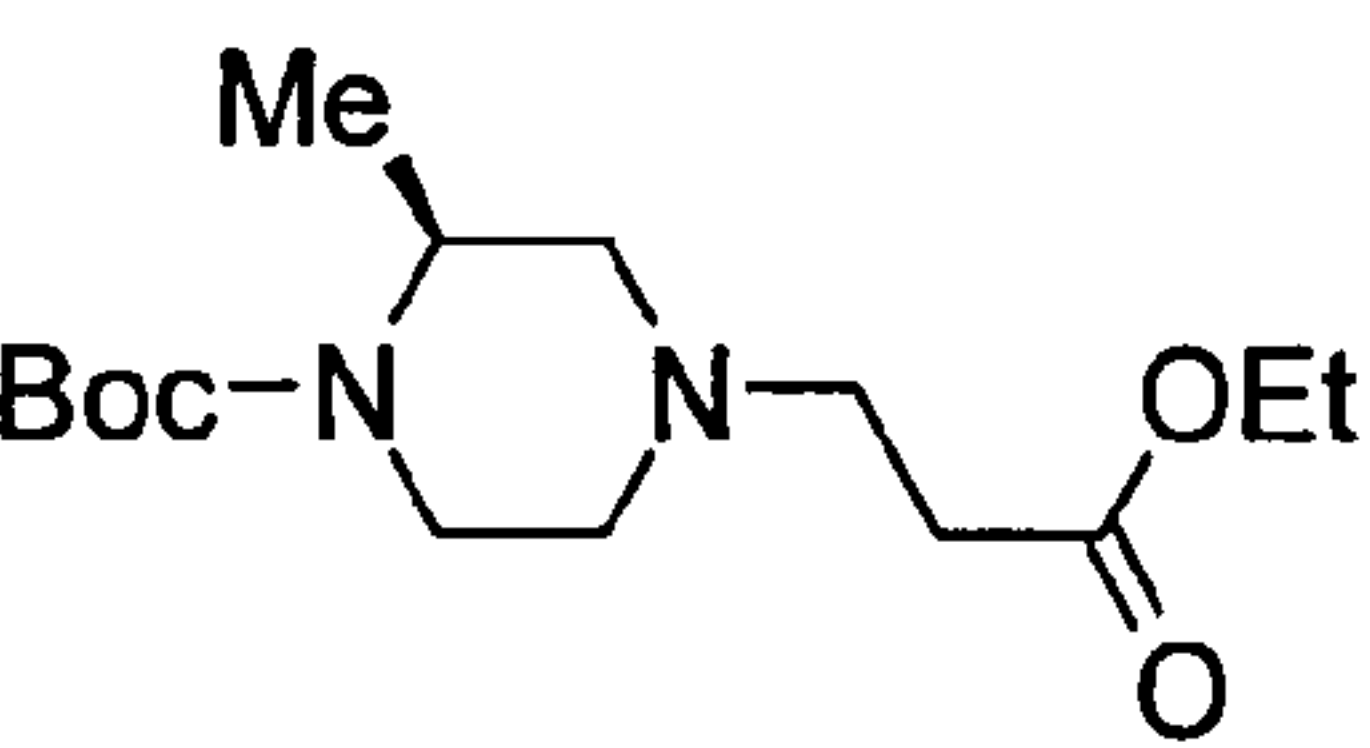
[0204]

[表61]

PEx	Structure
279	
280	
281	
282	
283	

[0205]

[表62]

PEx	Structure
284	 <chem>CCOC(=O)CN1CC[C@H](C)CC1C(=O)OC(=O)OC</chem>
285	 <chem>CCOC(=O)CN1CC[C@@H](C)CC1C(=O)OC(=O)OC</chem>

[0206]

[表63]

PEx	PSyn	Data
1	PEx1	ESI+: 500, 502
2	PEx2	APCI/ESI+: 488
3	PEx3	NMR-DMSO-d6: 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.76 (1H, s), 8.98 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.15 (1H, d, J = 1.3 Hz), 12.68 (1H, brs)
4	PEx4	ESI+: 265
5	PEx5	ESI+: 360
6	PEx6	ESI+: 374
7	PEx7	ESI+: 348
8	PEx8	ESI+: 564
9	PEx9	ESI+: 201
10	PEx10	ESI+: 100
11	PEx11	ESI+: 390
12	PEx12	ESI+: 418, 420
13	PEx13	ESI+: 377
14	PEx14	ESI+: 593, 595
15	PEx15	ESI+: 389
16	PEx16	ESI+: 402
17	PEx17	ESI+: 328
18	PEx18	ESI+: 618
19	PEx19	ESI+: 305
20	PEx20	ESI+: 313, 315
21	PEx21	ESI+: 664
22	PEx22	ESI+: 604
23	PEx23	ESI+: 233
24	PEx24	ESI+: 501
25	PEx25	ESI+: 650
26	PEx26	ESI+: 247
27	PEx27	ESI+: 200
28	PEx28	ESI+: 287
29	PEx29	ESI+: 521, 523
30	PEx30	ESI+: 263
31	PEx31	CI+: 195
32	PEx32	ESI+: 220

[0207]

[表64]

PEx	PSyn	Data
33	PEx33	ESI+: 219
34	PEx34	ESI+: 222
35	PEx35	ESI+: 250
36	PEx36	CI+: 256, 258
37	PEx37	ESI+: 247
38	PEx38	EI: 228
39	PEx39	APCI/ESI+: 167
40	PEx40	EI: 266, 268
41	PEx41	ESI+: 237
42	PEx42	ESI+: 311
43	PEx43	ESI+: 590
44	PEx44	ESI+: 378 [M+Na]+
45	PEx45	ESI+: 301
46	PEx1	ESI+: 512, 514
47	PEx1	ESI+: 512
48	PEx1	ESI+: 454
49	PEx1	ESI+: 512
50	PEx1	ESI+: 526, 528
51	PEx1	ESI+: 540, 542
52	PEx1	ESI+: 540, 542
53	PEx1	ESI+: 554 ,556
54	PEx1	ESI+: 516, 518
55	PEx1	ESI+: 500
56	PEx1	ESI+: 514, 516
57	PEx1	ESI+: 516, 518
58	PEx1	ESI+: 522
59	PEx1	ESI+: 496, 498
60	PEx1	ESI+: 522, 524
61	PEx1	ESI+: 536, 538
62	PEx1	ESI+: 496, 498
63	PEx1	ESI+: 540, 542
64	PEx1	ESI+: 530
65	PEx1	ESI+: 496
66	PEx1	ESI+: 548

[0208]

[表65]

PEx	PSyn	Data
67	PEx1	ESI+: 540
68	PEx2	ESI+: 468
69	PEx2	ESI+: 454, 456
70	PEx2	ESI+: 560, 562
71	PEx2	ESI+: 510, 512
72	PEx2	ESI+: 510, 512
73	PEx2	ESI+: 496, 498
74	PEx2	ESI+: 510, 512
75	PEx2	APCI/ESI+: 460
76	PEx2	ESI+: 588, 590
77	PEx2	APCI/ESI+: 498
78	PEx3	ESI+: 434, 436
79	PEx3	ESI+: 448, 450
80	PEx3	ESI+: 514, 516
81	PEx3	ESI+: 514, 516
82	PEx3	ESI+: 502, 504
83	PEx3	ESI+: 502, 504
84	PEx3	ESI+: 500, 502
85	PEx3	ESI+: 514, 516
86	PEx3	ESI+: 502, 504
87	PEx3	ESI+: 554, 556
88	PEx3	ESI+: 468, 470
89	PEx3	ESI+: 513, 515
90	PEx3	ESI+: 415, 417
91	PEx5	ESI+: 372
92	PEx5	ESI-: 312
93	PEx5	ESI+: 372
94	PEx5	ESI+: 376, 378
95	PEx5	ESI+: 360
96	PEx5	ESI+: 374
97	PEx5	ESI+: 400
98	PEx5	ESI+: 356
99	PEx5	ESI+: 382
100	PEx5	ESI+: 396

[0209]

[表66]

PEx	PSyn	Data
101	PEx5	ESI+: 356
102	PEx5	ESI+: 382
103	PEx5	NMR-DMSO-d6: 1.11 (3H, d, J = 6 Hz), 1.30-1.41 (1H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 14 Hz), 3.97 (3H, d, J = 2 Hz), 3.98 (1H, d, J = 14 Hz), 6.98 (2H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.02 (1H, dd, J = 13, 2 Hz)
104	PEx5	NMR-DMSO-d6: 1.14 (3H, d, J = 6 Hz), 1.30-1.42 (1H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.14 (1H, d, J = 14 Hz), 3.91 (3H, d, J = 1 Hz), 3.98 (1H, d, J = 14 Hz), 6.93 (2H, brs), 7.63 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.72 (1H, t, J = 2 Hz)
105	PEx5	NMR-DMSO-d6: 1.08 (3H, d, J = 6 Hz), 1.29-1.41 (1H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.22 (1H, d, J = 14 Hz), 3.96 (1H, d, J = 14 Hz), 6.96 (2H, brs), 7.42 (1H, t, J = 73 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2 Hz)
106	PEx5	ESI+: 400
107	PEx5	ESI+: 370
108	PEx5	ESI+: 370
109	PEx5	ESI+: 356
110	PEx5	ESI+: 370
111	PEx5	ESI+: 420, 422
112	PEx5	ESI+: 448, 450
113	PEx6	ESI+: 374
114	PEx6	ESI+: 362
115	PEx6	ESI+: 362
116	PEx7	ESI+: 376, 378
117	PEx7	ESI+: 360
118	PEx7	ESI+: 376
119	PEx7	ESI+: 392
120	PEx7	ESI+: 374
121	PEx7	ESI+: 414
122	PEx9	ESI+: 201

[0210]

[表67]

PEx	PSyn	Data
123	PEx9	ESI+: 201
124	PEx9	ESI+: 201
125	PEx9	ESI+: 187
126	PEx11	ESI+: 414
127	PEx11	ESI+: 356
128	PEx11	ESI+: 414
129	PEx11	ESI+: 416
130	PEx11	ESI+: 398
131	PEx11	ESI+: 424
132	PEx11	ESI+: 438
133	PEx11	ESI+: 398
134	PEx11	ESI+: 442
135	PEx11	ESI+: 424
136	PEx11	APCI/ESI+: 432
137	PEx11	APCI/ESI+: 398
138	PEx11	ESI+: 450
139	PEx11	ESI+: 442
140	PEx11	ESI+: 412
141	PEx11	ESI+: 412
142	PEx11	ESI+: 398
143	PEx11	ESI+: 412
144	PEx11	ESI+: 462, 464
145	PEx11	ESI+: 490, 492
146	PEx11	ESI+: 416
147	PEx11	ESI+: 416
148	PEx11	ESI+: 404
149	PEx11	ESI+: 404
150	PEx11	ESI+: 402
151	PEx18	ESI+: 632, 634
152	PEx11	ESI+: 418
153	PEx11	ESI+: 434
154	PEx11	ESI+: 416
155	PEx11	ESI+: 456
156	PEx12	ESI+: 418, 420

[0211]

[表68]

PEx	PSyn	Data
157	PEx13	ESI+: 389
158	PEx13	ESI+: 331
159	PEx13	ESI+: 389
160	PEx13	ESI+: 393
161	PEx13	ESI+: 359
162	PEx13	ESI+: 399
163	PEx13	ESI+: 373
164	PEx13	ESI+: 399
165	PEx13	APCI/ESI+: 407
166	PEx13	APCI/ESI+: 373
167	PEx13	ESI+: 425
168	PEx13	ESI+: 417
169	PEx13	ESI+: 437, 439
170	PEx13	ESI+: 393, 395
171	PEx14	ESI+: 593, 595
172	PEx16	ESI+: 402
173	PEx17	ESI+: 372
174	PEx17	ESI+: 386
175	PEx17	ESI+: 400
176	PEx17	ESI+: 400
177	PEx17	ESI+: 414
178	PEx17	ESI+: 294
179	PEx17	ESI+: 308
180	PEx17	ESI+: 314
181	PEx17	APCI/ESI+: 320
182	PEx17	APCI/ESI+: 348
183	PEx17	APCI/ESI+: 358, 360
184	PEx17	ESI+: 362
185	PEx17	ESI+: 373
186	PEx17	ESI+: 328, 330
187	PEx18	ESI-: 510
188	PEx18	ESI+: 526
189	PEx19	ESI+: 321
190	PEx19	ESI+: 317

[0212]

[表69]

PEx	PSyn	Data
191	PEx19	ESI+: 317
192	PEx19	ESI+: 259
193	PEx19	ESI+: 321
194	PEx19	ESI+: 317
195	PEx19	ESI+: 305
196	PEx19	ESI+: 287
197	PEx19	ESI+: 327
198	PEx19	ESI+: 301
199	PEx19	ESI+: 327
200	PEx19	ESI+: 335
201	PEx19	ESI+: 301
202	PEx19	ESI+: 353
203	PEx19	ESI+: 345
204	PEx19	ESI+: 365, 367
205	PEx20	NMR-DMSO-d6: 3.87 (3H, s), 8.01 (1H, s), 8.05 (2H, s)
206	PEx20	ESI+: 385
207	PEx20	ESI+: 399
208	PEx20	ESI+: 293
209	PEx20	ESI+: 313, 315
210	PEx20	APCI/ESI+: 319
211	PEx20	APCI/ESI+: 347
212	PEx20	APCI/ESI+: 357
213	PEx20	ESI+: 372
214	PEx21	NMR-DMSO-d6: 1.13-1.26 (9H, m), 1.34-1.45 (1H, m), 1.60-1.76 (2H, m), 1.90-2.12 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 2.45-2.70 (5H, m), 2.78-2.85 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.57 (1H, s)
215	PEx21	ESI-: 616
216	PEx22	ESI+: 604
217	PEx22	ESI+: 604
218	PEx24	ESI+: 541, 543

[0213]

[表70]

PEx	PSyn	Data
219	PEx24	ESI+: 523
220	PEx29	ESI+: 676
221	PEx29	ESI+: 666, 668
222	PEx29	ESI+: 666, 668
223	PEx29	ESI+: 652, 654
224	PEx29	ESI+: 652, 654
225	PEx29	ESI+: 666, 668
226	PEx29	ESI+: 664
227	PEx29	ESI+: 666, 668
228	PEx29	ESI+: 664
229	PEx29	ESI+: 690
230	PEx29	ESI+: 618, 620
231	PEx29	ESI+: 618
232	PEx29	ESI+: 664
233	PEx29	ESI+: 690
234	PEx29	ESI+: 618
235	PEx29	ESI+: 618
236	PEx29	ESI+: 710, 712
237	PEx29	ESI+: 632, 634
238	PEx29	ESI+: 632, 634
239	PEx29	ESI+: 738, 740
240	PEx29	ESI+: 752, 754
241	PEx29	ESI+: 752, 754
242	PEx29	ESI+: 752, 754
243	PEx29	ESI+: 738, 740
244	PEx29	ESI+: 724, 726
245	PEx29	ESI+: 724, 726
246	PEx29	ESI-: 519, 521
247	PEx29	ESI+: 664
248	PEx29	ESI+: 650
249	PEx29	ESI+: 663
250	PEx30	ESI+: 245
251	PEx30	ESI+: 279
252	PEx30	ESI+: 279, 281

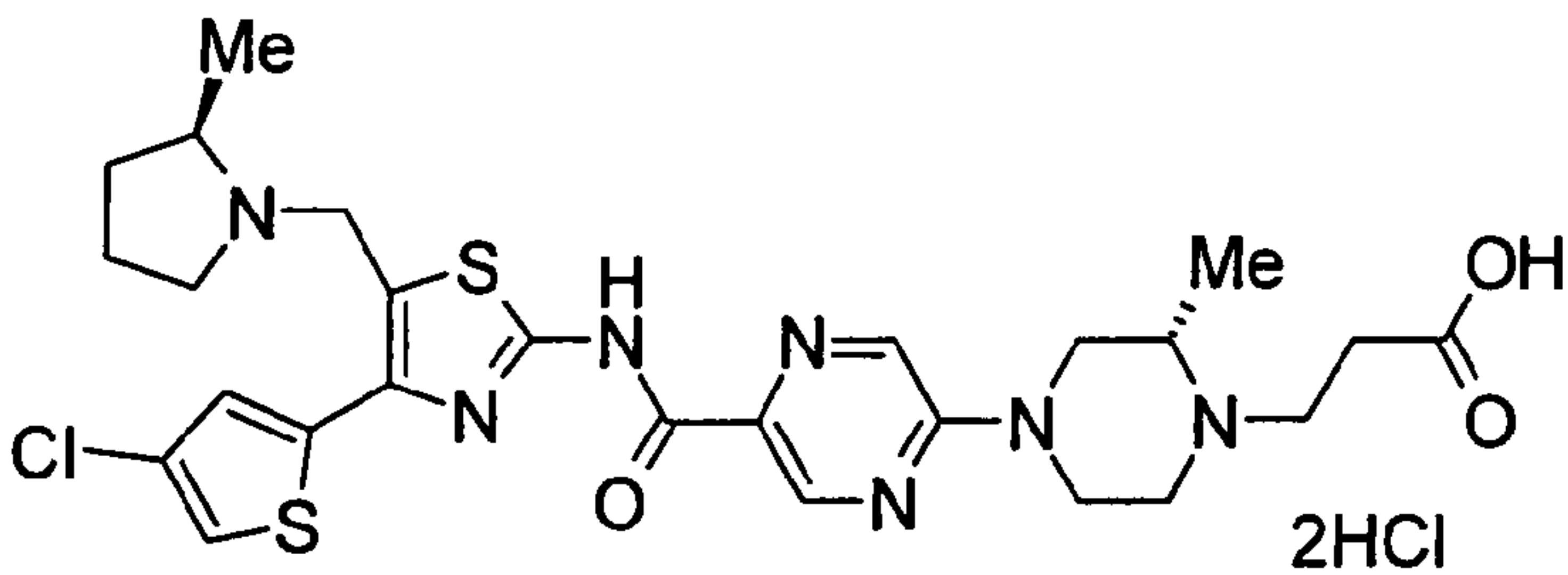
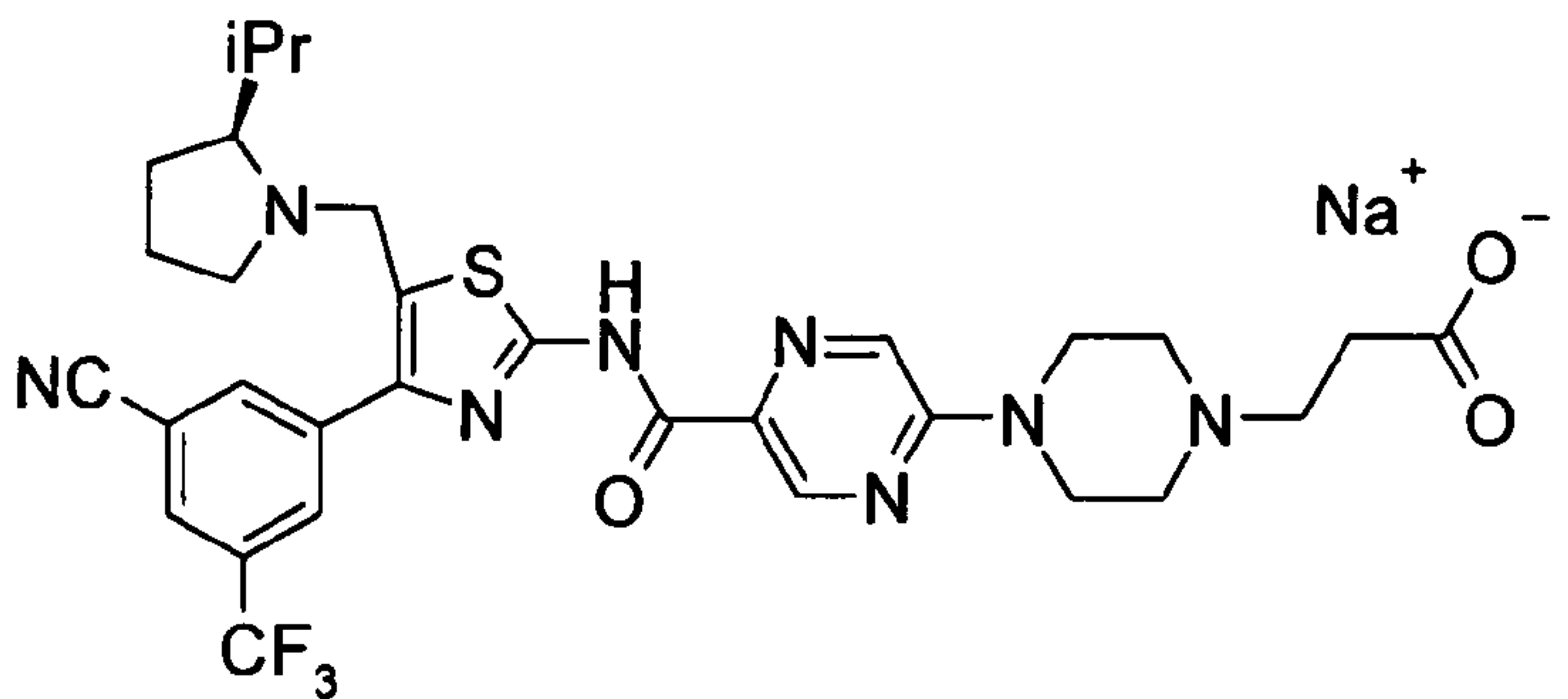
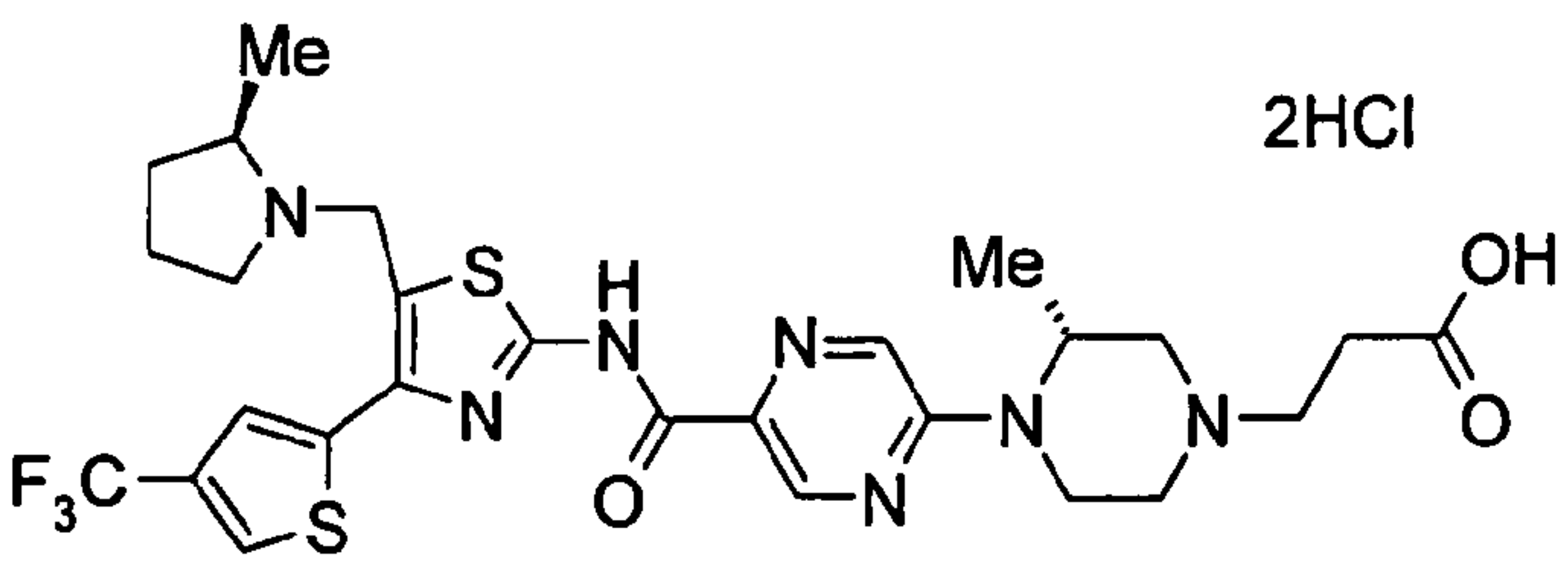
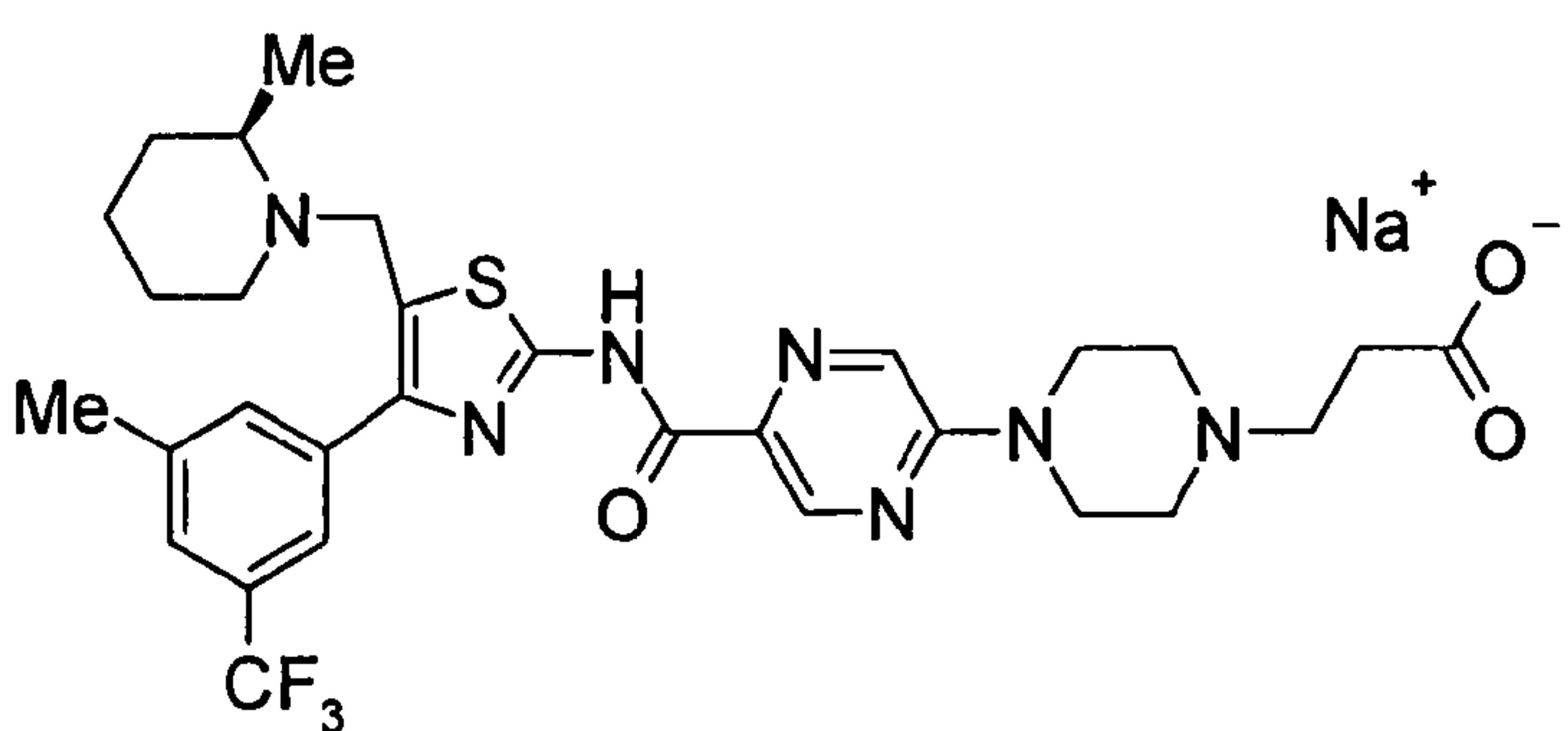
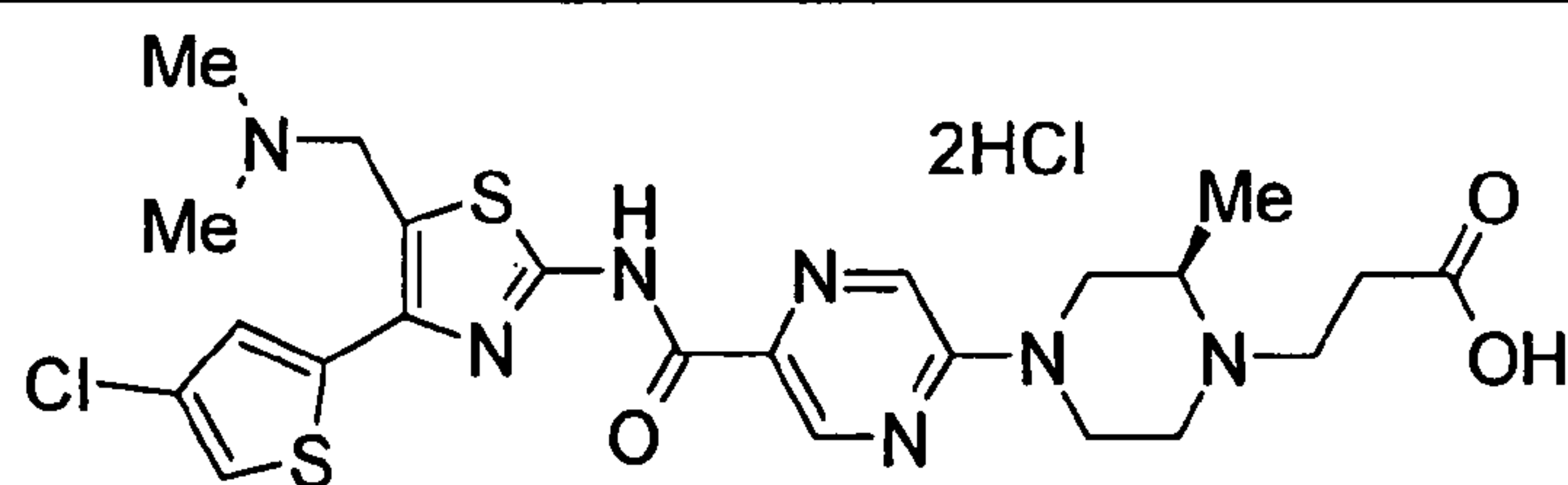
[0214]

