



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206429 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100122179

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4245 (2006.01)

C07D271/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/08

歐洲專利局

10168833.1

2010/07/09

美國

61/362,746

(71)申請人：默克雪蘭諾股份有限公司 (瑞士) MERCK SERONO S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：波布尼 安格尼斯 (CH)；瓦妥盤尼 安娜 QUATTROPANI, ANNA (CH)；葛塞樂

茲 傑羅尼 GONZALEZ, JEROME (FR)；多巴斯 傑羅尼 DORBAIS, JEROME

(FR)；克利斯 奈特 CHRIS, KNIGHT (GB)；查理斯 貝可 克倫 CHARLES,

BAKER-GLENN (GB)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 279 頁

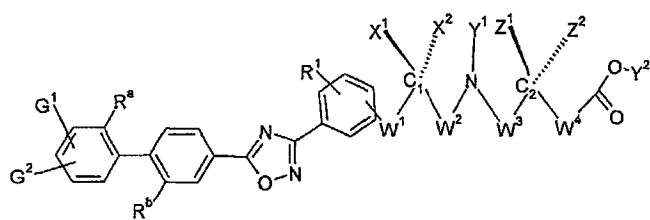
(54)名稱

經取代嘧二唑衍生物

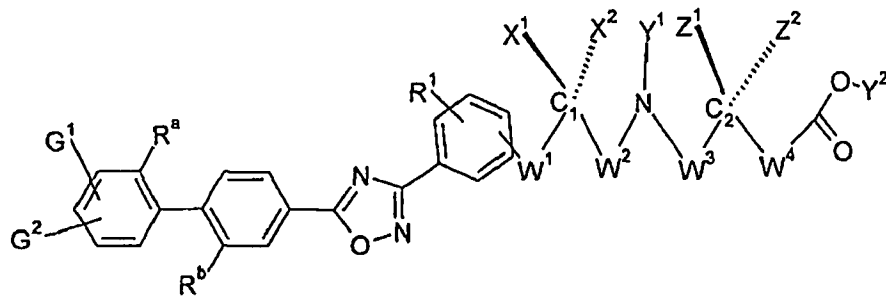
SUBSTITUTED OXADIAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供作為選擇性 S1P1 抑制劑之式(I)化合物，以及其用於治療多發性硬化症及其他疾病之用途。



(I)



(II)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206429 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100122179

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4245 (2006.01)

C07D271/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/08

歐洲專利局

10168833.1

2010/07/09

美國

61/362,746

(71)申請人：默克雪蘭諾股份有限公司 (瑞士) MERCK SERONO S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：波布尼 安格尼斯 (CH)；瓦妥盤尼 安娜 QUATTROPANI, ANNA (CH)；葛塞樂

茲 傑羅尼 GONZALEZ, JEROME (FR)；多巴斯 傑羅尼 DORBAIS, JEROME

(FR)；克利斯 奈特 CHRIS, KNIGHT (GB)；查理斯 貝可 克倫 CHARLES,

BAKER-GLENN (GB)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 279 頁

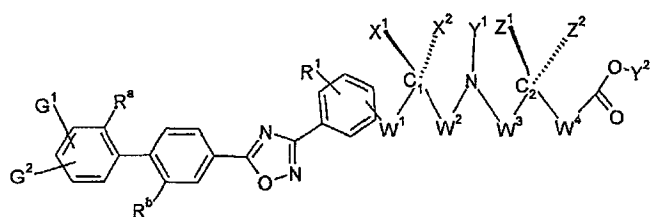
(54)名稱

經取代嘧二唑衍生物

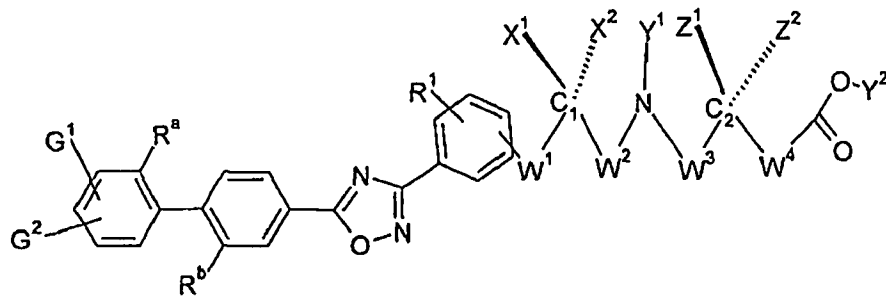
SUBSTITUTED OXADIAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供作為選擇性 S1P1 抑制劑之式(I)化合物，以及其用於治療多發性硬化症及其他疾病之用途。



(I)



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206429 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100122179

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4245 (2006.01)

C07D271/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/08

歐洲專利局

10168833.1

2010/07/09

美國

61/362,746

(71)申請人：默克雪蘭諾股份有限公司 (瑞士) MERCK SERONO S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：波布尼 安格尼斯 (CH)；瓦妥盤尼 安娜 QUATTROPANI, ANNA (CH)；葛塞樂

茲 傑羅尼 GONZALEZ, JEROME (FR)；多巴斯 傑羅尼 DORBAIS, JEROME

(FR)；克利斯 奈特 CHRIS, KNIGHT (GB)；查理斯 貝可 克倫 CHARLES,

BAKER-GLENN (GB)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 279 頁

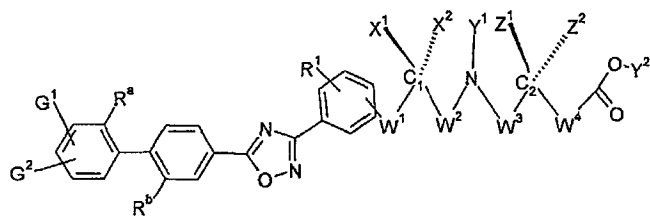
(54)名稱

經取代嘧二唑衍生物

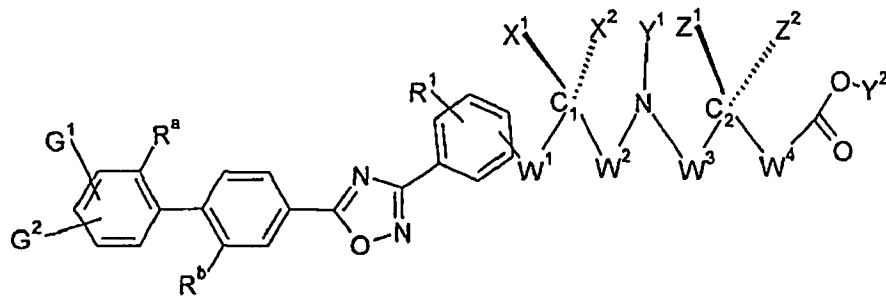
SUBSTITUTED OXADIAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供作為選擇性 S1P1 抑制劑之式(I)化合物，以及其用於治療多發性硬化症及其他疾病之用途。



(I)

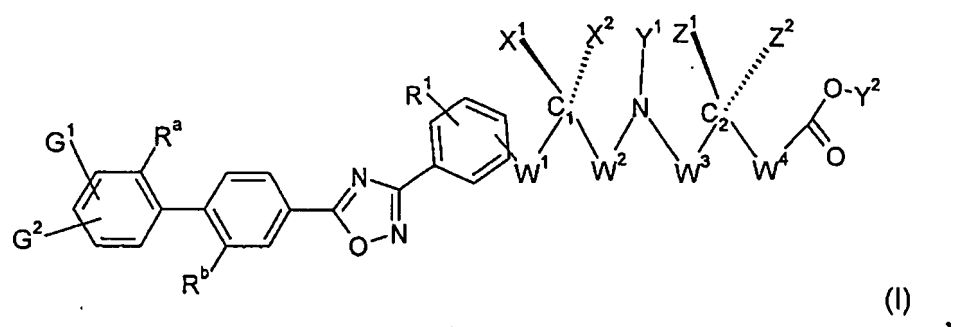


(I)

六、發明說明：

本發明係關於手性噁二唑、其作為藥物之用途及其用於治療多發性硬化症及其他疾病之用途

詳言之，本發明係關於式 (I) 化合物：



其中

R^1 表示 H、鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、CN 或 NO_2 、OH、A、OA；

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 彼此獨立地表示 H 或 A，其中 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 中之至少一者為 A；

X^1 、 X^2 可與 C_1 一起形成 3 至 8 員環；

Z^1 、 Z^2 可與 C_2 一起形成 4 至 5 員環；

Y^1 、 Y^2 彼此獨立地表示 H、A 或葡萄糖醛酸苷；

W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 彼此獨立地表示 $-CH_2-$ 基團或單鍵；

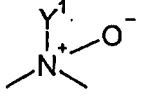
R^a 表示鹵素或具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素置換；

R^b 表示鹵素、具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 置換；

G^1 、 G^2 彼此獨立地表示 H、鹵素、A；

A 表示具有 1 至 6 個碳原子、較佳 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素、 OCH_3 、OH 置換；

C_1 、 C_2 為碳原子；

及其基團  經氧化成  之氧化形式、醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異構體、鹽、對映異構體、非對映異構體，包括其所有比率之混合物。

在另一具體實例中， C_1 或 C_2 均不為手性。換言之， X^1 與 X^2 相同且 Z^1 與 Z^2 相同。

在另一具體實例中， C_1 及 C_2 中之至少一者為手性中心。 X^1 與 X^2 及/或 Z^1 與 Z^2 不相同。

在一特定具體實例中，本發明提供呈一種非對映異構體形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (R)，或其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (S)，或其所有比率之混合物。

在另一特定具體實例中，本發明提供呈一種非對映異構體形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (R)，或其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (S)，或其所有比率之混合物。

在另一特定具體實例中，本發明提供呈對映異構體 IA 形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (R)。

在另一特定具體實例中，本發明提供呈對映異構體 IB 形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (S)。

在另一特定具體實例中，本發明提供呈對映異構體 IC 形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (S)。

在另一特定具體實例中，本發明提供呈對映異構體 ID 形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (R)。

在 C_1 及 C_2 中僅一者為手性中心的情況下，本發明可提供呈一種對映異構體形式之式 (I) 化合物，其中在 C_1 或 C_2 處之手性中心為 (S)。

或者，本發明可提供呈一種對映異構體形式之式 (I) 化合物，其中在 C_1 或 C_2 處之手性中心為 (R)。 C_1 及 C_2 中一者為手性的式 (I) 化合物亦可以所有比率之對映異構體混合物的形式獲得，包括比率為 50/50 之外消旋混合物。當式 (I) 化合物係以光學活性化合物之形式獲得時，一種對映異構體與另一對映異構體之比率高於約 60/40，較佳高於約 80/20，更佳高於約 90/10，更佳高於約 95/5，甚至更佳高於 98/2。

在另一具體實例中，式 (I) 化合物之對映異構體 IA (其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (R)) 可以任何比率與式 (I) 化合物之對映異構體 IB (其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (S)) 混合。當式 (I) 化合物係以外消旋物形式獲得時，兩種對映異構體 IA 及 IB 係以等量混合。當式 (I) 化合物係以光學活性化合物之形

式獲得時，對映異構體 IA 與對映異構體 IB 之比率高於約 60/40，較佳高於約 80/20，更佳高於約 90/10，更佳高於約 95/5，甚至更佳高於 98/2。

在另一具體實例中，式 (I) 化合物之對映異構體 IC (其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (S)) 可以任何比率與式 (I) 化合物之對映異構體 ID (其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (R)) 混合。當式 (I) 化合物係以光學活性化合物之形式獲得時，對映異構體 IC 與對映異構體 ID 之比率高於約 60/40，較佳高於約 80/20，更佳高於約 90/10，更佳高於約 95/5，甚至更佳高於 98/2。

在一較佳具體實例中，一種對映異構體與另一對映異構體之比率高於 98/2。在一特定具體實例中，式 (I) 化合物為一種對映異構體，其中：

- a) X^1 、 X^2 及 Z^1 為 H，且 Z^2 為 A；
- b) X^1 、 X^2 及 Z^2 為 H，且 Z^1 為 A；
- c) Z^1 、 Z^2 及 X^2 為 H，且 X^1 為 A；或
- d) Z^1 、 Z^2 及 X^1 為 H，且 X^2 為 A，

單獨或以所有比率與一或多種其他對映異構體組合。

在另一特定具體實例中，式 (I) 化合物為一種非對映異構體，其中：

- a) X^1 及 Z^1 為 H， X^2 及 Z^2 為 A 及 / 或 X^2 及 Z^2 為 H， X^1 及 Z^1 為 A；或
- b) X^1 及 Z^2 為 H， X^2 及 Z^1 為 A 及 / 或 X^2 及 Z^1 為 H， X^1 及 Z^2 為 A，

單獨或以所有比率組合。

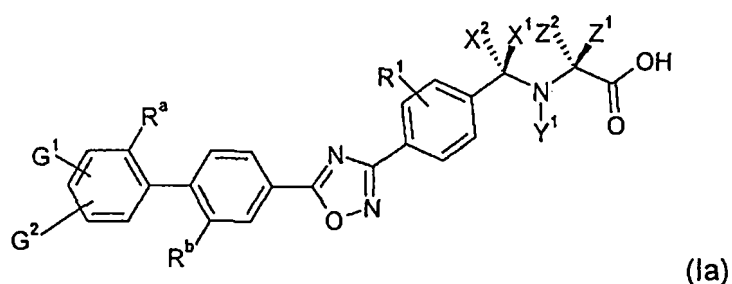
經對映異構增濃之混合物表示如由熟習此項技術者熟知之方法所量測，具有 10% 或 10% 以上、較佳 50% 或 50% 以上且更佳超過 95% 之對映異構過量的具有式 (I) 或相關式之化合物。經對映異構增濃之混合物最佳表示具有超過 98% 之對映異構過量的具有式 (I) 或相關式之化合物。

在另一具體實例中，本發明提供式 (I) 化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 中之至少一或二者為單鍵。

在另一具體實例中， W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 均表示單鍵。

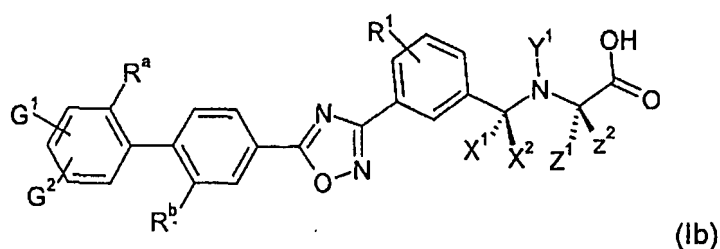
在另一具體實例中，本發明提供式 (I) 化合物，其中 Z^1 及 Z^2 可與 C_2 一起形成 3 至 8 員環。

在另一具體實例中，本發明提供具有式 (Ia) 之化合物：



其中 G^1 、 G^2 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 及 Y^1 如上文所定義。

在另一具體實例中，本發明提供具有式 (Ib) 之化合物：



其中 G^1 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 及 Y^1 如上文所定義。

在一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 之化合物，其中 R^b 為 CF_3 或 CH_2OCH_3 且 R^a 為 CF_3 或 CH_3 ，較佳地， R^b 為 CF_3 且 R^a 為 CH_3 。

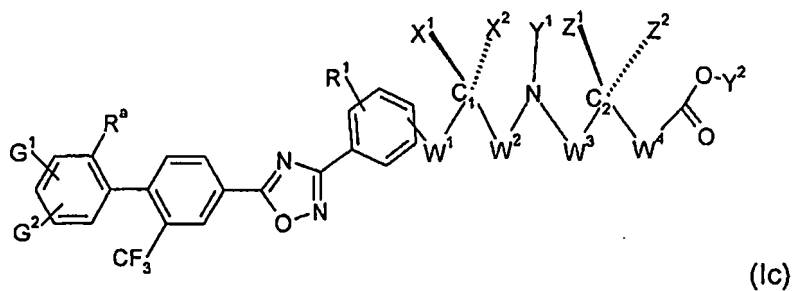
在另一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 之化合物，其中 R^b 為 $-CF_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 且 R^a 為 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，較佳地， R^b 為 $-CF_3$ 且 R^a 為 $-CH_3$ 。

在另一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 之化合物，其中 R^b 為 $-CF_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 且 R^a 為 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，較佳地， R^b 為 $-CF_3$ 且 R^a 為 $-CH_3$ 。

在另一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I) 或式 (Ia) 之化合物，其中 R^b 為 $-CF_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 且 R^a 為 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，較佳地， R^b 為 $-CF_3$ 且 R^a 為 $-CH_3$ ，且 Y^2 為 H。

在另一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 之化合物，其中 R^a 及 R^b 之一為 $-CF_3$ 。

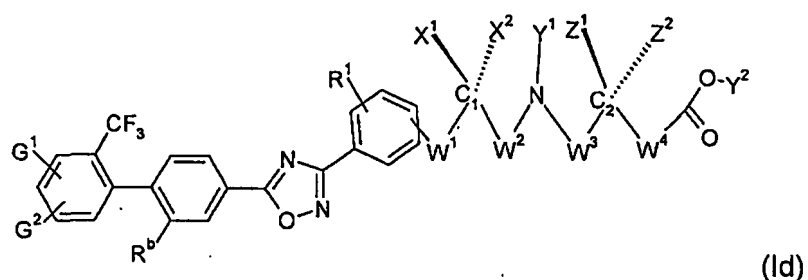
在另一具體實例中，本發明提供具有式 (Ic) 之化合物：



其中 R^1 、 R^a 、 G^1 、 G^2 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 及 Y^2 如上文所定義，

及其醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異構體、鹽及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

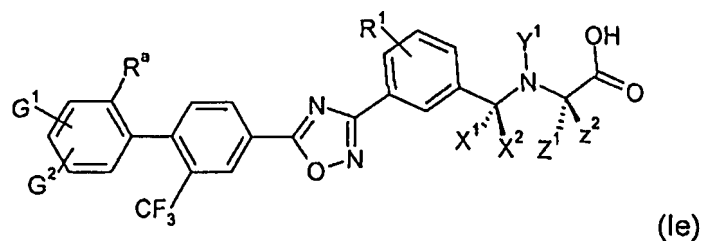
在另一較佳具體實例中，本發明提供具有式 (Id) 之化合物：



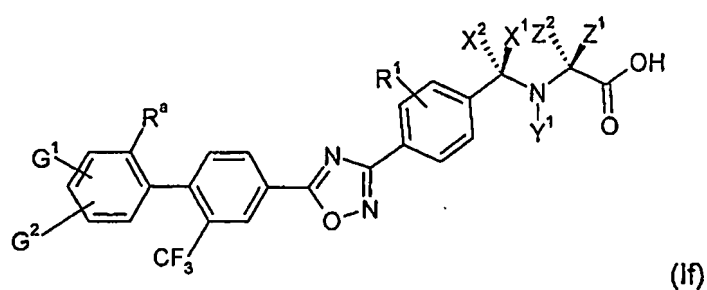
其中 R^1 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 及 Y^2 如上文所定義。

在另一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic) 或式 (Id) 之化合物，其中 R^b 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 F 、 Br 、 Cl 或 $-\text{CF}_3$ ，較佳為 F 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ， G_1 、 G_2 彼此獨立地表示 H 、鹵素或 $-\text{CH}_3$ ，較佳為 H 。且其中 R^b 、 W 、 R^1 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 及 Y^2 如上文所定義。

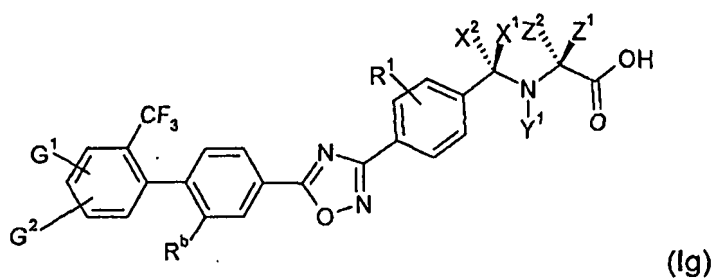
在一更佳具體實例中，本發明提供具有式 (Ie) 之化合物：



其中 R^a 、 G^1 、 G^2 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 如上文所定義。
 在一更佳具體實例中，本發明提供具有式 (If) 之化合物：



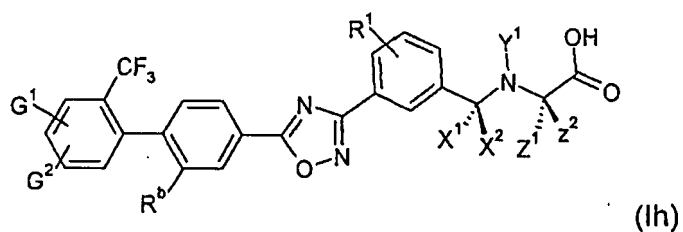
其中 R^a 、 G^1 、 G^2 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 如上文所定義。
 在另一較佳具體實例中，本發明提供具有式 (Ig) 之化合物：



其中 R^1 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 如上文所定義。

在另一較佳具體實例中，本發明提供具有式 (Ih) 之化

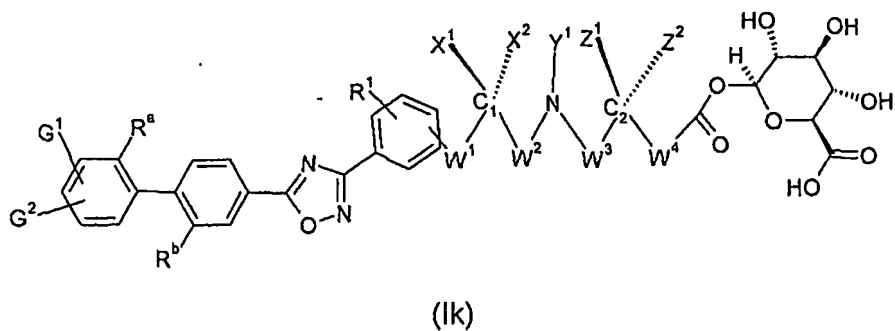
合物：



其中 R^1 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Y^1 如上文所定義。

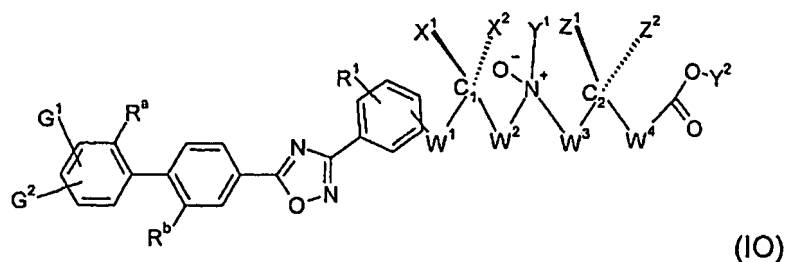
在另一特定具體實例中，本發明提供具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Id)、式 (Ig) 或式 (Ih) 之化合物，其中 R^b 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

式 (I) 化合物 (其中 Y^1 及/或 Y^2 為葡萄糖醛酸苷) 可為例如式 (Ik) 之化合物：



其中 G^1 、 G^2 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義。

式 (I) 化合物之氧化形式可為例如式 (IO) 之化合物：



其中 G^1 、 G^2 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義。

具有式 (I) 及相關式之化合物較佳結合於神經鞘胺醇 1-磷酸酯 (S1P) 受體上。S1P 為由造血細胞分泌且由活化血小板儲存及釋放的生物活性鞘脂代謝物。其充當 G 蛋白偶合受體 (GPCR) 家族之促效劑。已鑑別 5 種神經鞘胺醇 1-磷酸酯受體 ($S1P_1$ 、 $S1P_2$ 、 $S1P_3$ 、 $S1P_4$ 及 $S1P_5$ ，亦稱為內皮分化基因，分別為 Edg1、Edg5、Edg3、Edg6 及 Edg8)，其在人類及齧齒動物物種中具有廣泛細胞及組織分佈並且完整保存。

S1P 涉及許多細胞功能，諸如存活、增殖及免疫反應。本發明化合物較佳充當 $S1P_1$ /Edg1 受體促效劑，且因而藉由調節白血球運輸 (trafficking)、整合二級淋巴組織中之淋巴球及干擾有效免疫反應所需之細胞-細胞相互作用而具有免疫抑制活性。本發明亦針對含有該等化合物之醫藥組成物及治療或預防方法。

FTY720 或芬戈莫德 (fingolimod) 為非選擇性 $S1P_1$ 促效劑，其在治療復發-緩解型多發性硬化症時發揮免疫抑制活性且顯示治療效應。許多出版物已公開使用此化合物：Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005；Rosen H Nat

Rev Immunol 5:560-570, 2005 ; Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007 ; Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006; Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006; Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006。

此外，免疫抑制劑可用於多種自體免疫疾病及慢性發炎性疾病，包括多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、慢性類風濕性關節炎、第 I 型糖尿病、發炎性腸病、膽汁性肝硬化症、葡萄膜炎及其他病症，諸如克羅恩氏病 (Crohn's diseases)、潰瘍性結腸炎、大水疱性天皰瘡樣病、類肉瘤病、牛皮癬、自體免疫肌炎、韋格納氏肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變 (Graves' ophthalmopathy)、異位性皮膚炎及哮喘。其亦可用作治療癌症、淋巴瘤及白血病之化學治療方案的一部分。

專利申請案 WO2006/131336 描述含有聯苯環之噁二唑衍生物。自 Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679-3683 中可獲知含有經環烷基取代之苯基的其他噁二唑衍生物。

其他噁二唑衍生物描述於專利申請案 EP07117921.2 中。

已發現本發明化合物為具有改良之類藥性質及/或其他性質的選擇性 S1P₁ 促效劑。

本發明使用式 (I) 化合物及其醫藥學上可用之衍生物、鹽、互變異構體、溶劑合物及立體異構體，包括其所有比率之混合物，來製備用於治療及/或預防對 S1P₁ 受體信號轉導之抑制、活化、調控及/或調節發揮作用之疾病的藥物。

因而，本發明較佳包含作為 $S1P_1$ /Edg1 受體之促效劑、尤其具有超過 $S1P_3$ /Edg3 受體之選擇性的化合物。 $S1P_1$ /Edg1 受體選擇性促效劑與現行療法相比具有優勢，且擴展淋巴瘤整合劑之治療窗口，從而對較高劑量給藥具有較佳耐受性且因而改良功效。

此外，本發明係關於製造單獨或與其他活性化合物或療法組合用於改良血管功能的藥物。

此外，本發明係關於由具有以下各物之獨立包裝組成之集合(set)或套組(kit)：

(a) 有效量之具有式 (I) 或相關式之化合物及/或其醫藥學上可用之衍生物、互變異構體、鹽、溶劑合物及立體異構體，包括其所有比率之混合物；及

(b) 有效量之另一藥物活性成分。

以下縮寫分別係指以下定義：

aq (水溶液)、h (小時)、g (公克)、L (公升)、mg (毫克)、MHz (兆赫茲)、 μ M (微莫耳濃度)、min. (分鐘)、mm (毫米)、mmol (毫莫耳)、mM (毫莫耳濃度)、m.p. (熔點)、eq (當量)、mL (毫升)、 μ L (微升)、ACN (乙腈)、BINAP (2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯)、BOC (第三丁氧基-羰基)、CBZ (苄氧羰基)、 $CDCl_3$ (氘化三氯甲烷)、 CD_3OD (氘化甲醇)、 CH_3CN (乙腈)、c-hex (環己烷)、DCC (二環己基碳化二亞胺)、DCM (二氯甲烷)、dppf (1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)、DIC (二異丙基碳化二亞胺)、DIEA (二異丙基乙胺)、DMF (二甲基甲醯胺)、DMSO (二甲亞砜)、

DMSO-d₆(氘化二甲亞砜)、EDC(1-(3-二甲基-胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺)、ESI(電噴霧電離)、EtOAc(乙酸乙酯)、Et₂O (乙醚)、EtOH (乙醇)、Fmoc (芴基甲氧基羰基)、HATU (六氟磷酸二甲胺基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亞甲基]-二甲基-銨)、HPLC (高效液相層析法)、i-PrOH (2-丙醇)、K₂CO₃ (碳酸鉀)、LC (液相層析法)、MD Autoprep (質量導向型自動分取儀 (Mass directed Autoprep))、MeOH(甲醇)、MgSO₄(硫酸鎂)、MS(質譜)、MTBE (甲基第三丁基醚)、Mtr. (4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基)、MW(微波)、NBS(N-溴代丁二醯亞胺)、NaHCO₃ (碳酸氫鈉)、NaBH₄ (硼氫化鈉)、NMM (N-甲基嗎啉)、NMR(核磁共振)、POA(苯氧基乙酸酯)、Py(吡啶)、PyBOP® (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯啶基-鎂)、RT (室溫)、Rt (滯留時間)、SFC (超臨界流體層析法)、SPE (固相萃取)、T₃P (丙基膦酸酐)、TBAF (氟化四正丁基銨)、TBTU (四氟硼酸 2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錫)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、THF (四氫呋喃)、TLC (薄層層析法)、UV (紫外線)。

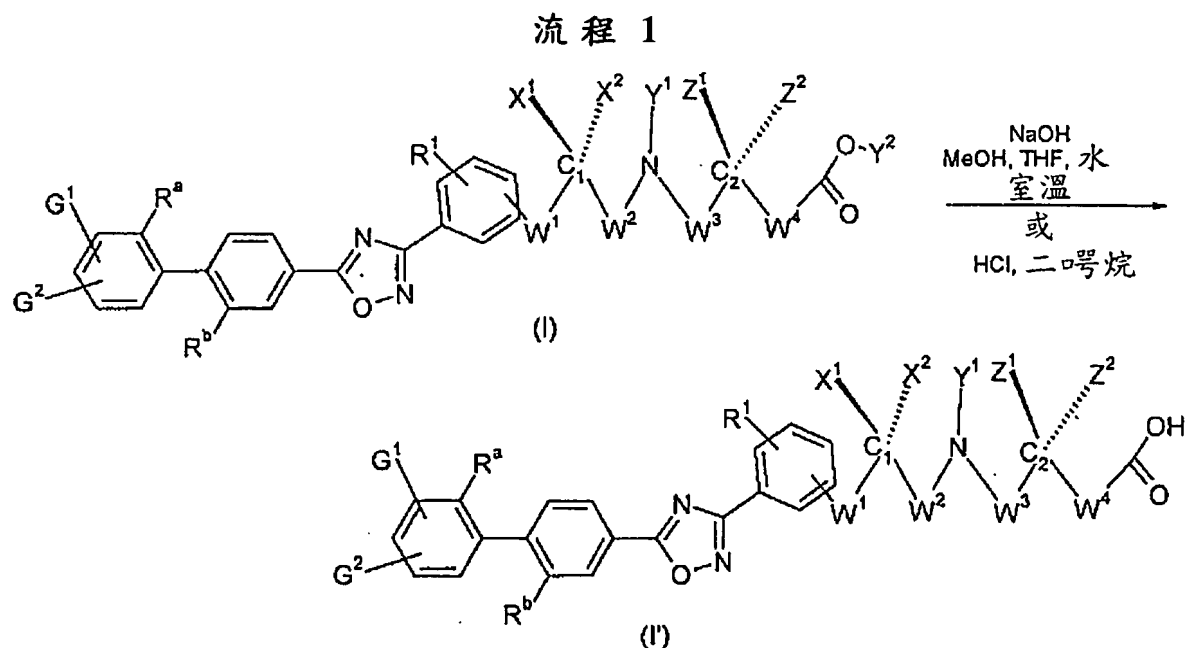
一般而言，可由容易購得之起始物質製備本發明之式 (I) 及相關式之手性噁二唑化合物。若該等起始物質不可購得，則其可由標準合成技術製備。一般而言，具有式 (I) 及相關式之任何個別化合物之合成路徑將視各分子之特定取代基而定，該等因素為一般技術者所瞭解。可採用下文於實施例中所述之以下一般方法及程序來製備具有式 (I)

及相關式之化合物。以下流程中所述之反應條件，諸如溫度、溶劑或輔助試劑，僅以實例形式提供，且不具限制性。應瞭解，雖然提供典型或較佳實驗條件（亦即反應溫度、時間、試劑莫耳數、溶劑等），但除非另外說明，否則亦可使用其他實驗條件。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者使用常規最佳化程序確定。關於所有保護及脫除保護基方法，參見 Philip J. Kocienski, 「Protecting Groups」, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994；及 Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley Interscience, 第 3 版, 1999。

視 R^1 、 R^a 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 之性質而定，可選擇不同合成策略來合成式 (I) 化合物。在以下流程中所說明之方法中，除非另作說明，否則 R^a 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 如說明書之上文所定義。

一般而言，可藉由在約 20°C 至約 50°C 之溫度下，較佳在室溫下，使用熟習此項技術者所熟知之條件，諸如金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在諸如 THF、甲醇、乙醇或水或其混合物之適合溶劑中，或使用酸，例如 HCl 或 TFA，在諸如二噁烷、DCM 之適合溶劑中，使式 (I) 之酯衍生物（其中 Y^2 如上文所定義，且 Y^2 更佳為甲基或第三丁基）水解數小時（例如 1 小時至 24 小時）來製備式 (I') 化合物，其中 R^1 、 R^a 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 W^1 至 W^4 、

X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義且 Y^2 為 H (流程 1)。



當獲得呈對映異構體混合物形式之式 (I) 之酯衍生物時，其可藉由手性 HPLC 管柱加以分離，諸如（但不限於）以下實施例中所述之方法。

用於製備選自以下之式 (I) 酯衍生物的方法：

2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)(甲基)胺基]丁酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

(2S)-2-{[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯；

(2R)-2-{[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯；

N-(3-氟-5-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)白胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基纈胺酸第三丁酯；

N-甲基-N-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-L-丙胺酸甲酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-L-丙胺酸甲酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[1-(4-{5-[2- 甲 基 -2'-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2- 甲 基 -2'-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-L-丙胺酸甲酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2- 甲 基 -2'-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2- 甲 基 -2'-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]-L-丙胺酸甲酯；

N- 甲 基 -N-[1-(3-{5-[2- 甲 基 -2'-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]丙胺酸酯；

N- 甲 基 -N-[1-(3-{5-[2'- 甲 基 -2-(三 氟 甲 基) 聯 苯 -4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基} 苯基) 乙基]丙胺酸酯；

N-甲基-N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N,2-二甲基丙胺酸第三丁酯；

N-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-甲基-N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-甲基-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-甲基-N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-甲基-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯；

N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-甲基-N-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸甲酯；

N-甲基-N-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)胺基]丁酸第三丁酯；

N-[1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N,2-二甲基丙胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基丙胺酸第三丁酯；

O-(第三丁基)-N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基絲胺酸第三丁酯；

N-(3-氟-5-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)纈胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯；

N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基丙胺酸第三丁酯；

N-[2-甲氧基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯；

N-[2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-

基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

(2S)-3-甲基-2-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基胺基)丁酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯；

N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯；

N-[2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸第三丁酯；

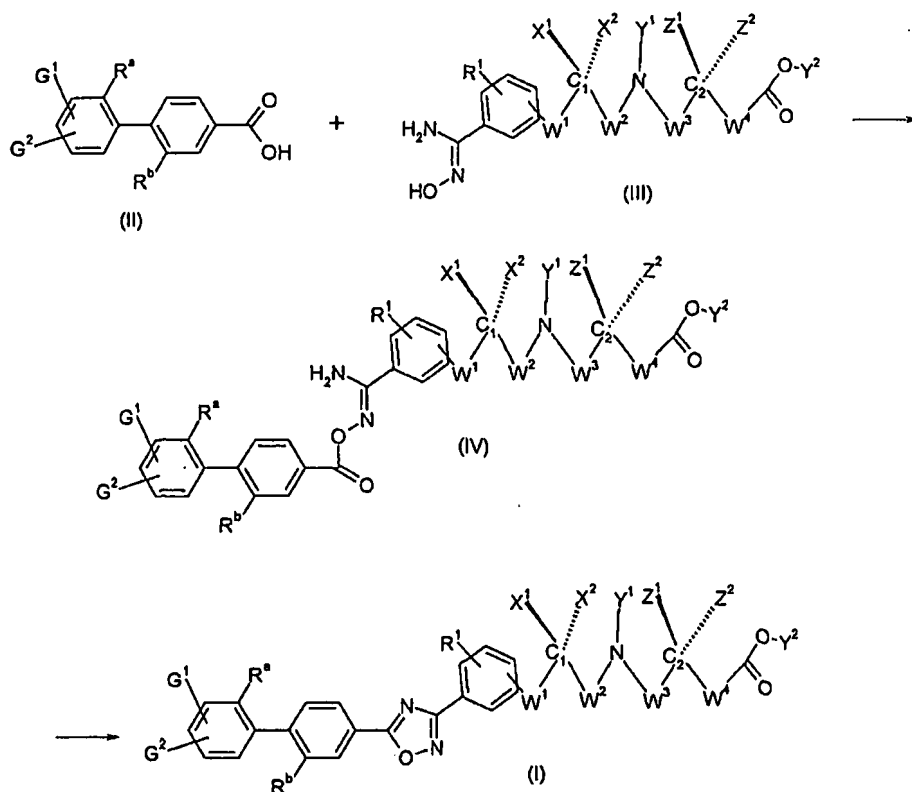
N-[2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸第三丁酯，

更特定地描述於實施例中。

根據一較佳合成路徑，可用如流程 2 中所概述之 2 步方案獲得式 (I) 化合物，其中 R^1 、 R^a 、 R^b 、 G^1 、 G^2 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義。第一步為式 (II) 之羧酸（其中 R^a 、 R^b 、 G^1 及 G^2 如上文所定義）與式 (III) 之醯胺肟（其中 R^1 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義）偶合。該偶合之一般方案提供於以下實施例中，其使用熟習此項技術者所熟知之條件及方法。可在存在或不存在諸如 DIEA、TEA 或 NMM 之鹼的情況下，在諸如 DMF、ACN、THF 或 iPrOAc 之適合溶劑中，

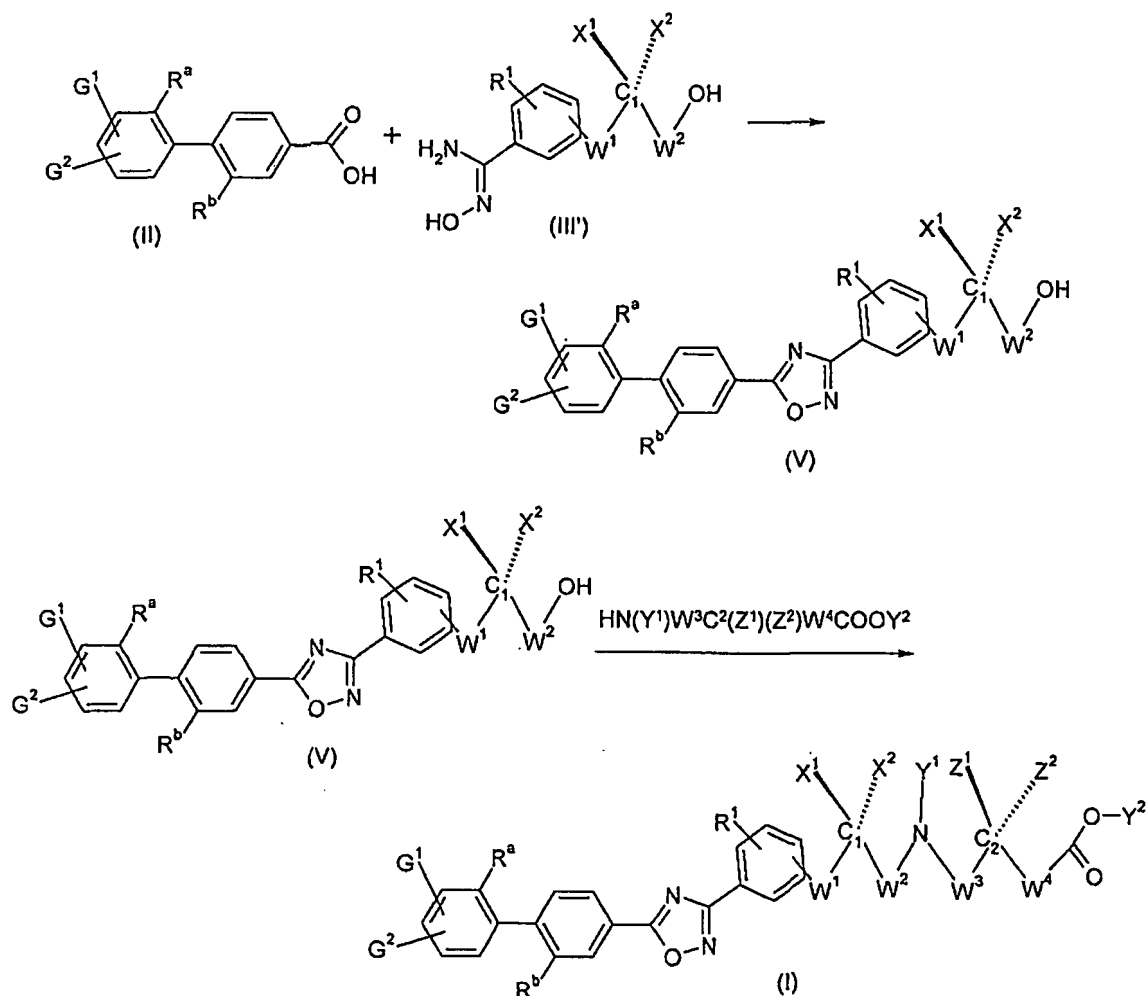
在自約 0°C 升至室溫之溫度下，較佳在 0°C 下使用諸如 HATU、EDC 或氯甲酸異丁酯之標準偶合劑，持續 30 分鐘至數小時。或者，可使用熟習此項技術者所熟知之條件及方法，在諸如吡啶或 DIEA 之鹼存在下，在諸如甲苯、DCM、THF 或 DMF 之適合溶劑中，在自約 0°C 升至室溫之溫度下，較佳在室溫下，使羧酸衍生物（例如醯氯）與醯胺肟（III）偶合數小時。第二步包括使 O 上經取代之醯胺肟（IV）環化並脫水形成喹二唑（I）。使用熟習此項技術者所熟知之方法來製備喹二唑的條件提供於以下實施例中，諸如在自 80°C 升至約 120°C 之溫度（典型地為 90°C）下，在諸如甲苯、吡啶、ACN、THF、DMF 或 iPrOAc 之適合溶劑或溶劑混合物中，在存在或不存在諸如 DIEA、TEA 或 NMM 之鹼的情況下熱解，持續 12 小時與 72 小時之間所包含之時間，較佳為 15 小時。

流程 2



或者，可將式 (V) 之醇衍生物轉化成式 (I) 之相應胺衍生物，如流程 3 中所概述。首先，可使用熟習此項技術者所熟知之條件將式 (V) 化合物之醇官能基轉化成諸如氯離子或磺酸根之離去基。作為說明，可在諸如（但不限於）三級胺（例如 TEA 或 DIEA）之鹼存在下，在諸如 DCM 之適合溶劑中，在約 20°C 至約 50°C 之溫度下、較佳在室溫下，使式 (V) 之醇衍生物與甲烷磺醯氯反應數小時。接著，可使所得化合物與式 $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$ 之適合胺反應，得到式 (I) 化合物。或者，可使用熟習此項技術者所熟知之條件，諸如（但不限於）斯文（Swern）氧化條件或使用 MnO_2 作為苯甲醇氧化劑，將式 (V) 之醇衍生物氧化成相應醛。在諸如（但不限於）氰基硼氫化鈉之還原劑存在下，用具有式 $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$ 之適合胺對所得醛進行還原胺化，得到式 (I) 化合物。

流程 3



可以式 (II) 之羧酸 (其中 R^a 、 R^b 、 G^1 及 G^2 如上文所定義) 與適合之式 (III') 醯胺肟 (其中 R^1 、 W^1 、 W^2 、 X^1 及 X^2 如上文所定義) 為起始物, 製備式 (V) 之醇衍生物。

當獲得呈對映異構體混合物形式之式 (V) 醇衍生物時, 其可藉由手性 HPLC 管柱加以分離, 諸如 (但不限於) 以下實施例中所述之方法。

用於製備選自以下之式 (V) 醇衍生物的方法:

1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二

唑-3-基}苯基)乙醇；

(4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇；

(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇；

(3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇；

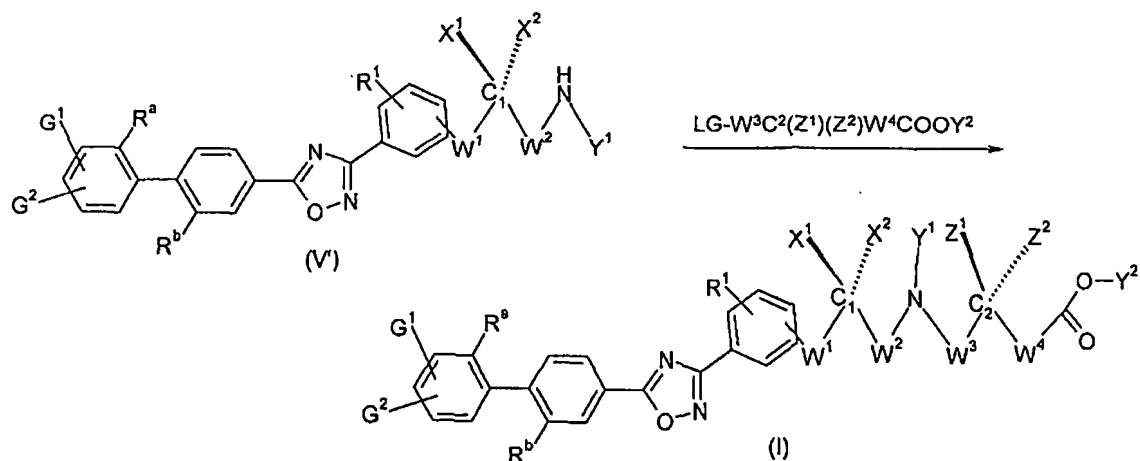
(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙醇；

(3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙醇，

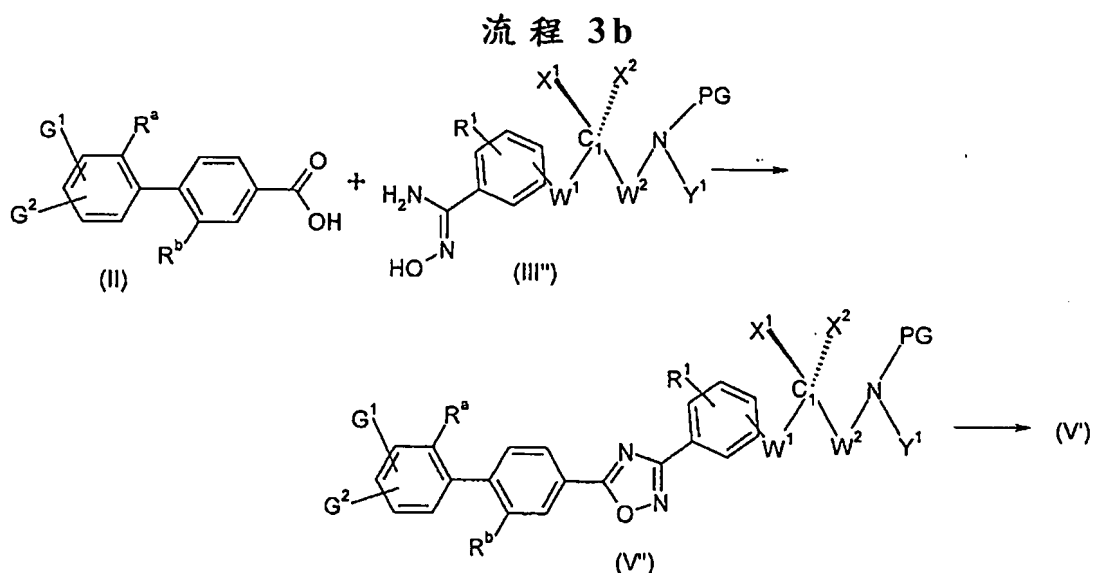
更特定地描述於實施例中。

或者，可將式(V')之胺衍生物轉化成式(I)之相應胺衍生物，如流程3a中所概述。可使式(V')之胺與式LG-(Y¹)W³C²(Z¹)(Z²)W⁴COOY²之適合親電子試劑反應，其中LG為離去基。較佳離去基為鹵素，諸如(但不限於)Br。該反應得到式(I)化合物。

流程 3a



可以式 (II) 之羧酸 (其中 R^a 、 R^b 、 G^1 及 G^2 如上文所定義) 與適合之式 (III'') 鹽胺肟 (其中 R^1 、 W^1 、 W^2 、 X^1 及 X^2 如上文所定義, 且 PG 為保護基, 諸如 (但不限於) boc) 為起始物, 製備式 (V') 之胺衍生物, 如流程 3b 中所述。可藉由一個脫除保護基步驟將所得式 (V'') 胺衍生物轉化成式 (V') 之胺衍生物。



