

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03819267.5

C07C233/29

C07C233/87

C07C235/42

C07C235/52

C07C235/60

C07C235/66

C07D217/16

[43] 公开日 2005 年 11 月 30 日

[11] 公开号 CN 1703395A

[22] 申请日 2003.8.8 [21] 申请号 03819267.5

[30] 优先权

[32] 2002.8.9 [33] US [31] 60/402,272

[86] 国际申请 PCT/US2003/025045 2003.8.8

[87] 国际公布 WO2004/014844 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.8

[71] 申请人 特兰斯泰克制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 阿德南·M·M·姆加利

罗布·安德鲁斯 郭晓川

丹尼尔·彼得·克里斯滕

杰维·雷迪·戈希姆库拉 黄国响

罗伯特·勒特莱因 撒米尔·佳金

特瑞普拉·雅拉玛素

克里斯托弗·贝梅

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 樊卫民 郭国清

C07D217/22 A61K 31/33 A61K 31/198

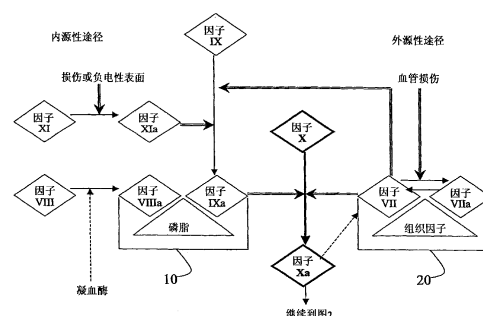
A61P 7/02

权利要求书 28 页 说明书 297 页 附图 2 页

[54] 发明名称 芳基和杂芳基化合物以及调节凝血的方法

[57] 摘要

本发明提供了某些化合物、其制备方法、包括该化合物的药物组合物、以及它们治疗人或动物疾病的用途。本发明的化合物可用作因子 IX 的拮抗药，或更优选地，用作因子 IX 的部分拮抗药，因此可以用于抑制血液凝固的内源性途径。该化合物可用于各种应用，包括处理、治疗和/或控制部分地由利用因子 IX 的内源性凝血途径引起的疾病。这些疾病或病状包括：脑卒中、心肌梗死、动脉瘤外科手术、和与手术过程、长分娩期、和获得性或遗传性促凝血状态有关的深静脉血栓。



1. 如式(I)的化合物:



10 其中

c 等于 0、1 或 2; 其中值 0、1 和 2 包括直接键、-CH₂-和-CH₂-CH₂-, 任选地被取代基取代 1 至 4 次, 其中所述的一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团, 包括: -烷基、-芳基、-亚烷基-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-O-烷基、-O-芳基、或-羟基;

15

G 包括: -氢、-CO₂R₁、-CH₂OR₁、-C(O)R₁、-C(R₁)=N-O-R₂、或酸式电子等排体; 其中 R₁ 和 R₂ 独立地包括: -氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基;

20

V 包括: -(CH₂)_b-O-(CH₂)_a-、-(CH₂)_b-N(R₇)-(CH₂)_a-、-(CH₂)_b-O-、-(CH₂)_b-N(R₇)、-(CH₂)_a-、或直接键, 其中 a 等于 0、1 或 2, b 等于 1 或 2, 并且 R₇ 包括: -氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基;

其中

25

V 的亚烷基任选地被取代基取代 1 至 4 次, 其中所述的一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团, 包括: -烷基、-芳基、-亚烷基-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-O-烷基、-O-芳基、或-羟基;

X 包括：-N(R₈)-、-CON(R₈)-、-N(R₈)CO-、-N(R₈)CON(R₉)-、
-OC(O)N(R₈)-、-SO₂N(R₈)-、或-N(R₈)SO₂N(R₉)-；

其中

5 R₈ 和 R₉ 独立地包括：-氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基
-芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-亚烷基-环亚烷基-C(O)-亚烷基-芳基、-
亚烷基-亚杂环基-C(O)-亚烷基-芳基、-亚烷基-C(H)(R₁₀)(R₁₁)、或-亚烷
基-N-(R₁₀)(R₁₁)，

其中

10 R₁₀ 包括 H、烷基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、芳基、或杂芳
基，和

R₁₁ 包括 H、-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-芳基、-杂
芳基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-O-亚烷基-芳基、-C(O)-O-亚烷基-杂芳基、
-C(O)-烷基、-C(O)-亚烷基-芳基、-C(O)-亚烷基-杂芳基、-S(O)₂-烷基、
-S(O)₂-芳基、-S(O)₂-杂芳基、-S(O)₂-亚烷基-芳基、-S(O)₂-亚烷基-杂芳
15 基、-S(O)₂-NH-烷基、-S(O)₂-NH-亚烷基-芳基、-S(O)₂-NH-亚烷基-杂芳
基、-S(O)₂-NH-芳基、或-S(O)₂-NH-杂芳基；

R₁₀ 和 R₁₁ 可以结合在一起形成一个具有式(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n的环，
该环与 R₁₀ 和 R₁₁ 所连接的氮原子或碳原子相结合，其中 m 和 n 独立地
为 1、2、3 或 4；Z 独立地包括-CH₂-、-C(O)-、-O-、-N(H)-、-S-、-S(O)-、
20 -S(O₂)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHC(O)N(H)-、-NH(SO₂)-、-S(O₂)N(H)-、
-(O)CO-、-NHS(O₂)NH-、-OC(O)-、-N(R₁₂)-、-N(C(O)R₁₂)-、
-N(C(O)NHR₁₂)-、-N(S(O₂)NHR₁₂)-、-N(SO₂R₁₂)-、或-N(C(O)OR₁₂)-；
其中 R₁₂ 包括氢、芳基、烷基、或亚烷基-芳基；或

25 R₁₀ 和 R₁₁ 可以与它们所连接的氮原子或碳原子结合在一起，形成
杂环或环芳环；

Ar₁ 包括任选地被取代 1 至 7 次的芳基、杂芳基、稠合环烷基芳基、
稠合环烷基杂芳基、稠合杂环基芳基、或稠合杂环基杂芳基，其中取
代基独立地包括：

30 a) -氟；

- b) -氯;
c) -溴;
d) -碘;
e) -氰基;
5 f) -硝基;
g) -全氟烷基;
h) -D₁-R₁₃;
i) -烷基;
j) -芳基;
10 k) -杂芳基;
l) -杂环基;
m) -环烷基;
n) -亚烷基-芳基;
o) -亚烷基-杂芳基;
15 p) -亚烷基-亚芳基-D₁-R₁₃;
q) -亚烷基-杂亚芳基-D₁-R₁₃;
r) -亚烷基-亚芳基-芳基;
s) -亚烷基-杂亚芳基-芳基;
t) -亚烷基-亚芳基-杂芳基;
20 u) -亚烷基-亚芳基-亚芳基-D₁-R₁₃;
v) -亚烷基-亚芳基-烷基;
w) -亚烷基-杂亚芳基-烷基;
x) -亚芳基-烷基;
y) -亚芳基-环烷基;
25 z) -杂亚芳基-烷基;
aa) -亚芳基-亚芳基-烷基;
bb) -D₁-烷基;
cc) -D₁-芳基;
dd) -D₁-杂芳基;
30 ee) -D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;

- ff) -D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
gg) -D₁-亚烷基-杂芳基;
hh) -D₁-亚烷基-芳基;
ii) -D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄;
5 jj) -D₁-亚烷基-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
kk) -D₁-亚芳基-烷基;
ll) -D₁-杂亚芳基-烷基;
mm) -D₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
nn) -D₁-亚烷基-杂亚芳基-芳基;
10 oo) -D₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
pp) -D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
qq) -D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
ss) -亚烷基-D₁-亚烷基-芳基;
tt) -亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄;
15 uu) -亚芳基-D₁-烷基;
vv) -亚芳基-D₁-环烷基;
ww) -亚芳基-D₁-杂环基;
xx) -亚烷基-D₁-芳基;
yy) -亚烷基-D₁-杂芳基;
20 zz) -亚烷基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;
aaa) -亚烷基-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
bbb) -亚烷基-D₁-杂芳基;
ccc) -亚烷基-D₁-环烷基;
ddd) -亚烷基-D₁-杂环基;
25 eee) -亚烷基-D₁-亚芳基-烷基;
fff) -亚烷基-D₁-杂亚芳基-烷基;
ggg) -亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
hhh) -亚烷基-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
iii) -亚烷基-D₁-烷基;
30 jjj) -亚烷基-D₁-R₁₃;

kkk) -亚芳基- D_1 - R_{13} ;

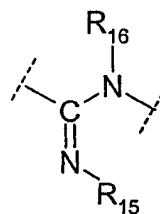
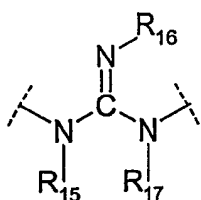
lll) -杂亚芳基- D_1 - R_{13} ; 或

mmm) -氢;

其中

5 D_1 包括: - CH_2 -、-亚烷基-、-亚烯基-、-亚烷基-S-、-S-亚烷基-、-亚烷基-O-、-O-亚烷基-、-亚烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-亚烷基-、-O-、-N(R_{15})-、-C(O)-、-CON(R_{15})-、-N(R_{15})C(O)-、-N(R_{15})CON(R_{16})-、-N(R_{15})C(O)O-、-OC(O)N(R_{15})-、-N(R_{15})SO₂-、-SO₂N(R_{15})-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、-N(R_{15})SO₂N(R_{16})-,

10



15

, 或

, 和

其中 R_{13} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 独立地包括: -氢、-烷基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-杂亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚烷基-杂亚芳基-烷基;

20

D_2 包括: - CH_2 -、-亚烷基-、-亚烯基-、-亚烷基-S-、-S-亚烷基-、-亚烷基-O-、-O-亚烷基-、-亚烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-亚烷基-、-O-、-N(R_{25})-、-C(O)-、-CON(R_{25})-、-N(R_{18})C(O)-、-N(R_{18})CON(R_{19})-、-N(R_{18})C(O)O-、-OC(O)N(R_{18})-、-N(R_{18})SO₂-、-SO₂N(R_{18})-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、-N(R_{18})SO₂N(R_{19})-, 并且

25

其中 R_{18} 和 R_{19} 独立地包括: -氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基; 和

R_{14} 包括: -氢、-烷基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-杂亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚烷基-杂亚芳基-烷基;

Ar₂ 包括任选地被取代 1 至 7 次的芳基或杂芳基, 其中取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- 5 c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- 10 h) -T₁-R₂₀;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -杂芳基;
- l) -杂环基;
- 15 m) -环烷基;
- n) -亚烷基-芳基;
- o) -亚烷基-亚芳基-芳基;
- p) -亚烷基-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- 20 r) -亚芳基-芳基;
- s) -亚芳基-杂芳基;
- t) -杂亚芳基-芳基;
- u) -杂亚芳基-杂芳基;
- v) -杂亚芳基-杂环基;
- 25 w) -亚芳基-杂环基;
- x) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- y) -T₁-烷基;
- z) -T₁-芳基;
- aa) -T₁-亚烷基-芳基;
- 30 bb) -T₁-亚烯基-芳基;

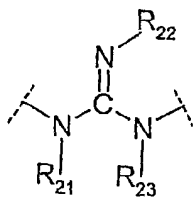
- cc) -T₁-亚烷基-杂芳基;
dd) -T₁-亚烯基-杂芳基;
ee) -T₁-环亚烷基-芳基;
ff) -T₁-环亚烷基-杂芳基;
5 gg) -T₁-亚杂环基-芳基;
hh) -T₁-亚杂环基-杂芳基;
ii) -T₁-亚芳基-烷基;
jj) -T₁-亚芳基-烯基;
kk) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
10 ll) -T₁-亚芳基-T₂-芳基;
mm) -T₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
nn) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
oo) -亚烷基-T₁-亚烷基-芳基;
pp) -亚芳基-T₁-烷基;
15 qq) -亚芳基-T₁-亚烷基-芳基;
rr) -T₁-亚烷基-T₂-芳基;
ss) -T₁-亚烷基-芳基;
tt) -亚烷基-T₁-杂芳基;
uu) -亚烷基-T₁-环烷基;
20 vv) -亚烷基-T₁-杂环基;
ww) -亚烷基-T-亚芳基-烷基;
xx) -亚烷基-T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
yy) -亚烷基-T₁-烷基;
zz) -亚烷基-T₁-R₂₀;
25 aaa) -亚芳基-T₁-R₂₀; 或
bbb) -氢;

其中

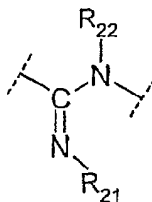
T₁ 包括-CH₂-、-O-、-N(R₂₁)-、-C(O)-、-CON(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、
-N(R₂₁)CON(R₂₂)-、-N(R₂₁)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)SO₂-、

-SO₂N(R₂₁)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、
-N(R₂₁)SO₂N(R₂₂)-,

5



, 或



, 和

10

其中 R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地包括：-氢、-烷基、-烯基、-亚烷基-环烷基、-亚炔基-杂环基、-芳基、-杂芳基、亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-芳基、-亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基、或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基；和

15

T₂ 包括直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₂₄)-、-C(O)-、-CON(R₂₄)-、-N(R₂₄)C(O)-、-N(R₂₄)CON(R₂₅)-、-N(R₂₄)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₄)-、-N(R₂₄)SO₂-、-SO₂N(R₂₄)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、-N(R₂₄)SO₂N(R₂₅)-,

其中 R₂₄ 和 R₂₅ 独立地包括：-氢、-烷基、-烯基、-亚烷基-环烷基、-亚炔基-杂环基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、和-亚烷基-亚芳基-烷基；

20

并且其中

25

在 Ar₁、Ar₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、和 R₂₃ 中的烷基、芳基、杂芳基、亚烷基和亚芳基可以任选地被取代基取代 1 至 4 次，其中所述的一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团，包括：

30

- a) -氢；
- b) -氟；
- c) -氯；
- d) -溴；
- e) -碘；

- f) -氰基；
g) -硝基；
h) -全氟烷基；
i) -Q-全氟烷基；
5 j) -Q- R_{24} ；
k) -Q-烷基；
l) -Q-芳基；
m) -Q-亚烷基-芳基；
n) -Q-亚烷基- $NR_{25}R_{26}$ ；或
10 o) -Q-烷基-W- R_{27} ；

其中

Q 和 W 独立地包括：-CH₂-、-O-、-N(R₂₈)-、-C(O)-、-CON(R₂₈)-、
-N(R₂₈)C(O)-、-N(R₂₈)CON(R₂₉)-、-N(R₂₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₈)-、
-N(R₂₈)SO₂-、-SO₂N(R₂₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、或-N(R₂₈)SO₂N(R₂₉)-，

15 其中

R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、和 R_{29} 独立地包括：-氢、-烷基、-芳基、
-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基。

29. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物，

20 其中

c 等于 0；

G 包括：-氢或-CO₂H；

V 包括：-CH₂-或直接键；

X 包括：-CON(R₈)-、或-N(R₈)CO-；

25 其中 R_8 包括：-氢；

Ar_1 包括单基取代的苯基，其中取代基包括：-芳基、-亚芳基-烷基、
-D₁-芳基、-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚芳基-D₁-烷基，

其中

D₁ 包括-O-、或-N(R₁₅)-，

30 其中

R_{15} 包括：-氢、-烷基、或-芳基；和

Ar_2 包括取代的苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基或2-噻唑啉基，它们具有1至5个取代基，这些取代基独立地包括：-氢、-氟、-氯、-溴、-碘、-氰基、-硝基、-全氟烷基、- T_1 - R_{14} 、-烷基、
5 -芳基、-亚芳基-烷基、- T_1 -烷基、- T_1 -亚烷基-芳基、- T_1 -亚烷基-亚芳基-芳基、- T_1 -亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚芳基- T_1 -烷基；

其中

T_1 包括- CH_2 -、-O-、- $N(R_{21})$ -、- $CON(R_{21})$ -、或- $N(R_{21})C(O)$ -；

其中

10 R_{21} 包括：-氢、-烷基、或-芳基，

其中在 Ar_1 和 Ar_2 中的烷基、芳基、亚烷基、和亚芳基可以任选地被取代基取代1至4次，其中所述的一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团，包括：-氢、-氟、-氯、-溴、碘、-氰基、-硝基、或-全氟烷基。

15 2. 如权利要求1所述的式(I)化合物，其中 c 等于0或1。

3. 如权利要求1所述的式(I)化合物，其中 c 等于0。

20 4. 如权利要求1所述的式(I)化合物，其中 G 包括：-氢或- CO_2R_1 ；其中 R_1 包括：-氢、-烷基、和-芳基。

5. 如权利要求1所述的式(I)化合物，其中 c 等于0， G 包括：-氢或 CO_2H 。

25 6. 如权利要求1所述的式(I)化合物，其中 V 包括- $(CH_2)_a$ -、- $(CH_2)_b$ -O- $(CH_2)_a$ -、或直接键，其中 a 等于1或2， b 等于1。

7. 如权利要求1所述的式(I)化合物，其中 V 包括- $(CH_2)_a$ -或直接键，其中 a 等于1。
30

8. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 X 包括-N(R₈)-、
-CON(R₈)-、-N(R₈)CO-、或-N(R₈)CON(R₉)-,

5 其中 R₈ 和 R₉ 独立地包括: -氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-
亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基。

9. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 X 包括-N(R₈)-、
-CON(R₈)-、或-N(R₈)CO-,

10 其中 R₈ 包括: -氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、
或-亚烷基-亚芳基-烷基。

10. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括任选地被取
代 1 至 7 次的单环或二环的芳基或杂芳基。

15 11. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括具有 1 至 5
个取代基的苯基, 其中取代基独立地包括:

a) -氟;

b) -氯;

c) -溴;

20 d) -碘;

e) -氰基;

f) -硝基;

g) -全氟烷基;

h) -D₁-R₁₃;

25 i) -烷基;

j) -芳基;

k) -杂芳基;

l) -杂环基;

m) -环烷基;

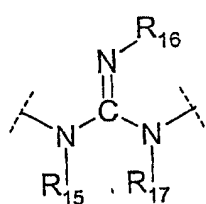
30 n) -亚烷基-芳基;

- o) -亚烷基-杂芳基；
p) -亚烷基-亚芳基- D_1-R_{13} ；
q) -亚烷基-杂亚芳基- D_1-R_{13} ；
r) -亚烷基-亚芳基-芳基；
5 s) -亚烷基-杂亚芳基-芳基；
t) -亚烷基-亚芳基-杂芳基；
u) -亚烷基-亚芳基-亚芳基- D_1-R_{13} ；
v) -亚烷基-亚芳基-烷基；
w) -亚烷基-杂亚芳基-烷基；
10 x) -亚芳基-烷基；
y) -亚芳基-环烷基；
z) -杂亚芳基-烷基；
aa) -亚芳基-亚芳基-烷基；
bb) - D_1 -烷基；
15 cc) - D_1 -芳基；
dd) - D_1 -杂芳基；
ee) - D_1 -亚芳基- D_2-R_{14} ；
ff) - D_1 -杂亚芳基- D_2-R_{14} ；
gg) - D_1 -亚烷基-杂芳基；
20 hh) - D_1 -亚烷基-芳基；
ii) - D_1 -亚烷基-亚芳基- D_2-R_{14} ；
jj) - D_1 -亚烷基-杂亚芳基- D_2-R_{14} ；
kk) - D_1 -亚芳基-烷基；
ll) - D_1 -杂亚芳基-烷基；
25 mm) - D_1 -亚烷基-亚芳基-芳基；
nn) - D_1 -亚烷基-杂亚芳基-芳基；
oo) - D_1 -亚芳基-亚芳基-芳基；
pp) - D_1 -亚烷基-亚芳基-烷基；
qq) - D_1 -亚烷基-杂亚芳基-烷基；
30 ss) -亚烷基- D_1 -亚烷基-芳基；

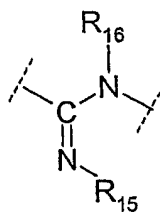
- tt) -亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-D₁-R₁₄;
uu) -亚芳基-D₁-烷基;
vv) -亚芳基-D₁-环烷基;
ww) -亚芳基-D₁-杂环基;
5 xx) -亚烷基-D₁-芳基;
yy) -亚烷基-D₁-杂芳基;
zz) -亚烷基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;
aaa) -亚烷基-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
bbb) -亚烷基-D₁-杂芳基;
10 ccc) -亚烷基-D₁-环烷基;
ddd) -亚烷基-D₁-杂环基;
eee) -亚烷基-D₁-亚芳基-烷基;
fff) -亚烷基-D₁-杂亚芳基-烷基;
ggg) -亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
15 hhh) -亚烷基-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
iii) -亚烷基-D₁-烷基;
jjj) -亚烷基-D₁-R₁₃;
kkk) -亚芳基-D₁-R₁₃;
lll) -杂亚芳基-D₁-R₁₃; 或
20 mmm) -氢;

其中

- D₁ 包括-CH₂-、-亚烷基-、-亚烯基-、-亚烷基-S-、-S-亚烷基-、-亚烷基-O-、-O-亚烷基-、-亚烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-亚烷基-、-O-、-N(R₁₅)-、-C(O)-、-CON(R₁₅)-、-N(R₁₅)C(O)-、-N(R₁₅)CON(R₁₆)-、-N(R₁₅)C(O)O-、
25 -OC(O)N(R₁₅)-、-N(R₁₅)SO₂-、-SO₂N(R₁₅)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、S(O)₂-、-N(R₁₅)SO₂N(R₁₆)-,



, 或



, 和

5

其中 R_{13} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 独立地包括：-氢、-烷基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-杂亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚烷基-杂亚芳基-烷基；

10

D_2 包括- CH_2 -、-亚烷基-、-亚烯基-、-亚烷基-S-、-S-亚烷基-、-亚烷基-O-、-O-亚烷基-、-亚烷基-S(O) $_2$ -、-S(O) $_2$ -亚烷基-、-O-、-N(R_{25})-、-C(O)-、-CON(R_{25})-、-N(R_{18})C(O)-、-N(R_{18})CON(R_{19})-、-N(R_{18})C(O)O-、-OC(O)N(R_{18})-、-N(R_{18})SO $_2$ -、-SO $_2$ N(R_{18})-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O) $_2$ -、-N(R_{18})SO $_2$ N(R_{19})-, 和

15

其中 R_{18} 和 R_{19} 独立地包括：-氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基；和

R_{14} 包括-氢、-烷基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-杂亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚烷基-杂亚芳基-烷基。

20

12. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 Ar_1 包括单基取代的苯基, 其中取代基包括：-芳基、-亚芳基-烷基、- D_1 -芳基、- D_1 -亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚芳基- D_1 -烷基；

其中 D_1 包括-O-、-N(R_{11})-、-CON(R_{11})-、或-N(R_{11})C(O)-, 和

其中 R_{11} 包括：-氢；-烷基；或-芳基。

25

13. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括任选地被取代 1 至 7 次的苯基、萘基、吡啶基、异喹啉基、嘧啶基或喹啉基。

14. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括具有 1 至 5 个取代基的被取代的苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基或 2-噻唑啉基, 其中取代基独立地包括:

- a) -氟;
- 5 b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- 10 g) -全氟烷基;
- h) - T_1 - R_{20} ;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -杂芳基;
- 15 l) -杂环基;
- m) -环烷基;
- n) -亚烷基-芳基;
- o) -亚烷基-亚芳基-芳基;
- p) -亚烷基-亚芳基-烷基;
- 20 q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-芳基;
- s) -亚芳基-杂芳基;
- t) -杂亚芳基-芳基;
- u) -杂亚芳基-杂芳基;
- 25 v) -杂亚芳基-杂环基;
- w) -亚芳基-杂环基;
- x) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- y) - T_1 -烷基;
- z) - T_1 -芳基;
- 30 aa) - T_1 -亚烷基-芳基;

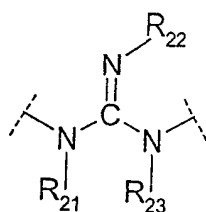
- bb) -T₁-亚烯基-芳基;
cc) -T₁-亚烷基-杂芳基;
dd) -T₁-亚烯基-杂芳基;
ee) -T₁-环亚烷基-芳基;
5 ff) -T₁-环亚烷基-杂芳基;
gg) -T₁-亚杂环基-芳基;
hh) -T₁-亚杂环基-杂芳基;
ii) -T₁-亚芳基-烷基;
jj) -T₁-亚芳基-烯基;
10 kk) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
ll) -T₁-亚芳基-T₂-芳基;
mm) -T₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
nn) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
oo) -亚烷基-T₁-亚烷基-芳基;
15 pp) -亚芳基-T₁-烷基;
qq) -亚芳基-T₁-亚烷基-芳基;
rr) -T₁-亚烷基-T₂-芳基;
ss) -T₁-亚烷基-芳基;
tt) -亚烷基-T₁-杂芳基;
20 uu) -亚烷基-T₁-环烷基;
vv) -亚烷基-T₁-杂环基;
ww) -亚烷基-T-亚芳基-烷基;
xx) -亚烷基-T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
yy) -亚烷基-T₁-烷基;
25 zz) -亚烷基-T₁-R₂₀;
aaa) -亚芳基-T₁-R₂₀; 或
bbb) -氢;

其中

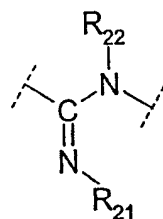
- T₁ 包括-CH₂-、-O-、-N(R₂₁)-、-C(O)-、-CON(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、
30 -N(R₂₁)CON(R₂₂)-、-N(R₂₁)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)SO₂-、

-SO₂N(R₂₁)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、
-N(R₂₁)SO₂N(R₂₂)-,

5



, 或



, 和

10

其中 R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地包括：-氢、-烷基、-烯基、-亚烷基-环烷基、-亚炔基-杂环基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-芳基、-亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基、或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基；和

15

T₂ 包括直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₂₄)-、-C(O)-、-CON(R₂₄)-、
-N(R₂₄)C(O)-、-N(R₂₄)CON(R₂₅)-、-N(R₂₄)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₄)-、
-N(R₂₄)SO₂-、-SO₂N(R₂₄)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、
-N(R₂₄)SO₂N(R₂₅)-,

20

其中 R₂₄ 和 R₂₅ 独立地包括：-氢、-烷基、-烯基、-亚烷基-环烷基、
-亚炔基-杂环基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、和-
亚烷基-亚芳基-烷基。

15. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 Ar₂ 包括具有 1 至 5 个取代基的被取代的苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基或 2-喹啉基, 取代基独立地包括:

25

a) -氟;

b) -氯;

c) -溴;

d) -碘;

e) -氰基;

30

f) -硝基;

g) -全氟烷基;

h) -T₁-R₂₀;

i) -烷基;

j) -芳基;

5 k) -亚芳基-烷基;

l) -T₁-烷基;

m) -T₁-亚烷基-芳基;

n) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;

o) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;

10 p) -亚芳基-T₁-烷基; 或

q) -氢;

其中

T₁ 包括-CH₂-、-O-、-N(R₂₁)-、-CON(R₂₁)-、或-N(R₂₁)C(O)-; 其中
R₂₀ 和 R₂₁ 独立地包括: -氢、-烷基、或-芳基。

15

16. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物,

其中

c 等于 0;

G 包括: -氢或-CO₂H;

20 V 包括: -CH₂-或直接键;

X 包括: -CON(R₈)-或-N(R₈)CO-;

其中 R₈ 包括: -氢;

Ar₁ 包括单基取代的苯基;

其中

25 取代基包括: -芳基、-亚芳基-烷基、-D-芳基、-D-亚烷基-亚芳基-
烷基、或-亚芳基-D-烷基,

其中 D 包括-O-、或-N(R₁₁)-,

其中 R₁₁ 包括: -氢、-烷基、或-芳基;

30 Ar₂ 包括具有 1 至 5 个取代基的被取代的苯基、2-萘基、2-吡啶基、
3-异喹啉基、2-嘧啶基或 2-喹啉基, 取代基独立地包括: -氟、-氯、

-溴、-碘、-氰基、-硝基、-全氟烷基、-T-R₁₄、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-T-烷基、-T-亚烷基-芳基、-T-亚烷基-亚芳基-芳基、-T-亚烷基-亚芳基-烷基、-亚芳基-T-烷基；

其中

5 T 包括-CH₂-、-O-、-N(R₁₅)-、-CON(R₁₅)-、或-N(R₁₅)C(O)-；

其中

R₁₄ 和 R₁₅ 独立地包括：-氢、-烷基、或-芳基；和

其中

10 在 Ar₁ 和 Ar₂ 中的烷基、芳基、亚烷基、和亚芳基可以任选地被取代基取代 1 至 4 次，其中所述的一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团，包括：-氢、-氟、-氯、-溴、-碘、-氰基、-硝基、-全氟烷基。

17. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物，其中 Ar₁ 包括：2'-苯氧基-联苯-4-基、2'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基、2'-(4-戊基-苯氧基)-联苯-4-基、2'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基、2'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基、2'-苄氧基-联苯-4-基、2-联苯-4-基、2'-环戊氧基-联苯-4-基、2'-羟基-联苯-4-基、2'-异丙氧基-联苯-4-基、2'-苯氧基-联苯-4-基、2'-哌啶-1-基甲基-联苯-4-基、2'-三氟甲基-联苯-4-基、3',4',5'-三甲氧基-联苯-4-基、3',4'-二氯-联苯-4-基、3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基、3'-氯-4'-氟-联苯-4-基、3'-甲氧基-联苯-4-基、3'-硝基-联苯-4-基、3'-三氟甲基-联苯-4-基、3'-乙酰氨基-联苯-4-基、3'-苄氧基-联苯-4-基、联苯-4-基、3'-氯-4'-氟-联苯-4-基、3-氯-4-氟苯氧基-联苯-4-基、3-氟-苯氧基-联苯-4-基、3-羟基-4-硝基-苯氧基、3-羟基-4-硝基-苯氧基-苯基、3'-甲氧基-联苯-4-基、3'-硝基-联苯-4-基、3'-苯氧基-联苯-4-基、3'-三氟甲基-联苯-4-基、4-(4'-氰基-苯氧基)-苯基、4-(4'-硝基-苯氧基)-苯基、4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基、4'-(乙酰基氨基-甲基)-联苯-4-基、4'-环己基-联苯-4-基、4'-甲氧基-联苯-4-基、4'-硝基-联苯-4-基、4'-三氟甲基-联苯-4-基、4'-三氟甲基-联苯-4-基、4'-氨基-联苯-4-基、4'-氯-联苯-4-基、4-氰基-苯氧基-苯基、4'-环己基-联苯-4-基、4'-二甲基氨基-联苯-4-基、4-甲酰基-苯氧基-苯基、4'-甲磺酰氨基-联苯-4-基、4'-甲氧基-联苯-4-基、4-

15

20

25

30

甲氧基-苯氧基-联苯-4-基、4'-戊基-联苯-4-基、4'-苯氧基-联苯-4-基、
4-吡啶-4-基-苯基、4-叔丁基-苄氧基-联苯-4-基、4'-叔丁基-联苯-4-基、
4-叔丁基-苯氧基-联苯-4-基、4-噻吩-3-基-苯基、4'-三氟甲氧基-联苯-4-
基、4-三氟甲基-苯氧基-联苯-4-基、4-三氟甲基-苯氧基-联苯-4-基、5'-
5 氯-2'-甲氧基-联苯-4-基、5'-氟-2'-甲氧基-联苯-4-基、5-硝基-联苯-3-
羧酸甲酯、或 5-苯基-吡啶-2-基、6-苯基-吡啶-3-基、4'-氰基-联苯-4-基。

18. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其中 X 包括-CON(R₈)-或
-N(R₈)CO-, 其中 R₈ 包括氢、(1-乙酰基-(2R)-吡咯烷-2-基)-甲基、(1-环
10 戊烷羰基)-(2S)-吡咯烷-2-基)-甲基、(联苯-4-羰基)-(2-联苯-4-基-1-羧
基)-乙基、1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基、2-(1-甲基
-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-乙基、1-(2,2-二甲基-丙酰基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲
基、2-甲磺酰基-苯磺酰基、1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲
基、4-甲磺酰基-苯磺酰基、1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基
15 甲基)、2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-乙基、1-乙酰基-(2S)-吡咯
烷-2-基甲基、1-环戊烷羰基-(2S)-吡咯烷-2-基甲基、2-(2-乙酰基氨基-4-
甲基-噻唑-5-磺酰氨基)-乙基、2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-
乙基、2-(2-甲磺酰基-苯磺酰氨基)-乙基、2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰
氨基)-乙基、2-(4-甲磺酰基-苯磺酰氨基)-乙基、2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-
20 吡唑-4-磺酰氨基)-乙基、2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙基、2-氨基-乙基、
2-羟基-苄基、(2-甲磺酰基-苯磺酰氨基)-乙基、2-叔丁氧基羰基氨基-乙
基、(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-2-甲基、4-氯-苄基、4-异丙基-苄基、
5-叔丁基-2-羟基-苄基、萘-1-基-甲基。

19. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[(异喹啉-3-羰
25 基)-氨基]-3-(3;5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸。

20. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基
-(2S)-{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸。

21. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸。

22. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-羟基-萘-2-羧酸-(2-联苯-4-基-乙基)-酰胺。

23. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。

24. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。

25. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸。

26. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸。

27. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[5-溴-2-(4-苯基)-丁氧基]-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸。

28. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸。

29. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸。

30. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸。

31. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-氯-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸。

32. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸。

33. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸。

34. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸。

35. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸。

36. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸。

37. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸。

38. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括 2S-[5-氯-2-(2-甲基-丁基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸。

39. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物, 包括(2S)-[5-氯-2-(3-氯-4-氟-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸。

40. 一种药物组合物, 包括治疗有效量的权利要求 1 的式(I)化合物和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂。

41. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中式(I)化合物是因子IX活性的拮抗药。

5 42. 如权利要求 41 所述的药物组合物，其中式(I)化合物是因子IX活性的部分拮抗药，其中部分拮抗药包括一种化合物，其在生理耐受剂量时不抑制全部活性。

43. 如权利要求 42 所述的药物组合物，其中式(I)化合物抑制高至 95%的因子IX的活性。

10

44. 如权利要求 42 所述的药物组合物，其中式(I)化合物抑制高至 80%的因子IX的活性。

15 45. 如权利要求 42 所述的药物组合物，其中式(I)化合物抑制高至 50%的因子IX的活性。

46. 如权利要求 41 所述的药物组合物，其中式(I)化合物拮抗因子IX调节的血液凝固。

20 47. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述的治疗有效量包括足够量的式(I)化合物，以至少部分地抑制患者内因子IX的生物活性。

25 48. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量的式(I)化合物，以至少部分地抑制患者的内源性凝血级联。

30 49. 如权利要求 48 所述的药物组合物，其中，与抑制外源性凝血级联相比，所述的治疗有效量的式(I)化合物优先抑制内源性凝血级联。

50. 如权利要求 48 所述的药物组合物，其中所述的治疗有效量的式(I)化合物可抑制大于 80%的内源性凝血级联，并抑制小于 50%的外源性凝血级联。

5

51. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量的式(I)化合物，用于至少部分改善至少一种因子IX调节的疾病。

10

52. 如权利要求 40 所述的药物组合物，该组合物为口服剂量或肠胃外剂量单元的形式。

53. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述的式(I)化合物按每天每千克体重约 0.01 至 1000mg 的剂量范围服用。

15

54. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述的式(I)化合物按每天每千克体重约 0.1 至 100mg 的剂量范围服用。

55. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述的式(I)化合物按每天每千克体重约 0.5 至 10mg 的剂量范围服用。

20

56. 如权利要求 51 所述的药物组合物，其中所述的因子IX调节的疾病包括脑卒中。

25

57. 如权利要求 51 所述的药物组合物，其中所述的因子IX调节的疾病包括深静脉血栓。

58. 如权利要求 57 所述的药物组合物，其中所述血栓与下列因素有关：手术过程、长分娩期、包括抗磷脂抗体综合症的获得性或遗传

性促凝血状态、蛋白质 C 缺乏和蛋白质 S 缺乏、或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症。

5 59. 如权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述的因子IX调节的疾病包括与用血液透析和/或静脉血液过滤治疗肾病时有关的过度凝血。

60. 如权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述的因子IX调节的疾病包括心血管疾病。

10

61. 如权利要求 40 所述的药物组合物, 其中所述心血管疾病包括心肌梗死、心律失常、或动脉瘤。

15 62. 如权利要求 40 所述的药物组合物, 其中所述组合物用于代替或补充可减少凝血的化合物。

63. 如权利要求 40 所述的药物组合物, 还包括一种或多种治疗剂。

20 64. 一种抑制因子IX的正常生物功能的方法, 包括给需要的患者服用权利要求 1 的式(I)化合物。

25 65. 如权利要求 64 所述的方法, 其中所述的式(I)化合物作为药物组合物给所述患者服用, 该药物组合物包括治疗有效量的所述式(I)化合物和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂。

66. 如权利要求 64 所述的方法, 其中式(I)化合物是因子IX活性的拮抗药。

67. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述式(I)化合物是因子IX的部分拮抗药，其中部分拮抗药包括如下化合物，该化合物在生理耐受剂量时不抑制全部活性。

5 68. 如权利要求 67 所述的方法，其中所述式(I)化合物抑制高至95%的因子IX的活性。

69. 如权利要求 67 所述的方法，其中所述式(I)化合物抑制高至80%的因子IX的活性。

10

70. 如权利要求 67 所述的方法，其中所述式(I)化合物抑制高至50%的因子IX的活性。

15

71. 如权利要求 64 所述的方法，其中式(I)化合物能拮抗通过因子IX调节的血液凝固。

72. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述式(I)化合物以能有效地部分拮抗在所述患者体内因子IX的生物活性的量服用。

20

73. 如权利要求 65 所述的方法，其中所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量的式(I)化合物，以至少部分地抑制在所述患者体内的内源性凝血级联。

25

74. 如权利要求 65 所述的方法，其中与外源性凝血级联相比，所述的治疗有效量的式(I)化合物优先抑制内源性凝血级联。

75. 如权利要求 65 所述的方法，其中所述的治疗有效量的式(I)化合物可以抑制大于 80%的内源性凝血级联，并抑制小于 50%的外源性凝血级联。

76. 如权利要求 65 所述的方法，其中所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量的式(I)化合物，以治疗或预防因子IX调节的疾病。

5 77. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述药物组合物以口服剂量或肠胃外剂量单元形式服用。

78. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述式(I)化合物按每天每千克体重约 0.01 至 1000mg 的剂量范围服用。

10 79. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述式(I)化合物按每天每千克体重约 0.1 至 100mg 的剂量范围服用的。

80. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述式(I)化合物按每天每千克体重约 0.5 至 10mg 的剂量范围服用。

15

81. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述因子IX调节的疾病包括脑卒中。

20 82. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述因子IX调节的疾病包括深静脉血栓。

25 83. 如权利要求 82 所述的方法，其中所述血栓与下列因素相关：手术过程、长分娩期、包括抗磷脂抗体综合症的获得性或遗传性促凝血的状态、蛋白质 C 缺乏和蛋白质 S 缺乏、或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症。

84. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述因子IX调节的疾病包括与用血液透析和/或静脉血液过滤治疗肾病时有关的凝血。

85. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述的因子IX调节的疾病包括心血管疾病。

5 86. 如权利要求 85 所述的方法，其中所述心血管疾病包括心肌梗死、心律失常、或动脉瘤。

87. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述式(I)化合物用于代替或补充可减少凝血的化合物。

10 88. 如权利要求 65 所述的方法，其中所述药物组合物还包括一种或多种治疗剂。

芳基和杂芳基化合物以及调节凝血的方法

5 相关申请声明

本申请按照 35 USC 119 要求以下美国临时申请的优先权：序列号 60/402272，2002 年 8 月 9 日提交，发明名称为“Aryl and Heteroaryl Compounds and Methods to Modulate Coagulation”，其全文引入本文以供参考。

10

发明领域

本发明涉及通过结合和抑制因子 IX 的功能而作为内源性凝血途径拮抗药的化合物。

15

发明背景

阻止损伤血管流血的止血法需要协同激活血管因子、血小板因子和血浆因子，以最终形成止血封口或血凝块。在常规止血法中，通过调节机制使这些因子的组合活性平衡，以限制损伤区域中血小板和纤维蛋白的聚集。

20

当损伤到血管时，血管因子通过局部血管收缩和压缩受伤血管来减少来自血管的血流量。同时，血小板粘连到管壁伤口部位，并形成称为止血塞的凝集物，止血塞形成止血封口的第一要素。血小板还释放能为凝血反应中酶/辅因子复合体的形成提供表面膜部位和组分的因子。通过一系列的相互作用和传播性酶原激活，一种血浆因子的激活形式催化下一个血浆因子的激活。这种凝血反应的级联(cascade)最终形成纤维蛋白凝块。纤维蛋白凝块是能从止血塞中放出并使止血塞稳固的不溶性纤维蛋白基质，是止血封口的第二要素。

25

30

具体地说，上述凝血反应的级联包括两个相互依赖的途径：内源性途径和外源性途径。每种途径最终都催化因子 X 到因子 Xa 的溶解蛋白激活。

对血管或负电性表面的损伤通过内源性途径启动凝血。如图 1 所示，内源性途径的主要组分包括因子 VIII、非酶辅因子、和因子 IX 和 XI、酶原丝氨酸蛋白酶。内源性途径的启动导致因子 XI 到 XIa 的激活。因子 XIa 以及外源性途径中涉及的因子 VIIa/组织因子复合体的存在催化了因子 IX 到因子 IXa 的激活。因子 IXa 的存在与在适宜磷脂表面上的因子 VIII 的激活形式相结合导致了 tenase 复合体的形成(10)。tenase 复合体催化因子 Xa 从其酶原即因子 X 的形成。

血液暴露到受伤组织可启动通过外源性途径的凝血。如图 1 所示，外源性途径的主要组分为因子 VII(一种酶原丝氨酸蛋白酶)和组织因子(一种膜束缚蛋白)。组织因子用作因子 VII 必需的非酶辅因子。外源性途径的启动被认为是通过痕量的激活因子 VII (因子 VIIa) 而由因子 VII 的激活引起的自动催化事件，这两种因子都被束缚到血管损伤部位处膜表面上最新暴露的组织因子(20)。因子 VIIa/组织因子复合体直接催化由因子 X 形成因子 Xa。

一旦初始的内源性或外源性级联导致因子 X 的激活，因子 Xa 就催化凝血级联中的倒数第二步骤，即丝氨酸蛋白酶凝血酶的形成。如图 2 所示，在由因子 Xa、非酶辅因子 Va 和底物凝血酶原组成的凝血酶原酶复合体在适宜的磷脂表面上聚集时(30)，凝血酶形成发生。一旦形成，凝血酶就用作反馈回路的一部分，控制因子 V 和 VIII 的激活。它另外催化因子 VIII 的激活和纤维蛋白原转化成纤维蛋白。最后，因子 VIIIa 与纤维蛋白相互作用，以催化血栓或交联纤维蛋白凝块的形成。

在正常止血中，凝块形成(血液凝固)和凝块溶解(纤维蛋白溶解)的过程被精密地平衡。在凝块形成和溶解过程之间的轻微失衡会导致过度出血或血栓形成。许多重大的病症都与不正常止血有关。对于冠状动脉脉管系统，由于既成的动脉粥样硬化斑的破裂引起的反常血栓形成是急性心肌梗塞和不稳定心绞痛的主因。此外，利用溶解血栓治疗或经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)治疗闭塞性冠状动脉血栓经常伴随受影响血管的急性血栓形成的再次接入，这需要即刻溶解。对于静脉脉管系统，在下肢或腹部进行大手术的患者中的大多数会遭受静脉脉管系统中血栓形成的痛苦，这可导致到受影响肢的血流减少和易

患肺栓塞的体质。传播的血管内凝血病通常在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症期间发生在两种脉管系统内，特征在于因子和系统凝血的快速消耗，这会导致威胁生命的血栓块的形成，并出现在整个脉管系统中而导致普遍器官衰竭。

5

动脉脉管系统中的致病血栓形成是当今医学的主要临床关注。它是急性心肌梗塞的主因，而急性心肌梗塞在西方国家中是死亡的主因之一。复发性动脉血栓症还是在分别使用血栓溶解剂或经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)使梗阻冠状血管酶再通或机械再通后衰竭的主因之一[10 Ross, A. M. , *Thrombosis in Cardiovascular Disorder*,第 327 页, W. B. Saunders Co. (Fuster, V. 和 Verstraete, M. 1991 版); Califf, R. M. 和 Willerson, J. T., ID. 第 389 页]。与静脉脉管系统中的血栓形成事件相比，动脉血栓形成是在由于凝血级联引起的纤维蛋白形成和细胞组分尤其是血小板之间的复合相互作用的结果，这占动脉血栓症的大多数。15 肝素是使用最普遍的静脉内给药的临床抗凝血剂，其在急性动脉血栓症或复发性血栓症的治疗或预防中未能表现出全面有效[Prins, M. H. 和 Hirsh, J. , *J. Am. Coll. CARDIOL.*, 67: 3A (1991)]。

除了在 PTCA 后经常发生的不可预测复发性血栓形成再梗塞之外，在此过程 1-6 个月后再在 30-40%的患者中还会发生再通血管的极度再狭窄[20 Califf, R. M. 等人, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 17: 2B (1991)]。这些患者需要重做 PTCA 或冠状动脉旁路手术进一步治疗，以减轻最新形成的狭窄。机械损伤血管的再狭窄不是血栓形成过程，而是周围平滑肌细胞过度增生性反应的结果，随着时间的过去，这会由于肌肉块增加而导致受影响血管的内腔直径减小。同样，对于动脉血栓形成，目前25 对机械再通后血管再狭窄的阻止也没有有效的药物治疗。

已发展了大量策略用于治疗血栓形成疾病。许多抗血栓形成治疗基于止血系统内的干涉。这种方法带有出血的内在危险，因为止血系统不能再充分地响应可能的损伤。因此，抗血栓形成的利益通常与抗30 止血剂的风险相关。在提高利益风险比的努力中，抗血栓形成药正持续得到发展。不同的抗血栓形成策略包括：施用普通的凝血酶形成抑制剂如肝素或维生素 K 拮抗药；施用特异性凝血酶抑制剂；施用特异

性因子 Xa 抑制剂；和施用血小板激活和粘连的抑制剂。

5 对当前抗血栓形成的策略在抗血栓形成的利益与抗止血的风险方面的评价表明，利益风险比往往对干涉一个特异性步骤的策略更有利，而不是在止血系统的较一般阶段中[L.A.Harker,Biomedical Progress vol 8,1995,17-26]。例如，对因子 Xa 特异性的抑制剂的发展是一般和特异性凝血酶抑制剂的改进。但是这种方法仍阻断了凝血酶产生的常规（内源性和外源性）途径（见图 1），从而阻断了与凝血酶相关的血小板激活。因此，需要能选择性地抑制一种单一止血途径同时不影响其它途径的更具特异性的抗血栓形成药。

10

发明概述

本发明提供了治疗心血管病的组合物和方法。更具体地，本发明涉及通过施用能抑制在内源性凝血途径中因子 IX 凝血活性的一种或多种药剂来调节血栓形成和生长。本发明的实施方案提供了如下面所示的式（I）化合物。本发明的实施方案还提供了制备式（I）化合物的方法；包括式（I）化合物的药物组合物；和式（I）化合物以及包含式（I）化合物的药物组合物在治疗人或动物疾病中的使用方法。式（I）化合物通过抑制因子 IX 的生物活性而用作内源性凝血途径的调节剂。式（I）化合物可用于各种应用，包括人类中部分由利用因子 IX 的内源性凝血途径引起的疾病的处理、治疗、控制和/或作为佐剂。这类疾病或病状包括心肺分流、中风、心肌梗塞、与手术过程或长分娩期有关的深静脉血栓、急性和慢性炎症、和与血液透析有关的凝血。

15

20

附图简述

将结合附图描述本发明，其中：

图 1 为描述在内源性和外源性凝血级联中从损伤时间到因子 X 激活所涉及步骤的图；

图 2 为描述在初始内源性和外源性凝血级联后从开始形成 Xa 和最后形成血栓的步骤的图。

25

30

发明详述

两种凝血途径与正常止血有关：内源性和外源性。这两种凝血途

径在因子 Xa 的形成过程中会聚。但是，这两种凝血途径相互依赖，因为内源性途径的彻底消除导致不能控制的出血。例如，B 型血友病完全缺乏因子 IX 或因子 IX 功能，并具有特征为严重出血疾病的表型。因此，绕过因子 VIII 和因子 IX 需求的因子 X 的直接因子 VIIa/组织因子激活对于正常止血是不够的。反之，因子 VIIIa/IXa 磷脂因子 X 激活剂（tenase 复合体）（20）的形成对于正常止血是必需的。

利用因子 IX 拮抗药选择性抑制内源性凝血途径能提供抑制与某些手术、中风、心肌梗塞和血液透析相关的凝血级联，而不涉及与外部损伤如外伤或脓肿相关的凝血途径。因子 IX 主要与内源性凝血途径有关。因子 IX 的特异性拮抗药应通过抑制血管内血栓形成对与内源性凝血途径相关的疾病有治疗益处。另外，因子 IX 的特异性拮抗药不应通过削弱与伤口愈合相关的血管外止血而具有不希望有的或不可控制的出血副作用。

因子 IX 中的某些点突变部分地抑制了其功能并导致表现为不威胁生命的出血疾病的温和或中等表型[Bowen, D.J., J.Clin.Pathol: Mol.Pathol.55: 1-18 (2002)]。这些点突变造成因子 IX 表现得就象其受到部分拮抗药影响。在部分拮抗药的存在下，因子 IX 应保持一定程度的活性，即使处于部分拮抗药的饱和水平时也是如此。由于因子 IX 中的点突变，其活性连同与内源性途径相关的凝血一起降低，但仍保留了不触及外源性途径的某些残余活性。

本发明提供了能抑制因子 IX 的凝血活性的组合物和方法。用能选择性抑制因子 X 激活的内源性途径的药剂来抑制止血，这应不触及外源性途径，并允许形成少量但该量在止血上有重要作用的因子 Xa 和凝血酶。

本发明的实施方案提供如下面所示的式 (I) 化合物。本发明的实施方案还提供了制备式 (I) 化合物的方法；包含式 (I) 化合物的药物组合物；和式 (I) 化合物以及包含式 (I) 化合物的药物组合物在治疗人或动物疾病中的使用方法。式 (I) 化合物通过抑制因子 IX 的生物活性而用作内源性凝血途径的调节剂。式 (I) 化合物可用于各种应用，

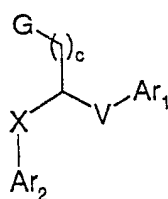
包括人类中部分由利用因子 IX 的内源性凝血途径引起的疾病的处理、治疗、控制和/或作为佐剂。这类疾病或病状包括心肺分流、中风、心肌梗塞、与手术过程或长分娩期有关的深静脉血栓、急性和慢性炎症、和与血液透析有关的凝血。

5

在第一方面，本发明提供了包含式 I 的至少一个部分的化合物。这种化合物可用于各种应用，包括人类中部分由利用因子 IX 的内源性凝血途径引起的疾病的处理、治疗、控制和/或作为佐剂，这将在下面更详细地讨论。

10

在一方面，本发明提供了用式 I 表示的化合物：



(1)

其中 c 等于 0、1 或 2；其中值 0、1 和 2 包括直接键、-CH₂-和-CH₂-CH₂-，它们任选地被取代基取代 1 至 4 次，其中所述一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团，包括：-烷基、-芳基、-亚烷基-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-O-烷基、-O-芳基或羟基。在优选的实施方案中，c 等于 0 或 1。在尤其优选的实施方案中，c 等于 0。

20

G 包括：-H、-CO₂R₁、-CH₂OR₁、-C(O)-R₁、-C(R₁)=N-O-R₂ 或酸式电子等排物(acid isostere)；其中 R₁ 和 R₂ 独立地包括：-H、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基。在优选的实施方案中，G 包括：-H 或-CO₂R₁；其中 R₁ 包括：-H、-烷基或-芳基。在尤其优选的实施方案中，G 包括：-H、或-CO₂H。

25

V 包括： $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_b-N(R_7)-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_b-O-$ 、 $-(CH_2)_b-N(R_7)-$ 、 $-(CH_2)_a-$ 或直接键；其中 a 等于 0、1 或 2，b 等于 1 或 2， R_7 包括： $-H-$ 、 $-烷基-$ 、 $-芳基-$ 、 $-亚芳基-烷基-$ 、 $-亚烷基-芳基-$ 或 $-亚烷基-亚芳基-烷基-$ ；其中值 0、1 和 2 包括直接键、 $-CH_2-$ 和 $-CH_2-CH_2-$ ，它们任选地被取代基取代 1 至 4 次，其中所述一个或多个取代基或被取代

30

的项是指如下基团, 包括: -烷基、-芳基、-亚烷基-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-O-烷基、-O-芳基或羟基。在优选的实施方案中, V 包括: $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_a-$ 或直接键, 其中 a 等于 1 或 2, b 等于 1。在尤其优选的实施方案中, V 包括: $-(CH_2)_a-$ 或直接键, 其中 a 等于 1。

X 包括: $-N(R_8)-$ 、 $-CON(R_8)-$ 、 $-N(R_8)CO-$ 、 $-N(R_8)CON(R_9)-$ 、 $-OC(O)N(R_8)-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、或 $-N(R_8)SO_2N(R_9)-$; 其中 R_8 和 R_9 独立地包括: -H、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚环烷基- $C(O)$ -亚烷基-芳基、-亚烷基-亚杂环基- $C(O)$ -亚烷基-芳基、-亚烷基- $C(H)(R_{10})(R_{11})$ 、或-亚烷基- $N-(R_{10})(R_{11})$ 。

其中 R_{10} 包括 H、烷基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、芳基或杂芳基, R_{11} 包括 H、-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-芳基、-杂芳基、 $-C(O)-O$ -烷基、 $-C(O)-O$ -亚烷基-芳基、 $-C(O)-O$ -亚烷基-杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -亚烷基-芳基、 $-C(O)$ -亚烷基-杂芳基、 $-S(O_2)$ -烷基、 $-S(O_2)$ -芳基、 $-S(O_2)$ -杂芳基、 $-S(O_2)$ -亚烷基-芳基、 $-S(O_2)$ -亚烷基-杂芳基、 $-S(O_2)-NH$ -烷基、 $-S(O_2)-NH$ -亚烷基-芳基、 $-S(O_2)-NH$ -亚烷基-杂芳基、 $-S(O_2)-NH$ -芳基、或 $-S(O_2)-NH$ -杂芳基;

R_{10} 和 R_{11} 可结合在一起, 以形成与 R_{10} 和 R_{11} 连接的氮或碳原子键合的具有式 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$ 的环, 其中 m 和 n 独立地为 1、2、3 或 4; Z 独立地包括 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)N(H)-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-S(O_2)N(H)-$ 、 $-(O)CO-$ 、 $-NHS(O_2)NH-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R_{12})-$ 、 $-N(C(O)R_{12})-$ 、 $-N(C(O)NHR_{12})-$ 、 $-N(S(O_2)NHR_{12})-$ 、 $-N(SO_2R_{12})-$ 或 $-N(C(O)OR_{12})-$; 或者

R_{10} 和 R_{11} 可结合在一起, 与和它们连接的氮或碳原子形成杂环基或杂芳环。

R_{12} 包括氢、芳基、烷基或亚烷基-芳基;

在优选的实施方案中, X 包括: $-N(R_8)-$ 、 $-CON(R_8)-$ 、 $-N(R_8)CO-$ 、或 $-N(R_8)CON(R_9)-$, 其中 R_8 和 R_9 独立地包括: -氢、-烷基、-芳基、-

亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基。在尤其优选的实施方案中，X 包括：-N(R₈)-、-CON(R₈)-、或-N(R₈)CO-，其中 R₈ 包括：-氢、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基。

5

Ar₁ 包括任选地被取代 1 至 7 次的芳基、杂芳基、稠合环烷基芳基、稠合环烷基杂芳基、稠合杂环基芳基、或稠合杂环基杂芳基。在优选的实施方案中，Ar₁ 包括任选地被取代 1 至 7 次的单环或双环的芳基或杂芳基。在尤其优选的实施方案中，Ar₁ 包括具有 1 至 5 个取代基的苯基，其中取代基独立地包括：

10

a) -氟；

b) -氯；

c) -溴；

d) -碘；

15

e) -氰基；

f) -硝基；

g) -全氟烷基；

h) -D₁-R₁₃；

i) -烷基；

20

j) -芳基；

k) -杂芳基；

l) -杂环基；

m) -环烷基；

n) -亚烷基-芳基；

25

o) -亚烷基-杂芳基；

p) -亚烷基-亚芳基-D₁-R₁₃；q) -亚烷基-杂亚芳基-D₁-R₁₃；

r) -亚烷基-亚芳基-芳基；

s) -亚烷基-杂亚芳基-芳基；

30

t) -亚烷基-亚芳基-杂芳基；

u) -亚烷基-亚芳基-亚芳基-D₁-R₁₃；

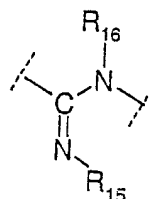
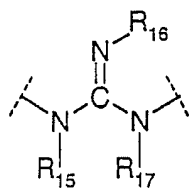
v) -亚烷基-亚芳基-烷基；

w) -亚烷基-杂亚芳基-烷基；

- x) -亚芳基-烷基;
y) -亚芳基-环烷基;
z) -杂亚芳基-烷基;
aa) -亚芳基-亚芳基-烷基;
5 bb) -D₁-烷基;
cc) -D₁-芳基;
dd) -D₁-杂芳基;
ee) -D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;
ff) -D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
10 gg) -D₁-亚烷基-亚芳基;
hh) -D₁-亚烷基-芳基;
ii) -D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄;
jj) -D₁-亚烷基-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
kk) -D₁-亚芳基-烷基;
15 ll) -D₁-杂亚芳基-烷基;
mm) -D₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
nn) -D₁-亚烷基-杂亚芳基-芳基;
oo) -D₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
pp) -D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
20 qq) -D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
ss) -亚烷基-D₁-亚烷基-芳基;
tt) -亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄;
uu) -亚芳基-D₁-烷基;
vv) -亚芳基-D₁-环烷基;
25 ww) -亚芳基-D₁-杂环基;
xx) -亚烷基-D₁-芳基;
yy) -亚烷基-D₁-杂芳基;
zz) -亚烷基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;
aaa) -亚烷基-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
30 bbb) -亚烷基-D₁-杂芳基;
ccc) -亚烷基-D₁-环烷基;
ddd) -亚烷基-D₁-杂环基;
eee) -亚烷基-D₁-亚芳基-烷基;

- fff) -亚烷基-D₁-杂亚芳基-烷基;
 ggg) -亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
 hhh) -亚烷基-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
 iii) -亚烷基-D₁-烷基;
 5 jjj) -亚烷基-D₁-R₁₃;
 kkk) -亚芳基-D₁-R₁₃;
 lll) -杂亚芳基-D₁-R₁₃; 或
 mmm) -氢;

其中 D₁ 包括-CH₂-、-亚烷基-、-亚烯基-、-亚烷基-S-、-S-亚烷基-、
 10 -亚烷基-O-、-O-亚烷基-、-亚烷基-S(O₂)-、-S(O₂)-亚烷基-、-O-、-N(R₁₅)-、
 -C(O)-、-CON(R₁₅)-、-N(R₁₅)C(O)-、-N(R₁₅)CON(R₁₆)-、-N(R₁₅)C(O)O-、
 -OC(O)N(R₁₅)-、-N(R₁₅)SO₂-、-SO₂N(R₁₅)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、
 -S(O)-、-S(O₂)-、-N(R₁₅)SO₂N(R₁₆)-、



或

, 且

其中 R₁₃、R₁₅、R₁₆ 和 R₁₇ 独立地包括: -氢、-烷基、-芳基、-杂芳
 20 基、-亚芳基-烷基、-杂亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、
 -亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚烷基-杂亚芳基-烷基;

D₂ 包括-CH₂-、-亚烷基-、-亚烯基-、-亚烷基-S-、-S-亚烷基-、-
 25 亚烷基-O-、-O-亚烷基-、-亚烷基-S(O₂)-、-S(O₂)-亚烷基-、-O-、-N(R₂₅)-、
 -C(O)-、-CON(R₂₅)-、-N(R₁₈)C(O)-、-N(R₁₈)CON(R₁₉)-、-N(R₁₈)C(O)O-、
 -OC(O)N(R₁₈)-、-N(R₁₈)SO₂-、-SO₂N(R₁₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、
 -S(O)-、-S(O₂)-、-N(R₁₈)SO₂N(R₁₉)-, 其中 R₁₈ 和 R₁₉ 独立地包括: -氢、
 -烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基;

R₁₄ 包括-氢、-烷基、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-杂亚芳基-
 30 烷基、-亚烷基-芳基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚烷
 基-杂亚芳基-烷基。

