



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201619141 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：104124556

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D277/56 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/10 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/425 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/433 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

(30)優先權：2014/07/30

日本

2014-155026

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：河名旭 KAWANA, ASAHI (JP)；金澤親志 KANAZAWA, CHIKASHI (JP)；寺正行 TERA, MASAYUKI (JP)；高橋良昌 TAKAHASHI, YOSHIMASA (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 221 頁

(54)名稱

唑羧酸衍生物

(57)摘要

本發明係提供具有優良的黃嘌呤氧化酶抑制活性，且有用於作為痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥之式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽、或含有該等作為有效成分之醫藥或醫藥組成物。

發明摘要

※申請案號：104124556

※申請日：104 年 07 月 29 日

※IPC 分類：
 $C07D\ 277/56$, $403/10$, $413/10$, $413/14$, $417/10$, $417/14$ (2006.01)
 $A61K\ 31/425$, $31/427$, $31/433$, $31/439$, $31/497$ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

唑羧酸衍生物

【中文】

本發明係提供具有優良的黃嘌呤氧化酶抑制活性，且有用於作為痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥之式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽、或含有該等作為有效成分之醫藥或醫藥組成物。

【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】：無

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

唑羧酸衍生物

【技術領域】

[0001] 本發明係關於具有黃嘌呤氧化酶抑制活性之新穎化合物、及其製造方法、以及含有該化合物作為有效成分之黃嘌呤氧化酶抑制劑。

特別地，本發明係關於有益於作為痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥之唑羧酸衍生物。

【先前技術】

[0002] 黃嘌呤氧化酶，係於核酸代謝中，催化由次黃嘌呤轉換為黃嘌呤、進而轉換為尿酸之酵素。

對於黃嘌呤氧化酶之作用，黃嘌呤氧化酶抑制劑係藉由抑制尿酸合成，而降低血中尿酸值。亦即，係有效於高尿酸血症及起因於此的各種疾病之治療。另一方面，高尿酸血症持續，使尿酸鹽結晶沈積的結果所引起之病態，係有稱為痛風之痛風關節炎、痛風結節。又，高尿酸血症係

作為與肥胖、高血壓、脂質異常症及糖尿病等相關之生活習慣病或代謝症候群的因子而受到重視，最近於流行病學調查中越來越被證實係腎損害、尿路結石、心血管疾病之危險因子(日本痛風/核酸代謝學會指南改訂委員會編，「高尿酸血症/痛風之治療指南第2版」，Medical Review公司，2010)。又，黃嘌呤氧化酶抑制劑，藉由其活性氧物種產生抑制活性，而被期待對於活性氧物種相關之疾病的治療之有用性，例如通過血管功能改善作用，而對心血管疾病之治療的有用性(Circulation.2006；114：2508-2516)。

[0003] 臨床上，作為高尿酸血症之治療藥，係使用異嘌呤醇、非布索坦(febuxostat)，但於異嘌呤醇，有報導了史蒂芬強生症候群、中毒性表皮壞死症、肝損害、腎功能損害等之副作用(Nippon Rinsho,2003；61,Suppl.1：197-201)。

[0004] 作為具有黃嘌呤氧化酶抑制活性之化合物，例如報告有2-苯基噻唑衍生物(專利文獻1~3)、苯基吡唑衍生物(專利文獻4~6)、三芳基羧酸衍生物(專利文獻7~10)。又，報告有6-吡啶噻唑衍生物(專利文獻11及12)、6-吡啶吡唑衍生物(專利文獻12)等中央2環性之雜環的羧酸衍生物。

[0005] 另一方面，專利文獻13及專利文獻14中，報告有於中央具有苯環之二噻唑羧酸衍生物。又，專利文獻15及專利文獻16中，報告有聯苯基噻唑羧酸衍生物。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0006]

[專利文獻 1] 國際公開第 92/09279 號

[專利文獻 2] 日本特開 2002-105067 號

[專利文獻 3] 國際公開第 96/31211 號

[專利文獻 4] 日本特開昭 59-95272 號

[專利文獻 5] 國際公開第 98/18765 號

[專利文獻 6] 日本特開平 10-310578 號

[專利文獻 7] 國際公開第 2007/043457 號

[專利文獻 8] 國際公開第 2007/097403 號

[專利文獻 9] 國際公開第 2008/126770 號

[專利文獻 10] 國際公開第 2008/126772 號

[專利文獻 11] 國際公開第 2010/044404 號

[專利文獻 12] 國際公開第 2010/093191 號

[專利文獻 13] 國際公開第 2011/139886 號

[專利文獻 14] 國際公開第 2011/101867 號

[專利文獻 15] 國際公開第 2010/018458 號

[專利文獻 16] 國際公開第 2010/128163 號

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

[0007] 本發明所欲解決之課題，係提供新穎之具有黃嘌呤氧化酶抑制活性的化合物。進一步地，本發明之課

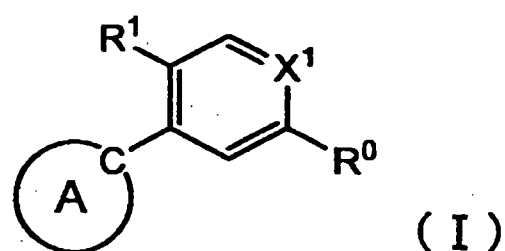
題係提供具有優良尿酸降低作用之化合物。又，本發明之別的課題，係提供有用於作為痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥之化合物。

[用以解決課題之手段]

[0008] 發明者等人對於具有黃嘌呤氧化酶抑制活性之化合物進行努力研究的結果，發現下述式(I)

[0009]

【化 1】



[0010] 表示之化合物，具有黃嘌呤氧化酶抑制活性、進一步地，具有伴隨優良尿酸降低作用之黃嘌呤氧化酶抑制活性、進一步地，特別是具有使優良的持續長時間之尿酸降低作用成為可能之持續的黃嘌呤氧化酶抑制活性，而完成了本發明。進一步地，發現了該唑羧酸衍生物，可成為痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結

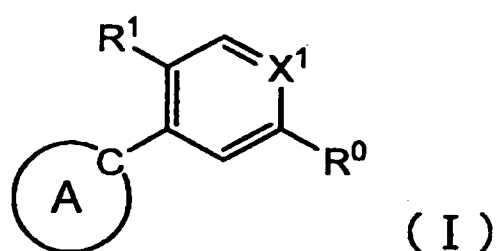
石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等之良好的治療藥或預防藥，而完成了本發明。

亦即，本發明為

[1] 一種式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽：

[0011]

【化 2】

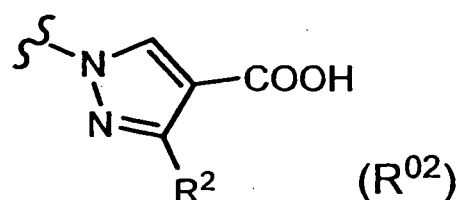
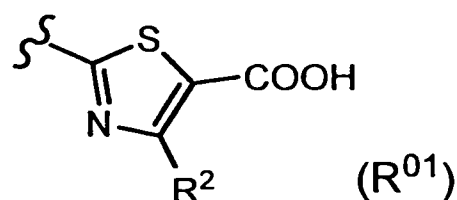


[0012] [式中，

R⁰ 表示下述之 R⁰¹ 或 R⁰²。

[0013]

【化 3】



[0014] R¹ 係表示可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基、OR、可形成

環之 NRR' 、或 SR ，此處， R 及 R' 係獨立地表示氫原子；可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基、鹵素原子或羥基取代之碳數 1~8 之烷基；可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基；或可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之雜芳基。

R^2 表示氫原子、胺基、或可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~8 之烷基。

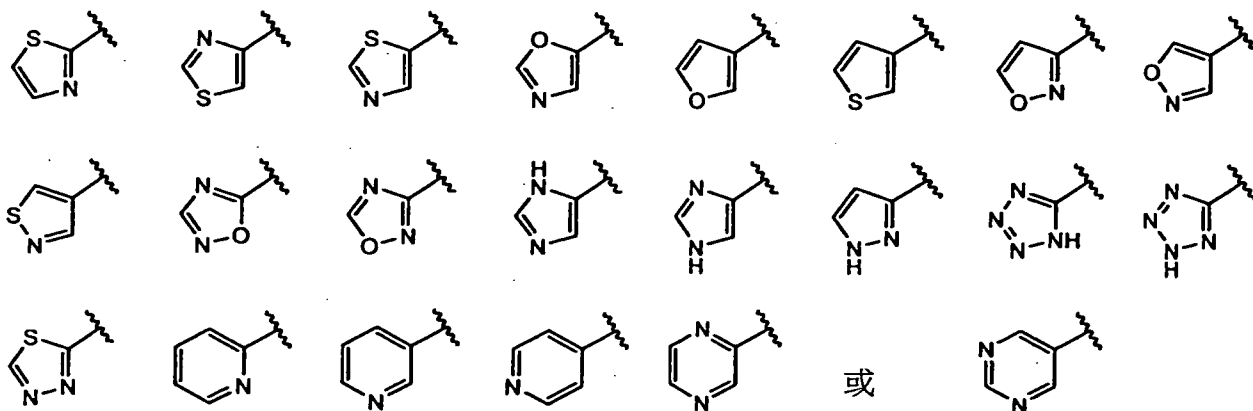
X^1 表示 CR^3 或氫原子，此處， R^3 表示氫原子、或鹵素原子。

環 A 表示可經選自由可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷氧基或鹵素原子取代之碳數 1~6 之烷基、可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~6 之烷氧基、及鹵素原子所成之群的 1~4 個基取代之 5 或 6 員之單環性雜芳烴]。

[2] 如[1]之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中環 A 中之雜芳烴，係

[0015]

【化 4】



[0016] [3] 如[1]或[2]之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 X^1 為 CR^3 ， R^3 為氫原子或氟原子；

[4] 如[1]或[2]之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 X^1 為氮原子；

[5] 如[1]~[4]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^0 為 R^{01} ；

[6] 如[1]~[5]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^2 為甲基；

[7] 如[1]~[5]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^2 為氫原子；

[8] 如[1]~[4]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^0 為 R^{02} ；

[9] 如[8]之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^2 為氫原子或胺基、；

[10] 如[1]~[9]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 為 OR；

[11] 如[10]之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R 為可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基或鹵素原子取代之碳數 1~8 之烷基；

[12] 如[10]之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R 為可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷基、碳數 1~3 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基；

[13] 如[1]~[9]中任一項之化合物或其製藥學上容許

之鹽，其中 R^1 為可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷基、碳數 1~3 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基；

[14] 一種由化合物編號(1)~(175)中選擇之任一者的化合物或其製藥學上容許之鹽。

[15] 一種醫藥組成物，其係含有如[1]~[14]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽、與製藥學上容許之載體；

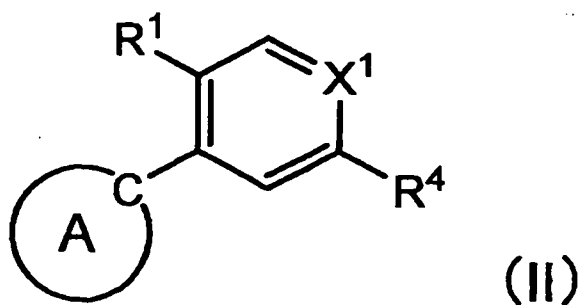
[16] 一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，其係含有如[1]~[14]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分；

[17] 一種痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、心血管疾病、腎疾病、呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病之治療藥或預防藥，其係含有如[1]~[14]中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分；及

[18] 一種式(II)表示之化合物。

[0017]

【化5】

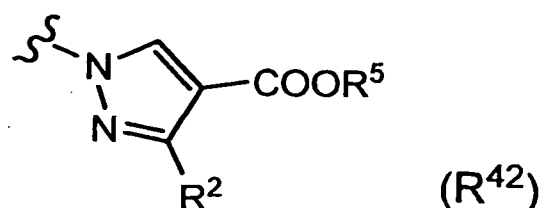
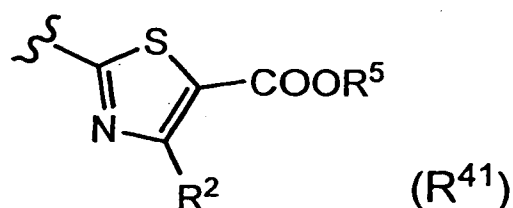


[0018] [式中，

R^4 表示以下之 R^{41} 或 R^{42} 。

[0019]

【化 6】



[0020] R^5 表示羧基之保護基。

R^1 、 R^2 、 X^1 、環 A 之定義係與式(I)相同]。

[發明之效果]

[0021] 本發明提供具有高的黃嘌呤氧化酶抑制活性之新穎化合物、及其製造方法。進一步地，本發明化合物，特別有用於作為痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥。

【實施方式】

[0022] 本說明書中單獨或組合使用之用語說明如以下。只要無特別記載，各取代基之說明，於各部位中係共

通者。再者，任一變數於任意之構成要素中分別存在時，其定義於各自的構成要素中係獨立的。又，取代基及變數之組合，只要如此組合會帶來化學上安定的化合物，則被容許。橫切過取代基中之鍵結之波形線表示鍵結點。

[0023] 「黃嘌呤氧化酶」一般而言，係以催化由次黃嘌呤至黃嘌呤、進而至尿酸之氧化反應的酵素之廣義、與催化同反應之酵素之一的氧化酶型黃嘌呤氧化還原酶之狹義來使用，本發明中，只要無特別指明，「黃嘌呤氧化酶」係指催化由次黃嘌呤至黃嘌呤、進而至尿酸之氧化反應的酵素總稱。負責該反應之黃嘌呤氧化還原酶，係存在有氧化酶型與脫氫酶型之 2 型，所有之型均包含於本發明之黃嘌呤氧化酶中。「黃嘌呤氧化酶抑制活性」、「黃嘌呤氧化酶抑制劑」等，亦只要無特別指明，「黃嘌呤氧化酶」係具有與上述定義相同之意義。

[0024] 本發明中，「鹵素原子」意指氟原子、氯原子、溴原子、及碘原子。

[0025] 本發明中，「烷基」意指 1 價之飽和的直鏈、環狀或分支狀脂肪族烴基。「碳數 1~8 之烷基」，可列舉例如甲基、乙基、n-丙基、n-丁基、n-戊基、n-己基、異丙基、異丁基、s-丁基、t-丁基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、t-戊基、異己

基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、及環庚基甲基等。「碳數 1~6 之烷基」，可列舉甲基、乙基、n-丙基、n-丁基、n-戊基、n-己基、異丙基、異丁基、s-丁基、t-丁基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基等。「碳數 1~3 之烷基」，可列舉甲基、乙基、n-丙基、異丙基等。

[0026] 本發明中，「伸烷基」意指由前述「烷基」進而去除任意位置之 1 個氫原子而衍生之二價基。「碳數 1~6 之伸烷基」可列舉亞甲基、伸乙基、n-伸丙基、伸異丙基、n-伸丁基、伸異丁基、n-伸戊基、n-伸己基、伸環丙基、伸環丁基、伸環己基等。

[0027] 本發明中，「烷氧基」意指 1 價之飽和的直鏈、環狀或分支狀脂肪族烴氧基。「碳數 1~8 之烷氧基」，可列舉例如甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、n-丁氧基、n-戊氧基、n-己氧基、異丙氧基、異丁氧基、s-丁氧基、t-丁氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、及環己基甲氧基等。「碳數 1~3 之烷氧基」可列舉例如甲氧基、乙氧

基、n-丙氧基、異丙氧基等。

[0028] 本發明中，「芳基」意指碳數為 6~10 個之單環性或二環性的 1 價芳香族烴基。芳基可列舉苯基、萘基、茛基、四氫萘基、二氫茛基、及蒽基等。

[0029] 本發明中，「雜芳烴」意指具有由氧原子、硫原子、及氮原子中選擇之 1~5 個雜原子的單環性或二環性之芳香族雜環。可列舉吡啶、吡嗪、嘧啶、呋喃、噻吩、吡咯、異噁唑、異噻唑、吡喃、咪唑、噁唑、噻唑、噁二唑、噻二唑、吡唑、三嗪、三唑、四唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并異噁唑等。「5 或 6 員之單環性雜芳烴」，意指上述「雜芳烴」當中，5 或 6 員之單環性者。

[0030] 本發明中，「雜芳基」意指具有由氧原子、硫原子、及氮原子中選擇之 1~5 個雜原子的單環性或 1 價之二環性芳香族雜環基。雜芳基可列舉吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、吡喃基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基等。

[0031] 本發明中，「可經取代之碳數 1~8 之烷基」，表示於可取代之位置可具有 1 或複數個取代基之碳數 1~8 之烷基。取代基存在有複數個時，各取代基可為相同亦可為相異。「可經取代之碳數 1~6 之烷基」、「可經取代之碳數 1~3 之烷基」等亦表示相同意義。

[0032] 本發明中，「可經取代之碳數 1~8 之烷氧基」，表示於可取代之位置可具有 1 或複數個取代基之碳數 1~8 之烷氧基。取代基存在有複數個時，各取代基可為相同亦可為相異。「可經取代之碳數 1~6 之烷氧基」、「可經取代之碳數 1~3 之烷氧基」等亦表示相同意義。

[0033] 本發明中，烷基被烷氧基取代時，烷基與烷氧基亦可一起形成含氧飽和環。該環可列舉環氧乙烷、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃等。

[0034] 本發明中，「可經取代之芳基」意指於可取代之位置可具有 1 或複數個取代基之芳基。取代基存在有複數個時，各取代基可為相同亦可為相異。

[0035] 本發明中，「可經取代之雜芳烴」、「可經取代之雜芳基」，分別意指於可取代之位置可具有 1 或複數個取代基之雜芳烴、雜芳基。取代基存在有複數個時，各取代基可為相同亦可為相異。

[0036] 本發明中，「羧基之保護基」，係指例如 PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley&Sons, Inc.中記載之一的羧基之保護基，可列舉例如甲基、乙基、異丙基、庚基、t-丁基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、甲氧基乙基、苄基、t-丁基二甲基矽烷基等。

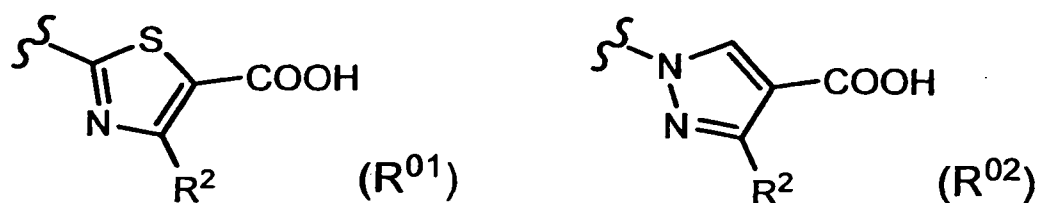
[0037] 本發明中，「酚性羥基之保護基」，係指例如 PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley&Sons, Inc.中記載之一的

酚性羥基之保護基，可列舉例如甲基、異丙基、烯丙基、*t*-丁基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、苄基、4-甲氧基苄基、乙醯基、三甲基矽烷基、*t*-丁基二甲基矽烷基等。

[0038] R^0 表示以下之 R^{01} 或 R^{02} 。

[0039]

【化 7】



[0040] 式(I)中， R^1 表示可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基、OR、可形成環之 NRR' 、或 SR。此處，R 及 R' 係獨立地表示氫原子；可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基、鹵素原子或羥基取代之碳數 1~8 之烷基；可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基；或可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之雜芳基。「可形成環之 NRR' 」中，「 NRR' 形成環」係指 R 及 R' 與該等所鍵結之氮原子一起形成含氮飽和環。 R^1 較佳為 OR。 R^1 為 OR 或 SR 時，R 較佳為可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基、鹵素原子或羥基取代之碳數 1~8 之烷基；或可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、

碳數 1~6 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基。更佳為可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基或鹵素原子取代之碳數 1~8 之烷基。特佳為異丙基、異丁基、新戊基。

[0041] R^1 為可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基時，較佳為可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷基、碳數 1~3 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基；更佳為可經氟原子取代之苯基。

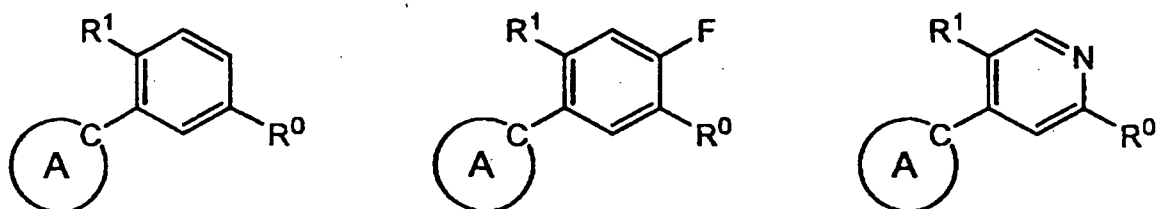
[0042] 式(I)中， R^2 表示氫原子、胺基、或可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~8 之烷基。較佳為氫原子或碳數 1~3 之烷基，具體而言可列舉甲基、乙基、n-丙基、異丙基。更佳為氫原子及甲基。特佳為甲基。

[0043] 不管 R^0 為 R^{01} 、 R^{02} ，較佳之 R^1 及 R^2 均如上所述。進一步地， R^0 為 R^{02} 時，較佳之 R^2 ，亦可列舉胺基及可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~3 之烷基。 R^0 為 R^{02} 時，更佳之 R^2 為氫原子及胺基。

[0044] 式(I)中， X^1 表示 CR^3 或氫原子， R^3 表示氫原子或鹵素原子，例如可由以下構造式表示。

[0045]

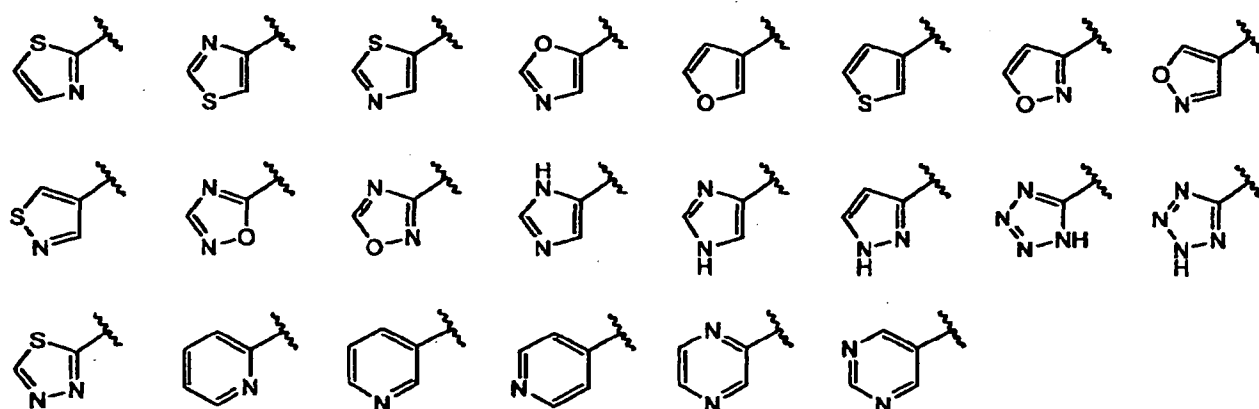
【化 8】



[0046] 式(I)中，環 A 係藉由環 A 上之碳原子，與包含 X^1 之苯或吡啶環鍵結。環 A 表示可經選自由可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷氧基或鹵素原子取代之碳數 1~6 之烷基、可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~6 之烷氧基、及鹵素原子所成之群的 1~4 個基取代之 5 或 6 員之單環性雜芳烴。環 A 中之 5 或 6 員之單環性的雜芳烴可列舉如下之構造。

[0047]

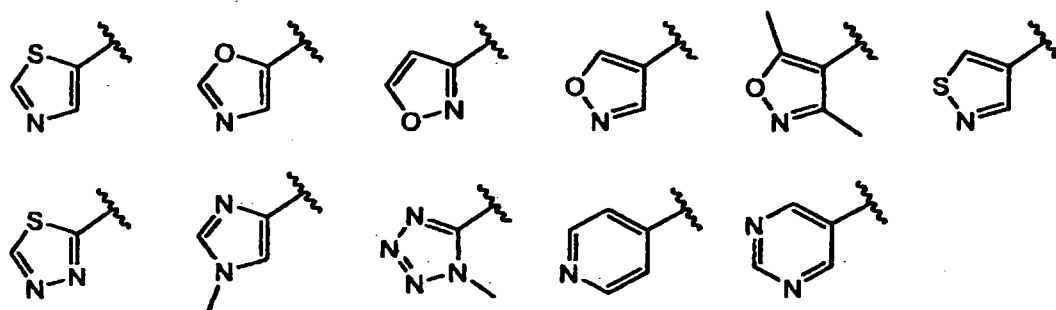
【化 9】



[0048] 環 A 較佳為表示可經可經 1 或 2 個碳數 1~3 之烷氧基取代之 1 或 2 個碳數 1~3 之烷基取代之 5 或 6 員之單環性雜芳烴。更佳為可經 1 或 2 個甲基取代之 5 或 6 員之單環性雜芳烴。較佳之環 A 之具體例子，例如如以下所示。

[0049]

【化 10】



[0050] 本發明之化合物為顯示優良黃嘌呤氧化酶抑制活性之化合物。又，本發明之化合物，具有優良之尿酸降低作用。

較佳之化合物的具體例子，可列舉以下之化合物。

[0051]

【化 1 1】

化合物編號	構造	名稱
1		2-[4-異丁氧基-3-(2-吡啶基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
2		2-[4-異丁氧基-3-(3-吡啶基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
3		2-[4-異丁氧基-3-(4-吡啶基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
4		2-(4-異丁氧基-3-噻唑-2-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
5		2-(4-異丁氧基-3-噻唑-4-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
6		2-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
7		2-(4-異丁氧基-3-吡嗪-2-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0052]

【化 1 2】

化合物編號	構造	名稱
8		2-[4-異丁氧基-3-(3-噻吩基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
9		2-[3-(3-呋喃基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
10		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
11		2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
12		2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
13		2-[4-(環戊基甲氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
14		2-[4-(環戊氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0053]

【化 1 3】

化合物編號	構造	名稱
15		2-[4-(環己氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
16		2-[3-(3-呋喃基)-4-苯氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
17		2-[4-(2-氟苯氧基)-3-(3-呋喃基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
18		2-[4-異丁氧基-3-噻唑-4-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
19		2-[4-異丁氧基-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
20		2-[4-異丁氧基-3-異噁唑-4-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
21		2-[4-異丁氧基-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0054]

【化 1 4】

化合物編號	構造	名稱
22		2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
23		2-[3-(1H-咪唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
24		2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
25		2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
26		2-(4-異丁氧基-3-嘓啶-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
27		2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
28		2-[3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0055]

【化 1 5】

化合物編號	構造	名稱
29		2-[3-(2,3-二甲基咪唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
30		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
31		2-[4-(環戊基甲氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
32		2-[4-(環戊氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
33		2-[4-(環己氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
34		2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
35		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丙氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0056]

【化 1 6】

化合物編號	構造	名稱
36		2-(4-異丙氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
37		2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
38		2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
39		4-甲基-2-(4-苯氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸
40		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-苯氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
41		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-氟苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
42		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0057]

【化 1 7】

化合物編號	構造	名稱
43		2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
44		4-甲基-2-[4-(2-甲基苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
45		2-[4-(2-氟苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
46		2-[4-(2-氟-5-甲基苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
47		2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
48		2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
49		4-甲基-2-[4-苯氧基-3-(3-吡啶基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

[0058]

【化 1 8】

化合物編號	構造	名稱
50		4-甲基-2-[4-苯氧基-3-(4-吡啶基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
51		4-甲基-2-(4-苯氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸
52		2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
53		4-甲基-2-[3-噻唑-5-基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
54		4-甲基-2-[4-[(3R)-四氫呋喃-3-基]氧基-3-噻唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
55		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
56		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0059]

【化 1 9】

化合物編號	構造	名稱
57		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(3-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
58		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
59		2-[4-(2-氯苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
60		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
61		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
62		2-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
63		2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0060]

【化 20】

化合物編號	構造	名稱
64		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-氟-5-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
65		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(3-氟-5-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
66		2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
67		2-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
68		2-(2-氟-4-異丁氧基-5-噁唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
69		2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
70		2-[4-(環戊基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0061]

【化 2 1】

化合物編號	構造	名稱
71		2-[4-(環丁氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
72		2-[4-(環戊氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
73		2-[4-(環丙基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
74		4-甲基-2-[4-[(1R)-1-甲基丙氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
75		2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
76		4-甲基-2-[3-噁唑-5-基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基]氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
77		2-[4-[(1R,2R)-2-氟環己氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0062]

【化 2 2】

化合物編號	構造	名稱
78		2-[4-(1-環丙基乙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
79		2-[4-(1,2-二甲基丙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
80		4-甲基-2-[4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
81		2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
82		4-甲基-2-[4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
83		2-[4-異丁氧基-3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
84		2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0063]

【化 2 3】

化合物編號	構造	名稱
85		2-[4-異丁氧基-3-(2H-四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
86		2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
87		2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
88		2-[3-(2-乙基四唑-5-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
89		2-[3-(1-乙基四唑-5-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
90		2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
91		4-甲基-2-[4-[(1R)-1-甲基丙氧基]-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

[0064]

【化 2 4】

化合物編號	構造	名稱
92		4-甲基-2-[4-[(1S)-1-甲基丙氧基]-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
93		2-[4-(環丁基甲氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
94		2-[4-(環戊基甲氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
95		2-[4-(環戊氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
96		2-[4-(環己氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
97		2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
98		4-甲基-2-[4-[(1R)-1-甲基丙氧基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

[0065]

【化 2 5】

化合物編號	構造	名稱
99		4-甲基-2-[4-[(1S)-1-甲基丙氧基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
100		2-[4-(環丁基甲氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
101		2-[4-(環戊基甲氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
102		2-[4-(環戊氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
103		2-[4-(環己氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
104		2-[2-氟-4-異丁氧基-5-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
105		2-[2-氟-4-異丁氧基-5-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0066]

【化 2 6】

化合物編號	構造	名稱
106		4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
107		4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
108		2-[4-(2-甲氧基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
109		2-[4-(2-氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
110		4-甲基-2-[4-(4-甲氧基苯基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
111		2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
112		2-[4-(2-氟-5-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0067]

【化 2 7】

化合物編號	構造	名稱
113		2-[4-(3-氟-5-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
114		2-[4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
115		2-[4-(2-氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
116		4-甲基-2-[4-(3-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
117		4-甲基-2-[4-(4-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
118		2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
119		2-[4-(2-氟-5-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0068]
【化 2 8】

化合物編號	構造	名稱
120		2-[4-(3-氟-5-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
121		2-[4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
122		2-[4-(3-氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
123		4-甲基-2-[4-(2-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
124		4-甲基-2-[4-(3-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
125		2-[4-(2-氯苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
126		2-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0069]

【化 2 9】

化合物編號	構造	名稱
127		2-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
128		2-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
129		2-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
130		2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
131		2-[4-(2-甲氧基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
132		2-[4-(3-氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
133		4-甲基-2-[4-(2-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

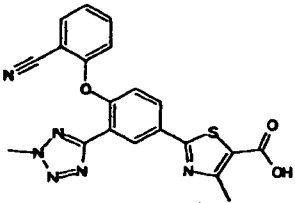
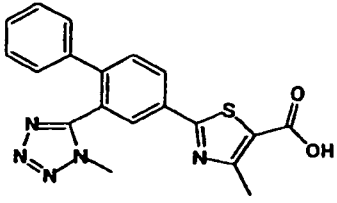
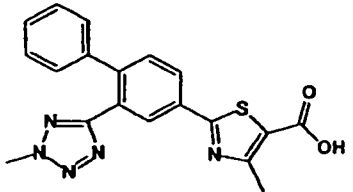
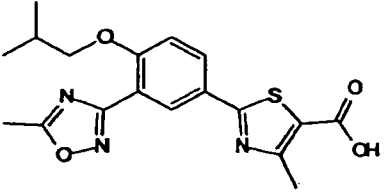
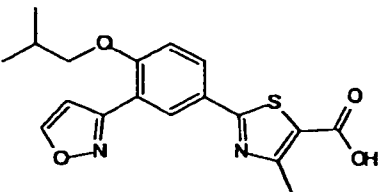
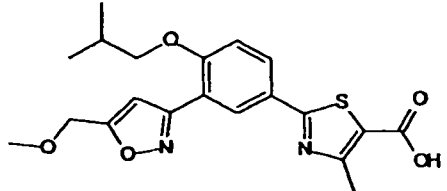
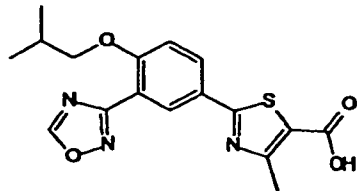
[0070]