當獲得呈對映異構體混合物形式之式 (V') 或 (V'') 衍生物時, 其可藉由手性 HPLC 管柱加以分離, 諸如 (但不

限於) 以下實施例中所述之方法。

用於製備選自以下之式 (V') 胺衍生物的方法：

(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-
噁二唑-3-基}苯基)乙胺；

N-甲基-1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)甲胺，

更特定地描述於實施例中。

用於製備選自以下之式 (V'') 衍生物的方法：

[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯；

甲基(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)胺基甲酸第三丁酯，

更特定地描述於實施例中。

用於製備選自以下之式 (III'') 醯胺衍生物的方法：

((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯；

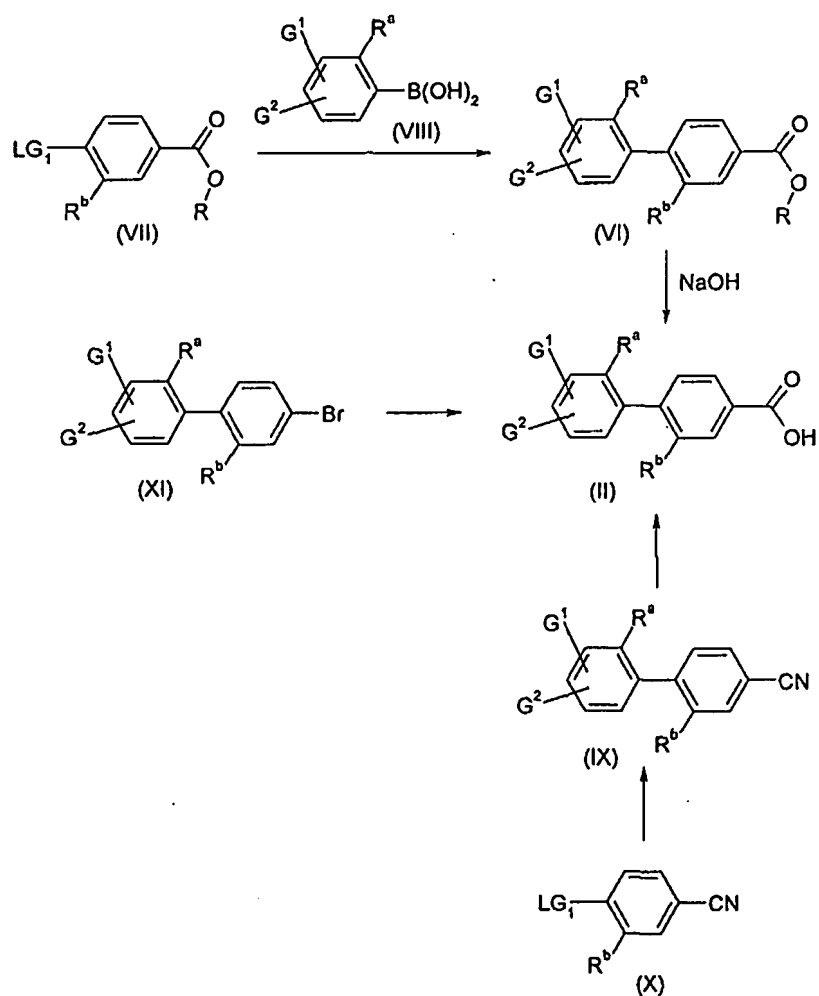
{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯，

更特定地描述於實施例中。

可藉由如下文於實施例中所述之標準合成技術，使用熟習此項技術者所熟知的條件及方法來製備式 (II) 化合物，其中 R^a 、 R^b 、 G^1 及 G^2 如上文所定義 (流程 4)。在第一種合成路徑中，可藉由金屬催化交叉偶合反應，接著水解所得酯 (VI) 來獲得式 (II) 化合物，其中 R^a 、 R^b 、 G^1

及 G^2 如上文所定義。更特定言之，其可藉由苯甲酸烷酯 (VII) (其中 LG_1 較佳可為 Br、I 或磺酸酯，諸如三氟甲磺酸酯) 與式 (VIII) 之硼酸或酯的鈴木-宮浦偶合反應 (Suzuki-Miyura coupling reaction) 獲得 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. 及 Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577)。在典型程序中，在諸如 K_2CO_3 之鹼及催化量之鈀催化劑 (諸如 $Pd(PPh_3)_4$) 存在下，在可能添加有膦配位體 (諸如 PPh_3) 之情況下，在適合溶劑 (諸如甲苯與水之混合物) 中加熱苯甲酸烷酯 (VII) 與硼酸 (VIII)。可在諸如 MeOH、EtOH、水或其混合物之適合溶劑中，在自約 $20^\circ C$ 升至 $60^\circ C$ 之溫度下，較佳在室溫下，使用金屬氫氧化物 (諸如 NaOH) 水解所得酯 (VI) 數小時。

流程 4



在第二種合成路徑中，可藉由偶合反應，接著水解所得腈（IX）來獲得式（II）化合物，其中 R^a 、 R^b 、 G^1 及 G^2 如上文所定義。可在自室溫升至回流之溫度下，較佳在回流下，在適合溶劑（諸如 MeOH 或 EtOH）中，用金屬氫氧化物（諸如 NaOH）水溶液處理數小時（例如 1 至 24 小時）而使所得式（IX）之苯甲腈水解成相應羧酸（II）。

在第三種合成路徑中，根據流程 4，可在兩步方法中自式（XI）之芳基溴製備式（II）化合物，其中 R^a 、 R^b 、 G^1 及 G^2 如上文所定義。第一步為鹵素-金屬與烷基鋰（諸如 $n\text{BuLi}$ 或 $t\text{BuLi}$ ）在較低溫度下、較佳在 -78°C 下，在適合溶

劑（諸如 Et_2O ）中交換。第二步為藉由添加氣態或固態 CO_2 作為親電子試劑來中止有機鋰化衍生物。

當獲得呈對映異構體混合物形式之式（II）化合物時，其可藉由手性 HPLC 管柱加以分離，諸如（但不限於）以下實施例中所述之方法。

用於製備選自以下之式（II）化合物的方法：

2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸；

2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-甲酸；

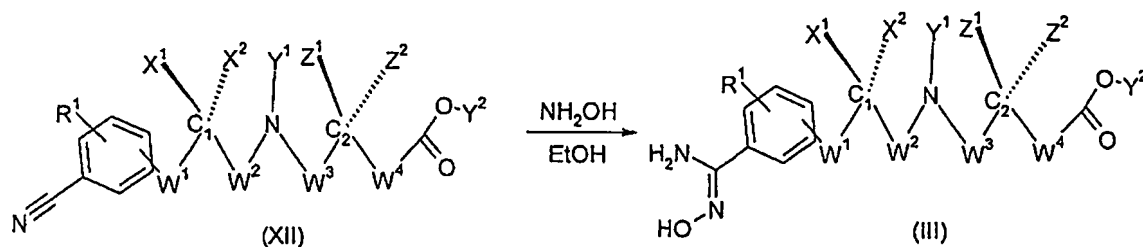
2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-甲酸；

2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸，

更特定地描述於實施例中。

式（III）化合物（其中 R^1 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義）可購自市面，或可根據流程 5，藉由在室溫至約 80°C 範圍內之溫度下，較佳在室溫下，在存在或不存在鹼（諸如 TEA）的情況下，向於適合溶劑（諸如 EtOH ）中之式（XII）之相應經取代苯甲腈中添加羥胺水溶液或羥胺鹽酸鹽持續數小時來製備。

流程 5



當獲得呈對映異構體混合物形式之式（III）化合物時，

其可藉由手性 HPLC 管柱加以分離，諸如（但不限於）以下實施例中所述之方法。

用於製備選自以下之式（III）化合物的方法：

2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}-(甲基)胺基]丁酸第三丁酯；

N-((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-D-丙胺酸甲酯；

N-[(1R)-1-(4-氟基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯；

N-((1S)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯；

N-((1R)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯；

N-((1S)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)-D-丙胺酸甲酯；

N-((1S)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)-L-丙胺酸甲酯；

(2S)-2-(((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基]丁酸乙酯；

(2R)-2-(((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基]丁酸乙酯；

2-({3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-氟苯甲基}胺基)-4-甲基戊酸乙酯；

N-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}-N-甲基纈胺酸第三丁酯；

N-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基甘
胺酸第三丁酯；

2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-2-甲
基丙酸第三丁酯；

(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基甲酸第
三丁酯；

N-(1-{3-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基
丙胺酸甲酯；

N-(1-{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基甘
胺酸甲基第三丁酯；

2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺
基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

N-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第
三丁酯；

N-((1S)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-
甲基甘胺酸第三丁酯；

N-((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-
甲基甘胺酸第三丁酯；

N-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基}苯基}乙基)-N-甲基
丙胺酸甲酯；

N-(1-{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第
三丁酯；

2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)丁酸
第三丁酯；

2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]丙酸第三丁酯；

N-{4-[(胺基(羥基亞胺基)甲基)-2-氟苯甲基]-O-(第三丁基)-N-甲基絲胺酸第三丁酯；

2-({3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯；

2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-3-甲基丁酸第三丁酯；

2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯；

2-((1-(4-(N'-羥基甲脒基)苯基)-2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙酸第三丁酯；

2-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-(N'-羥基甲脒基)苯基)乙基胺基)乙酸第三丁酯；

N'-羥基-4-(羥基甲基)苯甲醯亞胺醯胺；

N'-羥基-3-(羥基甲基)苯甲脒；

N'-羥基-4-(羥基乙基)苯甲醯亞胺醯胺；

N'-羥基-3-(羥基乙基)苯甲醯亞胺醯胺；

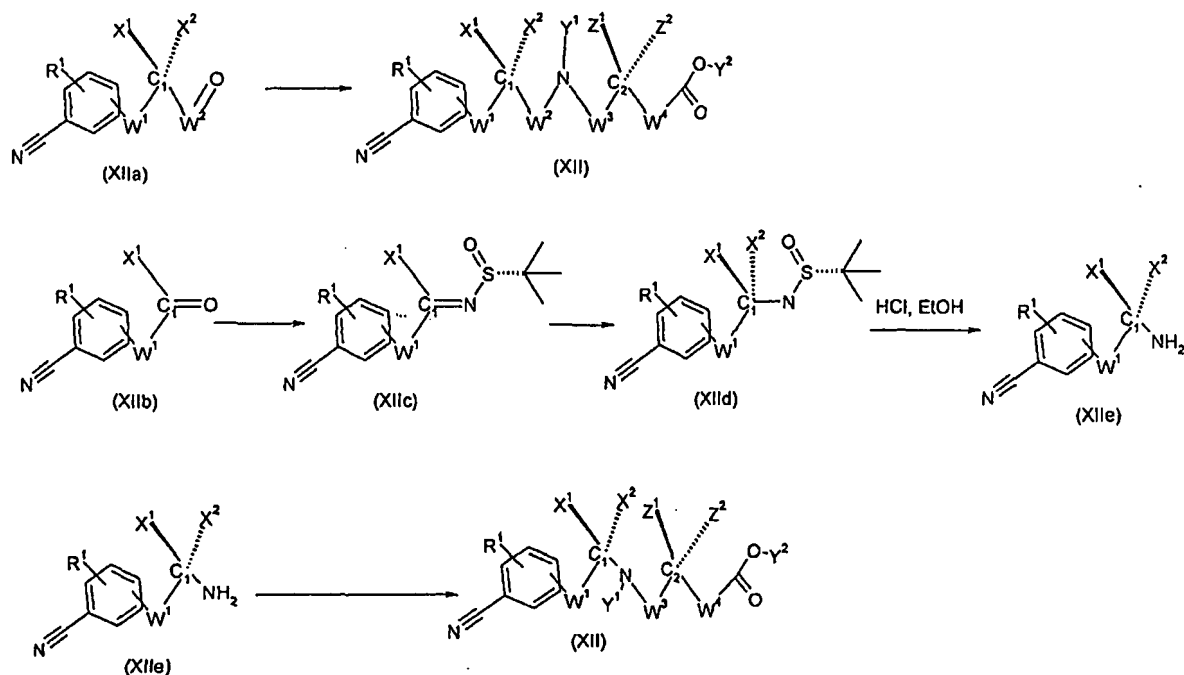
N-(1-{4-[(Z)-胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-D-丙胺酸第三丁酯，

更特定地描述於實施例中。

式(XII)化合物(其中 R^1 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、

Y^2 、 Z^1 及 Z^2 如上文所定義) 可購自市面，或可使用諸如下文於實施例中所述之適合相互轉化程序或熟習此項技術者所熟知的習知相互轉化程序自式 (XII) 之替代化合物製備。或者 (但不限於)，可藉由在還原劑 (諸如但不限於氰基硼氫化鈉) 存在下，用式 $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$ 之適合胺使式 (XIIa) 之醛或酮進行還原胺化來製備式 (XII) 化合物。或者，可藉由在乙醇鈦存在下與手性助劑 (諸如但不限於第三丁烷磺醯胺基團) 反應將式 (XIIb) 之醛或酮轉化成手性亞胺 (XIIc) (Ellman J. A. 等人, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984-995)。可藉由使用熟習此項技術者已知的條件，經由還原或親核加成將其進一步轉化成亞磺醯胺 (XIId)。接著，藉由在質子性溶劑中進行酸處理 (諸如 HCl) 移除亞磺醯基，得到呈鹽酸鹽形式之所要手性胺 (XIIe)。胺 (XIIe) 之絕對組態視手性助劑之組態及還原或親核加成所使用之條件而定。作為說明，亞胺 (XIIc) 可用還原劑 (諸如但不限於硼氫化鈉或鋰硼化物 (L-selectride)) 進行非對映立體選擇性還原，在移除手性助劑後產生手性胺 (XIIe) (Ellman J. A. 等人, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 626-629)。手性胺 (XIIe) 可經由與適合醛或酮之還原性烷基化或經由與適合親電子試劑 (諸如烷基溴或烷基磺酸酯衍生物) 之直接烷基化而進一步轉化成式 (XII) 化合物。

流程 6



當獲得呈對映異構體混合物形式之式 (XII) 化合物時，其可藉由手性 HPLC 管柱加以分離，諸如（但不限於）以下實施例中所述之方法。

用於製備選自以下之式 (XII) 化合物的方法：

2-[(2-氟-4-異氰基苯基)(甲基)胺基]丁酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及
N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯；

N-[(1S)-1-(4-氰基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[(1S)-1-(4-氰基苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及
N-[(1S)-1-(4-氰基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯；

(2S)-2-{[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯及
(2R)-2-{[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯；

2-[(3-氰基-5-氟苯基)(甲基)胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯；

2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸第三丁酯；

N-[1-(4-氟基苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯；

2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

[1-(4-氟基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯；

N-[1-(3-氟基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯；

N-[1-(3-氟基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯；

2-[(2-氟-4-異氟基苯甲基)(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

N-[1-(4-氟基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

N-[1-(4-氟基苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯；

N-[1-(4-氟基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯；

N-[1-(3-氟基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯；

2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]丁酸第三丁酯；

2-[(2-氟-4-異氟基苯甲基)(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]丙酸第三丁酯；

3-第三丁氧基-2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]丙酸第三丁酯；

2-[(3-氟基-5-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-3-甲基丁酸 1-第三丁酯；

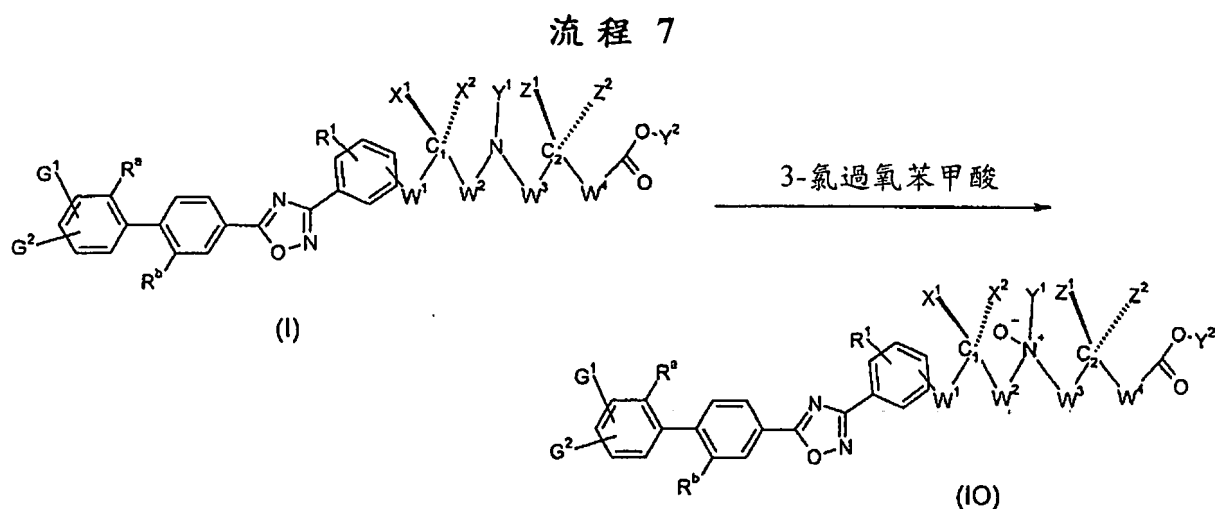
2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯；

2-((1-(4-氟基苯基)-2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙酸第三丁酯；

2-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-氯基苯基)乙基胺基)乙酸第三丁酯；

更特定地描述於實施例中。

可使用諸如 3-氯過氧苯甲酸之氧化劑將式 (I) 化合物轉化成其式 (IO) 之氧化形式，如流程 7 中所述。



用於製備選自以下之式 (IO) 化合物的方法：

1-[甲基(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)硝鹽基]環戊烷羧酸；

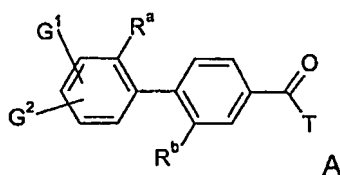
2-[(2-氯-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)(甲基)硝鹽基]丙酸；

{甲基[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]硝鹽基}乙酸，

更特定地描述於實施例中。

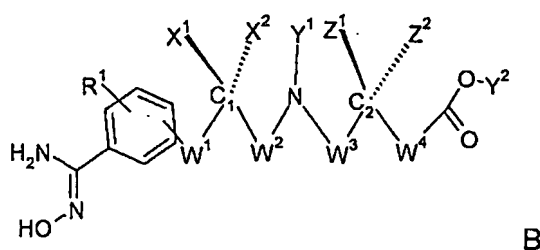
在一特定具體實例中，本發明提供一種製備式 (I) 化合物及其鹽之方法，其特徵在於：

使式 A 之化合物



其中 G^1 、 G^2 、 R^a 及 R^b 具有上文所提供之含義，且 T 為 OH 或離去基，諸如 Cl 、 Br 、 I 、咪唑基、五氟苯氧基，或氯甲酸異丁酯與式 A （其中 T 為 OH ）之反應產物，

與式 B 化合物



其中 R^1 、 W^1 至 W^4 、 C^1 、 C^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 具有上文所提供之含義，在適合鹼（諸如胺，如 TEA 、 $DIEA$ 或 NMM ）存在下反應，或在 T 為 OH 的情況下，在適合縮合試劑（諸如 EDC ）存在下反應，且將所得產物環化，並視情況將式（I）之鹼或酸轉化成其鹽之一。

式（II）至式（XII）之化合物可獲自商業來源，或其可使用諸如下文於實施例中所述之程序或熟習此項技術者所熟知的習知程序自己知化合物製備。

式（II）至式（XII）之化合物（其中 R^1 、 R^a 、 R^b 、 G^1 、

G^2 、 W^1 至 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 及 LG_1 如上文所定義) 可使用諸如下文於實施例中所述之適合相互轉化程序或熟習此項技術者所熟知的習知相互轉化程序分別轉化成式 (II) 至式 (XII) 之替代化合物。

若以上一般合成方法之集合不適用於獲得式 (I) 化合物及/或用於合成式 (I) 化合物之必需中間物，則應使用熟習此項技術者已知的適合製備方法。

本發明化合物已根據 Advanced Chemistry Development 公司之程式「ACD/Name Batch」、ACD/Labs (7.00 版) (產品版本：7.10，創建時間：2003 年 9 月 15 日) 及程式 AUTONOM GOLD 1.0.1.1 版中所使用之標準進行命名。

式 (I) 及相關式亦涵蓋此等化合物之光學活性形式 (立體異構體)、對映異構體、外消旋物、非對映異構體及水合物及溶劑合物。

使用熟習此項技術者所熟知的標準命名規則確定立體化學 (S) 或 (R)。

根據另一種一般方法，式 (I) 化合物及任何子式化合物均可採用熟習此項技術者所熟知的適合相互轉化技術轉化成式 (I) 及任何子式之替代化合物。

一般而言，任何個別式 (I) 化合物之合成路徑將視各分子之特定取代基及必需中間物之易獲得性而定；同樣，該等因素為一般技術者所瞭解。關於所有保護及脫除保護基方法，參見 Philip J. Kocienski, 「*Protecting Groups*」, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994; 及 Theodora

W. Greene 及 Peter G. M. Wuts,「*Protective Groups in Organic Synthesis*」, Wiley Interscience, 第 3 版, 1999。

本發明化合物可藉由蒸發適當溶劑進行結晶而以與溶劑分子締合之形式分離。可以習知方式製備含有鹼性中心之式 (I) 化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽。舉例而言，可用呈純形式或適合溶液形式之適合酸處理自由鹼溶液，且藉由過濾或藉由在真空下蒸發反應溶劑分離所得鹽。可以類似方式，藉由用適合鹼處理含有酸中心之式 (I) 化合物之溶液來獲得醫藥學上可接受之鹼加成鹽。可形成兩種類型鹽或使用離子交換樹脂技術相互轉化。

視所使用之條件而定，反應時間一般為數分鐘至 14 天，且反應溫度為約 -30°C 至 140°C ，通常為 -10°C 至 90°C ，尤其為約 0°C 至約 70°C 。

此外，可藉由用溶劑分解劑 (solvolysing agent) 或氫解劑 (hydrogenolysing agent) 處理式 (I) 化合物之功能衍生物之一來釋放式 (I) 化合物而獲得式 (I) 化合物。

溶劑分解或氫解之較佳起始物質為與式 (I) 相符但含有相應受保護胺基及/或羥基而非一或多個自由胺基及/或羥基的化合物，較佳為帶有胺基保護基而非結合至 N 原子之 H 原子的化合物，尤其為帶有 $\text{R}'\text{-N}$ 基團 (其中 R' 表示胺基保護基) 而非 HN 基團的化合物，及/或帶有羥基保護基而非羥基之 H 原子的化合物，例如與式 (I) 相符但帶有 $\text{-COOR}''$ 基團 (其中 R'' 表示羥基保護基) 而非 -COOH 基團的化合物。

起始物質分子中亦可能存在多個相同或不同的受保護胺基及/或羥基。若所存在之保護基彼此不同，則在許多情況下可選擇性地裂解來將其除去。

術語「胺基保護基 (amino-protecting group)」一般為已知的，且係指適合保護（封端）胺基以免受化學反應影響但在分子其他處已進行所要化學反應後易於移除的基團。詳言之，典型該等基團為未經取代或經取代之醯基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。因為胺基保護基在所反應（或反應序列）後經移除，因此其類型及大小不再重要；然而，較佳為具有 1 至 20 個、尤其 1 至 8 個碳原子之基團。術語「醯基 (acyl group)」應結合本發明方法以其最廣泛意義理解。其包括源自脂族、芳脂族、芳族或雜環羧酸或磺酸之醯基，且詳言之，烷氧基羰基、芳氧基羰基及尤其芳烷氧基羰基。該等醯基之實例為烷醯基，諸如乙醯基、丙醯基及丁醯基；芳烷醯基，諸如苯乙醯基；芳醯基，諸如苯甲醯基及甲苯基；芳氧基烷醯基，諸如 POA；烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC（第三丁氧基羰基）及 2-碘乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，諸如 CBZ（「苄氧羰基 (carbo-benz-oxy)」）、4-甲氧基苯甲氧基羰基及 FMOC；及芳基磺醯基，諸如 Mtr。較佳胺基保護基為 BOC 及 Mtr，此外為 CBZ、Fmoc、苯甲基及乙醯基。

同樣，術語「羥基保護基 (hydroxyl-protecting group)」一般為已知的，且係指適合保護羥基以免受化學反應影響

但在分子其他處已進行所要化學反應後易於移除的基團。典型的該等基團為上述未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，此外亦為烷基。羥基保護基之性質及大小不重要，因為其在所要化學反應或反應序列後又經移除；較佳為具有 1 至 20、尤其 1 至 10 個碳原子之基團。

羥基保護基之實例尤其為苯甲基、4-甲氧基苯甲基、對硝基苯甲醯基、對甲苯磺醯基、第三丁基及乙醯基，其中苯甲基及第三丁基尤其較佳。

術語「化合物之溶劑合物 (solvates of the compounds)」應視為意謂由於相互吸引力而形成惰性溶劑分子加合於化合物上。溶劑合物為例如單水合物或二水合物或醇合物。

式 (I) 化合物視所使用之保護基而自其功能衍生物釋放，例如使用強酸，宜使用 TFA 或高氯酸，但亦使用其他強無機酸，諸如鹽酸或硫酸；強有機羧酸，諸如三氯乙酸或磺酸，諸如苯甲磺酸或對甲苯磺酸。可能存在另一種惰性溶劑，但並不總是必需的。適合的惰性溶劑較佳為有機溶劑，例如羧酸（諸如乙酸）、醚（諸如 THF 或二噁烷）、醯胺（諸如 DMF）、鹵代烴（諸如 DCM），此外亦為醇（諸如甲醇、乙醇或異丙醇）及水。此外，上述溶劑之混合物亦適合。較佳過量使用 TFA 而不添加另一溶劑，且較佳使用呈乙酸與 70% 高氯酸之比率為 9:1 之混合物形式的高氯酸。裂解之反應溫度宜為約 0°C 至約 50°C，較佳為 15°C 至 30°C（室溫）。

BOC、OBut 及 Mtr 基團例如較佳可在 15°C 至 30°C 下使

用於 DCM 中之 TFA 或使用於二噁烷中之約 3N 至 5N HCl 裂解除去，且 Fmoc 基團可在 15°C 至 30°C 下使用二甲胺、二乙胺或哌啶於 DMF 中之約 5% 至 50% 溶液裂解除去。

可經氬解移除之保護基（例如 CBZ、苯甲基或自其噁二唑衍生物釋放之甲脒基）可例如藉由在催化劑（例如貴金屬催化劑，諸如鈀，宜在諸如碳之支撐物上）存在下用氬氣處理而裂解除去。本文之適合溶劑為上文所指示之溶劑，詳言之例如醇（諸如甲醇或乙醇）或醯胺（諸如 DMF）。氬解一般在約 0°C 至 100°C 之溫度及約 1 巴至 200 巴之壓力下進行，較佳在 20°C 至 30°C 及 1 巴至 10 巴下進行。CBZ 基團之氬解例如在 20°C 至 30°C 下在甲醇中於 5% 至 10% Pd/C 上或使用甲酸銨（替代氬氣）在甲醇/DMF 中於 Pd/C 上順利進行。

適合的惰性溶劑之實例為烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、三氟甲苯、三氯甲烷或 DCM；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃（THF）或二噁烷；二醇醚，諸如乙二醇單甲醚或乙二醇單乙醚或乙二醇二甲醚（二乙二醇二甲醚）；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮（NMP）或二甲基甲醯胺（DMF）；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲亞砜（DMSO）；二硫化碳；羧酸，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如 EtOAc；或該等溶劑之混合物。

可例如在 0℃ 至 100℃ 之溫度下，於水、水/THF、水/THF/乙醇或水/二噁烷中使用 LiOH、NaOH 或 KOH，使酯皂化。此外，可例如使用乙酸、TFA 或 HCl 使酯水解。

此外，自由胺基可以習知方式使用醃氣或酸酐醃化，或使用未經取代或經取代之烷基鹵化物烷基化，或宜在 -60℃ 至 +30℃ 之溫度下，在惰性溶劑（諸如 DCM 或 THF）中及 / 或在鹼（諸如三乙胺或吡啶）存在下與 $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ 反應。

在本說明書中，術語離去基較佳表示 Cl、Br、I 或反應性修飾之 OH 基團，諸如活性酯、咪唑或具有 1 至 6 個碳原子之烷基磺醃基氧基（較佳為甲基磺醃基氧基或三氟甲基磺醃基氧基）或具有 6 至 10 個碳原子之芳基磺醃基氧基（較佳為苯基磺醃基氧基或對甲苯基磺醃基氧基）。用於在典型醃化反應中活化羧基之此類型基團描述於文獻中（例如權威著作，諸如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 中）。宜就地形成活性酯，例如經由添加 HOBt 或 N-羥基丁二醃亞胺。

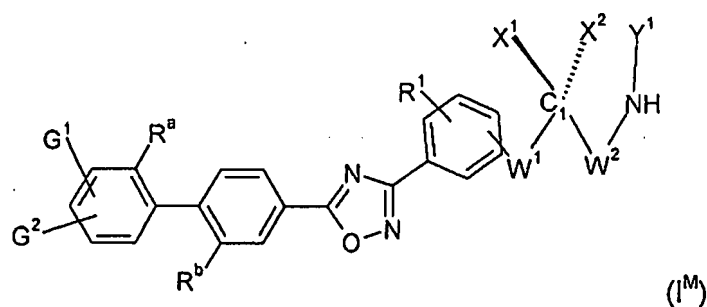
術語「醫藥學上可用之衍生物（pharmaceutically usable derivatives）」應視為意謂例如式 I 化合物之鹽及所謂的前藥化合物。

術語「前藥衍生物（prodrug derivatives）」應視為意謂已經例如烷基或醃基、糖（如葡萄糖醛酸苷或寡肽）修飾且在生物體中快速裂解形成活性化合物之式 I 化合物。

此等化合物亦包括本發明化合物之可生物降解聚合物衍生物，如例如 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。

式 (I) 及相關式之化合物之代謝物亦為本發明之一部分。舉例而言，式 (I) 化合物之代謝物可為其中 Y^1 及/或 Y^2 為葡萄糖醛酸苷的式 (I) 化合物。該等代謝物之實例為例如式 (Ik) 化合物。

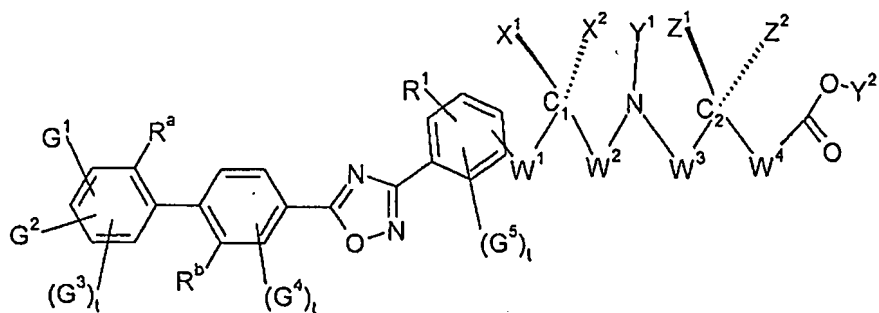
式 (I) 及相關式之化合物之代謝物亦可為其中結合之 NY^1-W_3 已裂解的式 (I) 及相關式之化合物，如式 (I^M) 所示。



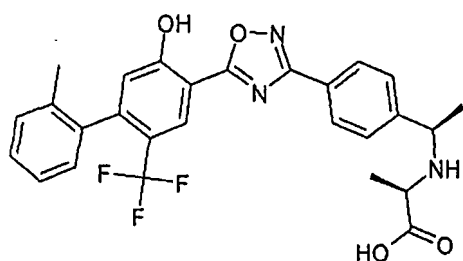
其中 G^1 、 G^2 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 W^1 、 X^1 、 X^2 、 W^2 、 Y^1 如上文所定義。該等代謝物之實例為以下表 I 中所提及之化合物 M1 及 M2。

式 (I) 及相關式之化合物之代謝物亦可為其中一或若干個氮原子已經氧化的式 (I) 及相關式之化合物。實施例 101、102 及 103 之化合物代表該等代謝物之實例。

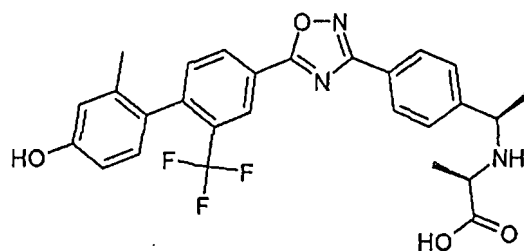
式 (I) 及相關式之化合物之代謝物亦可為其中一或若干個芳族系統（如苯環）經氧化的式 (I) 及相關式之化合物。該等代謝物可由下式 (I^{M2}) 定義：



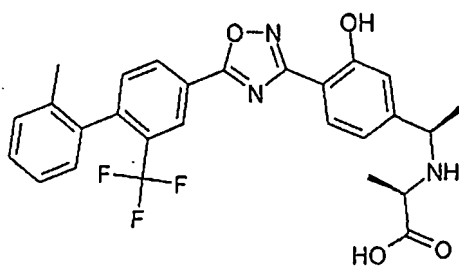
其中 G^3 、 G^4 、 G^5 可彼此獨立地表示 OH， t 為 0、1、2 或 3，較佳為 1 或 2， G^1 、 G^2 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 、 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 如上文所定義。該等代謝物之實例為以下化合物 M3、M6 及 M9：



M3



M6



M9

本發明涵蓋單獨或與其一或若干種代謝物組合的式(I)及相關式之化合物。

式(I)亦涵蓋式 I 化合物之混合物，例如兩種非對映

異構體之混合物，例如以 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100 或 1:1000 之比率。

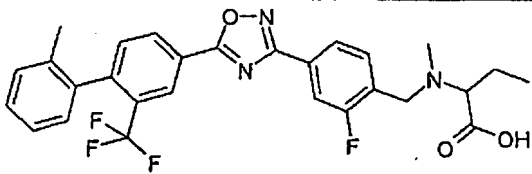
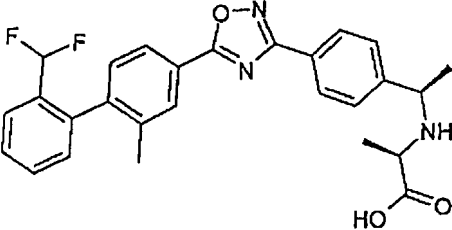
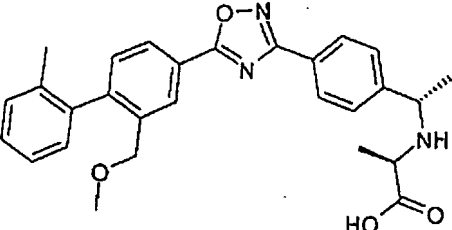
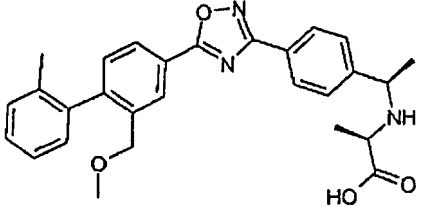
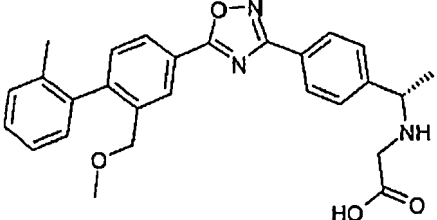
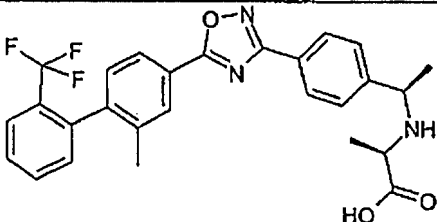
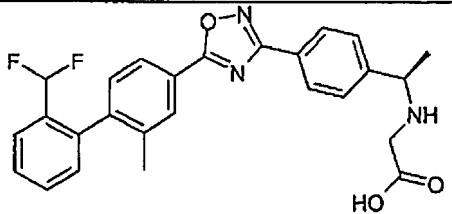
此等化合物尤其較佳為立體異構化合物之混合物。

在另一較佳具體實例中，式 (I) 化合物展現對 S_1P_1 受體之選擇性超過對 S_1P_3 受體之選擇性，以如以下實施例中所測定之 IC_{50} 值計，超過 20 倍，較佳超過 50 倍，更佳超過 100 倍，甚至更佳超過 1000 倍。

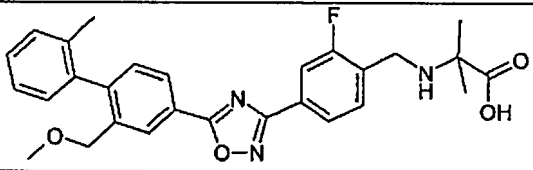
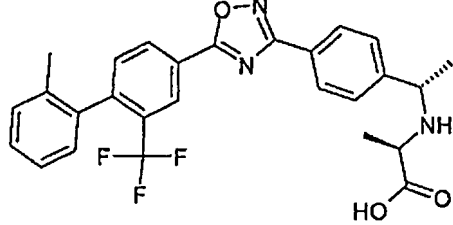
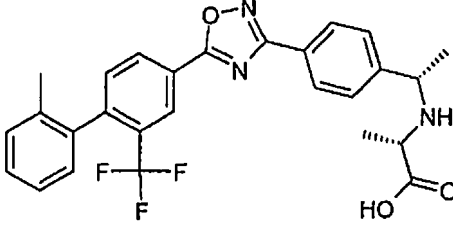
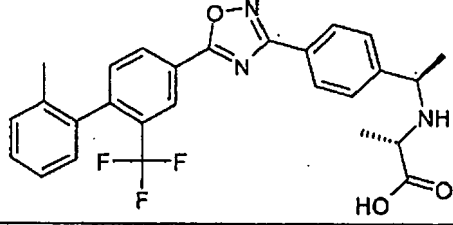
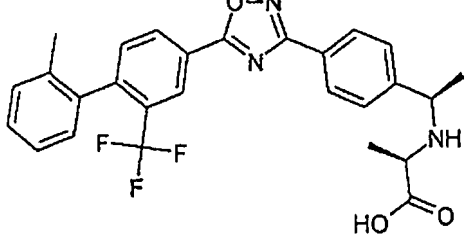
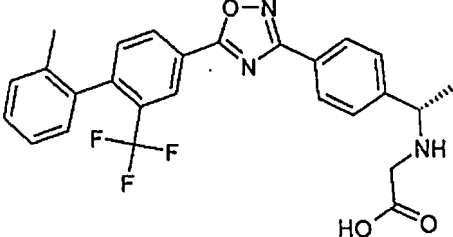
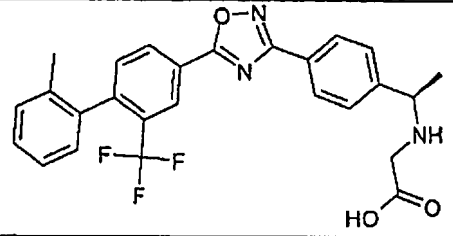
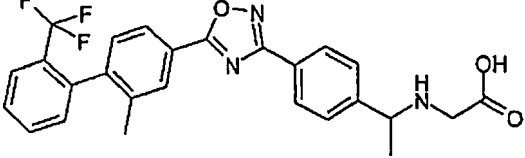
較佳本發明化合物具有高口服生物可用性及/或低清除率。

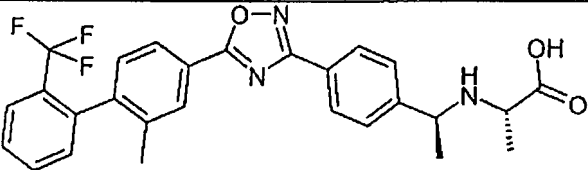
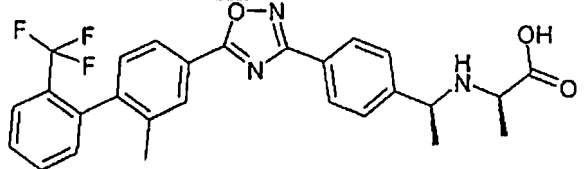
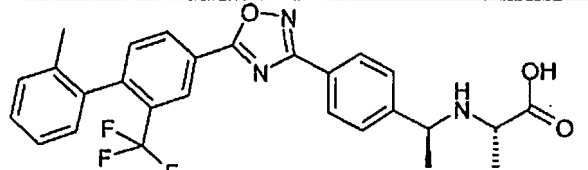
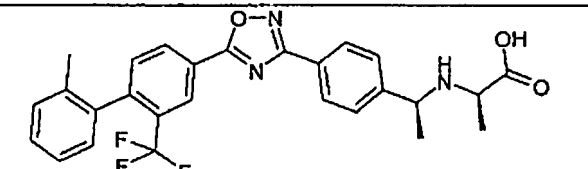
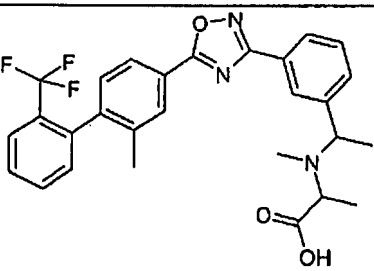
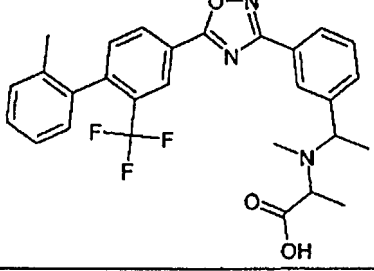
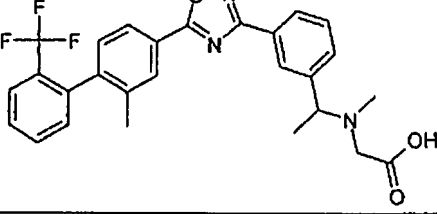
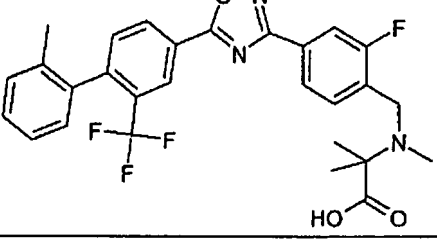
在另一較佳具體實例中，本發明化合物展現對 S_1P_1 受體之選擇性超過對 S_1P_3 受體之選擇性，以如以下實施例中所測定之 IC_{50} 值計，超過 20 倍，較佳超過 50 倍，更佳超過 100 倍，甚至更佳超過 1000 倍，且本發明具有高口服生物可用性及/或低清除率。

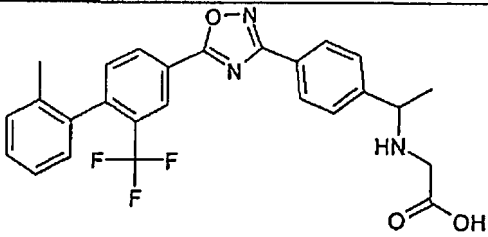
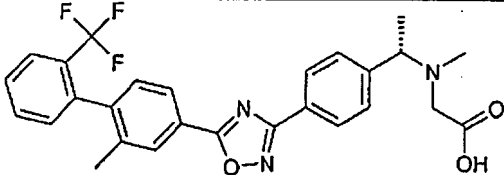
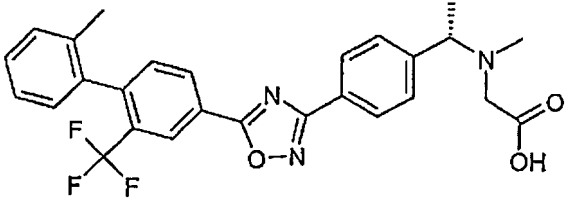
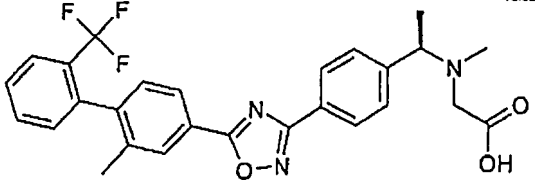
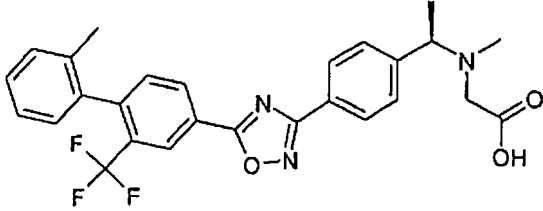
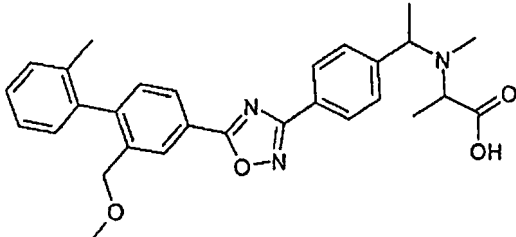
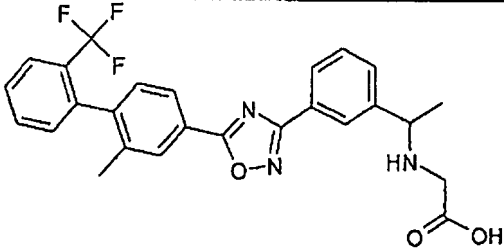
較佳為選自以下實施例 1 至實施例 96 之本發明化合物：

實施例 編號	式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

實施例 編號	式
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

實施例 編號	式
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

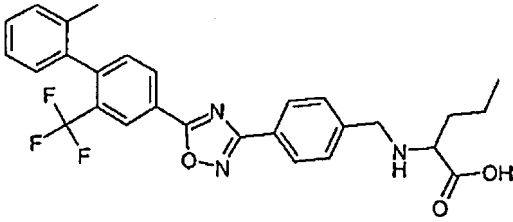
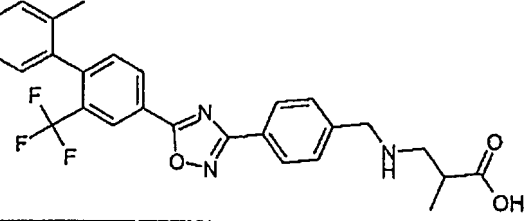
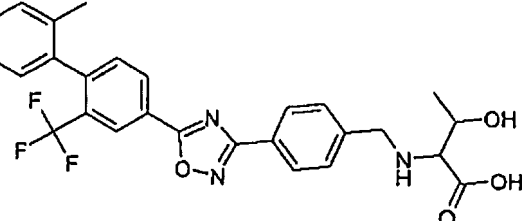
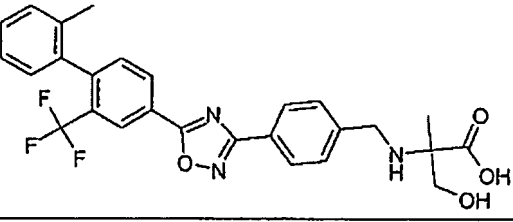
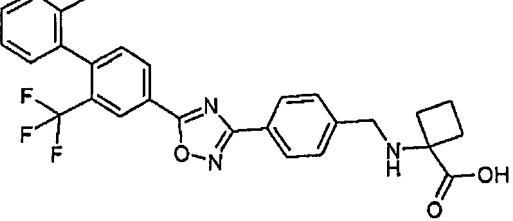
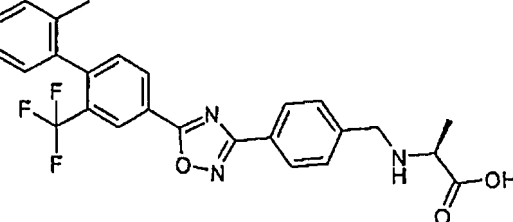
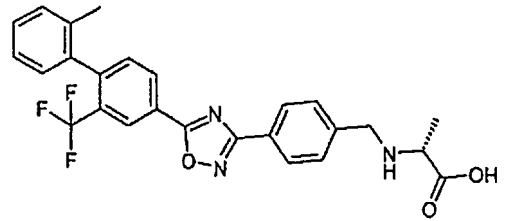
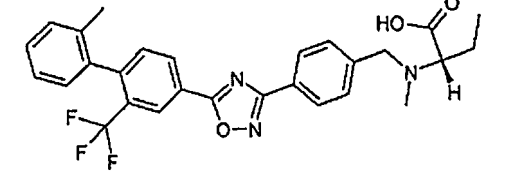
實施例 編號	式
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