Ar₁的最优选实施方案为其中 Ar₁ 包括单基取代的苯基的那些，其中取代基包括：-芳基、-亚芳基-烷基、-D₁-芳基、-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚芳基-D₁-烷基；其中 D₁ 包括-O-、-N(R₁₅)-、-CON(R₁₅)-、或-N(R₁₅)C(O)-，其中 R₁₅ 包括-氢、-烷基或-芳基。

5

Ar₂ 包括任选地被取代 1 至 7 次的芳基或杂芳基。在优选的实施方案中，Ar₂ 包括任选地被取代 1 至 7 次的苯基、萘基、吡啶基、异喹啉基、嘧啶基或喹啉基。在尤其优选的实施方案中，Ar₂ 包括具有 1 至 5 个取代基的取代苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基或 2-喹啉基，其中取代基独立地包括：

10

a) -氟；

b) -氯；

c) -溴；

d) -碘；

15

e) -氰基；

f) -硝基；

g) -全氟烷基；

h) -T₁-R₂₀；

i) -烷基；

20

j) -芳基；

k) -杂芳基；

l) -杂环基；

m) -环烷基；

n) -亚烷基-芳基；

25

o) -亚烷基-亚芳基-芳基；

p) -亚烷基-亚芳基-烷基；

q) -亚芳基-烷基；

r) -亚芳基-芳基；

s) -亚芳基-杂芳基；

30

t) -杂亚芳基-芳基；

u) -杂亚芳基-杂芳基；

v) -杂亚芳基-杂环基；

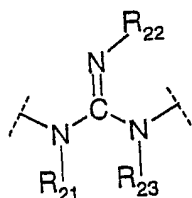
w) -亚芳基-杂环基；

- x) -亚芳基-亚芳基-烷基;
 y) -T₁-烷基;
 z) -T₁-芳基;
 aa) -T₁-亚烷基-芳基;
 5 bb) -T₁-亚烯基-芳基;
 cc) -T₁-亚烷基-杂芳基;
 dd) -T₁-亚烯基-杂芳基;
 ee) -T₁-亚环烷基-芳基;
 ff) -T₁-亚环烷基-杂芳基;
 10 gg) -T₁-亚杂环基-芳基;
 hh) -T₁-亚杂环基-杂芳基;
 ii) -T₁-亚芳基-烷基;
 jj) -T₁-亚芳基-烯基;
 kk) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
 15 ll) -T₁-亚芳基-T₂-芳基;
 mm) -T₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
 nn) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
 oo) -亚烷基-T₁-亚烷基-芳基;
 pp) -亚芳基-T₁-烷基;
 20 qq) -亚芳基-T₁-亚烷基-芳基;
 rr) -T₁-亚烷基-T₂-芳基;
 ss) -T₁-亚烷基-芳基;
 tt) -亚烷基-T₁-杂芳基;
 uu) -亚烷基-T₁-环烷基;
 25 vv) -亚烷基-T₁-杂环基;
 ww) -亚烷基-T-亚芳基-烷基;
 xx) -亚烷基-T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
 yy) -亚烷基-T₁-烷基;
 zz) -亚烷基-T₁-R₂₀;
 30 aaa) -亚芳基-T₁-R₂₀; 或
 bbb) -氢;

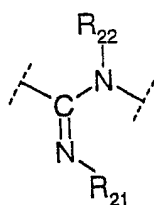
其中 T₁ 包括 -CH₂-、-O-、-N(R₂₁)-、-C(O)-、-CON(R₂₁)-、

-N(R₂₁)C(O)-、-N(R₂₁)CON(R₂₂)-、-N(R₂₁)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₁)-、
-N(R₂₁)SO₂-、-SO₂N(R₂₁)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、
-N(R₂₁)SO₂N(R₂₂)-、

5



或



,

10

其中 R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地包括：-氢、-烷基、-烯基-、-亚烷基-
环烷基-、-亚炔基(alkynene)-杂环基-、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、
-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-芳基、-亚烷基-
亚芳基-亚烷基-芳基、-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基、或-亚烷基-亚芳基-O-
亚烷基-芳基；和

15

其中 T₂ 包括直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₂₄)-、-C(O)-、-CON(R₂₄)-、
-N(R₂₄)C(O)-、-N(R₂₄)CON(R₂₅)-、-N(R₂₄)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₄)-、
-N(R₂₄)SO₂-、-SO₂N(R₂₄)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、
-N(R₂₄)SO₂N(R₂₅)-，其中 R₂₄ 和 R₂₅ 独立地包括：-氢、-烷基、-烯基-、
-亚烷基-环烷基-、-亚炔基-杂环基-、-芳基、-杂芳基、-亚芳基-烷基、-
亚烷基-芳基、和-亚烷基-亚芳基-烷基。

20

Ar₂ 的最优选的实施为如下那些基团，其中 Ar₂ 包括具有 1 至
5 个取代基的取代苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基或
2-喹啉基，所述取代基独立地包括：

25

a) -氟；

b) -氯；

c) -溴；

d) -碘；

e) -氰基；

30

f) -硝基；

g) -全氟烷基；

h) -T₁-R₂₀；

i) -烷基；

- j) -芳基;
- k) -亚芳基-烷基;
- l) -T₁-烷基;
- m) -T₁-亚烷基-芳基;
- 5 n) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
- o) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- p) -亚芳基-T₁-烷基; 或
- q) -氢;

其中 T₁ 包括-CH₂-、-O-、-N(R₂₁)-、-CON(R₂₁)-、或-N(R₂₁)C(O)-;

10 其中 R₂₀ 和 R₂₁ 独立地包括: -氢、-烷基、或-芳基。

在 Ar₁、Ar₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、
R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 中的烷
基、芳基、杂芳基、亚烷基和亚芳基可任选地被取代基取代 1 至 4 次,
15 其中所述一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团, 包括:

- a) -氢;
- b) -氟;
- c) -氯;
- d) -溴;
- 20 e) -碘;
- f) -氰基;
- g) -硝基;
- h) -全氟烷基;
- i) -Q-全氟烷基;
- 25 j) -Q-R₂₄;
- k) -Q-烷基;
- l) -Q-芳基;
- m) -Q-亚烷基-芳基;
- n) -Q-亚烷基-NR₂₅R₂₆; 或
- 30 o) -Q-烷基-W-R₂₇;

其中 Q 和 W 独立地包括: -CH₂-、-O-、-N(R₂₈)-、-C(O)-、-CON(R₂₈)-、
-N(R₂₈)C(O)-、-N(R₂₈)CON(R₂₉)-、-N(R₂₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₂₈)-、
-N(R₂₈)SO₂-、-SO₂N(R₂₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、或-N(R₂₈)SO₂N(R₂₉)-,

其中 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 和 R_{29} 独立地包括：-H、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-芳基、或-亚烷基-亚芳基-烷基。

5 用上述式 (I) 表示的化合物的单独对映异构体以及它们任意的全部或部分外消旋的混合物也包括在本发明的范围内。本发明还包括用上述式表示的化合物的单独对映体与它们的一个或多个立构中心被反转的非对映异构体的混合物。

10 在一组尤其优选的实施方案中，化合物用这样的式 (I) 表示，其中 c 等于 0； G 包括：-氢或- CO_2H ； V 包括- CH_2 -或直接键； X 包括- $CON(R_8)$ -或- $N(R_8)CO$ -，其中 R_8 包括-氢； Ar_1 包括单基取代的苯基，其中取代基包括：-芳基、-亚芳基-烷基、 D_1 -芳基、- D_1 -亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚芳基- D_1 -烷基，其中 D_1 包括-O-或- $N(R_{15})$ -，其中 R_{15} 包括-氢、-烷基或-芳基； Ar_2 包括具有 1 至 5 个取代基的取代苯基、2-萘基、15 2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基或 2-噻唑啉基，所述取代基独立地包括：-氢、-氟、-氯、-溴、-碘、-氰基、-硝基、-全氟烷基、- T_1-R_{14} 、-烷基、-芳基、-亚芳基-烷基、- T_1 -烷基、- T_1 -亚烷基-芳基、- T_1 -亚烷基-亚芳基-芳基、- T_1 -亚烷基-亚芳基-烷基、或-亚芳基- T_1 -烷基；其中 T_1 包括- CH_2 -、-O-、- $N(R_{21})$ -、- $CON(R_{21})$ -、或- $N(R_{21})C(O)$ -；其中 R_{21} 20 包括：-氢、-烷基或-芳基。在 Ar_1 和 Ar_2 中的烷基、芳基、亚烷基和亚芳基可任选地被取代基取代 1 至 4 次，其中所述的一个或多个取代基或被取代的项是指如下基团，包括：-氢、-氟、-氯、-溴、-碘、-氰基、-硝基、或-全氟烷基。

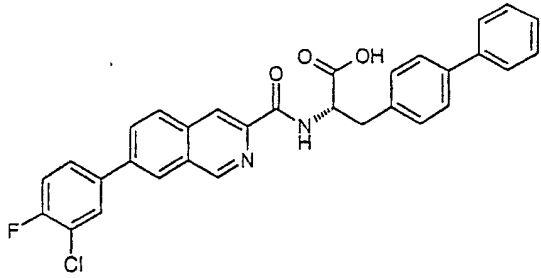
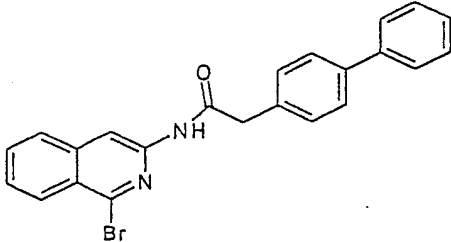
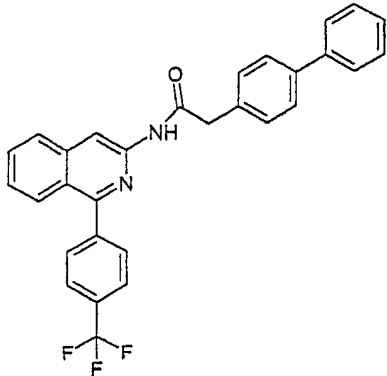
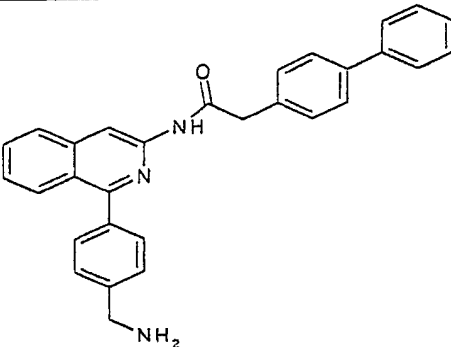
25 下面在表 1 中列出了具有生物活性的本发明化合物。

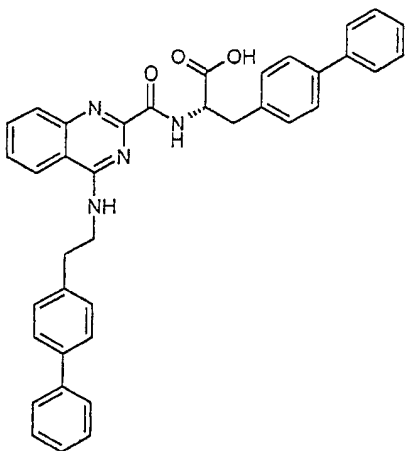
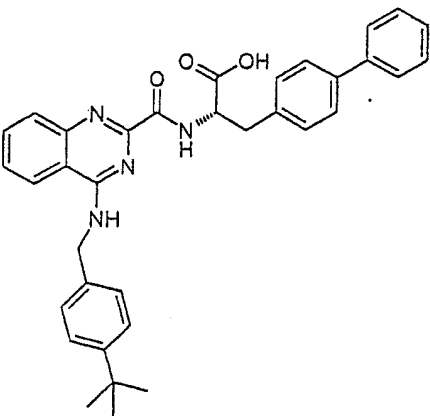
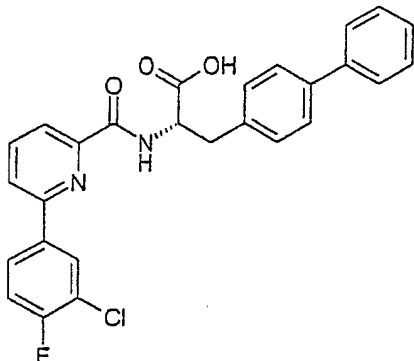
除非另外指明，均假定表 1 中式 (I) 化合物的实施例的结构式和对杂原子如氧和氮具有空连接的其他地方具有连接其上的氢原子。

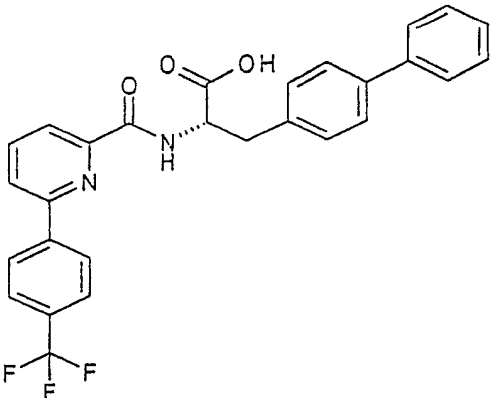
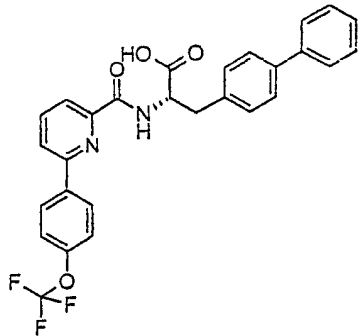
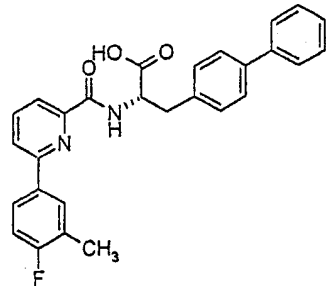
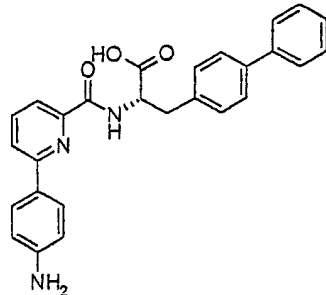
表 1

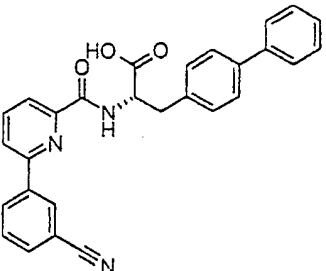
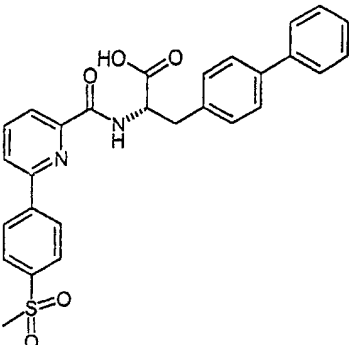
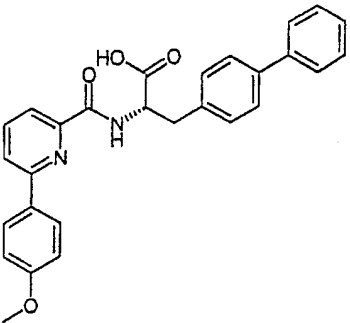
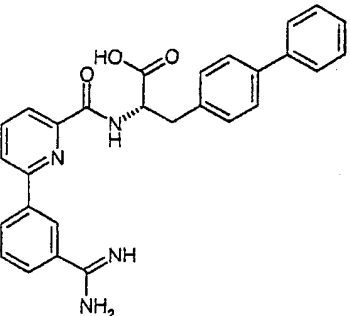
实施例	结构式	名称
1		3-联苯-4-基-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸
2		(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
3		(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(3,5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
4		(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
5		3-[4-(4'-氰基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸
6		3-[4-(4'-硝基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸
7		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

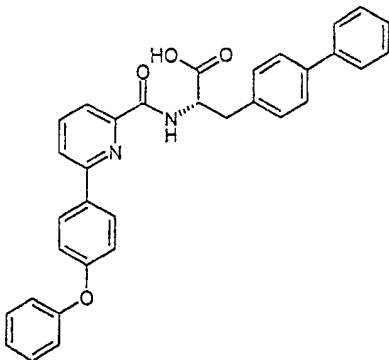
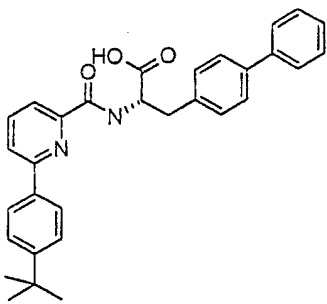
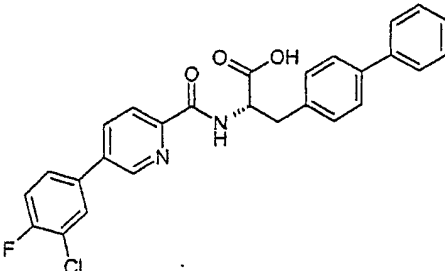
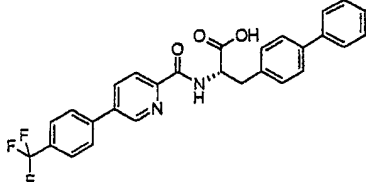
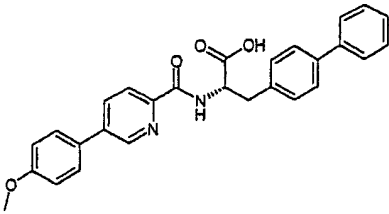
8		3-(4'-氰基-联苯-4-基)- (2S)-[(异喹啉-3-羰基)- 氨基]-丙酸
9		(2S)-[(异喹啉-3-羰基)- 氨基]-3-(3'-三氟甲基-联 苯-4-基)-丙酸
10		(2S)-[(异喹啉-3-羰基)- 氨基]-3-(3'-硝基-联苯- 4-基)-丙酸
11		3-联苯-4-基-(2S)-[(7-溴 -异喹啉-3-羰基)-氨基]- 丙酸
12		3-联苯-4-基-(2S)-{[7- (4-三氟甲基-苯基)-异喹 啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

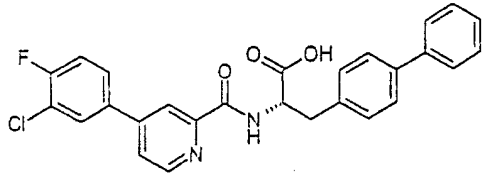
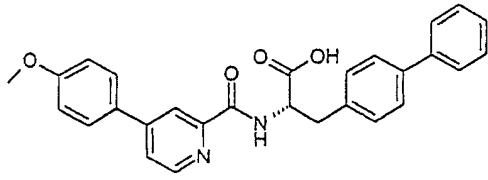
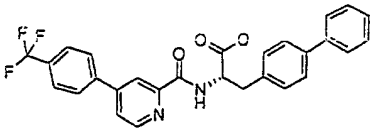
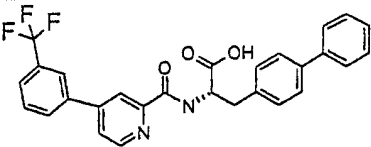
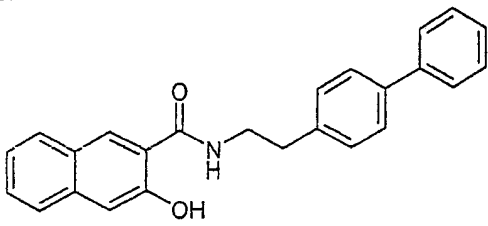
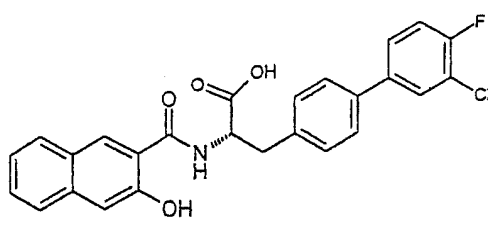
13		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
14		2-联苯-4-基-N-(1-溴-异喹啉-3-基)-乙酰胺
15		2-联苯-4-基-N-[1-(4-三氟甲基-苯基)-异喹啉-3-基]-乙酰胺
16		N-[1-(4-氨基甲基-苯基)-异喹啉-3-基]-2-联苯-4-基-乙酰胺

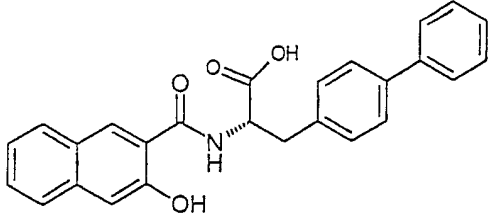
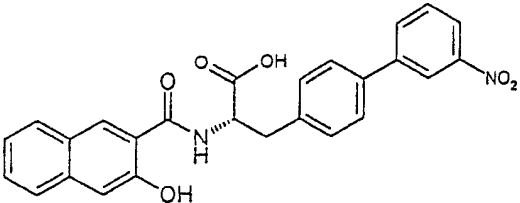
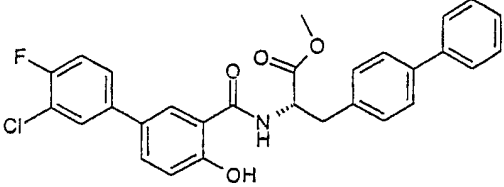
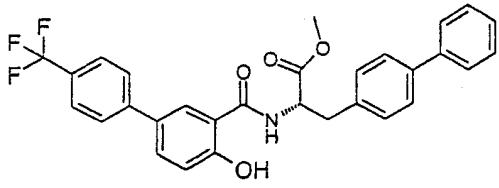
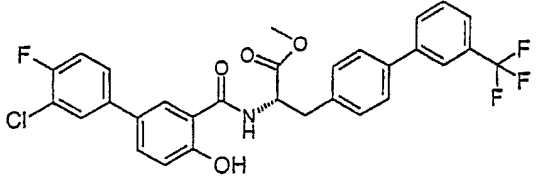
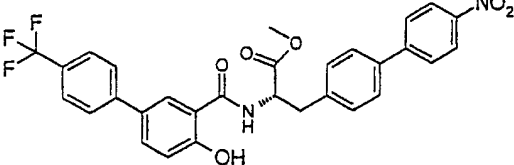
17		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(2-联苯-4-基-乙基氨基)-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸
18		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(叔丁基-苄基氨基)-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸
19		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

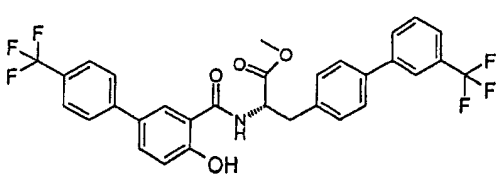
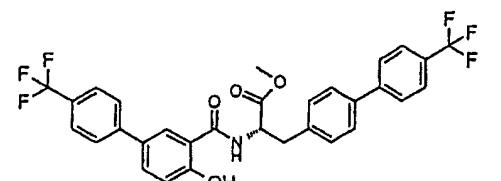
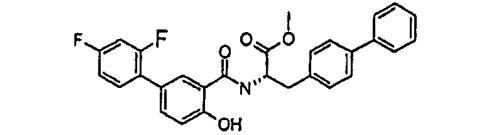
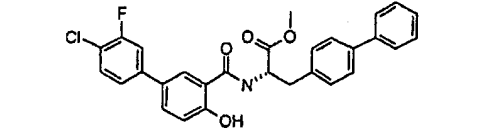
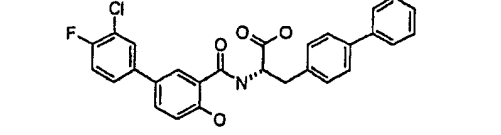
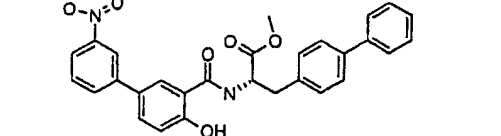
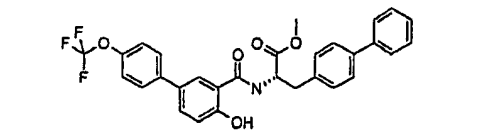
20		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
21		3,5-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
22		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-氟-3-甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
23		(2S)-{[6-(4-氨基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸

24		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氰基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
25		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-甲磺酰基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
26		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-羧脒基(carboxamidinoyl)-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

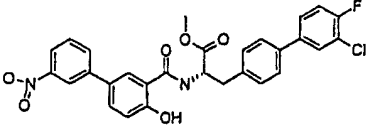
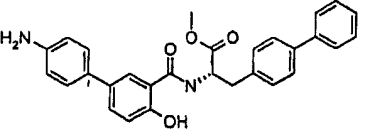
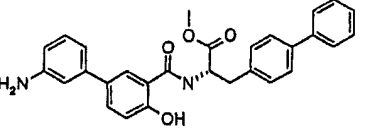
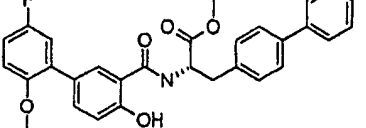
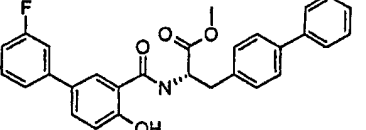
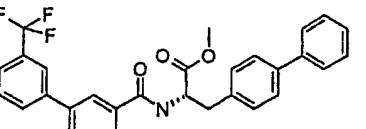
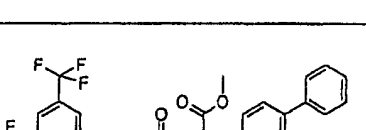
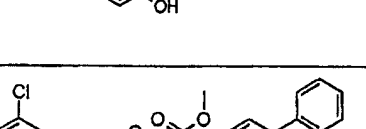
28		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
29		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
30		3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
31		3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
32		3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

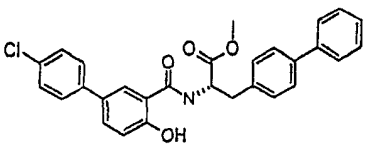
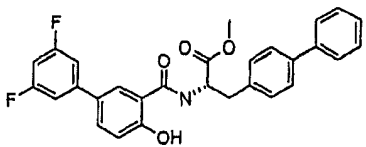
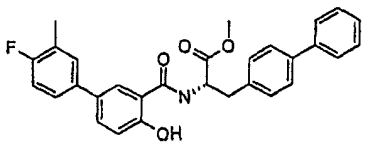
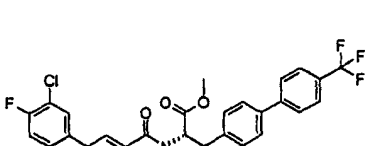
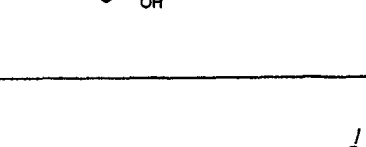
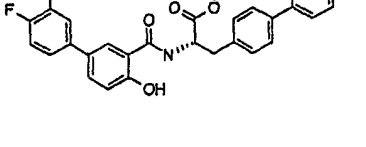
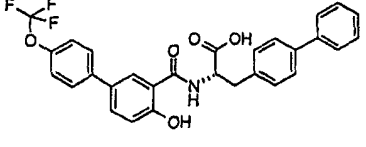
33		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
34		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
35		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
36		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸
37		3-羟基-萘-2-羧酸(2-联苯-4-基-乙基)-酰胺
38		3-[(3'-氯-4'-氟)-联苯-4-基]-(2S)-[(3-羟基-萘-2-羰基)-氨基]-丙酸

39		3-(联苯-4-基)-(2S)-[(3-羟基-2-羰基)-氨基]-丙酸
40		(2S)-[(3-羟基-2-羰基)-氨基]-3-[(3'-硝基)-联苯-4-基]-丙酸
41		3-(联苯-4-基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
42		3-(联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
43		(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
44		3-(4'-硝基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

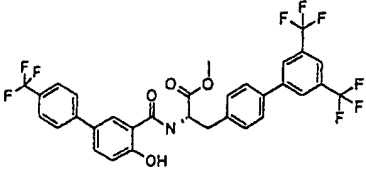
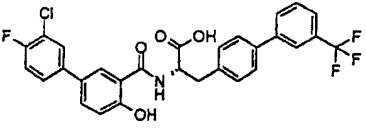
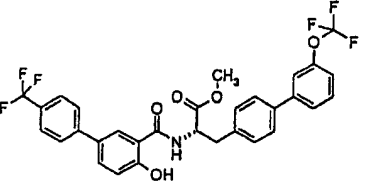
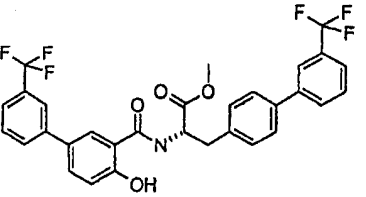
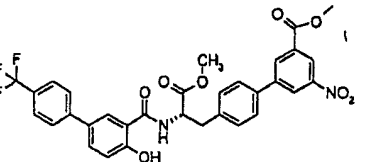
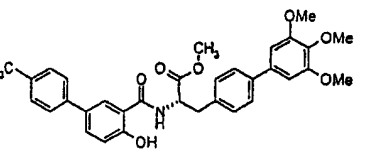
45		3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
46		3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
47		-(2S)- -联苯 羰基
48		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氯-3'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
49		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
50		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
51		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

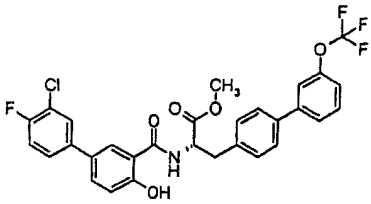
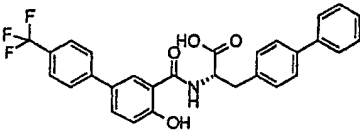
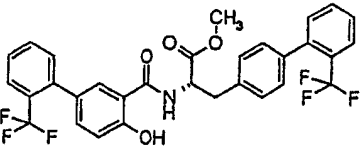
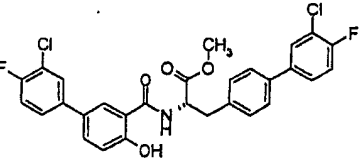
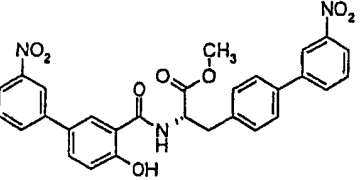
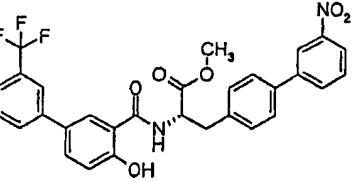
52		(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸
53		(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
54		(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
55		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氟-4-羟基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
56		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-甲氧基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
57		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-羟基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
58		(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

59		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
60		(2S)-[(4'-氨基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
61		(2S)-[(3'-氨基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
62		3-联苯-4-基-(2S)-[(5'-氟-4-羟基-2'-甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
63		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
64		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
65		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3',5'-双三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
66		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

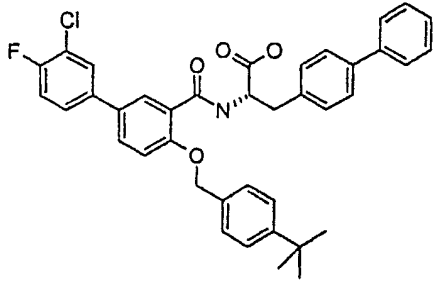
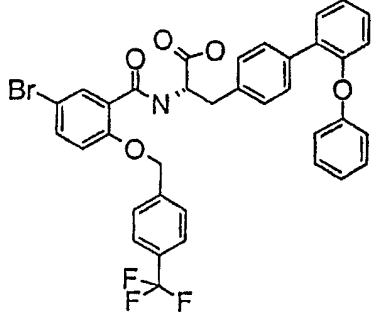
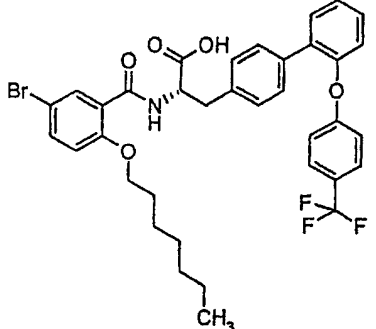
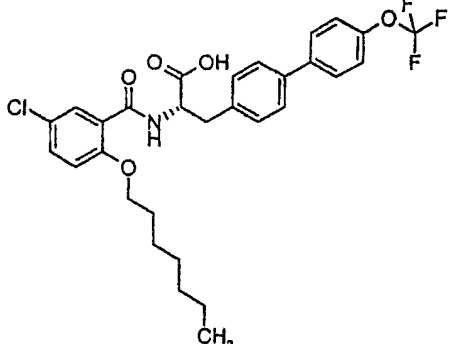
67		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氯-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
68		3-联苯-4-基-(2S)-[(3',5'-二氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
69		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氟-4-羟基-3'-甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
70		(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
71		(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
72		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
73		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

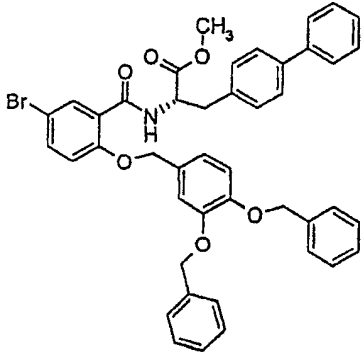
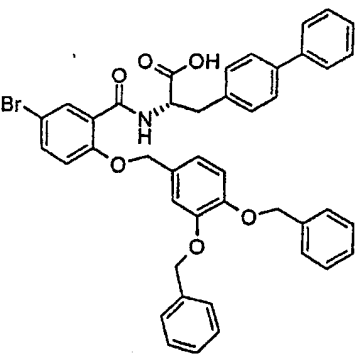
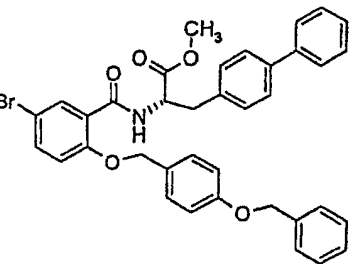
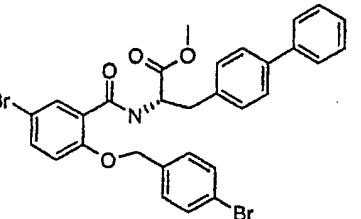
74		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3',4'-二甲氧基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
75		(2S)-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(dioxol)-5-基-2-羟基-苯甲酰氨基)-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
76		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
77		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-甲磺酰基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
78		(2S)-[(3'-氨基-4-羟基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
		3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯
80		3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-氟-4-羟基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸甲酯

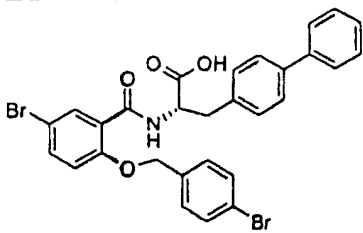
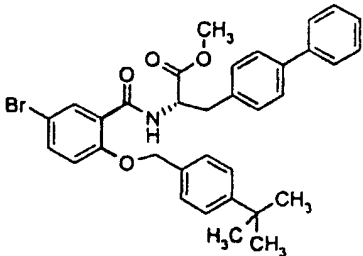
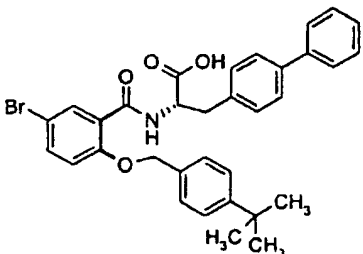
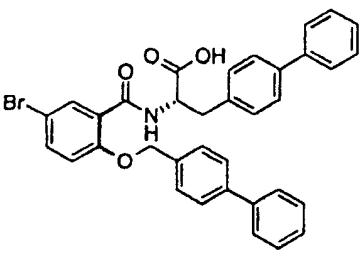
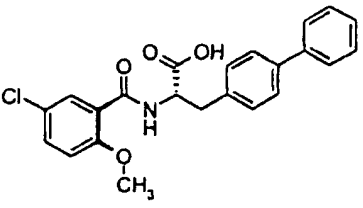
81		3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
82		(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
83		(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
84		(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
85		4'-{(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-2-甲氧基羰基-乙基}-5-硝基-联苯-3-羧酸甲酯
86		(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3',4',5'-三甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

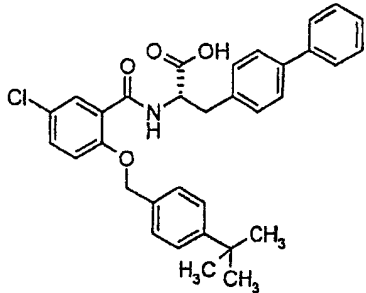
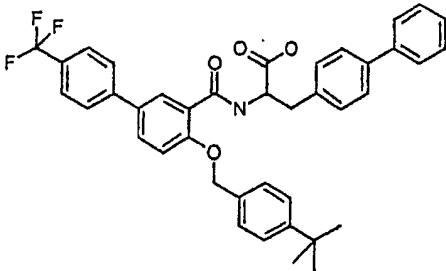
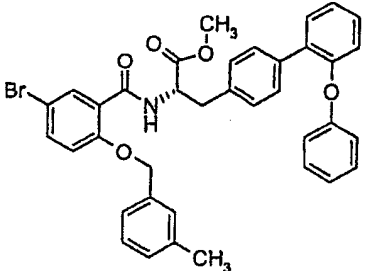
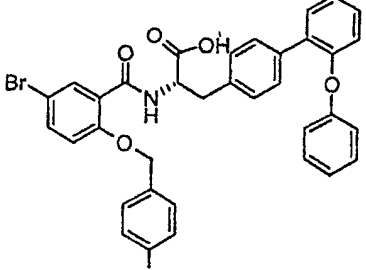
87		(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
88		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
89		(2S)-[(4-羟基-2'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
90		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
91		(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
92		(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

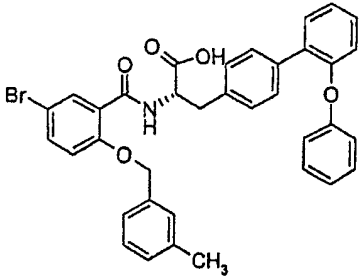
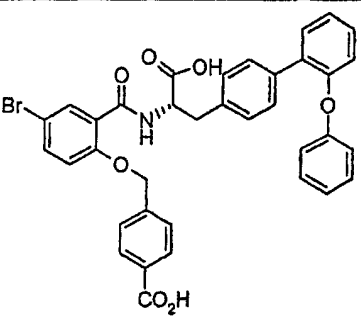
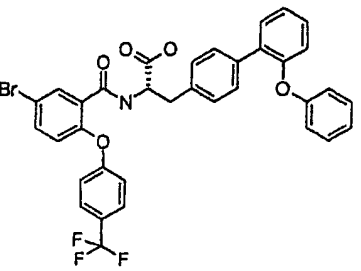
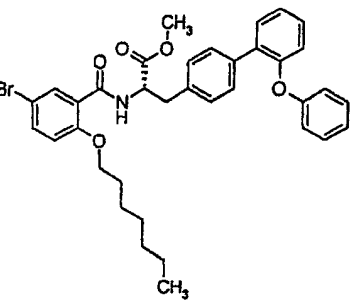
93		(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
94		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
95		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-2'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
96		3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
97		(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
98		(2S)-[2-(4-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸

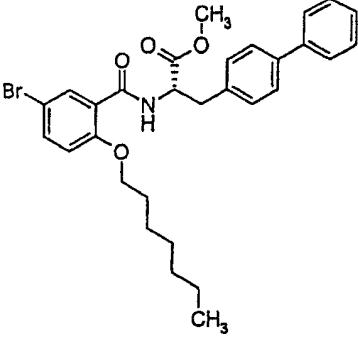
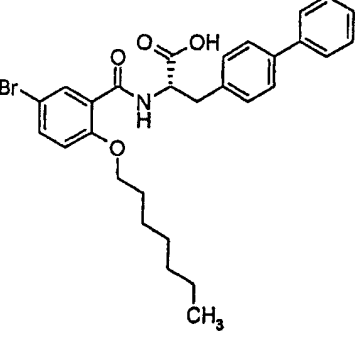
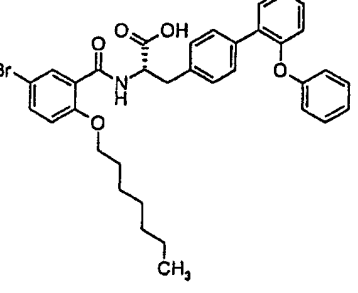
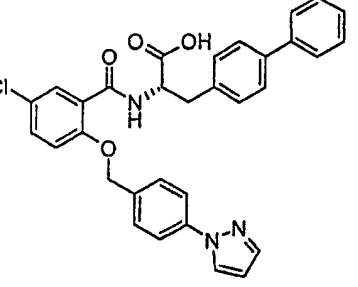
99		3-联苯-4-基-2S-[[4-(4-叔丁基-苯氧基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基]-丙酸
100		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
101		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
102		(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

103		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-双苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯
104		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-双苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸
105		(2S)-[2-(4-苄氧基苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
106		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

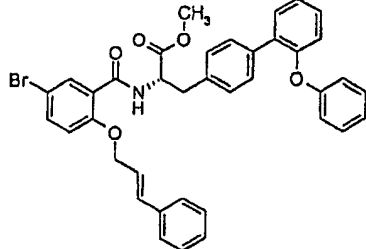
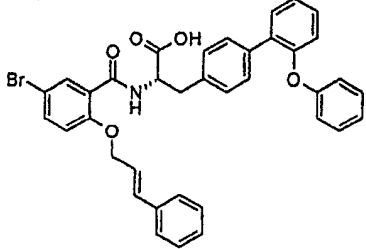
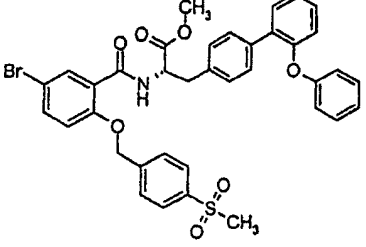
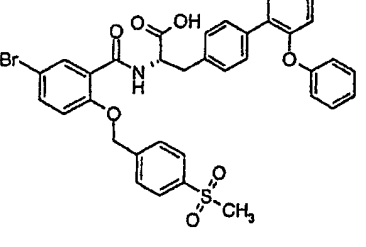
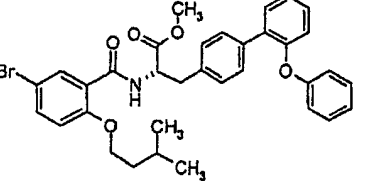
107		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
108		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯
109		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
110		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(联苯-4-基甲氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸
111		3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氨基]-丙酸

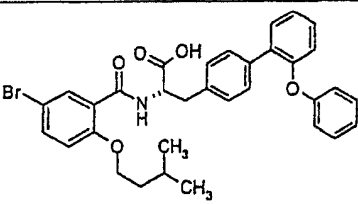
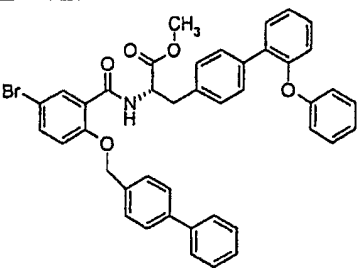
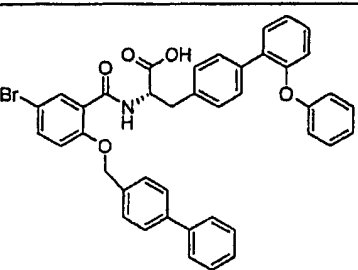
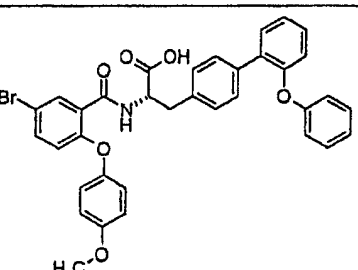
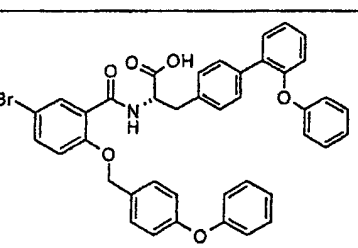
112		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸
113		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-5-(4-三氟甲基苯基)-苯甲酰氨基]-丙酸
114		(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
115		(2S)-[5-溴-2-(4-甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸

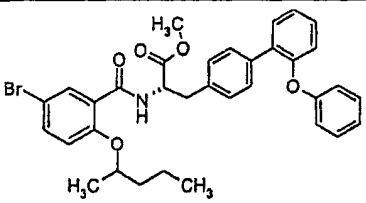
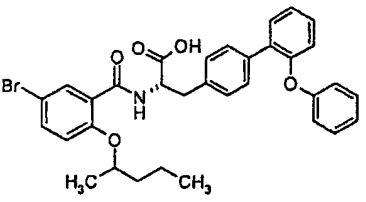
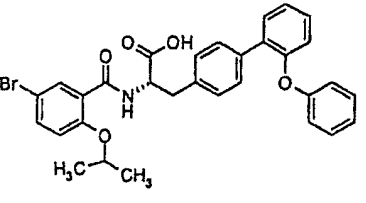
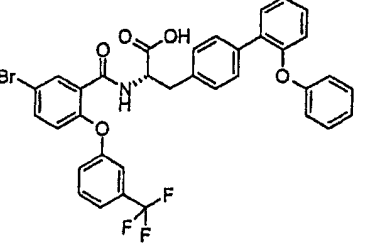
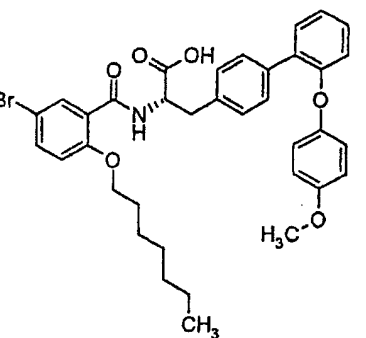
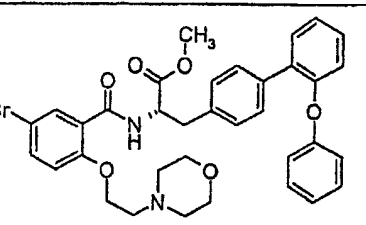
116		(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
117		(2S)-[5-溴-2-(4-羧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
118		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
119		(2S)-[5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

120		3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯
121		3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸
122		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
123		3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(4-吡唑-1-基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

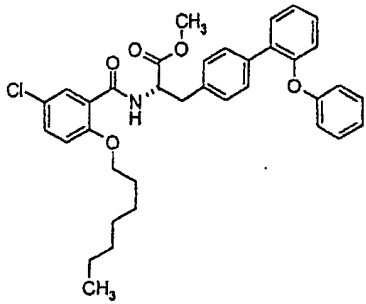
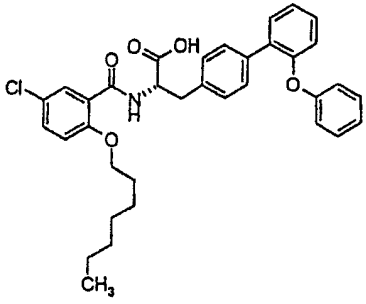
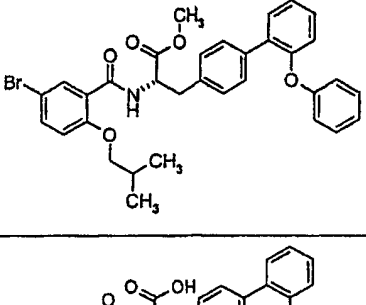
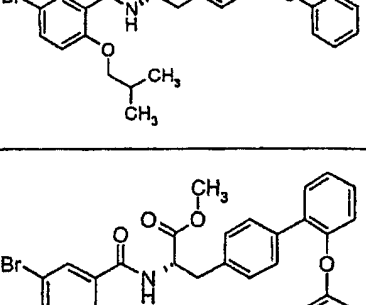
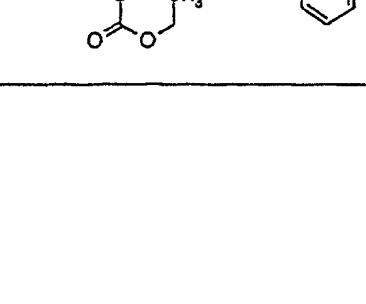
124		(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
125		(2S)-(2-苄氧基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
126		(2S)-(2-苄氧基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
127		(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
128		(2S)-(5-溴-2-丙氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
129		(2S)-[(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羰基)-氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸

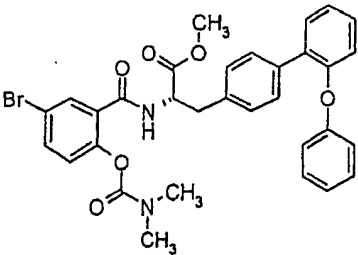
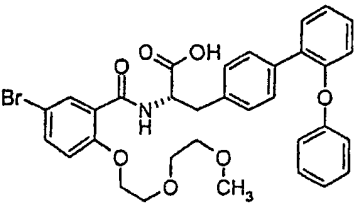
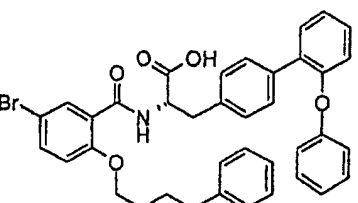
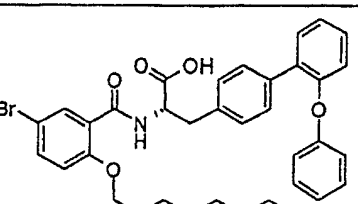
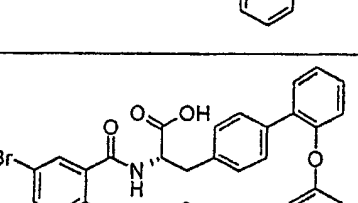
130		(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-烯丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
131		(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-烯丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
132		(2S)-[5-溴-2-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
133		(2S)-[5-溴-2-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
134		(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

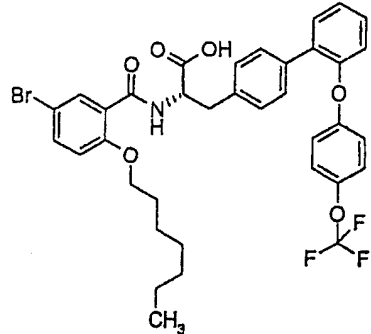
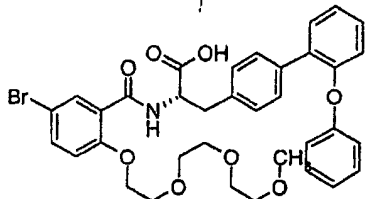
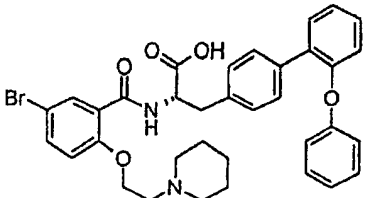
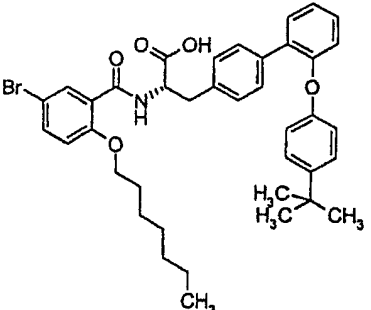
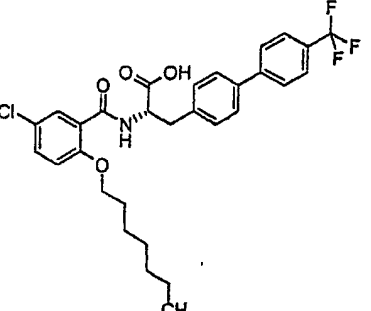
135		(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
136		(2S)-[2-(联苯-4-基-甲氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
137		(2S)-[2-(联苯-4-基甲氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
138		(2S)-[5-溴-2-(4-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
139		(2S)-[5-溴-2-(4-苯氧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

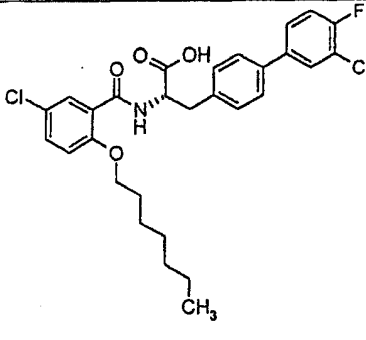
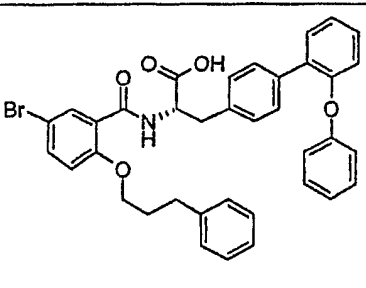
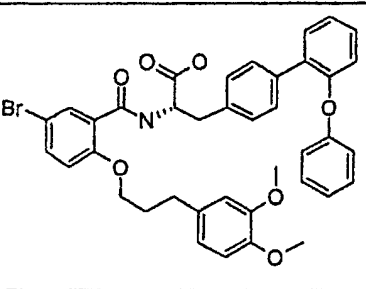
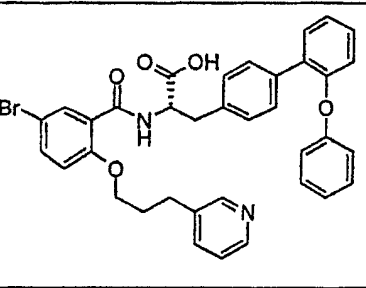
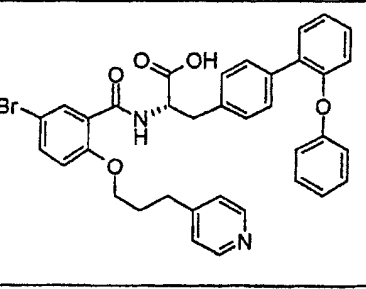
140		(2S)-[5-溴-2-(1-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
141		(2S)-[5-溴-2-(1-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
142		(2S)-[5-溴-2-异丙氧基-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
143		(2S)-[5-溴-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
144		(2S)-[5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基]-3-[2'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
145		(2S)-[5-溴-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

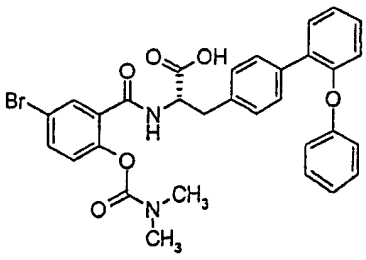
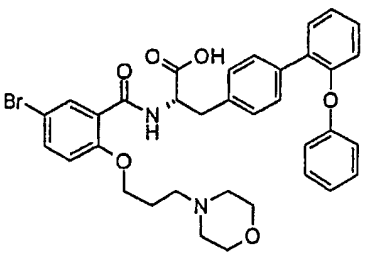
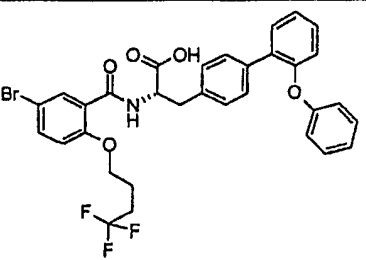
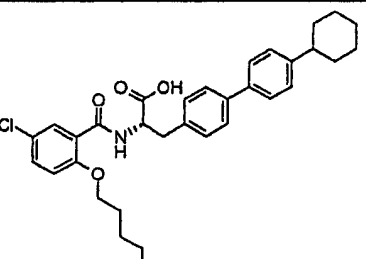
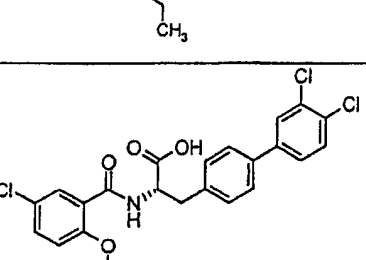
146		(2S)-{5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
147		(2S)-(5-溴-2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
148		(2S)-(5-溴-2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
149		(2S)-{5-溴-2-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
150		(2S)-[5-溴-2-(2-苯基-环丙基甲氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
151		(2S)-(5-溴-2-仲丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

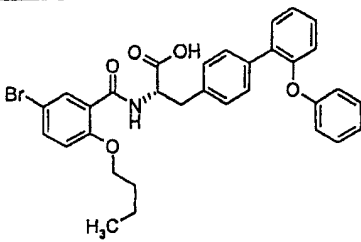
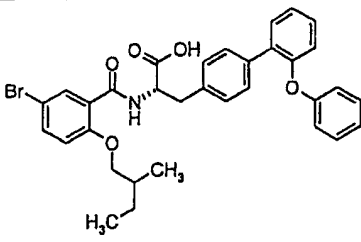
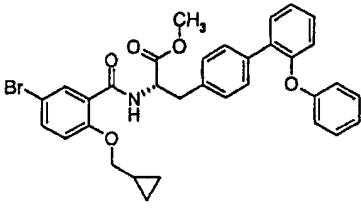
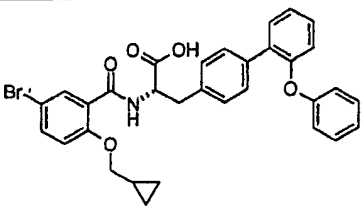
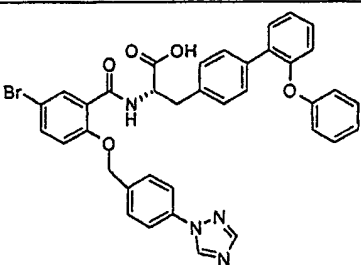
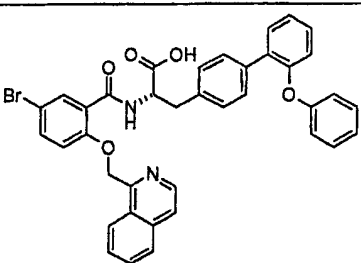
152		(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
153		(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
154		(2S)-(5-溴-2-异丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
155		(2S)-(5-溴-2-异丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
156		(2S)-(5-溴-2-乙氧基羰氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

157		(2S)-(5-溴-2-乙氧基羰氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
158		(2S)-{5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
159		(2S)-[5-溴-2-(4-苯基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
160		(2S)-[5-溴-2-(5-苯基-戊氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
161		(2S)-[5-溴-2-(6-苯基-己氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

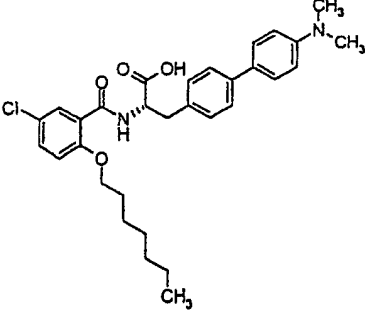
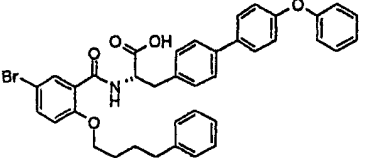
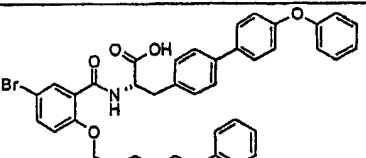
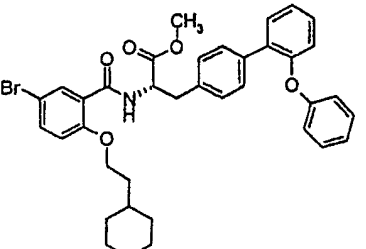
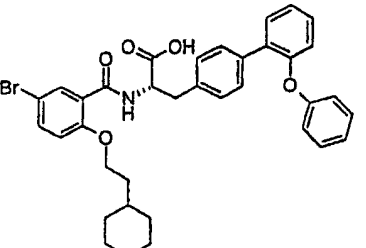
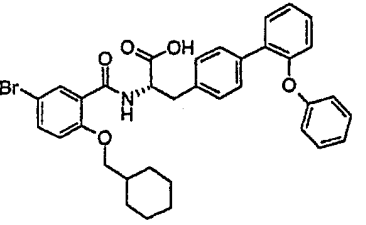
162		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸、
163		(2S)-(5-溴-2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
164		(2S)-[5-溴-2-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
165		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
166		(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

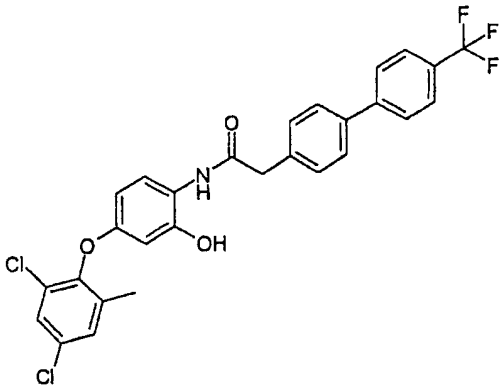
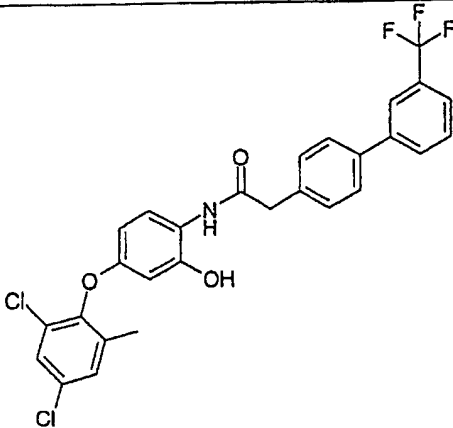
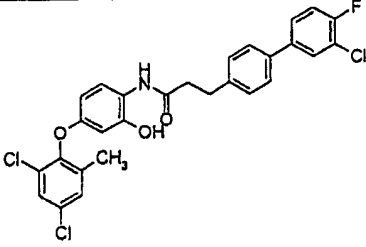
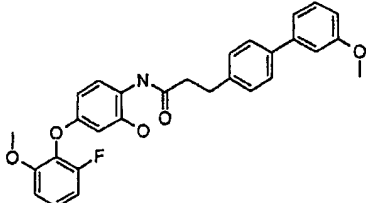
167		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸
168		(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
169		(2S)-{5-溴-2-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
170		(2S)-[5-溴-2-(3-吡啶-3-基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
171		(2S)-[5-溴-2-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