[表71]

PEx	PSyn	Data
253	PEx30	ESI+: 263
254	PEx30	ESI+: 275
255	PEx30	ESI+: 275
256	PEx30	ESI+: 303
257	PEx30	ESI+: 303
258	PEx30	ESI+: 259, 261
259	PEx30	ESI+: 275
260	PEx30	ESI+: 285
261	PEx30	ESI+: 293
262	PEx30	ESI+: 275
263	PEx30	ESI+: 289
264	PEx30	ESI+: 285
265	PEx30	ESI+: 259
266	PEx30	ESI+: 323, 325
267	PEx30	ESI+: 197
268	PEx30	ESI+: 217, 219
269	PEx30	APCI/ESI+: 223
270	PEx30	APCI/ESI+: 251
271	PEx30	ESI+: 211
272	PEx30	ESI+: 233
273	PEx30	ESI+: 251, 253
274	PEx30	APCI/ESI+: 261, 263
275	PEx30	ESI+: 276
276	PEx38	EI: 228
277	PEx40	ESI+: 155
278	PEx40	EI: 194, 196
279	PEx41	EI: 202
280	PEx43	ESI+: 604
281	PEx43	ESI+: 604
282	PEx43	ESI+: 618
283	PEx45	ESI+: 301
284	PEx45	ESI+: 301
285	PEx45	ESI+: 301

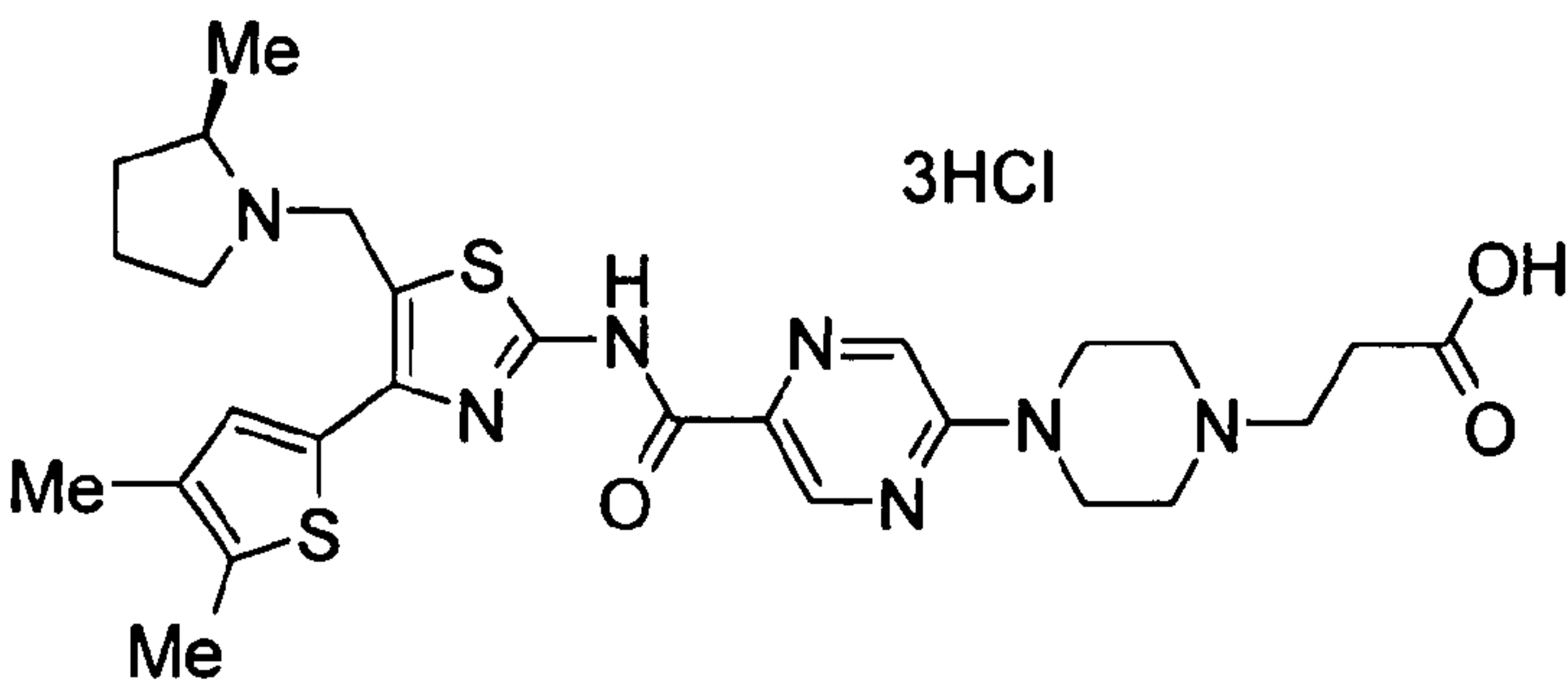
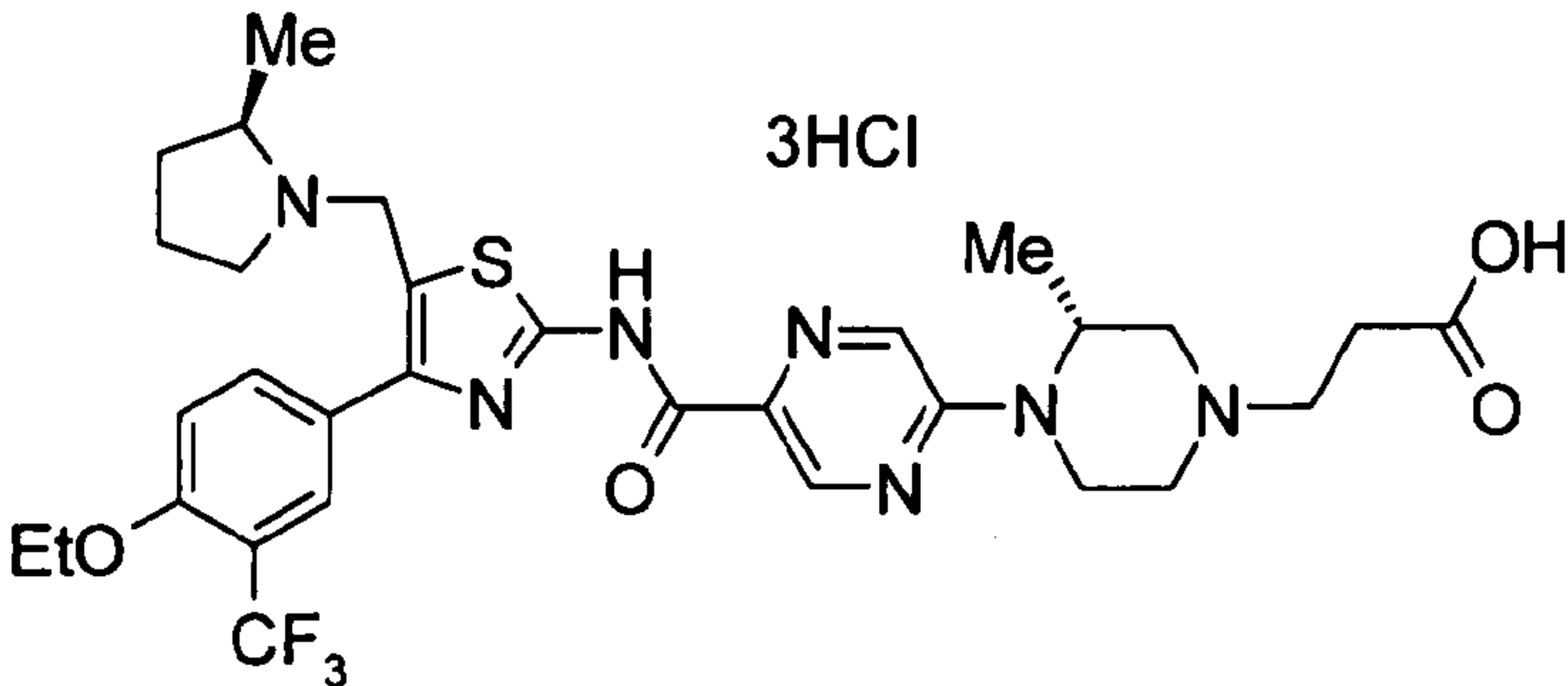
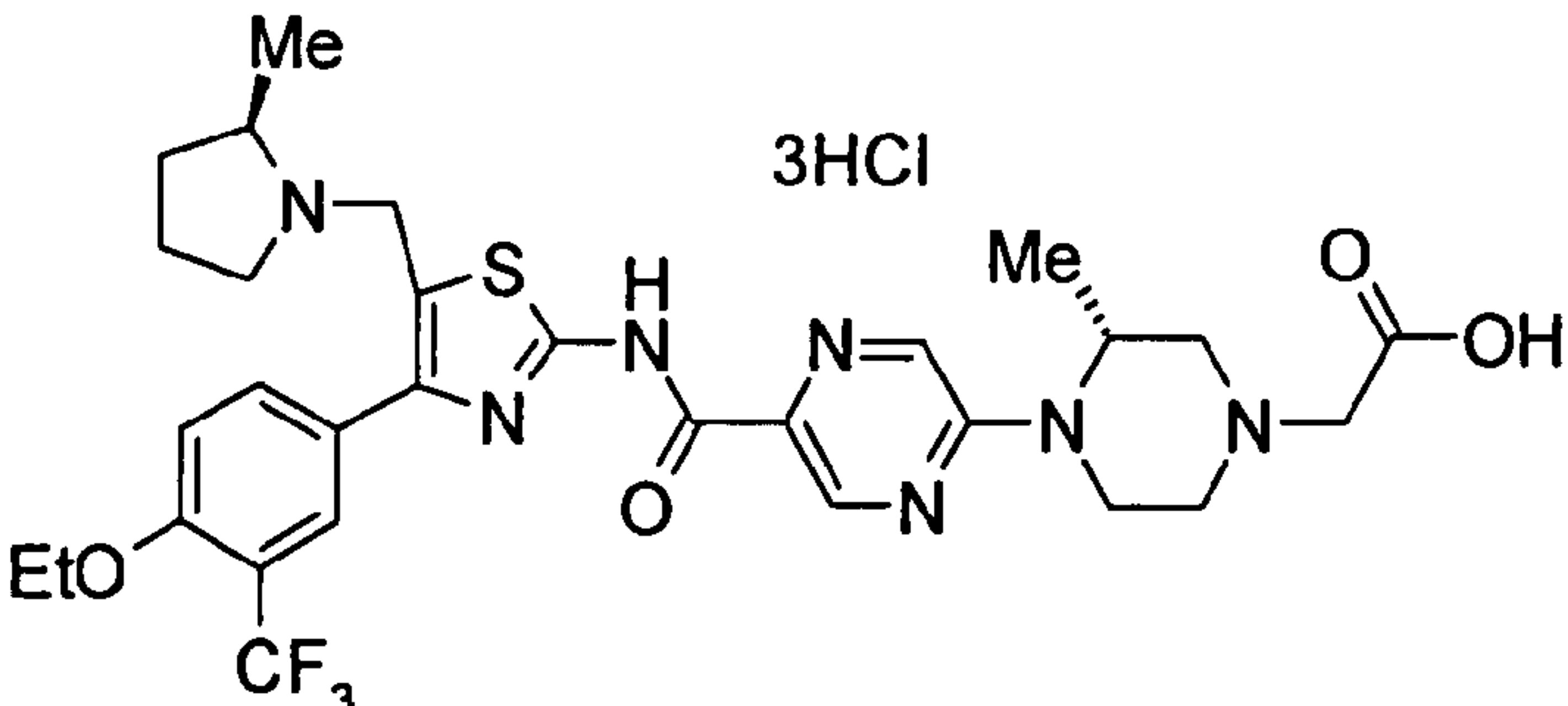
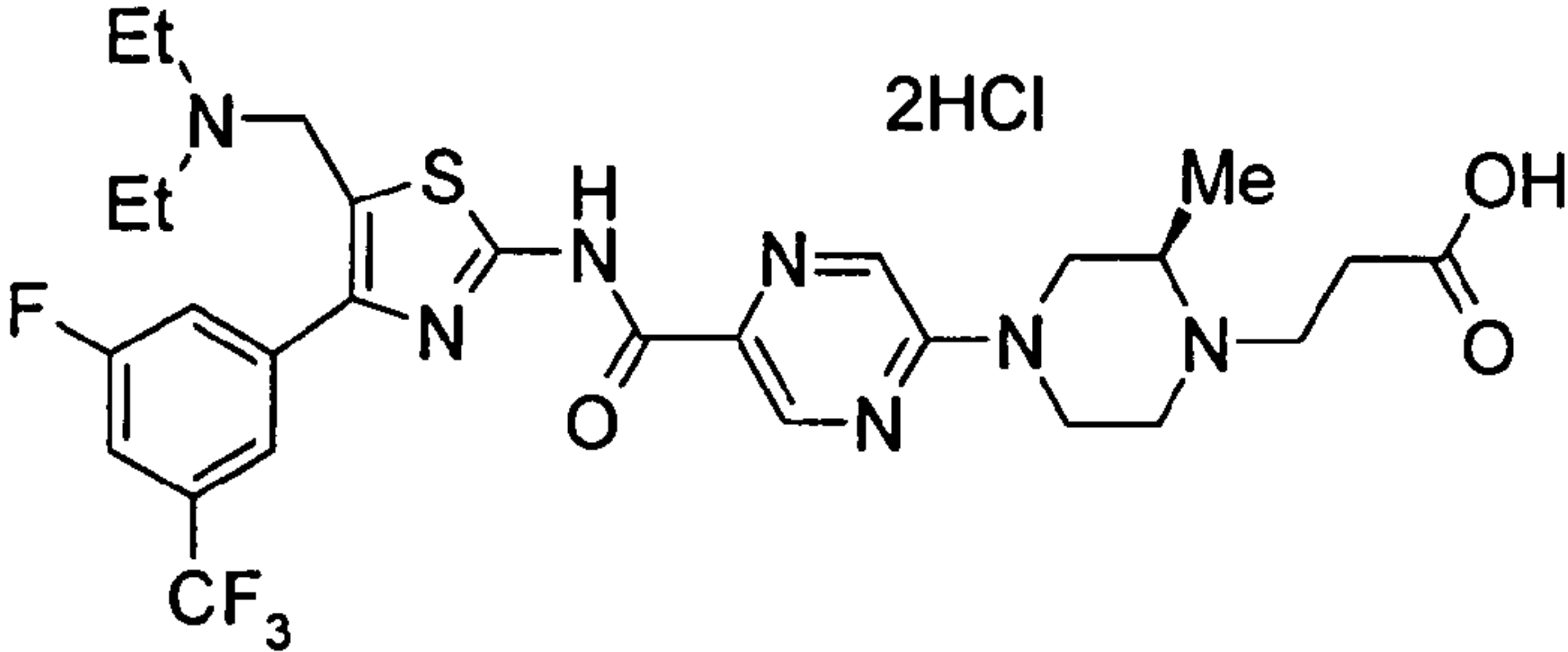
[0215]

[表72]

Ex	Structure
1	
2	
3	
4	
5	

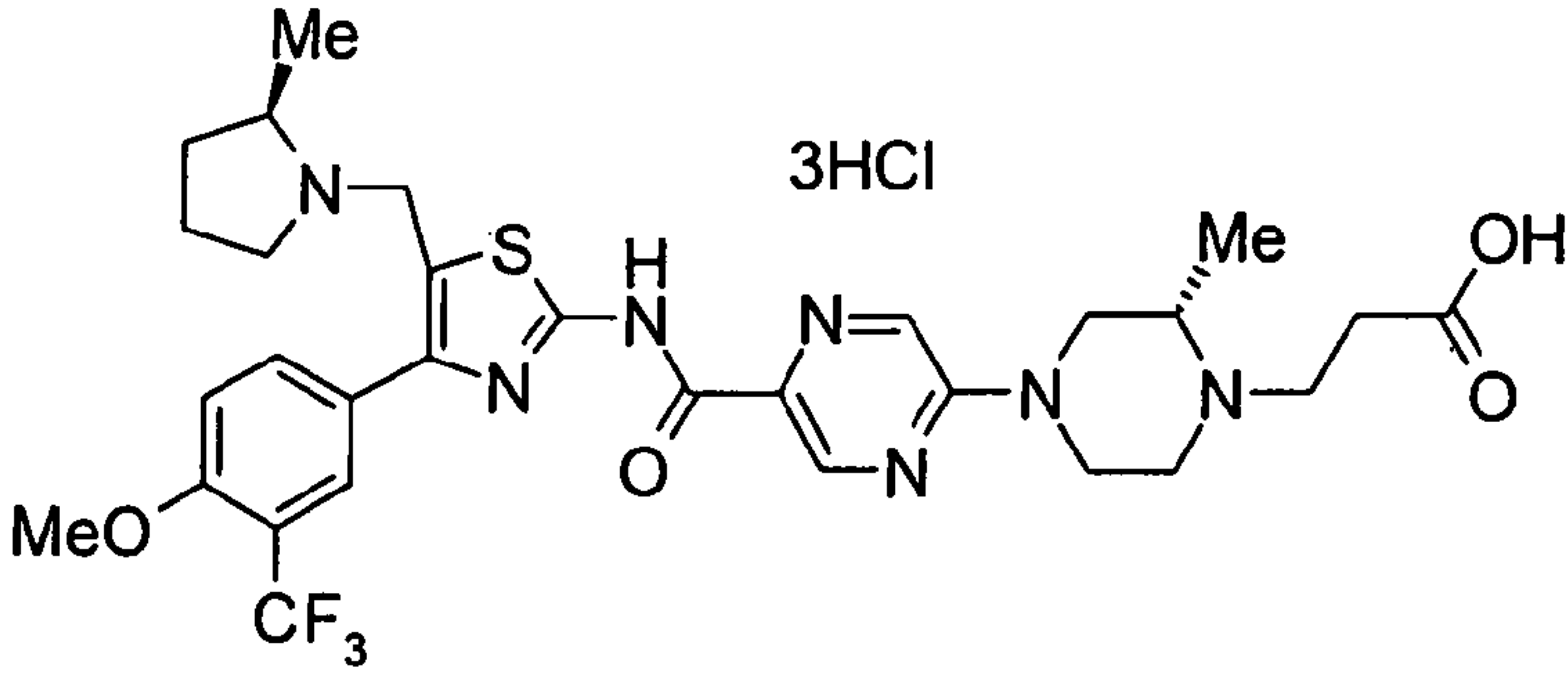
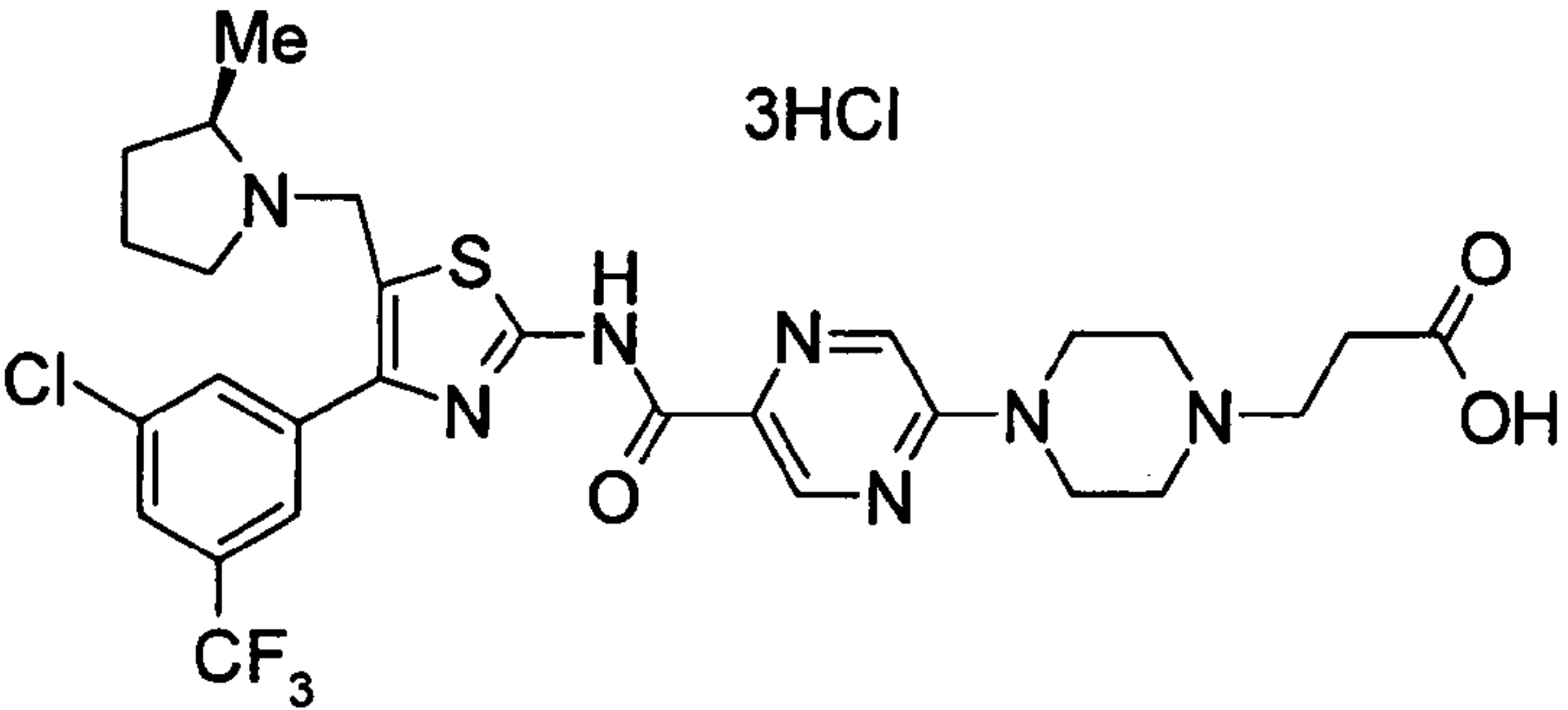
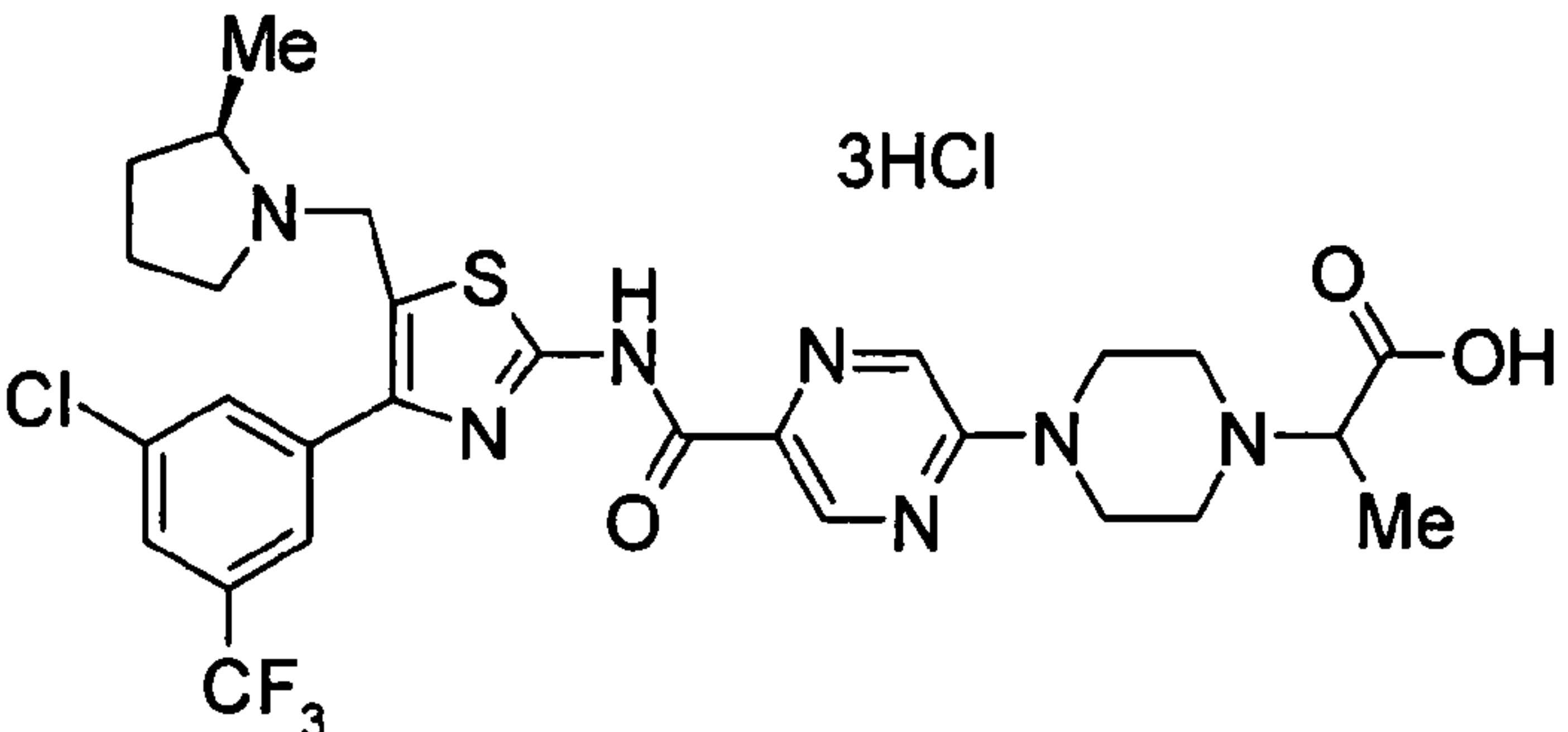
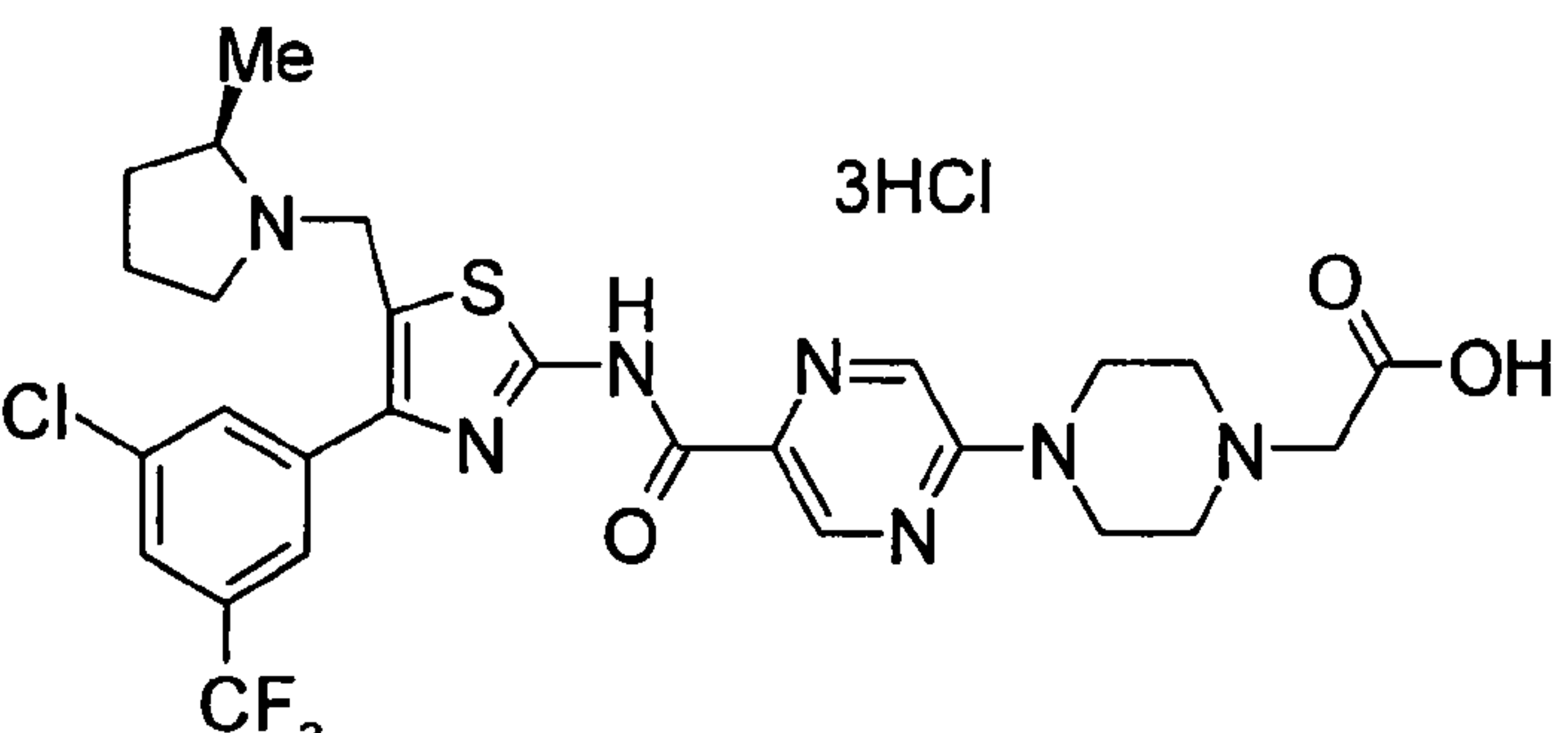
[0216]