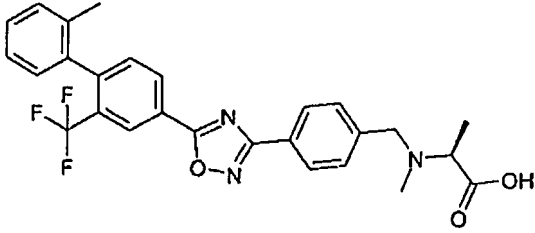
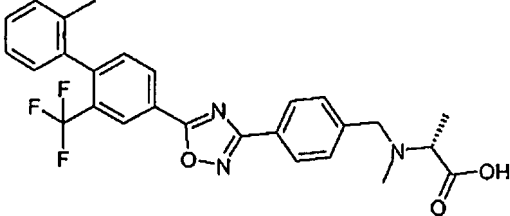
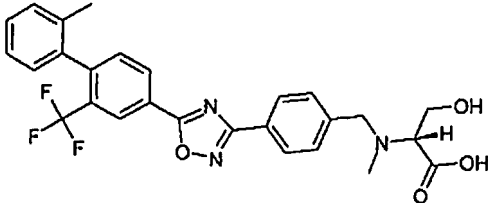
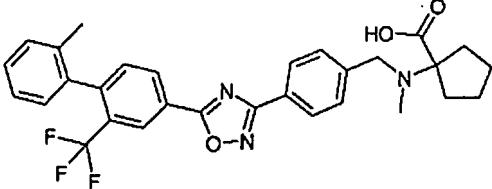
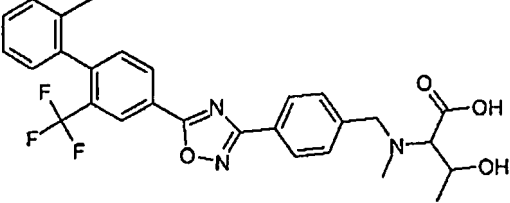
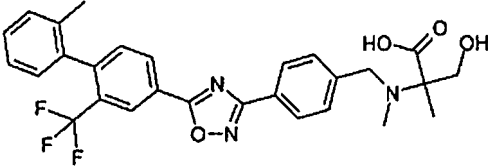
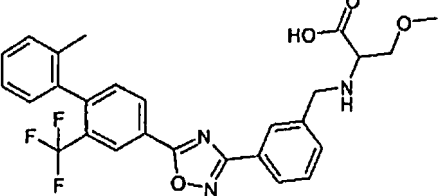
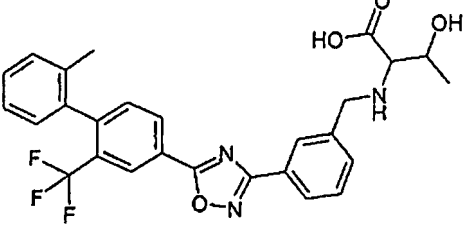
實施例 編號	式
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

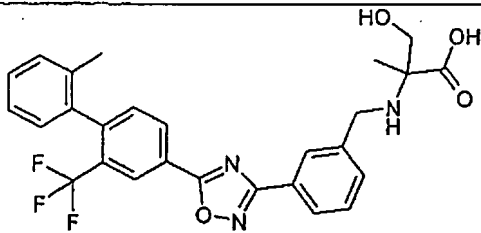
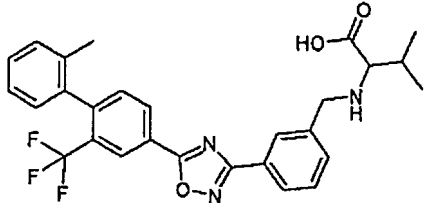
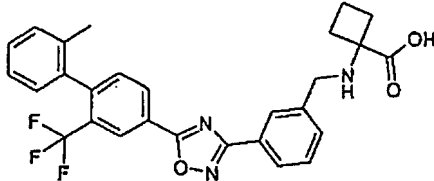
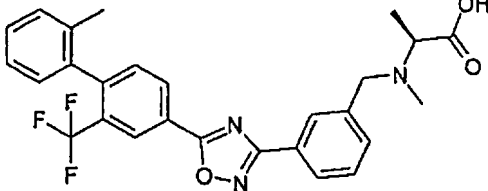
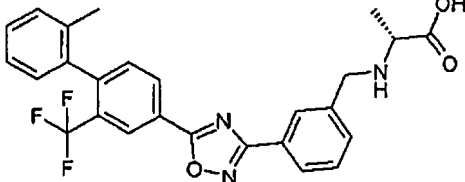
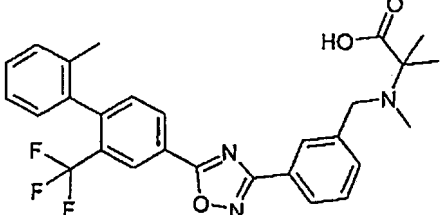
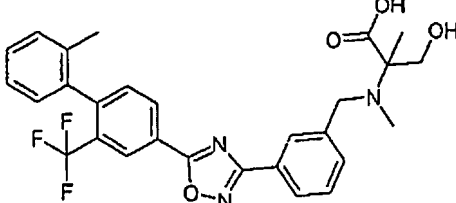
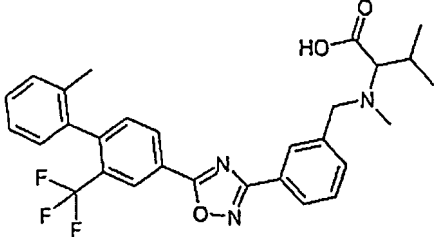
實施例 編號	式
39	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
40	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
41	 <chem>CCC(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
42	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
43	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
44	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
45	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>
46	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NN=C1c2ccc(cc2)C(F)(F)Fc3ccc(cc3)c4ccccc4C</chem>

實施例 編號	式
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

實施例 編號	式
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

實施例 編號	式
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

實施例 編號	式
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

實施例 編號	式
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

實施例 編號	式
86	<chem>CC(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
87	<chem>CCOC(C)(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
88	<chem>CC(C)(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
89	<chem>CC(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
90	<chem>CC(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
91	<chem>CC(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
92	<chem>CC(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>
93	<chem>CC(C)C(O)CNCCc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2C(F)(F)F)-c3ccccc3</chem>

實施例 編號	式
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

實施例 編號	式
102	
103	
M1	
M2	

及其醫藥學上可用之衍生物、溶劑合物、鹽及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

式 (I) 亦涵蓋此等化合物之光學活性形式 (立體異構體)、對映異構體、外消旋物、非對映異構體及水合物、鹽及溶劑合物。在一特定具體實例中，當存在 2 個或 2 個以上手性中心時，獲得呈一種非對映異構體形式之式 (I) 化合物。

「非對映異構體 (diastereoisomer)」意謂式 (I) 化合物中所存在之各手性中心相對於其他手性中心經定義。

對於相同化學結構內出現超過一次之所有基團及指數，其含義彼此無關。

在上文及下文中，除非另外明確陳述，否則基團或參

數 R^a 、 R^b 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 G^1 、 A 、 A 、 Z^1 、 Z^2 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 具有式 (I) 及子式下所指示之含義。

環烷基為含有 3 至 12 個碳原子之環狀烷基。環烷基較佳表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

環烷基伸烷基為經由碳鏈與分子之其餘部分鍵結且具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 個碳原子的環烷基。環烷基伸烷基較佳表示環丙基亞甲基、環丁基亞甲基、環戊基亞甲基、環己基亞甲基或環庚基亞甲基。

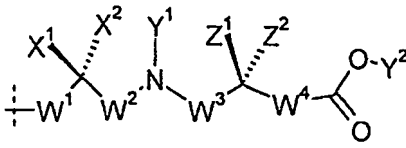
R^a 較佳為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 。

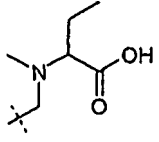
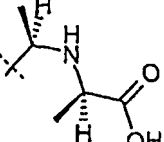
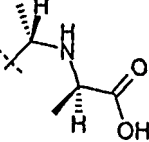
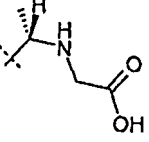
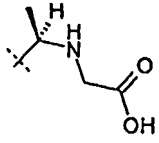
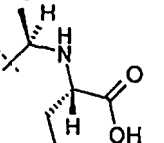
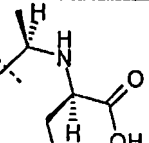
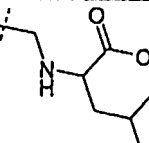
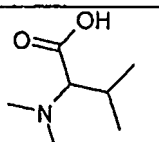
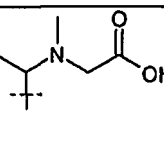
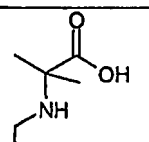
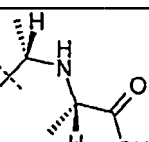
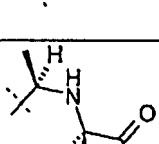
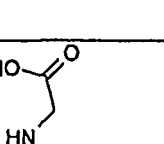
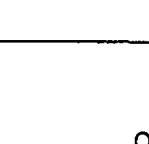
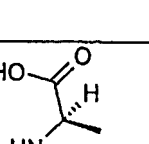
R^b 較佳為 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

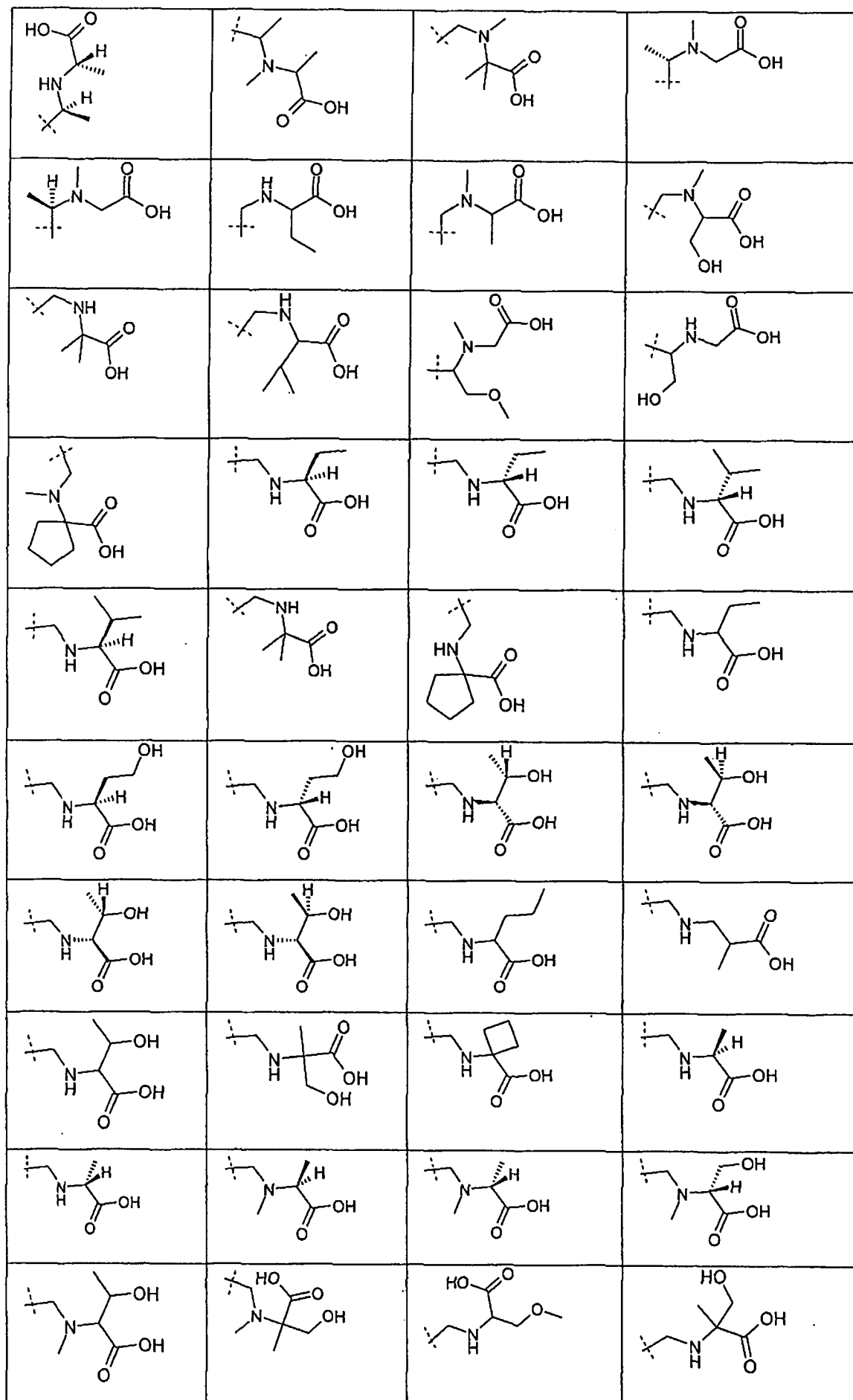
在一特定具體實例中，本發明提供式 (I) 化合物，其中 R^a 及 R^b 之一為 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，較佳為 $-\text{CF}_3$ 。

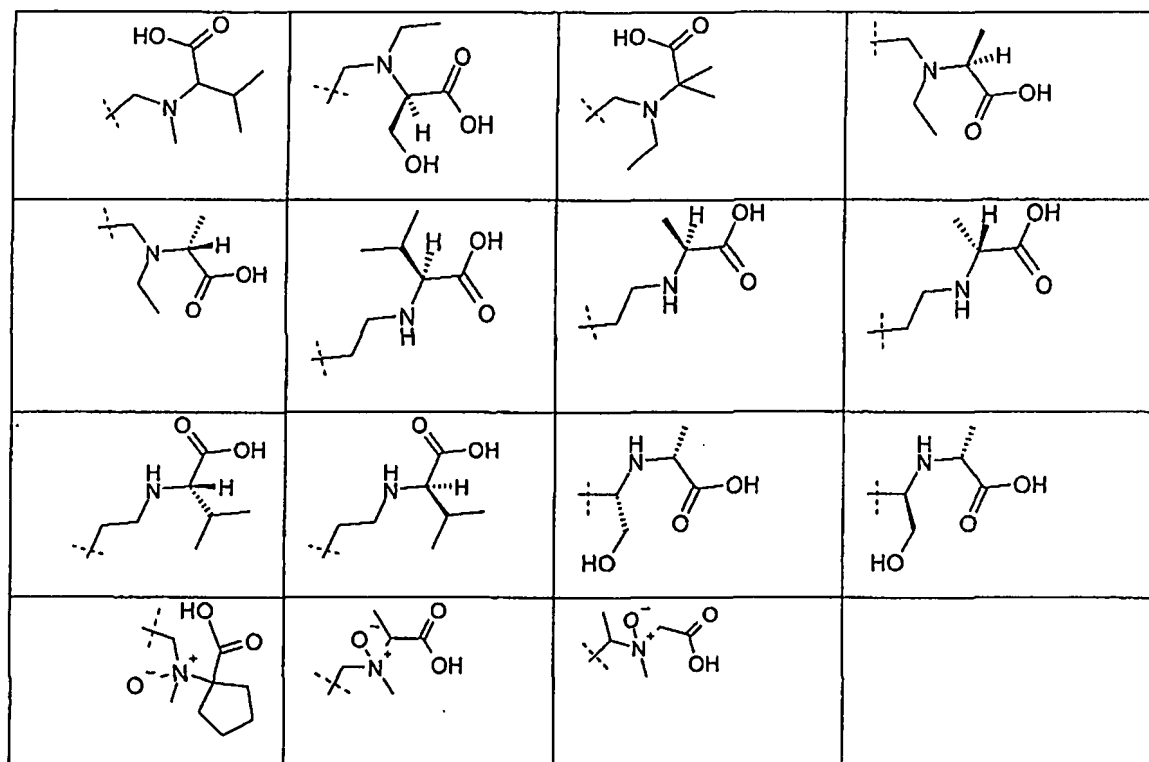
鹵素較佳為 F、Cl 或 Br，且尤其為 F 或 Cl。

R^1 較佳表示 F 或 OA，其中 A 如上文所定義，尤其為 F 或 $-\text{OCH}_3$ 。

式 (I) 中基團  之實例係選自以下基團：





式 (I) 化合物可具有一或多個手性中心，且因此可以各種立體異構形式存在。式 (I) 涵蓋所有此等形式。

另外，式 (I) 化合物以及用於製備其之起始物質可藉由如文獻（例如權威著作，諸如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart）中所述之本身已知的方法，在已知且適用於該等反應之反應條件下製備。關於所有保護及脫除保護基方法，參見 Philip J. Kocienski, 「Protecting Groups」, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994；及 Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley Interscience, 第 3 版, 1999。

亦可使用本身已知但本文未詳細提及之變異體。

需要時，亦可就地形成起始物質以便不用自反應混合物中將其分離，而是立即進一步轉化成式 (I) 化合物。

用於製備式 (I) 化合物之起始化合物一般為已知的。然而，若其為新穎化合物，則其可藉由本身已知的方法製備。

反應較佳在惰性溶劑中進行。

適合的惰性溶劑之實例為烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、三氯甲烷或 DCM；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚、THF (THF) 或二噁烷；二醇醚，諸如乙二醇單甲醚或乙二醇單乙醚或乙二醇二甲醚 (二乙二醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺 (DMF)；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲亞砜 (DMSO)；二硫化碳；羧酸，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如 EtOAc；或該等溶劑之混合物。

醫藥鹽及其他形式

該等式 (I) 化合物可以其最終非鹽形式使用。另一方面，本發明亦關於呈醫藥學上可接受之鹽形式的此等化合物之用途，該等鹽可藉由此項技術中已知的程序由各種有機酸及無機酸以及有機鹼及無機鹼獲得。式 I 化合物之醫藥學上可接受之鹽形式大部分藉由習知方法製備。若式 I 化合物含有酸性中心，諸如羧基，則可藉由使該化合物與適合鹼反應以獲得相應鹼加成鹽來形成其適合鹽之一。該等鹼

為例如鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀及氫氧化鈉；鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鎂及氫氧化鈣；及各種有機鹼，諸如吡啶、二乙醇胺及 N-甲基-還原葡糖胺（葡甲胺）、苺星（benzathine）、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、苺苺乙胺（benethamine）、二乙胺、吡啶、離胺酸、L-精胺酸、氯、三乙醇胺、甜菜鹼（betaine）、乙醇胺、嗎啉及緩血酸胺（tromethamine）。在某些式 I 化合物含有鹼性中心的情況下，可藉由用醫藥學上可接受之有機酸及無機酸處理此等化合物來形成酸加成鹽，例如鹵化氫，諸如氯化氫或溴化氫、其他無機酸及其相應鹽，諸如硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽及其類似物；及烷基磺酸鹽及單芳基磺酸鹽，諸如甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽；及其他有機酸及其相應鹽，諸如碳酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽及其類似物。因此，式 I 化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽包括以下：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽（benzene-sulfonate/besylate）、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、肉桂酸鹽、二葡糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、甘醇酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽（來自黏液酸）、半乳糖醛酸鹽、葡糖庚酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半丁二酸鹽、半硫酸鹽、

庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸氫鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、果凍酸鹽、過氧硫酸鹽、苯乙酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、磷酸鹽、鄰苯二甲酸鹽，但此不表示限制。可形成兩種類型鹽或較佳使用離子交換樹脂技術相互轉化。

此外，式 I 化合物之鹼鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵(III)鹽、鐵(II)鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(III)鹽、錳(II)鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽，但此不意欲表示限制。在上述鹽中，較佳為銨鹽；鈉及鉀之鹼金屬鹽；以及鈣及鎂之鹼土金屬鹽。衍生自醫藥學上可接受之無毒有機鹼的式 I 化合物之鹽包括以下各物之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺（亦包括天然存在之經取代胺）、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N'-二苯甲基-乙二胺（苜星）、二環己胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基-胺基-乙醇、2-二甲基-胺基-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基-哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、利多卡因(lidocaine)、離胺酸、葡甲胺(N-甲基-D-還原葡糖胺)、嗎啉、哌咩、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及參(羥基-甲基)-

甲胺（緩血酸胺），但此不意欲表示限制。

含有鹼性含 N_2 基團之本發明式 I 化合物可使用諸如以下之試劑四級銨化： (C_1-C_4) 烷基鹵化物，例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基之鹵化物、溴化物及碘化物；硫酸二 (C_1-C_4) 烷基酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二戊酯； $(C_{10}-C_{18})$ 烷基鹵化物，例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基及十八烷基之鹵化物、溴化物及碘化物；及芳基- (C_1-C_4) 烷基鹵化物，例如苯甲基氯及苯乙基溴。可使用該等鹽製備水溶性及油溶性式 I 化合物。

較佳的上述醫藥鹽包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、苯磺酸鹽 (besylate)、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、半丁二酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、羥乙基磺酸鹽、杏仁酸鹽、葡甲胺、硝酸鹽、油酸鹽、膦酸鹽、特戊酸鹽、磷酸鈉、硬脂酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、硫代蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽及緩血酸胺，但此不意欲表示限制。

藉由使自由鹼形式與足量所要酸接觸從而以習知方式形成鹽來製備鹼性式 (I) 化合物之酸加成鹽。可藉由使鹽形式與鹼接觸且以習知方式分離自由鹼來再生自由鹼。自由鹼形式與其相應鹽形式在某些物理性質方面在一定程度上不同，諸如於極性溶劑中之溶解度；然而，就本發明而言，該等鹽在其他方面與其各別自由鹼形式相當。

如所提及，式 I 化合物之醫藥學上可接受之鹼加成鹽係用金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。較佳

金屬為鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺為 N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-還原葡糖胺及普魯卡因。

藉由使自由酸形式與足量所要鹼接觸從而以習知方式形成鹽來製備酸性式 I 化合物之鹼加成鹽。可藉由使鹽形式與酸接觸且以習知方式分離自由酸來再生自由酸。自由酸形式與其相應鹽形式在某些物理性質方面在一定程度上不同，諸如於極性溶劑中之溶解度；然而，就本發明而言，該等鹽在其他方面與其各別自由酸形式相當。

若式 (I) 化合物含有超過一個能夠形成此類型醫藥學上可接受之鹽的基團，則式 I 亦涵蓋多重鹽。典型多重鹽形式包括例如酒石酸氫鹽、二乙酸鹽、二反丁烯二酸鹽、二葡甲胺鹽、二磷酸鹽、二鈉鹽及三鹽酸鹽，但此不意欲表示限制。

關於上文所述，可見術語「醫藥學上可接受之鹽 (pharmaceutically acceptable salt)」結合本發明應視為意謂活性成分包含呈其鹽之一的形式的式 I 化合物，詳言之此鹽形式與活性成分之自由形式或先前所使用之活性成分之任何其他鹽形式相比，是否賦予活性成分以改良之藥物動力學性質。活性成分之醫藥學上可接受之鹽形式亦可首次使此活性成分具有其先前不曾具有之所要藥物動力學性質，且甚至可對此活性成分在其體內治療功效方面之藥物動力學具有積極影響。

式 (I) 化合物由於其分子結構而可為手性，且因此可

以各種對映異構形式存在。其可因此以外消旋或光學活性形式存在。

因為本發明化合物之外消旋物或立體異構體之醫藥活性可能不同，所以可能需要使用對映異構體。在此等情況下，最終產物或甚至中間物可藉由熟習此項技術者已知的化學或物理手段分離成對映異構化合物，或甚至依原樣用於合成。

在外消旋胺的情況下，藉由與光學活性解析劑反應自混合物形成非對映異構體。適合解析劑之實例為光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸、適合 N-保護胺基酸（例如 N-苯甲醯基脯胺酸或 N-苯磺醯基脯胺酸）或各種光學活性樟腦磺酸之(R)及(S)形式。亦宜藉助於光學活性解析劑（例如固定於矽膠上的二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸、三乙酸纖維素或碳水化合物之其他衍生物或經手性衍生化之甲基丙烯酸酯聚合物）進行層析對映異構體解析。用於此目的之適合洗提劑為水性或醇溶劑混合物，諸如己烷/異丙醇/乙腈，例如比率為 82:15:3。

此外，本發明係關於式 I 及相關式之化合物之用途，其可與至少一種其他藥物活性成分組合，較佳為用於治療多發性硬化症之藥物，諸如克拉屈濱（cladribine）或另一輔劑，諸如干擾素，例如聚乙二醇化或非聚乙二醇化干擾素，較佳為干擾素 β ；及/或與改良血管功能之化合物或與免疫調節劑組合，例如芬戈莫德（Fingolimod）、環孢靈

(cyclosporins)、雷帕黴素 (rapamycins) 或子囊黴素 (ascomycins)，或其免疫抑制類似物，例如環孢靈 A、環孢靈 G、FK-506、ABT-281、ASM981、雷帕黴素、40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素等；皮質類固醇、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、胺甲葉酸 (methotrexate)、來氟米特 (leflunomide)、咪唑立賓 (mizoribine)、黴酚酸 (mycophenolic acid)、黴酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、15-去氧史帕胍淋 (15-deoxyspergualine)、戊酸二氟可龍 (diflucortolone valerate)、二氟潑尼酯 (difluprednate)、二丙酸阿氯米松 (Alclometasone dipropionate)、安西奈德 (amcinonide)、安吡啶 (amsacrine)、天冬醯胺酶 (asparaginase)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、巴利昔單抗 (basiliximab)、二丙酸倍氯米松 (beclometasone dipropionate)、倍他米松 (betamethasone)、乙酸倍他米松 (betamethasone acetate)、二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate)、倍他米松磷酸鈉 (betamethasone phosphate sodique)、戊酸倍他米松 (betamethasone valerate)、亞丁皮質醇 (budesonide)、卡托普利 (captopril)、鹽酸氮芥 (chlormethine chlorhydrate)、克拉屈濱 (cladribine)、丙酸氯貝皮質醇 (clobetasol propionate)、乙酸可體松 (cortisone acetate)、可體伐唑 (cortivazol)、環磷醯胺、阿拉伯糖基胞嘧啶 (cytarabine)、達利珠單抗 (daclizumab)、更生黴素 (dactinomycine)、地奈德 (desonide)、去羥米松 (desoximetasone)、地塞米松

(dexamethasone)、乙酸地塞米松 (dexamethasone acetate)、異煙酸地塞米松 (dexamethasone isonicotinate)、地塞米松間磺基苯甲酸鈉 (dexamethasone metasulfobenzoate)、磷酸地塞米松 (dexamethasone phosphate)、第三丁基乙酸地塞米松 (dexamethasone tebutate)、乙酸二氯松 (dichlorisone acetate)、鹽酸小紅莓 (doxorubicine chlorhydrate)、鹽酸表柔比星 (epirubicine chlorhydrate)、氟氯奈德 (fluclorolone acetonide)、乙酸氟氫可的松 (fludrocortisone acetate)、氟氫縮松 (fludroxycortide)、特戊酸氟米松 (flumetasone pivalate)、氟尼縮松 (flunisolide)、氟輕松 (fluocinolone acetonide)、乙酸氟輕松 (fluocinonide)、氟可龍 (fluocortolone)、己酸氟可龍 (fluocortolone hexanoate)、特戊酸氟可龍 (fluocortolone pivalate)、氟米龍 (fluorometholone)、乙酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、鹽酸吉西他濱 (gemcitabine chlorhydrate)、哈西奈德 (halcinonide)、氫化可體松 (hydrocortisone)、乙酸氫化可體松 (hydrocortisone acetate)、丁酸氫化可體松 (hydrocortisone butyrate)、半丁二酸氫化可體松 (hydrocortisone hemisuccinate)、美法侖 (melphalan)、甲潑尼松 (meprednisone)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、甲潑尼龍 (methylprednisolone)、乙酸甲潑尼龍 (methylprednisolone acetate)、半丁二酸甲潑尼龍 (methylprednisolone hemisuccinate)、米索前列醇 (misoprostol)、莫羅單抗-cd3 (muromonab-cd3)、微酚酸嗎

啉乙酯、乙酸帕拉米松 (paramethasone acetate)、潑那唑啉 (prednazoline)、潑尼松龍 (prednisolone)、乙酸潑尼松龍 (prednisolone acetate)、己酸潑尼松龍 (prednisolone caproate)、潑尼松龍間磺基苯甲酸鈉 (prednisolone metasulfobenzoate)、潑尼松龍磷酸鈉 (prednisolone phosphate sodique)、潑尼松 (prednisone)、潑尼立定 (prednylidene)、利福黴素 (rifampicine)、利福黴素鈉 (rifampicine sodique)、他克莫司 (tacrolimus)、特立氟胺 (teriflunomide)、沙立竇邁 (thalidomide)、噻替派 (thiotepa)、特戊酸替可的松 (tixocortol pivalate)、曲安西龍 (triamcinolone)、半丁二酸曲安奈德 (triamcinolone acetone hemisuccinate)、苯曲安奈德 (triamcinolone benetonide)、二乙酸曲安西龍 (triamcinolone diacetate)、己酸曲安奈德 (triamcinolone hexacetone); 免疫抑制單株抗體，例如白血球受體單株抗體，例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD40、CD45 或 CD58 或其配位體；或其他免疫調節化合物，例如 CTLA41g，或其他黏附分子抑制劑，例如 mAbs，或低分子量抑制劑，包括選擇素 (Selectin) 拮抗劑及 VLA-4 拮抗劑。較佳組成物具有環孢靈 A、FK506、雷帕黴素或 40-(2-羥基)乙基-雷帕黴素及芬戈莫德。此等其他藥物 (諸如干擾素 β) 可經例如皮下、肌肉內或口服途徑伴隨或依序投藥。此等組成物可在人類及獸醫學中用作藥物。

醫藥調配物可以每劑量單位包含預定量之活性成分的

劑量單位形式投藥。該單位可包含例如 0.5 mg 至 1 g、較佳為 1 mg 至 700 mg、尤其較佳為 5 mg 至 100 mg 本發明化合物，視所治療之疾病病狀、投藥方法及患者之年齡、體重及狀況而定，或醫藥調配物可以每劑量單位包含預定量之活性成分的劑量單位形式投藥。較佳劑量單位調配物為包含如上文所指示之日劑量或部分劑量或其相應部分之活性成分的劑量單位調配物。此外，此類型醫藥調配物可使用醫藥技術中一般已知的方法來製備。

醫藥調配物適宜經由任何所要適合方法投藥，例如經口（包括經口腔或經舌下）、經直腸、經鼻、經局部（包括經口腔、經舌下或經皮）、經陰道或腸胃外（包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內）方法。該等調配物可使用醫藥技術中已知的所有方法藉由例如組合活性成分與賦形劑或佐劑來製備。

適宜經口投藥之醫藥調配物可以獨立單位形式投藥，諸如膠囊或錠劑；散劑或顆粒劑；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或發泡體食物；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。

因而，例如，在以錠劑或膠囊形式經口投藥的情況下，活性成分組分可與經口無毒且醫藥學上可接受之惰性賦形劑組合，諸如乙醇、甘油、水及其類似物。藉由將化合物粉碎至適合精細尺寸且將其與以類似方式粉碎之醫藥賦形劑（諸如可食用碳水化合物，諸如澱粉或甘露糖醇）混合來製備散劑。亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及染料。

藉由製備如上文所述之粉末混合物且用其填充成形明膠殼來製造膠囊。在填充操作之前，可向粉末混合物中添加滑動劑及潤滑劑，諸如呈固體形式之高分散性矽酸、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或聚乙二醇。亦可添加崩解劑或增溶劑，諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉，以改良服用膠囊後之藥物可用率。

此外，必要時或必需時，亦可在混合物中併入適合黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及染料。適合的黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類（諸如葡萄糖或 β -乳糖）、由玉米製造之甜味劑、天然及合成橡膠（諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉）、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括（但不限於）澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。例如藉由製備粉末混合物，造粒或乾式壓製該混合物，添加潤滑劑及崩解劑且壓製整個混合物以獲得錠劑來調配錠劑。藉由將以適合方式粉碎之化合物與如上文所述之稀釋劑或鹼且視情況與黏合劑（諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮）、溶解延緩劑（諸如石蠟）、吸收促進劑（諸如四級鹽）及/或吸收劑（諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣）一起混合來製備粉末混合物。可藉由用黏合劑（諸如糖漿、澱粉糊、阿卡迪亞膠漿劑（*acacia mucilage*）或者纖維素或聚合材料之溶液）濕潤粉末混合物且壓製其穿過篩網來將其造粒。作為造粒之替代方案，可

使粉末混合物穿過製錠機，獲得具有不均一形狀之結塊，使該等結塊破碎形成顆粒。可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油來潤滑顆粒以免黏附至錠劑鑄造模。接著壓製經潤滑之混合物以獲得錠劑。亦可將活性成分與自由流動惰性賦形劑組合，接著直接壓製以獲得錠劑而不進行造粒或乾式壓製步驟。可存在由蟲膠密封層、糖或聚合材料層及蠟光澤層組成的透明或不透明保護層。可向此等塗料中添加染料以能夠區分不同劑量單位。

可製備呈劑量單位形式之口服液體，諸如溶液、糖漿及酏劑，以使得指定量包含預定量之化合物。可藉由將化合物溶解於具有適合調味劑之水溶液中來製備糖漿，而酏劑係使用無毒醇媒劑製備。可藉由使化合物分散於無毒媒劑中來調配懸浮液。亦可添加增溶劑及乳化劑（諸如乙氧基化異硬脂醯基醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚）、防腐劑、調味劑添加劑（諸如薄荷油或天然甜味劑或糖精，或其他人造甜味劑）及其類似物。

必要時，可將用於經口投藥之劑量單位調配物囊封於微膠囊中。亦可以延長或延遲釋放之方式製備調配物，諸如藉由以聚合物、蠟及其類似物塗佈或嵌埋顆粒材料。

式（I）化合物及其鹽、溶劑合物及生理學功能衍生物及其他活性成分亦可以脂質體遞送系統形式投藥，諸如單層小微脂粒（small unilamellar vesicles）、單層大微脂粒（large unilamellar vesicles）及多層微脂粒（multilamellar vesicles）。可由各種磷脂形成脂質體，諸如膽固醇、十八烷

胺或磷脂醯膽鹼。

式 (I) 化合物及其鹽、溶劑合物及生理學功能衍生物及其他活性成分亦可使用單株抗體作為化合物分子所偶合之個別載劑來遞送。化合物亦可偶合至作為目標藥物載劑之可溶性聚合物。該等聚合物可涵蓋經棕櫚醯基取代之聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯酸酯胺苯酚、聚羥基乙基天冬醯胺苯酚或聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，化合物可偶合至一類適合達成藥物之控制釋放的可生物降解聚合物，例如聚乳酸、聚- ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二羥基哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

適於經皮投藥之醫藥調配物可以獨立硬膏 (plaster) 形式投藥以便與接受者之表皮延長緊密接觸。因而，例如，可藉由電離子透入法 (iontophoresis) 自硬膏遞送活性成分，一般如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中所述。

適於局部投藥之醫藥化合物可調配成軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、散劑、溶液、糊劑、凝膠、噴霧、氣霧劑或油狀物。

對於治療眼睛或其他外部組織，例如口腔及皮膚，較佳以局部軟膏或乳膏形式施用調配物。在調配成軟膏的情況下，活性成分可與石蠟或水可混溶性乳膏基質一起使用。或者，可調配活性成分與水包油乳膏基質或油包水基質以獲得乳膏。

適於局部施用於眼部之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑、尤其水性溶劑中。

適於局部施用於口腔之醫藥調配物涵蓋口含錠、片劑及嗽口水。

適於經直腸投藥之醫藥調配物可以栓劑或灌腸劑形式投藥。

適於經鼻投藥之醫藥調配物（其中載劑物質為固體）包含粒度例如在 20 微米至 500 微米範圍內之粗粒粉末，其以鼻吸之方式投藥，亦即經由鼻孔自保持在鼻子附近的含有粉末之容器中快速吸入。供以經鼻噴霧或滴鼻劑形式投藥之以液體作為載劑物質之適合調配物涵蓋於水或油中之活性成分溶液。

適於藉由吸入投藥之醫藥調配物涵蓋精細微粒狀粉劑或霧劑，其可藉由各種類型具有氣霧劑之加壓分配器、噴霧器或吹入器來產生。

適於經陰道投藥之醫藥調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物形式投藥。

適於腸胃外投藥之醫藥調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質，藉此可使調配物與待治療接受者之血液等張；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮介質及增稠劑。調配物可於單劑量或多劑量容器中投藥，例如密封之安瓿及小瓶，且在冷凍乾燥（凍乾）狀態下儲存，因此僅需要在使用前立即添加無菌載液，例如注射用水。

根據配方製備之注射溶液及懸浮液可由無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備。

顯然，除上文特別提及之組分以外，調配物亦可包含特定類型調配物技術中常見之其他試劑；因而，例如適合經口投藥之調配物可包含調味劑。

式 I 化合物及其他活性成分之治療有效量視許多因素而定，包括例如動物之年齡及體重、需要治療之確切疾病病狀及其嚴重程度、調配物之性質及投藥方法，且最終由主治醫師或獸醫確定。然而，化合物之有效量一般在每天每公斤接受者（哺乳動物）體重 0.1 至 100 毫克之範圍內，且尤其典型地在每天每公斤體重 1 至 10 毫克之範圍內。因而，體重 70 公斤之成年哺乳動物之每天實際量通常為 70 mg 至 700 mg，其中此量可作為每天個別劑量投予，或通常以每天一系列部分劑量（諸如 2 份、3 份、4 份、5 份或 6 份）形式投予，以使得總日劑量相同。其鹽或溶劑合物或生理學功能衍生物之有效量可根據化合物本身之有效量之部分來確定。

此外，本發明係關於一種治療罹患神經鞘胺醇 1-磷酸酯相關病症之個體的方法，該方法包含投予該個體以有效量之式（I）化合物。本發明較佳係關於一種方法，其中神經鞘胺醇 1-磷酸酯-1 相關病症為與過度活性免疫反應相關之自體免疫病症或病狀。

此外，本發明係關於一種治療罹患免疫調節異常之個體的方法，該方法包含投予該個體以有效治療該免疫調節

異常之量的式 (I) 化合物。本發明較佳係關於一種免疫調節異常為選自由以下組成之群的自體免疫疾病或慢性發炎性疾病的方法：肌萎縮性側索硬化症 (ALS)、全身性紅斑狼瘡、慢性類風濕性關節炎、第 I 型糖尿病、發炎性腸病、膽汁性肝硬化症、葡萄膜炎、多發性硬化症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、大水疱性天皰瘡樣病、類肉瘤病、牛皮癬、自體免疫肌炎、韋格納氏肉芽腫病、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變及哮喘。此外，本發明係關於一種免疫調節異常為骨髓或器官移植排斥反應或移植物抗宿主疾病的方法。此外，本發明係關於一種免疫調節異常係選自由以下組成之群的方法：器官或組織移植；由移植所引起之移植物抗宿主疾病；自體免疫症候群，包括類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、橋本甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、多發性硬化症、重症肌無力、第 I 型糖尿病、葡萄膜炎、後葡萄膜炎、過敏性腦脊髓炎、絲球體腎炎、感染後自體免疫疾病 (包括風濕熱及感染後絲球體腎炎)；發炎性及過度增殖性皮膚病、牛皮癬、異位性皮炎、接觸性皮炎、濕疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔癬、天皰瘡、大水疱性天皰瘡樣病、大疱性表皮鬆解、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅疹、皮膚嗜伊紅血球增多、紅斑狼瘡、痤瘡、斑禿；角膜結膜炎、春季結膜炎、與白塞氏病 (Behcet's disease) 相關之葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圓錐形角膜、角膜上皮營養不良、角膜白斑、眼天皰瘡、莫倫氏潰瘍 (Mooren's ulcer)、鞏膜炎、葛瑞夫茲氏眼病變、沃格特-小柳-原田症

候群 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome); 類肉瘤病; 花粉過敏症; 可逆性氣管阻塞疾病、支氣管哮喘、過敏性哮喘、內因性哮喘、外因性氣喘、塵埃性哮喘、慢性或頑固性哮喘、晚期哮喘及氣管過度反應、支氣管炎; 胃潰瘍; 由缺血性疾病及血栓形成所致之血管損傷; 缺血性腸病、發炎性腸病、壞死性小腸結腸炎、與熱灼傷相關之腸道病變、腹腔疾病、直腸炎、嗜酸性腸胃炎、肥大細胞增多症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎; 偏頭痛、鼻炎、濕疹、間質腎炎、古德帕斯徹氏症候群 (Goodpasture's syndrome)、溶血性尿毒癥症候群、糖尿病性腎病、多發性肌炎、古立安-白瑞症候群 (Guillain-Barre syndrome)、美尼爾氏病 (Meniere's disease)、多神經炎、多發性神經炎、單神經炎、神經根病變、甲狀腺機能亢進、巴塞多氏病 (Basedow's disease)、單純紅血球再生不良、再生障礙性貧血、再生不良性貧血、特發性血小板減少性紫癜、自身免疫溶血性貧血、粒性白血球缺乏症、惡性貧血、巨紅血球貧血、紅細胞發生不能 (anerythroplasia)、骨質疏鬆症、類肉瘤病、肺纖維瘤、特發性間質性肺炎、皮膚炎、尋常性白斑病、尋常性魚鱗癬、光過敏性敏感、皮膚 T 細胞淋巴瘤、慢性淋巴球白血病、動脈硬化、動脈粥樣硬化、主動脈炎症候群、結節性多動脈炎、非炎性心肌病 (myocardosis)、硬皮病、韋格納氏肉芽腫、休格連氏症候群 (Sjogren's syndrome)、肥胖症、嗜酸性筋膜炎、齒齦病變、牙周組織病變、槽骨病變、牙骨質 (substantia ossea dentis) 病變、絲球體腎炎、男性型脫

髮或老年脫髮（藉由預防脫髮或提供毛髮催生（hair germination）及/或促進毛髮產生及毛髮生長）、肌肉萎縮症、膿皮病及塞紫里氏症候群（Sezary's syndrome）、艾迪森氏病（Addison's disease）、在保藏、移植或缺血性疾病後出現之局部缺血性再灌注損傷、內毒素性休克、假膜性結腸炎、由藥物或輻射所致之結腸炎、缺血性急性腎功能不全、慢性腎功能不全、由肺氧或藥物所致之毒素病、肺癌、肺氣腫、白內障、鐵質沉著症（siderosis）、色素性視網膜炎、老年性黃斑變性、玻璃體瘢痕（vitreal scarring）、角膜鹼燒傷、皮炎性多形性紅斑、線狀 IgA 大皰性皮炎及水泥皮炎、齒齦炎、牙周炎、敗血症、胰臟炎、由環境污染、老化、癌發生、癌瘤轉移及高空病所致之疾病、由組織胺或白三烯- C_4 釋放所致之疾病、白塞氏病、自體免疫肝炎、原發性膽汁性肝硬化症、硬化性膽管炎、部分肝切除、急性肝壞死、由毒素、病毒性肝炎、中風或缺氧所致之壞死、B 型病毒性肝炎、非 A/非 B 型肝炎、肝硬化、酒精性肝硬化、肝衰竭、爆發性肝衰竭、晚發型肝衰竭、慢性肝衰竭急性發作（「acute-on-chronic」 liver failure）、化學治療效應增強、細胞巨大病毒感染、HCMV 感染、AIDS、癌症、老年癡呆、外傷及慢性細菌感染。

在一較佳具體實例中，本發明化合物用於治療多發性硬化症，包括復發-緩解型多發性硬化症。

根據本發明實施例所測定，較佳的式（I）化合物展現與 $51P_1$ 受體結合之 K_i 小於約 $10\ \mu M$ ，較佳小於約 $5\ \mu M$ ，

更佳小於約 $1\ \mu\text{M}$ ，且甚至更佳小於約 $0.1\ \mu\text{M}$ 。式 (I) 化合物最佳展現結合 S1P_1 之 K_i 小於 $0.01\ \mu\text{M}$ 。

在下文中，將利用一些實施例說明本發明，該等實施例不應視為限制本發明之範疇。

實施例

可藉由若干合成方法，使用溶液相及固相化學方案或混合溶液及固相方案，自容易獲得之起始物質製備式 (I) 之噁二唑化合物。合成路徑之實例描述於下文之實施例中。除非另外說明，否則以外消旋混合物形式獲得之式 (I) 及相關式之化合物可經分離以獲得經對映異構增濃之混合物或純對映異構體。

除非另外報告，否則以下實驗描述中所使用之市售起始物質購自 Aldrich 或 Fluka。

如下獲得下文所述之實施例中所提供的 HPLC、NMR 及 MS 資料：

HPLC 資料：

方法 A：HPLC 管柱：Xbridge™ C8 管柱 $50\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$ ，流速 $2\ \text{mL/min}$ ；8 min 梯度自 $0.1\% \text{ TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 至 $0.07\% \text{ TFA}/\text{ACN}$ 。

方法 B：HPLC 管柱：CHIRALCEL OJ-H， $250 \times 4.6\ \text{mm}$ ， $5\ \mu\text{m}$ ， 30°C 。梯度：己烷/ISOH：80/20 $0.1\% \text{ TEA}$ ，流速 $1\ \text{mL/min}$ 。

方法 C：HPLC 管柱：Hichrom，Kromasil Eternity， $2.5\ \mu\text{m C18}$ ， $150 \times 4.6\ \text{mm}$ ，流速 $1\ \text{mL/min}$ ；6.0 min 梯度自 95:5

([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN) 至 5:95 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN)，接著在 5:95 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN) 下保持 4.6 分鐘。

方法 D：HPLC 管柱：Phenomenex Luna 5 μ m C18 (2)，100×4.6 mm (加保護濾筒)，流速 2 mL/min；3.5 min 梯度自 95:5 ([0.1% (V/V) 甲酸/H₂O]:[0.1% (V/V) 甲酸/MeCN]) 至 5:95 ([0.1% (V/V) 甲酸/H₂O]:[0.1% (V/V) 甲酸/MeCN])，接著在 5:95 ([0.1% (V/V) 甲酸/H₂O]:[0.1% (V/V) 甲酸/MeCN]) 下保持 2 分鐘。

方法 E：HPLC 管柱：Waters Sunfire 5 μ m C18，150×4.6 mm (加保護濾筒)，流速 1 mL/min；30 min 梯度自 95:5 ([0.1% (V/V) 甲酸/H₂O]:[0.1% (V/V) 甲酸/MeOH]) 至 0.1% (V/V) 甲酸/MeOH，接著在 0.1% (V/V) 甲酸/MeOH 下保持 5 分鐘。

方法 F：HPLC 管柱：Phenomenex，Gemini NX，3 μ m C18，100×4.6 mm；流速 2 mL/min；3.5 min 梯度自 95:5 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN) 至 5:95 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN)，接著在 5:95 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN) 下保持 1.5 分鐘。

方法 G：HPLC 管柱：Waters Xterra MS 5 μ m C18，100×4.6 mm (加保護濾筒)，流速 2 mL/min；3.5 min 梯度自 95:5 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN) 至 5:95 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN)，接著在 5:95 ([10 mM 碳酸氫銨/H₂O]:MeCN) 下保持 1.5 分鐘。

方法 H：方法 H 之梯度適用於 HPLC 管柱：Supelco，Ascentis® Express C18 或 Hichrom Halo C18，2.7 μm C18，100×4.6 mm。

方法 I：HPLC 管柱：Waters Xbridge 5 μm C18，150×4.6 mm (加保護濾筒)，流速 1 mL/min；22 min 梯度自 95:5 ([10 mM 碳酸氫銨/ H_2O]:MeOH) 至 MeOH，接著在 MeOH 下保持 4 分鐘。

方法 J：HPLC 管柱：Chiralpak IC，5 μm ，250×4.6 mm (Chiral Technologies)，流速 1 mL/min；等強度己烷-EtOH-TFA-DEA 70:30:0.1:0.1。

方法 K：HPLC 管柱：Chiralpak OJH，5 μm ，250×4.6 mm (Chiral Technologies)，流速 1 mL/min；等強度己烷-EtOH-TFA 97:3:0.1。

方法 L：HPLC 管柱：Chiralpak AD-RH，5 μm ，150×4.6 mm (Chiral Technologies)，流速 1 mL/min，40°C；等強度緩衝液 pH 2，0.1 M KPF_6 -ACN 65:35。

方法 M：HPLC 管柱：Chiralpak OD-RH，5 μm ，150×4.6 mm (Chiral Technologies)，流速 1 mL/min；等強度緩衝液 pH 2，0.1 M $\text{HClO}_4/\text{NaClO}_4$ -ACN 60:30。

所有方法均為 UV 偵測 (maxplot)。

質譜：

方法 A：LC/MS Waters ZMD (ESI)；GC/MS：GC Agilent 6890N & MS Agilent 5973。

方法 B：UPLC/MS：Waters Acquity，管柱 Waters Acquity

UPLC BEH C18 1.7 m 2.1×50 mm，條件：溶劑 A (10 mM 乙酸銨/水+5% ACN)，溶劑 B (ACN)，梯度：5% B 至 100% B 經 3 min，UV 偵測 (PDA, 230-400 nm) 及 MS 偵測 (SQ 偵測器，±ESI 模式，錐孔電壓 30 V)。

¹H-NMR 資料：

除非另外報告，否則為 Bruker DPX-300 MHz。

製備型 HPLC 純化：

除非另外報告，否則用裝備管柱®PrepMS C18 (10 m, 50×300 mm) 之 HPLC Waters Prep LC 4000 系統進行製備型 HPLC 純化。所有 HPLC 純化均以 ACN/H₂O 或 ACN/H₂O/TFA (0.1%) 之梯度進行。

質量導向型自動分取儀 (MD Autoprep) 純化：

除非另外報告，否則用裝備 Sunfire Prep C18 OBD 管柱 (19×100 mm, 5 m) 之質量導向型自動純化 (mass directed autopurification) Fractionlynx (來自 Waters) 進行製備型 HPLC 純化。所有 HPLC 純化均以 ACN/H₂O 或 ACN/H₂O/HCOOH (0.1%) 之梯度進行。

利用單模式微波反應器 Emrys™ Optimiser 或 Initiator™ Sixty (來自 Biotage) 或 Explorer (來自 CEM) 進行微波化學反應。