【化 3 0】

化合物編號	構造	名稱
134		2-[4-(2-氯苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
135		2-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
136		2-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
137		2-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
138		2-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
139		2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
140		2-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0071]

【化 3 1】

化合物編號	構造	名稱
141		2-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
142		4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
143		4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸
144		2-[4-異丁氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
145		2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-3-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
146		2-[4-異丁氧基-3-[5-(甲氧基甲基)異噁唑-3-基]苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
147		2-[4-異丁氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

[0072]

【化 3 2】

化合物編號	構造	名稱
148		2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
149		1-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
150		3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
151		1-(4-異丁氧基-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
152		1-(4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
153		3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
154		1-[4-異丁氧基-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸

[0073]

【化 3 3】

化合物編號	構造	名稱
155		1-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丁氧基-苯基]-1H-吡唑-4-羧酸
156		1-(4-異丁氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
157		3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
158		3-胺基-1-[4-異丁氧基-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸
159		3-胺基-1-[4-異丁氧基-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸
160		3-胺基-1-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丁氧基-苯基]-1H-吡唑-4-羧酸
161		1-(4-異丁氧基-3-異噁唑-4-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

[0074]

【化 3 4】

化合物編號	構造	名稱
162		3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-異噁唑-4-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
163		1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
164		1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸
165		3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸
166		1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸
167		2-[5-苯基-4-(2H-四唑-5-基)-2-吡啶基]-1,3-噁唑-5-羧酸
168		4-甲基-2-[5-苯基-4-(2H-四唑-5-基)-2-吡啶基]-1,3-噁唑-5-羧酸

[0075]

【化 3 5】

化合物編號	構造	名稱
169		2-(4-噁唑-5-基-5-苯基-2-吡啶基)-1,3-噻唑-5-羧酸
170		4-甲基-2-(4-噁唑-5-基-5-苯基-2-吡啶基)-1,3-噻唑-5-羧酸
171		2-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
172		2-(5-異丁氧基-4-嘧啶-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
173		2-[4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-異丁氧基-2-吡啶基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
174		2-(5-異丁氧基-4-異噻唑-4-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸
175		1-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-1H-吡唑-4-羧酸

[0076] 其中，更佳之化合物，為化合物 2、3、6、9、10、12、14、15、16、18、19、20、22、23、24、25、26、27、32、33、34、35、36、37、38、39、41、42、43、45、46、47、48、49、51、52、53、54、55、56、58、59、62、63、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、89、90、91、92、93、94、95、96、97、99、103、105、106、108、109、110、111、112、113、114、122、123、124、125、126、127、128、129、130、139、140、145、147、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、165、167、168、169、170、172、173、174 及 175。

[0077] 可使用作為本發明之前述式(I)表示之化合物之製造中間體的前述式(II)表示之化合物中， R^1 、 R^2 、環 A、 X^1 係與前述式(I)中之定義相同。 R^5 表示羧基之保護基。羧基之保護基之定義係如上述，較佳為甲基、乙基、苄基。

[0078]

<一般的合成法>

本發明之式(I)，例如可遵照如以下記載之合成法的任一者來合成。再者，各式中， R^1 、 R^2 、 X^1 、環 A 係如式(I)之定義。各式中， R^5 係如式(II)之定義。又，化學式中所記載之作為條件之試藥或溶劑等，於本文中亦僅如記載般例示。各取代基亦可依需要以適當的保護基保護，於適

當的階段可進行脫保護。再者，適當的保護基及其去除方法，可採用於本領域中通用之各取代基之保護基及公知的方法，例如於 PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley&Sons, Inc.中有記載。

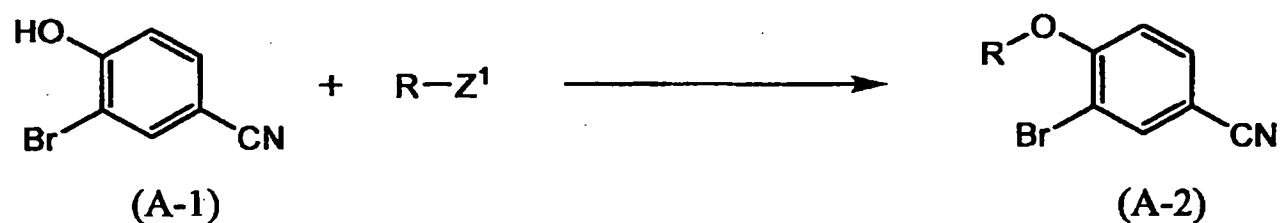
[0079]

合成法(A)

化合物(A-2)之合成

[0080]

【化 3 6】



[0081] (式中， Z^1 表示脫離基)。

Z^1 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(A-1)中之酚性羥基於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥反應而合成化合物(A-2)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜

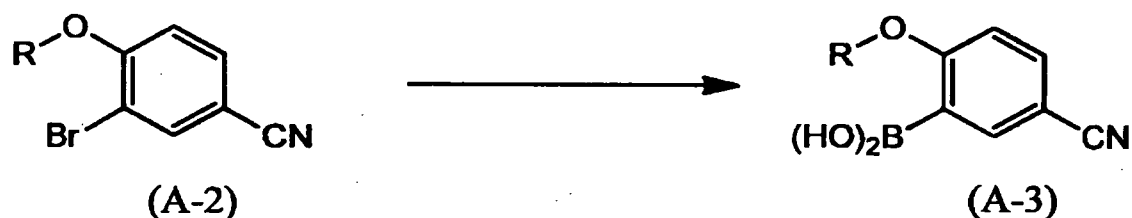
雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於0℃~140℃下，於對反應不活性之溶劑中，使等量、或稍過剩的鹼對化合物(A-1)反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應0.5小時~2日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0082]

化合物(A-3)之合成

[0083]

【化37】



[0084] 本反應係將化合物(A-2)中之溴基以強鹼予以鋰化後，使硼酸酯反應後，藉由以酸將硼酸酯水解為硼酸而合成化合物(A-3)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(A-2)與硼酸酯、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於-78~0℃添加等量或稍過剩之強鹼，通常反應0.5~12小時後，添加鹽酸等之酸來進行。本反應較佳

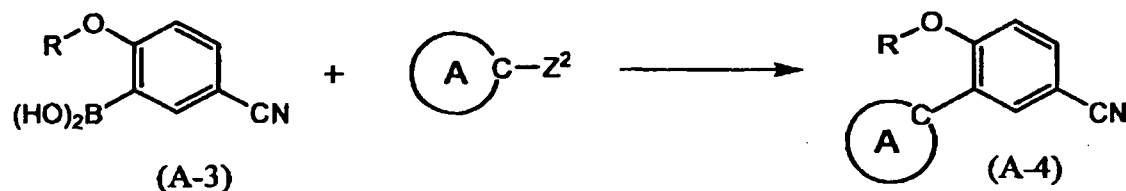
於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之強鹼，係使用 *n*-丁基鋰、*t*-丁基鋰或 *s*-丁基鋰等。又，硼酸酯可列舉三甲氧基硼酸、三乙氧基硼酸、三異丙氧基硼酸等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類、或此等之混合溶劑等。

[0085]

化合物(A-4)之合成

[0086]

【化38】



[0087] (式中，Z²表示脫離基)。

Z²表示之脫離基，可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、*p*-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由使硼酸化合物(A-3)與具有脫離基之雜環化合物進行偶合反應而合成化合物(A-4)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(A-3)與雜環化合物、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈀觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5小時~2日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限

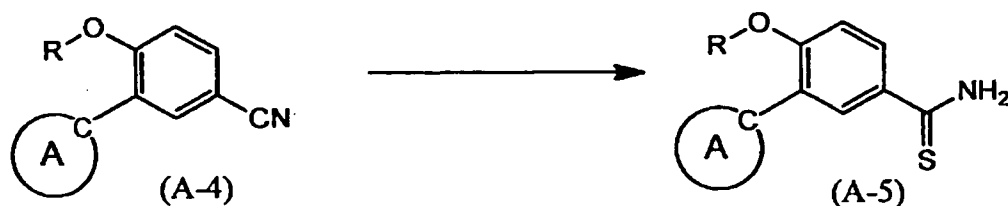
定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。鈀觸媒較佳為肆(三苯基膦)鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀、氯化鈀-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。

[0088]

化合物(A-5)之合成

[0089]

【化 3 9】



[0090] 本反應係自氰基至硫醯胺基之轉換反應，其藉由使上述式(A-4)表示之芳香族氰基衍生物與硫源於酸性條件下反應而進行。本反應係藉由等量使用化合物(A-4)與硫源、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑

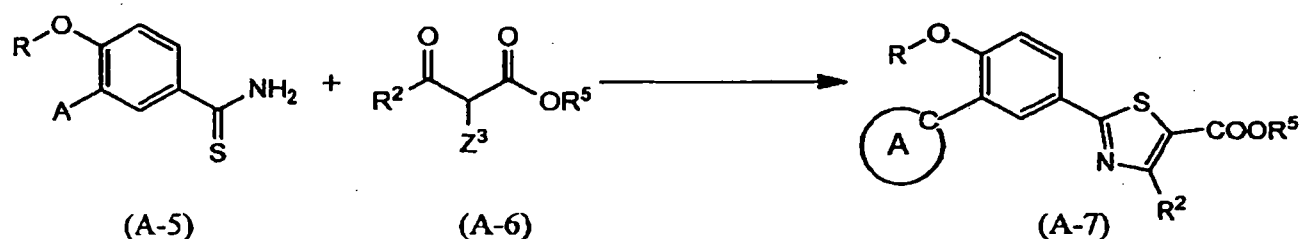
中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。硫源係使用硫化氫、硫乙醯胺或硫乙酸。酸性物質係使用鹽酸、硫酸、乙酸等之有機酸、或此等之酸的水溶液。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷 (DMSO)、或此等之混合溶劑等。又，亦可使用乙酸等之酸作為溶劑。

[0091]

化合物 (A-7) 之合成

[0092]

【化 40】



[0093] (式中， Z^3 表示脫離基)。

Z^3 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物 (A-5) 與 (A-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小

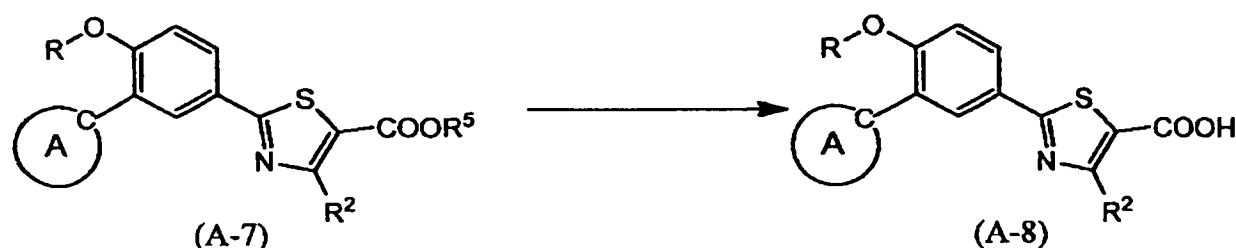
時~2 日來進行。又，亦可添加等量或過剩量之鹼。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，溶劑並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、或此等之混合溶劑等。所使用之鹼，可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等。

[0094]

化合物(A-8)之合成

[0095]

【化 4 1】



[0096] 本反應係藉由將化合物(A-7)之保護基 R^5 以酸或鹼等脫保護，而合成本發明化合物(A-8)之方法。本反應係對於化合物(A-7)，於對反應不活性之溶劑中，等量

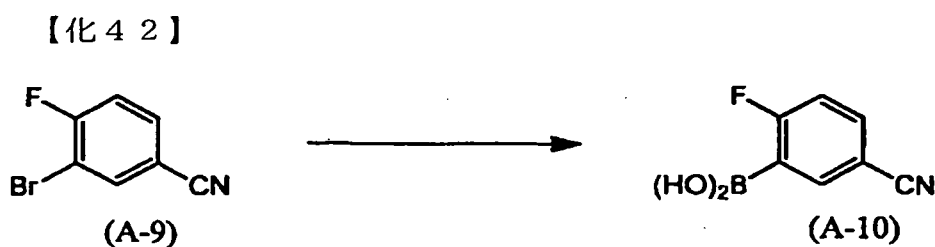
使用酸或鹼、或過剩地使用，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷 (DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0097] 以下，表示式(I)化合物之 R^1 為 OR、可形成環之 NRR' 或 SR 時之合成法。

[0098]

化合物 (A-10) 之合成

[0099]



[0100] 本反應，係於將化合物 (A-9) 中之溴基以強鹼

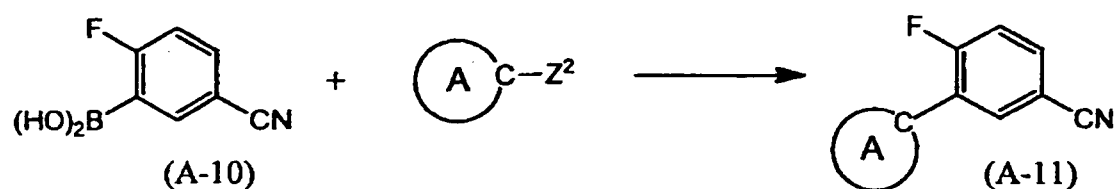
予以鋰化後，使硼酸酯反應後，藉由以酸將硼酸酯水解為硼酸，來合成化合物(A-10)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(A-9)與硼酸酯、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 添加等量或稍過剩之強鹼，通常反應 0.5~12 小時後，添加鹽酸等之酸來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之強鹼，係使用 n-丁基鋰、t-丁基鋰或 s-丁基鋰等。又，硼酸酯可列舉三甲氧基硼酸、三乙氧基硼酸、三異丙氧基硼酸等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類、或此等之混合溶劑等。

[0101]

化合物(A-11)之合成

[0102]

【化 4 3】



[0103] (式中， Z^2 表示脫離基)。

Z^2 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由使硼酸化合物(A-10)與具有脫離基之雜環化合物進行偶合反應

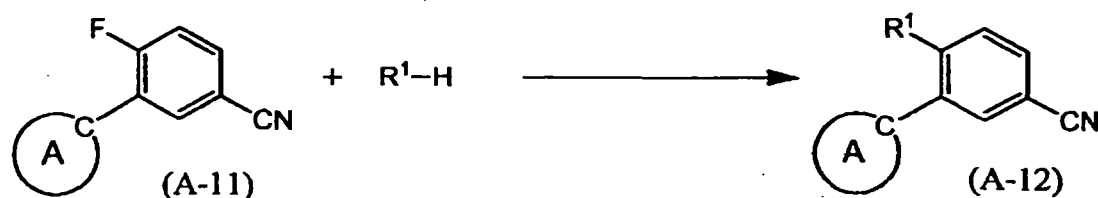
而合成化合物(A-11)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(A-10)與雜環化合物、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈰觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。鈰觸媒較佳為肆(三苯基膦)鈰、二氯雙(三苯基膦)鈰、氯化鈰-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。

[0104]

化合物(A-12)之合成

[0105]

【化 4 4】

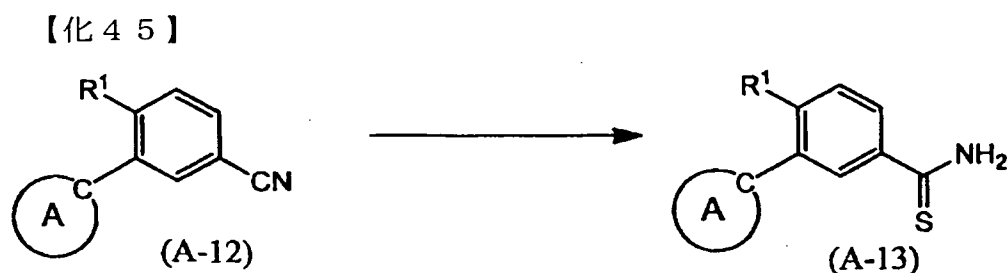


[0106] 本反應係藉由將醇類、胺類或硫醇類以鹼予以鋰化、鈉化或鉀化後，與化合物(A-11)反應而合成化合物(A-12)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於-20℃~120℃下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(A-11)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之醇類、胺類或硫醇類，通常反應 0.5~12 小時來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。

[0107]

化合物(A-13)之合成

[0108]



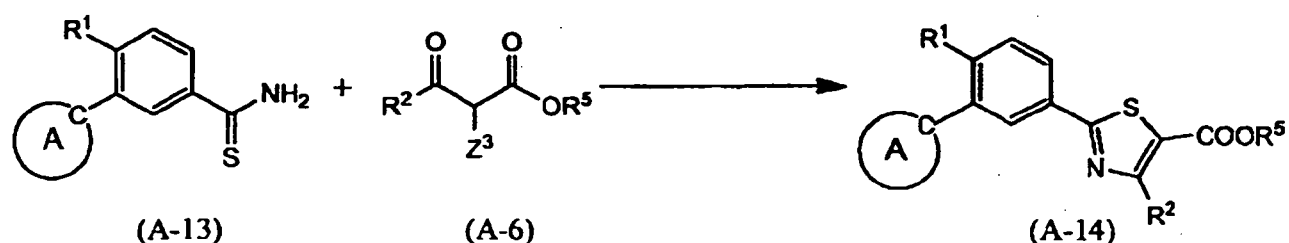
[0109] 本反應係由氰基至硫醯胺基之轉換反應，其係藉由將上述式(A-12)表示之芳香族氰基衍生物與硫源於酸性條件下反應來進行。本反應係藉由等量使用化合物(A-12)與硫源等量、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。硫源係使用硫化氫、硫乙醯胺或硫乙酸。酸性物質係使用鹽酸、硫酸、乙酸等之有機酸、或此等之酸的水溶液。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。又，亦可使用乙酸等之酸作為溶劑。

[0110]

化合物(A-14)之合成

[0111]

【化 4 6】



[0112] (式中， Z^3 表示脫離基)。

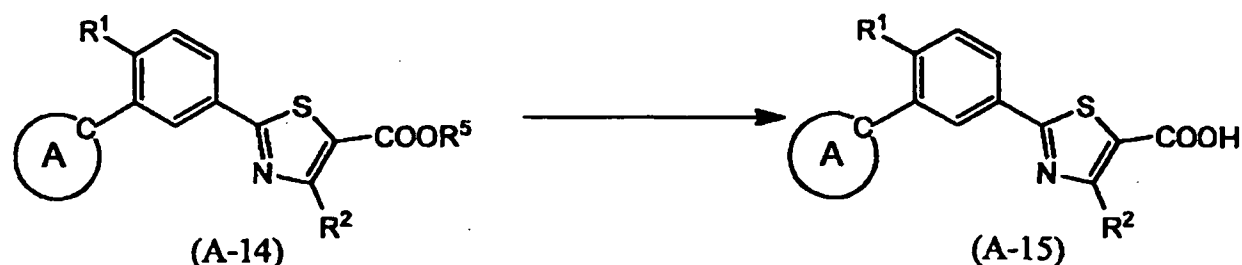
Z^3 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(A-13)與(A-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。又，亦可添加等量或過剩量之鹼。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，溶劑並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。所使用之鹼，可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等。

[0113]

化合物(A-15)之合成

[0114]

【化 4 7】



[0115] 本反應係藉由將化合物(A-14)之保護基 R^5 以酸或鹼等予以脫保護，而合成本發明化合物(A-15)之方法。本反應，係藉由對化合物(A-14)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烴氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0116] 又，式(A-8)之化合物，亦可遵照如以下記載之合成法來合成。

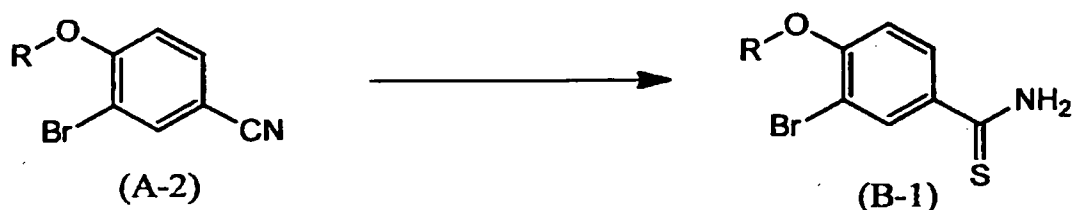
[0117]

(合成法 B)

化合物(B-1)之合成

[0118]

【化 4 8】



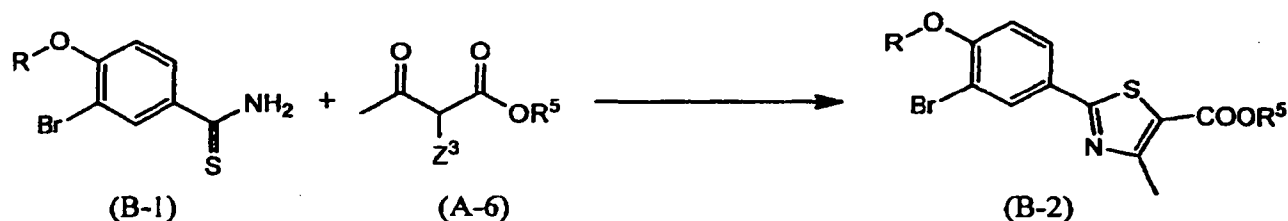
[0119] 本反應係由氰基至硫醯胺基之轉換反應，其係藉由使上述式(A-2)表示之芳香族氰基衍生物與硫源於酸性條件下反應來進行。本反應係藉由等量使用化合物(A-2)與硫源等量、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。硫源係使用硫化氫、硫乙醯胺或硫乙酸。酸性物質係使用鹽酸、硫酸、乙酸等之有機酸、或此等之酸的水溶液。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。又，亦可使用乙酸等之酸作為溶劑。

[0120]

化合物(B-2)之合成

[0121]

【化 4 9】



[0122] (式中，Z³ 表示脫離基)。

Z³ 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(B-1)與(A-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。又，亦可添加等量或過剩量之鹼。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，溶劑並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。所使用之鹼，可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金

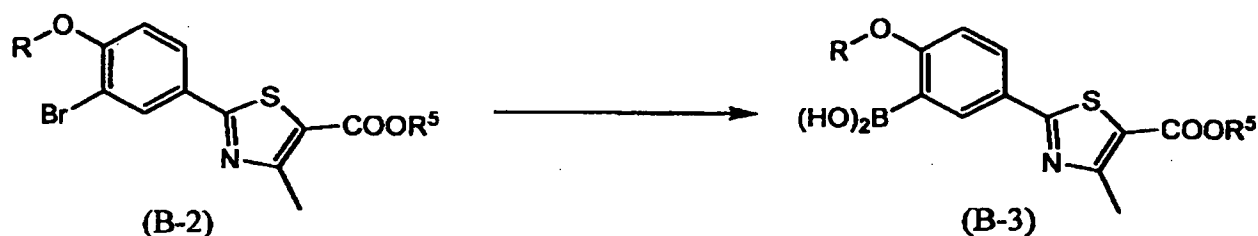
屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺 (DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯 (DBU)等。

[0123]

化合物(B-3)之合成

[0124]

【化 5 0】



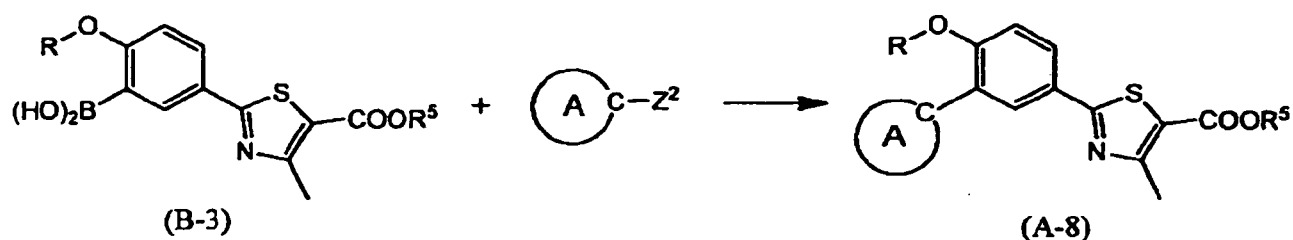
[0125] 本反應係將化合物(B-2)中之溴基以強鹼予以鋰化後，使硼酸酯進行反應後，藉由以酸將硼酸酯水解為硼酸，來合成化合物(B-3)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(B-2)與硼酸酯、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於-78~0℃添加等量或稍過剩之強鹼，通常反應 0.5~12 小時後，添加鹽酸等之酸來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之強鹼，係使用 n-丁基鋰、t-丁基鋰或 s-丁基鋰等。又，硼酸酯可列舉三甲氧基硼酸、三乙氧基硼酸、三異丙氧基硼酸等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類、或此等之混合溶劑等。

[0126]

化合物(A-8)之合成

[0127]

【化 5 1】



[0128] (式中， Z^2 表示脫離基)。

Z^2 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由使硼酸化合物(B-3)與具有脫離基之雜環化合物進行偶合反應而合成化合物(A-10)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(B-3)與雜環化合物、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈀觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、磷

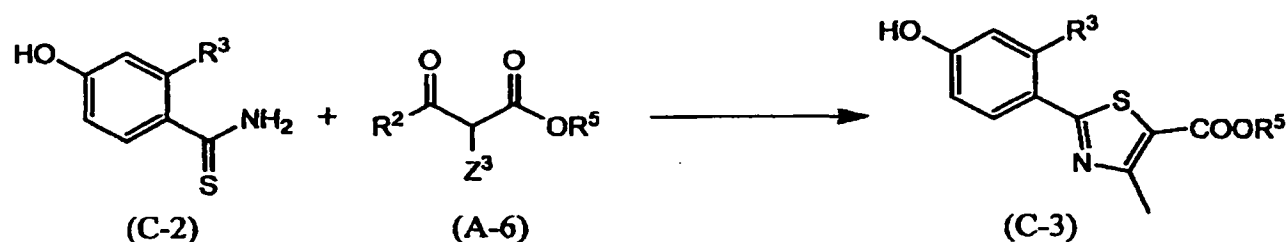
(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、或此等之混合溶劑等。又，亦可使用乙酸等之酸作為溶劑。

[0132]

化合物(C-3)之合成

[0133]

【化 5 3】



[0134] (式中， Z^3 表示脫離基)。

Z^3 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(C-2)與(A-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。又，亦可添加等量或過剩量之鹼。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，溶劑並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之

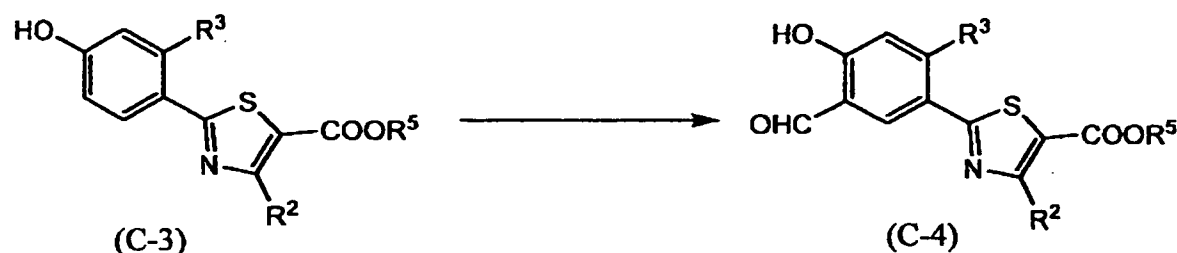
醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、或此等之混合溶劑等。所使用之鹼，可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等。

[0135]

化合物(C-4)之合成

[0136]

【化 5 4】



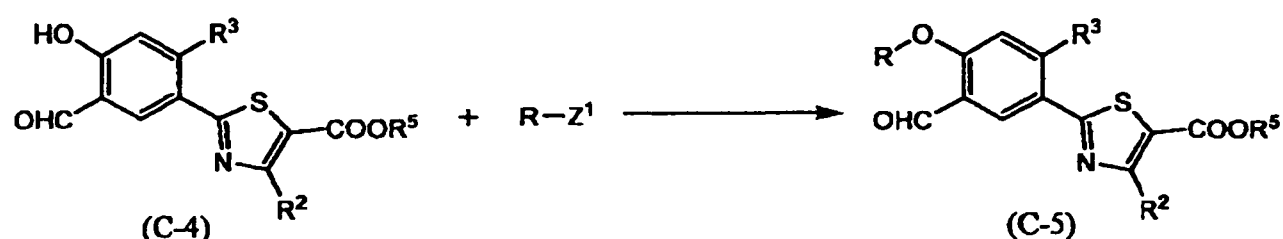
[0137] 本反應係藉由使化合物(C-3)於酸觸媒存在下，與六亞甲四胺(HMT)反應而甲醯化之方法。本反應係藉由等量使用化合物(C-3)與六亞甲四胺(HMT)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。酸觸媒可列舉甲酸、乙酸、三氟乙酸、多磷酸等。又，亦可使用酸觸媒作為溶劑。

[0138]

化合物(C-5)之合成

[0139]

【化 5 5】



[0140] (式中， Z^1 表示脫離基)。

Z^1 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、*p*-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由使化合物(C-4)中之酚性羥基於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應而合成化合物(C-5)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、*t*-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、*N*-乙基-*N,N*-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(C-4)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚

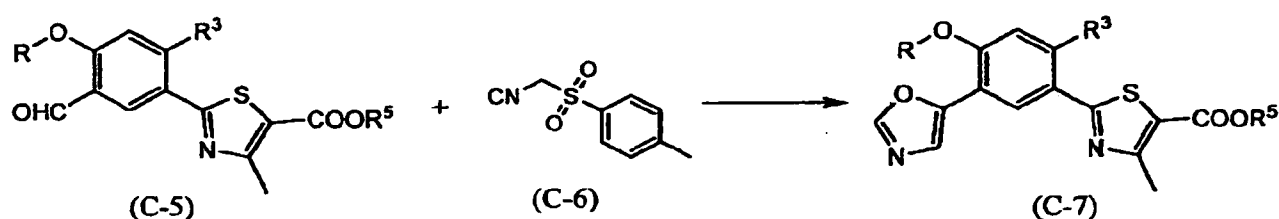
類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0141]

化合物(C-7)之合成

[0142]

【化 5 6】



[0143] 本反應係使化合物(C-5)與 p-甲苯磺醯基乙腈(C-6)反應而合成 1,3-噁唑環之方法。本反應係藉由等量使用化合物(C-5)與 p-甲苯磺醯基乙腈(C-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之鹼，係使用碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等之碳酸鹽；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基

亞砒(DMSO)或此等之混合溶劑等。

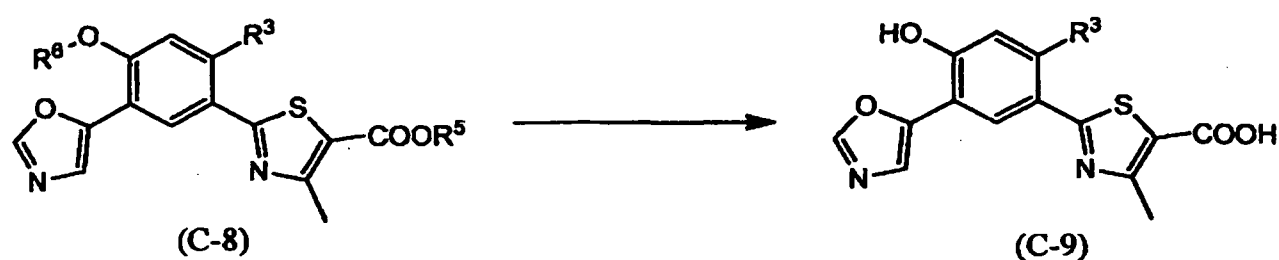
[0144] 又，式(C-7)之化合物亦可遵照如以下記載之合成法來合成。

[0145]

化合物(C-9)之合成

[0146]

【化 5 7】



[0147] (式中， R^6 表示酚性羥基之保護基)。

[0148] 本反應係藉由將化合物(C-8)之保護基 R^6 以酸或鹼等進行脫保護，而合成化合物(C-9)之方法。本反應，係藉由對化合物(C-8)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砒(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化