[表73]

Ex	Structure
6	
7	
8	
9	

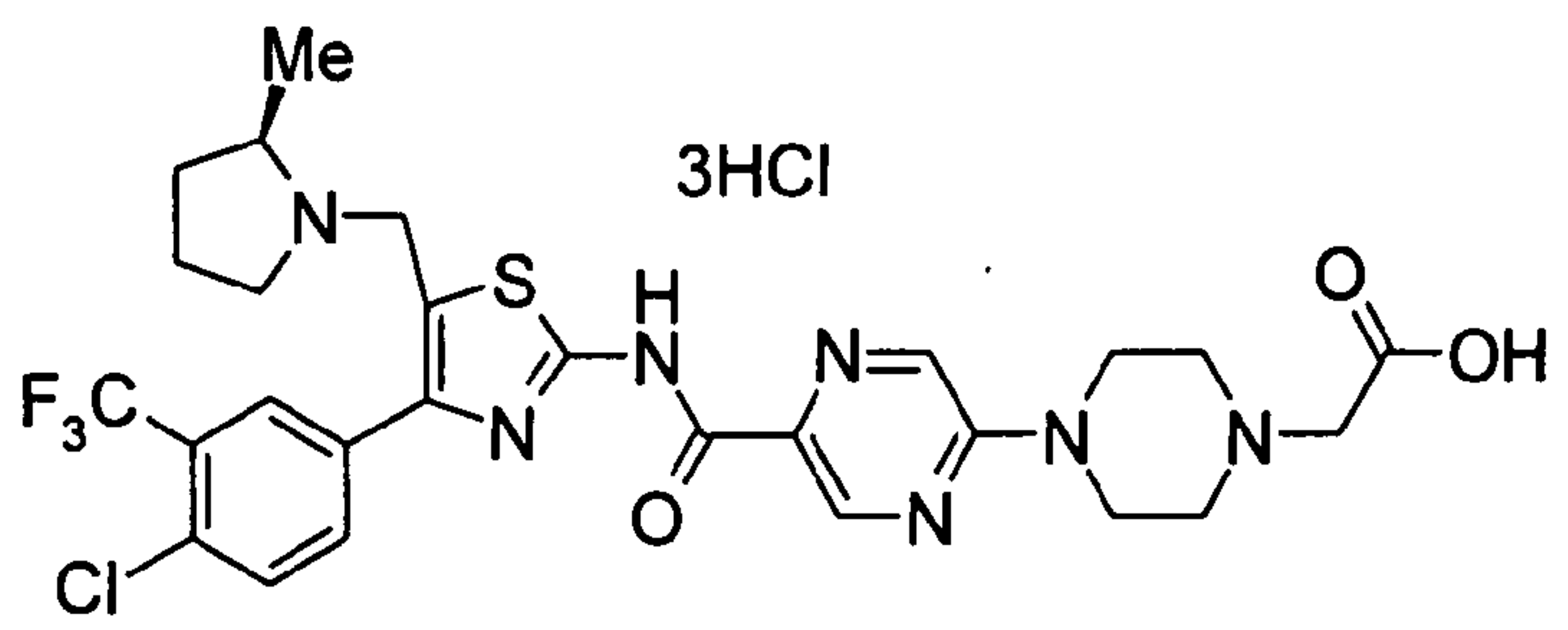
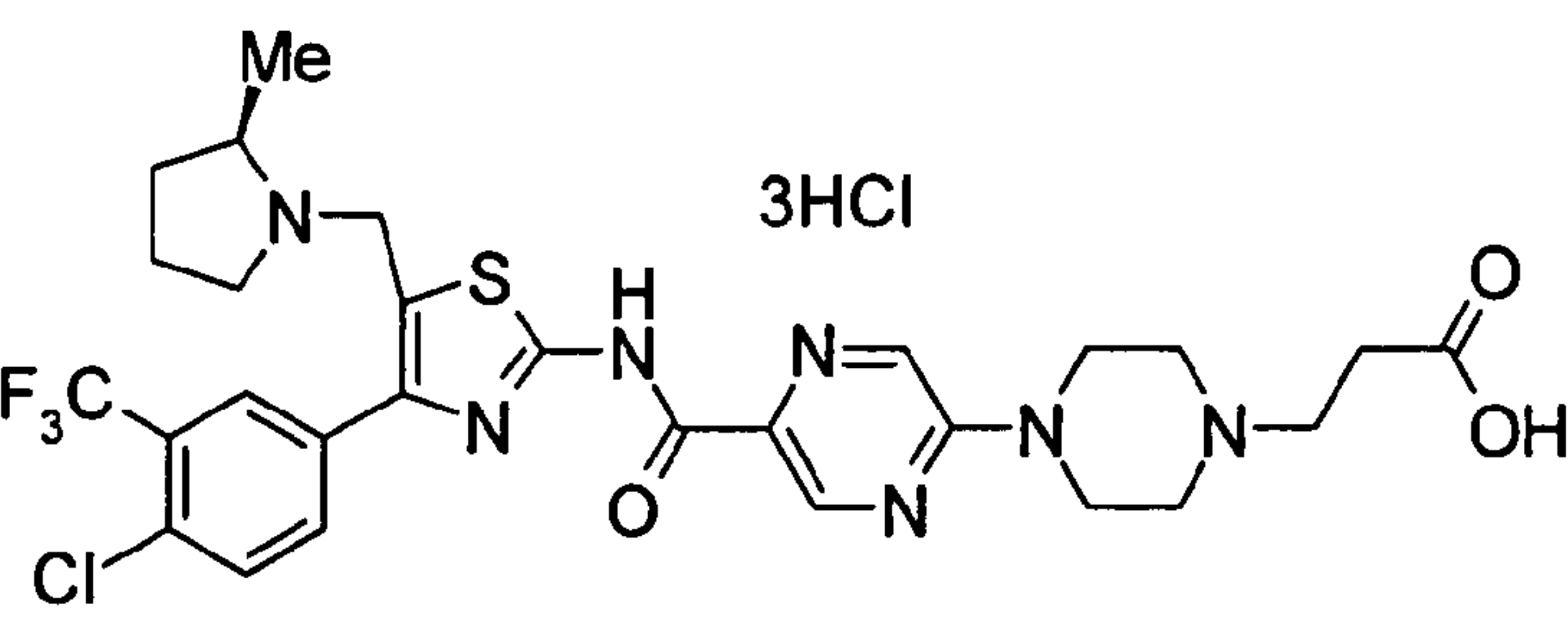
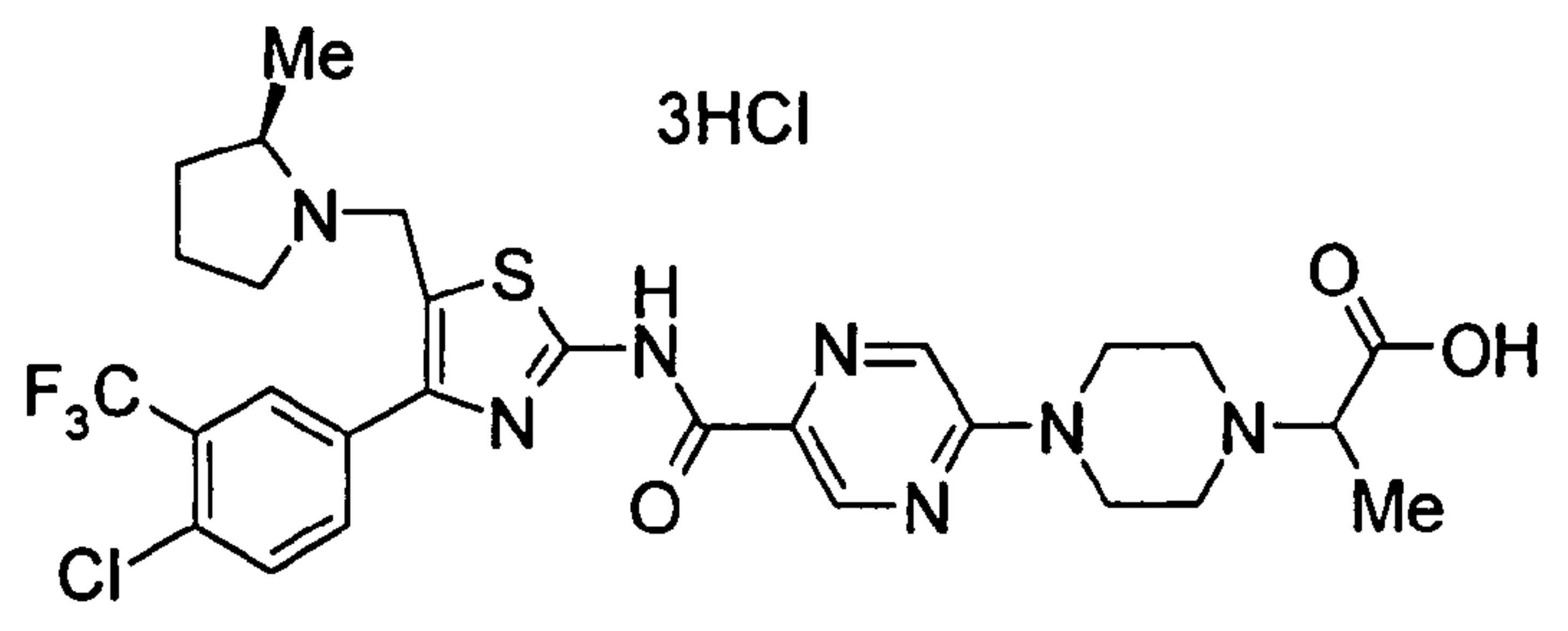
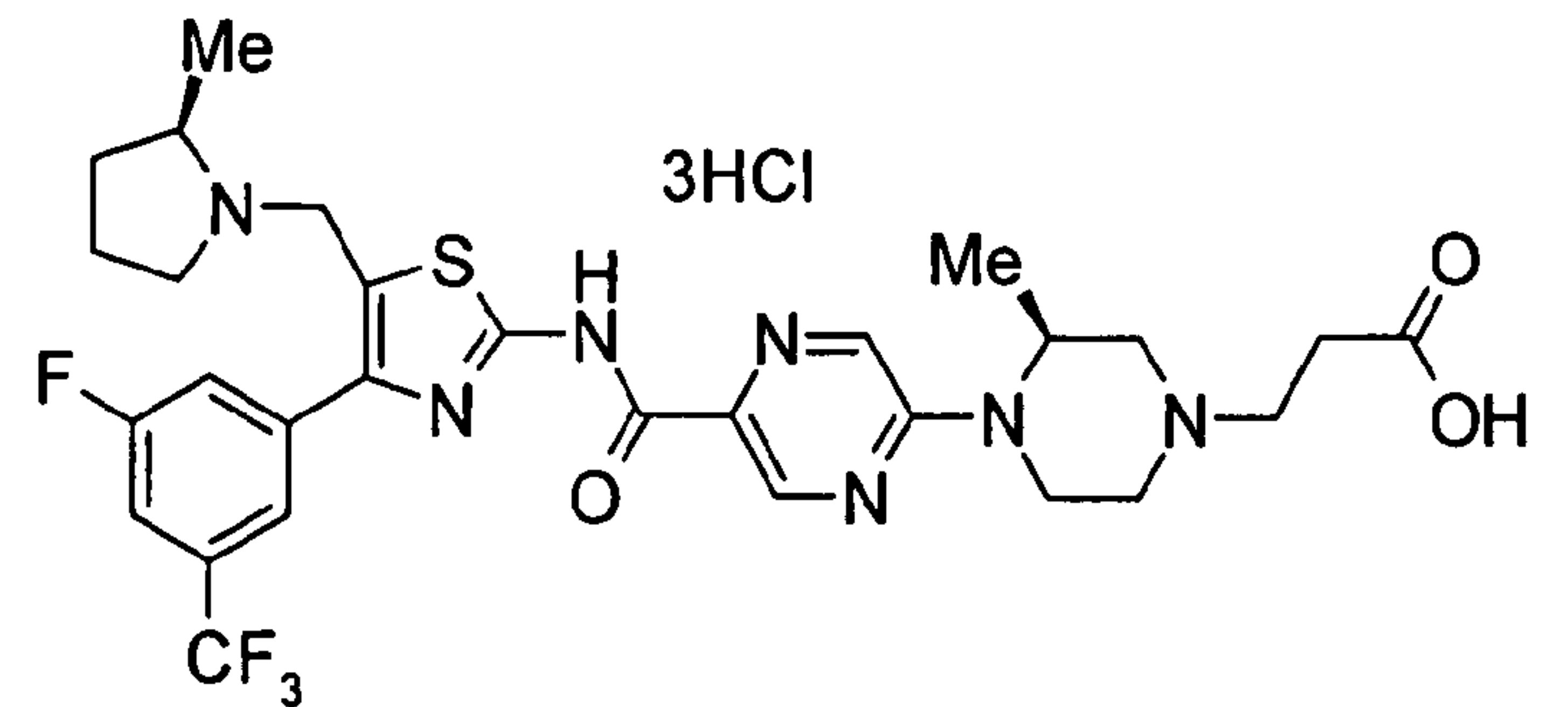
[0217]

[表74]

Ex	Structure
10	
11	
12	
13	

[0218]

[表75]

Ex	Structure
14	 <chem>C[C@H](CNCCCC)C1=NC(=C(NC(=O)c2ncnc3c2N4CCN(C)CC4C(=O)O)c5ccnc53)c1Cc1ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c1.ClClCl</chem>
15	 <chem>C[C@H](CNCCCC)C1=NC(=C(NC(=O)c2ncnc3c2N4CCN(C)CC4C(=O)O)c5ccnc53)c1Cc1ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c1.ClClCl</chem>
16	 <chem>C[C@H](CNCCCC)C1=NC(=C(NC(=O)c2ncnc3c2N4CCN(C)CC4C(=O)O)c5ccnc53)c1Cc1ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c1.ClClCl</chem>
17	 <chem>C[C@H](CNCCCC)C1=NC(=C(NC(=O)c2ncnc3c2N4CCN(C)CC4C(=O)O)c5ccnc53)c1Cc1ccc(C(F)(F)F)c(F)c1.ClClCl</chem>

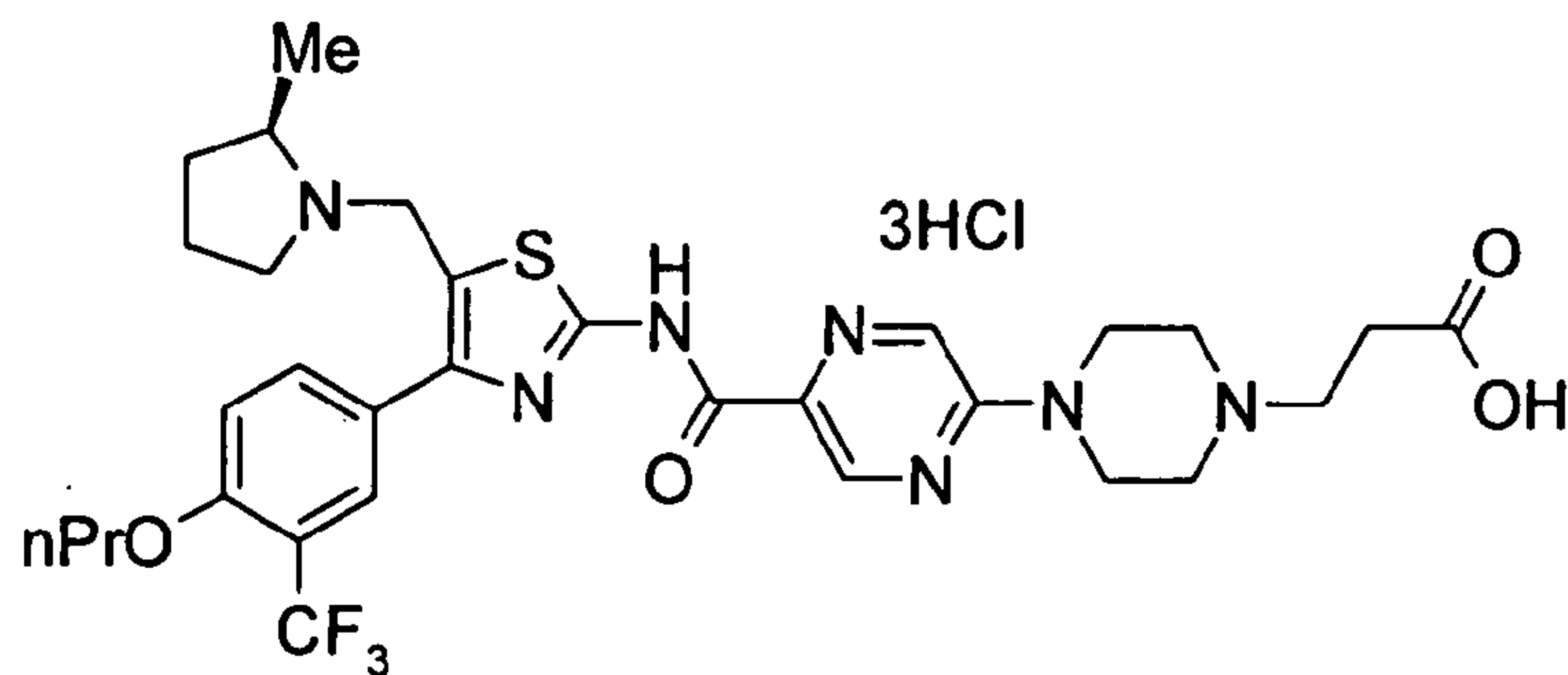
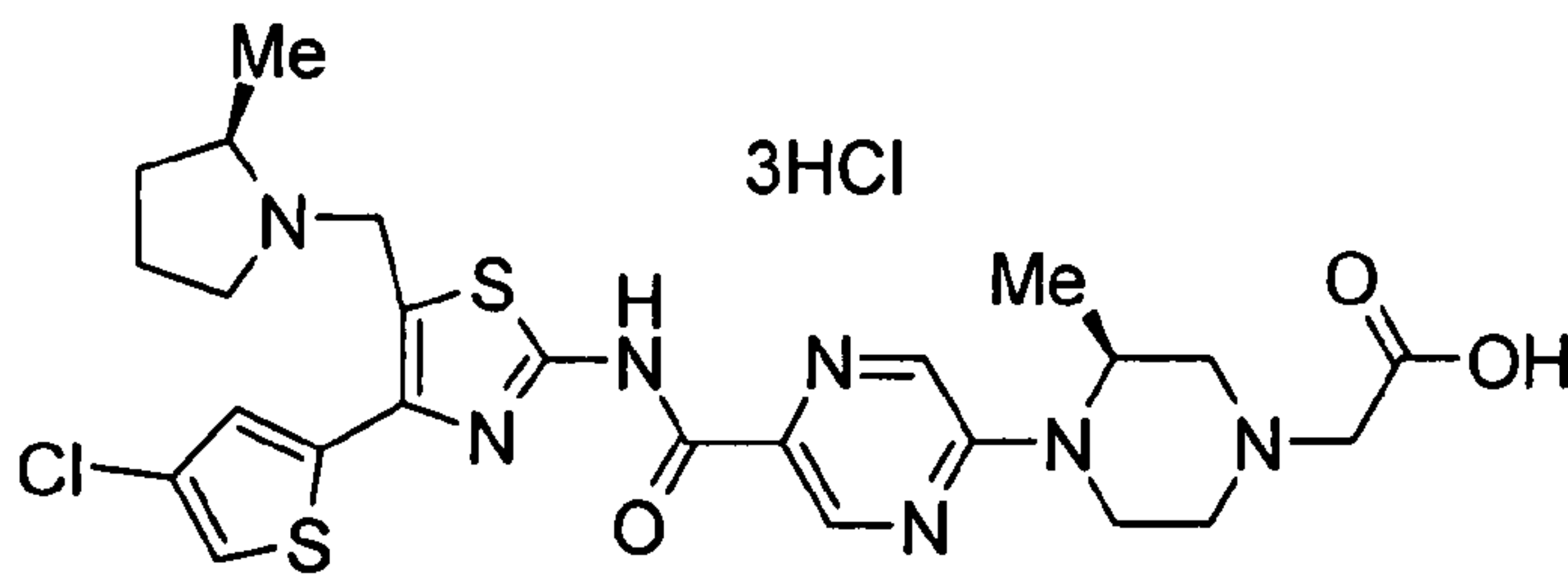
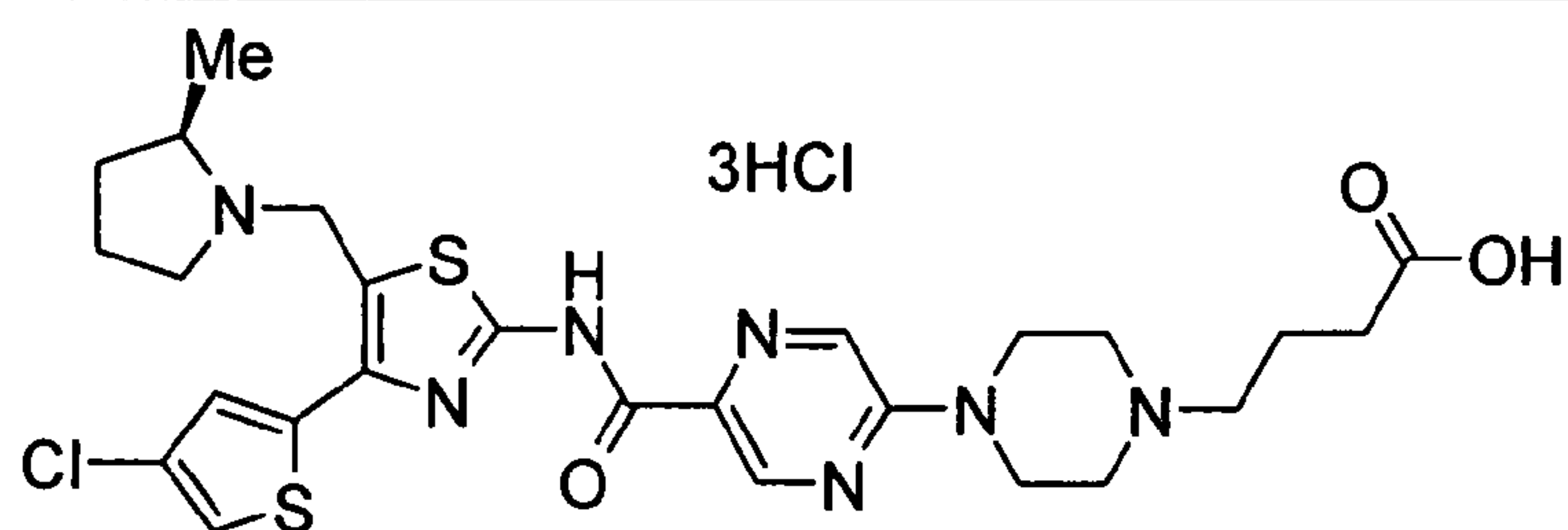
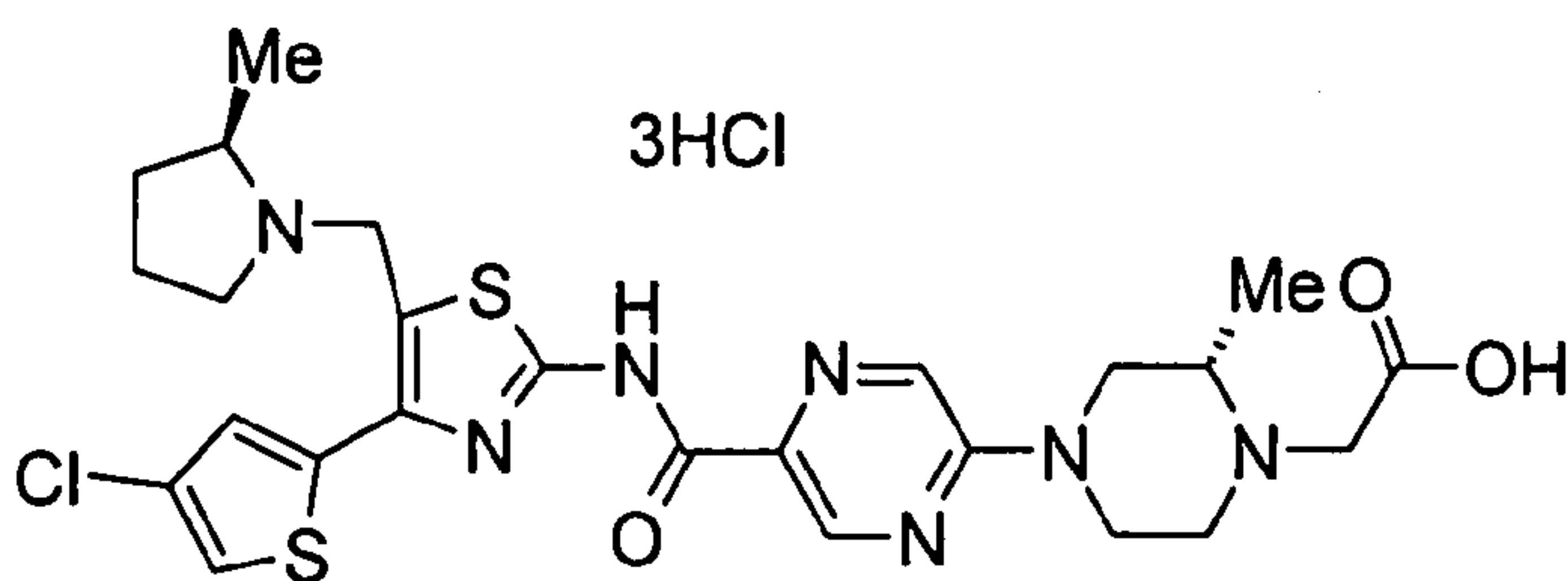
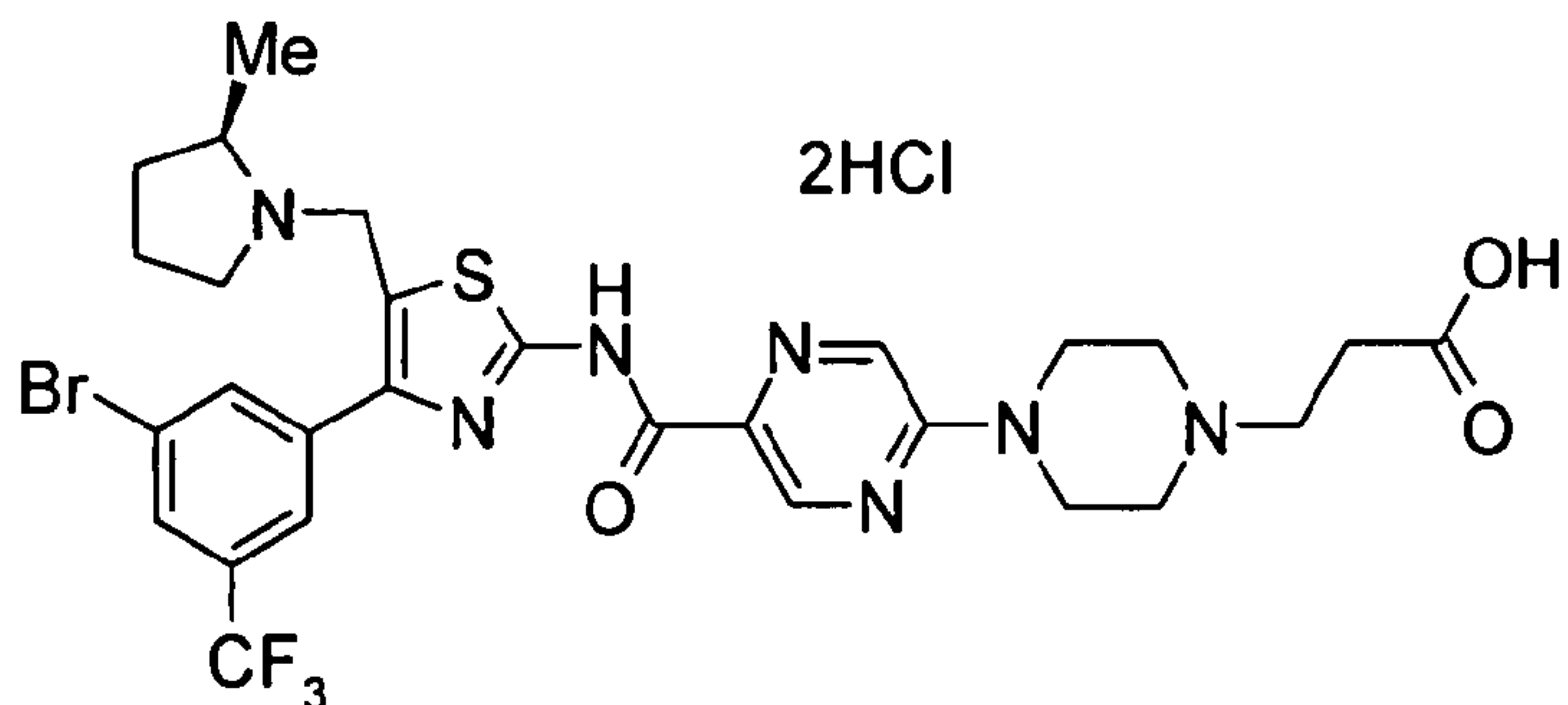
[0219]