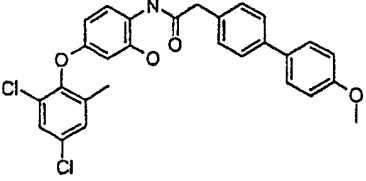
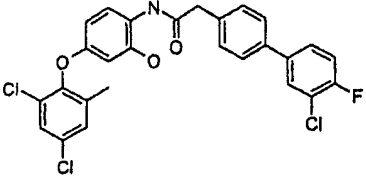
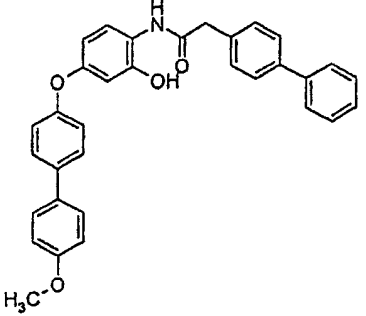
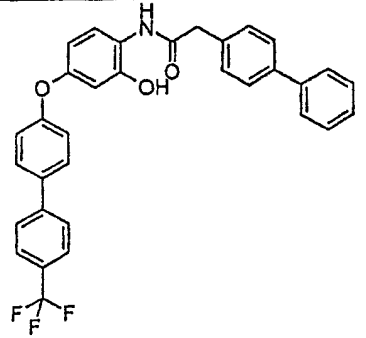
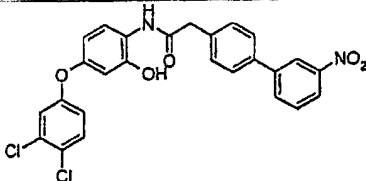
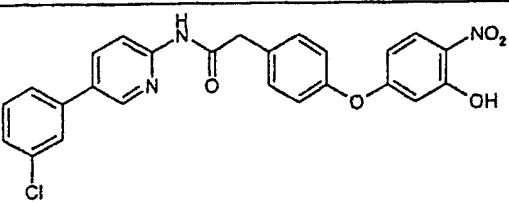
172		(2S)-[5-溴-2-二甲基氨基 甲酰氧-苯甲酰氨基]-3- (2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙 酸
173		(2S)-[5-溴-2-(3-吗啉-4- 基-丙氧基)-苯甲酰氨基]- 3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)- 丙酸
174		(2S)-[5-溴-2-(4,4,4-三氟 丁氧基)-苯甲酰氨基]-3- (2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙 酸
175		(2S)-[5-氯-2-庚氧基-苯 甲酰氨基]-3-(4'-环己基- 联苯-4-基)-丙酸
176		(2S)-[5-氯-2-庚氧基-苯 甲酰氨基]-3-(3',4'-二氯- 联苯-4-基)-丙酸

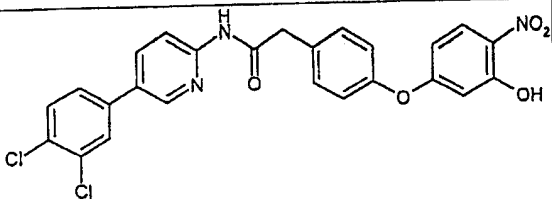
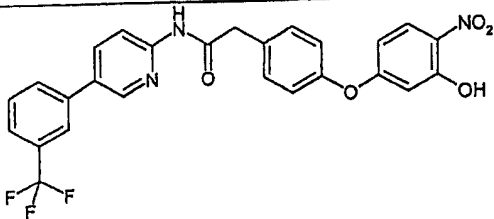
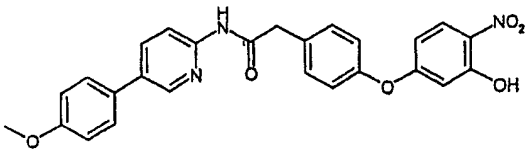
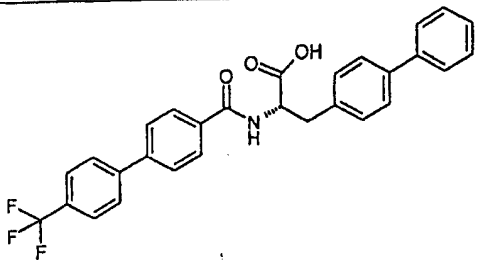
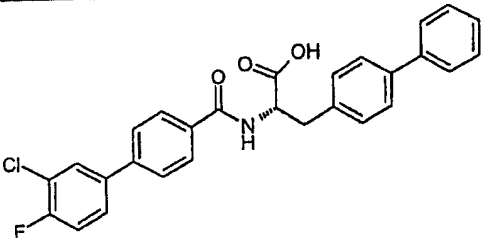
177		(2S)-(5-溴-2-丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
178		(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
179		(2S)-(5-溴-2-环丙基甲氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
180		(2S)-(5-溴-2-环丙基甲氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
		(2S)-[5-溴-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
182		(2S)-[5-溴-2-(异喹啉-1-基甲氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

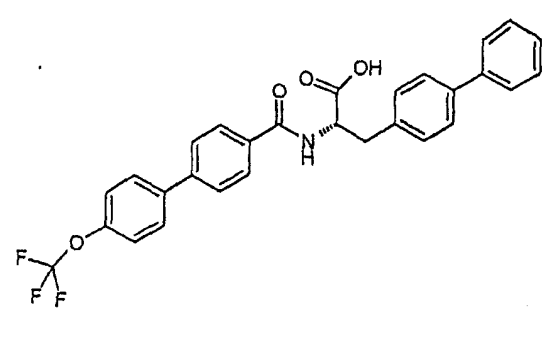
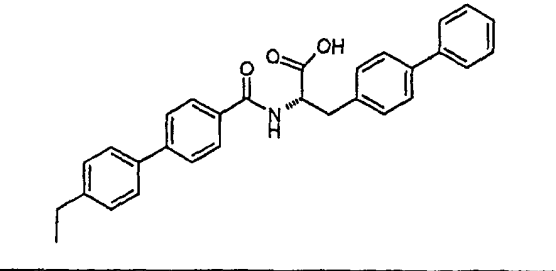
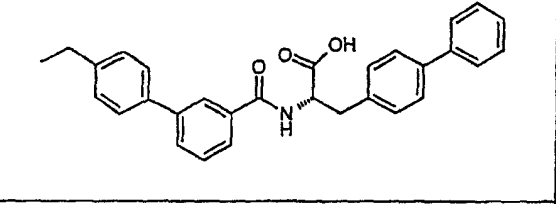
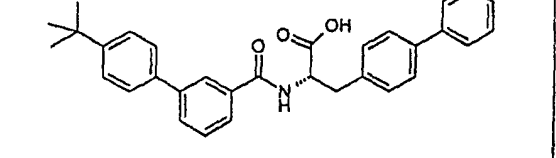
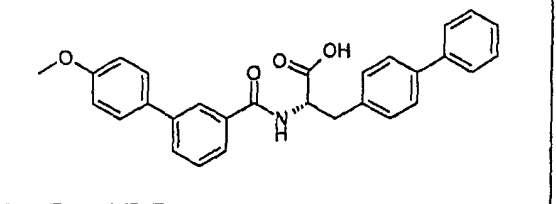
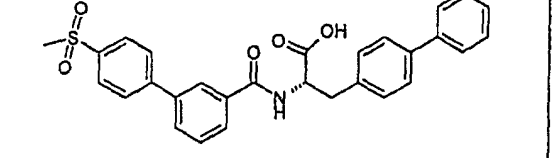
183		(2S)-[2-(3-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
184		(2S)-[2-(3-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
185		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
186		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
187		(2S)-[5-溴-2-(4-苄基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
188		(2S)-[5-溴-2-(6-苄基-己氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

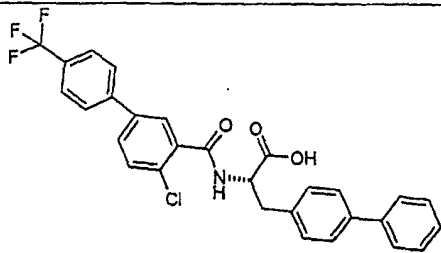
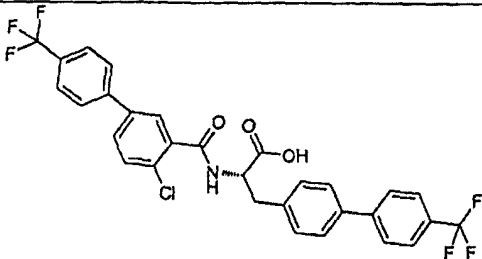
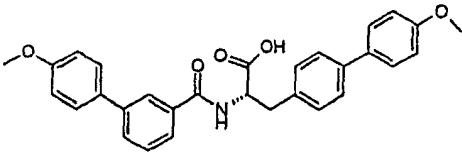
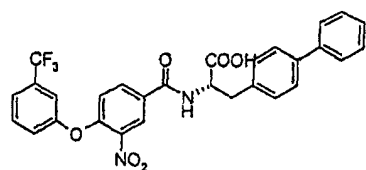
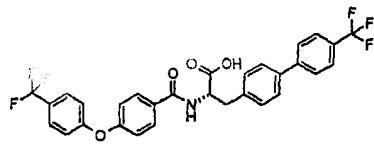
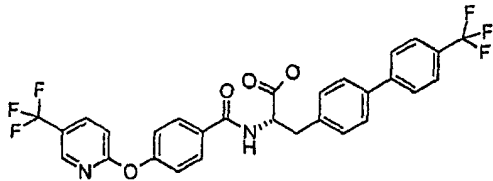
189		(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸
190		(2S)-[5-溴-2-(4-苯基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
191		(2S)-[5-溴-2-(6-苯基-己氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
192		(2S)-[5-溴-2-(2-环己基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
193		(2S)-[5-溴-2-(2-环己基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
194		(2S)-(5-溴-2-环己基甲氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

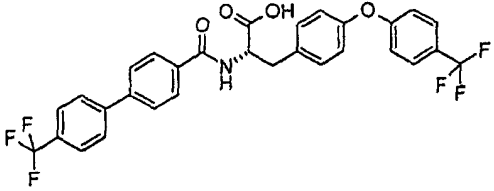
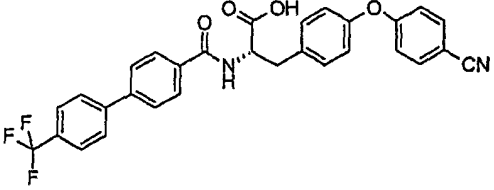
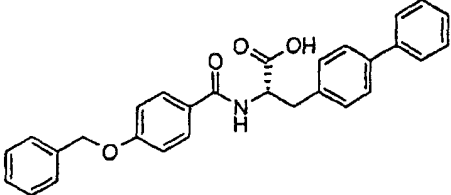
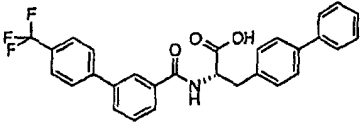
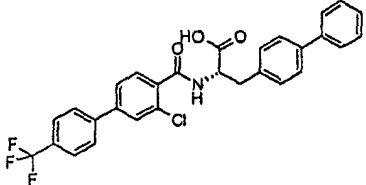
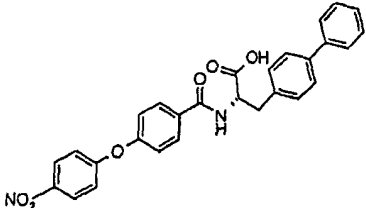
199		N-[2-羟基-4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-苯基]-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙酰胺
200		N-[2-羟基-4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-苯基]-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙酰胺
201		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-N-[4-(2-羟基-6-甲基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-丙酰胺
202		N-[4-(2-氟-6-甲氧基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-3-(3'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酰胺

203		N-[4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-乙酰胺
204		2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-N-[4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-乙酰胺
205		2-联苯-4-基-N-[2-羟基-4-(4'-甲氧基-联苯-4-氧基)-苯基]-乙酰胺
206		2-联苯-4-基-N-[2-羟基-4-(4'-三氟甲基-联苯-4-氧基)-苯基]-乙酰胺
207		N-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-2-羟基-苯基]-2-(3'-硝基-联苯-4-基)-乙酰胺
208		N-[5-(3-氯-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

209		N-[5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺
210		N-[5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺
211		N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺
212		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
213		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

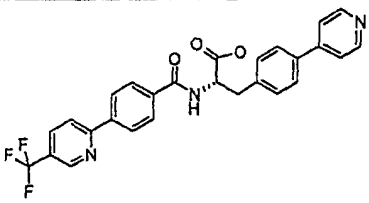
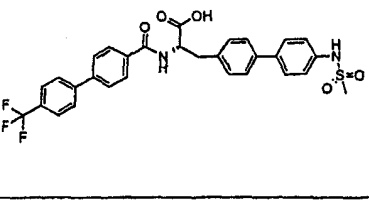
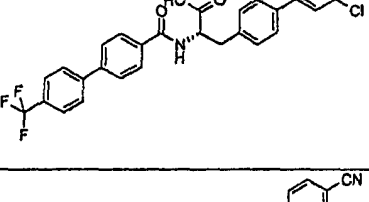
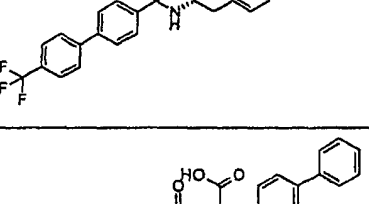
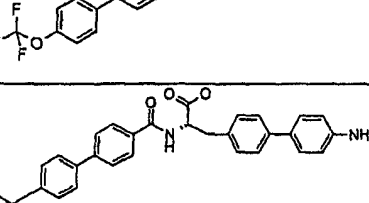
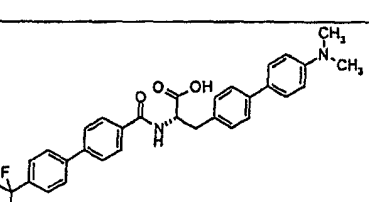
214		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
215		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-乙基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
216		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-乙基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
217		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
218		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
219		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-甲磺酰基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

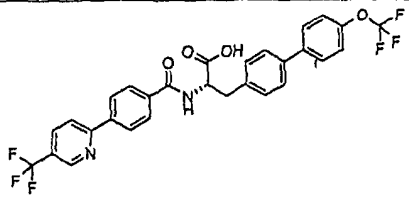
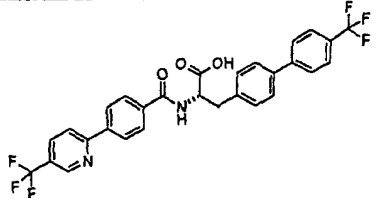
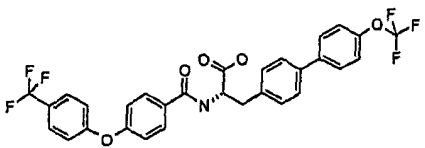
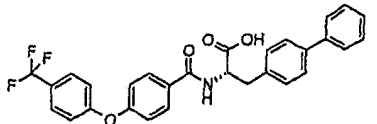
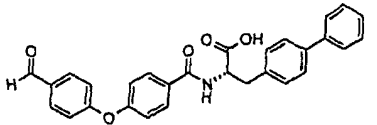
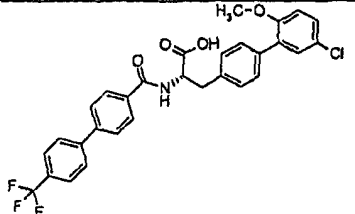
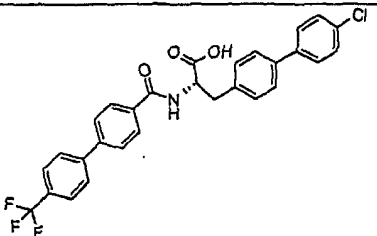
220		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-氯-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸.
221		(2S)-[(4-氯-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
222		(2S)-[(4'-甲氧基-联苯-3-羧基)-氨基]-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
223		3-联苯-4-基-(2S)-[3-硝基-4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸.
224		3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
225		3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

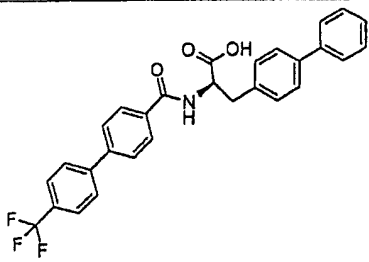
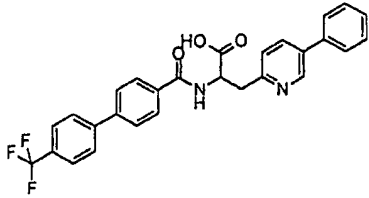
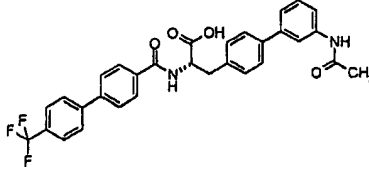
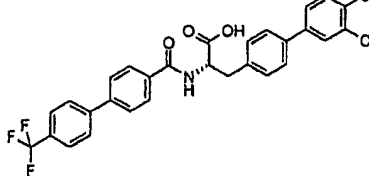
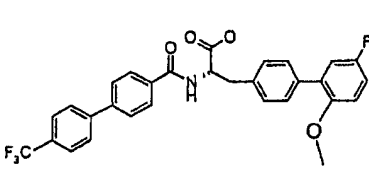
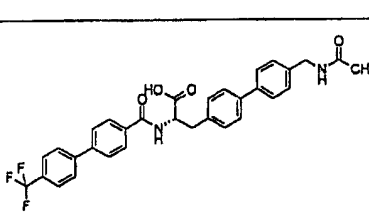
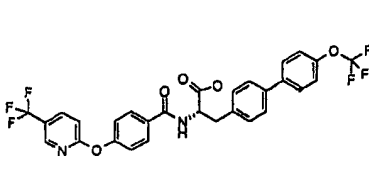
226		3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
227		3-[4-(4-氰基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
228		2S-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-3-联苯-4-基-丙酸
229		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
230		3-联苯-4-基-(2S)-[(3-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
231		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

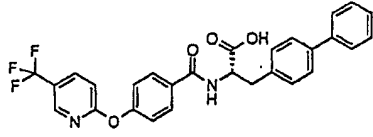
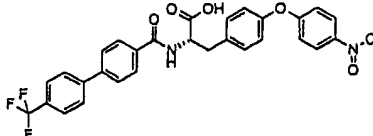
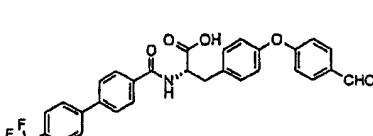
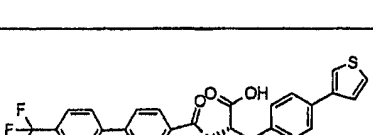
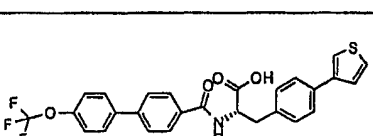
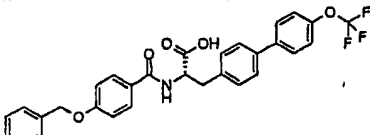
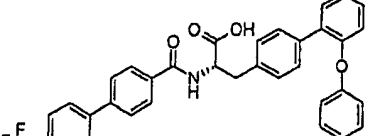
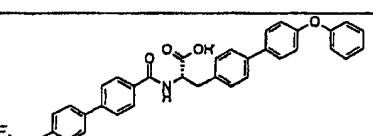
232		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(3,4-二甲基-苯氧基)-3-硝基-苯甲酰氨基]-丙酸
233		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
234		3-联苯-4-基-(2S)-[(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
235		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
236		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-二甲基氨基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
237		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-甲氧基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
238		3-联苯-4-基-2-[(3',4'-二氯-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
239		3-联苯-4-基-(2S)-[(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸

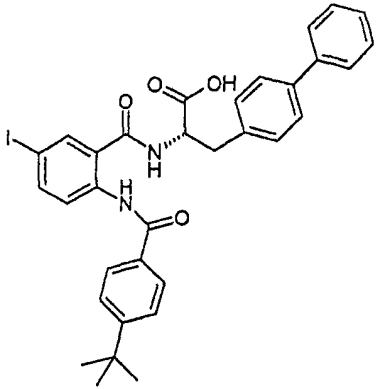
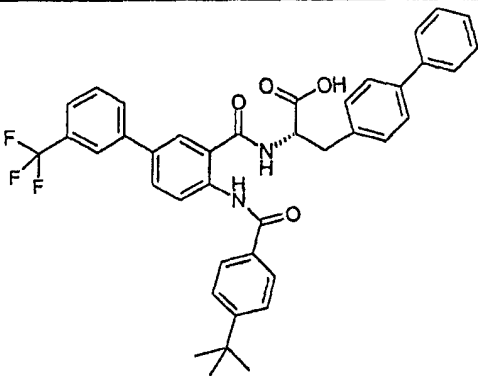
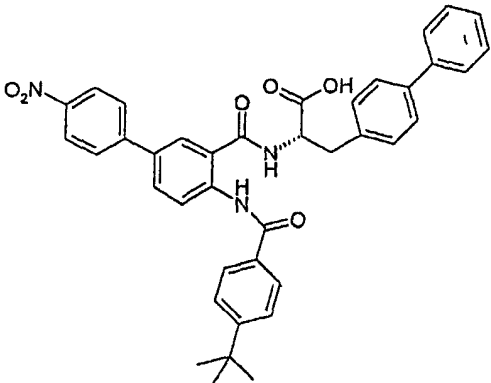
240		(2S)-[(3'-氨基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
241		(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
242		3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
243		3-(4-吡啶-4-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
244		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸

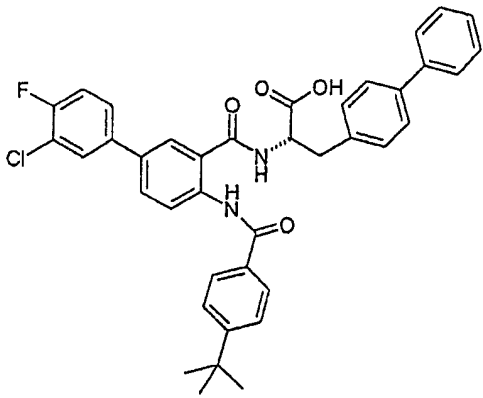
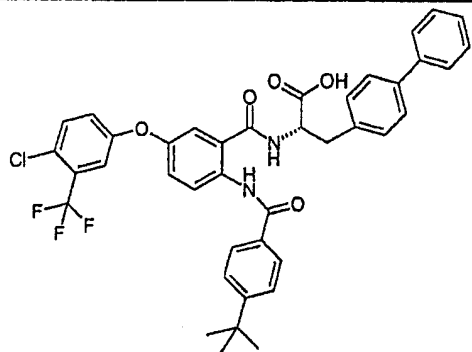
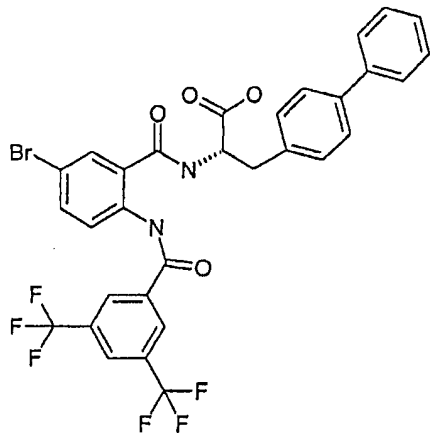
245		3-(4-吡啶-4-基-苯基)- (2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶 -2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸
246		3-(4'-甲磺酰基氨基-联苯 -4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基 -联苯-4-羧基)-氨基]-丙 酸
247		3-(3'-氟-4'-氯-联苯-4-基) (2S)-[(4'-三氟甲基-联 苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
248		3-(4'-氰基-联苯-4-基)- (2S)-[(4'-三氟甲基-联苯- 4-羧基)-氨基]-丙酸
249		3-(5-苯基-吡啶-2-基)-2- [(4'-三氟甲氧基-联苯-4- 羧基)-氨基]-丙酸
250		3-(4'-氨基-联苯-4-基)- (2S)-[(4'-三氟甲基-联苯- 4-羧基)-氨基]-丙酸
251		3-(4'-二甲基氨基-联苯- 4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基- 联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸

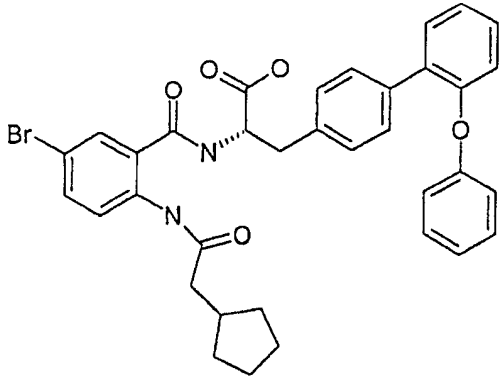
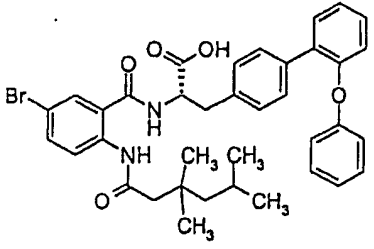
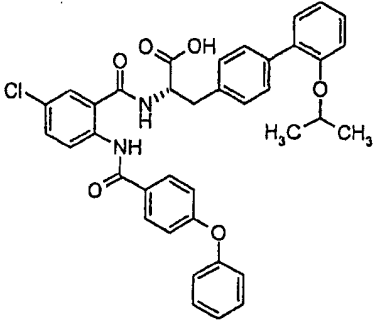
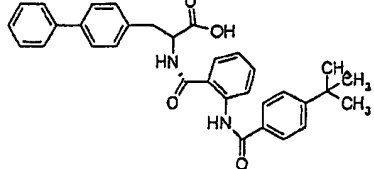
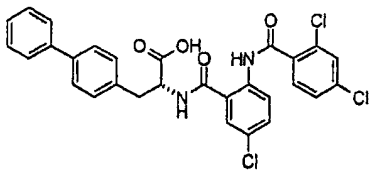
252		3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸
253		3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸
254		3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
255		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
256		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-甲酰-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
257		3-(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
258		3-(4'-氯-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

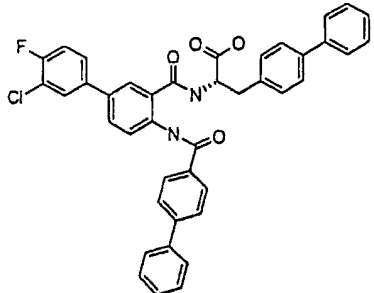
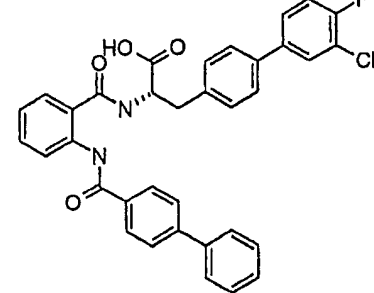
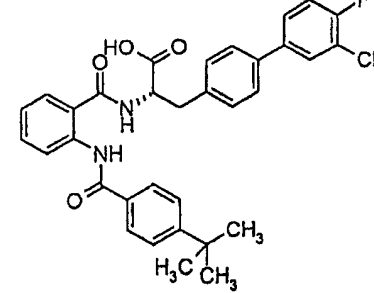
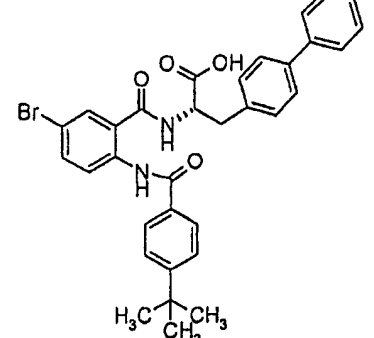
259		3-联苯-4-基-(2R)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
260		3-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
261		3-(3'-乙酰基氨基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
262		3-(3',4'-二氯-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
263		3-(5'-氟-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
264		3-[4'-(乙酰基氨基-甲基)-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
265		3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲氧基-吡啶-2-氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

266		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
267		3-[4-(4-硝基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
268		3-[4-(4-甲酰-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
269		3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
270		3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
271		(2S)-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
272		3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
273		3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

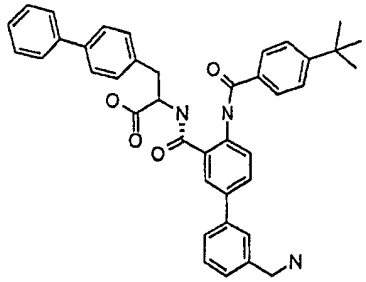
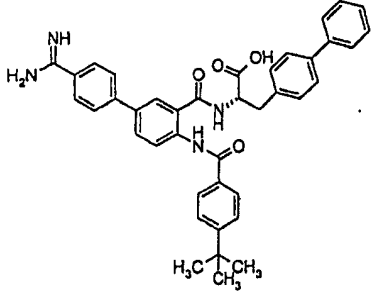
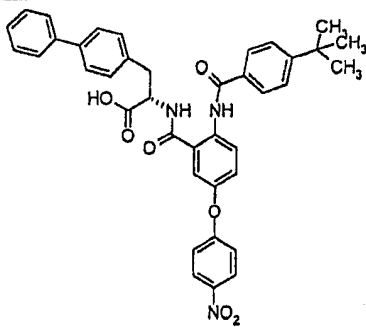
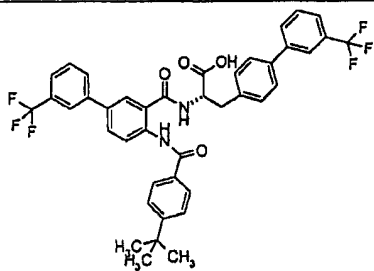
274		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-碘-苯甲酰-氨基]-丙酸
275		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸
276		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-硝基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸

277		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸
278		3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
279		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸

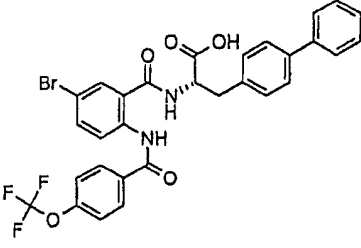
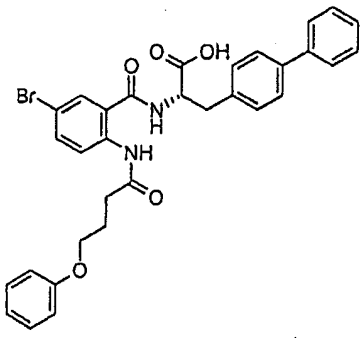
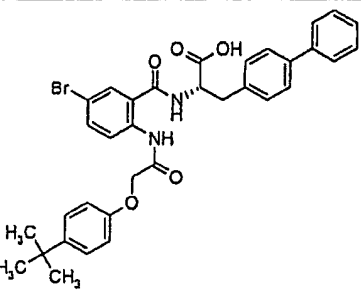
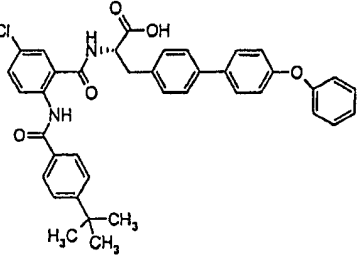
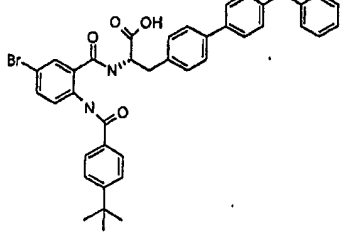
280		(2S)-[5-溴-2-(2-环戊基-乙酰胺基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
281		(2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
282		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-异丙氧基-联苯-4-基)-丙酸
283		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
284		3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(2,4-二氯-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

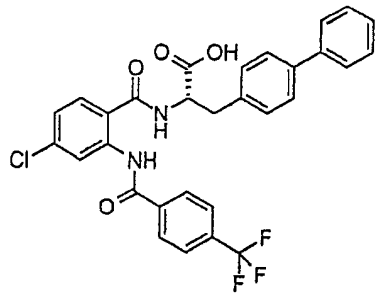
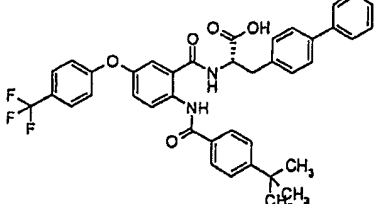
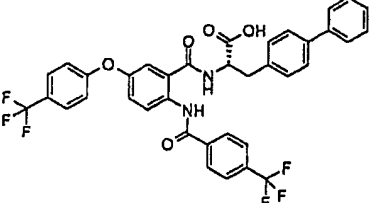
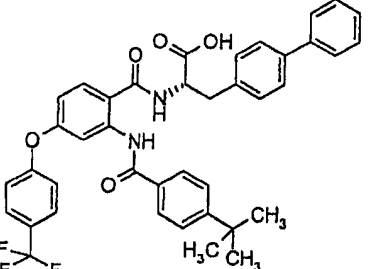
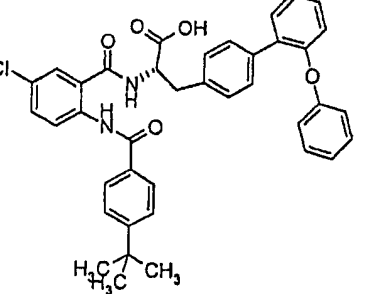
285		(2S)-({4-[(联苯-4-羧基)-氨基]-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羧基}-氨基)-3-联苯-4-基-丙酸
286		(2S)-{2-[(联苯-4-羧基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
287		(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
288		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

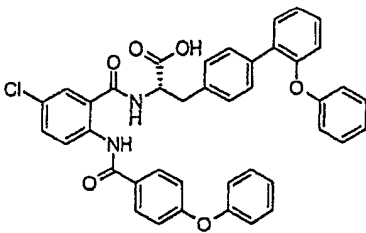
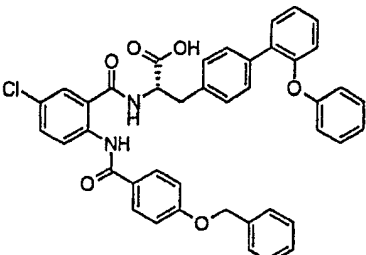
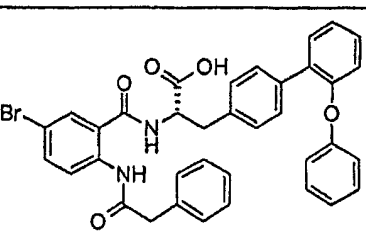
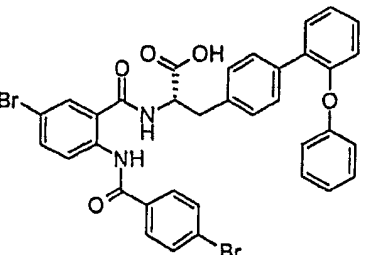
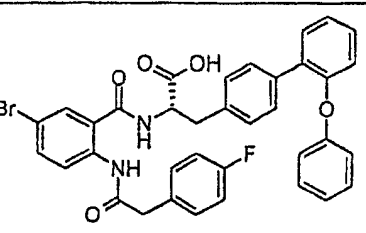
289		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-氰基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸
290		(2S)-{[4'-氨基-4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-联苯-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
291		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氰基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸
292		(2S)-({3-[(联苯-4-羰基)-氨基]-萘-2-羰基}-氨基)-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
293		(2S)-{[3-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-萘-2-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸

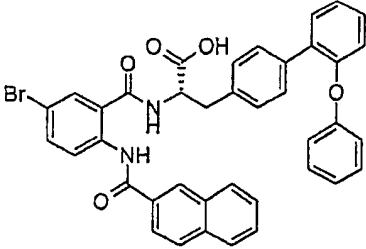
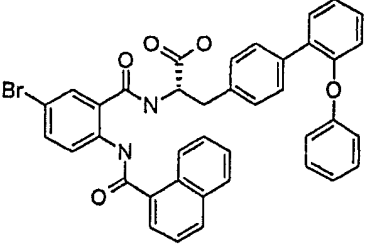
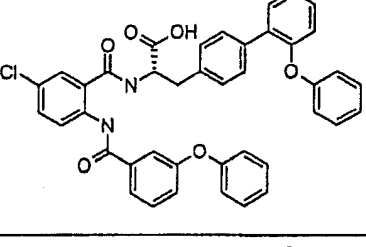
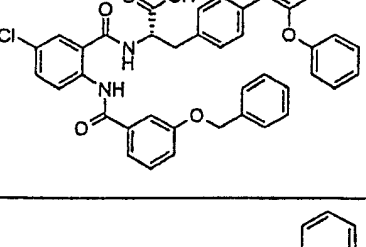
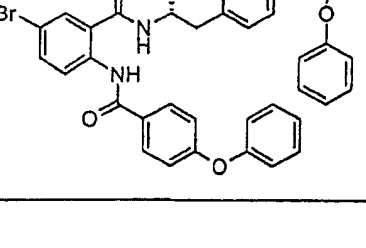
294		(2S)-{[3'-氨基甲基-4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-联苯-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
295		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-氨基甲酰亚氨基(carbamimidoyl)-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸
296		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
297		(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

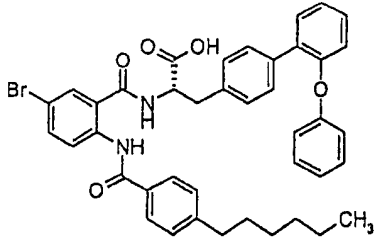
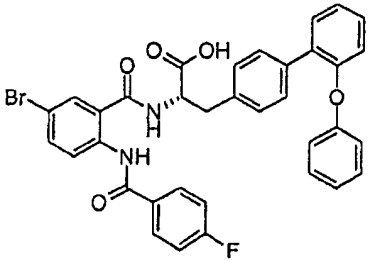
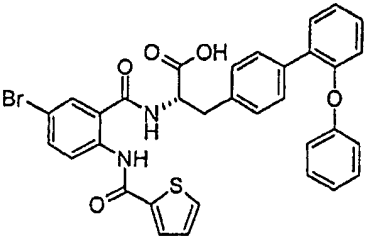
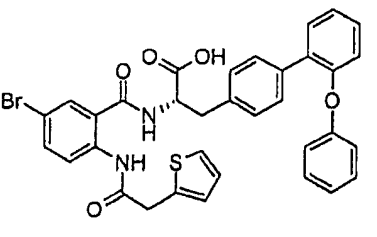
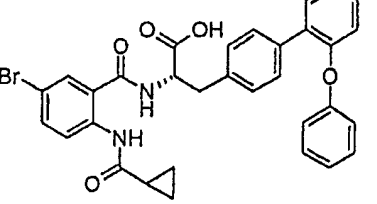
298		(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
299		(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
300		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙烯酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
301		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-[(萘-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基]-丙酸
302		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2-环戊基-乙酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

303		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
304		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-苯氧基-丁酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
305		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-[2-(4-叔丁基-苯氧基)-乙酰基氨基]-苯甲酰氨基]-丙酸
306		(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
307		2-[5-溴-(2S)-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

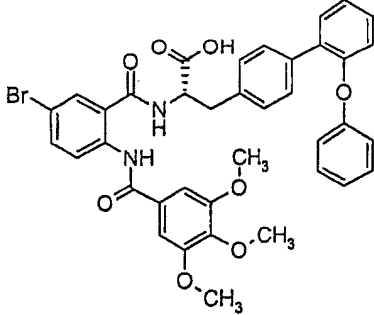
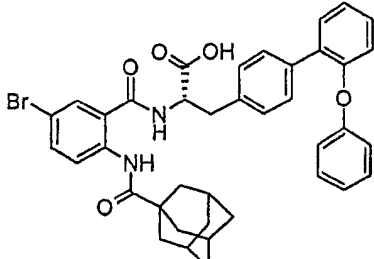
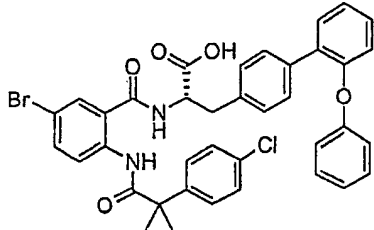
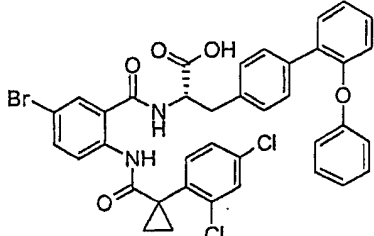
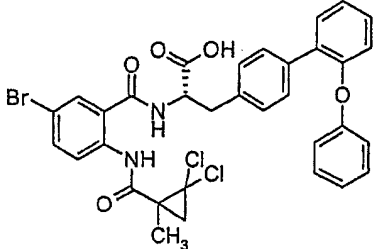
308		3-联苯-4-基-(2S)-[4-氯-2-(4-三氟甲基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
309		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
310		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
311		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
312		(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

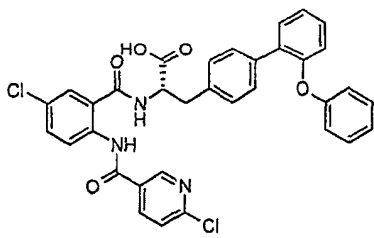
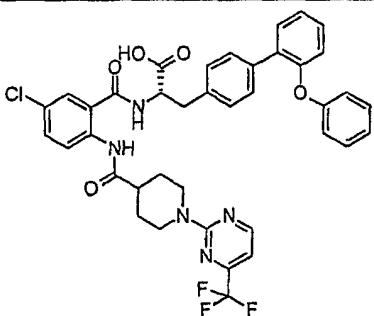
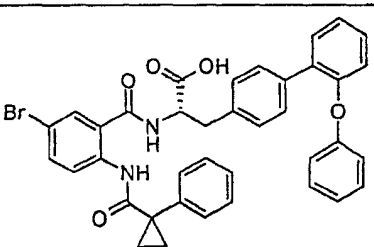
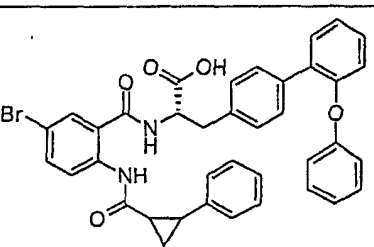
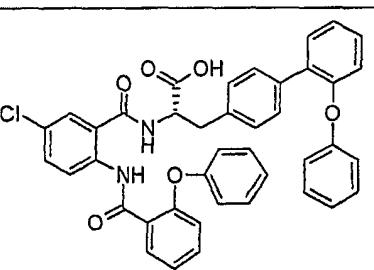
313		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
314		(2S)-[2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
315		(2S)-[5-溴-2-苯基乙酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
316		(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
317		(2S)-[5-溴-2-[2-(4-氟-苯基)-乙酰氨基]-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

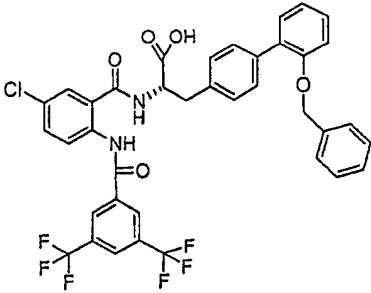
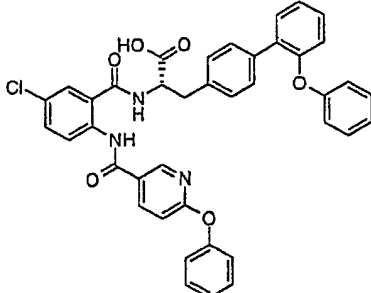
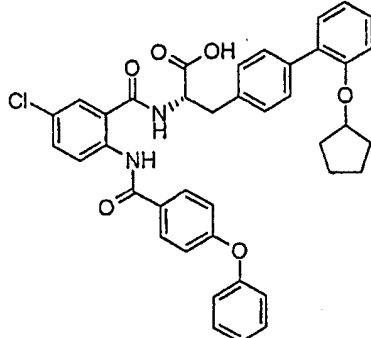
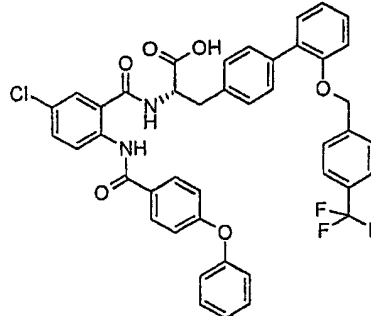
318		2-{5-溴-(2S)-[(萘-2-羧基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
319		(2S)-{5-溴-2-[(萘-1-羧基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
320		(2S)-[5-氯-2-(3-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
321		-S-[2-(3-苯氧基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
322		(2S)-[5-溴-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

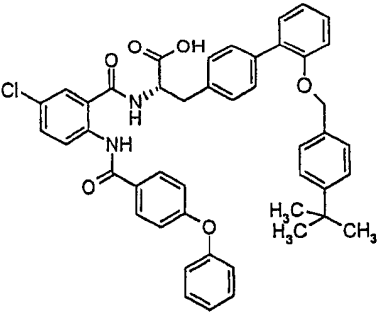
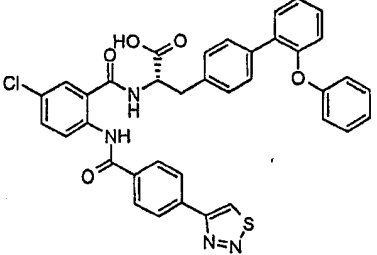
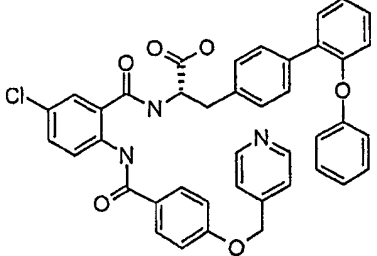
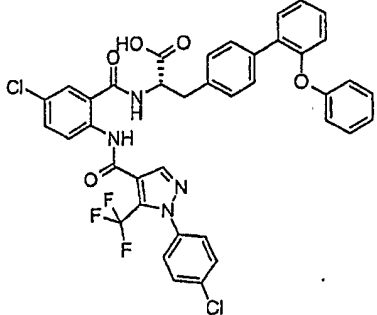
323		(2S)-[5-溴-2-(4-己基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
324		(2S)-[5-溴-2-(4-氟-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
325		(2S)-[5-溴-2-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
326		(2S)-[5-溴-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
327		(2S)-[5-溴-2-(环丙基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

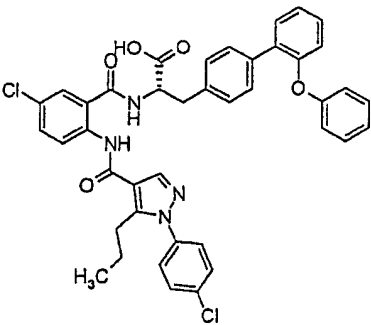
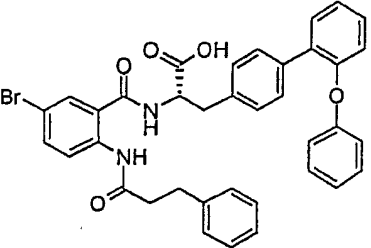
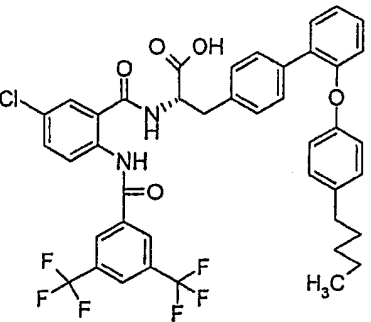
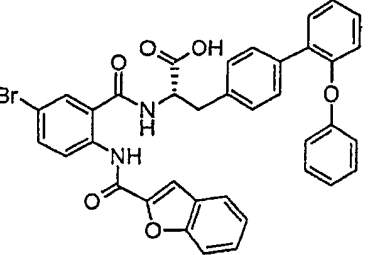
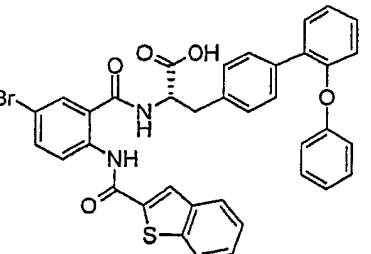
328		(2S)-[5-溴-2-(环丁基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
329		(2S)-[5-溴-2-(环戊基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
330		(2S)-[5-溴-2-(2-丙基-戊酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
331		(2S)-[5-溴-2-(2-苯氧基-丙酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
332		(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

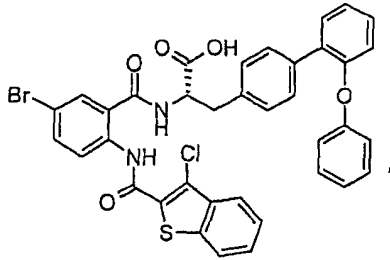
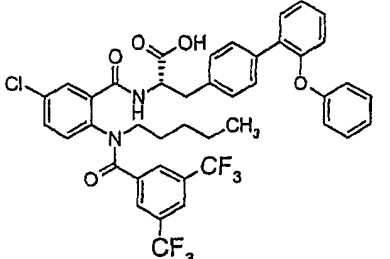
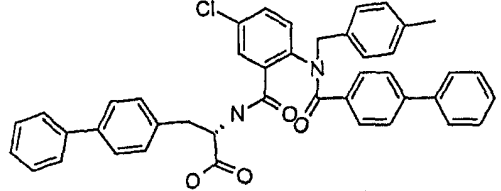
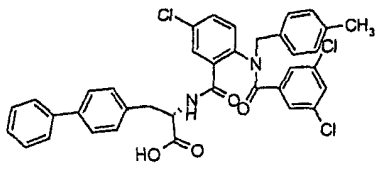
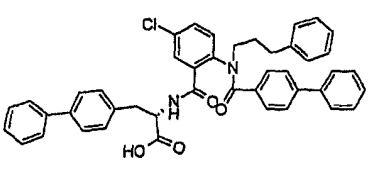
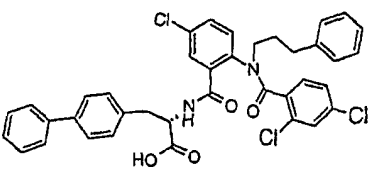
333		(2S)-[5-溴-2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
334		(2S)-{2-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-溴-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
335		(2S)-(5-溴-2-{[1-(4-氯-苯基)-环丙羰基]-氨基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
336		(2S)-(5-溴-2-{[1-(2,4-二氯-苯基)-环丙羰基]-氨基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
337		(2S)-{5-溴-2-[(2,2-二氯-1-甲基-环丙羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

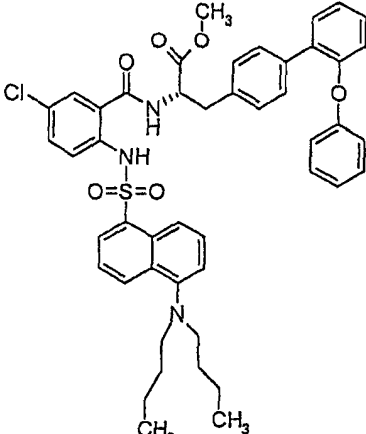
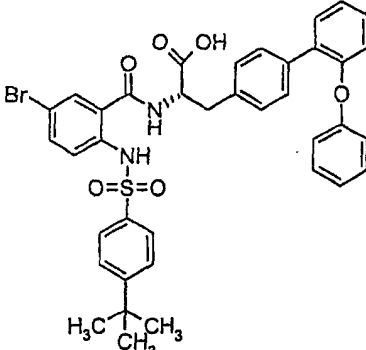
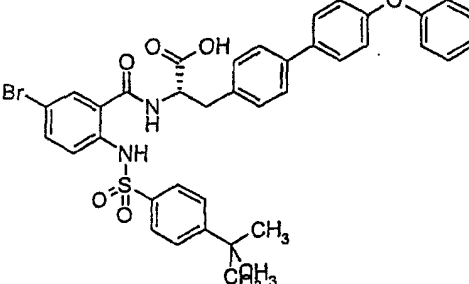
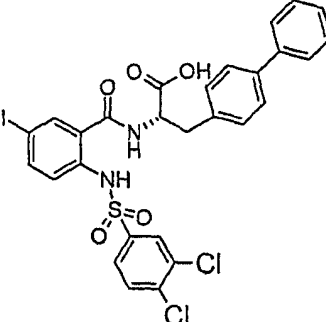
338		(2S)-{5-氯-2-[(6-氯-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
339		(2S)-(5-氯-2-[[1-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-羰基]-氨基]-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
340		(2S)-{5-溴-2-[(1-苯基-环丙羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
341		(2S)-{5-溴-2-[(2-苯基-环丙羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
342		(2S)-[5-氯-2-(2-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

343		3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸
344		(2S)-{5-氯-2-[(6-苯氧基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸 (2'-phenoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid
345		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-环戊氧基-联苯-4-基)-丙酸
346		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

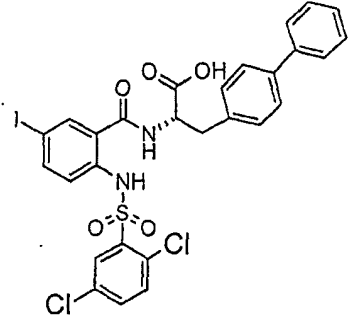
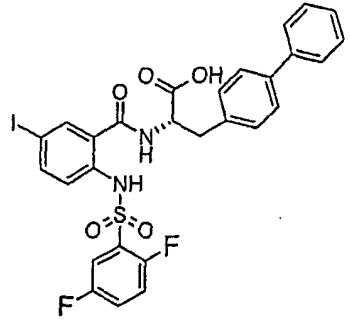
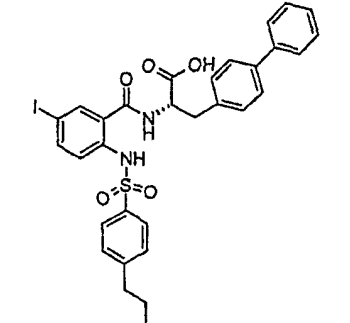
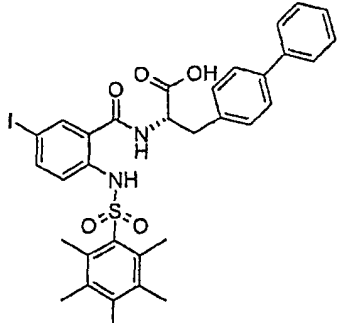
347		3-[2'-(4-叔丁基-苄氧基)-联苯-4-基]-(2S)-[5-氯-2-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
348		(2S)-[5-氯-2-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
349		(2S)-{5-氯-2-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
350		(2S)-(5-氯-2-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-氨基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸

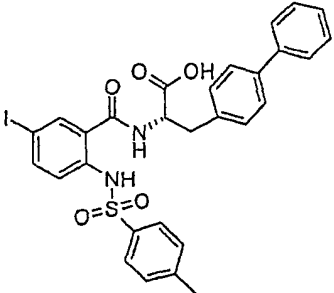
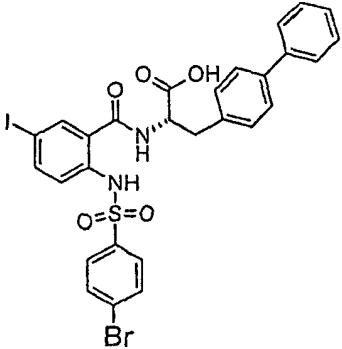
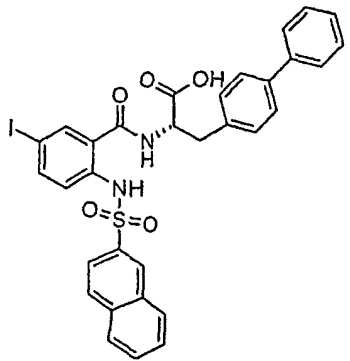
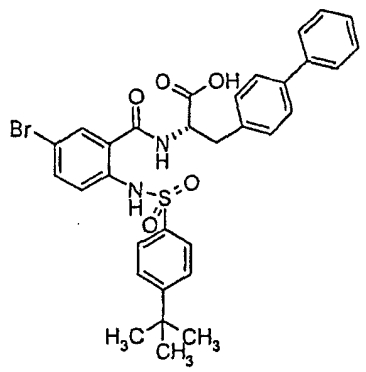
351		(2S)-5-氯-2-{{[1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
352		(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
353		(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-[2'-(4-戊基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
354		(2S)-{2-[(苯并呋喃-2-羰基)-氨基]-5-溴-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
355		(2S)-{2-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-氨基]-5-溴-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

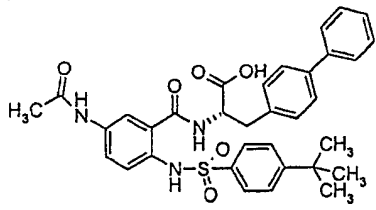
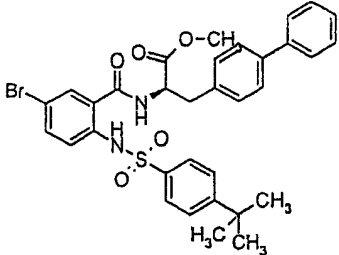
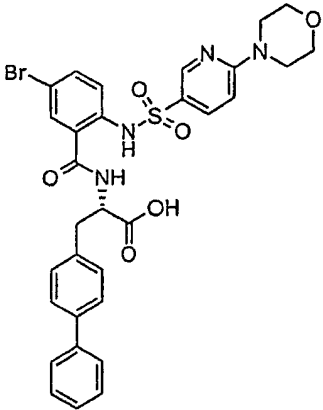
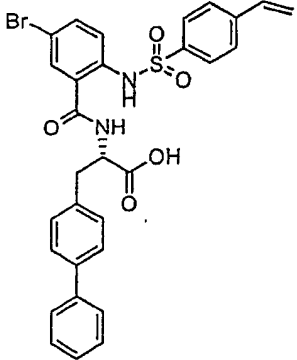
356		(2S)-{5-溴-2-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羧基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
357		(2S)-{2-[(3,5-双三氟甲基-苯甲酰基)-戊基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
358		(2S)-{2-[(联苯-4-羧基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
359		3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[(3,5-二氯-苯甲酰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
360		(2S)-{2-[(联苯-4-羧基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
361		3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸

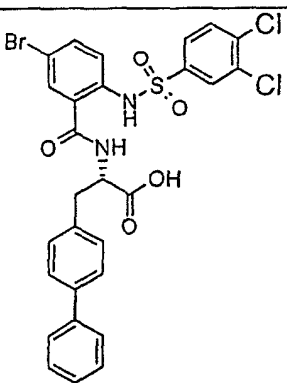
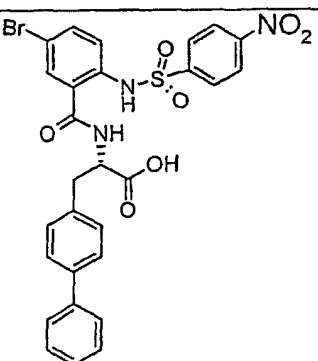
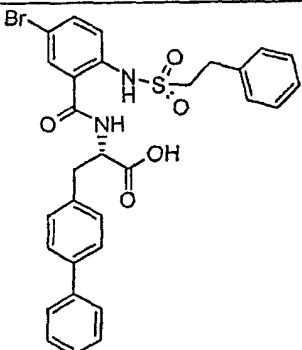
367		(2S)-[5-氯-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
368		(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
369		(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
370		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-二氯-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸

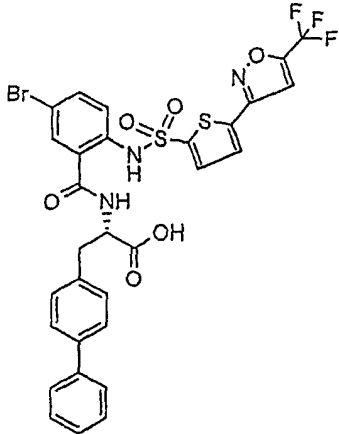
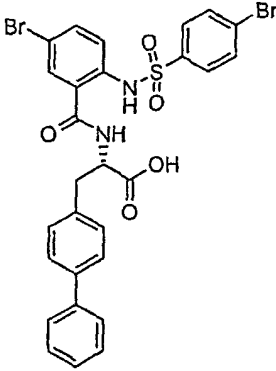
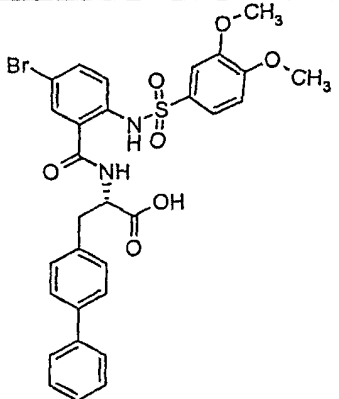
371		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
372		(2S)-[2-(联苯-4-磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
373		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸
374		3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸
375		3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(2,4,5-三氯-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