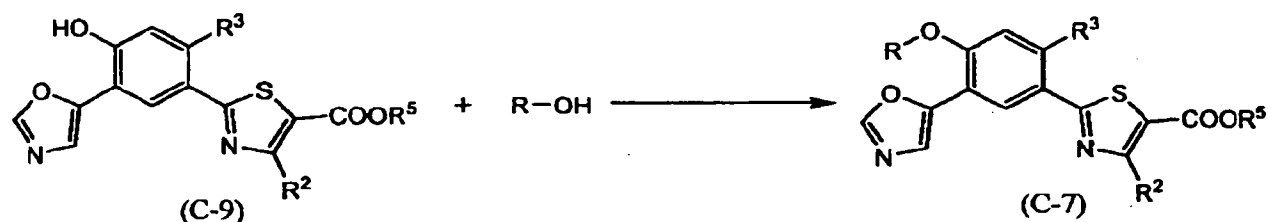
氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0149]

化合物(C-7)之合成

[0150]

【化 5 8】



[0151] 本反應係藉由使化合物(C-9)與醇類以光延反應等進行反應，來合成化合物(C-7)之方法。本反應係藉由使醇類與三苯基膦、碳二醯亞胺反應後，與化合物(C-9)反應，而合成化合物(C-7)之方法。所使用之碳二醯亞胺，可列舉二乙基碳二醯亞胺、二異丙基碳二醯亞胺等。本反應係藉由於-20℃~120℃下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(C-9)使等量、或過剩量之醇類、三苯基膦及碳二醯亞胺通常反應 0.5~12 小時來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴

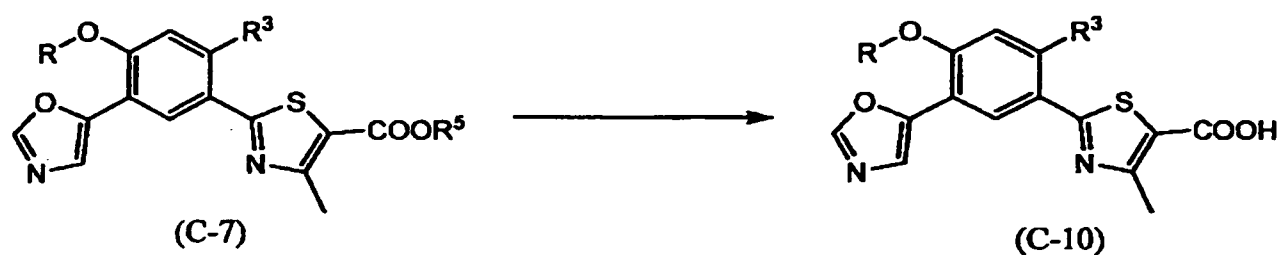
類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、或此等之混合溶劑等。

[0152]

化合物(C-10)之合成

[0153]

【化 5 9】



[0154] 本反應係藉由將化合物(C-7)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(C-10)之方法。本反應係藉由對化合物(C-7)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化

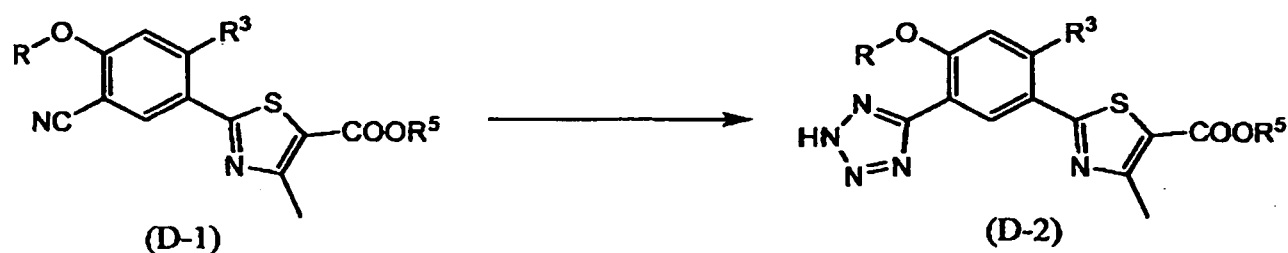
酸氫鈉等之碳酸鹽；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶等之有機胺鹽。反應係藉由於不活性之溶劑中，鹼之存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~3 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此等反應所使用之溶劑，可列舉乙酸、甲酸、甲苯、苯、吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、甲醇、乙醇、2-丙醇等之溶劑。

[0158]

化合物(D-2)之合成

[0159]

【化 6 1】



[0160] 本反應係自氰基而使四唑環環化之反應，其係藉由使上述式(D-1)表示之芳香族氰基衍生物於酸存在下與疊氮化合物反應來進行。本反應係藉由等量使用化合物(D-1)與疊氮化合物、或任一者過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體

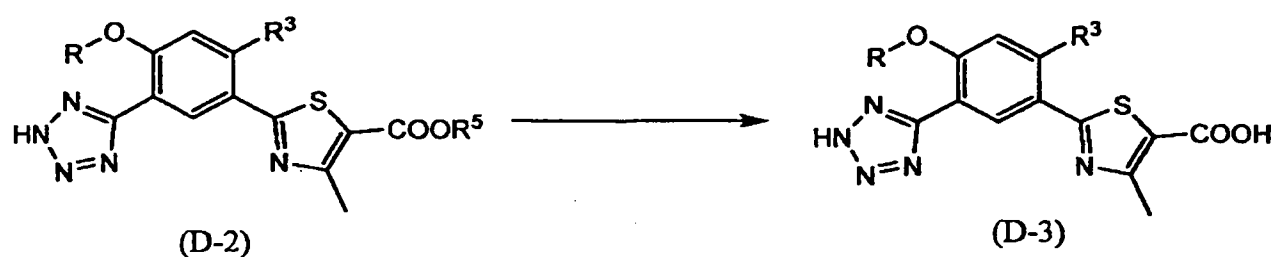
環境下進行。又，疊氮化合物可列舉疊氮化鈉、三甲基矽烷基疊氮等。所使用之酸可列舉甲酸、乙酸等之有機酸；鹽酸、硫酸等之無機酸；氯化銨、乙酸銨等之無機鹽。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)或此等之混合溶劑等。

[0161]

化合物(D-3)之合成

[0162]

【化 6 2】



[0163] 本反應係藉由將化合物(D-2)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(D-3)之方法。本反應係藉由對化合物(D-2)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙

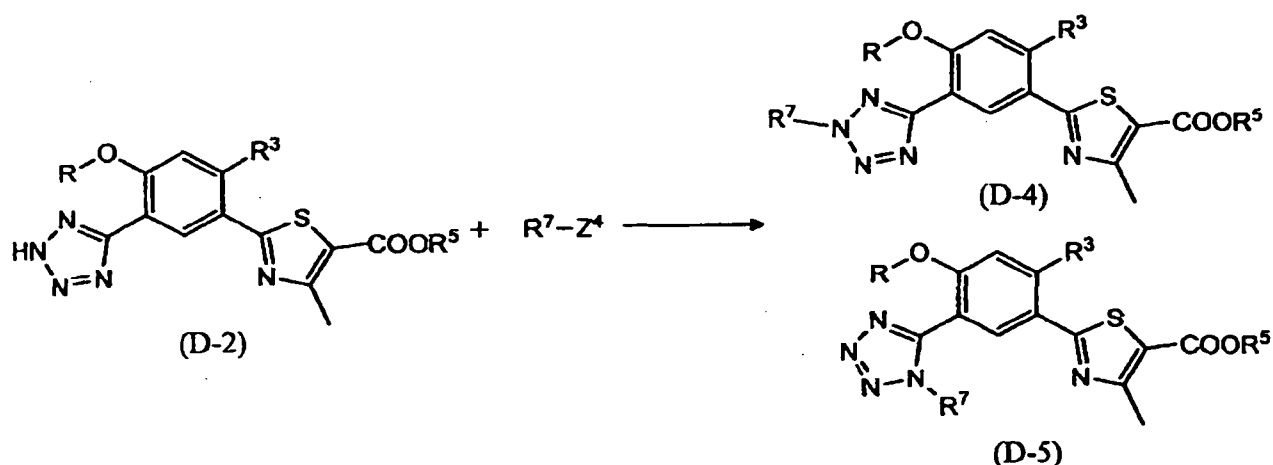
烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0164]

化合物(D-4)及(D-5)之合成

[0165]

【化 6 3】



[0166] (式中， Z^4 表示脫離基， R^7 係遵照環A上之取代基的定義)。

[0167] Z^4 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧

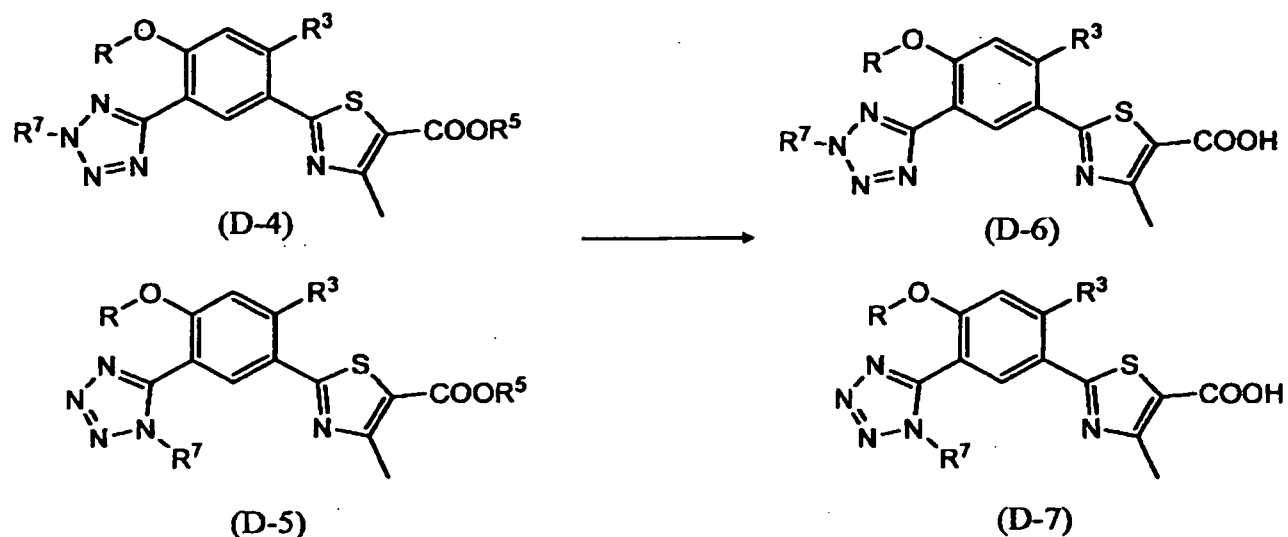
基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(D-2)中之四唑環上的 1 位及 2 位之氮於鹼存在下，與具有脫離基之烷基化試藥反應，而合成化合物(D-4)及(D-5)之方法。本反應係藉由於 0℃~140℃ 下，於對反應不活性之溶劑中，等量或稍過剩地使用化合物(D-2)與烷基化試藥，於鹼存在下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺鹽。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0168]

化合物(D-6)及(D-7)之合成

[0169]

【化 6 4】



[0170] (式中，R⁷係遵照環A上之取代基的定義)。

[0171] 本反應係藉由將化合物(D-4)及(D-5)之保護基R⁵以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(D-6)及(D-7)之方法。本反應係藉由對化合物(D-4)及(D-5)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5小時~5日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、

碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

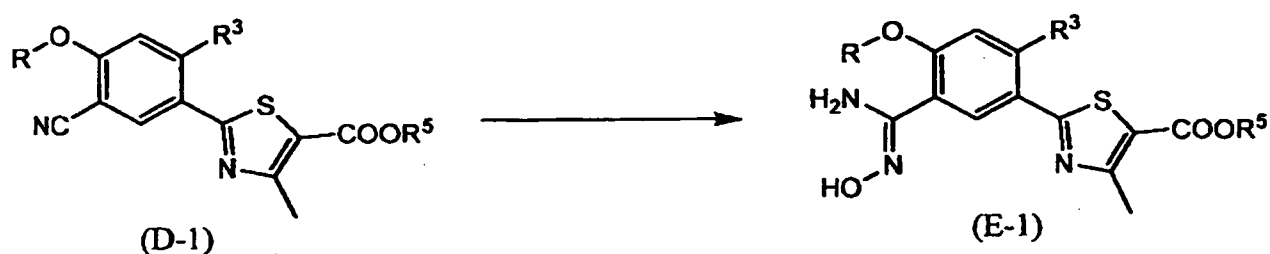
[0172]

(合成法 E)

化合物(E-1)之合成

[0173]

【化 6 5】



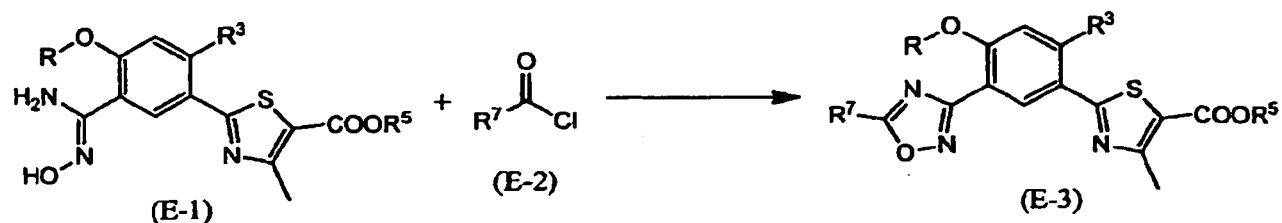
[0174] 本反應係使化合物(D-1)與脛胺反應而合成化合物(E-1)之方法。本反應係藉由等量或過剩地使用化合物(D-1)及脛胺，於鹼存在下，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。此處，鹼係使用三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶等之有機胺。又，亦可使用所用之鹼作為溶劑。

[0175]

化合物(E-3)之合成

[0176]

【化 6 6】



[0177] (式中，R⁷係遵照環 A 上之取代基的定義)。

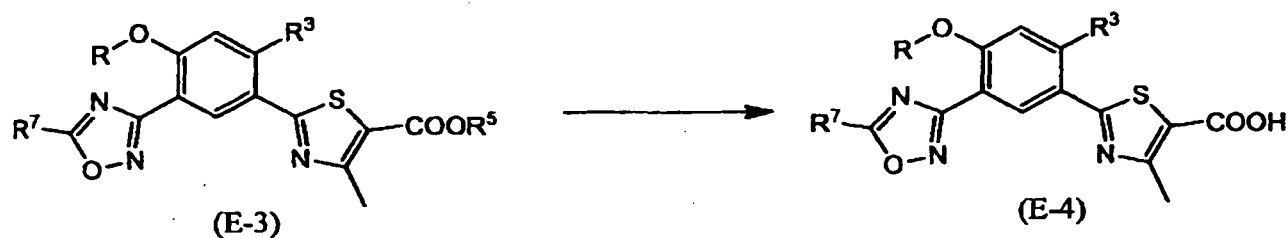
[0178] 本反應係使化合物(E-1)與酸氯化物(E-2)反應而合成化合物(E-3)之方法。本反應係藉由等量或過剩地使用化合物(E-1)及酸氯化物(E-2)，於鹼存在下，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。此處，鹼係使用三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶等之有機胺。又，亦可使用所用之鹼作為溶劑。

[0179]

化合物(E-4)之合成

[0180]

【化 6 7】



[0181] (式中，R⁷係遵照環 A 上之取代基的定義)。

[0182] 本反應係藉由將化合物(E-3)之保護基 R⁵ 以酸或鹼等進行脫保護，來合成本發明化合物(E-4)之方法。本



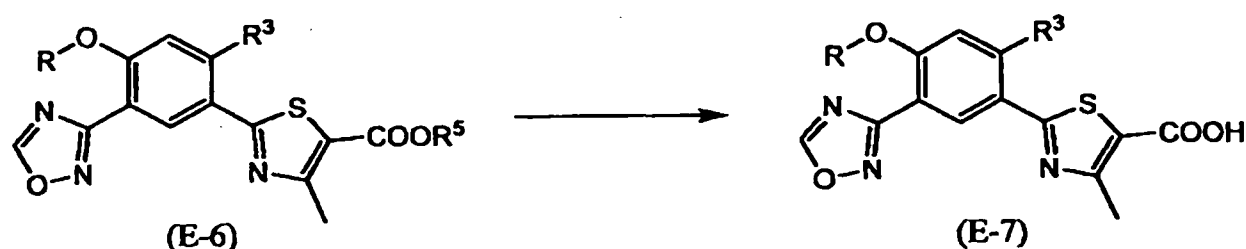
[0186] 本反應係使化合物(E-1)與原甲酸酯(E-5)反應，來合成噁二唑環之化合物(E-6)的方法。本反應係藉由等量使用化合物(E-1)與原甲酸酯(E-5)、或任一者過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。原甲酸酯(E-5)可列舉原甲酸三甲酯及原甲酸三乙酯等。所使用之酸可列舉甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、三氟乙酸等之有機酸。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)或此等之混合溶劑等，亦可使用三氟乙酸等之酸作為溶劑。

[0187]

化合物(E-7)之合成

[0188]

【化 6 9】



[0189] 本反應係藉由將化合物(E-6)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(E-7)之方法。本

反應係藉由對化合物(E-6)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烴氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

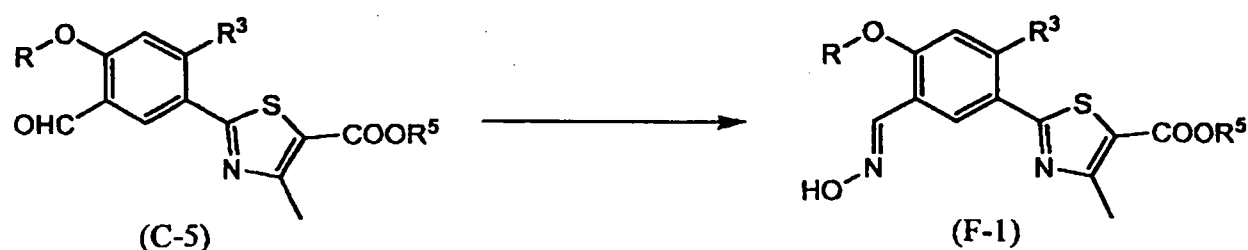
[0190]

(合成法 F)

化合物(F-1)之合成

[0191]

【化 7 0】



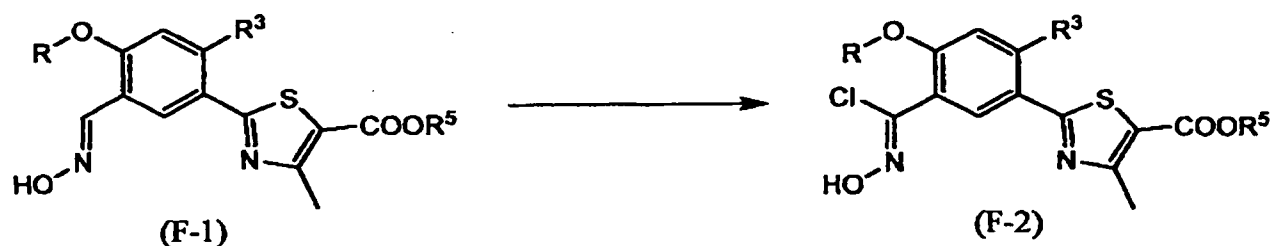
[0192] 本反應係使化合物(C-5)與羥胺反應而合成化合物(F-1)之方法。本反應係藉由等量或過剩地使用化合物(C-5)及羥胺，於鹼存在下，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。此處，鹼係使用三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶等之有機胺。又，亦可使用所用之鹼作為溶劑。

[0193]

化合物(F-2)之合成

[0194]

【化 7 1】



[0195] 本反應係使化合物(F-1)與氯化試藥反應而合成化合物(F-2)之方法。本反應係藉由等量或過剩地使用化合物(F-1)及氯化試藥，於鹼存在下，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。此處，氯化試藥可使用 N-氯琥珀醯亞胺等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類、N,N-二甲

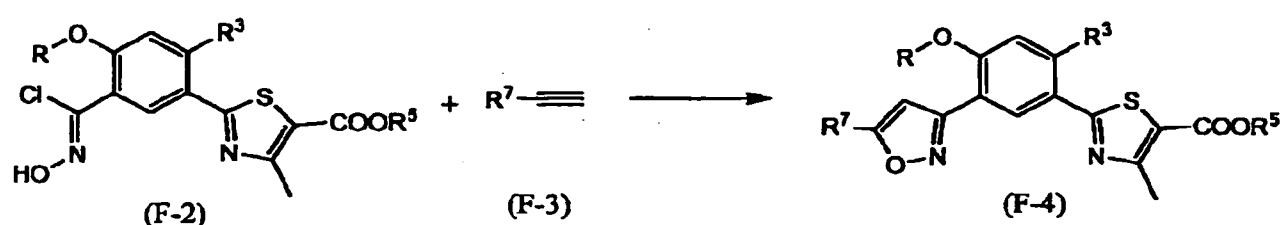
基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜 (DMSO)、或此等之混合溶劑等。

[0196]

化合物 (F-4) 之合成

[0197]

【化 7 2】



[0198] (式中，R⁷ 係遵照環 A 上之取代基的定義)。

[0199] 本反應係使化合物 (F-2) 與乙炔化合物 (F-3) 反應而合成化合物 (F-4) 之方法。本反應係藉由等量或過剩地使用化合物 (F-2) 及乙炔化合物 (F-3)，於鹼存在下，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。所使用之鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺 (DIPEA)、1,8-二氮雜雙環 [5.4.0]-7-十一烯 (DBU) 等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯

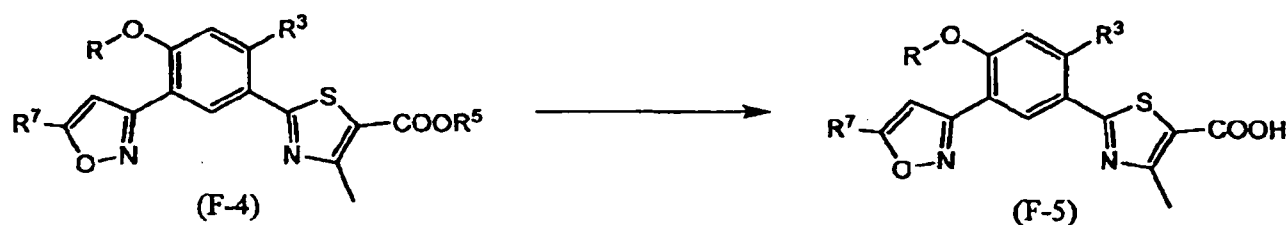
啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。

[0200]

化合物(F-5)之合成

[0201]

【化 7 3】



[0202] 本反應係藉由將化合物(F-4)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(F-5)之方法。本反應係藉由對化合物(F-4)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；

乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

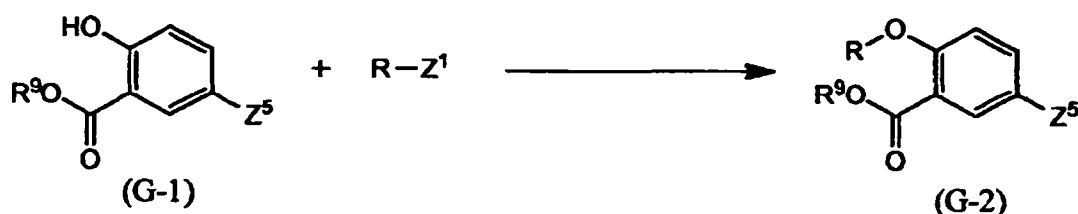
[0203]

(合成法 G)

化合物(G-2)之合成

[0204]

【化 7 4】



[0205] (式中， Z^1 及 Z^5 分別表示脫離基， R^9 表示羧基之保護基)。

Z^1 及 Z^5 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(G-1)中之酚性羥基，於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應，而合成化合物(G-2)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶

劑中，對化合物(G-1)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0206]

化合物(G-3)之合成

[0207]

【化 7 5】



[0208] (式中， Z^5 表示脫離基， R^9 表示羧基之保護基)。

[0209] 本反應係藉由將化合物(G-2)之保護基 R^9 以酸或鹼等進行脫保護，而合成化合物(G-3)之方法。本反應係藉由對化合物(G-2)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基

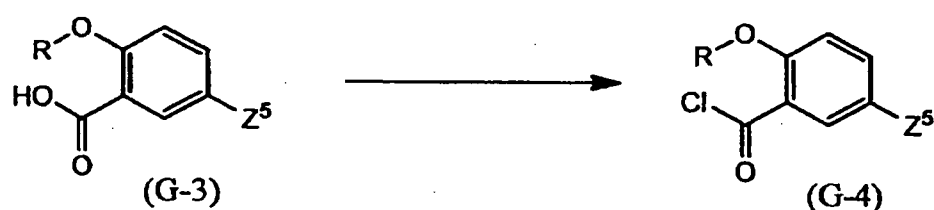
醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜 (DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0210]

化合物 (G-4) 之合成

[0211]

【化 7 6】



[0212] (式中， Z^5 表示脫離基)。

[0213] 本反應係由化合物 (G-3) 合成酸氯化物之化合物 (G-4) 的方法。本反應係藉由對化合物 (G-3)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用氯化試藥，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。所使用之氯

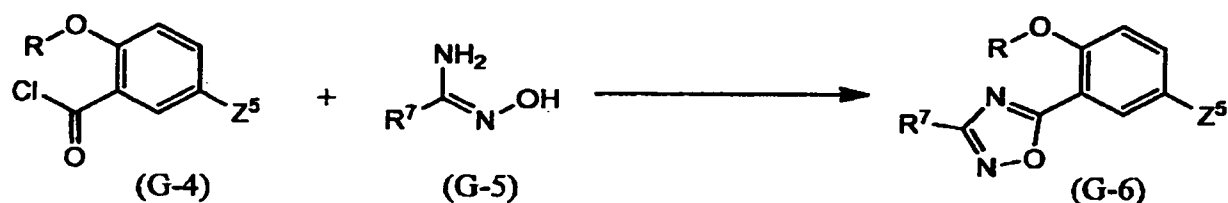
化試藥可列舉亞硫醯氯、草醯氯、氯化磷醯等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、或此等之混合溶劑等。

[0214]

化合物(G-6)之合成

[0215]

【化 7 7】



[0216] (式中，Z⁵表示脫離基。又，R⁷係遵照環A上之取代基的定義)。

[0217] 本反應係由酸氯化物之化合物(G-4)與化合物(G-5)合成噁二唑環之化合物(G-6)的方法。本反應係藉由對化合物(G-4)，於對反應不活性之溶劑中，鹼存在下，等量或過剩地使用化合物(G-5)，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5小時~2日來進行。所使用之鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環

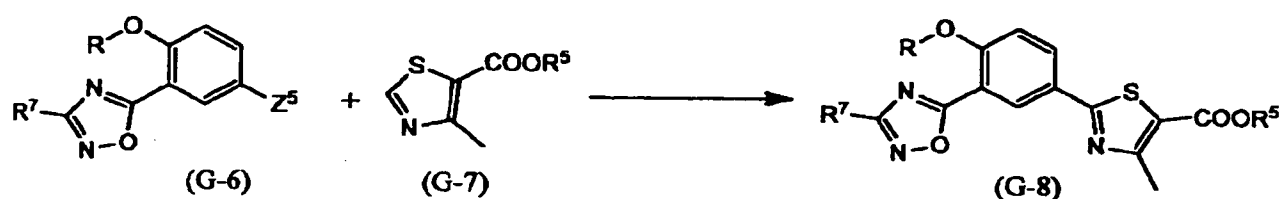
[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。又，亦可使用有機胺作為溶劑。

[0218]

化合物(G-8)之合成

[0219]

【化 7 8】



[0220] (式中， Z^5 表示脫離基。又， R^7 係遵照環 A 上之取代基的定義)。

[0221] 本反應係藉由使化合物(G-6)與(G-7)偶合，而合成化合物(G-8)之方法。 Z^5 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(G-6)與(G-7)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及過渡金屬觸媒存在下，視情況添加配位子、羧酸及銅(I 價或 II 價)鹽，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二

氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氟化鉀、氟化銨、磷酸三鉀、乙酸鈉、乙酸鉀等、碳數 1~6 之烷氧化物之金屬鹽(鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽)、碳數 1~6 之烷基陰離子之金屬鹽(鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽)、四(碳數 1~4 之烷基)銨鹽(氟化鹽、氯化鹽、溴化鹽)、二異丙基乙基胺、三丁基胺、N-甲基嗎啉、二氮雜雙環十一烯、二氮雜雙環辛烷、或咪唑等。過渡金屬觸媒可列舉銅、鈮、鈷、鐵、銻、釷、及銻等。配位子可列舉三(t-丁基)膦、三(環己基)膦、t-丁基二環己基膦、二(t-丁基)環己基膦、或二(t-丁基)甲基膦等。銅(I 價或 II 價)鹽，可列舉氯化銅(I)、溴化銅(I)、碘化銅(I)、乙酸銅(I)、氟化銅(II)、氯化銅(II)、溴化銅(II)、碘化銅(II)、乙酸銅(II)及此等之水合物、以及此等之混合物等。羧酸可列舉甲酸、乙酸、丙酸、n-丁酸、異丁酸、戊酸、異戊酸、三甲基乙酸、及三氟乙酸等。

[0222]

化合物(G-9)之合成

[0223]

【化 7 9】



[0224] (R^7 係遵照環 A 上之取代基的定義)。

[0225] 本反應係藉由將化合物 (G-8) 之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物 (G-9) 之方法。本反應係藉由對化合物 (G-8)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷 (DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烴氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0226]

(合成法 H)

化合物(H-2)之合成

[0227]

【化 8 0】



[0228] (式中， Z^1 及 Z^6 表示脫離基)。

Z^1 及 Z^6 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(H-1)中之酚性羥基，於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應，來合成化合物(H-2)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(H-1)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧

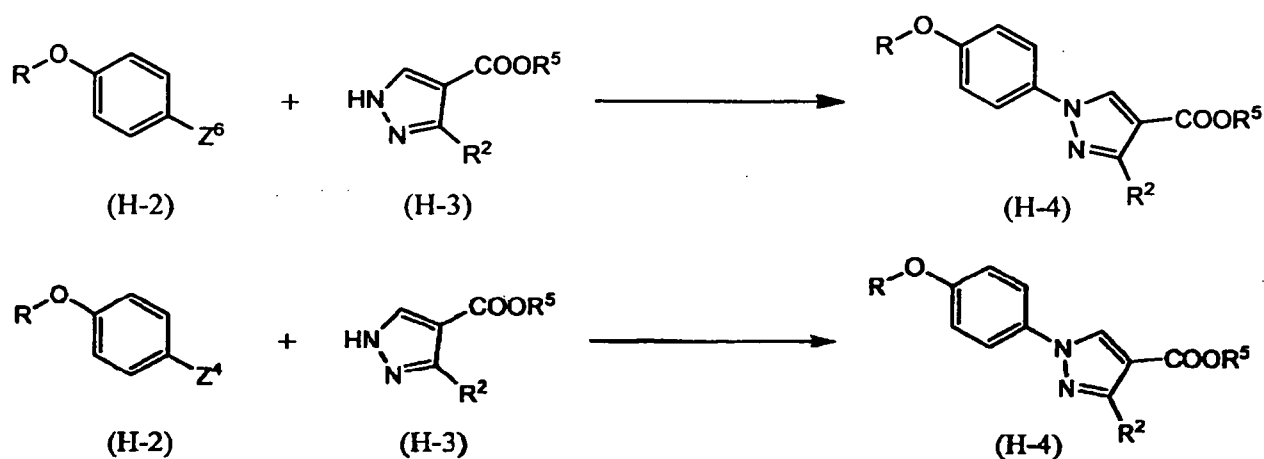
基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0229]

化合物(H-4)之合成

[0230]

【化 8 1】



[0231] (式中，Z⁶表示脫離基)。

[0232] 本反應係藉由使化合物(H-2)與(H-3)偶合，來合成化合物(H-4)之方法。Z⁶表示之脫離基，可列舉碘原子、溴原子、氯原子。本反應係藉由等量使用化合物(H-2)與(H-3)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼、銅觸媒及配位子之存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5小時~3日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、