[表76]

Ex	Structure
18	 <chem>CC(C(=O)O)N1CCN(C1c2ncnc3c2C(=O)Nc4nc(CCN5CC[C@H](C5)c6ccc(OC)c(C(F)(F)F)c6)n4)C3</chem>
19	 <chem>CC(C(=O)O)CN1CCN(C1c2ncnc3c2C(=O)Nc4nc(CCN5CC[C@H](C5)c6cc(Cl)cs6)n4)C3</chem>
20	 <chem>CC(C(=O)O)CN1CCN(C1c2ncnc3c2C(=O)Nc4nc(CCN5CC[C@H](C5)c6cc(Cl)cs6)n4)C3</chem>
21	 <chem>CC(C(=O)O)CN1CCN(C1c2ncnc3c2C(=O)Nc4nc(CCN5CC[C@H](C5)c6ccc(F)c(C(F)(F)F)c6)n4)C3</chem>
22	 <chem>CC(C(=O)O)CN1CCN(C1c2ncnc3c2C(=O)Nc4nc(CCN5CC[C@H](C5)c6cc(Cl)cs6)n4)C3</chem>

[0220]

[表77]

Ex	Structure
23	
24	
25	
26	
27	

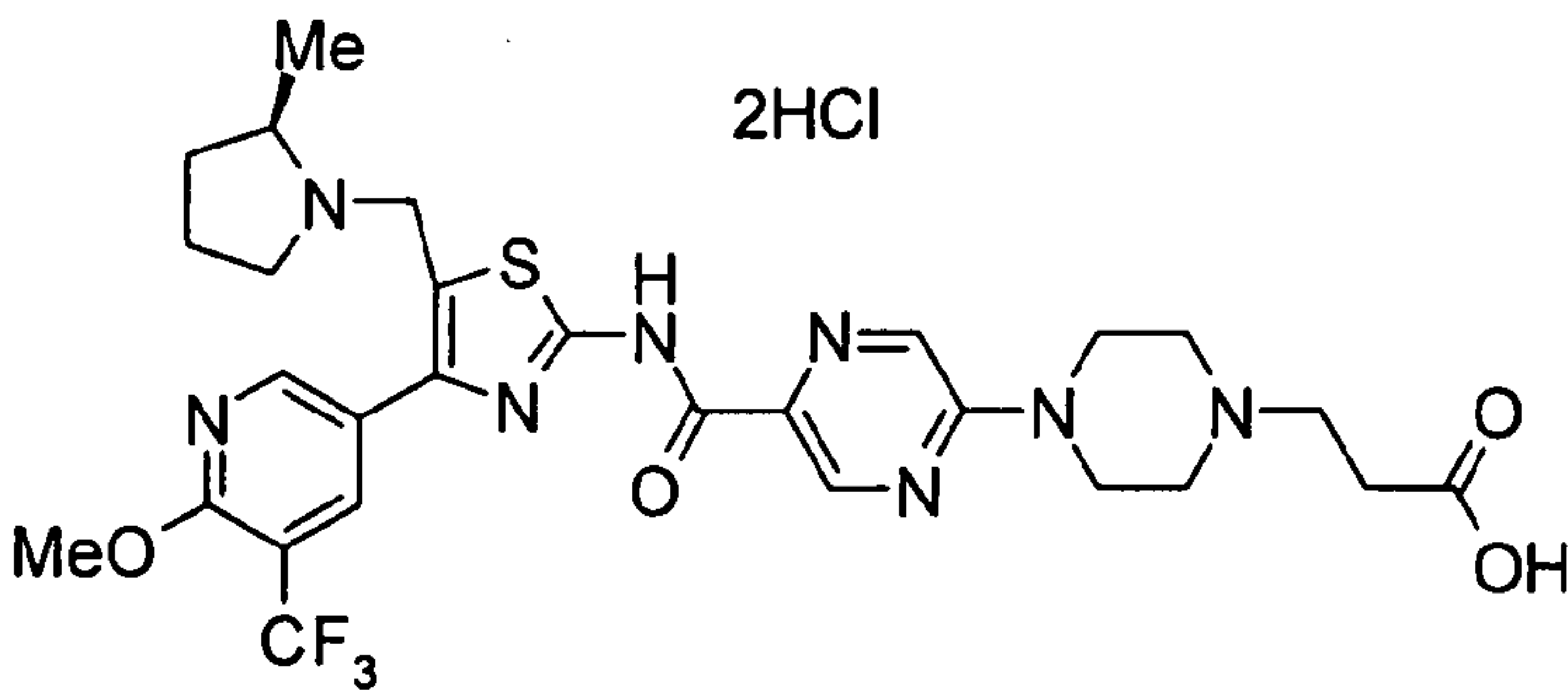
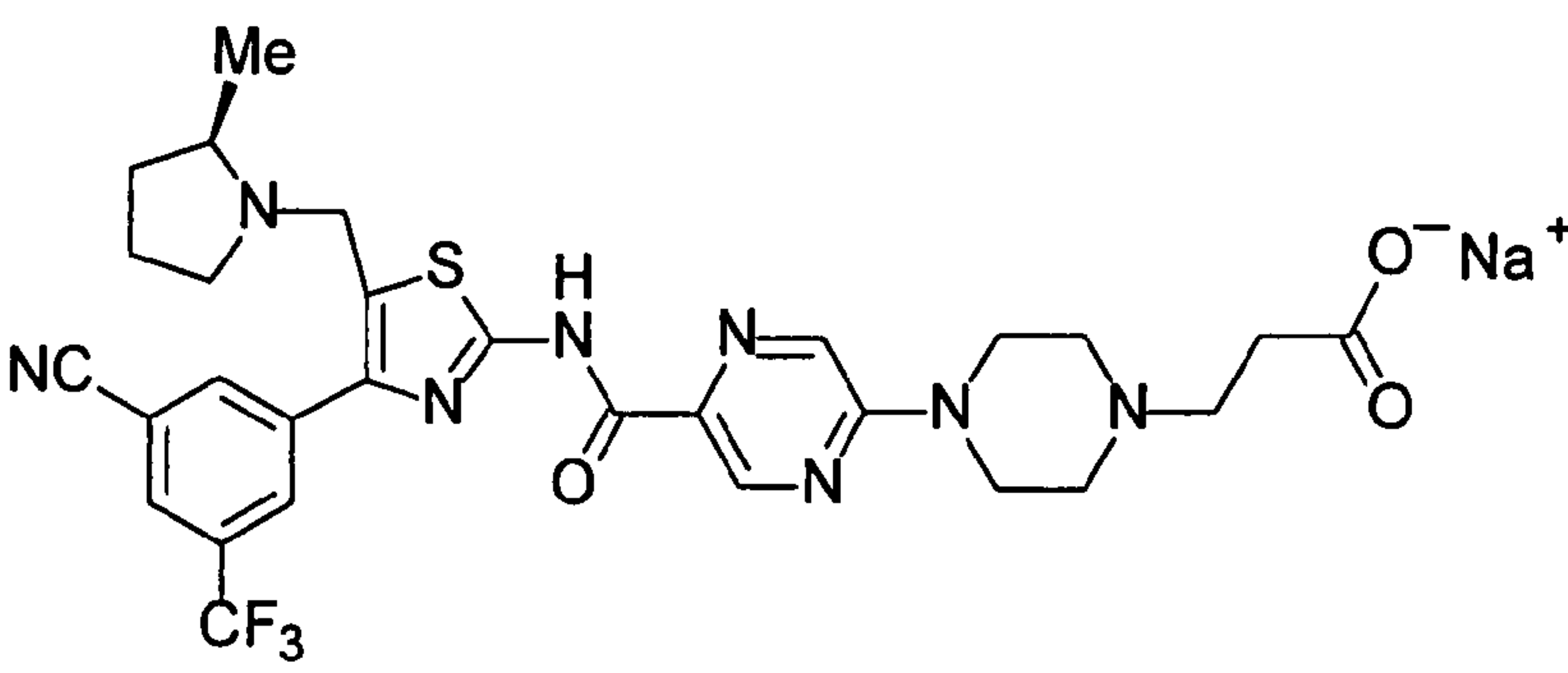
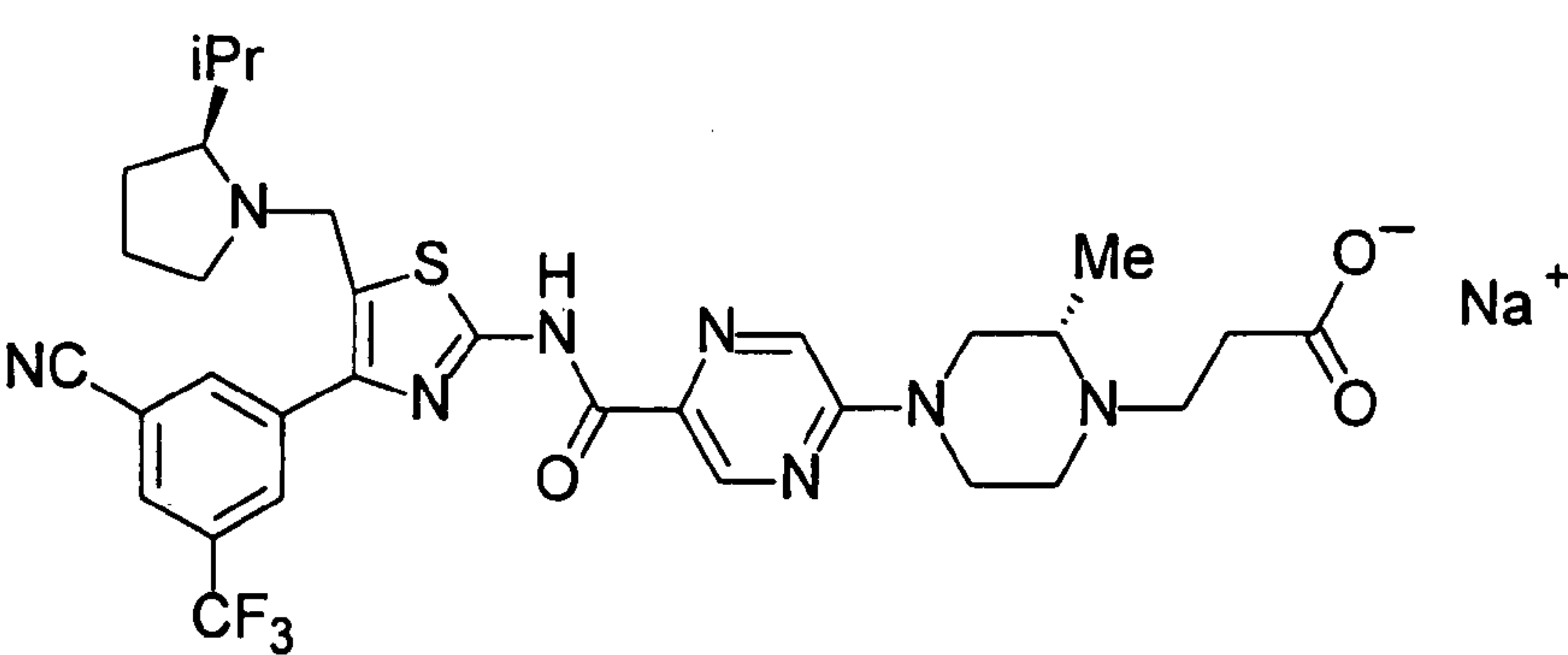
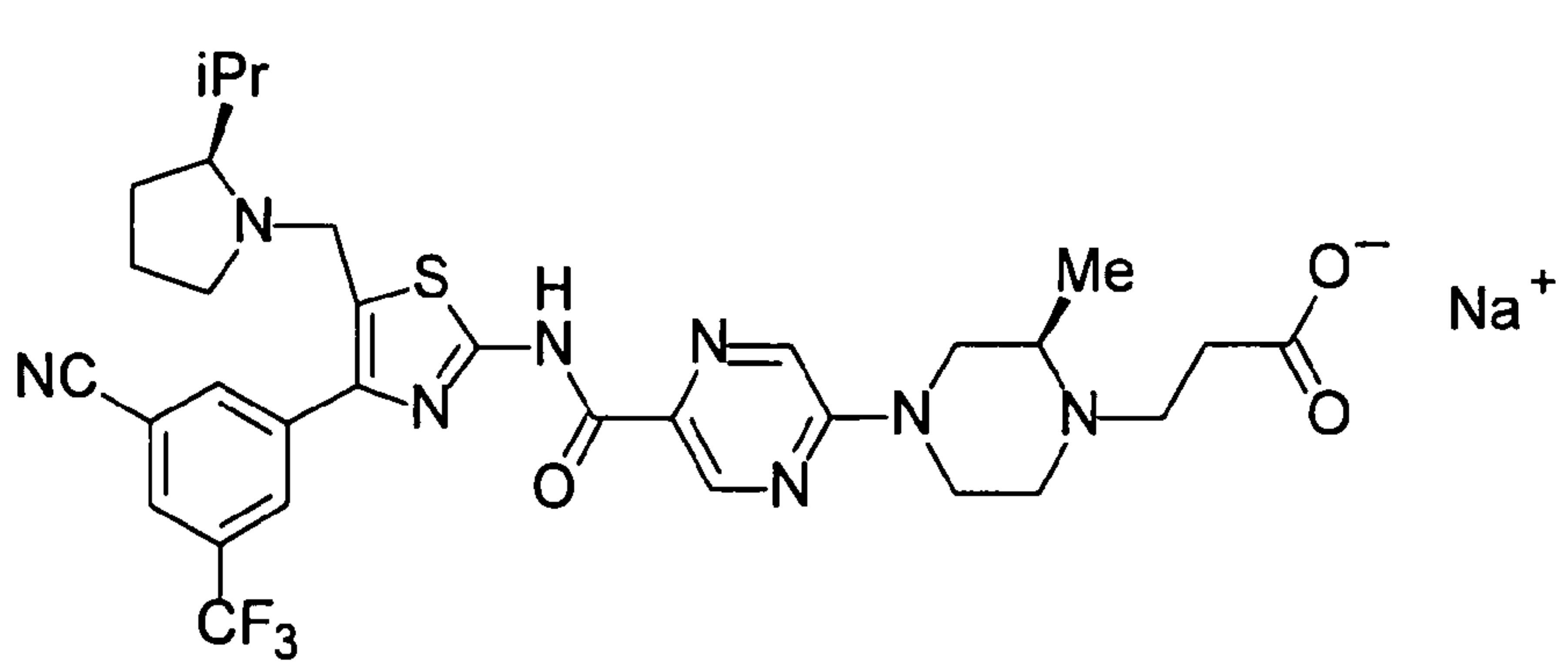
[0221]

[表78]

Ex	Structure
28	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2sc(NC(=O)c3nc(NC4CCN(C4)CC(=O)O)c5ncnc35)c2c6ccc(Cl)cc6>3HCl</chem>
29	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2sc(NC(=O)c3nc(NC4CCN(C4)C)CC(=O)O)c2c6ccc(Cl)cc6>3HCl</chem>
30	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2sc(NC(=O)c3nc(NC4CCN(C4)CC(=O)O)c5ncnc35)c2c6ccc(F)c(C(F)(F)F)c6>2HCl</chem>
31	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2sc(NC(=O)c3nc(NC4CCN(C4)CC(=O)O)c5ncnc35)c2c6ccc(Cl)cc6>2HCl</chem>
32	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2sc(NC(=O)c3nc(NC4CCN(C4)CC(=O)O)c5ncnc35)c2c6ccc(F)c(C(F)(F)F)c6>2HCl</chem>