一般程序：

一般程序 1：形成醯胺肪部分之一般程序

向腈衍生物 (1 當量) 於 EtOH (1 至 5 mL/mmol 腈衍生物) 中之溶液中添加 50% NH₂OH 水溶液 (5 當量)。在室

溫至 80°C 範圍內之溫度下攪拌所得混合物 1 至 72 小時。在預期化合物沈澱的情況下，濾出沈澱物且用適當溶劑（諸如 EtOH、iPrOH 或水）洗滌，接著在減壓下乾燥，獲得預期醯胺衍生物。在所有其他情況下，在減壓下濃縮反應混合物，用適當溶劑（諸如水或 iPrOH）稀釋，直至沈澱。濾出沈澱物且用適當溶劑（諸如 iPrOH 或水）洗滌，接著在減壓下乾燥，獲得預期醯胺衍生物。當不發生沈澱時，將經濃縮之混合物溶解於 EtOAc 及水中，用水（兩次）及鹽水（兩次）洗滌有機層，接著經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮，獲得預期醯胺衍生物。

一般程序 2：形成醯胺部分之一般程序

向腓衍生物（1 當量）於 EtOH（1 至 5 mL/mmol 腓衍生物）中之溶液中添加 NH₂OH·HCl（1.1 當量）及 Et₃N（1.2 當量）。在室溫至 80°C 範圍內之溫度下攪拌所得混合物 1 至 72 小時。在預期化合物沈澱的情況下，濾出沈澱物且用適當溶劑（諸如 EtOH、iPrOH 或水）洗滌，接著在減壓下乾燥，獲得預期醯胺衍生物。在所有其他情況下，在減壓下濃縮反應混合物，用適當溶劑（諸如水或 iPrOH）稀釋，直至沈澱。濾出沈澱物且用適當溶劑（諸如 iPrOH 或水）洗滌，接著在減壓下乾燥，獲得預期醯胺衍生物。當不發生沈澱時，將經濃縮之混合物溶解於 EtOAc 及水中，用水（兩次）及鹽水（兩次）洗滌有機層，接著經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮，獲得預期醯胺衍生物。

一般程序 3：形成嘮二唑環之一般程序

將 DIEA (2.0 至 2.2 當量) 及 HATU (1.0 至 1.1 當量) 添加至在 0°C 下冷卻的羧酸衍生物 (1 當量) 於無水 DMF (4 mL/mmol 羧酸衍生物) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌所得混合物持續 5 至 30 分鐘之時段。接著，添加呈純形式或 DMF 溶液 (2 mL/mmol 醯胺衍生物) 形式之醯胺衍生物 (1.0 至 1.2 當量)。在 0°C 或室溫下攪拌所得混合物持續 30 分鐘至 18 小時之時段。用適當溶劑 (諸如 Et₂O、MTBE 或 EtOAc) 稀釋反應混合物，接著用水及鹽水洗滌。萃取水層一次。合併有機層，脫水 (MgSO₄ 或 Na₂SO₄)，且在減壓下移除溶劑。用甲苯 (6 mL/mmol 羧酸衍生物) 及吡啶 (2 mL/mmol 羧酸衍生物) 或用 ACN (8.5 mL/mmol 羧酸衍生物) 溶解殘餘物。在 80°C 至回流之溫度下加熱所得混合物持續 12 小時至 72 小時之時段。用適當溶劑 (諸如 Et₂O、MTBE 或 EtOAc) 稀釋反應混合物，接著用水及鹽水洗滌。萃取水層一次。合併有機層，脫水 (MgSO₄ 或 Na₂SO₄)，且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析法或沈澱加以純化，獲得預期嘮二唑衍生物。

一般程序 4：形成嘮二唑環之一般程序

將 DIEA (2.0 至 2.2 當量) 及 HATU (1.0 至 1.1 當量) 添加至在 0°C 下冷卻的羧酸衍生物 (1 當量) 於無水 DMF (4 mL/mmol 羧酸衍生物) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌所得混合物持續 5 至 30 分鐘之時段。接著，添加呈純形式或 DMF 溶液 (2 mL/mmol 醯胺衍生物) 形式之醯胺衍生物 (1.0 至 1.2 當量)。在 0°C 或室溫下攪拌所得混合物持續 30 分鐘

至 18 小時之時段。用適當溶劑(諸如 Et_2O 、MTBE 或 EtOAc) 稀釋反應混合物，接著用水及鹽水洗滌。萃取水層一次。合併有機層，脫水 (MgSO_4 或 Na_2SO_4)，且在減壓下移除溶劑。用 ACN (8.5 mL/mmol 羧酸衍生物) 溶解殘餘物。在 150°C 下，在 MW 照射下加熱所得混合物 30 分鐘。用適當溶劑 (諸如 Et_2O 、MTBE 或 EtOAc) 稀釋反應混合物，接著用水及鹽水洗滌。萃取水層一次。合併有機層，脫水 (MgSO_4 或 Na_2SO_4)，且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析法或沈澱加以純化，獲得預期噁二唑衍生物。

一般程序 5：形成噁二唑環之一般程序

在微波容器中添加羧酸衍生物 (1 當量)、醯胺肟衍生物 (1.1 當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.4 當量) 及 CH_3CN (1 mL/mmol 羧酸)。在室溫下攪拌反應混合物 2 至 18 小時。接著，添加吡啶 (0.3 mL/mmol 羧酸) 且在 150°C 下在微波照射下加熱混合物 30 分鐘。在真空中移除溶劑且使殘餘物分配在 DCM 與 H_2O 之間。分離各層，用 H_2O 洗滌有機層，且使混合物穿過疏水性玻璃料。在真空中移除溶劑，且藉由再結晶、沈澱或急驟層析法純化殘餘物，得到預期噁二唑衍生物。

一般程序 6：苯甲醇氧化

將苯甲醇衍生物 (1 當量) 溶解於二噁烷 (7 mL/mmol 苯甲醇) 中且添加二氧化錳 (8 當量)。在 70°C 下加熱混合物隔夜且在真空中移除溶劑。用汽油/乙醚混合物濕磨殘餘物，獲得相應苯甲醛衍生物。

一般程序 7：用胺基酸衍生物還原胺化

將氰基硼氫化鈉（1.1 當量）添加至醛衍生物（1 當量；0.25 mmol）及適當胺基酸（2 當量）於 1:1 甲醇/DCM 混合物（24 mL/mmol）及乙酸（2.5 當量）中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜，且在正壓力下經由玻璃料過濾。向濾液中添加甲醛（37%水溶液；10 當量），接著添加 AcOH 直至 pH 值在 3 至 4 範圍內。向所得混合物中添加氰基硼氫化鈉（5 當量），攪拌混合物 16 小時，在真空中移除溶劑且藉由逆相 HPLC 純化殘餘物。

一般程序 8：第三丁酯水解

向第三丁酯衍生物（1 當量）中添加於二噁烷（4N，20 至 50 當量）中之鹽酸，且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時至 24 小時。接著將溶液蒸發至乾燥，且藉由自諸如 CH₃CN、DCM、MTBE 或 Et₂O 之溶劑中沈澱來純化殘餘物，得到標題化合物。當不發生沈澱時，藉由逆相 HPLC 或質量導向型自動分取儀純化標題化合物。

一般程序 9：甲酯或乙酯水解

向於 MeOH 或 EtOH（5 mL/mmol 酯衍生物）或 MeOH/THF 1:1 或 EtOH/THF 1:1（5 mL/mmol 酯衍生物）之溶液中的甲酯或乙酯衍生物（1 當量）中添加氫氧化鈉（5M，5 當量）且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時至 24 小時。將溶液蒸發至乾燥。用 EtOAc 溶解殘餘物且用 1N HCl 水溶液及鹽水洗滌。將有機層脫水（MgSO₄），且在真空中濃縮，得到標題化合物。

一般程序 10：用一級胺及二級胺取代溴甲苯

向溴甲苯衍生物 (1 當量) 於 CH_3CN 或 DMF (1.5 至 3 mL/mmol 溴甲苯衍生物) 中之溶液中添加 K_2CO_3 或 NaHCO_3 (2 至 3 當量) 及一級胺或二級胺 (1.2 當量)。在室溫或 60°C 下攪拌反應混合物隔夜。在真空下移除溶劑，且用水稀釋所得混合物，用 EtOAc 萃取，用飽和 NaCl 溶液洗滌，經 MgSO_4 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析法或再結晶加以純化，獲得預期苯甲胺衍生物。

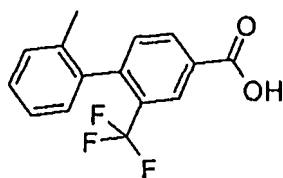
一般程序 11：苯甲胺之取代

向苯甲胺衍生物 (1 當量) 於 CH_3CN 或 DMF (1.5 至 3 mL/mmol 苯甲胺衍生物) 中之溶液中添加 K_2CO_3 或 NaHCO_3 (2 至 3 當量) 及諸如溴乙酸烷酯衍生物之親電子試劑 (1.2 當量)。在室溫或 60°C 下攪拌反應混合物隔夜。在真空下移除溶劑，且用水稀釋所得混合物，用 EtOAc 萃取，用飽和 NaCl 溶液洗滌，經 MgSO_4 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析法或再結晶加以純化，獲得預期苯甲胺衍生物。

一般程序 12：N-氧化物製備

將式 (I) 化合物 (1 當量) 溶解於 DCM (10 mL/mmol 噁二唑衍生物) 中。在 0°C 下，添加 3-氯過氧苯甲酸 (1 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。接著蒸發，且利用質量導向型自動分取儀純化粗產物，得到預期 N-氧化物衍生物。

中間物 1：2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸



步驟 1：4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

在室溫下經 15 分鐘向 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸 (Acceledev 000625, 15 g; 56 mmol) 於 MeOH (300 mL) 中之懸浮液中逐滴添加亞硫醢氯 (16 mL; 223 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。濃縮溶劑且用 EtOAc (500 mL) 稀釋粗殘餘物。用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL)、水 (200 mL)、鹽水 (200 mL) 洗滌有機層，經 MgSO₄ 脫水且濃縮，得到橙色固體狀標題化合物 (14.8 g, 94%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.26 (m, 1H), 8.14-8.13 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)。HPLC (方法 A) Rt 4.71 min (純度：99.0%)。

步驟 2：2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸甲酯

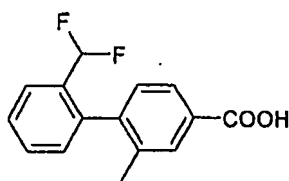
在 N₂ 氛圍下，將 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (6 g; 21 mmol)、鄰甲苯基硼酸 (3.2 g; 23 mmol)、碳酸鉀 (14.7 g; 106 mmol)、肆(三苯膦)鈰(0) (2.5 g; 2.12 mmol) 溶解於甲苯 (30 mL) 及水 (30 mL) 中。用真空淨化反應混合物 5 分鐘，接著用 N₂ 脫氣，接著回流 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土墊過濾且用甲苯 (200 mL) 洗滌。濃縮濾液，得到棕色油狀物，將其溶解於 EtOAc (200 mL) 中。用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌有機層，經 MgSO₄ 脫水且濃縮，得到棕色油狀標題化合物 (6.4 g, 定量)。HPLC (方法 A) Rt 5.33 min (純

度：60.0%)。

步驟 3：2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸

在室溫下，用氫氧化鈉 (10.2 mL; 5 M; 51 mmol) 處理 2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸甲酯 (5 g; 17 mmol) 於 EtOH (150 mL) 中之溶液。在 60°C 下攪拌反應混合物 2 小時。濃縮反應混合物，獲得棕色固體，將其溶解於水 (300 mL) 中且用 EtOAc 洗滌水相兩次。用 HCl cc 將水相酸化至 pH 2，接著將其濃縮直至沈澱 (一半體積)。過濾懸浮液，得到米色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13.55 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26-8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.12 (m, 4H), 1.99 (s, 3H)。LC/MS (方法 A): 278.9 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.57 min (純度：98.7%)。

中間物 2：2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-甲酸



步驟 1：2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

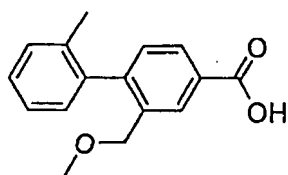
在 N₂ 氛圍下，製備 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯 (Combiblocks PN-8756, 1.9 g, 6.7 mmol)、1-溴-2-二氟甲基-苯 (Fluorochem 023878, 1.7 g, 8.1 mmol)、氟化鈾 (3.1 g, 20 mmol) 及 PdCl₂(PPh₃)₂ (142 mg, 0.20 mmol) 於二噁烷 (20 mL) 及水 (10 mL) 中之混

合物。在 90℃ 下加熱所得混合物 2 小時。用 MTBE (60 mL) 稀釋反應混合物，接著用水 (2×50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌。用 MTBE (50 mL) 萃取水層。合併有機層，脫水 (MgSO₄)，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法 (二氧化矽、DCM/庚烷) 純化後，獲得無色油狀標題化合物 (1.4 g, 76%)。HPLC (方法 A) Rt 5.0 min (純度：99.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.55 (t, J = 55 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

步驟 2：2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-甲酸

將 5 N NaOH 水溶液 (1.5 mL, 7.5 mmol) 添加至 2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (1.4 g, 5.1 mmol) 於 EtOH (15 mL) 中之溶液中。在 70℃ 下加熱所得混合物 1 小時，接著蒸發。將殘餘物溶解於水 (25 mL) 及 5N HCl 水溶液 (3 mL) 中，接著用 MTBE (2×50 mL) 萃取。用鹽水 (25 mL) 洗滌有機層，合併，脫水 (MgSO₄) 且減壓濃縮，獲得白色粉末狀標題化合物 (1.3 g, 93%)。HPLC (方法 A) Rt 4.2 min (純度：98.9%)。LC/MS (方法 B): 261.1 (M-H)⁻。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13.1 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.55 (t, J = 55 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H)。

中間物 3：2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-甲酸



步驟 1：4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯

在 N_2 氛圍下，向 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (Aldrich 532878, 50 g; 218 mmol) 於 $CHCl_3$ (1 L) 中之溶液中添加整份 NBS (47 g; 262 mmol) 及 α, α' -偶氮二異丁腈 (720 mg; 4.4 mmol)。在 $70^\circ C$ 下攪拌混合物 2 天。將反應混合物冷卻至室溫且添加水 (500 mL)。依序用 50 mL $NaHCO_3$ 飽和溶液、水 (340 mL) 及鹽水 (500 mL) 洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 脫水且濃縮，得到黃色固體狀標題化合物。用戊烷 (2×500 mL) 洗滌，得到黃色固體狀標題化合物。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。HPLC (方法 A) R_t 4.44 min (純度：97.9%)。

步驟 2：4-溴-3-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯

使 4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (38 g; 122 mmol) 於 $MeOH$ (1.1 L) 中之溶液回流 4 天。濃縮後，使混合物分配在 $EtOAc$ (500 mL) 與水 (200 mL) 之間。用 5% $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL)、鹽水 (200 mL) 洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 脫水且濃縮，得到米色固體狀標題化合物 (30 g, 94%)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.06-8.05 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。LC/MS (方法 B): 227.2 (M-H) $^-$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.42 min (純度：93.0%)。

步驟 3：2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

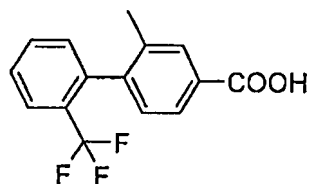
在 N₂ 氛圍下，將 4-溴-3-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯 (40 g; 154 mmol)、鄰甲苯基硼酸 (23 g; 170 mmol)、K₂CO₃ (107 g; 772 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (1.8 g; 1.5 mmol) 溶解於甲苯 (200 mL) 及水 (200 mL) 中。用真空淨化反應混合物，接著用 N₂ 脫氣，接著回流 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土墊過濾，且用 EtOAc (1 L) 洗滌。濃縮濾液，得到黃色油狀物，將其溶解於 EtOAc (800 mL) 中。用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (250 mL)、水 (250 mL) 及鹽水 (250 mL) 洗滌有機層，經 MgSO₄ 脫水且濃縮，得到黃色油狀標題化合物 (42 g, 定量)，其不經進一步純化即使用。HPLC (方法 A) Rt 5.34 min (純度：89.4%)。

步驟 4：2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-甲酸

在室溫下用 NaOH (89 mL; 5 M; 445 mmol) 處理 2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (40 g; 148 mmol; 1 當量) 於 EtOH (1.2 L) 中之溶液。在 60°C 下攪拌反應混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮，獲得黃色固體，將其溶解於水 (800 mL) 中且用 EtOAc 洗滌水相兩次。用 HCl cc (40 mL) 將水相酸化至 pH 2，且用 EtOAc (2×400 mL) 進行萃取。用鹽水洗滌所合併之有機物，經 MgSO₄ 脫水且濃縮，得到黃色固體狀標題化合物 (35 g, 92%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.99 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。LC/MS (方法 B):

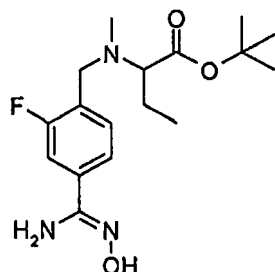
255.2 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.52 min (純度：96.4%)。

中間物 4：2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-甲酸



在 N₂ 氛圍下，製備 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (20 g, 87 mmol)、2-(三氟甲基)苯硼酸 (24.9 g, 131 mmol)、碳酸鉀 (24 g, 175 mmol) 及二氯化雙(三環己基膦)鉀(II) (65 mg, 0.1 mmol) 於二噁烷 (200 mL) 及水 (50 mL) 中之混合物。在 100°C 下加熱混合物 3 小時。添加 5N NaOH 水溶液 (100 mL) 且在 100°C 下再攪拌反應混合物 1 小時。在室溫下冷卻反應混合物並移除水層。經由矽藻土墊過濾有機層，在減壓下濃縮直至 75 mL，用水 (125 mL) 稀釋且用 MTBE (2×200 mL) 洗滌。用 5N HCl 水溶液 (25 mL) 將水層酸化至 pH 1 且用 MTBE (2×100 mL) 萃取。合併有機層，脫水 (Na₂SO₄) 且經由矽藻土墊過濾。濃縮溶液至 100 mL，接著添加庚烷 (200 mL)。濃縮混合物至 100 mL。濾出沈澱物且用庚烷沖洗兩次，接著在減壓下乾燥，獲得白色粉末狀標題化合物 (22.5 g, 92%)。HPLC (方法 A) Rt 4.4 min (純度：100%)。LC/MS (方法 B): 279.0 (M-H)⁻。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13.0 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。

中間物 5：2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]丁酸第三丁酯



步驟 1：3-氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈

在 5℃ 至 10℃ 下將 4-氟基-2-氟-苯甲基溴 (15 g, 0.07 mol) 於無水 THF (50 mL) 中之溶液添加至 40% 甲胺水溶液 (400 mL) 中且攪拌 5 分鐘。用 DCM 萃取混合物，且使有機層經 Na₂SO₄ 脫水且在真空下濃縮，得到棕色液體狀標題化合物 (10 g, 89%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.77 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

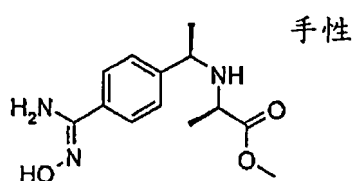
步驟 2：2-[(2-氟-4-異氰基苯甲基)(甲基)胺基]丁酸第三丁酯

按照一般程序 11，以 3-氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈及 2-溴丁酸第三丁酯為起始物製備標題化合物。其以無色液體形式分離 (9.5 g, 71%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85-3.70 (dd, J = 14.9, 32.1 Hz, 2H), 3.08-3.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (3H, s), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.87-0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

步驟 3: 2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]丁酸第三丁酯

按照一般程序 2，以 2-[(2-氟-4-異氰基苯甲基)(甲基)胺基]丁酸第三丁酯為起始物製備標題化合物。其以白色固體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.72 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A) 307.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 2.3 min (純度: 98.2%)。

中間物 6: N-((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-D-丙胺酸甲酯



步驟 1: N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯

向於 DMF (34 mL) 中之 4-[(1R)-1-胺基乙基]苯甲腈 (Haoyuan Chemexpress, 3.4 g; 23 mmol) 中添加碳酸氫鈉 (3.9 g; 46 mmol) 及 2-溴丙酸甲酯 (2.8 mL; 25 mmol)。在 75°C 下攪拌反應混合物隔夜。向反應混合物中添加 EtOAc，且用 H₂O 洗滌有機相 3 次，且用鹽水洗滌 1 次，接著使有機層經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析法 (EtOAc/庚烷梯度自 5:95 至 25:75) 純化粗產物，得到白色

固體狀 *N*-[(1*R*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯 (第一洗提化合物) (2.1 g, 40%) 及橙色固體狀 *N*-[(1*R*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯 (第二洗提化合物) (2.3 g, 43%)。

N-[(1*R*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.75 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 233.0 (*M*+*H*)⁺。HPLC (方法 A) *R*_t 1.58 min (純度：70.7%)。

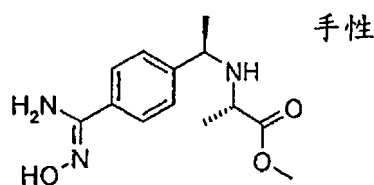
N-[(1*R*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.86 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 233.0 (*M*+*H*), *n.d.* (*M*-*H*)。HPLC (方法 A) *R*_t 1.49 min (純度：72.4%)。

步驟 2：*N*-[(1*R*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基]-*D*-丙胺酸甲酯

按照一般程序 1，以 *N*-[(1*R*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯為起始物製備標題化合物。其以淺黃色油狀物形式分離 (2.3 g, 93%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.72-3.57 (m, 4H), 3.03-2.82 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

LC/MS (方法 B): 266.1 (M+H)⁺。

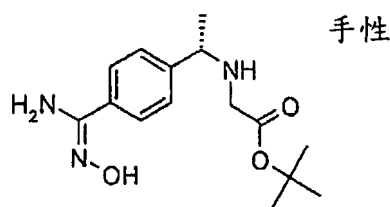
中間物 7: N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯



按照一般程序 1，以 N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯（合成描述於中間物 6 步驟 1 下）為起始物製備標題化合物。其以黃色油狀物形式分離（2.1 g，80%）。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 266.1 (M+H)⁺。

中間物 8: N-((1S)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯



步驟 1: N-[(1S)-1-(4-氰基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯

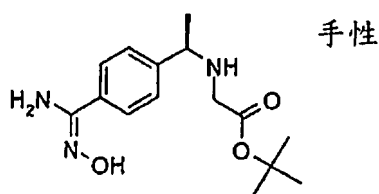
按照一般程序 11，以 4-[(1S)-1-胺基乙基]]苯甲腈（Haoyuan Chemexpress）及溴乙酸第三丁酯為起始物製備標

題化合物。其以黃色油狀物形式分離 (1.3 g, 73%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 233.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟 2: *N*-((1*S*)-1-{4-[(羥基氨基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯

按照一般程序 1, 以 *N*-[(1*S*)-1-(4-氰基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯為起始物製備標題化合物, 且以白色泡沫形式分離 (1.3 g, 87%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

中間物 9: *N*-((1*R*)-1-{4-[(羥基氨基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯



步驟 1: *N*-[(1*R*)-1-(4-氰基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯

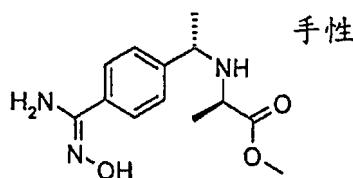
按照一般程序 11, 以 4-[(1*R*)-1-胺基乙基]苯甲腈 (Haoyuan Chemexpress) 及溴乙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以黃色油狀物形式分離。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H),

3.82 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。HPLC (方法 A) R_t 2.77 min (純度：99.4%)。

步驟 2：N-((1R)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯

按照一般程序 1，以 N-[(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯為起始物製備標題化合物，且以黃色油狀物形式分離 (800 mg, 86%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

中間物 10：N-((1S)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)-D-丙胺酸甲酯



步驟 1：N-[(1S)-1-(4-氰基苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及 N-[(1S)-1-(4-氰基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯

向於 DMF (15 mL) 中之 4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲腈 (Haoyuan Chemexpress, 1 g; 6.8 mmol) 中添加碳酸氫鈉 (1.2 g; 14 mmol) 及 2-溴丙酸甲酯 (0.84 mL; 7.5 mmol)。在 75°C 下攪拌反應混合物隔夜。添加 EtOAc，且用 H_2O 洗滌有機相 3 次，且用鹽水洗滌 1 次，接著使有機層經 MgSO_4

脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析法（EtOAc/庚烷梯度自 5:95 至 25:75）純化粗產物，得到淺黃色固體狀 *N*-[(1*S*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯（第一洗提化合物）（480 mg；30%）及黃色固體狀 *N*-[(1*S*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯（第二洗提化合物）（470 mg；30%）。

N-[(1*S*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 233.1 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) *R*_t 1.57 min (純度：79%)。

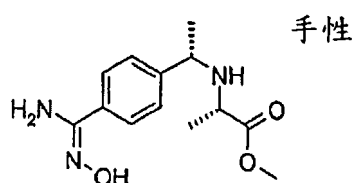
N-[(1*S*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 233.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) *R*_t 1.52 min (純度：89.2%)。

步驟 2：*N*-[(1*S*)-1-{4-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基]-*D*-丙胺酸甲酯

按照一般程序 1，以 *N*-[(1*S*)-1-(4-氰基苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯為起始物製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離（500 mg，93%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.27-3.12 (m, 1H),

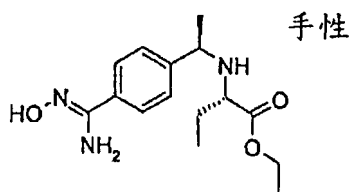
2.31 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 266.1 (M+H)⁺。

中間物 11: N-((1S)-1-{4-[(*羥基氨基*)(*亞胺基*)甲基]苯基}乙基)-L-丙胺酸甲酯



按照一般程序 1，以 N-[(1S)-1-(4-氟基苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯 (合成描述於中間物 10 步驟 1 下) 為起始物製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.75 (br s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 266.1 (M+H)⁺。

中間物 12: (2S)-2-[((1R)-1-{4-[胺基(*羥基亞胺基*)甲基]苯基}乙基)胺基]丁酸乙酯



步驟 1: (2S)-2-[[[(1R)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基]丁酸

乙酯及(2*R*)-2-{[(1*R*)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯

按照一般程序 11，以 4-[(1*R*)-1-胺基乙基]苯甲腈 (Haoyuan Chemexpress) 及 2-溴丁酸乙酯為起始物製備標題化合物。藉由急驟層析法 (EtOAc/庚烷梯自 5:95 至 25:75) 純化粗產物，得到無色油狀(2*S*)-2-{[(1*R*)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯 (第二洗提化合物) (345 mg, 19%) 及無色油狀(2*R*)-2-{[(1*R*)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯 (第一洗提化合物) (460 mg, 26%)。

(2*S*)-2-{[(1*R*)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 261.0 (M+H)⁺。

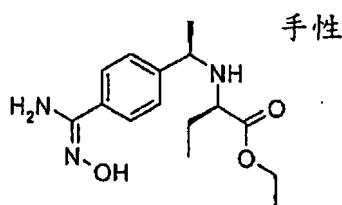
(2*R*)-2-{[(1*R*)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.01 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 261.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) *R*_t 2.17 min (純度：99%)。

步驟 2：(2*S*)-2-[(1*R*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基]胺基}丁酸乙酯

按照一般程序 1，以(2*S*)-2-{[(1*R*)-1-(4-氟基苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯為起始物製備標題化合物且以無色油狀物

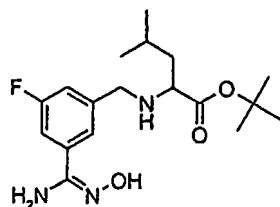
形式分離 (330 mg, 85%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 294.0 (M+H) $^+$ 。

中間物 13: (2R)-2-(((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基]丁酸乙酯



按照一般程序 1, 以 (2R)-2-{{{(1R)-1-(4-氟苯基)乙基}胺基}丁酸乙酯 (合成描述於中間物 12 步驟 1 下) 為起始物製備標題化合物且以固體形式分離 (480 mg, 93%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H), 4.10 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.63 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 294.0 (M+H) $^+$ 。

中間物 14: 2-({3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-氟苯甲基}胺基)-4-甲基戊酸乙酯



步驟 1：3-(溴甲基)-5-氟苯甲腈

在 25℃ 下，在氮氣氛圍下將 3-氟-5-甲基苯甲腈 (Hognda Trading; 100 g, 0.74 mol) 溶解於乙腈 (1 L) 中。添加 N-溴代丁二醯亞胺 (105 g, 0.59 mol) 及 AIBN (2.4 g, 0.014 mol) 且在 70℃ 下加熱反應混合物 1 小時 20 分鐘。將反應混合物冷卻至 25℃ 且濃縮。稀釋殘餘物，冷卻至 0 至 5℃，且在同一溫度下攪拌 15 分鐘。過濾沈澱之丁二醯亞胺且濃縮濾液，獲得黃色油狀粗產物 (90 g)。將其溶解於石油醚 (200 mL) 中且冷卻至 -20℃，攪拌 30 分鐘。過濾沈澱之固體且乾燥，獲得白色固體狀標題產物。¹H NMR (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 7.83 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 4.72 (s, 2H)。HPLC (方法 A) Rt: 4.17 min (純度：99.4%)。

步驟 2：2-[(3-氟基-5-氟苯甲基)胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯

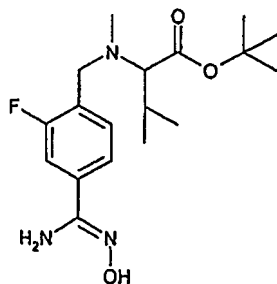
向於無水 DMF (40 mL) 中之 3-(溴甲基)-5-氟苯甲腈 (4.0 g, 0.02 mol) 中添加碳酸氫鈉 (3.9 g, 0.046 mol) 及乙基 D-白胺酸第三丁酯鹽酸鹽 (4.2 g, 0.019 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。將其用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機相，乾燥且濃縮。藉由層析法使用石油醚/乙酸乙酯作為洗提劑來純化粗產物，得到無色液體狀

標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.97-1.71 (m, 1H), 1.36 (m, 11H), 0.86 (d, 3H), 0.80 (d, 3H)。

步驟 3：2-({3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-氟苯甲基}胺基)-4-甲基戊酸乙酯

向於乙醇(30 mL)中之 2-[(3-氟基-5-氟苯甲基)胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯(3.0 g, 9.4 mmol)中添加羥胺(1.2 mL, 0.019 mol)且在 0°C 下將其攪拌 16 小時。用水(250 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由層析法使用石油醚/乙酸乙酯作為洗提劑來純化粗產物，得到白色固體狀標題化合物(2.3 g, 70%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.38 (br s, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (dd, 2H), 0.96 (d, 3H), 0.87 (d, 3H)。LC/MS (方法 B) 354.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt: 2.96 min (純度 98.3%)。

中間物 15：N-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}-N-甲基纈胺酸第三丁酯



步驟 1：2-氨基-3-甲基丁酸第三丁酯

在 0°C 下向 DL-纈氨酸 (25 g, 0.213 mol) 於乙酸第三丁酯 (250 mL) 中之攪拌溶液中逐份添加 HClO_4 (64.2 g, 0.320 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 36 小時。將其用水稀釋且在乙酸乙酯 (500 mL) 中萃取。用 10% 碳酸氫鈉溶液 (2×150 mL) 洗滌有機層，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮，得到棕色液體狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.31 (br s, 2H), 3.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (m, 6H)。

步驟 2：2-[(4-氟基-2-氟苯基)氨基]-3-甲基丁酸第三丁酯

在氮氣下，向 2-氨基-3-甲基丁酸第三丁酯 (8.5 g, 0.05 mol) 於無水 DMF (50 mL) 中之攪拌溶液中添加 4-氟基-2-氟-苯基溴 (FluoroChem 有限公司, 9.4 g, 0.044 mol) 及 NaHCO_3 (10.2 g, 0.12 mol)。在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。添加水 (70 mL) 且用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取所要產物。用水 (3×100 mL) 洗滌有機層且使溶劑經 Na_2SO_4 脫水並在真空下濃縮。藉由管柱層析法使用石油醚/乙酸乙酯作為洗提劑來純化所得殘餘物，得到無色液體狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.77 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.86 (m, 6H)。

步驟 3：2-[(4-氟基-2-氟苯基)(甲基)氨基]-3-甲基丁

酸第三丁酯

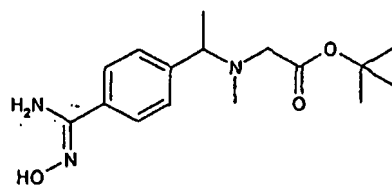
在 0℃ 下，將於 DMF (20 mL) 中之 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-3-甲基丁酸第三丁酯 (7.2 g, 0.023 mol) 逐滴添加至氫化鈉 (2.2 g, 0.047 mol) 於無水 DMF (10 mL) 中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌所得混合物 20 分鐘。接著，在 0℃ 下逐滴添加碘甲烷 (6 mL, 0.094 mol)，且在室溫下攪拌混合物 3 小時。在冰水中中止反應混合物且用乙酸乙酯 (250 mL) 萃取。用水 (3×100 mL) 洗滌有機層且經 Na₂SO₄ 脫水且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法使用石油醚及乙酸乙酯作為洗提劑來純化粗產物，得到無色液體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.92-0.83 (m, 6H)。

步驟 4：N-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}-N-甲基纈胺酸第三丁酯

向 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸第三丁酯 (3.4 g, 0.011 mol) 於乙醇 (30 mL) 中之攪拌溶液中添加 50% 羥胺水溶液 (1.4 mL, 0.021 mol)。在 -20℃ 下攪拌混合物 12 小時。用水稀釋反應混合物且在二氯甲烷 (100 mL) 中萃取，經 Na₂SO₄ 脫水且在減壓下濃縮。用乙酸乙酯 (5 mL) 使固體再結晶，過濾且在真空下乾燥，得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.71 (d, J =

14.2 Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.91-0.81 (m, 6H)。LC/MS (方法 B) 354.3 ($M+H$)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 2.66 min (純度 98.6%)。

中間物 16：N-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基甘胺酸第三丁酯



步驟 1：4-[1-(甲基胺基)乙基]苯甲腈

在 THF (50 mL) 中添加 4-乙醯基苯甲腈 (5.0 g; 34 mmol)、甲基胺 (20.5 mL; 2 M; 41 mmol) 及異丙醇鈦(IV) (5.6 mL; 18.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加硼氫化鈉 (5.5 g; 145 mmol) 且在室溫下攪拌反應 2 小時。添加 25% 氫氧化銨溶液 (100 mL) 且在室溫下攪拌反應 1 小時 30 分鐘。接著經由矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗滌 3 次。將濾液傾入分液漏斗中，且用 NaHCO₃ 飽和溶液及鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到淡黃色油狀標題化合物 (5.4 g; 97%)。其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2：N-[1-(4-氟基苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯

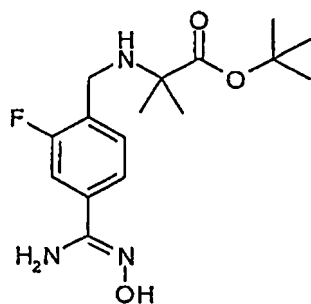
按照一般程序 11，以 4-[1-(甲基胺基)乙基]苯甲腈及溴

乙酸第三丁酯為起始物來製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。HPLC (方法 A) R_t 2.83 min (純度 : 96.8%)。

步驟 3: *N*-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基甘氨酸第三丁酯

按照一般程序 1, 以 *N*-[1-(4-氰基苯基)乙基]-*N*-甲基甘氨酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色粉末形式分離 (2.68 g, 定量)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 9.58 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 308.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 1.33 min (純度 : 88.5%)。

中間物 17: 2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯基}-2-氨基)-2-甲基丙酸第三丁酯



步驟 1：2-(苯甲基胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般程序 10，以 2-溴異丁酸第三丁酯及苯甲胺為起始物製備標題化合物。其以無色液體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.30-7.26 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (s, 6H)。

步驟 2：2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯

向 2-(苯甲基胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯 (20 g, 0.08 mol) 於乙酸乙酯 (1 L) 中之溶液中添加催化劑鈀-碳 (10%, 2.2 g)。在室溫下將所得混合物置於 5 Kg/cm² 之氫氣壓力下 18 小時。過濾反應混合物。濃縮濾液，得到淺綠色液體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.38 (br s, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.14-1.11 (d, J = 10.7 Hz, 6H)。

步驟 3：2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯

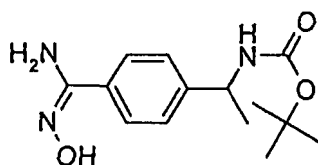
按照一般程序 10，以 2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯及 4-氟基-2-氟苯甲基溴為起始物來製備標題化合物。標題化合物以無色液體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.78-7.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 3.70-3.68 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 6H)。

步驟 4：2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般方法 1，以 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物，且以白色固體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.71 (s, 1H),

7.49-7.38 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 6H)。LC/MS (方法 B) 326.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 2.25 min (純度：99.4%)。

中間物 18：(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯



步驟 1：[1-(4-氟基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

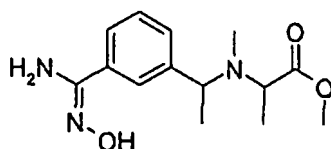
製備 4-(1-胺基-乙基)-苯甲腈 (Ukrorgsynthesis 有限公司, 2 g; 11 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (2.2 mL; 13.1 mmol) 於 ACN (30 mL) 中之溶液。在 0°C 下添加二碳酸二第三丁酯 (2.9 g; 13.1 mmol) 於 ACN (10 mL) 中之溶液，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮溶劑且用 MTBE (100 mL) 稀釋反應混合物，且用 H₂O (2×50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌。用 MTBE (100 mL) 萃取水層。合併有機層，經 Na₂SO₄ 脫水並蒸發。藉由急驟層析法加以純化，得到黃色糊狀標題化合物 (2.2 g, 82%)。LC/MS (方法 B): 246.9 (M+H)⁺, 245.2 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 1.20 min (純度：100%)。

步驟 2：(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

按照一般程序 1，以 [1-(4-氟基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色粉末形式分離 (2.3

g, 94%)。LC/MS (方法 B) 280.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 2.11 min (純度：99.6%)。

中間物 19：N-(1-{3-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基丙胺酸甲酯



步驟 1：3-[1-(甲基胺基)乙基]苯甲腈

按照中間物 16 步驟 1 所使用之程序，以 3-乙醯基苯甲腈為起始物來製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離 (1 g; 92%)。HPLC (方法 A) Rt 1.54 min (純度：74%)。

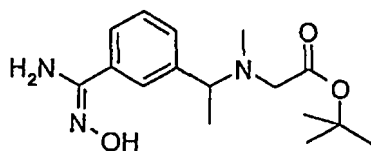
步驟 2：N-[1-(3 氟基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯

按照一般程序 11，以 3-[1-(甲基胺基)乙基]苯甲腈及 2-溴丙酸甲酯為起始物來製備化合物，得到無色油狀標題化合物。HPLC (方法 A) Rt 1.54 min (純度：74%)。

步驟 3：N-(1-{3-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基丙胺酸甲酯

按照一般程序 1，以 N-[1-(3-氟基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯為起始物製備標題化合物且以無色油狀物形式分離 (330 mg, 88%)。LC/MS (方法 B): 280.0 (M+H)⁺。

中間物 20：N-(1-{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基甘胺酸第三丁酯



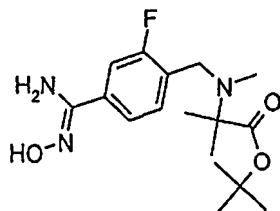
步驟 1：N-[1-(3-氨基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯

按照一般程序 11，以 3-[1-(甲基胺基)乙基]苯甲腈（中間物 19，步驟 1）及溴乙酸第三丁酯為起始物來製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離。HPLC (方法 A) Rt 2.42 min (純度：100%)。

步驟 2：N-(1-{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-N-甲基甘胺酸第三丁酯

按照一般程序 1，以 N-[1-(3-氨基苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯為起始物製備標題化合物且以無色黏性油狀物形式分離 (1.43 g, 98%)。LC/MS (方法 B): 308.1 (M+H)⁺。HPLC (方法 A): 1.78 min (純度：78.4%)。

中間物 21：2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯基}(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯



步驟 1：3-氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈

在 5°C 至 10°C 下將 4-氟基-2-氟-苯甲基溴 (FluoroChem 有限公司，16 g, 74 mmol) 於無水 THF (50 mL) 中之溶

液添加至 40% 甲胺水溶液 (700 mL) 中且攪拌 5 分鐘。用 DCM 萃取反應混合物，且使溶劑經 Na_2SO_4 脫水且在真空下濃縮，得到棕色液體狀標題化合物 (12.0 g, 95%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.79-7.75 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

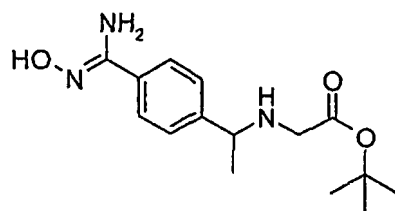
步驟 2：2-[(2-氟-4-異氰基苯基)(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般程序 11，以 3-氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈及 2-溴異丁酸第三丁酯為起始物製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.78-7.76 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 6H)。

步驟 3：2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯基}(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般程序 1，以 2-[(2-氟-4-異氰基苯基)(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物，且以白色固體形式分離。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (s, 6H)。LC/MS (方法 B): 340.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t : 2.14 min (純度：98.1%)。

中間物 22：N-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯



步驟 1：N-[1-(4-氨基苯基)乙基]甘氨酸第三丁酯

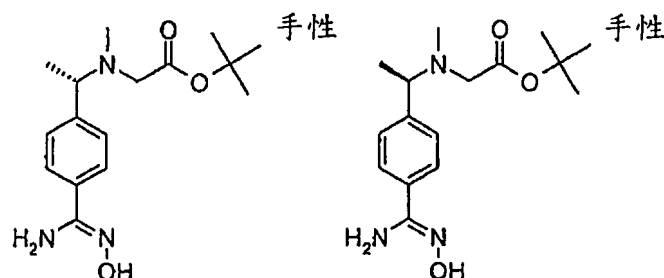
將 4-乙醯基苯甲腈 (500 mg; 3.4 mmol; 1 當量) 及甘氨酸第三丁酯 (588 mg; 4.5 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL) 中。添加 AcOH (103 μ l; 1.7 mmol)。在用迪恩-斯達克收集器 (dean stark trap) 回流下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑，且將所得 N-[1-(4-氨基苯基)亞乙基]甘氨酸第三丁酯 (889 mg; 3.4 mmol) 溶解於 MeOH (18 mL) 中。逐份添加硼氫化鈉 (390 mg; 10.3 mmol)，引起放熱反應 (回流)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑。使粗殘餘物懸浮於 EtOAc 中，用 NH_4Cl 飽和溶液、 NaHCO_3 飽和溶液、鹽水洗滌，且經 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑後，藉由急驟層析法純化所得黃色油狀物，得到無色油狀標題化合物。LC/MS (方法 B): 261.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。HPLC (方法 A): 2.77 min (純度: 98.2%)。

步驟 2：N-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘氨酸第三丁酯

按照一般程序 1，以 N-[1-(4-氨基苯基)乙基]甘氨酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以無色泡沫形式分離 (290 mg, 94%)。LC/MS (方法 B): 294.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。HPLC (方法 A): 1.31 min (純度: 100%)。

中間物 23：N-((1S)-1-(4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基})

乙基)-N-甲基甘胺酸第三丁酯及中間物 24：
N-((1R)-1-(4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基)乙基)-N-甲基
甘胺酸第三丁酯



步驟 1：N-[1-(4-氨基苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁
酯

在 THF (50 mL) 中添加 4-乙醯基苯甲腈 (5.0 g; 34 mmol)、甲基胺 (21 mL; 於 THF 中之 2.00 M 溶液; 42 mmol) 及異丙醇鈦 (5.6 mL; 19 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加硼氫化鈉 (5.5 g; 145 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。添加 25% 氫氧化銨溶液 (100 mL) 且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時 30 分鐘。接著經由矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗滌。用 NaHCO₃ 飽和溶液、鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在減壓下濃縮。接著將粗產物溶解於 CH₃CN (41 mL) 中。在室溫下添加碳酸鉀 (10.3 g; 74 mmol) 及溴乙酸第三丁酯 (5.5 mL; 37 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時 30 分鐘。添加 EtOAc，且用水及鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮，得到油狀物，藉由急驟層析法加以純化，得到無色油狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 275.1 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 2.83 min (純度: 96.8%)。

步驟 2: *N*-((1*S*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基甘胺酸第三丁酯及 *N*-((1*R*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基甘胺酸第三丁酯

按照一般程序 1, 以步驟 1 中所獲得之 *N*-[1-(4-氰基苯基)乙基]-*N*-甲基甘胺酸第三丁酯 (1.4 g; 5.1 mmol) 為起始物製備兩種標題化合物, 得到 1.6 g (定量) 白色固體。藉由手性 HPLC 利用 Chiralcell OJ-H 250 mm×20 mm×5 μ M 管柱 (用異丙醇/庚烷 (v:v=15:85) 以 8.0 mL/min 之速率洗提) 進行純化, 得到白色固體狀 *N*-((1*S*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基甘胺酸第三丁酯 (第二洗提化合物) (677 mg; 48%) 及白色固體狀 *N*-((1*R*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基甘胺酸第三丁酯 (第一洗提化合物) (606 mg; 43%)。

N-((1*S*)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基甘胺酸第三丁酯: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 308.2 (M+H)⁺。HPLC (方法 B) Rt 12.55 min (純度: 100.0%)。[α]_D²⁵ = -52.8 (c

•

•

•



•

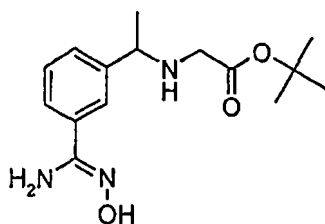
•

機相，經 MgSO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮。接著將粗產物溶解於 CH_3CN (15 mL) 中。在室溫下添加碳酸鉀 (3.8 g; 27 mmol) 及 2-溴丙酸甲酯 (1.5 mL; 13.7 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時 30 分鐘。添加 EtOAc 且用水及鹽水洗滌有機相，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析法純化所得油狀物，得到無色油狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 0.5H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 0.5H), 2.20 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。LC/MS (方法 B): 247.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt 1.51 min (純度: 70.1%)。

步驟 2: *N*-(1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)-*N*-甲基丙胺酸甲酯

按照一般程序 1，以 *N*-[1-(4-氰基苯基)乙基]-*N*-甲基丙胺酸甲酯為起始物製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離 (113 mg; 定量)。LC/MS (方法 B): 280.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物 26: *N*-(1-{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯



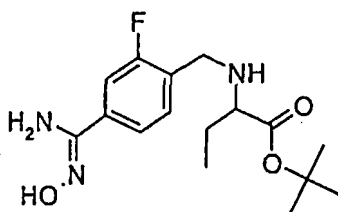
步驟 1：N-[1-(3-氯基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯

將 4-乙醯基苯甲腈 (1.0 g; 6.9 mmol) 及甘胺酸第三丁酯 (1.2 g; 9.0 mmol) 溶解於甲苯 (20 mL) 中。在用迪恩-斯達克收集器回流下攪拌混合物。添加 AcOH (207 μ L; 3.4 mmol) 且進一步加熱混合物隔夜。蒸發溶劑。將粗產物溶解於 MeOH (35 mL) 中。將溶液冷卻至 0°C 且逐份添加硼氫化鈉 (781 mg; 21 mmol)。在 0°C 下攪拌反應 1 小時且在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑。使粗殘餘物懸浮於 EtOAc 中，用 NH₄Cl 飽和溶液、NaHCO₃ 飽和溶液、鹽水洗滌，且經 MgSO₄ 脫水。蒸發溶劑後，藉由急驟層析法純化所得黃色油狀物，得到 716 mg 無色油狀標題化合物。LC/MS (方法 B): 261.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 2.79 min (純度: 99.2%)。

步驟 2：N-(1-{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)甘胺酸第三丁酯

按照一般程序 1；以步驟 1 中所獲得之 N-[1-(3-氯基苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯 (716 mg; 2.8 mmol) 為起始物製備標題化合物。其以無色泡沫形式分離 (646 mg; 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.58 (br s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.73 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 294.1 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 1.77 min (純度: 97.3%)。

中間物 27: 2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)丁酸第三丁酯



步驟 1：2-胺基丁酸第三丁酯

在室溫下向 2-溴丁酸第三丁酯 (10 g, 44.8 mmol) 於無水 THF (50 mL) 中之溶液中添加 25% 氫氧化銨溶液 (800 mL)。在室溫下攪拌反應 24 小時。在較低溫度 (35°C 至 38°C) 下在真空下濃縮反應混合物。接著用 DCM (3×200 mL) 萃取。所合併之有機相經 Na₂SO₄ 脫水且在真空下濃縮，得到無色液體狀標題化合物 (6.2 g, 85%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.09-3.06 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H) 1.46 (s, 9H), 0.96-0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

