



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I625334 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106100930

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07F9/6584 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/14 法國

1670004

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：葛洛奈 菲利普 GLOANEC, PHILIPPE (FR)；沙夫納 亞那德－皮耶 SCHAFFNER, ARNAUD-PIERRE (FR)；桑希維絲堤－莫瑞 派翠西亞 SANSILVESTRI-MOREL, PATRICIA (FR)；盧平 艾倫 RUPIN, ALAIN (FR)；蒙納西爾 菲利普 MENNECIER, PHILIPPE (FR)；瓦雷 瑪莉－歐迪理 VALLEZ, MARIE-ODILE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2005/0143349A1

US 2005/0234021A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 256 頁

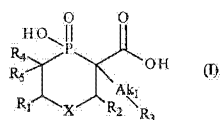
(54)名稱

磷雜環及氮雜磷雜環之新穎化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物

NEW COMPOUNDS OF PHOSPHINANES AND AZAPHOSPHINANES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

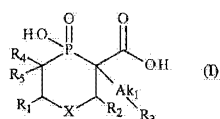
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物



其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽，其中：Ak₁表示烷基鏈，X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-，m及R係如說明書中定義，當X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂各表示H，或當X表示-CH₂-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂一起形成鍵，R₃表示NH₂、Cy-NH₂、Cy-Ak₃-NH₂或嘧啶-4-基，Cy及Ak₃係如說明書中定義，R₄及R₅(其等可相同或不同)各表示H或F。本發明係關於藥劑。

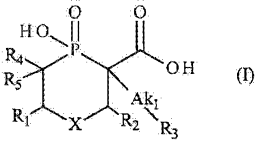
Compounds of formula (I)



wherein: Ak₁ represents an alkyl chain, X represents -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- or -CH₂-N(R)-CH₂-, m and R are as defined in the description, R₁ and R₂ each represent H when X represents -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- or -N(R)-CH₂-, or together form a bond when X

represents -CH₂-N(R)-CH₂-, R₃represents NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂or piperidin-4-yl, Cy and Ak₃are as defined in the description, R₄and R₅, which may be identical or different, each represent H or F, their optical isomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid. Medicaments.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

磷雜環及氮雜磷雜環之新穎化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

NEW COMPOUNDS OF PHOSPHINANES AND AZAPHOSPHINANES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

【技術領域】

本發明係關於磷雜環及氮雜磷雜環之新穎化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物。

本發明之化合物係TAFIa (經活化之凝血酶可活化纖維蛋白溶解抑制劑)抑制劑。

【先前技術】

TAFI (亦稱為血漿羧肽酶原B、羧肽酶原R或羧肽酶原U)係由肝產生之60 kDa之血漿醣蛋白，其以酶原之形式循環。在凝血及纖維蛋白溶解期間，凝血酶及胞漿素裂解TAFI之前區段之Arg92-Ala93鍵之區域及將其轉化為活性酵素TAFIa，其在37°C下之半衰期係8至15分鐘。血栓調節蛋白會加速凝血酶對前區段之裂解，血栓調節蛋白係存在於血漿中且位於血管內皮細胞之表面之輔因子(Bouma BN及Meijers JC, Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1: 1566-1574)。TAFIa藉由裂解在第一痕量胞漿素部分降解纖維蛋白期間出現之纖維蛋白纖維之C端離胺酸殘基來負向調節纖維蛋白

溶解。經部分降解之纖維蛋白上之此等C端離胺酸殘基作用如循環血漿胞漿素原之配體及在血栓性缺血期間由內皮細胞所產生之組織胞漿素原活化劑(tPA)之配體。彼等因此使得以定位化方式將胞漿素原藉由tPA轉化為胞漿素而不會干擾循環胞漿素抑制劑 $\alpha 2$ -抗胞漿素或循環組織胞漿素原活化劑抑制劑(PAI-1)。TAFIa裂解C端離胺酸位點因此減小產生胞漿素之速率。然後抑制內源性纖維蛋白溶解及同樣減少處於急性血栓性缺血後期(acute post-thrombotic ischaemic phase)之病患中進行之動脈及靜脈纖維蛋白性血栓形成之溶解及治療性溶栓。TAFIa抑制劑由於其等於止血期間不干擾血小板活化或凝結，因此具有增加內源性及治療性纖維蛋白溶解之潛力及具有表現得類似抗血栓形成及纖溶酶劑而無大出血之風險之潛力。

由於本發明抑制TAFIa之特性，因此使得使用其治療及預防處於風險中之病患之血栓形成事件變得可能。

本發明之化合物之使用在血管併發症，更尤其與動脈粥樣血栓性疾病、動脈粥樣硬化、糖尿病、高血脂症、高血壓、慢性靜脈疾病、肥胖相關代謝症候群或癌症相關聯之心血管、肺及腦血管併發症之治療、預防及二級預防中將係有價值的。

根據本發明之化合物尤其適用於心肌梗塞、心絞痛、腦血管病變、主動脈瘤、下肢動脈炎、纖維化疾病、靜脈血栓形成及肺栓塞之治療、預防及二級預防。

血管風險因素及血管疾病(諸如高血壓、肥胖症、糖尿病、心臟病、腦血管疾病及高血脂症)及因此導致之動脈粥樣硬化在癡呆(諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及血管型癡呆)之發生中發揮作用(Qiu C., De Ronchi D.及Fratiglioni L., The epidemiology of the dementias : an

update, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385)。本發明之化合物將因此亦可用於癡呆(諸如阿茲海默氏症及血管型癡呆)之治療及/或預防。

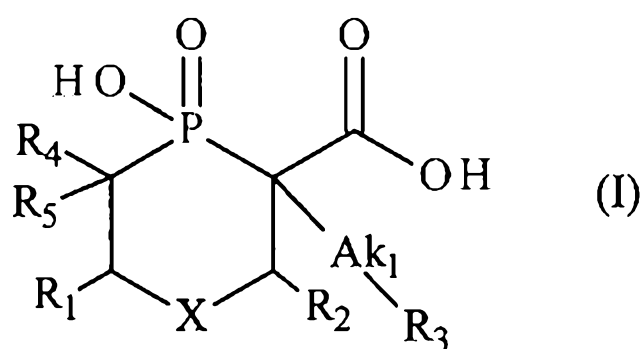
TAFIa會降低內源性纖維蛋白溶解劑潛力。作為TAFIa抑制劑，本發明之化合物因此伴隨可注射纖維蛋白溶解劑用於急性治療，該等可注射纖維蛋白溶解劑諸如重組tPA (例如阿替普酶(alteplase)、替奈普酶(tenecteplase)、瑞替普酶(reteplase)、去氨普酶(desmoteplase))、重組uPA或鏈球菌激酶，其等係用於緊急事件(例如心肌梗塞、腦血管事故)中。

【發明內容】

本發明之化合物可增強此等可注射纖維蛋白溶解劑之活性，及因此導致其於使用過程中出現較低出血性及神經毒性風險(其劑量之減少及因此其副作用之減少)。

【實施方式】

本發明更尤其係關於式(I)化合物：



其中：

Ak₁表示C₁-C₆-烷基鏈，

X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-，

m表示0或1至4之整數，

R表示氫原子或選自C₁-C₆-烷基、-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂及-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂、-Ak₂-環烷基或-Ak₂-OH之基團，

Ak₂表示直鏈或分支C₁-C₆-烷基鏈，

Ar₁及Ar₂(其等可相同或不同)各表示芳基或雜芳基，

當X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂各表示氫原子，

或當X表示-CH₂-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂一起形成鏈，

R₃表示NH₂、Cy-NH₂、Cy-Ak₃-NH₂或哌啶-4-基，

Cy表示選自環烷基、芳基及雜芳基之基團，

Ak₃表示C₁-C₃-烷基鏈，

R₄及R₅(其等可相同或不同)各表示氫原子或氟原子，

其光學異構物及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

芳基應理解為意謂視需要經一或更多個選自以下之相同或不同基團取代之苯基、萘基或聯苯基：鹵素、羥基、胺基、視需要經一或更多個鹵素原子取代之直鏈或分支(C₁-C₆)-烷基、甲基磺醯基、甲硫基、羧基、視需要經一或更多個鹵素原子取代之直鏈或分支(C₁-C₆)-烷氧基、直鏈或分支(C₁-C₆)-胺基烷基，該胺基烷基之胺基視需要經一或兩個直鏈或分支(C₁-C₆)-烷基取代。

雜芳基應理解為意謂具有5至12個環成員且含有一、二或三個選自氧、氮及硫之雜原子之單環芳族基團或雙環芳族或部分芳族基團，應瞭解該雜芳基可視需要經一或更多個選自以下之相同或不同之基團取代：鹵素、羥基、胺基、側氧基、視需要經一或更多個鹵素原子取代之直鏈或分

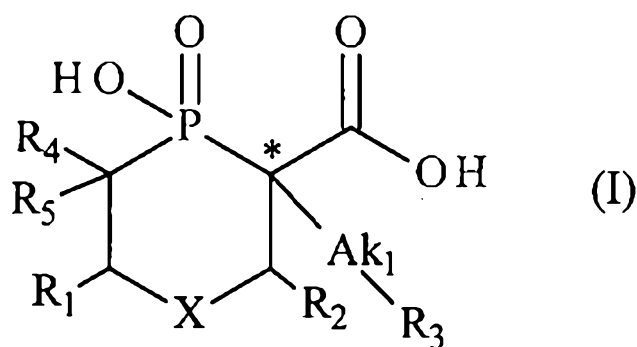
支(C₁-C₆)-烷基、視需要經一或更多個鹵素原子取代之直鏈或分支(C₁-C₆)-烷氧基、直鏈或分支(C₁-C₆)-胺基烷基，該胺基烷基之胺基視需要經一或兩個直鏈或分支(C₁-C₆)-烷基取代。

在該等雜芳基中，可提及(但不意欲限制)基團吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡嗪基、噻嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噁唑基、二氫吲哚基、二氫吲唑基、苯并間二氧雜環戊烯基。

環烷基應理解為意謂具有5至7個環成員之單環飽和烴基，應瞭解該環可視需要經一或更多個選自鹵素、直鏈或分支(C₁-C₆)-烷基之相同或不同之基團取代。在該等環烷基中，可提及(但不意欲限制)基團環戊基、環己基、環庚基。

光學異構物應理解為非鏡像異構物及鏡像異構物。

式(I)化合物具有至少一個非對稱中心：



當未指定具有單一非對稱中心之式(I)化合物之構型時，該化合物係以兩種鏡像異構物之混合物之形式獲得。

當未指定具有兩個非對稱中心之式(I)化合物之構型時，該化合物係以非鏡像異構物之混合物之形式獲得。

在該等醫藥上可接受之酸中，可提及(但不意欲限制)鹽酸、氫溴酸、

硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、延胡索酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、樟腦酸。

本發明之一個態樣係關於式(I)化合物，其中 Ak_1 表示 $-(CH_2)_4-$ 。

本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中X表示 $-N(R)-$ 。

本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中X表示 $-N(R)-$ 、 $-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-CH_2-$ 或 $-CH_2-N(R)-CH_2-$ ，及R表示選自 $-Ak_2-Ar_1$ 、 $-Ak_2-Ar_1-Ar_2$ 及 $-Ak_2-Ar_1-O-Ar_2$ 之基團。

本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中X表示 $-N(R)-$ 、 $-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-CH_2-$ 或 $-CH_2-N(R)-CH_2-$ ，R表示選自 $-Ak_2-Ar_1$ 、 $-Ak_2-Ar_1-Ar_2$ 及 $-Ak_2-Ar_1-O-Ar_2$ 之基團，及 Ak_2 表示 $-CH_2-$ 。

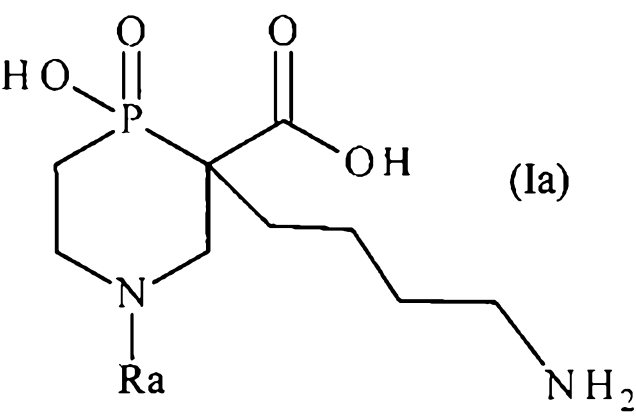
本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中 R_1 及 R_2 各表示氫原子。

本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中 R_3 表示 NH_2 。

本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中 R_4 及 R_5 各表示氫原子。

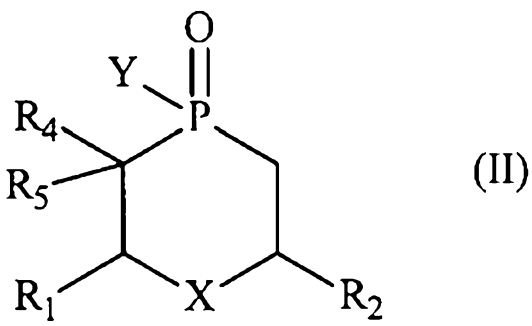
本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 及 R_5 各表示氫原子， R_3 表示 NH_2 ，X表示 $-N(R)-$ 、 $-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-CH_2-$ 或 $-CH_2-N(R)-CH_2-$ ，及R表示選自 $-Ak_2-Ar_1$ 、 $-Ak_2-Ar_1-Ar_2$ 及 $-Ak_2-Ar_1-O-Ar_2$ 之基團。

本發明之另一態樣係關於式(Ia)化合物，其係式(I)化合物之特定情況：



其中Ra表示選自-CH₂-Ar₁及-CH₂-Ar₁-Ar₂之基團，其中Ar₁及Ar₂係如針對式(I)定義。

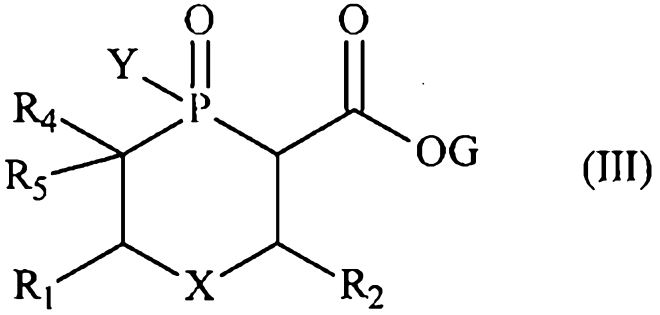
本發明亦係關於一種製備式(I)化合物之方法，該方法自式(II)化合物開始：



其中X、R₁、R₂、R₄及R₅係如針對式(I)定義，Y表示直鏈或分支C₁-C₄-烷氧基或二烷基胺基，其中該等烷基係直鏈或分支C₁-C₄，

使式(II)化合物與CO(OG)₂在鹼之存在下反應，其中G表示具有酸官能之保護基，諸如烷基或苄基，較佳第三丁基或苄基，

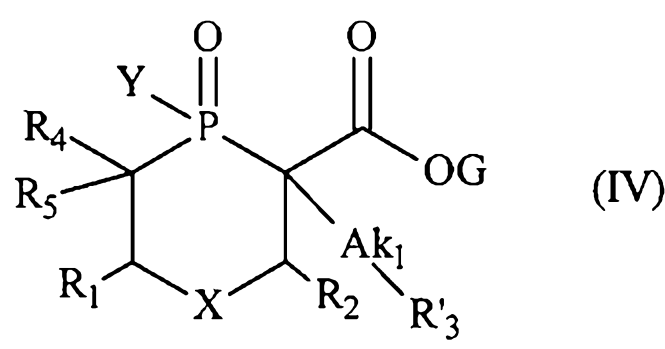
以產生式(III)化合物：



其中X、Y、R₁、R₂及G係如上文定義，

使式(III)化合物在鹼之存在下與化合物Br-Ak₁-R'₃反應，其中Ak₁係如針對式(I)定義，及R'₃表示N(Boc)₂、Cy-N(Boc)₂、Cy-Ak₃-N(Boc)₂或N-Boc-哌啶-4-基，

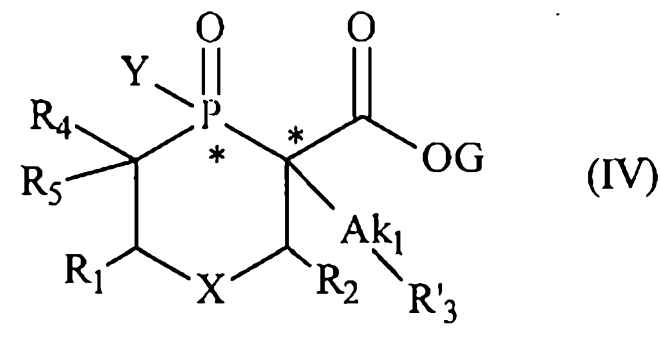
以產生式(IV)化合物：



其中X、Y、R₁、R₂、G、Ak₁及R'₃係如上文定義，

將式(IV)化合物之胺基、羧基及次磷酸官能去保護以產生式(I)化合物或其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

式(IV)化合物具有至少兩個非對稱中心：



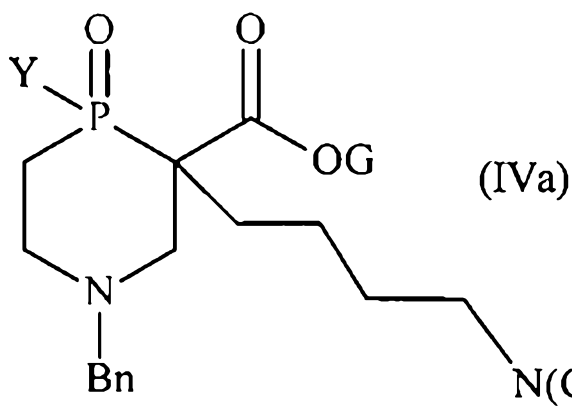
式(IV)化合物之非鏡像異構物可藉助於對掌性管柱分離，容許式(I)之光學純化合物可藉由上文描述之方法獲得。

用於八氫磷雜環戊并[3,4-c]吡咯(octahydrophospholo[3,4-c]pyrrole)化合物之命名法(3aR*, 4S*, 6aS*)指示相對構型。意謂該化合物係呈具有絕對構型(3aR, 4S, 6aS)及(3aS, 4R, 6aR)之化合物之混合物之形式。

本發明亦係關於用於製備式(Ia)化合物(其係式(I)化合物之特定情況)

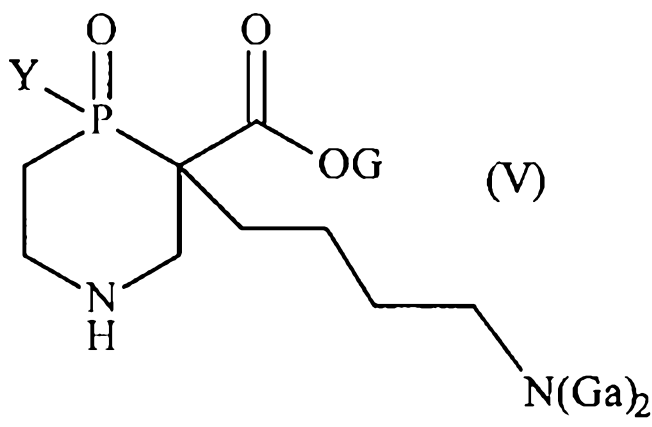
之方法，

該方法自式(IVa)化合物(其係式(IV)化合物之特定情況)開始：



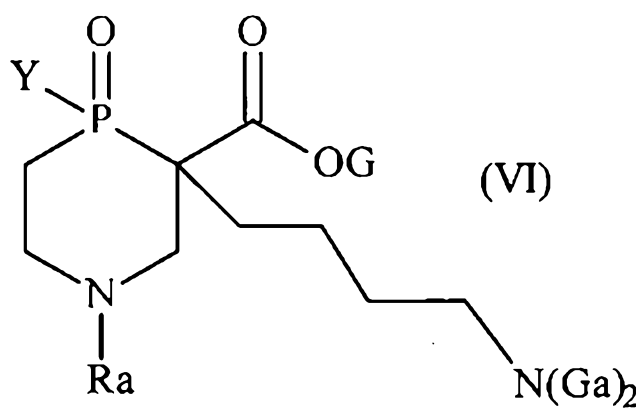
其中Y及G係如針對式(II)定義，及Ga表示具有胺基官能之保護基，諸如Boc，

使式(IVa)化合物脫苄基以產生式(V)化合物：



其中Y、G及Ga係如上文定義，

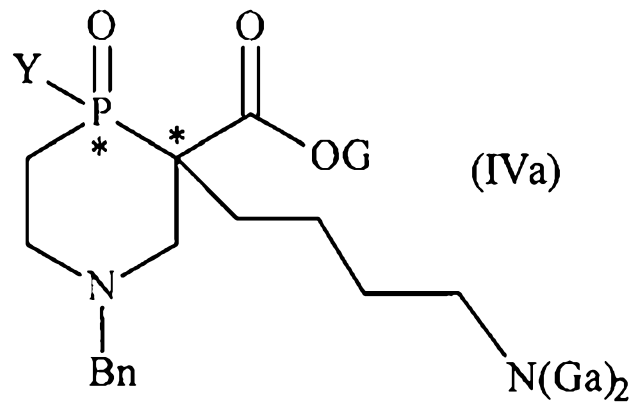
使式(V)化合物與式R₆-CHO之醛進行還原胺化反應，其中R₆表示-Ar₁或-Ar₁-Ar₂，其中Ar₁及Ar₂係如針對式(I)定義，以產生式(VI)化合物：



其中Y、G、Ga及Ra係如上文定義，

使式(VI)化合物之胺基、羧基及次膦酸官能去保護以產生式(Ia)化合物或其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

式(IVa)化合物具有兩個非對稱中心：



式(IVa)化合物之非鏡像異構物可藉由對掌性管柱輕易地加以分離，使得式(Ia)化合物之光學純化合物可藉由上文描述之方法獲得。

本發明之化合物係TAFIa抑制劑。

因此，本發明之化合物可用於處於風險中之病患之血栓形成事件之預防或治療。其等使用在血管併發症，更尤其與動脈粥樣血栓性疾病、動脈粥樣硬化、糖尿病、高血脂症、高血壓、慢性靜脈疾病、肥胖相關代謝症候群或癌症相關聯之心血管、肺及腦血管併發症之治療及預防中將係有價值的。

本發明之化合物尤其適用任何起源(尤其動脈粥樣血栓性、心因性血

栓或由心房顫動引起)之心肌梗塞、心絞痛、腦血管事故、主動脈瘤或下肢動脈炎、靜脈血栓形成(尤其於經導尿之癌症病患中)及肺血塞之治療、預防或二級預防中。

血管風險因素及血管疾病(諸如高血壓、肥胖、糖尿病、心臟病、腦血管疾病及高血脂症及因此導致之動脈粥樣硬化)在癡呆(諸如阿茲海默氏症及血管型癡呆)之發生中發揮作用(Qiu C., De Ronchi D.及Fratiglioni L., The epidemiology of the dementias : an update, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385)。本發明之化合物因此亦可用於癡呆(諸如阿茲海默氏症及血管型癡呆)之治療及/或預防。

TAFIa會降低內源性纖維蛋白溶解劑潛力。作為TAFIa抑制劑，本發明之化合物因此伴隨可注射纖維蛋白溶解劑用於急性治療，該等可注射纖維蛋白溶解劑諸如重組tPA (例如阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶、去氨普酶)、重組uPA或鏈球菌激酶，其等係用於緊急事件(例如心肌梗塞、腦血管事故)中。

本發明之化合物增強此等可注射纖維蛋白溶解劑之活性及因此導致其於使用過程中出現較低出血性及神經毒性風險(其劑量之減少及因此其副作用之減少)。

本發明亦係關於包含式(I)化合物與一或更多種惰性、非毒性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑之組合之醫藥組合物。

有用劑量係根據病患之年齡及體重、投與途徑、失調症之性質及嚴重性及任何相關聯之治療而變化，且每日以一或更多次投與介於0.5 mg至1000 mg之間的範圍。

在根據本發明之醫藥組合物中，更特別地提及彼等適用於經口、非

經腸(靜脈內、肌內或皮下)、經皮或透皮、經鼻、經直腸、經舌、經目或呼吸投與者，及尤其錠劑或糖衣錠、舌下錠劑、凝膠膠囊、膠囊、栓劑、乳膏、軟膏、皮膚凝膠、可注射或可飲用製劑、修復劑、氣溶膠及眼或鼻滴劑。

根據本發明之一個態樣，該醫藥組合物係用於靜脈內投與之可注射製劑。

根據本發明之另一態樣，該醫藥組合物係用於經口投與之錠劑。

除式(I)化合物外，根據本發明之錠劑包含一或更多種賦形劑或載劑，諸如稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、吸附劑、著色劑及甜味劑。

本文中作為賦形劑或載劑之實例提及：

- ◆ 就稀釋劑而言：乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、甘油，
- ◆ 就潤滑劑而言：二氧化矽、滑石、硬脂酸及其鎂及鈣鹽、聚乙二醇，
- ◆ 就黏合劑而言：矽酸鋁及矽酸鎂、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉及聚乙烯吡咯啉酮，
- ◆ 就崩解劑而言：瓊脂、海藻酸及其鈉鹽、泡騰劑混合物。

式(I)活性成分於錠劑中之百分率係較佳介於5重量%與50重量%之間。

根據本發明之一個態樣，根據本發明之式(I)化合物係聯合纖維蛋白溶解劑，更尤其可注射纖維蛋白溶解劑，諸如重組tPA (例如阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶或去氨普酶)、重組uPA或鏈球菌激酶，或聯合抗凝血劑，諸如，例如，殺鼠靈(warfarin)、達比加群酯(dabigatran

etexilate)、利伐沙班(rivaroxaban)投與。

聯合投與係兩種個別醫藥組合物(各含有該等活性成分中之一者)以同時或連續共投與之形式(自由聯合)，或以在同一醫藥組合物中之兩種活性成分之固定聯合之投與的形式。

根據本發明之一個態樣，式(I)化合物係以與可注射阿替普酶製劑自由聯合之可注射製劑之形式投與。

根據本發明之另一態樣，式(I)化合物係與可注射替奈普酶製劑自由聯合之可注射製劑之形式投與。

下列實例闡述本發明。該等實例中描述之化合物之結構已藉由習知分光光度技術(紅外線、核磁共振、質譜)判定。

縮寫

AcOEt：乙酸乙酯

AIBN：偶氮雙異丁腈

DCM：二氯甲烷

DEA：二乙胺

DIBALH：二異丁基氫化鋁

DMAP：二甲基胺基吡啶

DMF：二甲基甲醯胺

DMSO或dmso：二甲亞砜

OD：光學密度

EDTA：乙二胺四乙酸

eq：莫耳當量

HMPA：六甲基磷醯胺

HPLC：高效液相層析術

IR：紅外線

LDA：二異丙基醯胺鋰

LiHMDS：六甲基二矽氮烷鋰或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰

MTBE：甲基第三丁基醚

RP：旋光度

NMR：核磁共振

TAFIa：經活化之凝血酶可活化纖維蛋白溶解抑制劑

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

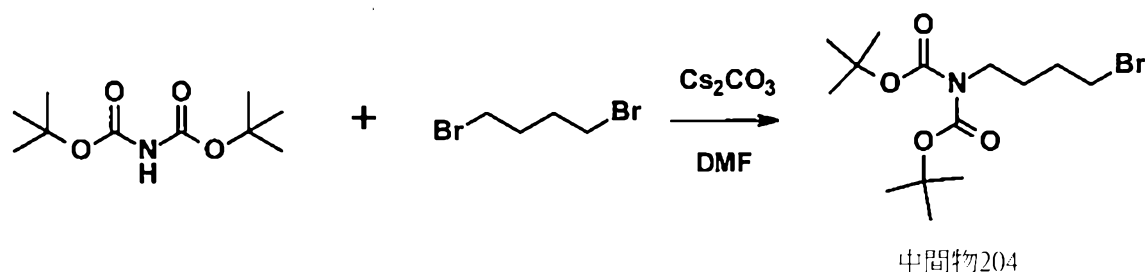
TMS：三甲基甲矽烷基

tPA：組織胞漿素原活化劑

uPa：尿激酶胞漿素原活化劑或尿激酶

Xantphos：4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃

用於側鏈之合成之製程-製程I、J、K (中間物204至212)

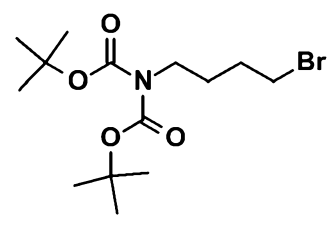


製程I：

在氬氣氛及周圍溫度下，將碳酸鉀(60 g, 184 mmol, 2當量)分批添加至亞胺基二羧酸二第三丁酯(20 g, 92 mmol)於1L DMF中之溶液中。維持劇烈攪拌1小時，接著添加1,4-二溴丁烷(99.2 g, 459 mmol, 5當量)。在周

圍溫度下於24小時後，使反應混合物濾過矽藻土及在減壓下濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/AcOEt梯度(100%至90:10)作為溶離劑來純化。中間物204 (26.1 g, 74.1 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為81%。

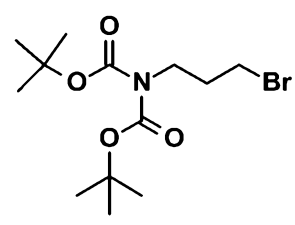
中間物204



¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.60 (t, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 1.87 (五重峰, 2 H), 1.73 (五重峰, 2 H), 1.51 (s, 18 H)。

IR : 1790-1744-1693 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O)。

中間物205

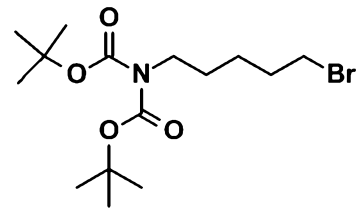


中間物205係自1,3-二溴丙烷開始，根據上文描述之製程I來獲得。分離產物，其為無色油(24.7 g, 73.0 mmol)之形式，及產率為79%。

¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.6 (m, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.05 (五重峰, 2 H), 1.51 (s, 18 H)。

IR : 1791-1744-1693 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O)。

中間物206



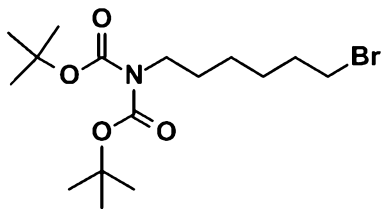
中間物206係自1,5-二溴戊烷開始，根據上文描述之製程I來獲得。

分離產物，其為無色油(27.9 g, 76.2 mmol)之形式，及產率為83%。

¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.60 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.50 (s, 18 H)ppm.

IR : 1740, 1693 (C=O), 1787 cm⁻¹ (C=O弱).

中間物207

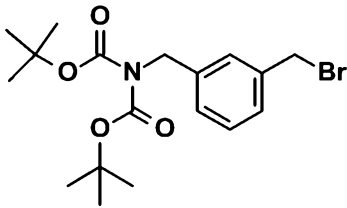


中間物207係自1,6-二溴己烷開始，根據上文描述之製程I來獲得。

¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz)δ 3.58 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.65-1.25 (m, 6 H), 1.45 (m, 6H), 1.51 (s, 18 H)ppm。

製程J

中間物208



在氫氣及周圍溫度下，將亞胺基二羧酸第三丁酯(2.47 g, 11.37 mmol, 1當量)分批添加至於THF (25 mL)及DMF (3 mL)之混合物中之60% NaH懸浮液(0.682 g, 17 mmol, 1.5當量)中。在周圍溫度下將反應混合物攪拌15分鐘及然後在45℃下升溫45分鐘。然後將此懸浮液添加至1,3-二溴甲苯(3 g, 11.37 mmol, 1當量)於THF (100 mL)中之溶液中。在周圍溫度下維持攪拌16小時。該混合物用10% NH₄Cl溶液(100 mL)逐滴水解。有機相用AcOEt (2 x 50 mL)萃取，用飽和NaCl溶液(50 mL)洗及於

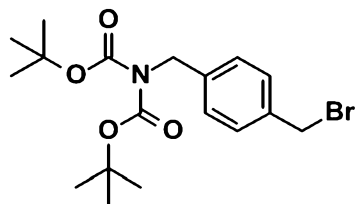
MgSO₄上乾燥。在減壓下蒸發除去溶劑及粗產物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/DCM梯度(50:50至100%)作為溶離劑來純化。中間物208 (2.07 g, 5.17 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為45%。

¹H NMR : (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.33 (d, 2 H), 7.3 (sl, 1 H), δ 3.15 (t, 1 H), 4.70 /4.68 (2s, 4 H), 1.40 (s, 18 H)。

IR : 1790-1747-1699 cm⁻¹ (C=O), 1224-1143-1110 cm⁻¹ (C-O-C), 854-781-699 cm⁻¹ (CH-Ar)。

MS : m/z 422 [M+Na]。

中間物209



中間物209係自1,4-二溴甲苯開始，根據上文描述之製程J來獲得。

獲得白色固體(2.02 g, 5.05 mmol)及產率為44%。

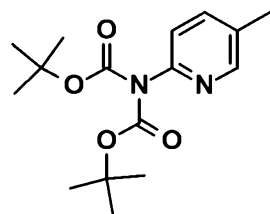
¹H NMR : (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.40 (d, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 4.69 (2s, 4 H), 1.39 (s, 18 H)。

IR : 1767-1693 cm⁻¹ (C=O)。

MS : m/z 343 [M-C₄H₈]。

製程K

中間物210



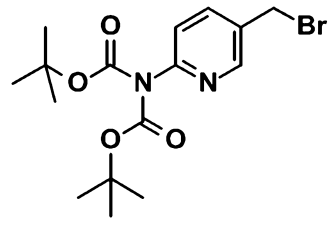
在0°C及氬氣氛下，將二異丙基乙胺(59.34 g, 462 mmol, 2當量)滴加

至2-胺基-5-甲基吡啶(25 g, 230 mmol)於DCM (450 mL)中之溶液中。然後滴加(Boc)₂O (125.5 g, 575 mmol, 2.5當量)之溶液，接著滴加N,N-二甲基胺基吡啶(28.1 g, 230 mmol, 1當量)。在周圍溫度下將反應混合物攪拌15小時。水相用AcOEt (2 x 400 mL)萃取。合併有機相及用10% NH₄Cl溶液(400 mL)，用飽和NaCl溶液(400 mL)，用10% NaHCO₃溶液(400 mL)及最終用飽和NaCl溶液(400 mL)洗。有機相係於MgSO₄上乾燥及在減壓下蒸發除去溶劑。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/AcOEt梯度(90:10至75:25)作為溶離劑來純化。中間物210 (32.78 g, 106.3 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為46%。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.3 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 2.3 (s, 3 H), 1.45 (s, 18 H)

IR : 1742-1707 cm⁻¹(C=O)。

中間物211



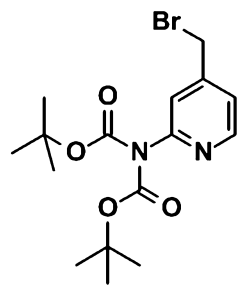
將AIBN (0.164 g, 1 mmol)添加至中間物210 (3.08 g, 10 mmol)及N-溴琥珀醯亞胺(1.87 g, 10.5 mmol, 1.05當量)於CCl₄ (50 mL)中之溶液中。在回流下將反應混合物加熱20小時。在周圍溫度下後，濾除不溶性組分及在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/AcOEt梯度(自99:1至95:5)作為溶離劑來純化。中間物211 (2.15 g, 5.56 mmol)係以白色固體之形式獲得及產率為56%。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H),

7.3 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 1.45 (s, 18 H)

IR : 1753-1743-1710 cm^{-1} (C=O)。

中間物212



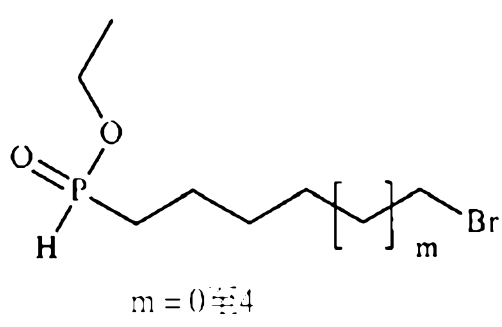
中間物212係自2-胺基-4-甲基吡啶開始，根據上文描述之製程K來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 1.45 (s, 18 H)

IR : 1788-1755-1724 cm^{-1} (C=O).