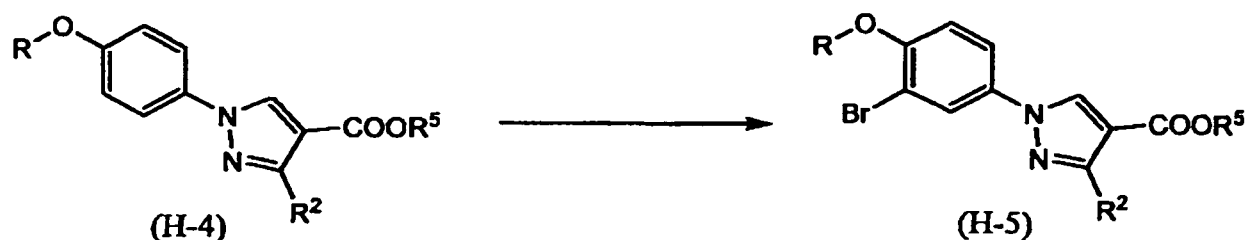
1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等。銅觸媒可列舉氯化銅、溴化銅、碘化銅、氧化銅等。配位子可列舉脯胺酸、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺、N,N-二甲基胺基乙酸、1,10-啡啉等。

[0233]

化合物(H-5)之合成

[0234]

【化 8 2】



[0235] 本反應係將化合物(H-4)之烷氧基之鄰位予以溴化而合成化合物(H-5)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(H-4)與溴源、或任一者過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環

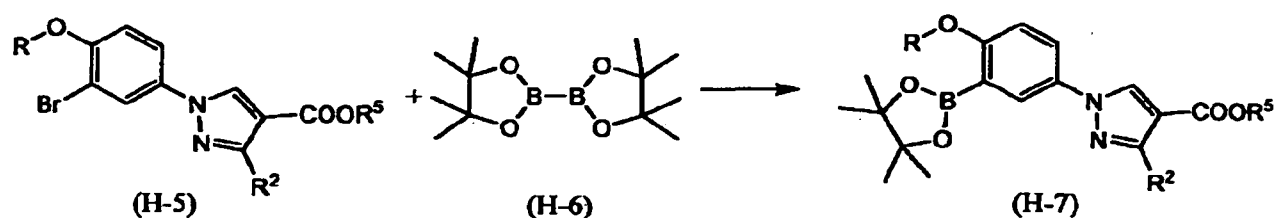
境下進行。溴源可列舉溴等。所使用之酸可列舉甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、三氟乙酸等之有機酸。此等反應所使用之溶劑，可列舉二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、或此等之混合溶劑等，亦可使用乙酸等之酸作為溶劑。

[0236]

化合物(H-7)之合成

[0237]

【化 8 3】



[0238] 本反應係藉由使化合物(H-5)與頻哪醇二硼烷(H-6)偶合，而合成硼酸酯之化合物(H-7)的方法。本反應係藉由等量使用化合物(H-5)與(H-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈀觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁

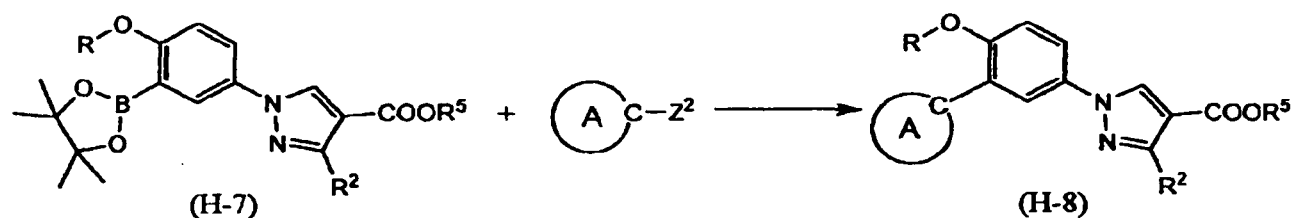
醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等之無機鹽、或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。鈀觸媒較佳為肆(三苯基膦)鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀、氯化鈀-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。

[0239]

化合物(H-8)之合成

[0240]

【化 8 4】



[0241] (式中，Z² 表示脫離基)。

Z² 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由使硼酸酯化合物(H-7)與具有脫離基之雜環化合物進行偶合反應而合成化合物(H-8)之方法。本反應係藉由等量使用化合物(H-7)與雜環化合物、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈀觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之

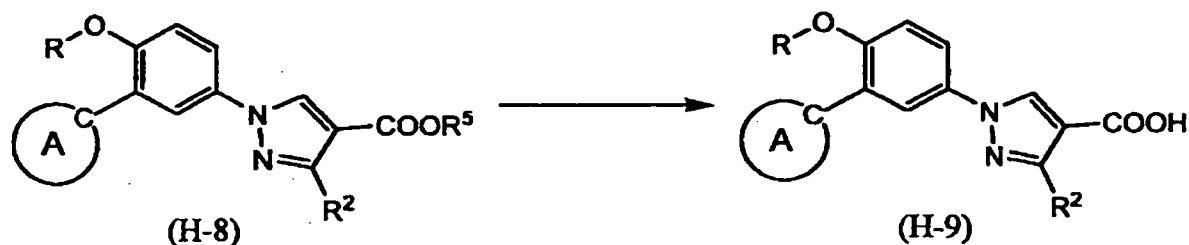
惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。鈀觸媒較佳為肆(三苯基膦)鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀、氯化鈀-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。

[0242]

化合物(H-9)之合成

[0243]

【化 8 5】



[0244] 本反應係藉由將化合物(H-8)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(H-9)之方法。本反應係藉由對化合物(H-8)，於對反應不活性之溶劑

中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

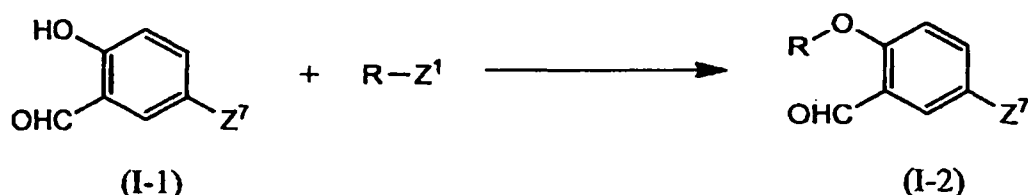
[0245]

(合成法 I)

化合物(I-2)之合成

[0246]

【化 8 6】



[0247] (式中，Z¹ 及 Z² 表示脫離基)。

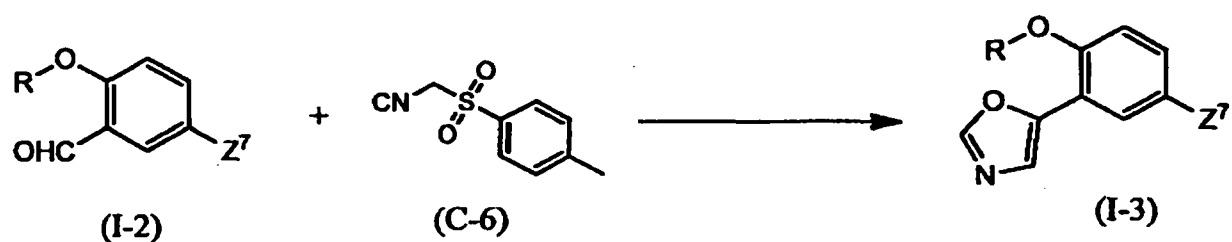
Z^1 及 Z^7 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(I-1)中之酚性羥基，於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應，而合成化合物(I-2)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(I-1)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0248]

化合物(I-3)之合成

[0249]

【化 8 7】



[0250] (式中， Z^7 表示脫離基)。

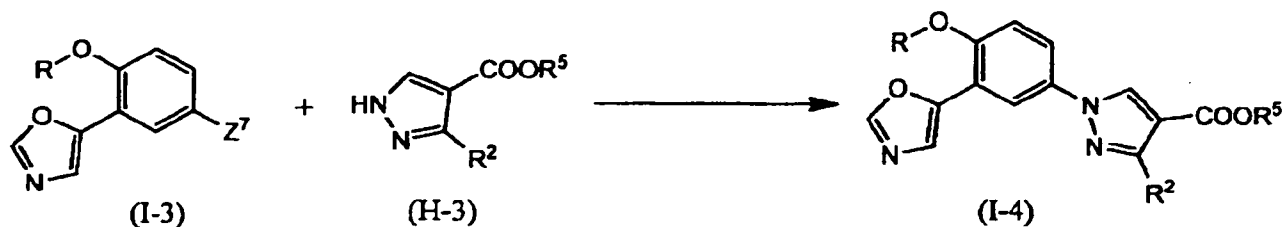
[0251] 本反應係使化合物(I-2)與 p-甲苯磺醯基乙腈(C-6)進行反應，而合成 1,3-噁唑環之化合物(I-3)的方法。本反應係藉由等量使用化合物(I-2)與 p-甲苯磺醯基乙腈(C-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之鹼，係使用碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等之碳酸鹽；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)或此等之混合溶劑等。

[0252]

化合物(I-4)之合成

[0253]

【化 8 8】



[0254] (式中， Z^7 表示脫離基)。

[0255] 本反應係藉由使化合物 (I-3) 與 (H-3) 偶合，而合成化合物 (I-4) 之方法。 Z^7 表示之脫離基可列舉碘原子、溴原子、氯原子。本反應係藉由等量使用化合物 (I-3) 與 (H-3)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼、銅觸媒及配位子之存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~3 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷 (DMSO)、或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺 (DIPEA)、1,8-二氮雜雙環 [5.4.0]-7-十一烯 (DBU) 等。銅觸媒可列舉氯化銅、溴化銅、碘化銅、氧化銅等。配位子可列舉脯胺酸、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺、N,N-二

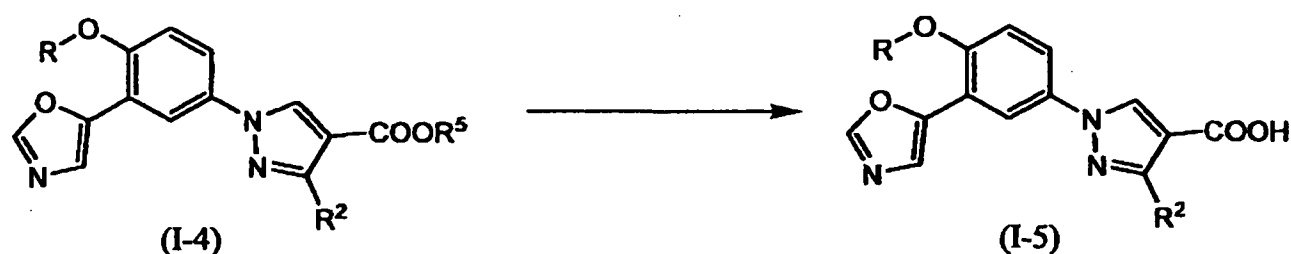
甲基胺基乙酸、1,10-啡啉等。

[0256]

化合物(I-5)之合成

[0257]

【化 8 9】



[0258] 本反應係藉由將化合物(I-4)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(I-5)之方法。本反應係藉由對化合物(I-4)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；

乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

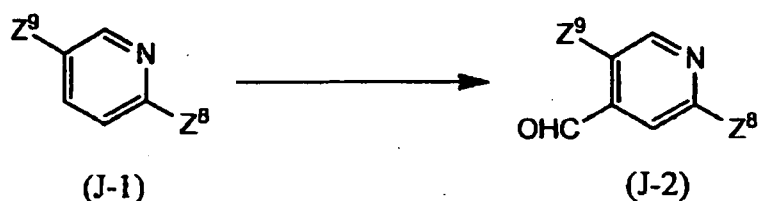
[0259]

合成法(J)

化合物(J-2)之合成

[0260]

【化 9 0】



[0261] (式中， Z^8 及 Z^9 表示脫離基)。

Z^8 及 Z^9 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(J-1)中之吡啶的 4 位以鹼予以鋰化或鈉化後，以甲醯化劑予以甲醯化，而合成化合物(J-2)之方法。鹼可列舉由二異丙基胺與 n-丁基鋰所配製之鋰二異丙基胺(LDA)等。又，甲醯化劑可列舉 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲醯基嗎啉等。本反應係藉由於 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(J-1)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之甲醯化劑，通常反應 0.5~5 小時來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例

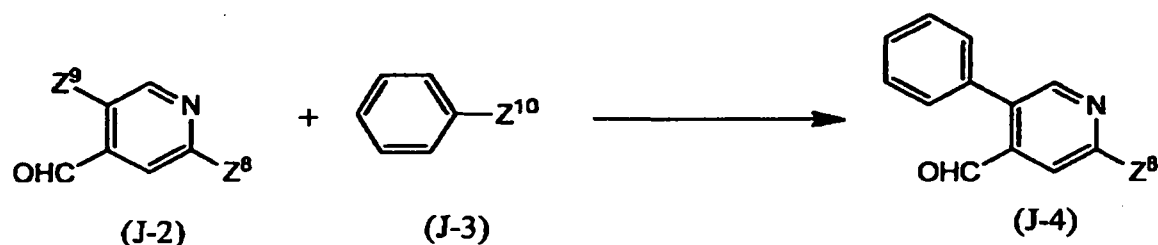
如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類、或此等之混合溶劑等。

[0262]

化合物(J-4)之合成

[0263]

【化 9 1】



[0264] (式中， Z^8 及 Z^9 表示脫離基、 Z^{10} 表示 $-B(OH)_2$ 或 $-B(OR^{10})OR^{11}$ 。此處， R^{10} 及 R^{11} 係獨立地表示碳數 1~6 之烷基、或 R^{10} 及 R^{11} 成為一體而表示碳數 1~6 之伸烷基) 本反應係藉由使化合物(J-2)與硼酸或硼酸酯之化合物(J-3)偶合，而合成化合物(J-4)之方法。 Z^8 及 Z^9 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(J-2)與(J-3)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈀觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃

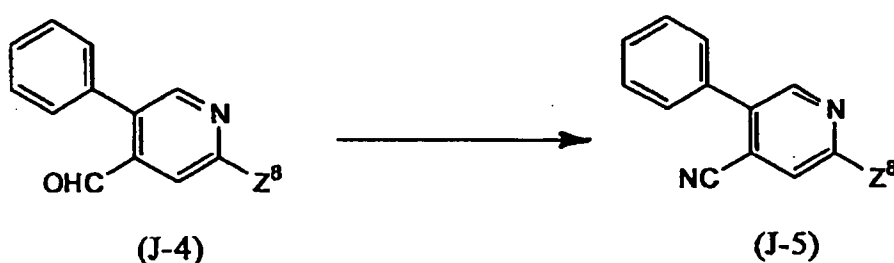
(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。鈀觸媒較佳為肆(三苯基膦)鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀、氯化鈀-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。

[0265]

化合物(J-5)之合成

[0266]

【化 9 2】



[0267] (式中， Z^8 表示脫離基)。

Z^8 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲磺基、p-甲苯磺基、三氟甲磺基等。本反應係由甲磺基至氰基之轉換反應，其係藉由使上述式(J-4)表示之芳香族

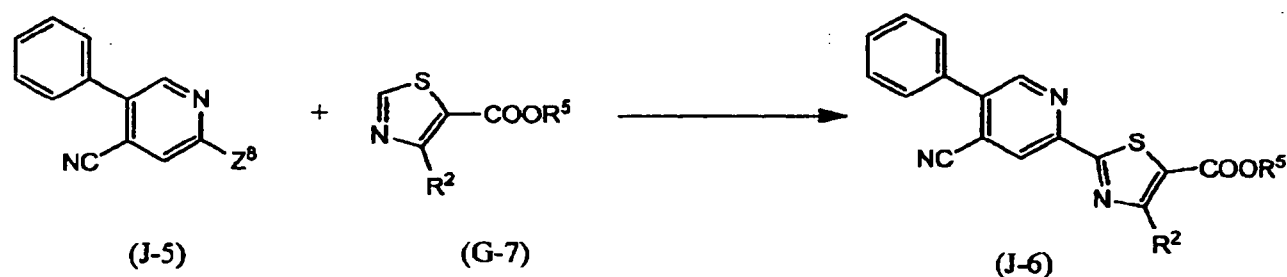
醛衍生物與羥胺反應來進行。作為羥胺，亦可使用其鹽酸鹽等之其他之鹽，但此時較佳為添加適當的鹼性物質。又，亦可添加 1.0~3.0 當量之乙酸酐、乙醯氯及三氯乙醯氯等，以加速反應。此等反應所用之羥胺或其鹽之量，通常使用 1 當量以上、較佳為 1.0~2.0 當量。使用鹼性物質時，相對於羥胺之鹽而言，係使用 1.0~3.0 當量。所使用之鹼性物質，係使用甲酸鈉、甲酸鉀、乙酸鈉等之羧酸鹽；碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等之碳酸鹽；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶等之有機胺。反應係藉由於不活性之溶劑中，鹼之存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~3 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此等反應所使用之溶劑，可列舉乙酸、甲酸、甲苯、苯、吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、甲醇、乙醇、2-丙醇等之溶劑。

[0268]

化合物(J-6)之合成

[0269]

【化 9 3】



[0270] (式中， Z^8 表示脫離基)。

[0271] 本反應係藉由使化合物(J-5)與(G-7)偶合，而合成化合物(J-6)之方法。 Z^8 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(J-5)與(G-7)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及過渡金屬觸媒存在下，視情況添加配位子、羧酸及銅(I 價或 II 價)鹽，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氟化鉀、氟化銨、磷酸三鉀、乙酸鈉、乙酸鉀等、碳數 1~6 之烷氧化物的金

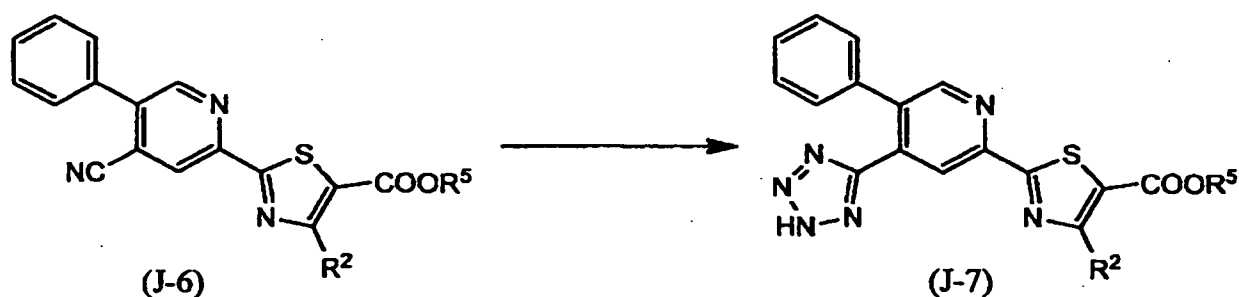
屬鹽(鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽)、碳數 1~6 之烷基陰離子的金屬鹽(鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽)、四(碳數 1~4 之烷基)銨鹽(氟化鹽、氯化鹽、溴化鹽)、二異丙基乙基胺、三丁基胺、N-甲基嗎啉、二氮雜雙環十一烯、二氮雜雙環辛烷、或咪唑等。過渡金屬觸媒可列舉銅、鈮、鈷、鐵、銻、釷、及銻等。配位子可列舉三(t-丁基)膦、三(環己基)膦、t-丁基二環己基膦、二(t-丁基)環己基膦、或二(t-丁基)甲基膦等。銅(I 價或 II 價)鹽，可列舉氯化銅(I)、溴化銅(I)、碘化銅(I)、乙酸銅(I)、氟化銅(II)、氯化銅(II)、溴化銅(II)、碘化銅(II)、乙酸銅(II)及此等之水合物、以及此等之混合物等。羧酸可列舉甲酸、乙酸、丙酸、n-丁酸、異丁酸、戊酸、異戊酸、三甲基乙酸、及三氟乙酸等。

[0272]

化合物(J-7)之合成

[0273]

【化 9 4】



[0274] 本反應係自氰基而使四唑環環化之反應，其

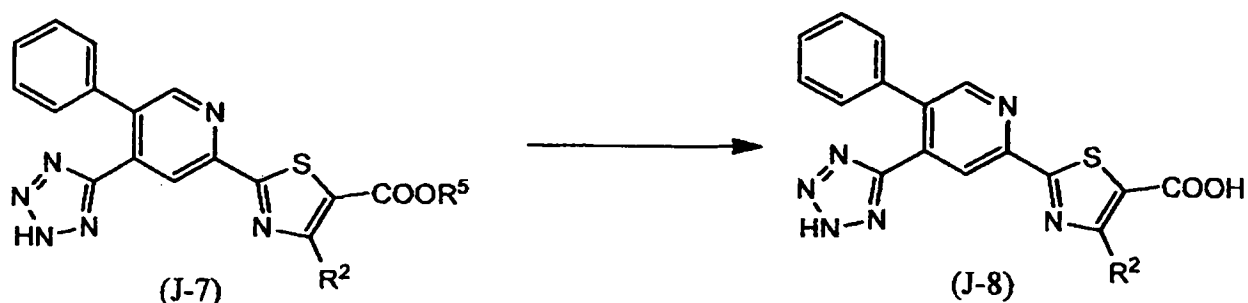
係藉由使上述式(J-6)表示之芳香族氰基衍生物於酸存在下與疊氮化合物反應來進行。本反應係藉由等量使用化合物(J-6)與疊氮化合物、或任一者過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。又，疊氮化合物可列舉疊氮化鈉、三甲基矽烷基疊氮等。所使用之酸可列舉甲酸、乙酸等之有機酸；鹽酸、硫酸等之無機酸；氯化銨、乙酸銨等之無機鹽。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)或此等之混合溶劑等。

[0275]

化合物(J-8)之合成

[0276]

【化 9 5】



[0277] 本反應係藉由將化合物(J-7)之保護基 R^5 以酸

或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(J-8)之方法。本反應係藉由對化合物(J-7)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。再者，上述合成法(J)，於 R^1 為可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基的化合物而言係共通。

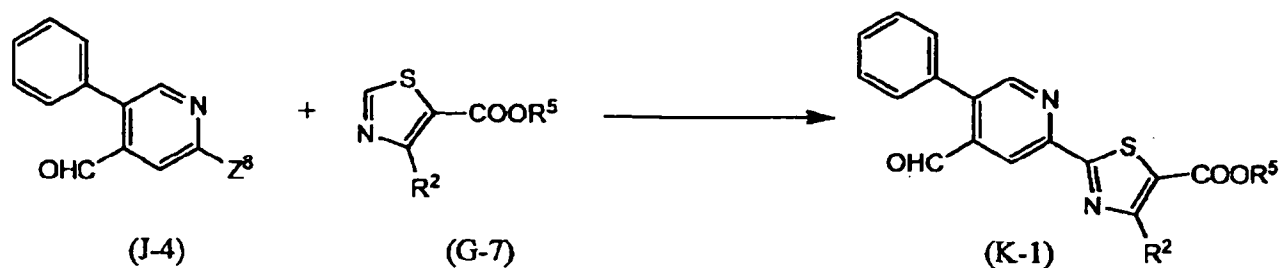
[0278]

(合成法 K)

化合物(K-1)之合成

[0279]

【化 9 6】



[0280] (式中， Z^8 表示脫離基)。

[0281] 本反應係藉由使化合物(J-4)與(G-7)偶合，而合成化合物(K-1)之方法。 Z^8 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(J-4)與(G-7)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及過渡金屬觸媒存在下，視情況添加配位子、羧酸及銅(I 價或 II 價)鹽，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氟化鉀、氟化銨、磷酸三鉀、乙酸鈉、乙酸鉀等、碳數 1~6 之烷氧化物的金

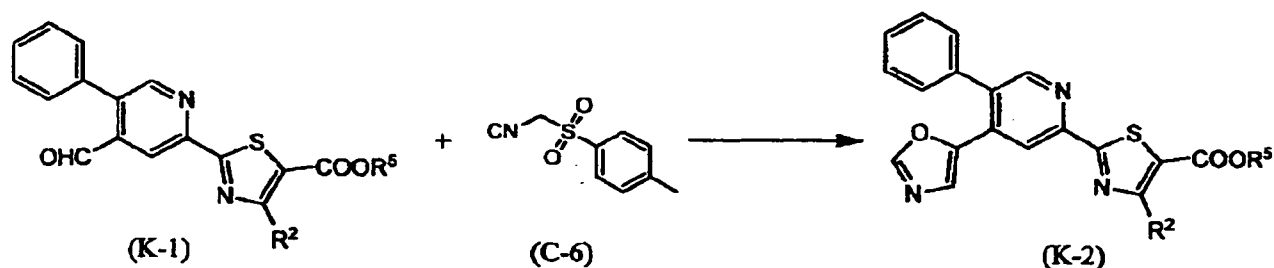
屬鹽(鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽)、碳數 1~6 之烷基陰離子的金屬鹽(鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽)、四(碳數 1~4 之烷基)銨鹽(氟化鹽、氯化鹽、溴化鹽)、二異丙基乙基胺、三丁基胺、N-甲基嗎啉、二氮雜雙環十一烯、二氮雜雙環辛烷、或咪唑等。過渡金屬觸媒可列舉銅、鈮、鈷、鐵、銻、鈦、及銨等。配位子可列舉三(t-丁基)膦、三(環己基)膦、t-丁基二環己基膦、二(t-丁基)環己基膦、或二(t-丁基)甲基膦等。銅(I 價或 II 價)鹽，可列舉氯化銅(I)、溴化銅(I)、碘化銅(I)、乙酸銅(I)、氟化銅(II)、氯化銅(II)、溴化銅(II)、碘化銅(II)、乙酸銅(II)及此等之水合物、以及此等之混合物等。羧酸可列舉甲酸、乙酸、丙酸、n-丁酸、異丁酸、戊酸、異戊酸、三甲基乙酸、及三氟乙酸等。

[0282]

化合物(K-2)之合成

[0283]

【化 9 7】



[0284] 本反應係藉由使化合物(K-1)與 p-甲苯磺醯基乙腈(C-6)反應而合成 1,3-噁唑環之方法。本反應係藉由等

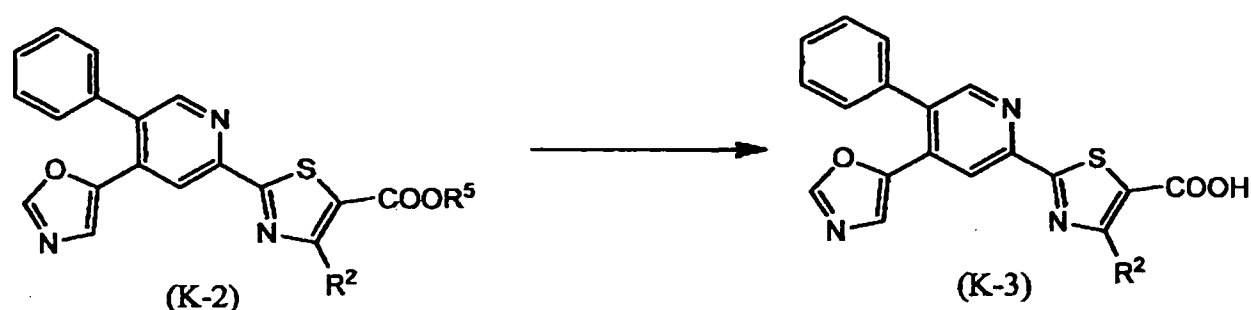
量使用化合物(K-1)與 p-甲 苯磺 醯 基 乙 腈 (C-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之鹼，係使用碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等之碳酸鹽；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞砷(DMSO)或此等之混合溶劑等。

[0285]

化合物(K-3)之合成

[0286]

【化 9 8】



[0287] 本反應係藉由將化合物(K-2)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(K-3)之方法。

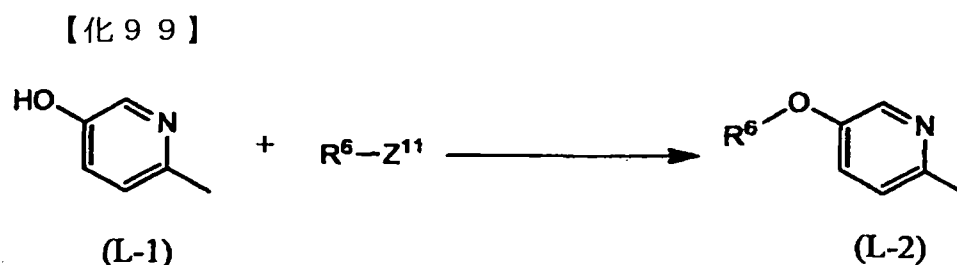
本反應係藉由對化合物(K-2)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。再者，上述合成法(K)，於 R^1 為可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基的化合物而言係共通。

[0288]

合成法(L)

化合物(L-2)之合成

[0289]



[0290] (式中， R^6 表示酚性羥基之保護基， Z^{11} 表示脫離基)。

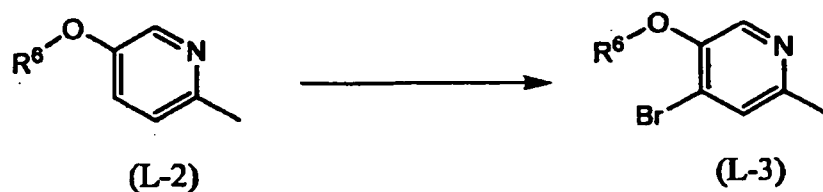
Z^{11} 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(L-1)中之酚性羥基，於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應，而合成化合物(L-2)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(L-1)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0291]

化合物(L-3)之合成

[0292]

【化 1 0 0】



[0293] (式中， R^6 表示酚性羥基之保護基)。

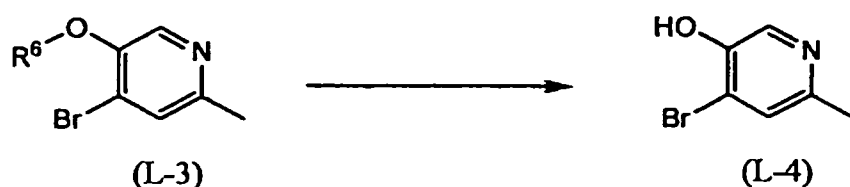
[0294] 本反應係藉由將化合物 (L-2) 中之吡啶的 4 位，以強鹼予以鋰化後，使其溴化，而合成化合物 (L-3) 之方法。本反應係藉由對化合物 (L-2)，於對反應不活性之溶劑中，於 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 添加等量或稍過剩之強鹼，通常反應 0.5~12 小時後，添加溴源而進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之強鹼，係使用 n-丁基鋰、t-丁基鋰或 s-丁基鋰等。又，溴化試藥可列舉四溴化碳等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類。

[0295]

化合物 (L-4) 之合成

[0296]

【化 1 0 1】



[0297] (式中， R^6 表示酚性羥基之保護基)。

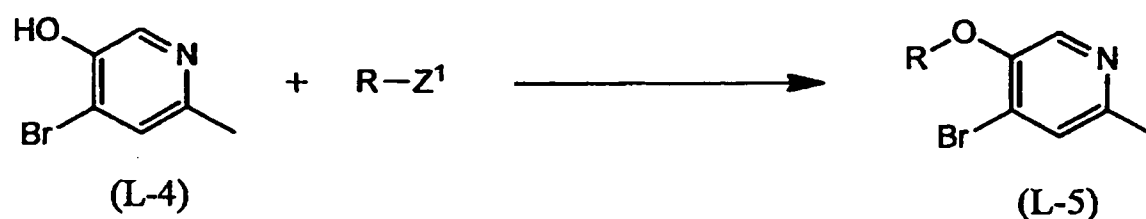
[0298] 本反應係藉由將化合物(L-3)之保護基 R^6 以酸或鹼等進行脫保護，而合成化合物(L-4)之方法。本反應係藉由對化合物(L-3)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0299]

化合物(L-5)之合成

[0300]

【化 1 0 2】



[0301] (式中， Z^1 表示脫離基)。

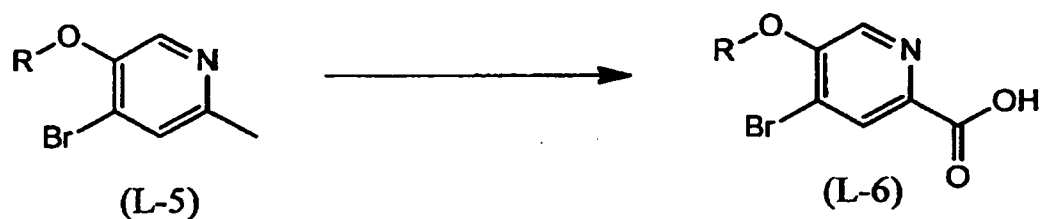
Z^1 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(L-4)中之酚性羥基，於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應，而合成化合物(L-5)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(L-4)，使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0302]