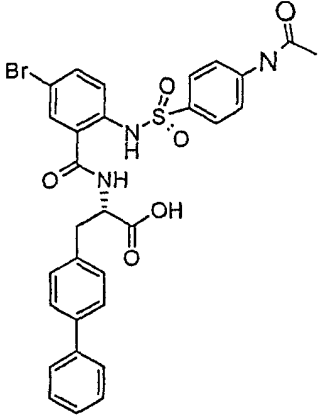
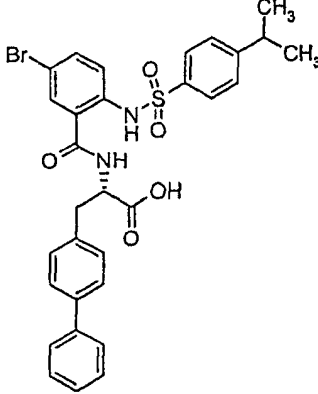
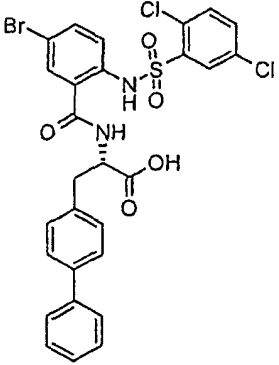
376		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(2,5-二氯-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸
377		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(2,4-二氟-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸
378		3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(4-丙基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
379		3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(5-甲基-2-五甲基苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

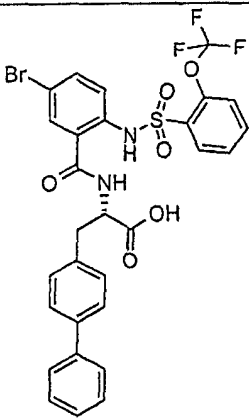
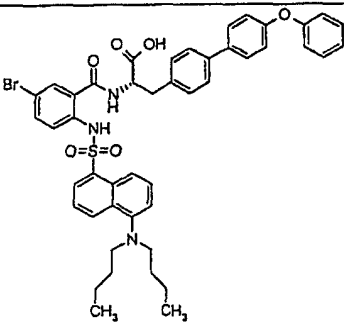
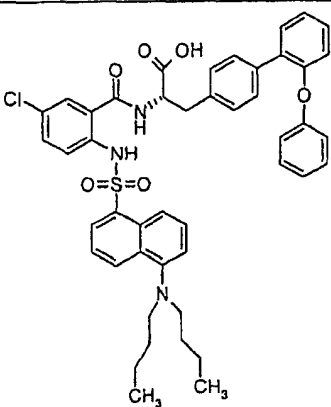
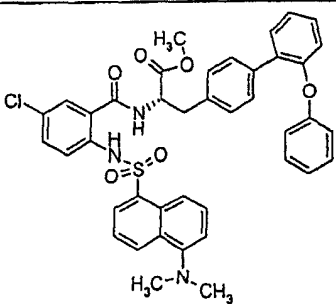
380		3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(甲苯-4-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
381		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-溴-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸
382		3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(萘-2-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
383		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

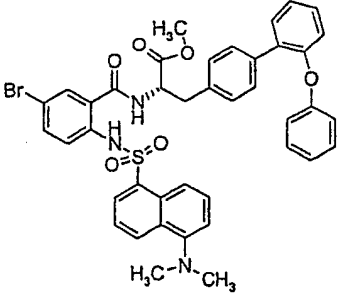
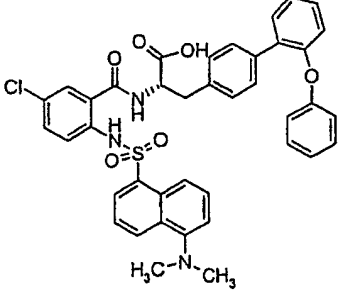
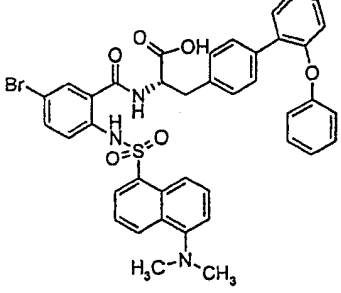
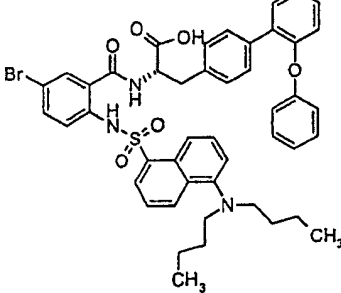
384		2-[5-乙酰基氨基-(2S)-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
385		3-联苯-4-基-(2R)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-1-基]-丙酸甲酯
386		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-1-基]-丙酸
387		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-乙烯基-苯磺酰基氨基)-1-基]-丙酸

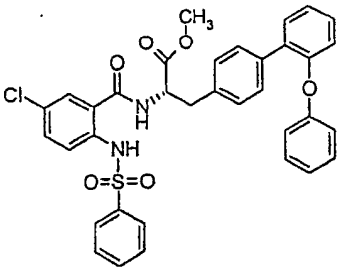
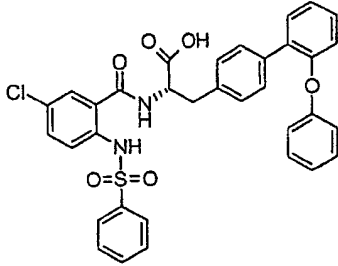
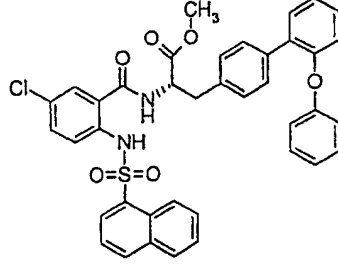
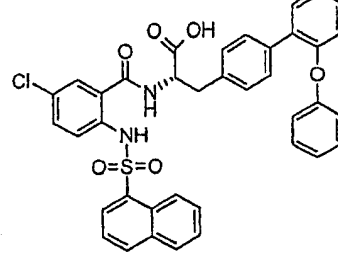
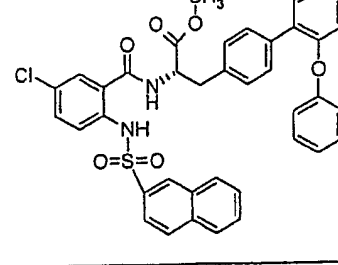
388		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(3,4-二氯-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
389		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-硝基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
390		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2-苯基-乙烯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

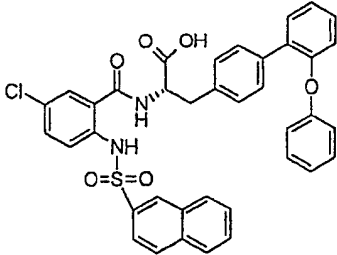
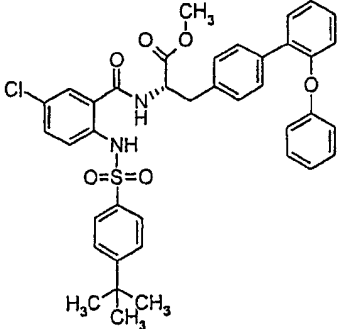
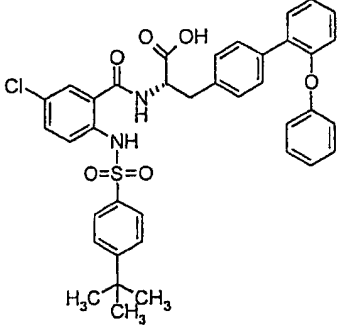
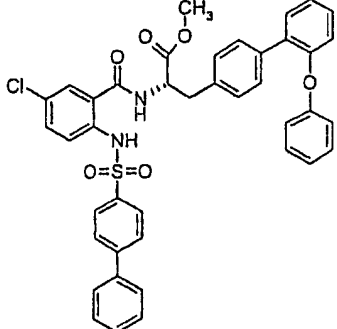
391		3-联苯-4-基-(2S)-{5-溴-2-[5-(5-三氟甲基-异恶唑-3-基)-噻吩-2-磺酰基氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
392		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
393		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(3,4-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

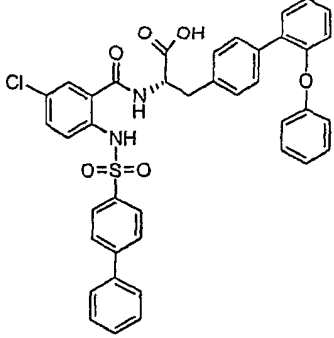
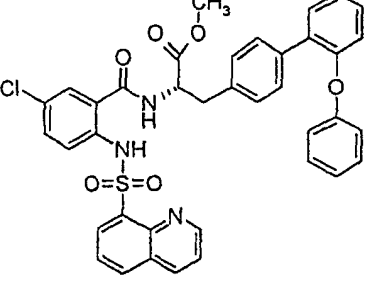
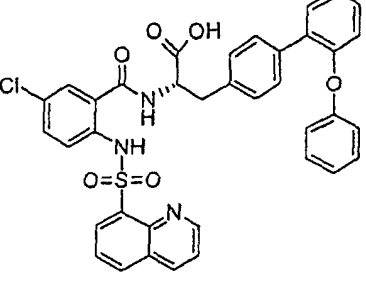
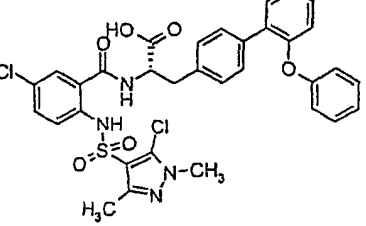
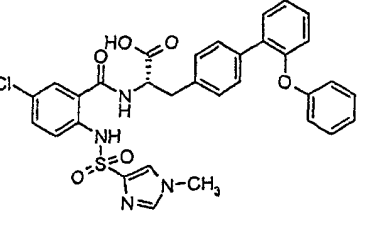
394		(2S)-[2-(4-乙酰基氨基-苯磺酰基氨基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
395		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
396		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2,5-二氯-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸

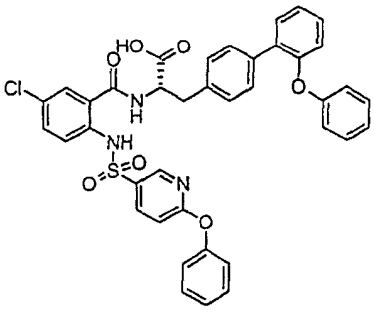
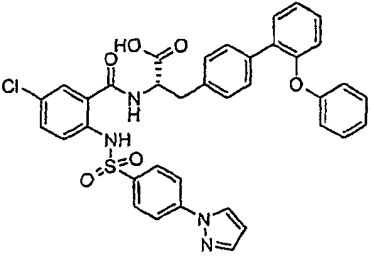
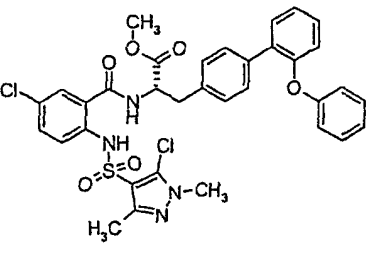
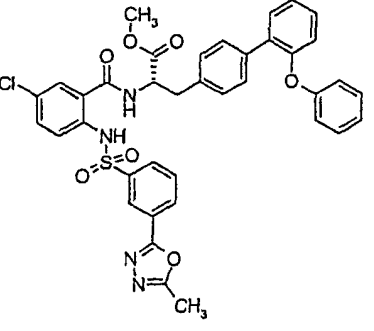
397		3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
398		(2S)-[5-溴-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
399		(2S)-[5-氯-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
400		(2S)-[5-氯-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

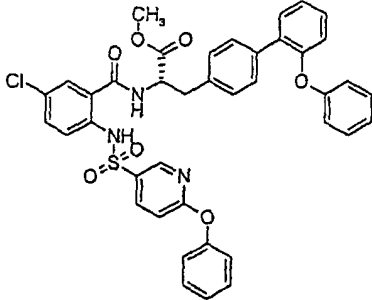
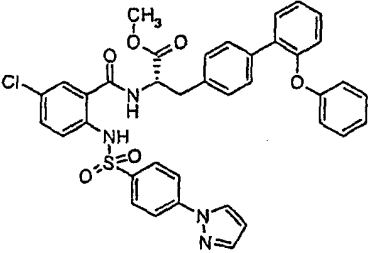
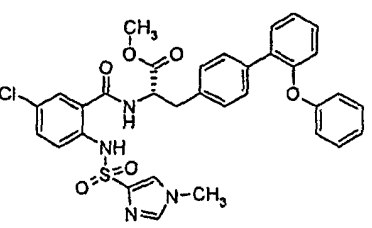
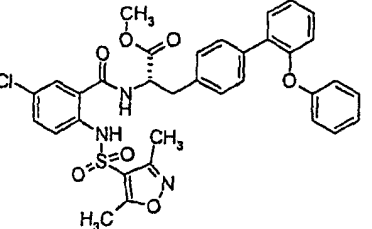
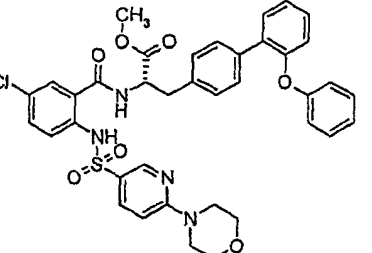
401		(2S)-[5-溴-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
402		(2S)-[5-氯-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
403		(2S)-[5-溴-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
404		(2S)-[5-溴-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

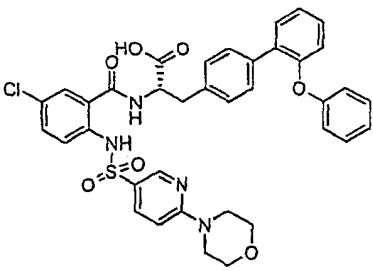
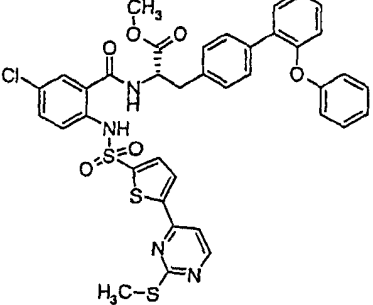
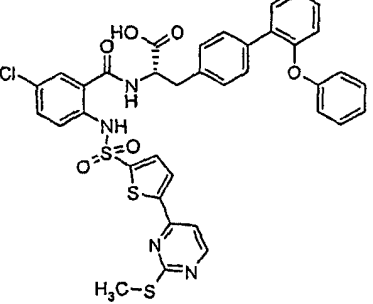
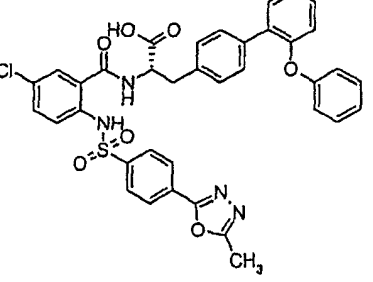
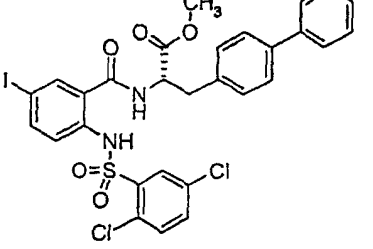
405		(2S)-(2-苯磺酰基氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
406		(2S)-(2-苯磺酰基氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
407		(2S)-[5-氯-2-(萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
408		(2S)-[5-氯-2-(萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
409		(2S)-[5-氯-2-(萘-2-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

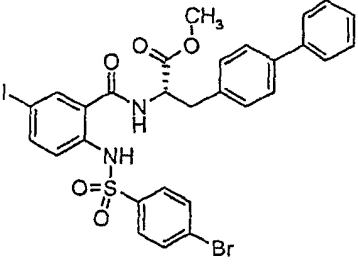
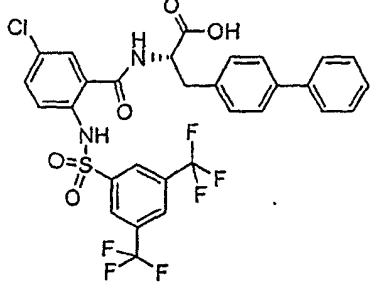
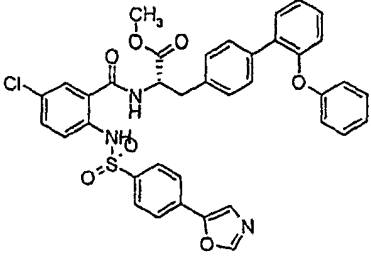
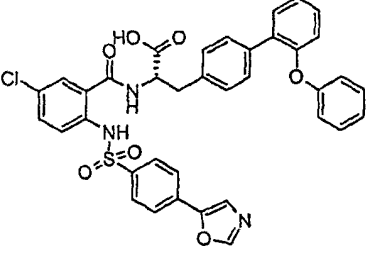
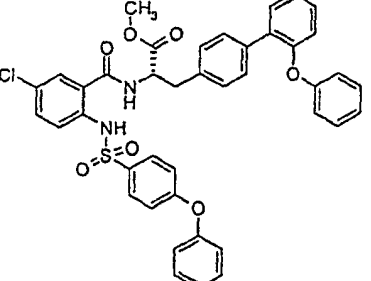
410		(2S)-[5-氯-2-(萘-2-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
411		(2S)-[2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
412		(2S)-[2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
413		(2S)-[2-(联苯-4-磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

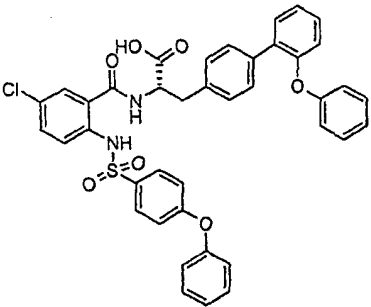
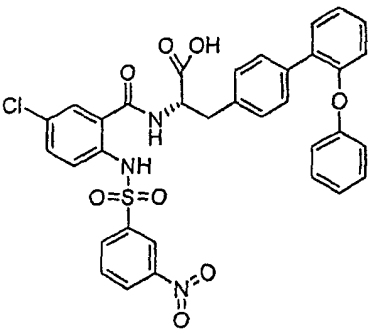
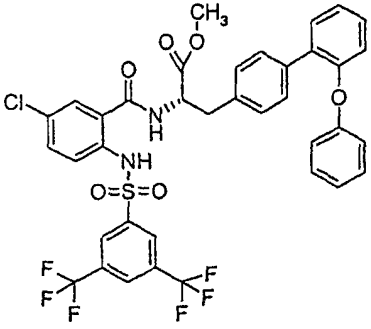
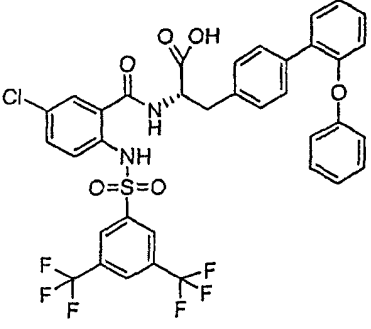
414		(2S)-[2-(联苯-4-磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
415		(2S)-[5-氯-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
416		(2S)-[5-氯-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
417		(2S)-[5-氯-2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
418		(2S)-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

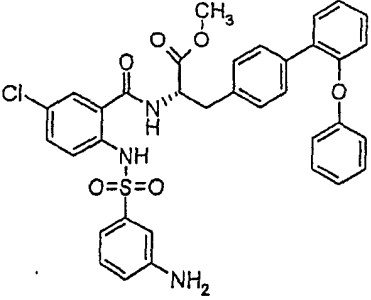
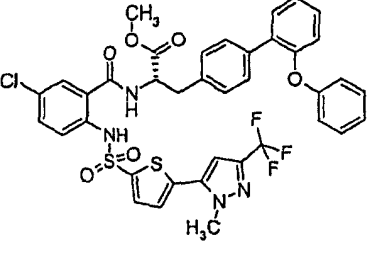
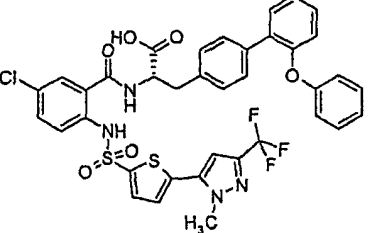
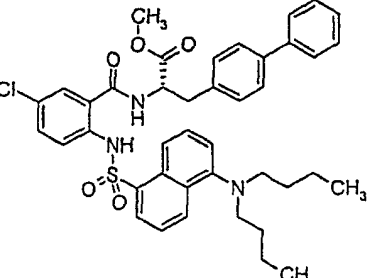
419		(2S)-[5-氯-2-(6-苯氧基-吡啶-3-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
420		(2S)-[5-氯-2-(4-吡唑-1-基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
421		(2S)-[5-氯-2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
422		(2S)-[5-氯-2-[3-(5-甲基-[1,3,4]恶二唑-2-基)-苯磺酰基氨基]-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

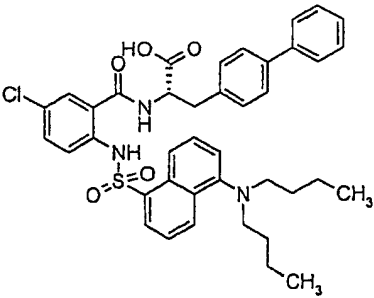
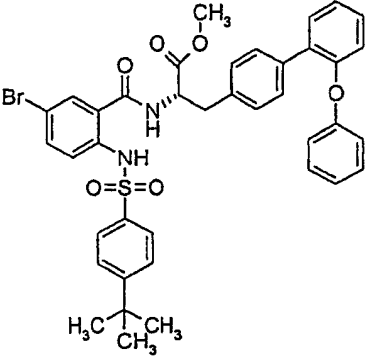
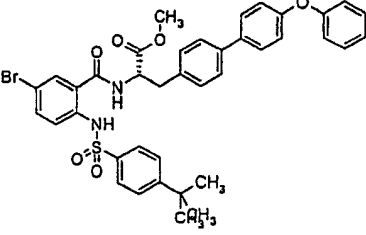
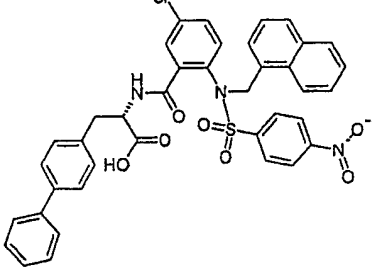
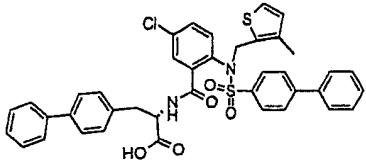
423		(2S)-[5-氯-2-(6-苯氧基-吡啶-3-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
424		(2S)-[5-氯-2-(4-吡唑-1-基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
425		(2S)-[5-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
426		(2S)-[5-氯-2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
427		(2S)-[5-氯-2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

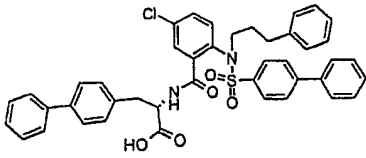
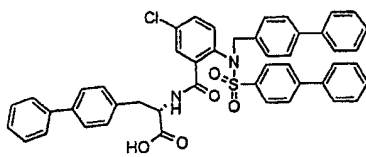
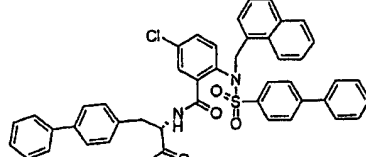
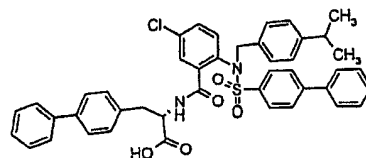
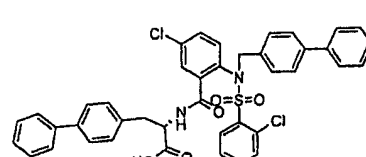
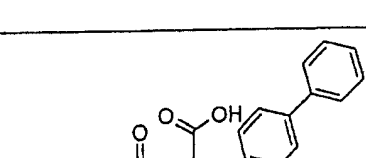
428		(2S)-[5-氯-2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
429		(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲基硫烷基-噻吩-2-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
430		(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲基硫烷基-噻吩-2-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
431		(2S)-{5-氯-2-[4-(5-甲基-[1,3,4]恶二唑-2-基)-苯磺酰基氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
432		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(2,5-二氯-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

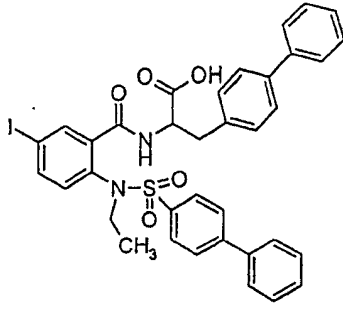
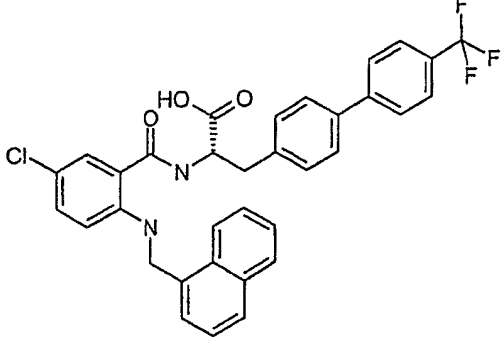
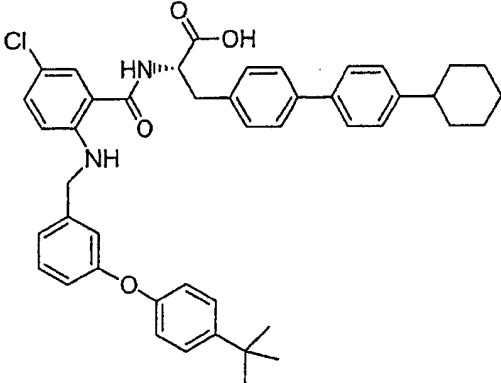
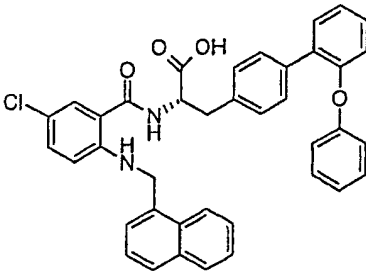
433		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-溴-苯磺酰基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯
434		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸
435		(2S)-[5-氯-2-(4-恶唑-5-基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
436		(2S)-[5-氯-2-(4-恶唑-5-基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
437		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

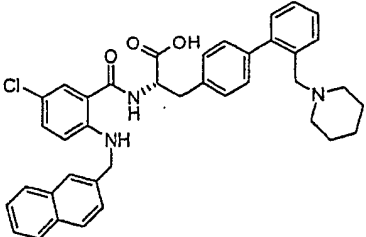
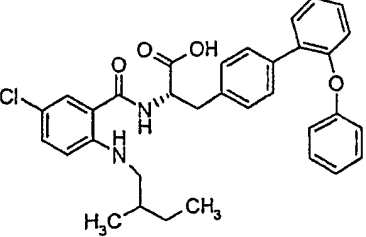
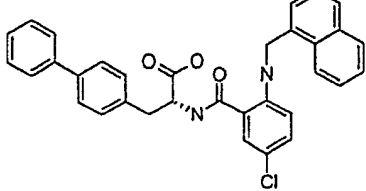
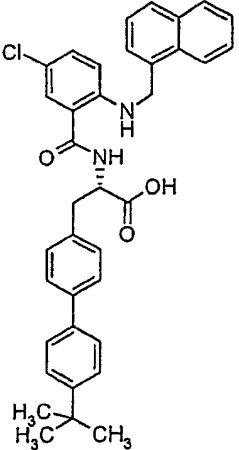
438		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
439		(2S)-[5-氯-2-(3-硝基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
440		(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
441		(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

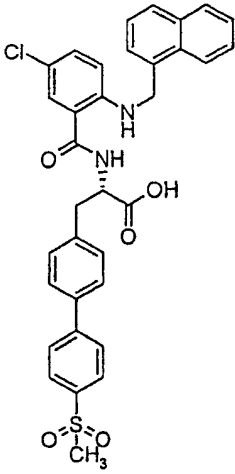
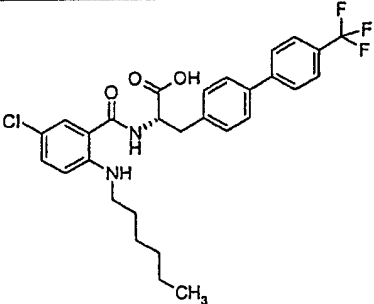
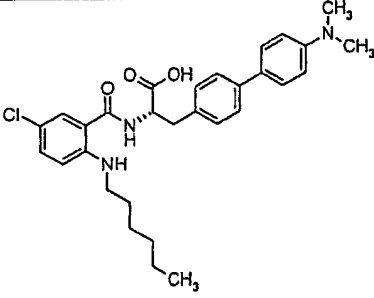
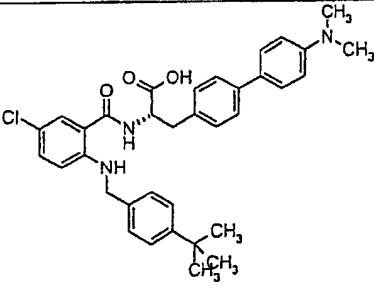
442		(2S)-[2-(3-氨基-苯磺酰基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
443		(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噻吩-2-磺酰基氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
444		(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噻吩-2-磺酰基氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
445		3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

446		3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
447		(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
448		(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
449		3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[萘-1-基甲基-(4-硝基-苯磺酰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
450		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸

451		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
452		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-联苯-4-基甲基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
453		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-萘-1-基甲基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
454		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
455		3-联苯-4-基-(2S)-{2-[联苯-4-基甲基-(2,4-二氯-苯磺酰基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸
456		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-乙基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸

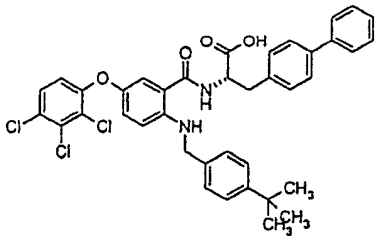
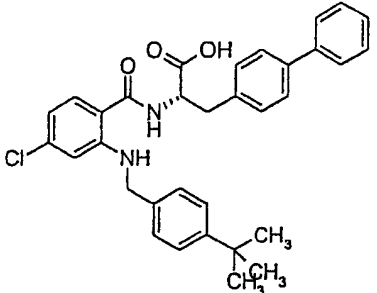
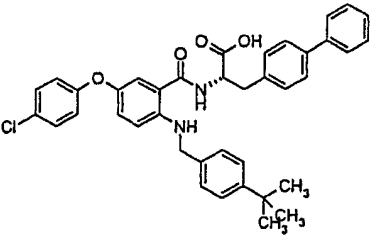
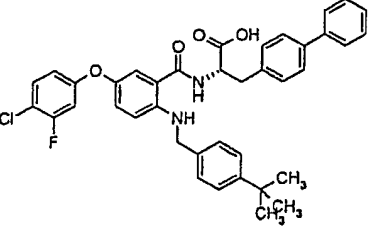
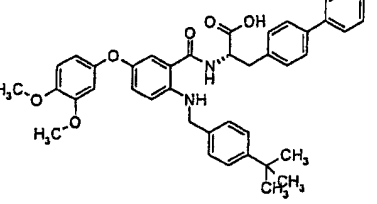
457		(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-乙基-氨基]-5-碘-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
458		2-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
459		(S)-2-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄基氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸
460		(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

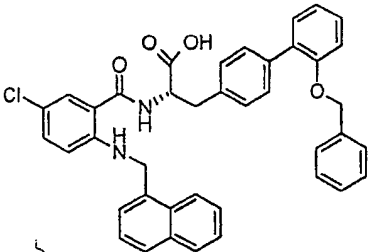
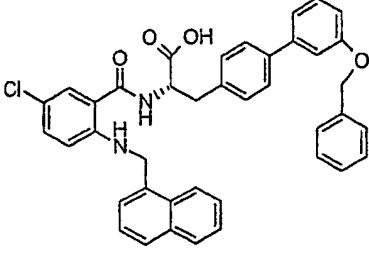
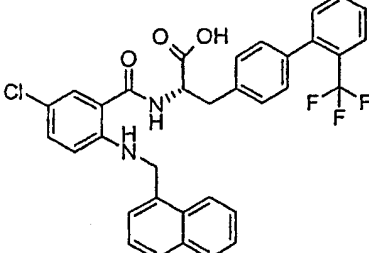
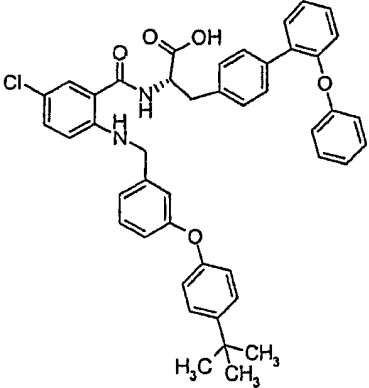
461		(2S)-{5-氯-2-[(1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-哌啶-1-基甲基-联苯-4-基)-丙酸
462		(2S)-[5-氯-2-(2-甲基-丁基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
463		3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[(1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
464		3-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸

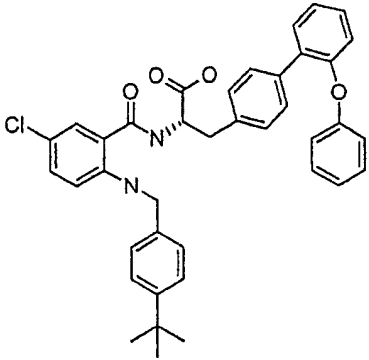
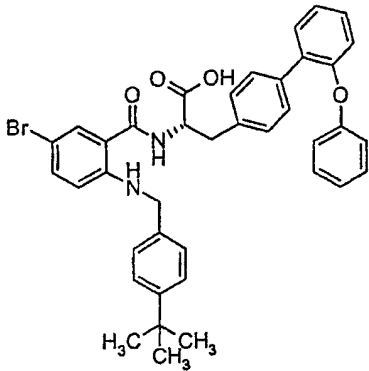
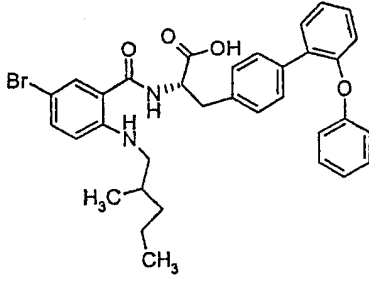
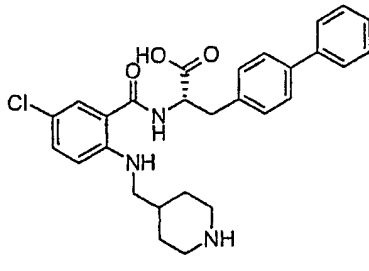
465		(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-丙酸
466		(2S)-(5-氯-2-己基氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
467		(2S)-(5-氯-2-己基氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸
468		(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸

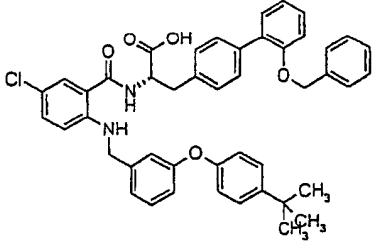
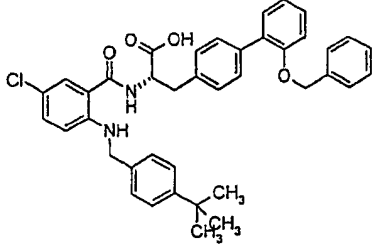
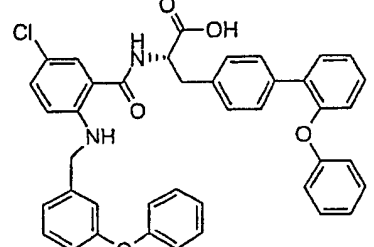
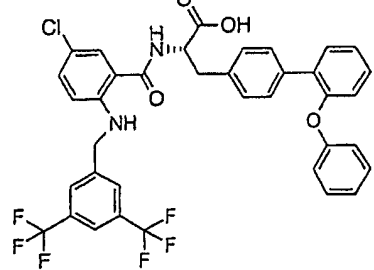
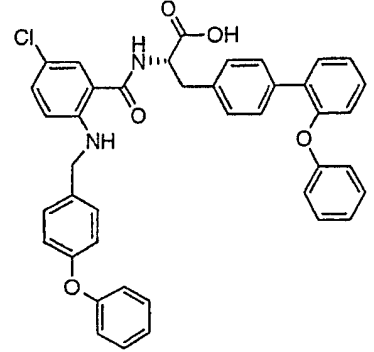
469		(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄基氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(4'-二甲氨基-联苯-4-基)-丙酸
470		(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
471		(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸
472		(2S)-(5-氯-2-庚基氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
473		(2S)-(5-氯-2-庚基氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸
474		(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸

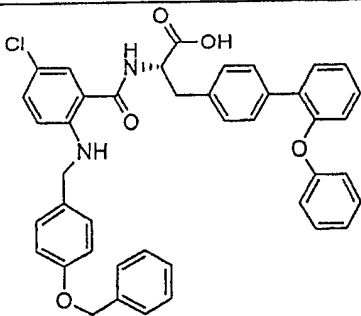
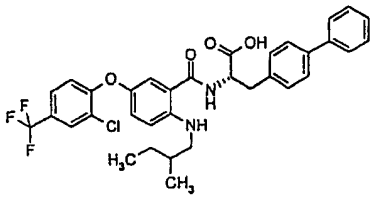
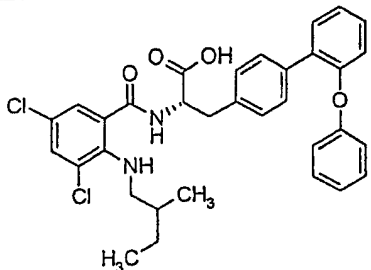
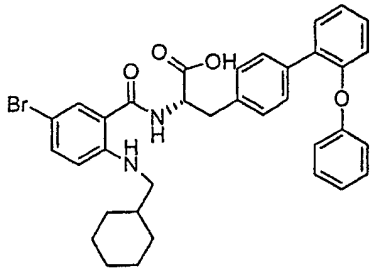
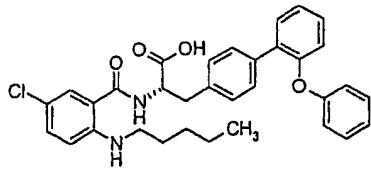
475		(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-戊基-联苯-4-基)-丙酸
476		(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
477		3-(4'-氨基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
478		3-联苯-4-基-2S-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(3,4-二氯-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
479		3-联苯-4-基-2S-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
480		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

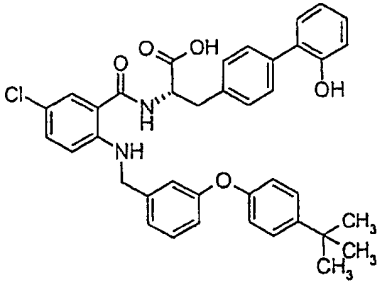
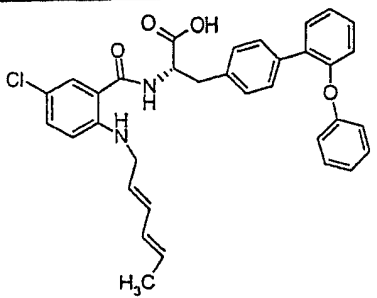
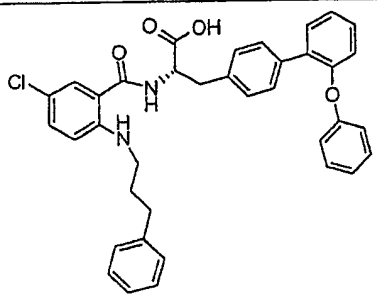
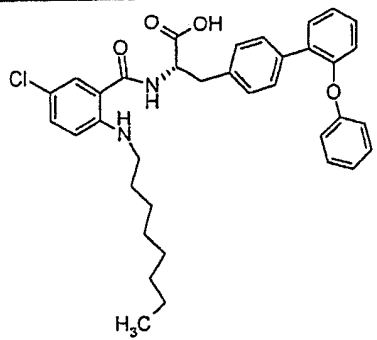
481		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(2,3,4-三氯-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
482		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-4-氯-苯甲酰氨基]-丙酸
483		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(4-氯-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
484		3-联苯-4-基-2S-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(4-氯-3-氟-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸
485		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-(3,4-二甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

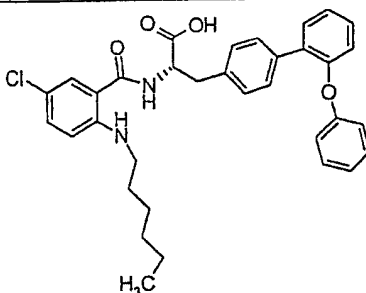
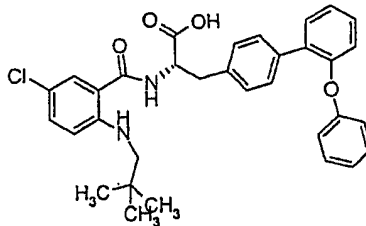
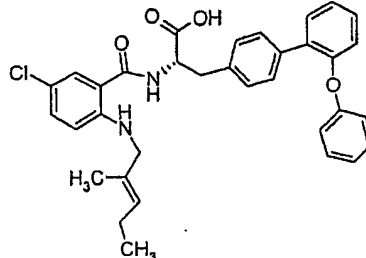
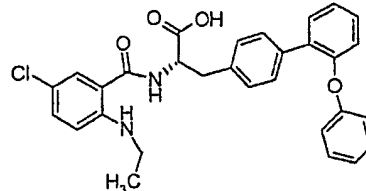
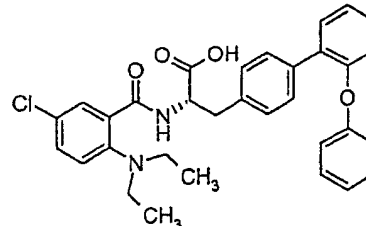
486		3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
487		3-(3'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸
488		(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
489		(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄基氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

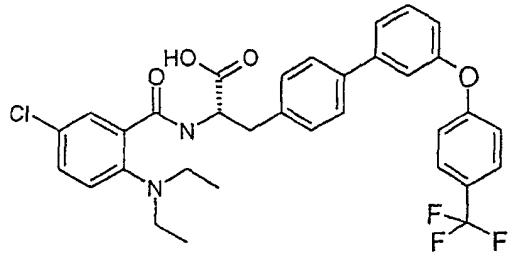
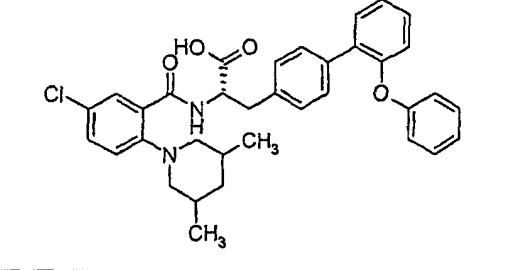
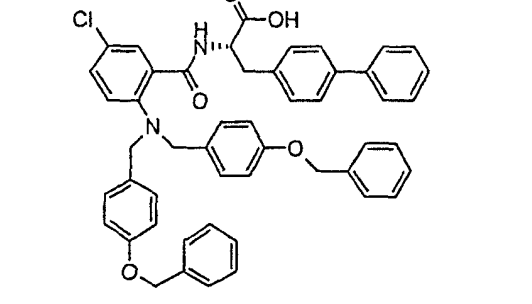
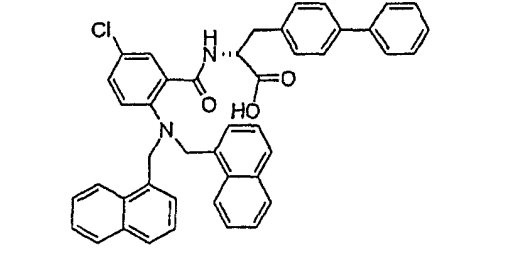
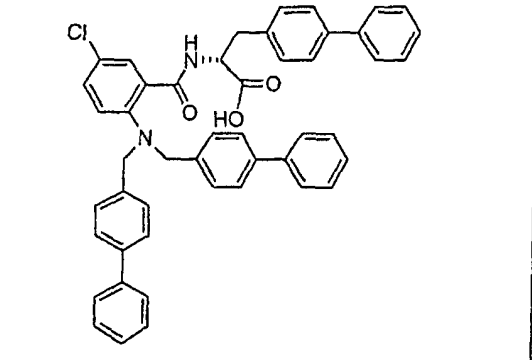
490		(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
491		(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
492		(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-戊基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
493		3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[(哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸

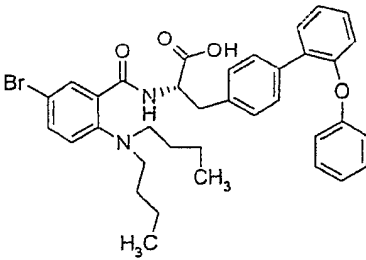
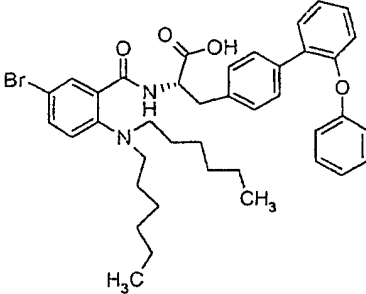
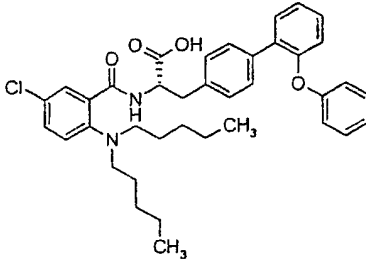
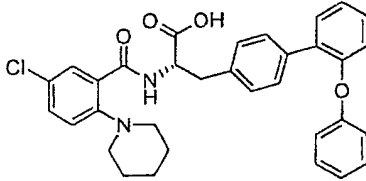
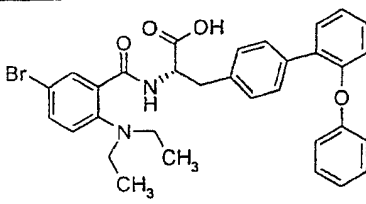
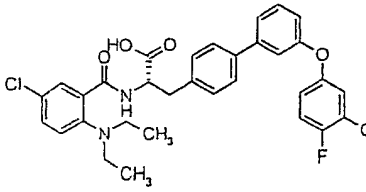
494		3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄基氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸
495		3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸
496		(2S)-[5-氯-2-(3-苯氧基-苄基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
497		(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苄基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
498		(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苄基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸

499		(2S)-[2-(4-苄氧基-苄基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
500		3-联苯-4-基-(2S)-[5-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-2-(2-甲基-丁基氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸
501		(2S)-[3,5-二氯-2-(2-甲基-丁基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
502		(2S)-[5-溴-2-(环己基甲基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
503		(2S)-[5-氯-2-戊基氨基-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸

504		(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄基氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸
505		(2S)-(5-氯-2-己-2,4-二烯基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
506		(2S)-[5-氯-2-(3-苯基-丙基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
507		(2S)-(5-氯-2-辛基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

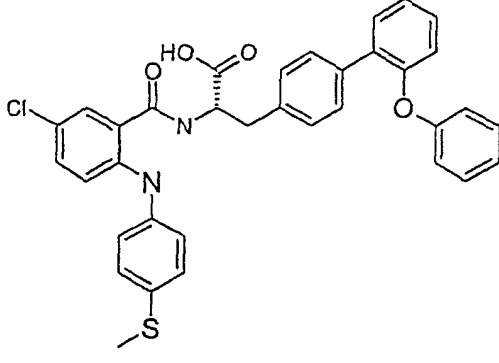
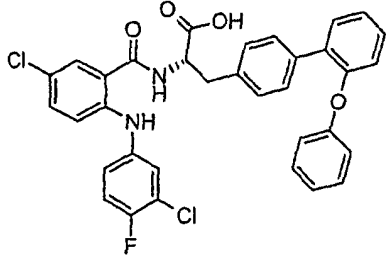
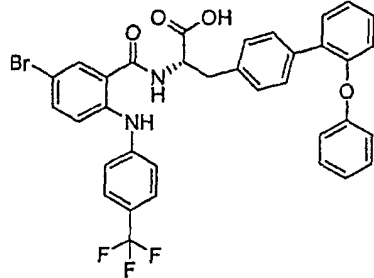
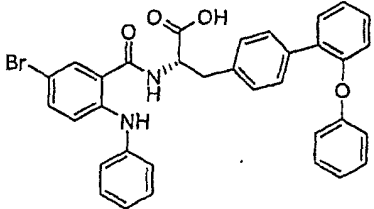
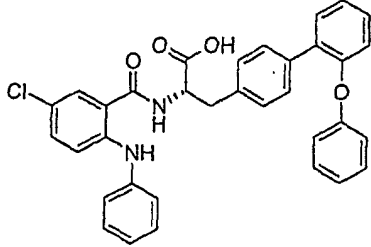
508		(2S)-(5-氯-2-己基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
509		(2S)-[5-氯-2-(2,2-二甲基-丙基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
510		(2S)-[5-氯-2-(2-甲基-戊-2-烯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
511		(2S)-(5-氯-2-乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
512		(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

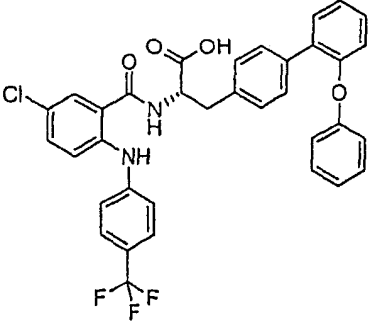
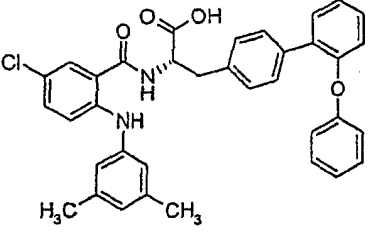
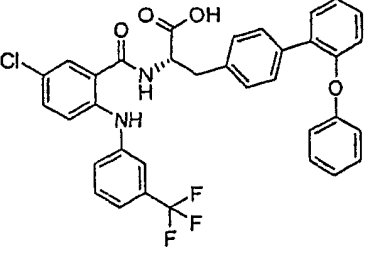
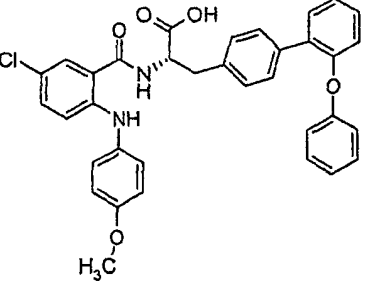
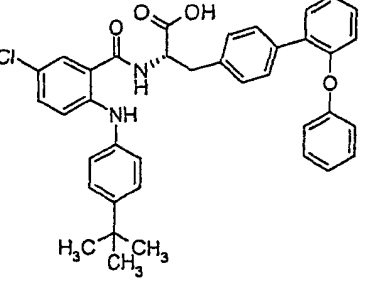
513		2-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
514		(2S)-[5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
515		3-联苯-4-基-(2S)-{2-[双(4-苄氧基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸
516		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(双-萘-1-基甲基-氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸
517		3-联苯-4-基-(2S)-[2-(双-联苯-4-基甲基-氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸

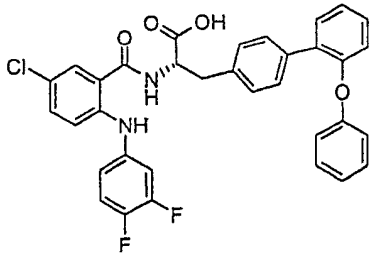
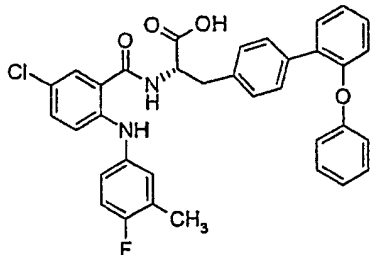
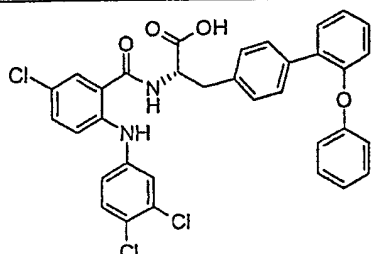
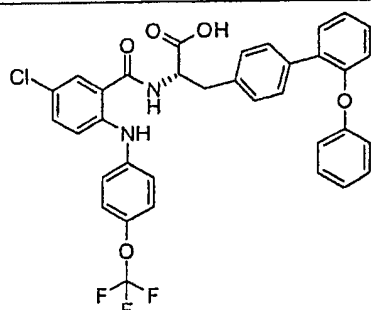
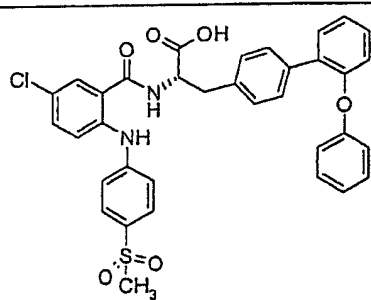
518		(2S)-(5-溴-2-二丁基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
519		(2S)-(5-溴-2-二己基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
520		(2S)-(5-氯-2-二戊基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
521		(2S)-(5-氯-2-哌啶-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
522		(2S)-(5-溴-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
523		(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(3-氯-4-氟苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

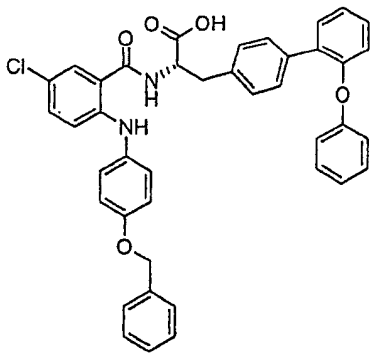
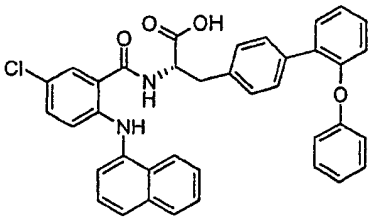
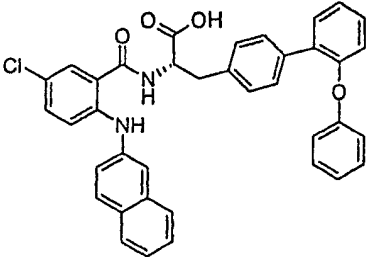
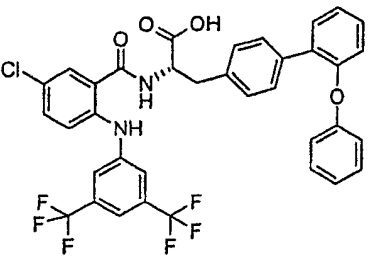
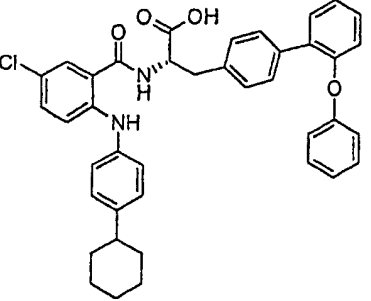
524		(2S)-(5-溴-2-哌啶-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
525		(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
526		(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
527		3-[3'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基]-(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-丙酸
528		(2S)-(5-溴-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
529		(2S)-(5-溴-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(3-氟-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
530		(2S)-(5-溴-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

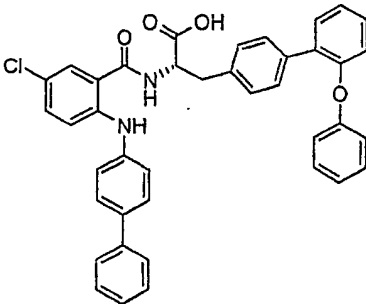
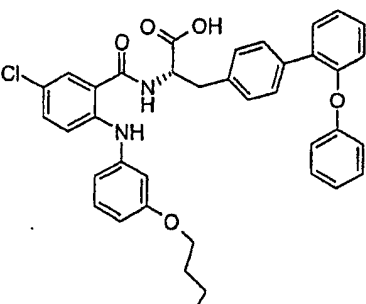
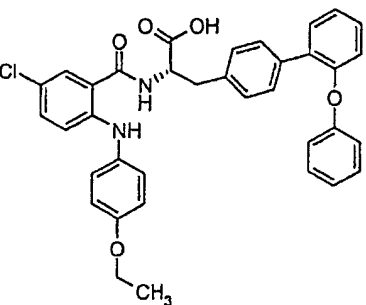
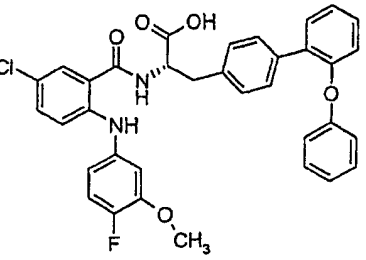
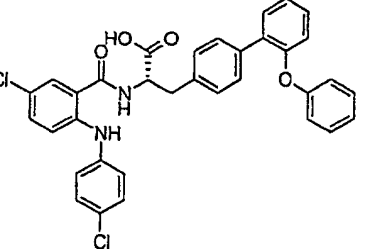
531		(2S)-[5-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
532		(2S)-[5-氯-2-(4-苯基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
533		(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
534		(2S)-(5-氯-2-吗啉-4-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
535		(2S)-(2-氮杂-1-基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
536		(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

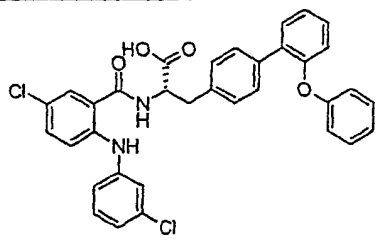
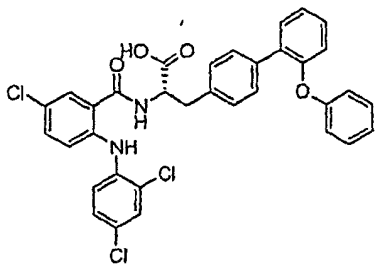
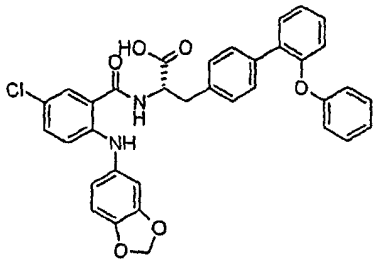
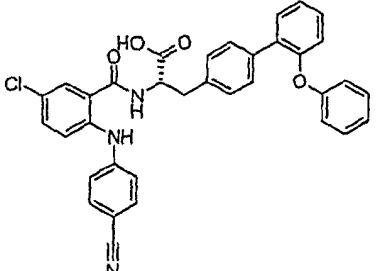
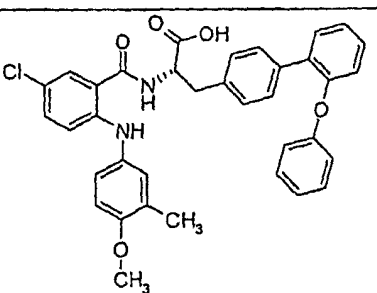
537		(2S)-[5-氯-2-(4-甲基硫烷基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
538		(2S)-[5-氯-2-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
539		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
540		(2S)-(5-溴-2-苯基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
541		(2S)-(5-氯-2-苯基氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

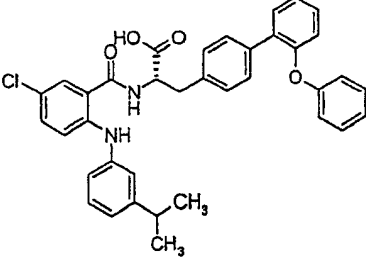
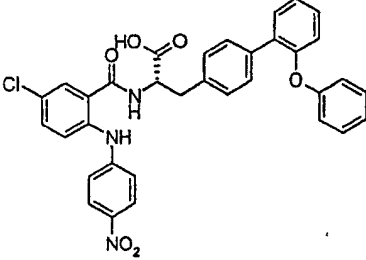
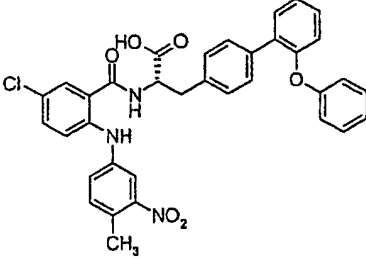
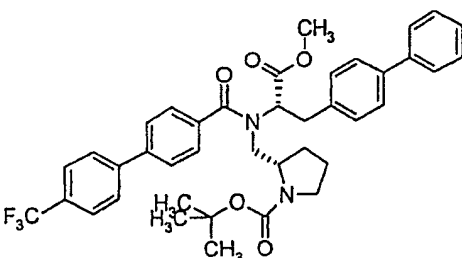
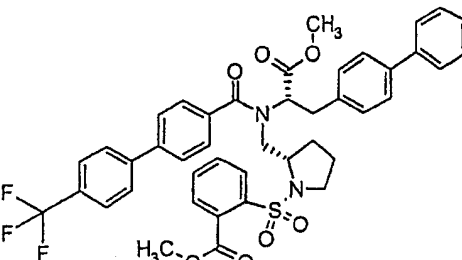
542		(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
543		(2S)-[5-氯-2-(3,5-二甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
544		(2S)-[5-氯-2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
545		(2S)-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
546		(2S)-[2-(4-叔丁基-苯基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-p-基)-丙酸