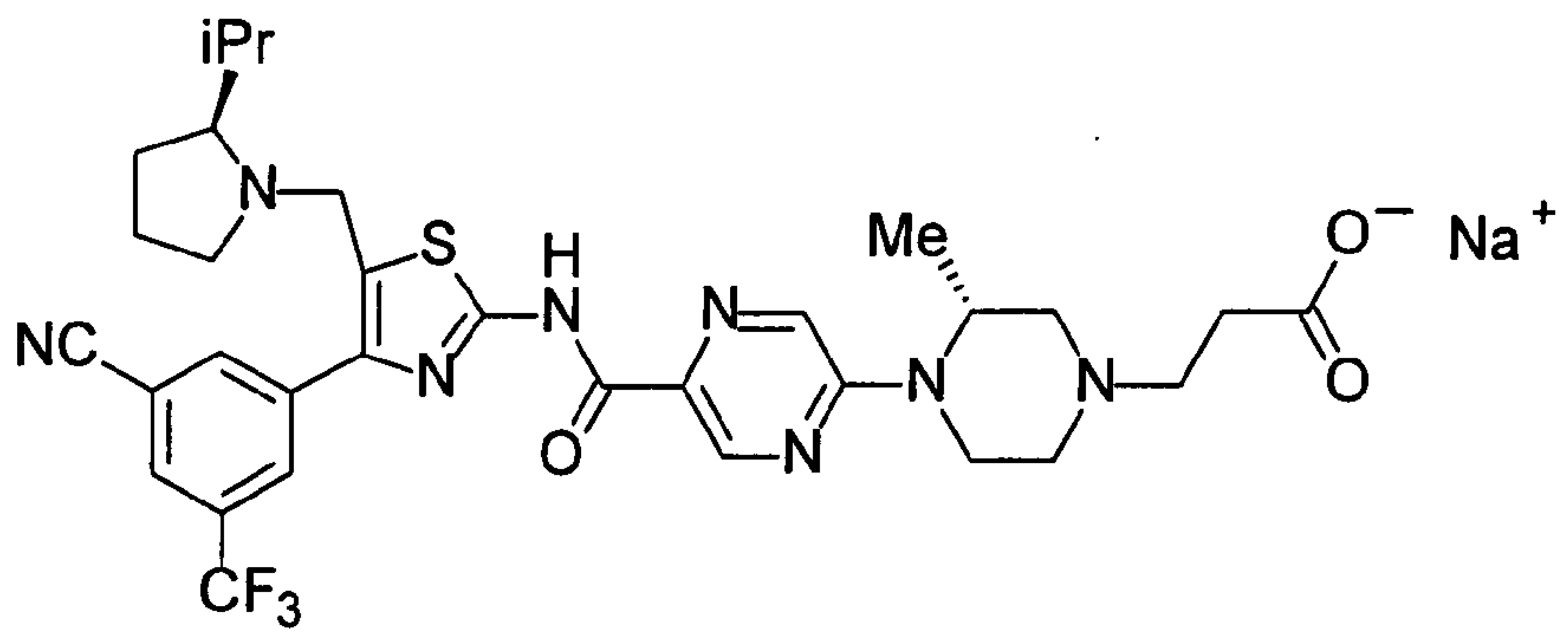
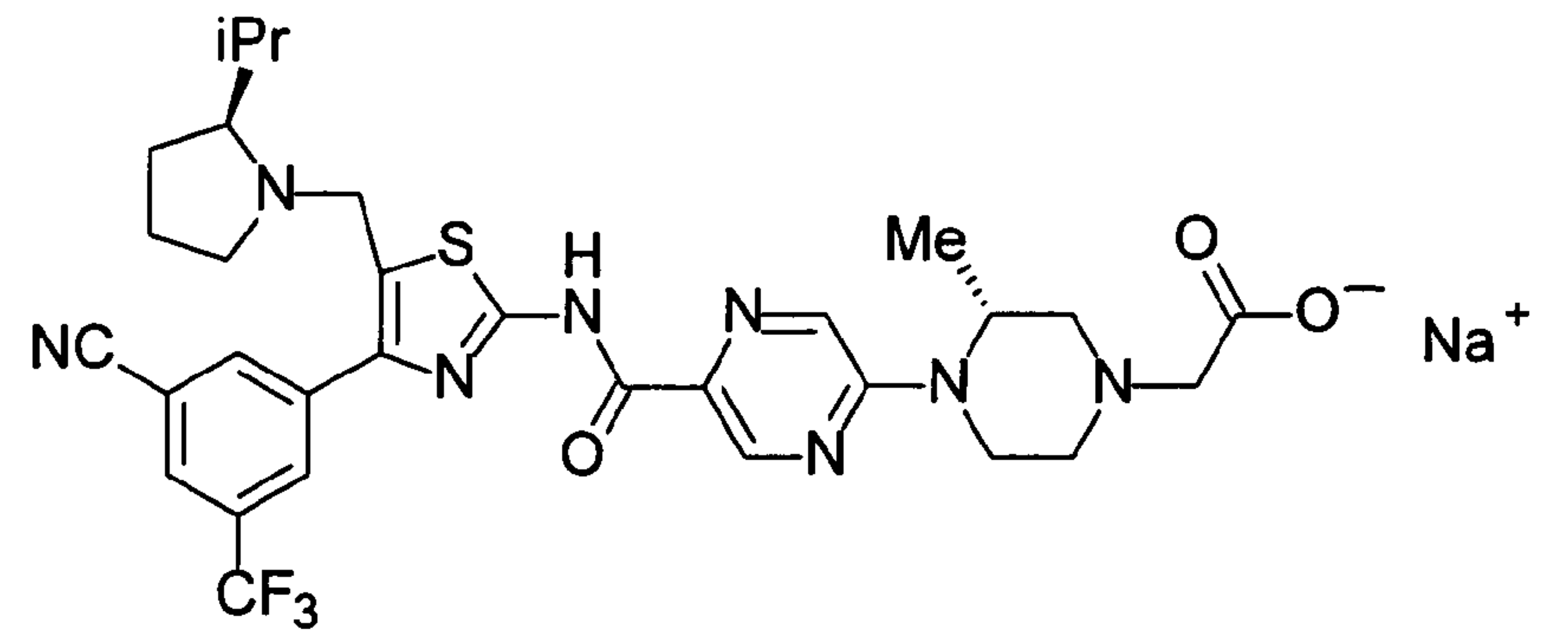
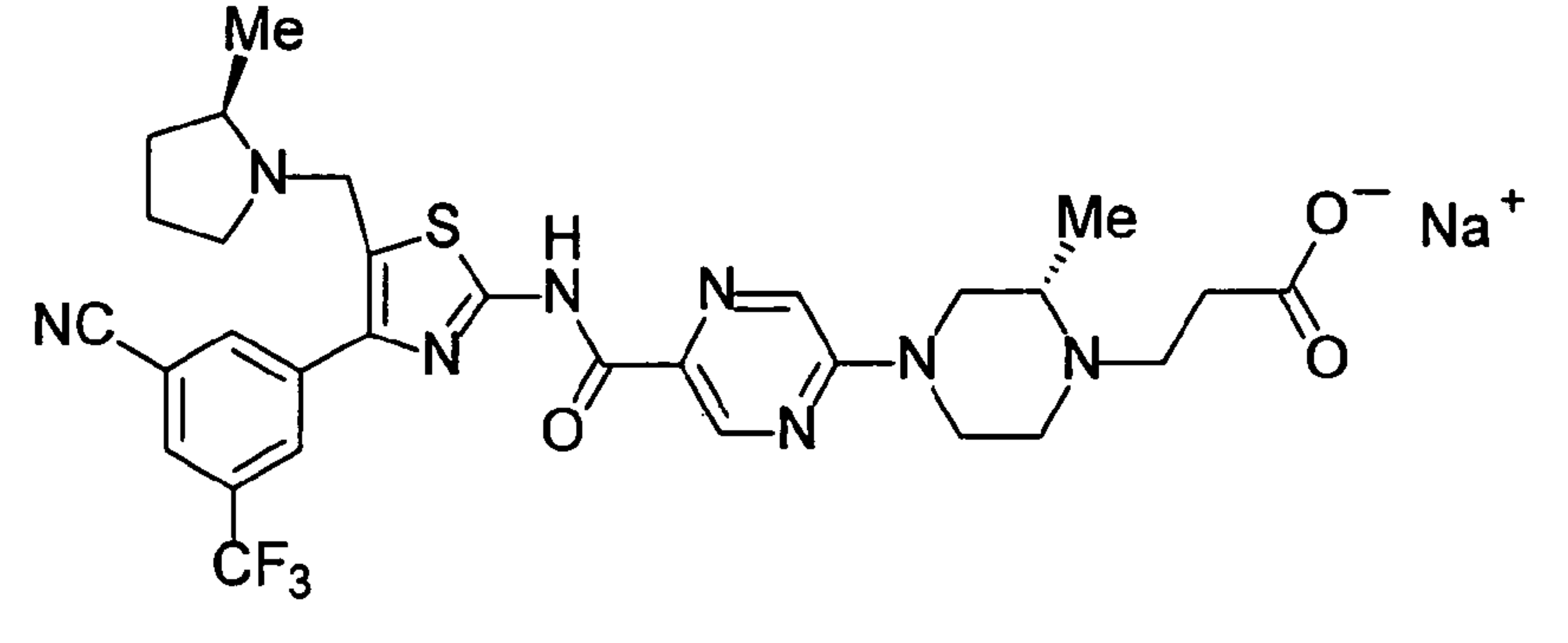
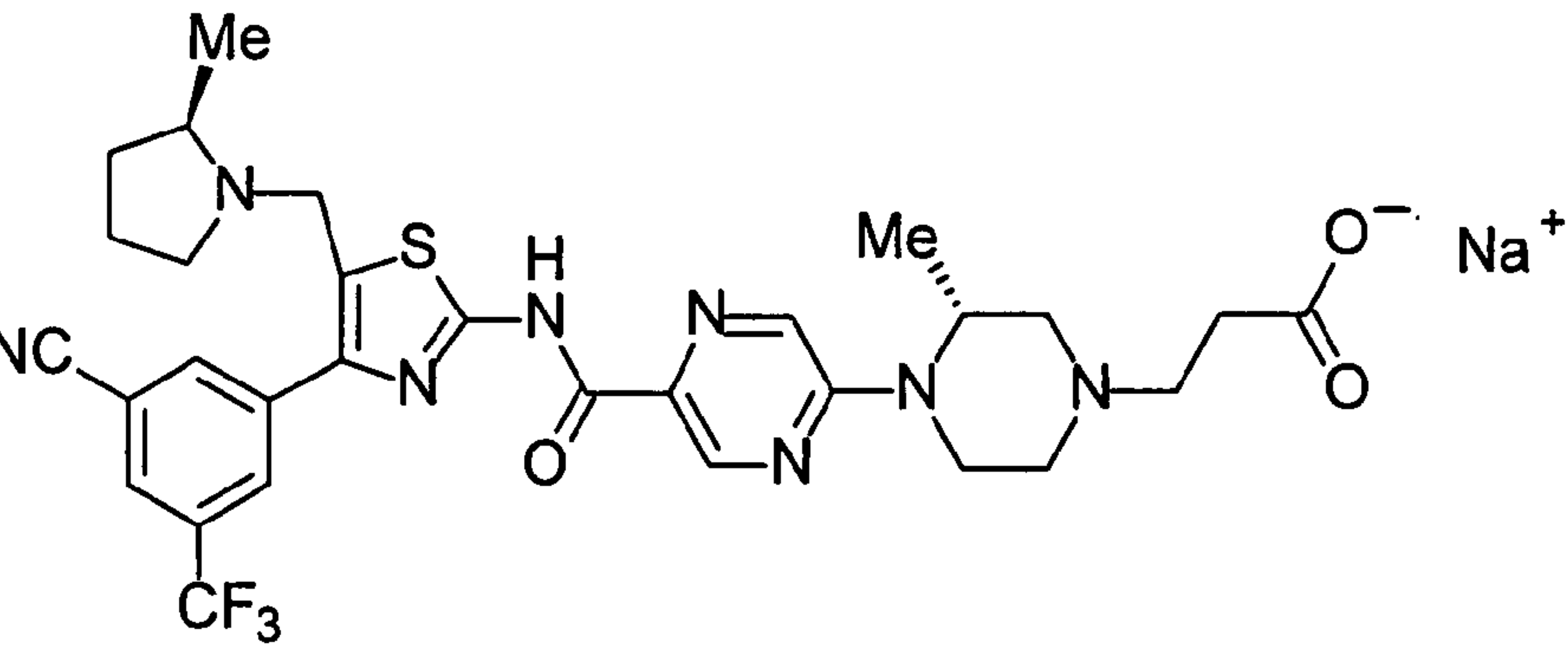
[0222]

[表79]

Ex	Structure
33	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)cn3)c5cc(OC)c(C(F)(F)F)cn5.Cl.Cl</chem>
34	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)cn3)c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>
35	 <chem>CC(C)[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(C)CC4)cn3)c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>
36	 <chem>CC(C)[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(C)CC4)cn3)c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>

[0223]

[表80]

Ex	Structure
37	
38	
39	
40	

[0224]

[表81]

Ex	Structure
41	3HCl
42	3HCl
43	3HCl
44	3HCl

[0225]

[表82]

Ex	Structure
45	3HCl
46	3HCl
47	3HCl
48	3HCl

[0226]

[表83]

Ex	Structure
49	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)cn3)c5ccc(F)cc5C(F)(F)F</chem> 3HCl
50	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)cn3)c5cc(Cl)sc5</chem> 3HCl
51	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)cn3)c5cc(Cl)sc5</chem> 3HCl
52	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)cn3)c5ccc(OC)cc5C(F)(F)F</chem> 3HCl

[0227]

[表84]

Ex	Structure
53	 <chem>CN1CCCC1Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)cnc3)c(s2)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F</chem>
54	 <chem>CN1CCCC1Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)cnc3)c(s2)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OCC7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F</chem>
55	 <chem>CN1CCCC1Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)cnc3)c(s2)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OCC7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F</chem>
56	 <chem>CN1CCCC1Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)cnc3)c(s2)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OCC7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F</chem>

[0228]

[表85]

Ex	Structure
57	3HCl
58	3HCl
59	3HCl
60	3HCl

[0229]

[表86]

Ex	Structure
61	3HCl
62	3HCl
63	3HCl
64	3HCl

[0230]

[表87]

Ex	Structure
65	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(C(=O)Nc3nc4nc(N5CCNCC5)c6cnc63)c(C7=CC=C(C(F)(F)F)C=C7)s2.CC(C)(C)C(=O)OCCN8CCN(CCN8)c9cnc(=O)c9=O</chem>
66	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(C(=O)Nc3nc4nc(N5CCNCC5)c6cnc63)c(C7=CC=C(C(F)(F)F)C=C7)s2.CC(C)(C)C(=O)OCCN8CCN(CCN8)c9cnc(=O)c9=O</chem>
67	 <chem>CC1CCCN1Cc2nc(C(=O)Nc3nc4nc(N5CCNCC5)c6cnc63)c(C7=CC=C(C8CC8)C=C7)s2.CC(C)(C)C(=O)OCCN8CCN(CCN8)c9cnc(=O)c9=O</chem>
68	 <chem>CC1CCCN1Cc2nc(C(=O)Nc3nc4nc(N5CCNCC5)c6cnc63)c(C7=CC=C(C8CC8)C=C7)s2.CC(C)(C)C(=O)OCCN8CCN(CCN8)c9cnc(=O)c9=O</chem>

[0231]

[表88]

Ex	Structure
69	
70	
71	
72	

[0232]

[表89]

Ex	Structure
73	
74	
75	
76	
77	

[0233]

[表90]

Ex	Structure
78	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C(=N2)NC(=O)c3ncnc(N3C4CCN(CC4)CC(=O)O)C5=CN=CN=C5)c6cc(C)s6</chem> 3HCl
79	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C(=N2)NC(=O)c3ncnc(N3C4CCN(CC4)CC(=O)O)C5=CN=CN=C5)c6cc(Cl)s6</chem> 3HCl
80	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C(=N2)NC(=O)c3ncnc(N3C4CCN(CC4)CC(=O)O)C5=CN=CN=C5)c6cc(Cl)s6</chem> 3HCl
81	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C(=N2)NC(=O)c3ncnc(N3C4CCN(CC4)CC(=O)O)C5=CN=CN=C5)c6cc(Cl)s6</chem> 3HCl
82	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2sc(C(=N2)NC(=O)c3ncnc(N3C4CCN(CC4)CC(=O)O)C5=CN=CN=C5)c6cc(Cl)s6</chem> 3HCl

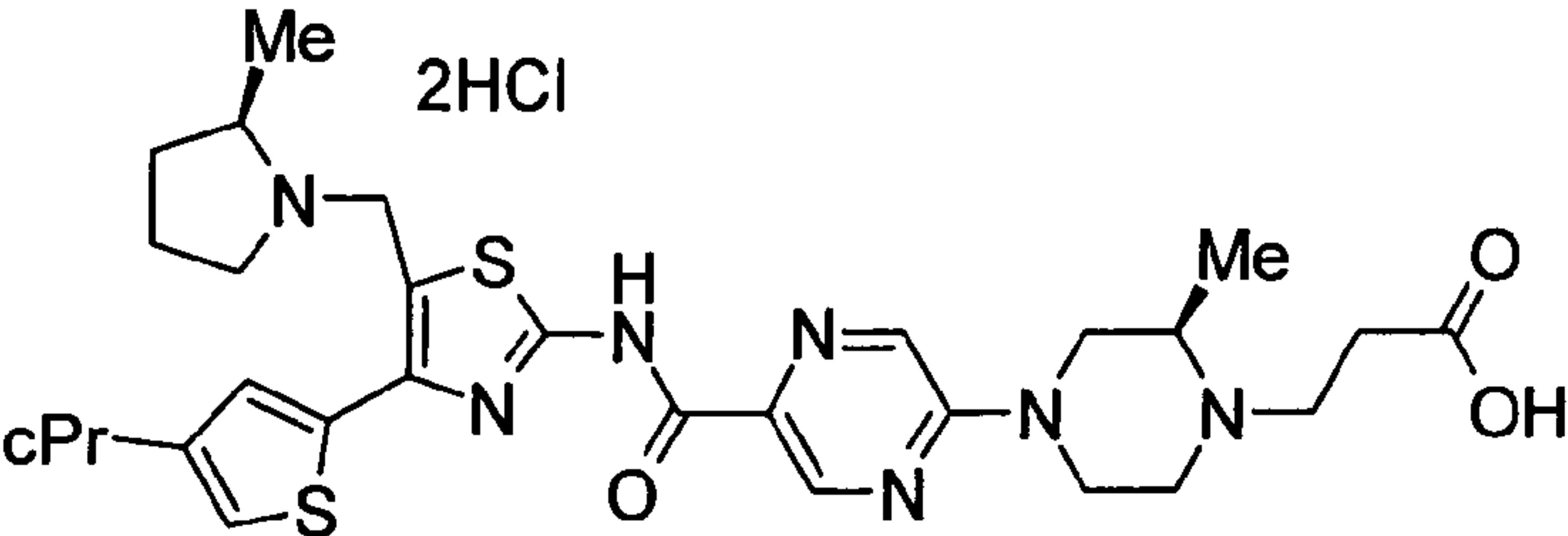
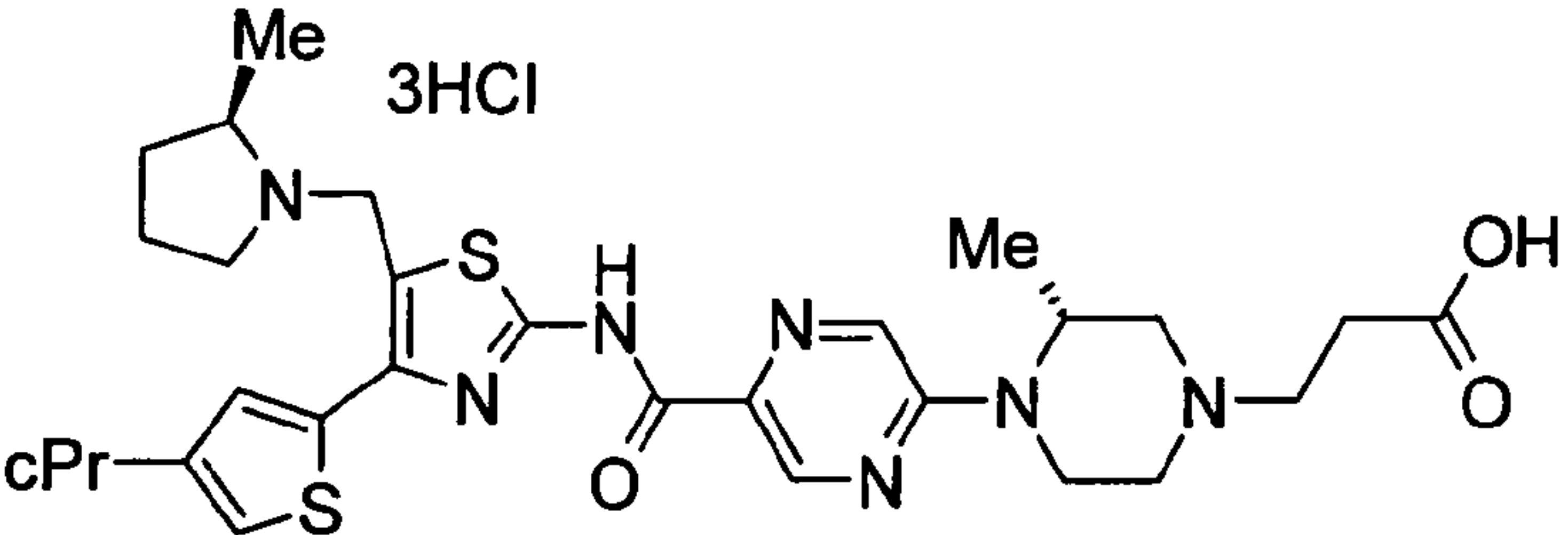
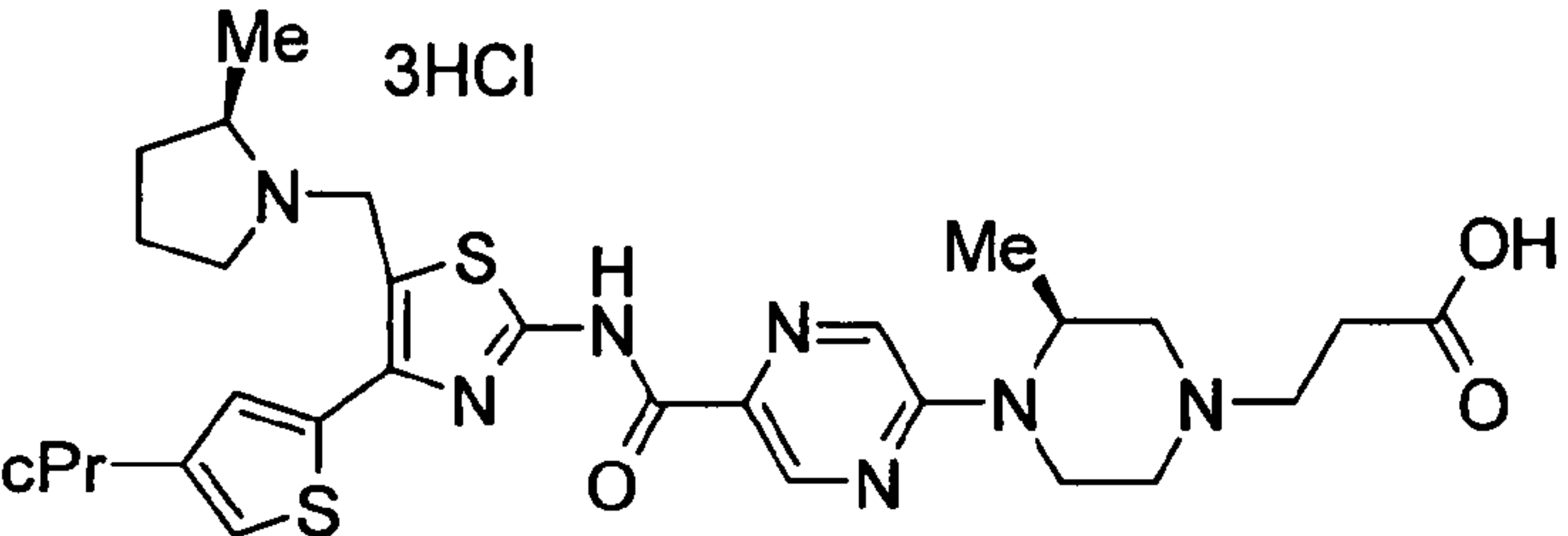
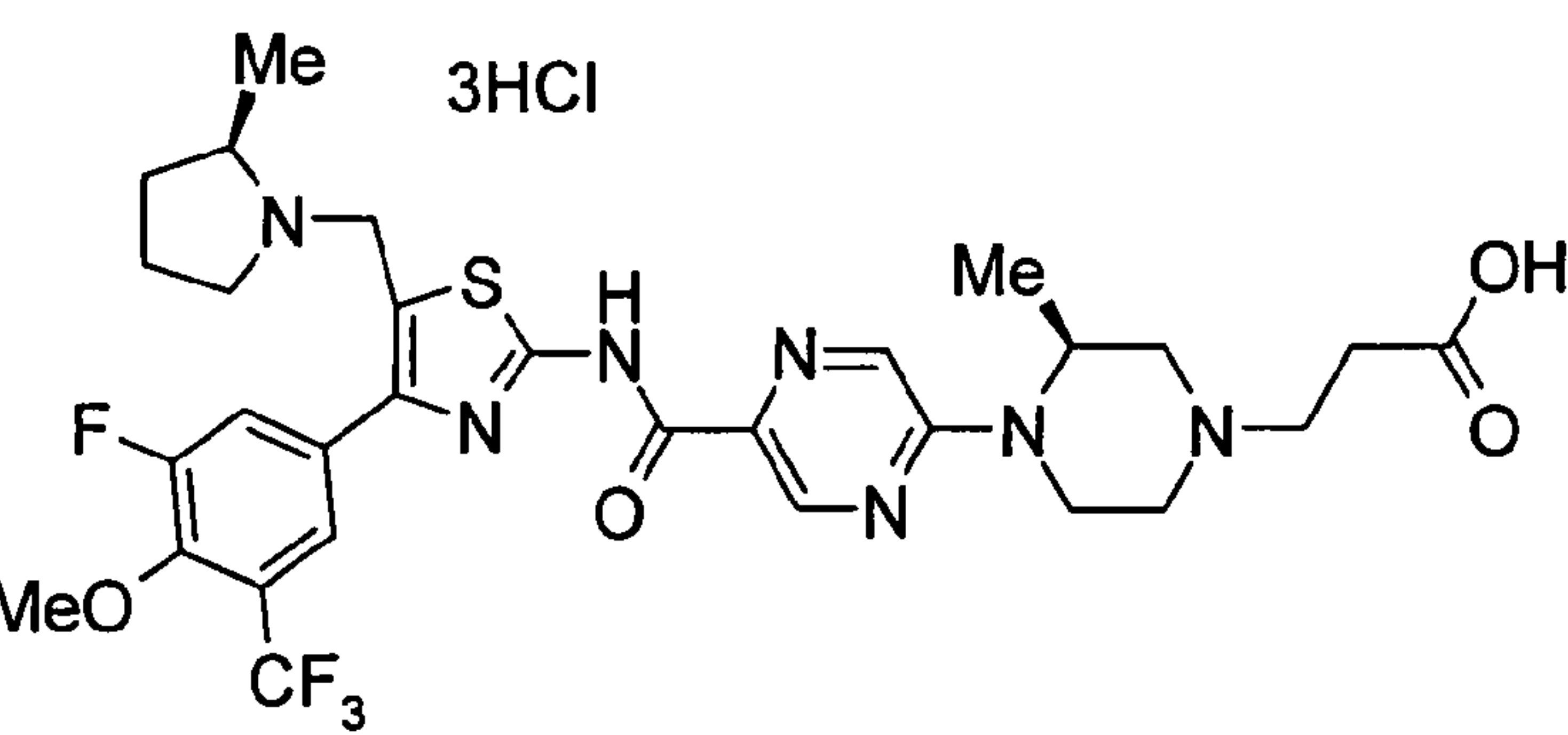
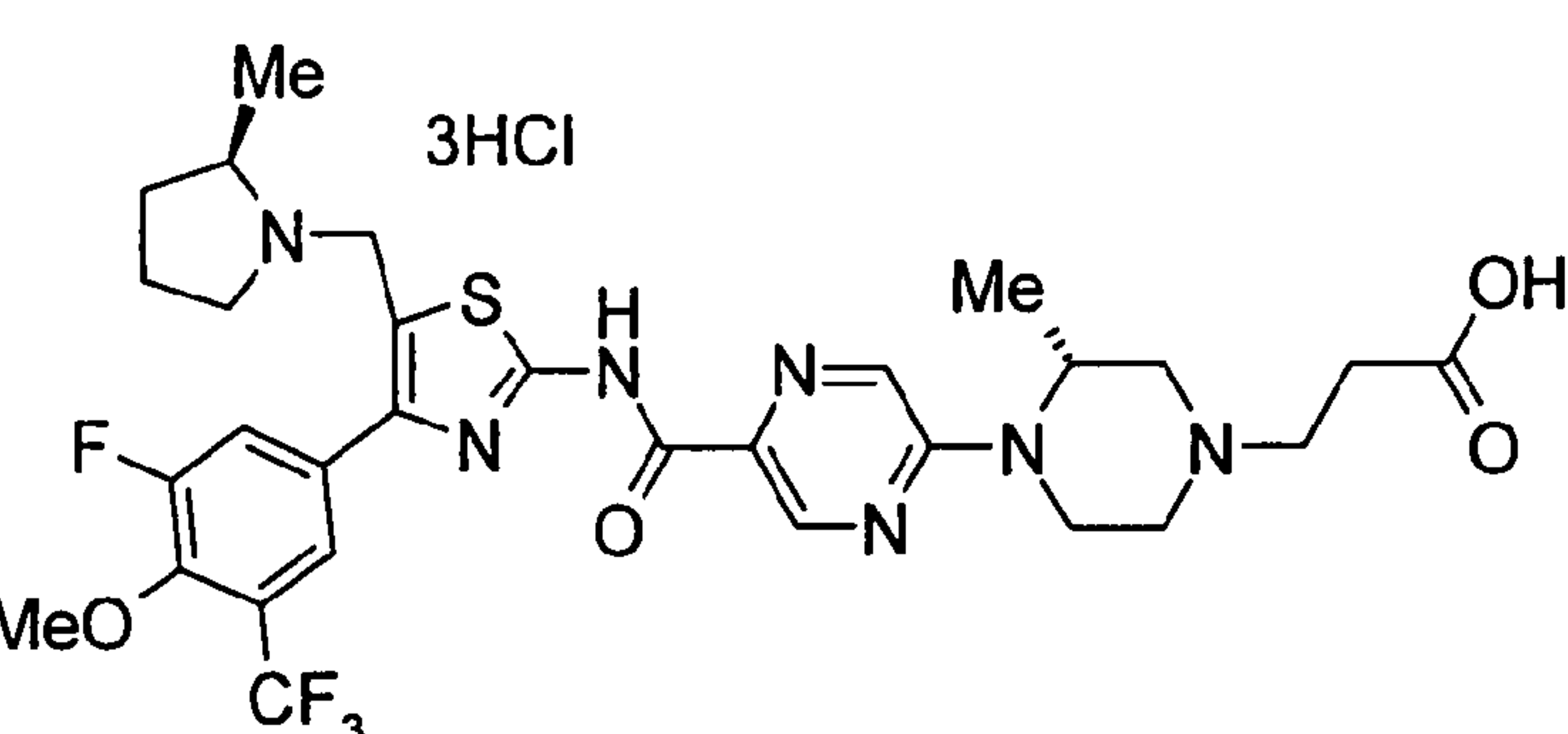
[0234]

[表91]

Ex	Structure
83	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(s1ncc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)C(=O)O)c3)c(C5=CC=C(S5)Cl)c2.Cl.Cl.Cl</chem>
84	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(s1ncc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(C)C(=O)O)c3)c(C5=CC=C(S5)Cl)c2.Cl.Cl.Cl</chem>
85	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(s1ncc(NC(=O)c3ncnc(N4CCNCC4)C(=O)O)c3)c(C5=CC=C(S5)C6CC6)c2.Cl.Cl.Cl</chem>
86	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(s1ncc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(C)C(=O)O)c3)c(C5=CC=C(S5)C6CC6)c2.Cl.Cl.Cl</chem>
87	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(s1ncc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(C)C(=O)O)c3)c(C5=CC=C(S5)C6CC6)c2.Cl.Cl</chem>

[0235]

[表92]

Ex	Structure
88	
89	
90	
91	
92	

[0236]

[表93]

Ex	Structure
93	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc3c(nc(=N3)NC(=O)c4nc5c(ncn5)N6CCN(C6)c7ccc(cc7)C(=O)O)S2)c(Cc3cc(F)c(C(F)(F)F)c(F)c3)c2</chem>
94	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc3c(nc(=N3)NC(=O)c4nc5c(ncn5)N6CCN(C6)CC7C(=O)O)S2)c(Cc3cc(C(F)(F)F)sc3)c2</chem>
95	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc3c(nc(=N3)NC(=O)c4nc5c(ncn5)N6CCN(C6)CC7C(=O)O)S2)c(Cc3cc(C(F)(F)F)sc3)c2</chem>
96	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc3c(nc(=N3)NC(=O)c4nc5c(ncn5)N6CCN(C6)CC7C(=O)O)S2)c(Cc3cc(C(F)(F)F)sc3)c2</chem>
97	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc3c(nc(=N3)NC(=O)c4nc5c(ncn5)N6CCN(C6)CC7C(=O)O)S2)c(Cc3cc(Br)sc3)c2</chem>

[0237]

[表94]

Ex	Structure
98	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5cc(Br)cs5</chem>
99	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5cc(Br)cs5</chem>
100	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5cc(C(F)(F)F)cs5</chem>
101	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5cc(Br)cs5</chem>
102	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5cc(Br)cs5</chem>

[0238]

[表95]

Ex	Structure
103	Chemical structure of compound 103 (2HCl). The structure shows a thiazine ring system. One nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is connected via a carbonyl group to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The pyrimidine ring is also connected via a carbonyl group to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The piperazine ring is also connected via a carbonyl group to a carboxylic acid group.
104	Chemical structure of compound 104 (2HCl). The structure shows a thiazine ring system. One nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is connected via a carbonyl group to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The pyrimidine ring is also connected via a carbonyl group to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The piperazine ring is also connected via a carbonyl group to a carboxylic acid group.
105	Chemical structure of compound 105 (2HCl). The structure shows a thiazine ring system. One nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is connected via a carbonyl group to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The pyrimidine ring is also connected via a carbonyl group to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The piperazine ring is also connected via a carbonyl group to a carboxylic acid group.
106	Chemical structure of compound 106 (2HCl). The structure shows a thiazine ring system. One nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is connected via a carbonyl group to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The pyrimidine ring is also connected via a carbonyl group to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The piperazine ring is also connected via a carbonyl group to a carboxylic acid group.