步驟 2：2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]丁酸第三丁酯

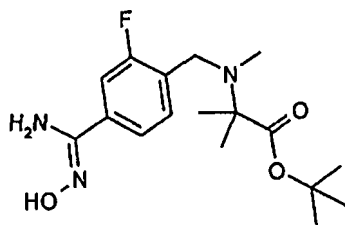
按照一般程序 10，以步驟 1 中所獲得之 4-氟基-2-氟-苯甲基溴 (Fluorochem, 8.2 g, 38 mmol) 及 2-胺基丁酸第三丁酯 (6.2 g, 38 mmol) 為起始物來製備標題化合物。其以無色液體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.79-7.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.68-7.67 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H) 3.71-3.66 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.87-0.83

(m, 3H)。

步驟 3：2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)丁酸第三丁酯

按照一般程序 1，以步驟 2 中所獲得之 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]丁酸第三丁酯為起始物製備標題化合物，且以白色固體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.72 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H) 5.85 (s, 2H), 3.75-3.72 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64-3.60 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86-0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 326.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 2.140 min (純度：98.6%)。

中間物 29：2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯



步驟 1：2-[(2-氟-4-異氰基苯甲基)(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯

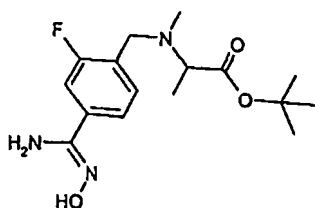
按照一般程序 11，以 3-氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈及 2-溴異丁酸第三丁酯為起始物製備標題化合物。其以無色液體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.13 (s, 3H),

1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 6H)。

步驟 2: 2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般程序 2，以 2-[(2-氟-4-異氰基苯甲基)(甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色固體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (s, 6H)。LC/MS (方法 A) 340.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 2.14 min (純度: 98%)。

中間物 30: 2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]丙酸第三丁酯



步驟 1: 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]丙酸第三丁酯

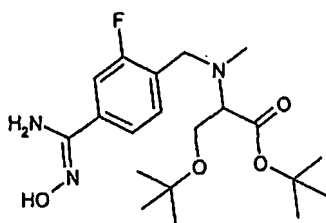
按照一般程序 11，以 3-氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈及 2-溴丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物。其以無色液體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.80-7.77 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 3.83-3.70 (dd, 2H), 3.35-3.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 2: 2-[{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}(甲基)胺基]丙酸第三丁酯

基)胺基]丙酸第三丁酯

按照一般程序 2, 以 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色固體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.33-3.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A) 326.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 2.05 min (純度 : 98.3%)。

中間物 31 : N-{4-[(胺基(羥基亞胺基)甲基)-2-氟苯甲基]-O-(第三丁基)-N-甲基絲胺酸第三丁酯



步驟 1 : 3-第三丁氧基-2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]丙酸第三丁酯

向 4-氟基-2-氟苯甲基溴 (5 g, 0.024 mol) 及碳酸氫鈉 (3.9 g, 0.047 mol) 於無水 DMF (50 mL) 中之攪拌溶液中添加鄰第三丁基-L-絲胺酸第三丁酯鹽酸鹽 (6 g, 0.024 mol)。在室溫下攪拌混合物 12 小時。用水 (100 mL) 稀釋反應物質且在乙酸乙酯 (100 mL) 中萃取。用水 (2×100 mL) 洗滌有機層, 經 Na₂SO₄ 脫水且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法使用石油醚及乙酸乙酯作為洗提劑來純化粗產物, 得

到無色液體狀標題化合物 (6.7 g, 82%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 9H)。

步驟 2：3-第三丁氧基-2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]丙酸第三丁酯

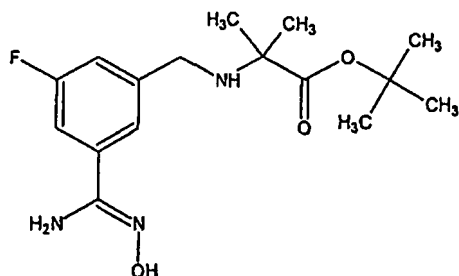
在 0°C 下向氫化鈉 (1.8 g, 0.038 mol) 於無水 DMF (10 mL) 中之攪拌懸浮液中逐滴添加於 DMF (20 mL) 中之 3-第三丁氧基-2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]丙酸第三丁酯 (6.7 g, 0.019 mol)。在室溫下攪拌所得混合物 20 分鐘。接著，在 0°C 下逐滴添加碘甲烷 (3.5 mL, 0.0057 mol)，且在室溫下攪拌混合物 3 小時。在冰水中中止反應混合物且用乙酸乙酯 (250 mL) 萃取。用水 (3×100 mL) 洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法使用石油醚及乙酸乙酯作為洗提劑來純化粗產物，得到無色液體狀標題化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.81-3.70 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.08 (s, 9H)。

步驟 3：N-{4-[(胺基(羥基亞胺基)甲基)-2-氟苯甲基]-O-(第三丁基)-N-甲基絲胺酸第三丁酯

按照一般程序 2，以 3-第三丁氧基-2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)(甲基)胺基]丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色固體形式分離。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.72 (s,

1H), 7.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.09 (s, 9H)。
LC/MS (方法 A) 398.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 3.13 min (純度 94.9%)。

中間物 32: 2-({3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯



步驟 1: 3-(胺基甲基)-5-氟苯甲腈

向於 THF (50 mL) 中之 3-(溴甲基)-5-氟苯甲腈 (中間物 14, 步驟 1, 10 g, 0.47 mol) 中添加 25% 氫氧化銨溶液 (2.0 L)。在 85°C 下攪拌所得混合物 2 小時。接著將其冷卻至室溫且用二氯甲烷萃取。用水、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到微黃色液體狀標題化合物 (5 g, 71%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.6 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.74 (d, 2H), 1.97 (s, 2H)。LC/MS (方法 A) 151.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 0.88 min (純度 98%)。

步驟 2: 2-[(3-氟基-5-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三

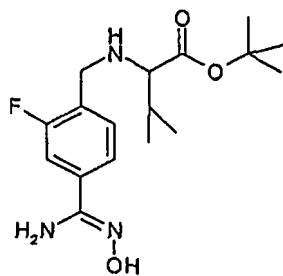
丁酯

按照一般程序 11，以 3-(胺基甲基)-5-氟苯甲腈及 2-溴異丁酸酯為起始物製備標題化合物，得到淡黃色液體狀標題化合物 (5 g, 91%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.67 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.67 (d, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 6H)。LC/MS (方法 A) 293.2 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt: 2.29 min (純度: 99.7%)。

步驟 3: 2-({3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般程序 2，以 2-[(3-氟基-5-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色固體形式分離 (5.1 g, 92%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.39 (d, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 6H)。LC/MS (方法 A) 326.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 2.26 min (純度: 98.7%)。

中間物 33: 2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-3-甲基丁酸第三丁酯



步驟 1: 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-3-甲基丁酸 1-第

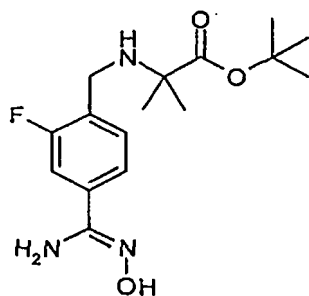
三丁酯

在氮氣下向 2-胺基-3-甲基丁酸第三丁酯 (Bachem, 6.3 g, 0.036 mol) 於無水 DMF (50 mL) 中之攪拌溶液中添加 4-氟基-2-氟-苯甲基溴 (6.2 g, 0.029 mol) 及 NaHCO_3 (6.09 g, 0.073 mol)。在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。添加水 (70 mL) 且用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。用水 (3×100 mL) 洗滌有機層，且使溶劑經 Na_2SO_4 脫水且在真空下濃縮。藉由管柱層析法使用石油醚/乙酸乙酯作為洗提劑來純化所得殘餘物，得到無色液體狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.88-0.84 (m, 6H)。

步驟 2：2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-3-甲基丁酸第三丁酯

按照一般程序 2，以 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-3-甲基丁酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色固體形式分離。LC/MS (方法 A) 340.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt: 2.47 min (純度：98.7%)。

中間物 34：2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯



步驟 1：2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯

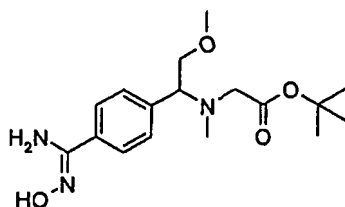
在氮氣下向 2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯 (Bachem, 7.9 g, 0.05 mol) 於無水 DMF (50 mL) 中之攪拌溶液中添加 4-氟基-2-氟苯甲基溴 (10.6 g, 0.05 mol) 及固體 NaHCO_3 (8.3 g, 0.099 mol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 16 小時。添加水 (70 mL) 且用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。用水 (3×100 mL) 洗滌有機層，且使溶劑經 Na_2SO_4 脫水且在真空下濃縮。藉由管柱層析法使用矽膠 (60 至 120 目) 及石油醚/乙酸乙酯作為洗提劑純化殘餘物，得到無色液體狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 6H)。

步驟 2：2-({4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-2-氟苯甲基}胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯

按照一般程序 2，以 2-[(4-氟基-2-氟苯甲基)胺基]-2-甲基丙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色固體形式分離。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.29 (s, 1H),

1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 6H)。LC/MS (方法 A) 326.3 (M+H)⁺。
HPLC (方法 A) Rt: 2.26 min (純度 : 99.4%)。

中間物 35: 2-((1-(4-(N'-羥基甲脒基)苯基)-2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙酸第三丁酯



步驟 1: 4-(2-甲氧基乙醯基)苯甲腈

將異丙基氯化鎂 (於 THF 中之 2 M 溶液 ; 3.0 mL ; 6.0 mmol) 添加至 4-碘苯甲腈 (1.2 g, 5.0 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之冰冷溶液中。在此溫度下攪拌此溶液 10 分鐘，接著逐滴添加至 N-2-二甲氧基-N-甲基乙醯胺 (0.998 g, 7.50 mmol) 於無水 THF (5 mL) 中之冷卻 (-78°C) 溶液中。在此溫度下攪拌反應混合物 1 小時，接著在室溫下攪拌 1 小時。接著用 10% 硫酸氫鉀水溶液處理反應混合物且用 DCM 萃取。使有機相穿過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。藉由急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (3:2) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

步驟 2: 2-((1-(4-氟基苯基)-2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙酸第三丁酯

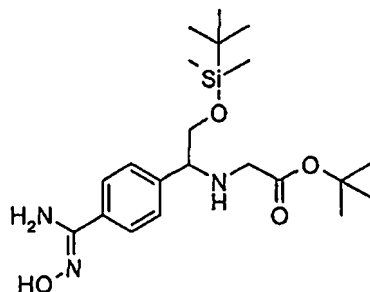
在環境溫度下將 4-(2-甲氧基乙醯基)苯甲腈 (0.338 g ;

1.93 mmol) 及甘胺酸第三丁酯 (0.382 mg; 2.90 mmol) 於 DCM/MeOH (1:1; 10 mL) 中之溶液攪拌 1 小時。向反應混合物中添加氰基硼氫化鈉 (0.182 g; 2.90 mmol) 及乙酸 (0.166 mL; 2.90 mmol) 且攪拌混合物 18 小時。添加三聚甲醛水溶液 (0.787 mL) 及氰基硼氫化鈉 (0.182 g; 2.90 mmol) 且再攪拌反應混合物 72 小時。用 DCM 及水稀釋反應混合物，接著傾倒穿過疏水性玻璃料。在真空中蒸發濾液。藉由急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (3:2) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.62-7.61 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 3：2-((1-(4-(*N'*-羥基甲脒基)苯基)-2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙酸第三丁酯

在 80°C 下將 2-((1-(4-氰基苯基)-2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙酸第三丁酯 (0.136 g; 0.45 mmol) 及 50% 羥胺水溶液 (0.137 mL; 2.24 mmol) 於乙醇 (2 mL) 中之溶液加熱 18 小時。在真空中蒸發溶劑。使殘餘物分配在 DCM 與水之間。將有機相傾倒穿過疏水性玻璃料且在真空中蒸發，得到標題化合物 (0.141 g, 93%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.84 (br s, 2 H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

中間物 36：2-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-(N'-羥基甲脒基)苯基)乙基胺基)乙酸第三丁酯



步驟 1：4-(2-羥基乙醯基)苯甲腈

將三氟乙酸 (3.5 mL; 47.1 mmol) 添加至 4-乙醯基苯甲腈 (3.40 g; 23.4 mmol) 及 [雙(三氟乙醯氧基)碘]苯 (20.1 g; 46.7 mmol) 於乙腈/水 (5:1; 300 mL) 中之溶液中。在回流下加熱反應混合物 18 小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物分配在 DCM 與 10%碳酸鉀水溶液之間。將有機相傾倒穿過疏水性玻璃料且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (10:1 至 4:1) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 2.0 Hz, 2H)。

步驟 2：2-(1-(4-羥基苯基)-2-羥基乙基胺基)乙酸第三丁酯

在環境溫度下將 4-(2-羥基乙醯基)苯甲腈 (0.730 g; 4.53 mmol) 及甘胺酸第三丁酯 (0.896 mg; 6.80 mmol) 於 DCM/MeOH (1:1; 12 mL) 中之溶液攪拌 1 小時。向反應

混合物中添加氰基硼氫化鈉 (0.342 g; 6.80 mmol) 及乙酸 (0.389 mL; 6.80 mmol) 且攪拌混合物 18 小時。用 DCM 及水稀釋反應混合物，接著傾倒穿過疏水性玻璃料。在真空中蒸發濾液。藉由急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (3:2) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)。

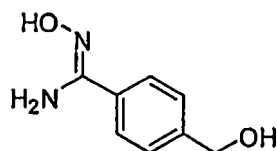
步驟 3：2-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-氰基苯基)乙基胺基)乙酸第三丁酯

將第三丁基二甲基矽烷氯 (0.579 g; 3.84 mmol) 及咪唑 (0.261 g; 3.83 mmol) 添加至 2-(1-(4-氰基苯基)-2-羥基乙基胺基)乙酸第三丁酯 (0.709 g; 2.56 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中。在周圍溫度下攪拌反應混合物 18 小時。用 EtOAc 稀釋混合物，且依序用水及鹽水洗滌。將有機相傾倒穿過疏水性玻璃料且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (10:1) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)。

步驟 4：2-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-(N'-羥基甲脒基)苯基)乙基胺基)乙酸第三丁酯

在 70℃ 下將 2-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-氯基苯基)乙基氨基)乙酸第三丁酯 (0.496 g; 1.27 mmol) 及 50% 羥胺水溶液 (0.389 mL; 6.49 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液加熱 18 小時。在真空中蒸發溶劑。使殘餘物分配在 DCM 與水之間。將有機相傾倒穿過疏水性玻璃料且在真空中蒸發，得到標題化合物 (0.566 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

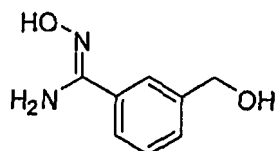
中間物 37：N'-羥基-4-(羥基甲基)苯甲醯亞胺醯胺



向 4-(羥基甲基)苯甲腈 (11.05 g; 83.08 mmol) 於 EtOH (100 mL) 中之溶液中添加羥胺 (27.4 mL; 415 mmol) (50%，於水中) 且將混合物加熱至 74℃ 後持續 16 小時。將混合物傾入結晶皿中且蒸發溶劑。用大量 EtOAc、無水 MeOH 及無水 MeCN 洗滌殘餘物，經由疏水性玻璃料過濾，且在真空中移除溶劑，獲得白色固體狀標題化合物 (13.1 g, 95%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.23 (t, J = 5.6 Hz,

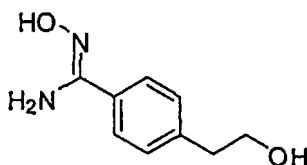
1H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

中間物 38：N'-羥基-3-(羥基甲基)苯甲脒



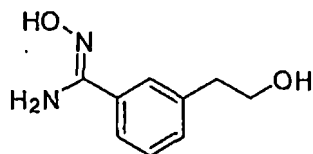
按照關於中間物 37 所述之程序，但以 3-(羥基甲基)苯甲脒 (8.4 g; 63.4 mmol) 為起始物來製備標題化合物，獲得白色固體狀標題化合物 (9.2 g, 86%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.63 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 5.27 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H)。

中間物 39：N'-羥基-4-(羥基乙基)苯甲醯亞胺



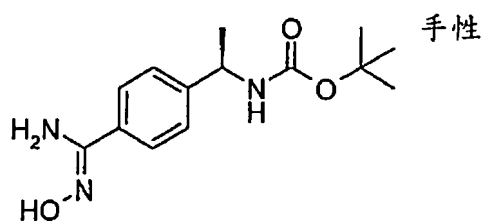
按照關於中間物 37 所述之程序，但以 4-(羥基乙基)苯甲脒 (2.4 g; 16.5 mmol) 為起始物來製備標題化合物，獲得白色固體狀標題化合物 (3.0 g, 99%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H)。LC/MS (方法 B): 181 (M+H) $^+$ 。HPLC (方法 I) R_t 8.15 min (純度：98.7%)。

中間物 40：N'-羥基-3-(羥基乙基)苯甲醯亞胺醯胺



按照關於中間物 37 所述之程序，但以 3-(羥基乙基)苯甲腈 (9.1 g, 6.2 mmol) 為起始物來製備標題化合物，獲得白色固體狀標題化合物 (1.1 g; 94%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。LC/MS (方法 B): 181 (M+H)⁺。HPLC (方法 I) Rt 8.26 min (純度: 99.9%)。

中間物 41：((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯



步驟 1：[(1R)-1-(4-羥基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

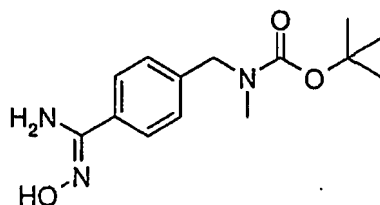
在置於氮氣氛圍下且裝備機械攪拌器、溫度計及加料漏斗之 5 頸圓底燒瓶 (2.5 L) 中製備 4-(R)-1-胺基-乙基)-苯甲腈 (81.30 g; 556.13 mmol; 1.0 當量) 於 DCM (500 ml)。

中之溶液且在 5℃ 下冷卻。經 30 分鐘逐滴添加二碳酸二第三丁酯 (121.38 g; 556.13 mmol; 1.0 當量) 於 DCM (400 ml) 中之溶液，將溫度保持在 5℃ 至 10℃。約 20 分鐘後出現沈澱物，但隨後再次溶解。2 小時後移除冷卻浴。5.5 小時後，用 0.1 N HCl 水溶液 (300 ml)、水 (300 ml) 及水 (250 ml) / NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 ml) 之混合物洗滌反應混合物。將有機層脫水 (MgSO₄) 且在真空下濃縮，獲得淺黃色油狀標題化合物 (139.43 g, 定量產率)。LC/MS (方法 B): 246.9 (M+H)⁺, 244.9 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 3.89 min (純度: 98.8%)。

步驟 2: ((1R)-1-{4-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

按照一般程序 1，以 [(1R)-1-(4-氰基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色粉末形式分離 (139.2 g, 89%)。LC/MS (方法 B) 279.9 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 2.10 min (純度: 99.7%)。

中間物 42: {3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯



步驟 1: 3-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈

在置於氮氣氛圍下的 3 頸圓底燒瓶 (250 ml) 中，經 1 小時將 3-(溴甲基)苯甲腈 (5 g; 25.5 mmol; 1 當量) 於無水 THF (20 ml) 中之溶液逐滴添加至甲基胺 (63.76 ml; 2 M; 127.52 mmol; 5 當量) (於 THF 中之 2M 溶液) 中。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。觀察到一定程度的雙苯甲基化 (7%)。過濾反應混合物以移除鹽。在減壓下蒸發濾液。用 DCM 溶解殘餘物並再次蒸發，獲得黃色油狀標題化合物 (3.78 g, 定量產率)。其不經任何進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (方法 B) 146.8 (M+H)⁺。

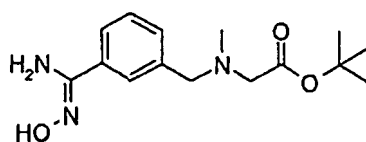
步驟 2：(3-氟基苯甲基)甲基胺基甲酸第三丁酯

在置於氮氣氛圍下之圓底燒瓶 (100 ml) 中，製備粗產物 3-[(甲基胺基)甲基]苯甲腈 (3.78 g; 23.79 mmol; 1 當量) 於 DCM (37.80 ml) 中之溶液且在冰浴中冷卻，接著經 2 分鐘添加二碳酸二第三丁酯 (5.19 g; 23.79 mmol; 1 當量) 於 DCM (18.90 ml) 中之溶液。在 0℃ 至室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，獲得黃色油狀物 (6.87 g)。藉由急驟層析法 (庚烷/EtOAc 梯度自 90:10 至 70:30) 加以純化，得到無色油狀標題化合物 (5.13 g, 88%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.76 (ddd, J = 6.9, 1.9, 1.8, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.62-1.16 (m, 9H)。HPLC (方法 A) Rt 4.28min (純度：100.0%)。

步驟 3：{3-[(Z)-胺基(羥基亞胺基)甲基]苯甲基}甲基胺基甲酸第三丁酯

按照一般程序 1，以(3-氟基苯甲基)甲基胺基甲酸第三丁酯為起始物製備標題化合物且以白色粉末形式分離(4.95 g, 87%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.63 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.6, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.59-1.24 (m, 9H)。LC/MS (方法 B): 280.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 2.73 min. (純度: 99.9%)。

中間物 43: [{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯甲基}(甲基)胺基]乙酸第三丁酯



步驟 1: [(3-氟基苯甲基)(甲基)胺基]乙酸第三丁酯

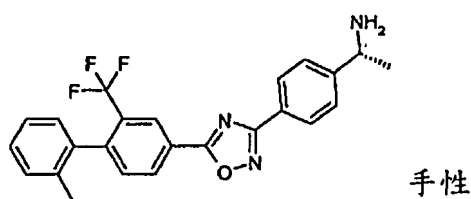
在 0°C 下，經 10 分鐘之時段向肌胺酸第三丁酯鹽酸鹽 (8.1 g, 44.9 mmol) 及三乙胺 (17 mL, 122.4 mmol) 於 ACN (100 mL) 中之攪拌溶液中逐份添加 3-(溴甲基)苯甲腈 (8.0 g, 40.8 mmol)。在室溫下攪拌 3 小時後，將反應混合物傾入水中且用 DCM 萃取。接著，用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮，得到淺綠色液體狀標題化合物 (9.0 g, 85%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.72 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.54 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.22 (3H, s), 1.41 (9H, s)。

步驟 2: [{3-[胺基(羥基亞胺基)甲基]苯甲基}(甲基)胺

基]乙酸第三丁酯

根據一般程序 1，以 [(3-氟基苯甲基)(甲基)胺基]乙酸第三丁酯為起始物製備標題化合物。其以白色粉末 (8.5 g, 84%) 形式獲得。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.57 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.30 (2H, m), 5.75 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.15 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.41 (9H, s)。LC/MS (方法 B): 294.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 3.31 min (純度: 97.5%)。

中間物 44: (1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺



步驟 1: [(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

在置於氮氣氛圍下之 3 頸圓底燒瓶 (250 ml) 中，製備中間物 1 (10.03 g; 35.8 mmol; 1.0 當量) 及 N-甲基嗎啉 (4.13 ml; 37.59 mmol; 1.05 當量) 於無水 THF (100 ml) 中之溶液且在 5°C 下用冰浴冷卻。經 2 至 3 分鐘逐滴添加氯甲酸異丁酯 (4.66 ml; 35.8 mmol; 1.0 當量)，將溫度保持在 5°C 至 9°C。處於 5°C 下 1 小時後，經 2 至 3 分鐘添加中間物 41。2.5 小時後，用 MTBE (200 ml) 稀釋反應混合物，

接著用水 (2×100 ml)、0.1 N NaOH 水溶液 (100 ml)、水 (100 ml) 及鹽水 (100 ml) 洗滌。將有機層脫水 (MgSO₄) 且在真空下濃縮直至約 35 g (出現一些晶體)。相繼用 MTBE (30 ml, 快速結晶)、戊烷 (45 ml)、MTBE (15 ml) 及戊烷 (15 ml) 稀釋混合物。濾出沈澱物, 用 MTBE/戊烷 1:1 (1×, 75 ml) 及戊烷 (2×) 洗滌。在真空下乾燥 (40°C, 45 分鐘)。分離白色粉末狀 [(1R)-1-(4-{(Z)-胺基 [({[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}氧基)亞胺基]甲基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯 (17.55 g, 91%)。LC/MS (方法 B): 542.3 (M+H)⁺, 540.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 5.58 min (純度: 99.6%)。

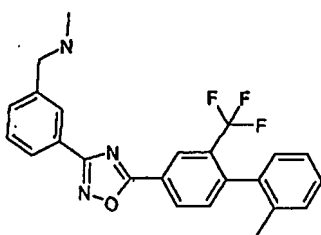
在置於氮氣氛圍下之圓底燒瓶 (500 ml) 中, 使 [(1R)-1-(4-{(Z)-胺基 [({[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}氧基)亞胺基]甲基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯 (17 g; 31.39 mmol; 1.0 當量) 懸浮於甲苯 (170 ml) 中, 接著在 100°C 下加熱。一夜後, 在減壓下濃縮反應混合物, 獲得淺黃色油狀標題化合物 (19.06 g, 定量產率)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (方法 B): 582.4 (M+AcO)⁻。HPLC (方法 A) Rt 6.57 min (純度: 99.1%)。

步驟 2: (1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺

在圓底燒瓶 (500 ml) 中, 製備 [(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯 (19 g; 30.85 mmol; 1 當量) 於 AcOH (95

ml) 中之溶液。接著添加氯化氫 (9.09 ml; 92.54 mmol; 3 當量) (32% 水溶液)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。在真空下濃縮反應混合物以移除大部分 AcOH。用 MTBE (300 ml) 溶解殘餘物且用 3 N NaOH 水溶液 (300 ml)、水 (150 ml) 及鹽水 (150 ml) 洗滌。用 MTBE (100 mL) 萃取水層。合併有機層，脫水 (MgSO_4) 且濃縮，獲得淺黃色油狀標題化合物 (13.13 g, 定量產率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.51 (d, $J = 1.4$, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.0, 1.4$, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.44 - 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7.4$, 1H), 4.08 (q, $J = 6.6$, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6$, 3H)。LC/MS (方法 B): 407.1 ($\text{M}-\text{NH}_2$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.37 min (純度: 99.8%)。

中間物 45: N-甲基-1-(3-(5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲胺鹽酸鹽



步驟 1: 甲基(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)胺基甲酸第三丁酯

在置於氮氣氛圍下之圓底燒瓶 (50 ml) 中，製備中間物 1 (2.01 g; 7.16 mmol; 1 當量) 於無水 THF (20 ml) 中之溶液且在冰浴中冷卻。添加 N-甲基嗎啉 (0.83 ml; 7.52

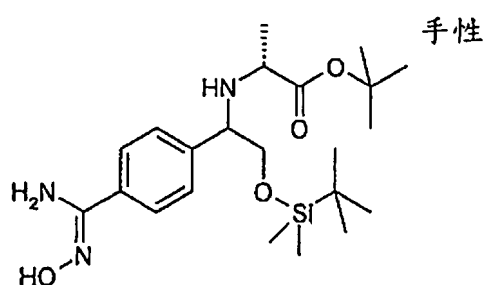
mmol; 1.05 當量), 接著添加氯甲酸異丁酯 (0.93 ml; 7.16 mmol; 1 當量)。在冰浴中攪拌混合物 1 小時。添加一份中間物 42 (2.0 g; 7.16 mmol; 1 當量) 且移除冷卻浴。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。接著用 MTBE (40 ml) 稀釋, 且用水 (30 ml)、0.1N NaOH (20 ml)、水 (20 ml) 及鹽水 (20 ml) 洗滌。將有機層脫水 (MgSO_4) 且在真空下濃縮, 獲得 3.97 g 白色泡沫狀物。用甲苯 (30 ml) 溶解泡沫狀物, 且在 95°C 下加熱所得溶液 24 小時。在真空下濃縮反應混合物, 獲得黃色膠質物, 藉由急驟層析法 (庚烷/EtOAc 梯度自 95:5 至 80:20) 加以純化。分離無色油狀標題化合物 (3.25 g, 87%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.53 (d, $J = 1.4$, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.0, 1.4$, 1H), 8.15 - 7.96 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.3$, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。LC/MS (方法 B): 541.4 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。HPLC (方法 A) R_t 6.95 min. (純度: 98.7%)。

步驟 2: *N*-甲基-1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)甲胺鹽酸鹽

在圓底燒瓶 (100 ml) 中, 製備甲基(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)胺基甲酸第三丁酯 (3.12 g; 5.96 mmol; 1 當量) 於 AcOH (18.72 ml) 中之溶液, 接著添加鹽酸水溶液 (2.93 ml 32% 水溶液; 29.80 mmol; 5.00 當量)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在真

空下濃縮反應混合物，獲得無色油狀物。緩慢添加 Et_2O (約 40 ml)，且濾出所得沈澱物，用 Et_2O (3×) 洗滌，接著用戊烷 (3×) 洗滌，且在真空下乾燥 (40°C，隔夜)。分離白色粉末狀標題化合物 (2.44 g, 89%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.34 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.0$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。LC/MS (方法 B): 424.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。HPLC (方法 A) R_t 4.45 min (純度：99.7%)。元素分析： $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OF}_3\text{-HCl}]$ 修正值：C 62.68%，H 4.60%，N 9.14%，Cl 7.71%；實驗值：C 62.56%，H 4.76%，N 8.81%，Cl 7.45%。

中間物 46：N-(1-{4-[(Z)-胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-D-丙胺酸第三丁酯



步驟 1：2-羥基-1-(4-氟基苯基)乙酮

在室溫下向 2-溴-1-(4-氟基苯基)乙酮 (15 g, 0.067 mol) 於甲醇 (200 ml) 中之溶液中添加甲酸鈉 (13.6 g, 0.201

mol)。使反應混合物回流 15 小時並過濾。在減壓下濃縮濾液。用乙酸乙酯溶解殘餘物，用水及鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水並蒸發。藉由管柱層析法，使用石油醚及乙酸乙酯（60:40）作為洗提劑純化粗物質，得到灰白色固體狀標題化合物（5.4 g，50%）。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.06-8.04 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 8.00-7.98 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 5.27-5.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.82-4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

步驟 2: *N*-[1-(4-氯基苯基)-2-羥基乙基]-*D*-丙胺酸第三丁酯

在室溫下向 2-羥基-1-(4-氯基苯基)乙酮（3.2 g，0.0198 mol）於甲醇及 DCM（1:1）（100 ml）中之溶液中添加 *D*-丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽（3.6 g，0.0198 mol）及三乙胺（6.9 ml，0.0495 mol）。在 70°C 下加熱反應混合物 18 小時。將反應混合物冷卻至 0°C 且逐份添加 NaBH_4 （0.9 g，0.0237 mol），並且在室溫下攪拌 1 小時。用冰中止反應混合物，用 DCM（2×100 ml）萃取，經硫酸鈉脫水並蒸發。藉由管柱層析法，使用三氯甲烷及甲醇（90:10）作為洗提劑純化粗物質，得到棕色油狀標題化合物（2.5 g，43%）。 ^1H NMR: (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.71-7.69 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.59-7.56 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 4.76-4.74 (t, J = 6.32 Hz, 1H), 3.64-3.61 (q, 2H), 3.44-3.42 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.30-1.28 (d, J = 7.04 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 291.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 2.95 min. (純度: 76.8%)。

步驟 3：N-[2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-(4-氟基苯基)乙基]-D-丙胺酸第三丁酯

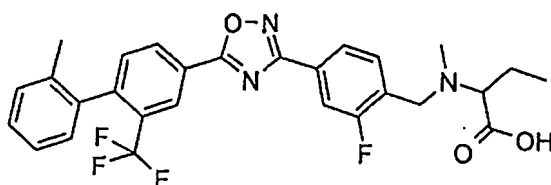
在室溫下向 N-[1-(4-氟基苯基)-2-羥基乙基]-D-丙胺酸第三丁酯 (2 g, 0.0068 mol) 於 DCM (30 ml) 中之溶液中添加咪唑 (0.92 g, 0.0136 mol) 及第三丁基二甲基矽烷氯 (1.25 g, 0.0082 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 6 小時，且使其分配在 DCM 與水之間，分離各層且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法，使用石油醚及乙酸乙酯 (80:20) 作為洗提劑純化粗物質，得到棕色油狀標題化合物 (2 g, 74%)。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 4.86-4.85 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09-1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。LC/MS (方法 A): 405.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 5.13 min. (純度：73.7%)。

步驟 4：N-(1-{4-[(Z)-胺基(羥基亞胺基)甲基]苯基}-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-D-丙胺酸第三丁酯

在室溫下向 N-[2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-(4-氟基苯基)乙基]-D-丙胺酸第三丁酯 (2 g, 0.0049 mol) 於乙醇 (40 ml) 中之溶液中添加 50% 羥胺水溶液 (1.63 ml, 0.0247 mol)。在 70°C 下加熱反應混合物 6 小時，冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水並蒸發，得到棕色油狀標題

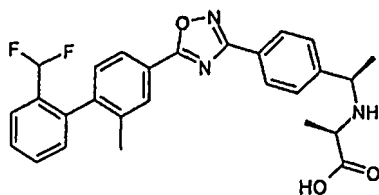
化合物 (2 g, 90%)。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.76-5.74 (d, $J = 5.00$ Hz, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。LC/MS (方法 A): 438.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt 3.82 min. (純度: 71.1%)。

實施例 1: 2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)(甲基)胺基]丁酸鹽酸鹽



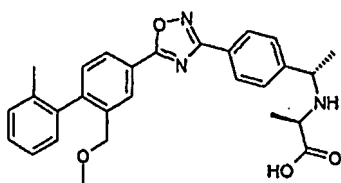
按照一般程序 3, 以中間物 1 及中間物 5 為起始物來製備 2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)(甲基)胺基]丁酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解, 得到白色粉末狀標題化合物。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.71 (br s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 528.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 526.3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.48 min (純度: 99.7%)。

實施例 2：N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 2 及中間物 6 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.17 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.33 (m, 1H), 6.64 (t, 1H, J = 54.6 Hz), 4.50 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.40 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 479.4 (M+H)⁺, 477.5 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.15 min (純度：98.3%)。

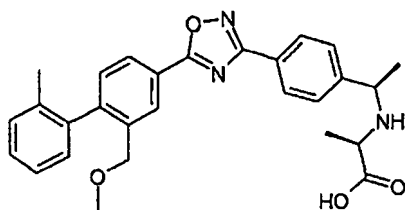
實施例 3：N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 10 為起始物來製備 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-

基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色泡沫狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.33 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.44 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 471.9 (M+H)⁺, 469.9 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.08 min (純度: 99.2%)。

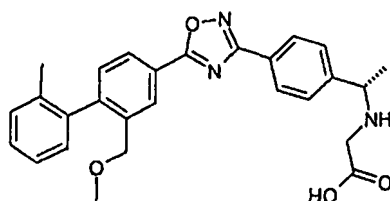
實施例 4: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 6 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.43 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 472.2 (M+H)⁺, 470.2 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.07 min (純

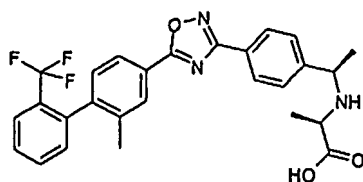
度：99.3%)。

實施例 5： N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 8 為起始物來製備 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 456.0 (M-H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.05 min (純度：97.1%)。

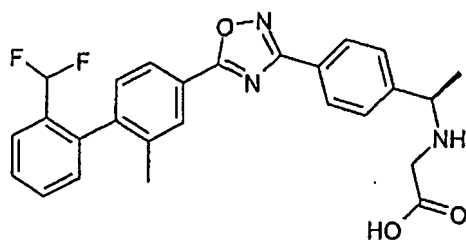
實施例 6： N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 4 及中間物 6 為起始物來製

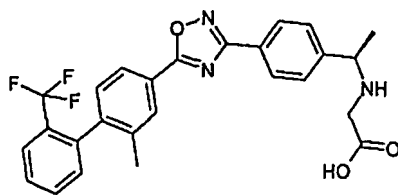
備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.18 (m, 3H), 8.06 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83-7.65 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.41 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.0 (M+H)⁺, 494.0 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.76 min (純度: 97.6%)。

實施例 7: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



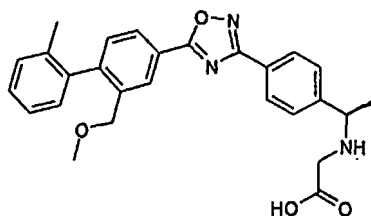
按照一般程序 3，以中間物 2 及中間物 9 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(二氟甲基)-2-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.19 (m, 3H), 8.09 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.33 (m, 1H), 6.64 (t, 1H, J = 54.6 Hz), 4.51 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 462.0 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.10 min (純度: 99.3%)。

實施例 8：N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序程序 3，以中間物 4 及中間物 9 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.18 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.63 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 480.0 (M-H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.24 min (純度：99.6%)。

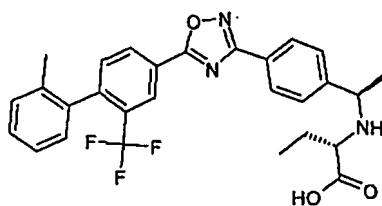
實施例 9：N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 9 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-

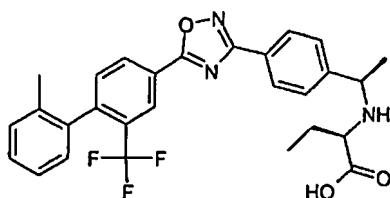
基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 456.0 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 3.87 min (純度: 95.1%)。

實施例 10: (2S)-2-{[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基}丁酸鹽酸鹽



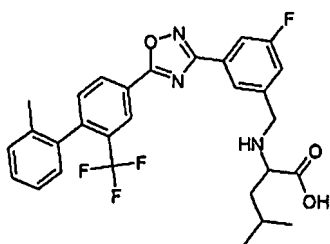
按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 12 為起始物來製備 (2S)-2-{[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色泡沫狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), δ 8.50 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。LC/MS (方法 B): 510.0 (M+H)⁺, 508.0 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.42 min (純度: 97.5%)。

實施例 11：(2R)-2-{[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基}丁酸鹽



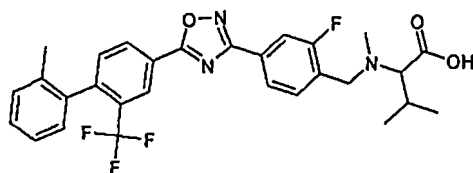
按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 13 為起始物來製備 (2R)-2-{[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基}丁酸乙酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。LC/MS (方法 B): 510.0 (M+H)⁺, 508.0 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.43 min (純度：99.3%)。

實施例 12：N-(3-氟-5-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)白胺酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 14 為起始物來製備 N-(3-氟-5-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)白胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.45-7.22 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 3H), 0.93 (m, 6H)。LC/MS (方法 B): 542.3 (M+H)⁺, 540.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 5.29 min (純度: 98.9%)。

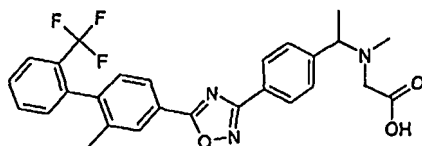
實施例 13: N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基纈胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 15 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基纈胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.63 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.09 (m, 3H)。

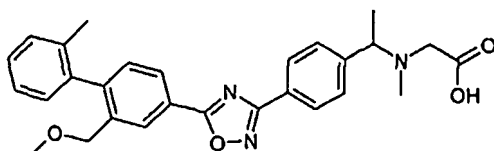
LC/MS (方法 B): 540.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 5.16 min (純度 : 97%)。

實施例 14：N-甲基-N-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 4 及中間物 16 為起始物來製備 N-甲基-N-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.19 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.2 (M+H)⁺, 494.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.78 min (純度 : 99%)。

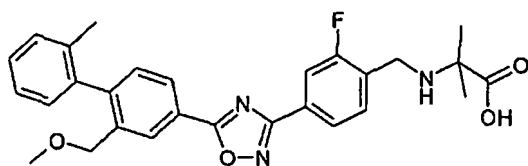
實施例 15：N-[1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 16 為起始物來

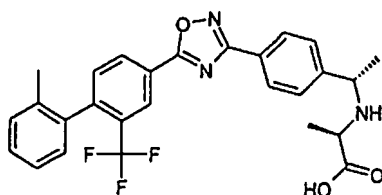
製備 N-[1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到無色油狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.33 (br s, 1H), 8.19 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 472.2 (M+H)⁺, 470.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.05 min (純度: 98.8%)。

實施例 16: N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸鹽酸鹽



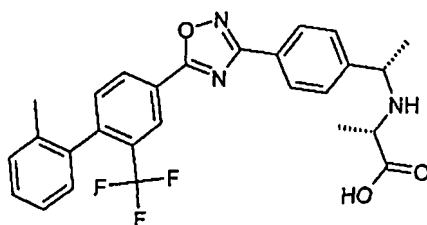
按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 17 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.33 (br s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。LC/MS (方法 B): 490.2 (M+H)⁺, 488.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.08 min (純度: 98.7%)。

實施例 17: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及甲基中間物 10 為起始物來製備 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色泡沫狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.4 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.85 min (純度: 98.4%)。

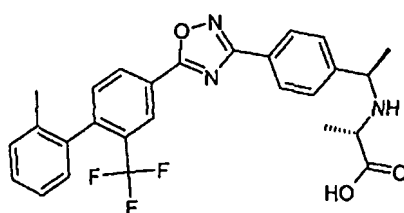
實施例 18: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及甲基中間物 11 為起始

物來製備 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色泡沫狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.4 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.86 min (純度: 96.9%)。

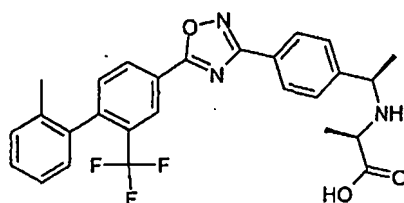
實施例 19: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序程序 3，以中間物 1 及中間物 7 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色泡沫狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方

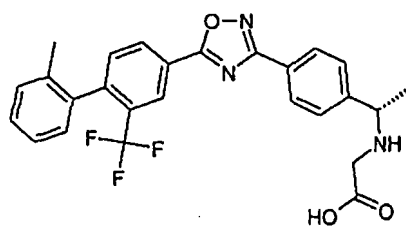
法 B): 496.5 (M+H)⁺, 494.5 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.89 min (純度: 100%)。

實施例 20: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



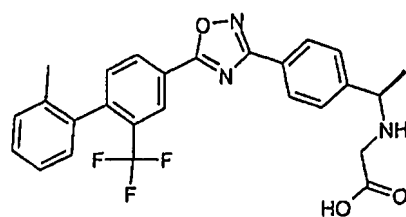
按照一般程序 3, 以中間物 1 及中間物 6 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 將其水解, 得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.5 (M+H)⁺, 494.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.88 min (純度: 100%)。

實施例 21: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 8 為起始物來製備 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到淺黃色粉末狀標題化合物。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 482.4 ($M+H$) $^+$, 480.4 ($M-H$) $^-$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.28 min (純度: 96.4%)。

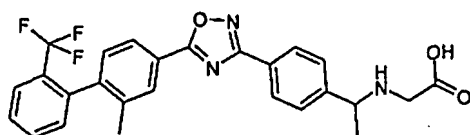
實施例 22: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 9 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8

將其水解，得到淺黃色粉末狀標題化合物。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): n.d ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 480.5 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.30 min (純度: 99%)。

實施例 23：N-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



步驟 1：[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

按照一般程序 3，以中間物 4 及中間物 18 為起始物來製備標題化合物。其以白色泡沫狀物形式分離。LC/MS (方法 B): 524.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 6.31 min (純度: 99.6%)。

步驟 2：1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺鹽酸鹽

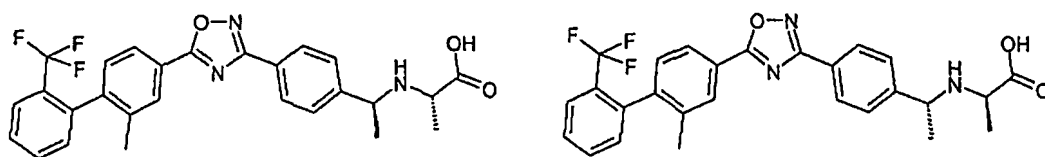
按照一般程序 8，以[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯為起始物來製備標題化合物且以白色泡沫狀物形式分離(620 mg, 定量)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.60 (br s,

3H), 8.18 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): n.dp (M+H), n.dp (M-H)。HPLC (方法 A) Rt 4.22 min (純度: 99.7%)。

步驟 3: *N*-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽

按照一般程序 11, 以 1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺鹽酸鹽及溴乙酸第三丁酯為起始物來製備 *N*-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解, 得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.18 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 7.90$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 482.2 (M+H)⁺, 480.2 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.25 min (純度: 99.9%)。

實施例 24: *N*-[(1*S*)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*L*-丙胺酸鹽酸鹽及 *N*-[(1*R*)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸鹽酸鹽

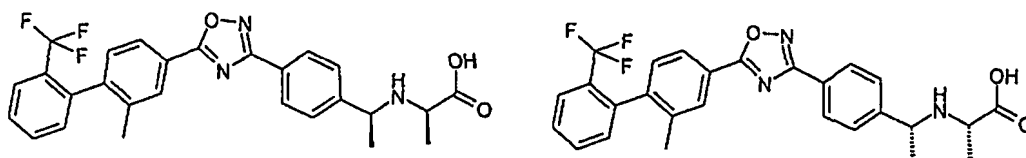


按照一般程序 11，以 1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺鹽酸鹽（實施例 23 步驟 2）及 2-溴丙酸甲酯為起始物來製備 N-[1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-丙胺酸甲酯。藉由急驟層析法（庚烷/EtOAc 梯度自 95:5 至 85:15）分離所產生之一對兩種非對映異構體，得到 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯（75 mg，27%）作為一種洗提份以及 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯（50 mg，18%）作為第二洗提份。

按照一般程序 9，使含有 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯之第二洗提份水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.15 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83-7.64 {m, 4H}, 7.41 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.2 (M+H)⁺, 494.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.28 min (純度: 100%)。可藉由手性 HPLC 法分離

N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。

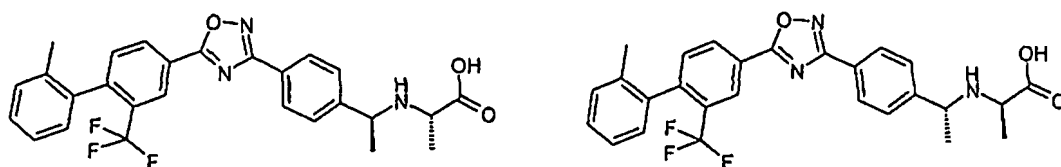
實施例 25: N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸



按照一般程序 9，使 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯（在實施例 24 中製備）水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.15 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.2 (M+H)⁺, 494.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.29 min (純度: 86.5%)。可藉由手性 HPLC 法分離 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸酯及

N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯。

實施例 26: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸鹽酸鹽及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



步驟 1: [1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 18 為起始物來製備標題化合物，且以白色泡沫狀物形式分離。LC/MS (方法 B): 524.4 (M+H)⁺, 522.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 6.43 min (純度: 99.6%)。

步驟 2: 1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺鹽酸鹽

按照一般程序 8，以 [1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯為起始物來製備標題化合物且以黃色泡沫狀物形式分離 (880 mg, 91%)。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58-8.47 (m, 4H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.3

Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 459.2 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.32 min (純度: 98.7%)。

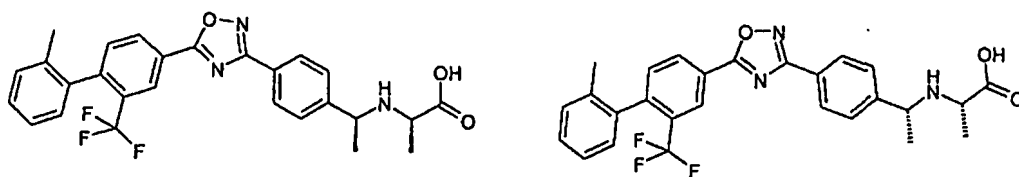
步驟 3: *N*-[(1*S*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*L*-丙胺酸鹽酸鹽及 *N*-[(1*R*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸鹽酸鹽

按照一般程序 11, 以 1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺鹽酸鹽及 2-溴丙酸甲酯為起始物來製備 *N*-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-丙胺酸甲酯。可藉由急驟層析法 (庚烷/EtOAc 梯度自 95:5 至 85:15) 分離所產生之一對兩種非對映異構體, 得到 *N*-[(1*S*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯及 *N*-[(1*R*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯 (90 mg, 33%) 作為第一洗提份以及 *N*-[(1*S*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯及 *N*-[(1*R*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸甲酯 (85 mg, 31%) 作為第二洗提份。