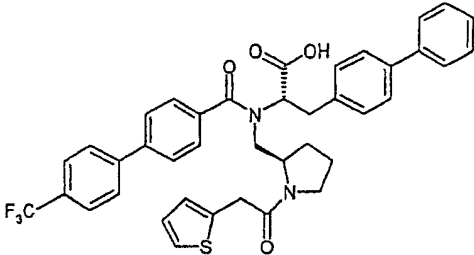
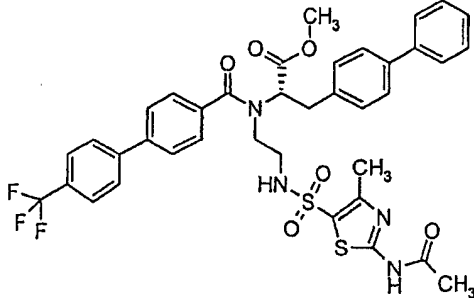
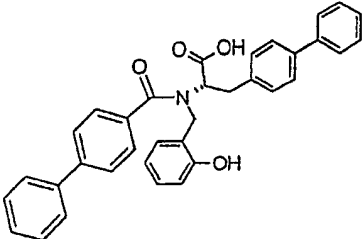
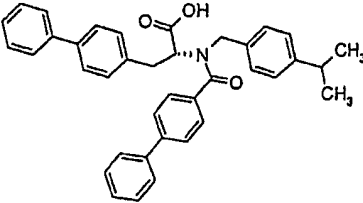
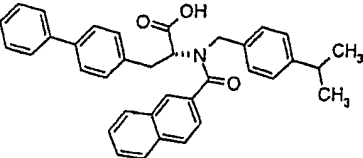
547		(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
548		(2S)-[5-氯-2-(4-氟-3-甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
549		(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
550		(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
551		(2S)-[5-氯-2-(4-甲磺酰基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

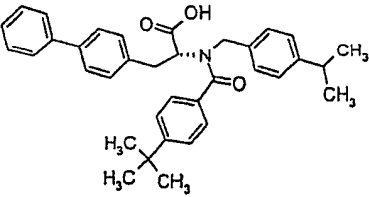
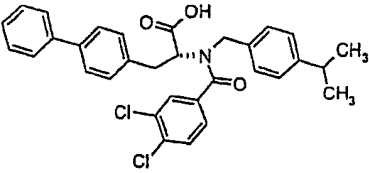
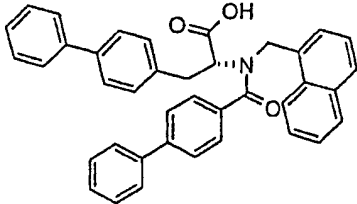
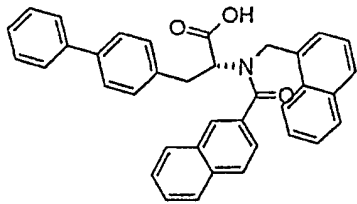
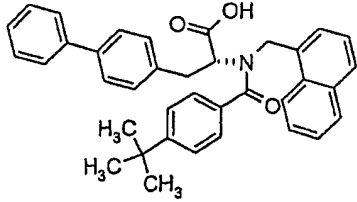
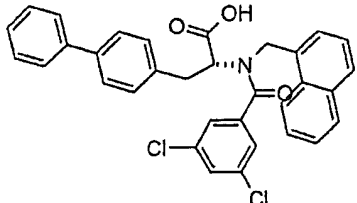
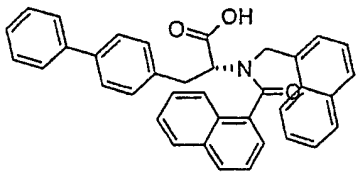
552		(2S)-[2-(4-苄氧基-苯基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
553		(2S)-[5-氯-2-(萘-1-基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
554		(2S)-[5-氯-2-(萘-2-基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
555		(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸
556		(2S)-[5-氯-2-(4-环己基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸

557		(2S)-[2-(4-氨基-联苯-4-基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
558		(2S)-[2-(3-丁氧基-苯基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
559		(2S)-[5-氯-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
560		(2S)-[5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
561		(2S)-[5-氯-2-(4-氯-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

562		(2S)-[5-氯-2-(3-氯-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
563		(2S)-[5-氯-2-(2,4-二氯-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
564		(2S)-[2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
565		(2S)-[5-氯-2-(4-氰基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
566		(2S)-[5-氯-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

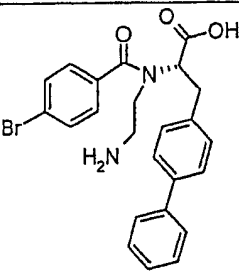
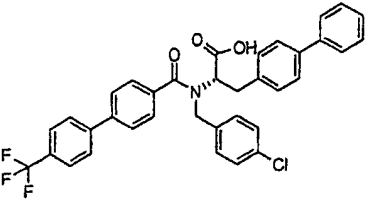
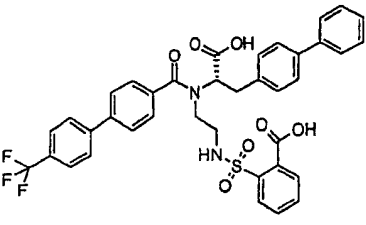
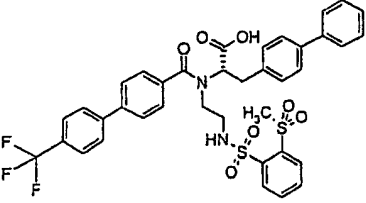
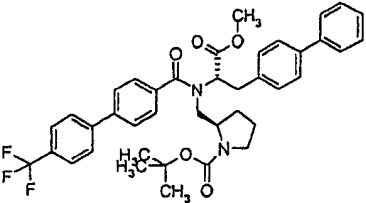
567		(2S)-[5-氯-2-(3-异丙基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
568		(2S)-[5-氯-2-(4-硝基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
569		(2S)-[5-氯-2-(4-甲基-3-硝基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
570		(2S)-{[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
571		(2S)-2-{[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯

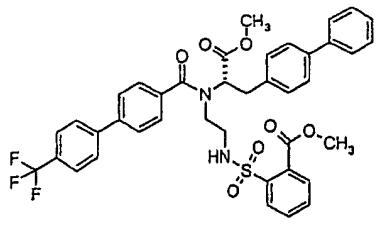
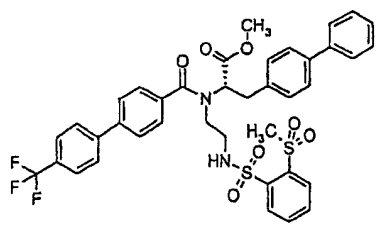
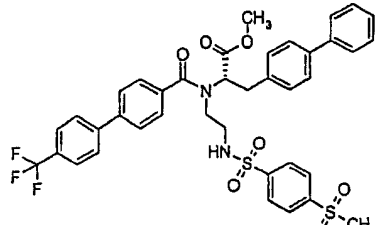
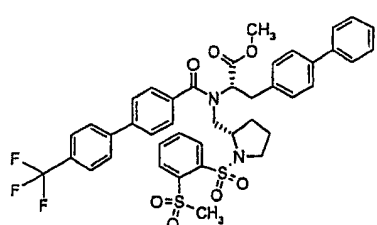
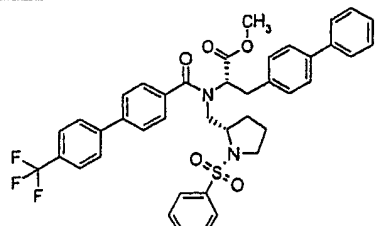
572		3-联苯-4-基-(2S)-[[[(2R)-1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-2-甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
573		(2S)-[[2-(2-乙酰基氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
574		(2S)-[(联苯-4-羰基)-(2-羟基-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
575		(2S)-[(联苯-4-羰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
576		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-异丙基-苄基)-(萘-2-羰基)-氨基]-丙酸

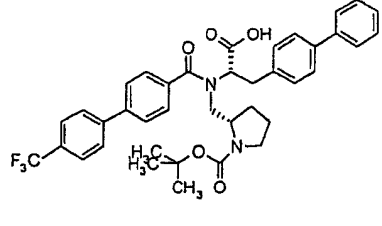
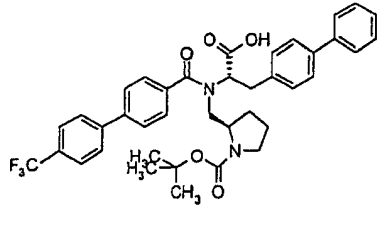
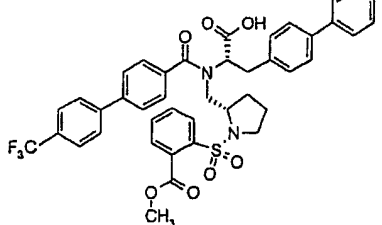
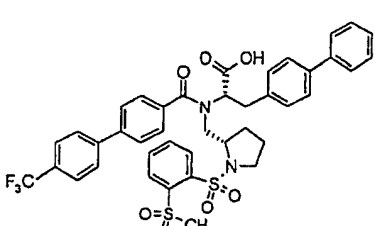
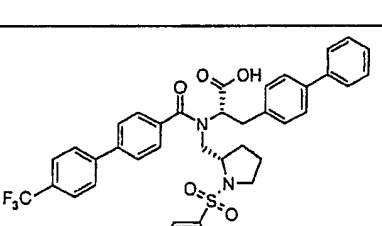
577		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-叔丁基-苯甲酰)-(4-异丙基-苄基)氨基]-丙酸
578		3-联苯-4-基-(2S)-[(3,4-二氯-苯甲酰)-(4-异丙基-苄基)氨基]-丙酸
579		(2S)-[(联苯-4-羰基)-萘-1-基甲基-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
580		3-联苯-4-基-(2S)-[(萘-2-羰基)-萘-1-基甲基-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
581		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-叔丁基-苯甲酰)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸
582		3-联苯-4-基-(2S)-[(3,5-二氯-苯甲酰)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸
583		3-联苯-4-基-(2S)-[(萘-1-羰基)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸

584		3-联苯-4-基-(2S)-[(3,4-二氯-苯甲酰)-蔡-1-基甲基-氨基]-丙酸
585		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-甲基-苯甲酰)-蔡-1-基甲基-氨基]-丙酸
586		3-联苯-4-基-(2S)-[(2,4-二氯-苯甲酰)-蔡-1-基甲基-氨基]-丙酸
587		3-联苯-4-基-(2S)-[蔡-1-基甲基-(4-硝基-苯甲酰)-氨基]-丙酸
588		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-苯甲酰)-蔡-1-基甲基-氨基]-丙酸
589		(2S)-[(联苯-4-羰基)-(4-氯-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
590		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-苄基)-(3,5-二氯-苯甲酰)-氨基]-丙酸

591		(2S)-[(联苯-4-羰基)-(5-叔丁基-2-羟基-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
592		联苯-4-羧酸(2S)-{[(联苯-4-羰基)-(2-联苯-4-基-1-羰基-乙基)-氨基]-甲基}-4-叔丁基苯酯
593		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-溴-苯甲酰)-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-氨基]-丙酸
594		3-联苯-4-基-(2S)-[(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
595		(2S)-[(2-氨基-乙基)-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯

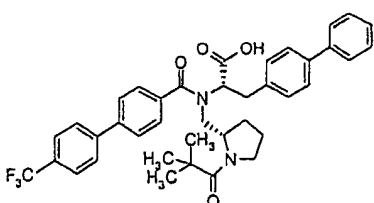
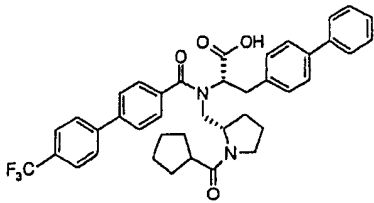
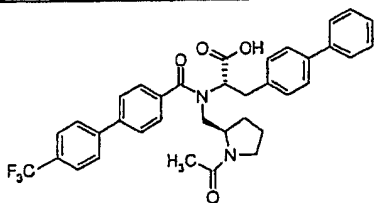
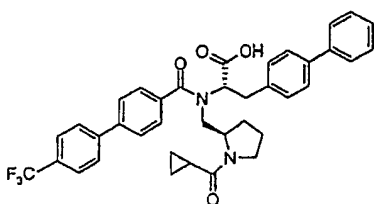
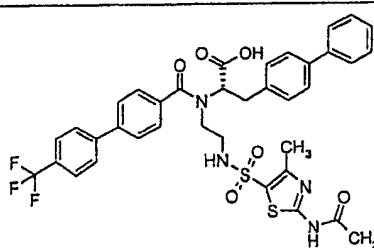
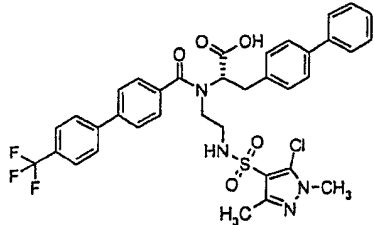
596		(2S)-[(2-氨基-乙基)-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
597		3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-苄基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
598		(2S)-{2-[(2-联苯-4-基-1-羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-乙基氨磺酰基}-苯甲酸
599		3-联苯-4-基-(2S)-{2-[(2-甲磺酰基-苯磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基}-丙酸
600		(2S)-{2-[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2R)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

601		(2S)-{2-[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-乙基氨磺酰基}-苯甲酸甲酯
602		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(2-甲磺酰基-苯磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
603		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(4-甲磺酰基-苯磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
604		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
605		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

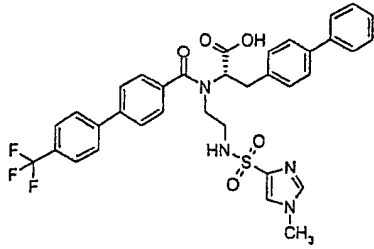
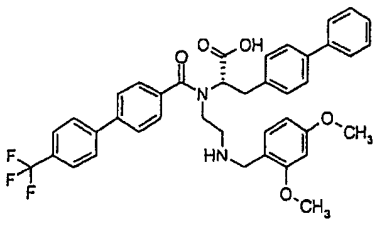
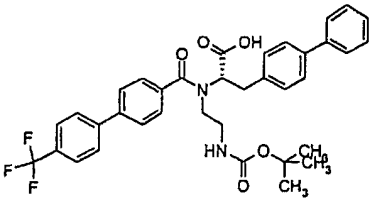
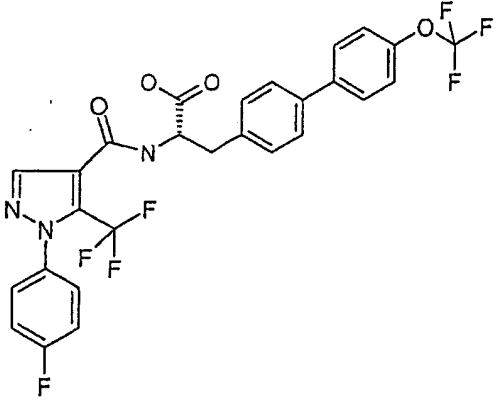
606		(2S)-{[(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
607		(2S)-{[(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2R)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
608		(2S)-2-{[(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯
609		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
610		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

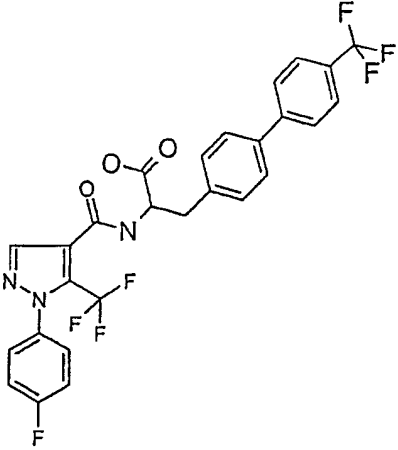
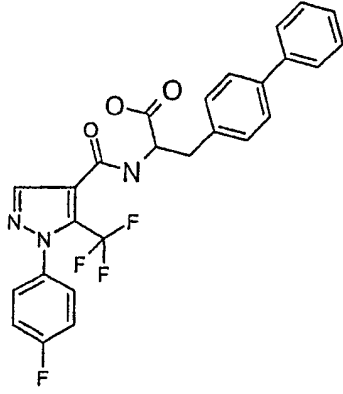
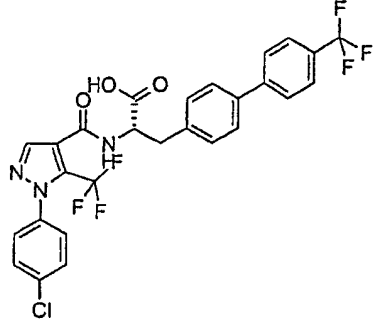
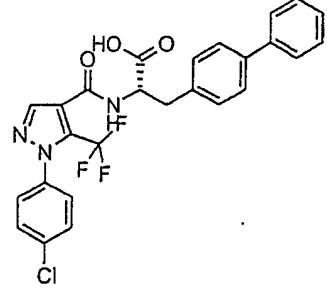
611		(2S)-(2-[[2-(4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2R)-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯
612		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
613		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
614		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
615		(2S)-(2-[[2-(4-基-1-羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2R)-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯

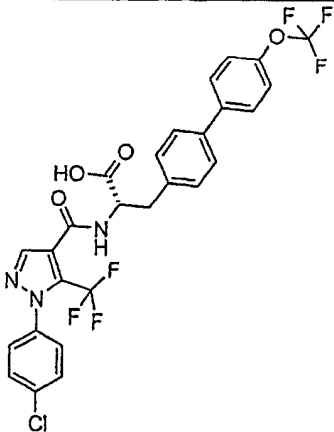
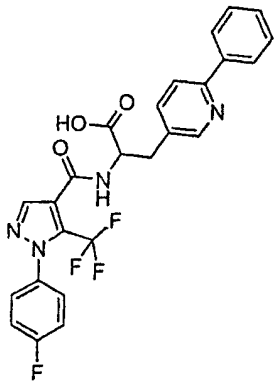
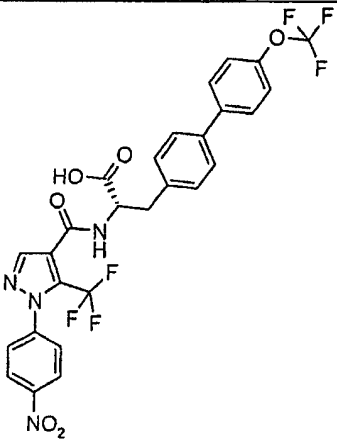
616		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基]- (4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
617		3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环戊羰基-(2S)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
618		3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环丙羰基-(2R)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
619		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基]- (4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
620		(2S)-[(1-乙酰基-(2S)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸

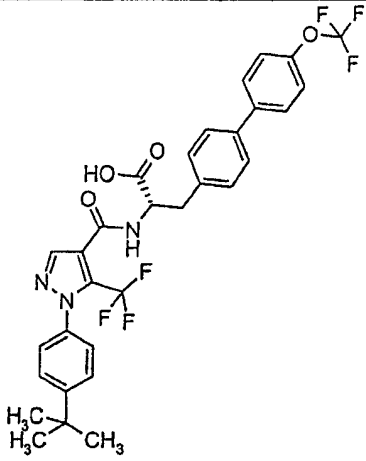
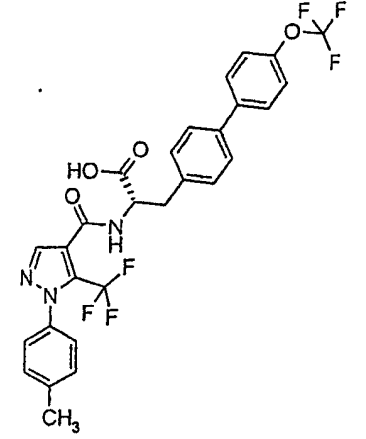
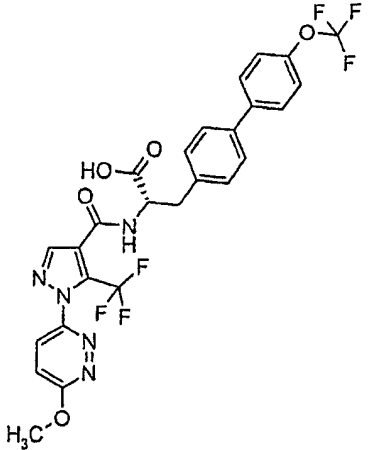
621		3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
622		3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环戊羰基-(2S)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
623		(2S)-[(1-乙酰基-(2R)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
624		3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环丙羰基-(2R)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
625		(2S)-[[2-(2-乙酰基氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
626		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

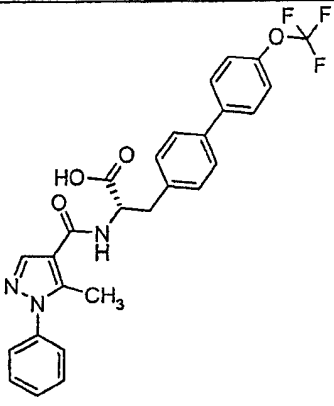
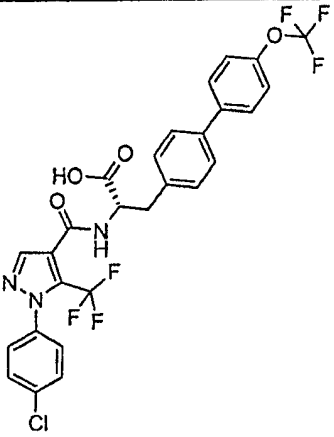
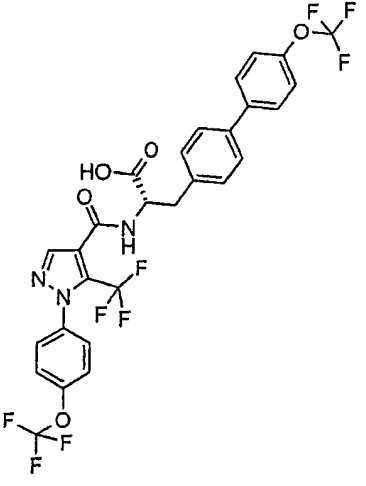
627		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
628		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
629		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
630		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
631		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

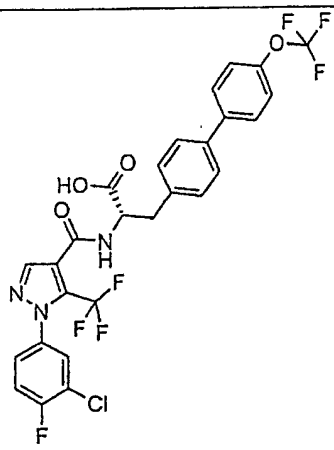
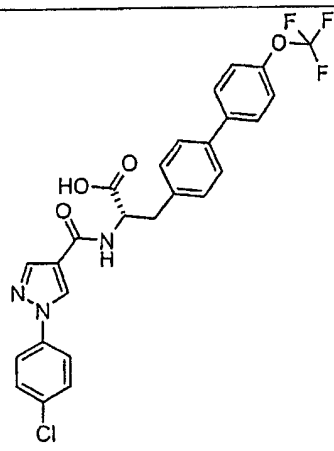
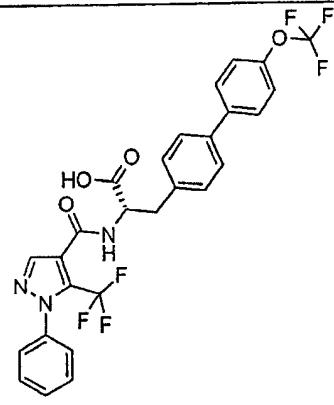
632		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
633		3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
634		3-联苯-4-基-(2S)-[(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
635		2-{{1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基}-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

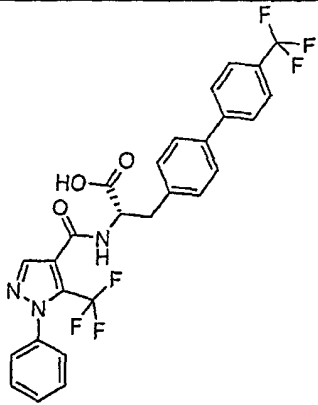
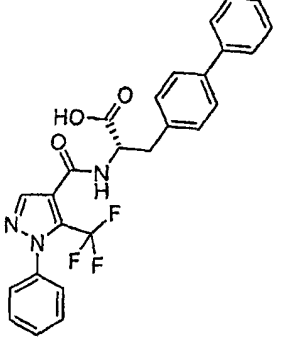
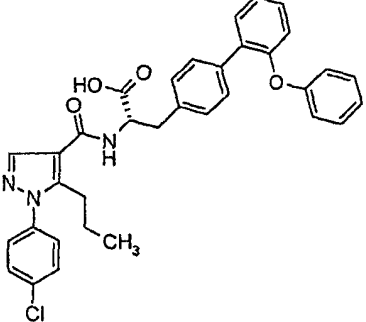
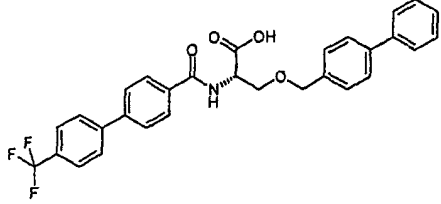
636		2-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
637		3-联苯-4-基-2-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸
638		(2S)-{{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
639		3-联苯-4-基-(2S)-{{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸

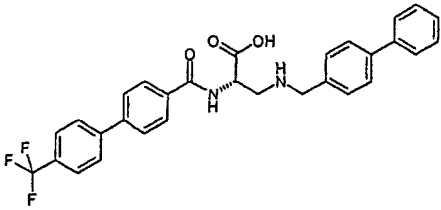
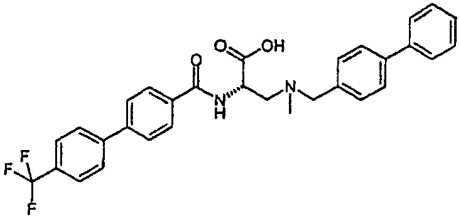
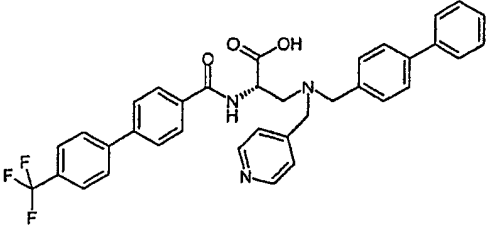
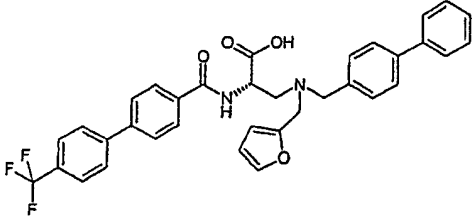
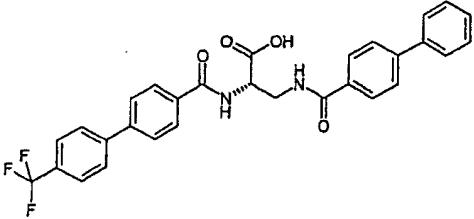
640		(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
641		2-{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(6-苯基-吡啶-3-基)-丙酸
642		(2S)-{[1-(4-硝基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

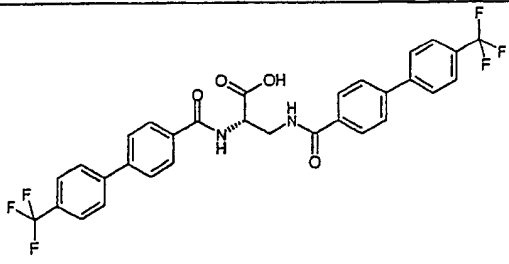
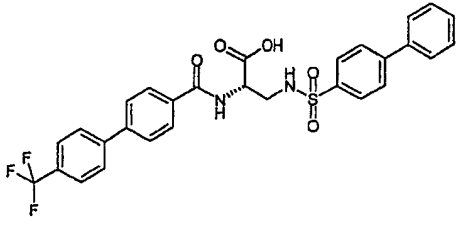
643		(2S)-{[1-(4-叔丁基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
644		(2S)-[(1-对-甲苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
645		(2S)-{[1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

646		(2S)-[(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
647		(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
648		3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-{[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸

649		(2S)-{[1-(3-氯-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
650		(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
651		(2S)-{[1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

652		(2S)-[(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
653		3-联苯-4-基-(2S)-[(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-丙酸
654		(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
655		3-(联苯-4-基甲氧基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

656		3-[(联苯-4-基甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
657		3-(联苯-4-基甲基-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
658		3-(联苯-4-基甲基-吡啶-4-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
659		3-(联苯-4-基甲基-呋喃-2-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸
660		3-[(联苯-4-羰基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

661		(2S)-3-双-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
662		3-(联苯-4-磺酰基氨基)- (2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸

在另一方面，本发明包括含式 (I) 化合物和一种或多种可药用载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

5 本文中使用的术语“低级”是指具有 1 至 6 个碳的基团。

本文中使用的术语“烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基，羧基，任选地被烷基取代的氨基甲酰基，任选地被烷基取代的氨基磺酰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类“烷基”
10 的例子包括但不限于：甲基、正丁基、叔丁基、正戊基、异丁基和异丙基等。

本文中使用的术语“亚烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链二价烃基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基，任选地被烷基取代的氨基，羧基，任选地被烷基取代的氨基甲酰基，任选地被烷基取代的氨基磺酰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类“亚烷基”
20 可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“亚烷基”的例子包括但不限于：亚甲基、亚乙基等。

本文中使用的术语“烯基”是指具有 2 至 10 个碳和至少一个碳-碳双键的烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、
30

氧、羟基、巯基，任选地被烷基取代的氨基，羧基，任选地被烷基取代的氨基甲酰基，任选地被烷基取代的氨基磺酰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类“烯基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。

本文中使用的术语“亚烯基”是指具有 2 至 10 个碳和一个或多个碳-碳双键的直链或支链二价烃基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基，任选地被烷基取代的氨基，羧基，任选地被烷基取代的氨基甲酰基，任选地被烷基取代的氨基磺酰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类“亚烯基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“亚烯基”的例子包括但不限于：乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亚甲基-1,1-二基等。

本文中使用的术语“炔基”是指具有 2 至 10 个碳和至少一个碳-碳三键的烃基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基，任选地被烷基取代的氨基，羧基，任选地被烷基取代的氨基甲酰基，任选地被烷基取代的氨基磺酰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类“炔基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。

本文中使用的术语“亚炔基”是指具有 2 至 10 个碳原子和一个或多个碳-碳三键的直链或支链二价烃基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基，任选地被烷基取代的氨基，

羧基，任选地被烷基取代的氨基甲酰基，任选地被烷基取代的氨基磺酰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类“亚炔基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“亚炔基”的例子包括但不限于：乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等。

本文中使用的“环烷基”是指任选地具有一种或多种不饱和度、具有 3 至 12 个碳原子的脂环烃基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。“环烷基”包括：例如环丙基、环丁基、环己基、环庚基、或环辛基等。

本文中使用的术语“亚环烷基”是指具有 3 至 12 个碳原子并任选地具有一种或多种不饱和度的非芳香脂环二价烃基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。本文使用的“亚环烷基”的例子包括但不限于：环丙基-1,1-二基、环丙基-1,2-二基、环丁基-1,2-二基、环戊基-1,3-二基、环己基-1,4-二基、环庚基-1,4-二基、或环辛基-1,5-二基等。

本文中使用的术语“杂环”或术语“杂环基”是指任选地具有一种或多种不饱和度和含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子取代的 3 至 12 元杂环，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选

地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类环可任选地稠合到一个或多个另外的“杂环”环或环烷基环上。“杂环”的例子包括但不限于：四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,3-二恶烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、哌嗪等。

本文使用的术语“亚杂环基”是指任选地具有一种或多种不饱和度和含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子的 3 至 12 元杂环二基，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。这类环可任选地稠合到一个或多个苯环，或稠合到一个或多个另外的“杂环”环或环烷基环上。“亚杂环基”的例子包括但不限于：四氢呋喃-2,5-二基、吗啉-2,3-二基、吡喃-2,4-二基、1,4-二恶烷-2,3-二基、1,3-二恶烷-2,4-二基、哌啶-2,4-二基、哌啶-1,4-二基、吡咯烷-1,3-二基、吗啉-2,4-二基、哌嗪-1,4-二基等。

本文使用的术语“芳基”是指苯环或稠合到一个或多个任选取代苯环上的任选取代苯环系，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、二(低级烷基)氨基烷基、氨基烷基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰基氨基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。芳基的例子包括但不限于：苯基、2-萘基、1-萘基、1-蒎基等。

本文使用的术语“亚芳基”是指苯环二基或稠合到一个或多个任

选取代苯环上的苯环系二基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、二(低级烷基)氨基烷基、氨基烷基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰基氨基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。“亚芳基”的例子包括但不限于：苯-1,4-二基、萘-1,8-二基等。

本文使用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个氮、氧或硫杂原子的 5 至 7 元芳香环或多环杂环芳香环，其中氮氧化物和一氧化硫和二氧化硫为可允许的芳香杂环取代，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。对于多环芳香环系，一个或多个环可含有一个或多个杂原子。本文使用的“杂芳基”的例子为：呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、恶唑、异恶唑、恶二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚和吲唑等。

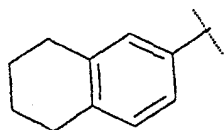
本文使用的术语“杂亚芳基”是指含有一个或多个氮、氧或硫杂原子的 5 至 7 元芳香环二基或多环杂环芳香环二基，其中氮氧化物和一氧化硫和二氧化硫为可允许的芳香杂环取代，其任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取

代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅氧基，任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基、
 5 氰基、卤素或低级全氟烷基，允许有多种取代度。对于多环芳香环系二基，一个或多个环可含有一个或多个杂原子。本文使用的“杂亚芳基”的例子为：呋喃-2,5-二基、噻吩-2,4-二基、1,3,4-恶二唑-2,5-二基、1,3,4-噻二唑-2,5-二基、1,3-噻唑-2,4-二基、1,3-噻唑-2,5-二基、吡啶-2,4-二基、吡啶-2,3-二基、吡啶-2,5-二基、嘧啶-2,4-二基、喹啉-2,3-二基等。

10

本文使用的术语“稠合环烷基芳基”是指稠合到芳基的环烷基，两者具有共有的两个原子，且其中芳基是取代点。本文使用的“稠合环烷基芳基”的例子包括：5-茚满基、5,6,7,8-四氢-2-萘基，

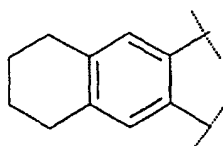
15



，等。

20

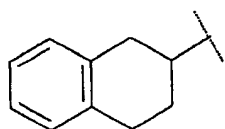
本文使用的术语“稠合环烷基亚芳基”是指芳基为二价的稠合环烷基芳基。例子包括



，等。

25

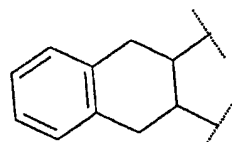
本文使用的术语“稠合芳基环烷基”是指稠合到环烷基的芳基，两者具有共有的两个原子，且其中环烷基是取代点。本文使用的“稠合芳基环烷基”的例子包括：1-茚满基、2-茚满基、1-(1,2,3,4-四氢萘基)，



, 等。

5

本文使用的术语“稠合芳基亚环烷基”是指环烷基为二价的稠合芳基环烷基。例子包括

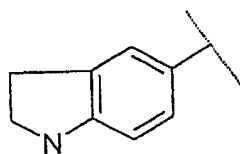


, 等。

10

本文使用的术语“稠合杂环基芳基”是指稠合到芳基的杂环基，两者具有共有的两个原子，且其中芳基是取代点。本文使用的“稠合杂环基芳基”的例子包括：3,4-亚甲基二氧-1-苯基，

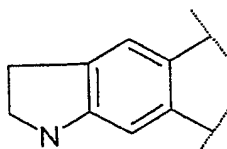
15



, 等。

20

本文使用的术语“稠合杂环基亚芳基”是指芳基为二价的稠合杂环基芳基。例子包括

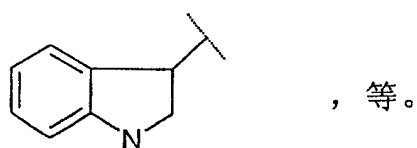


, 等。

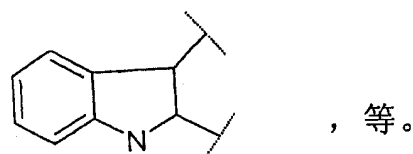
25

本文使用的术语“稠合芳基杂环基”是指稠合到杂环基的芳基，两者具有共有的两个原子，且其中杂环基是取代点。本文使用的“稠合芳基杂环基”的例子包括：2-(1,3-苯并二氧戊环基(dioxolyl))，

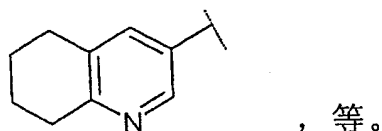
30



本文使用的术语“稠合芳基亚杂环基”是指杂环基为二价的稠合芳基杂环基。例子包括：

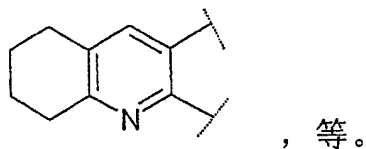


本文使用的术语“稠合环烷基杂芳基”是指稠合到杂芳基的环烷基，两者具有共有的两个原子，且其中杂芳基是取代点。本文使用的“稠合环烷基杂芳基”的例子包括：5-氮杂-6-茚满基，



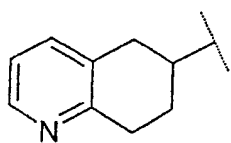
20

本文使用的术语“稠合环烷基杂亚芳基”是指杂芳基为二价的稠合环烷基杂芳基。例子包括



30

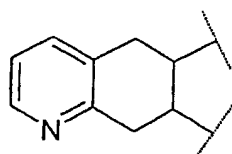
本文使用的术语“稠合杂芳基环烷基”是指稠合到环烷基的杂芳基，两者具有共有的两个原子，且其中环烷基是取代点。本文使用的“稠合杂芳基环烷基”的例子包括 5-氮杂-1-茚满基，



, 等。

5

本文使用的术语“稠合杂芳基亚环烷基”是指环烷基为二价的稠合杂芳基环烷基。例子包括



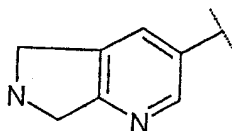
, 等。

10

本文使用的术语“稠合杂环基杂芳基”是指稠合到杂芳基的杂环基，两者具有共有的两个原子，且其中杂芳基是取代点。本文使用的

15

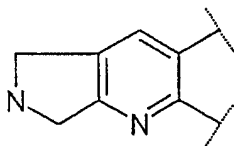
“稠合杂环基杂芳基”的例子包括：1,2,3,4-四氢-β-咔啉-8-基，



, 等。

20

本文使用的术语“稠合杂环基杂亚芳基”是指杂芳基为二价的稠合杂环基杂芳基。例子包括：



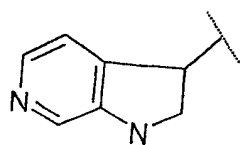
, 等。

25

本文使用的术语“稠合杂芳基杂环基”是指稠合到杂环基的杂芳基，两者具有共有的两个原子，且其中杂环基是取代点。本文使用的

30

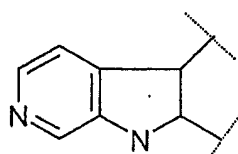
“稠合杂芳基杂环基”的例子包括-5-氮杂-2,3-二氢苯并呋喃-2-基，



, 等。

5

本文使用的术语“稠合杂芳基亚杂环基”是指杂环基为二价的稠合杂芳基杂环基。例子包括



, 等。

10

本文使用的术语“酸式电子等排物”是指能在生理 pH 下离子化以带有净负电荷的取代基。这类“酸式电子等排物”的例子包括但不限于：杂芳基，如但不限于异恶唑-3-醇-5-基、1H-四唑-5-基或 2H-四唑-5-基。这类酸式电子等排物包括但不限于：杂环基，如但不限于咪唑烷-2,4-二酮-5-基、咪唑烷-2,4-二酮-1-基、1,3-噻唑烷-2,4-二酮-5-基或 5-羟基-4H-吡喃-4-酮-2-基。

15

本文在结构变量说明部分使用的术语“直接键”是指在视为“直接键”的变量的侧面的取代基（在前和在后）的直接连接。

20

本文使用的术语“烷氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“烯氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 为烯基。

25

本文使用的术语“炔氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 为炔基。

本文使用的术语“烷基硫烷基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 为烷基。

30

本文使用的术语“烯基硫烷基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 为烯基。

本文使用的术语“炔基硫烷基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 为炔基。

5 本文使用的术语“烷基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“烯基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 为烯基。

10

本文使用的术语“炔基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 为炔基。

本文使用的术语“烷基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 为烷基。

15

本文使用的术语“烯基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 为烯基。

本文使用的术语“炔基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 为炔基。

20

本文使用的术语“酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文使用的术语“芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 为芳基。

25

本文使用的术语“杂芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 为杂芳基。

本文使用的术语“烷氧基羰基”是指基团 $R_aOC(O)-$ ，其中 R_a 为烷基。

30

本文使用的术语“酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文使用的术语“芳酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 为芳基。

5

本文使用的术语“杂芳酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 为杂芳基。

本文使用的术语“任选地”是指随后描述的事件可能发生或可能不发生，既包括发生的事件又包括未发生的事件。

10

本文使用的术语“取代”是指被指定取代基的取代，除非另外说明，允许多种取代度。

15

本文使用的术语“含有”可指沿上述烷基、烯基、炔基或环烷基取代基的任意位置被 O、S、SO、SO₂、N 或 N-烷基中任意一个或多个的串联式取代，包括例如 -CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃ 等。

20

只要术语“烷基”或“芳基”或它们前缀的任一个出现在取代基的名称（如芳基烷氧基芳氧基），它们都应被理解为包括上面为“烷基”和“芳基”给出的那些限制。烷基或环烷基取代基应被认为官能上等价于具有一种或多种不饱和度的那些。碳原子的指定编号（如 C₁₋₁₀）应独立地指在烷基、烯基或炔基或环烷基部分中的碳原子数目，或指其中出现术语“烷基”作为前缀的较大取代基的烷基部分。

25

本文使用的术语“氧代”应指取代基=O。

本文使用的术语“卤素”或“卤代”应包括碘、溴、氯和氟。

30

本文使用的术语“巯基”应指取代基-SH。

本文使用的术语“羧基”应指取代基-COOH。

5 本文使用的术语“氰基”应指取代基-CN。

本文使用的术语“氨基磺酰基”应指取代基-SO₂NH₂。

本文使用的术语“氨基甲酰基”应指取代基-C(O)NH₂。

10

本文使用的术语“硫烷基”应指取代基-S-。

本文中所使用的术语“亚磺酰基”应指取代基-S(O)-。

15

本文中所使用的术语“磺酰基”应指取代基-S(O)₂-。

20

该化合物可通过以下的反应示意图（其中变量如上文所定义或进行了定义），使用易于获得的原料、试剂和常规的合成过程方便地进行制备。在这些反应中，也可能采用本身为本领域普通技术人员所公知而未进行更详细记载的变体。

本发明还提供了一种合成化合物(该化合物可用作制备式(I)化合物的中间体)的方法和制备式(I)化合物的方法。

示意图 I 描述了结构式 (4) 的中间体的合成。

Ar_3 和 Ar_4 是相互独立的基团, 例如但不限于: 杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

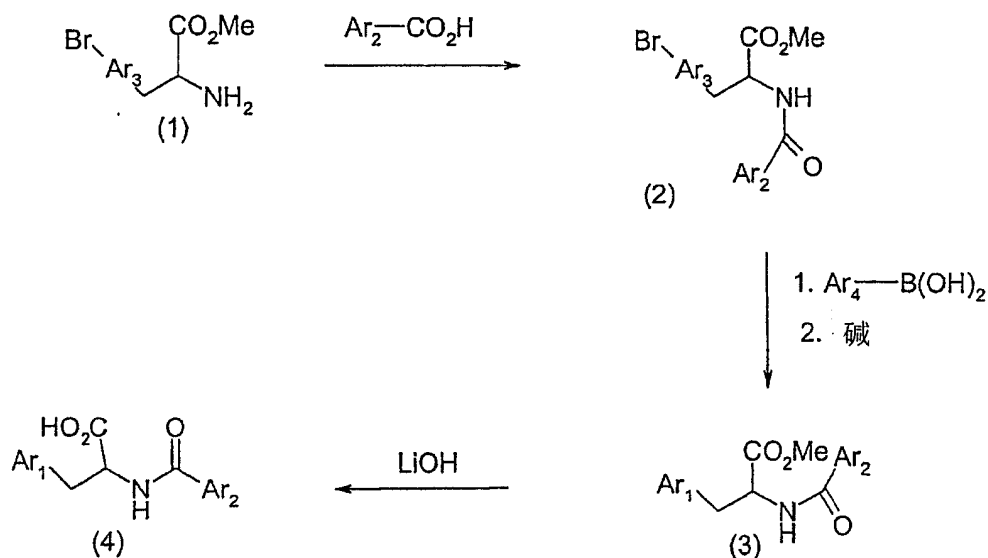
5

如示意图 I 所示, 在一个实施方案中, 在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 用羧酸处理溴代或碘代的芳基丙氨酸甲酯 (或连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸) (1) 来形成酰胺 (2)。然后在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下, 将得到的酰胺与芳基硼酸进行偶合, 形成化合物 (3)。用碱例如但不限于 LiOH 将甲酯 (3) 进行水解, 生成游离羧酸 (4), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

10

示意图 I

15



20

25

示意图 II 描述了结构式 (4) 化合物的制备。

Ar_3 和 Ar_4 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

30

如示意图 II 所示, 在另一个实施方案中, 在偶合试剂例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 用羧酸 $\text{Ar}_2\text{-CO}_2\text{H}$ 处理芳氧基氨基酸甲酯 (或连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸) (5) 来形成酰胺 (6)。然后将所得到的酰胺: 1) 在碱例如但不限于碳酸钾的存在下, 用任选取代的缺电子氟代芳族化合物或氟代杂芳族化合物进行亲核取代; 或 2) 在碱包括但不限于碳酸铯的存在下, 与芳基溴, 或杂芳基溴及碘化铜进行偶合, 形成化合物 (7)。用例如 LiOH 的碱将甲酯 (7) 进行水解, 生成游离羧酸 (4), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

示意图 II

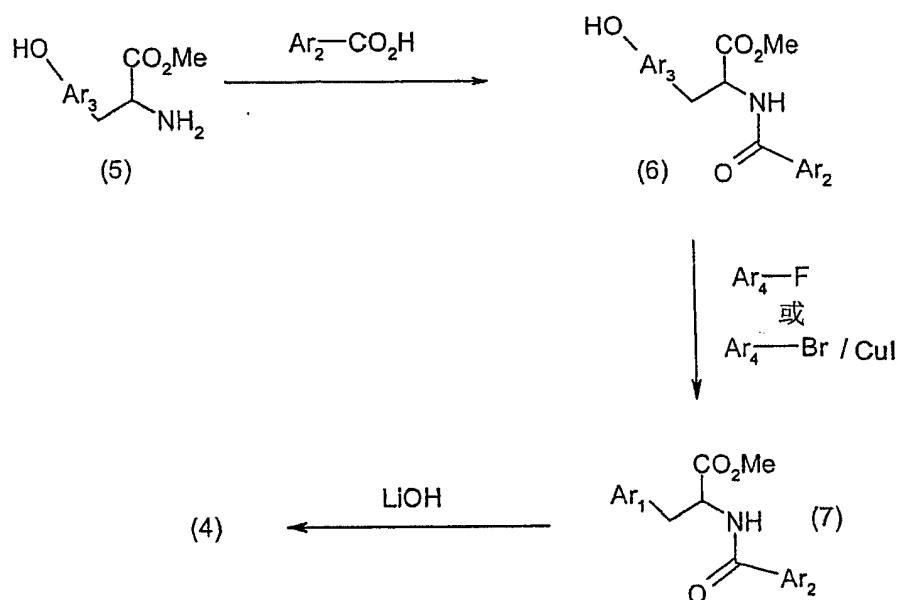


示意图 III 描述了式 (4) 化合物的制备。

Ar_5 和 Ar_6 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如示意图 III 所示, 在另一个实施方案中, 在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 用溴代芳基羧酸处理氨基酸甲酯 (或可替换地, 连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸) (8) 来形成酰

胺(9)。然后在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下,将所得到的酰胺与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合,形成化合物(10)。用碱例如但不限于 LiOH 将甲酯(10)进行水解,生成游离羧酸(4),其中 Ar₁ 和 Ar₂ 的定义同式(I)。

示意图 III

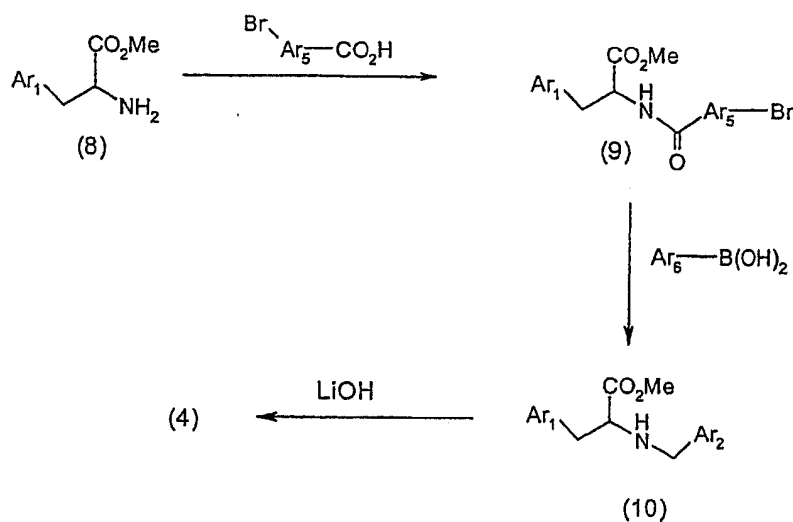


示意图 IV 描述了式(4)化合物的制备。

Ar₃、Ar₇、Ar₅ 和 Ar₆ 是相互独立的基团,例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如示意图 IV 所示,在另一个实施方案中,在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下,将溴代或碘代的芳基丙氨酸甲酯(或连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸)(11)与芳基硼酸进行偶合,形成化合物(12)。在偶合试剂,例如但不限于二异丙基碳二亚胺(DIC)的存在下,用溴代或碘代芳基羧酸处理所得到的化合物,形成酰胺(13)。然后,在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下,将所得到的酰胺与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合,并用例如 LiOH 的碱将产物甲酯进行水解,生成游

离羧酸 (4)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

示意图 IV

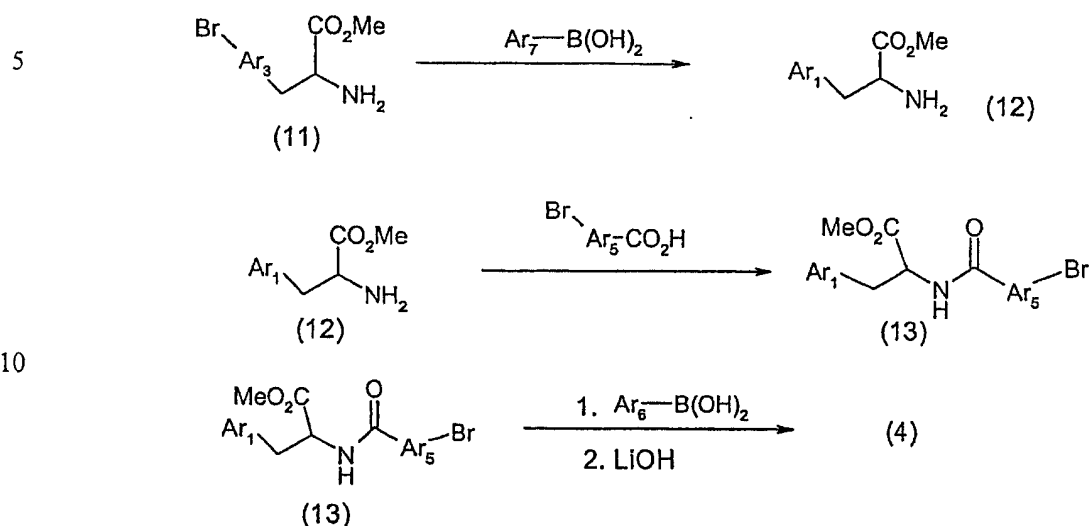


示意图 V 描述了式 (16) 化合物的制备。

Ar_3 和 Ar_7 是相互独立的基团，例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

Pol 是官能化的聚合物载体，例如但不限于 Wang 树脂。

如示意图 V 所示，在另一个实施方案中，在偶合试剂例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下，将通过碱，例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而装载到 Wang 溴树脂或 Merrifield 树脂上并通过水解得到 (14) 的羟芳基酯与溴代或碘代的芳基氨基酸甲酯 (11) 进行偶合，得到酰胺 (15)。然后，在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下，将得到的酰胺 (15) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合，随后用 $\text{TMSBr}/\text{TFA}/\text{DCM}$ (1:1:1) 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离，获得预期产物 (16)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

示意图 V

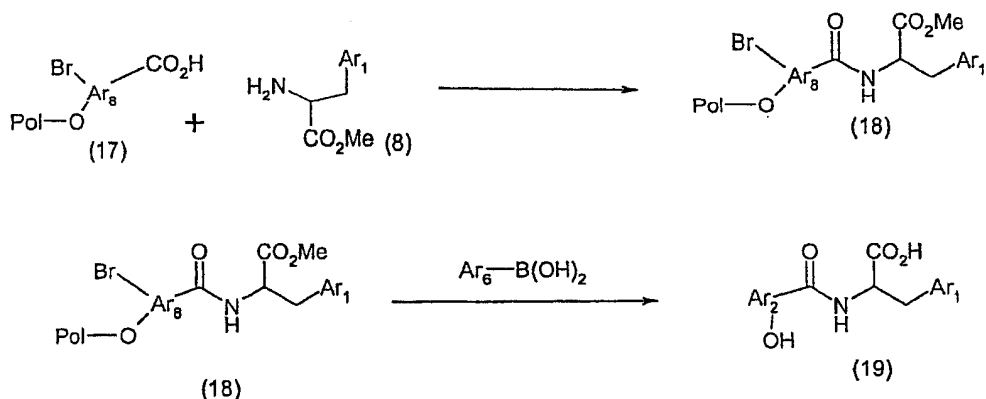


示意图 VI 描述了式 (19) 化合物的制备。

Ar₆ 和 Ar₈ 是相互独立的基团，例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

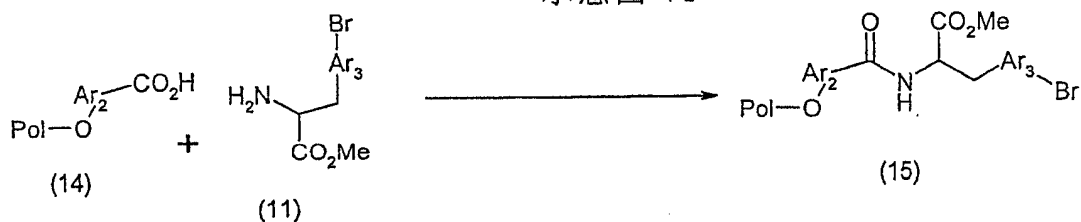
Pol 是官能化的聚合物载体，例如但不限于 Wang 树脂。

如示意图 VI 所示，在另一个实施方案中，在偶合试剂例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下，将通过碱例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而装载到 Wang 溴树脂、Merrifield 树脂或其它适宜载体上的羟芳基酯通过水解得到 (17)，并与氨基酸甲酯 (8) 进行偶合，得到酰胺 (18)。然后，在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)和碱例如但不限于碳酸钠的存在下，将得到的酰胺 (18) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合，然后用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:1) 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离，生成预期产物 (19)，其中 Ar₁ 和 Ar₂ 的定义同式 (I)。

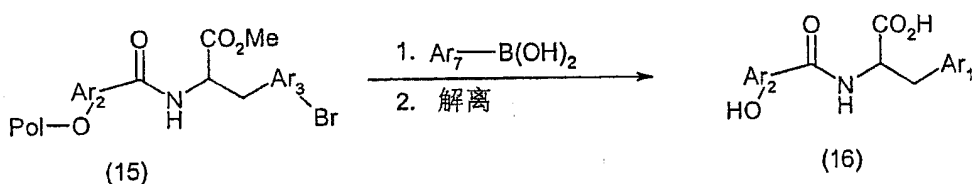
20

25

示意图 VI



5



10

示意图 VII 描述了式 (23) 化合物的合成。

Ar₃, Ar₇ 和 Ar₆ 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

15

Pol 是官能化的聚合物载体, 例如但不限于 Wang 树脂。

20

如示意图 VII 所示, 在另一个实施方案中, 在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下, 将使用碱例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而装载到 Wang 溴树脂、Merrifield 树脂或其它适宜载体上的溴羟基芳基酯(20)与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合, 随后使产物酯进行水解生成酸(21)。然后在偶合试剂例如但不限于二异丙基碳二亚胺(DIC)的存在下, 将得到的羧酸(21)与溴代或碘代的芳基氨基酸甲酯(11)进行偶合生成酰胺(22)。然后, 在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下, 将得到的酰胺(22)与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合, 再用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:1) 或类似的解离混合物将其与树脂解离, 生成预期产物(23), 其中 Ar₁ 和 Ar₂ 的定义同式(I)。

25

示意图 VII

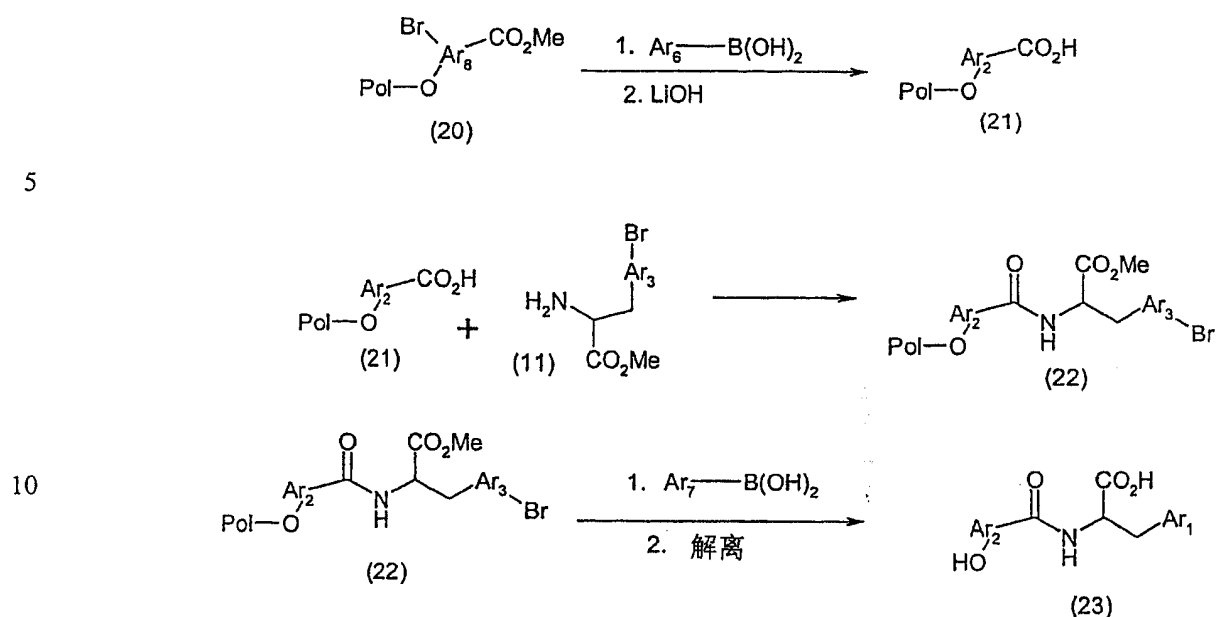


示意图 VIII 描述了式 (29) 化合物的制备。

15 Ar_7 、 Ar_9 、 Ar_{10} 和 Ar_{11} 是相互独立的基团，例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基、或芳环体系。

20 如示意图 VIII 所示，在另一个实施方案中，在碱存在下，用羟芳基化合物 (25) 对使用碱例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而装载到 Wang 溴树脂上的氟硝基苯酚(24)进行处理，随后将硝基还原，得到游离胺 (26)。然后在偶合试剂，例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下，将得到的胺 (26) 与溴代或碘代的芳基酸 (27) 进行偶合，生成酰胺 (28)。然后，在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯(0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下，将所得到的酰胺 (28) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合，再用 $\text{TMSBr/TFA/DCM (1:1:1)}$ 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离，生成预期产物 (29)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