製程A – 實例1至19之合成。

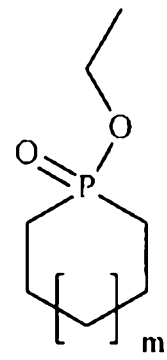
步驟A1



在氬氣及周圍溫度下，將原矽酸四乙酯(25 mL, 112 mmol, 1.0當量)添加至次磷酸(7.42 g, 112 mmol, 1.0當量)於乙腈(160 mL)中之溶液中。在回流下將反應混合物加熱2小時30分鐘及然後冷卻至周圍溫度。然後添加溴烯烴 $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{m+2}-\text{Br}$ (0.5當量)、 Pd_2dba_3 (0.769 g, 0.84 mmol)及Xantphos (0.356 g, 0.62 mmol)及在回流下將反應混合物加熱18小時。

使溶液在周圍溫度下濾過濾紙及在減壓下濃縮。粗產物係藉由急速層析術於矽膠管柱上使用庚烷/AcOEt梯度作為溶離劑來純化。步驟A1之化合物係以油之形式獲得。

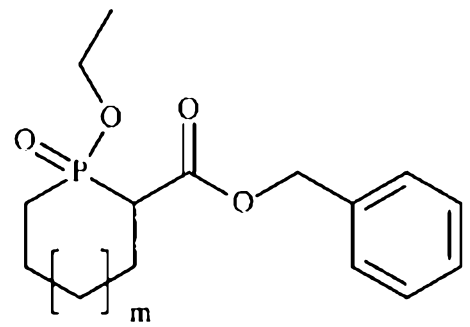
步驟A2



m = 0至4

在-78℃下將1.06M LiHMDS/THF (220 mL, 1.0當量)之溶液滴加至步驟A1 (233 mmol, 1當量)之化合物於THF (870 mL)中之溶液(用氫氣脫氣30分鐘)中。添加後，在周圍溫度下將反應混合物攪拌2小時30分鐘。然後在0℃下藉由添加飽和NaCl水溶液(870 mL)中止反應。用乙酸乙酯(3 x 800 mL)萃取後，合併有機相，用飽和NaCl溶液洗及在MgSO₄上乾燥，接著在減壓下濃縮。粗產物係然後藉由急速層析術於矽膠管柱上使用DCM/EtOH混合物95:5作為溶離劑來純化。步驟A2之化合物係以油之形式獲得。

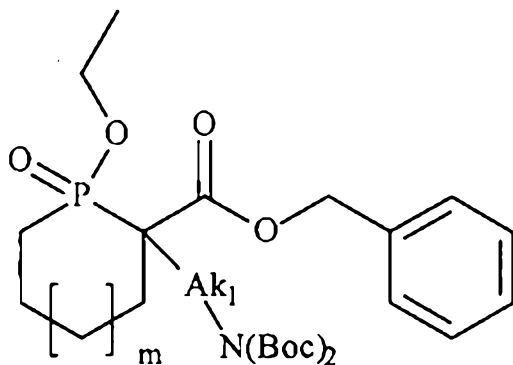
步驟A3



m = 0至4

在-70℃及氬氣流下，將LDA (6.4 mL, 12.8 mmol, 1.5當量)添加至步驟A2之化合物(8.5 mmol, 1當量)於THF (20 mL)中之溶液中。維持攪拌20分鐘。然後滴加碳酸二苄酯(2.88 g, 11.9 mmol, 1.4當量)於THF (11 mL)中之溶液中。將混合物攪拌45分鐘，及然後進行LDA (6.4 mL, 12.8 mmol, 1.5當量)之第二次添加。在-70℃下將溶液攪拌2小時。然後滴加10% NH₄Cl溶液(60 mL)，將反應混合物之溫度維持在-70℃下。然後添加AcOEt (20 mL)及讓反應混合物逐漸達到周圍溫度。然後用AcOEt (2 x 80 mL)萃取反應混合物。合併有機相及於MgSO₄上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。粗產物係藉由急速層析術於矽膠管柱上使DCM/EtOH梯度作為溶離劑來純化。步驟A3之化合物係以油之形式獲得。

步驟A4



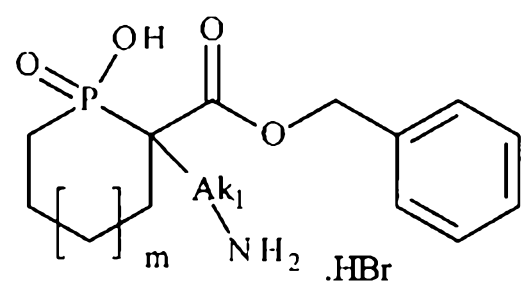
m、Ak:如針對式(I)定義

在10℃及氬氣下，將中間物204至212 (7.65 mmol, 1.1當量)於8 mL DMSO中之溶液及然後步驟A3之化合物(6.96 mmol, 1當量)於5 mL DMSO中之溶液連續滴加至於5 mL DMSO中之60% NaH懸浮液(0.448 g, 11.14 mmol)中。當添加完成時，讓反應混合物達到周圍溫度及攪拌3小時。該處理係在0℃下藉由添加10% NH₄Cl (100 mL)及然後AcOEt (100 mL)進行。在傾析後，水相用AcOEt (2 x 80 mL)再萃取。合併有機相，用飽和NaCl溶液(2 x 80 mL)洗，於MgSO₄上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。

第 21 頁(發明說明書)

縮。粗產物係藉由急速層析術於矽膠管柱上使用DCM/EtOH梯度作為溶離劑來純化。步驟A4之化合物(非鏡像異構物之混合物)係以無色油之形式獲得。

步驟A5



m、Ak: 如針對式(I)定義

在0°C 及氫氣下，將溴三甲基矽烷(0.721 mL, 5.47 mmol, 8當量)滴加至步驟A4之化合物(0.683 mmol, 1.0當量)於DCM (30 mL)中之溶液中。在周圍溫度下將混合物攪拌20小時。進行減壓下蒸發，及然後使用葉片型泵歷時30分鐘將混合物蒸發至乾。將混合物溶於MeOH (30 mL)中，攪拌30分鐘及然後在壓力下蒸發及使用葉片型泵歷時30分鐘蒸發至乾。將混合物再次溶於MeOH中，攪拌及蒸發。將此操作進行三次。步驟A5之化合物係以溴酸鹽之形式獲得及在下列氫化反應中直接使用。

步驟A6 – 實例1至19

將10% Pd/C (10 mol%)添加至步驟A5之化合物於MeOH (15 mL)中之溶液中。在H₂氣氛及周圍溫度下將混合物攪拌18小時。在Whatman玻璃料上濾除觸媒。將濾液蒸發至乾。將12當量之TFA添加至粗產物中。產物係藉由急速層析術於逆相RP18管柱上使用H₂O/MeCN/TFA梯度作為溶離劑來純化。凍乾後，預期產物(實例1至19)TFA鹽係以白色吸濕性固體之形式獲得。

實例1：2-(3-胺基丙基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環戊烷-2-羧酸三氟

乙酸鹽

實例1係自中間物205開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12-11 (sl, 1H), 8.3-7.3 (sl, 3 H), 2.8 (q, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.8-1.4 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : ESI +/- :輸注: [M+H]⁺ = 222.1

元素分析 : C=35.39(35.83);H=5.44(5.11);N=4.60(4.18)

實例2 : 2-(4-胺基丁基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環戊烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例2係自中間物204開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.5 (sl, 1 H), 7.75 (sl, 3 H), 2.8 (q, 2 H), 2.21-1.6 (m, 2H), 1.9-1.35 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.6-1.2 (m, 2H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 236.1041 (236.1051)

元素分析 : C=38.94(37.83);H=5.81(5.48);N=4.50(4.01)

實例3 : 2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環戊烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例3係自中間物211開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13 (sl, 2 H), 7.9 (sl, 3 H), 7.7 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.85-1.5 (m, 5 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 271.0842 (271.0847)

元素分析 : C=41.20(40.64);H=4.52(4.20);N=8.06(7.29)

實例4 : 2-(5-胺基戊基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環戊烷-2-羧酸三氟

乙酸鹽

實例4係自中間物206開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.5 (sl, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 1.8 to 1.4 (m, 4 H), 7.68 (sl, 3 H), 2.22/1.65 (m, 2 H), 1.98/1.3 (m, 2 H), 1.52 (t, 2 H), 1.4至1 (m, 4 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 250.1209 (250.1208)

元素分析 : C=39.69(39.68);H=5.91(5.83);N=4.37(3.86)

實例5 : 2-(3-胺基丙基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例5係自中間物205開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13.0 (sl, 1 H), 7.73 (sl, 3 H), 2.77 (m, 2 H), 1.93-1.66-1.44 (3*(m, 2+10 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 236.1051 (236.1051)

元素分析 : C=38.07(37.83);H=5.85(5.48);N=4.11(4.01)

實例6 : 2-(5-胺基戊基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例6係自中間物206開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65 (sl, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 1.0-1.85 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : ESI +/- : 輸注: [M+H]⁺ = 264.1

元素分析 : C=40.84(41.39);H=5.66(6.14);N=3.76(3.71)

實例7 : 2-(4-胺基丁基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例7係自中間物204開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.68 (sl, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 2.02 to 1.16 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : ESI +/- :輸注: [M+H]⁺ = 250.1

元素分析 : C=39.61(39.68);H=5.71(5.83);N=3.86(3.86)

實例8 : 2-(4-胺基丁基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環庚烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例8係自中間物204開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 13至11.5 (sl, 1 H), 7.75 (sl, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 2.1至1.85 (m, 2 H), 1.85至1.2 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : ESI +/- :輸注: [M+H]⁺ = 264.1

實例9 : 2-[[4-(胺基甲基)苯基]甲基]-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環戊烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例9係自中間物209開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 13至12 (sl, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 2.1至1.5 (m, 6 H), 7.22 (d, 2 H), 8.3 (sl, 3 H), 3.98 (m, 2 H), 3.39/2.75 (2dd, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 284.1048 (284.1051)

元素分析 : C=48.29(48.84);H=5.45(5.99);N=4.64(4.38)

實例10 : 2-(5-胺基戊基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環庚烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例10係自中間物206開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 12 (sl, 1 H), 7.68 (sl, 3 H),

2.76 (m, 2 H), 2.12至1.9 (m, 2 H), 1.87至1.11 (m, 16 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 278.1518$ (278.1521)

元素分析 : C=41.99(42.97);H=6.38(6.44);N=3.53(3.58)

實例11 : 1-羥基-1-側氧基-2-(2-哌啶-4-基乙基)-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例11係自N-Boc-4-溴乙基哌啶開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12 (sl, 1 H), 8.49-8.2 (2*(m, 2 H), 3.24 (dl, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 1.94-1.65-1.45-1.2 (4*(m, 12 H), 1.79 (tl, 2 H), 1.39 (m, 1 H), 1.2 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 290.1526$ (290.1521)

元素分析 : C=44.65(44.67);H=5.93(6.25);N=3.41(3.47)

實例12 : 2-[[3-(胺基甲基)苯基]甲基]-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例12係自中間物208開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.19 (sl, 3 H), 7.3 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.32/2.97 (2dd, 2 H), 1.9至1.4 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 298.12$ (298.120821)

元素分析 : C=47.00(46.72);H=4.82(5.15);N=3.39(3.41)

實例13 : 2-(6-胺基己基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例13係自中間物207開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65 (sl, 3 H), 2.77 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.8至1.14 (m, 16 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 278.1522 (278.15212)

元素分析 : C=42.69(42.97);H=6.26(6.44);N=3.79(3.58)

實例14 : 2-(4-胺基丁基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環辛烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例14係自中間物204開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.72 (sl, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 2.11至1.32 (m, 18 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 278.1522 (278.1521)

元素分析 : C=43.34(42.97);H=6.35(6.44);N=2.91(3.58)

實例15 : 2-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例15係自中間物212開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13.5至12 (sl, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.87 (sl, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 3.25/3 (m, 2 H), 2至1.35 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 285.1012 (285.1004)

實例16 : 2-[2-(反式-4-胺基環己基)乙基]-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例16係自[反式-4-(2-溴乙基)環己基]胺羧酸第三丁酯開始，根據上文描述之製程A來獲得。

¹H NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.9 (sl, 3H), 2.9

(m, 1 H), 2.01 (m, 2 H), 1.91-1.74 (2m, 4 H), 1.64 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.29-0.95 (m, 4 H), 1.11 (m, 4 H), 1.09 (m, 1 H)

^{13}C NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 49.8, 36.8, 31.6, 30.8, 30.5, 30.5, 30.5, 23.6, 22.9

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 304.1648 (304.1677)

實例17 : 2-[2-(順式-4-胺基環己基)乙基]-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例17係自[順式-4-(2-溴乙基)環己基]胺羧酸第三丁酯開始，根據上文描述之製程A來獲得。

^1H NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.9 (sl, 3H), 3.15 (m, 1 H), 1.96-1.62 (2m, 2 H), 1.94-1.73 (2m, 2 H), 1.71-1.65 (2m, 2 H), 1.68-1.65 (2m, 2 H), 1.56-1.39 (m, 4 H), 1.49-1.36 (2m, 2 H), 1.38 (m, 1 H), 1.23-1.16 (2m, 2 H)

^{13}C NMR : (400/500 MHz MHz, dmso-d₆) δ ppm 173.3, 51, 47.9, 34, 31, 28.7, 27.9, 26.5, 26.5, 23.4, 21.6

^{13}C NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 173.3, 51, 47.9, 34, 31, 28.7, 27.9, 26.5, 26.5, 23.4, 21.6

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 304.1671 (304.1677)

元素分析 : C=45.47(46.05);H=6.68(6.52);N=3.58(3.36)

實例18 : 2-(5-胺基戊基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環辛烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例18係自中間物206開始，根據上文描述之製程A來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.0-11.0 (sl, 1H), 7.7 (m, 3

H), 2.8 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.9-1.3 (m, 18 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 292.1656$ (292.1677)

元素分析 : C=44.17(44.45);H=6.69(6.71);N=3.42(3.46)

實例19 : 2-(5-胺基戊基)-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環壬烷-2-羧酸三氟乙酸鹽

實例19係自中間物206開始，根據上文描述之製程A來獲得。

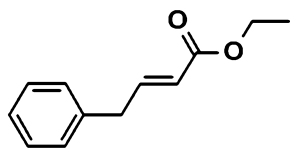
^1H NMR : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 12.4-11 (sl, 1 H), 7.7 (sl, 3 H), 2.75 (t, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.9-1.2 (m, 20 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 306.1834$ (306.1834)

元素分析 : C=45.54(45.82);H=6.98(6.97);N=3.26(3.34)

製程B – 磷雜環之合成

步驟B1 (中間物6)



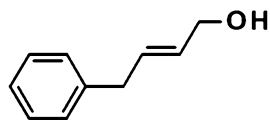
將(三苯基亞磷醯基)乙酸乙酯(100 g, 287 mmol, 1.2當量)分批添加至苯基乙醛(28.74 g, 239 mmol)於DCM(380 mL)中之溶液中且在周圍溫度下。在周圍溫度下將反應混合物攪拌20小時及然後在真空中濃縮混合物。將殘餘物溶於庚烷(400 mL)中，攪拌1小時，及然後濾除不溶性組分。在真空中除去庚烷及獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/DCM混合物(60:40)作為溶離劑來純化。中間物6 (27.25 g, 143 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為60%。

^1H NMR : (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 7.3 (t, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.1 (dt, 1 H), 5.8 (d, 1 H), 4.2 (quad, 2 H), 3.5 (d, 2 H), 1.3 (t,

3 H)

IR (cm⁻¹) : 1716, 1653

步驟B2 (中間物7)

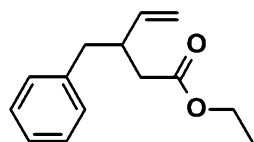


在周圍溫度及氬氣氛下，將1 M DIBALH於THF (355 mL, 355 mmol)中之溶液添加至中間物6 (28.35 g, 149 mmol)於DCM(375 mL)中之溶液中。在0℃下45分鐘後，在周圍溫度下將反應混合物攪拌16小時。然後將反應混合物冷卻至0℃及用3N HCl (300 mL)處理。混合物用DCM (350 mL)萃取，及有機相係用H₂O (2 x 100 mL)洗，於Na₂SO₄上乾燥及然後在真空中蒸發。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/AcOEt混合物(75:25)作為溶離劑來純化。中間物7 (16.05 g, 108 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為72%。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.1-7.4 (m, 5 H), 5.65-5.9 (2m, 2 H), 4.1 (d, 2 H), 3.35 (d, 2 H), 1.5 (m, 1 H)

IR (cm⁻¹) : 3600-3200, 1716, 1650

步驟B3 (中間物8)



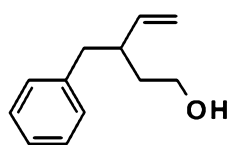
在140℃下於微波(250W)中將中間物7 (3.7 g, 25 mmol)與原乙酸三乙酯(16.2 g, 100 mmol, 4當量)及丙酸(5滴)之混合物攪拌1小時20分鐘。將混合物溶於Et₂O (300 mL)及H₂O (100 mL)中。有機相然後用H₂O (100 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/AcOEt混合物(80:20)作為溶離劑來純化。中間

物8 (4.53 g, 20.7 mmol)係以油之形式獲得及產率為83%。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.15-7.3 (m, 5 H), 5.7 (m, 1 H), 5 (m, 2 H), 4.1 (q, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 2.25-2.4 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H)

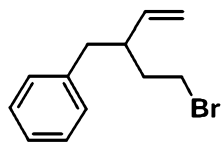
IR (cm^{-1}) : 1732, 699-747

步驟B4 (中間物9)



在 0°C 及氬氣下，將 LiAlH_4 (6.12 g, 161 mmol, 2當量)分批添加至中間物8 (17.58 g, 80.5 mmol) 於THF (275 mL)中之溶液中。在周圍溫度下將反應混合物攪拌16小時。過量 LiAlH_4 係藉由添加 H_2O (4.2 mL)及然後用20% NaOH 溶液(3.4 mL)及 H_2O (15.4 mL)水解。濾除沈澱及在真空中蒸發濾液。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/ AcOEt 混合物(70:30)作為溶離劑來純化。中間物9 (8.09 g, 45.9 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為57%。

步驟B5 (中間物10) :



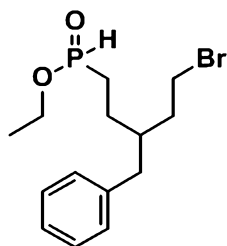
在周圍溫度下將三苯基膦(24.07 g, 91.8 mmol, 2當量)分批添加至中間物9 (8.09 g, 45.9 mmol)及 CBr_4 (30.4 g, 91.8 mmol)於 Et_2O (325 mL)中之溶液中。將混合物攪拌16小時。過濾反應混合物及在真空中蒸發濾液。將殘餘物溶於庚烷(250 mL)中，攪拌30分鐘及然後過濾。在真空中蒸發濾液。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷作為溶離劑

來純化。中間物10 (8.64 g, 36 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為78%。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28 (t, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 5.53 (ddd, 1 H), 5.02 (d, 1 H), 5 (d, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 2.65 (d, 2 H), 2.53 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H)

$\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$: 916, 739-698

步驟B6 (中間物11)

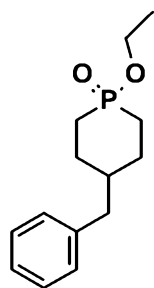


在氬氣及周圍溫度下，將原硅酸四乙酯(3.48 g, 16.7 mmol, 1當量)添加至次磷酸(1.1 g, 16.7 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中。在回流下將反應混合物加熱2小時30分鐘及然後冷卻至周圍溫度。反應混合物用氬氣脫氣及然後連續添加中間物10 (2 g, 8.36 mmol)之MeCN (5 mL)溶液、Xantphos (0.048 g, 0.0836 mmol)及然後 Pd_2dba_3 (0.038 g, 0.0418 mmol)。在回流下將混合物加熱16小時。在真空中蒸發後，獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt作為溶離劑來純化。中間物11 (1.61 g, 4.85 mmol)係以油之形式獲得及產率為58%。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm集中於6.95 (d, 1 H), 7.3 (t, 2 H), 7.2 (m, 3 H), 4 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.59 (d, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 1.78 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H)

$\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$: 2343

步驟B7 (中間物12)

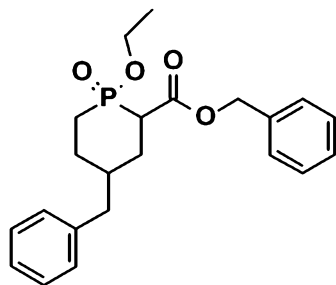


在-78℃下將1.06 M LiHMDS於THF (4.53 mL, 4.8 mmol, 1當量)中之溶液滴加至中間物11 (1.6 g, 4.8 mmol) 於50 mL THF中之溶液中且在氬氣氛下。在-78℃下將反應混合物攪拌30分鐘及然後在周圍溫度下攪拌4小時30分鐘，接著用飽和NaCl溶液(50 mL)處理。添加AcOEt (150 mL)後，有機相於MgSO₄上乾燥及然後在真空中蒸發。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/EtOH混合物(95:5)作為溶離劑來純化。中間物12 (0.889 g, 3.52 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為73%。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.3 (t, 2 H), 7.2 (t, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 4.08 (m, 2 H), 2.6/2.51 (2d, 2 H), 2.1-1.8 (m, 4 H), 1.8-1.55 (m, 3 H), 1.5-1.3 (m+t, 5 H)

IR (cm⁻¹) : 3433

步驟B8 (中間物13)



在-78℃及氬氣下，將2M LDA於THF (2.6 mL, 5.2 mmol, 1.5當量)中之溶液添加至中間物12 (0.875 g, 3.47 mmol) 於THF (10 mL)中之溶液中。40分鐘後，滴加碳酸二苄酯(1.18 g, 4.85 mmol) 於THF (5 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1小時，及然後添加另一於THF (2.6 mL, 5.2

mmol)中之1.5當量之2 M LDA。在-78℃下4小時後，水解反應混合物，同時用10% NH₄Cl水溶液(9 mL)冷卻。然後添加AcOEt (18 mL)及10% NH₄Cl水溶液(18 mL)。返回至周圍溫度後，反應混合物用AcOEt (2 x 50 mL)萃取。有機相於MgSO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/EtOH混合物(97.5:2.5)作為溶離劑來純化。中間物13 (0.996 g, 2.58 mmol)係以油之形式獲得及產率為74%。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.4-7 (m, 10 H), 5.18 (s, 2 H), 4.15-3.9 (m, 2 H), 3.2-2.8 (1 dd, 1 H), 2.58 (d, 2 H), 2.3-1.4 (m, 7 H), 1.25(t, 3 H)

IR (cm⁻¹): 1726

步驟B9 (中間物14)

將中間物206 (1.11 g, 3.03 mmol, 1.3當量) 於DMSO (5 mL)中之溶液及中間物13 (0.9 g, 2.33 mmol) 於DMSO (4 mL)中之溶液連續滴加至氫化鈉(0.150 g, 3.75 mmol, 1.6當量) 於DMSO (5 mL)中之懸浮液中。在周圍溫度下攪拌4小時後，在0℃下將反應混合物添加至10% NH₄Cl溶液(100 mL)及AcOEt (100 mL)之混合物(1:1)中。水相用AcOEt (2 x 50 mL)再萃取。合併有機相，於MgSO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。如此獲得之中間物14無需進一步純化即可直接使用。

步驟B10 (中間物15及16)

在周圍溫度及氬氣下，將TMSBr (3.68 mL, 28 mmol, 12當量)添加至中間物14 (1.56 g, 2.33 mmol) 於DCM (125 mL)中之溶液中。在周圍溫度下將反應混合物攪拌16小時，接著在真空中濃縮。將獲得之油溶於MeOH (60 mL)中，攪拌30分鐘及在真空中濃縮。相同操作重複兩次。獲

得之殘餘物係藉由逆相層析術使用H₂O/MeCN/TFA梯度作為溶離劑來純化。中間物15 (0.423 g, 0.95 mmol)及然後16 (0.155 g, 0.35 mmol)(以溶離之順序)在凍乾後係以白色固體之形式獲得及產率分別為41%及15%。中間物15及16之絕對構型未經證實。

中間物15：2-(5-胺基戊基)-4-苄基-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸苄酯三氟乙酸鹽- 非鏡像異構物 1外消旋

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12 (m, 1 H), 7.75 (m, 3 H), 7.35-7.05 (m, 10 H), 5.18/5 (2d, 2 H), 2.6 (m, 3 H), 2.4 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.9-1.5 (m, 8 H), 1.4 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H), 0.8/0.52 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -74

IR (cm⁻¹)：3300-2500, 1716, 1678

中間物16：2-(5-胺基戊基)-4-苄基-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸苄酯三氟乙酸鹽- 非鏡像異構物 2外消旋

¹H NMR(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.4 (m, 5 H), 7.25 (t, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 7 (d, 2 H)，集中於5.11 (AB, 2 H), 7.65 (m, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 2.4 (d, 2 H), 1.95-1.1 (m, 15 H)

¹⁹F NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -74

IR (cm⁻¹)：3300-2500, 1774, 1716, 1676

實例20：2-(5-胺基戊基)-4-苄基-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸，非鏡像異構物 1外消旋

在周圍溫度及H₂氣氛下，在10% Pd/C (41 mg)之存在下，將中間物15 (0.413g, 0.74 mmol)之60 mL H₂O/MeOH混合物(3:1)溶液攪拌4小時。

過濾反應混合物及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由逆相層析術使用H₂O/MeCN梯度作為溶離劑來純化。實例20 (0.209 g, 0.591 mmol)在凍乾後係以白色固體之形式獲得及產率為80%。

¹H NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 7.3 (t, 2 H), 7.24 (d, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 2.59/2.37 (m, 2 H), 2.41 (t, 2 H), 1.91/1.55 (m, 2 H), 1.77/1.6 (m, 2 H), 1.77/1.35 (m, 2 H), 1.64/1.38 (m, 2 H), 1.63 (m, 1 H), 1.24 (m, 2 H), 1.16/1.1 (m, 2 H), 0.7 (m, 2 H)

¹³C NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 129.2, 128.2, 125.7, 42.5, 40, 35.5, 35.4, 31.3, 31.1, 30.2, 26, 25.9, 22.8

IR (cm⁻¹) : 3300-2100, 1691, 1631, 1605

元素分析 : C=60.65(61.18);H=7.58(7.99);N=3.91(3.96)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 354.1831 (354.1834)

實例21 : 2-(5-胺基戊基)-4-苄基-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸，非鏡像異構物 2外消旋

在周圍溫度及H₂氣氛下，在10% Pd/C (15 mg)之存在下，將中間物16 (0.148 g, 0.265 mmol)之20 mL H₂O/MeOH混合物(3:1)溶液攪拌2小時30分鐘。過濾反應混合物及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由逆相層析術使用H₂O/MeCN梯度作為溶離劑來純化。實例21 (0.053 g, 0.15 mmol)在凍乾後係以白色固體之形式獲得及產率為56%。

¹H NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 7.29 (t, 2 H), 7.2 (d, 2 H), 7.2 (t, 1 H), 2.57 (t, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.81/1.33 (m)+(m, 1+1 H), 1.78/1.29 (m)+(m, 1+1 H), 1.69/1.31 (m)+(m, 1+1 H), 1.68/1.27 (m)+(m, 1+1 H), 1.41/1.19 (m)+(m, 1+1 H), 1.38 (m, 2 H), 1.2 (m, 2 H)

^{13}C NMR : (500 MHz, D_2O) δ ppm 129.3, 128.2, 125.7, 43, 42.4, 40, 35.9, 34.6, 30.4, 29.4, 27, 26.7, 25

IR (cm^{-1}) : 3250-1800, 1694+1661, 1618

元素分析 : C=61.18(61.18);H=7.90(7.99);N=3.96(3.96)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.1837$ (354.1834)

以相同方式，實例22及23係根據上文描述之製程B藉由以中間物204置換中間物206獲得。

實例22 : 2-(4-胺基丁基)-4-苄基-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸，非鏡像異構物 1外消旋

^1H NMR : (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7.7 (sl, 3 H), 7.3 (dd, 2 H), 7.2 (dd+t, 3 H), 2.7 (m, 2 H), 2.55-2.4 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.8-1.3 (m, 10 H), 1.1-0.85 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340.1677$ (340.1677)

元素分析 : C=51.00(50.33);H=5.90(6.00);N=3.22(3.09)

實例23 : 2-(4-胺基丁基)-4-苄基-1-羥基-1-側氧基-1-磷雜環-2-羧酸，非鏡像異構物 2外消旋

^1H NMR : (300 MHz, dmso-d_6) δ ppm 15.8 (m, 2 H), 7.95 (m, 2 H), 7.25 (t, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 7.1 (d, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.6-2.35 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.75-1 (m, 12 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340.1683$ (340.1677)

元素分析 : C=60.20(60.17);H=7.34(7.72);N=3.96(4.13)

氮雜磷雜環之合成

中間物17



中間物17係使用V.Gouverneur等人，J. Org. Chem. 2005, 70, 10803之參考文獻中描述之製程合成。

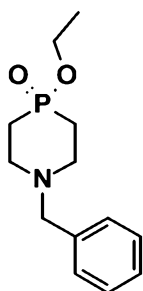
在-78℃及氬氣下，將於THF中之乙烯基溴化鎂之1 M溶液(170 mL, 170 mmol, 2當量)添加至二氯次磷酸乙酯(10mL, 84.26 mmol) 於100 mL THF中之溶液。在-78℃下持續攪拌1小時。然後滴加EtOH (30 mL)及讓反應混合物返回至周圍溫度。然後在減壓下濃縮反應混合物及獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/EtOH混合物(96:4)作為溶離劑來純化。中間物17 (6.37g, 43.6 mmol)係以無色油之形式獲得及產率為52%。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO -d₆) δ 6.1-6.4 (m, 6H), δ 3.90 (q, 2H), δ 1.25 (t, 3H)。

IR (cm⁻¹) : 3500 (OH(H₂O)), 1609 (C=C), 1210 (P=O), 1032及935 cm⁻¹ (P-O)。

GC : t_r 5.83 min。

中間物18



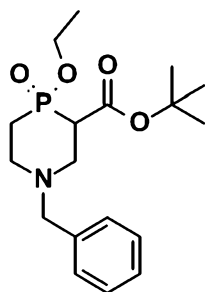
在高壓釜中及在氬氣下，將N-苄胺(4.79 mL, 43.6 mmol, 1當量)單批添加至中間物17 (6.37 g, 43.6 mmol)之溶液中。將反應混合物加熱至

100°C，攪拌16小時及在減壓下濃縮。將殘餘物溶於AcOEt (100 mL)中，及有機相用飽和NaCl溶液(3 x 100 mL)洗及於MgSO₄上乾燥。蒸發除去溶劑及獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/EtOH混合物(95:5)作為溶離劑來純化。中間物18 (8.68g, 34.3 mmol)係以淡黃色油之形式獲得及產率為79%。

¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (m, 5H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。

GC : t_r 12.29 min。

中間物19



在-70°C及氬氣下，將2 M LDA (75.6 mL, 37.8 mmol, 1.5當量) 於THF中之溶液添加至中間物18 (6.38 g, 25.19 mmol) 於THF (30 mL)中之溶液中。在-70°C下於15分鐘後，然後滴加於30 mL THF中之Boc₂O (7.68 g, 35.3 mmol, 1.4當量)。維持攪拌90分鐘及然後滴加1.5當量之LDA (75.6 mL, 37.8 mmol)。當添加完成時，將反應混合物維持在-70°C下歷時90分鐘。添加飽和NH₄Cl溶液(30 mL)及AcOEt (60 mL)及讓反應混合物緩慢返回至周圍溫度。產物然後用AcOEt (2 x 150 mL)萃取。合併有機相，用飽和NaCl溶液(2 x 150 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在減壓下濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/THF梯度(95:5至

40:60)作為溶離劑來純化。中間物19 (6.73g, 19.04 mmol)係以淡黃色油之形式獲得及產率為76%。

¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35至7.2 (m, 5H), δ 4.3至4.05 (m, 2H), δ 3.60 (dd, 2H), δ 3.3至2.5 (m, 5H), δ 2.1至1.8 (m, 2H), δ 1.50 (s, 9H), δ 1.35 (t, 3H)。

IR (cm⁻¹) : 3500 (OH), 1721 (C=O), 1150 (P=O), 1032及935 (P-O)。

MS : m/z 355 [M+1]。

製程C：用於中間物19之烷化之製程

在10°C及氬氣下，將60% NaH (8 mmol, 1.6當量)分批添加至中間物204至212 (5 mmol, 1當量) 於DMSO (10 mL)中之溶液中。然後將之中間物19 (5 mmol)之DMSO (5 mL)溶液添加至懸浮液中及在周圍溫度下將混合物攪拌4小時。反應混合物係然後用NH₄Cl水溶液(50 mL)水解及用AcOEt (2 x 100 mL)萃取。有機相用H₂O (2 x 100 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/AcOEt梯度(90:10至50:50)作為溶離劑來純化。中間物20a-f係以4種非鏡像異構物之混合物之形式獲得。

製程D：胺基及次膦酸官能之去保護

在氬氣及周圍溫度下，將TMSBr (7.92 mL, 60 mmol, 12當量)滴加至中間物20a-f (5 mmol) 於DCM (40 mL)中之溶液中。在周圍溫度下將混合物攪拌16小時及然後在真空中濃縮。將殘餘物溶於MeOH (40 mL)中及在周圍溫度下攪拌20分鐘，接著蒸發至乾。將蒸發物溶解於DCM (20 mL)中，及添加三氟乙酸(44.6 mL, 60 mmol, 12當量)。在周圍溫度下將

反應混合物攪拌10小時及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由逆相層析術使用H₂O/MeCN梯度作為溶離劑來純化。最終產物(實例24至30) (兩性離子或TFA鹽)(2種鏡像異構物之混合物)在凍乾後係以白色固體之形式獲得。

中間物**20a**：3-{3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-1-苄基-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物20a係自中間物19及205開始，根據上文描述之製程C來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.35-7.2 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H)，集中於3.52 (AB, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.45/1.35 (2s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 1.2 (m, 2 H)

實例**24**：3-(3-胺基丙基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例24係自中間物20a開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (m, 5 H)，集中於4.35 (AB, 2 H), 3.75/3.35 (2m, 2 H), 3.5/3.15 (2dd, 2 H), 2.92 (t, 2 H), 2.3/1.8 (2m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.6-1.4 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 327.1478 (327.1473)

元素分析：C=55.38(55.21);H=6.85(7.10);N=8.41(8.58)

中間物**20b**：3-{4[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-苄基-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物20b係自中間物19及204開始，根據上文描述之製程C來獲得。

¹H NMR : (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.30 (m, 5 H), 3.97 (m, 2 H), 3.63-3.43 (dd, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.93-2.33 (m, 2 H), 2.79至2.47 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H), 1.42 (s, 18 H), 1.36 (s, 9 H), 1.21 (t, 3 H), 0.83 (m, 2 H).

IR (cm⁻¹) : 1744, 1711 cm⁻¹ (C=O), 1276 cm⁻¹ (P=O)。

實例25 : 3-(4-胺基丁基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例25係自中間物20b開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.2 (sl, 3 H), 7.3 (m, 5 H), 3.7/3.5 (2*(d, 1+1 H), 3.05/2.4 (2*(m, 1+1 H), 2.75/2.55 (2*(m, 1+1 H), 2.7 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 1.6-1.1 (m, 7 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 341.1628 (341.1630)

元素分析 : C=55.99(56.46);H=7.14(7.40);N=8.13(8.23)

中間物20c : 3-{5-雙(第三丁氧基羰基)胺基}戊基}-1-苄基-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物20c係自中間物19及206開始，根據上文描述之製程C來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.32-7.2 (m, 5 H), 3.99 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H)，集中於3.5 (AB, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.45/1.35 (2s, 27 H), 1.35/1.15 (2m, 4 H), 1.2 (t, 3 H), 0.75 (m, 2 H)

實例26 : 3-(5-胺基戊基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例26係自中間物20c開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (m, 5 H), 集中於4.32 (AB, 2 H), 3.7/3.35 (2m, 2 H), 3.5/3.1 (2dd, 2 H), 2.9 (t, 2 H), 2.2/1.78 (2m, 2 H), 1.95/1.45 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 355.1792 (355.1786)

元素分析 : C=58.04(57.62);H=7.37(7.68);N=7.95(7.90)

中間物**20d** : 1-苄基-3-({6-[雙-第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物20d係自中間物19及211開始，根據上文描述之製程C來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.4-7.25 (m, 6 H), 7.18 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 3.58/3.5 (2d, 2 H), 3-2.6 (m, 4 H), 2.25/2.1 (2m, 2 H), 1.4 (s, 27 H), 1.2 (t, 3 H)

實例27 : 3-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例27係自中間物20d開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.51 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.4-7.25 (m, 5 H), 6.75 (d, 1 H), 集中於4.25 (AB, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 3.4 (dd+m, 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 2.7 (dd, 1 H), 2.6 (dd, 1 H), 2.28/1.85 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 376.1418 (376.1426)

元素分析 : C=57.18(57.60);H=5.82(5.91);N=11.25(11.19)

實例28 : 3-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例28係自中間物19及212開始，根據上文描述之製程C及D而無中間物純化來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (dl, 1 H), 7.4 (m, 5 H), 6.55 (m, 2 H), 4.6/4 (dd, 2 H), 3.9-3.4 (m, 2 H), 3.6/2.75 (dd, 2 H), 3/2.7 (dd, 2 H), 2.3/1.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 376.1428 (376.1426)

元素分析 : C=56.70(57.60);H=5.45(5.91);N=10.87(11.19)

中間物20e : 1-苄基-3-(3-{[雙-(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-苄基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物20e係自中間物19及208開始，根據上文描述之製程C來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.4-7.3 (m, 5 H), 7.15 (t, 1 H), 7.1 (sl, 1 H), 7.05/6.95 (d, 2 H), 4.6 (s, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.7/3.45 (dd, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.9/2.15 (m, 2 H), 2.7/2.55 (dd, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.4 (s, 27 H), 1.2 (t, 3 H)

實例29 : 3-[[3-(胺基甲基)苯基]甲基]-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例29係自中間物20e開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.3 (m, 5 H), 7.3-7.05 (m, 4 H), 4.4/3.95 (dd, 2 H), 4 (dd, 2 H), 3.8-3.3 (m, 2 H), 3.55/2.75 (dd, 2 H), 3/2.7 (dd, 2 H), 2.2/1.8 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 389.1623 (389.1630)

元素分析 : C=61.37(61.85);H=6.30(6.49);N=7.05(7.21)

中間物20f：1-苄基-3-(4-{[雙(第三丁氧基羰基)胺基]甲基})苄基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物20f係自中間物19及209開始，根據上文描述之製程C來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.35 (m, 5 H), 6.99 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 4.6 (s, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.5 (s, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 2.95/2.22 (2*m, 2 H), 2.75/2.49 (2*m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.35 (2*s, 27 H), 1.18 (t, 3 H)

¹³C NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 152, 138, 137, 135, 130, 128, 126, 82, 62, 60, 55.5, 50.5, 48.5, 34, 28, 24.5, 16

實例30：3-[[4-(胺基甲基)苯基]甲基]-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例30係自中間物20f開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.2 (m, 5 H), 7.1/7 (dd, 4 H), 4.3/3.9 (dd, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.7-3.25 (m, 2 H), 3.45/2.65 (dd, 2 H), 2.9/2.65 (dd, 2 H), 2.15/1.75 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 389.1623 (389.1630)

元素分析：C=61.41(61.85);H=6.36(6.49);N=7.40(7.21)

中間物20b：3-{4[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-苄基-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

在氬氣氛下將DMSO (30 mL)及60% NaH (8.48 g, 212 mmol, 1.5當量)連續導入配備機械攪拌之1 L三頸燒瓶內。藉由水浴將該燒瓶維持在周圍溫度。然後在5分鐘內滴加中間物204 (54.6 g, 155 mmol, 1.1當量)於DMSO (25 mL)中之溶液。然後滴加中間物19 (50 g, 141.5 mmol)於

DMSO (120 mL)中之溶液，將溫度維持低於20℃。當添加完成時，然後添加100 mL無水THF以可維持攪拌。3小時後，反應混合物藉由冰-水浴冷卻及藉由添加500 mL飽和NH₄Cl溶液水解。混合物然後用AcOEt (3 x 300 mL)萃取。然後合併有機相，用飽和NaCl溶液(2 x 300 mL)洗及經MgSO₄乾燥，接著在減壓下濃縮。如此獲得之淡黃色殘餘物(92.5 g)然後藉由層析術於矽膠上使用CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH混合物作為溶離劑純化。預期產物(69.3 g, 110.9 mmol)(4種非鏡像異構物之混合物)係以白色固體之形式獲得及產率為78%。

