I767148

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I767148 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：108136774 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl.： ***C07D221/20 (2006.01)*** ***A61K31/438 (2006.01)***
C07D227/02 (2006.01) ***C07D307/04 (2006.01)***
A61K31/341 (2006.01) ***A61K31/41 (2006.01)***

(30)優先權：2018/10/10 美國 62/744,071

(71)申請人：美商弗瑪治療公司 (美國) FORMA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：馬汀 馬修 W MARTIN, MATTHEW W. (US)；賽布拉奇 瑪麗 瑪格利特 ZABLOCKI, MARY-MARGARET (US)；曼特 史考特 MENTE, SCOT (US)；汀斯摩爾 克理斯多福 DINSMORE,CHRISTOPHER (US)；王 忠國 WANG, ZHONGGUO (US)；鄭 孝彰 ZHENG, XIAOZHANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US	9718807B2	US	2010/0113465A1
US	2010/0130477A1	US	2014/0194415A1
US	2016/0002188A1	US	2017/0216262A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 647 頁

(54)名稱

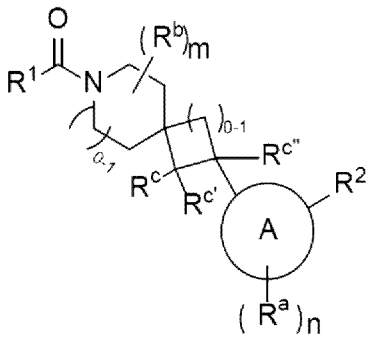
抑制脂肪酸合成酶(FASN)

(57)摘要

本發明係關於 FASN 抑制劑。該等化合物可用於與抑制 FASN 相關疾病或病症之治療。舉例而言，本發明係關於用於抑制 FASN 之化合物及組合物，與抑制 FASN 相關的疾病或病症之治療、預防或改善方法，及合成此等化合物之方法。

The present disclosure is directed to inhibitors of FASN. The compounds can be useful in the treatment of disease or disorders associated with the inhibition of FASN. For instance, the disclosure is concerned with compounds and compositions for inhibition of FASN, methods of treating, preventing, or ameliorating diseases or disorders associated with the inhibition of FASN, and methods of synthesis of these compounds.

特徵化學式：



(I)

公告本

I767148

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抑制脂肪酸合成酶(FASN)

【英文發明名稱】

INHIBITING FATTY ACID SYNTHASE (FASN)

【中文】

本發明係關於FASN抑制劑。該等化合物可用於與抑制FASN相關疾病或病症之治療。舉例而言，本發明係關於用於抑制FASN之化合物及組合物，與抑制FASN相關的疾病或病症之治療、預防或改善方法，及合成此等化合物之方法。

【英文】

The present disclosure is directed to inhibitors of FASN. The compounds can be useful in the treatment of disease or disorders associated with the inhibition of FASN. For instance, the disclosure is concerned with compounds and compositions for inhibition of FASN, methods of treating, preventing, or ameliorating diseases or disorders associated with the inhibition of FASN, and methods of synthesis of these compounds.

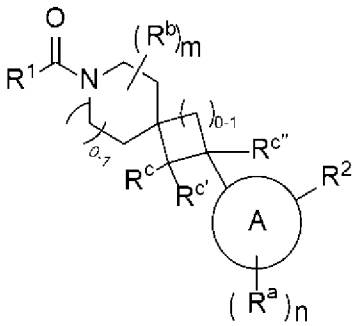
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抑制脂肪酸合成酶(FASN)

【英文發明名稱】

INHIBITING FATTY ACID SYNTHASE (FASN)

【技術領域】

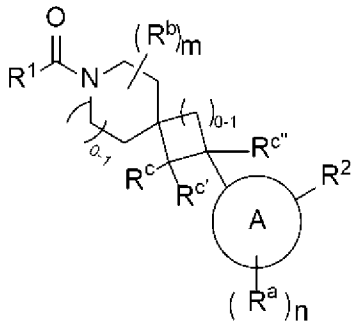
【0001】 本發明係關於抑制脂肪酸合成酶(FASN)之新穎化學組合物。

【先前技術】

【0002】 非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)為具有不同程度之發炎及纖維化的慢性肝病，其可發展為肝硬化及末期肝併發症。該疾病在美國影響超過1600萬人且在美國為肝臟移植之第二主要原因。此外，NASH係2型糖尿病、心血管疾病及末期腎病之較強預測因子。當前不存在已批准用於治療NASH之藥理學藥劑，此為一個巨大的醫療負擔。NASH之發病機制與肥胖或異常代謝症候群相關。與所提出的作為脂肪變性及肝臟損傷之介體的增加脂肪從頭生成(DNL)作用一致，FASN表現在NASH患者之肝臟中顯著提高，其中FASN mRNA表現量水準相比於正常的對照組超過17倍。因此，FASN為用於藉由調節DNL路徑及減少脂肪變性來治療NASH的有吸引力的治療性目標。

【發明內容】

【0003】 本文揭示適用於抑制FASN之新穎化合物，包括FASN抑制劑化合物。本發明之第一態樣係關於式(I)化合物：



(I) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或-CO_2R^3取代之C_{1-3}烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-SO_2NHCOR^3、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-SR^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-P(O)R^4OR^3$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$ 或視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c'}$為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c''}$為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-P(O)R^4OR^3$、$-CH_2CO_2R^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側

氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各R^5為獨立地選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

【0004】 本發明之另一態樣係關於一種包含式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。醫藥學上可接受之載劑可進一步包括賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。醫藥組合物可有效用於對其有需要之個體的與FASN調節相關的疾病或病症之治療。醫藥組合物可包含用於治療本文所描述之疾病的本發明化合物。組合物可含有至少一種本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0005】 本發明之另一態樣係關於一種抑制FASN之方法。該方法可包含向對其有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

【0006】 圖1為根據本發明之一實施例之化合物的表。

【0007】 圖2為根據本發明之一實施例之化合物以及該等化合物之IC_{50}、MS及NMR資料的表。

【0008】 圖3為根據本發明之一實施例之化合物以及該等化合物之IC_{50}資料的表。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0009】 本申請案主張2018年10月10日申請之美國臨時申請案第62/744,071號之權益，該臨時申請案以全文引用之方式併入。

【0010】 本發明係關於能夠調節FASN活性之化合物及組合物。本發明提供治療、預防或改善疾病或病症之方法，其中FASN藉由向對其有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽起作用。本發明之方法可用於藉由抑制FASN活性來治療多種FASN依賴性疾病及病症。對FASN之抑制提供治療包括但不限於NASH之疾病的新穎方法。

【0011】 在某些實施例中，提供新穎FASN抑制劑化合物。除非另外指示，否則如本文所使用之「FASN抑制劑化合物」係指當根據下面實例3之生物化學分析方案測試時具有以下特徵中之一或多者的化合物：(1) FASN IC_{50}值小於或等於10 μM；及(2) FASN IC_{50}值大於或等於0.001 μM且小於或等於10 μM；及(3) FASN IC_{50}值大於或等於0.001 μM且小於或等於1 μM。

【0012】 除非另外指示，否則式(I)化合物可以其互變異構形式(例如作為醯胺或亞胺基醚)存在。本文中涵蓋所有此類互變異構形式作為本發明之一部分。

【0013】 除非另外指示，否則式(I)化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。除非另外指示，否則意欲式(I)化合物之所有立體異構形式以及其混合物(包括外消旋混合物)形成本發明之一部分。此外，本發明涵蓋所有幾何及位置異構體。舉例而言，若式(I)化合物併有雙鍵或稠環，則順式形式與反式形式兩者以及混合物涵蓋在本發明之範疇內。本文中所揭示之各化合物包括符合化合物通式結構之所有對映異構體。化合物可呈外消旋或對映異構性純形式，或立體化學之任何其他形式。分析結果可反映所收集的關於外消旋形式、對映異構性純形式

或立體化學之任何其他形式的資料。

【0014】 非對映異構體混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者所熟知之方法(諸如藉由層析及/或分步結晶)來分離成其各自非對映異構體。對映異構體可藉由如下來分離：藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將對映異構混合物轉化為非對映異構混合物，分離非對映異構體且將各個非對映異構體轉化(例如水解)為對應的純對映異構體。此外，一些式(I)化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)且視為本發明之一部分。對映異構體亦可藉由使用chiral HPLC管柱來分離。

【0015】 式(I)化合物可形成亦在本發明之範疇內的鹽。除非另外指示，否則本文提及式(I)化合物理解為包括提及其鹽。

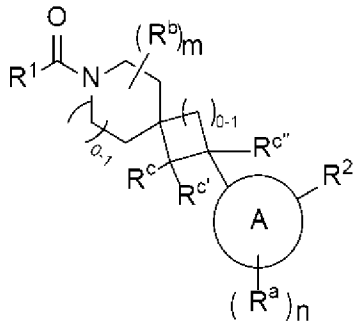
【0016】 本發明係關於如本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦包括醫藥組合物，其包含一或多種如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文所報導之醫藥組合物可以單位劑型(例如膠囊、錠劑或其類似劑型)提供。在一些實施例中，本文所報導之醫藥組合物可以口服劑型提供。在一些實施例中，式(I)化合物之口服劑型可為膠囊。在一些實施例中，式(I)化合物之口服劑型為錠劑。在一些實施例中，口服劑型包含一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑、抗黏劑及/或抗靜電劑。在一些實施例中，口服劑型經由乾摻合來製備。在一些實施例中，口服劑型為錠劑且經由乾式粒化來製備。

【0017】 在一些實施例中，本發明化合物可以1 mg至1 g以治療有效頻率(例如一天一次至一週一次)給藥。

本發明之化合物

【0018】 本發明係關於能夠調節FASN之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於與調節FASN相關的疾病及病症之治療。本發明進一步係關於適用於抑制FASN的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0019】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(I)：



(I) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或-CO_2R^3取代之C_{1-3}烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-

$N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-SR^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-P(O)R^4OR^3$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之$C_{1-6}$脂族；

R^c為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c'}$為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c''}$為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-P(O)R^4OR^3$、$-CH_2CO_2R^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或

選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側

氧基取代；

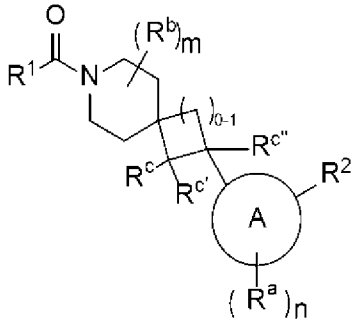
各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

【0020】 在一些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(I)，其中式(I)具有下式



，

其中：

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

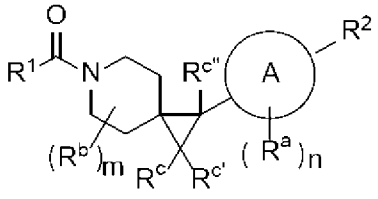
各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-SR^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；及

環A、R^1、R^b、R^c、$R^{c'}$、$R^{c''}$、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、m及n如上文所提供定義。

【0021】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(I-a)：



(I-a) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：-OH、$-NH_2$或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之C_{1-3}烷基；

R^2為$-CO_2R^3$、$-SO_2NHCOR^3$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、苯基、及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

各R^b獨立地為C_{1-3}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

$R^{c''}$為氫、鹵素或$-CO_2H$；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2R^3$、$-OR^3$、$-S(O)_2NH_2$、$-SO_2NHCOR^3$、$-P(O)R^4OR^3$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經氟取代之C_{1-3}烷基；

R^4為C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

【0022】 在一些實施例中，提供式(I-a)化合物，其中R^2為$-CO_2R^3$或

選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、苯基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；且各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3、-$S(O)_2NH_2$及選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族，或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基，其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代。

【0023】 在一些實施例中，提供式(I)化合物，其中：

環A為苯基或萘基；

R^1為視情況經-CH_2CO_2H、-OH或-NH_2取代之甲基、乙基、四氫呋喃基、噁唑基、三唑基、環丁基或環丙基；

R^2為-CO_2H、環丁基、苯并噁唑基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、苯基、萘基、吡啶基或異喹啉基；

各R^a獨立地為氟或氯；

各R^b獨立地為甲基；

R^c為氫或氟；

$R^{c'}$為氫或氟；

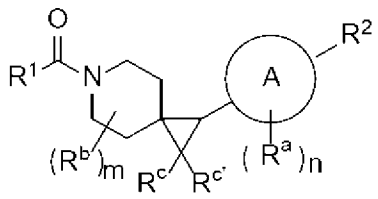
$R^{c''}$為氫或-CO_2H；

各R^d為氟、甲基、-CO_2H、四唑基、甲氧基、氯、-CF_3、-OCF_3或正甲基吡唑基；

m為0-1；及

n為0-3。

【0024】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(II)：



(II) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環A、R^1、R^2、R^a、R^b、R^c、$R^{c'}$、m及n如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文之類別及子類別中。

【0025】 在一些實施例中，提供式(II)化合物，其中：

環A為6-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-6員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的4-6員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-6員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之C_{1-3}烷基；

R^2為-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；,

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基或視情況經鹵素取代之C_{1-3}脂族；

各R^b獨立地為視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}烷基取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各$R^{4'}$獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^5獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

【0026】 在一些實施例中，提供式(II)化合物，其中：

環A為6-10員芳基；

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經-OH或-NH_2取代；

R^2為-CO_2R^3或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：6員芳基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

各R^b獨立地為C_{1-3}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經氟取代之C_{1-3}烷基；

m為0-4；及

n為0-6。

【0027】 在一些實施例中，提供式(II)化合物，其中：

環A為苯基或萘基；

R^1為視情況經-CH_2CO_2H、-OH或-NH_2取代之甲基、乙基、四氫呋喃基(例如2-四氫呋喃基)、噁唑基、三唑基(例如4-三唑基)、環丁基或環丙基；

R^2為-CO_2H、環丁基、苯并噁唑基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、苯基、萘基、吡啶基或異喹啉基；

各R^a獨立地為氟或氯；

R^b為甲基；

R^c為氫或氟；

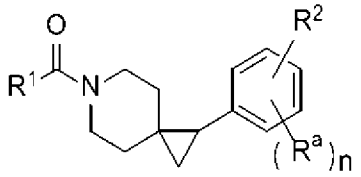
$R^{c'}$為氫或氟；

各R^d獨立地為氟、甲基、-CO_2H、四唑基、甲氧基、氯、-CF_3、-OCF_3或正甲基吡唑基；

m為0-1；及

n為0-3。

【0028】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(III)：



(III) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經-OH或NH_2取代；

R^2為-CO_2H或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：苯基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

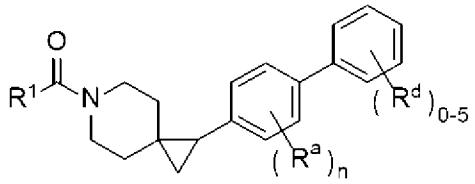
各R^d獨立地為鹵素、-OR^3、-CO_2R^3、-$S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

【0029】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(IV)：



(IV) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經-OH或-NH_2取代；

各R^a獨立地為鹵素；

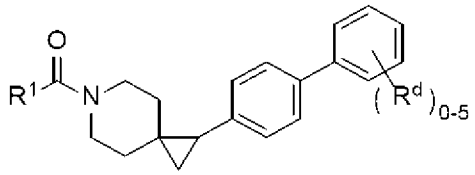
各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3、-$S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

【0030】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(V)：



(V) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

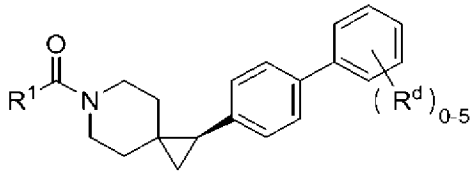
其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

【0031】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(VIaA)：



(VI-A) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

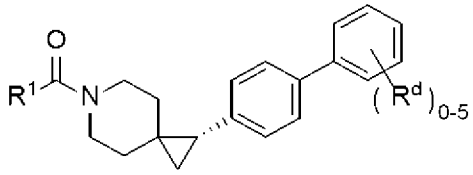
其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、$-SO_2NHCOR^3$、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

【0032】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(VI-B)：



(VI-B) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

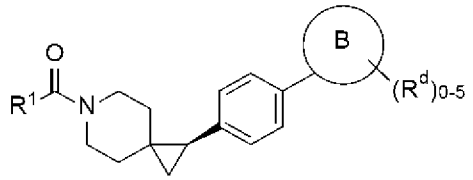
其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、$-SO_2NHCOR^3$、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

【0033】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(VII-A)：



(VII-A) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環B為苯基、稠合雙環8-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的稠合雙環8-10員雜芳基；

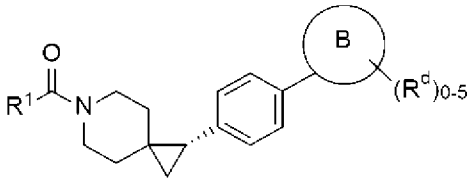
R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、SO_2NHCOR^3、C_{1-3}脂族或含有

1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，環A為稠合雙環8-10員芳基或含有獨立地選自由O、N及S組成之群之1-2個雜原子的雜芳基。

【0034】 在一些實施例中，本發明化合物具有式(VII-B)：



(VII-B) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環B為苯基、稠合雙環8-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的稠合雙環8-10員雜芳基；

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、SO_2NHCOR^3、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基在一些實施例中，環A為稠合雙環8-10員芳基或含有獨立地選自由O、N及S組成之群之1-2個雜原子的雜芳基。

【0035】 應瞭解，在本發明通篇中，除非另外指示，否則提及式(I)化合物意欲亦包括式(I)、(I-a)、(II)、(III)、(IV)及(V)化合物及本文所揭示的此類化學式之化合物物質1-276。另外，應瞭解，除非另外指示，否則在本發明通篇中，提及式(I)化合物意欲亦包括本文所描述之子類別中之任一者的化合物，包括式(I)、(I-a)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI-A)、(VI-B)、(VII-A)及(VII-B)及本文所揭示之物質。

【0036】在式(I)化合物之一些實施例中，R^2、R^a、R^b、R^c、$R^{c'}$、$R^{c''}$或R^d中之至少一者為-CO_2H。在式(I-a)化合物之一些實施例中，R^2、R^a、R^b、R^c、$R^{c'}$、$R^{c''}$或R^d中之至少一者為-CO_2H。在式(II)化合物之一些實施例中，R^2、R^a、R^b、R^c、$R^{c'}$或R^d中之至少一者為-CO_2H。在式(III)化合物之一些實施例中，R^2、R^a或R^d中之至少一者為-CO_2H。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^a或R^d中之至少一者為-CO_2H。在式(V)化合物之一些實施例中，R^d為-CO_2H。在式(VI-A)、(VI-B)、(VII-A)及(VII-B)化合物之一些實施例中，R^d為-CO_2H。

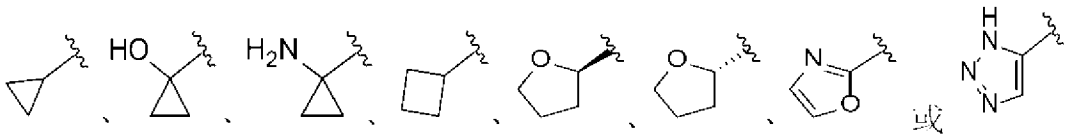
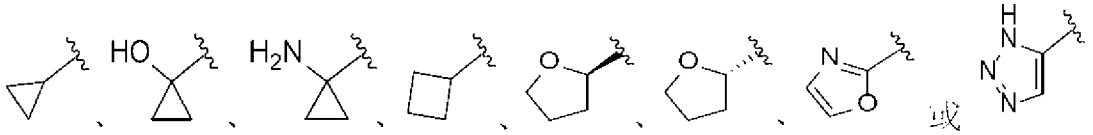
【0037】在一些實施例中，本發明化合物為滿足以下條件之化合物，其中環A為6-10員芳基；R^1為含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基；R^2為經1-5個R^d取代之6-10員芳基；各R^d獨立地為-CO_2R^3、-OR^3或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；各R^3獨立地為氫或C_{1-6}脂族；m為0；且n為0。

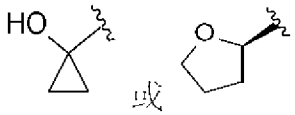
【0038】在一些實施例中，本發明化合物為滿足以下條件之化合物，其中環A為6-10員芳基；R^1為經-OR^3取代之3-7員環烷基；R^2為經1-5個R^d取代之6-10員芳基；各Rd獨立地為-CO_2R^3或C_{1-6}脂族；各R^3獨立地為氫或C_{1-6}脂族；m為0；且n為0。

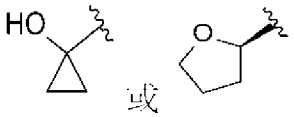
【0039】在一些實施例中，本發明化合物為滿足以下條件之化合物，其中環A為苯基；R^1為含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；R^2為經1-5個R^d取代之苯基；各R^d獨立地為-CO_2R^3、-OR^3或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；各R^3獨立地為氫或C_{1-6}脂族；m為0；且n為0。

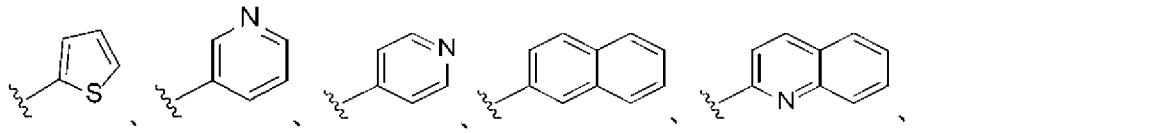
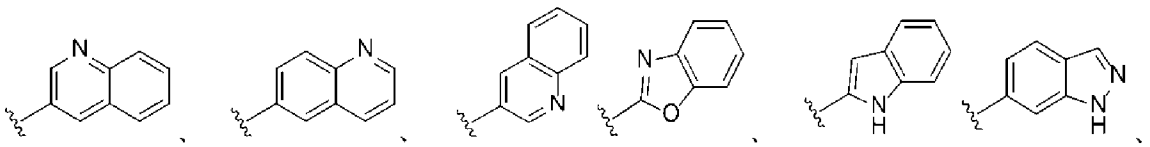
【0040】在一些實施例中，本發明化合物為滿足以下條件之化合

物，其中環A為苯基；R^1為經-OR^3取代之3員環烷基；R^2為經1-5個R^d取代之苯基；各R^d獨立地為-CO_2R^3或C_{1-6}脂族；各R^3獨立地為氫或C_{1-6}脂族；m為0；且n為0。

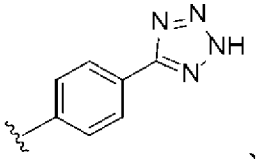
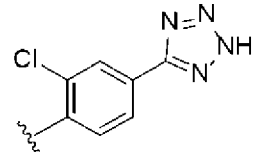
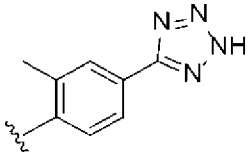
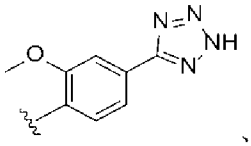
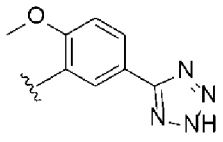
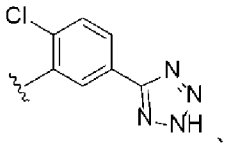
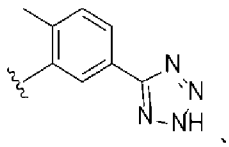
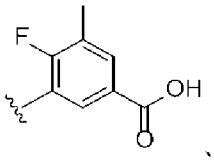
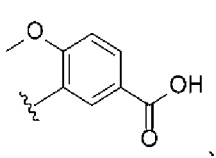
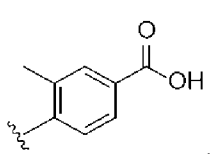
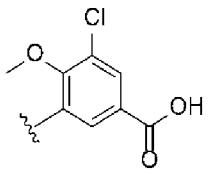
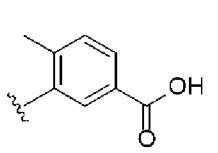
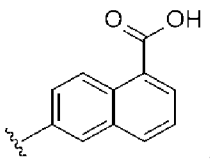
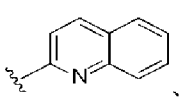
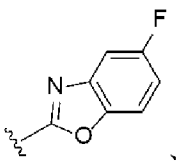
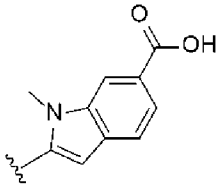
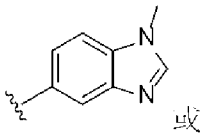
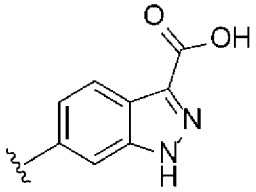
【0041】 在式(I)、(II)、(III)、(IV)及(V)化合物之一些實施例中，R^1為甲基、乙基、  或。在式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI-A)、(VI-B)、(VII-A)及(VII-B)化合物之一些實施例中，R^1為甲基、乙基、  或。

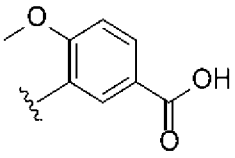
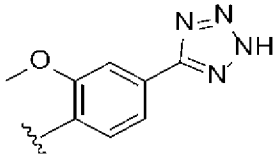
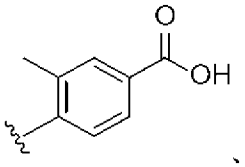
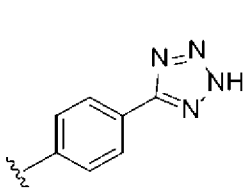
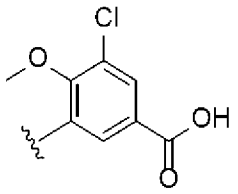
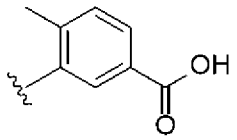
【0042】 在一些實施例中，R^1為環丙基、  或。

【0043】 在一些實施例中，R^1為  或。

【0044】 在一些實施例中，R^2為-CO_2R^3或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：苯基、  、  、  或。

其中R^2視情況經1-6個R^d取代。

【0045】在一些實施例中，R^2為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在一些實施例中，R^2為  、  、  、  、  或  。

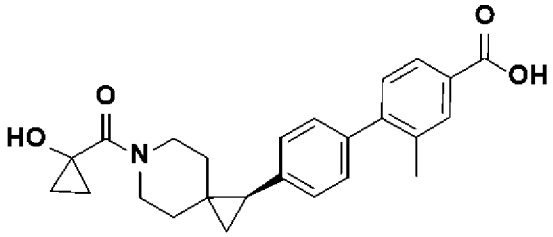
【0046】在一些實施例中，所提供之化合物係選自由圖1中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

【0047】在一些實施例中，本發明係關於選自圖2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在對應實例中指定之條件下，化合

物為第一溶離異構體。在一些實施例中，在對應實例中指定之條件下，化合物為第二溶離異構體。在一些實施例中，在對應實例中指定之條件下，化合物為第三溶離異構體。在一些實施例中，在對應實例中指定之條件下，化合物為第四溶離異構體。

【0048】 在一些實施例中，本發明係關於選自圖3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0049】 在一些實施例中，本發明係關於一種下式之化合物

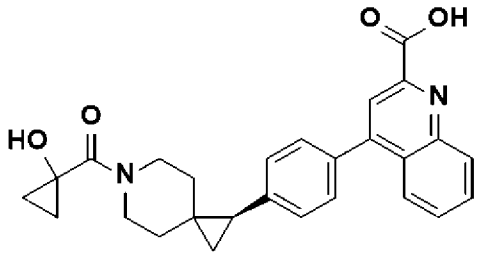


44

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0050】 在一些實施例中，本發明係關於化合物4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 在一些實施例中，本發明係關於一種下式之化合物



384

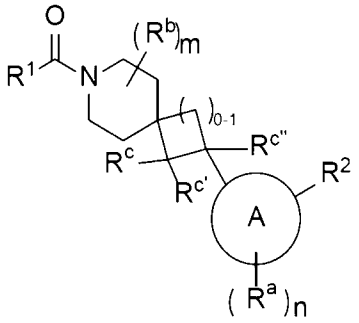
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在一些實施例中，本發明係關於化合物4-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸或其醫藥學上可接

受之鹽。

【0053】 在一些實施例中，本發明係關於：

1.一種式(I)化合物：



(I) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之$C_{1-3}$烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、-

$N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之$C_{1-6}$脂族；

R^c為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c'}$為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c''}$為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之

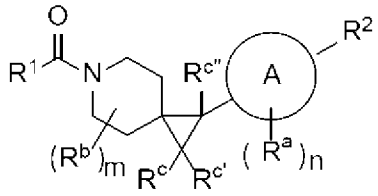
群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

2.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(I-a)化合物：



(I-a)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

R^2為-CO_2R^3或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、苯基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

各R^b獨立地為C_{1-3}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

$R^{c''}$為氫、鹵素或-CO_2H；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3、-$S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團，C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經氟取代之C_{1-3}烷基；

m為0-4；及

n為0-6。

3.如實施例2之化合物，其中環A為6-10員芳基。

4.如實施例3之化合物，其中R^1係-CO_2H、環丁基、苯并噁唑基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、苯基、萘基、吡啶基或異喹啉基。

5.如實施例4之化合物，其中各R^a獨立地為氟或氯。

6.如實施例5之化合物，其中各R^b為甲基。

7.如實施例6之化合物，其中

R^c為氫或氟；

$R^{c'}$為氫或氟；及

$R^{c''}$為氫或-CO_2H。

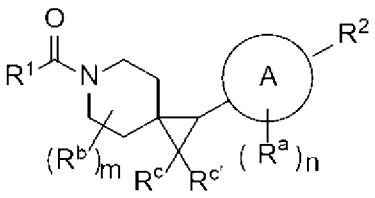
8.如實施例7之化合物，其中各R^d獨立地為氟、甲基、-CO_2H、四唑基、甲氧基、氯、-CF_3、-OCF_3或正甲基吡唑基。

9.如實施例8之化合物，其中

m為0-1；及

n為0-3。

10.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(II)化合物：



(II) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

環A為6-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-6員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的4-6員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-6員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之C_{1-3}烷基；

R^2為-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基或視情況經鹵素取代之C_{1-3}脂族；

各R^b獨立地為視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-$COR^5$、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-$SOR^5$、-$SO_2R^5$、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}烷基取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

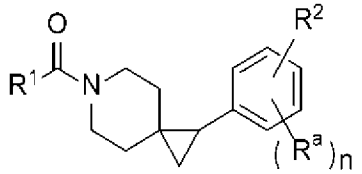
各$R^{4'}$獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^5獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