按照一般程序 9, 使含有 *N*-[(1*S*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*L*-丙胺酸甲酯及 *N*-[(1*R*)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-

基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯之第二洗提份水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.2 (M+H)⁺, 494.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.36 min (純度: 97.8%)。可例如藉由手性 HPLC 按照上述方法 J 來分離 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯。

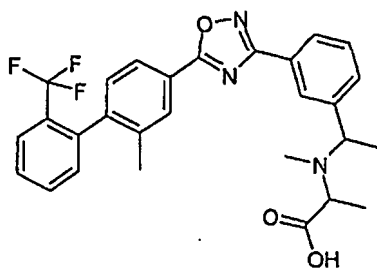
實施例 27: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 9，使 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸甲酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯 (在實施

例 26 中製備) 水解, 得到白色粉末狀標題化合物。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 494.3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.34min (純度: 91.1%)。可例如藉由手性 HPLC 按照上述方法 J 來分離 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸酯及 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-L-丙胺酸甲酯。

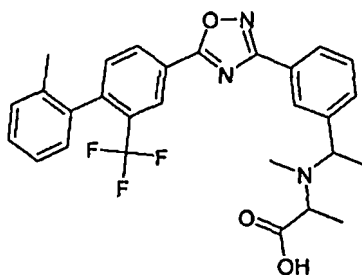
實施例 28: N-甲基-N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3, 以中間物 4 及中間物 19 為起始物來製備 N-甲基-N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸酯。按照一般程序 9 將其水解, 得到無色油狀標題化合物。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.27 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (m, 2H),

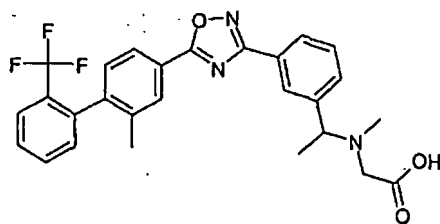
4.48 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.37 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 510.3 (M+H)⁺, 508.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.33 min (純度: 95.1%)。

實施例 29: N-甲基-N-[1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸鹽酸鹽



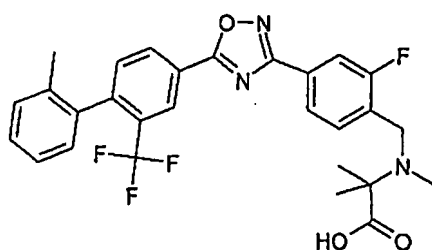
按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 19 為起始物來製備 N-甲基-N-[1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸酯。按照一般程序 9 將其水解，得到白色泡沫狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.39 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 510.3 (M+H)⁺, 508.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.41 min (純度: 96.1%)。

實施例 30: N-甲基-N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物基 4 及中間物 20 為起始物來製備 N-甲基-N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.33 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.81-7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.71 (m, 3H)。LC/MS (方法 B): 496.2 (M+H)⁺, 494.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.28 min (純度: 98.6%)。

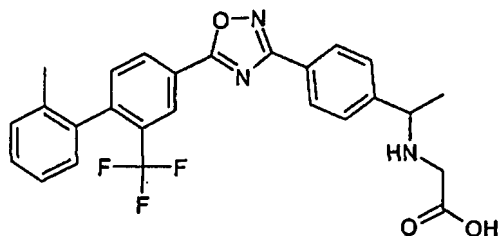
實施例 31: N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)-N,2-二甲基丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 21 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)-N,2-二甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR:

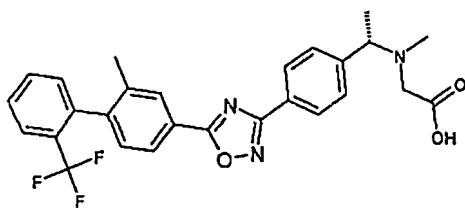
(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.56 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.61 (br s, 6H)。LC/MS (方法 B): 528.1 (M+H) $^+$, 526.3 (M-H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.45 min (純度: 97.6%)。

實施例 32: N-[1-[4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



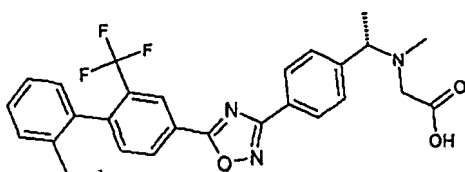
按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 22 為起始物來製備 N-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.55 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 482.0 (M+H) $^+$, 480.1 (M-H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.82 min (純度: 99.7%)。

實施例 33: N-甲基-N-[(1S)-1-[4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



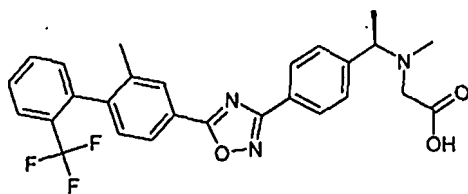
按照一般程序 4，以中間物 4 及中間物 23 為起始物來製備 N-甲基-N-[(1S)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘氨酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點：217℃。 $[\alpha]_D^{25} = -28.2$ (c 1.47, EtOH)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.25-8.14 (m, 3H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 4.76 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 494.3 (M-H) $^-$, 496.2 (M+H) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.78 min (純度：99.7%)。元素分析：[C₂₇H₂₄N₃O₃F₃-HCl-0.2 H₂O]修正值：C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%；實驗值：C 60.41%, H 4.83%, N 7.91%, Cl 6.71%。

實施例 34：N-甲基-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘氨酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 1 及中間物 23 為起始物來製備 N-甲基-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點：221°C。[α]_D²⁵ = -27.4 (c 1.54, EtOH)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 494.3 (M-H)⁻, 496.2 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.85 min (純度：99.8%)。元素分析：[C₂₇H₂₄N₃O₃F₃-HCl-0.2 H₂O]修正值：C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%；實驗值：C 60.52%, H 4.63%, N 7.90%, Cl 6.65%。

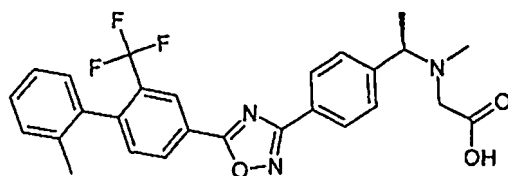
實施例 35：N-甲基-N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 4 及中間物 24 為起始物來製備 N-甲基-N-[(1R)-1-(4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一

般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點：217°C。 $[\alpha]_D^{25} = 28.1$ (c 1.41, EtOH)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.25-8.14 (m, 3H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 4.76 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 LC/MS (方法 B): 494.3 (M-H) $^-$, 496.2 (M+H) $^+$ 。 HPLC (方法 A) R_t 4.79 min (純度：99.8%)。元素分析： $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{-HCl-0.2 H}_2\text{O}$] 修正值：C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%；實驗值：C 60.44%, H 4.64%, N 7.89%, Cl 6.67%。

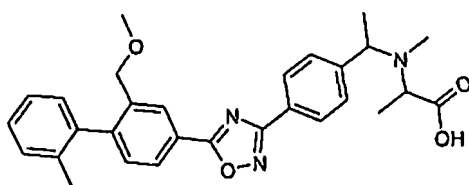
實施例 36: N-甲基-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 1 及中間物 24 為起始物來製備 N-甲基-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點：221°C。 $[\alpha]_D^{25} = 26.1$ (c 1.44, EtOH)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66

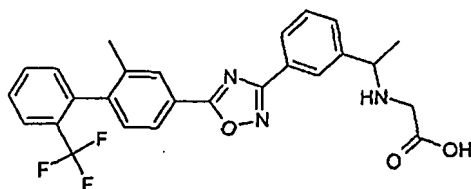
(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 494.3 (M-H)⁻, 496.2 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.87 min (純度: 99.8%)。元素分析: [C₂₇H₂₄N₃O₃F₃-HCl-0.2 H₂O] 修正值: C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%; 實驗值: C 60.37%, H 4.79%, N 7.84%, Cl 6.65%。

實施例 37: N-[1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸



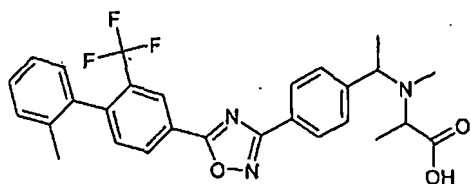
按照一般程序 4，以中間物 3 及中間物 25 為起始物來製備 N-[1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基丙胺酸甲酯。按照一般程序 9 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。LC/MS (方法 B): 484.4 (M-H)⁻, 486.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.62 min (純度: 98.3%)。

實施例 38: N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 4 及中間物 26 為起始物來製備 N-[1-(3-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到微黃色粉末狀標題化合物。熔點：176℃。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.70 (td, J = 7.7, 2.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 484.5 (M-H)⁻, 486.4 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.76 min (純度：96.3%)。

實施例 39：N-甲基-N-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸



步驟 1：4-(1-羥基乙基)苯甲腈

將 4-乙醯基苯甲腈 (2.0 g; 13.8 mmol) 溶解於 THF (10 mL) 及 MeOH (10 mL) 中。在 0℃ 下逐份添加硼氫化鈉 (782

mg; 20.7 mmol) 且在室溫下攪拌反應 40 分鐘。在真空下移除溶劑，添加 EtOAc，且用 H₂O 洗滌有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮，得到無色油狀標題化合物 (2.3 g, 定量)。HPLC (方法 A) Rt 4.31 min (純度：99.2%)。

步驟 2：N'-羥基-4-(1-羥基乙基)苯甲醯亞胺醯胺

按照一般程序 1，以步驟 1 中所獲得之 4-(1-羥基乙基)苯甲腈 (2.3 g; 16.8 mmol) 為起始物來製備標題化合物，得到 2.5 g (88%) 無色泡沫狀物。LC/MS (方法 B): 181.0 (M+H)⁺。

步驟 3：1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙醇

按照一般程序 3，以中間物 1 及步驟 2 中所獲得之 N'-羥基-4-(1-羥基乙基)苯甲醯亞胺醯胺為起始物來製備 1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙醇，得到微黃色油狀標題化合物 (1.9 g, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.01 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 425.1 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 5.60 min (純度：100.0%)。

步驟 4：1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙酮

在 -68°C 下，經 5 分鐘之時段向乙二醯氯 (758 μL; 8.8

mmol) 於無水 DCM (50 mL) 中之攪拌溶液中添加二甲亞
 碲 (1.3 mL; 17.7 mmol) 溶解於 DCM (10 mL) 中之溶液。
 攪拌反應混合物 15 分鐘，接著在 15 分鐘內添加步驟 3 中
 所獲得之 1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-
 噁二唑-3-基}苯基)乙醇 (1.5 g; 3.5 mmol) 於 DCM (10 mL)
 中之溶液。在 -68°C 下攪拌 1 小時後，使反應達到 -30°C ，攪
 拌 15 分鐘，接著再冷卻至 -68°C 。添加三乙胺 (1.8 mL; 12.7
 mmol) 且允許混合物達到室溫。使澄清黃色溶液分配在飽
 和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間，用鹽水洗滌有機層，
 經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析法純化粗混合
 物，得到白色粉末狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300
 MHz) δ 8.67-8.47 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.19 (d, J
 $= 8.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H),
 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。HPLC (方
 法 A) Rt 6.00 min (純度：99.0%)。

步驟 5：N-甲基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-
 基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺

向步驟 4 中所獲得之 1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯
 苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙酮 (515 mg; 1.2 mmol)
 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加甲基胺 (732 μL ; 2.00 M;
 1.5 mmol) 及異丙醇鈦 (199 μL ; 0.67 mmol)。在室溫下攪
 拌混合物隔夜。添加硼氫化鈉 (194 mg; 5.1 mmol) 且在室
 溫下攪拌反應 2 小時。接著，添加 20 mL NH_4OH 且在室溫
 下攪拌反應 1 小時 30 分鐘。接著經由矽藻土墊過濾，用

EtOAc 洗滌。用 NaHCO_3 飽和溶液、鹽水洗滌有機相，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮，藉由急驟層析法純化後得到無色油狀標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.42-7.23 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 2.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 438.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 6.07 min (純度: 78.6%)。

步驟 6: *N*-甲基-*N*-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸甲酯

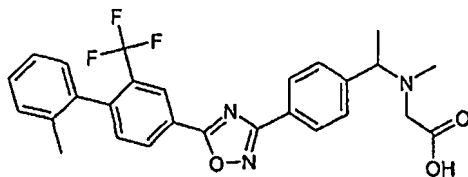
按照一般程序 10，以步驟 5 中所獲得之 *N*-甲基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙胺 (40 mg, 0.09 mmol) 為起始物來製備標題化合物，得到 46 mg (96%) 無色油狀物。LC/MS (方法 B): 524.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.61 min (純度: 70.5%)。

步驟 7: *N*-甲基-*N*-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸

按照一般程序 9，以步驟 6 中所獲得之 *N*-甲基-*N*-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]丙胺酸甲酯 (40 mg; 0.08 mmol) 為起始物來製備標題化合物。用質量導向型自動分取儀純化後其以白色固體形式分離。LC/MS (方法 B): 508.3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, 510.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.92 min (純度: 99.8%)。

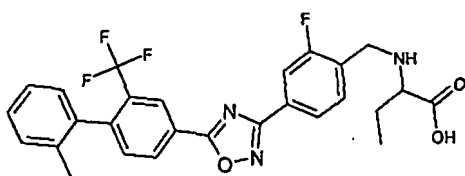
實施例 40: *N*-甲基-*N*-(1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)

聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 1 及中間物 16 為起始物來製備 N-甲基-N-[1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點：204°C。LC/MS (方法 B): 494.0 (M-H)⁻, 496.0 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.36 min (純度：98.1%)。

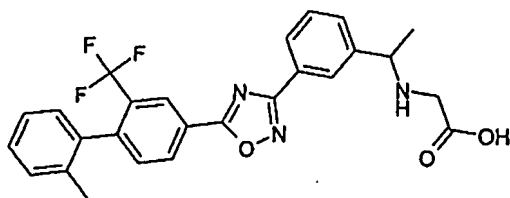
實施例 41: 2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)胺基]丁酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 1 及中間物 27 為起始物來製備 2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)胺基]丁酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點：214°C。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H),

7.99. (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 5H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 512.2 (M-H)⁻, 514.2 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.88 min (純度 : 99.7%)。

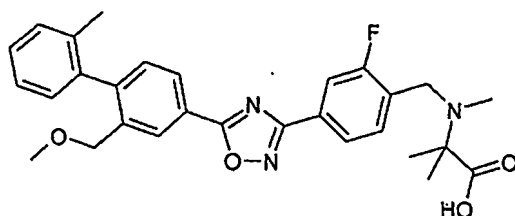
實施例 42 : N-[1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 4，以中間物 1 及中間物 26 為起始物來製備 N-[1-(3-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 脫除其保護基，得到白色粉末狀標題化合物。熔點 : 177°C。

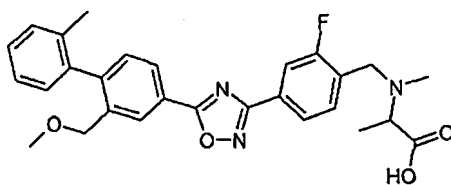
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.76(br s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 480.2 (M-H)⁻, 482.1 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 4.83 min (純度 : 99.4%)。

實施例 43：N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N,2-二甲基丙胺酸鹽酸鹽



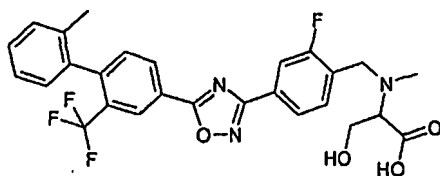
按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 29 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N,2-二甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.34 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。LC/MS (方法 B): 504.3 (M+H)⁺, 502.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.16 min (純度：99.8%)。

實施例 44：N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 3 及中間物 30 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.33 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 504.3 (M+H)⁺, 502.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.10 min (純度: 99.5%)。

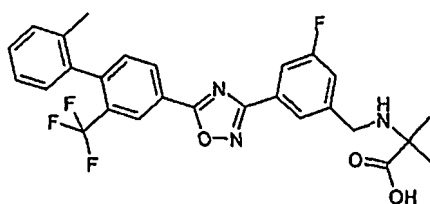
實施例 45: N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基絲胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 31 為起始物來製備 O-(第三丁基)-N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基絲胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H),

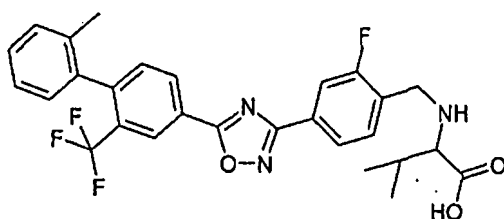
7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LC/MS (方法 B): 530.2 ($M+H$)⁺, 528.3 ($M-H$)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.27 min (純度: 100%)。

實施例 46: N-[3-氟-5-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸鹽酸鹽



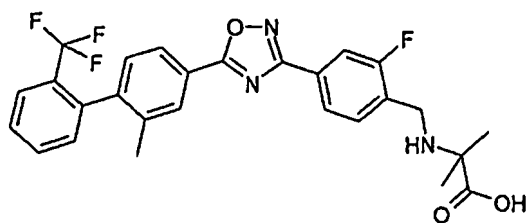
按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 32 為起始物來製備 N-(3-氟-5-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.51 (br s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。LC/MS (方法 B): 514.3 ($M+H$), 512.3 ($M-H$)。HPLC (方法 A) Rt 4.44 min (純度: 99.2%)。

實施例 47: N-[2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)缬胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 33 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)纈胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 528.3.(M+H)⁺, 526.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.48 min (純度: 100%)。

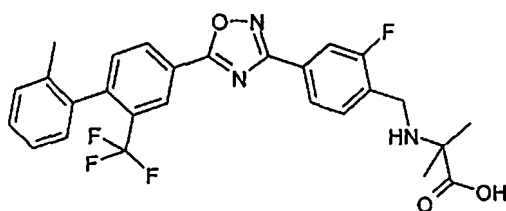
實施例 48: N-2-氟-4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 4 及中間物 34 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.17 (br s, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.01-7.89 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.72 (m, 2H),

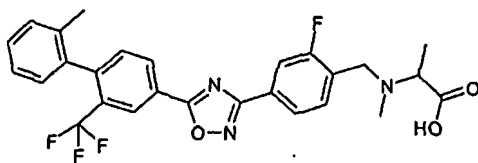
4.27 (br s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。LC/MS (方法 B): 514.3 (M+H)⁺, 512.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.31 min (純度: 99.7%)。

實施例 49: N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸鹽酸鹽



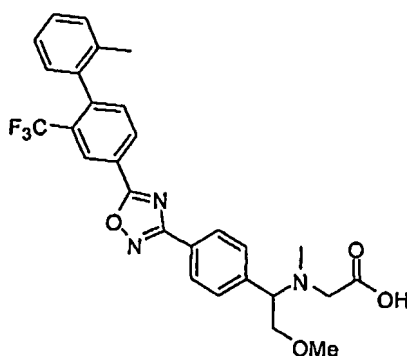
按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 34 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-2-甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.87 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.27 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。LC/MS (方法 B): 514.4 (M+H)⁺, 512.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.37 min (純度: 100%)。

實施例 50: N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基丙胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 1 及中間物 30 為起始物來製備 N-(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)-N-甲基丙胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.26 (br s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 514.4 (M+H)⁺, 512.4 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.40 min (純度: 100%)。

實施例 51: 2-((2-甲氧基-1-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)胺基)乙酸



步驟 1: N-[2-甲氧基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三

丁酯

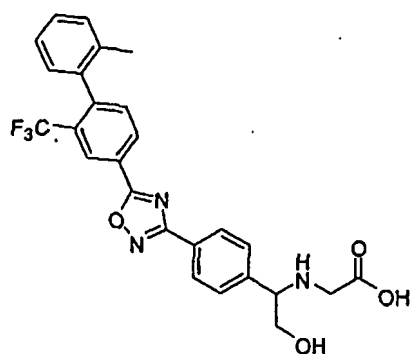
向中間物 35 (0.141 g; 0.42 mmol) 及中間物 1 (0.129 mg; 0.46 mmol) 於 MeCN (2 mL) 中之溶液中添加 EDC (0.121 g; 0.63 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。用吡啶 (2 mL) 稀釋反應混合物且在 150°C 下於微波中加熱 30 分鐘。在真空中移除溶劑且使殘餘物溶解於 DCM 中。用水洗滌混合物，且使有機相穿過疏水性玻璃料。在真空中蒸發溶劑。藉由二氧化矽急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (100%/0 至 4:1) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 8.40 (1 H, dd, J = 8, 1.7 Hz), 8.17-8.15 (2 H, m), 7.55-7.53 (2 H, m), 7.48-7.46 (1 H, m), 7.34-7.16 (4 H, m), 4.11 (1 H, m), 3.74-3.68 (2 H, m), 3.44 (1 H, J = 17.2 Hz), 3.33 (3 H, s), 3.25 (1 H, d, J = 17.2 Hz), 2.45 (3 H, s), 2.07 (3 H, s), 1.47 (9 H, s)。

步驟 2：2-((2-甲氧基-1-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙基)(甲基)胺基)乙酸

向 N-[2-甲氧基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯 (0.078 g; 0.13 mmol) 中添加於二噁烷中之 HCl 溶液 (4 M; 4 mL)，且在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時且在 80°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻且在真空中蒸發溶劑。用乙醚濕磨殘餘物且在真空中乾燥。將固體溶解於 DMSO-d₆ 中並蒸發，得到無色膠狀標題化合物 (0.055 g，

75%)。¹H NMR: (DMSO-d₆/D₂O, 400 MHz) δ 8.57 (1 H, s), 8.54-8.52 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 8.24 (2 H, d, *J* = 8 Hz), 7.79 (2 H, d, *J* = 8 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 7.40-7.37 (2 H, m), 7.33-7.31 (1 H, m), 7.19 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.78 (1 H, m), 4.13-4.10 (1 H, m), 3.97 (1 H, m), 3.87-3.83 (2 H, m), 3.36 (3 H, s), 2.75 (3 H, s), 2.03 (3 H, s)。LC/MS (方法 B): 526 (M+H)⁺。HPLC (方法 C) Rt 9.13 min (純度: 98.2%)。

實施例 52: 2-(2-羥基-1-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙基胺基)乙酸



步驟 1: *N*-[2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯

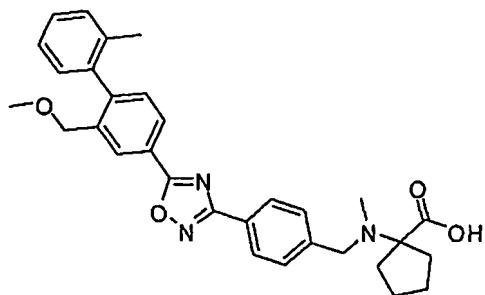
向中間物 36 (0.563 g; 1.27 mmol) 及中間物 1 (0.391 mg; 1.40 mmol) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液中添加 EDC (0.321 g; 1.67 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。用吡啶 (2 mL) 稀釋反應混合物且在 150°C 下於微波中加熱 30 分鐘。在真空中移除溶劑且使殘餘物溶解於 DCM 中。用水洗滌混合物，且使有機相穿過疏水性玻璃料。在真空中蒸發溶劑。藉由二氧化矽急驟層析法 (用異己烷/EtOAc (10:1) 洗提) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ 8.63 (1 H, s), 8.41-8.39 (1 H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 8.17 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54-7.46 (3 H, m), 7.34-7.15 (4 H, m), 3.90-3.88 (1 H, m), 3.74-3.65 (2 H, m), 3.30 (1 H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.13 (1 H, d, $J = 17.2$ Hz), 2.61 (1 H, br s), 2.07 (3 H, s), 1.46 (9 H, s), 0.91 (9 H, s), 0.06 (3 H, s), 0.05 (3 H, s)。

步驟 2：2-(2-羥基-1-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙基胺基)乙酸

向 N-[2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]甘胺酸第三丁酯 (0.200 g; 0.13 mmol) 中添加於二噁烷中之 HCl 溶液 (4 M; 4 mL) 且在 80°C 下攪拌反應混合物 1 小時。使反應混合物冷卻且在真空中蒸發溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.57 (1 H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.54-8.52 (1 H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.70 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 7.63 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.44-7.38 (2 H, m), 7.34-7.30 (1 H, m), 7.21-7.20 (1 H, m), 3.94-3.91 (1 H, m), 3.65-3.56 (1 H, m), 3.52-3.47 (1 H, m), 3.20 (1 H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.06 (1 H, d, $J = 16.8$ Hz), 2.06 (3 H, s)。LC/MS (方法 B): 496 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.04 min (純度: 94.9%)。

實施例 53：1-((4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)(甲基)胺基)環戊烷甲酸



步驟 1：(4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇

按照一般程序 5，以中間物 3 及中間物 37 為起始物來製備標題化合物。其以白色固體形式分離。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.43 (1 H, s), 8.22-8.15 (3 H, m), 7.53 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36-7.24 (4 H, m), 7.13 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.81 (2 H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.23 (2 H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.33 (3 H, s), 2.08 (3 H, s), 1.80-1.75 (1 H, m)。LC/MS (方法 B) 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 E) $R_t = 10.9$ min (純度：96.7%)。

步驟 2：4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛

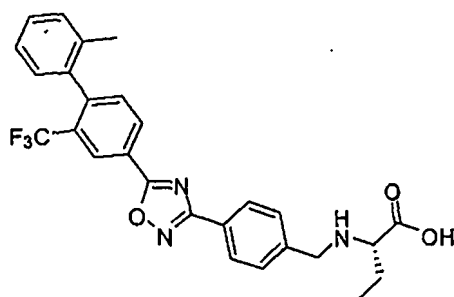
按照一般程序 6，以步驟 1 中所獲得之(4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇(750 mg; 1.94 mmol) 為起始物來製備標題化合物。其以白色固體形式分離 (732 mg; 98%)。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.12 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.40 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.19 (1 H, dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 8.05 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.37-7.23 (4 H, m), 7.13 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.27-4.18 (2 H, m), 3.34 (3 H, s), 2.09 (3 H, s)。LC/MS (方法 B) 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方

法 D) Rt = 4.71 min (純度 : 95.9%)。

步驟 3 : 1-((4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)(甲基)胺基)環戊烷甲酸

按照一般方案 7，以步驟 2 中所獲得之 4-(5-(2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛 (104 mg; 0.27 mmol) 為起始物且使用 1-胺基環戊酸 (65 mg; 0.50 mmol) 來製備標題化合物。其以白色固體形式分離。
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.2 (1 H, br s), 8.35 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.20 (1 H, dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 8.16-8.07 (2 H, m), 7.59 (2 H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 7.40-7.29 (3 H, m), 7.18 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.27 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 4.22 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 3.76 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 2.26-2.21 (5 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.79-1.76 (4 H, m), 1.69-1.65 (2 H, m)。LC/MS (方法 B): 512 ($M+H$) $^+$ 。HPLC (方法 D) Rt 2.81 min (純度 : 94.0%)。

實施例 54 : (2S)-2-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基胺基)丁酸



步驟 1 : 4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-

4-((5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇

按照一般程序 5，以中間物 1 及中間物 37 為起始物來製備標題化合物。使粗產物自 EtOAc 及汽油中再結晶，獲得白色固體狀標題化合物。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.20 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.21 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.81 (2 H, d, $J = 5.7$ Hz), 2.14-1.94 (3 H, m)。LC/MS (方法 B): 411 (M+H)⁺。HPLC (方法 G) Rt = 4.50 min (純度: 97.9%)。

步驟 2: 4-((5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇

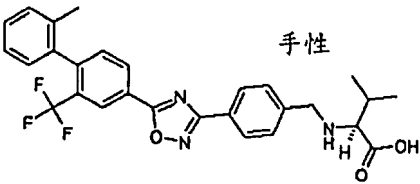
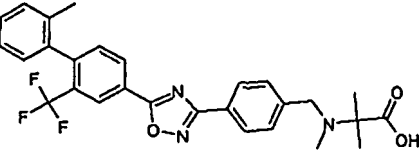
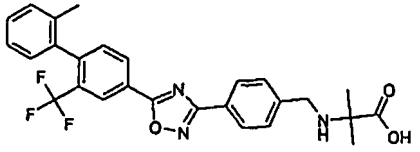
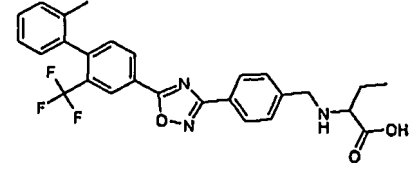
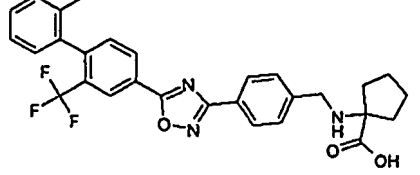
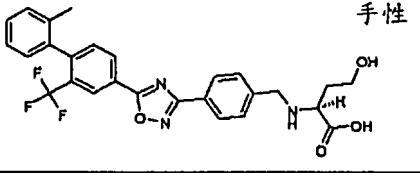
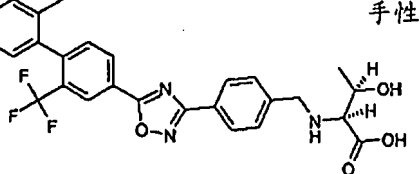
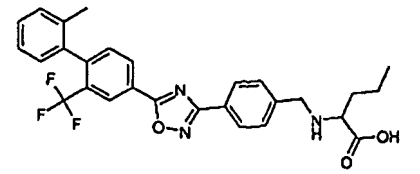
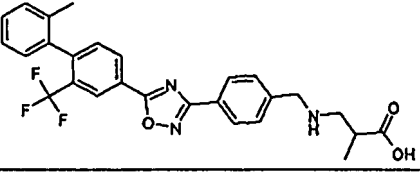
按照一般程序 6，以步驟 1 中所獲得之(4-((5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇為起始物來製備標題化合物。用汽油/乙醚混合物濕磨粗產物，獲得白色固體狀標題化合物 (5.72 g; 97%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.13 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 8.43-8.36 (3 H, m), 8.06 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38-7.21 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.07 (3 H, s)。LC/MS (方法 B): 409 (M+H)⁺。HPLC (方法 G) Rt = 4.89 min (純度: 95.7%)。

步驟 3: (2S)-2-(4-((5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)胺基)丁酸

將氰基硼氫化鈉 (34.7 mg; 0.55 mmol) 添加至步驟 2 中所獲得之 4-((5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁

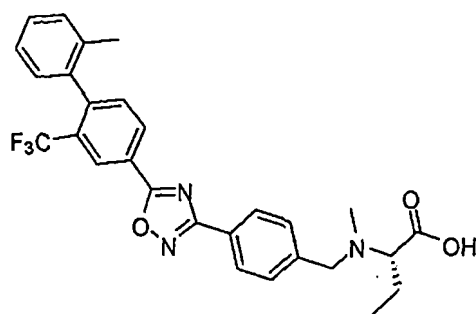
二唑-3-基)苯甲醛 (205 mg; 0.50 mmol) 及 (S)-2-氨基丁酸 (103 mg; 1.00 mmol) 於甲醇 (3 mL)、DCM (3 mL) 及乙酸 (75 μ l) 之混合物中的溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著在真空中移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得白色固體狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58-8.52 (1 H, m), 8.53-8.48 (1 H, m), 8.12 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.41-7.35 (2 H, m), 7.33-7.27 (1 H, m), 7.18 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 3.96 (1 H, d, J = 14.1 Hz), 3.78 (1 H, d, J = 14.0 Hz), 3.07-3.00 (1 H, m), 2.03 (3 H, s), 1.69-1.58 (2 H, m), 0.94-0.88 (3 H, m)。LC/MS (方法 B): 496 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt = 3.16 min (純度: 99.6%)。

下表中所示之實施例係藉由與實施例 54 相同之方案，使用關於各實施例適當之胺基酸製備：

實施例 編號	結構	HPLC 方法	純度 (%)	RT [min]	質量峰 [M] ⁺	質量峰 [M] ⁻
55	 手性	方法 D	99.8	3.23	510	508
56		方法 D	99.8	3.34	510	508
57		方法 H	99.4	8.94	496	494
58		方法 H	96.3	9.03	496	494
59		方法 D	99.1	3.13	522	520
60	 手性	方法 D	98.1	3.11	512	510
61	 手性	方法 D	96.6	3.14	512	510
62		方法 D	98.1	3.24	510	508
63		方法 H	99.0	8.66	496	494

64		方法 D	98.6	3.14	512	510
65		方法 H	99.8	3.12	512	510
66		方法 D	98.1	3.1	508	506
67		方法 H	95.1	3.12	482	480
68		方法 D	99.3	3.11	482	-

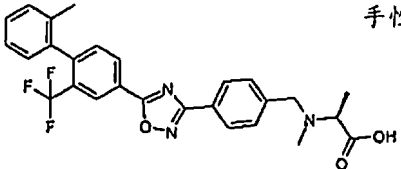
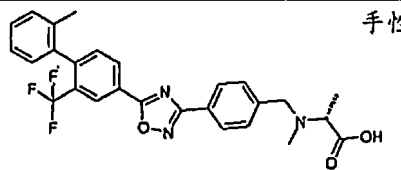
實施例 69：(2S)-2-(甲基(4-[5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)胺基)丁酸

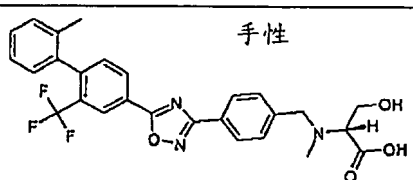
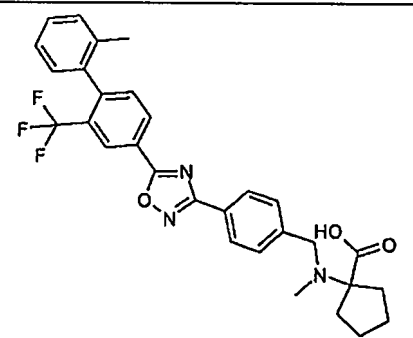
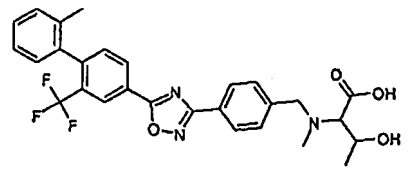
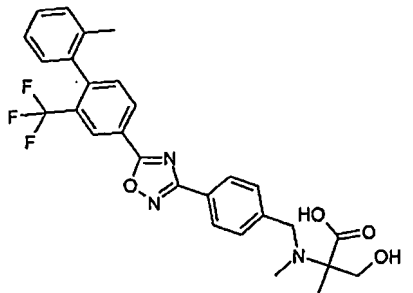


將氰基硼氫化鈉 (18 mg; 0.28 mmol) 添加至 4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛 (實施例 54 步驟 2, 103 mg; 0.25 mmol) 及 (S)-2-胺基丁酸

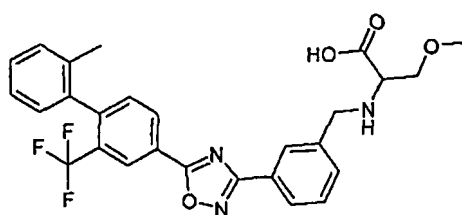
(52 mg; 0.50 mmol) 於甲醇 (3 mL)、DCM (3 mL) 及乙酸 (38 μ l) 之混合物中的溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜，且在正壓力下經由玻璃料過濾。向濾液中添加甲醛 (37% 水溶液; 204 mg, 2.51 mmol)，接著添加 AcOH 直至 pH 值在 3 至 4 範圍內 (240 mL)。向所得混合物中添加氟基硼氫化鈉 (79 mg, 1.26 mmol)，攪拌混合物 16 小時，在真空中移除溶劑，且藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，獲得白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.57-8.53 (1 H, m), 8.52-8.48 (1 H, m), 8.10 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.35 (2 H, m), 7.32-7.27 (1 H, m), 7.18 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 3.86 (1 H, d, J = 14.3 Hz), 3.72 (1 H, d, J = 14.3 Hz), 3.15 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 2.24 (3 H, s), 2.03 (3 H, s), 1.76-1.60 (2 H, m), 0.95 (3 H, t, J = 7.3 Hz)。LC/MS (方法 B): 510 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.39 min (純度: 99.8%)。

下表中所示之實施例係藉由與實施例 69 相同之方案，使用關於各實施例適當之胺基酸來製備：

實施例 編號	結構	純化方法	純度	RT	質量峰 [M] ⁺	質量峰 [M] ⁻
70	 手性	方法 G	98.7	3.23	496	494
71	 手性	方法 D	99.8	3.29	496	494

72	 手性	方法 D	99.9	3.24	512	510
73		方法 D	99.8	3.46	536	534
74		方法 G	90.7	2.8	526	524
75		方法 D	99.5	3.29	526	524

實施例 76：3-甲氧基-2-{3-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-聯
苯-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基胺基}-丙酸



步驟 1：(3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-
噁二唑-3-基)苯基)甲醇

按照一般程序 5，以中間物 1 及中間物 38 為起始物來

製備標題化合物，且以白色固體形式分離。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65-8.58 (2 H, m), 8.40 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.22 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60-7.50 (2 H, m), 7.47 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.37-7.20 (2 H, m), 7.15 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.83 (2 H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.07 (3 H, s), 1.93-1.81 (1 H, m)。LC/MS (方法 B): 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 G) Rt 4.54 min (純度: 96.8%)。

步驟 2: 3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛

按照一般程序 6，以 3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)甲醇 (452 mg; 1.10 mmol) 為起始物來製備標題化合物，且以白色固體形式分離 (392 mg; 87%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.16 (1 H, s), 8.72-8.71 (1 H, m), 8.68-8.62 (1 H, m), 8.48 (1 H, dt, $J = 7.7$, 1.4 Hz), 8.43-8.40 (1 H, m), 8.09 (1 H, dt, $J = 1.1$, 1.4 Hz), 7.73 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.49 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.35-7.24 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.07 (3 H, s)。LC/MS (方法 B): 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 G) Rt 4.68 min (純度: 97.4%)。

步驟 3: 3-甲氧基-2-{3-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-聯苯-4-基-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基胺基}-丙酸

按照與關於實施例 54 步驟 3 所述相同之方案，以 4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛及 O-甲基絲胺酸為起始物來製備標題化合物。其以

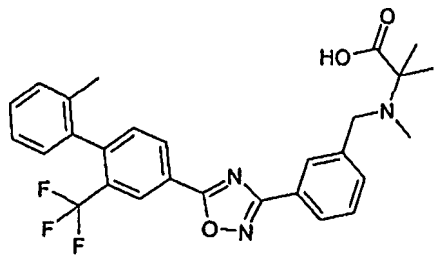
灰白色固體形式分離。LC/MS (方法 B): 512 (M+H)⁺。HPLC (方法 G) Rt 6.75 min (純度 : 97.3%)。

下表中所示之實施例係藉由與實施例 76 相同之方案，使用關於各實施例適當之胺基酸或胺基酯來製備：

實施例 編號	結構	純化方法	純度 (%)	RT	質量峰 [M] ⁺	質量峰 [M] ⁻
77		方法 I	98.2	17.21	512	510
78		方法 E	97.2	15.97	512	510
79		方法 D	99.7	3.24	510	508
80		方法 D	98.9	3.07	508	506
81		方法 D	96.5	3.28	496	-
82		方法 E	97.5	15.89	482	480

實施例 83: 2-甲基-2-(甲基-{3-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-

聯苯-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基}-胺基)-丙酸

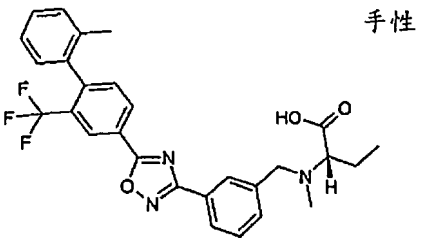


按照與關於實施例 69 所述相同之方案，以 4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛及 2-甲基丙胺酸為起始物來製備標題實施例。其以灰白色固體形式分離。LC/MS (方法 B): 508 (M-H)⁻, 510 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.35 min (純度 99.8%)。

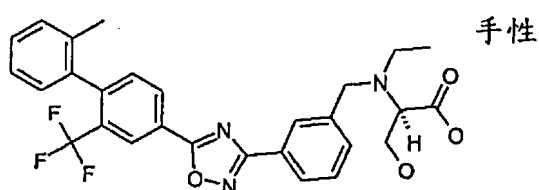
下表中所示之實施例係藉由與實施例 83 相同之方案，使用關於各實施例適當之胺基酸或胺基酯來製備：

實施例編號	結構	純化方法	純度 (%)	RT	質量峰 [M] ⁺	質量峰 [M] ⁻
84		方法 D	99.9	3.3	526	524
85		方法 D	97.2	4.01	524	522



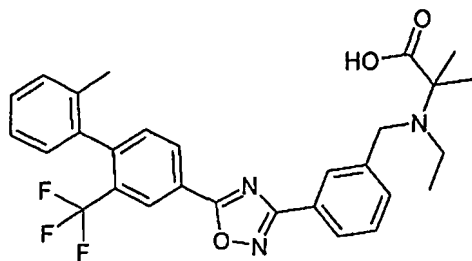
86		方法 D	99.2	3.4	510	508
----	---	------	------	-----	-----	-----

實施例 87：(R)-2-(乙基-{3-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-聯苯-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基}-胺基)-3-羥基-丙酸



按照與關於實施例 69 所述相同之方案，以 4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛、乙醛及 D-絲胺酸為起始物來製備標題化合物。其以灰白色固體形式分離。LC/MS (方法 B): 524 (M-H)⁻, 526 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.35 min (純度：99.0%)。

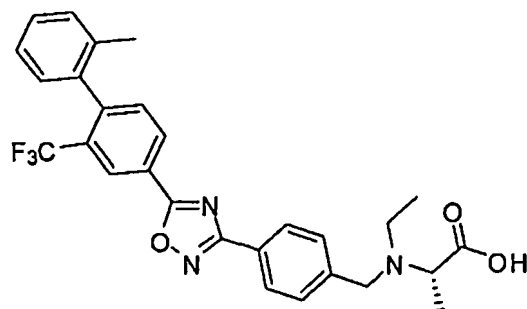
實施例 88：2-(乙基-{3-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-聯苯-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基}-胺基)-2-甲基-丙酸



按照與關於實施例 87 所述相同之方案，用 2-甲基丙胺

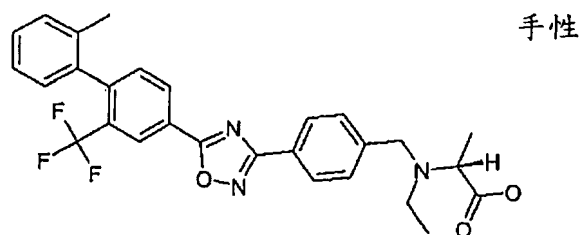
酸替代 D-絲胺酸來製備標題化合物。其以淺黃色油狀物形式分離。LC/MS (方法 B): 522 (M-H)⁻, 524 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.49 min (純度: 99.1%)。

實施例 89: (2S)-2-(乙基(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)胺基)丙酸



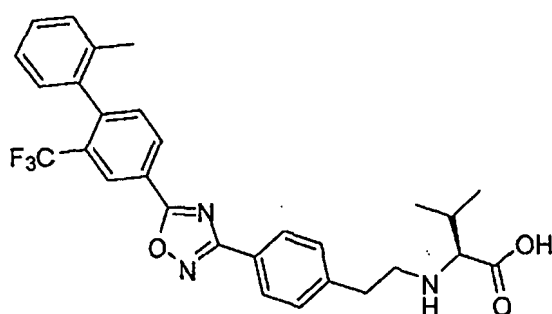
按照與關於實施例 69 所述相同之方案，但使用乙醛 (134 mg; 3.06 mmol) 及 (S)-2-胺基丙酸 (55 mg; 0.62 mmol) 來製備標題化合物。其以白色固體形式分離。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.44-7.37 (2 H, m), 7.34-7.29 (1 H, m), 7.20 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 3.92 (1 H, d, J = 15.0 Hz), 3.79 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 3.55-3.44 (1 H, m), 2.72-2.57 (2 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.26 (3 H, d, J = 7.0 Hz), 1.06-0.97 (3 H, t, J = 7.0 Hz)。LC/MS (方法 B): 510 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.38 min (純度: 98.6%)。

實施例 90: (R)-2-(乙基-{4-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-聯苯-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基}-胺基)-丙酸



按照與關於實施例 89 所述相同之方案，用 D-丙胺酸替代 (S)-2-氨基丙酸來製備標題化合物。其以無色油狀物形式分離。LC/MS (方法 B): 508 (M-H)⁻, 510 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt = 3.39 min (純度：99.08%)。

實施例 91：(2S)-3-甲基-2-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基氨基)丁酸



步驟 1：(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙醇

按照一般程序 5，以中間物 1 及中間物 39 為起始物來製備標題化合物。其以白色固體形式分離。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (1 H, s), 8.40 (1 H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.15 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.22 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, J = 7.6 Hz),

3.94 (2 H, s), 2.97 (2 H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.06 (3 H, s), 1.44 (1 H, s)。LC/MS (方法 B): 425 ($M+H$)⁺。HPLC (方法 G) R_t 4.31 min (純度 : 99.3%)。

步驟 2: (2*S*)-3-甲基-2-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基氨基)丁酸第三丁酯

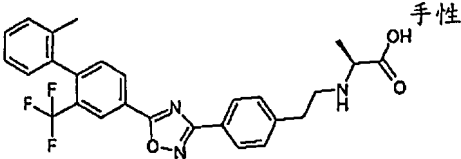
在 0°C 下向於 DCM (2 mL) 中之 (4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙醇 (84 mg; 0.2 mmol) 中添加 DIEA (71 μ L; 0.4 mmol) 及甲磺醯氯 (17 μ L; 0.22 mmol)。在 0°C 下攪拌所得混合物 10 分鐘，使其溫至室溫且攪拌 2 小時。用 DCM (20 mL) 稀釋混合物，且添加飽和 NaHCO₃ 水溶液。用 DCM (3×20 mL) 萃取水層，將所合併之有機份脫水 (MgSO₄)，過濾且在真空中移除溶劑。粗殘餘物均不經進一步純化即用於下一步驟。將其溶解於二噁烷 (2 mL) 中。添加碳酸鉀 (165 mg, 1.2 mmol) 及 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸第三丁酯 (104 mg; 0.60 mmol)。在 130°C 下加熱混合物 72 小時，用 DCM (5 mL) 及水 (5 mL) 稀釋。用 DCM (3×20 mL) 萃取水層，將所合併之有機份脫水 (MgSO₄)，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟層析法 (用含有增加量之 EtOAc 之汽油洗提) 純化殘餘物，獲得無色膠狀標題化合物 (86 mg; 72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (1 H, s), 8.39 (1 H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 8.12 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43-7.21 (5 H, m), 7.16 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.99-2.68 (5 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.94-1.79 (1 H, m), 1.46 (9 H, s), 0.94 (6 H, dd, $J = 6.8,$

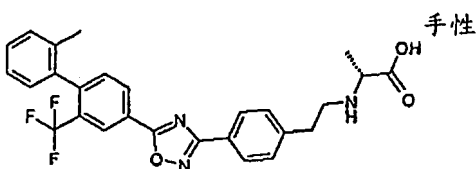
3.7 Hz)。LC/MS (方法 B): 580 (M+H)⁺。HPLC (方法 D) Rt 3.7 min (純度 : 94.9%)。

步驟 3: (2S)-3-甲基-2-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基氨基)丁酸

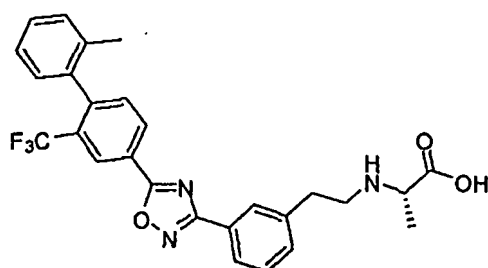
向 (2S)-3-甲基-2-(4-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基氨基)丁酸第三丁酯 (86 mg ; 0.15 mmol) 中添加於二噁烷中之 4 M HCl, 且在 70°C 下於管中加熱混合物 3 小時。接著在真空中移除溶劑, 且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物, 獲得白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (1 H, s), 8.50 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.38 (2 H, m), 7.31 (1 H, td, J = 7.0, 2.3 Hz), 7.18 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 3.09-2.80 (5 H, m), 2.16 (3 H, s), 1.99-1.90 (1 H, m), 0.96 (6 H, dd, J = 6.8, 2.1 Hz)。LC/MS (方法 B): 524 (M+H)⁺。HPLC (方法 H) Rt 9.20 min (純度 : 97.7%)。

下表中所示之實施例係藉由與實施例 91 相同之方案, 使用關於各實施例適當之胺基酸或胺基酯來製備:

實施例 編號	結構	純化方法	純度 (%)	RT	質量峰 [M] ⁺	質量峰 [M] ⁻
92		方法 D	99.7	2.54	496	494

93		方法 G	99.4	2.93	496	494
----	---	------	------	------	-----	-----

實施例 94：(2S)-2-(3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基胺基)丙酸



步驟 1：(3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙醇

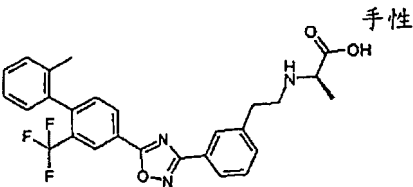
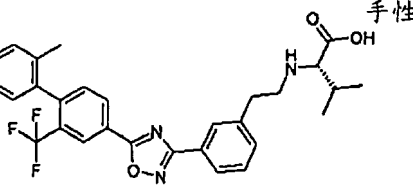
按照一般程序 5，以中間物 1 及中間物 40 為起始物來製備標題化合物，且以白色固體形式分離 (1.03 g, 80%)。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.11-8.08 (m, 2H), 7.54-7.21 (m, 6H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 12.1$, 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 1H)。LC/MS (方法 B): 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 G) R_t 4.30 min (純度：95.8%)。

步驟 2：(2S)-2-(3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯乙基胺基)丙酸

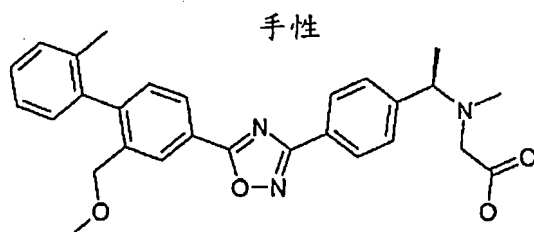
按照實施例 91 步驟 2 及步驟 3 所使用之方案，但以 (3-(5-(2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)

苯基)乙醇 (84 mg, 0.2 mmol) 及 (S)-2-氨基丙酸第三丁酯 (87 mg, 0.6 mmol) 為起始物來製備標題化合物。其以白色固體形式分離 (133 mg, 96%)。¹H NMR; (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (td, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18-3.02 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LC/MS (方法 B): 496 (M+H)⁺。HPLC (方法 G) Rt 3.24 min (純度: 99.1%)。

下表中所示之實施例係藉由與實施例 94 相同之方案，使用關於各實施例適當之胺基酸或胺基酯來製備：

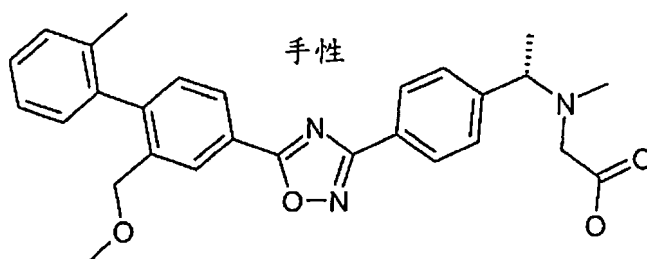
實施例編號	結構	純化方法	純度 (%)	RT	質量峰 [M] ⁺	質量峰 [M] ⁻
95		方法 D	99.9	2.79	496	494
96		方法 F	93.5	9.07	524	522

實施例 97: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸鹽酸鹽



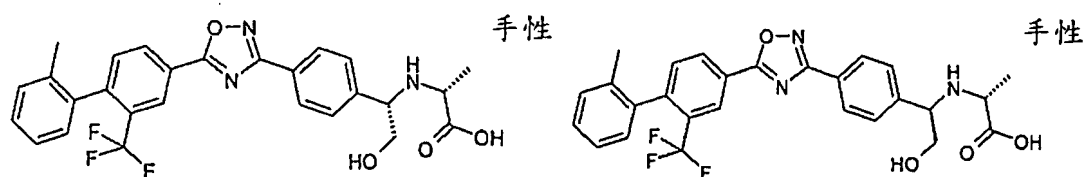
按照一般程序 3，以中間物 24 及中間物 3 為起始物來製備 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 3H) 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.29 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 12.7 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 472.3 (M+H)⁺, 526.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.62 min (純度: 97.8%)。

實施例 98: N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸鹽酸鹽



按照一般程序 3，以中間物 23 及中間物 3 為起始物來製備 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(甲氧基甲基)-2'-甲基聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-N-甲基甘胺酸第三丁酯。按照一般程序 8 將其水解，得到白色粉末狀標題化合物。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.21-8.15 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.30-26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23-4.14 (dd, J = 12.7 Hz, 2H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。LC/MS (方法 A): 472.3 (M+H)⁺, 526.3 (M-H)⁻。HPLC (方法 A) Rt 4.64 min (純度: 98.8%)。

實施例 99 及實施例 100: N-[(1S)-2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽及 N-[(1R)-2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸鹽酸鹽



步驟 1: N-[2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-D-丙胺酸第三丁酯

在室溫下向中間物 46 (2 g, 0.0045 mol) 於 DMF (30

ml) 中之溶液中添加中間物 1 (1.54 g, 0.0054 mol)、三乙胺 (2.5 ml, 0.018 mol) 及 T₃P (3.57 g, 0.0112 mol)。在 70°C 下加熱反應混合物 15 小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙酸乙酯溶解殘餘物，用水及 10% NaHCO₃ 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水並蒸發，得到棕色油狀標題化合物 (1.2 g, 38%)。此粗物質不經純化即用於下一步驟。LC/MS (方法 A): 682.3 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 7.1 min (純度: 70.3%)。

步驟 2: *N*-[(1*S*)-2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸鹽酸鹽及 *N*-[(1*R*)-2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸鹽酸鹽

在室溫下向 *N*-[2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸第三丁酯 (1.2 g, 0.0017 mol) 於 THF (25 ml) 中之溶液中添加 TBAF (50 mg, 0.1 當量)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘且用水中止，用乙酸乙酯萃取且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法使用三氯甲烷及甲醇 (90:10) 作為洗提劑來純化粗物質，得到呈兩種非對映異構體之混合物形式的棕色油狀 *N*-[2-羥基-1-(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]-*D*-丙胺酸第三丁酯 (0.7 g, 77%)。藉由層析 (SFC, 於 Chiralpak ADH 上, 20% 共溶劑: 0.5% DEA/乙醇, 總流速: 3 ml/min) 分離兩種非對映異構體，第一洗提異構體之 Rt

為 4.06 分鐘且第二洗提異構體之 R_t 為 5.25 分鐘。

將各非對映異構體溶解於二噁烷 (4 ml) 中之 4 M HCl 中。在室溫下攪拌所得混合物 10 小時，接著在 80°C 下加熱 2 小時。接著在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC，以水/乙腈作為洗提劑來純化粗物質，得到灰白色固體狀標題化合物。

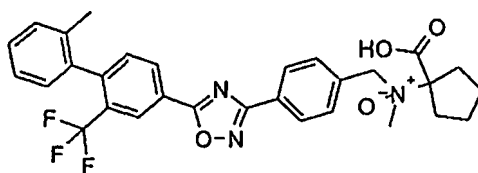
水解後，第一洗提非對映異構體：50 mg，43%。

$^1\text{H NMR}$: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.50-8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.17-7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.30-1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 512.3 (M+H) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.83 min (純度：99.2%)。

水解後，第二洗提非對映異構體：50 mg，43%。

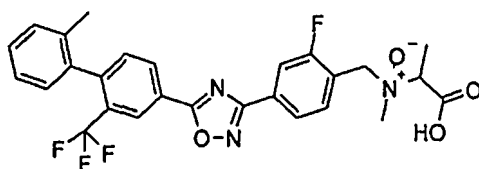
$^1\text{H NMR}$: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.50-8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.17-7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.31-1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 512.3 (M+H) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.90 min (純度：99.4%)。

實施例 101：1-[甲基(4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)硝磺基(nitroaryl)]環戊烷甲酸



根據一般程序 12，以實施例 53 (95.7 mg; 0.18 mmol) 為起始物來製備標題化合物。蒸發溶劑後，在 DMSO/MeCN 1:1 混合物 (2 mL) 中濕磨粗混合物，過濾且用 MeCN 洗滌，得到白色固體狀標題化合物 (69.50 mg; 70.5%)。¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.65 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.43 (br dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 3H), 7.17 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.48 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96-2.70 (m, 1H), 2.70-2.32 (m, 2H), 2.20-1.66 (m, 5H), 2.08 (s, 3H)。LC/MS (方法 A): 552.5 (M+H)⁺, 550.5 (M+H)⁺。HPLC (方法 A) Rt 5.15 min (純度: 98.4%)。

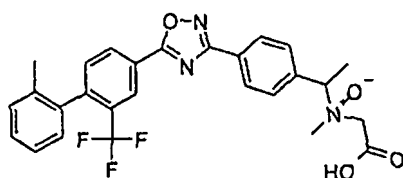
實施例 102: 2-[(2-氟-4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯甲基)(甲基)硝鹽基]丙酸



將實施例 50 (100 mg; 0.18 mmol) 溶解於 EtOAc 中，

用 NaHCO_3 飽和溶液洗滌。添加冰醋酸 (1 mL) 且用水及鹽水洗滌所得溶液。使其經 MgSO_4 脫水，過濾並蒸發。接著，按照一般程序 12，以實施例 50 作為母體 (92.4 mg; 0.18 mmol) 來開始。蒸發溶劑後，將粗混合物溶解於 DMSO/MeCN 之 1:1 混合物 (1 mL) 中，且藉由質量導向型自動分取儀加以純化。分離出呈 47:53 非對映異構混合物形式之白色固體狀標題化合物 (LC/MS 方法 A)。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.64 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.42 (br dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.99-7.84 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 3H), 7.16 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.87 及 4.81 (2 br s, 2H), 4.47-4.31 及 4.24-4.07 (2 m, 1H), 3.28 及 3.19 (2 s, 3 H), 2.08 (s, 3H), 1.92 及 1.80 (2 d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LC/MS (方法 A): 在 R_t 1.87 min (47%) 及 1.94 min (53%) 時之 2 對非對映異構體: 530.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 4.84 min (純度: 94.1%)。

實施例 103: {甲基 [1-[4-{5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苯基)乙基]硝鹽基}乙酸



將實施例 40 (50 mg; 0.09 mmol) 溶解於 EtOAc 中，用 NaHCO_3 飽和溶液洗滌。添加冰醋酸 (1 mL) 且用水及

鹽水洗滌所得溶液。使其經 MgSO_4 脫水，過濾並蒸發。接著，按照一般程序 12，以實施例 40 作為母體 (44.6 mg; 0.09 mmol) 來開始。蒸發溶劑後，將粗混合物溶解於 DMSO/MeCN 之 1:1 混合物 (1 mL) 中且藉由質量導向型自動分取儀加以純化。分離出呈 22:78 非對映異構混合物形式之白色固體狀標題化合物 (LC/MS 方法 A)。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.68-8.61 (m, 1H), 8.50-8.08 (m, 3H), 7.84-7.56 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 3H), 7.17 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.47-5.27 (m, 1H), 4.80 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.62 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.90 及 3.48 (2 s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 3H)。LC/MS (方法 A): 在 R_t 1.87 min (22%) 及 1.94 min (78%) 時之 2 對非對映異構體: 512.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC (方法 A) R_t 5.15 min (純度: 98.4%)。

實施例 104: 試管內檢定

膜製備: 由表現 S1P1 或 S1P3 之 CHO 細胞製備膜以供用於配位體結合研究。使細胞懸浮於 50 mM TRIS (pH 7.4)、2 mM EDTA、250 mM 蔗糖 (緩衝液 A) 及 1×完全蛋白酶抑制劑混合液 (Roche) 中，且在 4°C 下藉由 N_2 減壓使用細胞破碎彈 (Parr Instrument) 使其破碎。在 4°C 下以 1000 RPM 離心 10 分鐘後，在緩衝液 A 中稀釋 (2×) 上清液且在 4°C 下以 19000 RPM 再離心 75 分鐘。接著將離心塊懸浮於 10 mM HEPES (pH 7.4)、1 mM EDTA、250 mM 蔗糖 (緩衝液 B) 及 1×無 EDTA 之完全蛋白酶抑制劑混合液中，且使用棒磨器 (potter) 均質化。將膜急驟冷凍於液體 N_2 中且

在 -80°C 下儲存。

受體結合檢定：就競爭而言，將 [^{33}P]神經鞘胺醇 1-磷酸酯 (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals 公司) 添加至於 20% DMSO 中之測試化合物中。添加膜及 WGA SPA 珠粒 (GE Healthcare) 以在 96 孔培養板中獲得 100 μl 之最終體積或在 384 孔培養板中獲得 50 μl 之最終體積，檢定濃度為 30 pM 或 15 pM [^{33}P]神經鞘胺醇 1-磷酸酯 (分別對於 S1P1 或 S1P3)、50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl_2 、100 mM NaCl、0.4% 無脂肪酸之 BSA、每孔 1 至 5 μg 蛋白質 (96 孔培養板) / 每孔 0.6 至 1 μg 蛋白質 (384 孔培養板)、及每孔 100 μg WGA SPA 珠粒 (96 孔培養板) / 每孔 75 μg WGA SPA 珠粒 (384 孔培養板)。在室溫下於震盪器上結合 60 分鐘，且利用 PerkinElmer 1450 MicroBeta 計數器量測結合放射性。對三份樣品取平均值，且校正為相對於總結合 (孔中僅存在 DMSO) 及非特異性結合 (1000 倍過量之未標記 S1P) 之抑制百分比。使用 GraphPad Prism 程式或 Genedata 軟體分析結合資料。

細胞功能檢定：使用細胞成像分析 (Cell Imaging analysis) 以 384 孔格式研究人類細胞株 (U2OS) 中神經鞘胺醇 1-磷酸酯受體 1 (S1P₁) 之內化。

Jo, E.; Sanna, M. G.; Gonzalez-Cabrera, P. J.; Thangada, S.; Tigyi, S.; Osborne, D. A.; Hla, T.; Parrill, A. L; Rosen, H. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 703

在 384 孔培養板 (Corning® 384 黑色透明底 3712) 中

使用得自 Biolmage 之 S1P₁-U2OS 細胞 (C039A) 人類上皮細胞株 (人類骨肉瘤上皮細胞) 進行 S1P₁ 內化檢定。此等細胞表現融合至綠色螢光蛋白 (EGFP) 之人類 S1P₁ 受體。標準 CMV 啟動子 (細胞巨大病毒啟動子) 控制 S1P₁-EGFP 之表現, 且藉由向培養基中添加遺傳黴素來維持連續表現。

S1P₁ 受體去敏誘導膜定位之 S1P₁-EGFP 融合蛋白內化至核內體, 可藉由細胞成像分析加以監測。

將細胞接種於低血清培養基 (含 Glutamax-1 及高葡萄糖、1%青黴素/鏈黴素、1%胎牛血清 (FCS)、0.5 mg/ml 遺傳黴素之杜爾貝科氏改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM)) 中隔夜。

第二天, 在 37°C/5% CO₂ 下在 20 μ l 無血清培養基 (含 Glutamax-1 及高葡萄糖、0.1%無脂肪酸之牛血清白蛋白 (BSA) 10 mM、N'-2-羥基乙基哌咻-N'-2-乙烷磺酸 (HEPES) 1 M) 中培育 S1P₁-U2OS 細胞 2 小時。接著用 4 μ l 化合物/促效劑 (6 $\times$ /3% DMSO) 處理細胞, 總體積為 24 μ l, 且在 37°C/5% CO₂ 下培育培養板 1 小時。

用 25 μ l 8%三聚甲醛固定 S1P₁-U2OS 細胞, 且用 Hoechst 33345 染料 (1:1000) 染色 20 分鐘。

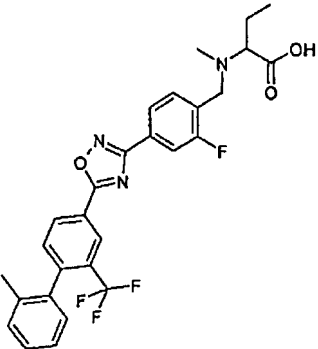
接著用磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) 將其洗滌 3 次, 且密封培養板。利用 Cellomics 藉由計算「斑點計數/目標 (spot count per object)」(「目標」對應於細胞核且「斑點」對應於 S1P₁-EGFP 受體) 來量測受體 S1P₁-EGFP 之內化。藉助於 vHCS View 觀測內化資料且使用 Genedata®軟體加以分

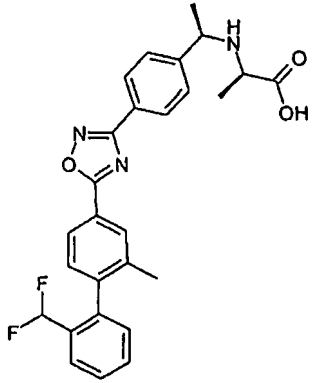
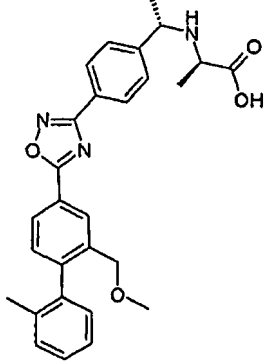
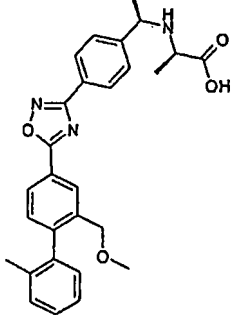
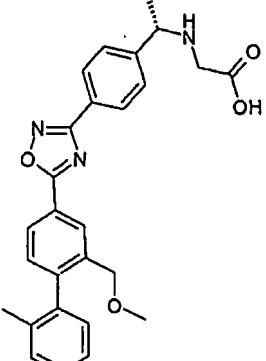
析。

式 (I) 化合物具有用作免疫調節劑之效用，如藉由其作為 S_1P_1 受體之有效促效劑之活性所顯示，如在上述檢定中所量測。式 (I) 及子式化合物對 S_1P_1 之 K_i 低於 $0.1\ \mu M$ 。較佳的式 (I) 化合物展現對 S_1P_1 受體之 K_i 低於 $0.01\ \mu M$ 。更佳的式 (I) 化合物展現對 S_1P_1 之 K_i 低於 $0.001\ \mu M$ 。式 (I) 化合物展現對 S_1P_1 受體之選擇性超過對 S_1P_3 受體之選擇性，如由對 S_1P_1 受體之 K_i 相對於對 S_1P_3 受體之 K_i 的比率所量測，如在上述結合檢定中所評估。 $K_i\ S_1P_1$ 相對於 $K_i\ S_1P_3$ 之比率超過 20，較佳超過 50，更佳超過 100 且甚至更佳超過 1000。

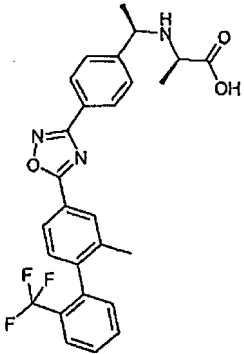
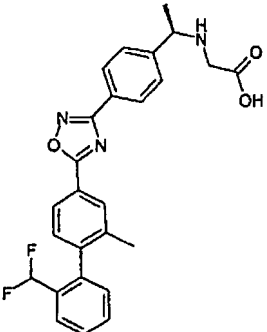
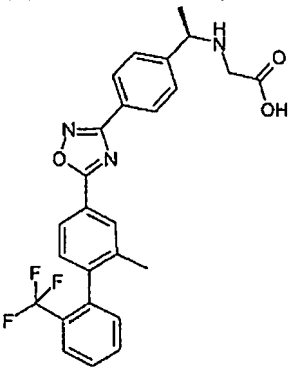
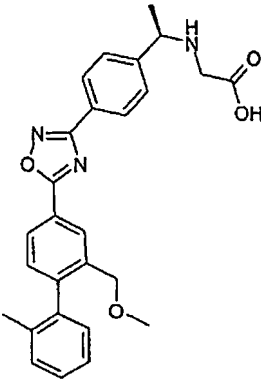
藉由如上述 96 孔培養板或 384 孔培養板結合檢定之一所評估之 K_i 值來確定化合物之「效能」或「活性」。根據本發明，最低 K_i 值表徵最有效或最具活性之化合物。

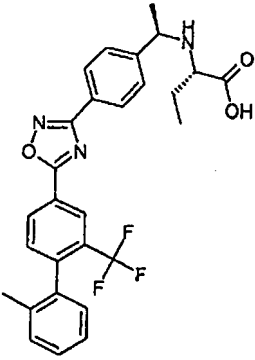
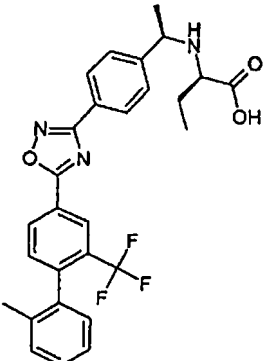
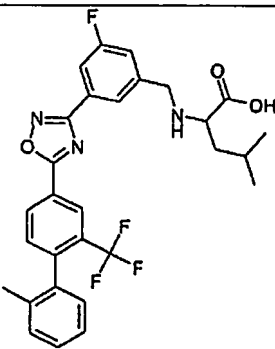
獲得以下結果：

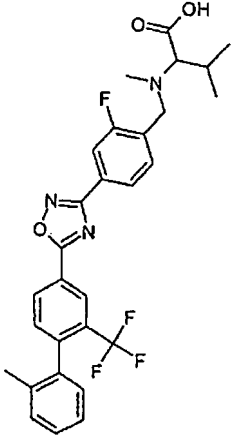
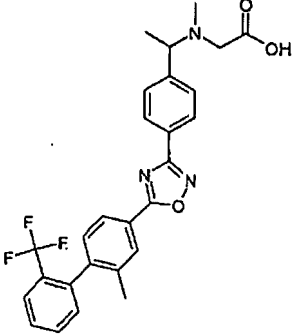
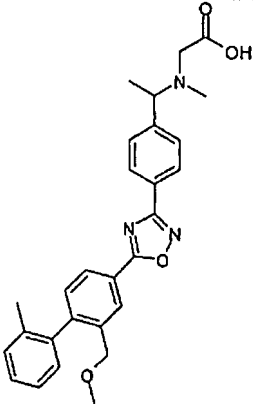
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	K_i [M] (384孔 培養板)	K_i [M] (384孔 培養板)	K_i [M] (96孔 培養板)	K_i [M] (96孔 培養板)
1		4.33E-08	2.81E-09	1.77E-06	---	---

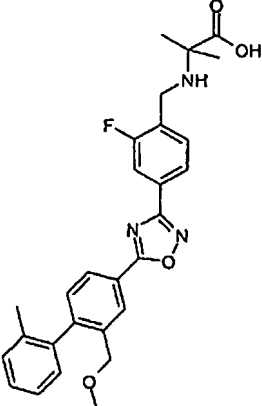
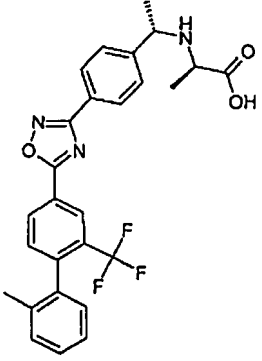
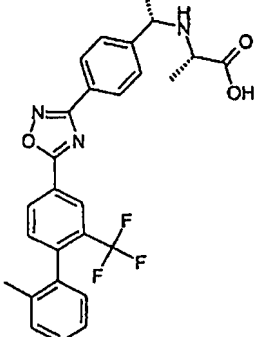
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
2		1.03E-08	1.42E-09	> 2.000E-05	2.800E-10	---
3		8.19E-09	2.00E-09	2.59E-06	3.400E-10	---
4		2.00E-09	9.18E-10	8.63E-07	1.450E-10	2.200E-06
5		4.33E-09	1.27E-09	1.23E-06	---	---

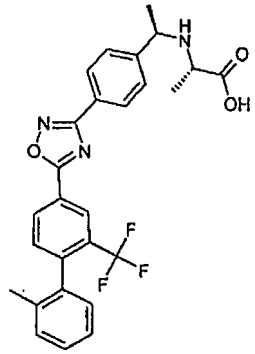
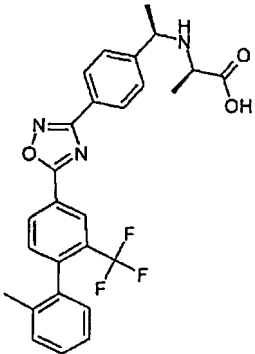
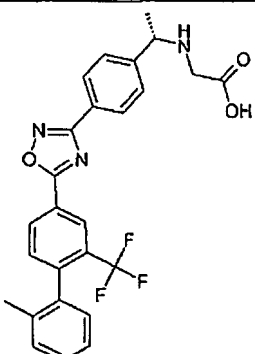
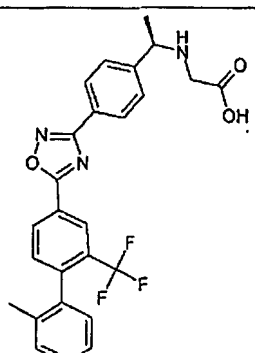


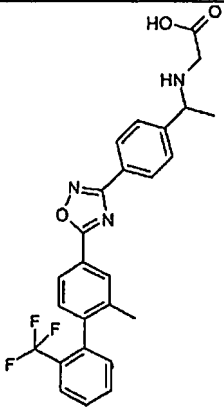
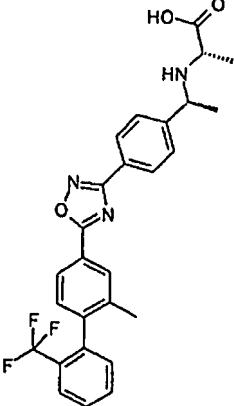
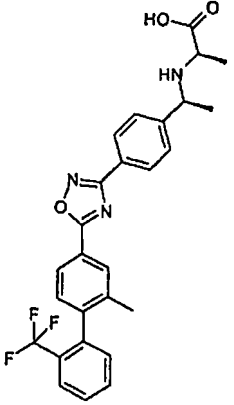
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
6		7.57E-09	2.18E-09	> 2.000E-05	9.920E-10	> 2.000E-05
7		1.79E-08	1.64E-09	5.24E-06	3.700E-10	> 2.000E-05
8		2.69E-08	3.68E-09	6.38E-06	9.130E-10	> 2.000E-05
9		4.34E-09	1.11E-09	4.94E-07	1.750E-10	7.700E-07

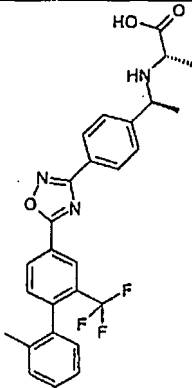
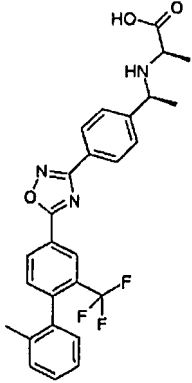
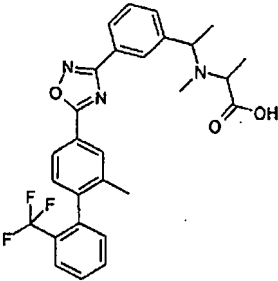
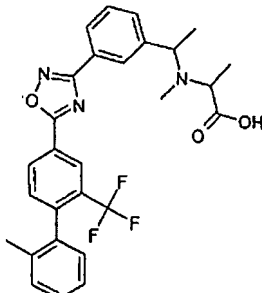
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
10		1.87E-07	1.94E-08	---	---	---
11		2.60E-08	3.96E-09	2.32E-06	---	---
12		2.89E-08	2.58E-09	6.43E-07	---	---

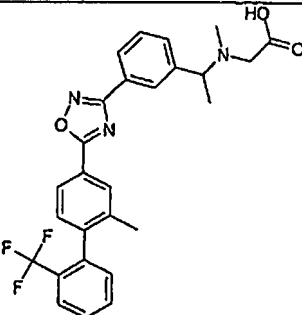
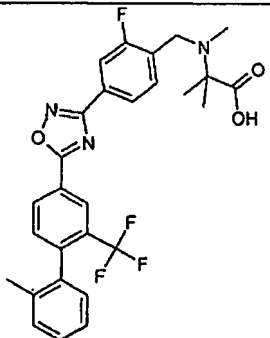
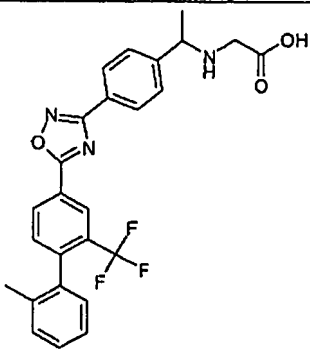
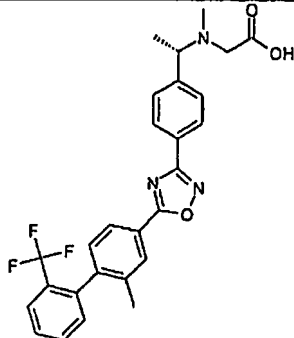
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
13		2.83E-07	5.23E-09	1.53E-06	---	---
14		8.62E-08	4.78E-09	> 2.000E-05	---	---
15		8.93E-08	1.98E-09	5.68E-07	---	---

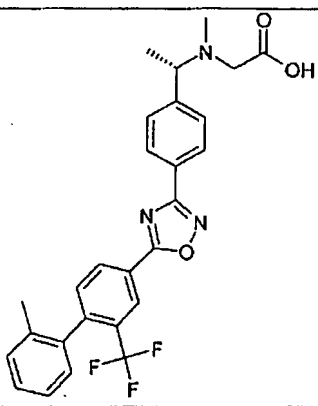
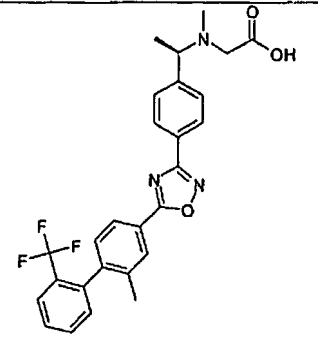
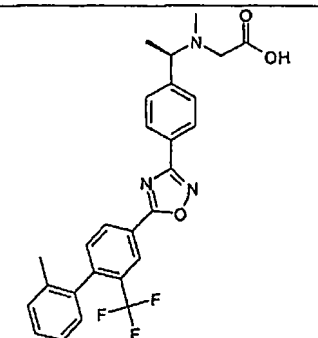
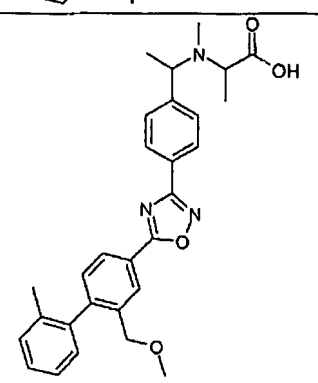
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
16		8.43E-09	1.23E-09	7.20E-07	---	---
17		2.10E-08	2.01E-09	2.25E-06	---	---
18		1.16E-07	1.03E-08	3.65E-06	---	---

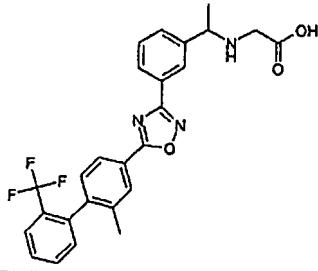
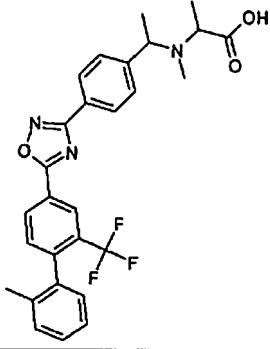
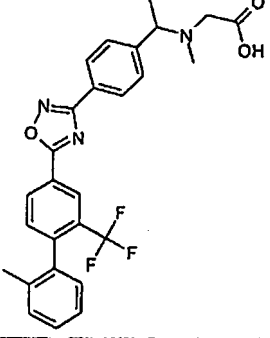
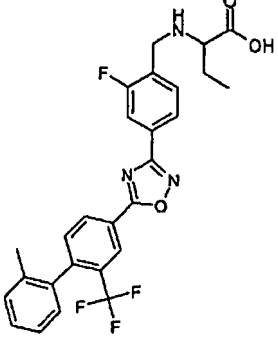
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
19		4.56E-08	3.98E-09	2.56E-06	---	---
20		7.57E-09	1.63E-09	2.27E-06	8.670E-10	6.830E-06
21		1.12E-08	2.19E-09	1.21E-06	---	---
22		6.51E-09	1.72E-09	4.70E-07	4.140E-10	5.980E-07

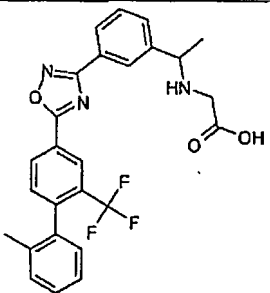
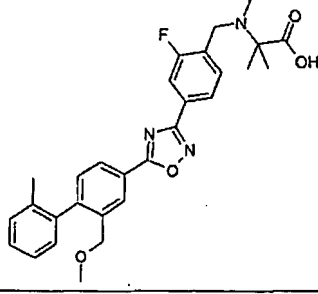
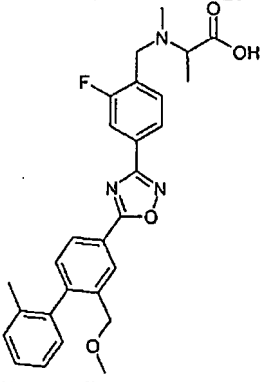
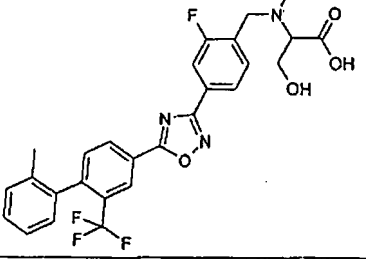
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
23		2.13E-08	1.71E-09	7.05E-06	---	---
24		8.94E-08	4.29E-09	---	---	---
25		2.81E-08	2.59E-09	> 2.000E-05	---	---

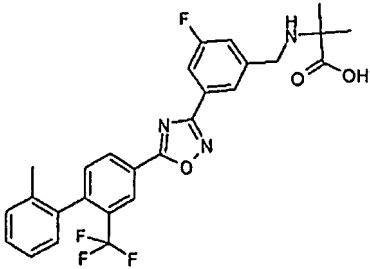
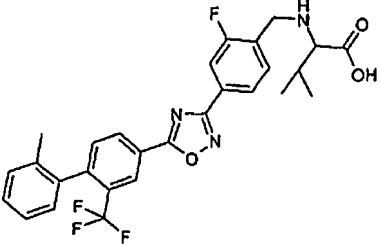
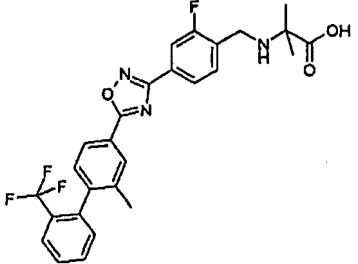
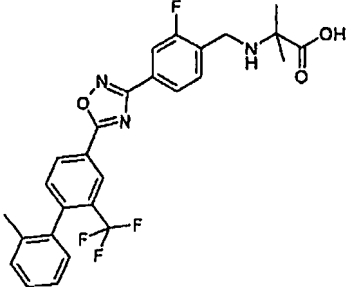
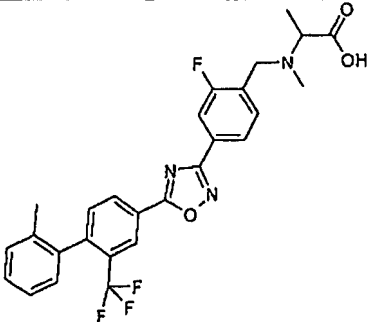
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
26		2.16E-08	2.24E-09	1.65E-06	—	---
27		7.84E-09	2.21E-09	1.33E-06	---	---
28		5.17E-06	1.38E-08		---	---
29		4.60E-08	5.95E-10	5.84E-08	---	---

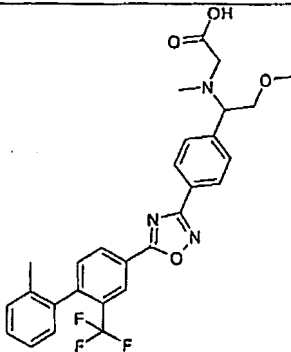
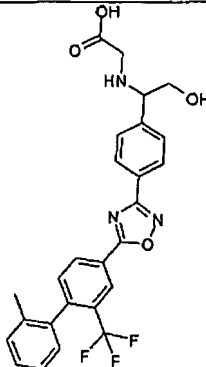
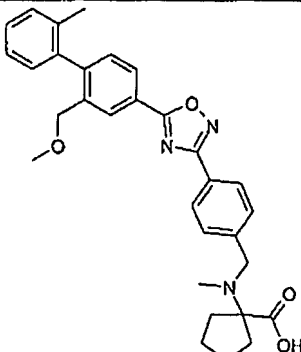
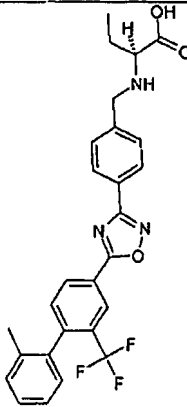
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
30		4.10E-07	1.43E-08	---	---	---
31		3.66E-08	5.32E-09	2.54E-06	---	---
32		7.58E-09	1.69E-09	4.33E-07	---	---
33		9.10E-08	5.77E-09	---	---	---

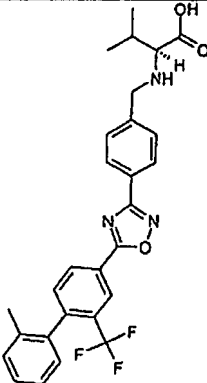
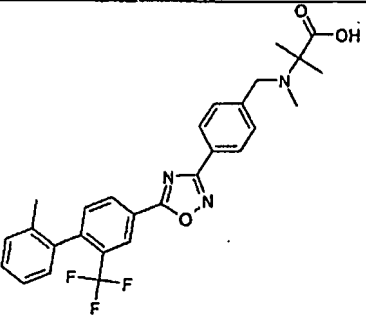
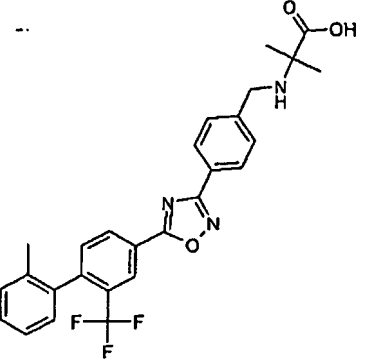
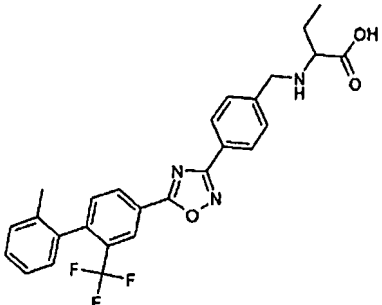
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
34		2.63E-08	4.47E-09	6.00E-06	---	---
35		2.11E-07	6.14E-09	---	---	---
36		3.36E-08	2.55E-09	7.93E-07	---	---
37		1.51E-08	1.44E-09	3.40E-06	---	---

		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
38		7.79E-08	2.84E-09	1.43E-06	---	---
39		2.09E-08	4.34E-09	3.18E-06	---	---
40		1.78E-08	2.17E-09	5.32E-07	---	---
41		1.28E-08	4.88E-09	8.72E-06	---	---

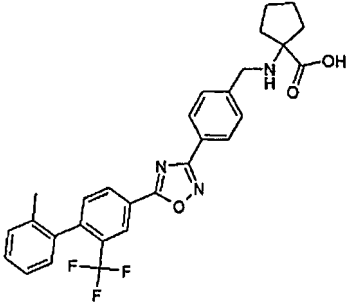
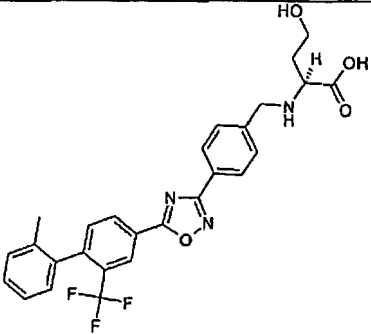
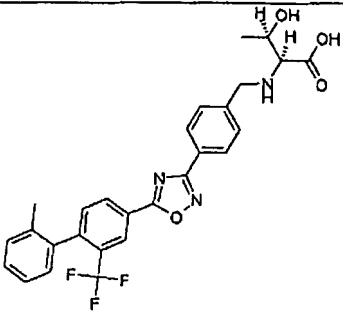
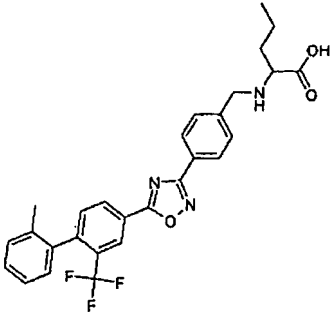
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
42		7.17E-09	1.02E-09	1.06E-07	---	---
43		2.41E-08	2.32E-09	8.40E-07	6.300E-10	3.150E-06
44		6.29E-09	1.58E-09	8.69E-07	---	---
45		3.08E-08	2.68E-09	4.36E-07	---	---

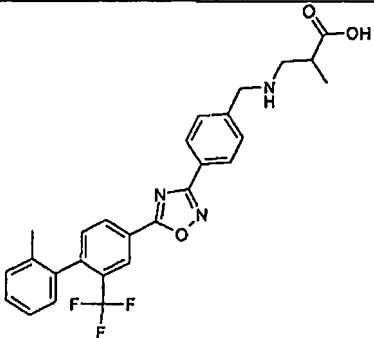
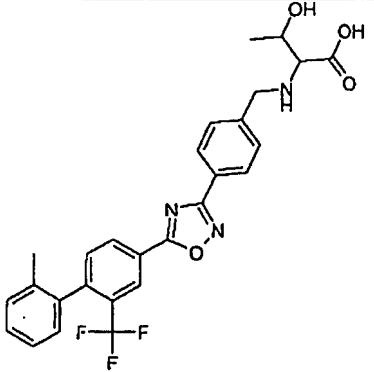
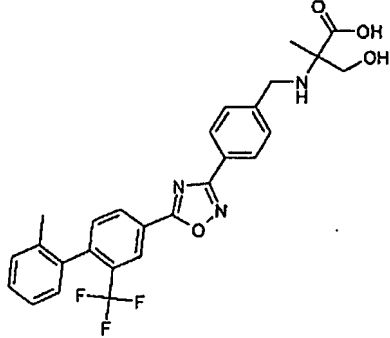
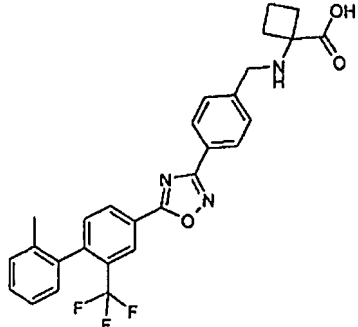
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
46		9.34E-09	7.94E-10	9.55E-08	---	---
47		3.91E-08	4.26E-09	1.95E-05	---	---
48		2.38E-08	4.68E-09	> 2.000E-05	---	---
49		1.38E-08	1.06E-09	9.71E-07	---	---
50		2.58E-08	3.02E-09	6.61E-07	---	---

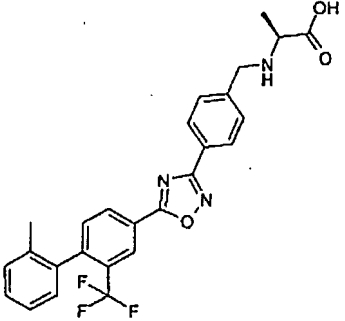
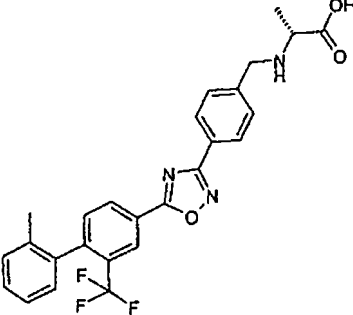
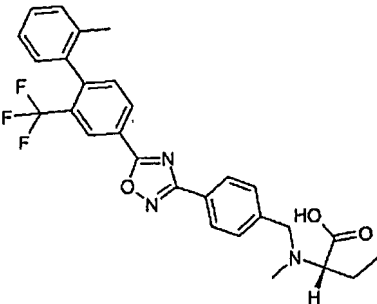
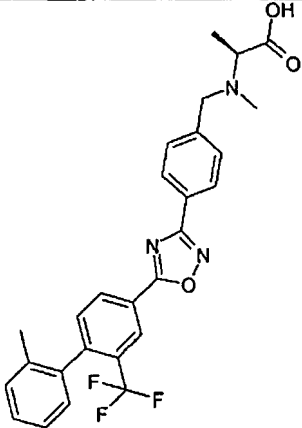
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
51		2.98E-08	7.52E-09	---	---	---
52		1.02E-08	3.76E-09	1.08E-06	---	---
53		4.22E-08	3.97E-09	3.64E-06	---	---
54		3.97E-08	7.95E-09	6.69E-06	---	---

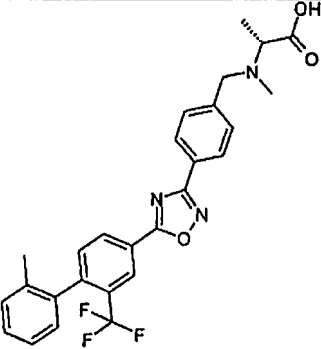
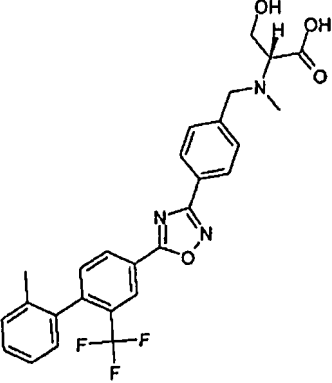
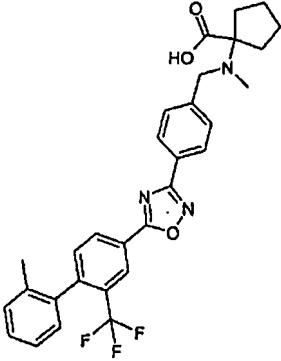
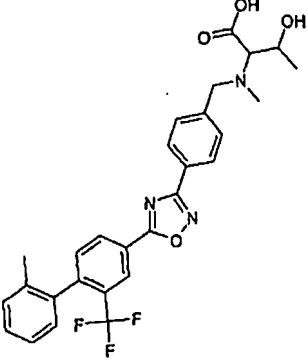
		S1P1 內化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
55		1.68E-08	2.20E-09	8.02E-07	---	---
56		5.78E-08	4.13E-09	8.54E-06	---	---
57		1.99E-08	5.69E-09	> 2.000E-05	—	---
58		4.87E-09	3.39E-09	5.22E-06	---	—

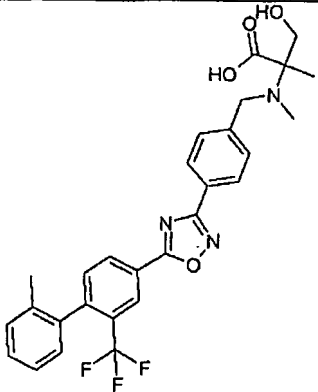
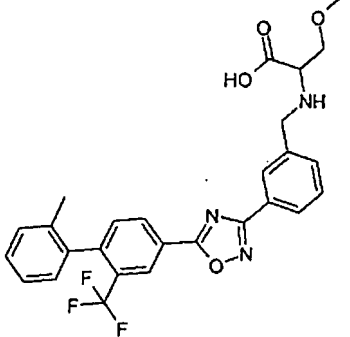
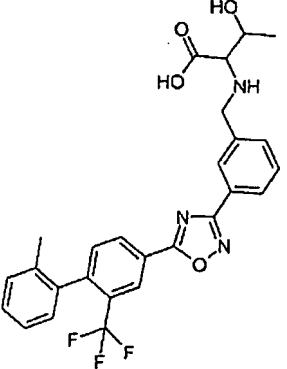
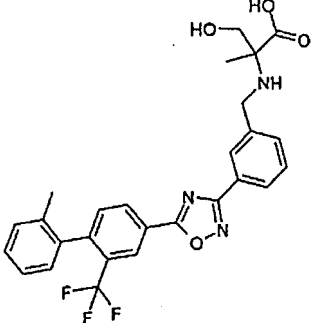


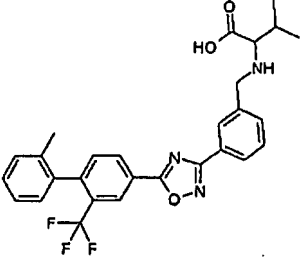
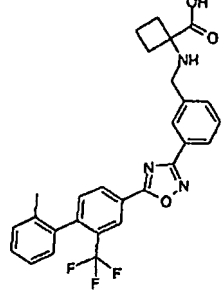
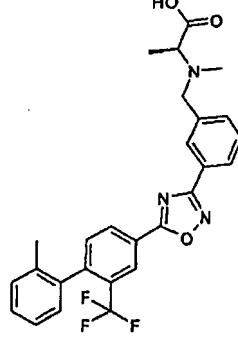
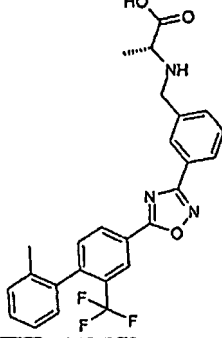
		S1P1 內化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
59		4.44E-08	6.83E-09	> 2.000E-05	---	---
60		2.42E-08	3.46E-09	1.03E-06	---	---
61		2.33E-08	4.27E-09	1.15E-06	---	---
62		7.33E-08	3.81E-09	---	---	---