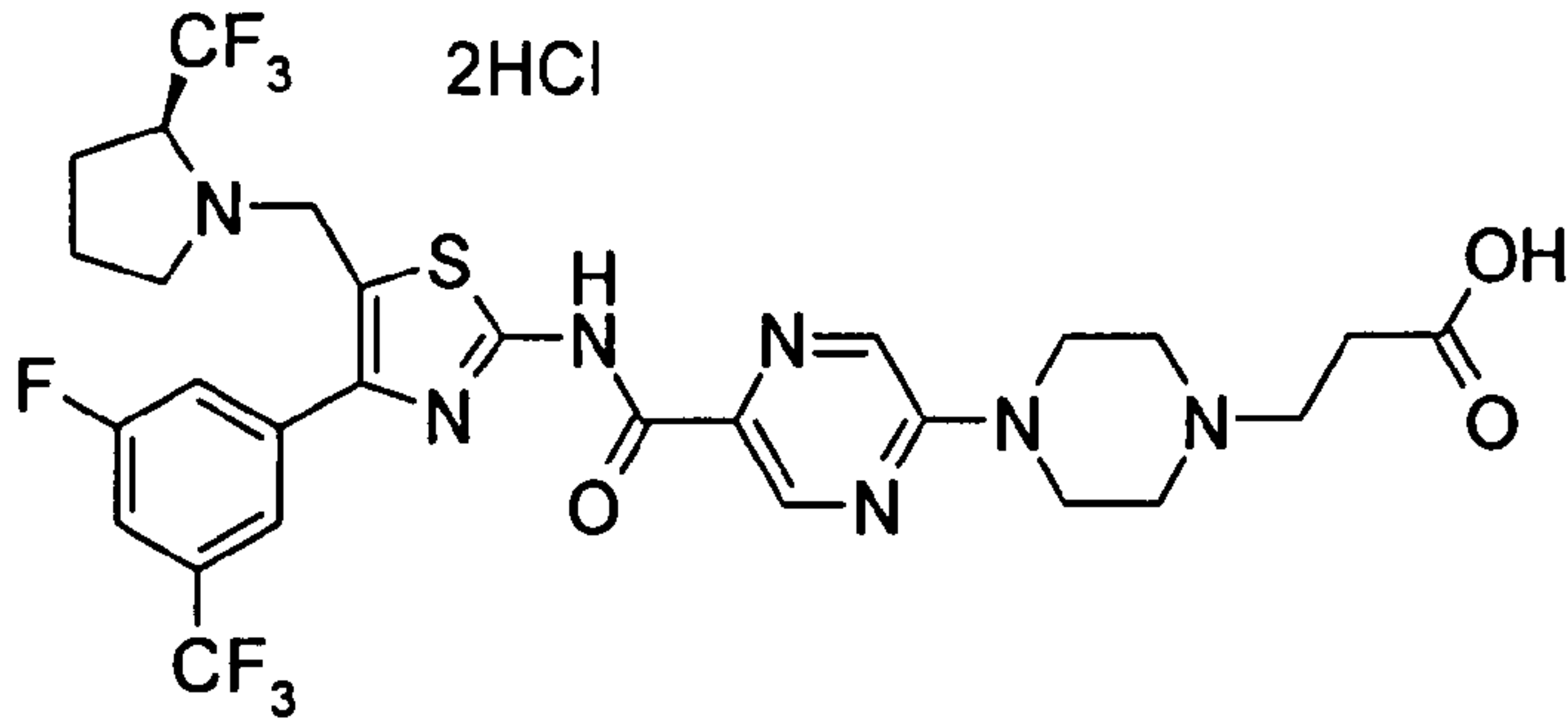
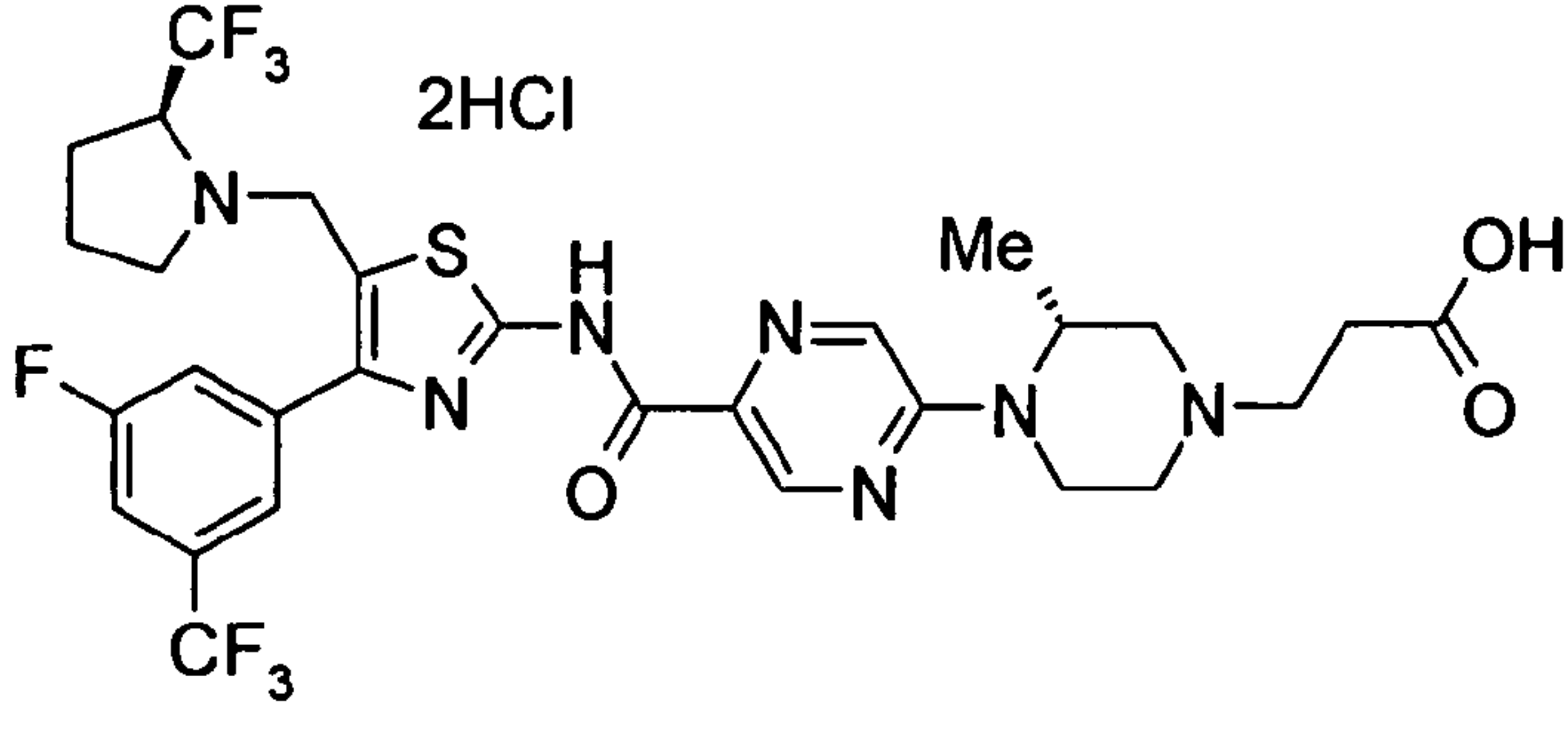
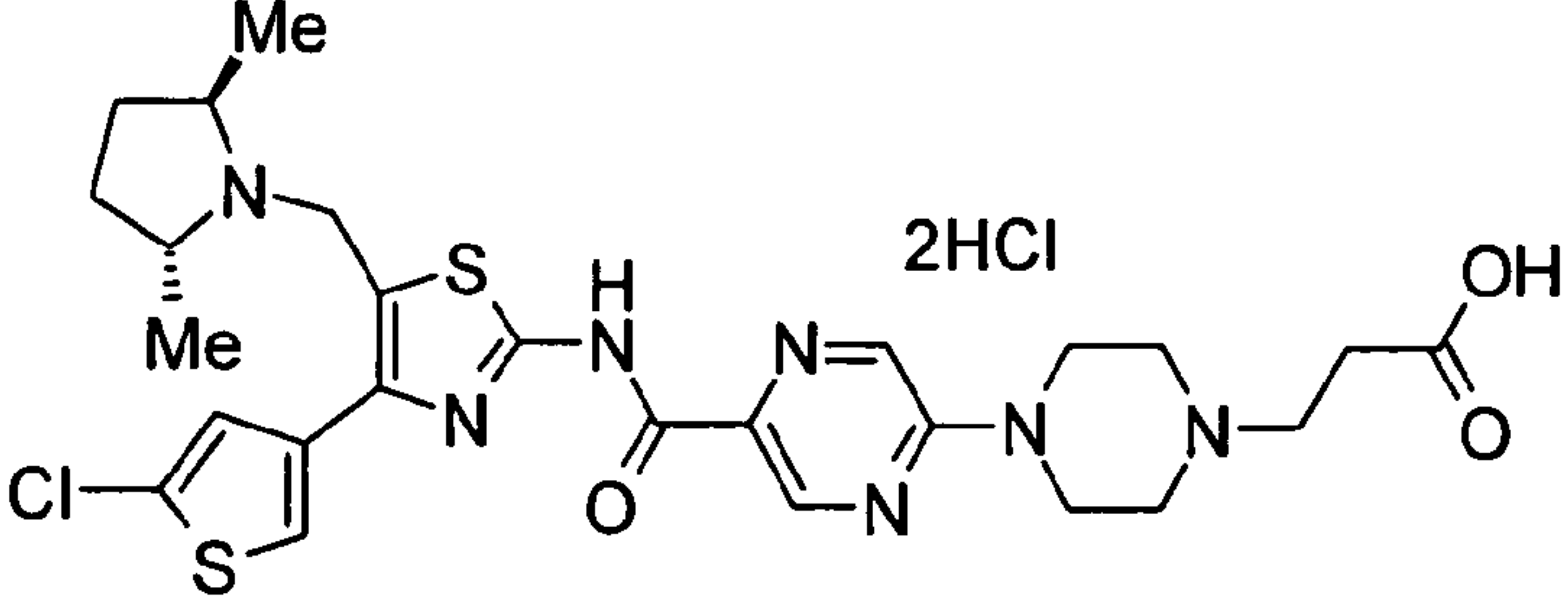
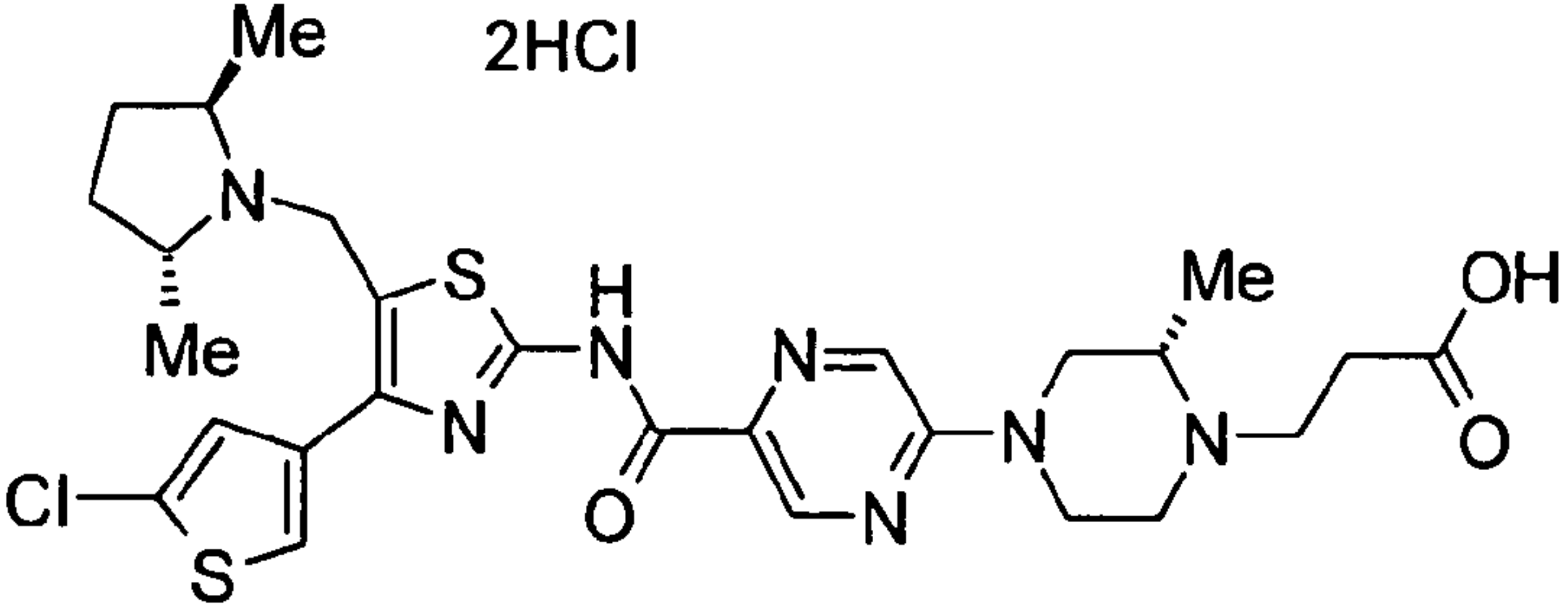
[0239]

[表96]

Ex	Structure
107	2HCl
108	2HCl
109	2HCl
110	2HCl
111	3HCl

[0240]

[表97]

Ex	Structure
112	
113	
114	
115	

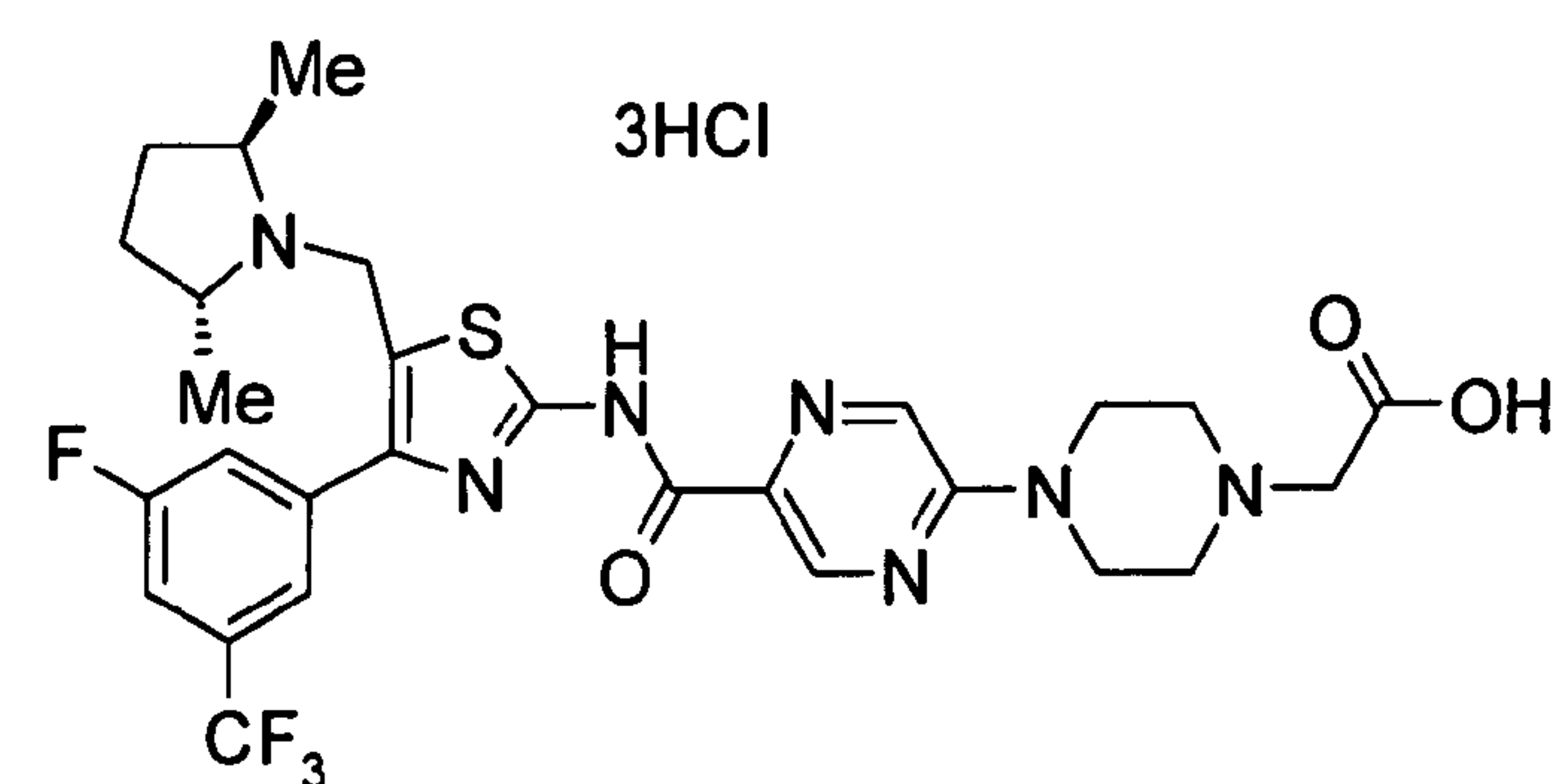
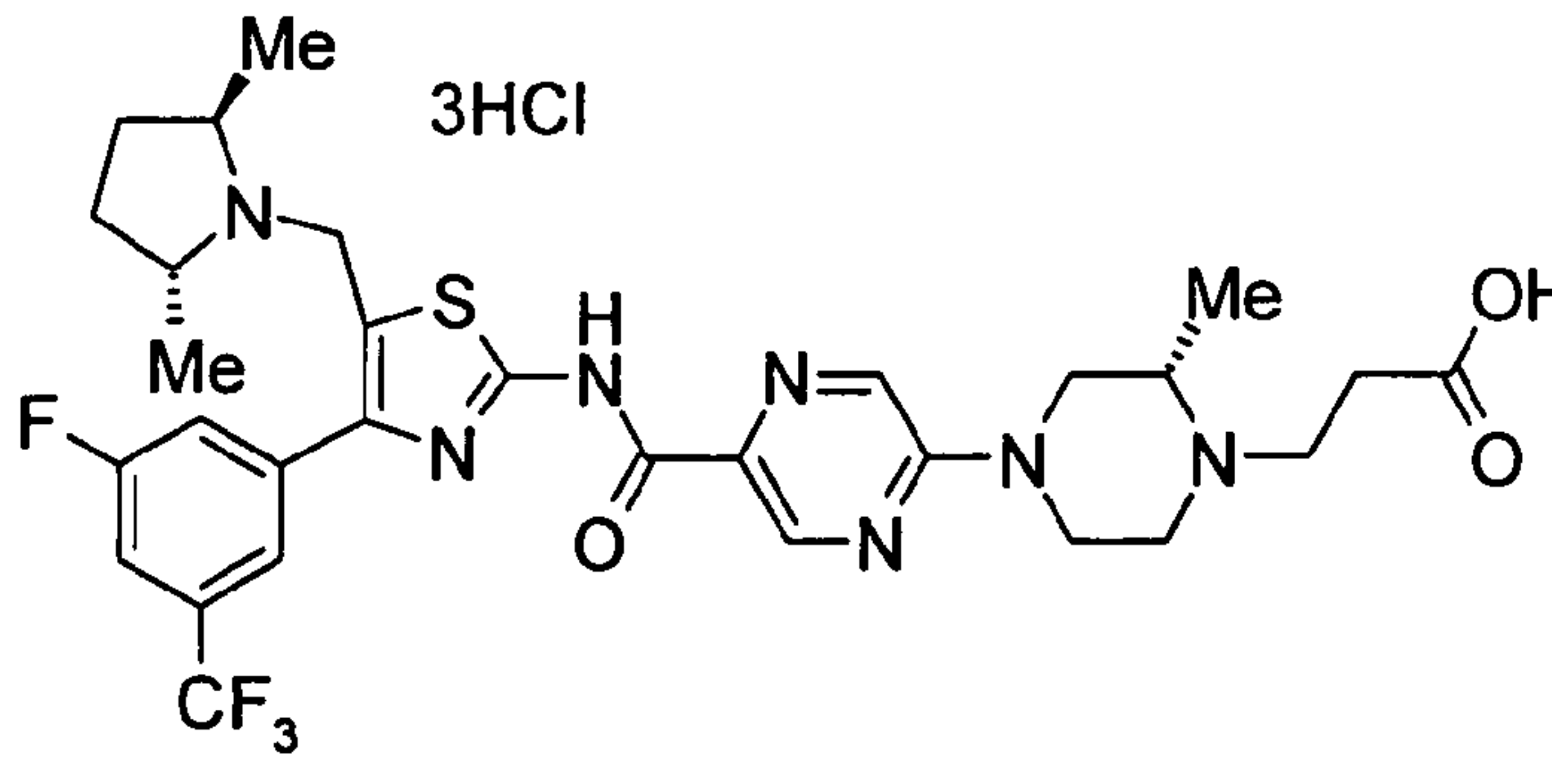
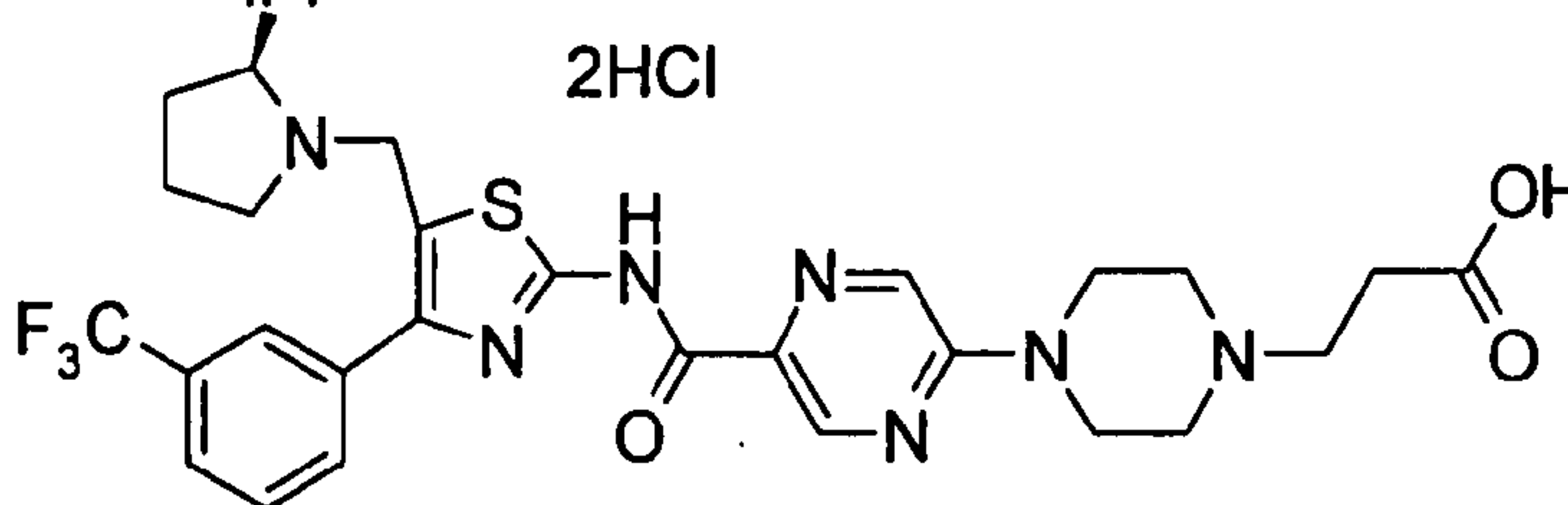
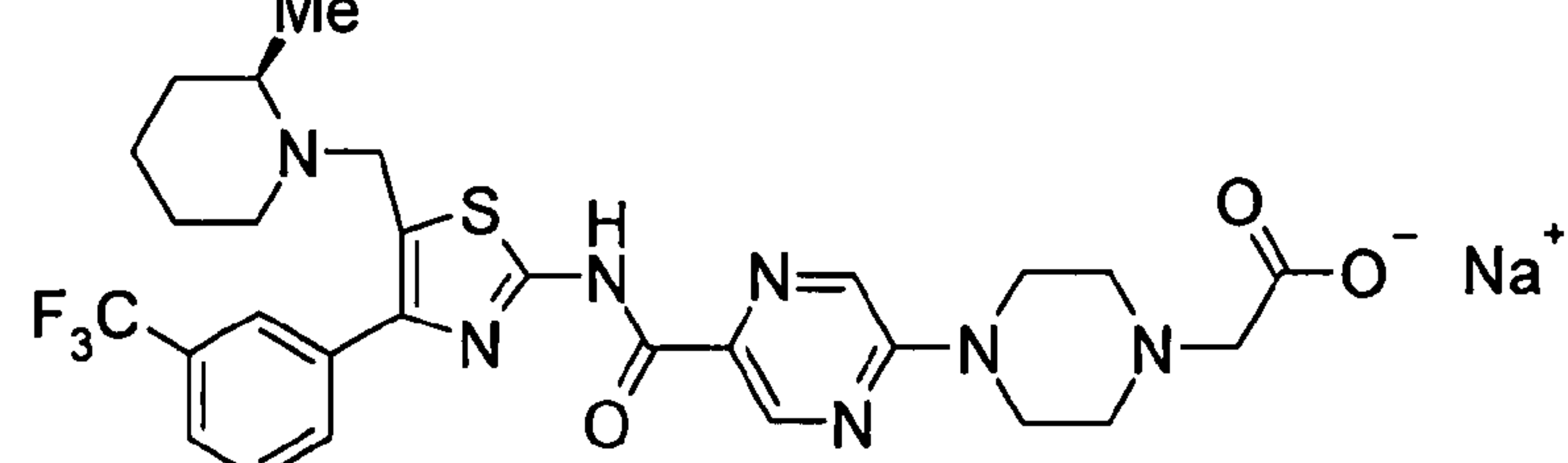
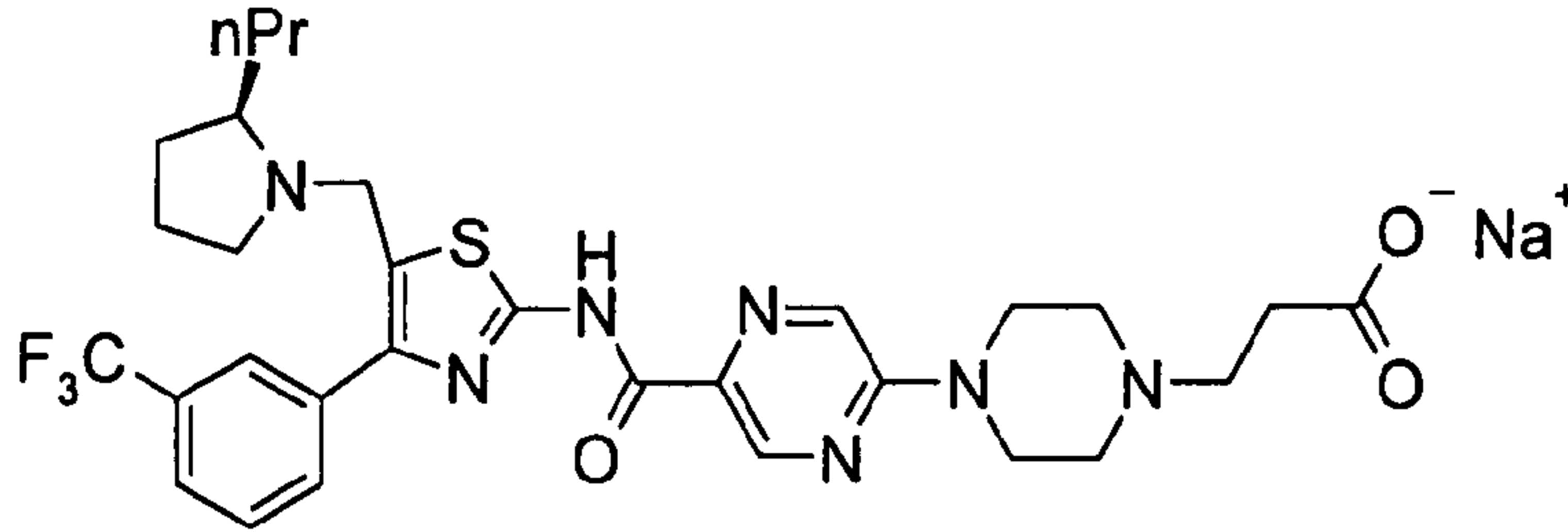
[0241]