11.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(III)化合物：



(III)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；

其中R^1視情況經-OH或NH_2取代；

R^2為$-CO_2H$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：苯基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

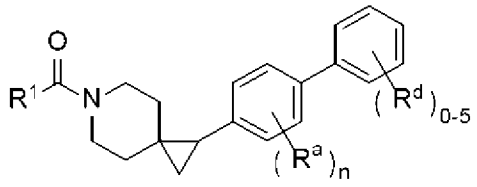
各R^d獨立地為鹵素、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

12.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(IV)化合物：



(IV)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基及含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之

雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經-OH或-NH_2取代；

各R^a獨立地為鹵素；

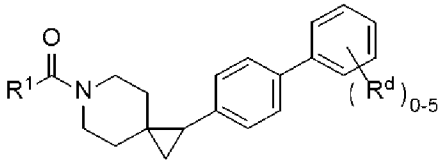
各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3、-$S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

13.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(V)化合物：



(V)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

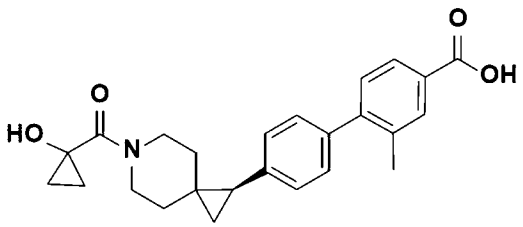
R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2H、-OR^3、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

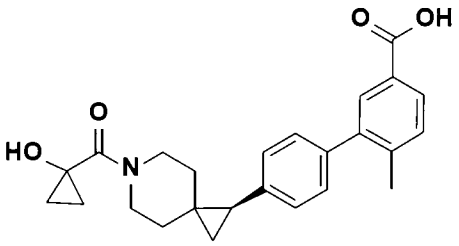
各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

14.如實施例1之化合物，其中該化合物係選自表1。

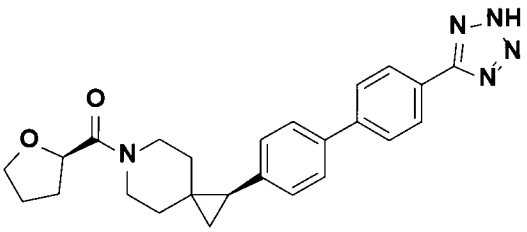
15.如實施例1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



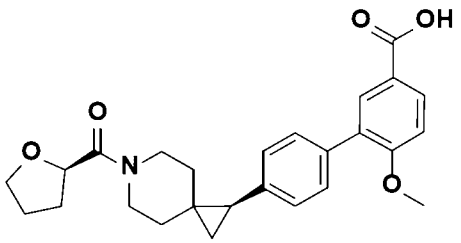
44、



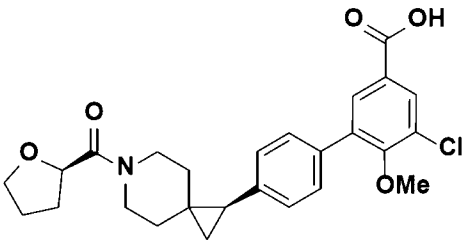
49、



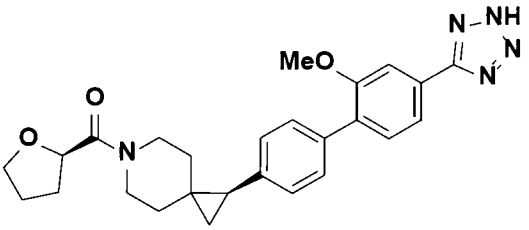
52、



68、



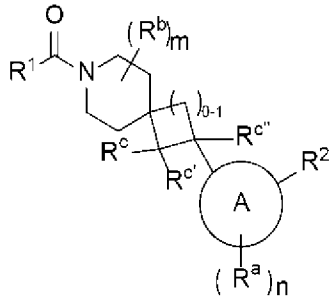
171及



180。

16.一種醫藥組合物，其包含如實施例1至15中任一項之化合物。

17.一種式(I)之FASN抑制劑：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜

原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之$C_{1-3}$烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$ 或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、-

$N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之$C_{1-6}$脂族；

R^c為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c'}$為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c''}$為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由

O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

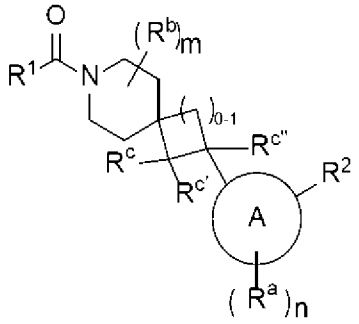
各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

18.一種藉由本文所揭示之方法獲得的式(I)化合物：



(I)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之$C_{1-3}$烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、-CO_2R^3、-$C(O)N(R^4)_2$或四唑基；

$R^{c'}$為氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、-CO_2R^3、-$C(O)N(R^4)_2$或四唑基；

$R^{c''}$為氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、-CO_2R^3、-$C(O)N(R^4)_2$或四唑基；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

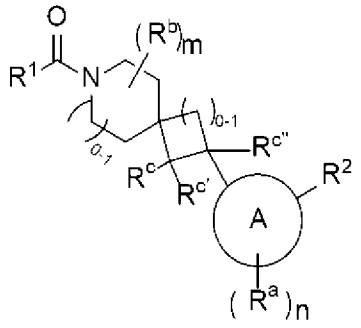
其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

【0054】 在一些實施例中，本發明係關於：

1.一種式(I)化合物：



(I)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之$C_{1-3}$烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S

組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-P(O)R^4OR^3$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之$C_{1-6}$脂族；

R^c為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c'}$為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c''}$為氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-P(O)R^4OR^3$、$-CH_2CO_2R^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之

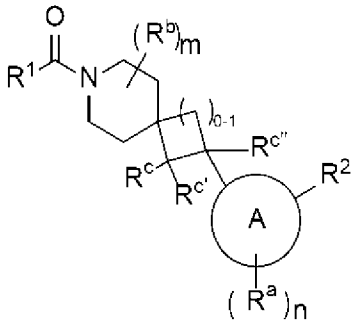
群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

2.如實施例1之化合物，其中該化合物係下式化合物：



，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

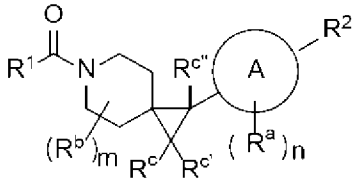
其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR^3、-CO_2R^3、-SR^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之C_{1-3}脂族；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代。

3.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(I-a)化合物：



(I-a)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

R^2為-CO_2R^3、-SO_2NHCOR^3或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、苯基、及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

各R^b獨立地為C_{1-3}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

$R^{c''}$為氫、鹵素或$-CO_2H$；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2R^3$、$-OR^3$、$-S(O)_2NH_2$、$-SO_2NHCOR^3$、$-P(O)R^4OR^3$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經氟取代之C_{1-3}烷基；

R^4為C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

4.如實施例3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為$-CO_2R^3$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、苯基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代。

5.如實施例4之化合物，其中環A為6-10員芳基。

6.如實施例5之化合物，其中R^1為$-CO_2H$、環丁基、苯并噁唑基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、苯基、萘基、吡啶基或異喹啉基。

7.如實施例6之化合物，其中各R^a獨立地為氟或氯。

8.如實施例7之化合物，其中各R^b為甲基。

9.如實施例8之化合物，其中

R^c為氫或氟；

$R^{c'}$為氫或氟；及

$R^{c''}$為氫或-CO_2H。

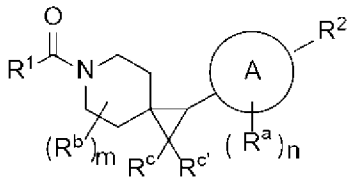
10.如實施例9之化合物，其中各R^d獨立地為氟、甲基、-CO_2H、四唑基、甲氧基、氯、-CF_3、-OCF_3或正甲基吡唑基。

11.如實施例10之化合物，其中

m為0-1；及

n為0-3。

12.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

環A為6-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-6員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的4-6員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-6員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或-CO_2R^3取代之C_{1-3}烷基；

R^2為-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代

之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基或視情況經鹵素取代之C_{1-3}脂族；

各R^b獨立地為視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}烷基取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

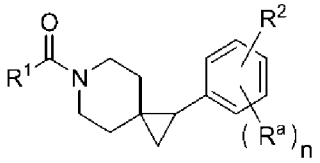
各$R^{4'}$獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^5獨立地為氫或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

13.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(III)化合物：



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；

其中R^1視情況經-OH或NH_2取代；

R^2為$-CO_2H$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：苯基及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

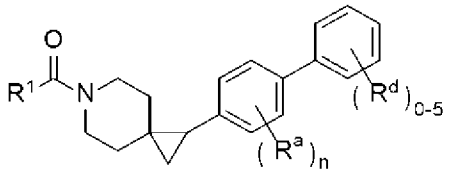
各R^d獨立地為鹵素、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

14.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(IV)化合物：



(IV)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基及含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經-OH或-NH_2取代；

各R^a獨立地為鹵素；

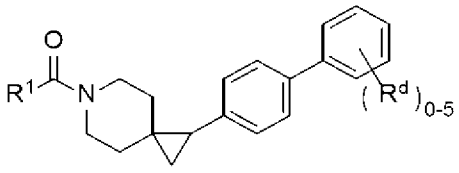
各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3、-$S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

15.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(V)化合物：



(V)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

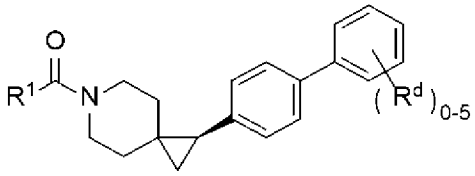
其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

16.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(VI-A)化合物：



(VI-A)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

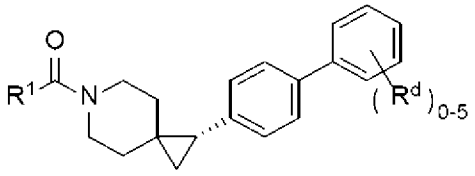
其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、$-CO_2H$、$-OR^3$、$-SO_2NHCOR^3$、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

17.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(VI-B)化合物：



(VI-B)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

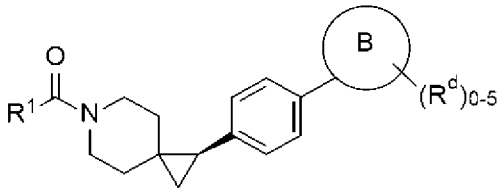
其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2H、-OR^3、-SO_2NHCOR^3、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

18.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(VII-A)化合物：



(VII-A)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

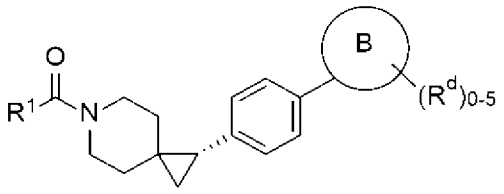
環B為苯基、稠合雙環8-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的稠合雙環8-10員雜芳基；或環A為稠合雙環8-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的雜芳基；

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2H、-OR^3、SO_2NHCOR^3、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

19.如實施例1之化合物，其中該化合物係式(VII-B)化合物：



(VII-B) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，

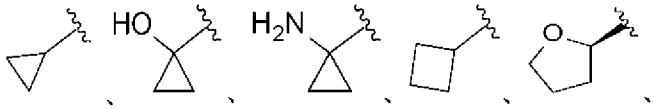
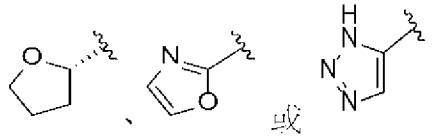
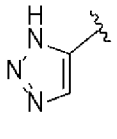
其中：

環B為苯基、稠合雙環8-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的稠合雙環8-10員雜芳基；或環A為稠合雙環8-10員芳基或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的雜芳基；

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2H、-OR^3、SO_2NHCOR^3、C_{1-3}脂族或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

20.如實施例14至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為甲基、乙基、  、  或  。

21.如實施例14至20中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^d為CO_2H。

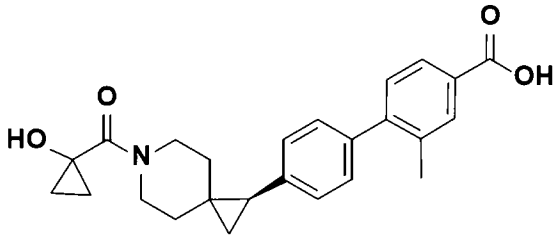
22.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自圖1。

23.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係

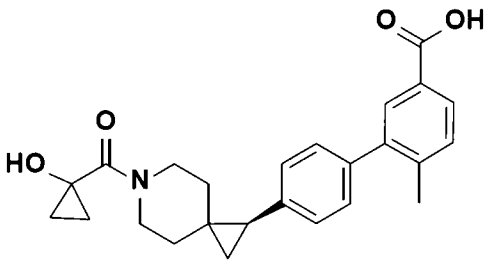
選自圖2。

24.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自圖3。

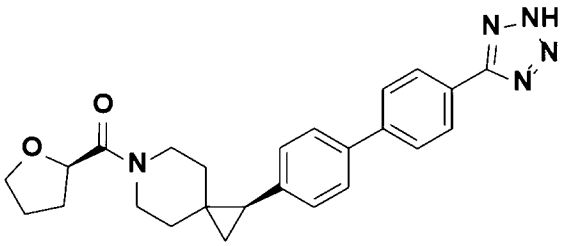
25.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



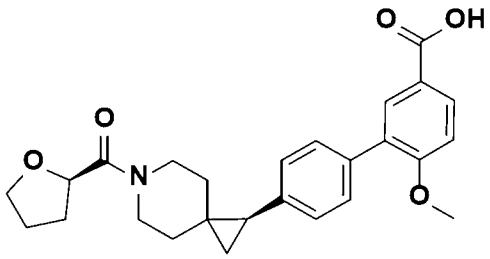
44



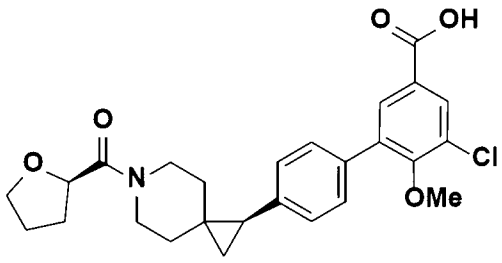
49



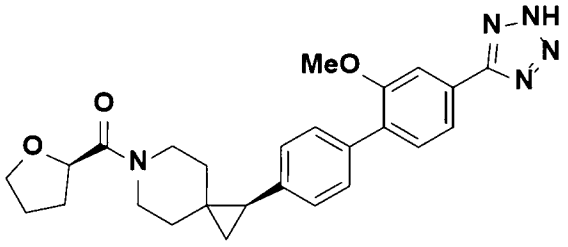
52



68



171

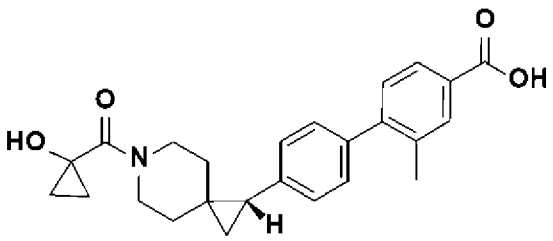


180

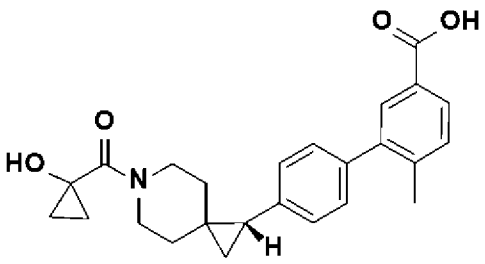
及

。

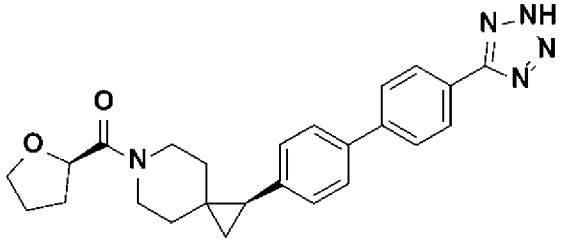
26.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



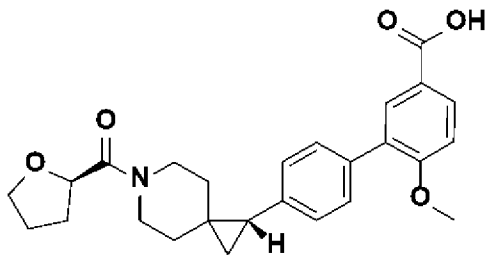
45



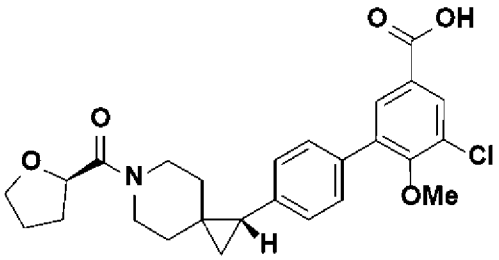
48



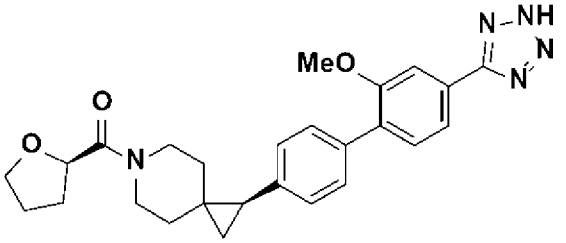
52



69



170



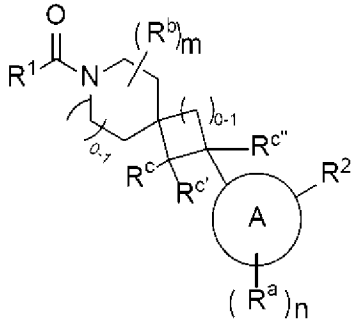
180

及

。

27.一種醫藥組合物，其包含如實施例1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

28.一種式(I)之FASN抑制劑化合物：



(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之$C_{1-3}$烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-P(O)R^4OR^3$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、-CO_2R^3、-$C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c'}$為氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、-CO_2R^3、-$C(O)N(R^4)_2$或四唑；

$R^{c''}$為氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、-CO_2R^3、-$C(O)N(R^4)_2$或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-SO_2NHCOR^3、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基，6-10員芳基，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d之視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基，6-10員芳基，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3之視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基，6-10員芳基，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4之視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基，6-10員芳基，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$之視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

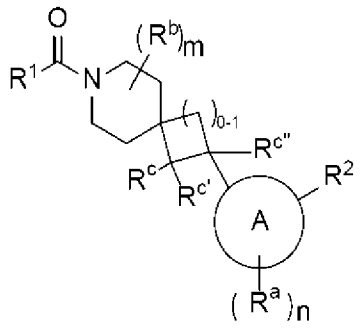
各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基，6-10員芳基，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5之視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

29. 如實施例28之FASN抑制劑化合物，其中該化合物係下式化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

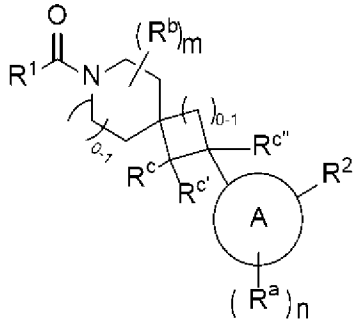
各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-SR^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由

O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、-NH_2、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代。

30.一種藉由本文所揭示之方法獲得的式(I)化合物：



(I)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環A為6-10員芳基或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-COR^5、-$N(R^4)COR^5$、-$N(R^4)SOR^5$、-$N(R^4)SO_2R^5$、-SOR^5、-SO_2R^5、-$N(R^4)CO_2R^3$、-$N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或-CO_2R^3取代之C_{1-3}烷基；

R^2為鹵素、側氧基、-CN、-NO_2、-OR^3、-SR^3、-CO_2R^3、-$N(R^4)(R^{4'})$、-$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、-$S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、-SO_2NHCOR^3、-

COR^5、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$ 或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-P(O)R^4OR^3$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^b獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、視情況經鹵素取代之$C_{1-6}$脂族；

R^c為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑基；

$R^{c'}$為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑基；

$R^{c''}$為氫、鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^4)_2$或四唑基；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-SO_2NHCOR^3$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-$

$N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^3視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各R^4獨立地為氫、-OH、-CN或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^4視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

各$R^{4'}$獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中$R^{4'}$視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側

氧基取代；

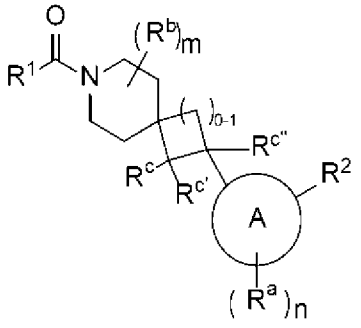
各R^5獨立地為氫或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-12員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^5視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代；

m為0-4；及

n為0-6。

31.如實施例30之化合物，其中該化合物係下式化合物：



，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基、及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；，

其中R^2視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-SR^3$、-

$N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族、3-7員環烷基、含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的3-7員雜環基、6-10員芳基及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

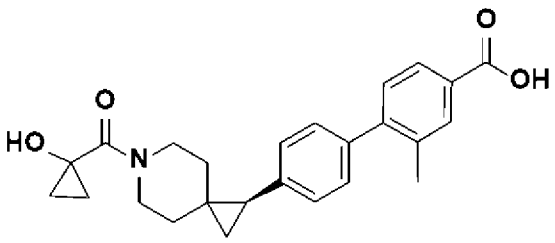
其中R^d視情況經取代之基團視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN、側氧基或C_{1-3}脂族取代。

32.一種抑制患者中之FASN的方法，其包含向患者投與治療有效量之如實施例1至26及28至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例27之醫藥組合物。

33.一種治療患者之FASN依賴性疾病或病症之方法，其包含向患者投與治療有效量之如實施例1至26及28至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例27之醫藥組合物。

34.一種治療患者之NASH之方法，其包含向患者投與治療有效量之如實施例1至26及28至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例27之醫藥組合物。

35.一種下式之化合物

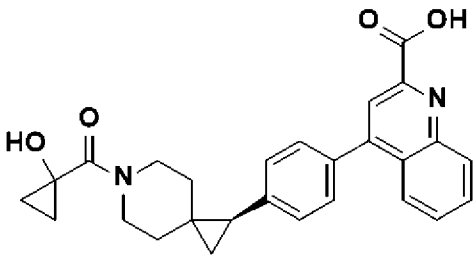


44

或其醫藥學上可接受之鹽。

36.一種化合物4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

37.一種下式之化合物



384

或其醫藥學上可接受之鹽。

38.一種化合物4-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

39.一種醫藥組合物，其包含如實施例35至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

40.一種抑制患者之FASN之方法，其包含向患者投與治療有效量之如實施例35至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例39之醫藥組合物。

41.一種治療患者之FASN依賴性疾病或病症之方法，其包含向患者投與治療有效量之如實施例35至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例39之醫藥組合物。

42.一種治療患者之NASH之方法，其包含向患者投與治療有效量之如實施例35至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例39之醫藥組合物。

合成化合物之方法

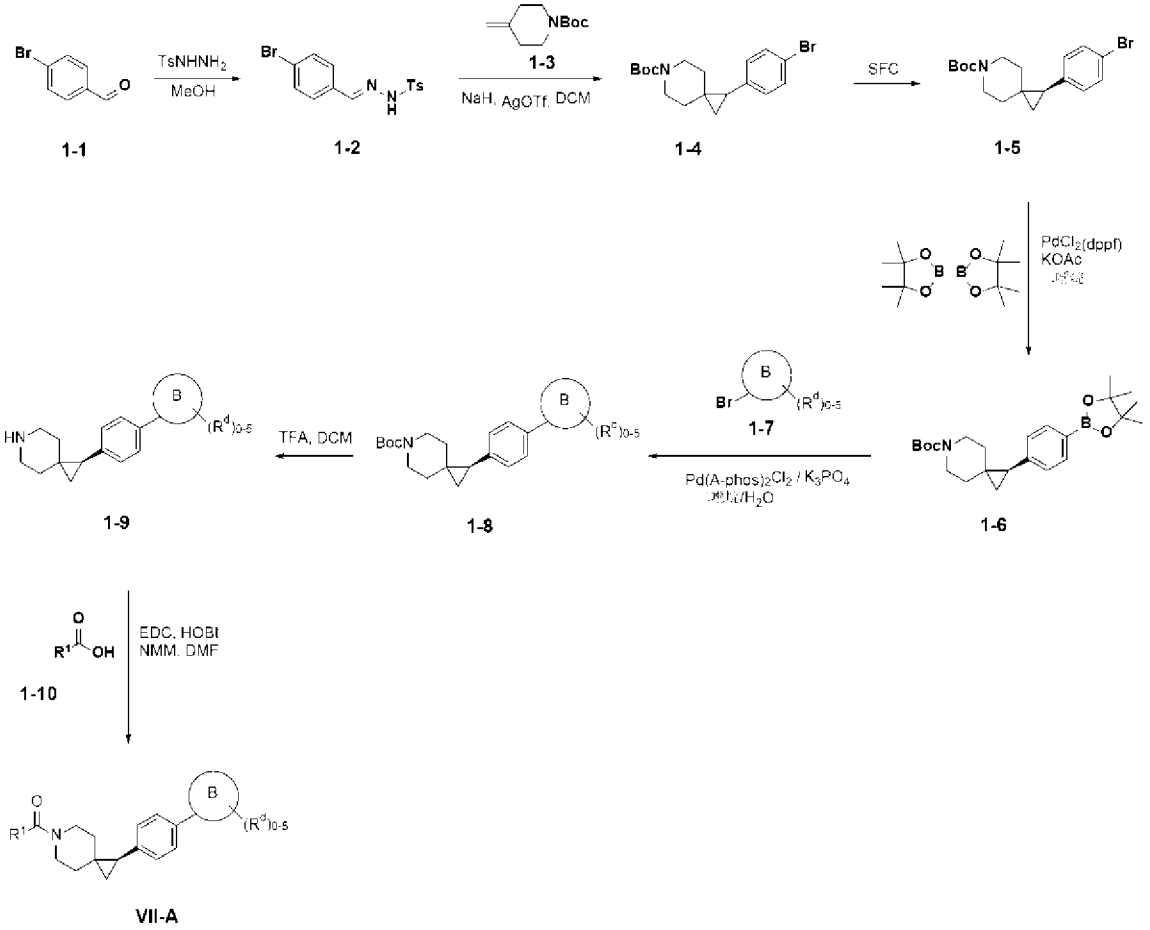
【0055】 本發明化合物可藉由多種方法，包括標準化學方法製得。適合之合成途徑描繪於下文給出之實例中。

【0056】 本發明化合物(亦即式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，可藉由如部分地由以下合成流程所闡述的有機合成技術中已知之方法來製備。在下文所描述之流程中，應充分理解，在需要時根據通用原則或化學方法採用敏感或反應性基團之保護基。根據有機合成之標準方法(T. W. Greene及P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999)操縱保護基。使用對於熟習此項技術者顯而易見之方法在化合物合成之適宜階段移除此等基團。選擇方法以及其反應條件及其執行次序應與式(I)化合物之製備一致。

【0057】 熟習此項技術者將認識到式(I)化合物中是否存在立體異構中心。因此，本發明包括兩種可能的立體異構體(除非另外指示及/或在合成中指定)且不僅包括外消旋化合物，而且包括各個對映異構體及/或非對映異構體。除非另外指示，否則當化合物需要呈單一對映異構體或非對映異構體形式時，其可藉由立體特異性合成或藉由解析最終產物或任何適宜的中間物而獲得。可藉由此項技術中已知的任何適合的方法實現對最終產物、中間物或起始物質之解析。參見例如E. L. Eliel, S. H. Wilen,及L. N. Mander之「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-lnterscience, 1994)。

【0058】 用於合成式(VII-A)化合物之說明性方法概述於流程1中。用甲苯磺醯肼處理市售之4-溴苯甲醛(1-1)，得到對應的腙1-2。烯烴1-3之環丙烷化，得到6-氮雜螺[2.5]辛烷化合物1-4。超臨界流體層析(supercritical fluid chromatography，SFC)分離得到S-異構體1-5。用雙(頻哪醇根基)二硼處理1-5，產生硼酯1-6且隨後用於與溴化物1-7的鈀催化之鈴木偶合中以提供聯芳基中間物1-8。移除正BOC保護基，得到胺中間物1-9，其與羧酸1-10偶合得到式VII-A化合物。應理解，適合的保護基可用於流程1中所概述之合成中。可藉由類似方法藉由採用SFC分離中所獲得之R對映異構體來獲得式VII-B化合物。本發明之其他化合物，亦即式(I)化合物，可藉由類似方法製備。

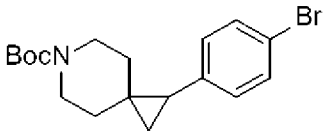
流程1.