化合物(L-6)之合成

[0303]

【化 1 0 3】



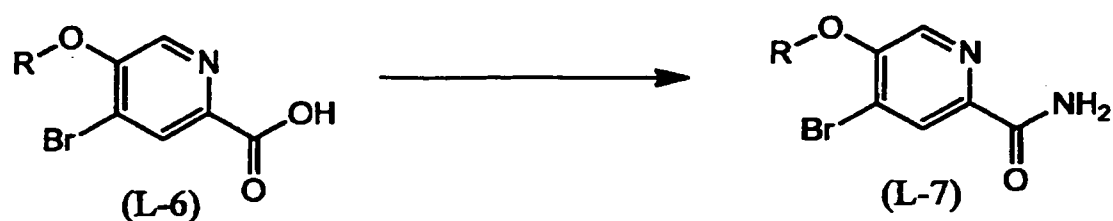
[0304] 本反應係藉由將化合物(L-5)中之吡啶 2 位的甲基以氧化劑予以氧化，而合成化合物(L-6)之方法。所使用之氧化劑，係使用過錳酸鉀等之錳鹽。本反應係藉由於 0℃~120℃ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(L-5)添加等量、或稍過剩之氧化劑，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如 1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、水或此等之混合溶劑等。

[0305]

化合物(L-7)之合成

[0306]

【化 1 0 4】



[0307] 本反應係藉由使化合物(L-6)之羧基與氨反應，而合成醯胺化合物(L-7)之方法。本反應係只要藉由文獻記載之方法(例如胜肽合成之基礎與實驗、泉屋信夫等人、丸善、1983年、Comprehensive Organic Synthesis、第6卷、Pergamon Press公司、1991年等)、根據其之方法或組合此等與一般方法，來進行通常的醯胺形成反應即可，亦即，可使用所屬技術領域中具有通常知識者所周知之縮合劑來進行、或藉由所屬技術領域中具有通常知識者能夠利用之酯活性化方法、混合酸酐法、酸氯化物法、碳二醯亞胺法等來進行。如此之醯胺形成試藥，可列舉例如亞硫醯氯、草醯氯、N,N-二環己基碳二醯亞胺、1-甲基-2-溴鎢碘化物、N,N'-羰基二咪唑、二苯基磷氧基氯化物、二苯基磷氧基疊氮、碳酸 N,N'-二琥珀醯亞胺酯、草酸 N,N'-二琥珀醯亞胺酯、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、苯并三唑-1-基氧基參(吡咯啶基)鎂 六氟磷酸鹽、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢 六氟磷酸鹽、2-(5-降莖烯-2,3-二羧基醯亞胺)-1,1,3,3-四甲基脲鎢 四氟硼酸鹽、O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢 四氟硼酸鹽、溴參(吡咯啶基)鎂 六氟磷酸鹽、氯甲酸乙

酯、氯甲酸異丁酯或 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂六氟磷酸鹽等，其中尤以例如亞硫醯氯、草醯氯、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽或 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂六氟磷酸鹽等為適宜。又，於醯胺形成反應中，亦可與上述醯胺形成試藥一起地，使用鹼、縮合輔助劑。所使用之縮合輔助劑，可列舉例如 N-羥基苯并三唑水合物、N-羥基琥珀醯亞胺等。

[0308] 本反應係藉由等量使用化合物(L-6)與氮、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，縮合劑及鹼之存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~3 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、吡啶或此等之混合溶劑等。又，所使用之鹼，可列舉例如三甲基胺、三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、N-甲基吡咯啉、N-甲基哌啶、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、1,5-氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯等之 3 級脂肪族胺；吡啶、4-二甲基胺基吡啶、甲吡啶、二甲基吡啶、喹啉或異喹啉等之芳香族胺等，其中尤以例如 3 級脂肪族胺等較佳、特別以三乙基胺

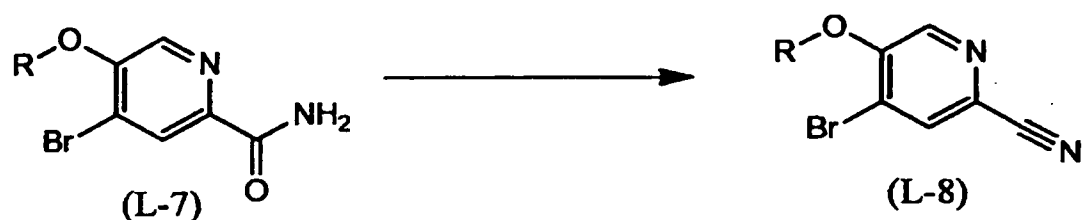
或 N,N-二異丙基乙基胺等特佳。

[0309]

化合物(L-8)之合成

[0310]

【化 1 0 5】



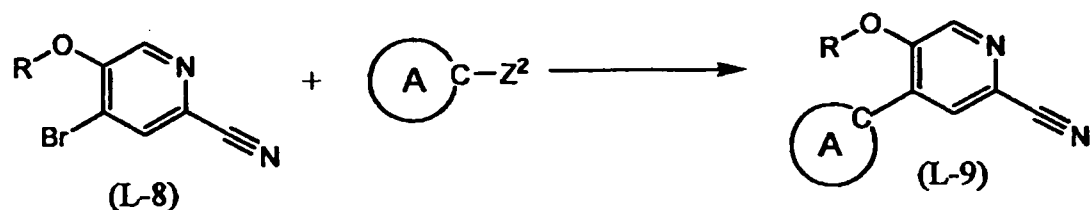
[0311] 本反應係藉由將化合物(L-7)之醯胺基以酸進行脫水，而合成化合物(L-8)之方法。本反應係藉由對化合物(L-7)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類等。酸可列舉亞硫醯氯、草醯氯、氯化磷醯或二氯化苯基磷醯(phenylphosphonic dichloride)等。

[0312]

化合物(L-9)之合成

[0313]

【化 1 0 6】



[0314] (式中， Z^2 表示 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 或 $-\text{B}(\text{OR}^{10})\text{OR}^{11}$ 。此處， R^{10} 及 R^{11} 係獨立地表示碳數 1~6 之烷基、或 R^{10} 及 R^{11} 成為一體而表示碳數 1~6 之伸烷基)。

Z^2 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由使化合物 (L-8) 與具有硼酸或硼酸酯之雜環化合物進行偶合反應，而合成化合物 (L-9) 之方法。本反應係藉由等量使用化合物 (L-8) 與雜環化合物、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼及鈀觸媒存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷 (DMSO)、水或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、磷酸三鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化

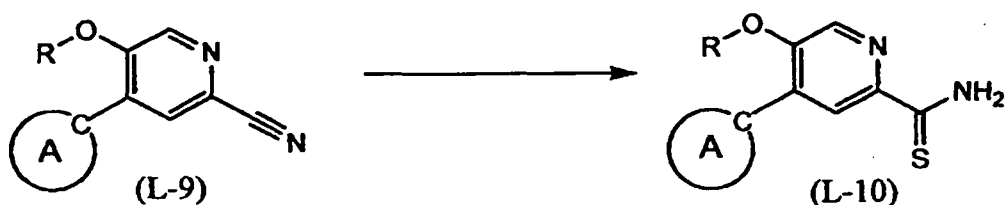
物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。鈀觸媒較佳為肆(三苯基膦)鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀、氯化鈀-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。

[0315]

化合物(L-10)之合成

[0316]

【化 1 0 7】



[0317] 本反應係由氰基至硫醯胺基之轉換反應，其係藉由使上述式(L-9)表示之芳香族氰基衍生物與硫源於酸性條件下反應而進行。本反應係藉由等量使用化合物(L-9)與硫源、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，酸存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。硫源係使用硫化氫、硫乙醯胺或硫乙酸。酸性物質係使用鹽酸、硫酸、乙酸等之有機酸、或此等之酸的水溶液。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；甲醇、乙醇等之醇類、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、

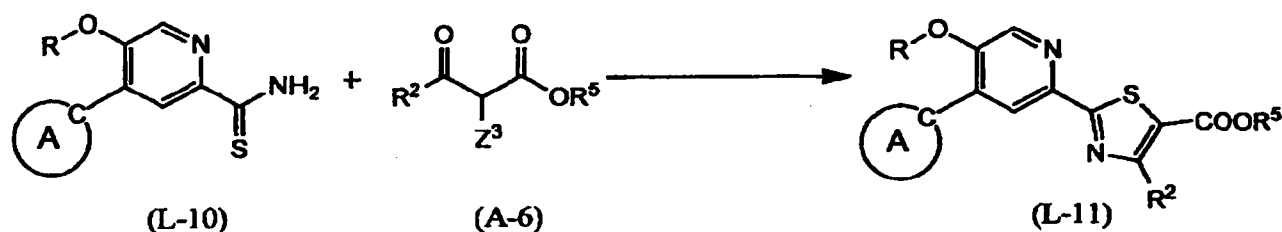
N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。又，亦可使用乙酸等之酸作為溶劑。

[0318]

化合物(L-11)之合成

[0319]

【化 1 0 8】



[0320] (式中， Z^3 表示脫離基)。

Z^3 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由等量使用化合物(L-10)與(A-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。又，亦可添加等量或過剩量之鹼。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，溶劑並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。所使用之鹼，可

列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等。

[0321]

化合物(L-12)之合成

[0322]

【化 1 0 9】



[0323] 本反應係藉由將化合物(L-11)之保護基 R^5 以酸或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(L-12)之方法。本反應係藉由對化合物(L-11)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉

氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

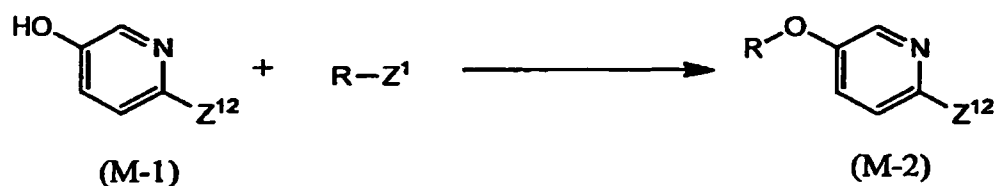
[0324]

(合成法 M)

化合物(M-2)之合成

[0325]

【化 1 1 0】



[0326] (式中， Z^1 及 Z^{12} 係分別表示脫離基)。

Z^1 及 Z^{12} 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(M-1)中之酚性羥基，於鹼存在下，使具有脫離基之烷基化試藥進行反應，而合成化合物(M-2)之方法。所使用之鹼性物質，係使用氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等之金屬烷氧化物；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺

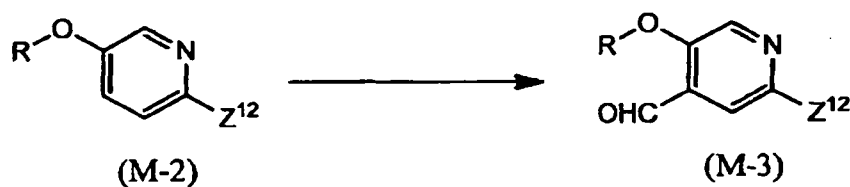
(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。本反應係藉由於 $0^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ 下，於對反應不活性之溶劑中，對化合物(M-1)使等量、或稍過剩的鹼反應後，添加等量或過剩量之烷基化試藥，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。

[0327]

化合物(M-3)之合成

[0328]

【化 1 1 1】



[0329] (式中， Z^{12} 表示脫離基)。

Z^{12} 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等。本反應係藉由將化合物(M-2)中之吡啶的 4 位，以強鹼予以鋰化後，使其甲醯化，而合成化合物(M-3)之方法。本反應係藉由對化合物(M-2)，於對反應不活性之溶劑中，於 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 添加

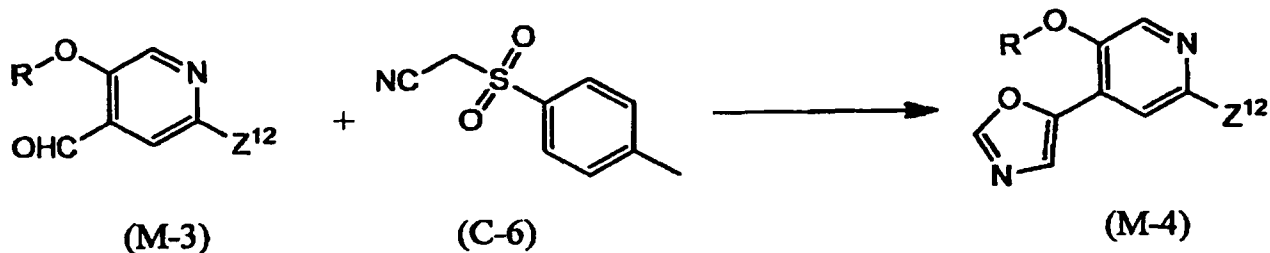
等量或稍過剩之強鹼，通常反應 0.5~12 小時後，添加甲醯化劑而進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。所使用之強鹼，係使用 n-丁基鋰、t-丁基鋰或 s-丁基鋰等。又，甲醯化試藥可列舉甲酸甲酯、六亞甲四胺、N,N-二甲基甲醯胺等。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類。

[0330]

化合物 (M-4) 之合成

[0331]

【化 1 1 2】



[0332] (式中， Z^{12} 表示脫離基)。

Z^{12} 表示之脫離基可列舉鹵素原子、甲磺醯氧基、p-甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基等。本反應係使化合物 (M-3) 與 p-甲磺醯基乙腈 (C-6) 進行反應而合成 1,3-噁唑環之方法。本反應係藉由等量使用化合物 (M-3) 與 p-甲磺醯基乙腈 (C-6)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，鹼存在下，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~2 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境

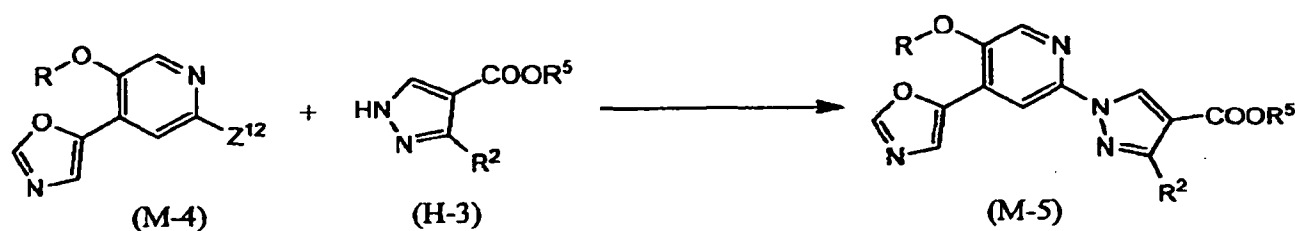
下進行。所使用之鹼，係使用碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等之碳酸鹽；三乙基胺、吡啶、4-胺基吡啶、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺。此等反應所用之溶劑，可列舉甲苯、苯、吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)或此等之混合溶劑等。

[0333]

化合物(M-5)之合成

[0334]

【化 1 1 3】



[0335] (式中， Z^{12} 表示脫離基)。

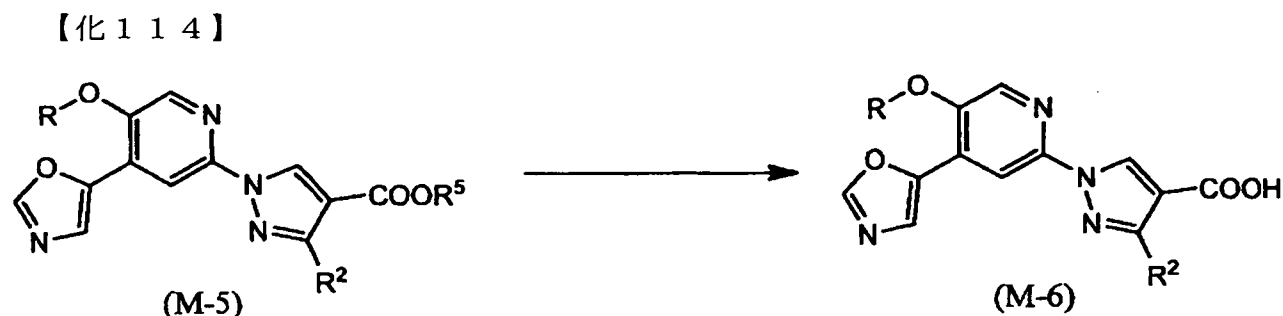
[0336] 本反應係藉由使化合物(M-4)與(H-3)偶合，而合成化合物(M-5)之方法。 Z^{12} 表示之脫離基可列舉碘原子、溴原子、氯原子。本反應係藉由等量使用化合物(M-4)與(H-3)、或一方過剩地使用，於對反應不活性之溶劑中，於鹼、銅觸媒及配位子之存在下，於室溫~加熱回流

下，通常反應 0.5 小時~3 日來進行。本反應較佳於氮等之惰性氣體環境下進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷(DMSO)、或此等之混合溶劑等。鹼可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；三乙基胺、N-乙基-N,N-二異丙基胺(DIPEA)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等。銅觸媒可列舉氯化銅、溴化銅、碘化銅、氧化銅等。配位子可列舉脯胺酸、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺、N,N-二甲基胺基乙酸、1,10-啡啉等。

[0337]

化合物(M-6)之合成

[0338]



[0339] 本反應係藉由將化合物(M-5)之保護基 R^5 以酸

或鹼等進行脫保護，而合成本發明化合物(M-6)之方法。本反應係藉由對化合物(M-5)，於對反應不活性之溶劑中，等量或過剩地使用酸或鹼，於室溫~加熱回流下，通常反應 0.5 小時~5 日來進行。此處，作為溶劑而言並無特殊限定，可列舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；二乙基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等之醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等之醇類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜(DMSO)、水或此等之混合溶劑等。酸可列舉氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸、或將此等之酸以水或有機溶劑稀釋而得的溶液等。鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等之無機鹽；乙氧化鈉、甲氧化鈉等之金屬烷氧化物；或將此等之鹼以水等稀釋而得的溶液等。

[0340] 以下，前述式(I)表示之化合物之製藥學上容許之鹽，只要係製藥學上容許之鹽，則無特殊限定，該鹽可列舉例如與氯化氫、溴化氫、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等之無機酸之鹽；與馬來酸、富馬酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、安息香酸、草酸、甲烷磺酸、苯磺酸、p- 甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、甲酸等之有機酸之鹽；與甘胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸等之胺基酸之鹽；與鈉、鉀、鋰等之鹼金屬之鹽；與鈣、鎂等之鹼土類金屬之鹽；與鋁、鋅、鐵

等之金屬之鹽；與四甲基銨、膽鹼等之有機鎘之鹽；與氨、丙二胺、吡咯啉、哌啉、吡啉、乙醇胺、N,N-二甲基乙醇胺、4-羥基哌啉、t-辛基胺、二苄基胺、嗎啉、葡萄糖胺、苯基甘胺鹽基烷基酯、乙二胺、N-甲基還原葡萄糖胺、胍、二乙基胺、三乙基胺、二環己基胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普羅卡因、普羅卡因、二乙醇胺、N-苄基苯基胺、哌嗪、參(羥基甲基)胺基甲烷等之有機鹼之鹽。

[0341] 進一步地，本發明(I)及其鹽，係包含各種水合物或溶劑合物。

[0342] 式(I)表示之化合物之製藥學上容許之前述各種鹽，可基於本技術領域之通常知識來適當製造。

[0343] 本發明之化合物，亦包含式(I)表示之化合物之立體異構物、消旋體、及可能的全部光學活性體。

[0344] 本發明之式(I)表示之化合物、及其製藥學上容許之鹽，具有特別優良的黃嘌呤氧化酶抑制活性。因其優良的黃嘌呤氧化酶抑制活性，本發明之式(I)表示之化合物、及其製藥學上容許之鹽，係有用於作為黃嘌呤氧化酶抑制劑。

[0345] 本發明之式(I)表示之化合物、及其製藥學上容許之鹽，可使用作為於臨床上可應用作為黃嘌呤氧化酶抑制劑之痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性

疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥。此處，本發明中，「預防」係指於尚未罹患或發病的個體中，將罹患或發病防範於未然，「治療」係指於已罹患或發病的個體中，治癒、抑制或改善疾病或症狀。

[0346] 前述式(I)表示之化合物、其製藥學上容許之鹽，可與製藥學上容許之載體及/或稀釋劑一起，作為醫藥組成物。該醫藥組成物可成形為各種劑型，而經口的或非經口地投與。非經口投與可列舉例如靜脈、皮下、肌肉、經皮、或對直腸內之投與。

[0347] 含有本發明之式(I)表示之化合物或其鹽的 1 種或 2 種以上作為有效成分之製劑，係使用通常製劑化所用的載體或賦形劑、其他添加劑來配製。製劑用之載體或賦形劑，固體或液體均可，可列舉例如乳糖、硬脂酸鎂、澱粉、滑石、明膠、寒天、果膠、阿拉伯膠、橄欖油、芝麻油、可可脂、乙二醇等或其他常用者。投與可為以錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投與、或以靜脈注射、肌肉注射等之注射劑、栓劑、經皮等之非經口投與的任意形態。

[0348] 本發明之式(I)表示之化合物、或其製藥學上容許之鹽，雖依疾病種類、投與路徑、患者之症狀、年齡、性別、體重等而相異，但通常能夠以成人每 1 日 0.01~1000mg 之範圍、1 次或分數次投與。但是，投與量會依各種條件而變動，因此亦有少於上述投與量之量即足夠的情況、亦有必須超過上述範圍之投與量的情況。

[實施例]

[0349] 以下基於具體的實施例來說明本發明。但是，本發明不受此等實施例限定。

[0350] 經單離之新穎化合物的構造，係藉由使用具備 ^1H NMR 及 / 或電子噴灑源之單一四極裝置(single quadrupole instrumentation)之質譜分析、其他適當的分析法來確認。

對於經測定 ^1H NMR 光譜(400MHz、DMSO- d_6 、 CDCl_3 或 CD_3OD)者，係顯示其化學偏移(δ : ppm)及偶合常數(J: Hz)。對於質譜分析之結果，係顯示 $\text{M}^+ + \text{H}$ 、即作為對化合物分子質量(M)附加了質子(H^+)之值所觀測的測定值。再者，以下之略號分別表示如下者。

裝置：JEOL 製 JMTC-400/54/SS

s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quartet、brs=broad singlet、m=multiplet。

對於遵照以下之實施例的方法所合成之化合物，進一步亦藉由高速液體層析(HPLC)分析、及使用具備電子噴灑離子源之飛行時間型質譜分析計(TOF- MS: Time Of Flight- Mass Spectroscopy)的質譜分析法來進行分析。

以下述分析條件進行之 HPLC 分析中的化合物之保持時間(單位：分)，係以 HPLC 保持時間的方式顯示。

HPLC 測定條件

測定裝置：Hewlett- Packard 1100HPLC

管柱：Imtakt Cadenza CD- C18 100mm×4.6mm 3μm

UV：PDA 檢測(254nm)

管柱溫度：40 度

梯度條件：

溶劑：A：H₂O/乙腈=95/5

0.05%TFA(三氟乙酸)

B：H₂O/乙腈=5/95

0.05%TFA(三氟乙酸)

流速：1.0mL/分

梯度：0~1 分、溶劑 B：2% 溶劑 A：98%

1~14 分、溶劑 B：2%→100%

溶劑 A：98%→0%

14~17 分、溶劑 B：100% 溶劑 A：0%

17~19 分、溶劑 B：100%→2%

溶劑 A：0%→98%

又，對於質譜分析之結果，除了由以下所示裝置及分析條件所觀測之「M⁺+H」值(obs. Mass：亦即對化合物之分子質量(M)附加了質子(H⁺)之實測值)、「M⁺+H」之計算值(pred. Mass)以外，亦顯示由實測之「M⁺+H」值所算出之組成式(Formula)。

TOF- MS 測定條件

質譜分析裝置：島津製作所 LCMS- IT- TOF

LC：Prominence

管柱：Phenomenex Synergi Hydro- RP 4.0mm×20mm

2.5 μ m

UV : PDA 檢測 (254nm)

流量 : 0.6mL/分

管柱溫度 : 40 度

檢測電壓 : 1.63kV

梯度條件 :

溶劑 : A : H₂O/乙腈 = 95/5

0.1% HCOOH

B : H₂O/乙腈 = 5/95

0.1% HCOOH

流速 : 0.5mL/分

梯度 : 0~0.2 分、溶劑 B : 2% 溶劑 A : 98%

0.2~2.5 分、溶劑 B : 2% → 100%

溶劑 A : 98% → 0%

2.5~3.8 分、溶劑 B : 100% 溶劑 A : 0%

3.8~4.0 分、溶劑 B : 100% → 2%

溶劑 A : 0% → 98%

4.0~5.0 分、溶劑 B : 2% 溶劑 A : 98%

[0351]

[參考例] 乙基 2-[3-甲醯基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯(參考例化合物)之合成

由 4-羥基苄腈，參照日本特開平 10-45733，得到乙基 2-[3-甲醯基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯。

[0352]

[實施例 1] 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 1)之合成(合成法 A)

(1)將 3-溴-4-氟苄腈 3.0g、2-甲基丙醇 1.50g 及碳酸鉀 2.76g 懸浮於二甲基亞碲 50mL，氮環境下，於 100℃ 加熱 14 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 3-溴-4-異丁氧基苄腈 2.58g。

(2)將上述所得到之 3-溴-4-異丁氧基苄腈 2.58g 懸浮於四氫呋喃 20mL，添加三異丙氧基硼酸 1.88g，於氮環境下，冷卻至 -78℃。於反應混合液中緩慢地滴下添加 2.6M 之 n-丁基鋰 2.30mL，於 -78℃ 攪拌 1 小時。之後，昇溫至 0℃，添加 2.0M 鹽酸 10mL，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 3-(二羥基硼烷基)-4-異丁氧基苄腈之粗產物 1.21g。

(3)對 3-(二羥基硼烷基)-4-異丁氧基苄腈之粗產物 109.5mg 添加 2-溴吡啶 118.5mg、碳酸鉀 138mg、氯化鈮-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 40.8mg，懸浮於 1,4-二噁烷 1.6mL 與水 0.4mL，氮環境下，於 100℃ 加熱 14 小時。之後，對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以一般方法精製，得到 4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苄腈 67.0mg。

ESI/MS m/e : 253.1 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{17}N_2O$)

(4) 將 4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苄腈 67.0mg 懸浮於乙酸 0.3mL、硫乙酸 0.5mL，氮環境下，於 50°C 加熱 14 小時。之後，進行減壓濃縮，得到 4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苄-1-碳硫醯胺之粗產物。

ESI/MS m/e : 287.1 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{19}N_2OS$)

(5) 對上述所得到之 4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苄-1-碳硫醯胺之粗產物添加 2-氯乙醯乙酸乙酯 65.6mg，懸浮於乙醇 2mL，氮環境下，於 70°C 加熱 5 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苯基]-1,3-噁唑-5-羧酸酯 37.7mg。

(6) 將上述所得到之乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苯基]-1,3-噁唑-5-羧酸酯 37.7mg 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 1mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫攪拌 4 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.2mL，添加水 3mL、乙酸乙酯 4mL 並攪拌，濃縮有機相後，藉由一般方法精製，得到 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡啶-2-基)苯基]-1,3-噁唑-5-羧酸 21.8mg。

^1H -NMR(400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 0.95(6H, d, $J=6.4$ Hz), 2.00-2.06(1H, m), 2.66(3H, s), 3.93(2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.30(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54(1H, t, $J=5.2$ Hz), 8.02-8.09(3H, m), 8.36(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.78(1H, d, $J=4.4$ Hz)

HPLC 保持時間：8.75 分

Obs Mass($M^+ + H$)：369.1247

Pred Mass($M^+ + H$)：369.1267

Formula(M)：C₂₀H₂₀N₂O₃S

[0353]

[實施例 2-6]

與實施例 1 相同地，合成化合物編號 2~6。

[0354]

【表 1】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
2	2	8.71	369.1258	369.1267	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.90(6H, d, J = 6.4Hz), 1.94-2.01(1H, m), 2.65(3H, s), 3.91(2H, d, J = 6.4Hz), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.88(1H, dd, J = 5.2, 8.0Hz), 8.02-8.06(2H, m), 8.46(1H, d, J = 8.0Hz), 8.78(1H, d, J = 5.2Hz), 9.00(1H, s)
3	3	8.60	369.1261	369.1267	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.92(6H, d, J = 6.4Hz), 1.95-2.02(1H, m), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.0Hz), 7.28(1H, d, J = 8.8Hz), 7.58(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.92(1H, d, J = 2.4Hz), 8.01(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.63(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 13.32(1H, brs)
4	4	13.48	375.0824	375.0832	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.08(6H, d, J = 6.4Hz), 2.20-2.26(1H, m), 2.64(3H, s), 4.08(2H, d, J = 6.4Hz), 7.33(1H, d, J = 4.4Hz), 7.84(1H, d, J = 2.8Hz), 7.97-7.99(2H, m), 8.90(1H, d, J = 2.4Hz)
5	5	13.39	375.0829	375.0832	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.18-2.24(1H, m), 2.67(3H, s), 4.02(2H, d, J = 6.4Hz), 7.28(1H, d, J = 8.8Hz), 7.92(1H, dd, J = 2.4, 8.4Hz), 8.18(1H, d, J = 2.0Hz), 8.86(1H, d, J = 2.4Hz), 9.22(1H, d, J = 2.0Hz)
6	6	12.08	375.0829	375.0832	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.12-2.19(1H, m), 2.67(3H, s), 4.00(2H, d, J = 6.4Hz), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.0, 8.0Hz), 8.27(1H, d, J = 2.4Hz), 8.50(1H, s), 9.16(1H, s), 13.34(1H, brs)

[0355]

[實施例 7] 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 7)之合成

(1) 將 3-溴-4-氟苄腈 5.32g 懸浮於四氫呋喃 100mL，添加三異丙氧基硼酸 10.0g，氮環境下，冷卻至 -78°C 。於反應混合液中緩慢地滴下添加 1.6M 之 n-丁基鋰 20.0mL，於 -78°C 攪拌 1 小時。之後，昇溫至 0°C ，添加 2.0M 鹽酸 30mL，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 3-(二羥基硼烷基)-4-氟苄腈之粗產物。之後，於己烷 50mL 中以漿料狀態攪拌 1 小時後，藉由過濾、減壓乾燥，得到 3-(二羥基硼烷基)-4-氟苄腈 3.98g。

(2) 於 3-(二羥基硼烷基)-4-氟苄腈 33.0mg 中添加 2-氯吡嗪 34.4mg、碳酸鉀 55.3mg、氯化鈮-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 8.2mg，懸浮於 1,4-二噁烷 1.0mL 與水 0.2mL，氮環境下，於 100°C 加熱 14 小時。之後，對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 4-氟-3-(吡嗪-2-基)苄腈之粗產物。

ESI/MS m/e : 200.0 ($M^+ + H$, $C_{11}H_7FN_3$)

(3) 於上述所得到之 4-氟-3-(吡嗪-2-基)苄腈，將 2-甲基丙醇 22.2mg 及 t-丁氧基鉀 33.7mg 懸浮於二甲基甲醯胺 1.0mL，氮環境下，於 100°C 加熱 6 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苄腈之粗產物。

ESI/MS m/e : 254.1 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{16}N_3O$)

(4)將上述所得到之 4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苜腓懸浮於乙酸 0.2mL、硫乙酸 0.5mL，氮環境下，於 60℃ 加熱 14 小時。之後，進行減壓濃縮，得到 4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苜-1-碳硫醯胺之粗產物。

ESI/MS m/e : 288.1($M^+ + H$, $C_{15}H_{18}N_3OS$)

(5)於上述所得到之 4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苜-1-碳硫醯胺之粗產物中添加 2-氯乙醯乙酸乙酯 74.0mg，懸浮於乙醇 2mL，氮環境下，於 70℃ 加熱 5 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苜基]-1,3-噁唑-5-羧酸酯 20.2mg。

ESI/MS m/e : 298.1($M^+ + H$, $C_{21}H_{24}N_3O_3S$)

(6)將上述所得到之乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苜基]-1,3-噁唑-5-羧酸酯 20.2mg 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 1mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於 50℃ 攪拌 4 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.2mL，添加水 3mL、乙酸乙酯 4mL 並攪拌，濃縮有機相後，藉由一般方法精製，得到 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(吡嗪-2-基)苜基]-1,3-噁唑-5-羧酸 6.4mg。