25

示意图 VIII

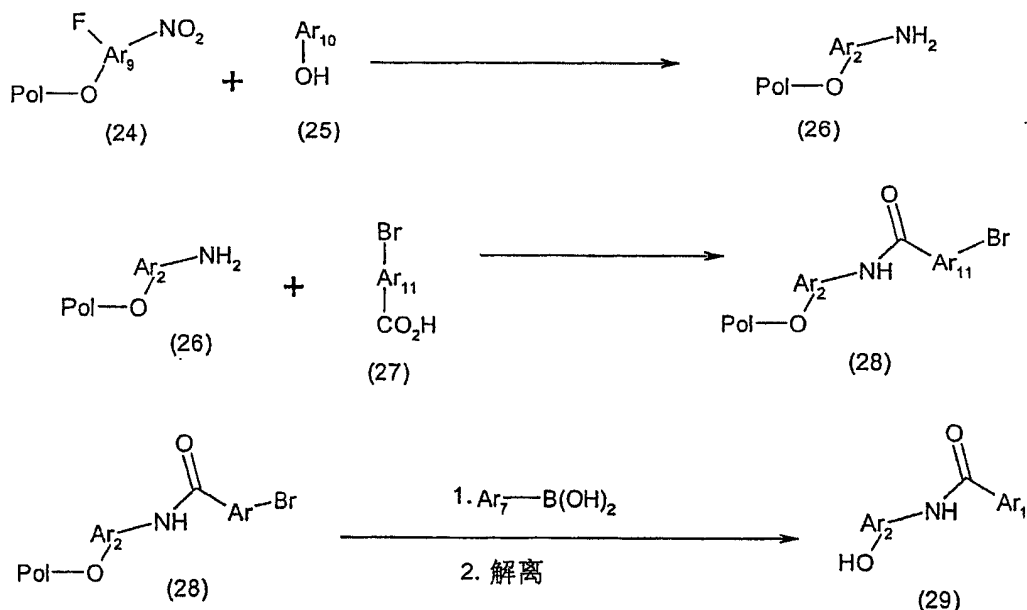


示意图 IX 描述了式 (32) 化合物的制备。

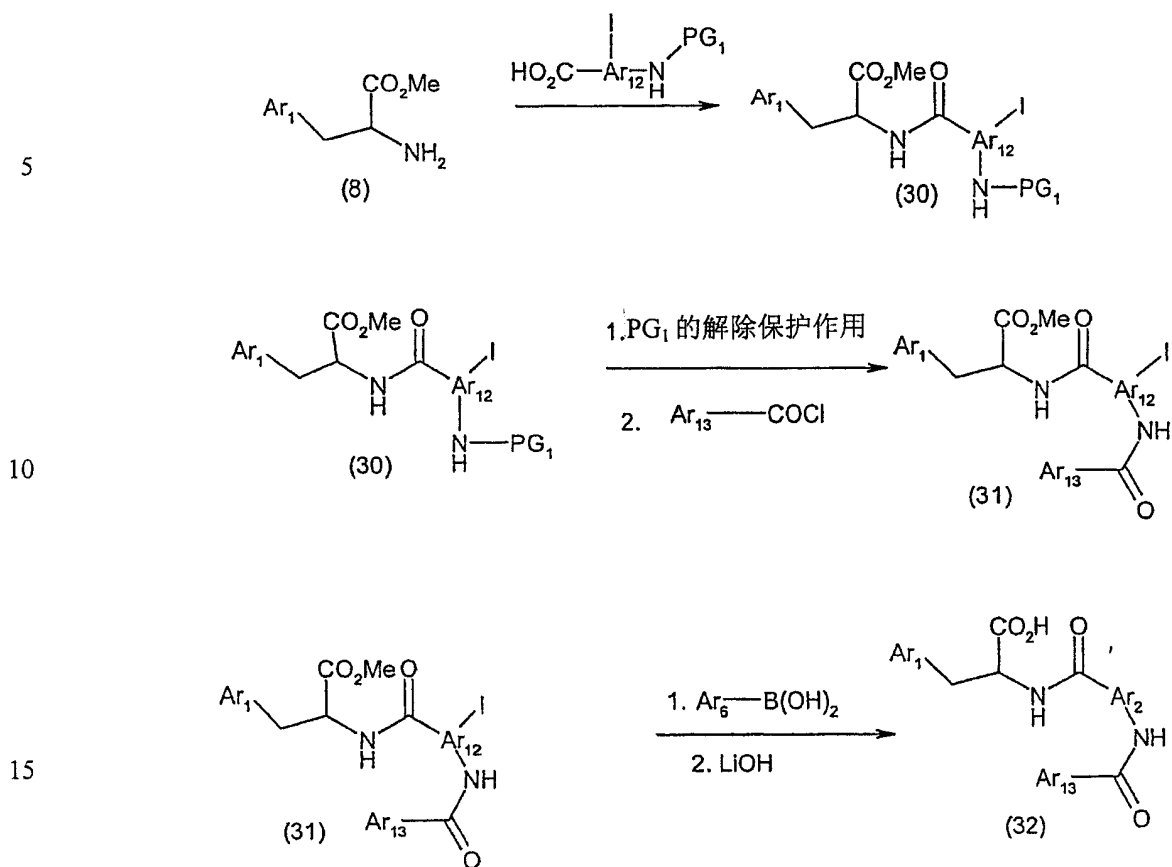
15 Ar_6 , Ar_{12} 和 Ar_{13} 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基、或芳环体系。

PG_1 是氨基保护基, 例如烯丙氧羰基或叔丁氧羰基。

20 如示意图 IX 所示, 在另一个实施方案中, 在偶合试剂例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 将芳基氨基酸甲酯 (8) 与碘代芳基氨基羧酸 (其上的氨基可用氨基保护基 PG_1 进行保护) 反应, 生成酰胺 (30)。然后, 如果需要, 当 PG_1 为叔丁氧羰基时, 用 TFA 对酰胺 (30) 的氨基解除保护, 然后在诸如吡啶或 TEA 的碱的存在下用芳酰氯对其进

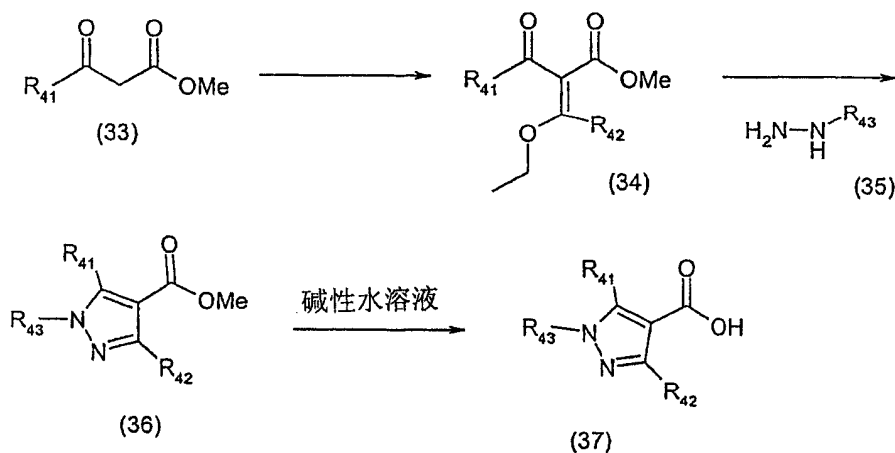
25 行处理, 生成碘代酰胺 (31)。然后, 在催化剂例如但不限于四(三苯膦)钯 (0)、和碱例如但不限于碳酸钠的存在下, 将酰胺 (31) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合。用例如 LiOH 的碱性试剂对甲酯产物进行水解, 生成化合物 (32), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

示意图 IX



在示意图 X 中，在另一个实施方案中，可以在乙酸酐的存在下，
 用诸如原甲酸三乙酯或原乙酸三乙酯的试剂处理 β-酮酸酯 (33)，再加
 热得到乙氧基烯烃衍生物 (34)。R₄₁ 为例如但不限于芳基、杂芳基或
 烷基的基团。可以用胍衍生物 (35) 对衍生物 (34) 进行处理，得到
 吡唑 (36)。用碱性水溶液对酯 (36) 进行水解，并用诸如柠檬酸水溶
 液的弱酸进行温和的酸化，生成 (37)。

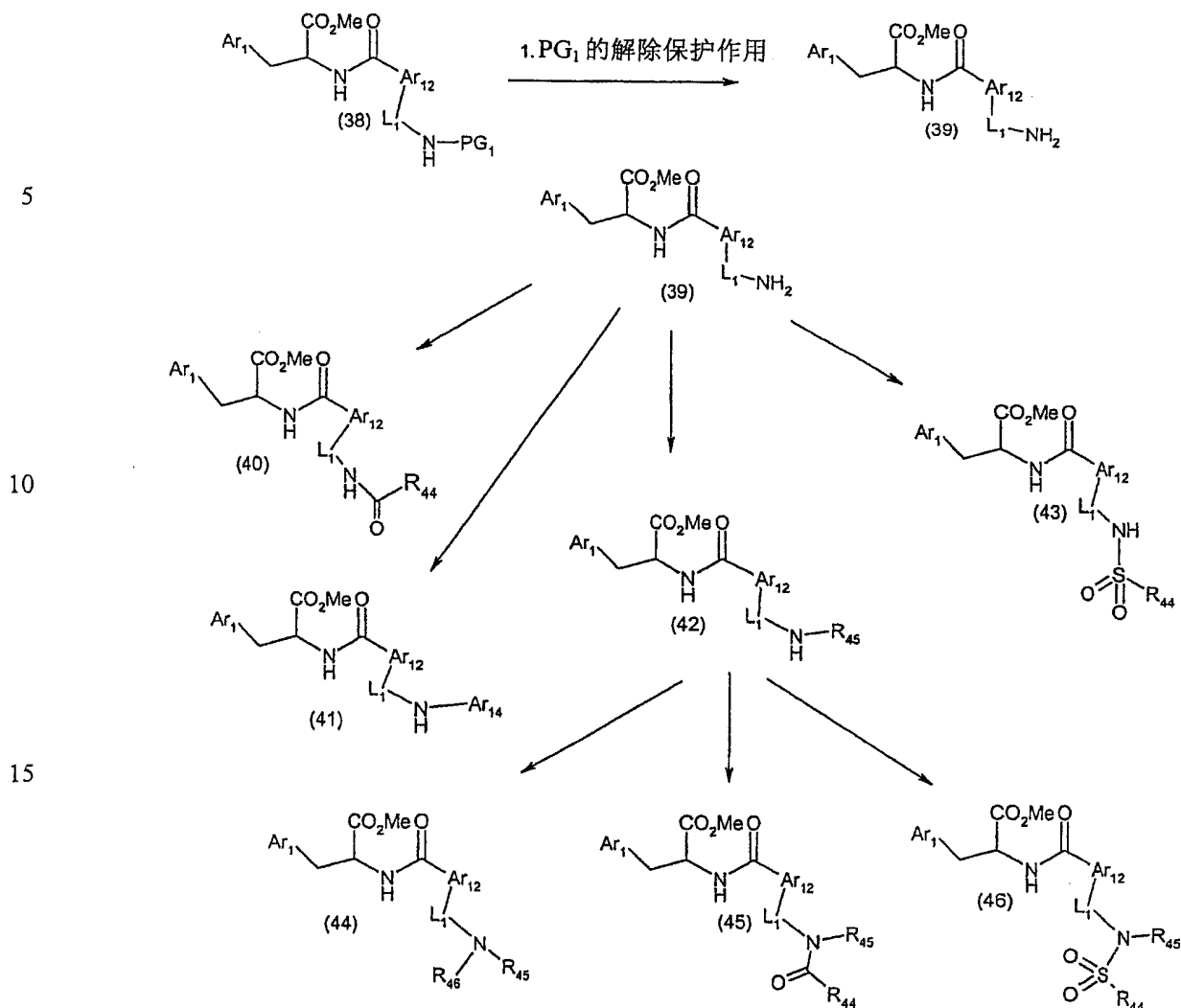
示意图 X



在示意图 XI 的另一个实施方案中, 描述了苯胺和胺氮原子的衍生。L₁ 为直接键或基团如亚烷基。酰胺衍生物 (38) 可通过基本上与 (30) 相同的方式制备, 并解除保护而生成 (39)。例如, 当 PG₁ 为叔丁氧羰基时, 用 TFA 处理 (38), 然后进行中和, 生成 (39)。可以在诸如 HBTU 或 DCC 的偶合试剂的存在下用 R₄₄-C(O)OH 处理 (39) 而生成 (40), 或在例如三乙胺的弱碱存在下用 R₄₄-COCl 处理 (39) 而生成 (40)。可以用醛或酮和诸如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠的还原剂处理 (39) 而生成 (42)。可以在诸如三乙胺或吡啶的弱碱的存在下用磺酰氯 R₄₄SO₂Cl 处理 (39) 而生成 (43)。也可以在例如 DIEA 的弱碱的存在下、在诸如 DMF 的溶剂中和在 25°C-120°C 的温度下, 用例如 4-氟苄腈的活化芳族卤化物处理 (39) 而生成本位卤化物取代的产物 (41)。反应中也可以使用其它活化的或缺电子的杂芳基或芳基。或者, 当 L₁ 为直接键时, 可以通过在诸如 DCM 或 1,2-二氯乙烷的溶剂中用乙酸亚铜和 Ar₁₄-B(OH)₂ 和诸如三乙胺的弱碱处理 (39) 而对苯胺进行芳基化, 生成 (41)。

衍生物 (42) 可按上述方式进行再次的还原性氨化。也可按上述方式将 (42) 进行酰化或亚磺酰化, 分别生成 (45) 和 (46)。

示意图 XI



20

25

30

示意图 XII 描述了另外的实施方案。在示意图 XII 中，按示意图 I 的方式将氨基酯与被保护的酚类芳基羧酸或类似物质进行偶合。将保护基 PG₂ 去除，其中 PG₂ 为羟基或醇保护基。例如，当 PG₂ 为叔丁基二甲硅烷基时，在 THF 中用氟化四丁基铵处理 (49) 可生成 (50)。用例如但不限于碳酸钾和烷基卤 R₄₇-X 的试剂处理 (50) 可生成 (51)，其中 R₄₇ 为诸如烷基或取代烷基的基团，X 为诸如溴或碘的基团。或者，当 R₄₇ 为活化的或非活化的芳环或芳杂环体系且 X 为氟时，在例如但不限于碳酸钾的碱的存在下、在诸如 DMF 的溶剂中和在 25℃-120℃ 的温度下，用 R₄₇-X 处理 (50) 可生成 (51)。按上述方式使该酯水解而生成 (52)。

示意图 XII

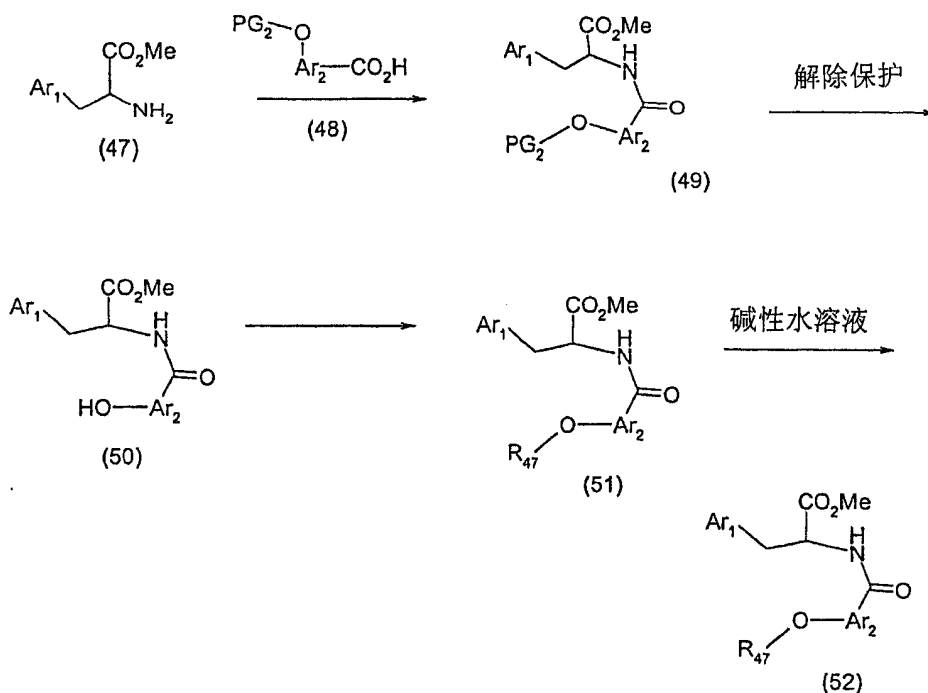
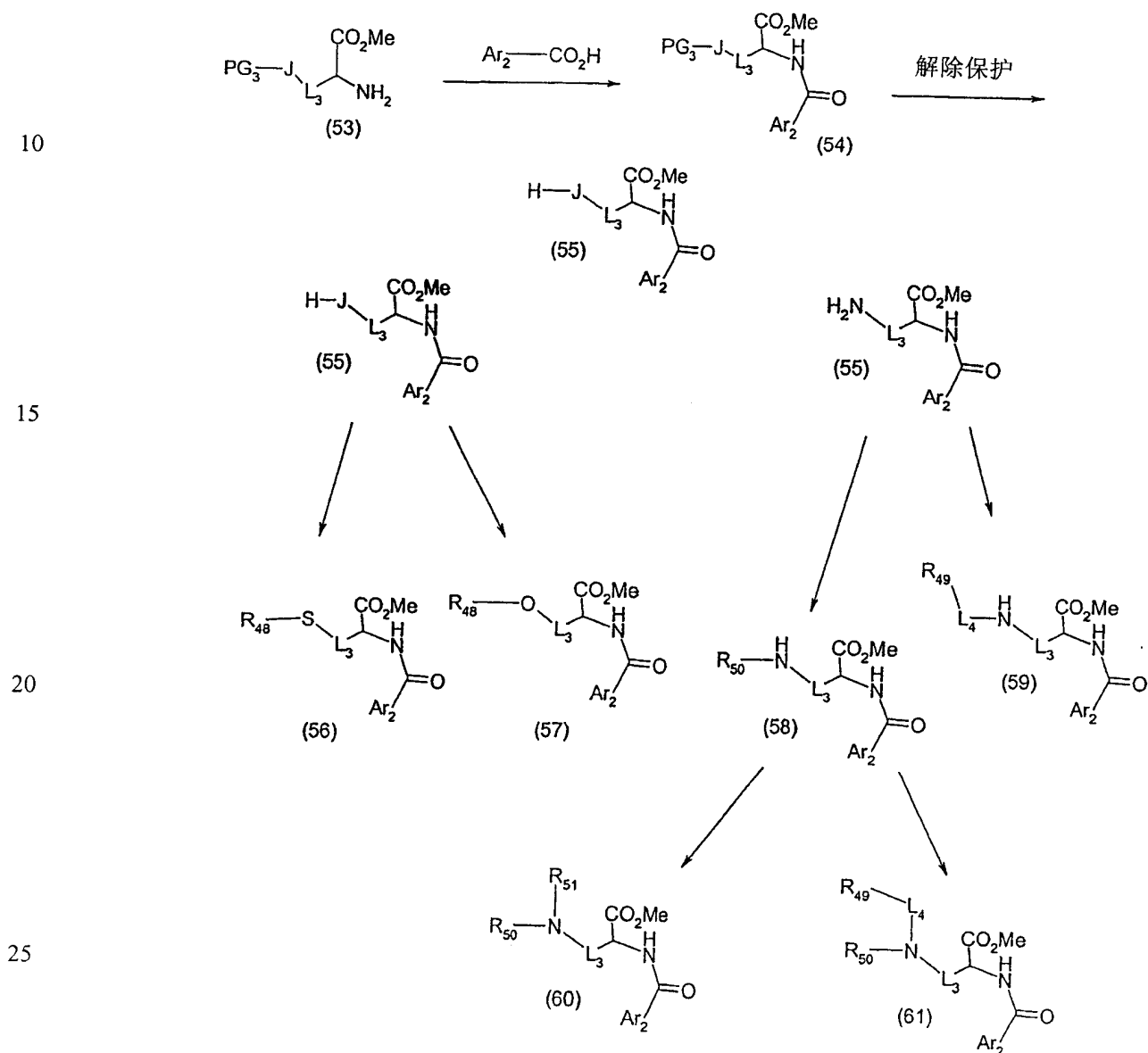


示意图 XIII 描述了另一个实施方案。L₃ 为例如-亚烷基-的基团。按示意图 I 所述方式将氨基酯 (53) 与羧酸进行偶合而生成 (54)。可以将保护基 PG₃ 除去。当 J 为 NH, PG₃ 为例如叔丁氧羰基氨基团时, 在二恶烷溶剂中用 TFA 或 HCl 处理 (54) 可生成胺盐 (55)。当 J 为 O 且 PG₃ 为例如苄基时, 在诸如甲醇或乙醇的溶剂中和在氢气氛下, 用例如但不限于钨/碳试剂处理 (54) 可生成 (55)。当 J 为 S 且 PG₃ 为例如三苯甲基时, 在诸如甲醇的溶剂中和氮气氛下用催化性的 HCl 或其它酸处理 (54) 可生成 (55)。当 J 为 O 或 S 时, 可以用试剂 R₄₈-X 对 (55) 进行烷基化, 其中 R₄₈ 为 (非) 取代的烷基且 X 为溴或碘或氯, 这是通过在诸如 THF 或 DMF 的溶剂中将 (55) 与诸如氢氧化钠的碱进行反应并用 R₄₈-X 处理反应混合物而进行的。所得到的化合物 (56) 和 (57) 可以继续加工成式 (I) 化合物。另外, 通过在诸如 DCM 或 1,2-二氯乙烷的溶剂中用 1 或 2 当量的例如间氯过苯甲酸的氧化剂进行处理, 可以将 (56) 分别氧化成亚砷或砷。可以在上述的条件下用羧酸 R₄₉-COOH 和诸如 DCC 的偶合剂处理 (55) 而生成 (59), 其中 L₄ 为 -C(O)-。或者, 可以在诸如 TEA 或吡啶的碱的存在下用磺酰氯

R_{49} -SO₂Cl 处理 (55) 而生成 (59), 其中 L_4 为 -SO₂-。可以在上述的条件下用酮或醛对胺 (55) 进行还原性的胺化而生成 (58), 用酮或醛对 (58) 进行还原性的胺化而生成 (60)。或者, 可以按上述的方法对胺 (58) 进行亚磺酰化或酰化而生成 (61), 其中 L_4 为 -SO₂-或-C(O)-。

5

示意图 XIII



本文所用的术语“氨基保护基”是指在使化合物上的其它官能团进行反应时, 通常用于封闭或保护氨基官能团的氨基取代基。这些氨基保护基的实例包括: 甲酰基、三苯甲基、苯二甲酰亚氨基、三氯乙

酰基、氯乙酰基、溴乙酰基和碘乙酰基、尿烷类保护基团，例如苄氧羰基、4-苯基苄氧羰基、2-甲基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、4-氟代苄氧羰基、4-氯代苄氧羰基、3-氯代苄氧羰基、2-氯代苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基、4-溴代苄氧羰基、3-溴代苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-氰基苄氧基-羰基、2-(4-联苯基)异丙氧羰基、1,1-二苯基乙-1-氧基羰基、1,1-二苯基丙-1-氧基羰基、2-二苯基丙-2-氧基羰基、2-(对甲苯酰)丙-2-氧基羰基、环戊氧基羰基、1-甲基环戊氧基羰基、环己氧基羰基、1-甲基环己氧基羰基、2-甲基环己氧基羰基、2-(4-甲苯酰磺酰基)乙氧基羰基、2(甲基磺酰基)乙氧基羰基、2-(三苯膦基)乙氧基羰基、9-苄基甲氧羰基(“Fmoc”)、叔丁氧羰基(“Boc”)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、烯丙氧羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯氧基羰基、5-苯并异恶唑(isoxalyl)甲氧羰基、4-乙酰氧基苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4-(癸氧基)苄氧羰基、异冰片氧羰基、1-哌啶氧羰基等；苯甲酰甲磺酰基、2-(硝基)苯基亚磺酰基、氧化二苯基膦基等氨基保护基。所用氨基保护基的种类并没有限制，只要衍生的氨基对随后发生于式(I)化合物其它位置的反应条件保持稳定，且可以在预期点以不破坏该分子其余部分的方式被除去。优选的氨基保护基为烯丙氧羰基、叔丁氧羰基、9-苄基甲氧羰基和三苯甲基。上述术语还包含在头孢菌素、青霉素及肽领域中使用的类似氨基保护基。上述术语所涉及的其它例子在 J. W. Barton, “Protective Groups In Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973 和 T.W. Greene, “Protective Groups In Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981 中有描述。有关术语“被保护氨基”定义了用上述的氨基保护基取代的氨基。

本文中使用的术语“羟基保护基”是指在化合物中的其它官能团进行反应时通常用于封闭或保护羟基官能团的羟基的取代基。这些羟基保护基的实例包括：2-四氢吡喃基、2-乙氧基乙基、三苯甲基、三氯乙酰基、例如苄氧羰基的脲烷类保护基团，和三烷基甲硅烷基，其例子有：三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷

基、三异丙基甲硅烷基和叔己基 (thexyl) 二甲基甲硅烷基。所用羟基保护基的选择并没有限制, 只要羟基衍生基团对随后发生于该式化合物其它位置的反应条件保持稳定, 且可以在预期点以不破坏该分子其余部分的方式被除去。上述术语所涉及的基团的其它例子在 J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973 和 T.W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981 中有描述。有关术语 "被保护羟基" 定义了用上述的羟基保护基进行取代的羟基。

本文中使用的术语 "羧基保护基" 是指在化合物中的其它官能团进行反应时通常用于封锁或保护 -OH 官能团的羧基的取代基。这类羟基保护基的实例包括: 2-四氢吡喃基、2-乙氧基乙基、三苯甲基、烯丙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙基、苄基、和三烷基甲硅烷基, 其例子有三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔己基 (thexyl) 二甲基甲硅烷基。所用羧基保护基的选择并没有限制, 只要羟基衍生基团对随后发生于该式化合物其它位置的反应条件保持稳定, 且可以在预期点以不破坏该分子其余部分的方式被移去。上述术语所涉及的基团的其它例子在 J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973 和 T.W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981 中有描述。有关术语 "被保护羧基" 定义了用上述的羧基保护基进行取代的羧基。

在本发明方法中使用的通用过程描述如下。

通用实验:

通过装备有 2487 双波长检测器和采用 YMC Combiscreen ODS-A 50×4.6mm 柱的 Leap Technologies HTS PAL 自动进样器的 Waters 600

控制器,用梯度洗提法获得 LC-MS 数据。从 25%B(97.5%的乙腈,2.5%的水,0.05%的 TFA)和 75%A(97.5%的水,2.5%的乙腈,0.05%的 TFA)到 100%B 进行三分钟的梯度操作。所用质谱仪为 Micromass ZMD 仪器。除非另有说明,所有数据均是在正模式下获得的。¹H NMR 数据
5 通过 Varian 400 MHz 分光计获得。

本文中所用树脂试剂的通用名和定义为:

Merrifield	对氯甲基聚苯乙烯
羟基 Merrifield	对羟甲基聚苯乙烯
Wang	(4-羟甲基)苯氧甲基聚苯乙烯
Wang 碳酸酯	4-(对硝基苯基碳酸酯)苯氧甲基聚苯乙烯
Rink 树脂	4-(2',4'-二甲氧苯基-Fmco-氨甲基)-苯氧基聚苯乙烯树脂
Wang 溴树脂	(4-溴甲基)苯氧基甲基聚苯乙烯
THP 树脂	3,4-二氢-2H-吡喃-2-基甲氧基甲基聚苯乙烯

聚醛树脂可以列举如下:

- 10 4-苄氧基苯甲醛聚苯乙烯;
3-苄氧基苯甲醛聚苯乙烯;
4-(4-甲酰-3-甲氧基苯氧基)丁酰-氨甲基聚苯乙烯;
2-(4-甲酰-3-甲氧基苯氧基)乙基聚苯乙烯;
2-(3,5-二甲氧基-4-甲酰苯氧基)乙氧基-甲基聚苯乙烯;
15 2-(3,5-二甲氧基-4-甲酰苯氧基)乙氧基聚苯乙烯;
(3-甲酰吡啶基)乙酰氨基甲基聚苯乙烯;
(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)接枝(聚乙二醇)-聚苯乙烯; 或
(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)甲基聚苯乙烯。

20 实施例中所使用的缩写如下:

- APCI =大气压化学电离
BOC =叔丁氧羰基
BOP =(1-苯并三唑氧)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐

	d	=天
	DIAD	=偶氮二羧酸二异丙酯
	DCC	=二环己基碳二亚胺
	DCE	=1,2-二氯乙烷
5	DCM	=二氯甲烷
	DIC	=二异丙基碳二亚胺
	DIEA	=二异丙基乙胺
	DMA	=N,N-二甲基乙酰胺
	DMAP	=二甲基氨基吡啶
10	DME	=1,2-二甲氧基乙烷
	DMF	=N,N-二甲基甲酰胺
	DMPU	=1,2-二甲基亚丙基脲
	DMSO	=二甲基亚砷
	EDC	=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐
15	EDTA	=乙二胺四乙酸
	ELISA	=酶联免疫吸附测定
	ESI	=电喷电离
	ether	=二乙醚
	EtOAc	=乙酸乙酯
20	FBS	=牛胎儿血清
	g	=克
	h	=小时
	HBTU	=O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲(uronium)六氟磷酸盐
25	HMPA	=六甲基磷酸三酰胺
	HOBt	=1-羟基苯并三唑
	Hz	=赫兹
	i.v.	=静脉内
	kD	=千道尔顿
30	L	=升

	LAH	=氢化锂铝
	LDA	=二异丙酰胺锂
	LPS	=脂多糖
	M	=克分子
5	m/z	=质荷比
	mbar	=毫巴
	MeOH	=甲醇
	mg	=毫克
	min	=分钟
10	mL	=毫升
	mM	=毫克分子
	mmol	=毫摩尔
	mol	=摩尔
	mp	=熔点
15	MS	=质谱
	N	=当量
	NMM	=N-甲基吗啉, 4-甲基吗啉
	NMR	=核磁共振光谱法
	p.o.	=口服
20	PBS	=磷酸盐缓冲溶液
	PMA	=醋酸佛波醇肉豆蔻酸盐
	ppm	=百万分之一
	psi	=磅/平方英寸
	R _f	=相对 TLC 迁移率
25	rt	=室温
	s.c.	=皮下的
	SPA	=闪烁接近测定法
	TEA	=三乙胺
	TFA	=三氟乙酸
30	THF	=四氢呋喃

THP =四氢吡喃

TLC =薄层色谱法

TMSBr =溴三甲基硅烷, 溴化三甲基甲硅烷

T_r =保留时间

5

从而, 在实施方案中, 按本文中所述的示意图合成下列化合物。

通用过程 A:

向羧酸 (1.0-1.5mmol) 的 DMF (6mL) 溶液中加入氨基酸甲酯
10 (1.0-1.5mmol)、HBTU (1.0-1.5mmol) 和 DIEA (2.0-3.0mmol), 并将
混合物搅拌过夜。反应完成后, 加入足量的水, 并用乙酸乙酯 (3×15ml)
萃取混合物。用水和盐水洗涤组合的有机层, 然后用硫酸钠干燥。真
空除去溶剂, 得到酰胺, 该酰胺可不经进一步纯化或用闪蒸色谱法
提纯, 用于进行下一步转化。

15

通用过程 B:

向苯酚和芳基氟 (2 当量) 在 DMF 中的混合物中加入固态碳酸钾
(10 当量), 将混合物加热到 80℃持续 12 小时。反应完成后, 加入足
量的水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。用水和盐水洗涤组合的有机层,
20 并用硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 用闪蒸色谱法提纯该粗物质, 得到
预期的芳基醚。

通用过程 C:

向酯的 THF、CH₃OH (4:1) 溶液中加入 2N-氢氧化锂溶液 (5 当
25 量), 将得到的反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 然后升温到室温。反
应完成后, 用 2N HCl 中和碱, 用乙酸乙酯进行萃取。用水和盐水洗涤
有机层, 并用硫酸钠干燥, 再真空除去溶剂, 得到产物。

通用过程 D:

30 向苯基溴的 DME 或甲苯溶液中加入相应的硼酸 (5 当量)、

Pd(PPh₃)₄ (0.5%当量)、2N Na₂CO₃ 溶液 (5 当量)。将混合物加热到 75 °C 持续 12 小时。反应完成后, 真空蒸去溶剂。在反应过程中, 大部分的酯水解成相应的酸。因而, 通过将这样获得的粗产物溶解在含有 1%HCl 的 CH₃OH 中, 可以将其进行重新酯化。将混合物回流 6h, 反应完成后将反应混合物减压浓缩。用柱色谱法 (二氧化硅, CH₂Cl₂) 提纯残留物, 得到预期的酯。将得到的酯按过程 C 所述方式进行水解, 生成酸。

通用过程 E:

向苯胺 (1.0mmol) 的 DCE (10mL) 溶液中加入醛 (2.0-2.2mmol)、乙酸 (3.0mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (2.5mmol) 或氰基硼氰化钠, 并将混合物搅拌过夜。反应完成后, 加入 50mL DCM, 用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 得到酰胺, 该酰胺通过闪蒸色谱进行提纯。

通用过程 F:

向苯胺 (1.0mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中加入磺酰氯 (1.0mmol) 和吡啶 (10.0mmol), 并将混合物搅拌过夜。反应完成后, 加入 50mL DCM, 用 1N HCl、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 得到磺酰胺, 该磺酰胺通过闪蒸色谱进行提纯。

通用过程 G:

向烧瓶中加入苯酚或苯胺 (1.0 当量)、Cu(OAc)₂ (1.0 当量)、芳基硼酸 (1.0-3.0) 和粉末状的 4A⁰ 分子筛。将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释而形成约 0.1M 的苯酚或苯胺溶液, 加入 Et₃N (5.0 当量)。在 25°C 的环境大气中将有色的非均相反应混合物搅拌 24h, 然后过滤所得到的浆液, 通过闪蒸色谱法将二芳基醚或二芳基胺从有机滤液中分离。

通用过程 H:

向苯酚 (1.0mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入烷基卤 (1.2mmol) (对于烷基氯要加入催化量的 NaI) 和碳酸钾 (2.5mmol), 将混合物加热到 70°C 持续过夜。反应完成后, 加入 5mL 乙酸乙酯和 5mL 水。用水洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 获得醚, 该醚通过闪蒸色谱法进行提纯。

通用过程 I:

向酯的 THF 溶液中加入氢氧化锂 (3-4 当量)、水和甲醇。THF/水/甲醇的比为 4:1:1。在室温下将混合物搅拌 1-1.5h。加入 10% 的柠檬酸溶液将 pH 值调节至 6-7。加入乙酸乙酯并分离有机层。用乙酸乙酯萃取含水层两次。用盐水洗涤组合的有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 再减压浓缩得到产物。

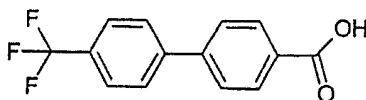
通用过程 J:

在 0°C 下向搅拌着的苯胺 (2.0mmol) 的含有吡啶 (4mmol) 的 DCM 溶液中, 加入酰基氯 (2.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 用 DCM 萃取, 再用 1M HCl 和盐水洗涤, 经过蒸发和柱色谱纯化得到酰胺。

20

上述的通用方法仅用于说明; 可任选使用的替换条件包括: 使用替换溶剂、可替换的试剂化学计量法、可替换的反应温度和可替换的提纯方法。

25 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸的合成

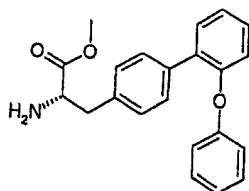


30 标题化合物按照通用过程 D 所述方式进行制备, 其中将 4-溴苯甲

酸 (10g, 49.4mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸 (14.17g, 74.61mmol)、四-三苯膦钯(5.7g, 4.974mmol)和 2N Na₂CO₃ 水溶液(150 mL, 149.2mmol)加入到 500ml 甲苯中。反应完成后, 用 2N HCl 中和反应混合物并进行过滤。将得到的固体溶解在乙酸乙酯中, 使其通过充有硅胶的短柱, 得到 9.7g (75%) 呈白色固体状的化合物。

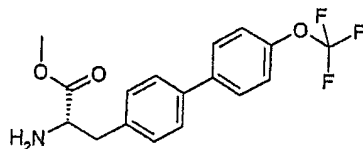
氨基酸的合成:

(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯



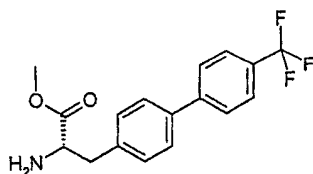
标题化合物按照过程 D 所述方式进行制备, 其中将(L)-4-溴苯基丙氨酸 (8.55g, 35.0mmol)、2-苯氧基苯基硼酸 (10.00g, 46.73mmol)、四-三苯膦钯(4.0g, 10%mmol)和 2N Na₂CO₃ 水溶液(70 mL, 140mmol)加入到 140ml 的 DME 中。除去溶剂后, 用醚洗涤固体, 得到以 HCl 盐形式存在的标题化合物 (10.0g, 26.20mmol, 收率 75%)。

(2S)-氨基-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯



标题化合物按照过程 D 所述方式进行制备, 其中将(L)-4-溴苯基丙氨酸 (8.0g, 32.7mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (10.1g, 49.1mmol)、四-三苯膦钯 (3.7g, 3.2mmol) 和 Na₂CO₃ (2.0N, 80.0mL, 160mmol) 加入到 DME (300mL) 中。除去溶剂后, 用醚洗涤固体, 得到以 HCl 盐形式存在的标题化合物 (10.8g, 28.7mmol, 收率 88%)。

(2S)-氨基-3-(4'-三氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯



标题化合物按照过程 D 所述方式准确制备, 其中将(L)-4-溴苯基丙氨酸 (9.0g, 36.8mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸 (10.48g, 55.2mmol)、四-三苯磷钨 (4.25g, 3.6mmol) 和 Na_2CO_3 水溶液 (2.0N, 90.0mL, 185mmol) 加入到 DME (300mL) 中。除去溶剂后, 用醚洗涤固体, 得到以 HCl 盐形式存在的标题化合物 (10.5g, 29.2mmol, 收率 79%)。

实施例 1

3-联苯-4-基-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

按照通用过程 A 所述方式, 使 2-L-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯 (100mg, 0.1mmol) 与异喹啉-3-羧酸 (78mg, 0.5mmol) 反应。按通用过程 C 将得到的化合物进行水解, 得到呈白色固体状的标题产物 (132mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3COCD_3): 3.38(dd, 1H), 3.47(dd, 1H), 5.09(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.42(m, 4H), 7.60(m, 4H), 7.82(m, 1H), 7.89(m, 1H), 8.17(m, 1H), 8.23(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.76(m, 1H), 9.30(d, 1H); LC/MS(m/z): 397(M+1) $^+$ 。

实施例 2

(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 A 所述方式, 由 2-L-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯 (500mg, 1.9mmol) 和异喹啉-3-羧酸 (400mg, 2.3mmol) 制备 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (720mg, 90%)。

按通用过程 D 所述方式, 将得到的酰胺 (100mg, 0.24mmol) 与 4-三氟甲基苯基硼酸 (95mg, 0.5mmol) 进行反应, 得到白色固体状的标题化合物 (80mg, 80%)。

5

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.33(m, 2H), 5.08(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.36(t, 2H), 7.49(m, 1H), 7.61(s, 2H), 7.77(m, 3H), 8.00(m, 3H), 8.60(d, 1H), 8.75(m, 1H), 9.16(s, 1H); LC/MS(m/z): 465(M+1) $^+$ 。

10

实施例 3

(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(3;5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 D 所述方式使实施例 2 中制备的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (100mg, 0.24mmol) 与 3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸 (129mg, 0.5mmol) 进行反应, 得到呈白色固体状的标题化合物 (100mg, 79%)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.36(dd, 1H), 3.48(dd, 1H), 5.18(m, 1H), 7.40(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.74(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.94(m, 2H), 8.00(m, 2H), 8.59(s, 1H), 8.74(d, 1H), 9.14(s, 1H); LC/MS(m/z): 533(M $^+$ +1) $^+$ 。

20

实施例 4

(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 D 所述方式使实施例 2 中制备的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (100mg, 0.24mmol) 与 4-甲氧基苯基硼酸 (76mg, 0.5mmol) 进行反应, 得到呈白色固体状的标题化合物 (84mg, 82%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.32 (m, 2H), 3.81(s, 3H), 5.12(m, 1H), 6.91(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.26(m, 2H), 7.32(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.74(m, 3H), 7.98(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.74(m, 1H), 9.14(s, 1H); LC/MS(m/z):

30

427(M+1)⁺。

实施例 5

3-[4-(4'-氰基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

5 按照通用过程 A 的方式由(2S)-氨基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯
(500mg, 3.0mmol) 和异喹啉-3-羧酸 (530mg, 2.3mmol) 制备 3-(4-
羟基苯基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (807mg, 90%)。

10 按通用过程 B 所述方式将得到的酰胺 (100mg, 0.28mmol) 与 4-
氰基氟苯 (36mg, 0.30mmol) 进行反应。将得到的芳基醚按通用过程
C 所述方式进行水解, 得到呈白色固体状的标题化合物 (47mg, 72%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 3.30(dd, 1H), 3.34(dd, 1H), 5.10(m, 1H),
6.96(m, 3H), 7.27(m, 1H), 7.31(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.77(m, 2H), 7.99(d,
15 1H), 8.05(d, 1H), 8.59(s, 1H), 8.70(d, 1H), 9.15(s, 1H); LC/MS(m/z):
438(M+1)⁺。

实施例 6

3-[4-(4'-硝基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

20 按照通用过程 B 所述方式使实施例 5 中制备的 3-(4-羟基-苯
基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (50mg, 0.15mmol) 与 4-硝
基-氟苯 (42mg, 0.30mmol) 进行反应, 并按通用过程 C 所述方式进行
水解, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (49mg, 71%)。LC/MS(m/z):
456(M+1)⁺

25

通过与上述类似的那些方法合成下列实施例。

30

实施例	名称	LC/MS(m/z)
7	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	449
8	3-(4'-氰基-联苯-4-基)-(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	422
9	(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	465
10	(2S)-[(异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸	442

实施例 11

3-联苯-4-基-(2S)-[(7-溴-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

5 在 0℃下向 4-溴邻苯二甲酸(3.0g, 12.24mmol)在 30mL THF 的溶液中滴加硼烷-THF 络合物(1.0M)。将溶液加热到室温, 并搅拌 3h。在 0℃下加入 HCl (2N) 使反应混合物骤冷。将产物用乙酸乙酯萃取, 并用饱和 NaCl 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 再减压浓缩, 得到 2.8g (100%) 呈无色油状的 4-溴-2-羟甲基苄基醇。¹H-NMR (CDCl₃) 7.28(m, 2H),
10 7.26(m, 1H), 4.69(s, 4H), 2.80(bs, 2H)。

在-78℃下向草酰氯(2.37mL, 4.607mmol)在 DCM (20mL) 的溶液中滴加 DMSO(1.95mL)。将混合物在-78℃下搅拌 30min, 并滴加该二醇 (1.00g, 4.607mmol) 的溶液。将反应混合物搅拌 2h, 并加入 TEA
15 (11.5mL)。将反应混合物升温到室温, 并加入水。分离有机层, 用饱和 NaCl 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 再减压浓缩得到呈黄色油状的 4-溴-苯-1,2-二甲醛 (dicarbaldehyde) (0.450g, 46%)。

将 4-溴-苯-1,2-二甲醛 (0.450g, 2.137mmol)、二乙基氨基丙二酸酯 (0.452g, 2.137mmol) 和乙醇钠 (0.218g, 3.20mmol) 在无水乙醇
20 (15mL) 中的混合物回流 4hr。将溶液冷却到室温, 并减压浓缩。用

闪蒸柱色谱（硅胶，0.5%MeOH 的 CHCl_3 溶液）提纯粗残留物，得到 0.460g（78%）的 7-溴-异喹啉-3-羧酸乙酯，将其按通用过程 C 所述方式水解，得到 0.350g（85%）呈白色固体状的 7-溴-异喹啉-3-羧酸。
LC/MS(m/z): 253(M+1)⁺。

5

使(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯（340mg，13.9mmol）与 7-溴-异喹啉-3-羧酸（350mg，13.9mmol）按通用过程 A 所述方式进行反应。然后通过通用过程 C 的方式将得到的化合物进行水解，得到呈白色固体状的标题化合物（132mg，81%）。

10

实施例 12

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苯基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

15

将实施例 11（50mg，0.1mmol）与 4-三氟甲基苯基硼酸（42.5mg，0.3mmol）按通用过程 D 所述的方法进行反应，得到呈白色固体状的标题化合物（45mg，80%）。

20

¹H-NMR (400MHz, CDCl_3): 8.94(s, 1H), 8.75(3s, 1H), 8.67(m, 1H), 8.47(m, 1H), 7.82(m, 2H), 7.51(m, 12H), 5.07(m, 1H), 3.28(m, 2H);
LC/MS(m/z): 541(M+1)⁺。

实施例 13

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

25

将实施例 11（50mg，0.1mmol）与 3-氯-4-氟-苯基硼酸（109mg，0.3mmol）按通用过程 D 所述的方法进行反应，得到呈白色固体状的标题化合物（45mg，80%）。

30

¹H-NMR (400MHz, CDCl_3): 9.11(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.01(m, 1H), 7.82-7.26(m, 13H), 5.13(m, 1H), 3.44 (m, 2H); LC/MS(m/z):
541(M+1)⁺。

实施例 14

2-联苯-4-基-N-(1-溴-异喹啉-3-基)-乙酰胺

向 4-联苯乙酸(1.0g, 4.7mmol)在 10mL 无水 DMF 的溶液中加入
5 HBTU(2.1g, 5.7mmol)和 1.0ml 的 DIEA。将混合物在室温下搅拌 10min,
然后加入 1-溴-3-异喹啉胺 (0.68g, 4.7mmol)。搅拌过夜后, 将混合物
倒入水中, 用 10%的柠檬酸酸化, 再用乙酸乙酯进行萃取。用水和盐
水洗滌有机萃取物, 并用 Na_2SO_4 干燥。浓缩溶剂后, 用闪蒸柱色谱
10 (SiO_2 , 1:1 的己烷: 乙酸乙酯) 提纯残留物, 得到呈淡黄色固体状的
标题化合物 (1.7g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.83(s, 3H), 7.33-7.37(m, 1H),
7.42-7.48(m, 4H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.60-7.64(m, 4H), 7.65-7.70(m, 1H),
7.80(d, 1H), 7.61(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.56(s, 1H); LC/MS(m/z):
15 418(M+1)⁺。

实施例 15

2-联苯-4-基-N-[1-(4-氟甲基-苯基)-异喹啉-3-基]-乙酰胺

在氮气中将实施例 14 (0.1g, 0.24mmol)、3-三氟甲基苯基硼酸
20 (0.14g, 0.72mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.028g, 0.024mmol) 和 2N Na_2CO_3
溶液 (0.1ml) 在 DME 中的混合物加热到 75℃持续 12h。将反应混合
物冷却, 蒸去溶剂。用闪蒸柱色谱 (SiO_2 , 10%乙酸乙酯的己烷溶液)
提纯得到的残留物, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (0.1g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.85(s, 3H), 7.34-7.39(m, 1H),
25 7.42-7.46(m, 5H), 7.56-7.67(m, 6H), 7.77(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.85-7.91(m,
3H), 8.15(s, 1H), 8.65(s, 1H); LC/MS(m/z): 483(M+1)⁺。

实施例 16

30 N-[1-(4-氨基甲基-苯基)-异喹啉-3-基]-2-联苯-4-基-乙酰胺

标题化合物 (0.1g, 85%) 是用实施例 14 (0.1g, 0.24mmol) 和 4-氨基甲基苯基硼酸 (0.1g, 0.72mmol) 按实施例 15 所述的方式进行制备的。LC/MS(m/z): 444(M+1)⁺。

5 实施例 17

3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(2-联苯-4-基-乙氨基)-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸

10 将 2.18g (10mmol) 2-乙氧基羰基喹唑啉-4-酮悬浮于 20ml 的磷酸氯中。将混合物回流一小时, 再通过旋转蒸发将溶剂除去。将得到的残留物溶解在乙酸乙酯中, 并用饱和碳酸氢钠溶液将得到的溶液洗涤三次, 用无水硫酸钠干燥、过滤、蒸发, 得到 2.13g (90%mmol) 呈淡黄色固体状的 2-乙氧基羰基-4-氯喹唑啉。LC/MS(m/z): 237(M+1)⁺。

15 将以上得到的 236mg (1.0mmol) 2-乙氧基羰基-4-氯喹唑啉、210mg (1.05mmol) 联苯基乙胺和 1.0ml (5.74mmol) 二异丙基乙胺与 10ml 异丙醇混合。将混合物回流 12 小时。除去溶剂后得到的残留物用色谱 (5%乙酸乙酯的 DCM 溶液) 提纯, 得到 360mg (0.9mmol) 呈白色固体状的 2-乙氧基羰基-4-联苯基乙基氨基喹唑啉。按通用过程 C 的方式将该乙酯进行水解, 得到 295mg (90%) 呈白色固体状的 4-联苯基乙基氨基喹唑啉-2-羧酸。LC/MS(m/z): 398(M+1)⁺。

20 向 200mg (~0.2mmol) 装载有 L-4-联苯基丙氨酸的 Wang 树脂 (1.1mmol/g) 中加入 220mg (0.6mmol) 4-联苯基乙基氨基喹唑啉-2-羧酸、0.6mL (0.6mmol) 1.0M DIC 的 DMF 溶液、0.6mL (0.6mmol) 1.0M HOBt 的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将得到的混合物置于振荡器上过夜。用 DMF、MeOH、DCM 分别将树脂洗涤三次, 并用 20%TFA 的 DCM 溶液将其解离。除去溶剂后的残留物用色谱 (10%甲醇的 DCM 溶液) 提纯, 得到 72mg (60%) 的标题化合物。

30 ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 2.91(t, 2H), 3.30-3.36(m, 2H),

3.90-4.00(m, 2H), 4.98(t, 1H), 7.06(d, 2H), 7.12-7.21(m, 4H), 7.22-7.31(m, 9H), 7.33-7.38(m, 3H), 7.72(td, 1H), 7.90-7.96(m, 2H), 8.22(d, 1H); LC/MS(m/z): 593(M+1)⁺。

5 实施例 18

3-联苯-4-基-(2S)-{[4-叔丁基-苄基氨基]-喹唑啉-2-羰基}-氨基}-丙酸

按实施例 17 所述的方式用 236mg (1.0mmol) 2-乙氧基羰基-4 氯喹唑啉、210mg (1.05mmol) 4-叔丁基苄基胺和 1.0ml (5.74mmol) 二异丙基乙胺合成 4-叔丁基苄基氨基喹唑啉-2-羧酸 (290mg, 90%)。

按实施例 17 所述的方式将以上获得的 4-叔丁基苄基氨基喹唑啉-2-羧酸 (290mg, 0.6mmol) 与 200mg (~0.2mmol) 载有 L-4-联苯丙氨酸的 Wang 树脂 (1.1mmol/g) 进行反应, 得到标题化合物 (70mg, 60%)。LC/MS(m/z): 559(M+1)⁺。

实施例 19

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

根据通用过程 A 由可商购的 5-溴吡啶甲酸 (0.95g, 4.7mmol) 和 (2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯 (1.0g, 3.9mmol) 制备 3-联苯-4-基-(2S)-[(6-溴-吡啶-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (1.5g, 90%)。

按通用过程 D 所述的方式将上述化合物 (80mg, 0.20mmol) 与 3-氯-4-氟苯基硼酸 (87mg, 0.5mmol) 反应, 得到呈淡黄色固体状的 3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸 (75mg, 79%)。LC/MS(m/z): 475(M+1)⁺。

实施例 20

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

按通用过程 D 所述的方式将 3-联苯-4-基-(2S)-[(6-溴-吡啶-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (1.5g, 90%) 与 3-氯-4-氟苯基硼酸 (87mg, 0.5mmol) 反应, 得到呈淡黄色固体状的 3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸 (75mg, 79%)。LC/MS(m/z): 475(M+1)⁺。

基)-氨基]-丙酸甲酯(80mg, 0.20mmol)与 4-三氟甲基苯基硼酸(87mg, 0.5mmol)反应, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物(75mg, 79%)。LC/MS(m/z): 475(M+1)⁺。

5 通过与上述类似的方法合成下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
21	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	507
22	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-氟-3-甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	455
23	(2S)-{[6-(4-氨基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	438
24	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氰基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	448
25	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-甲基磺酰基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	501
26	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	453
27	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(3-氨基甲酰亚氨基(carbamimidoly)-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	465
28	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	515
29	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	479

实施例 30

3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

10 根据通用过程 A 由可商购的 5-溴吡啶甲酸(0.9g, 4.7mmol)和(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0g, 3.9mmol)制备 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-

溴-吡啶-2-羰基)-氨基}-丙酸甲酯 (1.5g, 90%)。

按通用过程 D 所述的方式将上述化合物 (80mg, 0.20mmol) 与
3-氯-4-氟苯基硼酸 (87mg, 0.5mmol) 反应, 得到呈淡黄色固体状的标
题化合物 (75mg, 79%)。LC/MS(m/z): 475(M+1)⁺。

通过与上述类似的方法合成下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
31	3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	491
32	3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	453

10 实施例 33

3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(3-氯-4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

根据通用过程 A 由可商购的 4-氯吡啶甲酸(0.7g, 4.4mmol)和(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯 (1.0g, 3.9mmol) 制备 3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-吡啶-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (1.26g, 85%)。

15

按通用过程 D 所述的方式将上述化合物 (80mg, 20mmol) 与 3-氯-4-氟苯基硼酸 (70mg, 0.40mmol) 反应, 得到呈白色固体状的标题化合物 (48mg, 51%)。LC/MS(m/z): 475(M+1)⁺。

20 实施例 34

3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸

按通用过程 D 所述的方式将 3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-吡啶-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (80mg, 0.20mmol) 与 4-甲氧基苯基硼酸 (61mg, 0.40mmol) 反应, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (42mg, 46%)。

25

LC/MS(m/z): 453(M+1)⁺。

通过与上述类似的方法合成下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
35	3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	491
36	3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丙酸	491

实施例 37

5 3-羟基-萘-2-羧酸(2-联苯-4-基-乙基)-酰胺

向 40.40g (200mmol) 3-羟基-2-萘酸甲酯、11.0g (220mmol) 甲醇钠在 500mL 无水 DMA 的溶液中加入 13.30g (71mmol) 的 Merrifield 树脂。将混合物在 110℃下加热过夜。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 分别将该树脂洗涤三次，并干燥。在室温下用 LiOH/H₂O/THF/乙醇将所得到的结合在树脂上的萘酸甲酯水解 3 天。

向以上得到的 1.0g (2.5mmol) 结合在树脂上的萘酸中加入下述物质的混合物：1.5g (7.5mmol) 4-溴苯乙胺、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 DIC 的 DMF 溶液、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 HOBt 的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将得到的混合物在振荡器上停留过夜。用 DMF、MeOH、DCM 分别对树脂洗涤三次，得到结合在树脂上的 N-2-(4-溴苯基)乙基-3-羟基-2-萘甲酰胺。

向以上得到的 0.05g (0.1mmol) 结合在树脂上的 N-2-(4-溴苯基)乙基-3-羟基-2-萘甲酰胺在 2.0mL DME 的溶液中加入 33.6mg (0.3mmol) 苯基硼酸、30mg (0.03mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 0.3mL (0.6mmol) 的 2N Na₂CO₃ 溶液。将混合物加热到 80℃持续 12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次，并用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:5) 在室温下对其进行 4h 的解离处理。除去溶剂后的残留物用色谱(100%的二氯甲烷)提纯，得到 22mg (60%) 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.04(t, 2H), 3.82(dd, 2H), 6.60(m, 1H), 7.28-7.38(m, 5H), 7.43-7.49(m, 3H), 7.59-7.61(m, 4H), 7.67-7.70(m, 2H), 7.81(s, 1H), 11.75(s, 1H); LC/MS(m/z): 368 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

5

实施例 38

3-[(3'-氯-4'-氟)-联苯-4-基]-(2S)-[(3-羟基-萘-2-羧基)-氨基]-丙酸

向 1.0g (2.5mmol) 在实施例 37 中得到的结合在树脂上的萘酸中加入下述物质: 1.95g (7.5mmol) L-4-溴苯基丙氨酸甲酯、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 DIC 的 DMF 溶液、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 HOBt 的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将得到的混合物在振荡器上停留过夜。用 DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次, 得到结合在树脂上的 3-(4-溴苯基)乙基-2-[3-(羟基-萘-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯。

向 0.05g (0.1mmol) 上述的结合在树脂上的 3-(4-溴苯基)乙基-(2S)-[3-(羟基-萘-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯在 2.0mL DME 中的溶液中加入 52.0mg (0.3mmol) 3-氯-4-氟苯基硼酸、30mg (0.03mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 0.3mL (0.6mmol) 的 2N Na_2CO_3 溶液。将混合物加热到 80℃ 持续 12 小时。用 H_2O 、DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次, 并用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:5) 在室温下对其进行 4h 的解离处理。除去溶剂后的残留物用色谱 (DCM) 提纯, 得到 30mg (60%) 的 3-[(3'-氯-4'-氟)-联苯-4-基]-(2S)-[(3-羟基-萘-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯, 按通用过程 C 所述方式将其进行水解, 得到标题化合物 (28.5mg, 100%)。LC/MS(m/z): 464 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

25

实施例 39

3-(联苯-4-基)-(2S)-[(3-羟基-萘-2-羧基)-氨基]-丙酸

按实施例 38 所述的方式用 0.05g (0.1mmol) 结合在树脂上的 3-(4-溴苯基)乙基-(2S)-[3-(羟基-萘-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯和 36.0mg (0.3mmol) 苯基硼酸制备该标题化合物 (26mg, 65%)。LC/MS(m/z):

30

412(M+1)⁺。

实施例 40

(2S)-[(3-羟基-萘-2-羰基)-氨基]-3-[(3'-硝基)-联苯-4-基]]-丙酸

5 按实施例 38 所述的方式用 0.05g (0.1mmol) 结合在树脂上的 3-(4-溴苯基)乙基-(2S)-[3-(羟基-萘-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯和 50.0mg (0.3mmol) 3-硝基-苯基硼酸制备该标题化合物 (27mg, 60%)。LC/MS(m/z): 457(M+1)⁺。

10 实施例 41

3-(联苯-4-基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

15 向通过与实施例 37 相似过程获得的 1.0g (2.5mmol) 结合在树脂上的 5-溴-2-羟基苯甲酸中加入下述物质: 1.92g (7.5mmol) (2S)-氨基-3-联苯-4-基)-丙酸甲酯、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 DIC 的 DMF 溶液、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 HOBt 的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将得到的混合物在振荡器上停留过夜。用 DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次, 得到结合在树脂上的 3-(联苯-4-基)-(2S)-(5-溴-4-羟基-苯甲酰基氨基)-丙酸甲酯。

20

向以上得到的 0.05g (0.1mmol) 结合在树脂上的 3-(联苯-4-基)-(2S)-(5-溴-4-羟基-苯甲酰基氨基)-丙酸甲酯在 2.0mL DME 的溶液中加入 52.0mg (0.3mmol) 3-氯-4-氟苯基硼酸、30mg (0.03mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 0.3mL (0.6mmol) 的 2N Na₂CO₃ 溶液。将混合物加热到 25 80℃持续 12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次, 并用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:5) 在室温下对其进行 4h 的解离处理。除去溶剂后得到的残留物用色谱 (DCM) 提纯, 得到 35mg (70%) 的标题化合物。LC/MS(m/z): 490 (M+1)⁺。

30 实施例 42

3-(联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

按实施例 41 所述的方式使按实施例 37 所述方式得到的 3-(联苯-4-基)-(2S)-(5-溴-4-羟基-苯甲酰基-氨基)-丙酸甲酯 (50mg, 0.1mmol) 与 4-三氟甲基苯基硼酸 (56.7mg, 0.3mmol) 进行反应, 得到呈白色固体状的标题化合物 (36mg, 70%)。LC/MS(m/z): 520(M+1)⁺。

实施例 43

(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

向通过与实施例 37 相似过程获得的 2.50g (5.0mmol) 结合在树脂上的 5-溴-2-羟基-苯甲酸甲酯在 30mL DME 的溶液中加入下述物质: 2.60g (15mmol) 3-氯-4-氟苯基硼酸、1.12g (1.0mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 15mL (30.0mmol) 的 2N Na₂CO₃ 溶液。将混合物加热到 80℃ 持续 12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次, 并在室温下用 LiOH/H₂O/THF/乙醇将其水解 3 天, 得到 3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羧酸。