【0059】 在一些實施例中，本發明係關於適用作合成本發明化合物

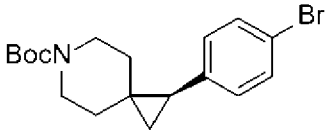
(亦即式(I)化合物)之中間物的化合物。

【0060】 在一些實施例中，化合物為：



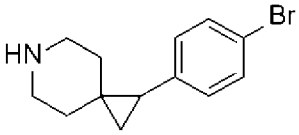
。

【0061】 在一些實施例中，化合物為：



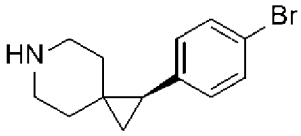
。

【0062】 在一些實施例中，化合物為：



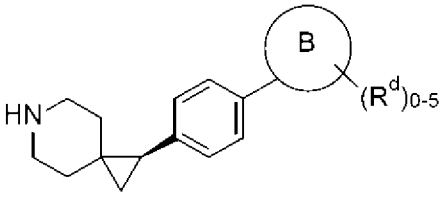
。

【0063】 在一些實施例中，化合物為：



。

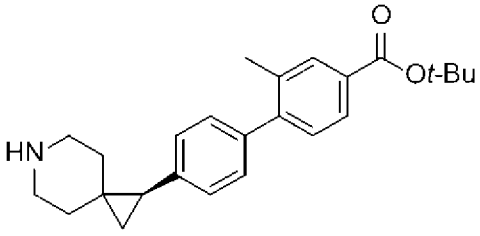
【0064】 在一些實施例中，化合物係下式之化合物



，

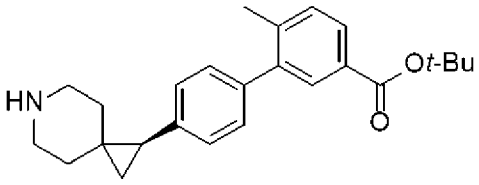
其中環B及R^d如本文之任何實施例中所闡述來定義。

【0065】 在一些實施例中，化合物為：



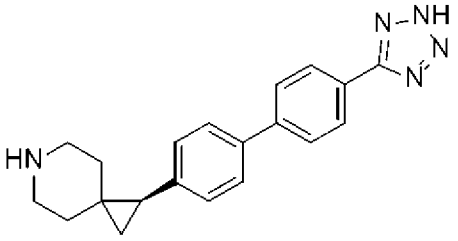
。

【0066】 在一些實施例中，化合物為：



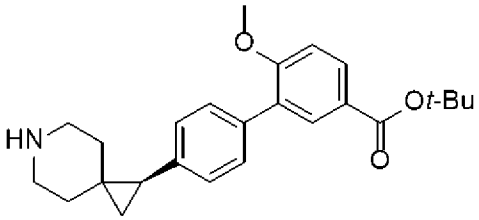
。

【0067】 在一些實施例中，化合物為：



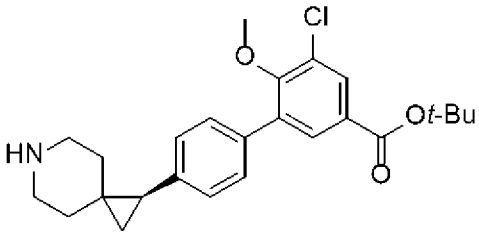
。

【0068】 在一些實施例中，化合物為：



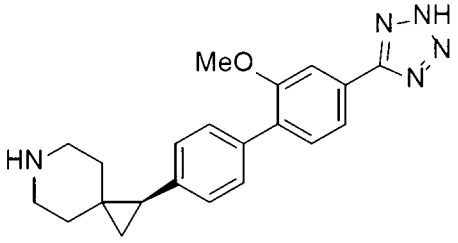
。

【0069】 在一些實施例中，化合物為：



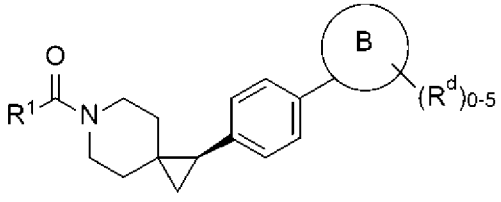
。

【0070】 在一些實施例中，化合物為：



。

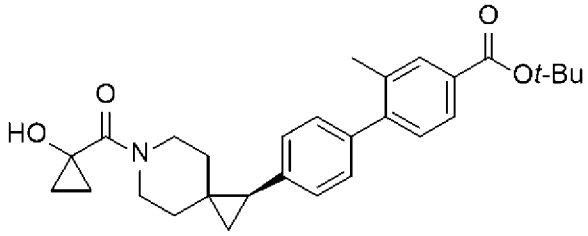
【0071】 在一些實施例中，化合物係下式之化合物



，

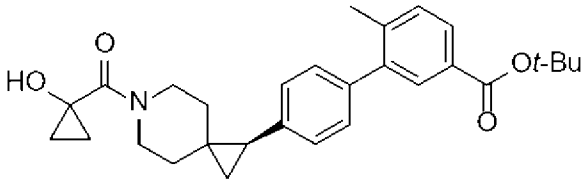
其中環B及R^d如本文之任何實施例中所闡述來定義。

【0072】 在一些實施例中，化合物為：



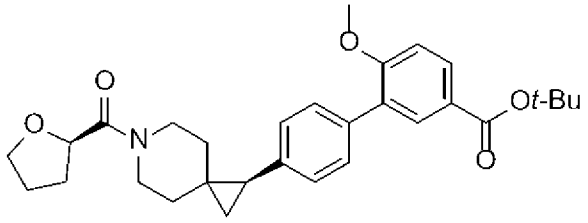
。

【0073】 在一些實施例中，化合物為：



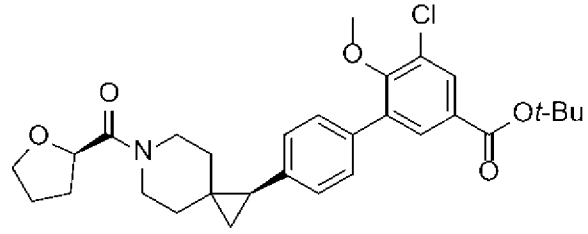
。

【0074】 在一些實施例中，化合物為：



。

【0075】 在一些實施例中，化合物為：



。

使用所揭示之化合物的方法

【0076】 本發明之一個態樣係關於用於藥物之式(I)化合物。本發明之另一態樣係關於一種調節FASN之方法，其包含向對其有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。本發明之另一態樣係關於一種調節FASN之方法，其包含向對其有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明之另一態樣係關於一種抑制FASN之方法，其包含向對其有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。本發明之另一

態樣係關於一種抑制FASN之方法，其包含向對其有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，本發明係關於一種抑制FASN之方法，其包含向對其有需要之患者投與治療有效量的包含式(I)化合物之醫藥組合物。在另一態樣中，本發明係關於一種抑制FASN之方法，其包含向對其有需要之患者投與治療有效量的包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0077】 因此，較佳實施例包括包含具有本文中所揭示及/或以其他方式描述之化學結構之FASN抑制劑的醫藥組合物。醫藥組合物可為包含FASN抑制劑之膠囊、錠劑或其他適合之劑型，其可為式(I)、式(I-a)、式(II)、式(III)、式(IV)及/或式(V)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。醫藥組合物可為包含FASN抑制劑之膠囊、錠劑或其他適合之劑型，其可為式(I)、式(I-a)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)或式(VII)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。可在整個治療過程中以治療有效量向對其有需要之患者(例如，診斷患有一種咸信對FASN抑制劑起反應的癌症形式的患者)投與包含FASN抑制劑之醫藥組合物以提供患者所需療效。

實例

用於以下流程及本文中別處之定義為：

縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
CH_2Cl_2	氯化甲烷，二氯甲烷
CH_3CN	乙腈
CO	一氧化碳
CO_2	二氧化碳
Cs_2CO_3	碳酸銫
CuI	碘化銅(I)

DCM	氯化甲烷，二氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMF	N, N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
Et3N	三乙胺
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸
H_2	氫氣(氣體)
H_2O	水
HCl	鹽酸
IPA	異丙醇
K_2CO_3	碳酸鉀
K_3PO_4	磷酸三鉀
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
MTBE	甲基第三丁基醚
Na_2SO_4	硫酸鈉
NH_4Cl	氯化銨
NH_4HCO_3	碳酸氫銨
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NH_3	氨
NaI	碘化鈉
NaOH	氫氧化鈉
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)-二氯甲烷加合物
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
$Pd_2(dba)_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
PE	石油醚

t-BuOK	第三丁醇鉀
TFA	三氟乙酸
XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃

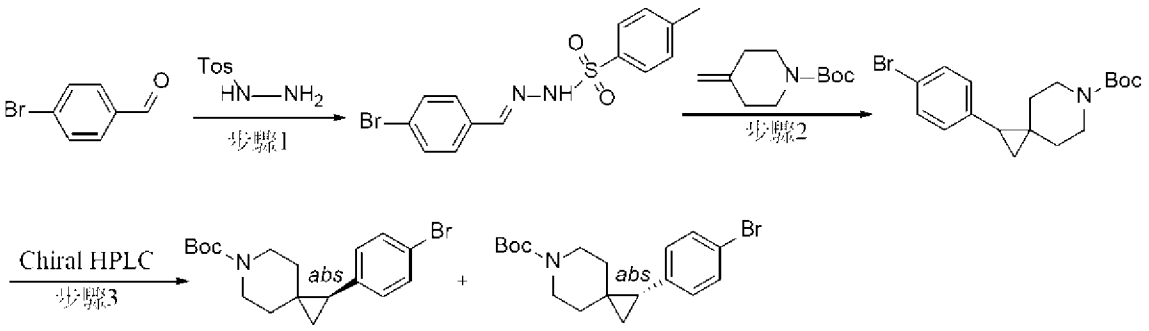
材料

除非另外說明，否則所有物質均自商業供應商獲得且不經進一步純化即使用。無水溶劑獲自Sigma-Aldrich (Milwaukee，WI)且直接使用。所有涉及對空氣或濕度敏感之試劑的反應均在氮氣氛圍下進行，且所有利用微波輻照之反應均在Biotage Initiator EXP EU儀器上進行。

除非另外指出，否則使用以下任一者來量測質量觸發之HPLC純化及/或純度及低解析度質譜資料：(1)具有220 nm UV偵測及低共振電噴霧正離子模式(ESI)的Waters Acquity超效能液相層析(UPLC)系統(具有樣本處理器及Waters Micromass ZQ質譜之Waters Acquity UPLC)。

實例1-製備共同中間物

製備共同中間物1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁基酯且對掌性分離成單一對映異構體。



步驟1. **(E)-N'-(4-溴亞苄基)-4-甲基苯磺醯肼。**在室溫下將4-溴苯甲醛(21.00 g，0.10 mol)及4-甲基苯-1-磺醯肼(21.22 g，0.11 mol)於甲醇(100 mL)中之溶液攪拌1小時。過濾所得混合物，且用甲醇(3×50 mL)洗滌濾餅。在減壓下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(E)-N'-(4-溴亞苄基)-4-甲基苯磺醯肼(38.05 g，94%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm):

7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42(s, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 353, 355 $[M+H]^+$。

步驟2. **1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯。**在0℃下向(E)-N'-(4-溴亞苄基)-4-甲基苯磺醯肼(30.00 g，84.93 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中添加氫化鈉(8.49 g，0.21 mol，60%)。攪拌混合物1小時。隨後緩慢添加4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(20.11 g，0.10 mol)且攪拌15分鐘，隨後添加三氟甲烷磺酸銀(5.46 g，21.233 mmol)。在40℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。在0℃下藉由飽和氯化銨(200 mL)淬滅反應物。有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱用石油醚/乙酸乙酯(10:1)溶離來純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(14 g，43%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.03 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 366, 368 $[M+H]^+$。

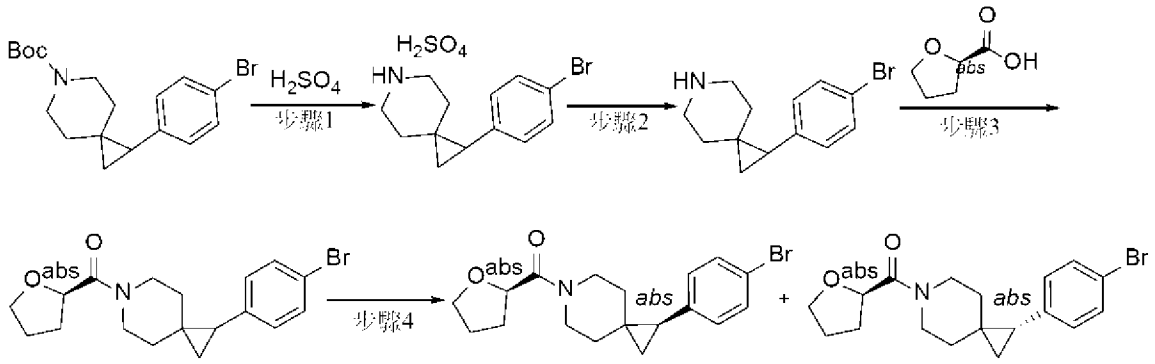
步驟3. **(S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯及(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯。**1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(10 g，27.25 mmol)藉由在以下條件下之Prep-SFC來純化：管柱：CHIRALPAK AD-3 3×100 mm，3 μm；移動相：EtOH (20 mM NH_3) (在2分鐘內5%-20%且在20%時保持1分鐘)；偵測器：UV 220 nm，得到呈白色油狀之第一溶離峰(S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(4 g，40%)及呈白色油狀之第二溶離峰

(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(4 g，40%)。

(S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯: ^{1}H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.86-0.78(m, 1H). LCMS (ES, m/z): 366, 368 $[M+H]^+$。

(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯: ^{1}H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.86-0.78(m, 1H). LCMS (ES, m/z): 366, 368 $[M+H]^+$。

製備共同中間物(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮且對掌性分離成單一對映異構體。



步驟1. **1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷硫酸鹽。**在50℃下將1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(30.00 g，81.90 mmol)及硫酸(12 mL)於四氫呋喃(120 mL)中之溶液攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且攪拌2小時。所沈澱固體藉由過濾收集且用四氫呋喃(3×20 mL)洗滌，在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷硫酸鹽(29.1 g，97%)。LCMS (ES, *m/z*): 266, 268 $[M+H]^+$。

步驟2. **1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷。**在室溫下向1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷硫酸鹽(29.1 g，79.95 mol)於第三丁基甲基醚(300 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(128 mL，0.32 mol，2.5 M)。在室溫下攪拌混合物2小時。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(21.1 g，99%)。LCMS (ES, *m/z*): 266, 268 $[M+H]^+$。

步驟3. **(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮。**在室溫下將(R)-四氫呋喃-2-甲酸(13.85 g，119.43 mmol)、1-羥基苯并三唑(12.90 g，95.54 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(18.34 g，95.54 mmol)及1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(21.1 g，79.62 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之混合物攪拌2小時。藉由添加冰水(300 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取所得混合物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:2)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(28 g，95%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.01-3.55 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.26-1.88 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.34-1.11 (m, 2H),1.09-1.02 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 364, 366 $[M+H]^+$。

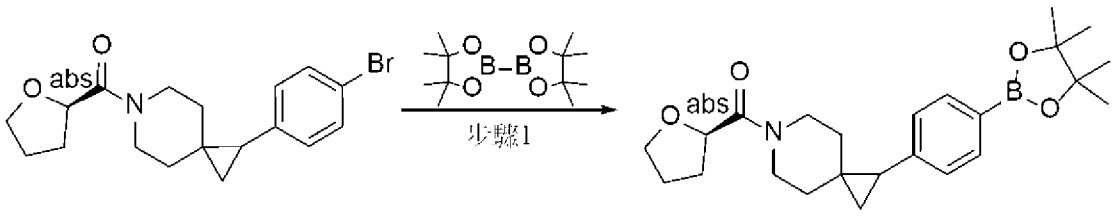
步驟4. **((S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮及((R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮。**(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(200

mg，0.55 mmol)藉由在以下條件下之Chiral HPLC (Agela高壓閃蒸)來純化：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：正己烷及異丙醇(在20分鐘內保持40%異丙醇)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，((S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(64.9 mg，32.13%)及第二溶離峰，(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(73.5 mg，36 %)，呈黃色油狀。

((S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.01-3.58 (m, 4H), 3.50-3.21 (m, 2H), 2.26-1.88 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.34-1.11 (m, 2H),1.09-1.02 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 364, 366 $[M+H]^+$。

((R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.01-3.57 (m, 4H), 3.52-3.22 (m, 2H), 2.26-1.88 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.34-1.11 (m, 2H),1.09-1.02 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 364, 366 $[M+H]^+$。

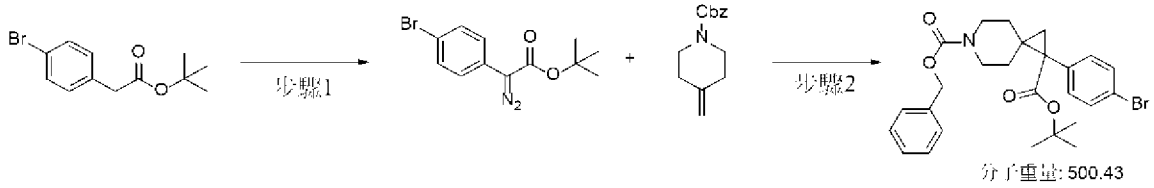
製備共同中間物((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮。



在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(12.00 g, 32.94 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2- 2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(15.06 g, 59.30 mmol)、乙酸鉀

(9.70 g，98.84 mmol)及二氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯甲烷複合物(2.69 g，3.29 mmol)於二噁烷(60 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(120 g，84%)。LCMS (ES, m/z): 412 $[M+H]^+$。

製備共同中間物1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸6-苯甲酯1-第三丁酯。

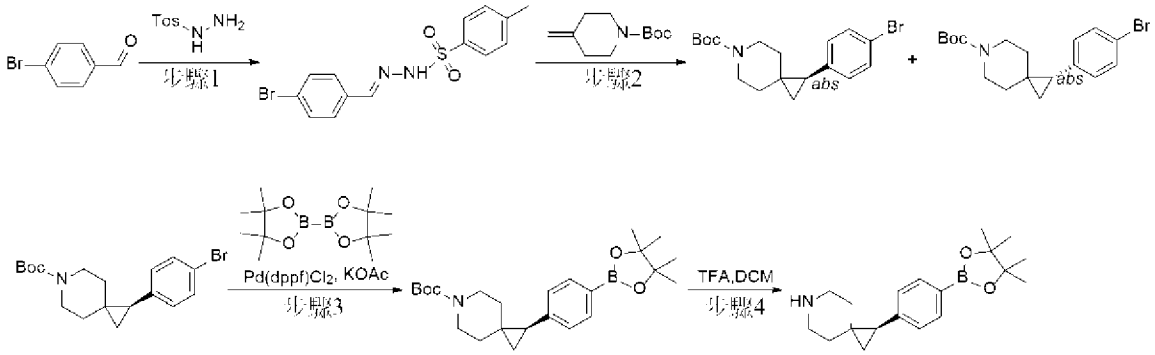


步驟1 **2-(4-溴苯基)-2-重氮乙酸第三丁酯。**將DBU (0.903 ml，5.99 mmol)逐滴添加至4-甲基苯磺醯基疊氮化物(8.59 g，4.79 mmol，11%於甲苯中)及2-(4-溴苯基)乙酸第三丁酯(0.971 g，3.99 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2天。在真空下濃縮反應物，且藉由正相管柱層析使用Biotage (管柱：50 g KP-SIL，用0至10%己烷/乙酸乙酯溶離)來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(4-溴苯基)-2-重氮乙酸酯(1.02 g，92%)。

步驟2. **1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸6-苯甲酯1-乙酯。**經由注射泵(0.1 mL/min之添加速率)將2-(4-溴苯基)-2-重氮乙酸第三丁酯(0.538 g，2 mmol)添加至乙酸銠(II)二聚體(0.027 g，0.060 mmol)及4-亞甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.555 g，2.400 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之回流溶液中。在回流下攪拌反應混合物隔夜。將反應物冷卻至室溫且在真空下濃縮。直接藉由正相管柱層析使用Biotage (管柱：25 g KP-SIL，用5至

40%己烷/乙酸乙酯溶離)來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸6-苯甲酯1-第三丁酯(0.584 g，62%)。^{1}H NMR (CD3)2CO, 400 MHz) δ (ppm): 7.74-7.49 (d, 2H), 7.35-7.31 (m, 7H), 5.06 (s, 2H), 3.88-3.73 (dd, 2H), 2.50-2.49 (br d, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.55-0.52 (d, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 522 $[M+Na+H]^+$。

製備共同中間物(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷



步驟1. **(E)-N'-(4-溴亞苄基)-4-甲基苯磺醯肼**。在室溫下將4-溴苯甲醛(50.00 g，0.27 mol)及4-甲基苯-1-磺醯肼(50.5 g，0.27 mol)於甲醇(200 mL)中之溶液攪拌1小時。藉由過濾收集固體，用甲醇(100 mL×3)洗滌且在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之(E)-N'-(4-溴亞苄基)-4-甲基苯磺醯肼(90 g，94%)。LCMS (ES, *m/z*): 353, 355 $[M+H]^+$. (重複反應產生6個批次，總計500 g所需產物)。

步驟2. **(S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯及(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯**。在0℃下向(E)-N'-(4-溴亞苄基)-4-甲基苯磺醯肼(30.0 g，84.9 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(8.49 g，0.21 mol，60%)。攪拌混合物1小時。隨後緩慢添加4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(20.11 g，0.10 mol)且攪拌混合

物15分鐘。隨後添加三氟甲磺酸銀(5.46 g，21.2 mmol)，且在40℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。藉由在0℃下添加氯化銨飽和水溶液(200 mL)來淬滅反應物。分離有機層且用鹽水(200 mL×3)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(10:1)溶離來純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(外消旋體，14 g，43%)。(重複反應以產生16個批次，總計200 g所需產物)。外消旋產物(200 g)藉由Anal-SFC (管柱，CHIRALPAK AD-3 3×100 mm，3 μm；移動相，EtOH (20 mM NH_3) (在2分鐘內5%-20%且在20%時保持1分鐘)分離；偵測器：UV-220 nm)，得到呈白色油狀之(S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯 (20 g，40%)及呈白色油狀之(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(80 g，40%)。

(S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯: ^{1}H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.86-0.78(m, 1H). LCMS (ES, m/z): 366, 368 $[M+H]^+$。

(R)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯: ^{1}H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.86-0.78(m, 1H). LCMS (ES, m/z): 366, 368 $[M+H]^+$。

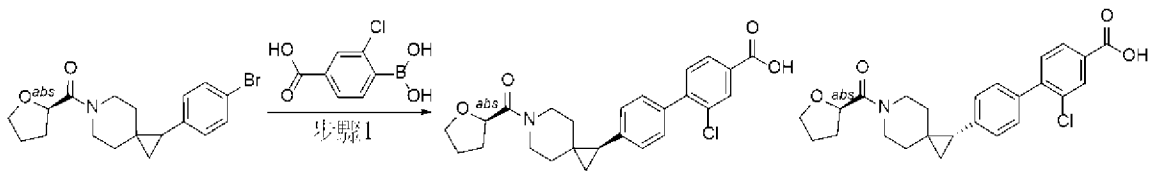
步驟3. **(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-**

氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯。向(1S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(41.3 g，113 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(34.4 g，135 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(22.0 g，224 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (5.77 g，7.89 mmol)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時之後，將混合物冷卻至室溫且過濾。用乙酸乙酯(3×30 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(4:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(47.0 g，87%)。LCMS (ES, m/z): 414 $[M+H]^+$。

步驟4. ***(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷。***在0℃下向(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(10.0 g，21.8 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。在0℃下用飽和碳酸氫鈉溶液使混合物達到pH 8。所得混合物用二氯甲烷(2×50 mL)萃取，且經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(7.57 g，99%)。LCMS (ES, m/z): 314 [M+H]+。

實例2-製備化合物1-716

方法1：製備化合物60及61：2-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸及2-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

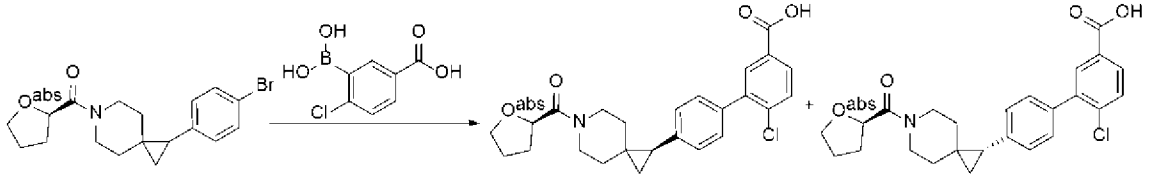


向(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(450 mg, 1.17 mmol)、4-(二羥基硼烷基)-3-甲基苯甲酸(237.06 mg，1.29 mmol)及水(2 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(86.80 mg，0.12 mmol)及磷酸鉀(770.42 mg，3.52 mmol)。在70℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。冷卻至室溫後，過濾所得混合物且在減壓下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(0.1% FA)/ACN (5%至50%，歷經35分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：(R,R)Whelk-01，21.1×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及IPA (在30分鐘內保持50% IPA)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**60** (82.8 mg，31%)及第二溶離峰，為化合物**61** (82.4 mg，30%)。

化合物60：^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.90-3.63 (m, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 440, 442 $[M+H]^+$。

化合物61：^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H), 4.84-4.61 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.90-3.65 (m, 3H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 440, 442 $[M+H]^+$。

方法2：製備化合物62及63：6-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

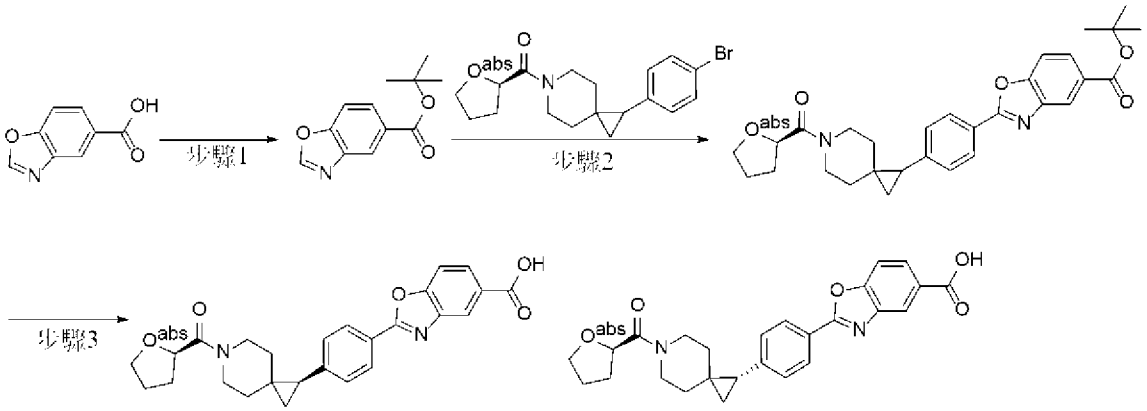


6-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(300 mg，0.74 mmol)、5-羧基-2-氯苯基硼酸(200 mg，1.1 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(59 mg，0.082 mmol)及磷酸鉀(472 mg，2.22 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相層析用水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (5%至40%，歷經60分鐘)純化粗產物。產物藉由Chiral HPLC (管柱：CHIRALPAK IC，2×25cm，5 μm；移動相：A：己烷(0.1% FA)及B：EtOH；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**62** (69.2 mg，38.23%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**63** (57.2 mg，32%)。

化合物62: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.04-7.87 (m, 2H), 7.71-7.56(m, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 4.84-4.62(m, 1H), 4.07-3.91(m, 1H), 3.91-3.55(m, 3H), 3.53-3.39(m, 2H), 2.34-2.09(m, 2H), 2.09-1.82 (m, 3H), 1.82-1.55 (m, 2H), 1.51-1.22 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 440 $[M+H]^+$。

化合物63: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09-7.88 (m, 2H), 7.71-7.54(m, 1H), 7.47-7.27 (m, 4H), 4.83-4.58(m, 1H), 4.04-3.49(m, 5H), 3.47-3.37(m, 1H), 2.33-2.12(m, 2H), 2.12-1.82 (m, 3H), 1.79-1.53 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.20-1.03 (m, 1H), 1.03-0.87 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 440 $[M+H]^+$。

方法3：製備化合物82及83：2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸及2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸



步驟1. **苯并[d]噁唑-5-甲酸第三丁酯。**在50℃下將苯并[d]噁唑-5-甲酸(4.0 g，22.1 mmol)、4-二甲胺基吡啶(1.5 g，12.0 mmol)及二碳酸二第三丁酯(8.0 g，34.8 mmol)於第三丁醇(100 mL)中之混合物攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(80 mL)稀釋且用己烷(3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之苯并[d]噁唑-5-甲酸第三丁酯(900 mg，17%)。LCMS (ES, *m/z*):220$[M+H]^+$。

步驟2. **2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸第三丁酯。**

在110℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(400 mg，0.99 mmol)、苯并[d]噁唑-5-甲酸第三丁酯(290 mg，1.19 mmol)、碳酸銫(898 mg, 2.70 mmol)、XantPhos (128 mg, 0.22 mmol)、碘化銅(42 mg，0.22 mmol)及乙酸鈀(26 mg，0.054 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物。用乙酸乙酯(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(2:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸第三丁酯(260 mg，47%)。LCMS (ES, *m/z*):503[M+H]$^+$。

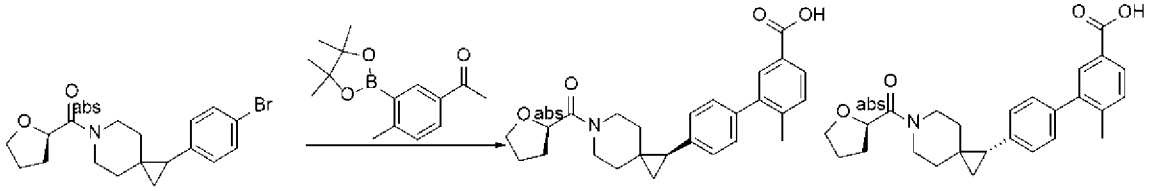
步驟3. **2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸及2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸。**A 在室溫下將2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸第三丁酯(260 mg，0.47 mmol)及三氟乙酸(2 mL)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物與水(0.1% FA)/ACN (5%至50%，歷經30分鐘)一起施加至逆相管柱層析上。產物藉由Chiral HPLC (管柱：CHIRALPAK IA，2.12×15 cm，5 μm；移動相：A：MTBE (0.1% FA)及B：EtOH (在18分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**82** (66.9 mg，64%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**83** (64.2 mg，61%)。

化合物82: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 8.31-8.04 (m, 3H), 7.84-7.63(m, 1H), 7.57-7.28 (m, 2H), 4.83-4.49(m, 1H), 4.07-3.61(m, 4H), 3.61-3.15(m, 2H), 2.37-2.09(m, 2H), 2.09-1.80

(m, 3H), 1.80-1.47 (m, 2H), 1.39-1.13 (m, 4H). LCMS (ES, m/z): 447 $[M+H]^+$。

化合物83: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.39 (s, 1H), 8.29-8.04 (m, 3H), 7.86-7.68(m, 1H), 7.57-7.38 (m, 2H), 4.86-4.55(m, 1H), 4.07-3.57(m, 4H), 3.52-3.32(m, 2H), 2.28-1.84(m, 5H), 1.82-1.52 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 4H). LCMS (ES, m/z): 447 $[M+H]^+$。

方法4：製備化合物58及59：6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



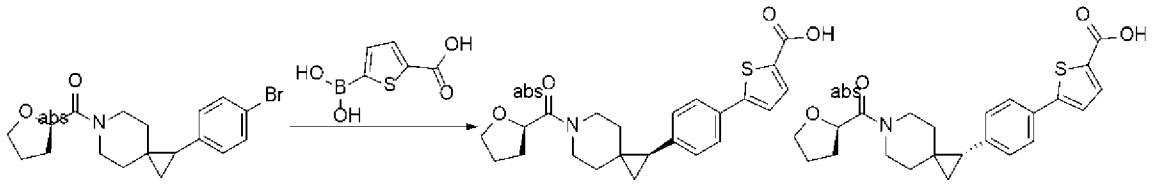
6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(450 mg，1.24 mmol)、1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)乙-1-酮(386 mg，1.48 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(87 mg，0.124 mmol)、磷酸鉀(524 mg，2.47 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (5%至45%，歷經30分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IA，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (30分鐘內保持15% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離