製程E：藉由氫解脫苄基化之製程

中間物**21**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

在周圍溫度及氫氣流下，將中間物20b (73.6 g, 117.8 mmol)、乙醇(1 L)、Pd/C (7.36 g, 10%質量)及37% HCl (7.85 mL, 0.8當量)連續導入2 L燒瓶內。氫氣然後由氫氣氛置換。反應係由LC/MS監測。4小時後，反應完成及經玻璃纖維濾除觸媒。將濾液蒸發至乾以獲得黃色油，將該黃色油溶於AcOEt (400 mL)及10% NaHCO₃溶液(400 mL)中。在傾析後，水相用AcOEt (3 x 100 mL)萃取。合併有機相及然後用飽和NaCl溶液(400 mL)洗，經MgSO₄乾燥及濃縮以產生呈白色固體形式之預期中間物21 (57.6 g, 107.7 mmol)及產率為91%。

¹H NMR : (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.05至3.85 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.1至2.6 (m, 4 H), 2.3 -1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 18 H), 1.40 (s, 9 H), 1.20 (t, 3 H), 1.5-0.9 (m, 4 H)。

IR (cm⁻¹) : 3100-3500 cm⁻¹(OH), 3314 cm⁻¹ (NH), 1712-1693 cm⁻¹

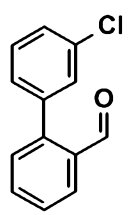
(C=O)。

製程L：藉由鈴木(Suzuki)偶合合成醛Ar₂-Ar₁-CHO之製程

非市售醛係根據下文描述之製程製得：

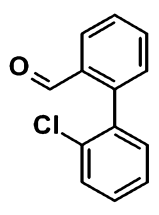
在氬氣及周圍溫度下，將乙醇(500 mL)、硼酸Ar₂-B(OH)₂ (92.7 mmol, 1.2當量)及溴芳基醛或溴雜芳基醛Br-Ar₁-CHO (77.3 mmol)連續導入1 L燒瓶內。用氬氣將溶液脫氣15分鐘。然後單批導入Pd(PPh₃)₄ (1.78 g, 1.55 mmol)及Na₂CO₃ (92.7 mL於H₂O中之2 M溶液，185 mmol, 2.4當量)。添加後，在回流下將反應混合物加熱5小時。然後將混合物蒸發至乾。將殘餘物溶於DCM (1 L)及H₂O (200 mL)中。在傾析後，水相用DCM (200 mL)萃取。合併有機相及然後用飽和NaCl溶液(400 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在減壓下濃縮。殘餘物係然後藉由急速層析術於矽膠上純化。獲得預期產物及產率為59至94%。

中間物213



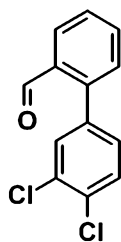
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.77 (td, 1 H), 7.63 (tl, 1 H), 7.54 (dl, 1 H), 7.54/7.4 (2m, 4 H)

中間物214



¹H NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆)δ ppm 9.72 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.65 (t, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.48 (m, 3 H), 7.4 (d, 1 H)

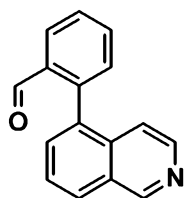
中間物215



$^1\text{H NMR}$: (400/500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 9.91 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H)

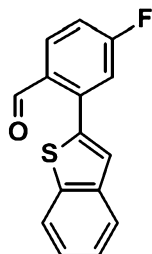
DEI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 250$

中間物216



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 9.59 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H)

中間物217

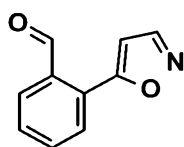


$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.2 (s, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.3 (dd+s, 2 H), 7.2 (td, 1 H)

$^{19}\text{F NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -101.1

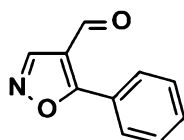
GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 256$

中間物218



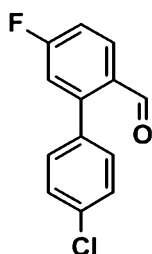
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.8 (d, 1 H), 8 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.85/7.75 (2m, 2 H), 7.05 (d, 1 H)

中間物219



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.05 (s, 1 H), 9.2 (s, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 7.7 (m, 3 H)

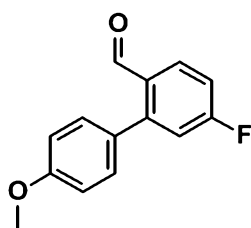
中間物220



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.81 (s, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.58/7.52 (2d, 4 H), 7.46 (td, 1 H), 7.4 (dd, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 234

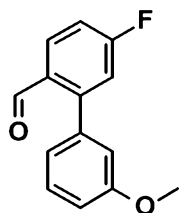
中間物221



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.38 (td, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 3.83 (s, 3 H)

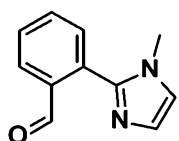
H)

中間物222



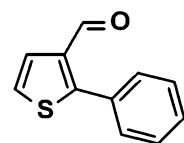
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.08/7.01 (2dl, 2 H), 7.06 (sl, 1 H), 3.82 (s, 3 H)

中間物223



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.78 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 3.68 (s, 3 H)

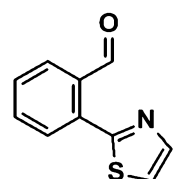
中間物224



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.8 (sl, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 7.5 (d, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺ = 188

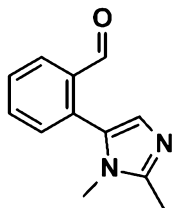
中間物225



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 8.07 (d, 1

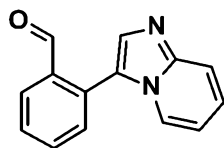
H), 7.99 (d, 1 H), 7.88 (m, 2 H), 7.79/7.67 (2*t, 2 H)

中間物226



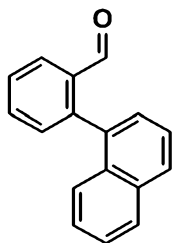
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.8 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.4 (s, 3 H), 2.4 (s, 3 H)

中間物227



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.85 (s, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H)

中間物228

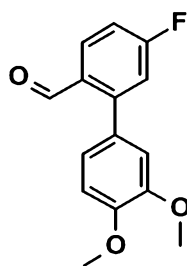


¹H NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.53 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.83 (td, 1 H), 7.71 (tt, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.57 (td, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.49 (td, 1 H), 7.38 (dt, 1 H)

¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 192, 143.5, 135.5, 135,

134, 133, 132, 128.5, 128.5, 128, 128, 127, 127, 126.5, 125.5, 125

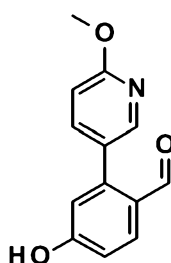
中間物229



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7 (d, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 3.95 (2 s, 6 H)

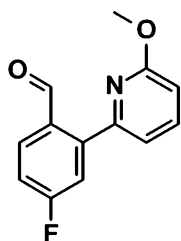
DEI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 260$

中間物230



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 10.8 (sl, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

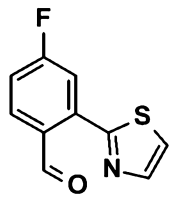
中間物231



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.2 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H)

GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 231$

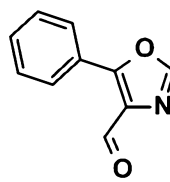
中間物232



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.5 (m, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 8 (m, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.25 (td, 1 H)

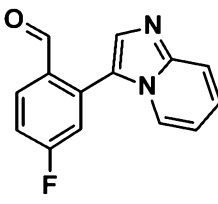
GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 207

中間物233



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H)

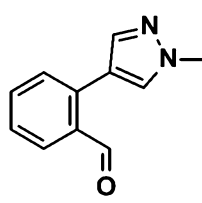
中間物234



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 8.2 (dd, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.3 (m, 3 H), 6.95 (t, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 240

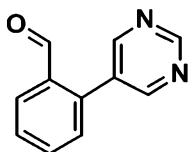
中間物235



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.15 (d, 1 H), 8.05 (s, 1

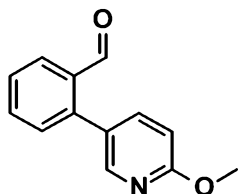
H), 7.86 (dd, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.68 (td, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.46 (td, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

中間物236



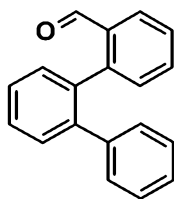
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.91 (s, 2 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.83 (td, 1 H), 7.73 (td, 1 H), 7.58 (dd, 1 H)

中間物237



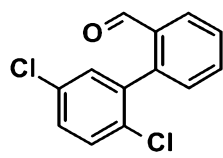
¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.75/7.6 (2*m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

中間物238



¹H NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.57 (t, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.17/7.03 (2*m, 5 H)

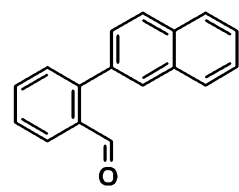
中間物239



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.8 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 250

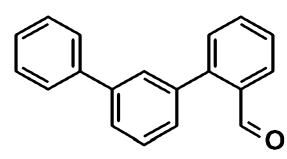
中間物240



¹H NMR : (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.95 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.8 (td, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.62 (td, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.6 (m, 2 H)

¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm 192, 134, 131.5, 129, 128, 128, 128, 128, 127.5, 127

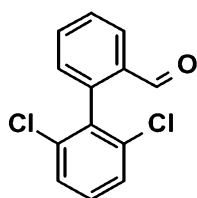
中間物241



¹H NMR : (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.98 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.75 (d, 2 H), 7.72 (t, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.49 (t, 2 H), 7.44 (dt, 1 H), 7.4 (t, 1 H)

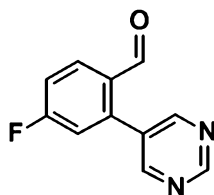
¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm 192, 145.5, 140, 134, 133.5, 131, 129, 129, 128, 128, 128, 127.5, 127, 127, 127

中間物242



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.77 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.82 (td, 1 H), 7.7 (td, 1 H), 7.6 (d, 2 H), 7.5 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H)

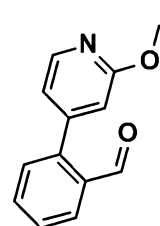
中間物243



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.95 (s, 2 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.55 (m, 2 H)

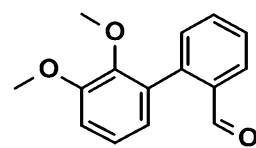
¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm -102.8

中間物244



¹H NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10 (s, 1 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.7 (td, 1 H), 7.55 (td, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4 (s, 3 H)

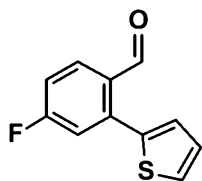
中間物245



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.7 (s, 1 H), 7.9 (dd, 1 H), 7.75 (td, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25-7.15 (m, 2 H), 6.91 (dd,

1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H)

中間物246

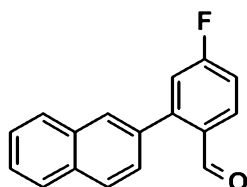


¹H NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.03 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.43 (td, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H)

¹³C NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 190.2, 165, 140.3, 137.3, 131.2, 130.7, 130.6, 129, 128.4, 117.8, 115.9

¹⁹F NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm -103

中間物247

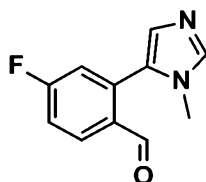


¹H NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.04-8.02 (m, 3 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.61 (td, 2 H), 7.51-7.47 (m, 2 H)

¹³C NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 190.4, 165, 148.3, 131.2, 130.6, 129.5-128.2, 128.2, 127.7, 127.1, 117.9/115.5

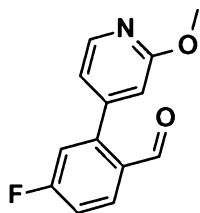
¹⁹F NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm -103.2

中間物248



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.88 (s, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 3.56 (s, 3 H)

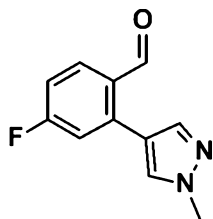
中間物249



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.84 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.5 (td, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

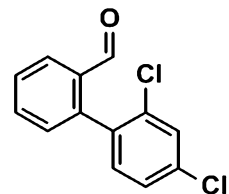
¹⁹F NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -101.2

中間物250



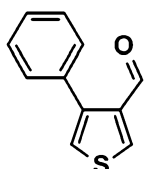
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.1 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.3 (td, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

中間物251



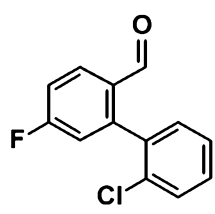
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.79 (td, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.68 (td, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H)

中間物252



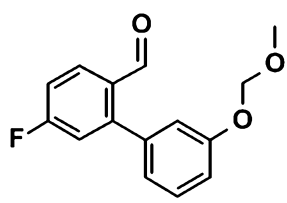
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.84 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.5-7.3 (m, 5 H)

中間物253



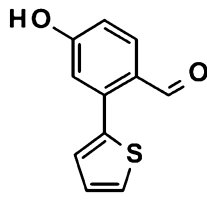
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.32 (dd, 1 H)

中間物254



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.15 (m, 2 H), 7.1 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.4 (s, 3 H)

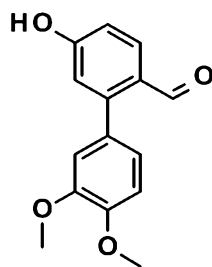
中間物255



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.75 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.9 (s, 1 H)

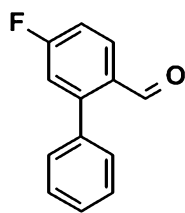
GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 204

中間物256



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.6 (s, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 6.8 (s, 1 H), 3.8 (2s, 6 H)

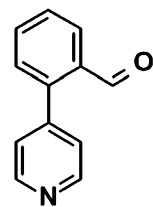
中間物257



¹H NMR : (300 MHz, CDCl3) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.5/7.4 (未解析峰, 5 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.15 (dd, 1 H)

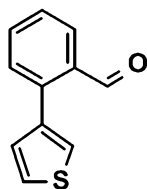
¹⁹F NMR : (300 MHz, CDCl3) δ ppm -103.7

中間物258



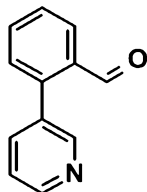
¹H NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10 (s, 1 H), 8.73 (d, 2 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.71 (dt, 1 H), 7.61 (dt, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.35 (d, 2 H)

中間物259



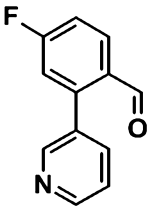
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.1 (d, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.62 (dt, 1 H), 7.48 (2*m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H)

中間物260



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.07 (dl, 1 H), 7.75 (dt, 1 H), 7.7 (tl, 1 H), 7.59 (tl, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.43 (dl, 1 H)

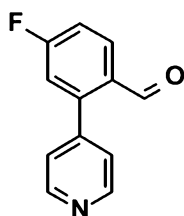
中間物261



¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.9 (d, 1 H), 8.74 (dd, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.47 (ddd, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.15 (dd, 1 H)

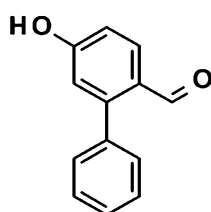
¹⁹F NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -102.6

中間物262



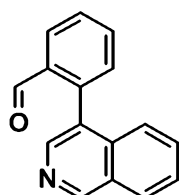
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 8.75 (d, 2 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.27 (td, 1 H), 7.12 (dd, 1 H)

中間物263



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.38 (m, 2 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.85 (df, 1 H), 5.72 (sl, 1 H)

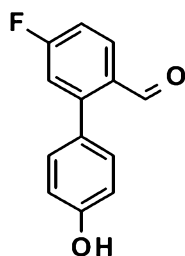
中間物264



$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.68 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 7.75 (dt, 1 H), 7.67 (2*m, 2 H), 7.65 (dt, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H)

GC-EI (70eV) : $[M]^+ = 233.1$

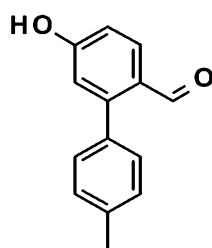
中間物265



¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.12 (td, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 5.3 (s, 1 H)

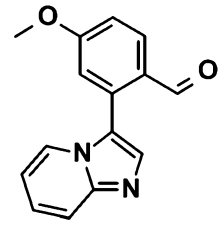
¹⁹F NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -102.4

中間物266



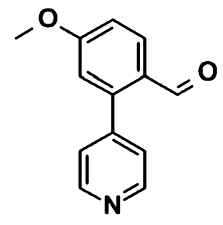
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.65 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.3 (s, 4 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 2.35 (d, 3 H)

中間物267



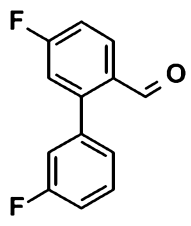
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

中間物268



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.75 (s, 1 H), 8.69 (d, 2 H), 7.97 (d, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.5 (d, 2 H), 7 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

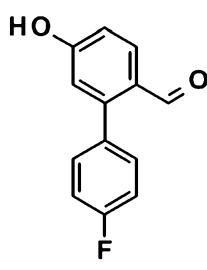
中間物269



¹H NMR : (300/400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.3 (dd, 1 H)

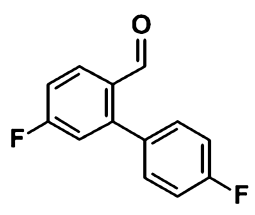
¹⁹F NMR : (300/400 MHz, dmso-d6) δ ppm -103.1, -111.7

中間物270



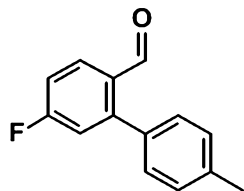
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.75 (sl, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.45 (dd, 2 H), 7.3 (dd, 2 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.75 (d, 1 H)

中間物271



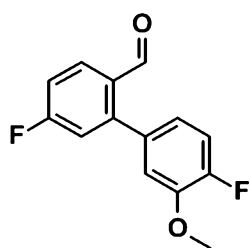
¹H NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.88 (s, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.36 (dd, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 7.19 (dd, 2 H), 7.11 (dd, 1 H)

中間物272



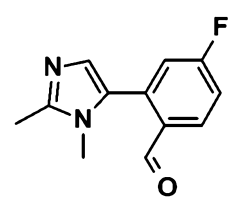
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.28 (dd, 4 H), 7.16 (td, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 2.44 (s, 3 H)

中間物273



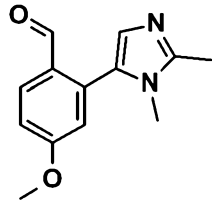
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.48-7.3 (m, 2 H), 7.48-7.3 (m, 2 H), 7 (ddd, 1 H), 3.9 (s, 3 H)
¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -104.4, -135.7

中間物274



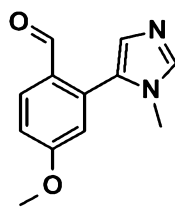
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)
¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -102.9

中間物275



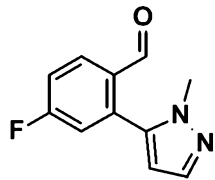
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.7 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 3.4 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)

中間物276



¹H NMR : (300/400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.7 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.8 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H)

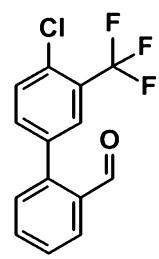
中間物277



¹H NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.85 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm -101.2

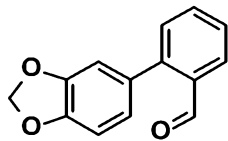
中間物278



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.78 (td, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.67 (tl, 1 H), 7.55 (dd, 1 H)

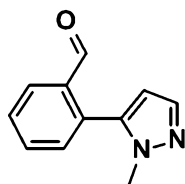
DEI (70eV) : [M]⁺. = 284

中間物279



¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.1 (s, 2 H)

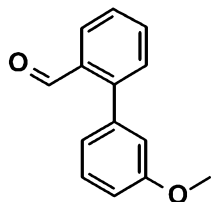
中間物280



¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9.8 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.8 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 3.69 (s, 3 H)

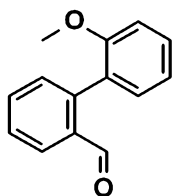
¹³C NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 191, 138, 138, 136, 134, 133, 132, 130, 128, 109, 37

中間物281



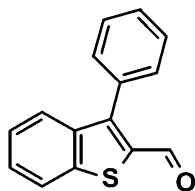
¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9.9 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H)

中間物282



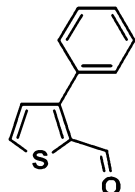
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.73 (t, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 3.69 (s, 3 H)

中間物283



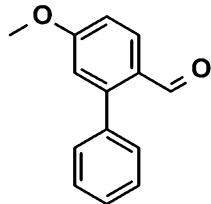
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.86 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.7-7.55 (m, 1 H), 7.7-7.55 (m, 5 H), 7.52 (t, 1 H)

中間物284



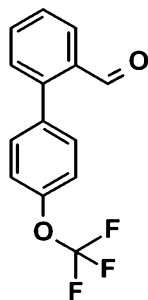
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.82 (d, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.52 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H)

中間物285



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.85 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.5-7.37 (m, 5 H), 7 (dd, 1 H), 6.89 (df, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

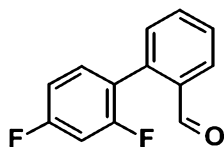
中間物286



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (d, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm -55.59

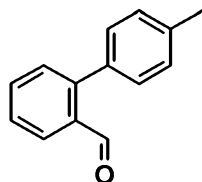
中間物287



¹H NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.9 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.68 (dt, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.31 (dt, 1 H), 7.01 (dt, 1 H), 6.95 (dt, 1 H)

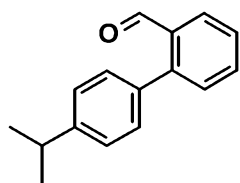
¹⁹F NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm -109/-110

中間物288



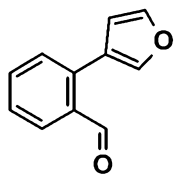
¹H NMR : (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 7.63 (dt, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.29 (s, 4 H), 2.43 (s, 3 H)

中間物289



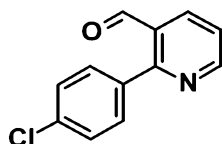
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.32 (2*d, 4 H), 4.48 (t, 1 H), 2.99 (hept., 1 H), 1.31 (d, 6 H)

中間物290



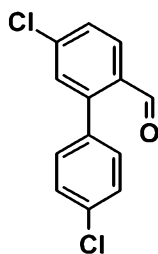
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.27 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.61 (dt, 1 H), 7.55 (2*m, 2 H), 7.46 (2*m, 2 H), 6.59 (dd, 1 H)

中間物291



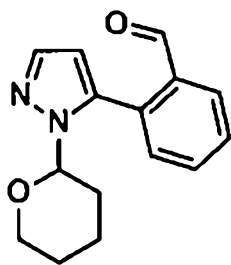
¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.82 (df, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.6 (2*d, 4 H)

中間物292



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.85 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.5 (d, 2 H)

中間物293



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.7 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.8 (td, 1 H), 7.7 (td, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5 (dd, 1 H), 3.8/3.25 (2m, 2 H), 2.25/1.8 (2m, 2 H), 1.9/1.5 (2m, 2 H), 1.4 (m, 2 H)

製程F：用於自中間物21開始之還原胺化之一般製程(中間物22至127之合成)。

在周圍溫度及氬氣流下，將中間物21 (14 g, 26.2 mmol)、無水DCM (280 mL)、醛(中間物213至293)(39.3 mmol, 1.5當量)及MgSO₄ (14 g)連續導入500 mL三頸燒瓶內。攪拌1小時後，分批添加NaBH(OAc)₃ (8.32 g, 39.3 mmol, 1.5當量)及將反應混合物維持在周圍溫度下歷時16小時。反應係藉由LC/MS監測。在微纖維上濾除不溶性組分及用DCM (100 mL)沖洗。濾液然後用水(1 x 200 mL)洗及然後用飽和NaCl溶液(2 x 200 mL)。有機相於MgSO₄上乾燥及在減壓下濃縮。獲得之油係然後藉由急速層析術於矽膠(330 g)上純化以產生中間物22至127。

實例31：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例31係自中間物21開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3.5-3.65 (2m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.4 (m, 1 H), 1.25 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 251.1154 (251.1160)

元素分析：C=42.65(43.20);H=7.23(7.65);N=11.24(11.20)

中間物**22**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(3-氟-4-羥基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物22係自中間物21及3-氟-4-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.0 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.5/3.33 (2*d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 2.85/2.3 (2*m, 2 H), 2.8/2.45 (dd, 2 H), 2-1.6 (m, 4 H), 1.42/1.35 (2*s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.9 (m, 2 H)

實例**32**：3-(4-胺基丁基)-1-[(3-氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例32係自中間物22開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300/400 MHz, D2O) δ ppm 7.24 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 4.32/4.12 (2*d, 2 H), 3.68/3.3 (2*m, 2 H), 3.45/3.07 (2*m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.22/1.78 (2*m, 2 H), 1.92/1.58 (2*m, 2 H), 1.58/1.46 (2*m, 2 H), 1.23/1.1 (2*m, 2 H)

¹⁹F NMR：(300/400 MHz, D2O) δ ppm -135.8

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 375.1455 (375.1480)

元素分析：C=51.71(51.34);H=6.44(6.46);N=7.64(7.48)

中間物**23**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物23係自中間物21及2,4-二氟苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.44 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3-2.6/2.35 (m, 2 H), 3-2.6/2.52 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 2 H), 1.39 (m, 27 H), 1.39 (m, 2 H), 1.2 (m, 3 H), 0.82 (m, 2 H)

實例33 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例33係自中間物23開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm 7.51 (m, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 4.37 (sl, 2 H), 3.69/3.33 (m, 2 H), 3.49/3.19 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.21/1.77 (m, 2 H), 1.95/1.49 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.28/1.14 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 377.1419 (377.1441)

元素分析 : C=50.66(51.06);H=5.79(6.16);N=7.37(7.44)

中間物24 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(3,5-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物24係自中間物21及3,5-二氟-4-羥基-苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.1 (sl, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 4.1-3.8 (m, 2 H), 3.58-3.3 (m, 2 H), 3.58-3.3 (m, 2 H), 3-2.6/2.3 (2*m, 2 H), 3-2.6/2.49 (2*m, 2 H), 2-1.5 (m, 2 H), 2-1.5 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4/1.37 (2*s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 1.1-0.8 (m, 2 H)

實例34 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(3,5-二氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例34係自中間物24開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7.1 (m, 2 H), 4.33/4.12 (2*d, 2 H), 3.69/3.31 (2*dd, 2 H), 3.45/3.09 (2*dd, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.24/1.78 (2*m, 2 H), 1.93/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.47 (2*m, 2 H), 1.25/1.13 (2*m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm -132

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 393.1388 (393.1390)

元素分析 : C=48.74(48.98);H=5.90(5.91);N=7.10(7.14)

中間物25 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[4-(二氟甲基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物25係自中間物21及4-(二氟甲基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.55-7.4 (dd, 4 H), 7 (t, 1 H), 4.1-3.85 (m, 2 H), 3.7-3.5 (dd, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)。

實例35 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[4-(二氟甲基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例35係自中間物25開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.6 (d, 4 H), 6.85 (t, 1 H), 4.5/4.3 (m, 2 H), 3.8-3.65 (m, 1 H), 3.55-3.35 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2-1.75 (m, 2 H), 1.65-1.5 (m, 3 H), 1.3-1.1 (m, 2 H)

^{31}P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26

^{19}F NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm -110

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 391.1583 (391.1598)

元素分析 : C=51.85(52.31);H=6.46(6.45);N=7.04(7.18)

中間物26 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物26係自中間物21及4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10.45 (未解析峰, 1 H), 7.4 (sl, 1 H), 7.34 (dl, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.1-3.85 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.6 (m, 4 H), 1.38 (m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.88 (m, 2 H)

實例36 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例36係自中間物26開始，根據上文描述之製程D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.68 (df, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.38/4.2 (2*d, 2 H), 3.7/3.3 (2*dd, 2 H), 3.45/3.09 (2*dd, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.23/1.77 (2*m, 2 H), 1.93/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.47 (2*m, 2 H), 1.25/1.11 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 425.1453 (425.1453)

元素分析 : C=48.19(48.12);H=5.16(5.70);N=6.72(6.60)

中間物27 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物27係自中間物21及3-氯-5-氟-4-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10.26 (sl, 1 H), 7.12 (sl, 1 H), 7.07 (dl, 1 H), 4.06/3.98 (2quad, 2 H), 3.47 (AB, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3-2.26 (m, 4 H), 1.94 (m, 4 H), 1.41/1.37 (2s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.25/1.21 (2t, 3 H), 0.92 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -131.7

³¹P NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -43

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 693.308 (693.3083)

實例37 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例37係自中間物27開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.3 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 4.31/4.12 (2*d, 2 H), 3.69/3.3 (2*dd, 2 H), 3.45/3.09 (2*dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.24/1.77 (2*m, 2 H), 1.93/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.47 (2*m, 2 H), 1.27/1.13 (2*m, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm -131.6

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 409.1091 (409.1095)

元素分析 : C=47.25(47.01);H=5.75(5.67);N=6.92(6.85)

中間物28 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物28係自中間物21及2,3-二氫苯并呋喃-5-甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.13 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.5 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.55-3.3 (m, 4 H), 3.15 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 1.91 (m, 4 H), 1.39 (m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.87 (m, 2 H)

實例38 : 3-(4-胺基丁基)-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例38係自中間物28開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.34 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.59 (t, 2 H), 4.14/3.68 (dd, 2 H), 3.68/3.28 (m, 2 H), 3.47/3.06 (m, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.22/1.76 (m, 2 H), 1.93/1.47 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.26/1.12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 383.1725 (383.1735)

元素分析 : C=55.92(56.54);H=6.71(7.12);N=7.17(7.33)

中間物29 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-側氧基-3H-1,3-苯并噁唑-6-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物29係自中間物21及3H-1,3-苯并噁唑-甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.55 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.65 (d, 1 H), 3.4 (d, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.05-2.3 (m, 4 H), 2.05-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (3s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 0.9-0.7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 682.3461 (682.3468)

實例39：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-側氧基-3H-1,3-苯并噁唑-6-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例39係自中間物29開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.4 (s, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.45/4.25 (2dd, 2 H), 3.8-3.6 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.65-1.4 (m, 3 H), 1.25/1.1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 398.1455 (398.1480)

元素分析 : C=51.17(51.39);H=5.85(6.09);N=10.49(10.57)

中間物30：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-(1H-苯并咪唑-5-基甲基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物30係自中間物21及1H-苯并咪唑-5-甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12.4 (sl, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.7-7.3 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.72/3.54 (2*d, 2 H), 3.45-3.2 (m, 2 H), 2.97/2.33 (2*m, 2 H), 2.85/2.48 (2*m, 2 H), 2.02-1.85 (m, 2 H), 2.02-1.85 (m, 2 H), 1.39/1.34 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.81 (m, 2 H)

實例40：3-(4-胺基丁基)-1-(1H-苯并咪唑-5-基甲基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例40係自中間物30開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.26 (s, 1 H), 7.77 (df, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 4.53/4.34 (2*d, 2 H), 3.73/3.36 (2*m, 2

H), 3.47/3.12 (2*m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.23/1.78 (2*m, 2 H), 1.91/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/1.45 (2*m, 2 H), 1.18/1.04 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 381.1692 (381.1691)

元素分析 : C=54.46(53.68);H=6.00(6.62);N=14.67(14.73)

中間物31 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(2-氟-4-羥基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物31係自中間物21及2-氟-4-甲氧基-苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.25 (t, 1 H), 6.78 (2*m, 2 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.57/3.46 (2*d, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.93/2.32 (2*m, 2 H), 2.81/2.47 (2*dd, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 1.42/1.36 (2*s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 1-0.75 (m, 2 H)

實例41 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2-氟-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例41係自中間物31開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.21 (t, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 4.19 (dd, 2 H), 3.58/3.19 (m, 2 H), 3.38/3.04 (dd, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 2.1/1.65 (m, 2 H), 1.84/1.5 (m, 2 H), 1.5/1.38 (m, 2 H), 1.17/1.04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 375.1486 (375.1485)

元素分析 : C=51.05(51.34);H=5.28(6.46);N=7.76(7.48)

中間物32 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(6-側氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物32係根據上文描述之製程F開始獲得自中間物21及6-羥基菸鹼醛。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 11.45 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.21 (df, 1 H), 6.31 (d, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.32/3.19 (2*d, 2 H), 2.9/2.28 (2*m, 2 H), 2.8/2.44 (2*dd, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.42/1.38 (2*s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1.1-0.85 (m, 2 H)

實例42 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(6-側氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例42係自中間物32開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 7.74 (dd, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.17 (AB, 2 H), 3.69/3.31 (2m, 2 H), 3.45/3.09 (2m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.24/1.79 (2m, 2 H), 1.94/1.49 (2m, 2 H), 1.61 (五重峰, 2 H), 1.29/1.14 (2m, 2 H)

³¹P NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 25.8

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 358.1537 (358.1531)

元素分析 : C=50.77(50.42);H=6.41(6.77);N=11.96(11.76)

中間物33 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-(1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物33係自中間物21及5-甲醯基苯并呋喃開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.98 (df, 1 H), 7.55 (df, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.91 (df, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H),

3.72/3.51 (2*d, 2 H), 3.4-3.2 (m, 2 H), 2.98/2.35 (2*dd, 2 H), 2.81/2.48 (2*dd, 2 H), 2-1.65 (m, 2 H), 2-1.65 (m, 2 H), 1.4/1.34 (2*s, 27 H), 1.39 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1-0.7 (m, 2 H)

實例43：3-(4-胺基丁基)-1-(1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例43係自中間物33開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D2O) δ ppm 7.79 (df, 1 H), 7.76 (df, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.31/4.5 (2*d, 2 H), 6.91 (df, 1 H), 3.72/3.33 (2*dd, 2 H), 3.49/3.11 (2*dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.23/1.77 (2*m, 2 H), 1.91/1.57 (2*m, 2 H), 1.57/1.45 (2*m, 2 H), 1.2/1.15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 381.1577 (381.1579)

元素分析：C=56.67(56.84);H=6.52(6.62);N=7.42(7.36)

中間物34：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羥基-2-甲基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物34係自中間物21及4-甲氧基-2-甲基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.05 (d, 1 H), 6.75 (df, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.5/3.3 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.9/2.41 (2*m, 2 H), 2.8/2.29 (2*m, 2 H), 2.3 (2*s, 3 H), 2.02-1.79 (未解析峰, 2 H), 2.02-1.79 (未解析峰, 2 H), 1.42/1.36 (2*s, 27 H), 1.32 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例44：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-2-甲基苯基)甲基]-4-側

氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例44係自中間物34開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.25 (d, 1 H), 6.81 (df, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 4.29/4.22 (2*d, 2 H), 3.69/3.32 (2*dd, 2 H), 3.49/3.18 (2*dd, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19/1.75 (2*m, 2 H), 1.94/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.5 (2*m, 2 H), 1.27/1.12 (2*m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 371.1739 (371.1735)

元素分析 : C=54.81(55.13);H=6.88(7.35);N=7.52(7.56)

中間物35 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物35係自中間物21及2-氯-4-氟苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.5 (dd, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 4.1-3.9 (quad., 2 H), 3.65-3.55 (d, 2 H), 3.4-3.3 (m, 2 H), 2.9-2.35 (m, 4 H), 1.9 (m, 4 H), 1.55-1.35 (m, 2 H), 1.4-1.35 (s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 0.85-0.75 (m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 45

¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -112

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 677.3146 (677.3133)

實例45 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例45係自中間物35開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.56 (dd, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.18 (td, 1 H), 4.43 (sl, 2 H), 3.7/3.4 (m, 2 H), 3.5/3.26 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.22/1.78 (m, 2 H), 1.95/1.62 (m, 2 H), 1.62/1.5 (m, 2 H), 1.28/1.12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 393.1149 (393.1146)

元素分析 : C=49.40(48.93);H=5.31(5.90);N=7.17(7.13)

中間物**36** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**36**係自中間物**21**及2-(4-氟苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.5-7.2 (m, 4 H), 7.5-7.2 (m, 4 H), 4.08-3.73 (m, 2 H), 3.52/3.3 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8-2.62/2.33 (2*m, 2 H), 2.8-2.62/2.2 (2*m, 2 H), 1.98-1.63 (m, 2 H), 1.98-1.63 (m, 2 H), 1.4/1.32 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.21/1.18 (2*t, 3 H), 0.9-0.6 (m, 2 H)

實例**46** : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**46**係自中間物**36**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (d, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H), 7.35 (dd, 2 H), 7.24 (dd, 2 H), 4.41/4.29 (dd, 2 H), 3.39/3.1 (2*m, 2 H), 3.19/2.88 (2*m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.09/1.65 (2*m, 2 H), 1.85/1.59 (2*m, 2 H), 1.59/1.35 (2*m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 435.1850 (435.1848)

元素分析：C=60.73(60.82);H=5.96(6.50);N=6.73(6.45)

中間物**37**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2-氟苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**37**係自中間物**21**及2-(2-氟苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.52 (d, 1 H), 7.45/7.42 (t, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.2 (d, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 2 H), 2.67/2.29 (m, 2 H), 2.67/2.13 (m, 2 H), 1.95-1.6 (m, 2 H), 1.95-1.6 (m, 2 H), 1.42 (s, 18 H), 1.38 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例**47**：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**47**係自中間物**37**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.66 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 4.6-4 (未解析峰，2 H), 3.7-2.7 (未解析峰，2 H), 3.7-2.7 (未解析峰，2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.14/1.69 (m, 2 H), 1.87/1.37 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.15/1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 435.1855 (435.1848)

元素分析：C=60.87(60.82);H=6.12(6.50);N=6.42(6.45)

中間物**38**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2,5-二氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**38**係自中間物**21**及2-(2,5-二氯苯基)苯甲醛開始，根據上文描

述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.65-7.1 (m, 7 H), 4.05-3.85 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.8-2.3 (m, 4 H), 2.2-1.65 (m, 4 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8-0.5 (m, 2 H)

實例48 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,5-二氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例48係自中間物38開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.3 (m, 7 H), 4.45/4.21/4.02 (m, 2 H), 3.75/3.1 (2*m, 2 H), 3.75/3.1 (2*m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.2/1.65 (2*m, 2 H), 1.95/1.65 (2*m, 2 H), 1.65/1.15 (2*m, 2 H), 1.45/1.15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 485.1184 (485.1163)

元素分析 : C=54.33(54.44);H=4.99(5.61);N=5.86(5.77)

中間物39 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-(3-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物39係自中間物21及241開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.7 (d, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.4-7.3 (m, 5 H), 3.9 (m, 2 H), 3.6/3.4 (2*d, 2 H), 3.4-3.2 (m, 2 H), 2.85-2.65 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.85-1.6 (m, 3 H), 1.45-1.3 (m, 2 H), 1.4/1.3 (2*s, 27 H), 1.15 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例49 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(3-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例49係自中間物39開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6-7.1 (m, 13 H), 4.25 (d, 1 H), 4.1 (d, 1 H), 3.4-3.2 (m, 1 H), 3.15-2.9 (m, 2 H), 2.75-2.55 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.4 (m, 2 H), 1.25 (m, 1 H), 0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 493.2256 (493.2256)