[表98]

Ex	Structure
116	
117	
118	
119	

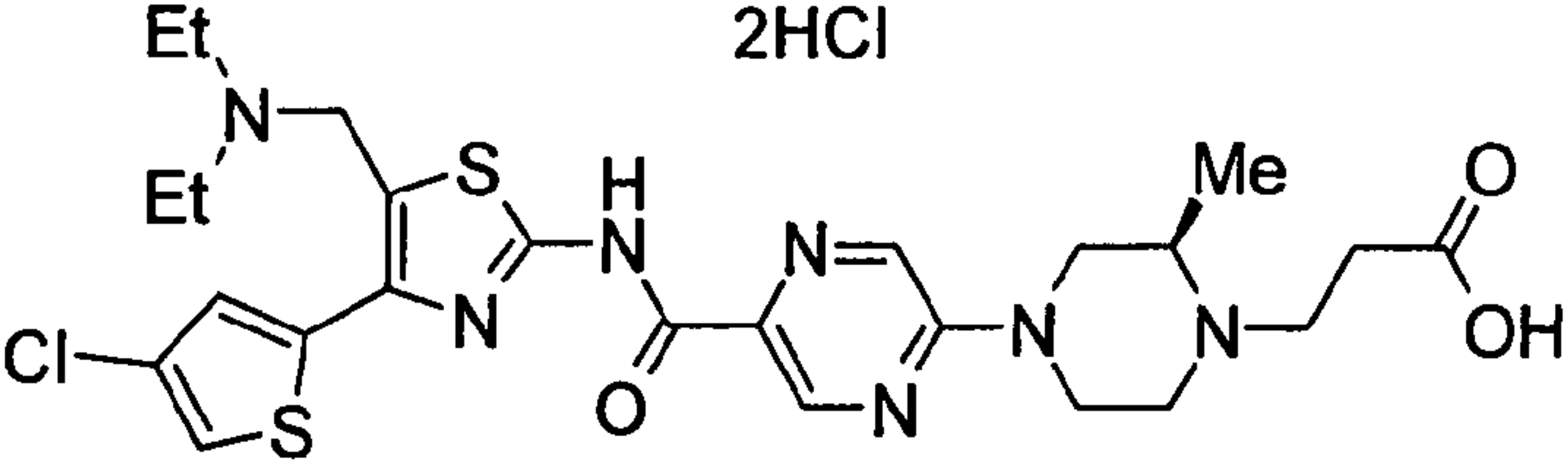
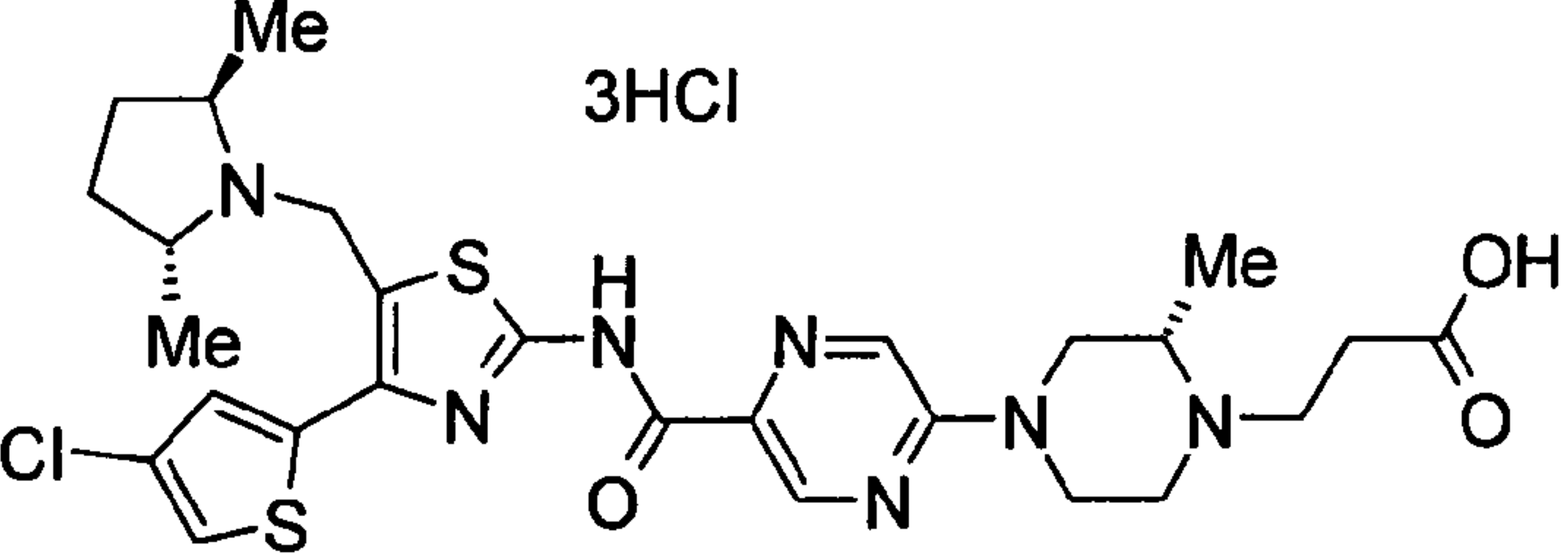
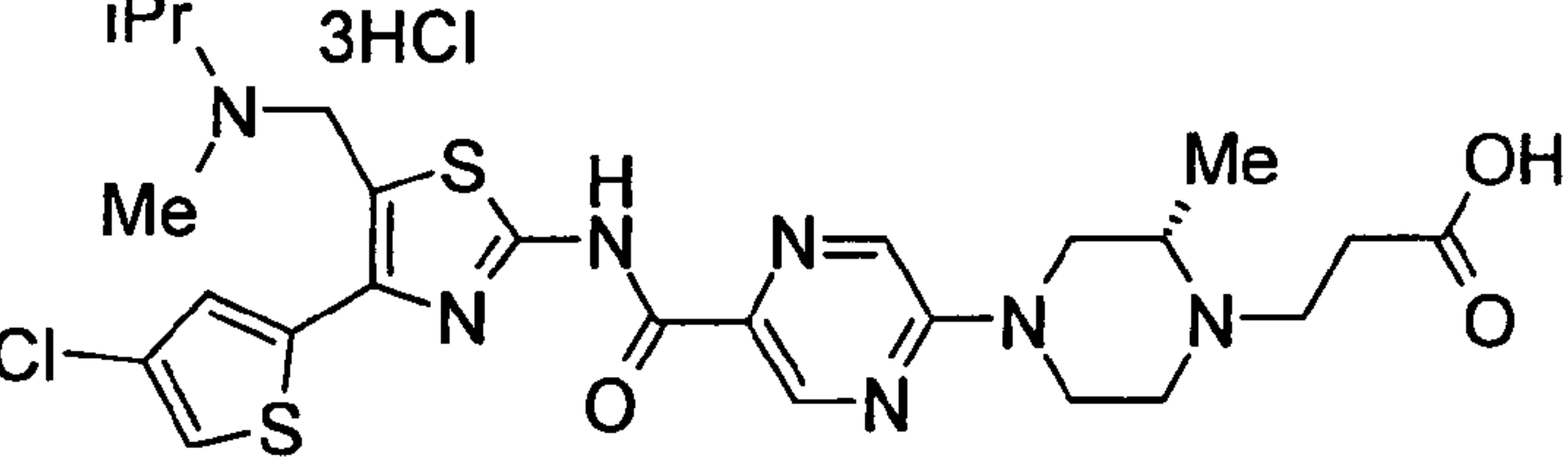
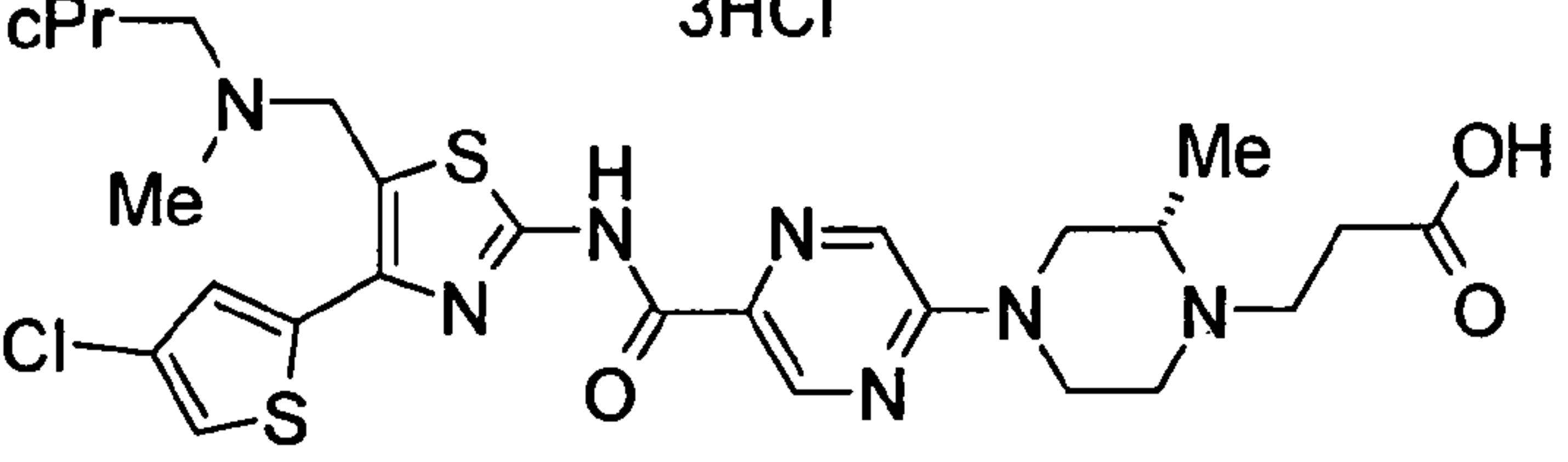
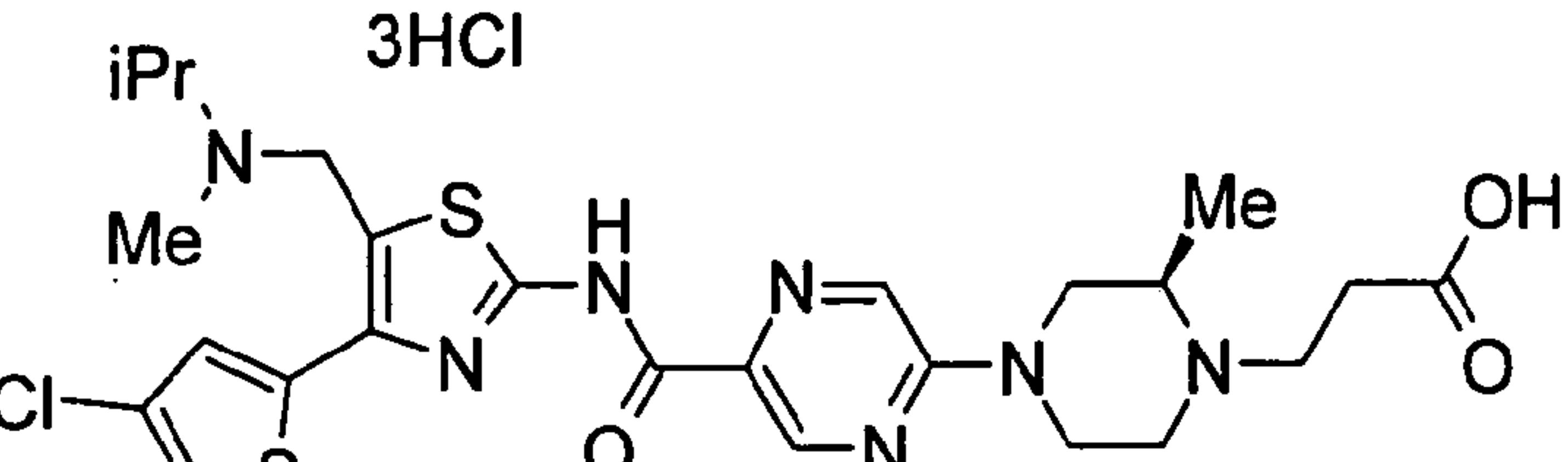
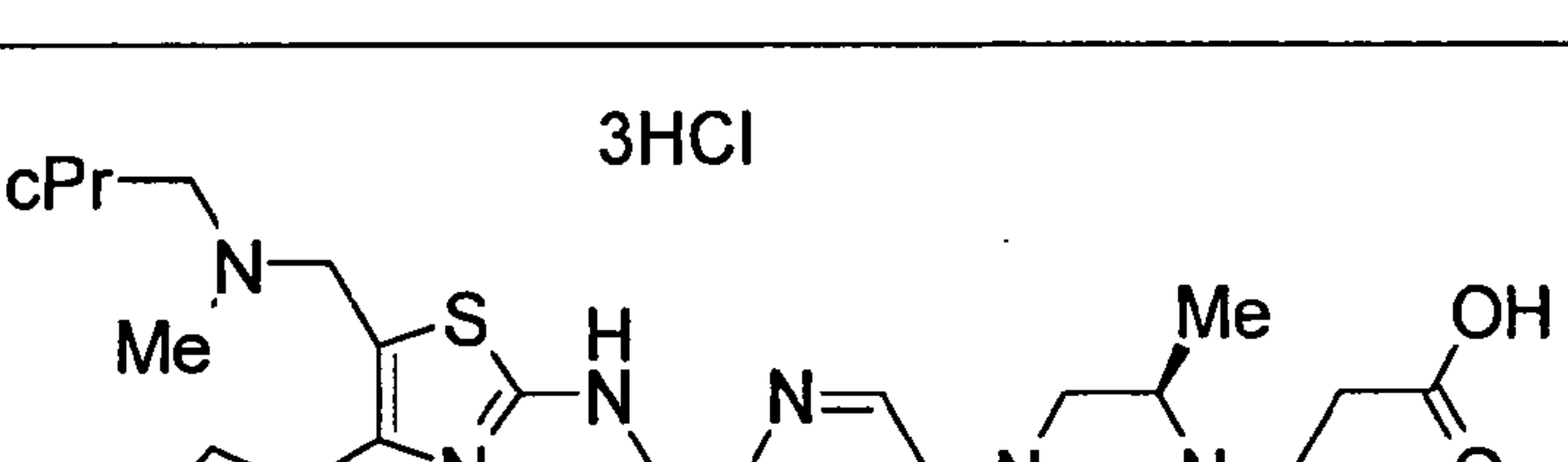
[0242]

[表99]

Ex	Structure
120	
121	
122	
123	
124	

[0243]

[表100]

Ex	Structure
125	2HCl 
126	3HCl 
127	iPr 3HCl 
128	cPr 3HCl 
129	iPr 3HCl 
130	cPr 3HCl 

[0244]

[表101]

Ex	Structure
131	3HCl
132	3HCl
133	3HCl
134	3HCl

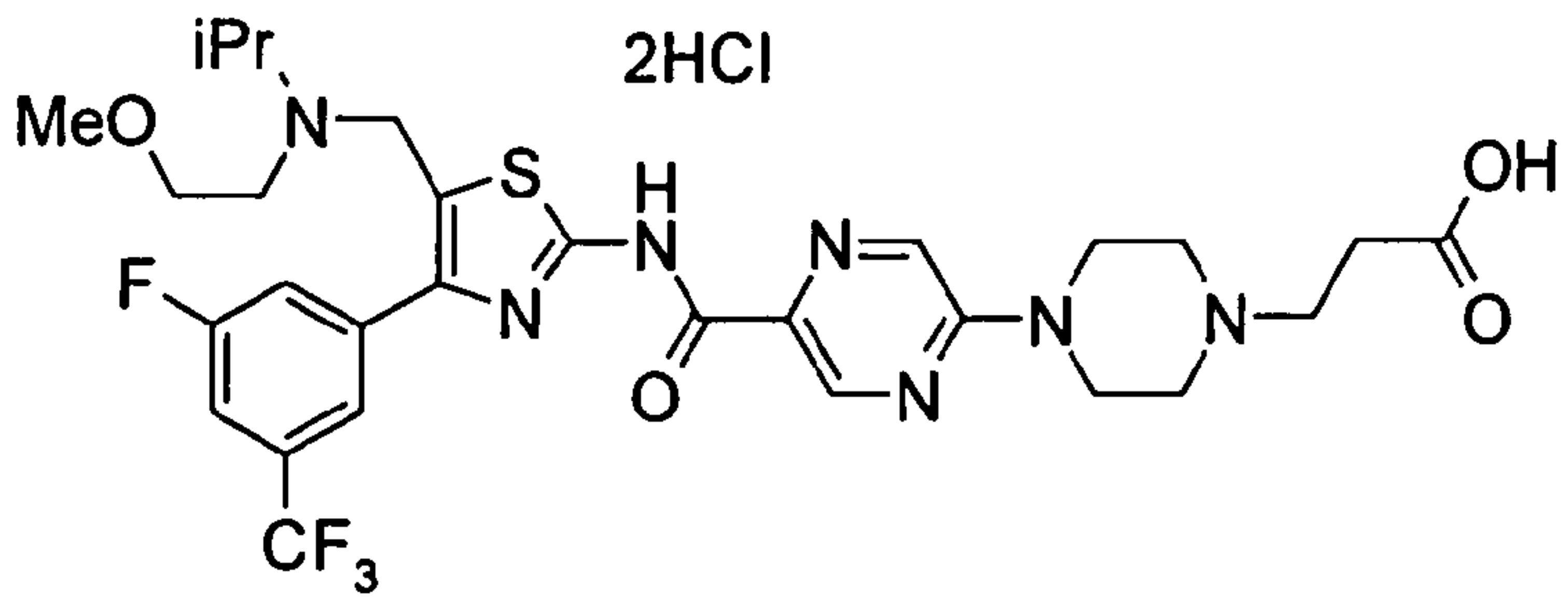
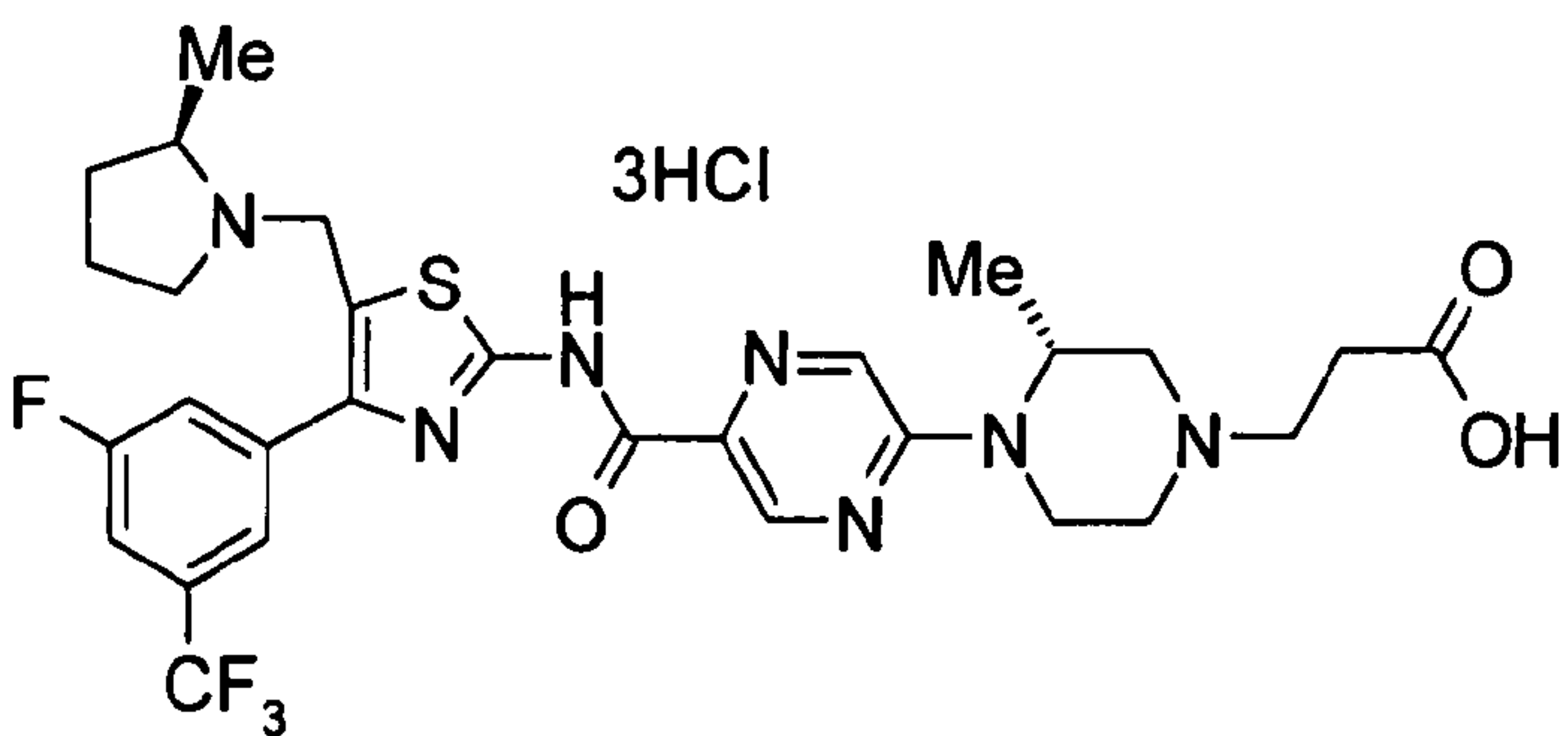
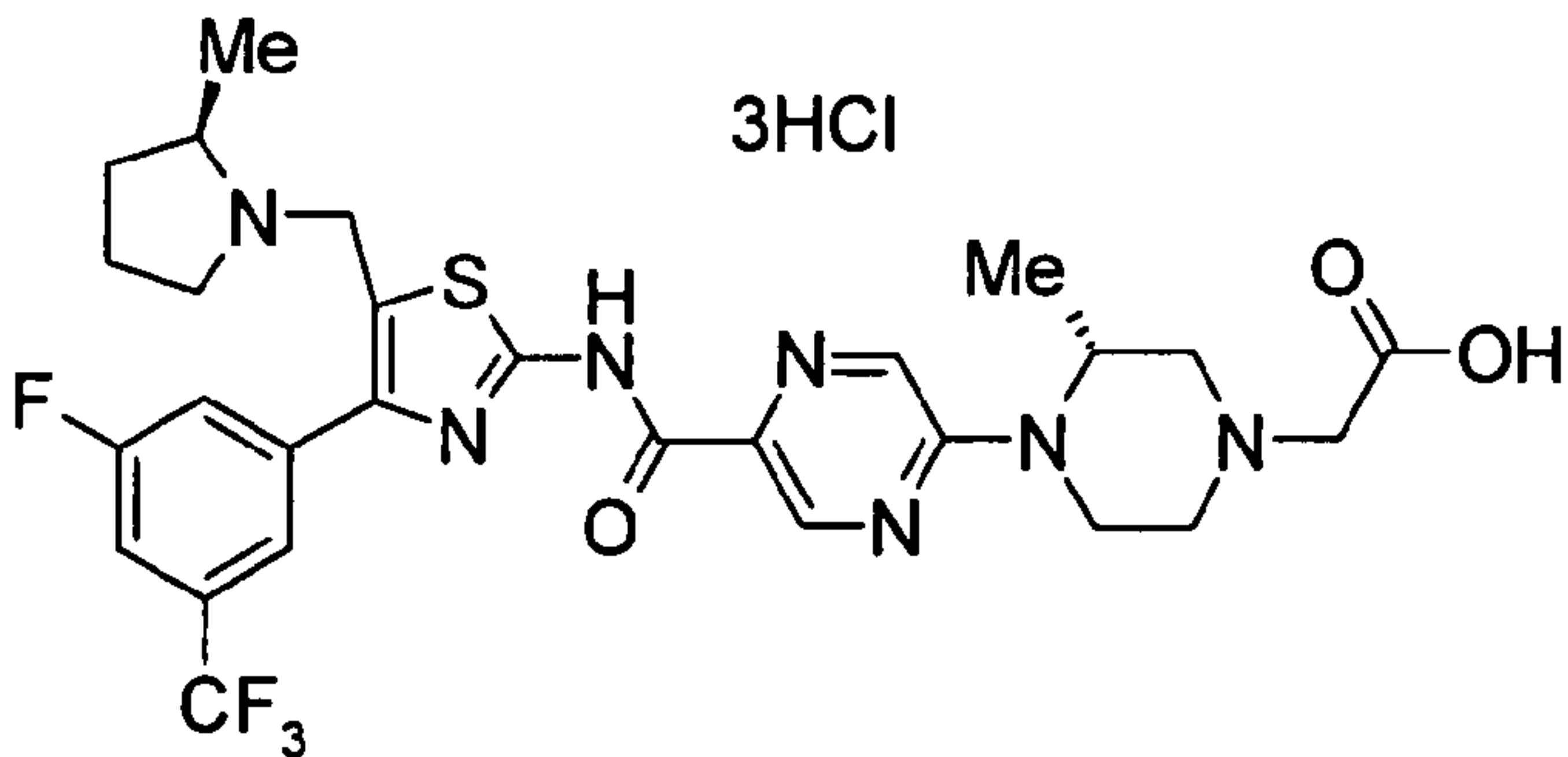
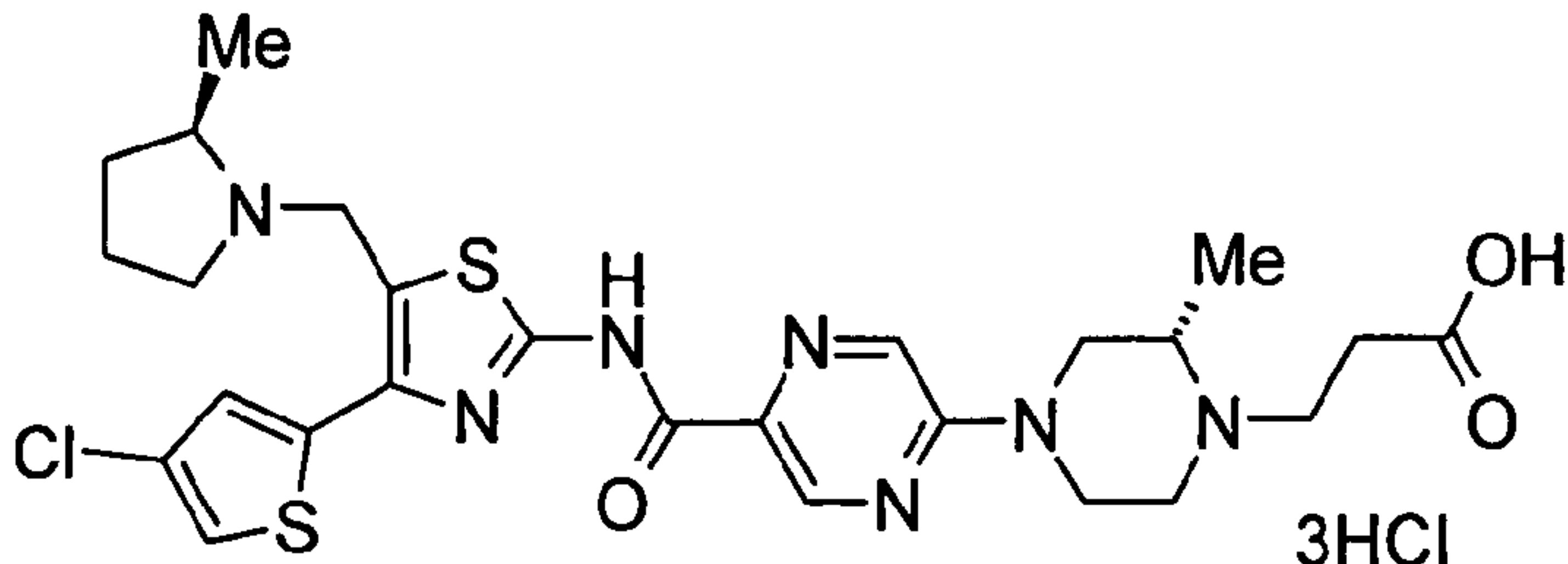
[0245]