峰，為化合物**58** (117.4 mg，22%)及第二溶離峰，為化合物**59** (97.3 mg，18%)，呈白色固體狀。

化合物58: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.98-7.89 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.92-3.59 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.12-1.84 (m, 3H), 1.83-1.25 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$。

化合物59: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.99-7.79 (m, 2H), 7.48-7.18 (m, 5H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.06-3.61 (m, 4H), 3.61-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.12-1.81 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 2H) 1.44-1.22 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.08-0.82 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 420 $[M+H]^+$。

方法5：製備化合物78及79：5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸及5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸。



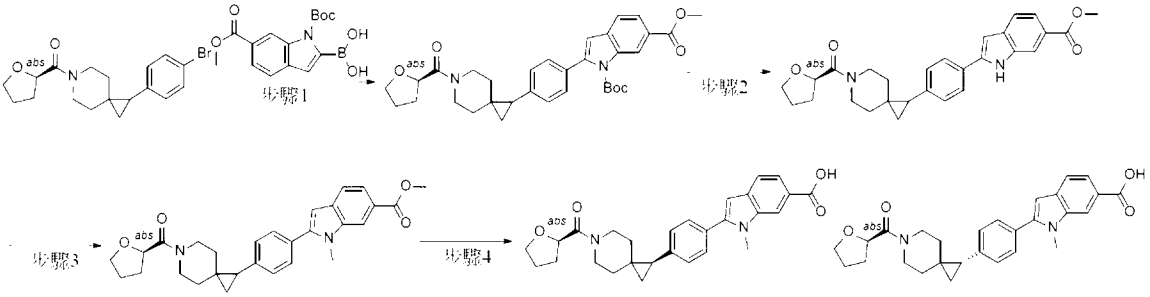
在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(400 mg，1.10 mmol)、5-硼噻吩-2-甲酸(227 mg，1.32 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(77.8 mg，0.11 mmol)、磷酸鉀(466 mg，2.20 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (5%至55%，歷經

30分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (24分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**78** (50.4 mg，11%)，及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**79** (51.4 mg，11%)。

化合物78: 1H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 13.14 (br, 1H), 7.69 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.80-4.45 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.66-1.30 (m, 2H), 1.29-0.97 (m, 3H), 0.96-0.80 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 412 $[M+H]^+$。

化合物79: 1H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 13.12 (br, 1H), 7.69 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.76-4.46 (m, 1H), 3.89-3.67 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.34-1.02 (m, 3H), 1.00-0.75 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 412 $[M+H]^+$。

方法6：製備化合物214及215：1-甲基-2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸及1-甲基-2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸。



步驟1. **2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-1,6-二甲酸1-(第三丁酯)6-甲酯。**在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(1.0 g，2.75 mmol)、(1-(第三丁氧基羰基)-6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)硼酸(876 mg，2.75 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(194 mg，0.28 mmol)及磷酸鉀(1.17 g，5.49 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (35%至65%，歷經30分鐘)純化殘餘物，產生呈黃色油狀之2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-1,6-二甲酸1-(第三丁酯)6-甲酯(550 mg，34%)。LCMS (ES, *m/z*):559 $[M+H]^+$。

步驟2. **2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯。**在室溫下將2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-1,6-二甲酸1-(第三丁酯)6-甲酯(550 mg，0.98 mmol)於三氟乙酸(3 mL)及DCM (10 mL)中之溶液攪拌40分鐘。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀之2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(400 mg，粗產物)。LCMS (ES, *m/z*):459 $[M+H]^+$。

步驟3. **1-甲基-2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯。**在0℃下將2-(4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(500 mg，1.09 mmol)及氫化鈉(131 mg，3.27 mmol，60%)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物攪拌30分鐘。隨後添加碘甲烷(170 mg，1.20 mmol)。將混合物在

室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-甲基-2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(400 mg，74%)。LCMS (ES, *m/z*): 473 $[M+H]^+$。

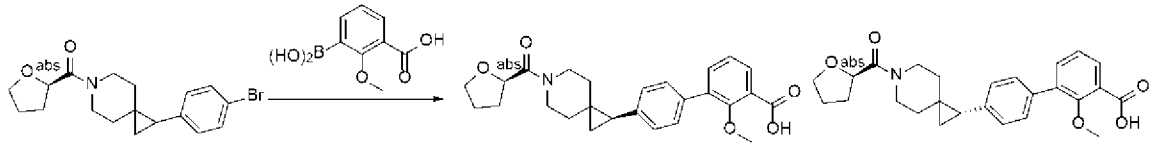
步驟4. **1-甲基-2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸及1-甲基-2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸。** 在40℃下將1-甲基-2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(350 mg，0.74 mmol)及氫氧化鋰(53 mg，2.22 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫。用鹽酸(1 M)將混合物酸化至pH 5。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離來純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IG，2×25 cm，5 μm；移動相：MTBE (0.1% FA)及EtOH (15分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254，得到第一溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**214** (92.5 mg，27%)及第二溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**215** (100.6 mg，29%)。

化合物214: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.75-1.57 (m,

2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.19-1.62 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 459 $[M+H]^+$。

化合物215: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.97-3.81(m, 5H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 2H) 1.18-1.17 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 459 $[M+H]^+$。

方法7：製備化合物166及167：2-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及2-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



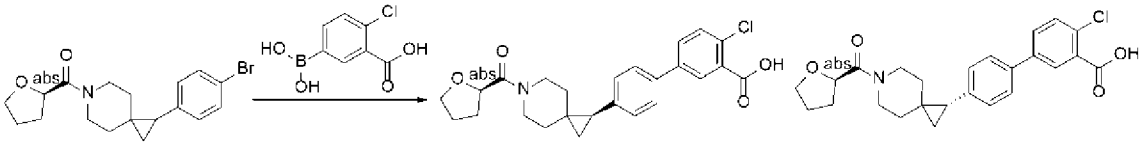
2-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及2-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(600 mg，1.657 mmol)、3-(二羥基硼烷基)-2-甲氧基苯甲酸(323 mg，1.65 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(117 mg，0.17 mmol)及磷酸鉀(699 mmol，3.29 mmol)於二噁烷(20 ml)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及ACN (10%至50%，歷經25分鐘)來純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Prep-SFC分離：管柱：CHIRALPAK ASK-H，2.0

cm×25cm L (5 μm)；移動相：CO_2及MeOH (0.1% FA) (在4.0分鐘內10%至50%，在50%時保持2.0分鐘)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**166** (149 mg，21%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**167** (156 mg，22%)。

化合物166: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.68-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.63 (m, 1H), 4.03-3.59 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.48-3.26 (m, 2H), 2.30-1.81 (m, 5H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.44-1.20 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 436 $[M+H]^+$。

化合物167: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82-4.63 (m, 1H), 4.02-3.63 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 2.30-1.83 (m, 5H), 1.79-1.52 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 436 $[M+H]^+$。

方法8：製備化合物70及71：4-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



4-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜

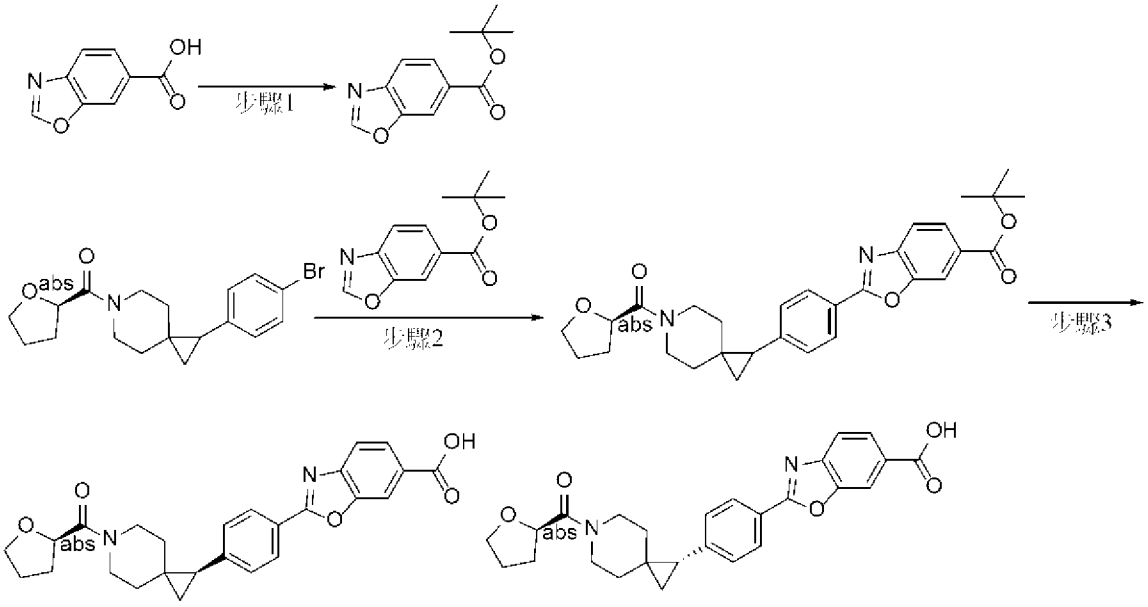
螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(450 mg，1.17 mmol)、5-硼-2-氯苯甲酸(237 mg，1.29 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(87 mg，0.12 mmol)及磷酸鉀(770 mg，3.52 mmol)於二噁烷(20 ml)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及ACN (10%至55%，歷經30分鐘)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：(R,R)Whelk-01，21.1×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及IPA (在30分鐘內保持50% IPA)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**70** (62.6 mg，26%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**71** (64 mg，27%)。

化合物70: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.06-8.02 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.91-3.60 (m, 3H), 3.50-3.21(m,2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.10-1.85(m, 3H), 1.80-1.61(m, 2H), 1.41-1.23(m, 2H), 1.18-1.11(m,1H), 1.00-0.91(m, 1H). LCMS (ES, m/z): 440 $[M+H]^+$。

化合物71: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.06-8.02 (m, 1H),7.78-7.73 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.84-4.65 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.92-3.60 (m, 3H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 2H), 1.15-1.05(m, 1H), 1.00-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 440 $[M+H]^+$。

方法9：製備化合物98及99：2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己-1-基)-3H-1l3-苯并[d]噁唑-6-甲酸及2-{4-[(1R)-

6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸。



步驟1. **苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向1,3-苯并噁唑-6-甲酸(5 g，30.0 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(1.83 g，15.02mmol)於第三丁醇(50 mL)中之混合物中添加二碳酸二第三丁酯(13.1g，60.07 mmol)。在50℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。用水(100 mL)稀釋所得混合物。用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取混合物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(10:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(3.8 g，55%)。LCMS (ES, *m/z*): 220 $[M+H]^+$。

步驟2. **2-(4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸第三丁酯。**在110℃下在氮氣氛圍下將苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(250 mg，1.08 mmol)、(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(483 mg，1.30mmol)、碘化銅(42 mg，0.22 mmol)、XantPhos (126 mg，0.22 mmol)、碳酸銫(891 mg，2.70 mmol)及乙酸鈀(12 mg，0.054 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物攪拌隔

夜。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(170 mg，30%)。LCMS (ES, m/z): 503 $[M+H]^+$。

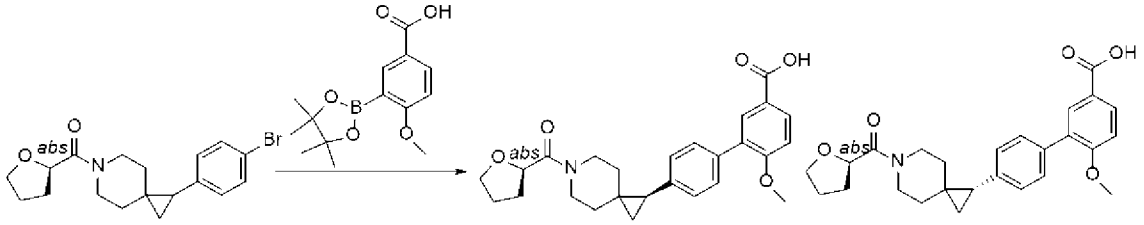
步驟3. **2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己-1-基)-3H-113-苯并[d]噁唑-6-甲酸及2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸。**在室溫下將2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(170 mg，0.29mmol)及三氟乙酸(3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌1小時。將混合物在減壓下進行。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及ACN (10%至45%，歷經35分鐘)純化殘餘物。產物藉由Chiral HPLC(管柱：(R,R)Whelk-01，21.1×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及IPA (在30分鐘內保持50% IPA)分離；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**98** (53 mg，44%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**99** (58.7 mg，48%)。

化合物98: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.82-4.63 (m,1H), 4.02-3.62 (m, 4H), 3.49-3.36 (m,2H), 2.28-1.82 (m, 5H),1.80-1.61(m, 2H), 1.45-1.22(m, 3H), 1.09-1.02 (m,1H). LCMS (ES, m/z): 447$[M+H]^+$。

化合物99: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.6 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 4.85-4.62(m, 1H), 4.02-3.62 (m, 4H), 3.49-3.36 (m, 2H),

2.32-1.87 (m, 5H), 1.80-1.59(m, 2H), 1.52-1.21 (m, 3H), 1.09-1.01 (m,1H). LCMS (ES, m/z): 447$[M+H]^+$。

方法10：製備化合物68及69：6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**

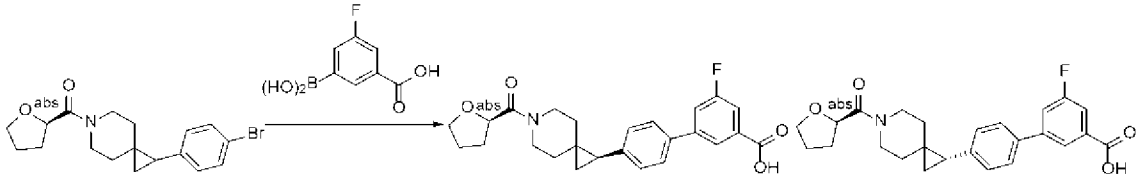
在90℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(450 mg，1.24 mmol)、4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸(409 mg，1.48 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(87 mg，0.12 mmol)及磷酸鉀(770 mg，3.52mmol)於二噁烷(15 mL)及水(3 ml)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及ACN (10%至55%，歷經30分鐘)純化殘餘物。藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離產物：管柱：CHIRALPAK IC，2×25 cm，5 μm；移動相：(己烷:DCM=3:1) (0.1% FA)及IPA (在25分鐘內保持50% IPA)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**68** (68.9 mg，13%)及第二溶離峰，為化合物**69** (95.7 mg，17%)，呈白色固體狀。

化合物68: ^{1}H-NMR(CD_3OD, 400 MHz) (ppm): 8.09-7.99 (m, 1H),

7.99-7.89 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.16 (7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88-3.55 (m, 3H), 3.52-3.35 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 2H), 2.10-1.81 (m, 3H), 1.78-1.51 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$。

化合物69: ^{1}H-NMR(CD_3OD, 400 MHz) (ppm): 8.01-7.91 (m, 1H), 7.90-7.65 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.78-4.51 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 2H), 1.30-1.00 (m, 3H), 0.99-0.79 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$。

方法11：製備化合物164及165：5-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



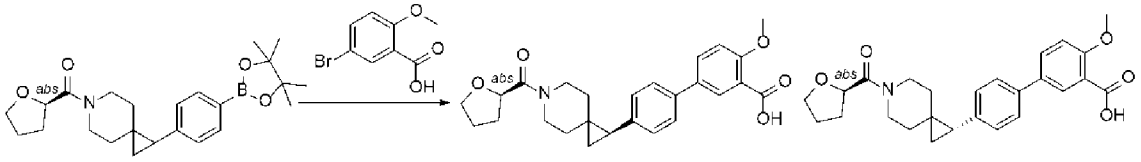
5-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在80℃下在氮氣氛圍下將(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(500 mg，1.37 mmol)、3-(二羥基硼烷基)-5-氟苯甲酸(379 mg，2.06 mmol)、磷酸鉀(583 mg，2.75 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(97.2 mg，0.14 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)及水(3.00 mL)中之混合物攪拌2小時。將

混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由Prep-HPLC用水(含有0.1% FA)及ACN (35%至65%，歷經7分鐘)來純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(含有0.1%甲酸)及2-丙醇(在16分鐘內保持50% 2-丙醇)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**164** (129 mg，33%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**165** (116.7 mg，31%)。

化合物164: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 13.42 (br, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.72-7.59 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76-4.51 (m, 1H), 3.81-3.52 (m, 4H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.15-1.88 (m, 3H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.28-1.03 (m, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 424$[M+H]^+$。

化合物165: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.40 (br, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75-4.51 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 4H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 424 $[M+H]^+$。

方法12：製備化合物150及151：4-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



4-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-

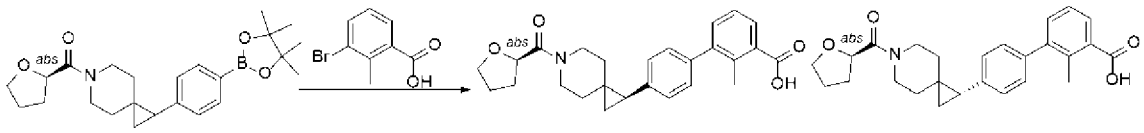
[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在70℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(800 mg，1.95 mmol)、5-溴-2-甲氧基苯甲酸(447.7 mg，1.95 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(137.81 mg，0.195 mmol)、磷酸鉀(825 mg，3.90 mmol)及水(2 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(0.1% FA)/ACN (5%至55%，歷經30分鐘)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IE，2×25cm，5 μm；移動相：(己烷及DCM 3:1) (0.1% FA)及EtOH (在9分鐘內保持3% EtOH)，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**150** (150 mg，15%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**151** (150.2 mg，13%)。

化合物150: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.60 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 436 $[M+H]^+$。

化合物151: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.61 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.61 (m, 4H), 3.59-3.35 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-

1.85 (m, 3H), 1.79-1.52 (m, 2H), 1.47-1.25 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 436 $[M+H]^+$。

方法13：製備化合物152及153：2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



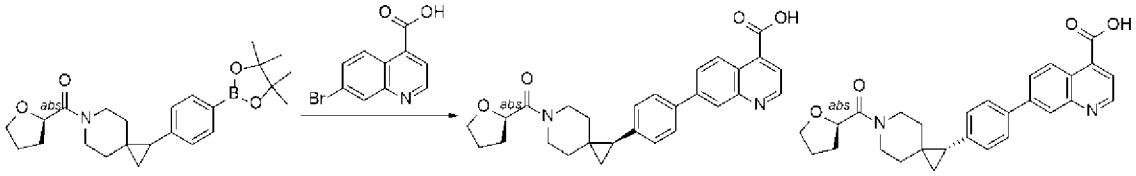
2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在70℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(800 mg，1.95 mmol)、3-溴-2-甲基苯甲酸(408.22 mg，1.95 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(137.71 mg，0.20 mmol)、磷酸鉀(825.64 mg，3.90 mmol)及水(2 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(0.1% FA)/ACN (5%至55%，歷經35分鐘)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IE，2×25cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在23分鐘內保持50% EtOH)，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**152** (141.9 mg，18%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**153** (141.5 mg，18%)。

化合物152： ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.31-7.21 (m, 2H), 4.91-4.68 (m, 1H), 3.97-3.73 (m, 4H), 3.46-3.32 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.07-

1.83 (m, 3H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 1H), 0.10-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$。

化合物153: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.91-4.68 (m, 1H), 3.96-3.70 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.11(m, 2H), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.92-1.63 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$。

方法14：製備化合物128及129：7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸及(R)-7-(4-(6-(環戊烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸。



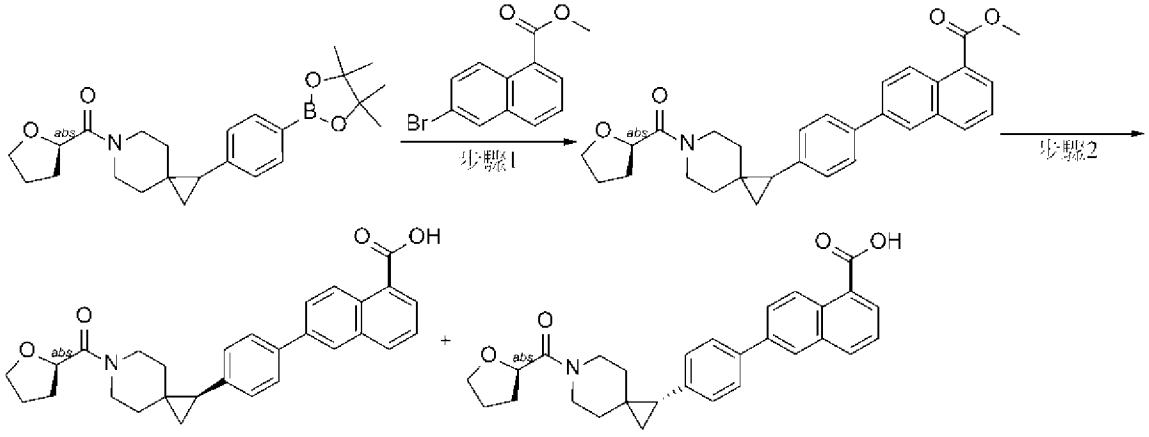
7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸及(R)-7-(4-(6-(環戊烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸。在100℃下在氮氣氛圍下將7-溴喹啉-4-甲酸(300 mg，1.14 mmol)、((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(982 mg，2.15 mmol)、碳酸鈉(390 mg，3.61 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(180 mg，0.24 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(3 ml)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析在以下條件下純化粗產物：水(含有10 M NH_4HCO_3)/ACN (15%至50%，歷經30分鐘)。產物藉由Chiral-Prep-HPLC用以下條件純化：管柱：CHIRAL ART 纖維素-SB，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在22分鐘內保持

30% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**128** (72.7 mg，26%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**129** (90 mg，33%)。

化合物128: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85-4.67 (m, 1H),4.01-3.66 (m, 4H), 3.64-3.25 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.16-1.81 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H),1.18-1.16 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

化合物129: ^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ (ppm): 8.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 1H), 4.08-3.61 (m, 4H), 3.67-3.20 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.48-1.25 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

方法15：製備化合物156及157：6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸及6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸。



步驟1. **6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸甲酯。**在70℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(332 mg，0.81 mmol)、6-溴萘-1-甲酸甲酯(1.06 g，4.00 mmol)、磷酸鉀(0.80 g，3.75 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(172.1 mg，0.25 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(用1:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸甲酯(194 mg，49%)。LCMS: (ES, m/z):470 $[M+H]^+$。

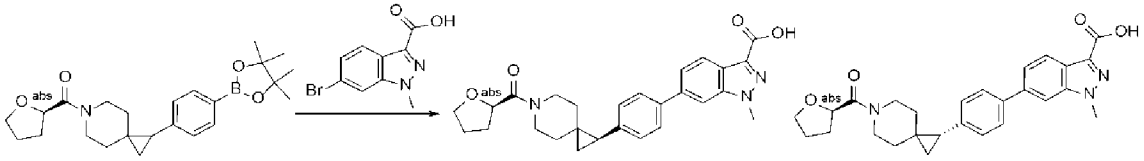
步驟2. **6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸及6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸。**在25℃下將6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸甲酯(194.0 mg，0.38 mmol)及氫氧化鋰(49.8 mg，2.00 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌16小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由逆相管柱層析在以下條件下純化粗產物：水(含有10 M NH_4HCO_3)/ACN (20%至50%，歷經25分鐘)。產物藉由Chiral HPLC (管柱：(R,R)Whelk-01，21.1×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及IPA (30分鐘內保持50% IPA)；偵測器：UV 254 nm)分離，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**156** (39.0 mg，53%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**157** (59.7 mg，80%)。

化合物156: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.97-3.67 (m, 4H), 3.62-3.32(m, 2H), 2.17-1.92 (m, 5H), 1.81-1.29 (m, 4H), 1.28-0.96 (m, 2H). LCMS (ES, *m/z*): 456 $[M+H]^+$。

化合物157: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.69-3.32(m, 2H), 2.23-1.92 (m, 5H), 1.92-1.29 (m, 4H), 1.28-0.98 (m, 2H). LCMS (ES, *m/z*): 456 $[M+H]^+$。

方法16：製備化合物74及75：1-甲基-6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸及1-甲基-6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸。



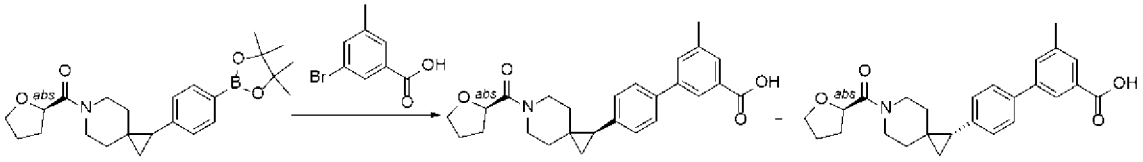
1-甲基-6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸及1-甲基-6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸。在70℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(280 mg，0.65 mmol)、6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸(260 mg，0.97 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(46 mg，0.065 mmol)及磷酸鉀(411.3 mg，1.94 mmol)於二噁烷(12 mL)及水(3 mL)中之溶液攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離(管柱：CHIRALPAK IG，2×25 cm，5

μm；移動相A：MTBE (0.1% FA)、移動相B：EtOH (在5.5分鐘內保持20% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**74** (74.5 mg，24%)，及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**75** (74.8 mg，24%)。

化合物74: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.71-7.69(m,1 H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.94-4.63 (m,1H), 4.19 (s, 3H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 460 $[M+H]^+$

化合物75: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.64-7.62(m, 2 H), 7.50-7.25 (m, 2H), 4.89-4.66 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.99-3.61 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.24-1.80 (m, 5H), 1.79-1.51 (m, 2H), 1.48-1.17 (m, 2H) , 1.15-0.85 (m, 2H). LCMS (ES, *m/z*): 460 $[M+H]^+$

方法17：製備化合物160及161：5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺

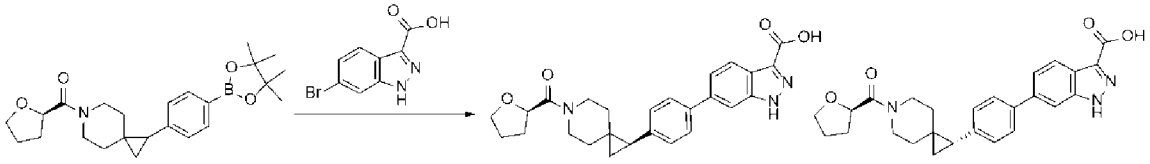
[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在70℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(800 mg，2.31 mmol)、3-溴-5-甲基苯甲酸(360 mg，1.59 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(113 mg，0.16 mmol)及磷酸鉀(844 mg，3.98 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之溶液攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析在以下條件下純化殘餘物：水(含有0.1% FA)/ACN (0%至40%，歷經20分鐘)。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：(管柱：CHIRALPAK AS-H(03)，2×25 cm (5 μm)；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (2 mM NH_3/MeOH) (在2.0分鐘內10%至50%，在50%時保持1.0分鐘)，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**160** (100 mg，14%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**161** (100 mg，14%)。

化合物160: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.65(m,1 H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.82-4.66 (m,1H), 4.03-3.61 (m, 4H), 3.49-3.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 3H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.49-1.27 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$

化合物161: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.81-4.62 (m,1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H).

LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$

方法18：製備化合物88及89：6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸及6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸



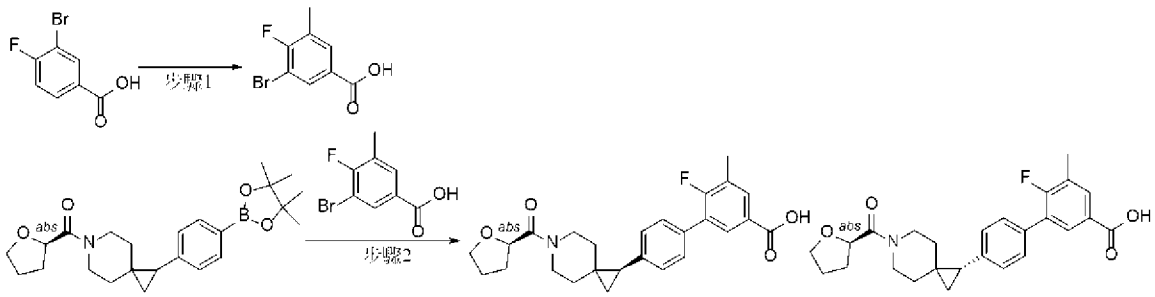
6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸及6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(400 mg，0.88 mmol)、6-溴-1H-吲唑-3-甲酸(258 mg，1.05 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(62 mg，0.088 mmol)、磷酸鉀(558 mg，2.63 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌隔夜。將所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相層析在以下條件下純化殘餘物：水(含有0.05% TFA)/ACN (0%至40%，歷經25分鐘)。藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化產物：管柱：CHIRALPAK IG，2×25 cm、5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在10分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**88** (11.4 mg，3%)，及第二溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**89** (20 mg，5%)。

化合物88: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H),

3.72-3.61 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 446 $[M+H]^+$。

化合物89: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.41-2.11 (m, 2H), 2.10-1.84 (m, 3H), 1.80-1.54 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 446 $[M+H]^+$。

方法19：製備化合物220及221：6-氟-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氟-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **3-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸。**在-78℃下在氮氣氛圍下向2,2,6,6-四甲基哌啶(4.65 g，32.9 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.11 g，32.9 mmol)。在-60℃下攪拌混合物30分鐘。隨後在-78℃下逐滴添加3-溴-4-氟苯甲酸(3.28 g，14.98 mmol)及碘甲烷(3.75 mL，60.2 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用飽和氯化銨(50 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃

縮。藉由在以下條件下之Prep-HPLC純化粗產物：水(含有0.1% FA)及ACN (5%至50%，歷經30分鐘)，得到呈白色固體狀之3-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸(1.3 g，34%)。LCMS (ES, *m/z*): 232,234 $[M+H]^+$。

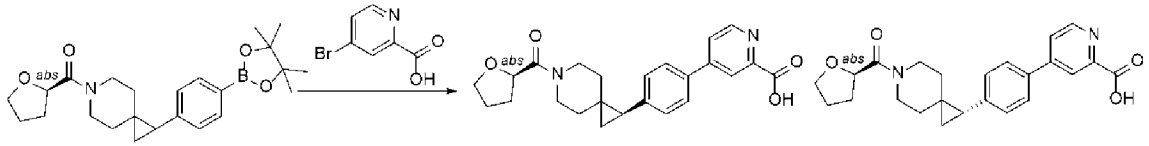
步驟2. **6-氟-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氟-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(514 mg，1.25 mmol)、3-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸(349 mg，1.50 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(88.5 mg，0.125 mmol)、磷酸鉀(530 mg，2.50 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌隔夜。將所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相層析在以下條件下純化殘餘物：水(含有0.05% TFA)及ACN (0%至45%，歷經35分鐘)。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在16分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**220**(141.2 mg，25%)及第二溶離峰，為化合物**221**(150.5 mg，27%)，呈白色固體狀。

化合物220: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-7.69 (m, 2H), 7.65-7.15 (m, 4H), 4.85-4.55 (m, 1H), 4.00-3.55 (m, 4H), 3.54-3.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38-1.80 (m, 5H), 1.78-1.47 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 2H), 1.18-0.80 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 438$[M+H]^+$

化合物221: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.80 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 2H), 7.41-7.21 (m, 2H), 4.81-4.52 (m, 1H), 4.05-3.82

(m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 3.57-3.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38-1.80 (m, 5H), 1.79-1.41 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 438 $[M+H]^+$。

方法20：製備化合物192及193：4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸及4-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸。



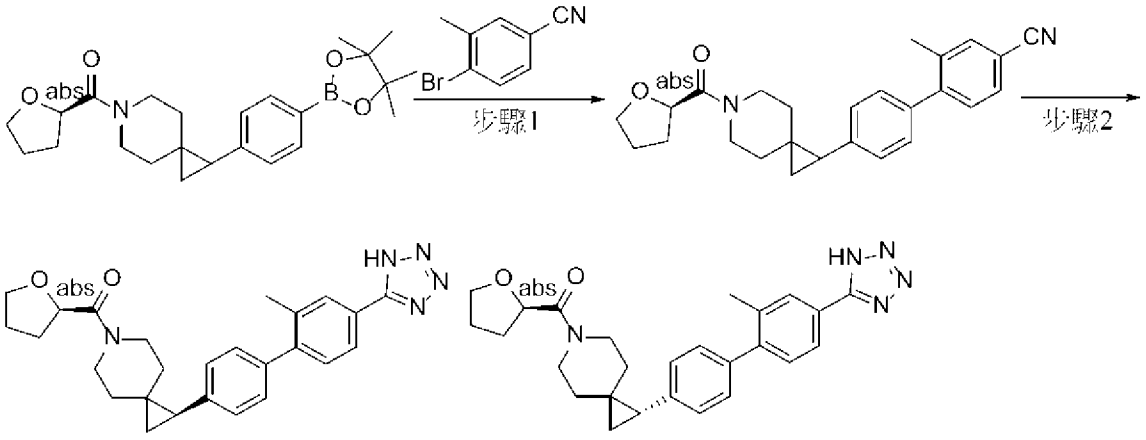
4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸及4-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸。

在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(700 mg，1.70 mmol)、4-溴吡啶-2-甲酸(344 mg，1.70 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(120 mg，0.17 mmol)、磷酸鉀(722 mg，3.70 mmol)及水(2 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：水(0.1% FA)/ACN (在15分鐘內30%至70%)。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG-3，0.46×5 cm，3 μm；移動相：MTBE (0.1% FA)及EtOH (在21分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**192** (101.0 mg，15%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**193** (100.5 mg，15%)。

化合物192: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.70 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 - 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.90-4.67 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 4H), 3.57-3.39 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.65-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 407 $[M+H]^+$。

化合物193: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.70 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 1H),3.45-3.42 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.14-1.85 (m, 3H), 1.81-1.35 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 407 $[M+H]^+$。

方法21：製備化合物198及199：((S)-1-(2'-甲基-4'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮及((R)-1-(2'-甲 基-4'-(1H-四 唑-5-基)-[1,1'-聯 苯]-4-基)-6-氮 雜 螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮。



步驟1. **2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈。**在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(826 mg，2.01 mmol)、4-溴-3-甲基苯甲腈(394 mg，2.01 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(142 mg，0.20 mmol)、磷酸鉀(852 mg，4.02 mmol)及水(2 mL)於二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈(600 mg，75%)。LCMS (ES, m/z): 401 $[M+H]^+$。

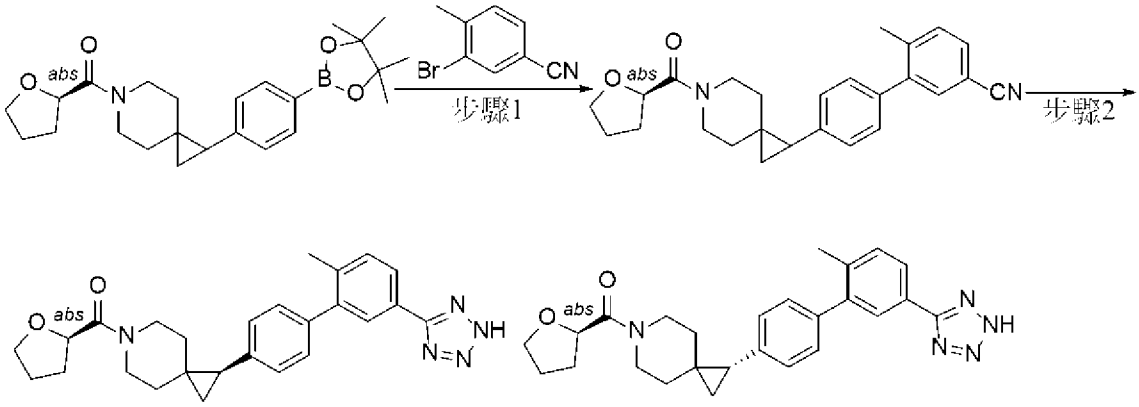
步驟2. **((S)-1-(2'-甲基-4'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮及((R)-1-(2'-甲基-4'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯 苯]-4-基)-6-氮 雜 螺[2.5]辛-6-基)((R)-四 氫 呋 喃-2-基)甲酮。**在90℃下在氮氣氛圍下將2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈(600 mg，1.50 mmol)、疊氮化鈉(292 mg，4.50 mmol)、水(4 mL)及碘化鋅(717.30 mg，2.25 mmol)於第三丁醇(8 mL)中之混合物攪拌20小時。將混合物冷卻至室溫。用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集固體。藉由矽膠管柱層析用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離來純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在22分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**198** (57.7 mg，8%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**199** (85.2 mg，12%)。

化合物198: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H),

4.84-4.65 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.10 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.85-1.57 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 444 $[M+H]^+$。

化合物199: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 4H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.08-3.60 (m, 4H), 3.55-3.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 444 $[M+H]^+$。

方法22：製備化合物200及201：((S)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮及((R)-1-(2'-甲 基-5'-(2H-四 唑-5-基)-[1,1'-聯 苯]-4-基)-6-氮 雜 螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮。



步驟1. **6-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈.** 在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(826 mg，2.01 mmol)、3-溴-4-甲基苯甲腈(394 mg，2.09 mmol)、雙

(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(142 mg，0.20 mmol)、磷酸鉀(852 mg，4.02 mmol)及水(2 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈(636 mg，80%)。LCMS (ES, m/z): 401 $[M+H]^+$。

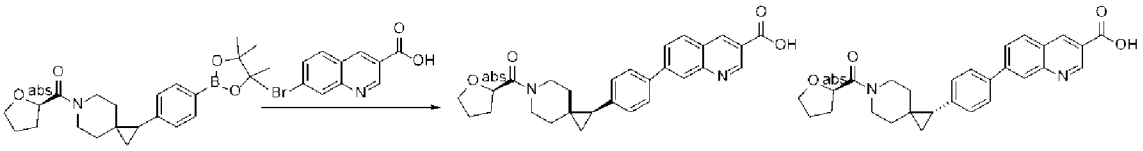
步驟2. **((S)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮及((R)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮。**在90℃下在氮氣氛圍下將6-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈(636 mg，1.59 mmol)、疊氮化鈉(309 mg，4.76 mmol)、水(4 mL)及碘化鋅(760 mg，2.38 mmol)於第三丁醇(8 mL)中之混合物攪拌20小時。將混合物冷卻至室溫。用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集固體。藉由矽膠管柱層析用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離來純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK AS-3，3×100 mm，3 μm；移動相：MeOH (20 mM NH_3) (在4.0分鐘內10%至50%，在50%時保持2.0分鐘)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**200** (101.0 mg，14%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**201** (95.5 mg，14%)。

化合物200: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.98-7.81 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.19 (m, 4H), 4.90-4.74 (m, 1H), 3.98-3.74 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-1.83 (m, 5H), 1.78-

1.52 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 444 $[M+H]^+$。

化合物201: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.85-7.83 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 4.90-4.69 (m, 1H), 4.03-3.64 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 3H), 1.80-1.47 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 1H),1.01-0.94 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 444 $[M+H]^+$。

方法23：製備化合物84及85：7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸及7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸



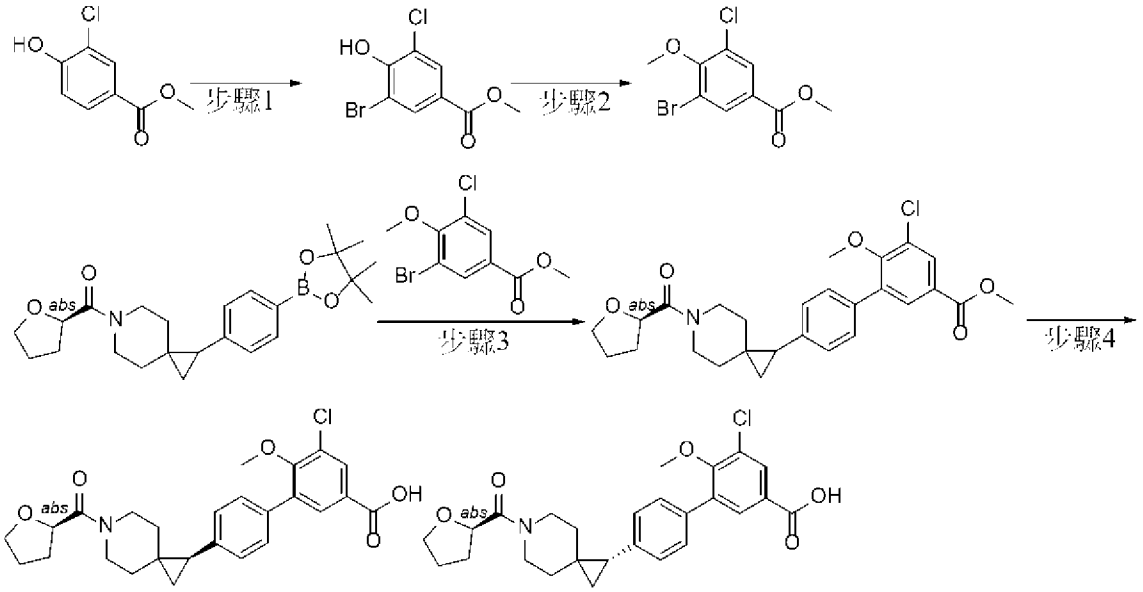
7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸及7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(500 mg，1.22 mmol)及7-溴喹啉-3-甲酸(306 mg，1.22 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(86 mg，0.12 mmol)、磷酸鉀(516 mg，2.43 mmol)及水(3 ml)於二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：水(0.1% FA)/ACN (在25分鐘內30%至60%)。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG，2×25 cm，5 μm；移動相：MTBE (0.1% FA)、IPA及DCM (在20分鐘內保持30% DCM)；偵

測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為呈黃色固體狀之化合物**84** (125.7 mg，22%)及第二溶離峰，為呈黃色狀之化合物**85** (144.4 mg，26%)。

化合物84: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74-4.52 (m, 1H), 3.83-3.52 (m, 2H), 3.47-3.05 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

化合物85: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73-4.55(m, 1H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.32-1.07 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

方法24：製備化合物170及171：5-氯-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-氯-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **3-溴-5-氯-4-羥基苯甲酸甲酯。**在0℃下向3-氯-4-羥基苯甲酸甲酯(5.25 g，28.2 mmol)於乙酸冰(20 mL)及二氯甲烷(20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加溴(1.6 mL，31.27 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用水(100 mL)淬滅反應。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(2:1)溶離來純化粗產物，得到呈黃色油狀之3-溴-5-氯-4-羥基苯甲酸甲酯(7.2 g，87%)。LCMS (ES, *m/z*): 265, 267 $[M+H]^+$。

步驟2. **3-溴-5-氯-4-甲氧基苯甲酸甲酯。**在60℃下在氮氣氛圍下將3-溴-5-氯-4-羥基苯甲酸甲酯(6.7 g，25.2 mmol)、碳酸鉀(10.5 g，75.7 mmol)、碘甲烷(2.4 mL，16.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫且藉由水(100 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(4:1)溶離來純化粗產物，得到呈黃色油狀之3-溴-5-氯-4-甲氧基苯甲酸甲酯(7 g，89%)。LCMS (ES, *m/z*): 279, 281 $[M+H]^+$。

步驟3 **5-氯-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯。**在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(514 mg，1.25 mmol)、3-溴-5-氯-4-甲氧基苯甲酸甲酯(419 mg，1.50 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(88.5 mg，0.125 mmol)及磷酸鉀(530 mg，2.50 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(5:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-氯-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(450 mg，67%)。LCMS (ES, *m/z*): 484 $[M+H]^+$。

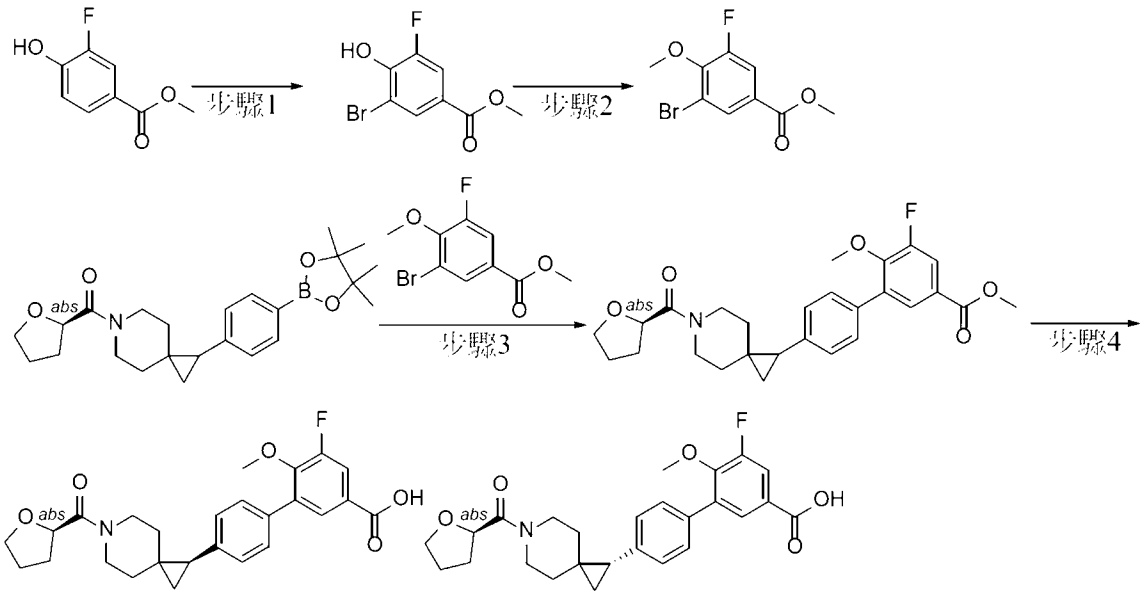
步驟4. **5-氯-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-氯-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在室溫下將5-氯-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(450 mg，0.93 mmol)、氫氧化鋰(89 mg，3.72 mmol)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)於四氫呋喃(6 mL)中之混合物攪拌2小時。用鹽酸(1 M)將混合物酸化至pH 6。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取混合物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (20%至65%，歷經30分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRAL ART 纖維素-SB S- 5 μm，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (11分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為化合物

170 (140.3 mg，31%)及第二溶離峰，為化合物**171** (122.6 mg，28%)，呈白色固體狀。

化合物170: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-7.96 (m, 1H), 7.95-7.68 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40-7.19 (m, 2H), 4.81-4.53 (m, 1H), 4.10-3.60 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.78-1.51 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 1H), 1.02-0.82 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 470 $[M+H]^+$。

化合物171: ^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-8.01 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48-7.25 (m, 2H), 4.80-4.62 (m, 1H), 4.02-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.50-1.21 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.08-0.90 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 470 $[M+H]^+$。

方法25：製備化合物172及173：5-氟-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-氟-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **3-溴-5-氟-4-羥基苯甲酸甲酯。**在0℃下向3-氟-4-羥基苯甲酸甲酯(2.4 g，14.11 mmol)於冰乙酸(20 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加溴(0.8 mL，15.61 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用水(100 mL)淬滅反應。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(2:1)溶離來純化粗產物，得到呈黃色油狀之3-溴-5-氟-4-羥基苯甲酸甲酯(3.7 g，90%)。LCMS (ES, *m/z*): 249, 251 $[M+H]^+$。

步驟2. **3-溴-5-氟-4-甲氧基苯甲酸甲酯。**在60℃下在氮氣氛圍下將3-溴-5-氟-4-羥基苯甲酸甲酯(3.7 g，14.86 mmol)、碳酸鉀(6.2 g，44.57 mmol)、碘甲烷(3.2 g，22.26 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中之混合物攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫且藉由水(100 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(4:1)溶離來純化粗產物，得到呈黃色油狀之3-溴-5-氯-4-甲氧基苯甲酸甲酯(2.7 g，59%)。LCMS (ES, *m/z*): 263, 265 $[M+H]^+$。

步驟3. **5-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯。**在90℃下在氮氣氛圍下將6((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(720 mg，1.75 mmol)、3-溴-5-氟-4-甲氧基 苯甲酸甲酯(553 mg，2.10 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(124 mg，0.18 mmol)及磷酸鉀(743 mg，3.50 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(580 mg，64%)。LCMS (ES, *m/z*): 468 $[M+H]^+$。

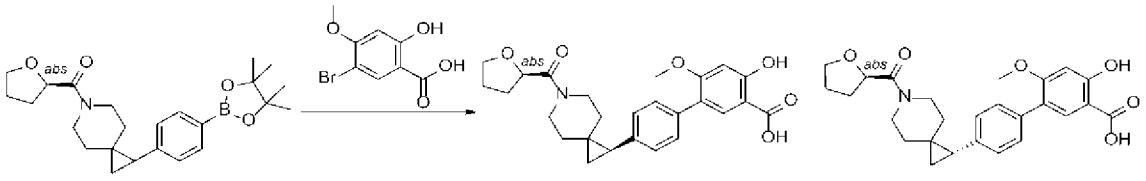
步驟4. **5-氟-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-氟-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在室溫下將5-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(580 mg，1.24 mmol)、氫氧化鋰(119 mg，4.96 mmol)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)於四氫呋喃(6 mL)中之混合物攪拌2小時。用鹽酸(1 M)將混合物酸化至pH 6。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取混合物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由逆相管柱層析用水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (20%至65%，歷經35分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在16分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為化合物**172**

(103.8 mg，18%)及第二溶離峰，為化合物**173** (106.9 mg，19%)，呈白色固體狀。LCMS (ES, *m/z*):454 $[M+H]^+$。

化合物172: ^{1}H -NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.61(m, 6H), 3.53-3.38(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 2.30-2.09 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.03-0.90 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$。

化合物173: ^{1}H -NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.00-3.78 (m, 5H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.11-1.83 (m, 3H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H) LCMS (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$。

方法26：製備化合物216及217：4-羥基-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4-羥基-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



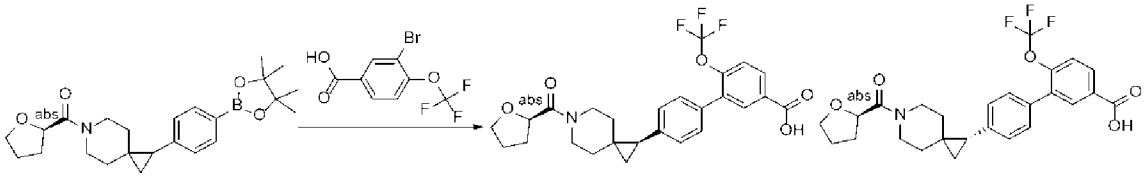
4-羥基-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4-羥基-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下

將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(500 mg，1.22 mmol)、5-溴-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸(300 mg，1.22 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(86 mg，0.12 mmol)及磷酸鉀(516 mg，2.43 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：水(0.1% FA)/ACN (在25分鐘內30%至60%)。藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化產物：管柱：CHIRALPAK IG，2×25 cm、5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在23分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**216** (89 mg，16%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**217** (98.5 mg，18%)。

化合物216: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.74 (s, 1H), 7.37(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.90-4.65 (m, 1H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.82-3.65 (m, 6H), 3.45-3.32(m, 1H), 3.29-3.29(m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 3H), 1.89-1.55(m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.11-1.07(m, 1H), 0.99-0.91(m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 452 $[M+H]^+$。

化合物217: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.80-4.62 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, *2*H), 2.28-2.05 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.76-1.49 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 452 $[M+H]^+$。

方法27：製備化合物174及化合物175：4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



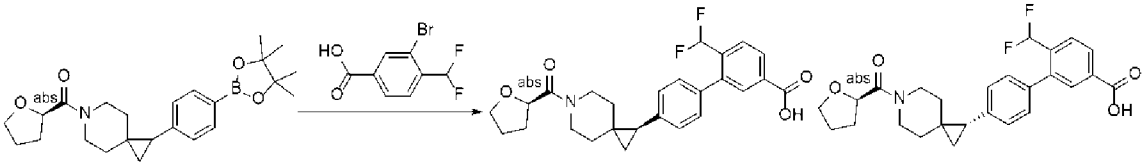
4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(600 mg，1.46 mmol)、3-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(416 mg，1.46 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(103 mg，0.15 mmol)及磷酸鉀(619 mg，2.92 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：水(0.1% FA)/ACN (在30分鐘內10%至50%)。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK ASK-H，2.0 cm×25cm(5 μm)；移動相：CO_2及MeOH (0.1% FA) (在4.0分鐘內10%至50%，在50%時保持2.0分鐘)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為化合物**174** (141.6 mg，20%)及第二溶離峰，為化合物**175** (157.7 mg，22%)。

化合物174: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.27-7.98 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.00-3.60 (m, 4H), 3.53-3.30 (m, 2H), 2.29-1.83 (m, 5H), 1.80-1.53 (m,

2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 490 $[M+H]^+$。

化合物175: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21-8.05 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.01-3.62 (m, 4H), 3.59-3.25 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.79-1.51 (m, 2H), 1.40-1.17 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 490 $[M+H]^+$。

方法28：製備化合物190及191：6-(二氟甲基)-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-(二氟甲基)-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



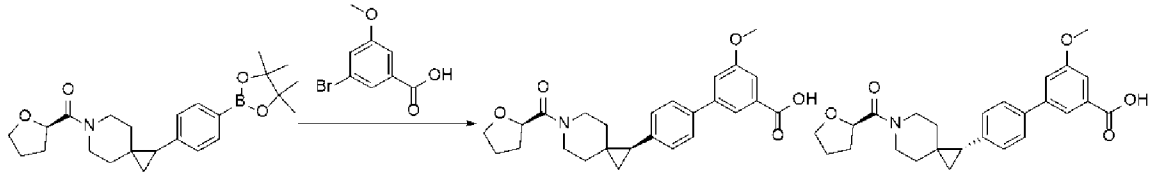
6-(二氟甲基)-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-(二氟甲基)-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(600 mg，1.46 mmol)、3-溴-4-(二氟甲基)苯甲酸(366 mg，1.46 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(103 mg，0.15 mmol)及磷酸鉀(619 mg，2.92 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：水(0.1% FA)/ACN(在35分鐘內10%至55%)。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：

管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在14分鐘內保持40% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**190** (100 mg，15%)及第二溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**191** (77 mg，11%)。

化合物190: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 4H), 6.81-6.50 (m, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.89-3.62 (m, 3H), 3.53-3.36 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.82-1.50 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 456 $[M+H]^+$。

化合物191: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 6.81-6.60 (m, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.99-3.64 (m, 4H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.52-1.22 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 456 $[M+H]^+$。

方法28：製備162及163：5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺

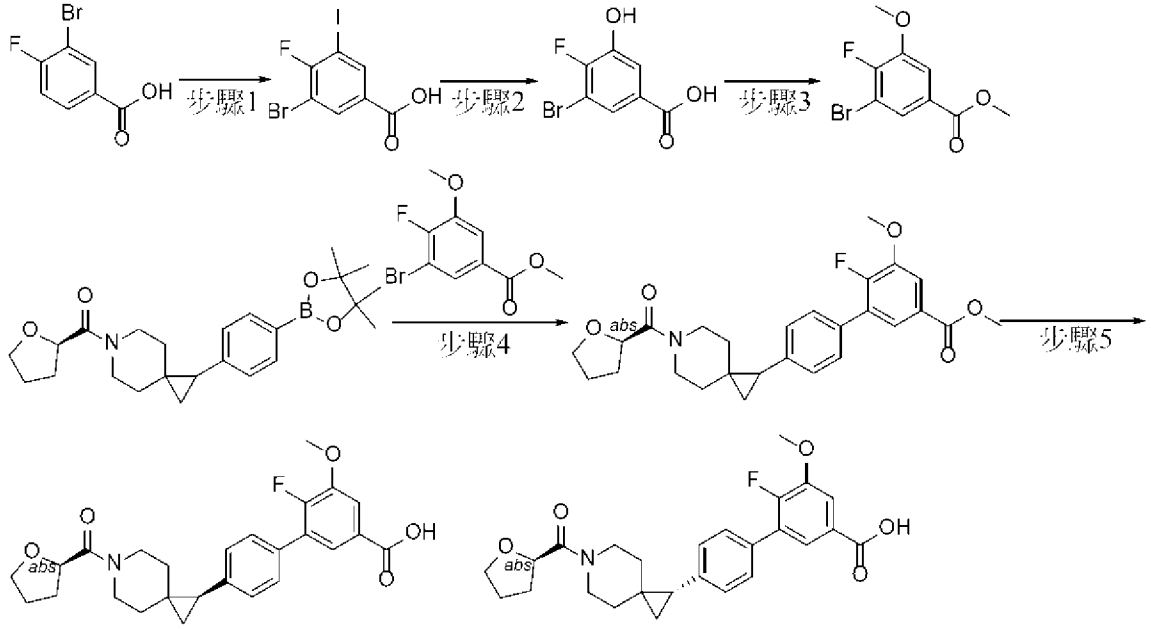
[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在90℃在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(500 mg，1.09 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(110 mg，0.124 mmol)、磷酸鉀(900 mg，4.03 mmol)及3-溴-5-甲氧基苯甲酸(450 mg，1.85 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之溶液攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1%碳酸氫銨)及乙腈(5%至40%，歷經60分鐘)純化粗產物。藉由Chiral HPLC在以下條件下分離產物：管柱：CHIRALPAK AS-3 (3×100 mm，3 μm)；移動相：A，CO_2及B，MeOH (20 mM NH_3) (在4分鐘內10%至50%，在50%保持2分鐘)；偵測器：UV 254/220 nm，得到第一溶離峰，呈白色固體之化合物**162** (140.6 mg，28%)，及第二溶離峰，呈白色固體之化合物**163** (134.4 mg，27%)。

化合物162: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm):7.87 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 3H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.89-3.62 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.35-2.09 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.81-1.52 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$。

化合物163: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm):7.87 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 4.81-4.60 (m, 1H), 4.02-3.81 (m, 5H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 3H), 1.82-1.57 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 436

$[M+H]^+$。

方法29：製備化合物224及225：6-氟-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氟-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **3-溴-4-氟-5-碘苯甲酸。**在0℃下向3-溴-4-氟苯甲酸(5 g，22.8 mmol)於硫酸(150 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加正碘代丁二醯亞胺(5.34 g，23.74 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在0℃下用冰水(200 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集沈澱固體且用水洗滌，得到呈粉紅色固體狀之3-溴-4-氟-5-碘苯甲酸(8 g，粗產物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS: (ES, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$。

步驟2. **3-溴-4-氟-5-羥基苯甲酸。**在100℃下將3-溴-4-氟-5-碘苯甲酸(500 mg，1.45 mmol)、氧化銅(25 mg，0.18 mmol)及氫氧化鈉(300 mg，7.49 mmol)於水(5 mL)中之混合物攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物，且用鹽酸(5 M)將濾液酸化至pH 5。用乙酸乙酯

(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之3-溴-4-氟-5-羥基苯甲酸(250 mg，73%)。LCMS: (ES, m/z): 235, 237 $[M+H]^+$。

步驟3. **3-溴-4-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯。**在60℃下在氮氣氛圍下將3-溴-4-氟-5-羥基苯甲酸(500 mg，1.70 mmol)、碳酸鉀(1.17 g，8.04 mmol)及碘甲烷(724 mg，4.85 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且用水(30 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用PE/EtOAc (4:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-溴-4-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯(280 mg，58%)。LCMS: (ES, m/z): 263, 265 $[M+H]^+$。

步驟4. **6-氟-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯。**在80℃下在氮氣氛圍下將3-溴-4-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯(290 mg，0.88 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(78 mg，0.094 mmol)、磷酸鉀(704 mg，3.15 mmol)及((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(500 mg，0.97 mmol)於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由矽膠管柱層析用PE/EtOAc (1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之6-氟-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(400 mg，78%)。LCMS: (ES, m/z):468 $[M+H]^+$。

步驟5. **6-氟-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺**

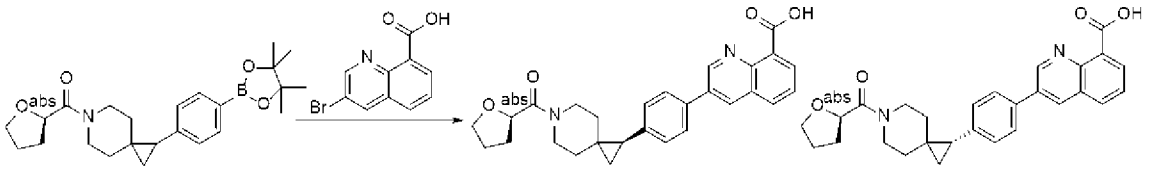
[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氟-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在室溫下將6-氟-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(390 mg，0.67 mmol)、氫氧化鋰(62 mg，2.20 mmol)於四氫呋喃(6 mL)、水(3 mL)及甲醇(3 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及乙腈(10%至60%，歷經40分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：Chiralart 纖維素-SB (0.46×10 cm，3 μm)；移動相：A，己烷(0.1% FA)及B，EtOH (在10分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**224** (106.5 mg，33%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**225** (105.4 mg，33%)。