元素分析 : C=68.08(68.28);H=6.02(6.75);N=5.71(5.69)

中間物40 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物40係自中間物21及240開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.95 (d, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.9 (s, 1 H), 7.55 (m, 4 H), 7.4 (m, 2 H), 7.3 (d, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.65/3.45 (2*d, 2 H), 3.45-3.2 (m, 2 H), 3.3-2.6 (m, 2 H), 2.35 (dd, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.85-1.65 (m, 3 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4/1.3 (2*s, 27 H), 1.15 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例50 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例50係自中間物40開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.9 (d, 1 H), 7.9/7.85 (2*m, 2 H), 7.7 (s, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.3 (m, 2 H), 4.35/4.2 (2dd, 2 H), 3.4-3.2 (m, 1 H), 3.15-2.9 (m, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.7 (dd, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65-1.35 (m, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 0.85 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 467.2090 (467.2099)

元素分析：C=67.58(66.94);H=6.40(6.70);N=5.73(6.00)

中間物**41**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2,6-二氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**41**係自中間物**21**及**242**開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65-7.5 (m, 3 H), 7.5-7.3 (m, 3 H), 7.1 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.25 (2*d, 2 H), 2.85-2.1 (m, 4 H), 2-1.75 (m, 4 H), 1.6-1.15 (m, 2 H), 1.45/1.4 (2*s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 0.95 (m, 2 H)

實例**51**：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,6-二氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**51**係自中間物**41**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (d, 1 H), 7.5/7.2 (m, 3 H), 7.5-7.3 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 3.38/3.21 (2*d, 2 H), 2.82/2.38 (2*dd, 2 H), 2.65/2.22 (2*m, 2 H), 2.45 (t, 2 H), 1.85/1.71 (2*m, 2 H), 1.7/1.35 (2*m, 2 H), 1.32/0.8 (2*m, 2 H), 1.32/0.8 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 485.1169 (485.1163)

元素分析：C=54.71(54.44);H=5.14(5.61);N=5.81(5.77)

中間物**42**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-甲基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**42**係自中間物**21**及甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 3.98 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.49/2.2 (2m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.92 (m, 4 H), 1.5 (m, 2 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.25/1 (2m, 2 H), 1.2 (t, 3 H)

實例52：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-甲基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例52係自中間物42開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 3.7-3.5 (m, 2 H), 3.3 (t, 1 H), 3.2 (dd, 1 H), 3 (t, 2 H), 2.9 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.4/1.25 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 265.1300 (265.1317)

元素分析：C=45.59(45.45);H=7.97(8.01);N=10.61(10.60)

中間物43：3-{4-[雙-(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物43係自中間物21及苯基乙醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.3-7.15 (m, 5 H), 3.98 (m, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.05-2.3 (m, 8 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m+2s, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 1.18/0.9 (2m, 2 H)

實例53：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例53係自中間物43開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.4-7.25 (m, 5 H), 3.7/3.3 (2m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.45 (t, 2 H), 3.1 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 2.2/1.75 (2m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.62 (m, 2 H), 1.5-1.1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 355.1777 (355.1786)

元素分析：C=57.63(57.62);H=7.36(7.68);N=7.90(7.90)

中間物**44**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-戊基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**44**係自中間物**21**及1-戊醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 3.98 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.49/2.25 (2m, 2 H), 1.9 (m, 4 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.45 (m, 4 H), 1.25/1 (2m, 6 H), 1.2 (t, 3 H), 0.85 (t, 3 H)

實例**54**：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-戊基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**54**係自中間物**44**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 3.7-3.5 (m, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 3.15/3 (2m, 5 H), 2.27 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.85-1.6 (m, 5 H), 1.5/1.41 (2m, 2 H), 1.3 (m, 5 H), 0.85 (t, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 321.1923 (321.1943)

元素分析：C=52.77(52.49);H=8.93(9.12);N=9.00(8.74)

中間物**45**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基-丁基]-4-乙氧基-1-(萘-1-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**45**係自中間物**21**及1-萘甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.29 (d, 1 H), 7.9/7.85 (2d, 2 H), 7.6-7.4 (m, 4 H), 3.95 (AB, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.6 (m, 2 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 2.4/2 (2m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.4/1.3 (2s, 27 H), 1.22 (t, 3 H), 1.05/0.75 (2m, 2 H), 0.5/0.2 (2m, 2 H)

實例55：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-(萘-1-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例55係自中間物45開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.9 (m, 3 H), 7.6-7.3 (m, 4 H), 4.55 (s, 2 H), 3.55/3.28 (2m, 2 H), 3.4/3.15 (2dd, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2/1.6 (2m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 1.5-1.25 (m, 3 H), 1/0.9 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 391.1778 (391.1786)

元素分析 : C=61.34(61.53);H=6.58(6.97);N=7.01(7.18)

中間物46：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-(環己基-甲基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物46係自中間物21及環己基甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 4 (m, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.48/2.25 (2m, 2 H), 2.15 (dd, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.65/1.4/0.8 (3m, 10 H), 1.45 (m, 3 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.2 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 1 (m, 1 H)

實例56：3-(4-胺基丁基)-1-(環己基甲基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例56係自中間物46開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3.7/3.25 (2m, 2 H), 3.55/3.15 (2dd, 2 H), 3.1-2.9 (t+2dd, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.85-1.55 (m, 9 H), 1.52/1.41 (2m, 2 H), 1.3/1.1 (m, 4 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 347.2095 (347.2099)

元素分析：C=55.29(55.48);H=9.08(9.02);N=7.95(8.09)

中間物**47**：3-{4-雙[第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-(萘-2-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**47**係自中間物**21**及2-萘甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.9 (m, 3 H), 7.8 (s, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 3.98 (m, 2 H), 3.8 (d, 1 H), 3.6 (m, 3 H), 3.35/3.2 (2m, 2 H), 3.1-2.75 (2m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.05-1.8 (m, 3 H), 1.4-0.7 (m, 4 H), 1.38 (3s, 27 H), 1.22 (t, 3 H)

實例**57**：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-(萘-2-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**57**係自中間物**47**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.95-7.9 (m, 4 H), 7.6-7.5 (m, 3 H), 4.5;4.3 (d, 2*1H H), 3.65 (m, 1 H), 3.45-3.3 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.9-1.7 (m, 2 H), 1.55-1.4 (m, 3 H), 1.15-0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 391.1778 (391.1786)

元素分析：C=61.31(61.53);H=6.56(6.97);N=7.15(7.18)

中間物**48**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(4-氯苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**48**係自中間物**21**及4-氯苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.4 (d, 2 H), 7.31 (d, 2 H),

3.98 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 4 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.22 (2t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

實例58：3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氯苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例58係自中間物48開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5/7.45 (2d, 4 H), 4.41/4.21 (2d, 2 H), 3.7/3.33 (2m, 2 H), 3.45/3.1 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25/1.78 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 375.1242 (375.1240)

元素分析：C=50.89(51.27);H=6.01(6.45);N=7.44(7.47)

中間物49：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物49係自中間物21及4-氟苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.35 (m, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 4 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 0.9/0.8 (2m, 2 H)

實例59：3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例59係自中間物49開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (dd, 2 H), 7.2 (t, 2 H), 4.41/4.21 (2d, 2 H), 3.7/3.31 (2m, 2 H), 3.45/3.1 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2

H), 2.25/1.78 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 359.1532$ (359.1535)

元素分析 : C=53.65(53.63);H=6.20(6.75);N=7.83(7.82)

中間物50 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-(呋喃-2-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物50係自中間物21及2-呋喃甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.62/3.52 (AB, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3/2.65 (m, 2 H), 2.96/2.52 (m, 2 H), 2.7-1.8 (m, 4 H), 1.5/1.46 (m, 30 H), 1.3 (t, 3 H), 1.01 (m, 1 H)

³¹P NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 46.14

實例60 : 3-(4-胺基丁基)-1-(呋喃-2-基甲基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例60係自中間物50開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (sl, 1 H), 6.7 (tf, 1 H), 6.5 (tf, 1 H), 4.45/4.32 (2d, 2 H), 3.7/3.3 (2*m, 2 H), 3.52/3.12 (2*m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.25/1.8 (2*m, 2 H), 1.95/1.5 (2*m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.32/1.2 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 331.1422$ (331.1422)

元素分析 : C=50.48(50.91);H=6.48(7.02);N=8.37(8.48)

中間物51 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧

基-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物51係自中間物21及4-三氟甲基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.71 (d, 2 H), 7.52 (d, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.72/3.51 (2*d, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 1.98 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

實例61 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例61係自中間物51開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.8 (d, 2 H), 7.65 (d, 2 H), 4.5/4.3 (AB, 2 H), 3.7/3.45 (m, 2 H), 3.39/3.11 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.28/1.8 (m, 2 H), 1.95/1.49 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm -62.5

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 24

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 409.1510 (409.1504)

元素分析 : C=49.86(50.00);H=5.32(5.92);N=6.83(6.86)

中間物52 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物52係自中間物21及4-甲氧基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.2 (d, 2 H), 6.9 (d, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.6/3.32 (2*d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 1.9 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

實例62：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例62係自中間物52開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.41 (d, 2 H), 7.02 (d, 2 H)，集中於4.25 (AB, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.7/3.3 (2m, 2 H), 3.45/3.08 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25/1.75 (2m, 2 H), 1.95/1.45 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 371.1712 (371.1730)

元素分析：C=54.93(55.13);H=7.41(7.35);N=7.56(7.56)

中間物**53**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(噻吩-3-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物53係自中間物21及3-噻吩醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.49 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.6/3.49 (AB, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3/2.8 (m, 2 H), 2.8/2.45 (m, 2 H), 1.9 (m, 4 H), 1.4 (m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.95/0.85 (m, 2 H)

³¹P NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 47/45

實例63：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(噻吩-3-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例63係自中間物53開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.61 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 4.42/4.28 (2*d, 2 H), 3.71/3.32 (m, 2 H), 3.48/3.06 (m, 2

H), 2.94 (m, 2 H), 2.25/1.77 (m, 2 H), 1.93/1.46 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.26/1.13 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 347.1182$ (347.1189)

元 素 分 析 :

C=48.14(48.55);H=6.55(6.69);N=7.87(8.09);S=8.65(9.26)

中間物54 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羥基-3-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物54係自中間物21及4-羥基-3-甲氧基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.8 (s, 1 H), 6.8 (df, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.49/3.31 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 1/0.85 (2m, 2 H)

實例64 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-3-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例64係自中間物54開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.09 (m, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 4.3/4.13 (2*d, 2 H), 3.7/3.3 (2*m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.45/3.07 (2*m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.22/1.77 (2*m, 2 H), 1.92/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.48 (2*m, 2 H), 1.23/1.11 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 387.1665$ (387.1685)

元素分析 : C=53.10(52.85);H=7.01(7.04);N=7.30(7.25)

中間物55 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(2-羧基苯基)甲

基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物55係自中間物21及2-甲醯基苯甲酸甲酯開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65 (d, 1 H), 7.5 (t, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 4.05/3.4 (2d, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.8 (2s, 3 H), 3.3/3.2 (2m, 2 H), 3-2.35 (m, 4 H), 2 (m, 1 H), 1.8-1.6 (m, 3 H), 1.4/1.3 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 0.5/0.35 (2m, 2 H)

實例65 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2-羧基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例55係自中間物65開始，根據上文描述之製程D來獲得。

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 385.1504 (385.1523)

元素分析 : C=53.42(53.12);H=6.25(6.56);N=7.40(7.29)

中間物56 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(3-氯-4-羥基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物56係自中間物21及3-氯-4-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.05 (m, 1 H), 7.22 (df, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.5/3.31 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 1.1-0.8 (2m, 2 H)

實例66 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(3-氯-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例66係自中間物56開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.42 (df, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.27/4.07 (2*d, 2 H), 3.62/3.22 (2*m, 2 H), 3.39/3 (2*m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.18/1.7 (2*m, 2 H), 1.85/1.52 (2*m, 2 H), 1.52/1.4 (2*m, 2 H), 1.18/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 391.1189 (391.1189)

元素分析 : C=49.09(49.17);H=6.02(6.19);N=7.18(7.17)

中間物57 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物57係自中間物21及4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.1 (m, 1 H), 7.15 (df, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.5/3.4 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 1.1-0.8 (2m, 2 H)

實例67 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例67係自中間物57開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.44 (df, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.38/4.13 (2*d, 2 H), 3.7/3.31 (2*dd, 2 H), 3.44/3.07 (2*dd, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.23/1.78 (2*m, 2 H), 1.94/1.59 (2*m, 2 H), 1.59/1.46 (2*m, 2 H), 1.21/1.1 (2*m, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm -58.3

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 441.1403$ (441.1402)

元素分析 : C=46.46(46.37);H=4.98(5.49);N=6.42(6.36)

中間物58 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羥基-3,5-二甲基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物58係自中間物21及3,5-二甲基-4-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms o-d6) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 6.8 (s, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.49/3.21 (2d, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2.15 (s, 6 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 0.95-0.82 (2m, 2 H)

實例68 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例68係自中間物58開始，根據上文描述之製程D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D 2O) δ ppm 7.1 (s, 2 H), 4.25-4.1 (d, 2 H), 3.7-3.5 (m, 2 H), 3.25 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.2 (s, 6 H), 2.2/1.75 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.3-1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 385.1889$ (385.1892)

元素分析 : C=55.50(56.24);H=7.07(7.60);N=7.16(7.29)

中間物59 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物59係自中間物21及4-甲醯基吡啶開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.5 (d, 2 H), 7.3 (d, 2 H), 4.1-3.9 (2m, 2 H), 3.65/3.52 (2x2d, 2 H), 3.45 (2m, 2 H), 2.95-2.3 (m, 4 H), 1.98 (m, 4 H), 1.5-1.35 (m+s, 29 H), 1.22 (2t, 3 H), 1.05 (m, 2 H)

實例69 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例69係自中間物59開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.5 (d, 2 H), 8.05 (m, 3 H), 7.3 (d, 2 H), 3.55 (AB, 2 H), 3.05/2.3 (2m, 2 H), 2.7 (m, 3 H), 2.5 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65-1.15 (m, 7 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 342.1577 (342.1582)

元素分析 : C=52.56(52.78);H=6.70(7.09);N=12.22(12.31)

中間物60 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物60係自中間物21及3-甲醯基吡啶開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.5 (d+s, 2 H), 7.7 (2dd, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 4.1-3.9 (2m, 2 H), 3.65/3.52 (2x2d, 2 H), 3.45 (2m, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 1.9 (m, 4 H), 1.4 (m+s, 30 H), 1.22 (2t, 3 H), 0.82 (m, 1 H)

實例70 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例70係自中間物60開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.6 (s+d, 2 H), 8 (dd, 1 H), 7.52

(dd, 1 H), 4.4 (AB, 2 H), 3.7 (m, 1 H), 3.4 (m, 2 H), 3.18 (dd, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.28/1.8 (2m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.21/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 342.1568 (342.1582)

元素分析 : C=52.32(52.78);H=6.66(7.09);N=12.32(12.31)

中間物**61** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物61係自中間物21及2-甲醯基吡啶開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.5 (df, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.42/7.25 (2dd, 2 H), 4.1-3.9 (2m, 2 H), 3.71/3.6 (2AB, 2 H), 3.5-3.35 (m, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2.0-2.9 (m, 4 H), 1.45/1.35 (3s, 27 H), 1.4/1-0.8 (3m, 4 H), 1.22 (2t, 3 H)

實例71 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例71係自中間物61開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.6 (dd, 1 H), 7.91 (t, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H)，集中於4.41 (AB, 2 H), 3.75/3.4 (2m, 2 H), 3.55/3.3 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.3/1.78 (2m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.3/1.2 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 342.1592 (342.1582)

元素分析 : C=52.72(52.78);H=6.92(7.09);N=12.25(12.31)

中間物**63** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-(2-環己基乙基)-

4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物63係自中間物21及2-環己基乙醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 3.98 (m, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.5-2.2 (m, 4 H), 2-0.8 (m, 19 H), 1.9 (m, 2 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.2 (t, 3 H)

實例73 : 3-(4-胺基丁基)-1-(2-環己基乙基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例73係自中間物63開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3.7-3.5 (m, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 3.15 (m, 3 H), 3 (t, 2 H), 2.22/1.8 (2m, 2 H), 2 (m, 1 H), 1.7-0.85 (m, 17 H), 1.65 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 361.2257 (361.2256)

元素分析 : C=56.25(56.65);H=8.92(9.23);N=7.49(7.77)

中間物64 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物64係自中間物21及4-苯基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.69 (2d, 4 H), 7.5-7.3 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3.7/3.45 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.05-2.3 (m, 4 H), 2.05-1.65 (m, 4 H), 1.4 (m+2s, 29 H), 1.22 (2t, 3 H), 1-0.7 (m, 2 H)

實例74 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例74係自中間物64開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.8 (d, 2 H), 7.7 (d, 2 H), 7.55 (d, 2 H), 7.5 (t, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 4.45/4.28 (2d, 2 H), 3.75/3.35 (2m, 2 H), 3.5/3.15 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.25/1.8 (2m, 2 H), 1.95/1.45 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 417.1932 (417.1943)

元素分析 : C=63.25(63.45);H=6.64(7.02);N=6.55(6.73)

中間物65 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(3-苯氧基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物65係自中間物21及3-苯氧基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.38 (2t, 3 H), 7.15 (t, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.95 (sl, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.6/3.45 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.6 (m, 6 H), 1.4 (2s, 27 H), 1.2 (2t, 3 H), 1-0.75 (m, 2 H)

實例75 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯氧基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例75係自中間物65開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5-7.3 (2t, 3 H), 7.2-6.95 (m, 6 H), 集中於4.2 (AB, 2 H), 3.65/3.25 (2m, 2 H), 3.4/3 (2dd, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.19/1.7 (2m, 2 H), 1.88/1.4 (2m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.2-1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 433.1891 (433.1892)

元素分析：C=60.90(61.10);H=6.58(6.76);N=6.34(6.48)

中間物**66**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(3-苯基丙基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物66係自中間物21及3-苯基丙醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.29 (t, 2 H), 7.15 (d+t, 3 H), 3.98 (m, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 2.9-2.2 (m, 4 H), 2.59 (t, 2 H), 2.35 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 7 H), 1.5 (m, 1 H), 1.4 (2s, 27 H), 1.25/1 (2m, 2 H), 1.2 (2t, 3 H)

實例**76**：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(3-苯基丙基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例76係自中間物66開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.38 (t, 2 H), 7.27 (m, 3 H), 3.62/3.28 (2m, 2 H), 3.52 (dd, 1 H), 3.11 (m, 3 H), 3 (td, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 2.25/1.75 (2m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.38/1.22 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 369.195 (369.1943)

元素分析：C=58.46(58.68);H=7.45(7.93);N=7.54(7.60)

中間物**68**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯氧基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物68係自中間物21及4-苯氧基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.4 (t, 2 H), 7.3 (d, 2 H),

7.12 (t, 1 H), 6.98 (2d, 4 H), 3.99 (m, 2 H), 3.6/3.4 (2d, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 2-1.65 (m, 6 H), 1.4 (2s, 27 H), 1.2 (2t, 3 H), 1-0.75 (m, 2 H)

實例78：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯氧基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例78係自中間物68開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.44 (d, 2 H), 7.41 (t, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.08 (d, 2 H), 7.08 (d, 2 H), 4.38/4.21 (2d, 1+1 H), 3.7/3.31 (m+m, 1+1 H), 3.5/3.1 (2d, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.23/1.77 (m+m, 1+1 H), 1.93/1.48 (m+m, 1+1 H), 1.6 (五重峰, 2 H), 1.24/1.13 (m+m, 1+1 H)

¹³C NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 177.6, 158.2, 155.7, 132.1, 130, 124.3, 124.1, 119.3, 118.7, 59.4, 51.6, 50.9, 38.8, 27, 26.6, 24.8, 20

³¹P NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 25

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 433.1884 (433.1892)

元素分析：C=60.77(61.10);H=6.27(6.76);N=6.42(6.48)

實例79：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(2-苯基甲氧基乙基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例79係自中間物21及苄氧基乙醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.42 (m, 5 H), 4.63 (d, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 3.82 (t, 2 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.33 (m, 2 H), 3.26 (m, 1 H), 3.16 (dd, 1 H), 2.92 (t, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H),

1.71 (m, 1 H), 1.61 (五重峰, 2 H), 1.48 (m, 1 H), 1.21 (m, 2 H)

^{31}P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25.6

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 385.1883 (385.1892)

實例80 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-(2-羥基乙基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例80係自實例79開始, 根據上文描述之製程E來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3.9 (m, 2 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.29 (t, 2 H), 3.25 (dd, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 2.29 (m, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.67 (五重峰, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.41 (m, 1 H), 1.29 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 295.1424 (295.1422)

元素分析 : C=44.08(44.90);H=7.66(7.88);N=9.23(9.52)

中間物69 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(3-氯苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物69係自中間物21及3-氯苯甲醛開始, 根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.4-7.2 (m, 4 H), 3.99 (m, 2 H), 3.62/3.43 (AB, 1+1 H), 3.38 (m, 2 H), 2.92/2.36 (m)+(m, 1+1 H), 2.73/2.47 (m)+(m, 1+1 H), 1.96 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 1.37/1.33 (2*(s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 0.81 (m, 2 H)

^{13}C NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 127-130, 152.3, 60.9, 60.6, 54.9, 51.6, 45.6, 28.9, 28.9, 27.6, 24.7, 20.6, 133.2, 81.8/81.1

實例81 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(3-氯苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-

氮雜磷雜環-3-羧酸

實例81係自中間物69開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.52-7.35 (m, 4 H), 集中於4.32 (AB, 2 H), 3.7/3.32 (2m, 2 H), 3.5/3.12 (2dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.25/1.8 (2m, 2 H), 1.95/1.48 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.11 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 375.1256 (375.1240)

元素分析 : C=51.26(51.27);H=6.32(6.45);N=7.43(7.47)

中間物70 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(3-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物70係自中間物21及3-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 7.1 (t, 1 H), 6.7-6.55 (m, 3 H), 3.98 (m, 2 H), 3.52/3.4 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.65 (m, 6 H), 1.4 (2s, 27 H), 1.2 (2t, 3 H), 0.95/0.82 (2m, 2 H)

實例82 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(3-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例82係自中間物70開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.38 (t, 1 H), 7-6.9 (m, 3 H), 集中於4.18 (AB, 2 H), 3.7/3.32 (2m, 2 H), 3.45/3.1 (2dd, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.25/1.8 (2m, 2 H), 1.92/1.48 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 357.1573$ (357.1579)

元素分析 : C=53.22(53.93);H=6.98(7.07);N=7.72(7.86)

中間物71 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物71係自中間物21及4-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms o-d6) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.7 (d, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.49/3.3 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 0.95/0.82 (2m, 2 H)

實例83 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例83係自中間物71開始，根據上文描述之製程D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D 2O) δ ppm 7.38 (d, 2 H), 6.95 (d, 2 H)，集中於4.25 (AB, 2 H), 3.7/3.3 (2m, 2 H), 3.48/3.05 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.21/1.75 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.11 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 357.1572$ (357.1579)

元素分析 : C=53.24(53.93);H=6.89(7.07);N=7.57(7.86)

中間物72 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-(呋喃-3-基甲基)-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物72係自中間物21及3-呋喃甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms o-d6) δ ppm 7.61/7.55 (2sl, 2 H), 6.39

(sl, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.49/3.33 (2d, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 1.05/0.9 (2m, 2 H)

實例84：3-(4-胺基丁基)-1-(呋喃-3-基甲基)-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例84係自中間物72開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.71 (sl, 1 H), 7.59 (sl, 1 H), 6.58 (sl, 1 H)，集中於4.22 (AB, 2 H), 3.7/3.35 (2m, 2 H), 3.55/3.08 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25/1.8 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.31/1.18 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 331.1431 (331.1422)

元素分析：C=50.45(50.91);H=6.72(7.02);N=8.39(8.48)

中間物73：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物73係自中間物21及2-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9.45 (s, 1 H), 7.1 (d+t, 2 H), 6.78 (d+t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.62/3.52 (2d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.42/1.38 (m+2s, 29 H), 1.21 (2t, 3 H), 0.98/0.85 (2m, 2 H)

實例85：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例85係自中間物73開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.39 (t, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 6.95

(d+t, 2 H), 4.28 (AB, 2 H), 3.65/3.28 (2m, 2 H), 3.52/3.2 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.2/1.72 (2m, 2 H), 1.98/1.5 (2m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.3/1.18 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 357.1591 (357.1579)

元素分析 : C=53.22(53.93);H=6.97(7.07);N=7.71(7.86)

中間物**74** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-羥基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**74**係自中間物**21**及2-(4-羥基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.45 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.3 (td, 2 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 6.81 (d, 2 H), 3.93 (quad., 2 H), 3.54/3.36 (d, 2 H), 3.28 (t, 2 H), 2.85-2.15 (m, 2 H), 2.85-2.15 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.47-1.3 (s, 27 H), 1.47-1.3 (s, 2 H), 1.17 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 45.3

實例**86** : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(4-羥基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**86**係自中間物**74**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.56 (dd, 1 H), 7.55-7.45 (2td, 2 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7 (d, 2 H), 4.36 (dd, 2 H), 3.35/3.1 (2m, 2 H), 3.2/2.85 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.05/1.65 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2-0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 433.1893 (433.1892)

元素分析：C=61.11(61.10);H=6.10(6.76);N=6.68(6.48)

中間物**75**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**75**係自中間物**21**及3-苯基-1H-吡唑-4-吡咯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13-12.5 (m, 1 H), 7.9-7.3 (m, 6 H), 4.05-3.9 (m, 2 H), 3.45 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3.1-2.2 (m, 6 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 1-0.7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 691.3829 (691.3835)

實例**87**：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**87**係自中間物**75**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.95 (sl, 1 H), 7.6-7.5 (m, 5 H), 4.45 (dd, 2 H), 3.55/3.15 (2m, 2 H), 3.05/2.7 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.2/1.7 (m, 2 H), 1.8/1.25 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 0.95/0.7 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 407.1865 (407.1848)

元素分析：C=55.99(56.15);H=6.40(6.70);N=13.79(13.79)

中間物**76**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**76**係自中間物**21**及2-(4-甲氧基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.47 (d, 1 H), 7.32 (m, 2 H),

7.27 (d, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.54/3.37 (2*d, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.74/2.22 (m, 2 H), 2.74/2.33 (m, 2 H), 1.95-1.75 (m, 2 H), 1.95-1.75 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.37 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例88：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例88係自中間物76開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.59 (dd, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.1 (d, 2 H), 4.44/4.29 (2*d, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.19/2.94 (m, 2 H), 3.19/2.84 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.08/1.65 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.13/1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 447.2046 (447.2048)

元素分析：C=62.04(61.87);H=6.38(7.00);N=6.05(6.27)

中間物77：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物77係自中間物21及4-苯基-1H-吡啶-3-吡咯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13-12.5 (m, 1 H), 8 (m, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.35 (t, 2 H), 7.2 (t, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.8-3.35 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.15-2.3 (m, 4 H), 2.1-1.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4-1.2 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例89：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯基-1H-吡啶-3-

基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例89係自中間物77開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.9 (s, 1 H), 7.55-7.35 (m, 5 H), 4.65-4.4 (dd, 2 H), 3.55/3.15 (2m, 2 H), 3.15/2.9 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.15/1.65 (2m, 2 H), 1.8/1.25 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 0.95/0.75 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 407.1844 (407.1848)

元素分析 : C=56.58(56.15);H=6.24(6.70);N=13.79(13.79)

中間物78 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(5-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物78係自中間物21及5-苯基-1,3-噁唑-4-羧基甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.68 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3.05/2.5 (2m, 2 H), 2.95/2.65 (2m, 2 H), 2.05-1.7 (m, 4 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.25 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H), 0.9 (m, 2 H)

實例90 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(5-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例90係自中間物78開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.6-7.5 (m, 3 H), 4.55 (dd, 2 H), 3.65/3.3 (2m, 2 H), 3.4/3.1 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.2/1.71 (2m, 2 H), 1.9/1.35 (2m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.05/0.95 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 408.1689$ (408.1688)

元素分析 : C=55.52(56.02);H=6.16(6.43);N=10.20(10.31)

中間物**79** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(1,2-噁唑-5-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物79係自中間物21及218開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.6 (d, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.55-7.4 (m, 3 H), 6.75 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.85/3.5 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.95/2.4 (2m, 2 H), 2.8/2.55 (2m, 2 H), 2.1-1.6 (2m, 4 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.22 (t, 3 H), 0.9-0.5 (m, 2 H)

實例91 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(1,2-噁唑-5-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例91係自中間物79開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.55 (d, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.65-7.55 (m, 3 H), 6.85 (d, 1 H), 4.7/4.4 (dd, 2 H), 3.85/3.2 (2m, 2 H), 3.5/3.2 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.3/1.8 (2m, 2 H), 1.9/1.45 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 408.1685$ (408.1688)

元素分析 : C=55.14(56.02);H=5.95(6.43);N=10.14(10.31)

中間物**80** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-吡唑-1-基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物80係自中間物21及2-(1H-吡唑-1-基)-苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.04 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H),

7.55-7.35 (m, 4 H), 6.5 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.65/3.35 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8-2.6 (2m, 2 H), 2.4-2.15 (2m, 2 H), 2-1.65 (m, 4 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例92：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-1-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例92係自中間物80開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.05 (d, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.7-7.45 (m, 4 H), 6.6 (t, 1 H), 4.25 (dd, 2 H), 3.5/3.1 (2dd, 2 H), 3.35/3.15 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.3/1.8 (2m, 2 H), 1.9/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 407.1869 (407.1848)

元素分析：C=56.00(56.15);H=6.16(6.70);N=13.77(13.79)

中間物81：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-氟-6-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物81係自中間物21及2-氟-6-(4-甲氧基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.4 (d, 2 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.7/2.38 (dd, 2 H), 2.65/2.25 (2*m, 2 H), 2-1.6 (m, 4 H), 1.4 (s, 18 H), 1.34 (s, 9 H), 1.25 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.63/0.5 (2*m, 2 H)

實例93：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-氟-6-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例93係自中間物81開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.54 (m, 1 H), 7.3 (d, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 4.42 (dd, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.46/3.09 (m, 2 H), 3.2/2.9 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.11/1.67 (m, 2 H), 1.87/1.37 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 465.1955 (465.1954)

元素分析 : C=59.31(59.48);H=5.75(6.51);N=6.10(6.03)

中間物82 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(1-甲基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物82係自中間物21及235開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.9 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.4-7.35 (m, 2 H), 7.3-7.2 (m, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.61/3.4 (dd, 2 H), 3.3-3.15 (m, 2 H), 2.9/2.35 (2m, 2 H), 2.8/2.45 (2dd, 2 H), 2.05-1.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.25 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例94 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(1-甲基吡啶-4-基)苯基]-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例94係自中間物82開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (s, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.55-7.35 (m, 4 H), 4.4 (dd, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.6-3.1 (m, 3 H), 3-2.8 (m, 3 H), 2.05/1.7 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 421.2016 (421.2004)

元素分析 : C=56.61(57.13);H=6.36(6.95);N=13.08(13.33)

中間物**83**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物83係自中間物21及236開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.2 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 7.5-7.3 (m, 4 H), 3.93 (m, 2 H), 3.46 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.78-2.6 (2m, 2 H), 2.4 (dd, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2-1.75 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.6 (m, 2 H)

實例**95**：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例95係自中間物83開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 7.7 (m, 1 H), 7.68-7.59 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 4.38 (dd, 2 H), 3.52/3.15 (2m, 2 H), 3.25/2.9 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.85/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 419.1856 (419.1848)

元素分析：C=57.94(57.41);H=6.37(6.50);N=13.40(13.39)

中間物**84**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物84係自中間物21及280開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.56 (dd, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.47 (td, 1 H), 7.39 (td, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.45-3.25 (m, 4 H), 2.8/2.2 (2m, 2 H), 2.7/2.35 (2dd, 2 H), 2-1.75 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3

H), 0.7 (m, 2 H)

實例96：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例96係自中間物84開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.4 (m, 4 H), 7.63 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.2 (dd, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.55-3.05 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.85/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 421.2019 (421.2004)

元素分析：C=57.47(57.13);H=6.44(6.95);N=13.24(13.33)

中間物85：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2-氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物85係自中間物21及214開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.56 (m, 1 H), 7.56/7.49 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.5-3.15 (m, 2 H), 3.5-3.15 (m, 2 H), 2.68/2.1 (m, 2 H), 2.68/2.31 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.42 (s, 18 H), 1.39 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.16 (2*t, 3 H), 0.73 (m, 2 H)

實例97：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例97係自中間物85開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.25 (m, 4 H), 7.7-7.25 (m, 4 H), 4.45-3.9 (m, 2 H), 3.75-3 (m, 2 H), 3.45-2.75 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.15/1.69 (m, 2 H), 1.87/1.38 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 451.1545 (451.1553)$

元素分析 : C=58.81(58.60);H=6.24(6.26);N=6.36(6.21)

中間物86 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-咪唑-1-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物86係自中間物21及2-咪唑-1-基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.81 (t, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.5-7.42 (2m, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.1 (t, 1 H), 4.05-4 (m, 2 H), 3.4 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.9/2.4 (2m, 2 H), 2.68/2.6 (2dd, 2 H), 1.9-1.6 (m, 4 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.21 (t, 3 H), 1-0.65 (2m, 2 H)

實例98 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-咪唑-1-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例98係自中間物86開始，根據上文描述之製程D來獲得。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, D $_2\text{O}$) δ ppm 7.9 (sl, 1 H), 7.7-7.45 (m, 4 H), 7.36 (sl, 1 H), 7.25 (sl, 1 H), 4.25 (dd, 2 H), 3.5-3 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.85/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 407.1852 (407.1848)$

元素分析 : C=56.41(56.15);H=5.89(6.70);N=13.55(13.79)

中間物87 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物87係自中間物21及1-Boc-4(2-甲醯基苯基)哌嗪開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.35 (dd, 1 H), 7.24 (td, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.07 (td, 1 H), 4.1-4 (m, 2 H), 3.58 (dd, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 3.3 (m, 2 H), 2.9-2.5 (m, 8 H), 1.9 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.4 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 1.35 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H), 0.85 (m, 2 H)

實例99 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例99係自中間物87開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm 7.6-7.25 (m, 4 H), 4.3 (dd, 2 H), 3.75-3.05 (m, 12 H), 2.9 (m, 2 H), 2.2/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3/1.15 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 425.2317 (425.231768)

元素分析 : C=47.64(47.53);H=6.01(6.78);N=11.07(11.09);Br=15.70(15.81)

中間物88 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物88係自中間物21及2-(2-側氧基噁唑啉-3-基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.5-7.3 (m, 4 H), 4.5 (t, 2 H), 4.15-4 (m, 2 H), 4-3.85 (2m, 2 H), 3.5 (dd, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.9-2.5 (m, 4 H), 2-1.7 (m, 4 H), 1.42 (s, 18 H), 1.4 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H), 0.85 (m, 2 H)

實例100：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例100係自中間物88開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.71-7.42 (m, 4 H), 4.64 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.12/4.03 (m, 2 H), 3.65/3.38 (dd, 2 H), 3.46/3.16 (dd, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 2.24/1.76 (m, 2 H), 1.93/1.47 (m, 2 H), 1.6 (t, 2 H), 1.26/1.12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 426.1782 (426.1793)

元素分析：C=53.51(53.64);H=6.34(6.63);N=9.71(9.88)

中間物89：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物89係自中間物21及3-(甲基咪唑-4-基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.7 (s, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.4/7.35 (2t, 2 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.1-4 (m, 2 H), 3.45-3.25 (m, 2 H), 3.4 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 2.95/2.4 (2m, 2 H), 2.85-2.6 (2m, 2 H), 1.95-1.8 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.4 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H), 0.9-0.7 (2m, 2 H)

實例101：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例101係自中間物89開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.8 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.24 (dl, 2 H), 3.43 (s, 3 H),

3.36/3.02 (dd, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.15/1.73 (m, 2 H), 1.9/1.44 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.15 (dl, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 421.1999$ (421.2004)

元素分析 : C=58.05(57.13);H=6.09(6.95);N=13.62(13.33)

中間物**90** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(1-甲基咪唑-2-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物90係自中間物21及223開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.55 (dd, 1 H), 7.45/7.35 (2t, 2 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.5 (dd, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.4 (m, 2 H), 2.95/2.35 (2m, 2 H), 2.7-2.4 (2m, 2 H), 1.85-1.75 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.4 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.85 (m, 2 H)

實例102 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(1-甲基咪唑-2-基)苯基]-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例102係自中間物90開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.5 (m, 4 H), 7.23 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.17 (dd, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.46/3.26 (2m, 2 H), 3.37/3.09 (dd, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.11/1.83 (2m, 2 H), 1.94/1.4 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 421.2013$ (421.2004)

元素分析 : C=57.28(57.13);H=7.10(6.95);N=13.21(13.33)

中間物**91** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物91係自中間物21及221開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.48 (dd, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.16 (td, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.4 (AB, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.66/2.51/2.41 (3m, 4 H), 1.91-1.66 (m, 4 H), 1.41 (s, 18 H), 1.37 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.22 (t, 3 H), 0.88/0.76 (2m, 2 H)

實例103：3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例103係自中間物91開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (dd, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.24 (td, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 4.36 (AB, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.37/3.14 (2m, 2 H), 3.14/2.85 (2m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.09/1.66 (2m, 2 H), 1.88/1.38 (2m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 465.1965 (465.1954)

元素分析：C=59.91(59.48);H=6.23(6.51);N=6.25(6.03)

實例104：3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-羥基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例104係自中間物91開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (dd, 1 H), 7.3 (d, 2 H), 7.25 (td, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.03 (d, 2 H), 4.39 (AB, 2 H), 3.4/3.13 (2m, 2 H), 3.18/2.88 (2m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.12/1.68 (2m, 2 H), 1.89/1.38 (2m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 451.1816 (451.1798)

元素分析：C=58.99(58.66);H=6.33(6.27);N=6.27(6.22)

中間物**92**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-苯基噁吩-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物92係自中間物21及224開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.55-7.34 (m, 5 H), 7.55-7.34 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 3.51 (dd, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 2.88-2.52 (m, 4 H), 1.91 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.38 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.23 (t, 3 H), 0.89 (m, 2 H)

實例105：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-苯基噻吩-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例105係自中間物92開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 7.52 (d, 1 H), 7.4 (m, 5 H), 7.2 (d, 1 H), 4.4-4.25 (m, 2 H), 3.6-3.4 (m, 1 H), 3.2-3.1 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.7 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65-1.5 (m, 3 H), 1.3 (m, 1 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR 及 MS/MS : $[M+H]^+ = 423.1511$ (423.1507)