向上述的结合在树脂上的 1.5g (2.5mmol) 3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羧酸中加入 1.95g (7.5mmol) L-4-溴苯基丙氨酸甲酯、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 DIC 的 DMF 溶液、7.5mL (7.5mmol) 1.0M 的 HOBt 的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将得到的混合物在振荡器上停留过夜。用 DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂洗涤三次, 得到结合在树脂上的 3-(4-溴-苯基)-2-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯。

向上述的结合在树脂上的 0.05g (0.1mmol) 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯在 2.0mL DME 中的溶液中加入 58.0mg (0.3mmol) 3-(三氟甲基)苯基硼酸、30mg (0.03mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 0.3mL (0.6mmol) 的 2N Na₂CO₃ 溶液。将混合物加热到 80℃ 持续 12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 分别对该树脂进行洗

涤三次，并用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:5) 在室温下对其进行 4h 的解离处理。除去溶剂后得到的残留物用色谱 (100%DCM) 提纯，得到 29mg (50%) 的标题化合物。LC/MS(m/z): 572(M+1)⁺。

5 实施例 44

3-(4'-硝基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

采用实施例 43 所述过程将按实施例 37 所述方式制备的结合在树脂上的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (50mg, 0.1mmol) 与 4-硝基-苯基硼酸 (50.1mg, 0.3mmol) 进行反应，得到标题化合物 (28.2mg, 50%)。LC/MS(m/z): 565(M+1)⁺。

实施例 45

3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

根据实施例 44 所述的方式将按上述实施例 44 制备的结合在树脂上的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (50mg, 0.1mmol) 与 3-氟甲基-苯基硼酸 (57.2mg, 0.3mmol) 进行反应，得到标题化合物 (29.2mg, 50%)。LC/MS(m/z): 588(M+1)⁺。

20 实施例 46

3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

采用实施例 45 的过程将按实施例 37 所述方式得到的结合在树脂上的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 (50mg, 0.1mmol) 与 4-三氟甲基-苯基硼酸 (57.2mg, 0.3mmol) 进行反应，得到标题化合物 (29.2mg, 50%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 3.30-3.42(m, 2H), 3.84(s, 3H), 5.11(dd, 1H), 6.82(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.43-7.45(m, 2H), 7.53-7.57(m, 4H),

7.60-7.70(m, 6H); LC/MS(m/z): 588 (M+1)⁺。

通过与上述类似的方法合成下列的实施例：

实施例	名称	LC/MS(m/z)
47	3-联苯-4-基-(2S)-[(2',4'-二氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	488
48	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氯-3'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	504
49	3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	490
50	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	499
51	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	536
52	(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸	553
53	(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	566
54	(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	551
55	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	470
56	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	482
57	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	508
58	(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	567
59	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	551
60	(2S)-[(4'-氨基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯	467

61	(2S)-[(3'-氨基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯	467
62	3-联苯-4-基-(2S)-[(5'-氟-4-羟基-2'-甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	500
63	3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	470
64	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	520
65	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3',5'-双三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	588
66	3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	486
67	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氯-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	486
68	3-联苯-4-基-(2S)-[(3',5'-二氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	488
69	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-氟-4-羟基-3'-甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	483
70	(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	572
71	(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	534
72	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	522
73	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	494
74	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-3',4'-二甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	512
75	(2S)-(5-苯并[1,3]二恶唑(dioxol)-5-基-2-羟基-苯甲酰基氨基)-3-联苯-4-基)-丙酸甲酯	496

76	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	572
77	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-甲基磺酰基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	530
78	(2S)-[(3'-氨基-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	535
79	3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	640
80	3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	606
81	3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	656
82	(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	558
83	(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	604
84	(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	588
85	4'-{(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-2-甲氧羰基-乙基}-5-硝基-联苯-3-羧酸甲酯	623
86	(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3',4',5'-三甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	610
87	(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	588
88	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	506
89	(2S)-[(4-羟基-2'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	588
90	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-4-羟基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	556

91	(2S)-[(4-羟基-3'-硝基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	542
92	(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-硝基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	565
93	(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	588
94	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	572
95	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-羟基-2'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	520
96	3-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	656
97	(2S)-[(4-羟基-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	588

实施例 98

(2S)-[2-(4-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰基氨基]-3-联苯-4-基-丙酸

除了适应性的操作,按通用过程 A 所述方式用(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯盐酸盐 (5.0g, 17.2mmol)、5-溴-2-羟基-苯甲酸 (3.7g, 17.2mmol) 制备 3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-羟基-苯甲酰基氨基)-丙酸甲酯 (2.75g, 35%)。反应完成后,将反应混合物倒入 150mL 的 1N HCl 和 150mL 的 EtOAc。用 1N HCl、饱和碳酸氢钠洗涤有机层,然后用硫酸钠干燥,蒸发。用硅胶 (7:3, DCM-己烷) 提纯该粗物质。

按通用过程 H 所述方式,用(2S)-3-联苯-4-基-2-(5-溴-2-羟基-苯甲酰基氨基)丙酸甲酯 (400mg, 0.92mmol) 和 4-苄氧基苄基氯 (256mg, 0.39) 制备(2S)-[2-(4-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰基氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯 (302 mg, 50%),并用硅胶 (8:2, DCM-己烷) 提纯。

将(2S)-[2-(4-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰基氨基]-3-联苯-4-基-丙

酸甲酯 (60mg, 0.092mmol) 溶解在 5mL 的 THF-MeOH (4-1) 中, 冷却到 0℃, 加入 1.1 当量的 2N LiOH。30 分钟后, 再加入 2.2 当量的 2N LiOH, 将反应物搅拌 30 分钟。按通用过程 C 所述方法进行反应, 得到 (2S)-[2-(4-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰基氨基]-3-联苯-4-基-丙酸 (35mg, 60%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.90(m, 1H), 3.17(m, 1H), 4.69(m, 1H), 4.98(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.92(m, 2H), 7.21(m, 3H), 7.33(m, 10H), 7.53(d, 2H), 7.61(m, 3H), 7.84(d, 1H), 8.51(d, 1H); LC/MS(m/z): 638.1 (M+2)⁺。

实施例 99

3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苄氧基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸

按通用过程 H 所述方式, 用 5-溴水杨酸甲酯 (230mg, 1.0mmol) 和叔丁基-苄基溴 (226mg, 1.0mmol) 制备 5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酸甲酯 (338 mg, 90%), 然后按通用过程 C 的方式进行水解, 得到对应酸 (310mg, 95%)。按通用过程 A 所述方式将上述酸 (40mg, 0.11mmol) 与联苯丙氨酸甲酯 (44mg, 0.15mmol) 进行反应, 得到 3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰基氨基]-丙酸甲酯。按通用过程 D 所述方式将以上得到的甲酯 (60mg, 0.1mmol) 与 3-氯-4-氟苯基硼酸 (35mg, 0.2mmol) 反应, 得到 (2S)-{[3'-氯-4'-氟-4-叔丁基-苄氧基-联苯-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基丙酸甲酯 (52mg, 80%)。按通用过程 C 的方法将该酯水解, 得到标题化合物 (48mg, 95%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.27(s, 9H), 2.89(m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.93(m, 1H), 5.11(m, 2H), 7.00(m, 2H), 7.26-7.60(m, 17H), 8.41(d, 1H), 8.58(d, 1H); LC/MS(m/z): 636(M+1)⁺。

实施例 100

(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基苄氧基)-苯甲酰基氨基]-3-(2'-苯氧基联苯-4-基)-丙酸

首先在 DCM 中用乙酰氯(2.34g, 30mmol)和吡啶(3.95g, 50mmol)将 5-溴-水杨酸(2.16g, 10mmol)转化为 2-乙酰基-5-溴-水杨酸(252g, 98%)。在 DCM 中用烯氧基氯(1.97g, 15mmol)和催化量的 DMF 将上述酸(1.29g, 5.0mmol)转化为酰基氯, 然后在酰基氯中加入 2-苯氧基-联苯丙氨酸(1.45g, 5.0mmol)和 DIEA(0.77g, 6.0mmol), 形成(2S)-[5-溴-2-羟基苯甲酰基胺]-3-(2'-苯氧基联苯-4-基)-丙酸甲酯(1.92g, 85%)。按通用过程 H 所述方式将上述的甲酯(50mg, 0.092mmol)与 4-三氟甲基苄基溴(44mg, 0.18mmol)反应, 得到(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基苄氧基)-苯甲酰基氨基]-3-(2'-苯氧基联苯-4-基)-丙酸甲酯(55mg, 85%)。按通用过程 C 的方法将该酯水解, 得到标题化合物(52mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.03, 3.22(ABX, 2H), 4.92(m, 3H), 6.64(d, 1H), 6.76(m, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.93(m, 2H), 7.00(d, 2H), 7.07-7.24(m, 7H), 7.39(m, 4H), 8.22(d, 1H), 8.26(d, 1H); LC/MS(m/z): 690(M+1) $^+$ 。

实施例 101

(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

按照通用过程 H, 加入碳酸钾(1.5g, 10.8mmol), 通过使 5-溴-2-羟基-苯甲酸甲酯(1.0g, 4.32mmol)与碘代庚烷(1.46g, 6.49mmol)反应, 制得 5-溴-2-庚氧基-苯甲酸。按照通用过程 C, 将由此得到的酯水解, 生成 5-溴-2-庚氧基-苯甲酸(0.950 g, 70%)。

按照过程 D, 从 4-溴苯基丙氨酸(5.0g, 20.48mmol)、2-羟基苯基硼酸(4.23g, 30.72mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.36g, 2.038mmol)中制备(2S)-氨基-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸, 以生成相应的氨基酸, 将该氨基酸用无

水 HCl 的甲醇溶液进一步酯化, 生成相应的(2S)-氨基-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯的 HCl 盐(5.0g, 90%粗收率)。

5 然后按照通用过程 A, 使 5-溴-2-庚氧基-苯甲酸(0.231g, 0.738mmol) 和(2S)-氨基-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.200g, 0.738mmol)与 HBTU(0.335g, 0.885mmol)和二异丙基乙胺(0.285g, 2.21mmol)混合, 生成(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.200g, 50%)。

10 然后通过如下步骤制备标题化合物: 按照通用过程 G 从(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.080g, 0.140mmol)和 4-三氟甲基苯基硼酸(0.050g, 0.281mmol)中制备(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸甲酯, 将该产物按照通用过程 C 进一步水解, 得到标题化合物(0.020g, 15 30%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.14(t, 3H), 1.53 (m, 8H), 1.92(m, 2H), 3.6(m, 2H), 4.21(m, 2H), 5.21(m, 1H), 7.12(d, 1H), 7.22(m, 2H), 7.36(d, 1H), 7.5(d, 2H), 7.58(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.78 (m, 6H), 8.62 (s, 1H), 8.9 (bs, 1H). LC/MS (m/z): 700.2(M+2).

20

实施例 102

2S-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

25 按照通用过程 A, 在 HBTU(6.59g, 34.76mmol)和二异丙基乙胺(8mL, 86.91mmol)存在的情况下, 使 5-氯-2-羟基-苯甲酸(2.5g, 28.97mmol)和 2-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐结合, 生成相应的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-(5-氯-2-羟基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯, 收率为 50%。

30 然后按照通用过程 H, 用碘庚烷(0.410g, 1.815mmol)和碳酸钾(0.050g, 3.025mmol)将上述羟基化合物(0.500g, 1.21mmol)烷基化, 生

成 3-(4-溴-苯基)-(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯(0.500g, 80%)。

5 然后制备标题化合物：按照通用过程 D，在 Pd(PPh₃)₄(0.020g, 0.0176mmol)和 2N Na₂CO₃(0.528mL, 0.528mmol)存在的情况下，从 3-(4-溴-苯基)-(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯(0.090g, 0.176mmol)和三氟甲基硼酸(0.067g, 0.352mmol)中制备(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯，将该产物按照通用过程 C 进一步水解，得到标题化合物(0.050g, 50%)。

10 ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.11(t, 3H), 1.44(m, 8H), 1.87(m, 2H), 3.65(dddd, 2H), 4.27(m, 2H), 5.50(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.4(d, 1H), 7.57(m, 4H), 7.68-7.85(m, 4H), 8.52(s, 1H), 8.98(bs, 1H). LC/MS (m/z): 578.2(M+2).

用与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
103	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-二-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	757
104	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-二-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸	743
105	(2S)-[2-(4-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯	651
106	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	624
107	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	610
108	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	601
109	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	587
110	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(联苯-4-基甲氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸	607
111	3-联苯-4-基-(2S)-(5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氨基)-丙酸	410
112	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	542
113	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-5-(4-三氟甲基苯基)-苯甲酰氨基]-丙酸	636
114	(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	652
115	(2S)-[5-溴-2-(4-甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	637

实施例	名称	LC/MS(m/z)
116	(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	637
117	(2S)-[5-溴-2-(4-羧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	667
118	(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	677
119	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	645
120	3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯	553
121	3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸	539
122	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
123	3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(4-吡唑-1-基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	552
124	(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	679
125	(2S)-(2-苄氧基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	637
126	(2S)-(2-苄氧基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	623
127	(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	702
128	(2S)-(5-溴-2-丙氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	575
129	(2S)-[(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羰基)-氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	559

实施例	名称	LC/MS(m/z)
130	(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-烯丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	663
131	(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-烯丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	649
132	(2S)-[5-溴-2-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	715
133	(2S)-[5-溴-2-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	701
134	(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	617
135	(2S)-[5-溴-2-(3-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	603
136	(2S)-[2-(联苯-4-基-甲氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	713
137	(2S)-[2-(联苯-4-基-甲氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	699
138	(2S)-[5-溴-2-(4-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	639
139	(2S)-[5-溴-2-(4-苯氧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	715
140	(2S)-[5-溴-2-(1-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	617
141	(2S)-[5-溴-2-(1-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	603
142	(2S)-[5-溴-2-异丙氧基-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	575

实施例	名称	LC/MS(m/z)
143	(2S)-[5-溴-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	677
144	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	661
145	(2S)-[5-溴-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	660
146	(2S)-{5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	649
147	(2S)-(5-溴-2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	693
148	(2S)-(5-溴-2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	658
149	(2S)-{5-溴-2-[2-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	658
150	(2S)-[5-溴-2-(2-苯基-环丙基-甲氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	663
151	(2S)-(5-溴-2-仲丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	589
152	(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	600
153	(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	586
154	(2S)-(5-溴-2-异丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	603
155	(2S)-(5-溴-2-异丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	588

实施例	名称	LC/MS(m/z)
156	(2S)-(5-溴-2-乙氧基羰氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	619
157	(2S)-(5-溴-2-二甲基氨基甲酰氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	618
158	(2S)-{5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	635
159	(2S)-[5-溴-2-(4-苯基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	665
160	(2S)-[5-溴-2-(5-苯基-戊氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	679
161	(2S)-[5-溴-2-(6-苯基-己氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	693
162	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	715
163	(2S)-(5-溴-2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	679
164	(2S)-[5-溴-2-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	644
165	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	687
166	(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	562
167	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸	546
168	(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	651

实施例	名称	LC/MS(m/z)
169	(2S)-{5-溴-2-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙氧基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	711
170	(2S)-[5-溴-2-(3-吡啶-3-基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	652
171	(2S)-[5-溴-2-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	652
172	(2S)-(5-溴-2-二甲基氨基甲酰氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	604
173	(2S)-[5-溴-2-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	660
174	(2S)-[5-溴-2-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	643
175	(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸	576
176	(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(3',4'-二氯-联苯-4-基)-丙酸	562
177	(2S)-(5-溴-2-丁氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	589
178	(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	603
179	(2S)-(5-溴-2-环丙基甲氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	601
180	(2S)-(5-溴-2-环丙基甲氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	587
181	(2S)-[5-溴-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	690
182	(2S)-[5-溴-2-(异喹啉-1-基甲氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	674

实施例	名称	LC/MS(m/z)
183	(2S)-[2-(3-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	743
184	(2S)-[2-(3-苄氧基-苄氧基)-5-溴-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	728
185	(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	721
186	(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	707
187	(2S)-[5-溴-2-(4-苄基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	679
188	(2S)-[5-溴-2-(6-苄基-庚氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	707
189	(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸	537
190	(2S)-[5-溴-2-(4-苄基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	665
191	(2S)-[5-溴-2-(6-苄基-己氧基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	693
192	(2S)-[5-溴-2-(2-环己基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	657
193	(2S)-[5-溴-2-(2-环己基-乙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	643
194	(2S)-(5-溴-2-环己基-甲氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	629
195	(2S)-(5-溴-2-环己氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	629
196	(2S)-(5-溴-2-环己氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-丙酸	615

实施例 197

N-[2-羟基-4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-2-(3'-甲氧基-联苯-4-基)-
乙酰胺

5 将按照与实施例 37 相似的过程制备的 4.0g(4.0 mmol)结合在树脂
上的 5-氟-2-硝基-苯酚置于 8.0mL DMF 中, 向其中加入 1.31g(8.0
mmol)4-羟基三氟甲苯和 1.20g(8.0mmol)K₂CO₃。将混合物在 110℃加热
12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 将树脂分别洗涤三次, 在室温
下用 SnCl₂ 水合物的 NMP 溶液还原 4 小时, 得到结合在树脂上的 2-氨基
10 基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯酚。

向 3.0g(2.5mmol)上述结合在树脂上的 2-氨基-5-(4-三氟甲基-苯氧
基)-苯酚中加入 1.62g(7.5 mmol)4-溴苯乙酸、7.5mL(7.5 mmol)1.0M DIC
的 DMF 溶液、7.5mL(7.5mmol)1.0M HOBt 的 DMF 溶液和催化量的
15 DMAP。将所得混合物置于摇动器中过夜。用 DMF、MeOH、DCM 将
树脂分别洗涤三次, 得到结合在树脂上的 2-(4-溴-苯基)-N-[2-羟基-4-(4-
三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺。

将 120 mg(0.1 mmol)上述结合在树脂上的 2-(4-溴-苯基)-N-[2-羟基
20 -4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺置于 2.0mL DME 中, 向其中加入
46.0 mg(0.3 mmol)3-甲氧基苯基硼酸、30mg(0.03 mmol)Pd(PPh₃)₄ 和
0.3mL(0.6 mmol)2N Na₂CO₃ 溶液。将混合物在 80℃加热 12 小时。用
H₂O、DMF、MeOH、DCM 将树脂分别洗涤三次, 并在室温下用
TMSBr/TFA/DCM(1:1:5)裂解 4 小时。除去溶剂后得到的剩余物用色谱
25 法(100% 二氯甲烷)纯化, 得到 25 mg(50%)标题化合物。
LC/MS(m/z):494(M+1)⁺。

实施例 198

N-[2-羟基-4-(3,4-二氯-苯氧基)-苯基]-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-
30 乙酰胺

使按照实施例 197 所述制备的结合在树脂上的 2-(4-溴-苯基)-N-[2-羟基-4-(3,4-二氯-苯氧基)-苯基]-乙酰胺(120mg, 0.1 mmol)与 4-三氟甲基-苯基硼酸(56.7mg, 0.3mmol)按实施例 197 中的一般描述进行反应, 生成(26.9mg, 50%)标题化合物。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.88 (s, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.71 (m, 4H), 8.92 (s, 1H); LC/MS (m/z): 532 ($M+1$) $^+$.

实施例 199

10 N-[2-羟基-4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-苯基]-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙酰胺

使按照实施例 197 所述制备的结合在树脂上的 2-(4-溴-苯基)-N-[2-羟基-4-(3,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺(120mg, 0.1mmol)与 4-三氟甲基-苯基硼酸(56.7mg, 0.3mmol)按实施例 197 中的一般描述进行
15 反应, 生成(27.5mg, 50%)标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.13 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.33 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.64-7.71 (m, 6H), 8.92 (s, 1H); LC/MS (m/z): 546 ($M+1$) $^+$.

20 实施例 200

N-[2-羟基-4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-苯基]-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙酰胺

使按照实施例 197 所述制备的结合在树脂上的 2-(4-溴-苯基)-N-[2-羟基-4-(3,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺(120mg, 0.1mmol)与 3-三氟甲基-苯基硼酸(56.7mg, 0.3mmol)按实施例 197 中的一般描述反应,
25 生成(27.5mg, 50%)标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.13 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 6.33 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.59-7.65 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); LC/MS (m/z): 546 ($M+1$) $^+$.

30

按照与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
201	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-N-[4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-丙酰胺	544
202	N-[4-(2-氟-6-甲氧基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-3-(3'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酰胺	488
203	N-[4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-乙酰胺	508
204	2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-N-[4-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-2-羟基-苯基]-乙酰胺	530
205	2-联苯-4-基-N-[2-羟基-4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧)-苯基]-乙酰胺	502
206	2-联苯-4-基-N-[2-羟基-4-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧)-苯基]-乙酰胺	540
207	N-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-2-羟基-苯基]-2-(3'-硝基-联苯-4-基)-乙酰胺	508

实施例 208

N-[5-(3-氯-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

将 4.0g(4.0mmol)按照实施例 37 的一般描述制备的结合在树脂上的 5-氟-2-硝基-苯酚置于 8.0mL DMF 中，向其中加入 1.34g(8.0mmol)4-羟基苯基乙酸甲酯和 1.20g(8.0mmol)K₂CO₃。将混合物在 110℃加热 12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 将树脂分别洗涤三次，然后用 LiOH/H₂O/THF/乙醇在室温下水解 12 小时，得到结合在树脂上的[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸。

向 3.0g(2.5mmol)上述结合在树脂上的[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸中加入 1.30g(7.5mmol)2-氨基-5-溴吡啶、7.5mL(7.5mmol)1.0M DIC 的 DMF 溶液、7.5mL(7.5mmol)1.0M HOBt

的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将所得混合物置于摇动器中过夜。用 DMF、MeOH、DCM 将树脂分别洗涤三次，得到结合在树脂上的 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺。

5 将 120mg(0.1mmol) 上述结合在树脂上的 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺置于 2.0mL DME 中，向其中加入 48.0 g(0.3 mmol)3-氯苯基硼酸、30mg(0.03mmol)Pd(PPh₃)₄ 和 0.3mL(0.6mmol)2N Na₂CO₃ 溶液。将混合物在 80℃加热 12 小时。用 H₂O、DMF、MeOH、DCM 将树脂分别洗涤三次，然后用
10 TMSBr/TFA/DCM(1:1:5)在室温下裂解 4 小时。除去溶剂后得到的剩余物用色谱法(二氧化硅凝胶，DCM)纯化，得到 20 mg(40%)标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.81 (s, 2H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.60–6.63 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.26-7.45 (m, 5H), 7.52 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (m, 1H), 10.89 (s, 1H); LC/MS (*m/z*): 476 (M+1)⁺.

15

实施例 209

N-[5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

20 使结合在树脂上的 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺(120mg, 0.1mmol)与 3,4-二氯-苯基硼酸(57mg, 0.3mmol)按实施例 208 中所述反应，生成 25mg(45%)标题化合物。LC/MS(*m/z*):510(M+1)⁺。

实施例 210

25 N-[5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

 使结合在树脂上的 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺(120mg, 0.1mmol)与 3-三氟甲基-苯基硼酸(57mg, 0.3mmol)按实施例 208 中所述反应，生成 22.9mg(45%)标题化合物。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.72 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 4H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.90 (s, 1H); LC/MS (*m/z*): 510 (M+1)⁺.

实施例 211

5 N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

使结合在树脂上的 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-[4-(3-羟基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺(120mg, 0.1mmol)与 4-甲氧基-苯基硼酸(45mg, 0.3mmol)按实施例 208 中所述反应, 生成 21.2mg(45%)标题化合物。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.89 (s, 1H); LC/MS (*m/z*): 472 (M+1)⁺.

实施例 212

15 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

使(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0g, 4.1mmol)与 4-溴-苯甲酸(1.07g, 5.3mmol)按照通用过程 A 反应, 生成 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(1.48g, 85%)。

20 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol)与 4-三氟甲基苯基硼酸(0.133mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(98mg, 85%), 为白色固体。

25 ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.07-3.25(m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 4H), 7.56-7.62 (m, 4H), 7.1-7.84 (m, 4H), 7.81-7.84 (m, 4H), 7.92-7.95 (m, 4H), 8.86 (d, 1H); LC/MS (*m/z*): 490 (M+1)⁺.

实施例 213

3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

使 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 3-氯-4-氟-苯基硼酸(0.123mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(89mg, 80%), 为白色固体。

¹H NMR (400

5 MHz, CD₃COCD₃): 4.05 (dd, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.62 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.96 (m, 3H). LC/MS (*m/z*): 474 (M+1)⁺.

实施例 214

10 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

使 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 4-三氟甲氧基-苯基硼酸(0.145mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(101mg, 85%), 为白色固体:

15 ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.08-3.15 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 6H), 7.55-7.61 (m, 4H), 7.77 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.84 (d, 1H); LC/MS (*m/z*): 524 (M+1)⁺.

实施例 215

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-乙基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

20 使 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 4-乙基-苯基硼酸(0.145mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(101mg, 85%), 为白色固体。LC/MS(*m/z*):450(M+1)⁺。

实施例 216

25 3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-乙基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

使(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0g, 4.1mmol)与 3-溴-苯甲酸(1.07g, 5.3mmol)按照通用过程 A 中所述进行反应, 生成 3-联苯-4-基-(2S)-(3-溴-苯甲酰氨基)-丙酸(1.48g, 85%)。

使 3-联苯-4-基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 4-乙基苯基硼酸(0.145mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(101mg, 85%), 为白色固体。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1.22 (t, 3H), 2.61 (q, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 7.15 (d, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.49 (t, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.85 (s, 1H); LC/MS (m/z): 450 ($M+1$) $^+$.

实施例 217

10 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

使 3-联苯-4-基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 4-叔丁基苯基硼酸(0.125mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(95mg, 85%), 为白色固体。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1.31 (s, 9H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.62 (bs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.4 (s, 1H); LC/MS (m/z): 478 ($M+1$) $^+$.

实施例 218

20 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

使 3-联苯-4-基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 4-甲氧基-苯基硼酸(0.106mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(85mg, 80%), 为白色固体。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3.26-3.31 (m, 1H), 3.39-3.40 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.02-5.04 (m, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.79 (m, 17H); LC/MS (m/z): 452 ($M+1$) $^+$.

实施例 219

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-甲烷-磺酰基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

使 3-联苯-4-基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol) 与 4-甲磺酰基-苯基硼酸(0.141mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(102mg, 87%), 为浅黄色固体。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.11-3.17 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 5H), 7.87-7.93 (m, 2H), 7.98-8.05 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.97 (d, 1H); LC/MS (m/z): 500 (M+1)⁺.

实施例 220

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-4-氯-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

使(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0g, 4.1mmol)与 5-溴-2-氯-苯甲酸(1.07g, 5.3mmol)按照通用过程 A 中所述反应, 生成 3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-氯-苯甲酰基-氨基)-丙酸(1.5g, 85%), 为白色固体。

使 3-联苯-4-基-(2S)-(2-氯-5-溴-苯甲酰基-氨基)-丙酸(100mg, 0.23mmol)与 4-三氟甲基-苯基硼酸(0.141mg, 0.69mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(114mg, 75%), 为白色固体。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 2.98-3.02 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 4.7 (1H), 7.25 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 5H), 7.7 (7.74-7.77 (m, 3H), 8.9 (d, 1H); LC/MS (m/z): 524 (M+1)⁺.

实施例 221

(2S)-[(4-氯-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

使(2S)-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(1.0g, 3.8mmol)与 5-溴-2-苯甲酸(1.09g, 4.5mmol)按照通用过程 A 中所述反应, 生成(2S)-(5-溴-2-氯-苯甲酰基-氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸(1.35g, 75%)。

使(2S)-(5-溴-2-氯-苯甲酰基-氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸(100mg, 0.21mmol)与 4-三氟甲基-苯基-硼酸(243mg, 1.2mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(114mg, 75%), 为浅黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.01-3.04 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.67-7.82 (m, 9H), 8.91 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); LC/MS (m/z): 592 ($M+1$) $^+$.

5 实施例 222

(2S)-[(-4'-甲氧基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

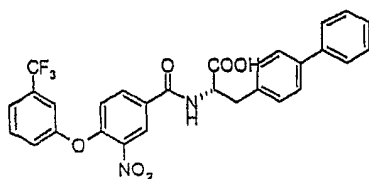
使(2S)-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(1.0g, 3.8mmol)与 3-溴-苯甲酸(0.91g, 4.5mmol)按照通用过程 A 反应, 生成(2S)-(3-溴-苯甲酰基-氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(1.38g, 81%)。

使(2S)-(3-溴-苯甲酰基-氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(100mg, 0.22mmol)与 4-甲氧基-苯基-硼酸(204mg, 1.4mmol)按照通用过程 D 反应, 生成标题化合物(90mg, 83%), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.08 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.62-7.07 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.10 (d, 1H); LC/MS (m/z): 482 ($M+1$) $^+$.

20 实施例 223

3-联苯-4-基-(2S)-[3-硝基-4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰胺基]-丙酸



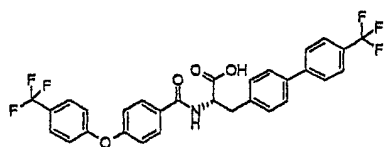
从 4-氟-3-硝基-苯甲酸(370mg, 2.0mmol)和 3-三氟甲基苯酚(324mg, 2.0mmol)中按照通用过程 B 制备 3-硝基-4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酸(530 mg, 81%)。向载有 4-L-二苯基丙氨酸的 Wang 树脂(60mg, 0.06mmol, 1.1mmol/g)中加入 82mg(0.25mmol)3-硝基-4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酸(82mg, 0.25mmol)、1.0M DIC(1.5mL, 1.5mmol)

的 DMF 溶液、1.0M HOBt(1.5mL, 1.5mmol)的 DMF 溶液和催化量的 DMAP。将所得混合物置于摇动器中过夜。用 DMF、MeOH、DCM 将树脂分别洗涤三次, 并用 20%TFA 的 DCM 溶液裂解。除去溶剂后所得的剩余物用色谱法纯化, 得到标题化合物(26mg, 79%)。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.35, 3.40 (ABX, 2H), 5.18 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.03 (dd, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.69 (d, 1H); LC/MS (m/z): 551 ($M+1$) $^+$.

实施例 224

10 3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸



15

从 1-氟-4-三氟甲基苯(328mg, 2.0mmol)和 4-羟基苯甲酸甲酯(304mg, 2.0mmol)中按照通用过程 B 制备 4-(4-三氟甲基-苯氧基)苯甲酸(474mg, 80%), 然后按照通用过程 C 将该产物水解, 得到相应的酸(450mg, 80%)。从上述酸(70mg, 0.25mmol)和 2-氨基-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-丙酸甲酯(108mg, 0.30mmol)开始按照通用过程 A 制备 3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯(121mg, 82%)。将该酯按照通用过程 C 水解, 得到标题化合物(105mg, 89%)。

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.40 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.64 (m, 10H); LC/MS (m/z): 574 ($M+1$) $^+$.

实施例 225

3-联苯-4-基-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基-氧)-苯甲酰氨基]-丙酸

使 5-(三氟甲基)-2-吡啶(1.63g, 10mmol)与 4-氟苯甲醛(1.24g, 10mmol)按照通用过程 B 中所述反应。将所得化合物用 AgNO₃(20mmol)的 2N NaOH 水溶液(20mL, 40mmol)进行氧化, 得到 4-(5-(三氟甲基)-吡啶-2-基-氧)-苯甲酸(5.10g, 80%), 为白色固体。

5

使 2-L-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(128mg, 0.5mmol)与上述 4-(5-(三氟甲基)-吡啶-2-基-氧)-苯甲酸(142mg, 0.5mmol)按照通用过程 A 中所述反应。按照通用过程 C 将所得化合物水解, 得到标题产物(225mg, 80%), 为白色固体。

10

MHz, CDCl₃): 3.21 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 5.02 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.79 (d, 2H); LC/MS (*m/z*): 507(M+1)⁺.

实施例 226

15

3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

20

从 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸(532mg, 2.0mmol)和酪氨酸甲酯(462mg, 2.0mmol)开始按照通用过程 A 制备 3-(4-羟基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(664mg, 75%)。将上述化合物(443mg, 1.0mmol)用 1-氟-4-三氟苯(246mg, 1.5mmol)按照通用过程 B 处理, 得到 3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(305mg, 52%)。将该酯按照通用过程 C 水解, 得到标题化合物(296mg, 99%)。

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.22, 3.36 (ABX, 2H), 5.04 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.63 (m, 6H), 7.76 (d, 2H); LC/MS (*m/z*): 574 (M+1)⁺.

实施例 227

30

3-[4-(4-氰基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

从 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸(532mg, 2.0mmol)和酪氨基甲酯(462mg, 2.0mmol)开始按照通用过程 A 制备 3-(4-羟基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(664mg, 75%)。将上述化合物(443mg, 1.0mmol)用 1-氟-4-氰基苯(181mg, 1.5mmol)按照通用过程 B 处理, 得到 3-[4-(4-氰基-苯氧基)-苯基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(360mg, 66%)。将该酯按照通用过程 C 水解, 得到标题化合物(345mg, 99%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.28, 3.44 (ABX, 2H), 5.12 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.69 (m, 6H), 7.84 (d, 2H); LC/MS (m/z): 530 ($M+1$) $^+$.

实施例 228

(2S)-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-3-联苯-4-基-丙酸

使 2-L-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(255mg, 1.0mmol)与 4-(苄氧基)-苯甲酸(228mg, 1.0mmol)如通用过程 A 中所述反应。将所得化合物按照通用过程 C 水解, 得到标题化合物(370mg, 82%), 为白色固体。

^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3): 3.31 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 5.09-5.05 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 6H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.67 (d, 2H); LC/MS (m/z): 452($M+1$) $^+$.

按照与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
229	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	490
230	3-联苯-4-基-(2S)-[(3-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	524
231	3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	483
232	3-联苯-4-基-(2S)-[4-(3,4-二甲基-苯氧基)-3-硝基-苯甲酰氨基]-丙酸	511
233	3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	490
234	3-联苯-4-基-(2S)-[(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	558
235	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	478
236	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-二甲基氨基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	465
237	3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	452
238	3-联苯-4-基-2-[(3',4'-二氯-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	490
239	3-联苯-4-基-(2S)-[(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	486
240	(2S)-[(3'-氨基-联苯-4-羰基)-氨基-3-联苯-4-基]-丙酸	437
241	(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-1,4-基)-丙酸	574
242	3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	574

实施例	名称	LC/MS(m/z)
243	3-(4-吡啶-4-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	491
244	3-联苯-4-基-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸	491
245	3-(4-吡啶-4-基-苯基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸	492
246	3-(4'-甲磺酰氨基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	583
247	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	542
248	3-(4'-氰基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	515
249	3-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	507
250	3-(4'-氨基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	505
251	3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	533
252	3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸	575
253	3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲酰氨基]-丙酸	559
254	3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	590
255	3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	506

实施例	名称	LC/MS(m/z)
256	3-联苯-4-基-(2S)-[4-(4-甲酰-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	466
257	3-(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	554
258	3-(4'-氯-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	524
259	3-联苯-4-基-(2R)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	490
260	3-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	491
261	3-(3'-乙酰氨基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	547
262	3-(3',4'-二氯-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	558
263	3-(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	538
264	3-[4'-(乙酰氨基-甲基)-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	561
265	3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基-氧)-苯甲酰氨基]-丙酸	591
266	3-联苯-4-基-(2S)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基-氧)-苯甲酰氨基]-丙酸	507
267	3-[4-(4-硝基-苯氧基)-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	553
268	3-[4-(4-甲酰-苯氧基)-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	534
269	3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	496

实施例	名称	LC/MS(m/z)
270	3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	512
271	(2S)-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	536
272	3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	537
273	3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	582

实施例 274

3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-碘-苯甲酰基-氨基]-丙酸

按通用过程 A 中所述从(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0g, 4.1mmol)和 5-碘-2-氨基-苯甲酸(1.23g, 4.9mmol)中制备(2S)-(2-氨基-5-碘-苯甲酰基-氨基)-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.53g, 80%)。

按通用过程 K 中所述从上述制备的(2S)-(2-氨基-5-碘-苯甲酰基-氨基)-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0g, 2mmol)、吡啶(1.58g, 4mmol)、叔丁基-苯甲酰氯(1.20g, 2.5mmol)中制备 3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-碘-苯甲酰基-氨基]-丙酸甲酯, 为白色固体。按照通用过程 C 水解后得到标题化合物(1.23g, 100%), 为白色固体。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.26 (s, 9H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 4H), 7.44-7.57 (m, 7H), 7.67-7.77 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.32 (d, 1H), 11.98 (s, 1H); LC/MS (*m/z*): 647 (M+1)⁺.

实施例 275

3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸

按通用过程 D 中所述, 使实施例 274(100mg, 0.15mmol)与 3-三氟甲基苯基硼酸(87.5mg, 4.5mmol)反应, 生成标题化合物(92mg, 90%), 为白色固体。LC/MS(*m/z*):665(*M*+1)⁺。

5 实施例 276

3-联苯-4-基-(2*S*)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-硝基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸

按通用过程 D 中所述, 使实施例 274(100mg, 0.15mmol)与 4-硝基-苯基硼酸(77mg, 4.5mmol)反应, 生成标题化合物(92mg, 90%), 为白色固体。LC/MS(*m/z*):642(*M*+1)⁺。

实施例 277

3-联苯-4-基-(2*S*)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸

15 按通用过程 D 中所述, 使实施例 274(100mg, 0.15mmol)与 3-氯-4-氟-苯基硼酸(80mg, 4.5mmol)反应, 生成标题化合物(95mg, 95%), 为白色固体。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.28 (s, 9H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.44-7.57 (m, 7H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.88-7.90 (m, 3H), 8.3 (s, 2H), 8.7 (d, 1H), 9.38 (d, 1H), 12.00 (s, 1H); LC/MS (*m/z*): 647 (*M*+1)⁺。

实施例 278

25 3-联苯-4-基-(2*S*)-[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸

将实施例 274(100mg, 0.15mmol)、4-氯-3-三氟甲基苯酚(60.4mg, 0.3mmol)、碳酸铯(0.3mmol)、CuI(0.15mmol)加入到 10mL 的含 4Å 分子筛的甲苯中。将混合物脱气, 再充氮气三次。然后在氮气下将此混合物加热回流, 随后用 HPLC 分析, 直至反应完成。用甲苯稀释反应物, 并过滤。蒸发掉甲苯, 将剩余物溶于乙酸乙酯中, 并用 2M HCl

洗涤, 然后用饱和 NaCl 洗涤。用闪蒸色谱法(二氧化硅, 1%MeOH 的 DCM 溶液)分离出标题化合物(70mg, 65%), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

1.35 (s, 9H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 5.03-5.13 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.98-7.1 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 4H), 7.28-7.53 (m, 10H), 7.93 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 11.72 (s, 1H);
LC/MS (m/z): 715 ($M+1$) $^+$.

实施例 279

3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-溴-苯甲酰氨基]-丙酸

向 fmoc-L-联苯基丙氨酸(40.0mmol)的 DMF(40mL)溶液中加入 Wang 树脂(16.0mmol)、HOBt(40.0mmol)的 DMF(40mL)溶液、DIC(40.0mmol)的 DMF(40mL)溶液、和 DMAP(0.40mmol), 然后将混合物振摇过夜。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤树脂(每种溶剂 $3 \times 150\text{mL}$)。

将所得的结合在树脂上的 fmoc-L-联苯基丙氨酸用 20%哌啶的 DMF(150mL)溶液解除保护, 持续 2 小时。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 $3 \times 150\text{mL}$)。

向结合在树脂上的 L-联苯基丙氨酸(12mmol)中加入 2-氨基-5-溴苯甲酸(30mmol)的 DMF(30mL)溶液、HOBt(30mmol)的 DMF(30mL)溶液、和 DIC(30mmol)的 DMF(30mL)的溶液, 并将混合物振摇过夜。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 $3 \times 150\text{mL}$)。

向结合在树脂上的(S)-2-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-联苯-4-基-丙酸(0.12mmol)中加入 3,5-双-(三氟甲基)-苯甲酰氯(0.3mmol)和吡啶(0.3mmol)的溶液, 并将混合物搅拌 72 小时。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 $3 \times 5\text{mL}$)。

用 20%TFA 的 DCM(2mL)溶液将结合在树脂上的(S)-3-联苯-4-基-2-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-溴-苯甲酰氨基]丙酸处理 1 小时。收集滤液并蒸发,得到(S)-3-联苯-4-基-2-[2-(3,5-双(三氟甲基)-苯甲酰氨基)-5-溴-苯甲酰氨基]丙酸(0.0412g, 50%)。用色谱法(二氧化硅, DCM/乙酸乙酯)纯化产物。LC/MS(m/z):680(M+1)⁺。

实施例 280

(2S)-[5-溴-(2S)-(2-环戊基-乙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

按通用过程 A 中所述,从(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯盐酸盐(1.0g, 2.6mmol)和 5-溴-2-氨基-苯甲酸(0.5g, 2.9mmol)中制备(S)-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(1.53g, 80%)。

按通用过程 K 中所述,使(S)-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.2g, 0.04mmol)的 DCM(5mL)溶液与环戊基乙酰氯(82.6mg, 0.06mmol)和吡啶(60mg, 0.08mmol)反应。将所得酯按照通用过程 C 水解,生成标题化合物(0.2g, 83.3%),为白色固体。

LCMS: 642 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 1.1-1.26 [m, 3H], 1.5-1.75 [m, 3H], 1.8-1.90 [m, 2H], 2.2-2.41 [m, 2H], 2.48 [d, 1H], 3.1-3.4 [m, 2H], 5.0-5.1 [m, 1H], 6.6 [d, 1H], 6.89-6.97 [m, 4H], 7.18-7.26 [m, 6H], 7.43-7.52 [m, 5H], 8.48 (d, 1), 10.73 (s, 1H).

实施例 281

(2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

连续用 3,5,5-三甲基己酰氯(1.2 当量., 23 微升, 12mmol)和吡啶(1.5 当量., 12 微升, 0.15mmol)处理溶于 1mL 干 CH₂Cl₂ 中的来自实施例 294 的(2S)-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(54.5mg, 0.10mmol)的溶液,并在干燥 N₂ 空气内搅拌 1 小时,然后

真空浓缩。用闪蒸柱色谱法(正己烷, EtOAc)纯化粗剩余物, 以定量收率(68mg, 100%)得到所需的酰胺, (2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。按通用过程 C 中所述, 将该甲酯(20mg, 29 微摩尔)溶于 2.0mL THF 和 0.5mL MeOH 中, 并用
5 2N LiOH 水溶液(0.25mL)进行皂化, 得到标题化合物(2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(20mg, 100%), 为白色固体。 LCMS 673 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 10.74 [s, 1H], 8.51 [d, 1H], 7.51 [m, 3H], 7.43 [m, 2H], 7.27 - 7.30 [m, 2H], 7.16 - 7.26 [m, 5H], 6.98 [d, 2H], 6.88 [d, 2H], 6.59 [d, 1H], 5.03 [dd, 1H], 3.28 [dq, 2H], 2.36 [m, 1H], 2.14 [m, 1H],
10 1.11-1.25 [m, 3H], 1.00 [s, 3H], 0.92 [s, 3H], 0.91 [d, 6H].

实施例 282

(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-异丙氧基-联苯-4-基)-丙酸

15 按照通用过程 A, 用 HBTU(1.86g, 4.908mmol)和二异丙基乙胺(1.32mL, 10.22mmol)使 2-氨基-5-氯-苯甲酸(0.702g, 4.09mmol)与 2-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐(1g, 4.09mmol)结合, 生成 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯, 收率为 60%。

20 按通用过程 J 中所述, 使上述化合物(0.500g, 1.21mmol)与 4-苯氧基-苯甲酰氯(0.337g, 1.45mmol)在干二氯甲烷中在 0℃反应, 得到 3-(4-溴-苯基)-2-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯(0.590g, 80%)。

25 然后按照通用过程 D, 将上述化合物(0.100g, 0.164mmol)与 2-异丙氧基苯基硼酸(0.059g, 0.328mmol)、Pd(PPh₃)(0.0189g, 0.16mmol)和 2N Na₂CO₃(0.410mL, 0.410mmol)进行 Suzuki 偶合, 生成(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-异丙氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯, 将该产物按照通用过程 C 进一步水解, 得到标题化合物
30 (0.050g, 50%)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.56(d, 6H), 3.65(dddd, 2H), 4.76(m, 1H), 5.42(m, 1H), 7.30-7.38(m, 6H), 7.39-7.58(m, 8H), 7.59-7.83(m, 6H), 8.27(m, 2H), 9.01(d, 1H). LC/MS (m/z): 649(M+1).

5

按照与上述那些方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
283	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	521
284	3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(2,4-二氯-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	567
285	(2S)-({4-[(联苯-4-羰基)-氨基-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基)-丙酸	669
286	(2S)-{2-[(联苯-4-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	593
287	(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	573
288	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	600
289	3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-氰基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸	622
290	(2S)-{[4'-氨基-4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-联苯-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基)-丙酸	612
291	3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氰基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸	622
292	(2S)-({3-[(联苯-4-羰基)-氨基]-萘-2-羰基}-氨基)-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	643
293	(2S)-{[3-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-萘-2-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	623
294	(2S)-{[3'-氨基-4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-联苯-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基)-丙酸	626
295	3-联苯-4-基-(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-氨基甲酰亚氨基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸	639

实施例	名称	LC/MS(m/z)
296	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	658
297	(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	733
298	(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	701
299	(2S)-{[4-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	733
300	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	570
301	3-联苯-4-基-(2S)-{5-溴-2-[(萘-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	594
302	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	550
303	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	628
304	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-苯氧基-丁酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	602
305	3-联苯-4-基-(2S)-5-溴-2-[2-(4-叔丁基-苯氧基)-乙酰氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	630
306	(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	647
307	2-[5-溴-(2S)-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	692

实施例	名称	LC/MS(m/z)
308	3-联苯-4-基-(2S)-[4-氯-2-(4-三氟甲基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	567
309	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	681
310	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	693
311	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	681
312	(2S)-[2-(4-叔丁基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	647
313	(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683
314	(2S)-[2-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	697
315	(2S)-(5-溴-苯基乙酰氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	650
316	(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	715
317	(2S)-{5-溴-2-[2-(4-氟-苯基)-乙酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	668
318	2-{5-溴-(2S)-[(萘-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	686
319	(2S)-{5-溴-2-[(萘-1-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	686
320	(2S)-[5-氯-2-(3-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683
321	-S-[2-(3-苄氧基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	697

实施例	名称	LC/MS(m/z)
322	(2S)-[5-溴-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	728
323	(2S)-[5-溴-2-(4-己基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-己氧基-联苯-4-基)-丙酸	720
324	(2S)-[5-溴-2-(4-氟-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	654
325	(2S)-{5-溴-2-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	642
326	(2S)-[5-溴-2-(2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	656
327	(2S)-[5-溴-2-(环丙烷羰基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	600
328	(2S)-[5-溴-2-(环丁烷羰基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	614
329	(2S)-[5-溴-2-(环戊烷羰基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	628
330	(2S)-[5-溴-2-(2-丙基-戊酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	658
331	(2S)-[5-溴-2-(2-苯氧基-丙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	680
332	(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(3'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	727
333	(2S)-[5-溴-2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	726
334	(2S)-{2-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-溴-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	694

实施例	名称	LC/MS(m/z)
335	(2S)-(5-溴-2-{[1-(4-氯-苯基)-环丙烷羰基]-氨基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	710
336	(2S)-(5-溴-2-{[1-(2,4-二氯-苯基)-环丙烷羰基]-氨基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	744
337	(2S)-{5-溴-2-[(2,2-二氯-1-甲基-环丙烷羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	682
338	(2S)-(5-氯-2-[(6-氯-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	626
339	(2S)-(5-氯-2-{[1-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌啶-4-羰基]-氨基}-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	744
340	(2S)-{5-溴-2-[(1-苯基-环丙烷羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	676
341	(2S)-{5-溴-2-[(2-苯基-环丙烷羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	676
342	(2S)-[5-氯-2-(2-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683
343	3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	741
344	(2S)-{5-氯-2-[(6-苯氧基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	684
345	(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-环戊氧基-联苯-4-基)-丙酸	675
346	(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	765

实施例	名称	LC/MS(m/z)
347	3-[2'-(4-叔丁基-苄氧基)-联苯-4-基]-(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	753
348	(2S)-[5-氯-2-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	675
349	(2S)-{5-氯-2-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)-苯甲酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	698
350	(2S)-(5-氯-2-[[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基]-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	759
351	(2S)-(5-氯-2-[[1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基]-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	733
352	(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	664
353	(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-[2'-(4-戊基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	796
354	(2S)-{2-[(苯并呋喃-2-羰基)-氨基]-5-溴-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	676
355	(2S)-{2-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-氨基]-5-溴-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	692
356	(2S)-{5-溴-2-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	726

实施例 357

(2S)-{2-[(3,5-双三氟甲基-苯甲酰基)-戊基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

5

按通用过程 A 中所述, 在氨基酸合成的通用部分里制备得到的 (2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(192mg, 0.5mmol)与 5-溴邻

氨基苯甲酸(90mg, 0.5mmol)反应。按常规还原性氨基化过程 E 所述, 将所得的粗化合物用戊醛(86mg, 1.0mmol)烷基化。按通用过程 F 中所述, 使纯化的化合物与 3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯(210mg, 0.75mmol)反应。所得化合物按照通用过程 C 水解, 得到标题产物(200mg, 50%), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.86 (t, 3H), 3.71 2.91 (m, 8H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.85 (broad, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 8H), 7.59-7.35 (m, 4H), 8.11-7.91 (m, 2H), 8.52 (s, 1H)
LC/MS (m/z): 797($M+1$)⁺.

实施例 358

(2S)-{2-[(联苯-4-羰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸

向实施例 279 制备的结合在树脂上的 L-联苯基丙氨酸(1.2mmol) 中加入 2-氨基-5-氯苯甲酸(3.0mmol)、HOBt(30mmol)、DIC(30mmol) 和 DMAP(0.03mmol)的 DMF(30mL)溶液, 并将混合物振摇过夜。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 $3 \times 150\text{mL}$)。

将上述合成的结合在树脂上的(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-联苯-4-基-丙酸(0.12mmol)悬浮在 DCE(5mL)中, 向其中加入 4-甲基苯甲醛(0.6mmol)、乙酸(0.6mmol)和氰基硼氢化钠(1.2mmol), 并将混合物振摇过夜。反应结束后, 将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 $3 \times 5\text{mL}$)。

向结合在树脂上的 3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(4-甲基-苄氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸(0.12mmol) 中加入联苯-4-碳酰氯(0.3mmol)和吡啶(0.3mmol)的溶液, 然后将混合物搅拌 24 小时。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 $3 \times 5\text{mL}$)。

用 20%TFA 的 DCM(2mL)溶液将结合在树脂上的 2S-{2-[(联苯-4-羰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸处理 1 小时。收集滤液并蒸发, 得到 10mg 标题化合物, 纯度为 95%。
LC/MS(m/z):679(m+1)⁺。

5

按照与上述方法相似的方法合成了下列实施例。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
359	3-联苯-4-基-(2S){5-氯-2-[(3,5-二氯-苯甲酰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	671
360	(2S)-{2-[(联苯-4-羰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	693
361	3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	685
362	(2S)-{2-[(联苯-4-羰基)-联苯-4-基-甲基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	741
363	3-联苯-4-基-(2S)-{2-[联苯-4-基-甲基-(2,4-二氯-苯甲酰基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸	733
364	(2S)-{2-[(联苯-4-羰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	707
365	(2S)-{2-[(联苯-4-羰基)-(4-异丙氧基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	723
366	(2S)-{5-溴-2-[(2-甲基-丁基)-(4-苯氧基-苯甲酰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	798

实施例 367

10

(2S)-[5-氯-2-(5-二丁基氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

将 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸 (0.05g, 0.1mmol)[按通用过程 A 由(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸盐与 2-氨基-5-氯苯甲酸反应制得]的 CH_2Cl_2 溶液用 bansyl 氯(0.035g, 0.1mmol)按照通用过程 F 进行处理。将产物用闪蒸色谱法在二氧化硅凝胶上用乙酸乙酯/己烷纯化, 得到产物(0.06g, 74.0%收率), 为浅黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 0.8 (t, 6H), 1.14-1.28 (m, 4H), 1.34-1.44 (m, 4H), 2.98-3.11 (m, 5H), 3.16 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.93-7.20 (m, 4H), 7.16-7.32 (m, 7H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 2H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).
LC/MS (m/z): 818.3 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 368

(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 F, 将 2-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.06g, 0.11mmol)[按照通用过程 A, 由(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸盐和 2-氨基-5-溴苯甲酸反应制得]的 CH_2Cl_2 溶液用 4-叔丁基苯磺酰氯(0.025g, 0.11mmol)进行处理。将产物用闪蒸色谱法在二氧化硅凝胶上用乙酸乙酯/己烷纯化, 得到产物(0.065g, 79.6%收率), 为白色固体。

按照通用过程 C, 将 2-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸甲酯(0.04g, 0.054mmol)用 LiOH(2 当量, 1N 水溶液)进行处理, 得到 0.034g(87.0%)2-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.2 (s, 9H) 3.04 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 6H), 7.42-7.49 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 9.29 (d, 1H), 11.38 (s, 1H), 13.06 (s, 1H)
LC/MS (m/z): 727.1 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 369

(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

5 向(L)-4-溴苯基丙氨酸(8.55, 35.0mmol)、2-苯氧基苯基硼酸(10.00g, 46.73mmol)和四-三苯膦钯(4.0g, 10%mmol)的混合物中加入DME(140mL)和2N Na₂CO₃水溶液(70mL, 140mmol)。将所得混合物在90℃的N₂中加热20小时。当反应溶液变热时,除去水层,浓缩顶部有机层。将剩余物用HCl中和,并用二乙醚洗涤,然后溶于甲醇中,
10 过滤除去不溶的固体物。用HCl/醚将甲醇滤液回流6小时。除去溶剂后,用醚洗涤固体,得到(2S)-氨基-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(11.0g, 28.65mmol, 82%收率)的盐酸盐形式。

按通用过程A中所述,使(2S)-氨基-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲
15 酯(192mg, 0.5mmol)与5-溴邻氨基苯甲酸(110mg, 0.5mmol)反应。按通用过程F中所述,用4-叔丁基苯磺酰氯(175mg, 0.75mmol)将所得粗化合物磺酰化。按照通用过程C将所得化合物水解,得到标题产物(219mg, 60%),为白色固体。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.25 (s, 9H), 3.25 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.05-7.03 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 7.21 (d, 2H),
20 7.45-7.33 (m, 6H), 7.54-7.49 (m, 5H), 7.60 (d, 2H), 10.61 (s, 1H)
LC/MS (m/z): 727(M+1)⁺.

实施例 370

25 3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-二氯-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸

向实施例279中制得的结合在树脂上的L-二苯基丙氨酸(1.2mmol)中加入2-氨基-5-碘苯甲酸(3.0mmol)、HOBt(30mmol)、DIC(30mmol)和DMAP(0.03mmol)的DMF(30mL)溶液,并将混合物振摇过夜。将反
30 应混合物排水,并用DMF、甲醇和DCM洗涤(每种溶剂3×150mL)。

向结合在树脂上的(2S)-(2-氨基-5-碘-苯甲酰氨基)-3-联苯-4-基-丙酸(0.12mmol)中加入 3,4-二氯苯磺酰氯(0.3mmol)和吡啶(0.3mmol)的 5mL DCM 溶液, 并将混合物搅拌 24 小时。将反应混合物排水并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 3×5mL)。

用 20%TFA 的 DCM(2mL)溶液将结合在树脂上的 3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,4-二氯-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸处理 1 小时。收集滤液并蒸发, 得到 10mg 标题化合物, 纯度为 95%。LC/MS(m/z):695(M+1)⁺。

实施例 371

(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸

向实施例 358 制备的结合在树脂上的 3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(4-甲基-苄氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸(0.12mmol)中加入联苯-4-磺酰氯(0.3mmol)和吡啶(0.3mmol)的溶液, 并将混合物搅拌 72 小时。将反应混合物排水, 并用 DMF、甲醇和 DCM 洗涤(每种溶剂 3×5mL)。

用 20%TFA 的 DCM(2mL)溶液将结合在树脂上的(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸处理 1 小时。收集滤液并蒸发, 得到 10mg 标题化合物, 纯度为 95%。LC/MS(m/z):715(m+1)⁺。

按照与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
372	(2S)-[2-(联苯-4-磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	611
373	3-联苯-4-基-(2S)[2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸	683
374	3-联苯-4-基-(2S){[4-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸	685
375	3-联苯-4-基-(2S)[5-碘-2-(2,4,5-三氯-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	729
376	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(2,5-二氯-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸	695
377	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(2,4-二氟-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸	663
378	3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(4-丙基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	
379	3-联苯-4-基-(2S)-(5-碘-2-五甲基苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	697
380	3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	
381	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-溴-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸	706
382	3-联苯-4-基-(2S)-[5-碘-2-(萘-2-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	677
383	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	636
384	2-[5-乙酰氨基-(2S)-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	614
385	3-联苯-4-基-(2R)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	650

实施例	名称	LC/MS(m/z)
386	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	665
387	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-乙烯基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	606
388	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(3,4-二氯-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	648
389	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-硝基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	625
390	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2-苯基-乙烯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	608
391	3-联苯-4-基-(2S)-{5-溴-2-[5-(5-三氟甲基-异恶唑-3-基)-噻吩-2-磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	721
392	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	659
393	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(3,4-二甲氧基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	640
394	(2S)-[2-(4-乙酰氨基-苯磺酰氨基)-5-溴-苯磺酰氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	637
395	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-异丙基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	622
396	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2,5-二氯-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	648
397	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(2-三氟甲氧基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	664
398	(2S)-[5-溴-2-(5-二丁氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	849

实施例	名称	LC/MS(m/z)
399	(2S)-[5-氯-2-(5-二丁氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	804
400	(2S)-[5-氯-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	734
401	(2S)-[5-溴-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	780
402	(2S)-[5-氯-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	720
403	(2S)-[5-溴-2-(5-二甲基氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	765
404	(2S)-[5-溴-2-(5-二丁氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	849
405	(2S)-(2-苯磺酰氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	641
406	(2S)-(2-苯磺酰氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	627
407	(2S)-[5-氯-2-(萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	691
408	(2S)-[5-氯-2-(萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	677
409	(2S)-[5-氯-2-(萘-2-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	691
410	(2S)-[5-氯-2-(萘-2-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	677
411	(2S)-[2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	697
412	(2S)-[2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683

实施例	名称	LC/MS(m/z)
413	(2S)-[2-(联苯-4-磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	717
414	(2S)-[2-(联苯-4-磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	703
415	(2S)-[5-氯-2-(喹啉-8-磺酰氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	692
416	(2S)-[5-氯-2-(喹啉-8-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	678
417	(2S)-[5-氯-2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	679
418	(2S)-[5-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
419	(2S)-[5-氯-2-(6-苯氧基-吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	720
420	(2S)-[5-氯-2-(4-吡唑-1-基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	693
421	(2S)-[5-氯-2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	693
422	(2S)-{5-氯-2-[3-(5-甲基-[1,3,4]恶二唑-2-基)-苯磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	723
423	(2S)-[5-氯-2-(6-苯氧基-吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	734
424	(2S)-[5-氯-2-(4-吡唑-1-基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	707

实施例	名称	LC/MS(m/z)
425	(2S)-[5-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	645
426	(2S)-[5-氯-2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	660
427	(2S)-[5-氯-2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	727
428	(2S)-[5-氯-2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	713
429	(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-噻吩-2-磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	771
430	(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-噻吩-2-磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	757
431	(2S)-{5-氯-2-[4-(5-甲基-[1,3,4]恶二唑-2-基)-苯磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	709
432	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(2,5-二氯-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	709
433	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-溴-苯磺酰氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	720
434	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	671
435	(2S)-[5-氯-2-(4-恶唑-5-基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	708
436	(2S)-[5-氯-2-(4-恶唑-5-基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	694

实施例	名称	LC/MS(m/z)
437	(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	733
438	(2S)-5-氯-2-(4-苯氧基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	719
439	(2S)-[5-氯-2-(3-硝基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	672
440	(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	777
441	(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	763
442	(2S)-[2-(3-氨基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	656
443	(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	795
444	(2S)-{5-氯-2-[5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	781
445	3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(5-二丁氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯	726
446	3-联苯-4-基-(2S)-[5-氯-2-(5-二丁氨基-萘-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	712
447	(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	742
448	(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	742
449	3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[萘-1-基-甲基-(4-硝基-苯磺酰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	720

实施例	名称	LC/MS(m/z)
450	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	721
451	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	729
452	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-联苯-4-基-甲基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	777
453	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-萘-1-基-甲基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	751
454	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	753
455	3-联苯-4-基-(2S)-{2-[联苯-4-基-甲基-(2,4-二氯-苯磺酰基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸	769
456	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-乙基-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	639
457	(2S)-{2-[(联苯-4-磺酰基)-乙基-氨基]-5-碘-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	731

实施例 458

2-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

5 按照通用过程 A，使 2-氨基-5-氯苯甲酸(0.58g，3.37mmol)的 DMF(7.0mL)溶液与(L)-4-溴苯基丙氨酸甲酯盐酸盐(1.00g，3.37mmol)、 HBTU(1.20g，3.37mmol)和 DIEA(1.80mL，10.13mmol)反应。粗产物用 闪蒸色谱法在二氧化硅凝胶上先用 DCM(+50%己烷)再用 DCM 纯化， 得到 0.890g(64%)2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯， 10 为白色固体。

按照通用过程 D，使 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(0.600g，1.45mmol)的 DME(10.0mL)溶液与 4-三氟甲基苯基硼

酸(0.55g, 2.91mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.70g, 0.14mmol)和 Na₂CO₃(2.0N, 3.50mL, 3.64mmol)反应,形成 0.850g 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯, 为棕色油。

5 按照通用过程 E, 使 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(0.830g, 1.74mmol)的 DCE(15mL)溶液与 1-萘甲醛(0.244g, 3.50mmol)、三乙氧基硼氢化钠(0.553g, 2.61mmol)和乙酸/DCM(1.0M, 2.0mL)反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 DCM(+35% 己烷)纯化, 得到 0.580g(54%)2-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯, 为无色油。按照通用过程 J, 10 用 LiOH(0.123g, 2.92mmol)处理该酯, 得到 0.405g(92%)标题化合物 2-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸, 为白色固体。

LCMS 603 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8.62 [d, 1 H], 8.10 [m, 1 H], 8.03 [m, 1 H], 7.92 [m, 1 H], 7.81 [m, 2 H], 7.72 [m, 2 H], 7.59 [m, 3 H], 7.50 [m, 2 H], 7.38 [m, 3 H], 7.23 [dd, 1 H], 6.67 [d, 1 H], 4.47 [m, 1 H], 3.25 [dd, 1 H], 3.16 [s, 2 H], 3.07 [m, 1 H].