化合物224: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.88-7.65 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.81-4.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.65 (m, 4H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.39-1.81 (m, 5H), 1.81-1.57 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.01-0.88 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$。

化合物225: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.91-7.61 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.43-7.25 (m, 2H), 4.81-4.61 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.58 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.35-1.89 (m, 5H), 1.82-1.51 (m, 2H), 1.49-1.21 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$。

方法30：製備化合物56及57：3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸及3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-

氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸



3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸及

3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸。

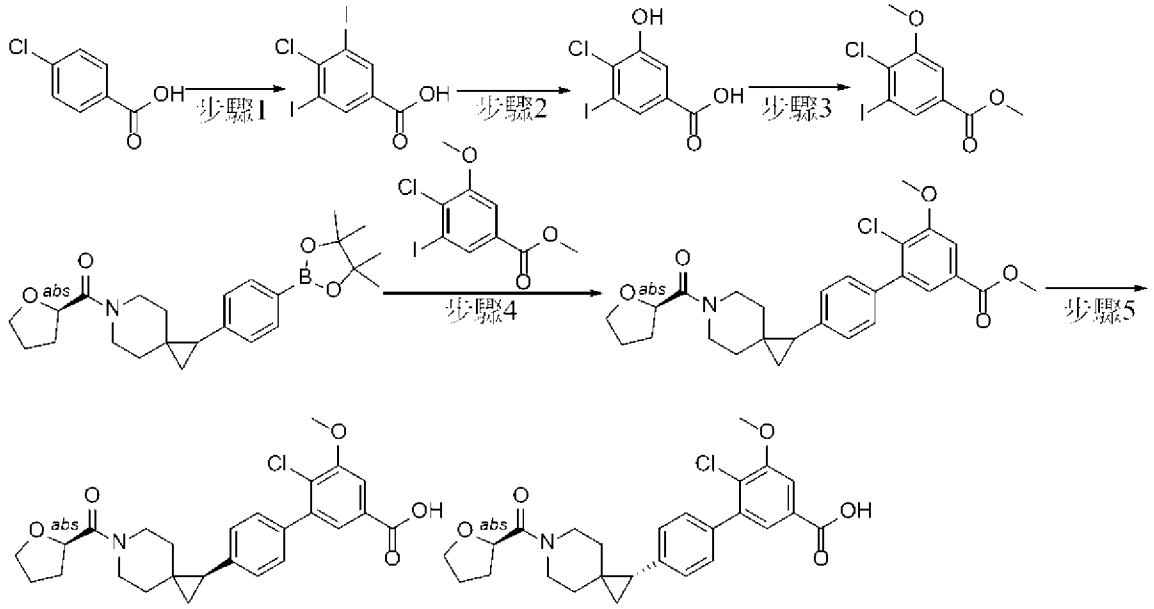
在80℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(680 mg，1.65 mmol)及3-溴喹啉-8-甲酸(500 mg，1.98 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(117 mg，0.17 mmol)及磷酸鉀(702 mg，3.31 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物攪拌2小時。用EtOAc (2×20 mL)萃取所得混合物。將混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN (在20分鐘內40%至多55%)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：MTBE (0.1% FA)及EtOH (在30分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**56** (66 mg，7%)及第二溶離峰，為化合物**57** (61.9 mg，7%)，呈白色固體狀。

化合物56: ^{1}H -NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.70 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 1H), 4.02-3.68 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 2.10-1.85(m, 3H), 1.79-1.55 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 1H), 1.05-0.91

(m, 1H). LCMS (ES, m/z): 457 $[M+H]^+$。

化合物57: ^{1}H -NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.69 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.97-7.69 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.05-3.61 (m, 4H), 3.60-3.38 (m, 2H), 2.32-1.81 (m, 5H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.52-1.12 (m, 3H), 1.09-0.91 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 457 $[M+H]^+$。

方法31：製備化合物222及223：6-氯-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氯-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



步驟1. **4-氯-3,5-二碘苯甲酸。**在室溫下在氮氣氛圍下將碘(6.20 g，24.41 mmol)、三氧代鉻(2.44 g，24.40 mmol)於硫酸(150 mL)中之混合物攪拌30分鐘。向以上混合物中添加4-氯苯甲酸(3.00 g，18.78 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，且隨後用水(200 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×50 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之4-氯-3,5-二碘苯甲酸(5 g，62%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES, *m/z*): 409$[M+H]^+$。

步驟2. **4-氯-3-羥基-5-碘苯甲酸。**在室溫下向4-氯-3,5-二碘苯甲酸(5.0 g，11.61 mmol)及氧化銅(0.21 g，1.40 mmol)於水(50 mL)中之經攪拌混合物中添加氫氧化鈉(2.8 g，69.82 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。用鹽酸(2 M)將混合物酸化至pH 6。將混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-氯-3-羥基-5-碘苯甲酸(3.1 g，42%)。LCMS (ES, *m/z*): 299[M+H]$^+$。

步驟3. **4-氯-3-碘-5-甲氧基苯甲酸甲酯。**在90℃下在氮氣氛圍下將4-氯-3-羥基-5-碘苯甲酸(1.00 g，3.28 mmol)、碳酸鉀(1.93 g，13.17 mmol)及碘甲烷(1.47 g，9.85 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌1小時。用水(50 mL)稀釋所得混合物。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。在減壓下濃縮所得混合物。合併有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(5:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-氯-3-碘-5-甲氧基苯甲酸甲酯(250 mg，22%)。LCMS (ES, *m/z*): 327[M+H]$^+$。

步驟4. **6-氯-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯。**在80℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(470 mg，1.08 mmol)、4-氯-3-碘-5甲氧基苯甲酸甲酯(250 mg，0.78 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(108 mg，0.15 mmol)及磷酸鉀(487 mg，2.20 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層

析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(350 mg，63%)。LCMS (ES, m/z): 484 [M+H]+。

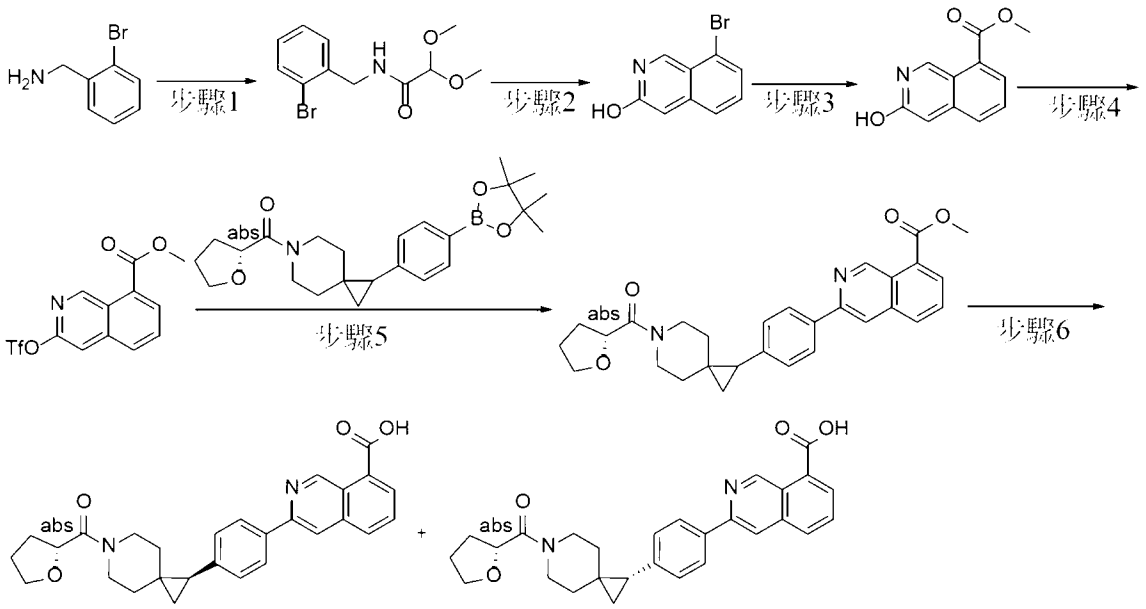
步驟5. **6-氯-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氯-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在室溫下將6-氯-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(200 mg，0.37 mmol)氫氧化鋰(45 mg，1.86 mmol)於水(3 mL)及四氫呋喃(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN (在25分鐘內15%至多55%)純化殘餘物。產物藉由Chiral HPLC (管柱：CHIRAL ART 纖維素-SB，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及IPA (在30分鐘內保持30% IPA)；偵測器：UV 254，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**222** (42.5 mg，48%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**223** (34 mg，39%)。

化合物222: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.25(m, 4H), 4.85-3.67 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90-3.69(m, 3H), 3.58-3.35(m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.10-1.85(m, 3H),1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-1.22(m, 2H), 1.20-1.05,(m, 1H), 1.01-0.92 (m,1H). LCMS: (ES, m/z): 470 $[M+H]^+$。

化合物223: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41-7.25(m, 4H), 4.82-4.67 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H),

2.10-1.8 5(m, 3H), 1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 470 $[M+H]^+$。

方法32：製備化合物212及213：3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸及3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸



步驟1. **N-[(2-溴苯基)甲基]-2,2-二甲氧基乙醯胺。**在80℃下在氮氣氛圍下將1-(2-溴苯基)甲胺(4 g，21.5 mmol)及2,2-二甲氧基乙酸甲酯(3.60 g，26.8 mmol)之混合物攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[(2-溴苯基)甲基]-2,2-二甲氧基乙醯胺(3 g，48%)。LCMS (ES, m/z): 288,290 $[M+H]^+$。

步驟2. **8-溴異喹啉-3-醇。**在室溫下將N-[(2-溴苯基)甲基]-2,2-二甲氧基乙醯胺(3.0 g，10.4 mmol)於硫酸(6 mL)中之混合物攪拌16小時。藉由添加水/冰(100 mL)淬滅反應物。用飽和碳酸鈉溶液將混合物鹼化至pH 8。藉由過濾收集沈澱固體且用甲醇(2×30 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀

之8-溴異喹啉酮-3-醇(2.0 g，粗產物)。LCMS (ES, m/z): 224, 226 $[M+H]^+$。

步驟3. **3-羥基異喹啉-8-甲酸甲酯。**在100℃下在氮氣氛圍下將8-溴異喹啉-3-醇(1.00 g，4.46 mmol)、乙酸鈀(0.10 g，0.45 mmol)及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.37 g，0.89 mmol)於甲醇(10.00 mL)及N,N二甲基甲醯胺(10.00 mL)中之溶液攪拌16小時。將所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN (在35分鐘內25%至多55%)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之3-羥基異喹啉-8-甲酸甲酯(500 mg，52%)。LCMS (ES, m/z): 204 $[M+H]^+$。

步驟4. **3-(三氟甲烷磺醯基氧基)異喹啉-8-甲酸甲酯。**在室溫下在氮氣氛圍下將3-羥基異喹啉-8-甲酸甲酯(500 mg，2.46 mmol)、吡嗪(0.4 mL，4.92 mmol)及三氟甲磺酸酐(0.62 mL，3.69 mmol)於二氯甲烷(20.00 mL)中之溶液攪拌2小時。用飽和氯化銨將混合物酸化至pH 6。用二氯甲烷(3×200 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-(三氟甲烷磺醯基氧基)異喹啉-8-甲酸甲酯(480 mg，55%)。LCMS (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$。

步驟5. **3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸甲酯。**在80℃下在氮氣氛圍下將3-(三氟甲烷磺醯基氧基)異喹啉-8-甲酸甲酯(480 mg，1.43 mmol)、((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(883 mg，2.15 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(101 mg，0.14 mmol)及磷酸鉀(608 mg，2.86 mmol)於1,4-二噁烷(20.00

mL)及水(4.00 mL)中之溶液攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:5)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸甲酯(450 mg，64%)。LCMS (ES, m/z): 471 $[M+H]^+$。

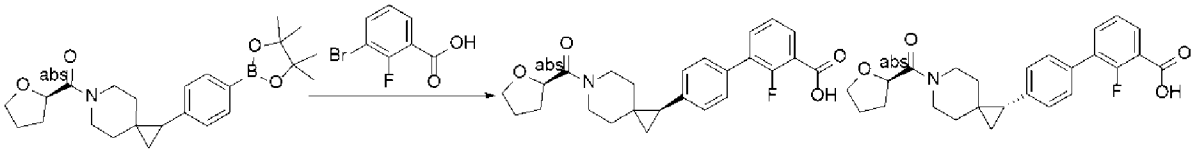
步驟6. **3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸及3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸。**在室溫下將3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸甲酯(450 mg，0.99 mmol)及氫氧化鋰(69 mg，2.87 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2小時。用鹽酸(1 M)將反應混合物酸化至pH 6。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN (在7分鐘內25%至多55%)純化粗產物。藉由SFC-Prep-HPLC在以下條件下分離產物：管柱：CHIRALPAK AS-H(03)，2×25cm，5 μm；移動相：二氯甲烷(含有0.2%二乙胺)及甲醇(在16分鐘內保持50%甲醇)；偵測器：UV 254，得到第一溶離峰，為呈黃色固體狀之化合物**212** (149 mg，31%)及第二溶離峰，為呈黃色固體狀之化合物**213** (148 mg，31%)。

化合物212: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.56 (br, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27-8.15 (m, 4H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.69-4.56 (m, 1H), 3.82-3.49 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.08-1.69 (m, 4H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.37-1.02 (m, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H).LCMS: (ES,

m/z): 457 $[M+H]^+$。

化合物213: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.56 (br, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29-8.14 (m, 4H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.82-3.55 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.24-3.03 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.32-1.03 (m, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 457 $[M+H]^+$。

方法33：製備化合物168及169：2-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及2-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



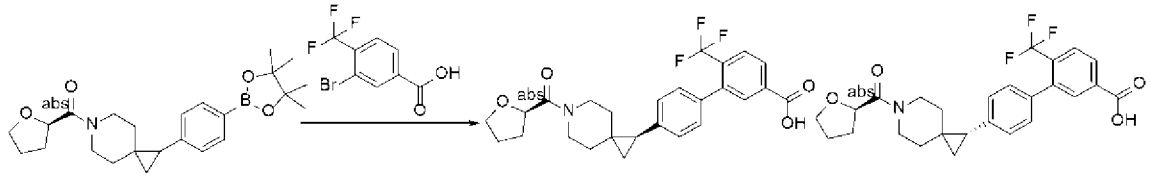
2-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及2-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在80℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(1.47 g，3.56 mmol)、3-溴-2-氟苯甲酸(600 mg，2.74 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(194 mg，0.27 mmol)及磷酸鉀(1.16 mg，5.48 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN (在20分鐘內30%至50%)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：(己烷及DCM 3:1) (0.3% FA)及EtOH (在11分鐘內保持50%

EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**168** (104.5 mg，9%)及第二溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**169** (129.1 mg，11%)。

化合物168: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.92-7.88 (m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 4.89-4.60 (m, 1H), 4.01-3.57 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.33-1.78 (m, 5H), 1.78-1.50 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 424 $[M+H]^+$。

化合物169: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.92-7.87 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 3H), 4.89-4.72 (m, 1H), 4.03-3.63 (m, 4H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 424 $[M+H]^+$。

方法34：製備化合物176及177：4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



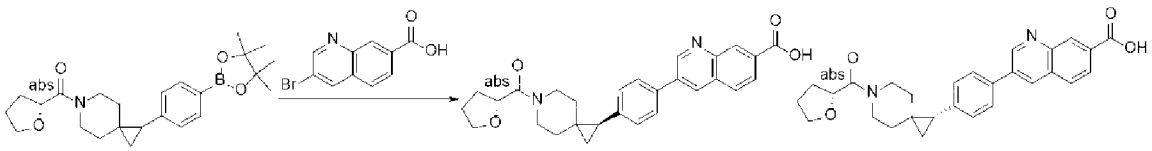
4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。在100℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯

基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(713 mg，1.73 mmol)、3-溴-4-(三氟甲基)苯甲酸(311 mg，1.16 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(82 mg，0.12 mmol)及磷酸鉀(491 mg，2.31 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN (在20分鐘內10%至50%)；偵測器：UV 254 nm純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在17分鐘內保持EtOH 20%)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈灰色固體狀之化合物**176** (83 mg，15%)及第二溶離峰，為呈灰色固體狀之化合物**177** (52 mg，9%)。

化合物176: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 4.80 - 4.64 (m, 1H), 4.00-3.55 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.24-1.83 (m, 5H), 1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-0.88 (m, 4H). LCMS (ES, *m/z*): 474 $[M+H]^+$。

化合物177: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.98-3.65 (m, 4H), 3.56-3.37 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.74- 1.55 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 474 $[M+H]^+$。

方法35：製備化合物120及121：3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸及3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸。



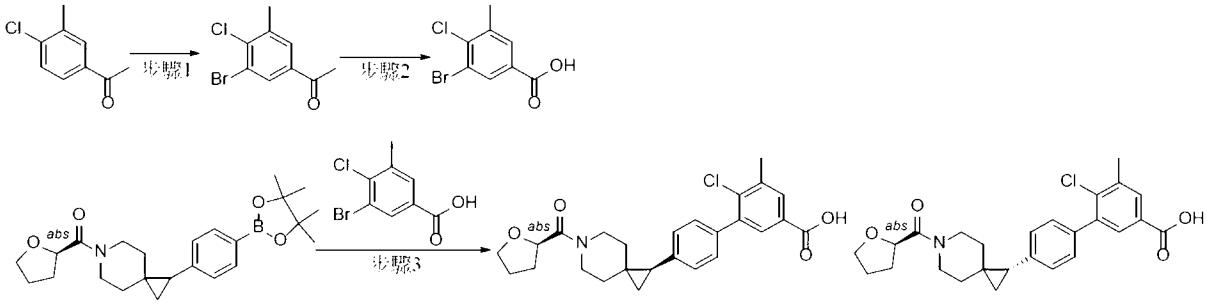
3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸及3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸。在80℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(450 mg，1.10 mmol)、3-溴喹啉-7-甲酸(689 mg，2.74 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(89.3 mg，0.11 mmol)及磷酸鉀(702 mg，3.31 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(3 mL)中之溶液攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN(在10分鐘內40.0%至多60.0%)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IF，0.46×5 cm，3 μm；移動相：己烷(含有0.1%甲酸):二氯甲烷(3:1)及甲醇(在15分鐘內保持50%甲醇)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈黃色固體狀之化合物**120** (119.2 mg，24%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**121** (119.3 mg，34%)。

化合物120: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.30 (br, 1H), 9.39-9.38 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.72-4.55 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 6H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.04-1.73 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 2H), 1.28-0.88 (m, 4H). LCMS (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

化合物121: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.33 (br, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.87 (d,

J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.16-1.71 (m, 5H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.28-0.90 (m, 4H). LCMS (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

方法36：製備化合物218及219：((S)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮及((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮。



步驟1. 1-(3-溴-4-氯-5-甲基苯基)乙-1-酮。向1-(4-氯-3-甲基苯基)乙-1-酮(5 g，29.65 mmol)及氯化鋁(11.9 g，88.95 mmol)之經攪拌混合物中添加溴(5.45 g，34.1 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。反應物用水/冰(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-(3-溴-4-氯-5-甲基苯基)乙-1-酮(2.2 g，28%)。LCMS (ES, m/z): 247, 249 $[M+H]^+$。

步驟2. **3-溴-4-氯-5-甲基苯甲酸。**在40℃下在氮氣氛圍下將1-(3-溴-4-氯-5-甲基苯基)乙-1-酮(1.00 g，4.04 mmol)於次氯酸鈉(15 mL)中之混合物攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋且用鹽酸(2 M)酸化至pH 5。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層

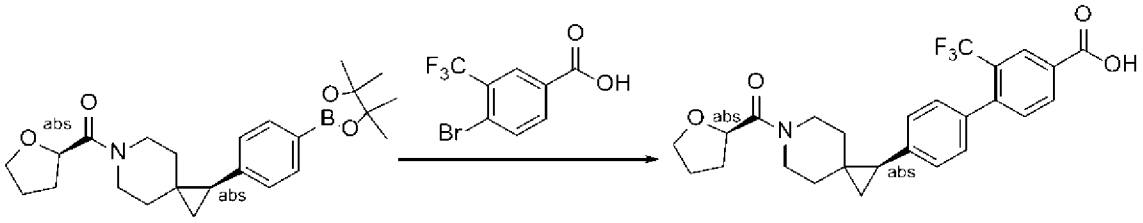
經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN (在7分鐘內35%至多45% ACN)純化粗產物，得到呈白色固體狀之3-溴-4-氯-5-甲基苯甲酸(600 mg，57%)。LCMS (ES, m/z): 249, 251 $[M+H]^+$。

步驟3. **6-氯-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及6-氯-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在80℃下在氮氣氛圍下將3-溴-4-氯-5-甲基苯甲酸(550 mg，2.20 mmol)、((R)-四氫呋喃-2-基)(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(1.36 g，3.31 mmol)磷酸鉀(941 mg，4.43 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(156 mg，0.22 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2.5小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(0.1%甲酸)及乙腈(在15分鐘內30%至60%)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(含有0.1%甲酸)及乙醇(在16分鐘內保持40%乙醇)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈黃色固體狀之化合物**218** (135.5 mg，34%)及第二溶離峰，為呈黃色固體狀之化合物**219** (136.4 mg，34%)。

化合物218: ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 4H), 4.89-4.67 (m, 1H), 4.01-3.65 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26-1.86 (m, 5H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 454 $[M+H]^+$。

化合物219: ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 4H), 4.82-4.63 (m, 1H), 3.98-3.62 (m, 4H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.52-1.24 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.04-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 454 $[M+H]^+$。

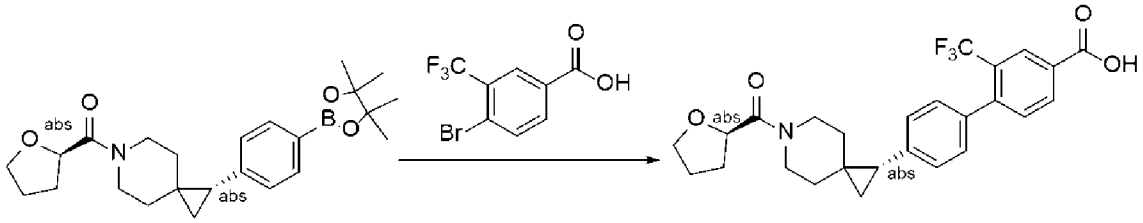
方法37：製備化合物118：4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。在80℃下在氮氣氛圍下將((S)-四氫呋喃-2-基)((R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(300 mg，0.73 mmol)、4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸(294 mg，1.09 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(51.6 mg，0.073 mmol)及磷酸鉀(310 mg，1.46 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由Prep-HPLC用水(含有0.1%甲酸)及乙腈(在7分鐘內60%至多85%乙腈)純化粗產物，得到呈白色固體狀之4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(化合物 **118**) (108 mg，31%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.12-1.77

(m, 5H), 1.64-1.42 (m, 2H), 1.33-1.00 (m, 3H), 0.97-0.82 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 474 $[M+H]^+$。

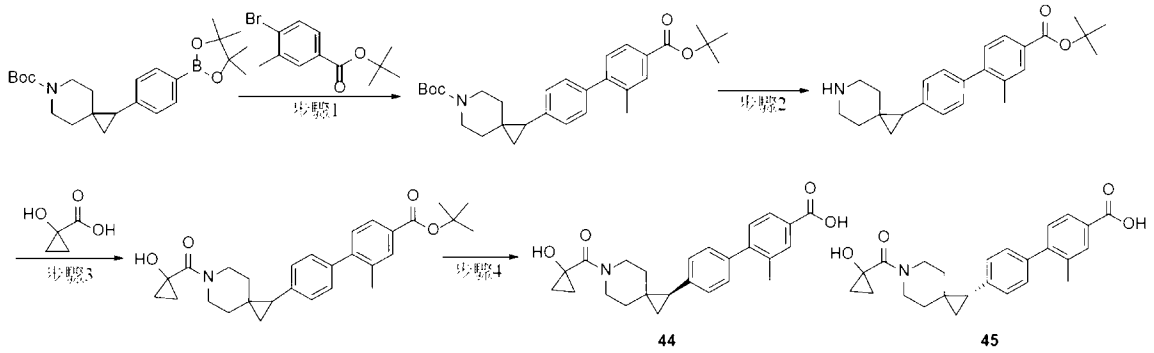
方法38：製備化合物119：4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。



4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。在80℃下在氮氣氛圍下將((R)-四氫呋喃-2-基)((R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(200 mg，0.49 mmol)、4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸(196 mg，0.73 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(34.4 mg，0.05 mmol)及磷酸鉀(206 mg，0.97 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由Prep-HPLC用水(含有0.1%甲酸)及乙腈(在7分鐘內60%至多85%乙腈)純化粗產物，得到呈白色固體狀之4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(化合物 **119**) (48.3 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (ppm): 13.55 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.78-3.53 (m, 4H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.13-1.76 (m, 5H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 3H), 0.92-0.87 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 474 $[M+H]^+$。

方法38：製備化合物44及45：4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-

氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸(44)及4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸(45)。



步驟1. **1-[4-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯。**向1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5] 辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.5 g，13.32 mmol)及4-溴-3-甲基苯甲酸第三丁酯(3 g，11.07 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(5 ml)中之經攪拌溶液中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(784 mg，1.12 mmol)及磷酸鉀(4.69 g，22.14 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(5:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-[4-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.7 g，97%)。LCMS (ES, *m/z*): 478 $[M+H]^+$。

步驟2. **4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯。**在0℃下將1-[4-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.7 g，11.93 mmol)及三氟乙酸(10 mL)於二氯甲烷(80 mL)中之混合物攪拌0.5小時。用飽和碳酸氫鈉溶液將混合物鹼化至pH 8。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用

鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(3.9 g，78%)。LCMS (ES, *m/z*): 378 $[M+H]^+$。

步驟3. **4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2-甲基-[1,1-bi 苯基]-4-甲酸第三丁酯。**在室溫下將1-羥基環丙烷-1-甲酸(307 mg，3.00 mmol)、1-羥基苯并三唑(406 mg，3.00 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(720 mg，3.76 mmol)、4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(567 mg，1.50 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物攪拌2小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2- 甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(520 mg，68%)。LCMS (ES, *m/z*): 462 $[M+H]^+$。

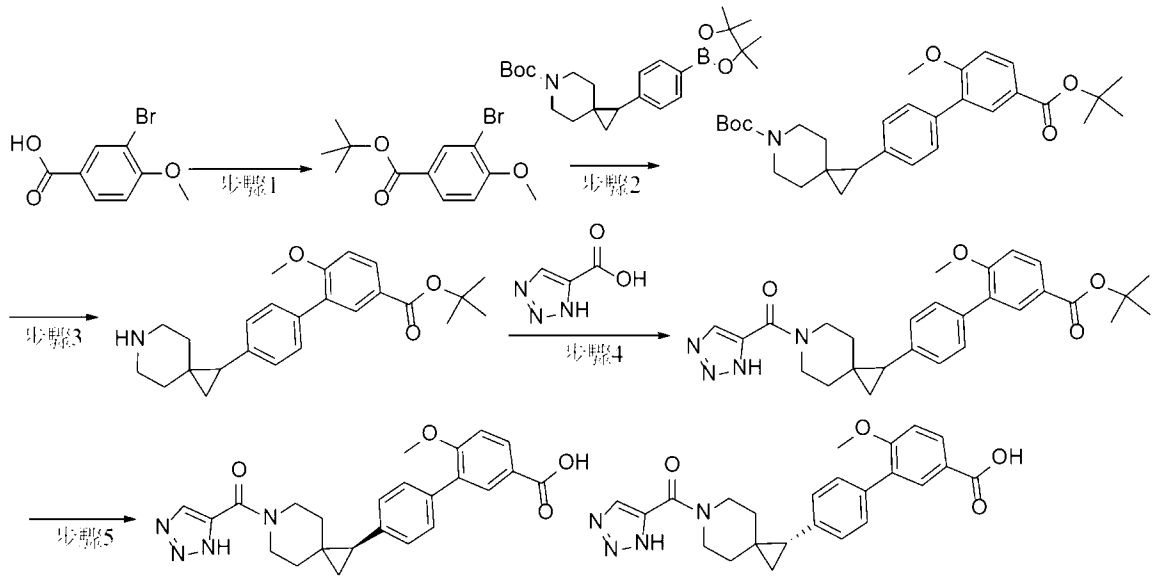
步驟4. **4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸(44)及4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸(45)。**在室溫下將4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5] 辛-1-基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(500 mg，1.08 mmol)及三氟乙酸(3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由Prep-HPLC用水(含有0.1%甲酸)及乙腈(在10分鐘內20%至多55%乙腈)純化粗產物。藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離產物：管柱：CHIRALPAK IA，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷:(0.1% FA)及EtOH (在20分鐘內保持10% EtOH)；偵測器：UV 254

nm，得到第一溶離峰，為化合物**44** (129.5 mg，29%)及第二溶離峰，為化合物**45** (133 mg，30%)，呈白色固體狀。

化合物44: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.20 (m, 5H), 4.20-3.38 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.04 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.08-0.95 (m, 3H), 0.93-0.79 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 406 [M+H]+。

化合物45: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.18-3.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.85-1.48 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.09-0.95 (m, 3H), 0.94-0.69 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 406 [M+H]+。

方法39：製備化合物196及197：(S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



***步驟1*. 3-溴-4-甲氧基苯甲酸第三丁酯。**向3-溴-4-甲氧基苯甲酸(5 g，21.65 mmol)及4-二甲胺基吡啶(1.3 g，10.82 mmol)於第三丁醇(100 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加二碳酸第三丁酯(9.0 g，41.28 mmol)。在50℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(5:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-溴-4-甲氧基苯甲酸第三丁酯(1.6 g，24%)。LCMS: (ES, m/z): 287, 289 $[M+H]^+$。

***步驟2*. 1-[5-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲氧基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6- 甲酸第三丁酯。**在80℃下在氮氣氛圍下對3-溴-4-甲氧基苯甲酸第三丁酯(1.6 g，5.02 mmol)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(2.76 g，6.34 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(320 mg，0.45 mmol)及磷酸鉀(3.55 g，15.89 mmol)於二噁烷(25 mL)及水(5 mL)中之經攪拌溶液攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-[5-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲氧基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(2.68 g，85%)。LCMS: (ES, m/z): 494 $[M+H]^+$。