元 素 分 析 :

C=56.99(56.86);H=6.31(6.44);N=6.79(6.63);S=7.29(7.59)

中間物**93**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯基噁吩-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物93係自中間物21及252開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.53 (d, 2 H), 7.5/7.47 (2d, 2 H), 7.41 (t, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 3.47 (AB, 2 H), 3.32 (m,

2 H), 2.92-2.4 (m, 4 H), 1.94-1.6 (m, 4 H), 1.43/1.41 (2s, 18 H), 1.34 (2s, 9 H), 1.33 (m, 2 H), 1.22 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

實例106：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯基噻吩-3-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例106係自中間物93開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (d, 1 H), 7.45 (m, 5 H), 7.42 (d, 1 H), 4.4-4.3 (2*d, 2 H), 3.45/3.15 (m, 2 H), 3.15/2.75 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.7-1.5 (m, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 423.1503 (423.1507)

元 素 分 析：

C=57.35(56.86);H=6.30(6.44);N=6.53(6.63);S=7.56(7.59)

中間物94：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-(噻吩-2-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物94係自中間物21及2-甲醯基噻吩開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.43 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.77 (AB, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 2.85/2.55 (2m, 2 H), 2.85/2.66 (2m, 2 H), 2-1.7 (m, 4 H), 1.43 (s, 18 H), 1.41 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.24 (t, 3 H), 1.01 (m, 2 H)

實例107：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(噻吩-2-基甲基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例107係自中間物94開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (dl, 1 H), 7.25 (dl, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 4.6/4.5 (d, 2 H), 3.75/3.3 (m, 2 H), 3.6/3.12 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25/1.8 (m, 2 H), 1.95/1.5 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3-1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 347.1205 (347.1194)

元 素 分 析 :

C=48.94(48.55);H=5.79(6.69);N=7.90(8.09);S=9.22(9.26)

中間物**95** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**95**係自中間物**21**及**225**開始，根據上文描述之製程**F**來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 4.45 (m, 3 H), 4.05 (quad., 2 H), 3.45/3.35 (d, 2 H), 3.4/2.5 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.7/2.5 (m, 2 H), 1.8-1.55 (m, 4 H), 1.45-1.35 (m, 2 H), 1.4/1.3 (s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65-0.3 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 708.3453 (708.3447)

實例**108** : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]-甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**108**係自中間物**95**開始，根據上文描述之製程**D**來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.98 (m, 2 H), 7.85 (m, 4 H), 4.6 (d, 1 H), 4.2 (d, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.15 (dd, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 1.55 (m, 3 H), 1.2 (m, 1 H), 1.0 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 424.1443 (424.1459)

元 素 分 析 :

C=54.17(53.89);H=5.57(6.19);N=9.91(9.92);S=7.38(7.57)

中間物**96**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物96係自中間物21及228開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8-7.15 (m, 11 H), 4.05-3.8 (m, 2 H), 3.5-3.3 (m, 2 H), 3.3-3 (dd, 2 H), 2.7-2.1 (m, 4 H), 2-1.5 (m, 4 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 1-0.5 (m, 2 H)

實例**109**：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例109係自中間物96開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 2 H), 7.75-7.3 (m, 9 H), 4.3/4.05 (2*d, 1 H), 3.95/3.8 (2*d, 1 H), 3.55-2.8 (m, 5 H), 2.65 (m, 1 H), 2.2-1.9 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.7-1.4 (m, 3 H), 1.35-0.7 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 467.2109 (467.2099)

元素分析：C=67.08(66.94);H=6.21(6.70);N=5.75(6.00)

中間物**97**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯基噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物97係自中間物21及4-苯基-2-噻吩羧基甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.75 (d, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.39 (t, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 3.8 (AB, 2 H),

3.4 (m, 2 H), 2.95/2.58 (2m, 2 H), 2.89/2.71 (2m, 2 H), 2-1.74 (m, 4 H), 1.43/1.4/1.39/1.37 (5s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.24/1.2 (2t, 3 H), 1.1/1 (2m, 2 H)

實例110：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯基噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例110係自中間物97開始，根據上文描述之製程D獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (s, 1 H), 7.65 (d, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.3 (t, 1 H), 4.6/4.5 (2*d, 2 H), 3.8-3.35 (m, 3 H), 3.1 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.25/1.8 (m, 2 H), 1.95/1.45 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.25-1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 423.151 (423.1507)

元 素 分 析：

C=57.05(56.86);H=6.10(6.44);N=6.67(6.63);S=7.51(7.59)

中間物98：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(2-溴-4-羥基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物98係自中間物21及2-溴-4-甲氧基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.3 (d, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.6-3.5 (d, 2 H), 3.4-3.3 (m, 2 H), 3-2.6 (m, 4 H), 2.9-1.5 (m, 4 H), 1.42/1.35 (s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.22 (t, 3 H), 0.75 (m, 2 H)

³¹P NMR：(300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 47.5

實例111：3-(4-胺基丁基)-1-[(2-溴-4-羥基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧

基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例111係自中間物98開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.38 (d, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 4.4-4.3 (2*d, 2 H), 3.8-3.7 (m, 1 H), 3.6-3.4 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.65-1.5 (m, 3 H), 1.3 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 435.067 (435.0684)

元素分析 : C=44.16(44.15);H=5.06(5.56);N=6.05(6.44)

中間物99 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(4-氯苯基)吡啶-3-基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物99係自中間物21及291開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.58 (m, 1 H), 7.9/7.89 (2dd, 1 H), 7.63/7.61 (2d, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 7.4 (dd, 1 H), 4.04/3.94 (2m, 2 H), 3.56/3.53 (2AB, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.76-2.25 (m, 4 H), 1.95-1.65 (m, 4 H), 1.43/1.41 (2s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.33/1.32 (2s, 9 H), 1.23/1.18 (2t, 3 H), 0.9/0.74 (2m, 2 H)

實例112 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氯苯基)吡啶-3-基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例112係自中間物99開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8.61 (dd, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.56/7.43 (2d, 4 H), 7.55 (dd, 1 H), 4.42 (AB, 2 H), 3.45/3.1 (2m, 2 H), 3.1/2.87 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.65 (2m, 2 H), 1.82/1.33 (2m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.03 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 452.1508$ (452.1505)

元素分析 : C=55.90(55.82);H=6.11(6.02);N=8.95(9.30)

中間物100 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[4-氯-2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物100係自中間物21及292開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.55-7.35 (m, 6 H), 7.25 (s, 1 H), 4.15-4 (m, 2 H), 3.5-3.3 (m, 4 H), 2.95-2.4 (m, 4 H), 1.95-1.6 (m, 6 H), 1.5-1.3 (3t, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 1.15-0.75 (m, 2 H)

實例113 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氯-2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例113係自中間物100開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.58 (d, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 4.33 (dd, 2 H), 3.41/3.1 (2m, 2 H), 3.15/2.85 (dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1/1.65 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 485.1172$ (485.1163)

元素分析 : C=54.57(54.44);H=5.31(5.61);N=5.84(5.77)

中間物101 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-(2-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物101係自中間物21及238開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.6-7 (m, 13 H), 4.15-3.9 (m, 2 H), 3.5-3.3 (m, 2 H), 3.3-2.9 (m, 2 H), 2.75-2.2 (m, 4 H), 1.95-1.65 (m, 4 H), 1.6-1.3 (m, 2 H), 1.45 (3s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 1.2-0.7

(m, 2 H)

實例114：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(2-苯基苯基)苯基]-甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例114係自中間物101開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6-7.1 (m, 13 H), 3.8/3.6/3.55 (2*d, 2 H), 3.3/3 (2*m, 2 H), 3.15/2.6 (2*m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.05/1.6 (2*m, 2 H), 1.8/1.3 (2*m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 493.2273 (493.2256)

元素分析：C=68.12(68.28);H=6.31(6.75);N=5.77(5.69)

中間物102：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物102係自中間物21及2-[3-(三氟甲氧基苯基)]苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.59 (t, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.42 (m, 3 H), 7.28 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.54/3.32 (m, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.1-2.2 (m, 2 H), 3.1-2.2 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 2 H), 1.5-1.3 (m, 27 H), 1.3 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 0.9-0.5 (m, 2 H)

實例115：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例115係自中間物102開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.63 (m, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 4.41/3.2

(2*d, 2 H), 3.43/3.1 (m, 2 H), 3.2/2.84 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.11/1.64 (m, 2 H), 1.86/1.36 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.13/1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 501.1759 (501.1766)

元素分析 : C=54.63(55.20);H=5.24(5.64);N=5.43(5.60)

中間物103 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-苯基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物103係自中間物21及257開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 2.2/2.7 (2*m, 2 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.47 (t, 2 H), 7.4 (t, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.2 (dt, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 4-3.7 (m, 2 H), 3.52/3.32 (2*d, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.7/2.32 (2*m, 2 H), 1.95-1.72 (m, 2 H), 1.95-1.72 (m, 2 H), 1.41/1.35 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.17 (t, 3 H), 0.8-0.6 (m, 2 H)

實例116 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-苯基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例116係自中間物103開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (dd, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H), 7.22 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 4.31 (AB, 2 H), 3.32/3.06 (2m, 2 H), 3.16/2.8 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.05/1.6 (2m, 2 H), 1.82/1.33 (2m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -111.5

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 435.1854 (435.1848)

元素分析 : C=60.79(60.82);H=6.07(6.50);N=6.19(6.45)

中間物104：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羥基-2-苯基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物104係自中間物21及285開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.45-7.32 (m, 5 H), 7.42 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.74 (df, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.46/3.27 (2*d, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 2.75/2.15 (2*m, 2 H), 2.68/2.28 (2*m, 2 H), 1.85-1.65 (m, 2 H), 1.85-1.65 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.41/1.34 (2*s, 27 H), 1.39 (m, 2 H), 1.17 (t, 3 H)

實例117：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-2-苯基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例117係自中間物104開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5-7.25 (m, 5 H), 7.3 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 4.3/4.15 (2*d, 2 H), 3.3/3 (2*m, 2 H), 3.15/2.72 (dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2/1.55 (2*m, 2 H), 1.8/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/1.3 (2*m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 433.1888 (433.1892)

元素分析：C=60.92(61.10);H=6.44(6.76);N=6.43(6.48)

中間物105：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(呋喃-2-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物105係自中間物21及2-(2-呋喃基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.77 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.37/7.31 (2*m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.96

(m, 2 H), 3.84/3.49 (2*d, 2 H), 3.3-3.15 (m, 2 H), 2.95/2.38 (2*m, 2 H), 2.77/2.45 (2*m, 2 H), 2.05-1.6 (m, 2 H), 2.05-1.6 (m, 2 H), 1.4/1.32 (2*s, 27 H), 1.3-1.15 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7-0.48 (4*m, 2 H)

實例118：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(呋喃-2-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例118係自中間物105開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.4 (t, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.63/4.33 (2*d, 2 H), 3.82/3.5 (2*m, 2 H), 3.48/3.18 (dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.26/1.8 (2*m, 2 H), 1.9/1.48 (2*m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 407.1729 (407.1735)

元素分析：C=59.18(59.11);H=6.65(6.70);N=6.86(6.89)

中間物106：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-噻吩-2-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物106係自中間物21及2-(2-噻吩基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.62 (dd, 1 H), 7.46-7.33 (m, 4 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 4.03-3.88 (m, 2 H), 3.65/3.42 (2*d, 2 H), 3.32-3.15 (m, 2 H), 3-2.7/2.4 (2*m, 2 H), 3-2.7/2.4 (2*m, 2 H), 2.05-1.75 (m, 2 H), 2.05-1.75 (m, 2 H), 1.4/1.34 (2*s, 27 H), 1.39 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7-0.45 (m, 2 H)

實例119：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-噻吩-2-基苯基)-甲

基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例119係自中間物106開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 4.52/4.42 (2*d, 2 H), 3.48/3.22 (2*m, 2 H), 3.3/2.98 (dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.13/1.68 (2*m, 2 H), 1.88/1.4 (2*m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 423.1493 (423.1507)

元 素 分 析 :

C=56.66(56.86);H=6.32(6.44);N=6.64(6.63);S=7.48(7.59)

中間物**107** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-4-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物107係自中間物21及258開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.62 (d, 2 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.46-7.37 (m, 2 H), 7.4 (d, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.58/3.38 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.82/2.22 (2*m, 2 H), 2.68/2.37 (2*m, 2 H), 1.85-1.65 (m, 2 H), 1.85-1.65 (m, 2 H), 1.41/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.63 (m, 2 H)

¹³C NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 107, 67, 29/23

實例**120** : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-4-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例120係自中間物107開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.59 (d, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 4.4/4.29 (2*d, 2 H),

3.42/3.09 (2*m, 2 H), 3.18/2.85 (2*m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.08/1.65 (2*m, 2 H), 1.82/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/1.32 (2*m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 418.1891 (418.1895)

元素分析 : C=59.87(60.42);H=6.51(6.76);N=9.86(10.07)

中間物**108** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物108係自中間物21及2-(3-吡啶基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.58 (dd, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.81 (dt, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.55/3.35 (2*d, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.71/2.2 (m, 2 H), 2.71/2.35 (m, 2 H), 1.95-1.7 (m, 2 H), 1.95-1.7 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.64 (m, 2 H)

實例**121** : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例121係自中間物108開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.58 (dd, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.58 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 4.42/4.3 (2*d, 2 H), 3.46/3.11 (m, 2 H), 3.2/2.87 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.11/1.65 (m, 2 H), 1.86/1.36 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 418.1898 (418.1895)

元素分析 : C=60.58(60.42);H=6.51(6.76);N=10.09(10.07)

中間物**109**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物109係自中間物21及2-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.81 (d, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.58/3.34 (2*d, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 2.74/2.36 (m, 2 H), 2.74/2.24 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例122：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例122係自中間物109開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.83 (d, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 4.42/4.28 (2*d, 2 H), 3.42/3.09 (m, 2 H), 3.18/2.84 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.1/1.64 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.13/1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 485.1800 (485.1817)

元素分析：C=56.24(57.02);H=5.26(5.83);N=5.65(5.78)

中間物**110**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(2-環己基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物110係自中間物21及2-環己基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.28/7.17 (2*d, 2 H),

7.22/7.1 (2*m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.5 (s, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 3-2.8/2.28 (2*m, 2 H), 3-2.8/2.5 (2*m, 2 H), 3-2.8 (m, 1 H), 2-1.78 (2*m, 2 H), 1.9-1.65 (m, 2 H), 1.9-1.65 (m, 6 H), 1.45-1.25 (m, 2 H), 1.45-1.25 (m, 4 H), 1.41/1.37 (2*s, 27 H), 1.21 (t, 3 H), 0.85-0.65 (m, 2 H)

實例123：3-(4-胺基丁基)-1-[(2-環己基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例123係自中間物110開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.52-7.4 (m, 2 H), 7.52-7.4/7.3 (2*m, 2 H), 4.4 (t, 2 H), 3.6/3.4 (2*m, 2 H), 3.49/3.24 (2*m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.21/1.75 (2*m, 2 H), 1.95/1.5 (2*m, 2 H), 1.85-1.1 (m, 10 H), 1.85-1.1 (m, 4 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 423.2408 (423.2412)

元素分析：C=62.46(62.54);H=8.23(8.35);N=6.61(6.63)

中間物**111**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物111係自中間物21及1H-吡啶-5-甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13 (sl, 1 H), 8 (s, 1 H), 7.62 (df, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.72/3.52 (2*d, 2 H), 3.4-3.2 (m, 2 H), 2.96/2.32 (2*m, 2 H), 2.83/2.47 (2*m, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 1.39/1.33 (2*s, 27 H), 1.36 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.9-0.7 (m, 2 H)

實例124：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-側氧基-

1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例124係自中間物111開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 4.51/4.32 (2*d, 2 H), 3.64/3.35 (2*m, 2 H), 3.48/3.11 (2*m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 2.25/1.77 (2*m, 2 H), 1.91/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/1.45 (2*m, 2 H), 1.19/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 381.1697 (381.1691)

元素分析 : C=53.27(53.68);H=6.55(6.62);N=14.52(14.73)

中間物112 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-噻吩-3-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物112係自中間物21及259開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.61 (dd, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.44/7.32 (2*m, 4 H), 7.25 (dd, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.6/3.4 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8/2.29 (2*m, 2 H), 2.8/2.4 (2*m, 2 H), 2-1.79 (m, 2 H), 2-1.79 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.4/1.34 (2*s, 27 H), 1.35 (m, 2 H), 1.19 (t, 3 H)

實例125 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-噻吩-3-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例125係自中間物112開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.63-7.43 (m, 2 H), 7.63-7.43 (m, 4 H), 7.19 (dd, 1 H), 4.49/4.34 (2*d, 2 H), 3.39/3.17 (2*m, 2 H), 3.25/2.94 (2*m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.1/1.68 (2*m, 2 H), 1.87/1.59 (2*m, 2 H), 1.59/1.39 (2*m, 2 H), 1.18/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 423.1504$ (423.1507)

元 素 分 析 :

C=57.17(56.86);H=6.48(6.44);N=6.67(6.63);S=7.11(7.59)

中間物**113** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物113係自中間物21及2-(3-氟苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.48 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.23 (m, 3 H), 7.23 (m, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.56/3.36 (2*d, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.73/2.36 (m, 2 H), 2.73/2.23 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.66 (m, 2 H)

實例**126** : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例126係自中間物113開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 4.44/4.31 (2*d, 2 H), 3.43/3.11 (m, 2 H), 3.21/2.86 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.11/1.64 (m, 2 H), 1.86/1.36 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 435.1841$ (435.1848)

元素分析 : C=61.58(60.82);H=5.84(6.50);N=6.51(6.45)

中間物**114** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(5-苯基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物114係自中間物21及219開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.6 (s, 1 H), 7.9 (m, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 4 (m, 2 H), 3.6 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3/2.35 (2m, 2 H), 2.8/2.5 (2dd, 2 H), 2 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.35 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

實例127 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(5-苯基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例127係自中間物114開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 7.75-7.55 (m, 5 H), 4.5 (dd, 2 H), 3.6/3.28 (2m, 2 H), 3.2/2.9 (dd, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.2/1.7 (2m, 2 H), 1.85/1.25 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 0.9/0.7 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 408.1661 (408.1688)

中間物115 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[(5-溴-2-苯基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物115係自中間物21及5-溴-2-苯基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.71 (df, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.45 (t, 2 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.3 (d, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.58/3.35 (2*d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 2.74/2.22 (2*m, 2 H), 2.67/2.34 (2*m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.4/1.35 (2*s, 27 H), 1.17 (t, 3 H), 0.78 (m, 2 H)

實例128 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(5-溴-2-苯基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例128係自中間物115開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.81 (d, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.52 (t, 2 H), 7.49 (t, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 4.4/4.28 (2*d, 2 H), 3.32/2.88 (2*m, 2 H), 3.2/3.1 (2*m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.08/1.67 (2*m, 2 H), 1.88/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.37 (2*m, 2 H), 1.17/1.08 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 495.1041 (495.1048)

元素分析 : C=53.71(53.34);H=5.72(5.70);N=5.89(5.66)

中間物116 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物116係自中間物21及286開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65-7.33 (m, 4 H), 7.65-7.33 (m, 3 H), 7.25 (dd, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.57/3.3 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.23 (2*m, 2 H), 2.72/2.37 (2*m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.4/1.34 (2*s, 24 H), 1.35 (m, 2 H), 1.17 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例129 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例129係自中間物116開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.44 (s, 4 H), 7.4 (m, 1 H), 4.42/4.28 (2*d, 2 H), 3.4/3.12 (2*m, 2 H), 3.2/2.88 (2*m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.1/1.64 (2*m, 2 H), 1.86/1.59 (2*m,

2 H), 1.59/1.38 (2*m, 2 H), 1.15/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 501.1773 (501.1766)

元素分析 : C=55.71(55.20);H=5.27(5.64);N=5.62(5.60)

中間物**117** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物117係自中間物21及271開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.42 (dd, 2 H), 7.29 (t, 2 H), 7.21 (dt, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.49/3.3 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.21 (2*m, 2 H), 2.69/2.34 (2*m, 2 H), 1.95-1.7 (未解析峰, 2 H), 1.95-1.7 (未解析峰, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.41/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H)

實例130 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例130係自中間物117開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.66 (dd, 1 H), 7.38 (dd, 2 H), 7.27 (t, 2 H), 7.25 (df, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 4.39/4.28 (2*d, 2 H), 3.38/3.09 (2*m, 2 H), 3.18/2.87 (2*m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.09/1.68 (2*m, 2 H), 1.86/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.37 (2*m, 2 H), 1.15/1.07 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 453.1741 (453.1754)

元素分析 : C=58.67(58.40);H=5.99(6.01);N=6.46(6.19)

中間物**118** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三

丁酯

中間物118係自中間物21及278開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.9 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.42/7.32 (2m, 3 H), 3.95 (m, 2 H), 3.41 (AB, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.79/2.37 (2m, 2 H), 2.69/2.27 (2m, 2 H), 1.95/1.7 (2m, 2 H), 1.8/1.7 (2m, 2 H), 1.39 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.27 (m, 2 H), 1.19 (t, 3 H), 0.61/0.48 (2m, 2 H)

實例131：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]苯基]-甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例131係自中間物118開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.76 (sl, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.54 (dl, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 4.31 (AB, 2 H), 3.46/3.08 (2m, 2 H), 3.13/2.83 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.11/1.64 (2m, 2 H), 1.83/1.34 (2m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.06 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -62.3

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 519.1442 (519.1427)

元素分析：C=53.40(53.24);H=4.76(5.24);N=5.43(5.40)

中間物119：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(3-氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物119係自中間物21及213開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.52 (t, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.4/7.37 (2td, 2 H), 7.33 (dt, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.53/3.32 (AB, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.76/2.37 (2m, 2 H), 2.7/2.25 (2m, 2

H), 1.95/1.78 (2m, 2 H), 1.82/1.75 (2m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.33 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.66/0.57 (2m, 2 H)

實例132：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例132係自中間物119開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (m, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.5-7.35 (m, 4 H), 7.26 (m, 1 H), 4.33 (AB, 2 H), 3.41/3.09 (2m, 2 H), 3.16/2.81 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.09/1.64 (2m, 2 H), 1.83/1.34 (2m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 451.1556 (451.1553)

元素分析：C=58.91(58.60);H=5.83(6.26);N=6.32(6.21)

中間物120：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物120係自中間物21及288開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.33 (2*m, 2 H), 7.23 (2*d, 4 H), 7.18 (dd, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.54/3.35 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.74/2.2 (2*m, 2 H), 2.74/2.32 (2*m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.95-1.75 (m, 2 H), 1.95-1.75 (m, 2 H), 1.41/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.17 (t, 3 H), 0.71 (m, 2 H)

實例133：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例133係自中間物120開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (dd, 1 H), 7.52/7.5 (2*m, 2

H), 7.39 (dd, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 4.43/4.28 (2*d, 2 H), 3.36/3.1 (2*dd, 2 H), 3.22/2.83 (2*dd, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.09/1.64 (2*m, 2 H), 1.86/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.35 (2*m, 2 H), 1.15/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 431.2103 (431.2099)

元素分析 : C=64.12(64.17);H=7.45(7.26);N=6.50(6.51)

中間物**121** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2,4-二氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物121係自中間物21及251開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.73 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.42/7.35 (m, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 2 H), 2.68/2.12 (m, 2 H), 2.68/2.35 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H), 1.42 (2*s, 18 H), 1.38 (m, 2 H), 1.35 (2*s, 9 H), 1.17 (2*t, 3 H), 0.74 (m, 2 H)

實例134 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,4-二氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例134係自中間物121開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400/500 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.63 (m, 2 H), 7.6-7.5 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.3/7.28 (2*d, 1 H), 4.42/4.19/3.99 (m, 2 H), 3.64/3.41/3.14 (m, 2 H), 3.38/3.12/2.99/2.84 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.14/1.67 (m, 2 H), 1.9/1.4 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.19/1.11 (m, 2 H)

¹³C NMR : (400/500 MHz, D₂O) δ ppm 132.1, 130.6, 129.5, 127.3,

57, 57, 51.8, 38.6, 27, 26.4, 24.5, 20

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 485.1166$ (485.1163)

元素分析 : C=54.26(54.44);H=5.33(5.61);N=5.83(5.77)

中間物122 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(2-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物122係自中間物21及282開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.5 (d, 1 H), 7.4-7.2 (m, 2 H), 7.4-7.2 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.01 (t, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.42 (m, 2 H), 3.34 (dd, 2 H), 2.73/2.23 (m, 2 H), 2.73/2.46 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.47 (s, 18 H), 1.42 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.21 (t, 3 H), 0.96 (m, 2 H)

實例135 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(2-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例135係自中間物122開始，根據上文描述之製程D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.1 (m, 4 H), 7.7-7.1 (m, 4 H), 4.4-3.9 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.7-3 (m, 2 H), 3.25-2.65 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.3-1.3 (m, 2 H), 2.3-1.3 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.3-0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 447.2031$ (447.2048)

元素分析 : C=62.34(61.87);H=6.65(7.00);N=6.46(6.27)

中間物123 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物123係自中間物21及281開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.49 (d, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.86 (sl, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.55/3.37 (2*d, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.74/2.21 (m, 2 H), 2.74/2.33 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.37 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例136 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例136係自中間物123開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 4.43/4.28 (2*d, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.38/3.1 (m, 2 H), 3.2/2.85 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.1/1.64 (m, 2 H), 1.86/1.36 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.13/1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 447.2064 (447.2048)

元素分析 : C=61.90(61.87);H=6.25(7.00);N=6.35(6.27)

中間物124 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[[2-(4-丙-2-基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物124係自中間物21及289開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.33 (2*m, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 7.27 (d, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.6/3.35 (2*d, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.95 (hept., 1 H), 2.73/2.23 (2*m, 2 H), 2.73/2.34 (2*m, 2 H), 1.9-1.75 (m, 2 H), 1.9-1.75 (m, 2 H), 1.41/1.32 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.25 (d, 6 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例137 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(4-丙-2-基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例137係自中間物124開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.61 (dd, 1 H), 7.52 (2*t, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 4.42/4.24 (2*d, 2 H), 3.35/3.11 (2*m, 2 H), 3.22/2.83 (2*m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.09/1.67 (2*m, 2 H), 1.85/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.35 (2*m, 2 H), 1.24 (d, 6 H), 1.15/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 459.2418 (459.2412)

元素分析 : C=65.54(65.49);H=7.39(7.69);N=6.12(6.11)

中間物125 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物125係自中間物21及1H-吡啶-4-甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.93/3.71 (2*d, 2 H), 3.29/3.16 (m, 2 H), 3.03/2.37 (m, 2 H), 2.83/2.52 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.38 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.24/1.1 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 0.65/0.51 (m, 2 H)

實例138 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例138係自中間物125開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 7.71 (dl, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.3 (dl, 1 H), 4.65 (AB, 2 H), 3.71/3.39 (2m, 2 H),

3.56/3.21 (2m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.19/1.74 (2m, 2 H), 1.91/1.45 (2m, 2 H), 1.54 (五重峰, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 381.1707$ (381.1691)

元素分析 : C=53.52(53.68);H=6.73(6.62);N=14.77(14.73)

中間物126 : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[3-(4-氯苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物126係自中間物21及3-(4-氯苯基)吡啶-4-甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.57 (d, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.53 (AB, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.7/2.45 (2m, 2 H), 2.7/2.26 (2m, 2 H), 1.89 (m, 4 H), 1.41 (s, 18 H), 1.41 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.78 (m, 2 H)

實例139 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[3-(4-氯苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例139係自中間物126開始，根據上文描述之製程D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D $_2\text{O}$) δ ppm 8.62 (d, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.38 (d, 2 H), 4.46/4.35 (2*d, 2 H), 3.47/3.12 (2*m, 2 H), 3.17/2.95 (2*m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.15/1.68 (2*m, 2 H), 1.87/1.61 (2*m, 2 H), 1.59/1.38 (2*m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

^{31}P NMR : (400 MHz, D $_2\text{O}$) δ ppm 25.1

^{13}C NMR : (400 MHz, D $_2\text{O}$) δ ppm 147.4, 146.1, 128.3, 126.4, 122.2, 55, 53.2, 49.9, 36, 24.3, 23.9, 22.1, 17.3

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 452.1516$ (452.1505)

元素分析：C=55.97(55.82);H=5.86(6.02);N=9.28(9.30)

中間物**127**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(3-苯基-1-苯并噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物127係自中間物21及283開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.95 (m, 1 H), 7.55 (t, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.45-7.3 (m, 3 H), 7.45-7.3 (m, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.81 (dd, 2 H), 3.42/3.33 (m, 2 H), 2.88/2.53 (m, 2 H), 2.88/2.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.39 (s, 27 H), 1.23 (t, 3 H), 1.14/1.02 (m, 2 H)

實例140：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯基-1-苯并噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例140係自中間物127開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D2O) δ ppm 7.97 (d, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.49 (d, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 4.6/4.51 (dd, 2 H), 3.55/3.18 (m, 2 H), 3.26/2.9 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.18/1.68 (m, 2 H), 1.86/1.34 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 473.1669 (473.1663)

元 素 分 析：

C=61.52(61.00);H=5.76(6.19);N=5.51(5.93);S=6.56(6.79)

實例141：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例141係自中間物21及3-苯基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.79-7.4 (m, 9 H), 4.49 (m, 1 H), 4.29 (d, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.51 (dd, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.58 (未解析峰, 2 H), 1.48 (m, 1 H), 1.21 (m, 1 H), 1.09 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 417.1937 (417.1943)

元素分析 : C=64.07(63.45);H=6.72(7.02);N=6.86(6.73)

實例142 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(4-苯基丁基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例142係自中間物21及4-苯基丁醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.29 (t, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.41 (dd, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.07 (m, 2 H), 3 (m, 1 H), 2.92 (m, 2 H), 2.61 (m, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.75-1.1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 383.2092 (383.2099)

元素分析 : C=59.51(59.67);H=8.12(8.17);N=7.34(7.33)

實例143 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-(5-苯基戊基)-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例143係自中間物21及5-苯基戊醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.33 (t, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.52 (dd, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.1 (m, 3 H), 2.99 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.8-1.6 (未解析)

峰，2 H), 1.8-1.15 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 397.2251 (397.2256)

元素分析：C=61.01(60.59);H=7.98(8.39);N=7.12(7.07)

實例145：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-甲基硫烷基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例145係自中間物21及4-甲醯基大茴香硫醚開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.41/7.37 (2*d, 4 H), 4.38/4.17 (2*d, 2 H), 3.7/3.31 (2*m, 2 H), 3.45/3.09 (2*m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.22/1.78 (2*m, 2 H), 1.92/1.59 (2*m, 2 H), 1.58/1.47 (2*m, 2 H), 1.22/1.1 (2*m, 2 H)

³¹P NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 25.9

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 387.1512 (387.1507)

元 素 分 析：

C=52.52(52.84);H=6.70(7.04);N=7.35(7.25);S=8.34(8.30)

實例146：3-(4-胺基丁基)-1-[(3-羧基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例146係自中間物21及3-甲醯基苯甲酸甲酯根據上文描述之製程F及D開始獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.03 (2*m, 2 H), 7.7 (d, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 4.52/4.3 (2*d, 2 H), 3.75/3.4 (2*m, 2 H), 3.4/3.12 (2*m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.25/1.81 (2*m, 2 H), 1.95/1.58 (2*m, 2 H), 1.62-1.43 (未解析峰，2 H), 1.2/1.1 (2*m, 2 H)

^{31}P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 385.1522 (385.1528)

元素分析 : C=53.60(53.12);H=6.54(6.56);N=7.42(7.29)

實例147 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(4-羧基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例147係自中間物21及4-甲醯基苯甲酸甲酯開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 2 H), 7.6 (d, 2 H), 4.52/4.3 (2*d, 2 H), 3.75/3.4 (2*m, 2 H), 3.45/3.13 (dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.28/1.8 (2*m, 2 H), 1.9/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/1.5 (m, 2 H), 1.2/1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 385.1524 (385.1528)

元素分析 : C=52.66(53.12);H=6.04(6.56);N=7.33(7.29)

實例148 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[4-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例148係自中間物21及4-(二氟甲氧基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 6.83 (t, 1 H), 4.4/4.22 (2*d, 2 H), 3.7/3.32 (dd, 2 H), 3.45/3.1 (dd, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.25/1.78 (2*m, 2 H), 1.9/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.46 (2*m, 2 H), 1.22/1.1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 407.1551 (407.1547)

元素分析 : C=50.33(50.25);H=5.97(6.20);N=7.02(6.89)

實例149：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(1S)-1-苯基乙基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例149係自中間物21及苯乙酮開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (m, 5 H), 4.67 (quad., 1 H), 3.72/3.53 (2*m, 1 H), 3.62/3.41 (2*m, 1 H), 3.29/3.13 (2*m, 1 H), 3.09-2.9 (m, 1 H), 3.09-2.9 (m, 2 H), 2.28/2.11 (2*m, 1 H), 2-1.65 (m, 1 H), 2-1.65 (m, 2 H), 1.7 (2*d, 3 H), 1.7-1.05 (m, 2 H), 1.7-1.05 (m, 2 H)

³¹P NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 26.4/26.2

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 355.1807 (355.1781)

元素分析：C=57.43(57.62);H=7.57(7.68);N=7.96(7.90)

實例150：3-(4-胺基丁基)-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例150係自中間物21及3,4-二氟苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.46-7.22 (m, 3 H), 4.28 (AB, 2 H), 3.69/3.42 (2m, 2 H), 3.34/3.1 (m+dd, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.23/1.77 (2m, 2 H), 1.92/1.46 (2m, 2 H), 1.59 (五重峰, 2 H), 1.22/1.09 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm -135.5

³¹P NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 23

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 377.1416 (377.1441)

元素分析：C=50.40(51.06);H=6.20(6.16);N=7.38(7.44)

實例151：3-(4-胺基丁基)-1-[[3-[(二甲基胺基)甲基]-4-羥基苯基]-甲

基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例151係自中間物21及3-(二甲基胺基甲基)-4-羥基-苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.45 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.35/4.18 (2*d, 2 H), 4.32/4.28 (2*d, 2 H), 3.7/3.3 (2*m, 2 H), 3.44/3.08 (dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.8 (d, 6 H), 2.2/1.75 (2*m, 2 H), 1.9/1.45 (2*m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 414.2155 (414.2157)

元素分析 : C=46.97(47.82);H=5.90(6.31);N=7.67(7.97)

實例152 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2-氟苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例152係自中間物21及2-氟苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 4.41 (sl, 2 H), 3.7/3.35 (2m, 2 H), 3.52/3.21 (2m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.22/1.77 (2m, 2 H), 1.95/1.49 (2m, 2 H), 1.61 (五重峰, 2 H), 1.28/1.14 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -115

³¹P NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 25.6

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 359.1530 (359.1535)

元素分析 : C=53.34(53.63);H=6.46(6.75);N=7.77(7.82)

實例153 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例153係自中間物21及3-氟苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.48 (m, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 4.31 (AB, 2 H), 3.71/3.35 (2m, 2 H), 3.45/3.12 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.24/1.77 (2m, 2 H), 1.93/1.46 (2m, 2 H), 1.58 (五重峰, 2 H), 1.22/1.1 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -112

³¹P NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 22.9

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 359.1536 (359.1535)

元素分析 : C=53.15(53.63);H=6.41(6.75);N=7.83(7.82)

實例154 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例154係自中間物21及2-(Boc-胺基)吡啶-5-羧基甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.97 (d, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 4.18 (AB, 2 H), 3.67/3.29 (2m, 2 H), 3.42/3.05 (2m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.22/1.77 (2m, 2 H), 1.93/1.47 (2m, 2 H), 1.59 (五重峰, 2 H), 1.25/1.11 (2m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 23.2

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 357.1696 (357.1691)

元素分析 : C=51.09(50.56);H=6.51(7.07);N=15.78(15.72)

實例155 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-苯氧基苯基)-甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例155係自中間物21及2-苯氧基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.47 (t, 1 H), 7.41 (t, 2 H), 7.27-7.09 (m, 4 H), 7.05 (d, 2 H), 4.27 (AB, 2 H), 3.68/3.3 (2m, 2 H), 3.46/3.07 (2m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.23/1.76 (2m, 2 H), 1.93/1.46 (2m, 2 H), 1.6 (五重峰, 2 H), 1.15 (m, 2 H)

³¹P NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 25.8

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 433.1894 (433.1892)

元素分析 : C=61.51(61.10);H=6.57(6.76);N=6.61(6.48)

實例156 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例156係自中間物21及2-(4-氯苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6/7.52/7.4 (m, 3 H), 7.52/7.34 (2d, 4 H), 4.35 (AB, 2 H), 3.4/3.1 (2m, 2 H), 3.17/2.86 (2m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.09/1.64 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 451.1559 (451.1553)

元素分析 : C=58.24(58.60);H=5.82(6.26);N=6.48(6.21)

實例157 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2-溴苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例157係自中間物21及2-溴苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (dl, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.45 (tl, 1 H), 7.39 (td, 1 H), 4.44 (AB, 2 H), 3.74/3.43 (2m, 2 H), 3.5/3.28 (2m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.24/1.79 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.26/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 419.0732 (419.0735)

元素分析 : C=45.33(45.84);H=5.29(5.77);N=7.00(6.68)

實例159 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-側氧基-1,3-二氫吡啶-5-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例159係自中間物21及吡啶酮-5-羧基甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.35 (d, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4.35/4.15 (dd, 2 H), 3.7/3.3 (2m, 2 H), 3.6 (dd, 2 H), 3.4/3.1 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.2/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.45 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.3-1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 396.1692 (396.1688)

元素分析 : C=54.70(54.68);H=6.42(6.63);N=10.57(10.63)

實例160 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例160係自中間物21及2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.26 (d, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 4.78/4.36 (2*d, 2 H), 4/3.55 (m, 2 H), 3.44/3.25 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.5 (s, 3 H), 2.31/1.88 (m, 2 H), 1.88/1.49 (m, 2 H), 1.58

(m, 2 H), 1.22/1.02 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 423.1801 (423.1797)

元素分析 : C=53.57(54.02);H=6.25(6.44);N=12.77(13.26)

實例161 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-[2-甲基-5-(三氟甲基)-吡唑-3-基]苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例156係自中間物21及2-[1-甲基-3(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.71 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.3/4.18 (dl, 2 H), 3.53/3.21 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.27/3.03 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.18/1.71 (m, 2 H), 2.18/1.43 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.18/1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 489.1903 (489.1878)

元素分析 : C=51.66(51.64);H=5.61(5.78);N=11.25(11.47)