实施例 459

20 (2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 A, 用 2-氨基-5-氯-苯甲酸(1.751g, 98%, 10mmol)、(S)-2-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐(2.95g, 10mmol)、HBTU(4.55g, 12 mmol)和 DIEA(6.33mL, 99%, 36mmol)的 DMF(60mL) 25 溶液制备(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-联苯-4-基-丙酸甲酯。用闪蒸色谱法(乙酸乙酯/己烷为 1:3、1:2、1:1.5)纯化, 得到固体(3.48g, 8.45mmol, 85%收率)。

按照通用过程 D, 用(S)-2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)- 30 丙酸甲酯(1.803g, 4.38mmol)、4-环己基-苯基硼酸(1.61g, 98%,

7.88mmol)、四-三苯膦钯(0.462g, 0.4mmol)和含水 Na_2CO_3 (2.0N, 16mL, 32mmol)的 DME(32mL)溶液制备(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸甲酯化合物。将混合物在 80℃加热 14 小时。以闪蒸色谱法(乙酸乙酯/己烷为 1:3、1:2)纯化, 得到产物(2.01g, 4.09mmol, 93%收率), 为红色固体。

用(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(123mg, 0.25mmol)、3-(4-叔丁基-苯氧基)-苯甲醛(130mg, 98%, 0.5mmol)、乙酸(0.7mmol)、三乙氧基硼氢化钠(131mg, 97%, 0.6mmol)和 DCE(2.5mL)进行还原性氨基化反应。将混合物搅拌 7 小时。以闪蒸色谱法(乙酸乙酯/己烷为 1:9)纯化, 得到标题化合物(139mg, 0.19mmol, 76%收率), 为无色油。

按照通用过程 C, 用(S)-2-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(135mg, 0.19mmol)、 $\text{LiOH}_{(\text{含水})}$ (2.0N, 0.22mL, 0.44mmol)、THF(4mL)和 MeOH(1mL)制备标题化合物。将混合物在 0℃下搅拌 12 小时。得到产物(115mg, 0.16mmol, 84%收率), 为乳白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 12.82 (s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.06(t, 1H), 7.62(d, 1H), 6.75-7.54(m, 17H), 6.54(d, 1H), 4.59(ddd, 1H), 4.33(d, 2H), 3.08-3.31(m, 3H), 1.33-1.79(m, 10H), 1.24(s, 9H); LC-MS m/z : 715 ($\text{M}+1$) $^+$.

实施例 460

(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 E 中所述, 用 1-萘甲醛(1.56g, 10.0mmol)和三乙氧基硼氢化钠(4.23g, 20.0mmol)的 1,2-二氢乙烷溶液处理 2-氨基-5-氯-苯甲酸甲酯(1.85g, 10.0mmol), 得到 5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯(2.54g, 78%)。按照通用过程 C, 用 LiOH (2 当量, 1N 水溶液)处

理该甲酯(2.0g, 6.13mmol), 得到 5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酸(1.64g, 86.0%)。

按照通用过程 A, 用(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
5 盐酸盐(0.123g, 0.32mmol)处理 5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酸(0.1g, 0.32mmol), 得到 2-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(155g, 75.6%)。按照通用过程 C, 用 LiOH(2 当量, 1N 水溶液)处理该甲酯(0.15g, 0.23mmol), 得到 2-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.13g, 90.0%), 为白色固体。

10 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 3.36 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 5.10 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.26(d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.50-7.90(m, 14H), 7.96(d, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 1H), 8.32-8.48 (m, 2H), 9.07(d, 1H), 13.10 (s, 1H). LC/MS (m/z): 627.2 (M+1) $^+$.

15 实施例 461

(2S)-{5-氯-2-[(萘-2-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-哌啶-1-基-甲基-联苯-4-基)-丙酸

按照实施例 282 的过程制备(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(0.400g, 0.972mmol), 然后按照通用过程 E 用萘-2-
20 甲醛(0.227g, 1.45mmol)和三乙氧基硼氢化钠(0.515g, 2.43mmol)将该产物还原氨基化, 生成 3-(4-溴-苯基)-2-{5-氯-2-[(萘-2-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(0.428g, 80%)。

按照通用过程 D, 将上述化合物(0.360g, 0.653mmol)与 2-(甲酰苯基)硼酸(0.195g, 1.306mmol)和 Pd(PPh₃)₄(0.075g, 0.0653mmol)以及 2N Na₂CO₃(2.0mL, 1.956mmol)进行 Suzuki 偶合, 生成(2S)-{5-氯-2-[(萘-2-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-甲酰-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.244g, 65%)。

5 然后制备标题化合物：通过按照通用过程 E 在(2S)-{5-氯-2-[(萘-2-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-甲酰-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.100g, 0.173mmol)和哌啶(0.0345g, 0.347mmol)上进行还原性氨基化，得到(2S)-{5-氯-2-[(萘-2-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-哌啶-4-基-甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯，将该酯进一步按照通用过程 C 水解，得到标题化合物(0.56g, 50%)。LC/MS(m/z):632(M+1)⁺。

按照与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
462	2S-[5-氯-2-(2-甲基-丁氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	557
463	3-联苯-4-基-2S-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	535
464	3-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	591
465	(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-甲烷碘酰基-联苯-4-基)-丙酸	613
466	(2S)-(5-氯-2-己氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	547
467	(2S)-(5-氯-2-己氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸	522
468	(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸	584
469	(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(4'-二甲基氨基-联苯-4-基)-丙酸	676
470	(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	627
471	(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸	623
472	(2S)-(5-氯-2-庚氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	585
473	(2S)-(5-氯-2-庚氨基-苯甲酰氨基)-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸	575
474	(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-环己基-联苯-4-基)-丙酸	617

实施例	名称	LC/MS(m/z)
475	(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-戊基-联苯-4-基)-丙酸	605
476	(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-碘-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	725
477	3-(4'-氨基-联苯-4-基)-2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	550
478	3-联苯-4-基-2S-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(3,4-二氯-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	667
479	3-联苯-4-基-2S-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	651
480	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	667
481	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(2,3,4-三氯-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	701
482	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-4-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	541
483	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(4-氯-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	633
484	3-联苯-4-基-2S-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(4-氯-3-氟-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	651
485	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-(3,4-二甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-丙酸	659
486	3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	641
487	3-(3'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	641
488	(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	603

实施例	名称	LC/MS(m/z)
489	(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	725
490	(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	633
491	(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	678
492	(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-戊氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	616
493	3-联苯-4-基-(2S)-{5-氯-2-[(哌啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-丙酸	492
494	3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{2-[3-(叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸	739
495	3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-[2-(4-叔丁基-苄氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	647
496	(2S)-[5-氯-2-(3-苯氧基-苄氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	669
497	(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苄氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	713
498	(2S)-[5-氯-2-(4-苯氧基-苄氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	669
499	(2S)-[2-(4-苄氧基-苄氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683
500	3-联苯-4-基-(2S)-[5-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-2-(2-甲基-丁氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	625
501	(2S)-[3,5-二氯-2-(2-甲基-丁氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	591

实施例	名称	LC/MS(m/z)
502	(2S)-[5-溴-2-(环己基甲基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	628
503	(2S)-(5-氯-2-戊氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	557
504	(2S)-{2-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-苄氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸	649
505	(2S)-(5-氯-2-己-2,4-二烯氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	567
506	(2S)-[5-氯-2-(3-苯基-丙氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	605
507	(2S)-(5-氯-2-辛氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	599
508	(2S)-(5-氯-2-己氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	571
509	(2S)-[5-氯-2-(2,2-二甲基-丙氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	557
510	(2S)-[5-氯-2-(2-甲基-戊-2-烯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	569
511	(2S)-(5-氯-2-乙氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	515

实施例 512

(2S)-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

按通用过程 A 中所述, 从(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.5g, 1.5 mmol)、5-氯-2-氨基-苯甲酸(0.28g, 1.65mmol)中制备
 5 (2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.6g, 80%)。

按通用过程 E 中所述, 使(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.5g, 1.0mmol)与乙醛(0.175g, 3.0mmol)、氰基硼氢化钠(10mL 1.0M 溶液于 THF 中, 10mmol)在 DCM(50mL)中反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 DCM 为洗脱剂纯化, 得到酯, 按通用过程 I 将该酯水解, 得到标题化合物 0.4g(总量的 69%)。

LCMS: 543

(M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) [t, 6H], 2.88 [q, 4 H], 3.45 [m, 1H], 3.58 [m, 1 H], 5.12 [m, 1H], 7.17-7.7 [m, 16 H], 8.48 [d, 1 H], 11.57 [s, 1 H].

10 实施例 513

2-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

按通用过程 D, 使(L)-4-溴苯基丙氨酸(7.0g, 28.6mmol)的 DME(100mL)溶液与 3-羟基苯基硼酸(5.14g, 37.2mmol)、四-三苯膦钯(3.3g, 2.8mmol)、和 Na₂CO₃(2.0N, 43.0mL, 86mmol)反应。除去溶剂后, 用醚和 DCM 洗涤固体, 得到 2-氨基-3-(3'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯的盐酸盐形式(8.20g, 31.9mmol, 93%收率)。

按通用过程 A, 使 2-氨基-5-氯-苯甲酸(1.95g, 11.38mmol)的 DMF(10.0mL)溶液与 2-氨基-3-(3'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(3.50g, 11.38mmol)、HBTU(3.98g, 10.50mmol)、和 DIEA(6.08mL, 34.15mmol)反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 DCM(+15%己烷)并增加梯度至 DCM、直到最后以 DCM(+0.25%甲醇)纯化, 得到 1.75g(36%)2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(3'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯, 为白色固体。LC/MS:425(M+1)⁺。

按通用过程 E, 使 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(3'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.850g, 2.00mmol)与乙醛(0.350g, 6.01mmol)、三乙氧基硼氢化钠(0.850g, 4.00mmol)、和乙酸/DCM(1.0M, 3.00mL)反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 DCM(+15%己烷)并增加梯度

至 DCM、直到最后用 DCM(+0.25%甲醇)纯化, 得到 0.540g(56%)的酚酯。

按通用过程 G, 使该酚酯(0.240g, 0.49mmol)的 DCM(5.0mL)溶液
5 与乙酸铜(0.100g, 0.54mmol)、和 4-三氟甲基苯基硼酸(0.236g,
1.24mmol)、和三乙胺(0.350mL)反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化
硅凝胶上用 DCM(+5%己烷)纯化, 得到 0.133g(43%)的 2-(5-氯-2-二乙
氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸甲酯。按
通用过程 J 使该酯(0.110g, 0.17mmol)与 LiOH(0.030g, 0.70mmol)反应,
10 得到 0.095g(89%)2-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-
苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸, 为白色固体。

LCMS: 612 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 11.56 [s,
1 H], 8.28 [d, 1 H], 7.59 [d, 2 H], 7.42 [dd, 1 H], 7.35 [dd, 1 H], 7.28 [m, 4 H], 7.19 [t, 1 H],
7.15 [d, 1 H], 7.09 [d, 1 H], 7.02 [dd, 1 H], 7.00 [dd, 1 H], 5.05 [m, 1 H], 3.32 [m, 2 H], 2.79 [q,
15 4 H], 0.69 [t, 6 H].

实施例 514

向 5-氯-2-氟-苄腈(0.700g, 4.499mmol)的无水 DMF(8.0mL)溶液
中加入 3,5-二甲基哌啶(0.713g, 6.299mmol)和碳酸铯(4.30g, 13.497mmol)。
20 将反应混合物在 80°C 加热 2 小时。冷却至室温后, 加入水和乙酸乙酯。
分离有机层, 将水层用乙酸乙酯萃取两次。向组合有机层中加入醚,
并用水和盐水洗涤有机层, 干燥(Na₂SO₄), 并减压浓缩, 得到 1.15g(96%)
固体状的 5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苄腈。LC/MS: 249(M+1)⁺。该
化合物纯度大于 98%, 因此可以直接用于下一步骤。

25 向 5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苄腈(1.05g, 4.220mmol)的二甘
醇一甲醚(2.50mL)溶液中加入 KOH(0.947g, 16.883mmol)和水
(0.750ml)。将反应物加热到 130-135°C 过夜。冷却至室温后, 加入水和
乙酸乙酯。除去有机层, 将水层酸化至 pH6-7。然后用乙酸乙酯将水层
30 萃取三次。组合的有机层用水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩, 得

到所需要的 5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苯甲酸(0.850g, 75%), 为乳白色固体。LC/MS:268(M+1)⁺。

按通用过程 A, 使 5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苯甲酸(0.250g, 0.933mmol)的 DMF(4.0mL)溶液与(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯盐酸盐(0.360g, 0.933mmol)、HBTU(0.355g, 0.933mmol)、和 DIEA(0.500mL, 2.0mmol)反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 DCM(+20%己烷)纯化, 得到 0.435g(62%)的 2-[5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。按通用过程 I 使该酯(0.200g, 0.334mmol)的 THF(4.0mL)溶液与 LiOH(0.050g, 1.172mmol)反应, 得到 0.182g(93%)2-[5-氯-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸, 为白色固体。

LCMS: 584 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 11.20 [d, 1 H], 8.21 [d, 1H], 7.45 [m, 2 H], 7.39[m, 2 H], 7.23 [m, 8 H], 7.02 [m, 2 H], 6.86 [m, 2 H], 4.90 [m, 1 H], 3.38 [dd, 5.60 Hz, 1 H], 3.26 [dd, 1 H], 2.80 [m, 2 H], 2.16 [t, 1 H], 2.04 [t, 1 H], 1.70 [m, 2 H], 1.43 [m, 1 H], 0.76 [m, 6 H], 0.58 [m, 1 H].

按照与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
515	3-联苯-4-基-(2S)-{2-[二-(4-苄氧基-苄基)-氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-丙酸	787
516	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(二-萘-1-基-甲基-氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	675
517	3-联苯-4-基-(2S)-[2-(二-联苯-4-基-甲基-氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-丙酸	727
518	(2S)-(5-溴-2-二丁氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	644
519	(2S)-(5-溴-2-二己氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	700
520	(2S)-(5-氯-2-二戊氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	627
521	(2S)-(5-氯-2-哌啶-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	555
522	(2S)-(5-溴-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	588
523	(2S)-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(3-氯-4-氟-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	595
524	(2S)-(5-溴-2-哌啶-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	600
525	(2S)-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	573
526	(2S)-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	627
527	3-[3'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基]-(2S)-(5-氯-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-丙酸	599

实施例	名称	LC/MS(m/z)
528	(2S)-(5-溴-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	656
529	(2S)-(5-溴-2-二乙氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(3-氟-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	606
530	(2S)-(5-溴-2-吡啶-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	586
531	(2S)-[5-氯-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	570
532	(2S)-[5-氯-2-(4-苯基-哌嗪-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	632
533	(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	603
534	(2S)-(5-氯-2-吗啉-4-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	557
535	(2S)-(2-Azepan-1-基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	569
536	(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	623

实施例 537

(2S)-[5-氯-2-(4-甲基硫烷基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

5 按通用过程 G，使(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.154g, 0.307mmol)(按通用过程 A 由(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯和 2-氨基-5-氯苯甲酸反应制得)的溶液与 4-(甲硫基)-苯基硼酸(0.130g, 0.768mmol)、乙酸铜(0.084g, 0.460mmol)、和三乙胺(0.215mL, 1.535mmol)反应。粗产物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 DCM(+25%己烷)纯化，得到 0.075g(39%)2-[5-氯-2-(4-甲基硫烷基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯，为无

10

色油。按照通用过程 I 将该酯用 LiOH(0.019g, 0.441mmol)进行处理, 得到 0.049g(92%)2-[5-氯-2-(4-甲基硫烷基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸。

LCMS: 610

5 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 8.94 [bs, 1H], 7.49 [d, 2 H], 7.47 [d, 1 H], 7.22 [m, 10 H], 7.06 [d, 2 H], 6.99 [d, 2 H], 6.88 [d, 2 H], 6.50 [d, 1 H], 4.99 [m, 1 H], 3.30 [m, 2 H], 2.45 [s, 3 H].

实施例 538

10 2S-[5-氯-2-(3-氯-4-氟-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用过程 G 中所述, 使上述制备的(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.154g, 0.307mmol)与 3-氯-4-氟-苯基硼酸(0.13g, 0.77mmol)、乙酸铜(0.084g, 0.460mmol)、和三乙胺(0.215mL, 1.535mmol)反应。粗产物用柱色谱法以 DCM 为洗脱液纯化, 然后按通用过程 I 中所述水解, 得到标题化合物(20mg, 10%), 为浅黄色固体。

LCMS:

15 615(M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 3.12 [m, 1H], 3.39 [m, 1H], 4.84 [m, 1H], 6.61 [m, 1H], 6.79-7.58 [m, 19H], 8.88 [s, 1H].

20

用与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
539	(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	676
540	(2S)-(5-溴-2-苯氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	608
541	(2S)-(5-氯-2-苯氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	563
542	(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
543	(2S)-[5-氯-2-(3,5-二甲基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	591
544	(2S)-[5-氯-2-(3-三氟甲基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
545	(2S)-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	593
546	(2S)-[2-(4-叔丁基-苯氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	619
547	(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氟-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	599
548	(2S)-[5-氯-2-(4-氟-3-甲基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	595
549	(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氯-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
550	(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲氧基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	647
551	(2S)-[5-氯-2-(4-甲磺酰基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	641

实施例	名称	LC/MS(m/z)
552	(2S)-[2-(4-苄氧基-苯氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	669
553	(2S)-[5-氯-2-(萘-1-基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	613
554	(2S)-[5-氯-2-(萘-2-基-氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	613
555	(2S)-[2-(3,5-双三氟甲基-苯氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	699
556	(2S)-[5-氯-2-(4-环己基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	645
557	(2S)-[2-(联苯-4-基-氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	639
558	(2S)-[2-(3-丁氧基-苯氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	635
559	(2S)-[5-氯-2-(4-乙氧基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	607
560	(2S)-[5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	611
561	(2S)-[5-氯-2-(4-氯-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	597
562	(2S)-[5-氯-2-(3-氯-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	597
563	(2S)-[5-氯-2-(2,4-二氯-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
564	(2S)-[2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(dioxol)-5-基-氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	607
565	(2S)-[5-氯-2-(4-氰基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	588

实施例	名称	LC/MS(m/z)
566	(2S)-[5-氯-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	607
567	(2S)-[5-氯-2-(3-异丙基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	605
568	(2S)-[5-氯-2-(4-硝基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	608
569	(2S)-[5-氯-2-(4-甲基-3-硝基-苯氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	622

实施例 570

(2S)-{[(2-联苯-4-基-甲氧基-羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向 2-联苯-4-基-(1S)-(甲氧基羰基)乙基氯化铵(1.337g, 4.58mmol)和(2S)-甲酰基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 当量., 913mg, 4.58mmol)在 25mL 甲醇和 25mL THF 的混合物的溶液中加入冰乙酸(1.5 当量, 0.40mL, 6.87mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌 10 分钟。向其中加入小部分的 1.0 N NaCNBH₃在 THF(1.5 当量., 6.87mL, 6.87mmol)中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 用水和 DCM 溶解剩余物, 并分层。将有机部分用 Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物用闪蒸柱色谱法(2:1 EtOAc; 己烷, EtOAc)纯化, 得到(2S)-[(2-联苯-4-基-(1S)-1-甲氧基羰基-乙氨基)-甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.440g, 72%), 为澄清的无色油。

随后, 将该产物的一部分(584mg, 1.33mmol)溶于 13 mL 干 CH₂Cl₂中, 在 0℃下, 在三乙胺(3.0 当量., 3.99mmol, 0.56mL)存在的情况下, 使其与 4'-三氟甲基-联苯-4-羰酰氯(1.2 当量, 455mg, 1.60mmol)(通过将 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸在亚硫酸二氯的纯溶液中加热回流, 随后在真空中除去多余的试剂和挥发物合成而得)在干 CH₂Cl₂(13 mL)中进行

浓缩。将反应物在该温度下搅拌，并可以逐渐升温至环境温度，直到通过 TLC 显示反应已完成。除去溶剂，粗剩余物用闪蒸柱色谱法(1:1 EtOAc:己烷)纯化，得到标题化合物，(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg, 76%)，为白色固体。LC/MS:687(M+1)⁺。

实施例 571

(2S)-2-{[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯

向一个干烧瓶中加入 2-(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(333mg, 0.485mmol)(其制备见实施例 570)，然后将烧瓶盖上瓶塞并用干 N₂ 吹扫。然后向烧瓶中加入 5mL 4N HCl/二恶烷，并在室温下搅拌约 1 小时。除去溶剂，用醚漂洗粗产物，并真空干燥，得到 302mg(100%)所需产物(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷磺氯，该产物不需进一步纯化就可以使用。

将盐酸胺(40mg, 64 微摩尔)溶于无水乙腈(2mL)中，并向其中加入 2-氯磺酰基-苯甲酸甲酯(3.0 当量, 50mg, 0.193mmol)、吡啶(0.2mL)和 DMAP(0.1 当量, 0.8mg, 6.4 微摩尔)，按通用过程 F 中所述进行反应。粗产物用闪蒸柱色谱法纯化，得到 40mg(79%)标题化合物 2-(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯。LC/MS:785(M+1)⁺。

实施例 572

3-联苯-4-基-(2S)-[(2R)-1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-2-甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

标题化合物的合成通过中间体(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2R)-吡咯烷磺氯，与

实施例 570 中(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2S)-吡咯烷𬝰氯合成时的中间体的所有方面均相似，在所有方面除了在吡咯烷环的 2 位上的立体化学取向。因而，该中间体的合成按实施例 570 和 571 所述进行，除了在顺序的第一步用(2R)-甲酰基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替(2S)-甲酰基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

向(2S)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-(2R)-吡咯烷𬝰氯(15mg, 24 微摩尔)在干 CH_2Cl_2 的溶液中，在干 N_2 、 0°C 下加入 2-噻吩乙酰氯(3.0 当量, 72 μmol , 8.9 μL)，随后加入三乙胺(5.0 当量, 0.12mmol, 17 μL)并将混合物在 0°C 搅拌 1 小时，然后除去溶剂。剩余物用闪蒸柱色谱法(4:1 EtOAc:己烷)，生成纯化的酰胺，3-联苯-4-基-{2S}-[[1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-(2R)-基-甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(17mg, 100%)。将该酯按照通用过程 C 皂化。然后，将 3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-(2R)-基-甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(16mg, 23 μmol)溶于 1mL THF 和甲醇的 4:1 的混合物中，并冷却至 0°C ，加入 0.1mL 2N LiOH 水溶液。反应生成了标题化合物 3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-(2R)-基-甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸(14mg, 100%)。LC/MS:697(M+1)⁺。

实施例 573

(2S)-[[2-(2-乙酰氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯

将 2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基-氯化铵(1.833g, 6.28mmol)和(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0 当量, 1.00g, 6.28mmol)溶于 THF 和甲醇各为 25 mL 的混合物中，向该溶液中加入冰乙酸(2.0 当量, 0.72mL, 12.56mmol)，搅拌 10 分钟后，加入小部分的 NaCNBH_3 。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后在真空中除去挥发物。粗剩余物

用闪蒸柱色谱法(3:2 EtOAc:己烷)纯化, 得到所需仲胺, 3-联苯-4-基-(2S)-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基氨基)-丙酸甲酯(775mg, 31%)。

在三乙胺(3.0 当量, 0.84mL, 6.06mmol)存在的情况下, 使该仲胺
5 (803mg, 2.02mmol)与 4'-三氟甲基-联苯-4-羰酰氯(1.24 当量, 713mg, 2.50mmol)(其制备参见实施例 591)在 40mL 无水 CH₂Cl₂ 中在 0℃ 反应 1 小时, 然后使混合物升温至环境温度并搅拌过夜。在真空中除去挥发物, 剩余物用闪蒸柱色谱法(1:1EtOAc:己烷)纯化, 得到 3-联苯-4-基-(2S)-[(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(996mg, 76%)。将该化合物的一部分(395mg, 0.61mmol)置于干烧瓶中, 用隔膜封口, 并用干燥 N₂ 吹扫。向烧瓶中加入 10mL 4N HCl/二恶烷溶液, 并在室温下搅拌 1 小时, 此时 TLC 显示反应已经完成。除去挥发物, 用醚溶解剩余物, 并正己烷研磨。粗产物 2-[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-乙基-氯化铵(356mg, 100%)不经进一步的纯化就可以使用。
15

向 2-[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟-甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-乙基-氯化铵(40mg, 69μmol)和 2-乙酰-氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰氯(3.0 当量, 52.4mg, 0.21mmol)在 2mL 无水 CH₂Cl₂ 中 0℃ 下的混合物中加入吡啶(5.0 当量, 28μL, 0.34mmol)和 DMAP(0.1 当量, 0.8mg, 6.9μmol), 然后可将混合物逐渐升温至环境温度并搅拌过夜。除去溶剂, 剩余物用闪蒸柱色谱法(EtOAc)纯化, 得到标题化合物(2S)-[[2-(2-乙酰氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(42mg, 80%)。LC/MS:765(M+1)⁺。
20

25

用与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
574	(2S)-[(联苯-4-羰基)-(2-羟基-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	528
575	(2S)-[(联苯-4-羰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	554
576	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-异丙基-苄基)-(萘-2-羰基)-氨基]-丙酸	528
577	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-叔丁基-苯甲酰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-丙酸	534
578	3-联苯-4-基-(2S)-[(3,4-二氯-苯甲酰基)-(4-异丙基-苄基)-氨基]-丙酸	546
579	(2S)-[(联苯-4-羰基)-萘-1-基甲基-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	562
580	3-联苯-4-基-(2S)-[(萘-2-羰基)-萘-1-基-甲基-氨基]-丙酸	536
581	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-叔丁基-苯甲酰基)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸	542
582	3-联苯-4-基-(2S)-[(3,5-二氯-苯甲酰基)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸	554
583	3-联苯-4-基-(2S)-[(萘-1-羰基)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸	536
584	3-联苯-4-基-(2S)-[(3,4-二氯-苯甲酰基)-萘-1-基-甲基-氨基]-丙酸	554
585	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-甲基-苯甲酰基)-萘-1-基-甲基-氨基]-丙酸	500
586	3-联苯-4-基-(2S)-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-萘-1-基-甲基-氨基]-丙酸	554

实施例	名称	LC/MS(m/z)
587	3-联苯-4-基-(2S)-[萘-1-基-甲基-(4-硝基-苯甲酰基)-氨基]-丙酸	531
588	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-苯甲酰基)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸	520
589	(2S)-[(联苯-4-羰基)-(4-氯-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	546
590	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-苄基)-(3,5-二氯-苯甲酰基)-氨基]-丙酸	538
591	(2S)-[(联苯-4-羰基)-(5-叔丁基-2-羟基-苄基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	584
592	联苯-4-羧酸-(2S)-{[(联苯-4-羰基)-(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基)-氨基]-甲基}-4-叔丁基-苯酯	764
593	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-溴-苯甲酰基)-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-氨基]-丙酸	568
594	3-联苯-4-基-(2S)-[(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	649
595	(2S)-[(2-氨基-乙基)-(4-溴-苯甲酰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯	482
596	(2S)-[(2-氨基-乙基)-(4-溴-苯甲酰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	468
597	3-联苯-4-基-(2S)-[(4-氯-苄基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	614
598	(2S)-(2-[(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-1-乙基氨磺酰基)-苯甲酸	717
599	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(2-甲磺酰基-苯磺酰氨基)-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	751

实施例	名称	LC/MS(m/z)
600	(2S)-{[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	687
601	(2S)-{2-[(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-乙基氨磺酰基}-苯甲酸甲酯	745
602	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(2-甲磺酰基-苯磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	765
603	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(4-甲磺酰基-苯磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	765
604	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	805
605	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	805
606	(2S)-{[(2-联苯-4-基-1-羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	673
607	(2S)-{[(2-联苯-4-基-1-羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	673
608	(2S)-(2-{[(2-联苯-4-基-1-羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯	771
609	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	791

实施例	名称	LC/MS(m/z)
610	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	791
611	(2S)-(2-{{(2-联苯-4-基-1-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基}-甲基}-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯	785
612	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	805
613	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	805
614	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-噻吩-2-基-乙酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	711
615	(2S)-(2-{{(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基}-甲基}-吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸甲酯	771
616	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	791
617	3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环戊烷-羰基-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	683
618	3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环丙烷羰基-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	655
619	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	791

实施例	名称	LC/MS(m/z)
620	(2S)-[(1-乙酰基-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	615
621	3-联苯-4-基-(2S)-[[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-基甲基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	657
622	3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环戊烷羰基-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	669
623	(2S)-[(1-乙酰基-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	615
624	3-联苯-4-基-(2S)-[(1-环丙烷羰基-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	641
625	(2S)-[[2-(2-乙酰氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸	751
626	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	725
627	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	692
628	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	691
629	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(3,5-二甲基-异恶唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	706

实施例	名称	LC/MS(m/z)
630	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	705
631	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯	739
632	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	677
633	3-联苯-4-基-(2S)-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	683
634	3-联苯-4-基-(2S)-[(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	633

实施例 635

2-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

5 将肼(1.00mmol)、2-(乙氧基亚甲基)-4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(1.00mmol)、和 DIEA(1.00mmol)在无水乙腈中的溶液在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩，并用闪蒸柱色谱法纯化，得到所需的酯，为白色固体。然后将该酯按照通用过程 J 水解，得到所需要的 1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸，为白色固体。

10 使上述酸的 DMF(3.0mL)溶液与(2S)-氨基-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯盐酸盐(0.300g，0.797mmol)、HBTU(0.300g，0.797mmol)、和 DIEA(0.425mL，2.40mmol)按通用过程 A 中所述反应。粗化合物用闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 CHCl₃ 为流动相纯化，
15 得到 0.290g(61%)2-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。该酯(0.140g，0.235mmol)在 THF(4.0mL)中的溶液用 LiOH(0.035g)按通用过程 I 处理，得到

(0.125g, 92%)标题化合物 2-{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸, 为白色固体。

LCMS: 582 (M+1)⁺. ¹H

NMR (DMSO-*d*₆) 8.94 [d, 1 H], 8.07 [s, 1 H], 7.76 [m, 2 H], 7.57 [m, 4 H], 7.42 [m, 6 H], 4.64 [m, 1 H], 3.22 [m, 1 H], 3.05 [m, 1 H].

5

实施例 636

2-{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

10 使 1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(0.300g, 1.097mmol, 在实施例 635 中制备)的 DMF(4.0mL)溶液与(2S)-氨基-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯盐酸盐(0.394g, 1.097mmol)、HBTU(0.416g, 1.097mmol)、和 DIEA(0.585mL, 3.29mmol)按通用过程 A 中所述反应。粗化合物用乙醚洗涤而纯化, 得到 0.300g(47%)2-{[1-(4-氟-苯基)-5-三

15 氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。该酯(0.125g, 0.215mmol)在 THF(4.0mL)中的溶液与 LiOH(0.031g)按通用过程 I 反应, 得到(0.105g, 87%)标题化合物 2-{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸, 为白色固体。

20 LCMS: 565 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8.92 [d, 1 H], 8.39 [s, 1 H], 8.18 [d, 2 H], 8.09 [d, 2 H], 7.96 [d, 2 H], 7.87 [m, 2 H], 7.71 [m, 4 H], 4.83 [m, 1 H], 3.58 [m, 1 H], 3.36 [m, 1 H].

实施例 637

25 (2S)-{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

使 1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(0.200g, 0.731mmol, 在实施例 635 中制备)在 DMF(4.0mL)中的溶液与 2-L-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯盐酸盐(0.213g, 0.731mmol)、HBTU(0.277g, 0.731mmol)、

30 和 DIEA(0.450mL, 2.566mmol)按通用过程 A 中所述反应。粗化合物用

闪蒸柱色谱法在二氧化硅凝胶上用 CHCl_3 (+10% 己烷)纯化, 得到 0.150g(41%)3-联苯-4-基-2-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。该酯(0.085g, 0.166mmol)的 THF(3.0mL)溶液用 LiOH(0.025g)按通用过程 I 处理, 得到(0.070g, 85%)标题化合物 3-联苯-4-基-2-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸, 为白色固体。

LCMS: 498 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8.94 [d, 1 H], 8.08 [s, 1 H], 7.58 [m, 6 H], 7.42 [m, 7 H], 4.63 [m, 1 H], 3.22 [m, 1 H], 3.04 [m, 1 H].

3-联苯-4-基-(2S)-{{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸

用与上述方法相似的方法合成了下列化合物。

实施例	名称	LC/MS(m/z)
638	(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	582
639	3-联苯-4-基-(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸	514
640	2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	598
641	(2-{[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(6-苯基-吡啶-3-基)-丙酸	499
642	(2S)-{[1-(4-硝基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	609
643	(2S)-{[1-(4-叔丁基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	620
644	(2S)-[(1-对甲苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	578
645	(2S)-{[1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	596
646	(2S)-[(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	510
647	(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	598
648	3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-{[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-丙酸	648
649	(2S)-{[1-(3-氯-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	616

实施例	名称	LC/MS(m/z)
650	(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	530
651	(2S)-[(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	564
652	(2S)-[(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	548
653	3-联苯-4-基-(2S)-[(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-丙酸	480
6554	(2S)-{[1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	580

实施例 655

3-(联苯-4-基甲氧基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

在 0℃ 向 2-叔丁氧基羰基氨基-3-羟基-丙酸甲酯(0.400g, 1.82mmol) 在二甲酰胺(15mL)的溶液中加入氢化钠(65%)(0.145g, 3.64mmol)。氢气释放停止后, 将新鲜蒸馏的苄基溴(0.449g, 1.82mmol)加到溶液中。将反应混合物在 25-30℃ 搅拌 5 小时, 得到清澈溶液。然后在 40℃ 以下减压除去溶剂。将剩余物溶于水(30mL), 用乙酸乙酯(两个 20mL 部分)萃取溶液。组合的有机层进一步用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。

然后减压除去乙酸乙酯, 得到 3-(联苯-4-基-甲氧基)-(2S)-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯, 为无色油状物(0.421g, 60%)。LC/MS(m/z): 386(M+1)⁺。

向 3-(联苯-4-基-甲氧基)-(2S)-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯(0.421g, 1.1mmol)中加入 2mL 4M HCl 的恶二唑(8.8mmol)溶液中, 并搅拌 30 分钟。然后减压除去 HCl, 然后剩余物用二氯甲烷和己烷研磨 2-3 次, 减压除去溶剂, 得到(2S)-氨基-3-(联苯-4-基-甲氧基)-丙酸甲酯氯化氢的盐酸盐, 为白色固体(0.300g, 90%)。LC/MS(m/z):286(M+1)⁺。

使(2S)-氨基-3-(联苯-4-基-甲氧基)-丙酸甲酯盐酸盐(0.150g, 0.483mmol)与 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸(0.136g, 0.483mmol)按通用过程 A 中所述反应, 生成 3-(联苯-4-基-甲氧基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸甲酯。然后将所得化合物按照通用过程 C 水解, 生成标题化合物(0.200g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.2(m, 2H), 4.9 (s, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.94 (m, 4H), 8.17 (m, 4H), 8.28 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.3 (d, 1H); LC/MS (m/z): 520.2 (M+1) $^+$.

10

实施例 656

3-[(联苯-4-基-甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸

使(2S)-氨基-3-叔丁氧基羧基氨基-丙酸甲酯盐酸盐(0.200g, 0.785mmol)与 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸(0.208g, 0.785mmol)按通用过程 A 中所述反应, 生成 3-叔丁氧基羧基氨基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸甲酯(0.313g, 85%)。LC/MS(m/z):367(M+1) $^+$ 。

向 3-叔丁氧基羧基氨基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸甲酯(0.313g, 0.671mmol)中加入 2mL 4M HCl 的恶二唑(3.3mmol)溶液, 并搅拌 30 分钟。然后减压除去 HCl, 然后剩余物用二氯甲烷和己烷研磨 2-3 次, 减压除去溶剂, 得到化合物 3-氨基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸甲酯氯化氢的盐酸盐, 为白色固体(0.300g, 90%)。LC/MS(m/z):267(M+1) $^+$ 。

将 3-氨基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸甲酯盐酸盐(0.200g, 0.493mmol)与联苯-4-甲醛(0.080g, 0.444mmol)和三乙氧基硼氢化钠(0.208g, 0.986mmol)按照通用过程 E 进行还原性氨基化, 生成 3-[(联苯-4-基-甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸

30

甲酯，将该酯按通用过程 C 进一步水解，生成 3-[(联苯-4-基-甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸(0.190g, 70%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 3.9(m, 2H), 4.6(m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.98 (m, 4H), 8.05 (bd, 2H), 8.19 (m, 4H), 8.27 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 8.7 (s, 1H), 9.5(d, 1H); LC/MS (m/z): 519.3(M+1).

实施例 657

3-(联苯-4-基-甲基-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照上面所列实施例 656 所制备的 3-[(联苯-4-基-甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(0.050g, 0.093mmol)与甲醛(0.010mL, 0.093mmol)和三乙氧基硼氢化钠(0.039g, 0.186mmol)按照过程 E 进行还原性氨基化，生成相应的 3-(联苯-4-基-甲基-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯，然后将该酯按照通用过程 C 水解，生成标题化合物(0.040g, 80%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 3.17(s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 5.31(s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.97 (m, 4H), 8.05 (bd, 2H), 8.19 (m, 4H), 8.27 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 9.5(s, 1H); LC/MS (m/z): 533.3(M+1).

实施例 658

3-(联苯-4-基-甲基-吡啶-4-基-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照上面所列实施例 656 所制备的 3-[(联苯-4-基-甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(0.050g, 0.093mmol)与 4-吡啶甲醛(0.010mL, 0.093mmol)和三乙氧基硼氢化钠(0.039g, 0.186mmol)按照过程 E 进行还原性氨基化，生成相应的 3-(联苯-4-基-甲基-吡啶-4-基-甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯，然后将该酯按照通用过程 C 水解，生成标题化合物(0.040g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 3.3 (m, 2H), 4.001 (s, 4H), 5.18(m, 1H), 7.62-7.75 (m, 8H), 7.8-7.93 (m, 4H), 8.17 (m, 4H), 8.27 (m, 4H), 8.77 (d, 2H), 9.1 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); LC/MS (m/z): 610.4(M+1).

5 实施例 659

3-(联苯-4-基-甲基-呋喃-2-基甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照上面所列实施例 657 所制备的 3-[(联苯-4-基-甲基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(0.050g, 0.093mmol)与呋喃-2-甲醛(0.009g, 0.093mmol)和三乙氧基硼氢化钠(0.039g, 0.186mmol)按照过程 E 进行还原性氨基化, 生成相应的 3-(联苯-4-基-甲基-呋喃-2-基甲基-氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯, 然后将该酯按通用过程 C 水解, 生成标题化合物(0.030g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 3.21(m, 2H), 4.0 (m, 3H), 6.7(d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (m, 8H), 8.24 (m, 8H); LC/MS (m/z): 599.3(M+1).

实施例 660

3-[(联苯-4-羰基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照上面所列实施例 656 所制备的 3-氨基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯盐酸盐(0.100g, 0.273mmol)与联苯羧酸按通用过程 A 反应, 生成相应的 3-[(联苯-4-羰基)-氨基]-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯, 然后将该酯按通用过程 C 水解, 生成标题化合物(0.095g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 4.16(m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.71(m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.08 (dd, 4H), 8.2-8.4 (m, 9H), 9.16 (m, 1H), 9.2(d,1H); LC/MS (m/z): 533.2(M+1).

实施例 661

(2S)-2,3-双-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

5 使(2S)-2,3-二氨基-丙酸甲酯(0.080g, 0.421mmol)与 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸(0.224g, 0.841mmol)按通用过程 A 中所述反应, 生成相应的(2S)-3-双[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯, 然后将该酯按通用过程 C 水解, 生成标题化合物(0.150g, 60%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆):

10 4.16(m, 2H), 5.0 (m, 1H), 8.17(m, 8H), 8.28(m, 8H), 9.18 (m, 1H), 9.21 (d, 1H); LC/MS (m/z): 601.2(M+1).

实施例 662

3-(联苯-4-磺酰氨基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

15 向按照上面所列实施例 656 所制备的 3-氨基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯盐酸盐(0.100g, 0.273mmol)中加入干二氯甲烷(10mL), 然后加入二异丙基乙胺(0.095g, 0.738mmol), 并搅拌 10 分钟。在 0°C 向此混合物中加入联苯-4-磺酰氯(0.062g, 0.273mmol), 并在环境温度下搅拌反应物。2 小时后用二氯甲烷稀释反应混合物, 并用水(20mL)洗涤, 然后用盐水(20mL)洗涤。收集有机层, 并用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 生成 3-(联苯-4-磺酰氨基)-2-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸甲酯, 然后将该酯按过程 C 水解, 生成标题化合物(0.045g, 50%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 3.65 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.78(m, 4H), 8.02 (d, 2H), 8.17 (m, 7H), 8.27 (m, 4H), 8.62 (s, 1H), 8.9 (bs, 1H). LC/MS (m/z): 569.1(M+1).

25

生物鉴定

30 利用下列鉴定方法确定式(I)化合物, 这些化合物可以有效地拮抗因子IX的功能。式(I)化合物可以有效地拮抗因子IX的功能, 并且可以用作内源性凝血途径的抑制剂。

一般鉴定过程

因子 IXa 的基于荧光的分子鉴定:

产生荧光产物的方法是基于因子 IXa 裂解底物 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-(D)-CHG-GLY-ArG-AMC}$ AcOH(甲基-磺酰基-D-环己基甘氨酸-甘氨酸-精氨酸-7-氨基-4-甲基香豆素-乙酸酯), 该底物购于 Centerchem, Inc.

12 μl 的 4X 化合物稀释剂(最终 1% DMSO)与 24 μl FIXA (HCIXA-0050 Haemotologic Technologies INC. Essex Junction, VT)一起在室温下培养 10 分钟, 所述 FIXa 在缓冲剂中为 3.9 单元/ml, 该缓冲剂包含 80%的乙二醇、10mM CaCl_2 、200mM NaCl、和 100mM 三羟甲基氨基甲烷(Tris)(pH 7.4)。加入 12 μl 的 0.5mM FIXa 底物(Pefa-10148 来自 Pentapharm Basel, Switzerland)使反应开始。将反应物在室温下孵育 10 分钟后, 用 Spectromax Gemini 荧光板读数器读以激发波长 340nm 和发射波长 440nm 取该板。从测试化合物的浓度变化计算 IC_{50} 。表 1 中的实施例在此鉴定中可抑制因子 IX, 其 IC_{50} 小于 30 微摩尔。

因子 IXa 的体外血液凝固鉴定:

使用柠檬酸化的人血浆和外源性人因子 Ixa 对于凝血的抑制用浊度进行测定的方法

将因子 IX 的潜在抑制剂加入柠檬酸化的人血浆、脑磷脂、和人因子 IX 的混合物中, 得到 0.8U/ml 的最终浓度。将混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 10 分钟。加入 10mM CaCl_2 引发凝血。在 405nm 测定 5 分钟光密度。计算相对 IC_{50} 和最大功效。

用柠檬酸化的人血浆、脑磷脂、和人因子 IX 的混合物进行第一对比鉴定。用柠檬酸化的人血浆和脑磷脂进行第二对比鉴定。加入 CaCl_2 引发这两个对比鉴定的凝血, 在 405nm 测定 5 分钟的光密度。

对这两个对比鉴定的光密度与时间的曲线图和式(I)化合物的各种浓度的分析显示,因子IX减少了 Ca^{+2} 诱导人血清凝血所需的时间。分析还显示,在因子IX存在的情况下,式(I)化合物可以延长 Ca^{+2} 诱导凝血的时间。

5

在与因子IXa的体外凝血鉴定相同或相似条件下,用式(I)化合物进行因子IXa的体外凝血鉴定。这些数据显示,式(I)化合物是因子IX的部分抑制剂或部分拮抗药。例如,当一定浓度范围的式(I)化合物在因子IX存在的情况下将 Ca^{+2} 诱导的凝血时间延长 700 秒至 1500 秒时,相同浓度范围的式(I)化合物在因子IXa存在的情况下却不会改变 Ca^{+2} 诱导的凝血时间,凝血时间仍为 200 秒。

10

本发明还提供包括本发明的因子IX调节化合物的药物组合物。本文所用的术语“药物组合物”是指可以施用至哺乳动物宿主的组合物,例如以包含常规无毒载体、稀释剂、辅药、赋形剂等的单位剂型形式口服、局部给药、肠胃外给药、吸入喷雾、或直肠给药。本文所用的术语“肠胃外给药”包括皮下注射、静脉内、肌内、脑池内注射、或输注方法。

15

本文所用的术语“因子IX”是指血液凝固因子IX,包括其活化和未活化形式。

20

本文所用的术语“治疗有效量”是指可以引出动物或人所需要的治疗反应的药物或药用试剂的量。

25

包含本发明化合物的药物组合物可以是适合于口服的形式,例如,片剂、锭剂、糖锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆剂或酞剂。用于口服的组合物可以按照任何已知的方法制备,为了提供制药学上美观可口的制剂,这些组合物可以包含一种或多种试剂,所述试剂选自甜味剂、矫味剂、着色剂、和

30

防腐剂。片剂可以包含活性组分，其与无毒的可药用的、适合于片剂制造的赋形剂相混合。这些赋形剂可以是例如，惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂如玉米淀粉或藻酸；粘合剂如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的，或者它们可用已知技术包衣以延迟在胃肠道内的崩解和吸收，从而在更长的时间内提供缓释的效果。例如，可以使用延时材料，如单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯。也可以用美国专利号 4,356,108；4,166,452 和 4,265,874 中所述的技术对它们进行包衣，以形成控制释放的渗透性治疗片剂。

用于口服的制剂也可以制作为硬明胶胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土相混合，或者制作为软明胶胶囊，其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡、或橄榄油相混合。

水性混悬剂可以包含活性化合物，其与适合于水性混悬剂制备的赋形剂相混合。这些赋形剂为悬浮剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂可以是天然磷脂如卵磷脂、或烯化氧与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸酯、或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物如十七烷基乙基-烯氧十六醇、或氧化乙烯与源自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨醇硬脂酸酯，或氧化乙烯与源自脂肪酸和无水己糖醇的部分酯的缩合产物如聚乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂还可以包含一种或多种芳香剂、一种或多种矫味剂、和一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

油性混悬剂可以通过把活性成分悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油；或矿物油如液体石蜡中而制备。油性混悬剂可以包含增稠剂如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。可以加入甜味剂如那些上面所列，

和矫味剂，以提供可口的口服制剂。可以加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存这些组合物。

5 通过加入水，适合用于制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒剂提供了活性化合物，其与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂相混合。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂以上面已经提到的那些为例。也可以包括其它赋形剂，例如甜味剂、矫味剂、和着色剂。

10 本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，如橄榄油或花生油；或矿物油如液体石蜡；或其混合物。合适的乳化剂可以是天然的胶，如阿拉伯胶或黄芪胶；天然磷脂如大豆磷脂、卵磷脂；和源自脂肪酸和无水己糖醇的酯或部分酯，如失水山梨糖醇单油酸酯；和所述的部分酯和氧化乙烯的缩合产物如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以包含甜味剂和矫味剂。

15 糖浆剂和酏剂可以与甜味剂如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖一起配制。这种制剂还可以包含缓和剂、防腐剂和矫味剂以及着色剂。药物组合物可以是无菌可注射的水性或油性混悬剂的形式。这种混悬剂可以按照已知方法使用上述的合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂制备。
20 无菌可注射的制剂也可以是在无毒的胃肠道外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂，例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中，可以使用的为水、林格氏液、和等张氯化钠溶液。此外，可以便利地使用无菌不挥发的油作为溶剂或混悬媒介。为了这个目的，使用合成的甘油单酯或甘油二酯时，可以使用任何温和的不挥发油。此外，脂肪酸如油酸在可注射的制剂中得到了应用。
25

组合物还可以栓剂的形式用于本发明化合物的直肠给药。这些组合物可以通过把药物与合适的无刺激性赋形剂混合在一起而制备，这些组合物在常温时为固体，但在直肠温度时为液体，因而会在直肠融化而释放药物。这种材料包括例如可可黄油和聚乙二醇。
30

局部使用时，设计了包含本发明化合物的乳膏、软膏剂、凝胶剂、混悬剂的溶液等。为了这种应用目的，局部使用应包括漱口水和漱口剂。

5

本发明化合物还可以脂质体递药系统的形式给药，例如小单层囊、大单层囊、和多层囊。可以从各种磷脂如胆固醇、硬脂酰胺、或磷脂酰胆碱中形成脂质体。

10

本发明还提供了本发明化合物的前药。

15

本发明化合物的可药用盐在其结构中含有碱基或酸基，这些可药用盐也包括在本发明的范围内。术语“可药用盐”是指本发明化合物的无毒盐，该盐一般通过游离碱与合适的有机或无机酸反应、或酸与合适的有机或无机碱反应而制得。代表性的盐包括下列盐：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐(Clavulanate)、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(Edisylate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(Esylate)、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、Glycolylarsanilate、间苯二酚己酸酯、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、伊西酸盐(Isethionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸酯、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、马来酸一钾、粘液酸盐(Mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺、草酸盐、扑姆酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾、水杨酸盐、钠、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、托西酸盐、三乙基碘化物、甲基铵和戊酸盐。当存在酸性取代基如-COOH时，可形成用作剂型的铵、吗啉、钠盐、钾盐、钡盐、钙盐等。当存在碱性基团如氨基或碱性杂芳基如吡啶基；可形成酸式盐如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫

20

25

30

酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苦味酸盐等，并包括涉及列于 Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977) p.1-19 中的可药用盐的酸。

其它不是可药用的盐也可用于本发明化合物的制备，并且这些构成了本发明的另一方面。

此外，式(I)化合物中的一些可以与水或普通的有机溶剂形成溶剂合物。这些溶剂合物也包括在本发明的范围内。

因而，在本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、或其可药用盐、其溶剂合物、或其前药，和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂。在该药物组合物的一个实施方案中，式(I)化合物是因子IX活性的拮抗药。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子IX活性的部分拮抗药，其中部分拮抗药包括在生理耐受剂量下不抑制全部活性的化合物。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子IX活性的部分拮抗药，其中式(I)化合物可抑制高至95%的因子IX的活性。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子IX活性的部分拮抗药，其中式(I)化合物可抑制高至80%的因子IX的活性。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子IX活性的部分拮抗药，其中式(I)化合物可抑制高至50%的因子IX的活性。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物可拮抗由因子IX调节的血液凝固。

在本发明的另一个方面，提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、或其可药用盐、其溶剂合物、或其前药，和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂，其中与外源性凝血级联相比，所述治疗有效量的式(I)化合物优先抑制内源性凝血级联。在该药物组

合物的一个实施方案中，所述治疗有效量的式(I)化合物可抑制大于80%的内源性凝血级联，并抑制小于50%的外源性凝血级联。在该药物组合物的另一个实施方案中，所述治疗有效量的式(I)化合物包括足够实现和维持持续的血液水平的量，以至少可以部分地拮抗因子IX的生物活性。优选地，所述的持续的血液水平包括从约0.01 μ M至2mM、更优选从约1 μ M至300 μ M、甚至更优选从约20 μ M至约100 μ M的浓度范围。

在本发明的另一个方面，提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、或其可药用盐、其溶剂合物、或其前药，和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂，其中所述的治疗有效量包括足够量的式(I)化合物以至少部分地抑制患者体内因子IX的生物活性，包括足够量的式(I)化合物以至少部分地改善至少一种因子IX调节的疾病，或包括足够量的式(I)化合物以至少部分地抑制患者体内内源性凝血级联。在该药物组合物的一个实施方案中，所述的因子IX调节的疾病包括脑卒中。在该药物组合物的另一个实施方案中，所述的因子IX调节的疾病包括深静脉血栓，其中所述的血栓与手术过程、长分娩期、包括抗磷脂抗体综合征的获得性或遗传性促凝血的状态、蛋白质C缺乏和蛋白质S缺乏、或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症有关。在另一个实施方案中，所述的因子IX调节的疾病包括与血液透析和/或静脉血液过滤治疗肾病时有关的过度凝血。在另一个实施方案中，所述的因子IX调节的疾病包括心血管疾病。在另一个实施方案中，所述的因子IX调节的疾病包括心血管疾病，其中所述心血管疾病包括心肌梗死、心律失常、或动脉瘤。

25

在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂，其中所述药物组合物用于代替或补充可减少凝血的化合物。

另一方面，本发明提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂，还包括一种或多种治疗剂。

5 在另一方面，本发明提供了一种抑制因子IX的正常生物功能的方法，包括给有需要的患者服用式(I)化合物。在该方法的一个实施方案中，所述的式(I)化合物是因子IX活性的拮抗药。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物可以拮抗因子IX调节的血液凝固。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物以足够量施用，从而部分地拮抗所述患者体内因子IX的生物活性。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物是因子IX活性的拮抗药。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物可以拮抗因子IX调节的血液凝固。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物以足够量施用，以部分地拮抗在所述患者体内因子IX的生物活性。在该方法的另一个实施方案中，所述药物组合物以口服剂量或肠胃外的剂量单元形式服用。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物按每天每千克体重约 0.01 至 1,000mg 的剂量范围服用。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物按每天每千克体重约 0.1 至 100mg 的剂量范围服用。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物按每天每千克体重约 0.5 至 10mg 的剂量范围服用。在该方法的另一个实施方案中，所述的式(I)化合物用于代替或补充可减少凝血的化合物。

25 在另一方面，本发明提供了一种抑制因子IX的正常生物功能的方法，包括给有需要的患者服用式(I)化合物，其中所述的式(I)化合物作为药物组合物给所述患者服用，该药物组合物包括治疗有效量的所述式(I)化合物，和一种或多种可药用载体、赋形剂、或稀释剂。在该方法的一个实施方案中，所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量的式(I)化合物，以至少部分地抑制所述患者体内的内源性凝血级联。在该方法的另一个实施方案中，与外源性凝血级联相比，所述的治疗有效量的式(I)化合物优先抑制内源性凝血级联。在该方法的另一个实

30

5 施方案中,所述的治疗有效量的式(I)化合物抑制大于80%的内源性凝血级联,并抑制小于50%的外源性凝血级联。在该方法的另一个实施方案中,所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量,以实现和维持血液水平,使其至少部分地拮抗因子IX的生物活性。优选地,所述持续的血液水平包括从约0.01 μ M至2mM、更优选从约1 μ M至300 μ M、甚至更优选从约20 μ M至约100 μ M的浓度范围。在该方法的另一个实施方案中,所述药物组合物还包括一种或多种治疗剂。

10 在另一方面,本发明提供了一种抑制因子IX的正常生物功能的方法,包括给有需要的患者服用式(I)化合物,其中所述的式(I)化合物为因子IX的部分拮抗药,其中部分拮抗药包括一种化合物,在生理耐受剂量下不抑制全部活性。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物可抑制高至95%的因子IX的活性。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物可抑制高至80%的因子IX的活性。在该方法的
15 另一个实施方案中,所述的式(I)化合物可抑制高至50%的因子IX的活性。

20 在另一方面,本发明提供了一种抑制因子IX的正常生物功能的方法,包括给有需要的患者服用式(I)化合物,其中所述的式(I)化合物作为药物组合物给所述患者服用,该药物组合物包括治疗有效量的所述式(I)化合物和一种或多种可药用载体、赋形剂或稀释剂,其中所述的治疗有效量的式(I)化合物包括足够量的式(I)化合物,用于治疗或预防因子IX调节的疾病。在该方法的一个实施方案中,所述的因子IX调节的疾病包括脑卒中。在该方法的另一个实施方案中,所述的因子IX调节的疾病包括深静脉血栓。血栓可以与手术过程、长分娩期、包括抗磷脂抗体综合症的获得性或遗传性促凝血的状态、蛋白质C缺乏和蛋白质S缺乏、或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和
25 慢性炎症有关。在该方法的另一个实施方案中,所述的因子IX调节的疾病包括与通过血液透析和/或静脉血液过滤来治疗肾病时有关的凝

血。在该方法的另一个实施方案中，所述的因子IX调节的疾病包括心血管疾病。心血管疾病可以与心肌梗死、心律失常、或动脉瘤有关。

在本发明的还一个方面，本发明的因子IXa的调节剂用于其他已知治疗剂的辅助治疗学治疗或组合治疗学治疗。

本文使用的术语“治疗”是指对于病人遭受的给定疾病的治疗的全部方面，包括缓和该疾病所导致的一种症状、所有症状中的大多数，直至完全治疗这种特定的疾病或预防这种疾病的发作。

下面为可以结合本发明的因子IXa拮抗药使用的辅助治疗剂和附加治疗剂的不完全列表：

1. 镇痛药：阿司匹林
2. NSAID(非甾体抗炎药)：布洛芬、萘普生、双氯芬酸
3. DMARD(疾病调节的抗风湿药)：氨甲喋林、金制剂、羟化氯喹、柳氮磺吡啶
4. 生物反应调节剂，DMARD：依那西普、英夫利昔单抗、糖皮质激素

在其它优选的实施方案中，本发明提供了一种治疗或预防因子IX调节的疾病的方法，该方法包括给有需要的患者单独服用治疗有效量的式(I)化合物，或与选自抗生素、激素、生物反应调节剂、镇痛药、NSAID、DMARD、糖皮质激素、溶血栓剂、抗抑郁药、和抗惊厥药中的治疗试剂组合服用。

一般来讲，本发明的化合物，优选式(I)化合物，按每天每千克体重约 0.01 至 1000mg 的剂量范围给所治疗的患者服用，优选的剂量范围为按每天每千克体重 0.01 至 100mg 之间，最优选为按每天每千克体重 0.5 至 10mg。与载体材料结合以制备单个剂量的活性成分的量取决

于所治疗的主体和给药的特定模式。例如，用于人体口服的制剂可以包含 1mg 至 2g 式(I)化合物，以及适当且便利量的载体材料，这些载体材料可以占总组合物的约 5 至 95%。剂量单元形式通常包含约 5mg 至约 500mg 的活性成分。这个剂量应该基于所治疗患者的具体临床条件而由临床医师进行个体化调节。因此，应该理解任何具体病人的具体剂量水平将取决于各种因素，包括所用的具体化合物的活性、病人年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、服用时间、给药途径、排泄速率、药物组合和要治疗的具体疾病的严重性。

10 尽管参考某些优选实施方案对本发明进行了描述和说明，但是本领域的技术人员会理解，在不背离本发明的精神和范围的情况下，可以作出各种改变、修改和替换。例如，正在治疗的哺乳动物的因子IXa调节的疾病时，作为响应的变化结果，可以使用不同于本文前述的优选剂量的有效剂量。类似地，观察到的具体药理学反应可以根据和取
15 决于所选用的具体活性化合物、或是否有本药学载体的存在、以及所用的制剂类型和给药模式而改变，根据本发明的目的和实施，这些在结果中预期的改变或差异是预料中的。

图1