^1H -NMR(400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 0.96(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.03-2.10(1H, m), 2.66(3H, s), 3.97(2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.32(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03(1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.61(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.79(1H, t, $J=2.4$ Hz), 9.18(1H, d,

J=1.6Hz)

HPLC 保持時間：11.97 分

Obs Mass($M^+ + H$)：370.1218

Pred Mass($M^+ + H$)：370.1220

Formula(M)：C₁₉H₁₉N₃O₃S

[0356]

[實施例 8-17]

與實施例 7 相同地，合成化合物編號 8~17。

[0357]

【表 2】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
8	8	17.39	374.0888	374.0879	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 0.98(6H, d, J = 6.4Hz), 2.04-2.11(1H, m), 2.66(3H, s), 3.90(2H, d, J = 6.4Hz), 7.22(1H, d, J = 8.8Hz), 7.53(1H, dd, J = 1.6, 8.8Hz), 7.61(1H, dd, J = 3.2, 5.2Hz), 7.85-7.90(2H, m), 8.04(1H, d, J = 2.0Hz), 13.28(1H, brs)
9	9	13.82	358.1103	358.1108	C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.02(6H, d, J = 6.8Hz), 2.13-2.19(1H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4Hz), 7.09(1H, d, J = 2.0Hz), 7.21(1H, d, J = 8.8Hz), 7.77(1H, s), 7.85(1H, dd, J = 2.0, 8.4Hz), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.16(1H, s)
10	10	12.61	387.1370	387.1373	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.86(6H, d, J = 6.8Hz), 1.90-1.97(1H, m), 2.08(3H, s), 2.27(3H, s), 2.64(3H, s), 3.84(2H, d, J = 6.4Hz), 7.24(1H, d, J = 8.8Hz), 7.76(1H, d, J = 2.4Hz), 7.99(1H, d, J = 2.4, 8.8Hz), 13.31(1H, brs)
11	11	12.66	389.0981	389.0988	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.07(9H, s), 2.66(3H, s), 3.88(2H, s), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, d, J = 2.4, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J = 2.4Hz), 8.46(1H, s), 9.18(1H, s)
12	12	12.43	387.0849	387.0832	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.89-1.92(4H, m), 2.10-2.14(2H, m), 2.67(3H, s), 2.83-2.86(1H, m), 4.18(2H, d, J = 6.8Hz), 7.29(1H, d, J = 8.8Hz), 7.95(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.27(1H, d, J = 2.4Hz), 8.50(1H, s), 9.14(1H, s)
13	13	13.21	401.0992	401.0988	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.36-1.42(2H, m), 1.53-1.66(4H, m), 1.81-1.90(2H, m), 2.39-2.45(1H, m), 2.66(3H, s), 4.09(2H, d, J = 6.8Hz), 7.29(1H, d, J = 8.8Hz), 7.93(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.27(1H, d, J = 2.0Hz), 8.50(1H, s), 9.14(1H, s)
14	14	12.11	387.0831	387.0832	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.61-2.00(8H, m), 2.66(3H, s), 5.10-5.14(1H, m), 7.28(1H, d, J = 8.8Hz), 7.92(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.28(1H, d, J = 2.4Hz), 8.50(1H, s), 9.12(1H, s)

[0358]

【表 3】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
15	15	12.81	401.0976	401.0988	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.33-1.75 (8H, m), 1.97-2.02 (2H, m), 2.66 (3H, s), 4.67-4.69 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, s), 9.13 (1H, s)
16	16	13.54	378.0787	378.0795	C ₂₁ H ₁₅ N ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.67 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-7.10 (3H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.18-8.20 (2H, m)
17	17	13.22	396.0697	396.0700	C ₂₁ H ₁₄ FN ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.67 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.80 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, s)

[0359]

[實施例 18] 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 18)之合成(合成法 B)

(1) 將 2-甲基丙醇 2.8mL 懸浮於甲苯 25mL，冷卻至 0℃ 後，氮環境下，添加 t-丁氧基鉀 3.63g，於 0℃ 攪拌 30 分鐘。之後添加 3-溴-4-氟苄腈 5.0g，於 0℃ 攪拌 2 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 3-溴-4-異丁氧基苄腈之粗產物。

(2) 將上述所得到之 3-溴-4-異丁氧基苄腈之粗產物懸浮於乙酸 5.0mL、硫乙酸 10.0mL，氮環境下，於 80℃ 加

熱 14 小時。之後，進行減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 3-溴-4-異丁氧基苯-1-碳硫醯胺 6.21g。

(3)將上述所得到之 3-溴-4-異丁氧基苯-1-碳硫醯胺 6.21g 懸浮於乙醇 42mL，添加 2-氯乙醯乙酸 t-丁酯 4.27g，氮環境下，於 80℃ 加熱 5 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 t-丁基 2-[3-溴-4-異丁氧基苯基]4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 7.73g。

(4)將 t-丁基 2-[3-溴-4-異丁氧基苯基]4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 843mg 懸浮於四氫呋喃 10mL，添加三異丙氧基硼酸 745mg，氮環境下，冷卻至 -78℃。於反應混合液中緩慢滴下添加 1.59M 之 n-丁基鋰 1.50mL，於 -78℃ 攪拌 1 小時。之後，昇溫至 0℃，添加 2.0M 鹽酸 1.5mL，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 t-丁基 2-[3-(二羥基硼烷基)-4-異丁氧基苯基]4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯。

(5)對 t-丁基 2-[3-(二羥基硼烷基)-4-異丁氧基苯基]4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 80.0mg 添加 4-溴-異噁唑 37mg、磷酸鉀 86mg、氯化鈮-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 15mg，懸浮於 1,4-二噁烷 1.0mL 與水 0.2mL，氮環境下，於 100℃ 加熱 14 小時。之後，對反應混合液加水，以乙

酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 t-丁基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物。

(6)將上述所得到之 t-丁基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物溶解於二氯甲烷 1mL，添加三氟乙酸 1.0mL，於室溫攪拌 16 小時。將反應混合液濃縮後，藉由一般方法精製，得到 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 37.2mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 0.93(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.01-2.08(1H, m), 2.62(3H, s), 3.89(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.94(1H, s), 9.30(1H, s)

HPLC 保持時間 : 13.07 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 375.0823

Pred Mass($M^+ + H$) : 375.0832

Formula(M) : $C_{18}H_{18}N_2O_3S_2$

[0360]

[實施例 19-29]

與實施例 18 相同地，合成化合物編號 19-29。

[0361]

【表 4】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	1H NMR
19	19	11.68	376.0789	376.0784	C17H17N3O3S2	400MHz (DMSO d6) 1.09(6H, d, J = 7.2Hz), 2.19-2.25(1H, m), 2.68(3H, s), 4.12(2H, d, J = 6.0Hz), 7.42(1H, d, J = 8.8Hz), 8.12(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.96(1H, d, J = 2.4Hz), 9.71(1H, s)
20	20	12.42	359.1054	359.1060	C18H18N2O4S	400MHz (DMSO d6) 0.96(6H, d, J = 6.8Hz), 2.11-2.18(1H, m), 2.62(3H, s), 3.93(2H, d, J = 6.8Hz), 7.22(1H, d, J = 8.8Hz), 7.90(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.14(1H, d, J = 2.4Hz), 9.19(1H, s), 9.28(1H, s)
21	21	10.47	358.1224	358.1220	C18H19N3O3S	
22	22	9.98	372.1355	372.1376	C19H21N3O3S	
23	23	8.33	358.1209	358.1220	C18H19N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.06(6H, d, J = 6.4Hz), 2.16-2.22(1H, m), 2.67(3H, s), 3.97(2H, d, J = 6.4Hz), 7.16(1H, d, J = 8.4Hz), 7.60(1H, s), 7.76-7.79(2H, m), 8.70(1H, brs)
24	24	8.38	372.1378	372.1376	C19H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.86(6H, d, J = 6.4Hz), 1.92-1.98(1H, m), 2.65(3H, s), 3.67(3H, s), 3.92(2H, d, J = 6.4Hz), 7.35(1H, d, J = 8.8Hz), 7.83(1H, d, J = 1.2Hz), 7.97(1H, d, J = 2.4Hz), 8.14(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 9.18(1H, s)
25	25	11.65	372.1356	372.1376	C19H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.02(6H, d, J = 6.8Hz), 2.13-2.19(1H, m), 2.66(3H, s), 3.88(3H, s), 3.92(2H, d, J = 6.4Hz), 7.16(1H, d, J = 8.8Hz), 7.79(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.96(1H, s), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.19(1H, s)
26	26	11.23	370.1211	370.1220	C19H19N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.89(6H, d, J = 6.8Hz), 1.94-2.01(1H, m), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.4Hz), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.99(1H, d, J = 2.4Hz), 8.04(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 9.00(2H, s), 9.17(1H, s)
27	27	11.72	389.0999	389.0988	C19H20N2O3S2	400MHz (DMSO d6) 1.04(6H, d, J = 6.4Hz), 2.11-2.18(1H, m), 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 3.97(2H, d, J = 6.4Hz), 7.25(1H, d, J = 8.8Hz), 7.90(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.18(1H, d, J = 2.4Hz), 8.20(1H, s)

[0362]

【表 5】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
28	28	8.89	386.1532	386.1533	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.17-2.24(1H, m), 2.35(3H, s), 2.66(3H, s), 3.60(3H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4Hz), 7.13(1H, d, J = 8.8Hz), 7.47(1H, s), 7.72(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.67(1H, d, J = 2.4Hz)
29	29	8.56	386.1533	386.1533	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.88(6H, d, J = 6.8Hz), 1.92-1.99(1H, m), 2.38(3H, s), 2.64(3H, s), 3.36(3H, s), 3.86(2H, d, J = 6.4Hz), 6.95(1H, s), 7.25(1H, d, J = 8.8Hz), 7.78(1H, d, J = 2.4Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz)

[0363]

[實施例 30-54]

與實施例 7 相同地，合成化合物編號 30-54。

[0364]

【表 6】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	1H NMR
30	30	13. 18	401. 1520	401. 1530	C21H24N2O4S	
31	31	13. 58	413. 1537	413. 1530	C22H24N2O4S	
32	32	12. 71	399. 1372	399. 1373	C21H22N2O4S	
33	33	13. 34	413. 1522	413. 1530	C22H24N2O4S	
34	34	10. 58	395. 0872	395. 0872	C18H16F2N2O4S	
35	35	11. 64	373. 1219	373. 1217	C19H20N2O4S	
36	36	10. 16	356. 1065	356. 1063	C18H17N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1. 27(6H, d, J = 6. 0Hz), 2. 65(3H, s), 4. 77-4. 82(1H, m), 7. 32(1H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 98(1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 02(1H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 9. 00(2H, s), 9. 16(1H, s)
37	37	11. 83	384. 1374	384. 1376	C20H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0. 89(9H, s), 2. 66(3H, s), 3. 78(2H, s), 7. 30(1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 00(1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 05(1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 9. 00(2H, s), 9. 18(1H, s)
38	38	9. 12	378. 0715	378. 0718	C17H13F2N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2. 66(3H, s), 4. 50(2H, td, J = 3. 3, 14. 4 Hz), 6. 39(1H, t, J = 54. 5 Hz), 7. 40(1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 03(1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 08(1H, dd, J = 2. 0, 8. 4 Hz), 9. 02(2H, s), 9. 18(1H, s)

[0365]

【表 7】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
39	39	11.05	390.0889	390.0907	C21H15N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.42(2H, t, J = 8.0 Hz), 8.05(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15(1H, d, J = 2.4 Hz), 9.09(2H, s), 9.18(1H, s)
40	40	12.38	407.1071	407.1060	C22H18N2O4S	300MHz (DMSO d6) 2.15(3H, s), 2.32(3H, s), 2.65(3H, s), 7.00-7.24(4H, m), 7.35-7.47(2H m), 7.91-8.01(2H, m)
41	41	12.27	425.0969	425.0966	C22H17FN2O4S	
42	42	12.08	437.1164	437.1166	C23H20N2O5S	
43	43	12.26	443.0858	443.0872	C22H16F2N2O4S	
44	44	11.69	404.1059	404.1063	C22H17N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.13(3H, s), 2.66(3H, s), 6.82(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.25(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.33(1H, d, J = 6.8 Hz), 8.14(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 9.13(2H, s), 9.20(1H, s), 13.38(1H, brs)
45	45	10.91	408.0798	408.0813	C21H14FN3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 6.97(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24-7.45(4H, m), 8.05(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4 Hz), 9.12(2H, s), 9.21(1H, s), 13.40(1H, brs)
46	46	11.67	422.0970	422.0969	C22H16FN3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.27(3H, s), 2.66(3H, s), 6.96(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-7.11(1H, m), 7.19(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.26-7.31(1H, m), 8.04(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.15(1H, d, J = 2.0 Hz), 9.11(2H, s), 9.21(1H, s), 13.40(1H, brs)
47	47	11.01	426.0728	426.0718	C21H13F2N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 7.09(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13-7.19(1H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.46-7.52(1H, m), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4 Hz), 9.11(2H, s), 9.22(1H, s), 13.42(1H, brs)

[0366]

【表 8】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
48	48	10.92	426.0726	426.0718	C ₂₁ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.66(3H, s), 6.96(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34-7.46(3H, m), 8.03(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4Hz), 9.12(2H, s), 9.25(1H, s), 13.41(1H, brs)
49	49	8.78	389.0956	389.0954	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.21(3H, m), 7.41(2H, t, J = 8.0Hz), 7.63(1H, dd, J = 2.8, 8.0 Hz), 8.01-8.04(1H, m), 8.10(1H, d, J = 2.0Hz), 8.25(1H, d, J = 8.0Hz), 8.65(1H, d, J = 4.8Hz), 8.92(1H, d, J = 2.4Hz)
50	50	8.67	389.0952	389.0954	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.66(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.24(3H, m), 7.44(2H, t, J = 8.0Hz), 8.03(2H, d, J = 6.0 Hz), 8.06-8.09(1H, m), 8.15(1H, d, J = 2.4Hz), 8.82(2H, d, J = 6.0Hz)
51	51	12.02	395.0522	395.0519	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 7.07(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12(2H, d, J = 8.0Hz), 7.22(1H, t, J = 7.6Hz), 7.44(2H, t, J = 7.6Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.39(1H, d, J = 2.4Hz), 8.56(1H, s), 9.15(1H, s)
52	52	9.85	383.0334	383.0330	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.63(3H, s), 4.54(2H, td, J = 2.4, 14.8 Hz), 6.35-6.63(1H, m), 7.32(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93(1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.22(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47(1H, s), 9.14(1H, s)
53	53	10.59	401.0221	401.0236	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 5.01-5.07(2H, m), 7.39(1H, d, J = 9.6 Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.28(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.48(1H, s), 9.19(1H, s)
54	54	9.04	389.0621	389.0624	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	

[0367]

[實施例 55-66]

與實施例 18 相同地，合成化合物編號 55-66。

[0368]

【表 9】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
55	55	12.44	452.0972	425.0966	C22H17FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.23(3H, s), 2.36(3H, s), 2.75(3H, s), 6.71-6.88(3H, m), 7.23(1H, d, J = 8.4Hz), 7.34-7.37(1H, m), 8.00(1H, d, J = 2.1Hz), 8.07(1H, dd, J = 2.1, 8.4Hz)
56	56	13.00	421.1222	421.1217	C23H20N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.15(3H, s), 2.28(3H, s), 2.40(3H, s), 2.74(3H, s), 6.83-6.93(2H, m), 7.12-7.32(3H, m), 7.94-7.97(2H, m)
57	57	13.02	421.1205	421.1217	C23H20N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.05(3H, s), 2.24(3H, s), 2.33(3H, s), 2.74(3H, s), 6.75-6.80(2H, m), 6.98(1H, d, J = 7.8Hz), 7.08(1H, d, J = 7.8Hz), 7.24(1H, t, J = 7.8Hz), 7.96-8.02(2H, m)
58	58	13.10	421.1232	421.1217	C23H20N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.05(3H, s), 2.25(3H, s), 2.33(3H, s), 2.74(3H, s), 6.88(1H, d, J = 8.4Hz), 7.03(3H, d, J = 8.4Hz), 7.20(1H, d, J = 8.4Hz), 7.94-7.99(2H, m)
59	59	12.78	441.0667	441.0670	C22H17CIN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.28(3H, s), 2.41(3H, s), 2.74(3H, s), 6.93(1H, d, J = 8.7Hz), 7.04(1H, dd, J = 1.2, 8.1Hz), 7.18-7.37(2H, m), 7.52(1H, dd, J = 1.5, 7.8Hz), 7.98-8.02(2H, m)
60	60	13.05	439.1120	439.1122	C23H19FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.14(6H, s), 2.28(3H, s), 2.63(3H, s), 6.68-6.80(2H, m), 6.91-6.96(2H, m), 7.84-7.91(2H, m)
61	61	12.96	439.1126	439.1122	C23H19FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.17(3H, s), 2.28(3H, s), 2.41(3H, s), 2.73(3H, s), 6.81-7.10(4H, m), 7.94-7.97(2H, m)
62	62	12.29	443.0879	443.0872	C22H16F2N2O4S	400MHz (CD3OD3) 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 2.74(3H, s), 6.97-7.23(4H, m), 7.97-8.01(2H, m)
63	63	12.35	443.0878	443.0872	C22H16F2N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.25(3H, s), 2.39(3H, s), 2.75(3H, s), 6.91-6.98(2H, m), 7.12(1H, d, J = 8.4Hz), 7.23-7.33(1H, m), 7.99(1H, d, J = 2.1Hz), 8.04(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz)

[0369]

【表 10】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	1H NMR
64	64	12.91	439.1133	439.1122	C23H19FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.74 (3H, s), 6.92-7.17 (4H, m), 7.96-8.01 (2H, m)
65	65	13.10	439.1116	439.1122	C23H19FN2O4S	400MHz (CD3OD) 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.75 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 10.0Hz), 6.58 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz)
66	66	12.07	455.1071	455.1071	C23H19FN2O5S	300MHz (CD3OD) 2.30 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.25-7.33 (1H m), 7.89-7.92 (2H, m)

[0370]

[實施例 67]4-甲基-2-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 67)之合成(合成法 C)

(1)將乙基 2-[3-甲醯基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 319.6mg、p-甲苯磺醯基甲基異腓 233.5mg 及碳酸鉀 165.3mg 懸浮於乙醇 3.0mL，氮環境下，於 80℃ 加熱 4 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到乙基 2-[4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 98.7mg。

(2)將上述所得到之乙基 2-[4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 98.7mg 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 3.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.5mL，於室溫攪拌 6 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.5mL，減壓濃縮後藉由一般方法精製。以水 50mL 及己烷/乙酸乙酯=1/2 混合溶劑 50mL 洗淨後，藉由減壓下乾燥而得到 4-甲基-2-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 35.2mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 1.05(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.20(1H, septet, $J=8.0\text{Hz}$), 2.67(3H, s), 4.02(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 7.93(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.52(1H, s)

HPLC 保持時間 : 12.23 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 359.1075

Pred Mass($M^+ + H$) : 359.1060

Formula(M) : $C_{18}H_{18}N_2O_4S$

[0371]

[實施例 68]

與實施例 67 相同地，合成化合物編號 68。

[0372]

【表 1 1】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	1H NMR
68	68	12.73	377.0962	377.0966	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.04 (6H, d, J = 6.4Hz), 2.16-2.23 (1H, m), 2.69 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.34 (1H, d, J = 13.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.8Hz)

[0373]

[實施例 69] 2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 69)之合成(合成法 C)

(1) 將 5-溴水楊醛 10.5g 與碳酸鉀 9.0g 懸浮於二甲基甲醯胺 100.0mL，氮環境下，於 0℃ 攪拌 30 分鐘。於反應混合液中緩慢添加甲氧基甲基氯化物 5.6g，於室溫攪拌 24 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，藉由進行乾燥、減壓濃縮，得到 5-溴-2-(甲氧基甲氧基)苄醛之粗產物。

(2) 對上述所得到之 5-溴-2-(甲氧基甲氧基)苄醛添加碳酸氫鉀 1.05g、乙酸鈣(II) 561mg、溴化銅(I) 4.1g，懸浮於甲苯 100mL。之後添加乙基 4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 9.4g、異丁酸 881mg 及二-t-丁基環己基膦 1.4g，氮環境下，於 130℃ 加熱 15 小時。將反應混合液以矽藻土過濾而去除不溶物，於濾液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，乾燥、減壓濃縮後藉由一般方法精製，得到乙基 2-[3-甲醯基-4-(甲氧基甲氧基)苯基]-1,3-噁唑-5-羧酸酯 1.34g。

(3)對上述所得到之乙基 2-[3-甲醯基-4-(甲氧基甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯 1.24g 添加 p-甲苯磺醯基甲基異脒 10.8g、碳酸鉀 7.7g，懸浮於乙醇 100.0mL，氮環境下，於 80℃ 加熱 15 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到乙基 2-[4-(甲氧基甲氧基)-3-噁唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 6.2g。

(4)將上述所得到之乙基 2-[4-(甲氧基甲氧基)-3-噁唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 6.2g 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 80.0mL，緩慢添加 6M 鹽酸 22mL，於 50℃ 攪拌 15 小時。減壓濃縮以去除溶劑，添加己烷/乙酸乙酯=2/1 之混合溶液 100mL，於 80℃ 攪拌 1 小時。將溶液降低至室溫後，濾取固體，以飽和碳酸氫鈉水溶液 100ml、水 100mL、己烷/乙酸乙酯=2/1 之混合溶液 100mL 洗淨，乾燥以得到乙基 2-(4-羥基-3-噁唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 4.9g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30(3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.68(3H, s), 4.28(3H, q, $J=7.3$ Hz), 7.09(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61(1H, s), 7.83(1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.27(1H, , s), 8.46(1H, s), 11.31(1H, brs)

(5)將三苯基膦 52.5mg 溶解於四氫呋喃 500uL，添加環丁基甲醇 17.2mg、偶氮二羧酸二乙酯 40.4mg，氮環境下，於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合液中添加乙基 2-

(4-羥基-3-噁唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 33.0mg，於室溫攪拌 12 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，藉由進行乾燥、減壓濃縮，得到乙基 2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噁唑-5-基)-苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物。

(6)將上述所得到之乙基 2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噁唑-5-基)-苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 1.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 250uL，於室溫攪拌 6 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 250uL，減壓濃縮後藉由以一般方法精製，得到 2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸 21.0mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 1.87-2.02(4H, m), 2.11-2.16(2H, m), 2.67(3H, s), 2.89(1H, m), 4.21(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 7.93(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.50(1H, s), 13.32(1H, s)

HPLC 保持時間 : 12.66 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 371.1052

Pred Mass($M^+ + H$) : 371.1060

Formula(M) : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

[0374]

[實施例 70-83]

與實施例 69 相同地，合成化合物編號 70-83。

[0375]

【表 1 2】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
70	70	13.43	385.1216	385.1217	C20H20N2O4S	
71	71	11.80	357.0892	357.0904	C18H16N2O4S	
72	72	12.37	371.1065	371.1060	C19H18N2O4S	400MHz (DMSO d6) 1.64-1.90(6H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.67(3H, s), 5.11-5.13(1H, m), 7.28(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.52(1H, s), 7.90(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49(1H, s), 13.34(1H, brs)
73	73	11.47	357.0905	357.0904	C18H16N2O4S	
74	74	11.88	359.1065	359.1060	C18H18N2O4S	
75	75	9.94	367.0556	367.0559	C16H12F2N2O4S	
76	76	9.25	373.0853	373.0853	C18H16N2O5S	400MHz (DMSO d6) 2.09-2.15(1H, m), 2.27-2.36(1H, m), 2.67(3H, s), 3.79-4.02(4H, m), 5.32-5.36(1H, m), 7.30(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.57(1H, s), 7.92(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.32(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.51(1H, s), 13.36(1H, brs)
77	77	11.63	403.1125	403.1122	C20H19FN2O4S	400MHz (DMSO d6) 1.48-1.84(6H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.67(3H, s), 4.84-5.12(2H, m), 7.41(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.64(1H, s), 7.91(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.32(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51(1H, s)
78	78	11.82	371.1061	371.1060	C19H18N2O4S	
79	79	12.55	373.1206	373.1217	C19H20N2O4S	
80	80	12.32	371.1057	371.1060	C19H18N2O4S	
81	81	12.79	373.1217	373.1217	C19H20N2O4S	400MHz (DMSO d6) 1.09(9H, s), 2.67(3H, s), 3.93(2H, s), 7.32(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60(1H, s), 7.95(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.32(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53(1H, s)
82	82	9.73	387.1002	387.1009	C19H18N2O5S	400MHz (DMSO d6) 1.40(3H, s), 2.67(3H, s), 4.24(2H, s), 4.44(2H, d, J = 6.0 Hz), 4.64(2H, d, J = 6.0 Hz), 7.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76(1H, s), 7.95(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.34(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52(1H, s), 13.36(1H, brs)
83	83	12.04	373.1212	373.1217	C19H20N2O4S	400MHz (DMSO d6) 0.92(6H, d, J = 6.8 Hz), 1.98-2.04(1H, m), 2.15(3H, s), 2.64(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.27(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.37(1H, s)

[0376]

[實施例 84]2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 84)之合成(合成法 D)

(1)將乙基 2-[3-氰基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 689mg、疊氮化鈉 780mg 及氯化銨 642mg 懸浮於二甲基甲醯胺 10.0mL，氮環境下，於 120℃ 加熱 16 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 6mL，過濾所生成之固體，以水洗淨後，於減壓下乾燥，得到乙基 2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 745mg。

(2)將上述所得到之乙基 2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 155mg 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 3.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.8mL，於室溫攪拌 2 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.8mL，減壓濃縮後藉由以一般方法精製，得到 2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 53.7mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 0.90(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.13-2.20(1H, m), 2.67(3H, s), 4.05(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13(1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 8.49-8.50(1H, m)

HPLC 保持時間: 9.97 分

Obs Mass($M^+ + H$): 360.1127

Pred Mass($M^+ + H$): 360.1125

Formula(M) : C₁₆H₁₇N₅O₃S

[0377]

[實施例 85]

與實施例 84 相同地，合成化合物編號 85。

[0378]

【表 1 3】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
85	85	9.44	346.0955	346.0968	C15H15N5O3S	400MHz (DMSO d6) 0.91(6H, d, J = 6.8Hz), 2.12-2.19(1H, m), 4.04(2H, d, J = 6.8Hz), 7.41(1H, d, J = 8.8Hz), 8.16(1H, dd, J = 2.4 8.8Hz), 8.38(1H, s), 8.50(1H, d, J = 2.0Hz)

[0379]

[實施例 86,87] 2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 86)及 2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 87)之合成(合成法 D)

(1)將乙基 2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 194mg 與碳酸鉀 172mg 懸浮於二甲基甲醯胺 2.0mL，添加甲基碘 177mg，氮環境下，於室溫攪拌 20 小時。於反應混合液中添加水 5.0mL 與乙酸乙酯 5.0mL 並攪拌，藉由濃縮有機層得到乙基 2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯與乙基 2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸酯之混合物。

(2)將上述所得到之混合物溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1之混合溶液 4.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 1.0mL，於室溫攪拌 6 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 1.0mL，減壓濃縮後藉由以一般方法精製，分別得到 2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 67.7mg 及 2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 50.1mg。

(化合物編號 86)¹H-NMR(400MHz, DMSO d6)δ (ppm): 0.82(6H, d, J=8.0Hz), 1.93(1H, septet, J=8.0Hz), 2.65(3H, s), 3.92-3.94(5H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 8.06(1H, d, J=4.0Hz), 8.19(1H, dd, J=8.0, 4.0Hz), 13.38(1H, s)

HPLC 保持時間: 10.53 分

Obs Mass(M⁺+H): 374.1276

Pred Mass(M⁺+H): 374.1281

Formula(M): C₁₇H₁₉N₅O₃S

(化合物編號 87)¹H-NMR(400MHz, DMSO d6)δ (ppm): 1.00(6H, d, J=8.0Hz), 2.02(1H, septet, J=8.0Hz), 2.66(3H, s), 3.94(2H, d, J=8.0Hz), 4.43(3H, s), 7.32(1H, d, J=8.0 Hz), 8.06(1H, d, J=8.0), 8.43(1H, d, J=4.0Hz), 13.34(1H, s)

HPLC 保持時間: 11.70 分

Obs Mass(M⁺+H): 374.1281

Pred Mass($M^+ + H$) : 374.1281

Formula(M) : $C_{17}H_{19}N_5O_3S$

[0380]

[實施例 88-105]

與實施例 86、87 相同地，合成化合物編號 88-105。

[0381]

【表 1 4】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
88	88	12.46	388.1426	388.1438	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.01 (6H, d, J = 6.4Hz), 1.57 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 6.4Hz), 4.76 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0Hz)
89	89	11.08	388.1432	388.1438	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.80 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.87-1.98 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 6.4Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz)
90	90	11.06	388.1435	388.1438	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 0.81 (9H, s), 2.66 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.7Hz), 13.38 (1H, brs)
91	91	10.34	374.1274	374.1281	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 0.79 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.0Hz), 1.49-1.66 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.64-4.70 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.3Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 13.39 (1H, brs)
92	92	10.34	374.1275	374.1281	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 0.79 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.0Hz), 1.49-1.66 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.64-4.70 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.3Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 13.39 (1H, brs)
93	93	10.86	386.1279	386.1281	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1.72-1.99 (6H, m), 2.60-2.72 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 6.6Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 13.40 (1H, brs)
94	94	11.46	400.1432	400.1438	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1.20-1.66 (8H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.05 (2H, d, J = 6.9Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 13.39 (1H, brs)

[0382]

【表 1 5】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	1H NMR
95	95	10.60	386.1282	386.1281	C18H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.20-2.08 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.04 (1H, brs), 7.40 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.06 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 13.39 (1H, brs)
96	96	11.21	400.1434	400.1438	C19H21N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.20-1.53 (8H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.65 (1H, brs), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 13.39 (1H, brs)
97	97	12.54	388.1436	388.1438	C18H21N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.03 (9H, s), 2.68 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.44 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, s), 13.38 (1H, brs)
98	98	11.30	374.1276	374.1281	C17H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 2.67 (3H, s), 4.44 (3H, s), 4.62-4.68 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.33 (1H, brs)
99	99	11.30	374.1285	374.1281	C17H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 2.67 (3H, s), 4.44 (3H, s), 4.62-4.68 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.33 (1H, brs)
100	100	11.97	386.1270	386.1281	C18H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.85-2.08 (6H, m), 2.68-2.77 (4H, m), 4.14 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.44 (3H, s), 7.34 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.36 (1H, brs)
101	101	12.65	400.1439	400.1438	C19H21N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.47-1.81 (8H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.67 (3H, s), 4.06 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.44 (3H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.35 (1H, brs)
102	102	11.71	386.1282	386.1281	C18H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.59-1.95 (8H, m), 2.67 (3H, s), 4.43 (3H, s), 5.07 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.42 (1H, s)

[0383]

【表 1 6】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
103	103	12. 30	400. 1441	400. 1438	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1. 35-2. 10(10H, m), 2. 67(3H, s), 4. 44(3H, s), 4. 66-4. 69(1H, m), 7. 38(1H, d, J = 9. 0H z), 8. 05(1H, dd, J = 2. 4, 8. 7H z), 8. 41(1H, d, J = 2. 4H z), 13. 37(1H, brs)
104	104	12. 20	392. 1195	392. 1187	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1. 01(6H, d, J = 6. 4Hz), 2. 02-2. 08(1H, m), 2. 69(3H, s), 3. 97(2H, d, J = 6. 0Hz), 4. 43(3H, s), 7. 39(1H, d, J = 13. 6H z), 8. 73(1H, d, J = 8. 4H z)
105	105	10. 84	392. 1191	392. 1187	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0. 78(6H, d, J = 6. 8Hz), 1. 88-1. 94(1H, m), 2. 62(3H, s), 3. 89(3H, s), 3. 92(2H, d, J = 6. 4H z), 7. 46(1H, d, J = 13. 6H z), 8. 28(1H, d, J = 8. 4H z)

[0384]

[實施例 106、107] 4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 106)及 4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 107)之合成(合成法 D)