[表102]

Ex	Structure
135	
136	
137	
138	

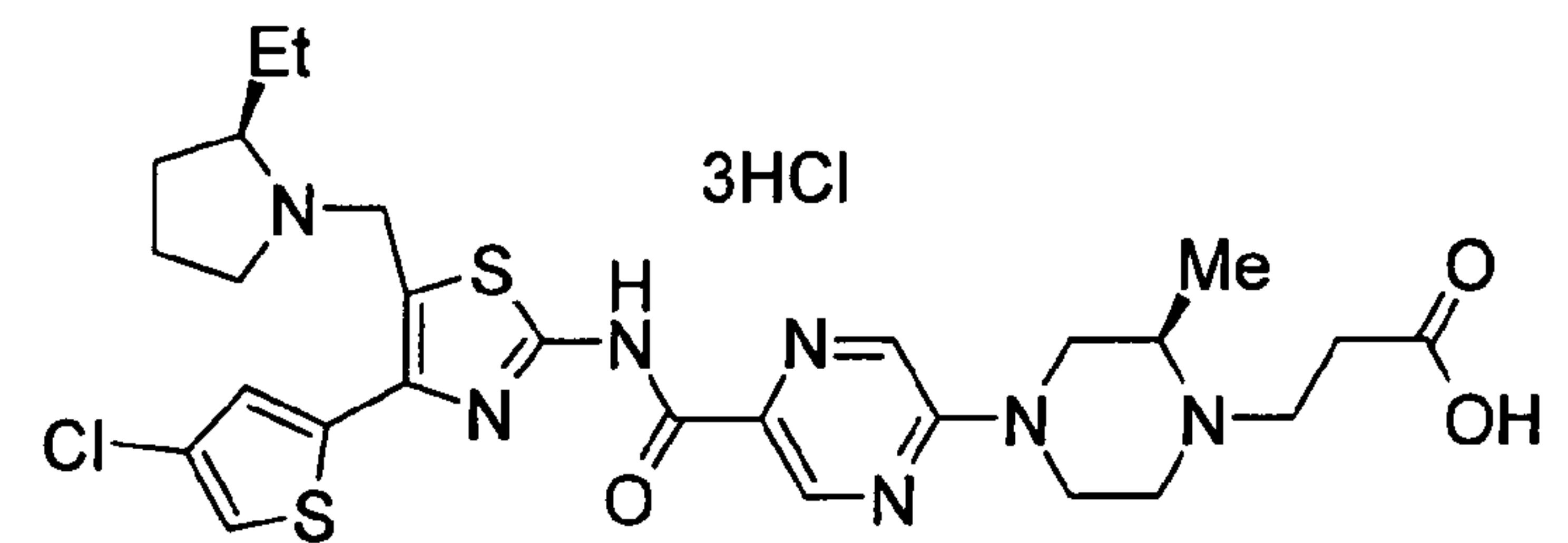
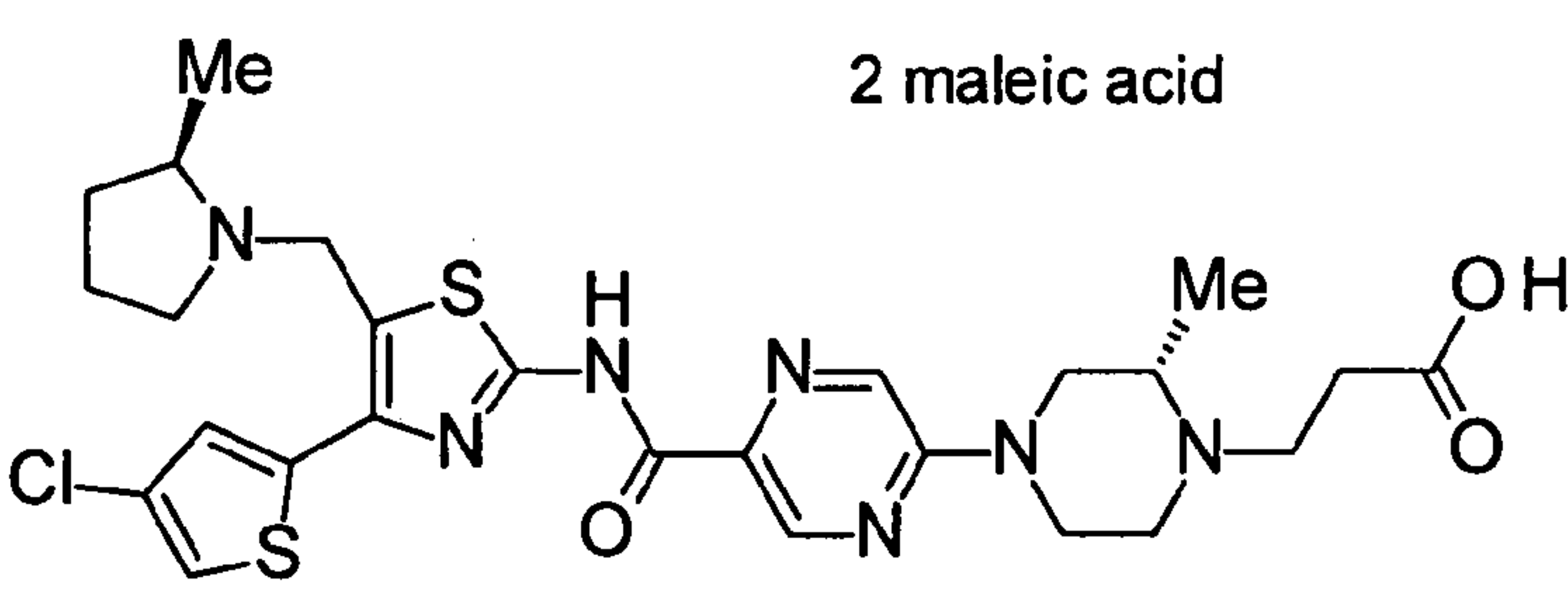
[0246]

[表103]

Ex	Structure
139	
140	
141	
142	

[0247]

[表104]

Ex	Structure
143	<chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(Cc3cc(Cl)cs3)c(s2)NC(=O)c4ncnc(N5CC[C@H](C)CC5)c4C(=O)O.Cl.Cl.Cl</chem>
144	<chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(Cc3cc(Cl)cs3)c(s2)NC(=O)c4ncnc(N5CC[C@H](C)CC5)c4C(=O)O.O=C(O)C=CC(=O)O</chem>

[0248]

[表105]

Ex	Syn	Data
1	Ex1	ESI+: 590, 592 NMR-DMSO-d6: 1.20-1.52 (6H, m), 1.60-1.81 (1H, m), 1.85-2.03 (2H, m), 2.15-2.29 (1H, m), 2.77-3.00 (2H, m), 3.09-3.75 (9H, m), 3.75-4.77 (5H, m), 4.84-4.97 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.48-8.56 (1H, m), 8.79-8.85 (1H, m), 10.60-11.20 (1H, m), 11.45-11.84 (1H, m), 12.20-12.38 (1H, m)
2	Ex2	ESI+: 657
3	Ex3	ESI+: 624 NMR-DMSO-d6: 1.40-1.54 (6H, m), 1.61-1.75 (1H, m), 1.84-2.04 (2H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 2.84-3.12 (3H, m), 3.16-3.30 (3H, m), 3.46-3.62 (6H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 4.94 (1H, d, J = 15 Hz), 5.05 (1H, brs), 7.95 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 1 Hz), 8.47 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 1 Hz), 10.6 (1H, brs), 11.1 (1H, brs), 12.4 (1H, s), 12.7 (1H, brs)
4	Ex4	ESI+: 632 .
5	Ex5	ESI-: 548, 550 [M-H]-
6	Ex6	ESI+: 570
7	Ex7	ESI+: 662
8	Ex8	ESI+: 648
9	Ex9	ESI+: 624 NMR-DMSO-d6: 1.05-1.15 (6H, m), 1.20-1.52 (3H, m) ,2.75-4.20 (14H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 7.80-7.87 (1H, m), 7.88-7.96 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.63 (1H, brs), 11.33-11.76 (1H, m), 12.30-12.42 (1H, m)
10	Ex1	ESI+: 648
11	Ex1	ESI+: 638, 640
12	Ex1	ESI+: 638, 640
13	Ex1	ESI+: 624
14	Ex1	ESI+: 624
15	Ex1	ESI+: 638
16	Ex1	ESI+: 638, 640
17	Ex1	ESI+: 636
18	Ex1	ESI+: 662
19	Ex1	ESI+: 590
20	Ex1	ESI+: 590, 592
21	Ex1	ESI+: 636

[0249]

[表106]

Ex	Syn	Data
22	Ex1	ESI+: 576, 578 NMR-DMSO-d6: 1.34-1.50 (6H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.92-4.27 (13H, m), 4.55-4.69 (2H, m), 4.87-4.96 (1H, m), 5.04 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.57 (1H, brs), 12.32 (1H, s)
23	Ex1	ESI+: 662
24	Ex1	ESI+: 576, 578
25	Ex1	ESI+: 590
26	Ex1	ESI+: 576
27	Ex1	ESI+: 682, 684
28	Ex1	ESI+: 604 NMR-DMSO-d6: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.60-1.74 (2H, m), 1.83-2.01 (3H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.85-3.91 (14H, m), 4.58-4.77 (2H, m), 4.87-4.96 (1H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.47 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.59 (1H, brs), 11.11 (1H, brs), 12.32 (1H, s)
29	Ex1	ESI+: 604
30	Ex1	ESI+: 636 NMR-DMSO-d6: 1.36 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.44 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.59-1.69 (1H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.87-3.20 (4H, m), 3.20-3.74 (9H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 4.79-4.85 (1H, m), 5.03-5.10 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.91-7.96 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.48 (1H, brs), 10.76 (1H, brs), 12.34-12.38 (1H, m)
31	Ex1	ESI+: 604 NMR-DMSO-d6: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.18-1.52 (3H, m), 1.58-1.75 (2H, m), 1.81-2.02 (3H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 3.07-3.98 (10H, m), 4.37-4.78 (3H, m), 4.85-4.98 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.52 (1H, s), 8.80-8.84 (1H, m), 10.59 (1H, brs), 11.29-11.79 (1H, m), 12.32 (1H, s), 12.50-13.07 (1H, m)

[0250]

[表107]

Ex	Syn	Data
32	Ex1	ESI+: 622 NMR-DMSO-d6: 1.14-1.51 (6H, m), 1.61-1.78 (1H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 3.00-4.30 (12H, m), 4.48 (1H, dd, J = 7.4, 14.8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.76 (1H, d, J = 14.5 Hz), 5.07 (1H, brs), 7.77-7.83 (1H, m), 7.90-8.04 (2H, m), 8.41-8.48 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 1.3 Hz), 11.05-11.60 (1H, m), 12.28-12.42 (1H, m)
33	Ex1	ESI+: 635 NMR-DMSO-d6: 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.59-1.69 (1H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.03-3.78 (11H, m), 4.07 (3H, s), 4.39-4.87 (4H, m), 8.38-8.41 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.75-8.80 (1H, m), 8.84 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.50 (1H, brs), 10.76-11.73 (1H, m), 12.34 (1H, s), 12.40-12.90 (1H, br)
34	Ex2	ESI+: 629
35	Ex2	ESI+: 671
36	Ex2	ESI+: 671
37	Ex2	ESI+: 671
38	Ex2	ESI+: 657
39	Ex2	ESI+: 643
40	Ex2	ESI+: 643
41	Ex3	ESI+: 634
42	Ex3	ESI-: 646 [M-H]-
43	Ex3	ESI+: 634, 636
44	Ex3	ESI+: 634
45	Ex3	ESI+: 620, 622
46	Ex3	ESI+: 634
47	Ex3	ESI+: 620
48	Ex3	ESI+: 634
49	Ex3	ESI+: 622 NMR-DMSO-d6: 1.34-1.40 (3H, m), 1.58-1.76 (1H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.03-3.97 (13H, m), 4.42-4.56 (1H, m), 4.60-4.87 (3H, m), 7.79-7.85 (1H, m), 7.91-8.00 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.75 (1H, brs), 11.05-11.45 (1H,m), 12.33-12.41 (1H, m)

[0251]

[表108]

Ex	Syn	Data
50	Ex3	ESI+: 576, 578 NMR-DMSO-d6: 1.44 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.62-1.73 (1H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.08-3.23 (3H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.42-4.07 (8H, m), 4.56-4.77 (3H, m), 4.88-4.96 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.83 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.45-11.00 (1H, m), 11.44 (1H, brs), 12.26-12.43 (1H, m)
51	Ex3	ESI+: 562
52	Ex3	ESI+: 634
53	Ex3	ESI+: 620
54	Ex3	ESI+: 648
55	Ex3	ESI+: 662
56	Ex3	ESI+: 662
57	Ex3	ESI+: 662
58	Ex3	ESI+: 676
59	Ex3	ESI+: 676
60	Ex3	ESI+: 622
61	Ex3	ESI+: 608
62	Ex3	ESI+: 622
63	Ex3	ESI+: 644
64	Ex3	ESI+: 622
65	Ex3	ESI+: 618
66	Ex3	ESI+: 604
67	Ex3	ESI+: 644
68	Ex3	ESI+: 630
69	Ex3	ESI+: 658
70	Ex3	ESI+: 644
71	Ex3	ESI+: 604
72	Ex3	ESI+: 652
73	Ex3	ESI+: 618
74	Ex3	ESI+: 632, 634
75	Ex3	ESI+: 662
76	Ex3	ESI+: 670
77	Ex3	ESI+: 556
78	Ex3	ESI+: 570

[0252]

[表109]

Ex	Syn	Data
79	Ex3	ESI+: 590
80	Ex3	ESI+: 590, 592 NMR-DMSO-d6: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.58-1.72 (2H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.06-3.70 (13H, m), 4.60-4.78 (3H, m), 4.89-4.98 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.43 (1H, brs), 11.30 (1H, brs), 12.35 (1H, s)
81	Ex3	ESI+: 604, 606
82	Ex3	ESI+: 576
83	Ex3	ESI+: 562
84	Ex3	ESI+: 590
85	Ex3	ESI+: 568
86	Ex3	ESI+: 582
87	Ex3	ESI+: 596
88	Ex3	ESI+: 596
89	Ex3	ESI+: 596
90	Ex3	ESI+: 596
91	Ex3	ESI+: 666
92	Ex3	ESI+: 666
93	Ex3	ESI+: 638
94	Ex3	ESI+: 610
95	Ex3	ESI+: 624
96	Ex3	ESI+: 624
97	Ex3	ESI+: 620, 622
98	Ex3	ESI+: 636, 638
99	Ex3	ESI+: 634, 636
100	Ex3	ESI+: 624
101	Ex3	ESI+: 634
102	Ex3	ESI+: 634
103	Ex3	ESI+: 596
104	Ex3	ESI+: 650
105	Ex3	ESI+: 650
106	Ex3	ESI+: 624

[0253]

[表110]

Ex	Syn	Data
107	Ex3	ESI+: 624 NMR-DMSO-d6: 0.85 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.71 (3H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.05-3.25 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.49-3.67 (4H, m), 3.80-4.82 (5H, m), 7.82-7.90 (3H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.25 (1H, brs), 11.62 (1H, brs), 12.36 (1H, s)
108	Ex3	ESI+: 622
109	Ex9	ESI+: 610
110	Ex3	ESI+: 636
111	Ex3	ESI+: 624 NMR-DMSO-d6: 1.27 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.55-1.80 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.05-3.25 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.48-3.79 (5H, m), 3.82-3.97 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J = 7.2, 15.3 Hz), 4.59-4.83 (3H, m), 4.90-6.65 (2H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m), 8.84 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.99 (1H, brs), 11.75 (1H, brs), 12.37 (1H, s)
112	Ex3	ESI+: 676
113	Ex3	ESI+: 690
114	Ex3	ESI-: 588, 590 [M-H]-
115	Ex3	ESI-: 602, 604 [M-H]-
116	Ex3	ESI-: 602, 604 [M-H]-
117	Ex3	ESI-: 602, 604 [M-H]-
118	Ex9	ESI+: 610 NMR-DMSO-d6: 1.06-1.14 (6H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.92-3.15 (4H, m), 3.16-3.45 (2H, m), 3.51-3.75 (4H, m), 3.80-4.84 (6H, m), 4.97-5.24 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 7.87-7.97 (2H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.00-11.50 (2H, m), 12.37 (1H, s)
119	Ex3	ESI+: 636 NMR-DMSO-d6: 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.60-1.71 (2H, m), 2.17-2.30 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.08-3.25 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.38 (1H, dd, J = 7.5, 15.3 Hz), 4.50-6.00 (5H, m), 7.79-7.85 (1H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.3 Hz), 11.08 (1H, brs), 11.63 (1H, brs), 12.37 (1H, s)

[0254]

[表111]

Ex	Syn	Data
120	Ex3	ESI+: 622 NMR-DMSO-d6: 1.22 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.12-2.33 (2H, m), 3.11-4.03 (7H, m), 4.20 (2H, s), 4.25-5.21 (7H, m), 7.78-7.85 (1H, m), 7.95-8.03 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.60-11.70 (2H, m), 12.38 (1H, s)
121	Ex3	ESI+: 650
122	Ex3	ESI+: 632
123	Ex4	ESI+: 604
124	Ex4	ESI+: 632
125	Ex5	ESI-: 576, 578 [M-H]-
126	Ex5	ESI-: 602, 604 [M-H]-
127	Ex5	ESI-: 576, 578 [M-H]-
128	Ex5	ESI-: 588, 590 [M-H]-
129	Ex5	ESI-: 576, 578 [M-H]-
130	Ex5	ESI-: 588, 590 [M-H]- NMR-DMSO-d6: 0.33-0.54 (2H, m), 0.60-0.72 (2H, m), 1.13-1.50 (4H, m), 2.75-2.81 (3H, m), 2.81-3.07 (3H, m), 3.11-3.74 (7H, m), 3.74-4.94 (7H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.47-8.57 (1H, m), 8.78-8.86 (1H, m), 10.58 (1H, brs), 11.33-11.77 (1H, m), 12.22-12.42 (1H, m)
131	Ex6	ESI+: 610, 612
132	Ex6	ESI+: 592
133	Ex7	ESI+: 676
134	Ex7	ESI+: 676
135	Ex7	ESI+: 690
136	Ex8	ESI+: 662
137	Ex8	ESI+: 676
138	Ex9	ESI+: 638
139	Ex9	ESI+: 654
140	Ex1	ESI+: 636 [M+H]+ NMR-DMSO-d6: 1.34-1.41 (3H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.60-1.74 (1H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.81-4.17 (15H, m), 4.43-4.54 (1H, m), 4.61-4.71 (1H, m), 4.75-4.84 (1H, m), 5.01-5.12 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 7.91-8.00 (2H, m), 8.45-8.49 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.85 (1H, brs), 10.95-11.31 (1H, m), 12.30-12.41 (1H, m)

[0255]

[表112]

Ex	Syn	Data
141	Ex1	ESI+: 622 [M+H] ⁺ NMR-DMSO-d6: 1.34-1.47 (6H, m), 1.60-1.74 (1H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 3.10-4.29 (13H, m), 4.42-4.54 (1H, m), 4.57-4.72 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 7.78-7.85 (1H, m), 7.91-8.02 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.75-11.42 (1H, m), 12.32-12.41 (1H, m)
142	Ex3	ESI+: 590, 592 [M+H] ⁺ NMR-DMSO-d6: 1.21-1.31 (1H, m), 1.35-1.49 (6H, m), 1.61-1.74 (1H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.13-2.29 (1H, m), 2.79-2.98 (2H, m), 3.10-3.98 (10H, m), 4.40-4.77 (3H, m), 4.87-4.98 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.52 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.39-10.97 (1H, m), 11.25-11.65 (1H, m), 12.25-12.42 (1H, m), 12.56-13.02 (1H, br)
143	Ex3	ESI+: 604, 606 [M+H] ⁺ NMR-DMSO-d6: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.30 (1H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.83-2.03 (3H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.10-3.95 (12H, m), 4.42-4.79 (3H, m), 4.88-4.97 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.52 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.38-11.04 (1H, m), 11.20-11.74 (1H, m), 12.21-13.19 (2H, m)
144	Ex144	ESI+: 590, 592 [M+H] ⁺ NMR-DMSO-d6: 1.13-1.45 (6H, m), 1.46-2.29 (4H, m), 2.53-2.70 (2H, m), 2.80-3.84 (14H, m), 4.00-5.18 (4H, m), 6.09 (4H, s), 7.57 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=1.2 Hz), 9.15-10.50 (1H, m), 11.70-12.50 (1H, m)

[產業上可利用性]

[0256] 式 (I) 的化合物或其鹽作為毒蕈鹼 M_3 受體正變構性 (allosteric) 調節劑，可使用於與介著毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・泌尿道系疾病的預防或治療劑上。

申請專利範圍

1. 一種選自下述群的化合物或其鹽；

3-[(2S) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

3-[(3R) -4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } -3-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

[(3R) -4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } -3-甲基哌嗪-1-基]乙酸、

3- (4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙烷酸、

3-[(2R) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩-2-基) -5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸、

3-[(3R) -3-甲基-4- { 5-[(5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -4-[4- (三氟甲基) 噻吩-2-基]-1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基]丙烷酸、

3- (4- { 5-[(5- { [(2R,5R) -2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙烷酸、及

3- { (2R) -4-[5- ({ 5-[(二乙基胺基) 甲基]-4-[3-氟-5-

(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}胺基甲醯基)吡嗪-2-基]-2-甲基哌嗪-1-基}丙烷酸。

2. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3-[(2S) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩-2-基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) -2-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸。

3. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3-[(3R) -4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } -3-甲基哌嗪-1-基]丙烷酸。

4. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

[(3R) -4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } -3-甲基哌嗪-1-基]乙酸。

5. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3- (4- { 5-[(4-[3-氟-5- (三氟甲基) 苯基]-5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基]甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基]吡嗪-2-基 } 哌嗪-1-基) 丙烷酸。

6. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3-[(2R) -4- (5- { [4- (4-氯噻吩 -2-基) -5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷 -1-基] 甲基 } -1,3-噻唑 -2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪 -2-基) -2-甲基哌嗪 -1-基] 丙烷酸。

7. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3-[(3R) -3-甲基 -4- { 5-[(5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷 -1-基] 甲基 } -4-[4- (三氟甲基) 噻吩 -2-基] -1,3-噻唑 -2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪 -2-基 } 哌嗪 -1-基] 丙烷酸。

8. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3- (4- { 5-[(5- { [(2R,5R) -2,5-二甲基吡咯烷 -1-基] 甲基 } -4-[3-氟 -5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑 -2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪 -2-基 } 哌嗪 -1-基) 丙烷酸。

9. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中該化合物為下述化合物，

3- { (2R) -4-[5- ({ 5-[(二乙基胺基) 甲基] -4-[3-氟 -5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑 -2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪 -2-基] -2-甲基哌嗪 -1-基 } 丙烷酸。