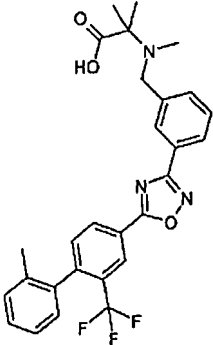
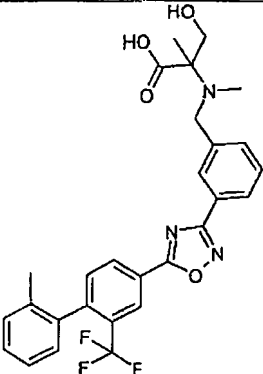
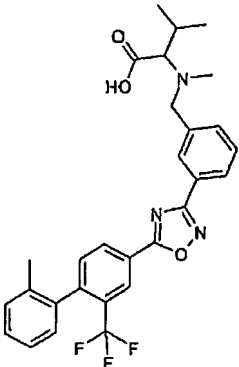
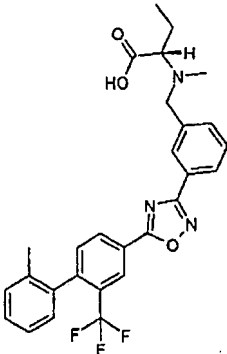
		S1P1 內化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
63		3.47E-09	1.15E-09	2.02E-07	---	---
64		4.59E-08	6.78E-09	1.99E-06	---	---
65		7.53E-09	4.82E-09	2.56E-06	---	---
66		2.76E-08	3.86E-09	9.31E-07	---	---

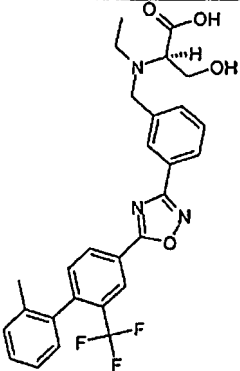
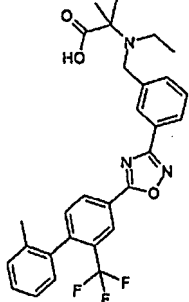
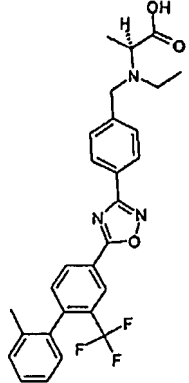
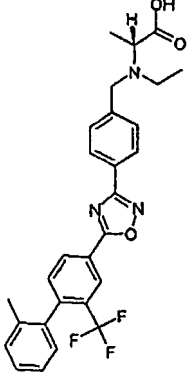
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
67		2.85E-08	3.45E-09	4.49E-06	---	---
68		2.05E-08	2.47E-09	7.57E-06	---	---
69		4.91E-08	5.20E-09	4.07E-06	---	---
70		1.88E-08	2.98E-09	7.53E-07	---	---

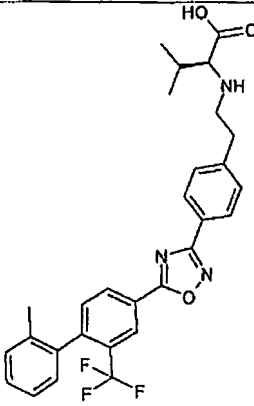
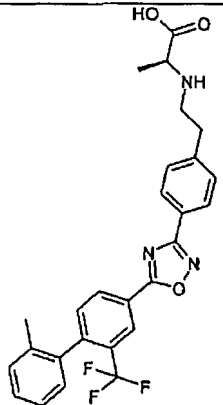
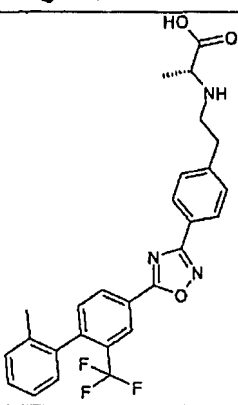
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
71		5.66E-09	2.00E-09	7.70E-07	---	7.010E-07
72		3.19E-08	3.94E-09	2.66E-06	---	---
73		2.98E-08	2.27E-09	5.42E-06	---	---
74		1.06E-07	8.53E-09	---	---	---

		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
75		3.02E-08	5.30E-09	2.30E-06	---	---
76		1.33E-07	1.50E-08	---	---	---
77		3.99E-08	5.47E-09	---	---	---
78		2.23E-08	2.16E-09	2.78E-07	---	---

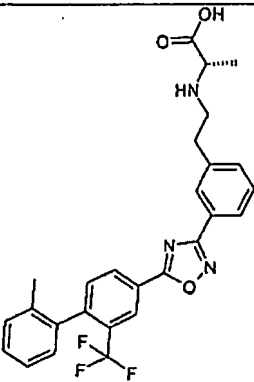
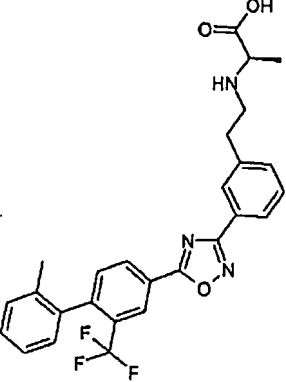
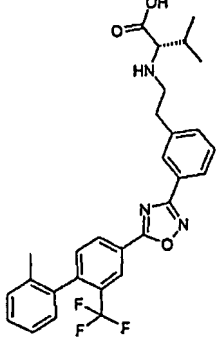
		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
79		1.51E-08	1.07E-09	2.67E-07	---	3.320E-08
80		1.22E-09	3.18E-10	3.51E-08	---	---
81		4.95E-08	1.72E-09	1.72E-07	---	---
82		2.51E-08	1.01E-09	1.17E-07	---	---

		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
83		7.55E-08	3.56E-09	---	---	---
84		8.46E-08	4.25E-09	---	---	---
85		4.79E-08	5.26E-09	7.93E-07	---	---
86		3.97E-08	5.88E-09	5.55E-07	---	---

		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
87		2.49E-08	2.29E-09	4.68E-07	---	---
88		6.97E-08	2.85E-09	---	---	---
89		3.22E-08	2.56E-09	2.03E-06	---	---
90		7.92E-09	2.48E-09	9.48E-07	---	---

		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
91		3.45E-08	8.12E-09	7.36E-06	---	---
92		2.95E-08	6.94E-09	1.24E-06	---	---
93		2.86E-08	1.22E-08	4.67E-06	---	---



		S1P1內化	S1P1結合	S1P3結合	S1P1結合	S1P3結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
94		2.91E-09	1.01E-09	7.40E-08	1.850E-10	---
95		4.25E-09	8.46E-10	1.12E-07	2.150E-10	---
96		3.73E-09	5.33E-10	1.78E-07	---	---

		S1P1 內化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
實施 例 編號	式	EC50	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (384孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)	Ki [M] (96孔 培養板)
97		---	---	---	7.800E-10	4.800E-07
98		---	---	---	6.200E-10	> 2.000E-05
99		---	---	---	8.850E-10	2.300E-06

—

由對紅血球及血小板進行計數來評估血液取樣之品質。

MOG 誘導之小鼠實驗性自體免疫腦脊髓炎 (EAE) 模型

藉由針對 MOG 免疫而在 9 週齡雌性小鼠 (C57BL/6, Elevage Janvier) 中誘導 EAE。小鼠經由腹膜內途徑接受百日咳毒素 (Alexis, 300 ng/小鼠, 於 200 μ l PBS 中) 且藉由背部皮下注射接受 100 μ l 含有 MOG35-55 肽 (NeoMPS, 200 μ g/小鼠)、結核分枝桿菌 (Mycobacterium Tuberculosis) (0.25 mg/小鼠) 於完全弗氏佐劑 (Complete Freund's Adjuvant) (DIFCO) 中之乳液。兩天後, 再經由腹膜內途徑注射百日咳毒素 (Alexis, 300 ng/小鼠, 於 200 μ l PBS 中)。EAE 誘導後, 每天對小鼠稱重, 且使用評估麻痺 (尾巴、後肢及前肢)、失禁及死亡之 15 點臨床量表來定量神經學損傷。

藥物動力學資料：

實施例 31 之化合物 2-({2-氟-4-[5-(2'-甲基-2-三氟甲基-聯苯-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲基}-甲基-胺基)-2-甲基-丙酸之藥物動力學性質如下：

小鼠在 48 小時之淋巴球減少症%	67+/-6
淋巴球減少症之 PK 參數 (小鼠)	PK-PD (30 mpk)
血漿 AUC _∞ (h*ng/ml)	74978
C _{max} (ng/ml)	7423
T _{max} (小時)	2
T _{1/2} (小時)	6.3
Cl/F (L/kg/h)	0.4
腦/血漿比率：AUCZ (h*ng/ml)	3.5
淋巴結/血漿比率：24 小時/48 小時	2.5/2.7

臨床得分

-1- 尾巴

- 得分=0 正常小鼠在運動時保持其尾巴豎直。
- 得分=1 若尾端軟垂而傾向於落下。
- 得分=2 若尾巴完全軟垂且拖在工作台上。

-2- 後肢

- 得分=0 正常小鼠剛健有力地行走而不會拖動爪子。
- 得分=1 以下測試中任一者為陽性：
 - a- 翻轉測試：將尾巴保持在拇指與食指之間，同時翻轉動物使其背部著地並觀察其恢復常態所需之時間。健康小鼠將立即自己翻轉。延遲表明後肢虛弱。

-b- 將小鼠置於鐵絲籠頂部並觀察其自一側橫越至另一側。若一隻或兩隻後肢頻繁在柵間滑動，則認為存在部分麻痺。

- 得分=2 兩個先前測試均為陽性。
- 得分=3 一隻或兩隻後肢顯示麻痺跡象但保留一些運動；例如動物可抓住並抓牢鐵絲籠頂部下側持續較短時間然後放開。
- 得分=4 當兩隻後腿均麻痺且小鼠在運動時拖動後腿時。

-3- 前肢：

- 得分=0 正常小鼠積極使用其前爪抓握及行走並保持其頭部豎直。
- 得分=1 可行走但由於一隻或兩隻爪子虛弱而較為

困難，例如，當小鼠難以抓住鐵絲頂籠之下側時，認為前爪虛弱。虛弱之另一跡象為頭部下垂。

- 得分=2 當一隻前肢麻痺時（不能抓握且小鼠圍繞該麻痺前肢轉動）。此時頭部亦損失許多肌張力。

- 得分=3 小鼠不能運動，且無法獲取食物及水。

-4- 膀胱：

得分=0 正常小鼠完全控制其膀胱。

得分=1 當小鼠下體經尿液浸濕時，認為小鼠失禁。

-5- 死亡：

得分=15

藉由所有上述類目相加來確定各動物之最終得分。活動物之最高得分為 10。

在第 12 天（首批麻痺跡象），根據臨床得分及體重損失將小鼠分在各實驗組（n=10）中。在第 14 天開始半治療性處理。

實施例 106：製備醫藥調配物

調配物 1-錠劑：將呈乾粉形式之式（I）化合物與無水明膠黏合劑以約 1:2 重量比混合。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在製錠機中將混合物成形為 240 至 270 mg 錠劑（每個錠劑 80 至 90 mg 本發明活性化合物）。

調配物 2-膠囊：將呈乾粉形式之式（I）化合物與澱粉稀釋劑以約 1:1 重量比混合。將混合物填充於 250 mg 膠囊中（每個膠囊 125 mg 本發明活性化合物）。

調配物 3-液體：摻合式（I）化合物（1250 mg）、蔗糖

(1.75 g) 及三仙膠 (4 mg)，穿過 10 號篩目 U.S. 篩網，接著與先前製備之微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉 (11:89, 50 mg) 之水溶液混合。用水稀釋苯甲酸鈉 (10 mg)、調味劑及著色劑，且在攪拌下添加。接著添加足夠水以產生 5 mL 之總體積。

調配物 4-錠劑：將呈乾粉形式之式 (I) 化合物與無水明膠黏合劑以約 1:2 重量比混合。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在製錠機中使混合物成形為 450 至 900 mg 錠劑 (150 至 300 mg 本發明活性化合物)。

調配物 5-注射液：將式 (I) 化合物溶解於緩衝無菌鹽水可注射水性介質中，達到約 5 mg/mL 之濃度。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：102122179

※申請日：100.7.1

※IPC 分類：

A61K 31/4245 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

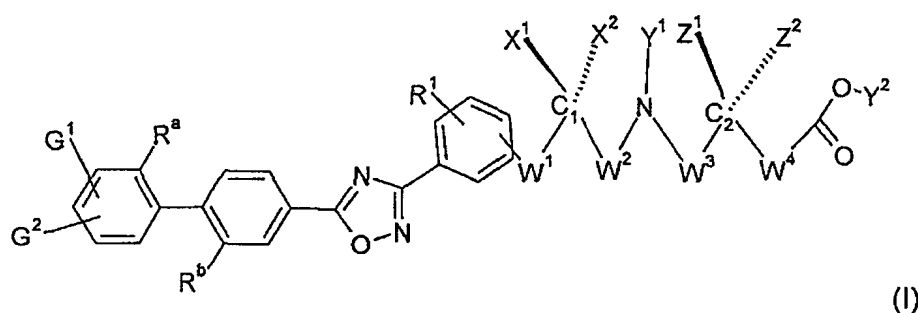
一、發明名稱：(中文/英文)

經取代噁二唑衍生物

Substituted Oxadiazole Derivatives

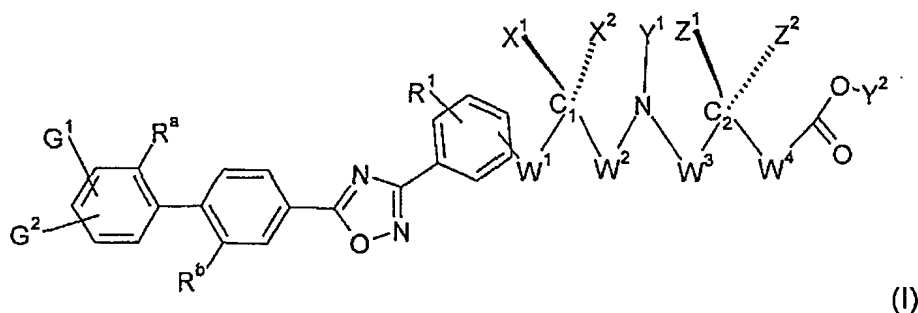
二、中文發明摘要：

本發明提供作為選擇性 S1P1 抑制劑之式 (I) 化合物，
以及其用於治療多發性硬化症及其他疾病之用途。



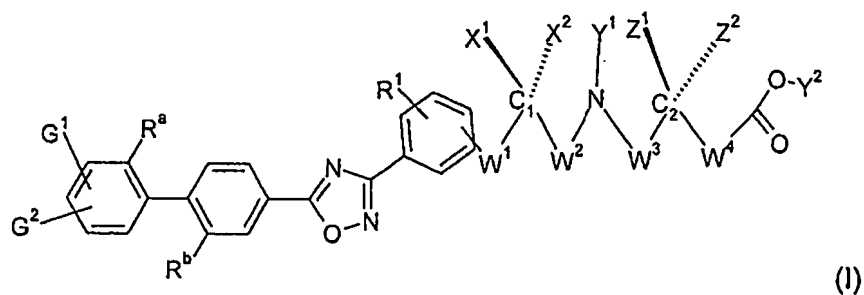
三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds of Formula (I), as selective S1P1 inhibitors, as well as their use for treating multiple sclerosis and other diseases.



七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 之噁二唑衍生物，



其中：

R^1 表示 H、鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、CN 或 NO_2 、OH、A、OA；

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 彼此獨立地表示 H 或 A，其中 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 中之至少一者為 A；

X^1 、 X^2 可與 C_1 一起形成 3 至 8 員環；

Z^1 、 Z^2 可與 C_2 一起形成 4 至 5 員環；

Y^1 、 Y^2 彼此獨立地表示 H、A 或葡萄糖醛酸苷；

W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 彼此獨立地表示 $-CH_2-$ 基團或單鍵；

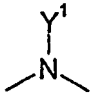
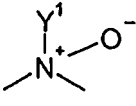
R^a 表示鹵素或具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素置換；

R^b 表示鹵素、具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 置換；

G^1 、 G^2 彼此獨立地表示 H、鹵素、A；

A 表示具有 1 至 6 個碳原子、較佳 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素、 OCH_3 、OH 置換；

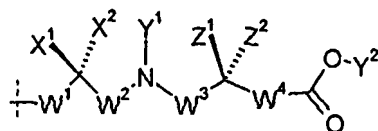
C_1 、 C_2 為碳原子；

及其基團  經氧化成  之氧化形式、醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異構體、鹽、對映異構體、非對映異構體，包括其所有比率之混合物。

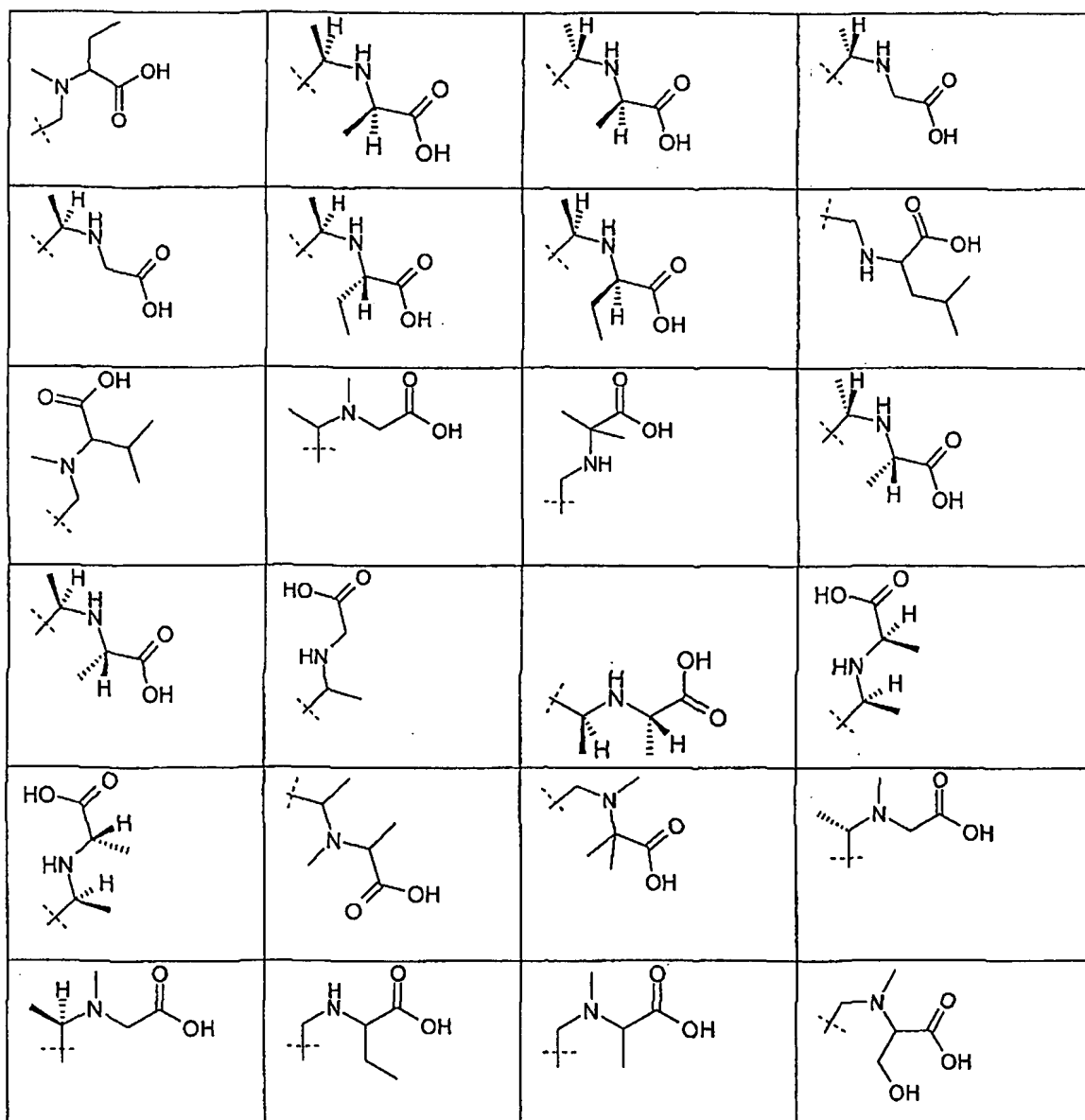
2.如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中 X^1 及 Z^1 均為 H 且其中 X^2 及 Z^2 表示 A，及/或 X^2 及 Z^2 均為 H 且其中 X^1 及 Z^1 表示 A。

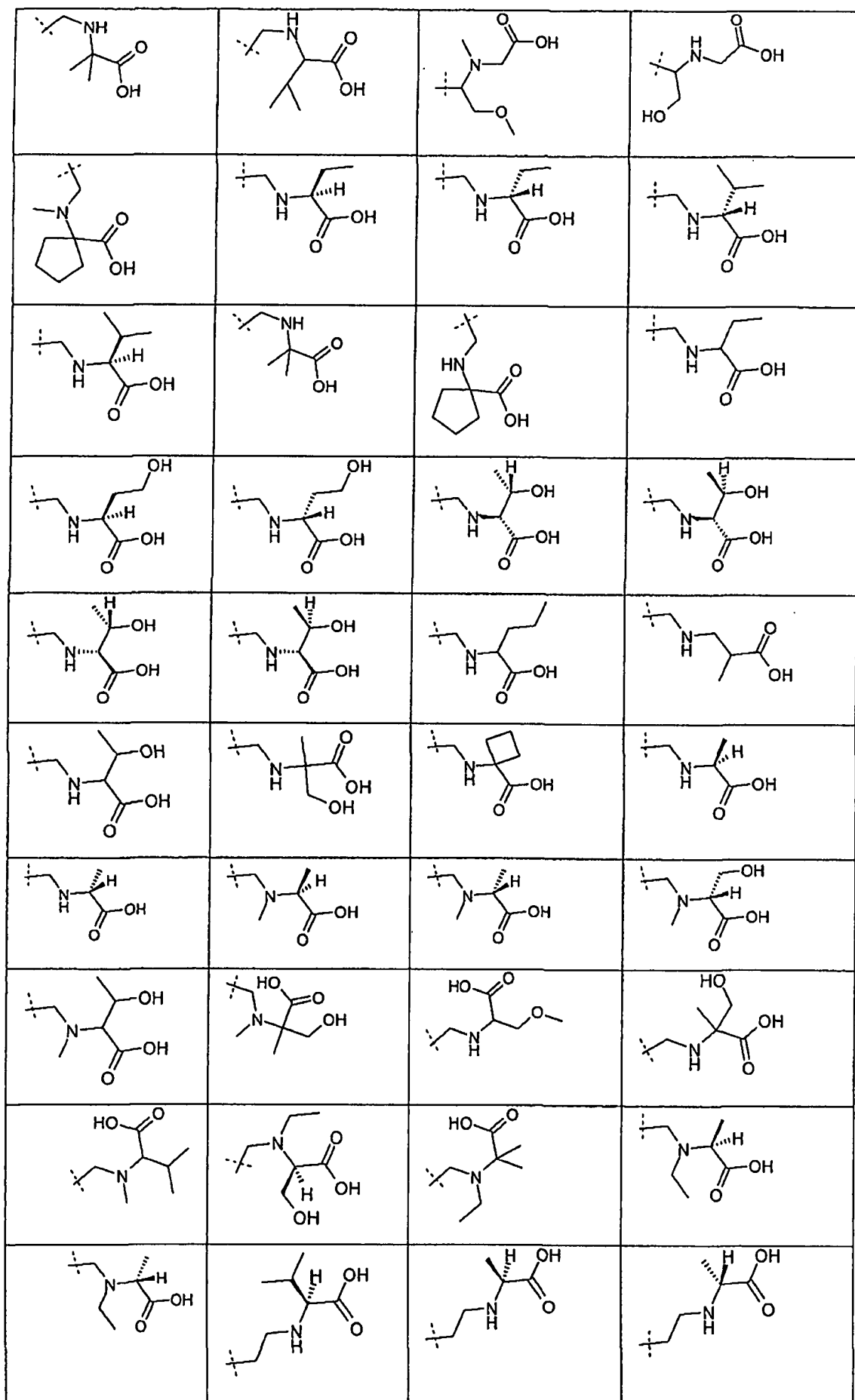
3.如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中 X^1 及 Z^2 均為 H 且其中 X^2 及 Z^1 表示 A，及/或 X^2 及 Z^1 均為 H 且其中 X^1 及 Z^2 表示 A。

4.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項之式 (I) 化合物，其中基團



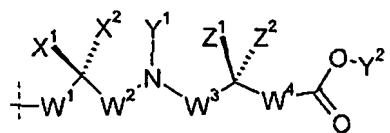
表示以下基團之一：





5.如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中該基團 R^a 係選自鹵素、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 。

6.如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中該基團



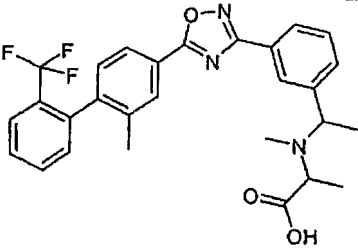
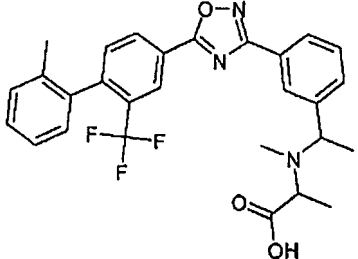
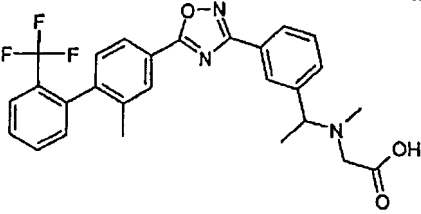
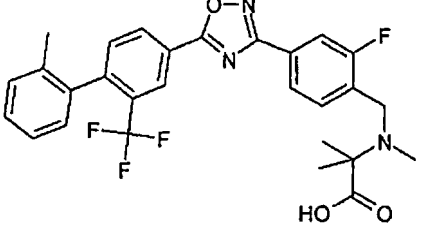
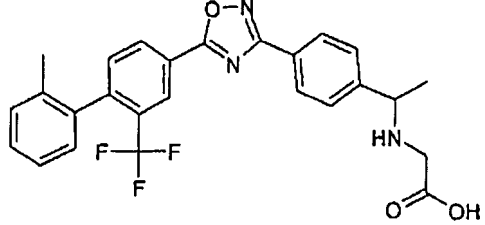
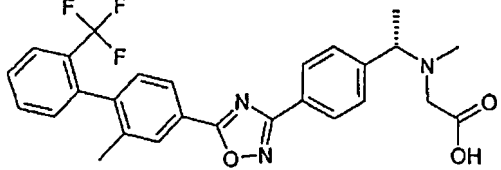
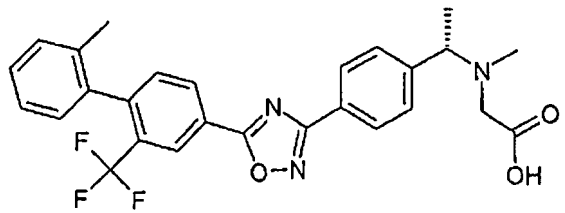
如申請專利範圍第 4 項中所定義且 R^a 係選自基團鹵素、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 。

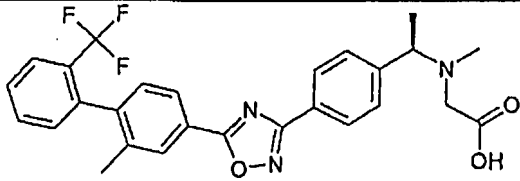
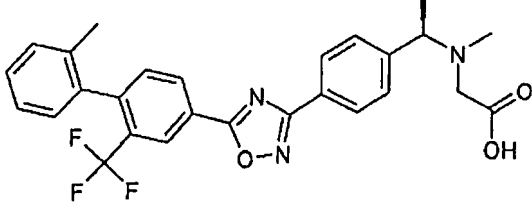
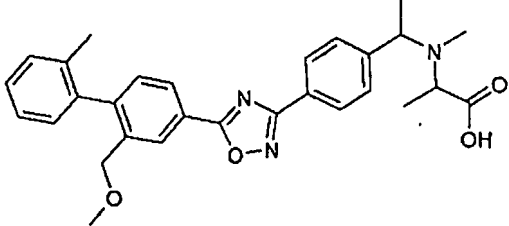
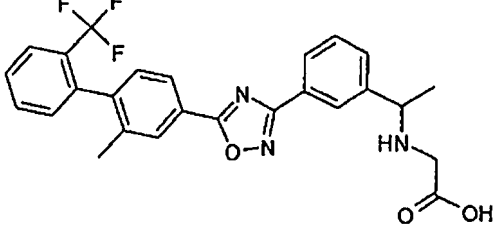
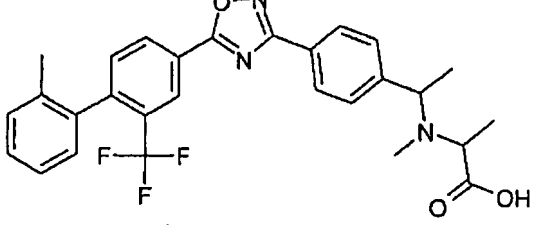
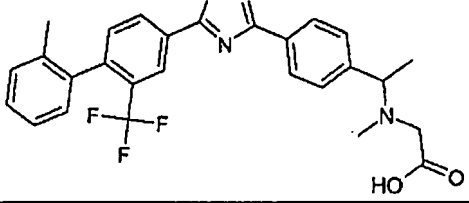
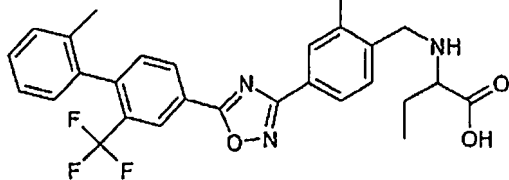
7.如申請專利範圍第 1 項至第 6 項之式 (I) 化合物，其屬於以下群組 1 至 96：

實施例 編號	式
1	
2	
3	

實施例 編號	式
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

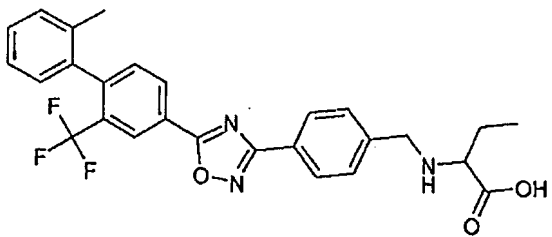
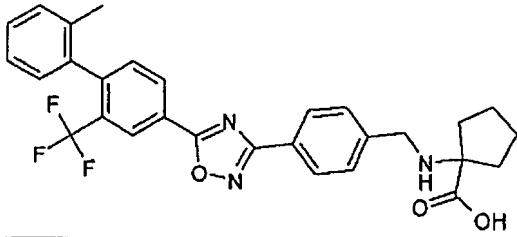
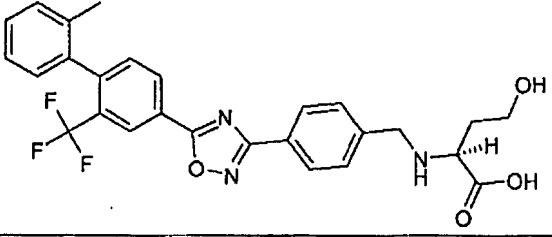
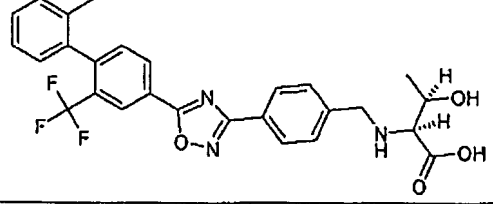
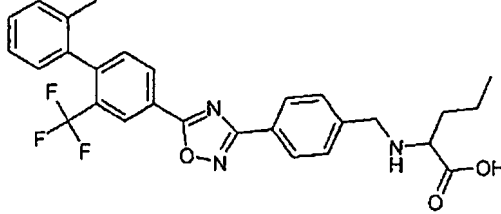
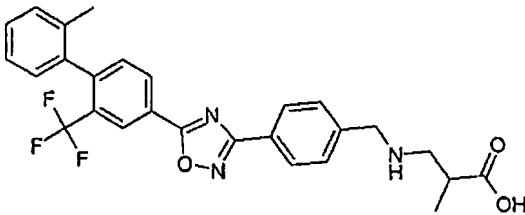
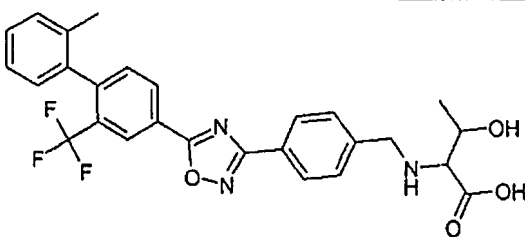
實施例 編號	式
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

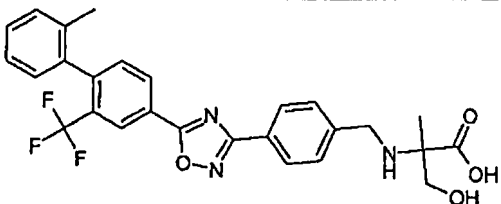
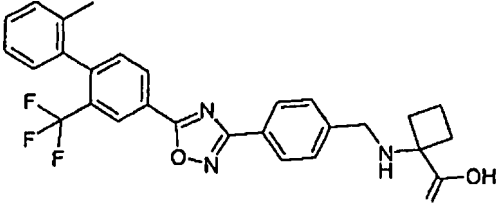
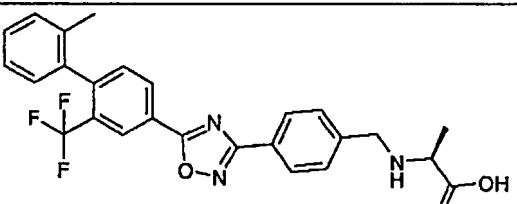
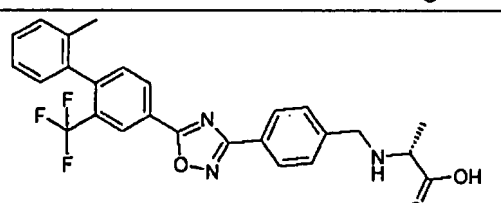
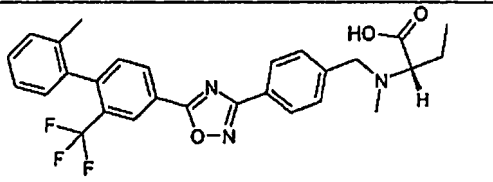
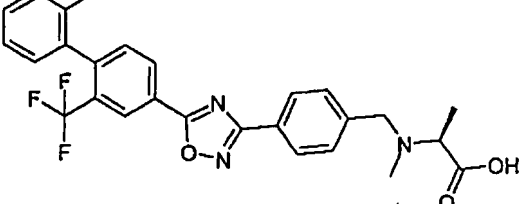
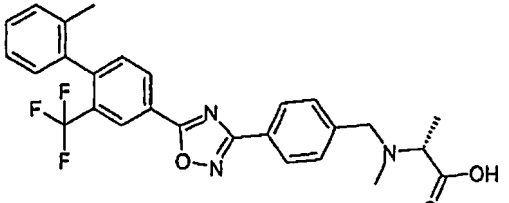
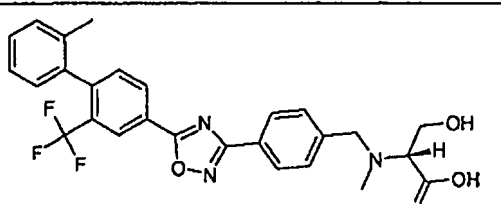
實施例 編號	式
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

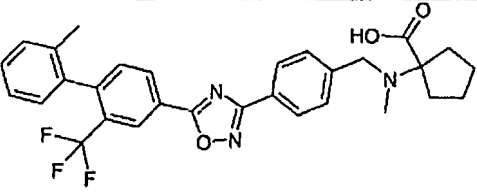
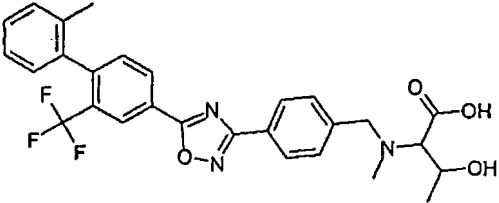
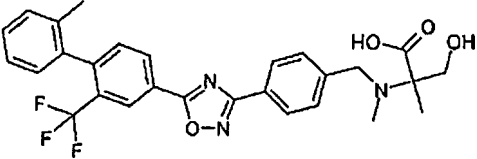
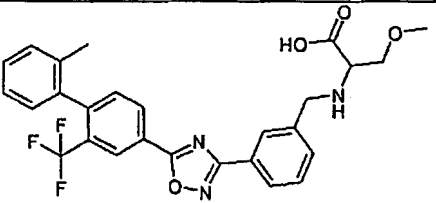
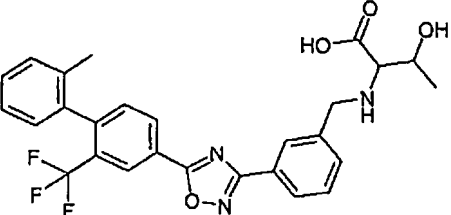
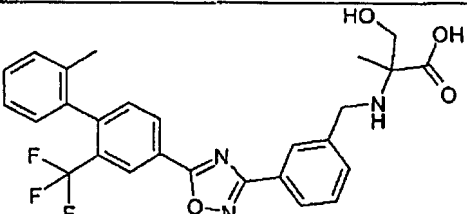
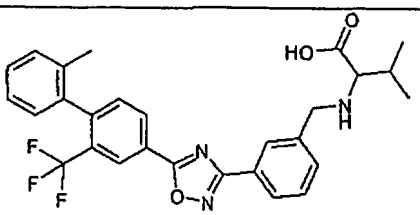
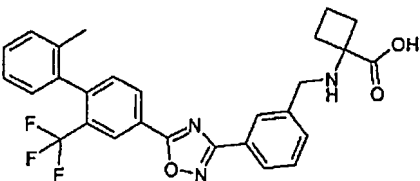
實施例 編號	式
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

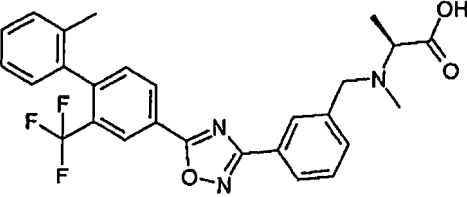
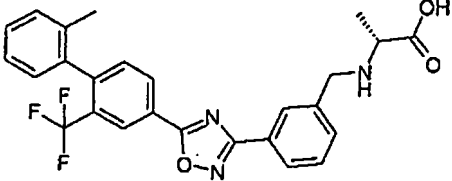
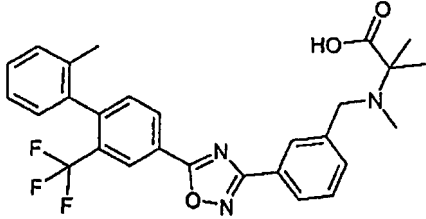
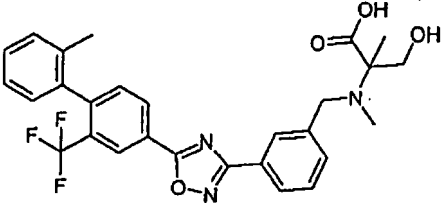
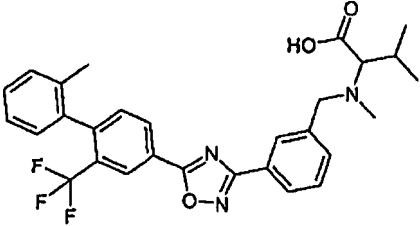
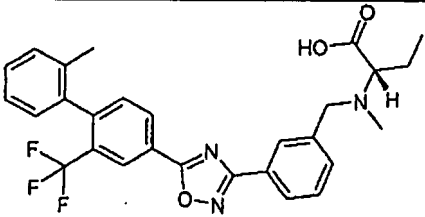
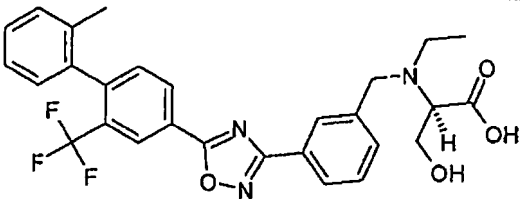
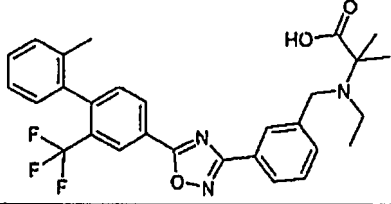
實施例 編號	式
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

實施例 編號	式
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

實施例 編號	式
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

實施例 編號	式
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

實施例 編號	式
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

實施例 編號	式
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

實施例 編號	式
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

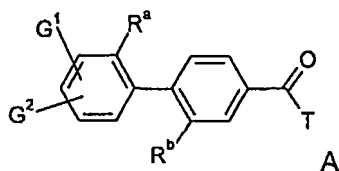
實施例 編號	式
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
M1	
M2	

及其醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異

構體、鹽及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

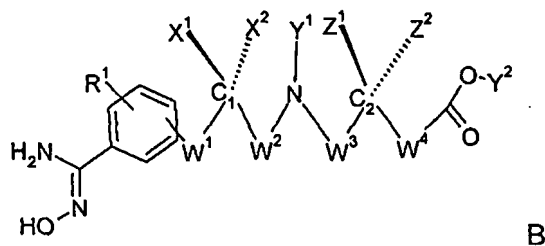
8.一種用於製備如申請專利範圍第1項至第7項中之一或多項之式(I)化合物及其鹽的方法，該方法之特徵在於：

使式A之化合物



其中 G_1 、 G_2 、 R^a 及 R^b 具有如申請專利範圍第1項中所給出之含義，且 T 為 OH 或離去基，其中 T 為 OH ，

與式B之化合物或其非對映異構混合物及/或對映異構混合物：



其中 R^1 、 W_1 至 W_4 、 C_1 、 C_2 、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 及 Z_2 具有如申請專利範圍第1項中所給出之含義，

在適合鹼存在下反應，或在 T 為 OH 之情況下，在適合縮合試劑存在下反應，且使所得產物環化，並且視情況將式(I)之鹼或酸轉化成其鹽或其任何醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異構體、對映異構體、非對映異構體之一，包括其所有比率之混合物，

及視情況分離所得產物混合物。

9.一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第1項至第6項中之一或多項之化合物及/或其醫藥學上可用之衍生物、互變異構體、鹽、溶劑合物及立體異構體，包括

其所有比率之混合物，及視情況選用之賦形劑及/或佐劑。

10.一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第1項至第6項及第9項中一或多項之化合物及/或其醫藥學上可用之衍生物、互變異構體、鹽、溶劑合物及立體異構體，包括其所有比率之混合物，及至少一種其他活性成分。

11.一種集合 (set) (套組 (kit))，其係由具有以下各物之獨立包裝組成：

(a) 有效量之如申請專利範圍第1項至第6項、第9項及第10項中一或多項之化合物及/或其醫藥學上可用之衍生物、互變異構體、鹽、溶劑合物及立體異構體，包括其所有比率之混合物；及

(b) 有效量之另一藥物活性成分。

12.一種用於製備供治療及/或預防神經鞘胺醇 1-磷酸酯相關病症之藥物的如申請專利範圍第1項至第6項中一或多項之化合物及其醫藥學上可用之衍生物、鹽、互變異構體、溶劑合物及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

13.如申請專利範圍第12項之化合物，其中該神經鞘胺醇 1-磷酸酯-(1)相關病症為與過度活性免疫反應相關之自體免疫病症或病狀。

14.一種用於製備供治療及/或預防免疫調節異常之藥物的如申請專利範圍第1項至第6項中一或多項之化合物及其醫藥學上可用之衍生物、鹽、互變異構體、溶劑合物及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該免疫調節異常為選自由以下組成之群的自體免疫疾病或慢性發炎性疾病：全身性紅斑狼瘡、慢性類風濕性關節炎、發炎性腸病、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症（ALS）、動脈硬化、動脈粥樣硬化、硬皮病、自體免疫肝炎。

八、圖式：

（無）

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該免疫調節異常為選自由以下組成之群的自體免疫疾病或慢性發炎性疾病：全身性紅斑狼瘡、慢性類風濕性關節炎、發炎性腸病、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症（ALS）、動脈硬化、動脈粥樣硬化、硬皮病、自體免疫肝炎。

八、圖式：

（無）

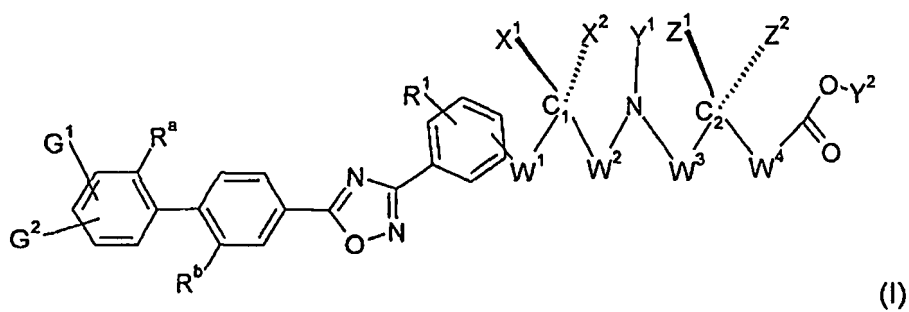
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

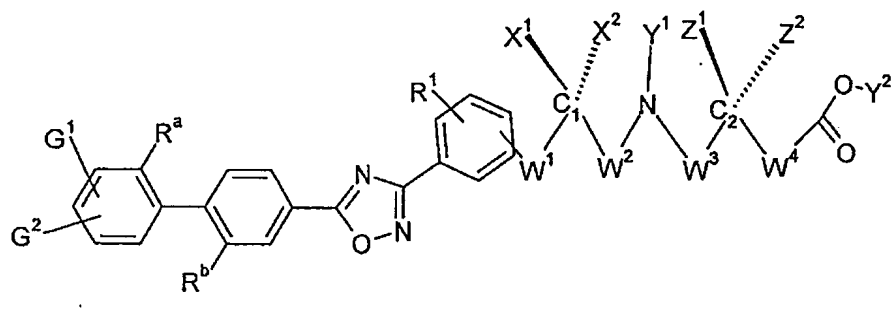
本發明係關於手性噁二唑、其作為藥物之用途及其用於治療多發性硬化症及其他疾病之用途。

【先前技術】

專利申請案 WO2010/112461 及 2009/043889 係與本發明申請標的相關。該等申請案係以全文引用方式併入本文。

【發明內容】

詳言之，本發明係關於式 (I) 化合物：



其中

R^1 表示 H、鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、CN 或 NO_2 、OH、A、OA；

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 彼此獨立地表示 H 或 A，其中 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 中之至少一者為 A；

X^1 、 X^2 可與 C_1 一起形成 3 至 8 員環；

Z^1 、 Z^2 可與 C_2 一起形成 4 至 5 員環；

Y^1 、 Y^2 彼此獨立地表示 H、A 或葡萄糖醛酸苷；

W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 彼此獨立地表示 $-CH_2-$ 基團或單鍵；

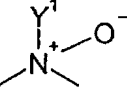
R^a 表示鹵素或具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素置換；

R^b 表示鹵素、具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 置換；

G^1 、 G^2 彼此獨立地表示 H、鹵素、A；

A 表示具有 1 至 6 個碳原子、較佳 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中 1 至 3 個 H 原子可經鹵素、 OCH_3 、OH 置換；

C_1 、 C_2 為碳原子；

及其基團  經氧化成  之氧化形式、醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異構體、鹽、對映異構體、非對映異構體，包括其所有比率之混合物。

【實施方式】

在另一具體實例中， C_1 或 C_2 均不為手性。換言之， X^1 與 X^2 相同且 Z^1 與 Z^2 相同。

在另一具體實例中， C_1 及 C_2 中之至少一者為手性中心。 X^1 與 X^2 及/或 Z^1 與 Z^2 不相同。

在一特定具體實例中，本發明提供呈一種非對映異構體形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (R)，或其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (S)，或其所有比率之混合物。

在另一特定具體實例中，本發明提供呈一種非對映異構體形式之式 (I) 化合物，其中 C_1 為 (S) 且 C_2 為 (R)，或其中 C_1 為 (R) 且 C_2 為 (S)，或其所有比率之混合物。