(1)與實施例 84 相同地，使用乙基 2-(3-氰基-4-苯氧基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯，得到乙基 2-[3-(1H-四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯。

(2)與實施例 86、87 相同地，使用乙基 2-[3-(1H-四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯，分別得到 4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 16.4mg 及 4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 14.7mg。

(化合物編號 106)¹H-NMR(400MHz, DMSO d₆)δ
(ppm) : 2.68(3H, s), 4.09(3H, m), 7.06(1H, d, J=8.8Hz),
7.18-7.27(3H, m), 7.40-7.48(2H, m), 8.20-8.25(2H, m),
13.44(1H, brs)

HPLC 保持時間 : 10.55 分

Obs Mass(M⁺+H) : 394.0970

Pred Mass(M⁺+H) : 394.0968

Formula(M) : C₁₉H₁₅N₅O₃S

(化合物編號 107)¹H-NMR(400MHz, DMSO d₆)δ
(ppm) : 2.70(3H, s), 4.43(3H, s), 7.09-7.24(4H, m), 7.41-
7.47(2H, m), 8.08-8.12(1H, m), 8.62(1H, d, J=2.4Hz),
13.40 (1H, brs)

HPLC 保持時間 : 11.35 分

Obs Mass(M⁺+H) : 394.0970

Pred Mass(M⁺+H) : 394.0968

Formula(M) : C₁₉H₁₅N₅O₃S

[0385]

[實施例 108-141]

與實施例 106、107 相同地，合成化合物編號 108-
141。

[0386]

【表 1 7】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
108	108	10.58	424.1059	424.1074	C20H17N5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 3.74(3H, s), 4.12(3H, s), 6.77(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.05-7.33(4H, m), 8.11-8.19(2H, m), 13.44(1H, brs)
109	109	10.53	412.0870	412.0874	C19H14FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 4.11(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28-7.50(4H, m), 8.19-8.26(2H, m), 13.42(1H, brs)
110	110	11.30	408.1126	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.08(3H, s), 2.67(3H, s), 4.09(3H, s), 7.00(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.08-7.28(4H, m), 8.17-8.23(2H, m)
111	111	10.64	430.0771	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 4.09(3H, s), 6.91-7.25(4H, m), 8.20-8.26(2H, m)
112	112	11.22	426.1034	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.30(3H, s), 2.67(3H, s), 4.09(3H, s), 7.01(1H, d, J = 9.9 Hz), 7.16-7.36(3H, m), 8.18-8.24(2H, m)
113	113	11.36	426.1025	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.08(3H, s), 2.68(3H, s), 4.07(3H, s), 6.87-7.19(4H, m), 8.20-8.25(2H, m)
114	114	10.60	442.0973	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 3.78(3H, s), 4.11(3H, s), 6.84(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03-7.41(3H, m), 8.14-8.21(2H, m), 13.45(1H, brs)
115	115	11.22	412.0880	412.0874	C19H14FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.69(3H, s), 4.46(3H, s), 7.04(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28-7.48(4H, m), 8.08(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.63(1H, s), 13.43(1H, brs)
116	116	12.04	408.1111	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.31(3H, s), 2.69(3H, s), 4.44(3H, s), 6.93-7.31(5H, m), 8.08(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.61(1H, s)
117	117	12.07	408.1112	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.31(3H, s), 2.68(3H, s), 4.43(3H, s), 6.99-7.25(5H, m), 8.04(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.58(1H, s)
118	118	11.44	430.0776	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.70(3H, s), 4.45(3H, s), 7.14-7.50(4H, m), 8.11(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.66(1H, s)
119	119	11.87	426.1031	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.28(3H, s), 2.69(3H, s), 4.46(3H, s), 7.02-7.35(4H, m), 8.08(1H, d, J = 9.3 Hz), 8.63(1H, s), 13.45(1H, brs)

[0387]

【表 18】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	1H NMR
120	120	12.27	426.1031	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.30(3H, s), 2.70(3H, s), 4.43(3H, s), 6.74-6.90(3H, m), 7.24(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12(1H, d, J = 9.3 Hz), 8.64(1H, s), 13.51(1H, brs)
121	121	10.88	442.0984	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.69(3H, s), 3.77(3H, s), 4.48(3H, s), 6.80(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.05-7.36(3H, m), 8.01(1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 8.61(1H, s), 13.38(1H, brs)
122	122	10.68	412.0862	412.0874	C19H14FN5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.70(3H, s), 4.09(3H, s), 7.03-7.30(4H, m), 7.46-7.53(1H, m), 8.23-8.29(2H, m), 13.51(1H, brs)
123	123	11.10	408.1109	408.1125	C20H17N5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.11(3H, s), 2.68(3H, s), 4.11(3H, s), 6.85(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.09-7.39(4H, m), 8.17-8.29(2H, m)
124	124	11.23	408.1113	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (CDCl3) 2.41(3H, s), 2.80(3H, s), 4.15(3H, s), 6.85-7.07(4H, m), 7.26-7.31(1H, m), 8.15(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29(1H, s)
125	125	10.96	428.0580	428.0579	C19H14ClN5O3S	300MHz (CDCl3) 2.67(3H, s), 4.13(3H, s), 6.90(1H, d, J = 9.3 Hz), 7.32-7.49(3H, m), 7.66(1H, d, J = 4.5 Hz), 8.19(1H, d, J = 9.3 Hz), 8.26(1H, s)
126	126	11.32	426.1022	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.23(3H, s), 2.67(3H, s), 4.09(3H, s), 7.02-7.26(4H, m), 8.17-8.23(2H, m)
127	127	10.73	442.0979	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 3.75(3H, s), 4.10(3H, s), 6.78-6.90(2H, m), 7.17-7.33(2H, m), 8.10-8.18(2H, m), 13.45(1H, brs)
128	128	11.15	426.1014	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.09(3H, s), 2.67(3H, s), 4.10(3H, s), 6.83-6.90(1H, m), 7.10-7.34(3H, m), 8.15-8.24(2H, m)
129	129	10.69	430.0769	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 4.10(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.19-7.25(1H, m), 7.49-7.61(2H, m), 8.19(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25(1H, s)
130	130	10.48	430.0790	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.72(3H, s), 4.08(3H, s), 7.04(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35-7.52(3H, m), 8.17-8.36(2H, m)

[0388]

【表 1 9】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
131	131	10. 93	424. 1066	424. 1074	C20H17N5O4S	400MHz (DMSO d6) 2. 70(3H, s), 3. 73(3H, s), 4. 48(3H, s), 6. 78(1H, d, J = 6. 3Hz), 7. 05-7. 31(4H, m), 8. 01(1H, dd, J = 2. 0, 6. 6Hz), 8. 60(1H, d, J = 2. 4Hz), 13. 44(1H, brs)
132	132	11. 59	412. 0878	412. 0874	C19H14FN5O3S	400MHz (DMSO d6) 2. 72(3H, s), 4. 44(3H, s), 6. 91-7. 06(3H, m), 7. 26(1H, d, J = 6. 3Hz), 7. 43-7. 48(1H, m), 8. 15(1H, dd, J = 2. 1, 6. 6Hz), 8. 66(1H, d, J = 2. 4Hz), 13. 55(1H, brs)
133	133	12. 03	408. 1110	408. 1125	C20H17N5O3S	400MHz (DMSO d6) 2. 20(3H, m), 2. 70(3H, s), 4. 47(3H, s), 6. 90(1H, d, J = 8. 8Hz), 7. 01(1H, d, J = 8. 0Hz), 7. 19-7. 40(3H, m), 8. 03(1H, dd, J = 2. 0, 8. 8Hz), 8. 60(1H, d, J = 2. 4Hz)
134	134	11. 74	428. 0576	428. 0579	C19H14ClN5O3S	300MHz (CDCl3) 2. 64(3H, s), 4. 45(3H, s), 6. 96(1H, d, J = 9. 6Hz), 7. 22-7. 42(3H, m), 7. 66(1H, d, J = 7. 8Hz), 8. 09(1H, d, J = 9. 3Hz), 8. 66(1H, s)
135	135	12. 10	426. 1031	426. 1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2. 23(3H, s), 2. 69(3H, s), 4. 44(3H, s), 6. 96-7. 36(4H, m), 8. 08(1H, d, J = 8. 7Hz), 8. 60(1H, s)
136	136	11. 12	442. 0975	442. 0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2. 68(3H, s), 3. 74(3H, s), 4. 47(3H, s), 6. 77-6. 89(2H, m), 7. 15(2H, m), 8. 00(1H, dd, J = 2. 4, 8. 7Hz), 8. 58(1H, d, J = 2. 1Hz), 13. 39(1H, brs)
137	137	12. 06	426. 1021	426. 1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2. 17(3H, s), 2. 69(3H, s), 4. 46(3H, s), 6. 88(1H, d, J = 8. 7Hz), 7. 08-7. 10(2H, m), 7. 26(1H, d, J = 9. 0Hz), 8. 04(1H, d, J = 8. 7Hz), 8. 60(1H, s)
138	138	11. 36	430. 0772	430. 0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2. 51(3H, s), 4. 47(3H, s), 7. 05(1H, d, J = 8. 7Hz), 7. 15-7. 58(3H, m), 8. 07(1H, d, J = 9. 0Hz), 8. 63(1H, s)
139	139	11. 07	430. 0781	430. 0780	C19H13F2N5O3S	400MHz (DMSO d6) 2. 71(3H, s), 4. 50(3H, s), 7. 03(1H, d, J = 8. 8Hz), 7. 37-7. 46(3H, m), 8. 07(1H, dd, J = 2. 4, 8. 8Hz), 8. 65(1H, d, J = 2. 4Hz)
140	140	9. 78	419. 0916	419. 0921	C20H14N6O3S	400MHz (DMSO d6) 2. 70(3H, s), 4. 11(3H, s), 7. 27-7. 42(3H, m), 7. 72-7. 95(2H, m), 8. 28-8. 34(2H, m), 13. 51(1H, brs)

[0389]

【表 20】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
141	141	10.63	419.0917	419.0921	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.72(3H, s), 4.40(3H, s), 6.97(1H, d, J = 6.3 Hz), 7.24-7.65(3H, m), 7.93(1H, d, J = 5.7Hz), 8.21(1H, dd, J = 1.5, 6.3Hz), 8.74(1H, d, J = 1.5Hz), 13.51(1H, brs)

[0390]

[實施例 142、143] 4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 142)及 4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 143)之合成

(1)與實施例 84 相同地，使用乙基 2-(3-氰基-4-苯基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯，得到乙基 2-[3-(1H-四唑-5-基)-4-苯基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯。

(2)與實施例 86、87 相同地，使用乙基 2-[3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-4-苯基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯，分別得到 4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 51.9mg 及 4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸 32.8mg。

(化合物編號 142)¹H-NMR(400MHz, DMSO d₆)δ(ppm): 2.69(3H, s), 3.44(3H, m), 7.11-7.13(2H, m), 7.35-7.37(3H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, d, J=2.0Hz), 8.31(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz)

HPLC 保持時間: 10.49 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 378.1017

Pred Mass($M^+ + H$) : 378.1017

Formula(M) : $C_{19}H_{15}N_5O_2S$

(化合物編號 143) ^1H -NMR(400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 2.70(3H, s), 4.31(3H, m), 7.17-7.20(2H, m), 7.32-7.34(3H, m), 7.64(1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.18(1H, dd, $J=2.0$, 8.8Hz), 8.34(1H, d, $J=2.0$ Hz)

HPLC 保持時間 : 11.34 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 378.1023

Pred Mass($M^+ + H$) : 378.1017

Formula(M) : $C_{19}H_{15}N_5O_2S$

[0391]

[實施例 144] 2-[4-異丁氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 144)之合成(合成法 E)

(1)對乙基 2-[3-氰基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 34.4mg 添加羥胺·1 鹽酸鹽 8.2mg, 懸浮於吡啶 1mL, 氮環境下, 於 110°C 加熱 14 小時。將反應混合液減壓濃縮, 藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製, 得到乙基 2-[4-異丁氧基-3-(N' -羥基脒基(N' -hydroxycarbamimidoyl))苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物。

ESI/MS m/e : 378.1($M^+ + H$, $C_{18}H_{24}N_3O_4S$)

(2)將乙基 2-[4-異丁氧基-3-(N' -羥基脒基)苯基]-4-甲

基-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物懸浮於吡啶 1mL，於反應溶液中添加乙醯氯 9.4mg，氮環境下，於 100℃ 加熱 6 小時。將反應混合液減壓濃縮，添加水與乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物。

ESI/MS m/e : 402.1 ($M^+ + H$, $C_{20}H_{24}N_3O_4S$)

(3) 將上述所得到之乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 1mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫攪拌 4 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.2mL，添加水 3mL、乙酸乙酯 4mL 並攪拌，濃縮有機相後，藉由一般方法精製，得到 2-[4-異丁氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 20.6mg。

^1H -NMR(400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 1.02(6H, d, $J=6.4$ Hz), 2.02-2.10(1H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.30(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 8.51(1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.34(1H, brs)

HPLC 保持時間 : 12.40 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 347.1156

Pred Mass($M^+ + H$) : 347.1169

Formula(M) : $C_{18}H_{19}N_3O_4S$

[0392]

[實施例 145] 2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-3-基-苯基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 145)之合成(合成法 F)

(1)對乙基 2-(3-甲醯基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯 173.7mg 添加脛胺·1 水合物 30.6mg，懸浮於吡啶 2mL，氮環境下，於 100℃ 加熱 2 小時。將反應混合液減壓濃縮，得到乙基 2-[3-(脛基亞胺基)甲基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物。

ESI/MS m/e: 363.1($M^+ + H$, $C_{18}H_{23}N_2O_4S$)

(2)將乙基 2-[3-(脛基亞胺基)甲基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物懸浮於二甲基甲醯胺 2mL，於反應溶液中添加 N-氯琥珀醯亞胺 100.1mg，氮環境下，於 100℃ 加熱 14 小時。於反應混合液中添加水與乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到乙基 2-[3-氯(脛基亞胺基)甲基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物。

ESI/MS m/e: 397.0、399.0($M^+ + H$, $C_{18}H_{22}ClN_2O_4S$)

(3)對上述所得到之乙基 2-[3-氯(脛基亞胺基)甲基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物的一半，添加碳酸鉀 69.1mg，懸浮於甲苯 2mL，於反應溶液中添加乙炔基三甲基矽烷 24.6mg，氮環境下，於 110℃ 加熱 14 小時。於反應混合液中添加水與乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到乙基 4-甲基-2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-3-基)苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物。

ESI/MS m/e : 387.1($M^+ + H$, $C_{20}H_{23}N_2O_4S$)

(4)將上述所得到之乙基 4-甲基-2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-3-基)苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 1mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫攪拌 4 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.2mL，添加水 3mL、乙酸乙酯 4mL 並攪拌，濃縮有機相後，藉由一般方法精製，得到 2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-3-基-苯基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸 25.7mg。

^1H -NMR(400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 0.99(6H, d, $J=6.4$ Hz), 2.07-2.13(1H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.96-6.97(1H, m), 7.31(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 8.34(1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.34(1H, brs)

HPLC 保持時間 : 12.60 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 359.1062

Pred Mass($M^+ + H$) : 359.1060

Formula(M) : $C_{18}H_{18}N_2O_4S$

[0393]

[實施例 146]

與實施例 145 相同地，合成化合物編號 146。

[0394]

【表 2 1】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
146	146	12.65	403.1311	403.1322	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.99(6H, d, J = 6.8Hz), 2.07-2.13(1H, m), 2.66(3H, s), 3.34(3H, s), 3.96(2H, d, J = 6.4Hz), 4.63(2H, s), 6.89(1H, s), 7.31(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.33(1H, d, J = 2.0 Hz), 13.33(1H, brs)

[0395]

[實施例 147] 2-[4-異丁氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 147)之合成(合成法 E)

(1)對乙基 2-[3-氰基-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 68.9mg 添加脛胺·1 水合物 12.8mg，懸浮於吡啶 1mL，氮環境下，於 100℃加熱 8 小時。將反應混合液減壓濃縮，得到乙基 2-[3-(N'-脛基脒基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物。

ESI/MS m/e: 378.1(M⁺+H, C₁₈H₂₄N₃O₄S)

(2)將乙基 2-[3-(N'-脛基脒基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物溶解於三氟乙酸 1mL，於反應溶液中添加原甲酸三甲酯 42.4mg，氮環境下，於 80℃加熱 4 小時。冷卻至室溫後，濾取所產生之固體，藉由乾燥、減壓濃縮，得到 2-[4-異丁氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 47.5mg。

¹H-NMR(400MHz, DMSO d₆)δ(ppm): 1.02(6H, d, J=

6.4Hz), 2.04-2.10(1H, m), 2.67(3H, s), 3.98(2H, d, J=6.4 Hz), 7.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.10(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.53(1H, d, J=2.4Hz), 9.71(1H, s), 13.34(1H, s)

HPLC 保持時間：12.02 分

Obs Mass($M^+ + H$)：360.0999

Pred Mass($M^+ + H$)：360.1013

Formula(M)：C₁₇H₁₇N₃O₄S

[0396]

[實施例 148] 2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 148)之合成(合成法 G)

(1)將 5-溴-2-羥基安息香酸甲酯 1.16g 及碳酸鉀 1.04g 懸浮於二甲基甲醯胺 20mL，氮環境下，添加溴異丁烷 1.03g，於 100℃加熱 14 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 5-溴-2-異丁氧基安息香酸甲酯之粗產物 2.65g。

(2)將 5-溴-2-異丁氧基安息香酸甲酯之粗產物 2.65g 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 20mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 5.0mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 5.0mL，添加水 20mL、乙酸乙酯 40mL 並攪拌，濃縮有機相，得到 5-溴-2-異丁氧基安息香酸之粗產物 1.50g。

(3)將上述所得到之 5-溴-2-異丁氧基安息香酸之粗產

物 1.50g 懸浮於二氯甲烷 20mL，於反應混合液中添加亞硫醯氯 87.7 μ M，氮環境下，於室溫攪拌 2 小時。將反應混合液減壓濃縮，得到 5-溴-2-異丁氧基苄醯氯之粗產物。

(4)將上述所得到之 5-溴-2-異丁氧基苄醯氯 291.6mg 懸浮於吡啶 2.0mL，添加由乙腈與羥胺·1 水合物所配製之 N'-羥基乙烷醯亞胺醯胺 148.1mg 後，氮環境下，於 100℃攪拌 3 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 5-(5-溴-2-異丁氧基苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑 79.3mg。

ESI/MS m/e : 311.0, 313.0 ($M^+ + H$, $C_{13}H_{16}BrN_2O_2$)

(5)上述所得到之 5-(5-溴-2-異丁氧基苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑 31.1mg 添加碳酸氫鉀 21mg、氯化鈹(II)0.9mg、溴化銅(I)4.1mg，懸浮於甲苯 1mL。之後添加乙基 4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸酯 37.5mg、異丁酸 1.9 μ L 及二-t-丁基環己基膦 4.6mg，氮環境下，於 120℃加熱 8 小時。將反應混合液以矽藻土過濾而去除不溶物，於濾液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，乾燥、減壓濃縮後藉由一般方法精製，得到乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯 29.1mg。

ESI/MS m/e : 402.1 ($M^+ + H$, $C_{20}H_{24}N_3O_4S$)

(6)將乙基 4-甲基-2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯 29.1mg 溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 1.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.2mL，添加水 2mL、乙酸乙酯 4mL 並攪拌，濃縮有機相後，藉由一般方法精製，得到 2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 17.7mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1.03(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.06-2.12(1H, m), 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 4.00(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.55(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 13.37(1H, brs)

HPLC 保持時間: 12.76 分

Obs Mass($M^+ + H$): 374.1156

Pred Mass($M^+ + H$): 374.1169

Formula(M): $C_{18}H_{19}N_3O_4S$

[0397]

[實施例 149] 1-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(化合物編號 149)之合成(合成法 H)

(1)將 4-羥基-溴苯 50g 及氫氧化鈉 17.3g 懸浮於二甲基甲醯胺 200mL，氮環境下，添加碘異丁烷 66.2g，於 60℃ 加熱 14 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到 1-溴-4-異丁氧基苯 34g。

(2)將 1-溴-4-異丁氧基苯 20g 溶解於甲苯 200mL，添加碳酸鉀 12.0g、碘化銅 16.6g、(1R,2R)-1-N,2-N-二甲基環己烷-1,2-二胺 37.2g，於 120℃ 攪拌 10 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到乙基 1-(4-異丁氧基苯基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 9.4g。

(3)將上述所得到之 1-(4-異丁氧基苯基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 9.0g 懸浮於乙酸 50mL，於反應混合液中添加溴 4.9g，氮環境下，於 60℃ 攪拌 5 小時。將反應混合液減壓濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水溶液、乙酸乙酯進行萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到乙基 1-(3-溴-4-異丁氧基苯基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 9.7g。

(4)對上述所得到之乙基 1-(3-溴-4-異丁氧基苯基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 2.4g 添加頻哪醇二硼烷 2.48g、乙酸鉀 1.26g、氯化鈮-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 265mg，懸浮於 1,4-二噁烷 30mL，氮環境下，於 100℃ 加熱 14 小時。之後，對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到乙基 1-[4-異丁氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-1H-吡啶-4-羧酸酯 1.4g。

(5)對上述所得到之乙基 1-[4-異丁氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-1H-吡啶-4-羧酸酯 200mg 添加 5-溴-1,3-噻唑 119mg、碳酸鉀 134mg、氯化鈮

-1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 20mg，懸浮於 1,4-二噁烷 3mL 與水 1mL，氮環境下，於 100℃ 加熱 14 小時。之後，對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到乙基 1-[4-異丁氧基-3-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸酯之粗產物。

(6)將上述所得到之乙基 1-[4-異丁氧基-3-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸酯之粗產物溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 4.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.5mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.5mL，添加水 10mL、乙酸乙酯 15mL 並攪拌，濃縮有機相後，藉由一般方法精製，得到 1-[4-異丁氧基-3-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸 15.8mg。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1.07(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.13-2.27(1H, m), 3.99(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 8.33(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.64(1H, s), 9.15(2H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 12.65(1H, brs)

HPLC 保持時間: 10.61 分

Obs Mass($M^+ + H$): 344.1051

Pred Mass($M^+ + H$): 344.1063

Formula(M): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

[0398]

[實施例 150-162]

與實施例 149 同樣地，合成化合物編號 150-162。

[0399]

【表 2 2】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
150	150	9.83	358.1166	358.1172	C17H18N4O3S	300MHz (DMSO d6) 1.07(6H, d, J = 6.9Hz), 2.16-2.22(1H, m), 3.95(2H, d, J = 6.3Hz), 7.24(1H, d, J = 9.3Hz), 7.75(1H, dd, J = 3.0, 9.3Hz), 8.20(1H, d, J = 2.7Hz), 8.59(1H, s), 8.80(1H, s), 9.15(1H, d, J = 6.6Hz)
151	151	10.28	358.1215	358.1220	C18H19N3O3S	300MHz (DMSO d6) 1.06(6H, d, J = 6.6Hz), 2.14-2.19(1H, m), 2.69(3H, s), 3.96(2H, d, J = 6.3Hz), 7.28(1H, d, J = 9.3Hz), 7.84(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.07(1H, s), 8.25(1H, d, J = 2.7Hz), 8.35(1H, s), 9.12(1H, s), 12.65(1H, brs)
152	152	11.66	344.1054	344.1063	C17H17N3O3S	300MHz (DMSO d6) 0.99(6H, d, J = 6.6Hz), 2.09-2.13(1H, m), 3.92(2H, d, J = 6.3Hz), 7.28(1H, d, J = 9.0Hz), 7.86(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.07(1H, s), 8.17(1H, d, J = 2.7Hz), 9.10(2H, d, J = 3.3Hz), 9.38(1H, s), 12.60(1H, brs)
153	153	10.87	359.1167	359.1172	C17H18N4O3S	300MHz (DMSO d6) 0.98(6H, d, J = 6.6Hz), 2.07-2.13(1H, m), 3.88(2H, d, J = 6.3Hz), 7.22(1H, d, J = 9.0Hz), 7.73(1H, d, J = 9.0Hz), 8.04(1H, d, J = 3.0Hz), 8.76(1H, s), 9.05(1H, s), 9.34(1H, s)
154	154	10.24	345.0999	345.1016	C16H16N4O3S	300MHz (DMSO d6) 1.10(6H, d, J = 6.6Hz), 2.21-2.28(1H, m), 4.11(2H, d, J = 6.3Hz), 7.45(1H, d, J = 9.3Hz), 8.07-8.13(2H, m), 8.86(1H, d, J = 3.0Hz), 9.34(1H, s), 9.72(1H, s), 12.60(1H, brs)
155	155	11.34	356.1597	356.1605	C19H21N3O4	300MHz (DMSO d6) 0.87(6H, d, J = 6.6Hz), 1.88-1.98(1H, m), 2.11(3H, s), 2.30(3H, s), 3.81(2H, d, J = 6.6Hz), 7.26(1H, d, J = 9.0Hz), 7.76(1H, d, J = 3.0Hz), 7.91(1H, dd, J = 3.0, 9.0Hz), 8.05(1H, s), 8.99(1H, s), 12.59(1H, s)

[0400]

【表 2 3】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
156	156	9.90	339.1446	339.1452	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	300MHz (DMSO d ₆) 0.92(6H, d, J = 6.6Hz), 1.94-2.03(1H, m), 3.86(2H, d, J = 6.3Hz), 7.30(1H, d, J = 9.0Hz), 7.84(1H, s), 7.92(1H, dd, J = 2.7, 9.3Hz), 8.00(1H, s), 8.74(1H, s), 9.07(2H, s), 9.17(1H, s)
157	157	9.21	354.1559	354.1561	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃	300MHz (DMSO d ₆) 0.91(6H, d, J = 6.6Hz), 1.95-2.00(1H, m), 3.85(2H, d, J = 6.3Hz), 7.26(1H, d, J = 9.0Hz), 7.82(1H, dd, J = 3.0, 9.0Hz), 7.93(1H, d, J = 2.7Hz), 8.75(1H, s), 9.05(2H, s), 9.17(1H, s)
158	158	9.54	373.1330	373.1329	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.6Hz), 2.08-2.20(1H, m), 2.71(3H, s), 3.94(2H, d, J = 6.3Hz), 7.23(1H, d, J = 9.0Hz), 7.73(1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 8.13(1H, s), 8.34-8.37(1H, m), 8.79(1H, s)
159	159	9.59	360.1117	360.1125	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1.09(6H, d, J = 6.6Hz), 2.09-2.27(1H, m), 4.07(2H, d, J = 6.3Hz), 7.35(1H, d, J = 9.3Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.55(1H, s), 8.75(1H, d, J = 2.7Hz), 9.69(1H, s)
160	160	10.63	371.1718	371.1714	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₄	300MHz (DMSO d ₆) 0.87(6H, d, J = 6.6Hz), 1.87-1.97(1H, m), 2.10(3H, s), 2.28(3H, s), 3.78(2H, d, J = 6.6Hz), 7.19(1H, d, J = 9.0Hz), 7.63(1H, d, J = 2.7Hz), 7.77(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.64(1H, s)
161	161	11.39	328.1282	328.1292	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	300MHz (DMSO d ₆) 1.02(6H, d, J = 6.6Hz), 2.15-2.24(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.6Hz), 7.28(1H, d, J = 9.3Hz), 7.84(1H, dd, J = 3.3, 9.3Hz), 8.08(1H, s), 8.22(1H, d, J = 2.7Hz), 9.08(1H, s), 9.31(2H, d, J = 6.6Hz), 12.64(1H, brs)
162	162	10.66	343.1403	343.1401	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄	300MHz (DMSO d ₆) 1.11(6H, d, J = 6.9Hz), 2.15-2.27(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.3Hz), 7.15-7.19(1H, m), 7.53-7.60(1H, m), 7.92(1H, d, J = 2.4Hz), 8.15(1H, s), 9.02(1H, s), 9.16(1H, s)

[0401]

[實施例 163] 1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(化合物編號 163)之合成(合成法 I)

(1)將 5-溴水楊醛 1.00g、碳酸鉀 1.04mg、2-甲基丙基溴化物 1.03mg 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 10.0mL，氮環境下，於 90℃ 攪拌 8 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，藉由進行乾燥、減壓濃縮，得到 5-溴-2-異丁氧基苄醛之粗產物。

(2)對上述所得到之 5-溴-2-異丁氧基苄醛添加 p-甲苯磺醯基甲基異脒 1.46g 及碳酸鉀 1.04g，懸浮於乙醇 12.0mL，氮環境下，於 80℃ 加熱 13 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 5-(5-溴-2-異丁氧基苯基)-1,3-噁唑 574.0mg。

(3)對上述所得到之 5-(5-溴-2-異丁氧基苯基)-1,3-噁唑 29.6mg 添加 4-吡唑羧酸乙酯 16.8mg、碘化銅(I)1.9mg、(1S,2S)-(+)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 2.84mg 及碳酸鉀 27.6mg，懸浮於甲苯 0.5mL，氮環境下，於 110℃ 攪拌 13 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。藉由將有機層減壓濃縮，得到乙基 1-[4-異丁氧基-3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸酯之粗產物。

(4)將上述所得到之乙基 1-[4-異丁氧基-3-(1,3-噁唑-

5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸酯溶解於四氫呋喃/甲醇=1：1之混合溶液 1.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 250uL，於室溫攪拌 2 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 250uL，添加水 2mL、乙酸乙酯 2mL 並攪拌，濃縮有機相後藉由一般方法精製，以得到 1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸 19.7mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm)：1.05(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.15-2.22(1H, m), 3.99(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.50(1H, s), 9.01(1H, s), 12.61(1H, brs)

HPLC 保持時間：10.58 分

Obs Mass(M^+H)：328.1295

Pred Mass(M^+H)：328.1292

Formula(M)： $C_{17}H_{17}N_3O_4$

[0402]

[實施例 164-166]

與實施例 163 相同地，合成化合物編號 164-166。

[0403]

【表 2 4】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
164	164	11.13	342.1447	342.1448	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.4Hz), 2.15-2.21(1H, m), 2.43(3H, s), 3.98(2H, d, J = 6.4Hz), 7.27(1H, d, J = 9.2Hz), 7.59(1H, s), 7.84(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 8.18(1H, d, J = 2.8Hz), 8.50(1H, s), 8.89(1H, s), 12.42(1H, s)
165	165	9.82	343.1398	343.1401	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄	
166	166	12.25	396.1162	396.1166	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.15-2.23(1H, m), 4.01(2H, d, J = 6.8Hz), 7.33(1H, d, J = 9.6Hz), 7.61(1H, s), 7.91(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 8.20(1H, d, J = 2.8Hz), 8.53(1H, s), 9.25(1H, s), 13.19(1H, brs)

[0404]

[實施例 167] 2-[5-苯基-4-(2H-四唑-5-基)-2-吡啶基]-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 167)之合成(合成法 J)

(1)將 5-溴-2-氯吡啶-4-甲醛 8.80g、苯基硼酸 5.36g 及碳酸鉀 11.06g 懸浮於 1,4-二噁烷/水=4/1 之混合溶液 100mL，添加肆(三苯基膦)鈦 924mg，氮環境下，於 80℃ 加熱 5 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 2-氯-5-苯基吡啶-4-甲醛 10.80g。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 7.3-7.42(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.81(1H, d, J=0.6Hz), 8.61(1H, d, J=0.6Hz), 9.99(1H, s)

ESI/MS m/e : 218.0、220.0(M⁺+H, C₁₂H₉ClNO)

(2) 將 2-氯-5-苯基吡啶-4-甲醛 10.80g、羥胺·1 鹽酸鹽 5.56g、甲酸鈉 5.44g 懸浮於甲酸 100mL，添加乙酸酐 12.2g，氮環境下，於 100℃ 加熱 2 小時。添加水 100mL，藉由一般方法精製，得到 2-氯-5-苯基吡啶-4-碳化脒 6.34g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.27(1H, s), 7.5-7.6(4H, m), 7.67(1H, s), 8.63(1H, s)

ESI/MS m/e : 215.0、217.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_2$)

(3) 對 2-氯-5-苯基吡啶-4-碳化脒 3.12g 添加碳酸氫鉀 3.06g、氯化鈹(II) 129mg、溴化銅(I) 598mg，懸浮於甲苯 40mL。之後添加乙基 1,3-噻唑-5-羧酸酯 3.43g、異丁酸 269 μL 及二-*t*-丁基環己基膦 664mg，氮環境下，於 120℃ 加熱 6 小時。將反應混合液以矽藻土過濾而去除不溶物，於濾液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，乾燥、減壓濃縮後藉由一般方法精製，以得到乙基 2-(4-氰基-5-苯基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯 2.92g。