***步驟3*. 4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸第三丁酯。**向1-[5-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲氧基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(2 g，3.44 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(3 mL)。在0℃下攪拌混合物0.5小時。用飽和碳酸氫鈉將混合物鹼化至pH 8。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得

到呈白色固體狀之4-[6-氮雜螺[2.5]辛- 1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(1.28 g，80%)。LCMS: (ES, m/z): 394 $[M+H]^+$。

***步驟4*. 4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯。**在室溫下對1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(253 mg，2.13 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(439 mg，2.18 mmol)、1-羥基苯并三唑(227 mg，1.60 mmol)、6-甲氧基-4'-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(450 mg，1.15 mmol)及4-甲基嗎啉(339 mg，3.35 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌2小時。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及ACN (15%至50%，歷經40分鐘)純化粗產物，產生呈白色固體狀之4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(400 mg，69%)。LCMS: (ES, m/z): 489 $[M+H]^+$。

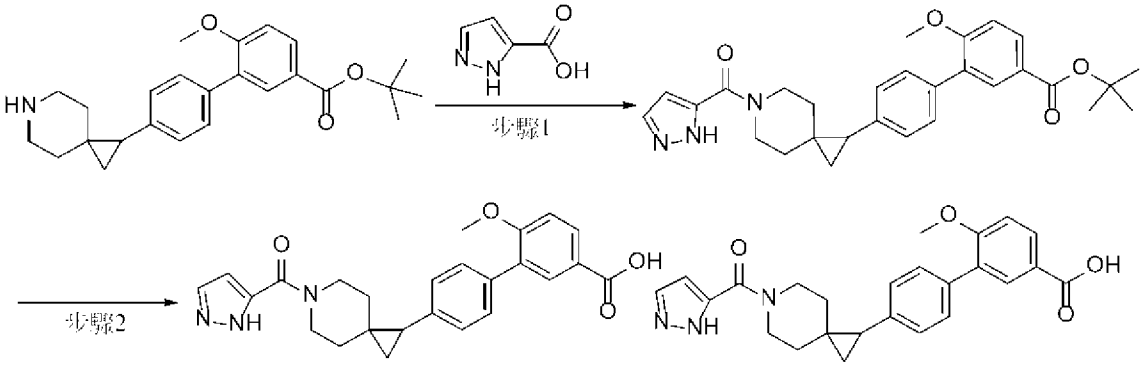
***步驟5*. (S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在室溫下將4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(430 mg，0.75 mmol)及三氟乙酸 (3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮混合物。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及乙腈(20%至60%，歷經40分鐘)純化粗產物。藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離產物：管柱：CHIRALPAK IG-3 (0.46×5 cm，3 μm)；移動相：A，己烷(0.1% FA)及B，EtOH (在12分鐘內保持40% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**196** (44.8 mg，13%)及第二溶離峰，為

呈白色固體狀之化合物**197** (46 mg，14%)。

化合物196: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31-8.09 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.61-7.39 (m, 2H), 7.39-7.22 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 1H), 4.01-3.78 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.61-3.41 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.51-1.29 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 1H), 1.04-0.89 (m, 1H). LCMS: (ES, m/z): 433 $[M+H]^+$。

化合物197: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.29-8.04 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.39-7.22 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 4H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.53-1.25 (m, 2H), 1.25-1.08 (m, 1H), 1.08-0.91 (m, H). LCMS: (ES, m/z): 433 $[M+H]^+$。

方法40：製備化合物194及195：(S)-4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯。**向1H-吡唑-5-甲酸(160 mg，1.43 mmol)、

N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(624 mg，3.25 mmol)及1-羥基苯并三唑(352 mg，2.60 mmol)於二氯甲烷(10mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加正甲基嗎啉(395 mg，3.91 mmol)及4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(512.2 mg，1.302 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將所得混合物用水(30 mL)稀釋，且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(400 mg，57%)。LCMS (ES, *m/z*): 488 $[M+H]^+$。

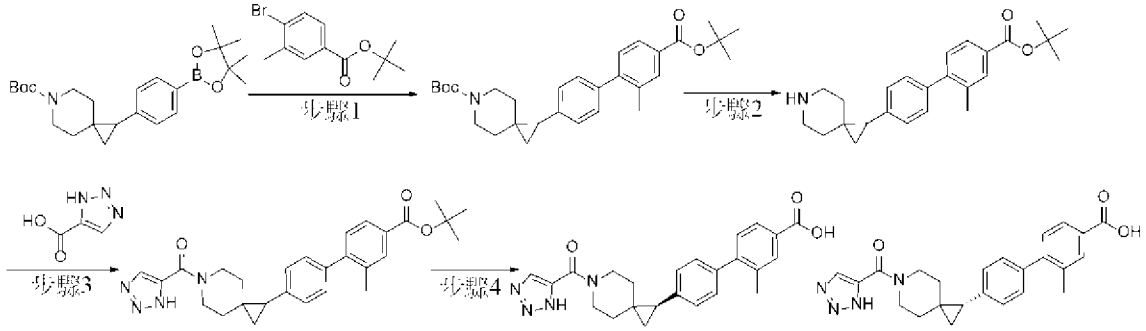
步驟2. **(S)-4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在室溫下將6-甲氧基-4-[6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸第三丁酯(400 mg，0.820 mmol)及三氟乙酸(4 mL)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由Prep-HPLC用水(含有0.1% FA)及乙腈(10%至50%，歷經45分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IE，2×5cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在23分鐘內保持40% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為**194** (58.3 mg，16%)及第二溶離峰，為化合物**195** (62.8 mg，17%)，呈白色固體狀。

化合物194: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-7.89 (m, 2H), 7.82-7.62 (m, 1H), 7.62-7.39 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.26 (m, 1H), 4.09-3.80 (m, 5H), 3.80-3.40(m, 2H), 2.25-2.05 (m, 1H), 1.91-1.60 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 2H), 1.22-1.07 (m, 1H), 1.07-0.85 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 432 $[M+H]^+$。

化合物195: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11-7.89 (m, 2H), 7.78-7.58 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72-6.49 (m, 1H), 4.09-3.78 (m, 5H), 3.78-3.43(m, 2H), 2.28-2.05 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 1H), 1.08-0.88(m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 432 $[M+H]^+$。

方法41：製備化合物142及143：(S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸及(R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。



步驟1. **1-(4'-(第三丁氧基羰基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯。**向1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.5 g，13.32 mmol)及4-溴-3-甲基苯甲酸第三丁酯(3 g，11.07 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(4-(二第三丁基磷烷基)-N,N-二甲基苯胺)二氯鈀(784 mg，1.11 mmol)及磷酸鉀(4.69 g，22.14 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物或攪拌所得混合物2小時。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸

鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(5:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(4'-(第三丁氧基羰基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.7 g，97%)。LCMS (ES, *m/z*): 478 $[M+H]^+$

步驟2. **2-甲基-4'-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯。**向1-[4-[(第三丁氧基)羰基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.7 g，11.93 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(10 mL)。在0℃下攪拌混合物0.5小時。用飽和碳酸氫鈉將混合物鹼化至pH 8。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-甲基-4'-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(3.9 g，78%)。LCMS (ES, *m/z*): 378 $[M+H]^+$。

步驟3. **4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯。**在室溫下將1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(250 mg，2.10 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(500 mg，2.48 mmol)及1-羥基苯并三唑(250 mg，1.76 mmol)、正甲基嗎啉(400 mg，3.76 mmol)及4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(500 mg，1.19 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌1小時。用水(30 mL)稀釋所得混合物。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(500 mg，80%)。

LCMS (ES, *m/z*): 473 $[M+H]^+$

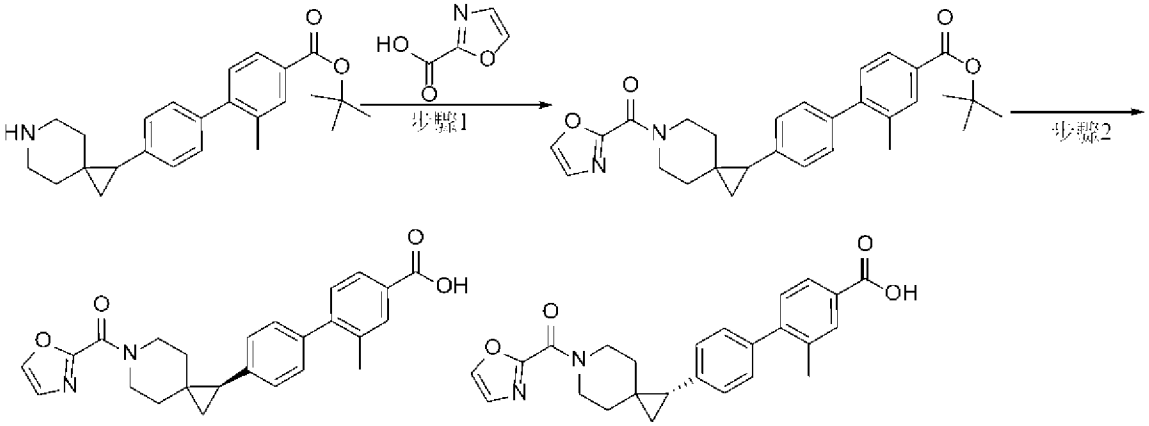
步驟4. **(S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸及(R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。**在室溫下將4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(400 mg，0.77 mmol)及三氟乙酸 (3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由逆相層析用水(含有0.1% FA)及ACN (5%至50%，歷經50分鐘)純化粗產物。產物藉由Chiral HPLC(管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相A：己烷(含有0.1% FA)及B：EtOH (在23分鐘內保持50% EtOH)；偵測器：UV 254nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**142** (134.4 mg，83%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**143** (128.0 mg，79%)。

化合物142: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.41-8.01 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.93-7.75(m, 1H), 7.49-7.18(m, 5H), 4.21-4.02(m, 1H), 4.02-3.83(m, 1H), 3.83-3.48(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 417 $[M+H]^+$

化合物143: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.38-8.02 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.93-7.76(m, 1H), 7.49-7.17(m, 5H), 4.21-4.02(m, 1H), 4.02-3.85(m, 1H), 3.85-3.70(m, 1H), 3.70-3.50(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 1H), 1.08-0.88 (m, 1H).LCMS (ES, *m/z*): 417 $[M+H]^+$ 。

方法42：製備化合物134及135：3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1,3-噁唑-2-羰

基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸及3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸。



步驟1. **2-甲基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯。**在室溫下將1,3-噁唑-2-甲酸(250 mg，2.10 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(500 mg，2.48 mmol)及1-羥基苯并三唑(250 mg，1.76 mmol)、正甲基嗎啉(400 mg，3.76 mmol)及4-[6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-2-甲基-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(500 mg，1.19 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液攪拌1小時。用水(30 mL)稀釋所得混合物。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-甲基-4-[6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(510 mg，81%)。LCMS (ES, *m/z*): 473 $[M+H]^+$。

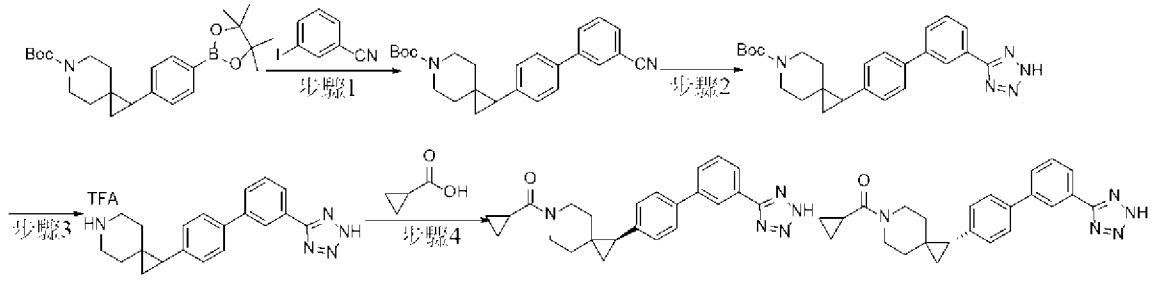
步驟2. **3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸及3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸。**在室溫下將2-甲基-4-[6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-4-甲酸第三丁酯(320 mg，0.61 mmol)及三氟

乙酸(3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由逆相層析(管柱：C18；移動相：A：水(含有0.1% FA)及B：ACN(5%至40%，歷經60分鐘)；偵測器：UV 254 nm)純化粗產物。產物藉由Chiral HPLC (管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相A：己烷(含有0.1% FA)及B：EtOH (在23分鐘內保持50%)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈灰白色固體狀之化合物**134** (91.2 mg，71%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**135** (86.7 mg，68%)。

化合物134: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.12-8.02 (m, 1H),8.01-7.92 (m, 1H), 7.92-7.82(m, 1H), 7.43-7.23 (m, 6H), 4.21-4.05(m, 1H), 3.98-3.44(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 417[M+H]$^+$。

化合物135: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.12-8.02 (m, 1H),7.99-7.92 (m, 1H), 7.92-7.82(m, 1H), 7.42-7.22 (m, 6H), 4.21-4.03(m, 1H), 4.03-3.73(m, 2H), 3.73-3.50(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 417[M+H]$^+$。

方法43：製備化合物182及183：(S)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮及(R)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮。



步驟1. **1-(3'-氰基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯**。在80℃下在氮氣氛圍下將1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(1.50 g，3.63 mmol)、3-碘苯甲腈(832 mg，3.63 mmol)、磷酸鉀(2.30 g，10.89 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(91 mg，0.103 mmol)於水(3 mL)及二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(3'-氰基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(1.67 g，93%)。LCMS (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$。

步驟2. **1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯**。在90℃下在氮氣氛圍下將1-(3'-氰基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(1.67 g，4.30 mmol)、疊氮化鈉(840 mg，12.92 mmol)、氯化鋅(877 mg，6.45 mmol)及水(4 mL)於第三丁醇(18 mL)中之溶液攪拌16小時。將反應物冷卻至室溫且在室溫下用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅。用二氯甲烷/甲醇(10:1) (2×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(700 mg，38%)。LCMS (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$。

步驟3. **1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷三氟乙酸鹽**。在室溫下將1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(700 mg，1.62 mmol)及三氟乙酸(2 mL)於二氯

甲烷(10 mL)中之溶液攪拌1小時。所得混合物在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷三氟乙酸鹽(530 mg，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$。

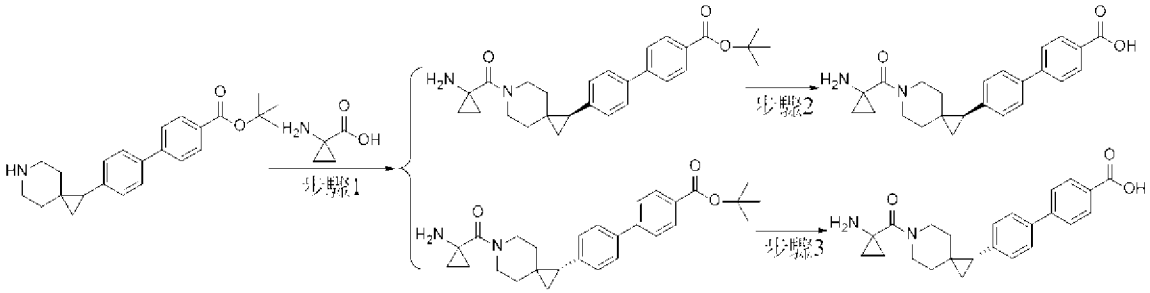
步驟4. **(S)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮及(R)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮。**在室溫下將1-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-[1,1-聯苯]-4-基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷三氟乙酸鹽(265 mg，0.80 mmol)、環丙烷甲酸(122 mg，1.42 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(385 mg，2.01 mmol)、1-羥基苯并三唑 (212 mg，1.61 mmol)及4-甲基嗎啉(0.45 ml, 4.01 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液攪拌1小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。隨後經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN (在10分鐘內10%至50%)純化殘餘物。粗產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG-3，0.46×5 mm，3 μm；移動相：己烷(0.1% FA): EtOH 50:50 (在19分鐘內保持50% EtOH)，偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**182** (86.2 mg，35%)，呈白色固體狀，及第二溶離峰，為化合物**183** (82 mg，33%)。

化合物182: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.62 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-1.80 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.44-1.21

(m, 2H), 1.17-1.12 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.91-0.68 (m, 4H). LCMS (ES, m/z): 400 $[M+H]^+$。

化合物183: ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.07-1.81 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.45-1.23 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.00-0.98 (m, 1H), 0.94-0.67 (m, 4H). LCMS (ES, m/z): 400 $[M+H]^+$。

方法44：製備化合物210及211：(S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸及(R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。



步驟1. **(S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯及(R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯。**4'-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸第三丁酯及1-胺基環丙烷-1-甲酸(0.83 g，8.24 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之經攪拌混合物中添加1-羥基苯并三唑(1.12 g，8.36 mmol)、N'-(乙基亞胺亞甲基)-N,N-二甲基鹽酸鹽(2.37 g，12.35 mmol)及正甲基嗎啉(2.09 g，20.65 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。反應物用水(120 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減

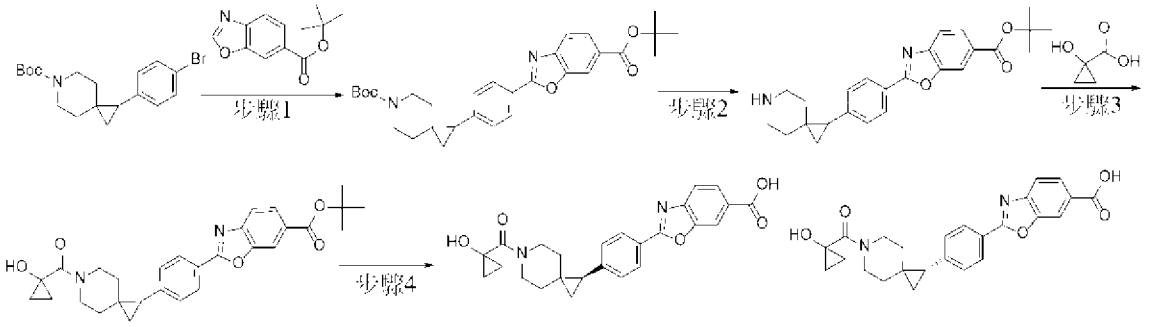
壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之預先Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IA-3，0.46×5 cm；3 μm；移動相：A，己烷(0.1% FA)及B，EtOH (保持EtOH 70%持續14分鐘)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**I-210** (180 mg，12.2%)，呈白色固體狀，及第二溶離峰，為化合物**I-211** (180 mg，12%)。LCMS (ES, m/z): 447[M+H]$^+$。

***步驟2.*化合物210-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。**在室溫下將化合物I-210(120 mg，0.27 mmol)及三氟乙酸(4 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN(在7分鐘內23%至多32% ACN)純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物**210** (107 mg，94%)。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN (在7分鐘內23%至多32% ACN)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(107 mg，94%)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H),3.87-3.50 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 3H), 1.16-0.99 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 391[M+H]$^+$。

***步驟3* 化合物211 - 4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸酯。**在室溫下將第三丁酯化合物I-211 (120 mg，0.27 mmol)及三氟乙酸(4 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN

(在7分鐘內23%至多32% ACN)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸酯(化合物**211**)。藉由Prep-HPLC用水(0.1% FA)及ACN(在7分鐘內23%至多32% ACN)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸酯(114 mg，94%)。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 391$[M+H]^+$。

方法45：製備化合物108及109：(S)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸及(R)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸。



步驟1. **2-(4-(6-(第三丁氧基羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯。**在110℃下在氮氣氛圍下將1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(600 mg，1.56 mmol)、1,3-苯并噁唑-6-甲酸第三丁酯(409 mg，1.87 mmol)、乙酸鈀(18 mg，0.072 mmol)、碘化銅(59 mg，0.21 mmol)、XantPhos (180 mg，0.31 mmol)及碳酸銫(1.27 mg，3.84 mmol)於甲苯(15 mL)中之混合物攪拌1小時。將混合物冷卻至

室溫且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(4-(6-(第三丁氧基羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(370 mg，4544.765%)。LCMS (ES, *m/z*):505[M+H]$^+$。

步驟2. **2-(4-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯。**在0℃下將2-(4-(6-(第三丁氧基羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(370 mg，0.70 mmol)及三氟乙酸(3 mL)於二氯甲烷(25 mL)中之混合物攪拌0.5小時。用飽和碳酸氫鈉將混合物之pH調節至pH 7且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取反應物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(4-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(310 mg，95%)。LCMS (ES, *m/z*):405[M+H]$^+$。

步驟3. **2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯。**1-羥基環丙烷-1-甲酸(138 mg，1.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.12 g，8.36 mmol)、N'-(乙基亞胺亞甲基)-N,N-二甲基-單鹽酸鹽(261 mg，1.36 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌混合物中添加2-(4-(6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(290 mg，0.68 mmol)及正甲基嗎啉(206 mg，2.04 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。藉由添加水/冰(50 mL)來淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(2:1)溶離來純化殘餘物，得到2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(300 mg，

86%)。LCMS (ES, *m/z*): 489[M+H]$^+$。

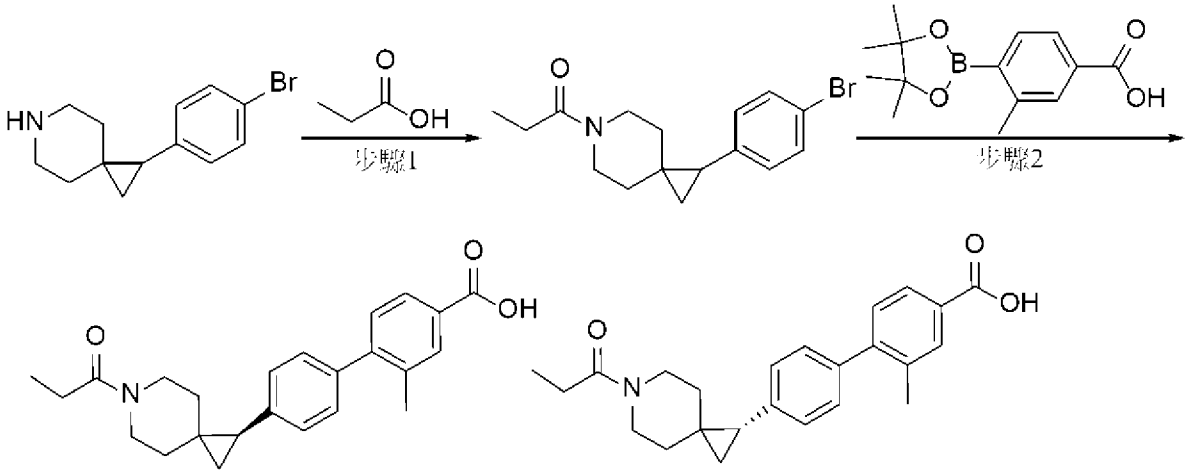
***步驟4*. (S)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸及(R)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸。**在室溫下，將2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸第三丁酯(300 mg，0.583 mmol)及三氟乙酸(3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物。藉由Chiral HPLC(管柱：(R, R) Whelk-01，21.1×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA):IPA 1:1 (在30分鐘內保持50% IPA)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**108** (36.9 mg，2928.79%)，呈白色固體狀，及第二溶離峰，為化合物**109** (30.1 mg，23%)。

化合物108: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz,1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.21-3.35 (m, 4H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.85-1.51 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 3H), 1.13-0.99 (m, 3H), 0.98-0.77 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 433[M+H]$^+$。

化合物109: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz,1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.20-3.38 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 433[M+H]$^+$。

方法46：製備化合物140及141：3-甲基-4-{4-[(1S)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸及3-甲基-4-{4-[(1R)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]

辛-1-基]苯基}苯甲酸。



步驟1. **1-(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮。**在室溫下將丙酸(419 mg，5.65 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(742 mg，3.87 mmol)、1-羥基苯并三唑(383 mg，2.84 mmol)、1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(500 mg，1.88 mmol)及4-甲基嗎啉(572 mg，5.66 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物用水(30 mL)稀釋，且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮(440 mg，62%)。LCMS (ES, m/z): 322, 324 [M+H]+。

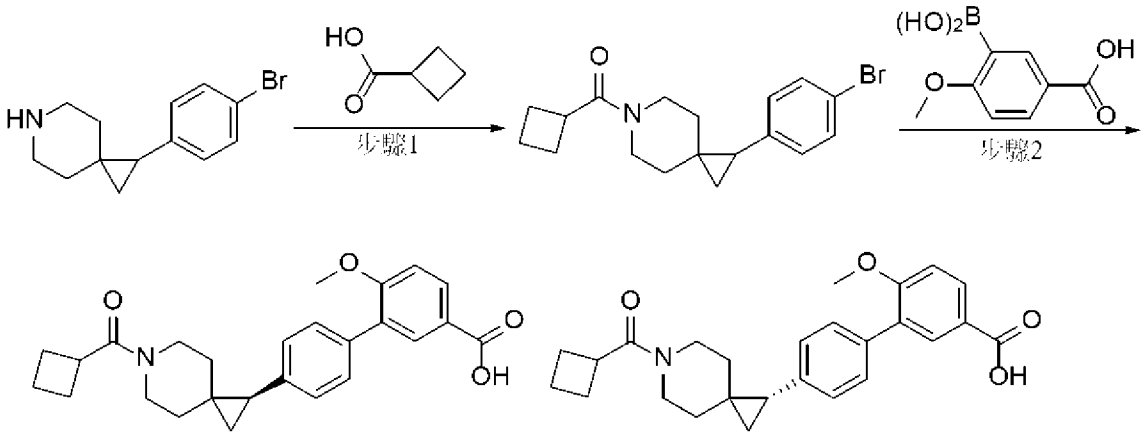
***步驟2.* 3-甲基-4-{4-[(1S)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸及3-甲基-4-{4-[(1R)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸。**在80℃下在氮氣氛圍下將3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸(370 mg，1.34 mmol)、1-[1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丁-1-酮(412 mg，1.10 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(91 mg，0.103 mmol)及磷酸鉀(816 mg，3.65 mmol)於二噁烷(10

mL)及水(2.5 mL)中之混合物攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(含有0.1% FA)及乙腈(20%至60%，歷經40分鐘)純化粗產物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IG-3 (0.46×5 cm，3 μm)；移動相：A：己烷(0.1% FA)及B，EtOH (在14分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**140** (139.9 mg，3231.932%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**141**(137.9 mg，31%)。

化合物140: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 4H), 1.01-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 378 $[M+H]^+$

化合物141: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.21 (m, 5H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 4H), 1.06-0.91 (m, 1H).LCMS (ES, *m/z*): 378 $[M+H]^+$

方法47：製備化合物158及159：[(1S)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸及4-[(1R)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丁基)甲酮。**在室溫下將1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(700 mg，2.63 mmol)及環丁烷甲酸(395 mg，3.94 mmol)、1-羥基苯并三唑(711 mg，5.26 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.51 g，7.89 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物攪拌2小時。用冰水(100 mL)淬滅反應物。將所得混合物用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(4-溴苯基)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛烷(450 mg，47%)。LCMS (ES, *m/z*): 348, 350 $[M+H]^+$。

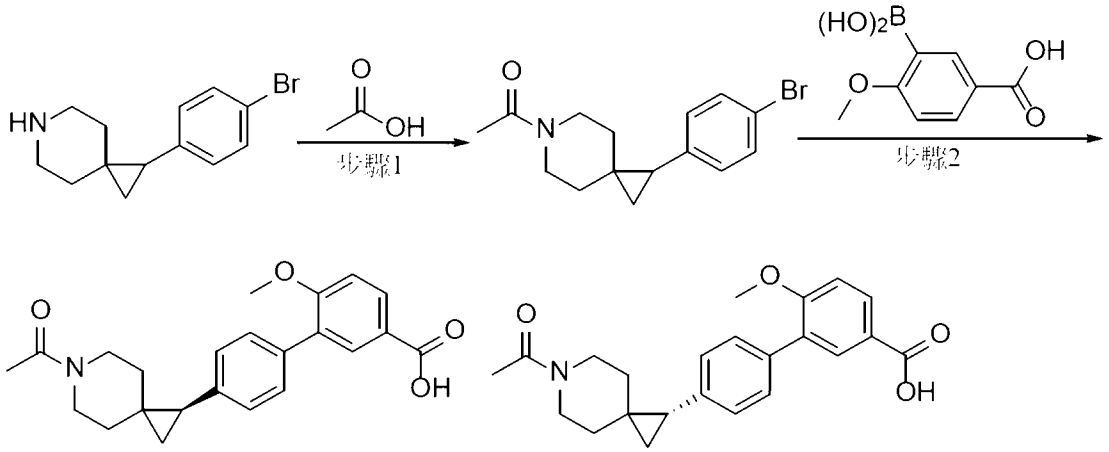
步驟2. **(S)-4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**向1-(4-溴苯基)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛烷(500 mg，1.44 mmol)及3-(二羥基硼烷基)-4-甲氧基苯甲酸(365.74 mg，1.87 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(3 ml)中之經攪拌溶液中添加雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(101 mg，0.14 mmol)及磷酸鉀(609 mg，2.87 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下，混合物2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN(在25分鐘內20%至60%)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral

HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG，20×250 mm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及IPA (在27分鐘內保持30% IPA)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**158** (83 mg，14%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**159** (52 mg，98.559%)。

化合物158: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.04-8.01 (m, 1H) , 7.96-7.94 (m, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.58-3.37 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.29-1.93 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$。

化合物159: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.04(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.03(d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.15(d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.63 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.10-1.61 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$。

方法48：製備化合物144及145：(S)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-4'-(6-Acetyl-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **1-(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙-1-酮。**在室溫下將乙酸(120 mg，1.97 mmol)、1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(350 mg，1.37 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(213 mg，3.16 mmol)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(303 mg，1.08 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌2小時。用冰水(100 mL)淬滅反應物。將所得混合物用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-[1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]乙-1-酮(340 mg，80%)。LCMS (ES, m/z): 308, 310 $[M+H]^+$。