實例162 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,4-二氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例162係自中間物21及287開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.65 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.1 (2*m, 2 H), 4.45-4 (m, 2 H), 3.7-2.8 (m, 2 H), 3.7-2.8 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.15/1.66 (2*m, 2 H), 1.88/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.38 (2*m, 2 H), 1.15/1.05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 453.1745 (453.1754)

元素分析 : C=58.27(58.40);H=6.09(6.01);N=6.17(6.19)

實例163：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-氟-6-(4-羥基苯基)苯基]-甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例163係自中間物21及2-氟-6-(4-羥基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.52 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 4.41 (dd, 2 H), 3.45/3.09 (m, 2 H), 3.16/2.9 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.09/1.64 (m, 2 H), 1.86/1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 451.1813 (451.1798)

元素分析：C=58.33(58.66);H=5.35(6.27);N=6.49(6.22)

實例164：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(1,3-苯并二噁唑-5-基)苯基]-甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例164係自中間物21及279開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.2-7.9 (s, 3 H), 7.45 (d, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 3.5 (d, 1 H), 3.4 (d, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 2.7 (t, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6-1 (m, 7 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 461.1854 (461.1841)

元素分析：C=60.04(59.99);H=6.06(6.35);N=5.62(6.08)

實例165：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例165係自中間物21及2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛開始，根據上

文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 3.55-3.3 (m, 1 H), 3.3-3.1 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.75-1.5 (m, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 448.1996 (448.2001)

元素分析 : C=59.45(59.05);H=6.75(6.76);N=9.12(9.39)

實例166 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(6-側氧基-1H-吡啶-3-基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例166係自中間物21及237開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7 (dd, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.6-7.3 (2*m, 2 H), 6.7 (d, 1 H), 4.35 (m, 2 H), 3.6-3.4 (m, 1 H), 3.4-3.05 (m, 2 H), 3 (m, 1 H), 2.9 (t, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.25-0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 434.1860 (434.1844)

元素分析 : C=58.86(58.19);H=6.27(6.51);N=9.89(9.69)

實例167 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例167係自中間物21及227開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H),

7.65 (d, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.45/3.1 (2*m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.12/1.55 (2*m, 2 H), 1.8/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/0.95 (2*m, 2 H), 1.28/0.95 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 457.2004 (457.20046)$

元素分析 : C=59.82(60.52);H=5.48(6.40);N=11.98(12.27)

實例168 : 3-(4-胺基丁基)-1-[(2-氯苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例168係自中間物21及2-氯苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm 7.58/7.53 (2*d, 2 H), 7.48/7.4 (2*m, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 3.71/3.41 (2*m, 2 H), 3.51/3.28 (2*m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.22/1.78 (2*m, 2 H), 1.95/1.61 (2*m, 2 H), 1.6/1.49 (2*m, 2 H), 1.28/1.11 (2*m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm -25.5

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 375.1235 (375.1240)$

元素分析 : C=51.58(51.27);H=6.22(6.45);N=7.65(7.47)

實例169 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(1R)-1-苯基乙基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例169係自中間物21及苯乙酮開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm 7.5 (m, 5 H), 4.67 (quad., 1 H), 3.72/3.53 (2*m, 1 H), 3.62/3.41 (2*m, 1 H), 3.29/3.13 (2*m, 1 H), 3.09-

2.9 (m, 1 H), 3.09-2.9 (m, 2 H), 2.28/2.11 (2*m, 1 H), 2-1.65 (m, 1 H),
2-1.65 (m, 2 H), 1.7 (2*d, 3 H), 1.7-1.05 (m, 2 H), 1.7-1.05 (m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26.4/26.2

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 355.1783 (355.1786)

元素分析 : C=58.22(57.62);H=7.85(7.68);N=8.04(7.90)

實例170 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-
1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例170係自中間物21及2-苯基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65-7.3 (m, 6 H), 4.33 (AB, 2 H), 3.43-3 (m, 3 H), 2.92 (dd, 1 H), 2.82 (m, 2 H), 2.06/1.57 (2m, 2 H), 1.83/1.33 (2m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 417.1945 (417.1943)

元素分析 : C=63.68(63.45);H=6.84(7.02);N=6.85(6.73)

實例171 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(呋喃-3-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側
氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例171係自中間物21及290開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.68 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H),
7.58-7.44 (m, 4 H), 6.63 (m, 1 H), 4.49/4.4 (2*d, 2 H), 3.5/3.22 (2*m, 2 H), 3.34/3.01 (2*m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.1/1.68 (2*m, 2 H), 1.69/1.6 (2*m, 2 H), 1.59/1.41 (2*m, 2 H), 1.18/1.08 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 407.1736 (407.1735)

元素分析：C=59.20(59.11);H=7.12(6.70);N=7.00(6.89)

實例172：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(3-羥基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例172係自中間物21及281開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.52 (m, 2 H), 7.39 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.9 (dl, 1 H), 6.85 (sl, 1 H), 4.44/4.29 (d, 2 H), 3.38/3.13 (m, 2 H), 3.2/2.85 (m, 2 H), 3.13/1.36 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.1-1.65 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.13/1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 433.1895 (433.1892)

元素分析：C=61.64(61.10);H=6.51(6.76);N=6.73(6.48)

實例173：3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氯苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例173係自中間物21及220開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.59 (dd, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.23 (td, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 4.3 (AB, 2 H), 3.37/3.06 (2m, 2 H), 3.11/2.81 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.06/1.62 (2m, 2 H), 1.83/1.33 (2m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 469.1470 (469.1459)

元素分析：C=56.07(56.35);H=5.39(5.80);N=6.03(5.97)

實例174：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-丙-2-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例174係自中間物21及2-異丙基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 7.49 (d, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 4.39 (dd, 2 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.5 (dd, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.91 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.47 (m, 1 H), 1.24 (m, 1 H), 1.2/1.18 (2*s, 6 H), 1.1 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 383.2097 (383.2099)

元素分析 : C=59.45(59.67);H=8.00(8.17);N=7.60(7.33)

實例175 : 3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3,4-二氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例175係自中間物21及215開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (d, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 4.34 (AB, 2 H), 3.45/3.07 (2m, 2 H), 3.12/2.83 (2m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.1/1.63 (2m, 2 H), 1.84/1.33 (2m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 485.1158 (485.1163)

元素分析 : C=54.91(54.44);H=5.37(5.61);N=5.35(5.77)

實例176 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯基噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例176係自中間物21及284開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 7.62 (d, 1 H), 7.49 (t, 2 H), 7.44 (t, 1 H), 7.4 (d, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 4.6 (AB, 2 H), 3.52/3.13 (2m, 2 H), 3.13/2.73 (2m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.12/1.66 (2m, 2 H), 1.81/1.26 (2m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 423.1525 (423.1507)

元 素 分 析 :

C=56.76(56.86);H=6.46(6.44);N=7.19(6.63);S=7.30(7.59)

製程G：中間物20b之非鏡像異構物之對掌性分離

中間物128：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-苄基-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

在氬氣氛下向配備機械攪拌之1L三頸燒瓶內連續引入DMSO (30 mL)及60% NaH (6.78 g, 186.6 mmol, 1.6當量)。該燒瓶藉由水浴維持在周圍溫度。然後歷時5分鐘滴加中間物204 (41.1 g, 116.7 mmol, 1.1當量)於DMSO (25 mL)中之溶液。然後滴加中間物19 (37.54 g, 106 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液，將溫度維持低於20℃。該添加實際上會引起反應混合物之顯著加熱及顯著增稠。當添加完成時，然後添加100 mL無水THF以可維持攪拌。3小時後，反應混合物藉由冰-水浴冷卻及藉由添加500 mL飽和NH₄Cl溶液水解。混合物然後用AcOEt (3 x 300 mL)萃取。然後合併有機相，用飽和NaCl溶液(2 x 300 mL)洗及經MgSO₄乾燥，接著在減壓下濃縮，以產生淡黃色固體(69.94 g)，其為4種非鏡像異構物之混合物。中間物20b之4種非鏡像異構物係於2.5 kg (R,R)-Whelk-O-1型對掌性管柱上以每批8 g進行分離，各批需要在下列條件下通過2次。

第1次通過：

將含有中間物20b之4種非鏡像異構物之混合物(8 g粗產物)施加至2.5 kg (R,R)-Whelk-O-1型對掌性管柱(使用DCM/庚烷(55:45) + 10% NEt₃作為移動相)，以分離中間物20b之非鏡像異構物4 (根據自該管柱排出之順序分配之編號)。

第2次通過：

將含有中間物20b之剩餘3種非鏡像異構物之混合物施加至2.5 kg (R,R)-Whelk-O-1型對掌性管柱(使用MTBE + 10% DEA作為移動相)以分離非鏡像異構物2。

注射9次後，然後收集含有中間物20b之非鏡像異構物2及4之溶離份及在減壓下蒸發以產生中間物128 (25.2 g, 40.3 mmol)，其具有(S)構型之四級碳原子，及產率為38%。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.3 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3.6 (d, 1 H), 3.4 (d, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (dd, 1 H), 2.45 (dd, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 1.9 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.38 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (3, 2 H)。

IR (cm⁻¹) : 1760-1680 cm⁻¹ (C=O), 1124 cm⁻¹ (P=O), 1124 cm⁻¹ (C-O-C)。

中間物129 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

在周圍溫度及氬氣流下，將中間物128 (30.35 g, 48.6 mol)、乙醇 (200 mL)、Pd/C (3.03 g, 10質量%)及37% HCl (3 mL, 0.8當量)連續導入500 mL燒瓶內。然後氬氣藉由氬氣氛置換。反應藉由LC/MS監測。4小時後，反應完成及在玻璃纖維上濾除觸媒。將濾液蒸發至乾以獲得黃色油，

將該黃色油溶於AcOEt (200 mL)及10% NaHCO₃溶液(200 mL)中。在傾析後，水相用AcOEt (3 x 100 mL)萃取。合併有機相及然後用飽和NaCl溶液(400 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及濃縮以產生呈白色固體(23.12 g, 43.24 mmol)之形式之中間物129及產率為89%。

¹H NMR : (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.01至3.88 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 2.95-2.68 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 1.92-1.68 (m, 4 H), 1.48 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H), 1.3 (s, 9 H), 1.27/0.97 (2m, 2 H), 1.24/0.97 (2t, 3 H)。

IR (cm⁻¹) : 1715-1692 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O-C)。

實例177 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例177係自中間物128開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.49 (m, 5 H), 4.41/4.21 (2d, 2 H), 3.7/3.32 (2m, 2 H), 3.5/3.1 (2m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.22/1.78 (2m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.22/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 341.1638 (341.1630)

元素分析 : C=56.43(56.46);H=7.33(7.40);N=8.20(8.23)

RP : -45.630 (589 nM,T=20°C,C=1.1)

中間物131 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物131係自中間物129及229開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.5 (dd, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.9 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.8 (2s, 6 H), 3.55 (d, 1 H), 3.35 (d, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 2.85-2.65 (m, 2 H), 2.35 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2-1.75 (m, 4 H), 1.45-1.3 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8-0.6 (m, 2 H)。

實例179 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例179係自中間物131開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 7.6 (dd, 1 H), 7.2 (td, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 4.4/4.25 (2 d, 2 H), 3.8 (2 s, 6 H), 3.35 (m, 1 H), 3.2-2.75 (m, 5 H), 2.05 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.6 (m, 3 H), 1.3 (m, 1 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 495.2056 (495.2060)

元素分析 : C=58.64(58.29);H=6.44(6.52);N=5.72(5.67)

RP : -23.170 (589 nM, T=21°C, C=0.8)

中間物132 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物132係自中間物129及272開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.51 (dd, 1 H), 7.26 (s, 4 H), 7.18 (td, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.42 (AB, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 2.72/2.2 (2m, 2 H), 2.72/2.32 (2m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.9-1.7

(m, 4 H), 1.41 (s, 18 H), 1.37 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例180：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲基苯基)苯基]-甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例180係自中間物132開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.61 (dd, 1 H), 7.36 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 7.23 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 4.41/4.26 (2*d, 2 H), 3.35/3.09 (m, 2 H), 3.17/2.81 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.08/1.64 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.13/1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 449.2005 (449.2005)

元素分析：C=61.57(61.60);H=6.53(6.74);N=6.45(6.25)

RP：-15.640 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物133：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物133係自中間物129及2-苯基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.52-7.2 (m, 9 H), 4.06-3.86 (m, 2 H), 3.55/3.36 (AB, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.71/2.32/2.19 (3m, 4 H), 1.95-1.65 (m, 4 H), 1.42/1.34 (2s, 27 H), 1.37 (m, 2 H), 1.21/1.17 (2t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例181：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例181係自中間物133開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.65-7.3 (m, 9 H), 4.3 (AB, 2 H), 3.43/3 (m, 3 H), 2.92 (dd, 1 H), 2.82 (m, 2 H), 2.06-1.57 (2m, 2 H), 1.83/1.33 (2m, 2 H) 1.57 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 417.1938 (417.1943)

元素分析 : C=62.99(63.45);H=6.45(7.02);N=6.93(6.73)

中間物134 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物134係自中間物129及236開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9.2 (s, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 7.45 (m, 3 H), 7.35 (d, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.55 (d, 1 H), 3.4 (d, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8-2.55 (m, 2 H), 2.45-2.15 (2*m, 2 H), 2.15-1.7 (m, 2 H), 2-1.55 (m, 4 H), 1.5-1.25 (3s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 0.6 (m, 2 H)

實例182 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例182係自中間物134開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 8.82 (s, 2 H), 7.7-7.55 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.4/4.3 (2d, 2 H), 3.6-3.35 (m, 1 H), 3.3-3.1 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (m, 3 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.62-1.45 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.15-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 419.1855 (419.1848)

元素分析 : C=57.01(57.41);H=6.57(6.50);N=13.45(13.39)

RP : -20.520 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物135：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-噻吩-2-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物135係自中間物129及2-(2-噻吩基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.62 (d, 1 H), 7.45-4.3 (m, 4 H), 7.25 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 4.1-3.9 (quad., 2 H), 3.65/3.45 (d, 2 H), 3.4-3.2 (m, 2 H), 2.9-2.7 (m, 2 H), 2.4-2.3 (m, 2 H), 1.9-1.7 (m, 4 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.4/1.35 (2*s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7-0.5 (m, 2 H)

實例183：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-噻吩-2-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例183係自中間物135開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.1 (t, 1 H), 4.5/1.4 (2*d, 2 H), 3.5-3.2 (m, 3 H), 3-2.85 (m, 3 H), 2.15/1.7 (m, 4 H), 1.88 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 423.1505 (423.1507)

元 素 分 析：

C=57.14(56.86);H=6.12(6.44);N=6.61(6.63);S=7.33(7.59)

RP：-18.340 (589 nM, T=20°C, C=0.9)

中間物136：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物136係自中間物129及260開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.59 (dd, 1 H), 8.56 (dd, 1 H), 7.82 (dt, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.48 (ddd, 1 H), 7.42/7.39 (2td, 2 H), 7.27 (dd, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.44 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.7/2.2 (2m, 2 H), 2.7/2.35 (2m, 2 H), 1.95-1.66 (m, 4 H), 1.42 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.63 (m, 2 H)

實例184 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-3-基苯基)-甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例184係自中間物136開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.57 (d, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 4.41/4.29 (dd, 2 H), 3.44/3.12 (dd, 2 H), 3.2/2.86 (dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.1/1.67 (2*m, 2 H), 1.85/1.35 (2*m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 418.1871 (418.1895)

元素分析 : C=60.35(60.42);H=6.74(6.76);N=9.70(10.07)

RP : -20.940 (589 nM, T=28°C, C=0.9)

中間物137 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物137係自中間物129及222開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.51 (dd, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.2 (td, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H),

3.93 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52/3.33 (2*d, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.72/2.21 (m, 2 H), 2.72/2.32 (m, 2 H), 2-1.75 (m, 4 H), 1.4 (s, 18 H), 1.37 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.69 (m, 2 H)

實例185：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例185係自中間物137開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (dd, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.25 (td, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.97 (dl, 1 H), 6.96 (sl, 1 H), 4.41/4.27 (2*d, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.37/3.09 (m, 2 H), 3.16/2.83 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.09/1.66 (m, 2 H), 1.86/1.35 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.13/1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 465.1941 (465.1949)

元素分析：C=59.94(59.48);H=6.44(6.51);N=6.11(6.03)

RP：-19.240 (589 nM, T=20°C, C=0.6)

中間物138：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[3-(4-氯苯基)吡啶-2-基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物138係自中間物129及291開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.55 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.55 (m, 4 H), 7.42 (dd, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.63/3.44 (2*d, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 2.98/2.51 (2*m, 2 H), 2.64/2.36 (2*m, 2 H), 1.91/1.75 (2*m, 2 H), 1.75/1.62 (2*m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.23 (m, 2 H),

1.18 (t, 3 H), 0.59/0.34 (m, 2 H)

實例186：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[3-(4-氯苯基)吡啶-2-基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例186係自中間物138開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.6 (d, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.3 (d, 2 H), 4.4 (m, 2 H), 3.5-3.3 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.3-1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 452.1502 (452.1500)

元素分析：C=55.89(55.82);H=5.56(6.02);N=9.17(9.30)

RP：-5.260 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物139：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物139係自中間物129及221開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.5/3.32 (2*d, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.75/2.21 (2*m, 2 H), 2.72/2.33 (2*m, 2 H), 2-1.78 (未解析峰，2 H), 2-1.78 (未解析峰，2 H), 1.4/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例187：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例187係自中間物139開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.57 (dd, 1 H), 7.3 (d, 2 H), 7.19 (td, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.08 (d, 2 H), 4.32 (AB, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.33/3.07 (2m, 2 H), 3.13/2.8 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.05/1.62 (2m, 2 H), 1.83/1.32 (2m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 465.1960 (465.1954)

元素分析 : C=59.41(59.48);H=6.76(6.51);N=6.09(6.03)

RP : -13.770 (589 nM, T=20°C, C=0.9)

中間物140 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物140係自中間物129及288開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.33 (2*m, 2 H), 7.23 (2*d, 4 H), 7.18 (dd, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.54/3.35 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.74/2.2 (2*m, 2 H), 2.74/2.32 (2*m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.95-1.75 (m, 2 H), 1.95-1.75 (m, 2 H), 1.41/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.17 (t, 3 H), 0.71 (m, 2 H)

實例188 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例188係自中間物140開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6-7.35 (m, 4 H), 7.33/7.22 (2d, 4 H), 4.33 (AB, 2 H), 3.33/3.07 (2m, 2 H), 3.19/2.8 (2m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.06/1.58 (2m, 2 H), 1.82/1.32 (2m, 2 H), 1.57

(m, 2 H), 1.07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 431.2097$ (431.2099)

元素分析 : C=64.03(64.17);H=6.92(7.26);N=6.45(6.51)

RP : -13.150 (589 nM, T=20°C, C=0.9)

中間物**141** : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物141係自中間物129及271開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.42 (dd, 2 H), 7.29 (t, 2 H), 7.21 (td, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.49/3.32 (2*d, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.71/2.2 (2*m, 2 H), 2.7/2.34 (2*m, 2 H), 1.9-1.65 (m, 2 H), 1.9-1.65 (m, 2 H), 1.4/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.67 (m, 2 H)

實例**189** : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例189係自中間物141開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.59 (dd, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.23 (td, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.14 (dd, 1 H), 4.31 (AB, 2 H), 3.36/3.07 (2m, 2 H), 3.16/2.83 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.06/1.58 (2m, 2 H), 1.84/1.33 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -111.4/-114.1

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 453.1750$ (453.1754)

元素分析 : C=58.26(58.40);H=5.79(6.01);N=6.18(6.19)

RP : -17.770 (589 nM, T=20°C, C=1.2)

中間物142 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-吡啶-3-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物142係自中間物129及261開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 8.6 (dd, 1 H), 8.58 (dl, 1 H), 7.84 (dt, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.26 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.42 (AB, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.67/2.2 (2m, 2 H), 2.67/2.35 (2m, 2 H), 1.96-1.62 (m, 4 H), 1.41 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例190 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-吡啶-3-基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例190係自中間物142開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 8.62 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.89 (dt, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.6 (dd, 1 H), 7.34 (td, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 4.35 (AB, 2 H), 3.46/3.12 (2m, 2 H), 3.18/2.87 (2m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.12/1.67 (2m, 2 H), 1.88/1.37 (2m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm -111

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 436.1794 (436.1801)

元素分析 : C=57.69(57.93);H=5.69(6.25);N=9.60(9.65)

RP : -19.680 (589 nM, T=20°C, C=0.7)

中間物143 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-

[(4-甲氧基-2-苯基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物143係自中間物129及285開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.47-7.32 (m, 5 H), 7.35 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 3.92 (quad., 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.47/3.27 (dd, 2 H), 3.32 (t, 2 H), 2.75/2.28 (dd, 2 H), 2.67/2.16 (dd, 2 H), 1.85/1.72 (dd, 2 H), 1.79 (t, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.16 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例191 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-2-苯基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例191係自中間物143開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.54-7.44 (m, 3 H), 7.54-7.44 (m, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.86 (df, 1 H), 4.34/4.19 (2*d, 2 H), 3.33/3.05 (2*m, 2 H), 3.19/2.78 (2*m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.07/1.63 (2*m, 2 H), 1.85/1.35 (2*m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.2-1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 433.1887 (433.1887)

元素分析 : C=60.81(61.10);H=6.31(6.76);N=6.49(6.48)

RP : -39.130 (589 nM, T=20°C, C=0.9)

中間物144 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物144係自中間物129及262開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.65 (m, 2 H), 7.53 (dd, 1

H), 7.44 (m, 2 H), 7.28 (td, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.44 (AB, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.69/2.21 (2m, 2 H), 2.69/2.35 (2m, 2 H), 1.96-1.62 (m, 4 H), 1.41 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.66/0.58 (2m, 2 H)

實例192：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例192係自中間物144開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.63 (d, 2 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.33 (td, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 4.4/4.29 (2*d, 2 H), 3.44/3.08 (m, 2 H), 3.16/2.88 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1/1.65 (m, 2 H), 1.86/1.36 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 436.1804 (436.1801)

元素分析：C=58.11(57.93);H=5.71(6.25);N=9.79(9.65)

RP：-16.250 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物146：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(3-氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物146係自中間物129及213開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.52 (sl, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.45/7.38/7.25 (3m, 4 H), 7.33 (dt, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.53/3.32 (AB, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.76/2.37 (2m, 2 H), 2.7/2.25 (2m, 2 H), 1.95/1.78 (2m, 2 H), 1.82/1.75 (2m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.33 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.66/0.57 (2m, 2 H)

實例194：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例194係自中間物146開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.63-7.23 (m, 8 H), 4.33 (AB, 2 H), 3.42/3.1 (2m, 2 H), 3.17/2.82 (2m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.1/1.63 (2m, 2 H), 1.84/1.34 (2m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 451.1539 (451.1548)

元素分析：C=58.76(58.60);H=6.46(6.26);N=6.38(6.21)

RP：-15.780 (589 nM, T=20°C, C=1.2)

中間物147：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[4-氯-2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物147係中間物129及292開始，根據上文描述之製程F來獲得自。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.52 (d, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.5/3.33 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8-2.6 (2m, 2 H), 2.35 (dd, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2-1.7 (m, 4 H), 1.41 (s, 18 H), 1.4-1.3 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例195：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氯-2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例195係自中間物147開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.55-7.5 (2d, 2 H), 7.5 (d, 2 H),

7.4 (d, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 4.3 (dd, 2 H), 3.35/3.05 (2m, 2 H), 3.15/2.8 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.05/1.65 (2m, 2 H), 1.8/1.3 (2m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 485.1162$ (485.1163)

元素分析 : C=55.11(54.44);H=5.26(5.61);N=5.87(5.77)

RP : -17.410 (589 nM, T=19°C, C=1.0)

中間物**148** : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物148係自中間物129及237開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 8.1 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.5-7.2 (m, 4 H), 6.9 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 3.9 (m, 2 H), 3.55/3.35 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.75/2.2 (2m, 2 H), 2.7/2.35 (2dd, 2 H), 1.9/1.8 (2m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例**196** : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例196係自中間物148開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm 8.05 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 4.3 (dd, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.45/3.15 (2m, 2 H), 3.2/2.85 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.8/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 448.2009$ (448.2001)

元素分析：C=58.81(59.05);H=6.79(6.76);N=9.31(9.39)

RP：-11.510 (589 nM, T=19°C, C=0.9)

中間物149：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物149係自中間物129及2-(4-氟苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.47 (dd, 1 H), 7.39/7.33 (2*m, 2 H), 7.39 (dd, 2 H), 7.27 (t, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.52/3.34 (2*d, 2 H), 3.38-3.22 (m, 2 H), 2.75/2.21 (2*m, 2 H), 2.7/2.35 (2*m, 2 H), 1.98-1.72 (m, 2 H), 1.98-1.72 (m, 2 H), 1.41/1.34 (2*s, 27 H), 1.37 (m, 2 H), 1.19 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例197：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例197係自中間物149開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D2O) δ ppm 7.6 (d, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H), 7.35 (dd, 2 H), 7.24 (dd, 2 H), 4.41/4.29 (dd, 2 H), 3.39/3.1 (2*m, 2 H), 3.19/2.88 (2*m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.09/1.65 (2*m, 2 H), 1.85/1.59 (2*m, 2 H), 1.59/1.35 (2*m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 435.1843 (435.1843)

元素分析：C=60.70(60.82);H=6.56(6.50);N=6.49(6.45)

RP：-23.350 (589 nM, T=20°C, C=0.7)

中間物150：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(4-氯苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁

酯

中間物150係根據上文描述之製程F開始獲得自中間物129及220。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.52 (d, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.22 (dt, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 4-3.86 (m, 2 H), 3.5/3.32 (2*d, 2 H), 3.4-3.25 (m, 2 H), 2.71/2.21 (2*m, 2 H), 2.71/2.35 (2*m, 2 H), 1.99-1.72 (m, 2 H), 1.99-1.72 (m, 2 H), 1.41/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.19 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

實例198 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氯苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例198係自中間物150開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D2O) δ ppm 7.62 (dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.25 (td, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 4.39/4.28 (2*d, 2 H), 3.4/3.09 (2*m, 2 H), 3.13/2.84 (2*m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.09/1.65 (2*m, 2 H), 1.86/1.36 (2*m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 469.1452 (469.1454)

元素分析 : C=56.19(56.35);H=5.57(5.80);N=5.97(5.97)

RP : -12.560 (589 nM, T=20°C, C=0.7)

中間物151 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物151係自中間物129及228開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 8 (m, 2 H), 7.65-7.2 (m, 9 H), 3.85 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.35-3 (2dd, 2 H), 2.65/2.2 (2m, 2 H),

2.5/2 (2m, 2 H), 1.9-1.5 (m, 4 H), 1.4 (2s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.3 (2s, 9 H), 1.1 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例199：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例199係自中間物151開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (m, 2 H), 7.75-7.3 (m, 9 H), 4.35-3.8 (2dd, 2 H), 3.4/2.95 (2m, 2 H), 3.2/2.7 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.05/1.55 (2m, 2 H), 1.75/1.25 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.2-0.7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 467.2109 (467.2099)

元素分析：C=66.50(66.94);H=6.26(6.70);N=6.08(6.00)

RP：-25.420 (589 nM, T=19°C, C=1.0)

中間物152：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羧基)胺基]丁基}-1-[(2-第三丁基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物152係自中間物129及2-第三丁基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.6-7.15 (3m, 4 H), 4 (m, 2 H), 3.75 (dd, 2 H), 3.45-3.3 (m, 2 H), 3-2.75 (2m, 2 H), 2.5 (dd, 2 H), 2.4 (m, 2 H), 2-1.85 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.4 (t, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.95-0.7 (m, 2 H)

實例200：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(2-第三丁基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例200係自中間物152開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.57/7.46 (2m, 2 H), 7.36 (m, 2

H), 4.65 (AB, 2 H), 3.68/3.41 (2m, 2 H), 3.46/3.22 (2m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 2.25/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.46 (2m, 2 H), 1.56 (五重峰, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.13 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 397.2253 (397.2256)

元素分析 : C=61.19(60.59);H=8.40(8.39);N=7.29(7.07)

RP : -41.120 (589 nM, T=19°C, C=0.9)

中間物153 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-氟-3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物153係自中間物129及273開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.51 (dd, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.21 (dt, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.52/3.35 (2*d, 2 H), 3.4-3.25 (m, 2 H), 2.72/2.21 (2*m, 2 H), 2.72/2.34 (2*m, 2 H), 1.9-1.65 (m, 2 H), 1.9-1.65 (m, 2 H), 1.41/1.33 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例201 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟-3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例201係自中間物153開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.6 (dd, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 4.4/4.3 (2*d, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.5-3.3 (m, 1 H), 3.2-3.05 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.9 (dd, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 483.1854$ (483.1855)

元素分析 : C=57.37(57.26);H=5.95(6.06);N=5.86(5.81)

RP : -21.910 (589 nM, T=21°C, C=1.1)

中間物154 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-異喹啉-4-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物154係自中間物129及264開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.35 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.6 (2*d, 1 H), 7.5 (2*t, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 3.45-3.3 (m, 2 H), 3.32/3.2/3.05 (m, 2 H), 2.62/2.2 (m, 2 H), 2.58/2 (m, 2 H), 1.8-1.25 (m, 6 H), 1.6 (m, 2 H), 1.42/1.4 (2*s, 18 H), 1.32/1.3 (2*s, 9 H), 1.1 (m, 3 H)

³¹P NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 44.94

實例202 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-異喹啉-4-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例202係自中間物154開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 9.3 (s, 1 H), 8.35/8 (2*s, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.8-7.4 (m, 7 H), 4.4-3.8 (2AB, 2 H), 3.6-3.2/3 (m, 2 H), 3.1/2.7 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.1/1.55 (m, 2 H), 1.75/1.25 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.15-0.75 (m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25.29

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 468.2046$ (468.2047)

元素分析：C=64.83(64.23);H=5.86(6.47);N=9.17(8.99)

中間物**155**：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物155係自中間物129及244開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.2 (d, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.45-7.3 (2m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.8 (sl, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.6/3.35 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.75/2.35 (dd, 2 H), 2.7/2.25 (2m, 2 H), 1.95/1.75 (2m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7-0.5 (m, 2 H)

實例**203**：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例203係自中間物155開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.18 (d, 1 H), 7.65-7.35 (m, 4 H), 7.02 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.35 (dd, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.65-3 (m, 3 H), 3-2.8 (m, 3 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 448.1989 (448.2001)

元素分析：C=59.15(59.05);H=6.25(6.76);N=9.64(9.39)

RP：-11.440 (589 nM, T=19.5°C, C=0.9)

實例**204**：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例204係自中間物155開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.65-7.3 (m, 4 H), 7.6 (d, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 4.35 (dd, 2 H), 3.5 (2m, 2 H), 3.25/2.9 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.15/1.7 (2m, 2 H), 1.85/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 434.1838 (434.1839)

元素分析 : C=58.88(58.19);H=6.31(6.51);N=9.95(9.69)

RP : -10.530 (589 nM, T=19°C, C=1.0)

中間物156 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基]苄基}-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物156係自中間物129及293開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.6 (d, 1 H), 7.6-7.2 (m, 4 H), 6.3 (d, 1 H), 4.9-4.8 (dd, 1 H), 4-3.8 (m, 4 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.85-2.6 (m, 2 H), 2.5-2.1 (m, 3 H), 2-1.65 (m, 6 H), 1.5-1.25 (m, 5 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.85-0.6 (m, 2 H)

實例205 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[2-(1H-吡啶-3-基)苄基]-1,4-氮雜磷雜環3-羧酸

實例205係自中間物156開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.62 (d, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 4.32/4.05 (dd, 2 H), 3.59/3.19 (dd, 2 H), 3.33/2.93 (dd, 2 H), 2.74 (m, 2

H), 2.11/1.61 (2*m, 2 H), 1.73/1.29 (2*m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 1.04/0.88 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 407.1843 (407.1848)

元素分析 : C=56.28(56.15);H=6.42(6.70);N=13.82(13.79)

RP : -84.390 (589 nM, T=19°C, C=1.1)

中間物157 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2-氯苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物157係自中間物129及253開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65-7.4 (m, 4 H), 7.25 (m, 2 H), 7 (m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.35 (d, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 3.15 (d, 1 H), 2.8-2.55 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.95-1.7 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H), 1.45/1.35 (2*s, 27 H), 1.15 (t, 3 H), 0.75 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -114.5

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 753.3436 (753.3441)

實例206 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2-氯苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例206係自中間物157開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.7-7.35 (m, 4 H), 7.35-7.2 (m, 2 H), 7.1 (m, 1 H), 4.1 (sl, 2 H), 3.7-3 (m, 3 H), 3-2.7 (m, 3 H), 2.2-2 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.45-1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 469.1456$ (469.1454)

元素分析 : C=56.86(56.35);H=5.21(5.80);N=5.91(5.97)

RP : -15.060 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物**158** : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(2,3-二甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物158係自中間物129及2-(2,3-二甲氧基苯基苯甲醛)開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.5 (m, 1 H), 7.35-7.2 (2m, 2 H), 7.1 (m, 1 H), 7.05-7 (2m, 2 H), 6.7 (dd, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.4 (m, 2 H), 3.35 (dd, 2 H), 2.7/2.4 (2m, 2 H), 2.65/2.2 (2m, 2 H), 1.95-1.7 (m, 4 H), 1.45 (s, 18 H), 1.4 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 761.4136$ (761.4142)

實例**207** : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,3-二甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例207係自中間物158開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.65-7.35 (m, 4 H), 7.25 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 6.9-6.8 (2dd, 1 H), 4.35-3.9 (2dd, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.7-2.65 (m, 4 H), 3.4-3.35 (2s, 3 H), 2.9 (m, 2 H), 2.5-1.6 (m, 4 H), 1.6 (m, 2 H), 1.5-0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 477.2149$ (477.2154)

元素分析 : C=61.06(60.50);H=6.99(6.98);N=5.97(5.88)

中間物**159**：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-羥基-1-[[2-(2-甲基磺醯基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物**159**係自中間物**129**及2-(2-甲基磺醯基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.1 (d, 1 H), 7.8-7.65 (2*m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.5-3.25 (m, 4 H), 3.1 (dd, 1 H), 2.9-2.6 (2*m, 2 H), 2.85 (2*s, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2-1.65 (m, 4 H), 1.5-1.3 (4s, 27 H), 1.2 (m, 3 H), 0.75 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 779.3696 (779.3701)

實例**208**：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(2-甲基磺醯基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例**208**係自中間物**159**開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.2 (d, 1 H), 7.9/7.8 (2*m, 2 H), 7.8-7.4 (m, 4 H), 7.55 (d, 1 H), 4.4-3.8 (4d, 2 H), 3.8-3.5 (m, 1 H), 3.5-2.85 (m, 5 H), 3.1/3 (2*s, 3 H), 2.4-1.85 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 1.7 (m, 2 H), 1.6-1.1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 495.1716 (495.1713)

元 素 分 析：

C=55.39(55.86);H=5.77(6.32);N=5.61(5.66);S=6.24(6.48)

中間物**160**：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物160係自中間物129及240開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 8-7.3 (m, 11 H), 3.9 (m, 2 H), 3.6/3.4 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.75/2.3 (2dd, 2 H), 2.7/2.2 (2m, 2 H), 1.9/1.7 (2m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.3 (m, 2 H), 1.3 (s, 9 H), 1.15 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例209 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-萘-2-基苯基)-甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例209係自中間物160開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D2O) δ ppm 8-7.4 (m, 11 H), 4.35 (dd, 2 H), 3.35/3 (2m, 2 H), 3.1/2.7 (2dd, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2/1.6 (2m, 2 H), 1.75/1.2 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 467.2095 (467.2099)

元素分析 : C=67.07(66.94);H=6.46(6.70);N=5.88(6.00)

RP : -8.570 (589 nM, T=19°C, C=0.8)

中間物161 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[4-氯-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物161係自中間物129及4-氯-2-(4-氟苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.5 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.4 (dd, 2 H), 7.29 (t, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.5/3.3 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.2 (2*m, 2 H), 2.67/2.35 (2*m, 2 H), 2-1.7 (m, 2

H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

^{31}P NMR : (400 MHz, dms o-d6) δ ppm 44.88, -113.8

實例210 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氯-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例210係自中間物161開始，根據上文描述之製程D來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, D 2O) δ ppm 7.57 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.24 (t, 2 H), 4.4/4.27 (AB, 2 H), 3.38/3.1 (m, 2 H), 3.2/2.85 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.09/1.65 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

^{31}P NMR : (400 MHz, D 2O) δ ppm 25.4, -110.5

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H] $^{+}$ = 469.1455 (469.1454)

元 素 分 析 :

C=56.27(56.35);H=5.43(5.80);N=5.97(5.97);Cl=7.28(7.56)

RP : -28.440 (589 nM, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=0.9)

中間物162 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-羥基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物162係自中間物129及265開始，根據上文描述之製程F來獲得。

^1H NMR : (400 MHz, dms o-d6) δ ppm 9.6 (sl, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.12 (td, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.81 (d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.5/3.3 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.2 (2*m, 2 H), 2.67/2.35

(2*m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 45.1, -114.8

實例211 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-羥基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例211係自中間物162開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.47 (dd, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 7.09 (td, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 4.3/4.16 (AB, 2 H), 3.23/2.98 (m, 2 H), 3/2.7 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 1.96/1.55 (m, 2 H), 1.72/1.21 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25.4, -113

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 451.1794 (451.1793)

元素分析 : C=58.16(58.66);H=5.71(6.27);N=6.30(6.22)

RP : -16.520 (589 nM, T=20°C, C=0.9)

中間物163 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物163係自中間物129及250開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8 (s, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.05 (td, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.6/3.4 (dd, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3/2.35 (2m, 2 H), 2.8/2.45 (2m, 2 H), 2 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3

H), 0.65 (m, 2 H)

實例212：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例212係自中間物163開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.81 (s, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.6 (dd, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 4.45 (dd, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.5/3.25 (2m, 2 H), 3.3/3 (2m, 2 H), 3 (m, 2 H), 2.1/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.4 (2m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H)

¹⁹F NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm -110.5

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 439.1905 (439.1910)

元素分析：C=54.79(54.79);H=6.05(6.44);N=12.61(12.78)

RP：-18.620 (589 nM, T=19°C, C=0.9)

中間物164：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物164係自中間物129及246開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.66 (dd, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.16 (td, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.63/3.4 (dd, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.88/2.32 (2m, 2 H), 2.79/2.42 (dd, 2 H), 2.05-1.9 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.39 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7-0.4 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR：(300 MHz, dmso-d₆) δ ppm -113.9

實例213：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-

羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例213係自中間物164開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.65 (dd, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.2 (td, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 4.5 (dd, 2 H), 3.5/3.2 (2m, 2 H), 3.3/2.9 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.75 (2m, 2 H), 1.85/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, dmso-d6) δ ppm -110

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 441.1405 (441.1413)

元 素 分 析 :