ESI/MS m/e : 336.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ (ppm) : 1.33(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.58-7.63(3H, m), 7.73-7.76(2H, m), 8.60(1H, s), 8.65(1H, s), 9.03(1H, s)

(4) 將所得之乙基 2-(4-氰基-5-苯基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯，與實施例 84 相同地，得到 2-[5-苯基-4-(2H-四唑-5-基)-2-吡啶基]-1,3-噻唑-5-羧酸。

HPLC 保持時間 : 8.92 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 351.0669

Pred Mass($M^+ + H$) : 351.0659

Formula(M) : $C_{16}H_{10}N_6O_2S$

[0405]

[實施例 168]

與實施例 167 相同地，合成化合物編號 168。

[0406]

【表 2 5】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	^1H NMR
168	168	9.32	365.0816	365.0815	$C_{17}H_{12}N_6O_2S$	

[0407]

[實施例 169] 2-(4-噁唑-5-基-5-苯基-2-吡啶基)-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 169)之合成(合成法 K)

(1)對實施例 167 中所得之 2-氯-5-苯基吡啶-4-甲醛 312mg 添加碳酸氫鉀 306mg、氯化鈹(II)12.9mg、溴化銅(I)59.8mg，懸浮於甲苯 4.0mL。之後添加乙基 1,3-噁唑-5-羧酸酯 343mg、異丁酸 26.9 μ L 及二-t-丁基環己基膦 66.4mg，氮環境下，於 120 $^{\circ}C$ 加熱 6 小時。將反應混合液以矽藻土過濾而去除不溶物，於濾液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，乾燥、減壓濃縮後藉由一般方法精製，得到乙基 2-(4-甲醯基-5-苯基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-5-羧酸酯之粗產物。

(2)將上述所得到之乙基 2-(4-甲醯基-5-苯基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物懸浮於甲醇 1.5mL，添加 p-甲苯磺醯基甲基異脒 117.1mg 及碳酸鉀 110.6mg，氮環境下，於 80℃ 加熱 4 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到乙基 2-[4-(1,3-噻唑-5-基)-5-苯基吡啶-2-基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物。

(3)將上述所得到之乙基 2-[4-(1,3-噻唑-5-基)-5-苯基吡啶-2-基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯之粗產物溶解於四氫呋喃/甲醇=1/1 之混合溶液 2.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.6mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.6mL，減壓濃縮後藉由一般方法精製。以水 50mL 及己烷/乙酸乙酯=1/1 混合溶劑 20mL 洗淨後，藉由減壓下乾燥而得到 2-(4-噻唑-5-基-5-苯基-2-吡啶基)-1,3-噻唑-5-羧酸 6.7mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 6.57(1H, s), 7.40-7.44(2H, s), 7.52-7.55(3H, m), 8.48(1H, s), 8.52(2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.64(1H, s), 13.74(1H, s)

HPLC 保持時間 : 10.67 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 350.0586

Pred Mass($M^+ + H$) : 350.0594

Formula(M) : $C_{18}H_{11}N_3O_3S$

[0408]

[實施例 170]

與實施例 169 相同地，合成化合物編號 170。

[0409]

【表 2 6】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
170	170	11.24	364.0751	364.0750	C19H13N3O3S	

[0410]

[實施例 171] 2-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物編號 171)之合成(合成法 K)

(1)將 2-氯-5-羥基吡啶 1.30g 及碳酸鉀 4.89g 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 20mL，添加溴異丁烷 2.06g，氮環境下，於 40℃ 加熱 4 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，得到 2-氯-5-異丁氧基吡啶 1.73g。

(2)將上述所得到之 2-氯-5-異丁氧基吡啶 1.73g 溶解於四氫呋喃 50mL，氮環境下，添加四甲基乙二胺(TMEDA)2.01mL，冷卻至 -78℃。於該溶液中慢慢滴下 1.6M 之 n-丁基鋰己烷溶液 7.0mL，攪拌 3 小時後，滴下甲酸甲酯 691μL，於室溫攪拌整夜。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 2-氯-5-異丁氧基吡啶-4-甲醛

366mg。

(3)將上述所得到之 2-氯-5-異丁氧基吡啶-4-甲醛，與實施例 169 相同地，得到 2-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1.05(6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.18-2.24(1H, m), 2.67(3H, s), 4.07(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.76-7.79(2H, m), 8.10(1H, dd, $J=4.0$ 、 8.0Hz), 8.06(1H, s)

HPLC 保持時間: 11.35 分

Obs Mass(M^++H): 360.1010

Pred Mass(M^++H): 360.1013

Formula(M): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

[0411]

[實施例 172] 2-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物編號 172)之合成(合成法 L)

(1)將 5-羥基-2-甲基吡啶 5.0g 懸浮於四氫呋喃 50mL，氮環境下，於 0°C 一點一點地添加氫化鈉 2.4g。於 0°C 攪拌 1 小時後，滴下甲氧基甲基氯化物 4.43g，於室溫攪拌 1 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基吡啶 5.6g。

(2)將 5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基吡啶 5.6g 懸浮於四氫呋喃 50mL，氮環境下，於 -78°C 慢慢滴下 1.6M 之 t -丁基

鋰己烷溶液 27.42mL，攪拌 1 小時後，滴下四溴化碳 18.20g，於室溫攪拌 3 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 4-溴-5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基吡啶 5.1g。

(3)將 4-溴-5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基吡啶 5.1g 懸浮於二氯甲烷 50mL，氮環境下，於室溫添加三氟甲基乙酸 3.76g，攪拌整夜。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 4-溴-5-羥基-2-甲基吡啶 2.8g。

(4)將 4-溴-5-羥基-2-甲基吡啶 2.8g 及碳酸鉀 3.07g 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 40mL，添加溴異丁烷 3.06g，氮環境下，於 110°C 加熱 4 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 4-溴-5-異丁氧基-2-甲基吡啶 2.7g。

(5)將 4-溴-5-異丁氧基-2-甲基吡啶 2.7g 懸浮於水 20mL，添加過錳酸鉀 3.48g，氮環境下，於 80°C 攪拌整夜。以 2M 鹽酸使反應混合液成為酸性後，添加 2M 氫氧化鈉水溶液與二氯甲烷進行分液，以 2M 鹽酸使水層再度成為酸性，以得到 4-溴-5-異丁氧基吡啶-2-羧酸 1.3g。

(6)將 4-溴-5-異丁氧基吡啶-2-羧酸 1.3g 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 10mL，添加草醯氯 722mg，氮環境下，於

室溫攪拌 2 小時後，添加二氯甲烷 20mL，於 0℃ 滴下氨水。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時後，添加飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 4-溴-5-異丁氧基吡啶-2-羧醯胺 1.1g。

(7)將 4-溴-5-異丁氧基吡啶-2-羧醯胺 1.5g 懸浮於四氫呋喃 20mL，添加三苯基膦 2.89g 及二異丙基乙基胺 1.35g，氮環境下，於 50℃ 攪拌整夜。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由將所得之粗產物以二氧化矽凝膠管柱層析進行分離精製，得到 4-溴-5-異丁氧基吡啶-2-碳化脯 1.2g。

(8)將 4-溴-5-異丁氧基吡啶-2-碳化脯 200mg、嘧啶-5-硼酸 146mg 及碳酸鉀 217mg 懸浮於 1,4-二噁烷/水=4/1 之混合溶液 2.0mL，添加肆(三苯基膦)鈦 45mg，氮環境下，於 100℃ 加熱 12 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到 5-異丁氧基-4-(嘧啶-5-基)吡啶-2-碳化脯 85mg。

(9)將 5-異丁氧基-4-(嘧啶-5-基)吡啶-2-碳化脯 85mg 懸浮於乙醇 2.0mL，添加硫化氫氣體，於室溫攪拌 3 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，

以得到 5-異丁氧基-4-(嘧啶-5-基)吡啶-2-碳化腈硫醯胺 70mg。

(10) 將 5-異丁氧基-4-(嘧啶-5-基)吡啶-2-碳化腈硫醯胺 70mg 懸浮於乙醇 2.0mL，添加 2-氯乙醯乙酸乙酯 60.0mg，氮環境下，於 80℃ 加熱 5 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到乙基 4-甲基-2-[5-異丁氧基-4-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯 65mg。

(11) 將乙基 4-甲基-2-[5-異丁氧基-4-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基]-1,3-噻唑-5-羧酸酯 65mg 溶解於四氫呋喃/甲醇 =1/1 之混合溶液 2.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.6mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 0.6mL，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到 2-(5-異丁氧基-4-嘧啶-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸 30.6mg。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 0.98(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.01-2.12(1H, m), 2.74(3H, s), 4.12(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 8.25(1H, s), 8.68(1H, s), 9.17(2H, s), 9.32(1H, s), 13.41(1H, brs)

HPLC 保持時間 : 10.66 分

Obs Mass($M^+ + H$) : 371.1160

Pred Mass($M^+ + H$) : 371.1172

Formula(M) : C₁₈H₁₈N₄O₃S

[0412]

[實施例 173 及 174]

與實施例 172 相同地，合成化合物編號 173 及 174。

[0413]

【表 2 7】

實施例	化合物 編號	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	1H NMR
173	173	12.03	388.1325	388.1326	C19H21N3O4S	400MHz (DMSO d6) 0.90(6H, d, J = 6.4Hz), 1.92-2.04(1H, m), 2.13(3H, s), 2.34(3H, s), 2.67(3H, s), 4.02(2H, d, J = 6.4Hz), 7.95(1H, s), 8.59(1H, s), 13.40(1H, br)
174	174	12.51	376.0774	376.0784	C17H17N3O3S2	300MHz (DMSO d6) 1.01(6H, d, J = 6.6Hz), 2.10-2.19(1H, m), 2.70(3H, s), 4.12(2H, d, J = 6.3Hz), 8.33(1H, s), 8.60(1H, s), 9.12(1H, s), 9.62(1H, s), 13.36(1H, br)

[0414]

[實施例 175] 1-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-1H-吡啶-4-羧酸(化合物編號 175)之合成(合成法 M)

(1)由 2-溴-5-羥基吡啶，與實施例 171 相同地，得到 2-溴-5-異丁氧基吡啶-4-甲醛。

(2)將 2-溴-5-異丁氧基吡啶-4-甲醛 103g 懸浮於乙醇 2.0mL，添加 p-甲苯磺醯基甲基異脒 117.1mg 及碳酸鉀 82.9mg，氮環境下，於 80℃加熱 4 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行

乾燥、減壓濃縮，得到 2-溴-5-異丁氧基-4-(1,3-噁唑-5-基)吡啶之粗產物。

(3)對上述所得到之 2-溴-5-異丁氧基-4-(1,3-噁唑-5-基)吡啶之粗產物 119mg 添加 4-吡啶羧酸乙酯 84.1mg、碘化銅(I)11.4mg、(1S,2S)-(+)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 17.1mg 及碳酸鉀 110.6mg，懸浮於甲苯 1.6mL，氮環境下，於 110℃ 攪拌 13 小時。對反應混合液加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗淨後，進行乾燥、減壓濃縮，藉由一般方法精製，以得到乙基 1-[5-異丁氧基-4-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-4-羧酸酯 31mg。

(4)將上述所得到之乙基 1-[5-異丁氧基-4-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-4-羧酸酯 31mg 溶解於四氫呋喃/甲醇=1：1 之混合溶液 1.0mL，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 250uL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合液中添加 2M 鹽酸 250uL，添加水 2mL、乙酸乙酯 2mL 並攪拌，濃縮有機相後藉由一般方法精製，以得到 1-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-1H-吡啶-4-羧酸 11.9mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm)：1.06(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.19-2.25(1H, m), 4.14(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.79(1H, s), 8.13(1H, s), 8.17(1H, s), 8.43(1H, s), 8.67(1H, s), 8.84(1H, s), 12.74(1H, brs)

HPLC 保持時間：10.61 分

Obs Mass($M^+ + H$)：329.1235

Pred Mass($M^+ + H$)：329.1244

Formula(M) : $C_{16}H_{16}N_4O_4$

[0415]

[實施例 176]

對於遵照以上之實施例的方法所合成之化合物，測定黃嘌呤氧化酶抑制活性。

(1) 試驗化合物之配製

將試驗化合物溶解於 DMSO(Sigma 公司製)，使成為 20mM 之濃度後，配製為使用時之目標濃度來使用。

(2) 測定方法

將文獻記載之方法(Method Enzymatic Analysis,1,521-522,1974)一部分改變，來實施本發明化合物之黃嘌呤氧化酶抑制活性評估。本評估係基於氧化酶型黃嘌呤氧化酶抑制活性評估。亦即，將預先以 20mM 氫氧化鈉溶液配製為 10mM 之黃嘌呤(Sigma 公司製)溶液，使用 100mM 磷酸緩衝液配製為 30 μ M，於 96 孔盤中以 75 μ L/每孔來添加。以 1.5 μ L/每孔來添加以 DMSO 稀釋為最終濃度之 100 倍的各試驗化合物，混合後以微盤分析儀 SPECTRA max Plus384 (Molecular Devices 公司製)測定 290nm 之吸光度。接著將氧化酶型黃嘌呤氧化酶(來自酪漿、Calbiochem 公司製)使用 100mM 磷酸緩衝液配製為 30.6mU/mL，以 73.5 μ L/每孔來添加。混合後迅速地測定 290nm 之吸光度變化 5 分鐘。以添加 DMSO 以取代試驗化合物溶液時的酵素活性為

100%，計算試驗化合物之抑制率，擬合於劑量感應曲線，計算對氧化酶型黃嘌呤氧化酶之 50%抑制濃度。

此結果如次表所示。惟表中之記號(+、++、+++)表示如以下所示之抑制活性值。

$10.0\text{nM} \leq \text{IC}_{50}$: +

$5.0\text{nM} \leq \text{IC}_{50} < 10.0\text{nM}$: ++

$1.0\text{nM} \leq \text{IC}_{50} < 5.0\text{nM}$: +++

[0416]

【表 2 8】

化合物編號	抑制活性	化合物編號	抑制活性	化合物編號	抑制活性	化合物編號	抑制活性
1	+	31	++	61	++	91	+++
2	+++	32	+++	62	+++	92	+++
3	+++	33	+++	63	+++	93	+++
4	+	34	+++	64	++	94	+++
5	+	35	+++	65	+++	95	+++
6	+++	36	+++	66	+++	96	+++
7	++	37	+++	67	+++	97	+++
8	++	38	+++	68	+++	98	++
9	+++	39	+++	69	+++	99	+++
10	+++	40	++	70	+++	100	++
11	++	41	+++	71	+++	101	++
12	+++	42	+++	72	+++	102	++
13	++	43	+++	73	+++	103	+++
14	+++	44	++	74	+++	104	+
15	+++	45	+++	75	+++	105	+++
16	+++	46	+++	76	+++	106	+++
17	++	47	+++	77	+++	107	++
18	+++	48	+++	78	+++	108	+++
19	+++	49	+++	79	+++	109	+++
20	+++	50	++	80	+++	110	+++
21	++	51	+++	81	+++	111	+++
22	+++	52	+++	82	+++	112	+++
23	+++	53	+++	83	+++	113	+++
24	+++	54	+++	84	+++	114	+++
25	+++	55	+++	85	+++	115	++
26	+++	56	+++	86	+++	116	+
27	+++	57	++	87	+++	117	+
28	+	58	+++	88	++	118	+
29	+	59	+++	89	+++	119	++
30	++	60	++	90	+++	120	+

[0417]

【表 2 9】

化合物編號	抑制活性	化合物編號	抑制活性	化合物編號	抑制活性	化合物編號	抑制活性
121	+	135	+	149	+++	163	+++
122	+++	136	+	150	+++	164	++
123	+++	137	+	151	+++	165	+++
124	+++	138	++	152	+++	166	+
125	+++	139	+++	153	+++	167	+++
126	+++	140	+++	154	+++	168	+++
127	+++	141	+	155	+++	169	+++
128	+++	142	++	156	+++	170	+++
129	+++	143	++	157	+++	171	+
130	+++	144	+	158	+++	172	+++
131	+	145	+++	159	+++	173	+++
132	+	146	+	160	+++	174	+++
133	+	147	+++	161	+++	175	+++
134	++	148	++	162	+++		

[0418]

[實施例 177]

血中尿酸降低作用(正常大鼠)

對於化合物編號 6、67 及 86 之化合物，確認血中尿酸降低作用。對於 8~9 週齡之 Sprague-Dawley 系雄性大鼠(日本 Charles River 股份有限公司)使用經口餵食管強制投與懸浮於 0.5%甲基纖維素液之試驗化合物。投與後 2 小時由尾靜脈採血後，分離血漿。血中尿酸值係使用尿酸測定套組(L TYPE WAKO UA・F：和光純藥工業)，以尿

酸酶法使用吸光度計來測定，由下式求得尿酸降低率。

尿酸降低率(%)=(對照動物之尿酸值-試驗化合物投與動物之尿酸值) $\times$ 100/對照動物之尿酸值

化合物編號 6、67 及 86 之化合物，於以 10mg/kg 用量投與後 2 小時，顯示尿酸降低率 50%以上。如以上所述，顯示本發明化合物之強力的尿酸降低作用。

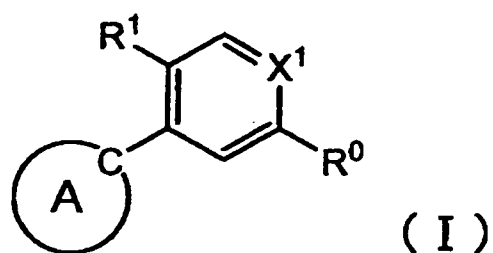
[產業上之可利用性]

[0419] 本發明之前述式(I)表示之化合物、及其製藥學上容許之鹽，具有黃嘌呤氧化酶抑制活性，可使用作為可於臨床上作為黃嘌呤氧化酶抑制劑來應用之特別是痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症或心臟衰竭等之心血管疾病、糖尿病腎病變等之腎疾病、慢性阻塞性肺疾病等之呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病等的黃嘌呤氧化酶相關之疾病的治療藥或預防藥。

申請專利範圍

1. 一種式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，

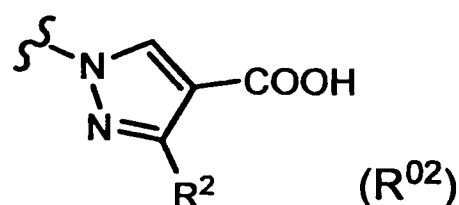
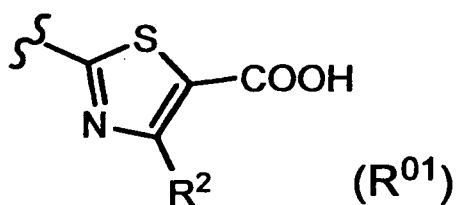
【化 1】



[式中，

R⁰ 表示以下之 R⁰¹ 或 R⁰²；

【化 2】



R¹ 係表示可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基、OR、可形成環之 NRR'、或 SR，此處，R 及 R'係獨立地表示氫原子；可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基、鹵素原子或羥基取代之碳數 1~8 之烷基；可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基；或可經 1 或複數個碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基或鹵素原子取

代之雜芳基；

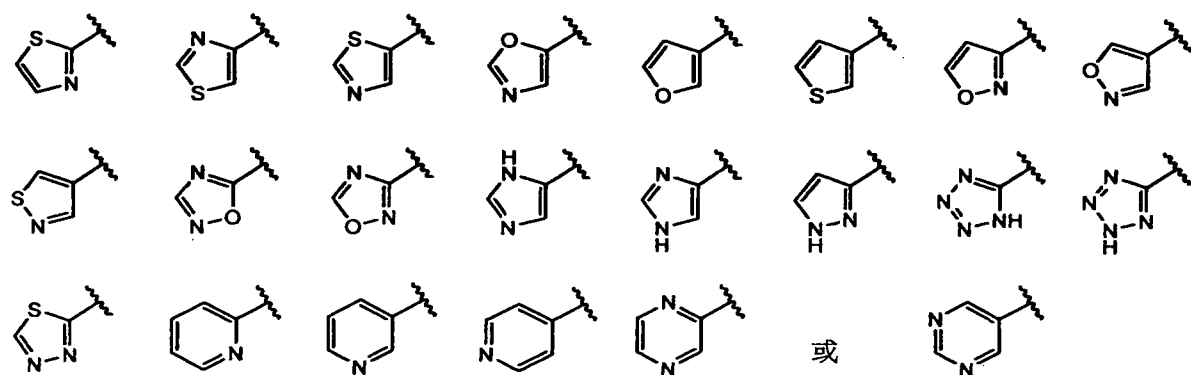
R^2 表示氫原子、胺基、或可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~8 之烷基；

X^1 表示 CR^3 或氫原子，此處， R^3 表示氫原子、或鹵素原子；

環 A 表示可經選自由可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷氧基或鹵素原子取代之碳數 1~6 之烷基、可經 1 或複數個鹵素原子取代之碳數 1~6 之烷氧基、及鹵素原子所成之群的 1~4 個基取代之 5 或 6 員之單環性雜芳烴]。

2.如請求項 1 之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中環 A 中之雜芳烴，為

【化 3】



3.如請求項 1 或 2 之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 X^1 為 CR^3 、 R^3 為氫原子或氟原子。

4.如請求項 1 或 2 之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 X^1 為氫原子。

5.如請求項 1~4 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^0 為 R^{01} 。

6.如請求項 1~5 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^2 為甲基。

7.如請求項 1~5 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^2 為氫原子。

8.如請求項 1~4 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^0 為 R^{02} 。

9.如請求項 8 之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^2 為氫原子或胺基。

10.如請求項 1~9 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 為 OR。

11.如請求項 10 之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R 為可經 1 或複數個碳數 1~8 之烷氧基或鹵素原子取代之碳數 1~8 之烷基。

12.如請求項 10 之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R 為可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷基、碳數 1~3 之烷氧基、鹵素原子或氰基取代之芳基。

13.如請求項 1~9 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 為可經 1 或複數個碳數 1~3 之烷基、碳數 1~3 之烷氧基或鹵素原子取代之芳基。

14.一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其係由以下之(1)~(175)中選擇的任一者：

(1)2-[4-異丁氧基-3-(2-吡啶基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(2)2-[4-異丁氧基-3-(3-吡啶基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(3)2-[4-異丁氧基-3-(4-吡啶基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(4)2-(4-異丁氧基-3-噻唑-2-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(5)2-(4-異丁氧基-3-噻唑-4-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(6)2-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(7)2-(4-異丁氧基-3-吡嗪-2-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(8)2-[4-異丁氧基-3-(3-噻吩基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(9)2-[3-(3-呋喃基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑

-5-羧酸

(10)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-

4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(11)2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲

基-1,3-噻唑-5-羧酸

(12)2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(13)2-[4-(環戊基甲氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(14)2-[4-(環戊氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻

唑-5-羧酸

(15)2-[4-(環己氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻

唑-5-羧酸

(16)2-[3-(3-呋喃基)-4-苯氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-

5-羧酸

(17)2-[4-(2-氟苯氧基)-3-(3-呋喃基)苯基]-4-甲基-1,3-

噻唑-5-羧酸

(18)2-(4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基)-4-甲基-1,3-

噻唑-5-羧酸

(19)2-[4-異丁氧基-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-4-甲基

-1,3-噻唑-5-羧酸

(20)2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-4-基-苯基)-4-甲基-1,3-

噻唑-5-羧酸

(21)2-[4-異丁氧基-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(22)2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-4-

甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(23)2-[3-(1H-咪唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(24)2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(25)2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(26)2-(4-異丁氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻

唑-5-羧酸

(27)2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(28)2-[3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(29)2-[3-(2,3-二甲基咪唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(30)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(31)2-[4-(環戊基甲氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(32)2-[4-(環戊氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(33)2-[4-(環己氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(34)2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(35)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丙氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(36)2-(4-異丙氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(37)2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(38)2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(39)4-甲基-2-(4-苯氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(40)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-苯氧基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(41)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-氟苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(42)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(43)2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(44)4-甲基-2-[4-(2-甲基苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(45)2-[4-(2-氟苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(46)2-[4-(2-氟-5-甲基苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(47)2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(48)2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-嘧啶-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(49)4-甲基-2-[4-苯氧基-3-(3-吡啶基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(50)4-甲基-2-[4-苯氧基-3-(4-吡啶基)苯基]-1,3-噻唑-

5-羧酸

(51)4-甲基-2-(4-苯氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1,3-噻唑-

5-羧酸

(52)2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-噻唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(53)4-甲基-2-[3-噻唑-5-基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(54)4-甲基-2-[4-[(3R)-四氫呋喃-3-基]氧基-3-噻唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(55)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(56)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(57)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(3-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(58)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(59)2-[4-(2-氯苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(60)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(61)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(62)2-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)]

苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(63)2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)

苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(64)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-氟-5-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(65)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(3-氟-5-甲基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(66)2-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(67)2-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(68)2-(2-氟-4-異丁氧基-5-噁唑-5-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(69)2-[4-(環丁基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(70)2-[4-(環戊基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(71)2-[4-(環丁氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(72)2-[4-(環戊氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(73)2-[4-(環丙基甲氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(74)4-甲基-2-[4-[(1R)-1-甲基丙氧基]-3-噁唑-5-基-苯

基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(75)2-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(76)4-甲基-2-[3-噁唑-5-基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基]氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(77)2-[4-[(1R,2R)-2-氟環己氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(78)2-[4-(1-環丙基乙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(79)2-[4-(1,2-二甲基丙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(80)4-甲基-2-[4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(81)2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-噁唑-5-基-苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(82)4-甲基-2-[4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-3-噁唑-5-基-苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(83)2-[4-異丁氧基-3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(84)2-[4-異丁氧基-3-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(85)2-[4-異丁氧基-3-(2H-四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(86)2-[4-異丁氧基-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(87)2-[4-異丁氧基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(88)2-[3-(2-乙基四唑-5-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(89)2-[3-(1-乙基四唑-5-基)-4-異丁氧基苯基]-4-甲基-

1,3-噻唑-5-羧酸

(90)2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(91)4-甲基-2-[4-[(1R)-1-甲基丙氧基]-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(92)4-甲基-2-[4-[(1S)-1-甲基丙氧基]-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(93)2-[4-(環丁基甲氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(94)2-[4-(環戊基甲氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(95)2-[4-(環戊氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(96)2-[4-(環己氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(97)2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(98)4-甲基-2-[4-[(1R)-1-甲基丙氧基]-3-(2-甲基四唑-

5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(99)4-甲基-2-[4-[(1S)-1-甲基丙氧基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(100)2-[4-(環丁基甲氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(101)2-[4-(環戊基甲氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(102)2-[4-(環戊氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(103)2-[4-(環己氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(104)2-[2-氟-4-異丁氧基-5-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(105)2-[2-氟-4-異丁氧基-5-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(106)4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(107)4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯氧基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(108)2-[4-(2-甲氧基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(109)2-[4-(2-氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(110)4-甲基-2-[4-(4-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-

基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(111)2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(112)2-[4-(2-氟-5-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(113)2-[4-(3-氟-5-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(114)2-[4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(115)2-[4-(2-氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(116)4-甲基-2-[4-(3-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(117)4-甲基-2-[4-(4-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(118)2-[4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(119)2-[4-(2-氟-5-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(120)2-[4-(3-氟-5-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(121)2-[4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(122)2-[4-(3-氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-

甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(123)4-甲基-2-[4-(2-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(124)4-甲基-2-[4-(3-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(125)2-[4-(2-氯苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(126)2-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(127)2-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(128)2-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(129)2-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(130)2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(131)2-[4-(2-甲氧基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(132)2-[4-(3-氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(133)4-甲基-2-[4-(2-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(134)2-[4-(2-氯苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-

甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(135)2-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(136)2-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(137)2-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(138)2-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(139) 2-[4-(2,6-二氟苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(140)2-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(1-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(141)2-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(142)4-甲基-2-[3-(1-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(143)4-甲基-2-[3-(2-甲基四唑-5-基)-4-苯基苯基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(144)2-[4-異丁氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(145)2-(4-異丁氧基-3-異噁唑-3-基-苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(146)2-[4-異丁氧基-3-[5-(甲氧基甲基)異噁唑-3-基]苯

基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(147)2-[4-異丁氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(148)2-[4-異丁氧基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸

(149)1-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

(150)3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-噻唑-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

(151)1-[4-異丁氧基-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸

(152)1-(4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

(153)3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-異噻唑-4-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

(154)1-[4-異丁氧基-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-1H-吡唑-4-羧酸

(155)1-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丁氧基-苯基]-1H-吡唑-4-羧酸

(156)1-(4-異丁氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

(157)3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-嘧啶-5-基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

(158)3-胺基-1-[4-異丁氧基-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯

基]-1H-吡啶-4-羧酸

(159)3-胺基-1-[4-異丁氧基-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-1H-吡啶-4-羧酸

(160)3-胺基-1-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-異丁氧基苯基]-1H-吡啶-4-羧酸

(161)1-(4-異丁氧基-3-異噁唑-4-基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸

(162)3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-異噁唑-4-基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸

(163)1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸

(164)1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-羧酸

(165)3-胺基-1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸

(166)1-(4-異丁氧基-3-噁唑-5-基-苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸

(167)2-[5-苯基-4-(2H-四唑-5-基)-2-吡啶基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(168)4-甲基-2-[5-苯基-4-(2H-四唑-5-基)-2-吡啶基]-1,3-噻唑-5-羧酸

(169)2-(4-噁唑-5-基-5-苯基-2-吡啶基)-1,3-噻唑-5-羧酸

(170)4-甲基-2-(4-噁唑-5-基-5-苯基-2-吡啶基)-1,3-噻

唑-5-羧酸

(171)2-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(172)2-(5-異丁氧基-4-嘧啶-5-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(173)2-[4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-異丁氧基-2-吡啶基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(174)2-(5-異丁氧基-4-異噁唑-4-基-2-吡啶基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸

(175)1-(5-異丁氧基-4-噁唑-5-基-2-吡啶基)-1H-吡唑-4-羧酸。

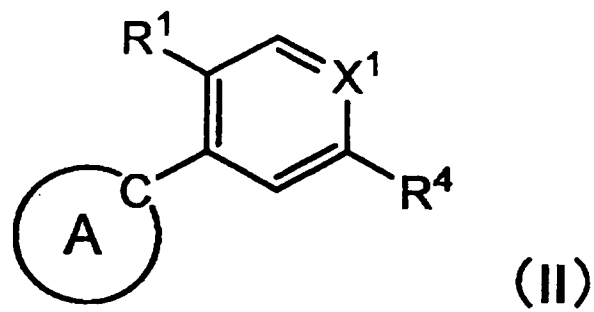
15.一種醫藥組成物，其係含有如請求項 1~14 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽、與製藥學上容許之載體。

16.一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，其係含有如請求項 1~14 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

17.一種痛風、高尿酸血症、腫瘤溶解症候群、尿路結石、高血壓症、脂質異常症、糖尿病、心血管疾病、腎疾病、呼吸器疾病、發炎性腸疾病或自體免疫性疾病之治療藥或預防藥，其係含有如請求項 1~14 中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

18.一種式(II)表示之化合物，

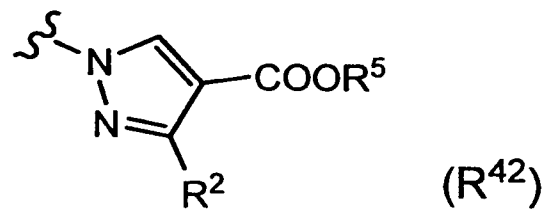
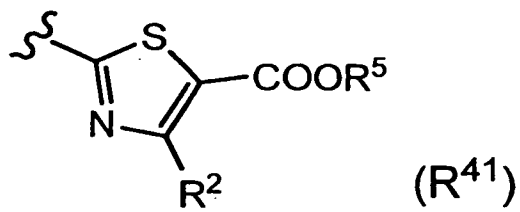
【化 4】



[式中，

R^4 表示以下之 R^{41} 或 R^{42} ；

【化 5】



R^5 表示羧基之保護基；

R^1 、 R^2 、 X^1 、環 A 之定義係與式(I)相同]。