C=54.66(54.54);H=5.90(5.95);N=6.35(6.36);S=7.27(7.28)

RP : -13.110 (589 nM, T=19.5°C, C=0.7)

中間物165 : (3S)-3-{4-雙(第三丁氧基羰基)胺基}丁基}-4-乙氧基-1-[(2-異喹啉-5-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物165係自中間物129及216開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.4 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.6-7.4 (m, 3 H), 7.2 (m, 1 H), 7.15 (2*d, 1 H), 3.95-3.7 (m, 2 H), 3.5-3 (m, 4 H), 3.5-3.3 (m, 2 H), 2.7-2.4 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 1.7-1.5 (m, 1 H), 1.5-1.25 (4s, 27 H), 1.1 (t, 3 H), 0.75-0.5 (m, 2 H)

實例214 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-異喹啉-5-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例214係自中間物165開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.3 (dd, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.85-7.55 (m, 5 H), 7.35 (m, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 4.45-3.8 (4d, 2 H), 3.65-3.05 (m, 2 H), 3.05-2.8 (m, 3 H), 2.7 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.7-1.5 (m, 3 H), 1.35-0.6 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 468.2051 (468.2047)

元素分析 : C=64.96(64.23);H=6.08(6.47);N=9.03(8.99)

中間物166 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-萘-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物166係自中間物129及247開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8-7.9 (m, 3 H), 7.9 (sl, 1 H), 7.6-7.5 (m, 4 H), 7.25 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.6/3.4 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.75/2.3 (2m, 2 H), 2.7/2.2 (2m, 2 H), 1.9/1.75 (2m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.3 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例215 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-萘-2-基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例215係自中間物166開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.08 (d, 1 H), 8 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 4.65-4.2 (m, 2 H), 3.35/3.05 (2m, 2 H), 3.05/2.8 (2m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2/1.65 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 485.2002$ (485.2005)

元素分析 : C=63.97(64.45);H=6.21(6.24);N=5.93(5.78)

RP : -6.790 (589 nM, T=19°C, C=0.7)

中間物167 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(1-苯并噻吩-2-基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物167係自中間物129及217開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.05 (d, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.75 (d, 1 H), 3.5 (d, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 2.45 (dd, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.05-1.6 (m, 4 H), 1.42 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 1 H), 0.55 (m, 1 H)

實例216 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(1-苯并噻吩-2-基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例216係自中間物167開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.95/7.9 (2*d, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.4 (s, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 4.55/4.4 (2*d, 2 H), 3.6-3.4 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.9 (dd, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6-0.85 (m, 5 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 491.1565$ (491.1564)

元 素 分 析 :

C=59.10(58.77);H=5.38(5.75);N=5.84(5.71);S=6.42(6.54)

RP : 0.930 (589 nM, T=20.5°C, C=1.0)

中間物168 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物168係自中間物129及248開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.75 (s, 1 H), 7.56 (2d, 1 H), 7.29 (2t, 1 H), 7.15 (2d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.5-3.25 (m, 4 H), 3.4 (s, 3 H), 2.9/2.2 (2m, 2 H), 2.65/2.3 (2m, 2 H), 1.95/1.85 (2m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (2s, 18 H), 1.35 (2s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 1.1-0.65 (m, 2 H)

實例217 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苄基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例217係自中間物168開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.8 (s, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.33 (td, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 4.25/4.18 (AB, 2 H), 3.6/3.2 (2m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.3/3 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.12/1.71 (2m, 2 H), 1.9/1.42 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3-1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm -109.75

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 439.1905 (439.1905)

元素分析 : C=54.41(54.79);H=6.12(6.44);N=12.74(12.78)

RP : -27.720 (589 nM, T=20°C, C=0.7)

中間物169 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[4-氟-2-

(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物169係自中間物129及4-氯-2-(4-甲基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.52 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 4 H), 7.2 (d, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.5/2.8 (dd, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.75/2.2 (2m, 2 H), 2.65/2.3 (2dd, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.95/1.8 (2m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

實例218 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氯-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例218係自中間物169開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.58 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 4.4/4.25 (AB, 2 H), 3.35/3.1 (2m, 2 H), 3.2/2.81 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.09/1.68 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 465.1707 (465.1704)

元素分析 : C=60.11(59.42);H=6.34(6.50);N=6.09(6.03)

RP : -26.100 (589 nM, T=20°C, C=0.3)

中間物170 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苄基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物170係自中間物129及274開始，根據上文描述之製程F來獲

得。

¹H NMR : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.55 (dd, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.05-3.7 (m, 4 H), 3.5-3.3 (2*d, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2-1.3 (m, 6 H), 1.4 (3s, 27 H), 1.25 (m, 3 H), 0.85 (m, 2 H)

實例219 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苄基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例219係自中間物170開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (dd, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.4 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.3 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 453.2058 (453.2061)

元素分析 : C=46.18(47.29);H=5.24(5.86);N=10.02(10.50)

RP : -28.200 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物171 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物171係自中間物129及234開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.9 (d, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.35-7.2 (m, 3 H), 6.9 (m, 1 H), 3.9 (quad., 2 H), 3.35 (t, 2

H), 3.35/3.25 (2*d, 2 H), 2.8-2.4 (m, 3 H), 2.4 (dd, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9-1.6 (m, 3 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.15 (t, 3 H), 1-0.75 (m, 2 H)

實例220：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例220係自中間物171開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.05 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7 (m, 1 H), 4.6-4 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.8 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.3 (m, 1 H), 0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 475.1906 (475.1905)

元素分析：C=58.69(58.22);H=5.71(5.95);N=11.94(11.81)

RP：-27.190 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

中間物172：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物172係自中間物129及249開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.23 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.26 (td, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.85 (sl, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.53/3.34 (dd, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.74/2.24 (2m, 2 H), 2.68/2.37 (2dd, 2 H), 1.93/1.75 (2m, 2 H), 1.86-1.66 (m, 2 H), 1.41

(s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19 (2m, 2 H), 0.69/0.61 (t, 3 H)

實例221：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例221係自中間物172開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.17 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.32 (dd, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.45/3.07 (2m, 2 H), 3.17/2.84 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.68 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 466.1905 (466.1902)

元素分析：C=56.79(56.77);H=6.15(6.28);N=8.94(9.03)

RP：-9.530 (589 nM, T=19°C, C=1.0)

實例222：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例222係自中間物172開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.64 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 4.3 (dd, 2 H), 3.51/3.15 (2m, 2 H), 3.24/2.95 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.13/1.7 (2m, 2 H), 1.86/1.38 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm -109.6

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 452.1745 (452.1745)

元素分析：C=56.06(55.87);H=5.96(6.03);N=9.21(9.31)

RP：-10.270 (589 nM, T=19°C, C=0.9)

中間物173：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-

[[4-羥基-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物173係自中間物129及266開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.4 (s, 1 H), 7.2 (s, 4 H), 7.2 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.7 (t, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.4 (d, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.8 (m, 3 H), 2.7 (dd, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.25 (dd, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.85-1.7 (m, 3 H), 1.35 (2s, 18 H), 1.25 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.75 (m, 2 H)

實例223 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例223係自中間物173開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.47 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.32/4.19 (AB, 2 H), 3.32/3.05 (2m, 2 H), 3.18/2.77 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.09/1.68 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 447.2045 (447.2043)

元素分析 : C=62.20(61.87);H=6.77(7.00);N=6.19(6.27)

RP : -32.320 (589 nM, T=20°C, C=0.7)

中間物174 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[4-甲氧基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物174係自中間物129及267開始，根據上文描述之製程F來獲得

得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.5 (s, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.9 (t, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 3.35/3.19 (AB, 2 H), 2.7/2.25 (m, 2 H), 2.62/2.1 (m, 2 H), 1.85/1.7 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.3 (s, 9 H), 1.15 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例224 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[4-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例224係自中間物174開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.96 (df, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.4/3.02 (m, 2 H), 3.02/2.72 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.6 (m, 2 H), 1.75/1.22 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 473.1950 (473.1948)

元素分析 : C=58.82(58.47);H=6.00(6.19);N=11.80(11.86)

RP : -34.930 (589 nM, T=18°C, C=0.9)

中間物175 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-甲氧基-2-吡啶-4-基苄基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物175係自中間物129及268開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.61 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H),

3.49/3.3 (AB, 2 H), 2.73/2.18 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.67/2.3 (m, 2 H), 1.95-1.8 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.35 (2s, 18 H), 1.22 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.69/0.55 (m, 2 H)

實例225：(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例225係自中間物175開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.6 (d, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.31/4.2 (AB, 2 H), 3.41/3.05 (m, 2 H), 3.15/2.8 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.09/1.65 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 434.1841 (434.1839)

元素分析：C=58.51(58.19);H=5.87(6.51);N=9.77(9.69)

RP：-28.730 (589 nM, T=18°C, C=0.6)

中間物176：(3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物176係自中間物129及269開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 7.52-7.08 (m, 7 H), 3.92 (m, 2 H), 3.51/3.32 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.21 (m, 2 H), 2.69/2.36 (m, 2 H), 2-1.85 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.34 (m, 2 H), 1.31 (s, 9 H), 1.18 (m, 3 H), 0.65 (t, 2 H)

¹⁹F NMR：(400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm -112/-114

實例226：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-

經基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例226係自中間物176開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.65 (dd, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.25-7.1 (m, 3 H), 4.4 (d, 1 H), 4.3 (d, 1 H), 3.5-3.35 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 453.1748 (453.1749)

元素分析 : C=58.06(58.40);H=6.00(6.01);N=6.14(6.19)

RP : -15.830 (589 nM, T=20.5°C, C=1.0)

中間物177 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-經基-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物177係自中間物129及255開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.55 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.5 (d, 1 H), 3.3 (d, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 2.95-2.8 (m, 2 H), 2.4 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.05-1.8 (m, 4 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

實例227 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-經基-1-[(4-經基-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例227係自中間物177開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.55 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 4.45 (d, 1 H), 4.35 (d, 1 H), 3.55-3.4 (m, 1 H), 3.35-3.25 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.9 (dd, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.2 (m, 1 H), 1.1 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 439.1450 (439.1451)

元 素 分 析 :

C=55.29(54.78);H=6.41(6.21);N=6.46(6.39);S=7.06(7.31)

RP : -36.090 (589 nM, T=20.5°C, C=1.0)

中間物178 : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-氟苯基)-4-羥基苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物178係自中間物129及270開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 9.5 (sl, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.75 (dd, 2 H), 6.6 (d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.31/3.21 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.12 (2*m, 2 H), 2.67/2.3 (2*m, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)。

³¹P NMR : (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm -114.8

實例228 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氟苯基)-4-羥基苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例228係自中間物178開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.47 (d, 1 H), 7.32 (dd, 2 H), 7.22 (dd, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.32/4.2 (AB, 2 H), 3.37/3.05 (m, 2 H), 3.15/2.8 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.09/1.65 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm -113.5

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 451.1792 (451.1793)

元素分析 : C=58.29(58.66);H=6.12(6.27);N=6.20(6.22)

RP : -36.630 (589 nM, T=21°C, C=1.0)

中間物**179** : (3S)-3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基苯基]甲基]-4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸第三丁酯

中間物179係自中間物129及256開始，根據上文描述之製程F來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.4 (m, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.6 (dd, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.8 (2s, 6 H), 3.4/3.25 (2d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.3 (dd, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.8 (m, 3 H), 1.4/1.25 (2m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.75 (五重峰, 2 H)

實例229 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例229係自中間物179開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.05 (s, 1 H), 7-6.85 (dd;d, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 6.25 (dd, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 3.2 (d, 1

H), 3.05 (d, 1 H), 3-2.85 (m, 1 H), 2.8-2.65 (m, 1 H), 2.45-2.25 (m, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.85-1.7 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.3-1.15 (m, 3 H), 0.9 (m, 1 H), 0.8 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : ESI-HR $+/- : [M+H]^+ = 493.2098$
(493.2098)

元素分析 : C=58.52(58.53);H=6.32(6.75);N=5.48(5.69)

RP : -32.470 (589 nM, T=20°C, C=0.9)

實例230 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例230係自中間物129及4-羥基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.32 (d, 2 H), 6.9 (d, 2 H), 集中於4.2 (AB, 2 H), 3.7/3.28 (2m, 2 H), 3.45/3.05 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.21/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.45 (2m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.22/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 357.1577$ (357.1574)

元素分析 : C=54.12(53.93);H=6.96(7.07);N=7.93(7.86)

RP : -56.580 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

實例231 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例231係自中間物129及2-(4-氯苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.59 (m, 1 H), 7.51 (m, 2 H),

7.51 (d, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 4.33 (AB, 2 H), 3.39/3.08 (2m, 2 H), 3.15/2.83 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.07/1.62 (2m, 2 H), 1.83/1.34 (2m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 451.1541 (451.1553)

元素分析 : C=58.91(58.60);H=6.12(6.26);N=5.85(6.21)

RP : -10.140 (589 nM,T=20 °C,C=0.8)

實例232 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例232係自中間物129及2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.63/7.46 (m, 4 H), 6.81 (s, 1 H), 4.21 (AB, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.5/3.19 (2m, 2 H), 3.26/3 (2m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.15/1.69 (2m, 2 H), 1.87/1.4 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -61.8

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 489.1869 (489.1878)

元素分析 : C=51.64(51.64);H=6.03(5.78);N=11.47(11.47)

RP : -27.030 (589 nM,T=20 °C,C=0.9)

實例233 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例233係自中間物129及2-三氟甲基苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.88-7.6 (m, 4 H), 4.51 (AB, 2

H), 3.69/3.43 (2m, 2 H), 3.48/3.25 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.22/1.78 (2m, 2 H), 1.93/1.49 (2m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.23/1.09 (2m, 2 H)

^{19}F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -58.3

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 409.1492 (409.1499)

元素分析 : C=49.52(50.00);H=5.85(5.92);N=7.00(6.86)

RP : -38.120 (589 nM, T=20°C, C=1.0)

實例234 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[(4-氟-2-嘓啶-5-基苯基)甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例234係自中間物129及4-氟-(2-嘓啶-5-基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

^1H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 9.2 (s, 1 H), 8.82 (s, 2 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.35 (td, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 4.38/4.28 (2*d, 2 H), 3.5/3.15 (2*m, 2 H), 3.25/2.9 (2*m, 2 H), 2.9 (t, 2 H), 2.1/1.6 (2*m, 2 H), 1.85/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.1 (2*m, 2 H), 1.38/1.1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 437.1740 (437.1753)

元素分析 : C=54.96(55.04);H=4.82(6.00);N=12.78(12.84)

RP : -23.070 (589 nM, T=20°C, C=1.1)

實例235 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例235係自中間物129及280開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

^1H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.35 (m, 4 H), 7.65 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.25/4.15 (dd, 2 H), 3.6 (s, 3 H), 3.5/3.2 (2m, 2 H), 3.3/3

(dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.15/1.7 (2m, 2 H), 1.9/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 421.1998 (421.2004)

元素分析 : C=57.19(57.13);H=7.08(6.95);N=13.43(13.33)

RP : -29.970 (589 nM, T=19.5 °C, C=1.0)

實例236 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例236係自中間物129及277開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7 (dd, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.39 (td, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 4.25/4.13 (AB, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.48/3.18 (m, 2 H), 3.29/3 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.17/1.7 (m, 2 H), 1.9/1.41 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 439.1903 (439.1905)

元素分析 : C=54.74(54.79);H=6.38(6.44);N=12.57(12.78)

RP : -26.790 (589 nM, T=21 °C, C=1.0)

實例237 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例237係自中間物129及227開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.45/3.1 (2*m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.85

(m, 2 H), 2.12/1.55 (2*m, 2 H), 1.8/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/0.95 (2*m, 2 H), 1.28/0.95 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 457.1993 (457.1999)

元素分析 : C=60.73(60.52);H=6.00(6.40);N=12.29(12.27)

RP : -33.550 (589 nM,T=19℃,C=0.9)

實例238 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(3-羥基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例238係自中間物129及254開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.6 (dd, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.5-3.3 (m, 1 H), 3.25-3 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 451.1794 (451.1793)

元素分析 : C=58.81(58.66);H=5.81(6.27);N=6.19(6.22)

RP : -19.520 (589 nM, T=21℃, C=1.0)

實例239 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例239係自中間物129及4-氟-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.1 (d, 1 H), 7.8 (dd, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.3 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4.4/4.3 (2 d, 2 H), 3.9

(s, 3 H), 3.45 (m, 1 H), 3.2 (dd, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 466.1903 (466.1902)

元素分析 : C=57.18(56.77);H=6.17(6.28);N=9.05(9.03)

RP : -11.850 (589 nM,T=20°C,C=0.9)

實例240 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[2-(6-羥基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例240係自中間物129及2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7 (dd, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55-7.4 (2 m, 4 H), 6.7 (d, 1 H), 4.4 (2 d coal., 2 H), 3.5 (m, 1 H), 3.3 (dd, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 434.1840 (434.1839)

元素分析 : C=58.14(58.19);H=6.38(6.51);N=9.60(9.69)

RP : -8.440 (589 nM,T=20°C,C=0.8)

實例241 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(6-羥基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例241係自中間物129及4-氟-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7 (dd, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.3 (td, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 4.35 (2 d 煤, 2 H), 3.5 (m, 1 H),

3.25 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (五重峰, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 452.1746$ (452.1745)

元素分析 : C=55.62(55.87);H=5.85(6.03);N=9.16(9.31)

RP : -7.630 (589 nM,T=20°C,C=0.7)

實例242 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例242係自中間物129及230開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.95 (d, 1 H), 7.6 (dd, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 6.7 (d, 1 H), 4.2-4.1(2d., 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.3-2.95 (2m, 2 H), 3.1-2.7 (2m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.0-1.5 (2m, 2 H), 1.75-1.25 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H)

元素分析 : C=56.79(57.01);H=6.62(6.52);N=8.99(9.07)

RP : -27.320 (589 nM,T=20°C,C=0.8)

實例243 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑-5-基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例243係自中間物129及2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑-5-甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.25 (s, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 4.45 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.8-3.65 (m, 1 H), 3.55-3.4 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.1 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.3-2.15 (m, 1 H), 2-1.85 (m, 1 H), 1.85-1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.55-1.4 (m, 1 H), 1.3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 397.1635$ (397.1635)

實例244 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例244係自中間物129及231開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

^1H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8.2 (t, 1 H), 7.8 (dd, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.2 (d, 1 H), 4.7 (d, 1 H), 4.5 (d, 1 H), 4.2 (s (+m, 3 H), 3.9 (m, 1 H), 3.6 (m, 3 H), 3.2 (t (+m, 2 H), 2.6 (m, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.7 (m, 1 H), 1.4/1.3 (2m, 2 H)

^{19}F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -110.9

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 466.1901$ (466.1902)

元素分析 : C=57.09(56.77);H=6.16(6.28);N=8.87(9.03)

RP : -69.790 (589 nM, T=19°C, C=0.8)

實例245 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例245係自中間物129及232開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

^1H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 1 H), 7.7 (m, 2 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.3 (td, 1 H), 4.5 (d, 1 H), 4.3 (d, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.15 (dd, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 1.55 (m, 3 H), 1.2 (m, 1 H), 1 (m, 1 H)

^{19}F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -109

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 442.1358$ (442.1360)

元 素 分 析 :

C=51.13(51.69);H=5.30(5.71);N=9.42(9.52);S=7.25(7.26)

RP : -99.540 (589 nm,T=18°C,C=0.8)

實例246 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-2-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸氫溴酸鹽

實例246係自中間物129及276開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8.85 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.55-3.2 (2 m, 2 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.25 (2 m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 437.1947 (437.1948)

元素分析 : C=39.13(40.15);H=5.22(5.22);N=8.85(9.37)

RP : -15.390 (589 nM, T=21°C, C=1.0)

實例247 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-2-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例247係自中間物129及4-羥基-2-(2-甲基吡唑-3-基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.63 (s, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.18/4.05 (2m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.45/3.15 (2m, 2 H), 3.26/2.95 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.15/1.68 (2m, 2 H), 1.9/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 437.1947 (437.1948)

元素分析：C=55.22(55.04);H=6.48(6.70);N=12.72(12.84)

RP：-44.210 (589 nM,T=20℃,C=1.0)

實例248：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例248係自中間物129及2-(3,4-二甲氧基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (dd, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 4.45/4.3 (2 d, 2 H), 3.85 (2 s, 6 H), 3.35/3.1 (2 m, 2 H), 3.1/2.9 (m + dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1/1.65 (2 m, 2 H), 1.85/1.35 (2 m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 477.2147 (477.2149)

元素分析：C=60.13(60.50);H=6.84(6.98);N=5.68(5.88)

RP：-21.710 (589 nM,T=18℃,C=1.0)

實例249：(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,3-二甲基咪唑-4-基)-4-羥基苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例249係自中間物129及275開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.55 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.15 (sl, 2 H), 3.65-3.5 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.35 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.35-1.05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 451.2102$ (451.2105)

元素分析 : C=46.98(47.47);H=6.05(6.07);N=10.40(10.54)

RP : -37.730 (589 nM, T=20.5 °C, C=1.0)

實例250 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(2,3-二甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例250係自中間物129及226開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.75-7.45 (m, 4 H), 7.45 (s, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.5/3.2 (2m, 2 H), 3.4/3.1 (m, 2 H), 3.4 (s, 3 H), 2.9 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.9/1.45 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 435.2179$ (435.2161)

元素分析 : C=49.57(50.37);H=5.92(5.88);N=9.92(10.21)

RP : -23.310 (589 nM, T=20 °C, C=0.9)

實例251 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟-3-羥基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例251係自中間物129及4-氟-2-(4-氟-3-羥基苯基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.6 (d, 1 H), 7.25 (2*m, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.3 (d, 1 H), 3.5-3.35 (m, 1 H), 3.2-3.05 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 469.1696$ (469.1698)

元素分析 : C=56.82(56.41);H=5.77(5.81);N=6.02(5.98)

RP : -12.950 (589 nM, T=21°C, C=1.0)

實例252 : (3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-吡啶-4-基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸

實例252係自中間物129及2-(4-吡啶基)苯甲醛開始，根據上文描述之製程F及D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.6 (d, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 4.42/4.3 (dd, 2 H), 3.44/3.09 (dd, 2 H), 3.18/2.88 (dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.09/1.64 (2*m, 2 H), 1.85/1.35 (2*m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

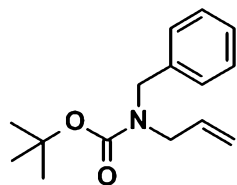
ESI/FIA/HR及MS/MS : $[M+H]^+ = 418.1897$ (418.1895)

元素分析 : C=61.00(60.42);H=6.62(6.76);N=10.20(10.07)

RP : -17.980 (589 nM, T=28°C, C=0.9)

製程H : 氮雜磷雜環庚烷之合成

中間物180

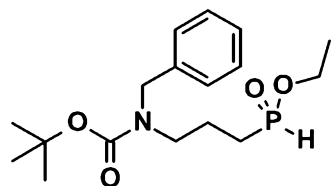


將N-Boc烯丙基胺(30 g, 190 mmol) 於THF (170 mL)中之溶液滴加至於THF (100 mL)中之60%NaH懸浮液(11.45 g, 285 mmol, 1.5當量)中且在氬氣氛下。讓混合物保持接觸1小時30分鐘，及然後添加溴化苄(34 mL, 285 mmol, 1.5當量)之THF (30 mL)溶液。在周圍溫度下將反應混合物攪拌48小時。在減壓下蒸發除去THF及將蒸發物溶於在冰水浴中冷卻之

DCM(10 mL)中，及然後緩慢倒於H₂O (100 mL)上。分離出有機相，及水相用DCM (2 x 100 mL)再萃取。經合併之有機相用H₂O (2 x 50 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及然後蒸發。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用庚烷/DCM梯度(自50:50至0:100)作為溶離劑來純化。中間物180係以無色油之形式(39.8 g, 160.92 mmol)獲得及產率為85%。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65 (t, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 5.75 (m, 1 H), 5.1 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H)

中間物181：

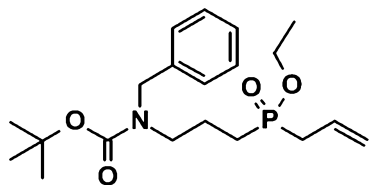


在0°C及氬氣氛下，將四乙氧基矽烷(38.35 mL, 173 mmol, 2當量)滴加至次磷酸(11.42 g, 173 mmol, 2當量)於乙腈(224 mL)中之溶液中。返回至周圍溫度後，將該溶液添加至中間物180 (21.4 g, 86.5 mmol)之MeCN (44.7 mL)溶液、Xantphos (0.55 g, 11 mmol)及然後Pd₂dba₃ (0.396 g, 5 mmol)之反應混合物(經氬脫氣)中。在回流下將混合物加熱16小時。在減壓下濃縮後，獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt/EtOH梯度(自95:5至90:10)作為溶離劑來純化。中間物181係以無色油之形式(10.1 g, 29.58 mmol)獲得及產率為34%。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.32 (t, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.4 (m, 9 H), 1.21 (t, 3 H)

³¹P NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 40.7

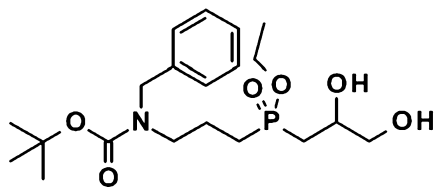
中間物182：



將1 M LiHMDS於THF中之溶液(29.6 mL, 29.6 mmol, 1當量)添加至中間物181 (10.1 g, 29.6 mmol) 於THF (100 mL)中之溶液(預先經氫氣脫氣)中。在-70℃下攪拌30分鐘後，添加烯丙基溴(2.56 mL, 29.6 mmol, 1當量)。在周圍溫度下將反應混合物攪拌2小時及然後倒於飽和NH₄Cl水溶液上。混合物用DCM (3 x 100 mL)萃取，及有機相用H₂O (2 x 100 mL)洗及於Na₂SO₄上乾燥。在減壓下濃縮後，獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt/EtOH梯度(自100% - 90:10)作為溶離劑來純化。預期中間物182係以無色油之形式(9.3 g, 24.3 mmol)獲得及產率為82%。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.4-7.2 (m, 5 H), 5.2 (m, 1 H), 5.18 (2dd, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.91 (quad, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.6 (dd, 2 H), 1.6 (m, 4 H), 1.4 (sl, 9 H), 1.2 (t, 3 H)

中間物183：



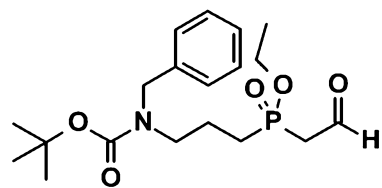
在周圍溫度下將OsO₄於H₂O (4.64 mL, 0.73 mmol)中之4%溶液滴加至中間物182 (9.3 g, 24.3 mmol)及N-氧化4-甲基嗎啉(3.14 g, 26.7 mmol, 1.1當量) 於100 mL丙酮/H₂O混合物(2:1)中之溶液中。在周圍溫度下將反應混合物攪拌16小時及然後倒於焦亞硫酸鈉於H₂O (100 mL)中之10%溶液中。混合物用AcOEt (2 x 100 mL)萃取。合併有機相及用H₂O (1 x 100

mL)洗，於MgSO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。中間物183 (9.8 g, 23.58 mmol)係無需進一步純化即可以深色油之形式獲得及產率為97%。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.35-7.2 (m, 5 H), 4.8/4.78 (2d, 1 H), 4.65 (2t, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.35-3.2 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 1.9/1.7 (m, 2 H), 1.63 (m, 4 H), 1.4 (m, 9 H), 1.17 (t, 3 H)

³¹P NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 58.6/57.7

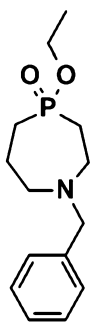
中間物184 :



在周圍溫度下將過碘酸鈉(20.16 g, 94.25 mmol, 4當量)分批添加至中間物183 (9.79 g, 23.5 mmol)於320 mL THF/H₂O混合物(3:1)中之溶液中。在周圍溫度下維持攪拌72小時。反應混合物然後用AcOEt (2 x 150 mL)萃取，及合併有機相及用H₂O (1 x 100 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。中間物184 (8.13 g, 21.2 mmol)係無需進一步純化即可以油之形式獲得及產率為90%。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.6 (m, 1 H), 7.35-7.2 (m, 5 H), 4.38 (s, 2 H), 4-3.75 (m, 2 H), 3.25 (dd, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.4 (m, 9 H), 1.2 (m, 3 H)

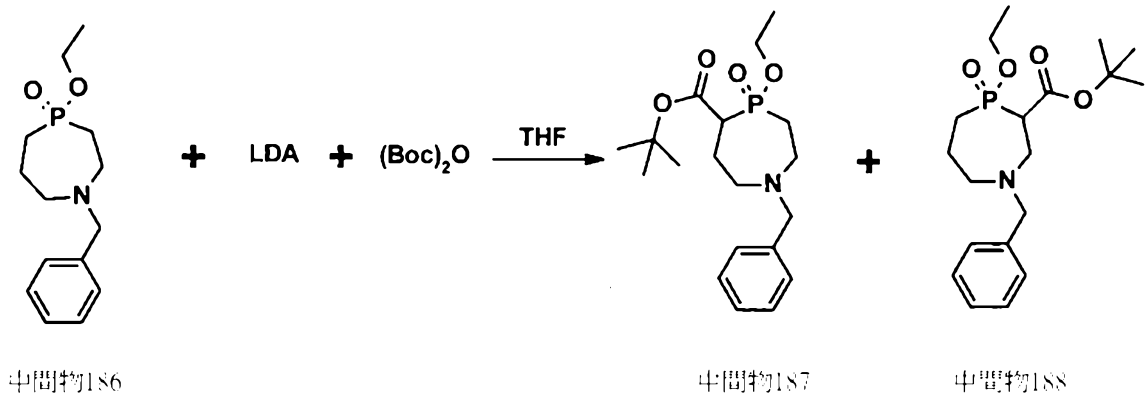
中間物186 :



在周圍溫度下將中間物184 (8.13 g, 21.2 mmol)於2 N HCl (53 mL, 106 mmol, 5當量)中之溶液攪拌4小時。在真空中濃縮反應混合物以產生中間物185，其無需進一步純化即可直接使用。將中間物185溶解於DCM (150 mL)中及與MgSO₄ (10 g)一起攪拌1小時。然後在0℃下分批添加NaBH(OAc)₃ (6.75 g, 31.8 mmol, 1.5當量)，及在周圍溫度下將反應混合物攪拌16小時。濾除不溶性組分後，有機相用10%飽和NaHCO₃水溶液(2 x 100 mL)洗及然後用H₂O (1 x 100mL)洗，及於MgSO₄上乾燥。在減壓下濃縮後，獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/EtOH梯度(98:2至94:6)作為溶離劑來純化。預期產物係以無色油之形式獲得(1.9 g, 7.1 mmol)及產率為33%。

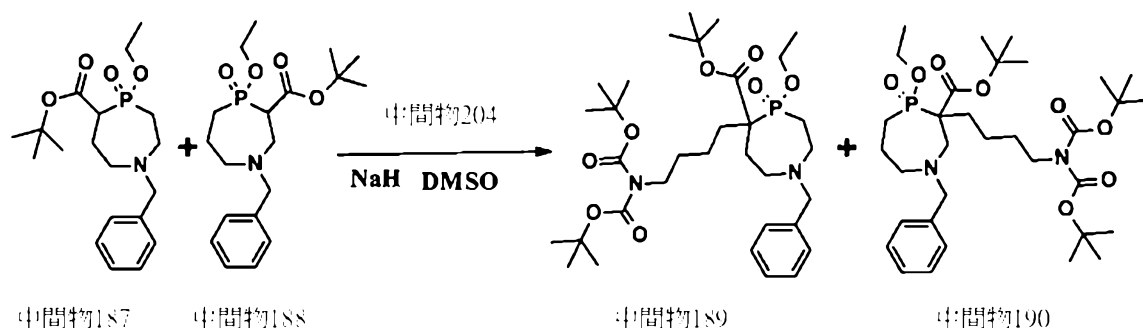
¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.3 (m, 5 H), 3.9 (quadd, 2 H), 3.7 (s, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 2-1.6 (m, 6 H), 1.2 (t, 3 H)

³¹P NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 62



在-78℃及氬氣氛下，將於THF (5.33 mL, 10.6 mmol, 1.5當量)中之2

N LDA滴加至中間物186 (1.9 g, 7.1 mmol) 於THF (18 mL)中之溶液中。30分鐘後，添加溶解於THF (9 mL)中之二碳酸二第三丁酯(2.17 g, 9.95 mmol, 1.4當量)中。將反應混合物攪拌1小時30分鐘，將溫度維持在-78℃下。滴加另一於THF (5.33 mL, 10.6 mmol)中之1.5當量之2N LDA。2小時後，水解反應混合物同時用NH₄Cl水溶液(10 mL)，接著用AcOEt (10 mL)冷卻。返回至周圍溫度後，反應混合物用AcOEt (2 x 100 mL)萃取。合併有機相，用H₂O (100 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt/THF梯度(自100%至70:30)作為溶離劑來純化。預期中間物187及188係以油狀混合物(1.7 g, 4.62 mmol)之形式獲得及產率為63%。



在氬氣下在10℃下及分批將60% NaH (0.287 g, 7.18 mmol, 1.6當量)添加至中間物204 (1.74 g, 4.94 mmol, 1.1當量) 於DMSO (10 mL)中之溶液中。然後將中間物187及188 (1.65 g, 4.49 mmol)之DMSO (5.9 mL)溶液添加至懸浮液中及在周圍溫度下將混合物攪拌6小時。反應混合物然後用NH₄Cl水溶液(30 mL)水解及用AcOEt (2 x 50 mL)萃取。有機相用H₂O (2 x 50 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/AcOEt梯度(90:10至50:50)作為溶離劑來純化。中間物189 (0.342 g, 0.54 mmol)及中間物190 (1 g, 1.6 mmol)係以非鏡像異構物之混合物之形式獲得及產率分別為36%及12%。

實例253：5-(4-胺基丁基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸

在氬氣及周圍溫度下，將TMSBr (0.87 mL, 6.6 mmol, 12當量)滴加至中間物189 (0.342 g, 0.54 mmol) 於DCM (4 mL)中之溶液中。在周圍溫度下將混合物攪拌16小時及然後在真空中濃縮。將殘餘物溶於MeOH (20 mL)中及在周圍溫度下攪拌20分鐘，接著蒸發至乾。將蒸發物溶解於DCM (4 mL)中，及添加三氟乙酸(0.81 mL, 10.9 mmol, 20當量)。在周圍溫度下將反應混合物攪拌10小時及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由逆相層析術使用H₂O/MeCN梯度作為溶離劑來純化。實例253 (0.11 g, 0.31 mmol)係以白色固體之形式獲得及產率為57%。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.42 (s, 5 H), 4.32 (AB, 2 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1-1 (m, 10 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 40.25

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 355.1780 (355.1786)

元素分析：C=57.16(57.62);H=7.28(7.68);N=7.83(7.90)

實例254：3-(4-胺基丁基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸

在氬氣及周圍溫度下，將TMSBr (2.53 mL, 19.2 mmol, 12當量)滴加至中間物190 (1 g, 1.61 mmol)之DCM (5 mL)溶液中。在周圍溫度下將混合物攪拌16小時及然後在真空中濃縮。將殘餘物溶於MeOH (20 mL)中及在周圍溫度下攪拌20分鐘，接著蒸發至乾。將蒸發物溶解於DCM (4ml)中，及添加三氟乙酸(2.37 mL, 32 mmol, 20當量)。在周圍溫度下將反應混合物攪拌10小時及然後在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由逆相層析術

使用H₂O/MeCN梯度作為溶離劑來純化。實例254 (0.34 g, 0.96 mmol)係以白色固體之形式獲得及產率為60%。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.5 (m, 5 H), 4.35 (m, 2 H), 3.75-3.1 (m, 4 H), 2.95 (t, 2 H), 2.15-1.4 (m, 4 H), 2.1 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35/1.2 (m)+(m, 1+1 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 355.1780 (355.1786)

元素分析 : C=57.16(57.62);H=7.28(7.68);N=7.83(7.90)

實例255 : 5-(5-胺基戊基)-1-苄基-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸

實例255係根據上文描述之製程H，藉由中間物206置換中間物204而獲得。

¹H NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 7.54 (m, 5 H), 4.41/4.34 (d)+(d, 1+1 H), 3.7/3.63 (m)+(m, 1+1 H), 3.51/3.22 (m)+(m, 1+1 H), 2.99 (t, 2 H), 2.16/1.58 (m)+(m, 1+1 H), 2.14/1.51 (m)+(m, 1+1 H), 2.11/1.82 (m)+(m, 1+1 H), 1.67 (五重峰，2 H), 1.39 (五重峰，2 H), 1.35/1.18 (m)+(m, 1+1 H)

¹³C NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 129.4, 61, 54.7, 51.8, 39.1, 32.3, 29.4, 26, 26, 25.8, 23.

³¹P NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 37

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 369.1955 (369.1943)

元素分析 : C=58.53(58.68);H=7.80(7.93);N=7.51(7.60)

中間物191 : 5-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸第三丁酯

中間物191係根據上文描述之製程H，藉由3-苯基溴化苄置換溴化苄而獲得。

¹H NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65 (d, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.46 (t, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.69/3.63 (2*d, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 2.83/2.71 (2*m, 2 H), 2.8/2.67 (2*m, 2 H), 2.21/1.6 (2*m, 2 H), 2.12/1.88 (2*m, 2 H), 1.9/1.67 (2*m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.39 (s, 9 H), 1.22 (t, 3 H), 1.22/0.99 (2*m, 2 H)

¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 129.1, 128.9, 127.9, 127.6, 127, 126.7, 125.4, 61.5, 60.3, 50.8, 48.2, 45.8, 31.2, 31.2, 29, 28.3, 28, 28, 21.6, 16.6

實例256：5-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸

實例256係自中間物191開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.8-7.4 (m, 9 H), 4.45/4.35 (d, 2 H), 3.7-3.2 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.2-1.75 (m, 4 H), 1.6-1.2 (m, 6 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 86

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 431.2092 (431.2094)

元素分析：C=63.35(64.17);H=6.85(7.26);N=6.42(6.51)

中間物**192**：3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸第三丁酯

中間物192係根據上文描述之製程H，藉由3-苯基溴化苄置換溴化苄而獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.7 (s, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.5 (t, 1 H), 7.42 (t, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 4.01/3.8 (2*d, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.32/2.76 (dd, 2 H), 2.62-2.45 (m, 2 H), 2-1.3 (m, 8 H), 1.4/1.1 (2*m, 2 H), 1.4 (s, 27 H), 1.25 (t, 3 H)

實例257 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸

實例257係自中間物192開始，根據上文描述之方法D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.8-7.4 (m, 9 H), 4.45/4.35 (d, 2 H), 3.6-3.25 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 2.1-1.9 (m, 4 H), 1.75-1.1 (m, 6 H)

³¹P NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 86

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 431.2095 (431.2094)

元素分析 : C=63.89(64.17);H=6.92(7.26);N=6.50(6.51)

中間物193 : 3-{4-雙(第三丁氧基羰基)胺基}丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸第三丁酯

中間物193係根據上文描述之製程H，藉由4-苯基溴化苄置換溴化苄而獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.7-7.55 (2d, 4 H), 7.5 (m, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 4.1 (m, 2 H), 3.95 (d, 1 H), 3.8 (d, 1 H), 3.45 (t, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2-1.35 (m, 9 H), 1.4 (3s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 1.1 (m, 1 H)

實例258 : 3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸

實例258係自中間物193開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7 (2d, 4 H), 7.5 (t+d, 4 H), 7.4 (td, 1 H), 4.35 (2d, 2 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.85 (m, 2 H), 2.15-1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : ESI-HR +/- : [M+H]⁺ = 431.2093 (431.2094)

元素分析 : C=63.92(64.17);H=7.15(7.26);N=6.47(6.51)

中間物**62** : 5-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸第三丁酯

中間物62係根據上文描述之製程H，藉由4-苯基溴化苄置換溴化苄而獲得。

實例259 : 5-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸

實例259係自中間物62開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (d, 2 H), 7.7 (d, 2 H), 7.6 (d, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 4.45/4.35 (2d, 2 H), 3.75-3.1 (m, 4 H), 2.95 (t, 2 H), 2.2-1.85 (m, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 1.7-1.05 (m, 6 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS : EI-HR : [M+H]⁺ = 431.2093 (431.2094)

元素分析 : C=64.46(64.17);H=7.17(7.26);N=6.46(6.51)

中間物**194** : 3-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸第三丁酯

中間物194係根據上文描述之製程H，藉由2-苯基溴化苄置換溴化苄而獲得。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.88 (d, 1 H), 7.48-7.2 (m, 5

H), 7.35 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 3.9/3.7 (2*d, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 3.2/2.65 (dd, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 2-1.5 (m, 6 H), 1.42 (s, 18 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H), 1.15/1 (2*m, 2 H)

實例260：3-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-3-羧酸

實例260係自中間物194開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(400 MHz, D₂O) δ ppm 7.7-7.3 (m, 9 H), 4.45 (d, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 3.25-3 (m, 4 H), 2.95 (q, 2 H), 1.95-1.5 (m, 5 H), 1.65 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.3-1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR及MS/MS：[M+H]⁺ = 431.2094 (431.2094)

元素分析：C=63.81(64.17);H=7.03(7.26);N=6.45(6.51)

中間物**67**：5-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-4-乙氧基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸第三丁酯

中間物67係根據上文描述之製程H，藉由2-苯基溴化苄置換溴化苄而獲得。

實例261：5-(4-胺基丁基)-4-羥基-4-側氧基-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮雜磷雜環庚烷-5-羧酸

實例261係自中間物67開始，根據上文描述之製程D來獲得。

¹H NMR：(300/500 MHz, D₂O) δ ppm 7.63/7.61 (m, 1 H), 7.54-7.45 (m, 4 H), 7.44 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.33/7.31 (m, 2 H), 4.38 (m, 2 H), 3.48-2.77 (m, 4 H), 2.94 (m, 2 H), 2.05/1.42 (m, 2 H), 2.03/1.43 (m, 2 H), 2.01/1.66 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.33/1.14 (m, 2 H)

¹³C NMR：(300/500 MHz, D₂O) δ ppm 178.5, 143.3, 130.4, 129.4,

129.3, 129.2, 128.7, 127.7, 57.8, 55.1/51.6, 38.8, 31.7, 28.9, 26.3, 25.9, 20.5

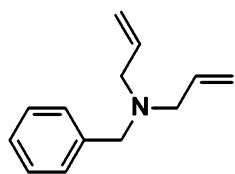
^{31}P NMR : (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 36.5

ESI/FIA/HR 及 MS/MS : [M+H]⁺ = 431.2095 (431.2094)

元素分析 : C=63.81(64.17); H=7.14(7.26); N=6.45(6.51)

實例262之製法：

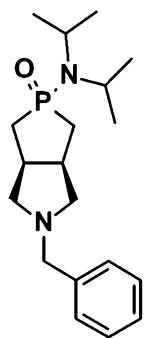
中間物195



將烯丙醇(15.27 mL, 224 mmol, 8當量)、三乙基硼烷(6.4 mL, 6.39 mmol, 0.23當量)及三丁基磷(1.17 mL, 5.6 mmol, 0.2當量)連續添加至苺胺(3 g, 28 mmol)及乙酸鈮(0.31 g, 1.4 mmol) 於THF (64 mL)中之溶液(經氫氣脫氣30分鐘)中。反應混合物用氫氣脫氣15分鐘及在70°C下加熱20小時。在減壓下濃縮化合物。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/AcOEt梯度(自100%至95:5)作為溶離劑來純化。中間物195(3.45g, 18.4 mmol)係以油之形式獲得及產率為66%。

^1H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.3 (m, 5 H), 5.9 (m, 2 H), 5.15 (m, 4 H), 3.6 (s, 2 H), 3.1 (s, 4 H)

中間物196：

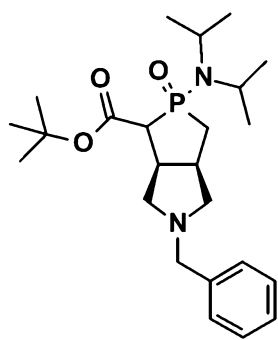


在-20℃及氬氣氛下，將二異丙基胺基-二氯化磷(4.96 g, 24.6 mmol, 2當量) 於DCM(41.5 mL)中之溶液添加至氯化鋁(3.27 g, 24.6 mmol, 2當量) 於DCM (41.5 mL)中之懸浮液中。在周圍溫度下將混合物攪拌1小時及然後冷卻至-20℃，及然後添加中間物195 (2.3 g, 12.3 mmol)之10 mL DCM溶液中。在周圍溫度下將反應混合物攪拌16小時及然後在回流下加熱1小時。然後在0℃下添加EDTA (0.2M，溶於H₂O中)及NaHCO₃ (10%，溶於H₂O中)之溶液(25 mL, 1:1)，及在周圍溫度下將混合物攪拌16小時。然後將反應混合物添加至100 mL經冰浴冷卻之DCM中及以飽和Na₂CO₃溶液顯示鹼性。分離出有機相及用H₂O (2 x 50 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠管柱上使用AcOEt/THF梯度(自100%至95:5)作為溶離劑來純化。中間物196 (2.3 g, 6.8 mmol)係以油之形式獲得及產率為54%。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.3 (m, 5 H), 3.52 (2s, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.78/2.6 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 1.99/1.72 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.17 (2d, 12 H)

³¹P NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 69.2/66.9

中間物197：



在 -70°C 及氬氣氛下，將2 N LDA於THF (4.81 mL, 9.6 mmol, 1.4當量)中之溶液添加至中間物196 (2.3 g, 6.87 mmol) 於THF (16.5 mL)中之溶液中。在 -70°C 下攪拌15分鐘後，滴加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.1 g, 9.6 mmol, 1.4當量) 於THF (5 mL)中之溶液，及在 -70°C 下維持攪拌90分鐘。然後添加另一於THF (4.81 mL, 9.6 mmol, 1.4當量)中之1.4當量之2 N LDA。當添加完成時，使反應混合物維持在 -70°C 下歷時90分鐘。然後添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)及AcOEt (60 mL)，及讓反應混合物緩慢返回至周圍溫度。混合物用AcOEt (2 x 100 mL)萃取。合併有機相，乾燥及然後在減壓下濃縮。獲得之產物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt/THF梯度(50:50至20:80)作為溶離來純化。中間物197 (0.808 g, 1.86 mmol)(非鏡像異構物之混合物)係以黃色油之形式獲得及產率為27%。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 7.25 (m, 5 H), 3.55 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 2.6/2.3 (m, 4 H), 2.15/1.65 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.15 (m, 12 H)

$^{31}\text{P NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 68.58

中間物**198** : (3aR*,4S*, 6aS*)-2-苄基-4-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-5-[二(丙-2-基)胺基]-5-側氧基-八氫磷雜環戊并[3,4-c]吡咯-4-羧酸第三丁酯

在氬氣下將中間物204 (0.71 g, 2 mmol, 1.1當量) 於DMSO (1.5 mL)

中之溶液添加至NaH (0.12 g, 2 mmol, 1.1當量) 於DMSO (6 mL)中之60%懸浮液中。然後添加中間物197 (0.8 g, 1.84 mmol)溶於DMSO (2 mL)中之溶液及在周圍溫度下將混合物攪拌15小時。然後在0℃下用NH₄Cl水溶液(10 mL)水解反應混合物及用DCM (50 mL)萃取。有機相用H₂O (2 x 10 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在真空中濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt/THF梯度(自100%至80:20)作為溶離劑來純化。中間物198 (0.232 g, 0.33 mmol)(非鏡像異構物之混合物)係以油之形式獲得及產率為18%。

¹H NMR : (400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.3 (m, 4 H), 7.22 (m, 1 H), 3.58/3.43 (d)+(d, 1+1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.29 (m, 1 H), 3.1/2.09 (m)+(m, 1+1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.82/2.59 (m)+(m, 1+1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.05/1.46 (m)+(m, 1+1 H), 1.92/1.65 (m)+(m, 1+1 H), 1.45 (m, 2 H), 1.42 (2*(s, 27 H), 1.26/1.09 (m)+(m, 1+1 H), 1.17 (d, 12 H)

¹³C NMR : (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 128.1, 126.6, 60.8, 59.1, 55.7, 45.5, 45.4, 44.1, 34.3, 29.1, 27.7, 27.3, 26.6, 22.9, 22.3

實例262 : (3aR*,4S*,6aS*)-4-(4-胺基丁基)-2-苄基-5-羥基-5-側氧基-八氫磷雜環戊并[3,4-c]吡咯-4-羧酸三氟乙酸鹽

在回流下將中間物198 (0.232 g, 0.328 mmol)及6 N鹽酸(5 mL, 30 mmol)加熱7小時。在減壓下濃縮反應混合物及然後凍乾。殘餘物係藉由逆相層析術於RP18矽膠上使用H₂O/MeCN/TFA梯度作為溶離劑來純化。實例262 (0.040 g, 0.109 mmol)在凍乾後係以TFA鹽之形式獲得及產率為33%。

¹H NMR : (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 7.4-7.25 (m, 5 H), 3.59

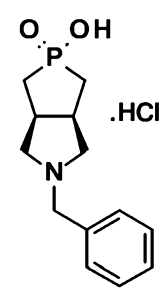
(m, 2 H), 3.18/2.07 (m)+(m, 1+1 H), 2.9 (m, 1 H), 2.84/2.37 (m)+(m, 1+1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.48 (m, 2 H), 1.85/1.31 (m)+(m, 1+1 H), 1.78/1.22 (m)+(m, 1+1 H), 1.31 (m, 2 H), 1.24/1.07 (m)+(m, 1+1 H)

¹³C NMR : (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 127-129, 60.9, 59.2, 55.5, 44.1, 40.1, 33.5, 32.2, 29.3, 28, 23

ESI/FIA/HR及MS/MS : [M+H]⁺ = 367.1789 (367.1786)

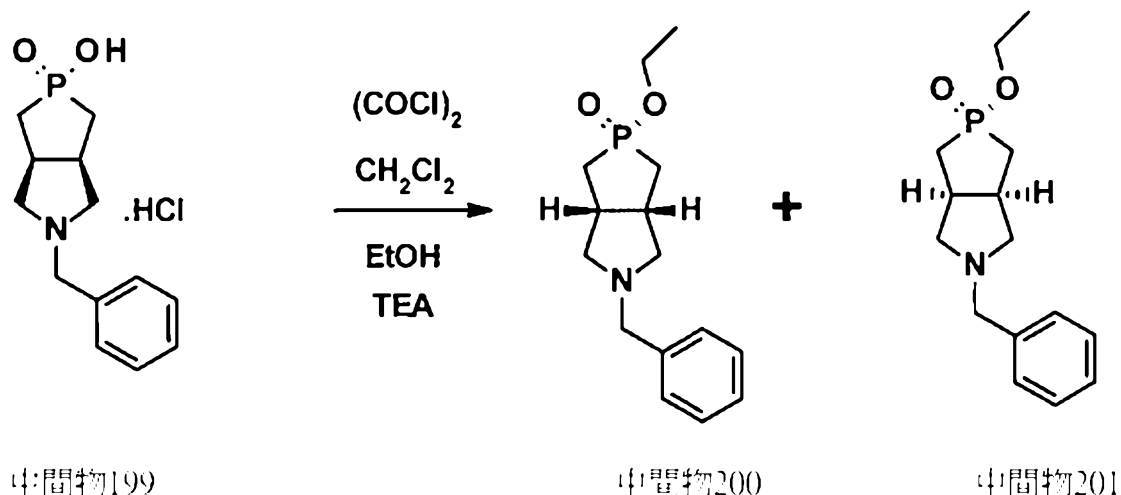
實例263之製法

中間物199 :



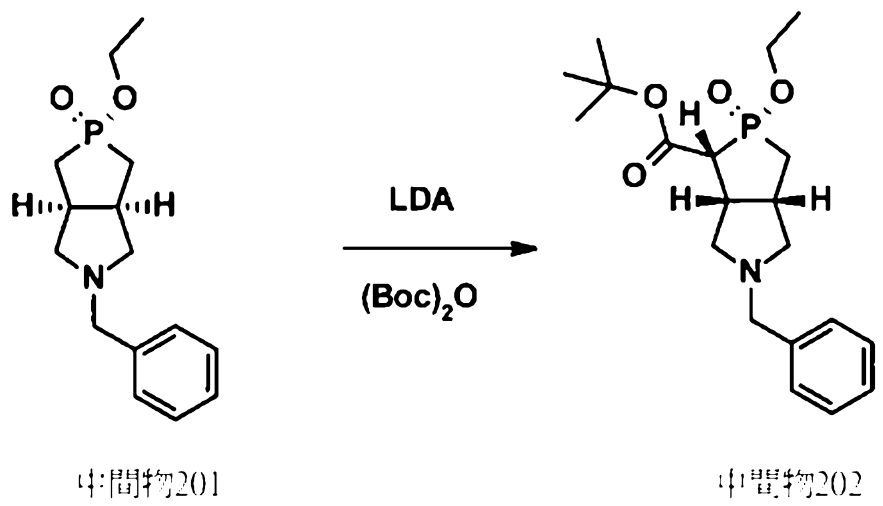
在回流下將中間物196 (6.15 g, 18.4 mmol)及6N 鹽酸(12.2 mL, 73.2 mmol)加熱6小時。在真空中濃縮反應混合物，溶於乙醇(50 mL)中及在減壓下濃縮。中間物199 (7.57 g, 26.3 mmol)無需進一步純化即可使用。

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 11.2 (sl, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.4 (m, 3 H), 4.3 (d, 2 H), 2.95;2.8 (m, 2*1H H), 3.6;3.3 (m, 2 H), 3.2;2.95 (m, 2 H), 1.85;1.5 (m, 4 H)



中間物200及201：

在0℃及氬氣氛下，將草醯氯溶液(3.16 mL, 36.8 mmol, 2當量)滴加至中間物199 (5.29 g, 18.4 mmol)溶於DCM (170 mL)中之溶液中。在周圍溫度下將反應混合物攪拌4小時，在真空中蒸發及然後在減壓下乾燥。將殘餘物溶於無水DCM (150 mL)中，及然後添加DMAP (0.0225 g, 0.18 mmol)。將混合物冷卻至-70℃。連續添加TEA (3.1 mL, 22 mmol, 1.2當量)及EtOH (1.3 mL, 22 mmol, 1.2當量)。在周圍溫度下將混合物攪拌2小時，倒於NH₄Cl水溶液上及然後以NaHCO₃水溶液顯示鹼性。溶液用DCM (150 mL)萃取。有機相用H₂O (2 x 50 mL)洗，於Na₂SO₄上乾燥及然後在真空中濃縮。獲得之產物係藉由急速層析術於矽膠上使用DCM/EtOH梯度(自95:5 to 85:15)作為溶離劑來純化。獲得中間物200 (0.291 g, 1.04 mmol)及201 (2.95 g, 10.56 mmol)及產率分別為5%及57%。



中間物202：

在-70℃及氬氣下，將於THF中之2 M LD溶液(14.7 mmol, 7.39 mL, 1.4當量)添加至中間物201 (2.95 g, 10.5 mmol) 於THF (31 mL)中之溶液中。在-70℃下於15分鐘後，然後滴加Boc₂O (4.16 g, 14.7 mmol, 1.4當量) 於10 mL THF中之溶液。維持攪拌90分鐘，及然後滴加於THF中之1.4當量之2M LDA (14.7 mmol, 7.39 mL)。當添加完成時，使反應混合物維持在-70℃下歷時90分鐘。添加飽和NH₄Cl溶液(30 mL)及AcOEt (60 mL)，及讓反應混合物再次緩慢降至周圍溫度。產物然後用AcOEt (2 x 150 mL)萃取。合併有機相，用飽和NaCl溶液(2 x 150 mL)洗，於MgSO₄上乾燥及在減壓下濃縮。獲得之殘餘物係藉由急速層析術於矽膠上使用AcOEt/THF梯度(自100%至70:30)作為溶離劑來純化。中間物202 (2.52g, 6.64 mmol)係以淡黃色油之形式獲得及產率為63%。

中間物203：(3aR*,4R*,6aS*)-2-苄基-4-{4-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}-5-乙氧基-5-側氧基-八氫磷雜環戊并[3,4-c]吡咯-4-羧酸第三丁酯

在氬氣氛下將DMSO (5 mL)及60% NaH (0.425 g, 10.6 mol, 1.6當量)連續導入250 mL三頸燒瓶內。藉助於水浴將該燒瓶維持在周圍溫度下。然後在5分鐘內滴加中間物204 (2.57 g, 7.3 mol, 1.1當量) 於DMSO

(7.2 mL)中之溶液。然後滴加中間物202 (2.52 g, 6.64 mmol) 於DMSO (7.2 mL)中之溶液，將溫度維持在低於20℃。7小時後，反應混合物藉助於冰水浴冷卻及藉由添加5 mL飽和NH₄Cl溶液水解。混合物然後用DCM (3 x 50 mL)萃取。然後合併有機相，及用飽和NaCl溶液(2 x 50 mL)洗及於MgSO₄上乾燥，接著在減壓下濃縮。如此獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用AcOEt/THF混合物(自100%至80:20)作為溶離劑來純化。獲得中間物203(1.86 g, 2.86 mmol)及產率為43%。

¹H NMR : (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (m, 4 H), 7.23 (m, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.66/3.58 (d)+(d, 1+1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.06/2.49 (m)+(m, 1+1 H), 2.99/2.23 (m)+(m, 1+1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 2.07/1.63 (m)+(m, 1+1 H), 2.02/1.78 (m)+(m, 1+1 H), 1.65-1.5 (m, 2 H), 1.45/1.19 (s)+(s, 18+9 H), 1.4 (m, 2 H), 1.31 (t, 3 H)

¹³C NMR : (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 128.1, 126.6, 61.2, 60.4, 59.4, 56.7, 45.8, 45.1, 33.8, 32.9, 29.2, 27.9, 26.9, 22.1, 16.5

³¹P NMR : (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 74.9

實例263 : (3aR*,4R*,6aS*)-4-(4-胺基丁基)-2-苄基-5-羥基-5-側氧基-八氫磷雜環戊并[3,4-c]吡咯-4-羧酸

在周圍溫度下將中間物203 (1.85 g, 2.84 mmol)及溴三甲基矽烷(4.5 mL, 34.11 mmol, 12當量)之DCM (20 mL)溶液攪拌整夜及然後在真空中濃縮。將殘餘物溶於MeOH (20 mL)中，攪拌20分鐘及然後在真空中濃縮。將產物溶於DCM (20 mL)中，及添加TFA (4.22 mL, 56.8 mmol, 20當量)。在周圍溫度下將混合物攪拌整夜。然後在減壓下濃縮反應混合物及藉由逆相層析術使用H₂O/CH₃CN梯度作為溶離劑來純化。實例263

(0.29 g, 0.79 mmol)係以凍乾物之形式獲得及產率為28%。

$^1\text{H NMR}$: (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$) δ ppm 7.4-7.25 (m, 5 H), 3.57 (m, 2 H), 3.08/2.38 (m, 1+1 H), 3.04/2.17 (m)+(m, 1+1 H), 2.52 (t, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 1.73/1.45 (m)+(m, 1+1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$: (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$) δ ppm 127-129, 60.5, 59.1, 57.4, 46.1, 40, 33.9, 33.2, 32.4, 28.3, 22.9

C=58.27(59.01);H=7.24(7.43);N=7.58(7.65)

ESI/FIA/HR及MS/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367.1775$ (367.1786)

藥理學研究

實例264：TAFIa(馬尿醯基-Arg測試)之抑制

將人類TAFI (4 nM)用人類凝血酶(10 nM)及人類血栓調節蛋白(5 nM)在鈣(10 mM)之存在下進行培養。培養20分鐘後，活化反應藉由添加PPACK (1 μM 最終)(一種不可逆凝血酶抑制劑)停止。

反應在以下條件下進行：於Hepes緩衝劑(25 mM Hepes, 137 mM NaCl, 3.5 mM KCl) + 0.1%牛血清白蛋白，pH 7.4中，在28°C下且伴隨攪拌。

將測試化合物添加至TAFIa (2 nM)之溶液中及在馬尿醯基-精胺酸(5 mM)之存在下培養45分鐘。反應藉由添加鹽酸(1 M)停止，接著用氫氧化鈉(1 M)中和，及然後混合物用羧基磷酸二鈉(1M pH 7.4)緩衝。反應產物—馬尿酸-藉由添加三聚氯化氰(6%)顯示。攪拌反應混合物(渦動)及然後離心。將上清液轉移至96孔微量板，及吸光度係使用分光光度計於405 nM (Spectramax plus, Molecular Devices)下進行測定。

自量測之所有OD值中減去含有該等試劑而無TAFI之孔之OD值。於
給定濃度測試化合物下之TAFIa之百分率抑制係藉助於下式測定：

$$\%抑制 = 100 - [(OD_{化合物} \times 100) / OD_{載劑}]$$

該等化合物係在上文描述之實驗條件下於10 nM及20 nM下評估及結
果表示為相對於在缺乏化合物之情況下含有載劑之對照之百分率抑制。

實例	於10 nM下之%抑制	於20 nM下之%抑制
48	45 (+/- 6)	54 (+/- 9)
49	60 (+/- 3)	73 (+/- 3)
50	53 (+/- 5)	66 (+/- 6)
104	37 (+/- 13)	68 (+/- 3)
105	44 (+/- 10)	66 (+/- 10)
108	25 (+/- 1)	29 (+/- 6)
109	58 (+/- 10)	71 (+/- 9)
113	68 (+/- 14)	90 (+/- 9)
114	42 (+/- 11)	51 (+/- 1)
164	66 (+/- 18)	87 (+/- 10)
165	76 (+/- 8)	91 (+/- 4)
166	66 (+/- 11)	93 (+/- 14)
167	61 (+/- 3)	67 (+/- 1)
174	43 (+/- 12)	51 (+/- 2)
175	55 (+/- 2)	77 (+/- 1)
179	74	83 (+/- 3)
180	54 (+/- 8)	73 (+/- 9)
182	81 (+/- 1)	95 (+/- 7)
183	73 (+/- 8)	88 (+/- 14)
184	67 (+/- 6)	95 (+/- 1)
185	69 (+/- 1)	85 (+/- 0)
187	74 (+/- 14)	97 (+/- 2)
188	64 (+/- 1)	86 (+/- 14)
189	71 (+/- 8)	78 (+/- 7)
190	88 (+/- 12)	95 (+/- 6)
191	66 (+/- 4)	83 (+/- 4)

實例	於10 nM下之%抑制	於20 nM下之%抑制
192	77 (+/- 11)	91 (+/- 6)
194	64 (+/- 2)	80 (+/-0)
195	74 (+/- 4)	87 (+/- 3)
196	77 (+/- 1)	91 (+/- 1)
197	60 (+/- 1)	78 (+/- 1)
198	72 (+/- 6)	91 (+/- 5)
199	54 (+/- 6)	73 (+/- 2)
200	28 (+/- 11)	46 (+/- 8)
201	69 (+/- 5)	84 (+/- 3)
202	74 (+/- 3)	87 (+/- 2)
203	75 (+/- 4)	89 (+/- 1)
204	70 (+/- 7)	86 (+/- 2)
206	67 (+/- 7)	80 (+/- 5)
207	71 (+/- 13)	85 (+/- 10)
208	35 (+/- 2)	46 (+/- 7)
209	76 (+/- 4)	87 (+/- 2)
210	71	79 (+/- 9)
211	85 (+/- 2)	95 (+/- 0)
212	62 (+/- 6)	86 (+/- 2)
213	83 (+/- 4)	92 (+/- 1)
214	79 (+/- 4)	91 (+/- 1)
215	82 (+/- 4)	91 (+/-2)
216	71 (+/- 4)	85 (+/- 4)
217	66 (+/- 10)	83 (+/- 5)
218	67 (+/- 6)	83 (+/-6)
219	92 (+/- 9)	98 (+/- 3)
220	83 (+/- 3)	97 (+/- 1)
221	75 (+/- 2)	88 (+/- 3)
222	73 (+/- 5)	85 (+/- 4)
223	71 (+/- 2)	83 (+/- 4)
224	86 (+/- 3)	93 (+/- 2)
225	76 (+/- 2)	85 (+/- 3)
226	71 (+/- 3)	88 (+/- 3)

實例	於10 nM下之%抑制	於20 nM下之%抑制
227	84 (+/- 7)	91 (+/- 13)
228	63 (+/- 4)	82 (+/- 1)
229	81	89
232	80 (+/- 10)	89 (+/- 19)
234	68 (+/- 8)	79 (+/- 1)
235	60 (+/- 3)	77 (+/- 5)
236	81 (+/- 4)	91 (+/- 6)
237	77 (+/- 5)	84 (+/- 4)
238	70 (+/- 7)	87 (+/- 0)
239	85 (+/- 3)	96 (+/-4)
240	66 (+/- 1)	80 (+/- 5)
241	77 (+/- 11)	91 (+/- 9)
242	75 (+/- 2)	88 (+/- 1)
244	49 (+/- 1)	68 (+/- 6)
245	38 (+/- 2)	52 (+/- 5)
246	72 (+/- 4)	86 (+/- 1)
247	85 (+/- 16)	89 (+/- 11)
248	87 (+/- 14)	95 (+/- 6)
249	88 (+/- 6)	94 (+/- 4)
250	88 (+/- 1)	97 (+/- 1)
251	70 (+/- 14)	90 (+/- 11)
252	76 (+/- 7)	90 (+/- 2)

實例265：醫藥組合物-錠劑

用於製備各含有10 mg之1000個錠劑之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	10 g
羥丙基纖維素.....	2 g
小麥澱粉.....	10 g
乳糖.....	100 g
硬脂酸鎂.....	3 g
滑石.....	3 g

實例266：醫藥組合物–與殺鼠靈相關聯之錠劑

用於製備各含有10 mg之1000個錠劑之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	10 g
殺鼠靈.....	2 g
羥丙基纖維素.....	2 g
小麥澱粉.....	10 g
乳糖.....	100 g
硬脂酸鎂.....	3 g
滑石.....	3 g

實例267：醫藥組合物–與阿司匹靈相關聯之錠劑

用於製備各含有10 mg之1000個錠劑之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	10 g
阿司匹靈.....	100 g
羥丙基纖維素.....	2 g
小麥澱粉.....	10 g
乳糖.....	100 g
硬脂酸鎂.....	3 g
滑石.....	3 g

實例268：可注射溶液

用於製備10 ml溶液之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	200 mg
0.9% NaCl之可注射製劑.....	10 mg



申請日: 106/01/12

IPC分類: **C07F 9/6584** (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

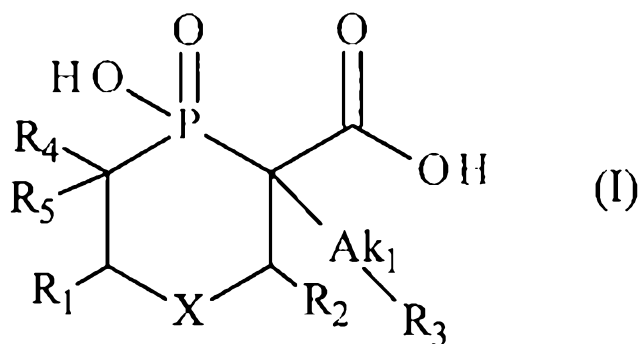
磷雜環及氮雜磷雜環之新穎化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

NEW COMPOUNDS OF PHOSPHINANES AND AZAPHOSPHINANES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

【中文】

本發明係關於式(I)化合物



其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽，

其中：

Ak₁表示烷基鏈，

X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-，

m及R係如說明書中定義，

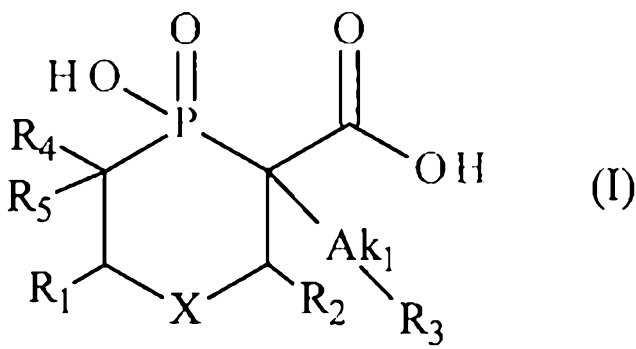
當X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂各表示H，

或當X表示-CH₂-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂一起形成鍵，

R_3 表示 NH_2 、Cy- NH_2 、Cy-Ak₃- NH_2 或哌啶-4-基，
Cy 及 Ak₃ 係如說明書中定義，
 R_4 及 R_5 (其等可相同或不同) 各表示 H 或 F。
本發明係關於藥劑。

【英文】

Compounds of formula (I)



wherein:

Ak₁ represents an alkyl chain,

X represents $-(CH_2)_m-$, $-CH(R)-$, $-N(R)-$, $-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-CH_2-$ or $-CH_2-N(R)-CH_2-$,

m and R are as defined in the description,

R_1 and R_2 each represent H when X represents $-(CH_2)_m-$, $-CH(R)-$, $-N(R)-$, $-CH_2-N(R)-$ or $-N(R)-CH_2-$,

or together form a bond when X represents $-CH_2-N(R)-CH_2-$,

R_3 represents NH_2 , Cy- NH_2 , Cy-Ak₃- NH_2 or piperidin-4-yl,

Cy and Ak₃ are as defined in the description,

R_4 and R_5 , which may be identical or different, each represent H or F,

their optical isomers, and addition salts thereof with a

pharmaceutically acceptable acid.

Medicaments.

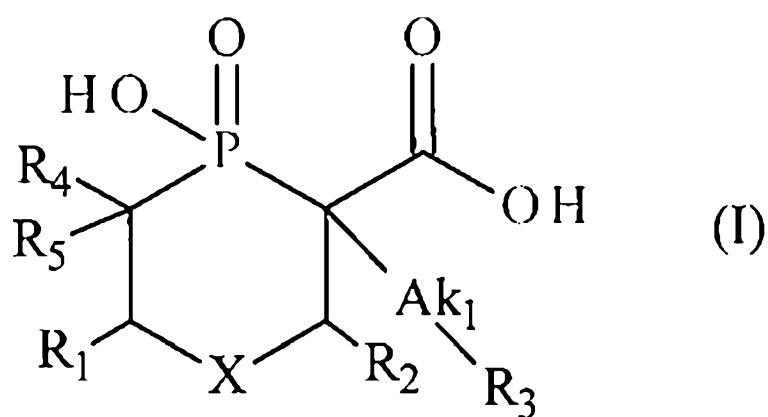
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



pharmaceutically acceptable acid.

Medicaments.

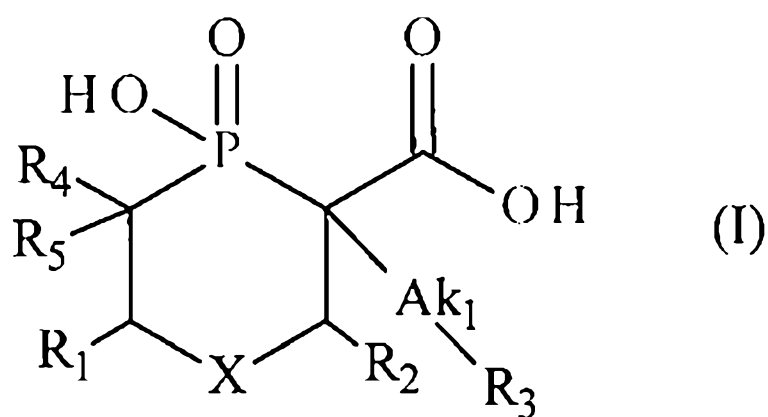
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

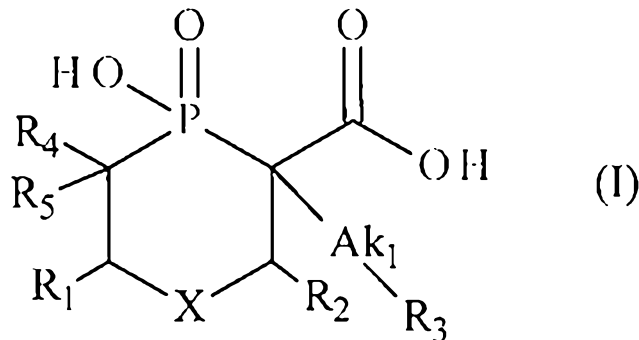
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



其中：

Ak₁表示C₁-C₆-烷基鏈，

X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-，

m表示0或1至4之整數，

R表示氫原子或選自C₁-C₆-烷基、-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂及-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂、-Ak₂-環烷基或-Ak₂-OH之基團，

Ak₂表示直鏈或分支C₁-C₆-烷基鏈，

Ar₁及Ar₂(其等可相同或不同)各表示芳基或雜芳基，

當X表示-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-時，

R₁及R₂各表示氫原子，

或當X表示-CH₂-N(R)-CH₂-時，R₁及R₂一起形成鍵，

R₃表示NH₂、Cy-NH₂、Cy-Ak₃-NH₂或哌啶-4-基，

Cy表示選自環烷基、芳基及雜芳基之基團，

Ak₃表示C₁-C₃-烷基鏈，

R₄及R₅(其等可相同或不同)各表示氫原子或氟原子，

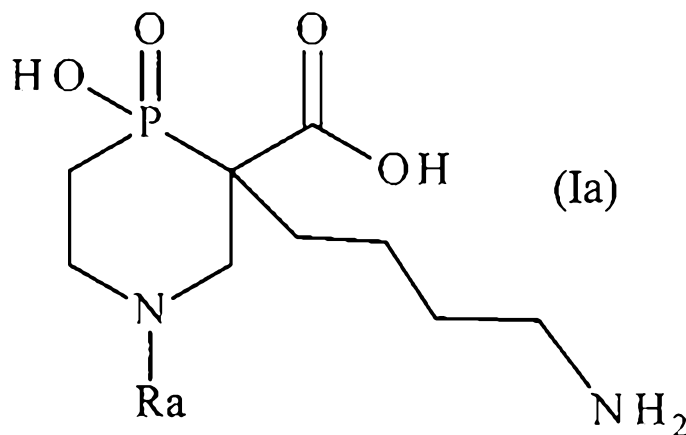
其光學異構物及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第2項】

如請求項1之式(I)化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 及 R_5 各表示氫原子， R_3 表示 NH_2 ，X表示 $-N(R)-$ 、 $-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-CH_2-$ 或 $-CH_2-N(R)-CH_2-$ ，及R表示選自 $-Ak_2-Ar_1$ 、 $-Ak_2-Ar_1-Ar_2$ 及 $-Ak_2-Ar_1-O-Ar_2$ 之基團，其中 Ak_2 、 Ar_1 及 Ar_2 係如請求項1中定義。

【第3項】

一種式(Ia)化合物，其係如請求項1之式(I)化合物之特定情況：



其中Ra表示選自 $-CH_2-Ar_1$ 及 $-CH_2-Ar_1-Ar_2$ 之基團，其中 Ar_1 及 Ar_2 係如請求項1中定義。

【第4項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第5項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學

異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第6項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第7項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第8項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[(4-羥基-2-苯基苯基)甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第9項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第10項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[[2-(4-氯苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第11項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[4-氟-2-(1-甲

基-1H-咪唑-5-基)苄基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第12項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-1-[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苄基]-4-羥基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第13項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[[4-羥基-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第14項】

如請求項1之式(I)化合物，其係(3S)-3-(4-胺基丁基)-4-羥基-1-[4-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基]-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環-3-羧酸，及其光學異構物，及其與醫藥上可接受之酸之加成鹽。

【第15項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之式(I)化合物與一或更多種惰性、非毒性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑之組合。

【第16項】

如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含纖維蛋白溶解劑(fibrinolytic)、抗凝血劑或抗血小板劑。

【第17項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其用作TAFIa抑制劑。

【第18項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其用於腦血管病變、心肌梗塞、心絞痛、下肢動脈炎、血栓形成、肺栓塞、主動脈瘤或癡呆之治療、預防或二級預防。

【第19項】

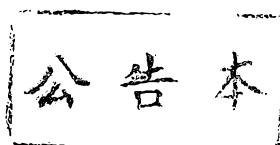
如請求項1至14中任一項之化合物，其用於靜脈血栓形成之治療、預防或二級預防。

【第20項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其係如請求項17、18或19與纖維蛋白溶解劑、抗凝血劑或抗血小板劑聯合使用。

【第21項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其係如請求項20與選自阿替普酶(alteplase)及替奈普酶(tenecteplase)之可注射纖維蛋白溶解劑聯合使用。

**實例266：醫藥組合物-與殺鼠靈相關聯之錠劑**

用於製備各含有10 mg之1000個錠劑之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	10 g
殺鼠靈.....	2 g
羥丙基纖維素.....	2 g
小麥澱粉.....	10 g
乳糖.....	100 g
硬脂酸鎂.....	3 g
滑石.....	3 g

實例267：醫藥組合物-與阿司匹靈相關聯之錠劑

用於製備各含有10 mg之1000個錠劑之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	10 g
阿司匹靈.....	100 g
羥丙基纖維素.....	2 g
小麥澱粉.....	10 g
乳糖.....	100 g
硬脂酸鎂.....	3 g
滑石.....	3 g

實例268：可注射溶液

用於製備10 ml溶液之調配物：

實例1至263中之一者之化合物.....	200 mg
0.9% NaCl之可注射製劑.....	10 ml