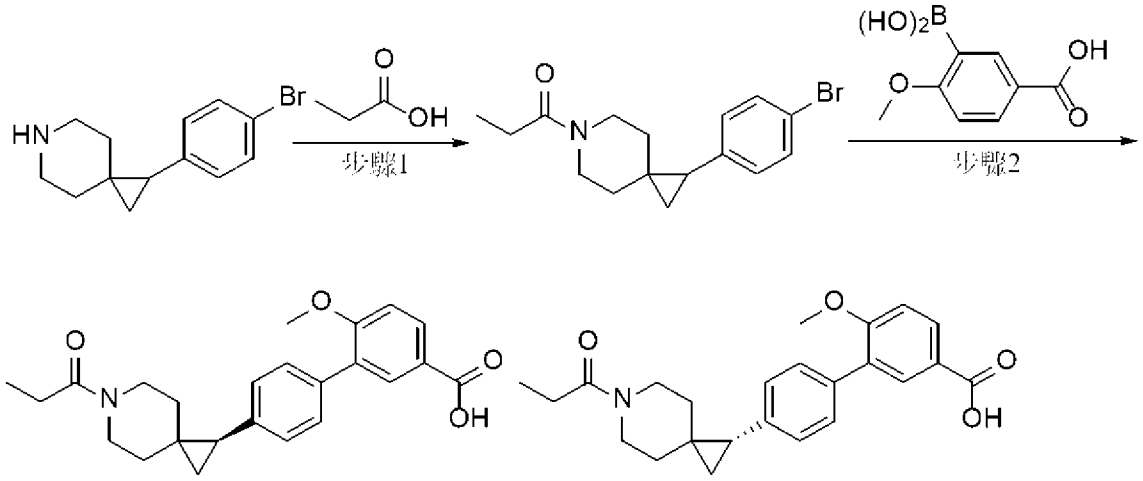
步驟2. **(S)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在80℃下在氮氣氛圍下將1-[1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]乙-1-酮(340 mg，1.10 mmol)、3-(二羥基硼烷基)-4-甲氧基苯甲酸(324.27 mg，1.66 mmol)、磷酸鉀(468 mg，2.21 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(78 mg，0.11 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN (在15分鐘內40%至70%)純

化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IE，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(含有0.1%甲酸)及乙醇(在28分鐘內保持30%乙醇)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**144** (102.7 mg，24%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**145** (71.4 mg，17%)。

化合物144: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.70 (br, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.31-3.07 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.29-1.03 (m, 3H), 0.92-0.82 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 380 $[M+H]^+$。

化合物145: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.70 (br, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65-3.44 (m, 2H), 3.34-3.13 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.27-1.03 (m, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 380 $[M+H]^+$。

方法49：製備化合物146及147：(S)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **1-(1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮。**在室溫下將丙酸(125 mg，1.69 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(259 mg，1.35 mmol)、1-羥基苯并三唑(183 mg，1.35 mmol)及1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(300 mg，1.13 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物額外攪拌1小時。在室溫下用水(50 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-[1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮(300 mg，78%)。LCMS (ES, m/z): 322, 324 $[M+H]^+$。

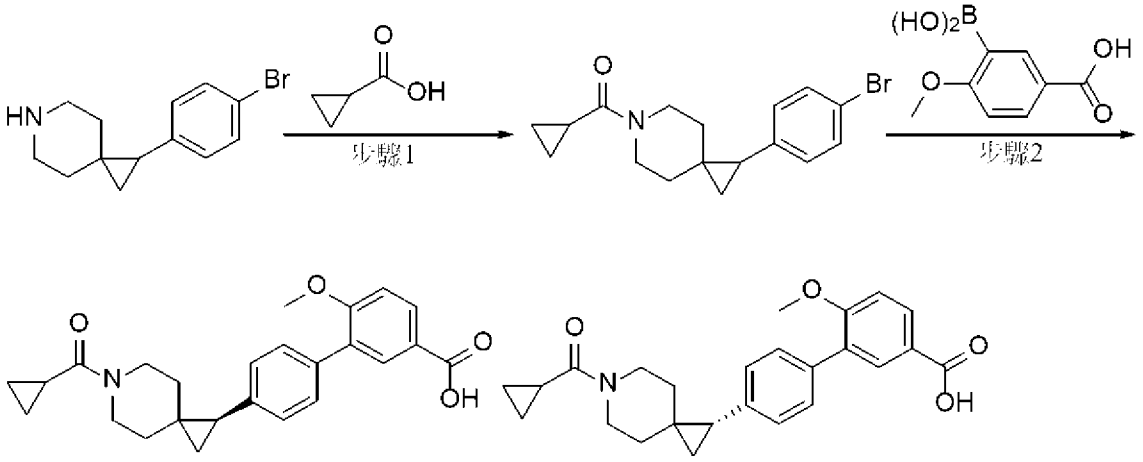
步驟2. **(S)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸及(R)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。**在80℃下在氮氣氛圍下將1-[1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮(300.00 mg，0.93 mmol)、(4-溴-2-甲氧基苯基)硼酸(322 mg，1.40 mmol)、磷酸鉀(395.23 mg，1.86 mmol)及雙(4-(二第三丁基磷烷基)-N,N-二甲基苯胺) (65.92 mg，0.093 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由

逆相急驟層析用水(0.05% TFA)及ACN (在20分鐘內30%至70%)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRALPAK IE，0.46×5cm，3 μm；移動相：己烷(含有0.1%甲酸)及IPA (在21分鐘內保持30% IPA)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為化合物**146** (107.2 mg，29%)，呈白色固體狀，及第二溶離峰，為化合物**147** (88.3 mg，24.02%)。

化合物146: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (br, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.56-1.41(m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 394 [M+H]+。

化合物147: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (br, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 1.02-0.93 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 394 $[M+H]^+$。

方法50：製備化合物148及149：4-[(1S)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸及4-[(1R)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸。



步驟1. **1-(4-溴苯基)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛烷。**在室溫下將環丙烷甲酸(252 mg，2.93 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.12 g，5.86 mmol)、1-羥基苯并三唑(528 mg，3.91 mmol)、1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(520 mg，1.95 mmol)及4-甲基嗎啉(1.58 g，15.63 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物攪拌2小時。反應物用水(80 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(4-溴苯基)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛烷(580 mg，84%)。LCMS (ES, m/z): 334, 336 $[M+H]^+$。

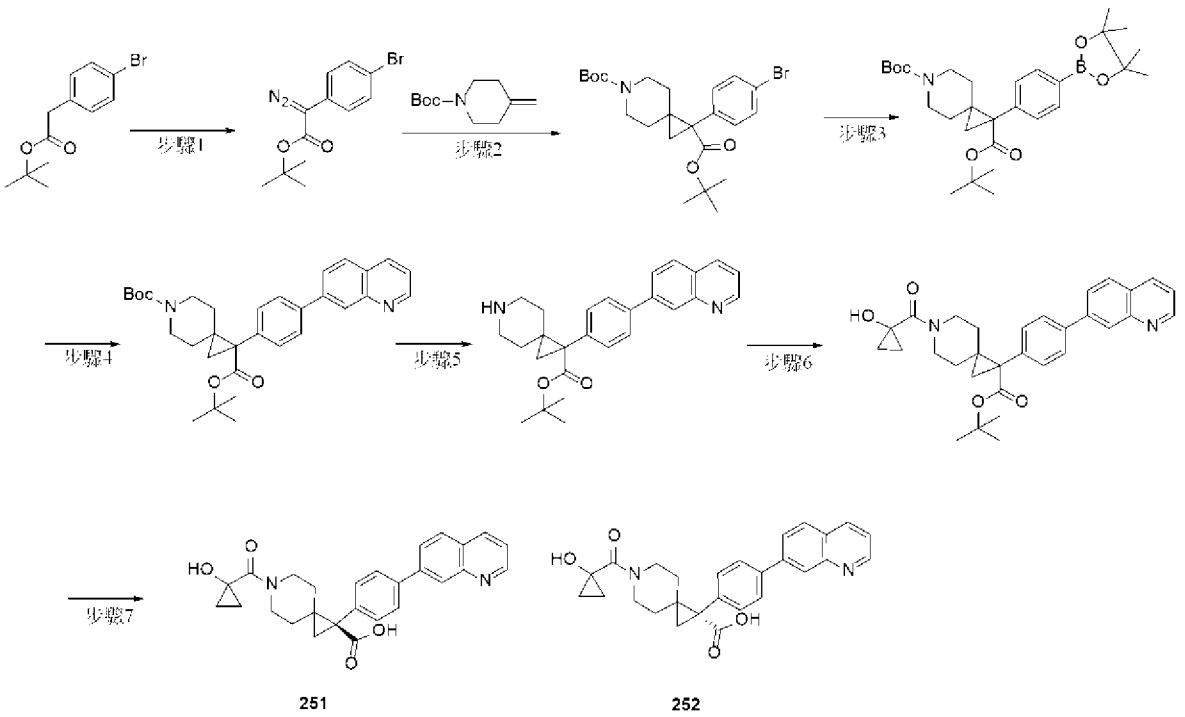
步驟2. **4-[(1S)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸及4-[(1R)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸。**在80℃下在氮氣氛圍下將1-(4-溴苯基)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛烷(580 mg，1.74 mmol)、3-(二羥基硼烷基)-4-甲氧基苯甲酸(340 mg，1.74 mmol)、磷酸鉀(737 mg，3.47 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(123 mg，0.17 mmol)於二噁烷(20 ml)及水(4 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。

藉由逆相急驟層析用水(0.1% FA)及ACN (在25分鐘內10%至70%)純化殘餘物。產物藉由在以下條件下之Chiral HPLC分離：管柱：CHIRAL ART纖維素-SB S- 5 μm，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% FA)及EtOH (在13分鐘內保持30% EtOH)；偵測器：UV 254 nm，得到第一溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**148** (109.1 mg，15%)及第二溶離峰，為呈白色固體狀之化合物**149** (106.8 mg，15.03%)。

化合物148: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.83-3.59 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.07-1.83 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.87-0.76 (m, 4H). LCMS (ES, *m/z*): 406 $[M+H]^+$。

化合物149: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.91-0.73 (m, 4H). LCMS (ES, *m/z*): 406 $[M+H]^+$。

方法51：製備化合物251及252：(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(251)及(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(252)。



步驟1. **2-(4-溴苯基)-2-重氮乙酸第三丁酯。**在0℃下向4-甲基苯磺醯基疊氮化物(26.2 g，66.42 mmol，50%於乙酸乙酯中)及2-(4-溴苯基)乙酸第三丁酯(15.0 g，55.35 mmol)於乙腈(200 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(42.0 g，83.02 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(4-溴苯基)-2-重氮乙酸第三丁酯(13.5 g，82.3%)。LCMS (ES, *m/z*):297, 299 $[M+H]^+$

步驟2. **1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯。**向銠乙酸酯二聚體(1.40 g，1.39 mmol, 46%)及4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.00 g，55.80 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之經攪拌溶液中添加2-(4-溴苯基)-2-重氮乙酸第三丁酯(13.50 g，46.40 mmol)。在40℃下攪拌所得溶液隔夜。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯(10.8 g，

49.9%)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.12-2.90 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 1H), 0.55-0.48 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 466, 468[M+H]$^+$。

步驟3. **1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6- 二甲酸1,6-二第三丁酯。**

向4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.37 g，8.87 mmol)及1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯(3 g，5.92 mmol)於二噁烷(30 mL)中之經攪拌混合物中添加乙酸鉀(1.83 g，17.75 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.46 g，0.59 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(4:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯(3.1 g，93.86%)。LCMS (ES, m/z): 514[M+H]$^+$。

步驟4. **1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯。**在70℃下將1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯(1.6 g，2.80 mmol)、7-溴喹啉(714 mg，3.26 mmol)、磷酸鉀(1.98 g，8.86 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(221 mg，0.31 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌1小時。將所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離來純化殘餘物，得

到呈黃色固體狀之1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯(1.3 g，81.06%)。LCMS (ES, *m/z*): 515 $[M+H]^+$。

步驟5. **雙(1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸第三丁酯)。**在0℃下將雙(1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸1,6-二第三丁酯) (1.3 g，1.14 mmol)及三氟乙酸(2 mL)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液攪拌1小時。用飽和碳酸氫鈉將殘餘物鹼化至pH=8。所得混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之雙(1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸第三丁酯)(1.0 g，95.50%)。LCMS (ES, *m/z*): 415 $[M+H]^+$。

步驟6. **6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸第三丁酯。**在室溫下將1-羥基環丙烷-1-甲酸(185 mg，1.72 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基 碳化二亞胺鹽酸鹽(473 mg，2.34 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(244 mg，1.71 mmol)、4-甲基嗎啉(366 mg，3.44 mmol)及1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.09 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液攪拌2小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸第三丁酯(470 mg，78.15%)。LCMS (ES, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

步驟7. **(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺**

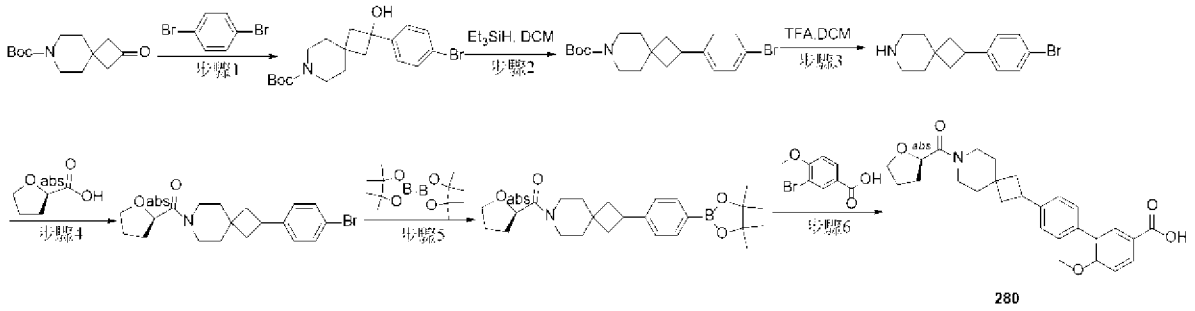
[2.5]辛烷-1-甲酸(實例251)及(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(實例252)。在室溫下將6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.72 mmol)及三氟乙酸(4 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由逆相層析(管柱：C18；移動相，A：水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及B：ACN (5%至40%，歷經60分鐘)純化粗產物。產物由在以下條件下之Chiral-Prep-HPLC分離：管柱：(R,R) Whelk-01，21.1×250mm, 5 μm；移動相A：己烷(含有0.1% FA)及B：EtOH (在30分鐘內保持50%)；流速：20 mL/min；偵測器，UV 254 nm)。將產物溶離份濃縮為呈淡黃色固體狀之化合物**251** (114.1 mg，70.71%)及呈淡黃色固體狀之化合物**252** (120.6 mg，74.74%)

化合物251: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.99-8.81 (m, 1H), 8.51-8.31 (m, 1H), 8.31-8.17 (m, 1H), 8.11-7.88 (m, 2H), 7.82-7.63 (m, 2H), 7.63-7.42 (m, 3H), 4.68-3.87 (m, 2H), 3.72-3.39 (m, 1H), 3.25-2.89 (m, 1H), 2.14-1.76 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 2H), 0.97- 0.77(m, 3H). LCMS (ES, *m/z*):443 $[M+H]^+$。

化合物252: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.99- 8.81 (m, 1H), 8.51-8.31 (m, 1H), 8.31-8.17 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 8.02-7.86 (m, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.66-7.44 (m, 3H), 4.62-4.02 (m, 2H), 3.67-3.42 (m, 1H), 3.29-2.91 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.18-0.99 (m, 2H), 0.99-0.78 (m, 3H). LCMS (ES, *m/z*):443 $[M+H]^+$。

方法52：製備化合物280：2-甲氧基-4-[7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰

基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[1,1-聯苯]-4-甲酸：



280

步驟1. **2-(4-溴苯基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯。**在-78℃下在氮氣氛圍下向二溴苯(5 g，21.2 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(10 mL，2.5 mol/L)。在-78℃下歷經10分鐘向上述溶液中逐滴添加含2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(6 g，25.4 mmol)之四氫呋喃(20 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由添加水/冰(200 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用2:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化，得到呈黃色固體狀之2-(4-溴苯基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(6 g，57.14%)。LCMS (ES, m/z): 396, 398 $[M+H]^+$。

步驟2. **2-(4-溴苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯。**在-70℃下在氮氣氛圍下向2-(4-溴苯基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(2.80 g，7.065 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三乙基矽烷(2.80 mL, 17.53 mmol)及$BF_3{\cdot}Et_2O$ (4.68 mL, 36.93 mmol)。在-20℃下攪拌所得混合物2.5小時。藉由添加飽和碳酸鈉(300 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(4-溴苯基)-7-氮雜螺[3.5]

壬烷-7-甲酸第三丁酯(680 mg，24.04%)。LCMS (ES, m/z): 380, 382 $[M+H]^+$。

步驟3. **2-(4-溴苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷。**在0℃下將2-(4-溴苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(400 mg，1.05 mmol)及三氟乙酸(2 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液攪拌1小時。用飽和碳酸鈉將混合物鹼化至pH 8。所得混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(4-溴苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(350 mg，粗產物)。LCMS (ES, m/z): 280, 282 $[M+H]^+$。

步驟4. **2-(4-溴苯基)-7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷。**在室溫下向2-(4-溴苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(330 mg，1.18 mmol)、(2R)-氧雜環戊烷-2-甲酸(165 mg，1.42 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(364 mg，2.35 mmol)、1-羥基苯并三唑(231 mg，1.71 mmol)、4-甲基嗎啉(347 mg，3.43 mmol)，並攪拌混合物1小時。所得混合物用冰/水(50 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用3:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(4-溴苯基)-7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(400 mg，84.9%)。LCMS (ES, m/z): 378, 380 $[M+H]^+$。

步驟5. **7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷。**在80℃下在氮氣氛圍下將2-(4-溴苯基)-7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(380 mg，1.00

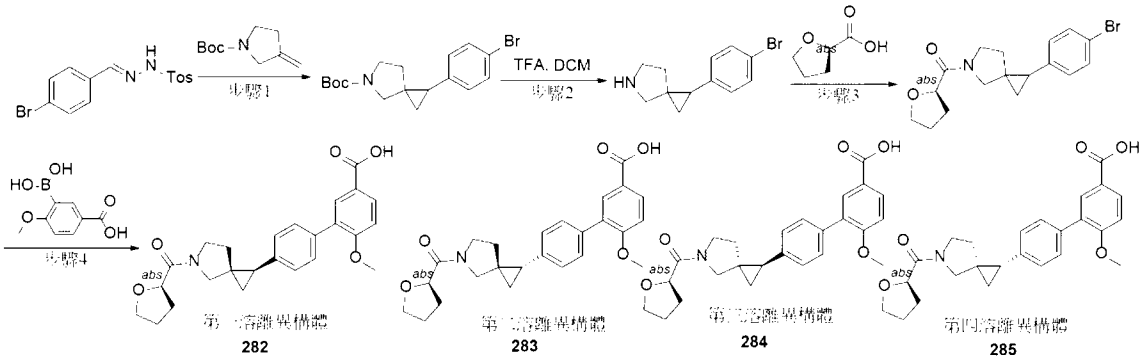
mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(382 mg，1.50 mmol)、二氯化1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯甲烷複合物(164 mg，0.20 mmol)及乙酸鉀(296 mg，3.02 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。濾出固體。用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用3:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(350 mg，73.72%)。LCMS (ES, m/z): 426 $[M+H]^+$。

步驟6. **2-甲氧基-4-[7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[1,1-聯苯]-4-甲酸(280)。**在100℃在氮氣氛圍下將3-溴-4-甲氧基苯甲酸(196 mg，0.85 mmol)、7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(300 mg，0.71 mmol)磷酸鉀(450 mg，2.12 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (50 mg，0.07 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌2小時。使反應物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(5% NH4HCO3)及B：ACN (在20分鐘內30%至70% ACN)；偵測器，UV 254 nm，得到呈灰白色固體狀之化合物**280** (132.5 mg，40.54%)。

化合物280: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.61 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.74-3.38 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H),

2.08-1.92 (m, 5H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H). LCMS (ES, *m/z*): 450 $[M+H]^+$。

方法53：製備化合物282、283、284、285：6-甲氧基-4-[(1R,3R)-5-[(2r)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(282)、6-甲氧基-4-[(1S,3R)-5-[(2r)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(283)、6-甲氧基-4-[(1R,3S)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(284)及6-甲氧基-4-[(1S,3S)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(285)



步驟1. **1-(4-溴苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯。**在0℃下在氮氣氛圍下向N-[(4-溴苯基)亞甲基]-4-甲基苯磺醯肼(9.64 g，27.29 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加氫化鈉(2.34 g，58.50 mmol，60%)。在0℃下歷經30分鐘向上述混合物中逐份添加3-亞甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(4.00 g，21.83 mmol)及側氧基(三氟甲烷磺醯基)銀(1.18 g，4.58 mmol)。在40℃下攪拌所得混合物12小時。將反應物冷卻至室溫，隨後用飽和氯化銨(150 mL)淬滅。濾出固體。用乙酸乙酯(3×200 mL)洗滌濾餅。濾液經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(4-溴苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯(1.4 g，15.31%)。

LCMS (ES, m/z): 352, 354[M+H]+。

步驟2. **1-(4-溴苯基)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷1-(4-溴苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷;三氟乙醛。**在室溫下將1-(4-溴苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯(600 mg，1.70 mmol)於二氯甲烷(15 mL)及三氟乙酸(3 mL)中之溶液攪拌2小時。在減壓下濃縮所得溶液得到1-(4-溴苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷;三氟乙醛(610 mg，粗產物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES, m/z):252, 254[M+H]$^+$。

步驟3. **1-(4-溴苯基)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷。**在室溫下將(2R)-氧雜環戊烷-2-甲酸(345 mg，2.97 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(322 mg，2.38 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(456 mg，2.38 mmol)、1-(4-溴苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷(500 mg，1.98 mmol)及4-甲基嗎啉(986 mg，9.75 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌1.5小時。藉由添加冰/水(50 mL)來淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(4-溴苯基)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷(390 mg，50.04%)。LCMS (ES, m/z): 350, 352 [M+H]$^+$。

步驟4. **6-甲氧基-4-[(1R,3R)-5-[(2r)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(282)、6-甲氧基-4-[(1S,3R)-5-[(2r)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(283)、6-甲氧基-4-[(1R,3S)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(284)及6-甲氧基-4-[(1S,3S)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(285)。**在80℃下在氮氣氛圍

下將1-(4-溴苯基)-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷(360 mg，1.03 mmol)、3-(二羥基硼烷基)-4-甲氧基苯甲酸(302 mg，1.54 mmol)、磷酸鉀(262 mg，1.23 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(873 mg，1.23 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌1.5小時。使反應物冷卻至室溫且用冰/水(50 mL)稀釋。所得混合物為乙酸乙酯(3×50 mL)。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，水(0.1% FA)及ACN (在30分鐘內5%至95%)；偵測器，UV 254/220 nm。產物藉由在以下條件下之Chiral-Prep-HPLC分離：管柱，CHIRAL ART 纖維素-SB，2×25cm，5 μm；移動相，正己烷(0.1%甲酸)及異丙醇(在19分鐘內保持50%異丙醇)；偵測器，UV 254/220 nm，得到化合物**282** (14.3 mg，4.74%)，呈白色固體狀，化合物**283** (6.3 mg，2.09%)，化合物**284** (27.2 mg，9.06%)及化合物**285** (22.9 mg，7.62%)，呈白色固體狀。

化合物282: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.40 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.8, Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 3H), 4.56-4.14 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.55 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.05-1.64 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 422[M+H]$^+$。

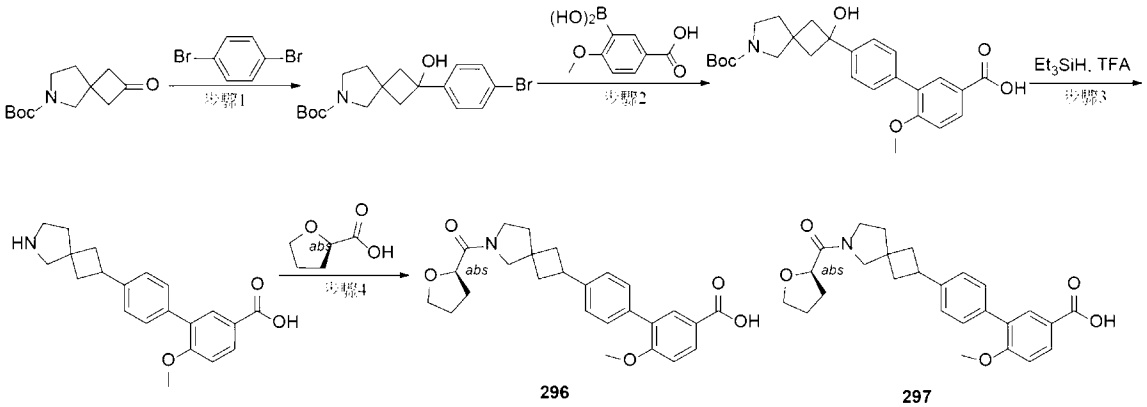
化合物283: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.8, 1H), 7.884-7.78 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.54-4.04 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.2Hz, 3H), 3.80-3.58 (m, 3H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.04-1.90 (m,

2H), 1.87-1.52 (m, 3H), 1.46-1.13 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 422[M+H]$^+$。

化合物284: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.68-3.35 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.41 (m, 4H), 1.31-1.12 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 422[M+H]$^+$。

化合物285: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.71 (br, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.56-4.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.54 (m, 3H), 3.50-3.17(m, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.87-1.52 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.31-1.12 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 422[M+H]$^+$。

方法54：製備化合物296及297：6-甲氧基-4-[(2s,4s)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸 (296)及6-甲氧基-4'-[(2r,4r)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(297)



步驟1. **2-(4-溴苯基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯。**在

-78℃下在氮氣氛圍下向二溴苯(5.70 g，24.16 mmol)於THF (30 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(11.0 mL, 27.78 mmol, 2.5 mmol/L)。在-78℃下歷經10分鐘向以上混合物中逐滴添加含2-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯(5.00 g，22.19 mmol)之THF(10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由添加水/冰(100 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:2乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(4-溴苯基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯(3 g，33.59%)。LCMS (ES, *m/z*): 382,384 $[M+H]^+$

步驟2. **4-[6-(第三丁氧基羰基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸。**在80℃下在氮氣氛圍下對2-(4-溴苯基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯(1.50 g，3.92 mmol)、3-(二羥基硼烷基)-4-甲氧基苯甲酸(0.92 g，4.71 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.28 g，0.39 mmol)及磷酸鉀(1.67 g，7.85 mmol)於二噁烷(25 mL)及水(5 mL)中之經攪拌混合物攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫。反應物用冰/水(100 mL)稀釋。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，A：ACN及水(0.1% FA)及B：ACN (在30分鐘內10%至50% ACN)；偵測器，UV 254 nm，得到呈白色固體狀之4-[6-(第三丁氧基羰基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(1.2 g，67.5%)。LCMS (ES, *m/z*):454

$[M+H]^+$

步驟3. **4-[6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸。**在-40℃下在氮氣氛圍下向4-[6-(第三丁氧基羰基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(1.20 g，2.65 mmol)於DCM (30 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(5 mL)及三乙基矽烷(0.58 g，4.99 mmol)。在-10℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物3小時。在減壓下濃縮混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，水(0.1% FA)及ACN (在30分鐘內10%至50% ACN)；偵測器，UV 254 nm，得到呈白色固體狀之4-[6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(800 mg，80.65%)。LCMS (ES, *m/z*): 338 $[M+H]^+$

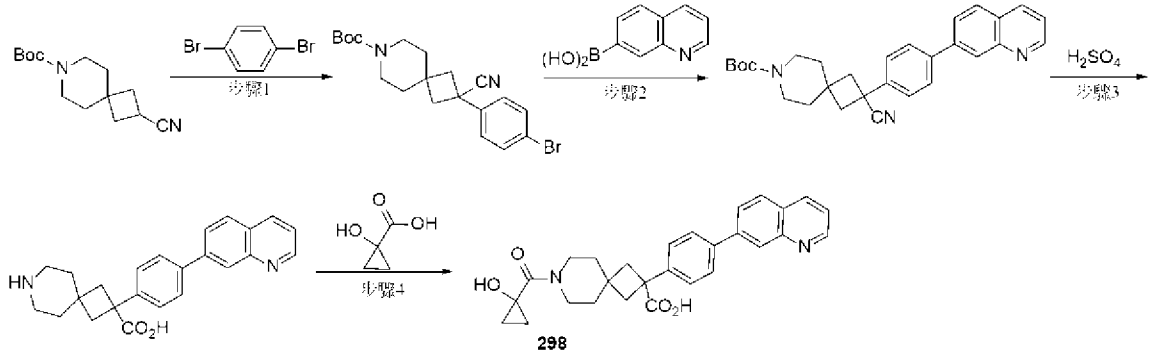
步驟4. **6-甲氧基-4-[(2s,4s)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(296)及6-甲氧基-4-[(2r,4r)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1-聯苯]-3-甲酸(297)。**將(2R)-氧雜環戊烷-2-甲酸(165 mg，1.42 mmol)、4-[6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(400 mg，1.19 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(490 mg，2.56 mmol)、1-羥基苯并三唑 (80 mg，0.59 mmol)及4-甲基嗎啉(360 mg，3.56 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物攪拌2小時。反應物用冰/水(50 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相A：水(0.1% FA)及B：ACN (在30分鐘內20%至50% ACN)；偵測器，UV 254 nm。產物藉由在以下條件下之Chiral-Prep-HPLC分離：管柱，CHIRAL ART 纖維素-SB，2×25cm，5 μm；移動

相，Hex (0.1% FA)及IPA (在19分鐘內保持50% IPA)；偵測器，UV 254 nm，得到化合物**296** (53.9 mg，10.23%)及化合物**297** (70.8 mg，13.44%)，呈白色固體狀。

化合物296: ^{1}H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.545 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$

化合物297: ^{1}H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.75-3.42 (m, 5H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 5H). LCMS (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$。

方法55：製備化合物298：7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸(298)



***步驟1.* 2-(4-溴苯基)-2-氰基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯。**向2-氰基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(1.60 g，6.39 mmol)及二溴苯(3.00 g，12.72 mmol)於甲氧基環戊烷(30 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之經攪拌溶液中添加6-雙(二苯基膦基)啡噁嗪(388 mg，0.70 mmol)、參(二苯

亞甲基丙酮)二鈀(0) (585 mg，0.64 mmol)及雙(三甲基矽基)胺基鋰(20.00 mL, 1 mol/L)。在70℃下攪拌所得混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫。用冰/水(100 mL)稀釋混合物。將所得混合物用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(4:1)溶離來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之2-(4-溴苯基)-2-氰基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(1.6 g，49.41%)。LCMS: (ES, *m/z*): 405, 407 $[M+H]^+$。

步驟2. **2-氰基-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯。**在100℃下在氮氣氛圍下將2-(4-溴苯基)-2-氰基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(1.50 g，3.70 mmol)、喹啉-7-基硼酸(704 mg，4.07 mmol)及磷酸鉀(2.36 g，11.12 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(ii) (262.00 mg，0.37 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用冰/水(50 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-氰基-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(1.6 g，85.79%)。LCMS: (ES, *m/z*): 454 $[M+H]^+$。

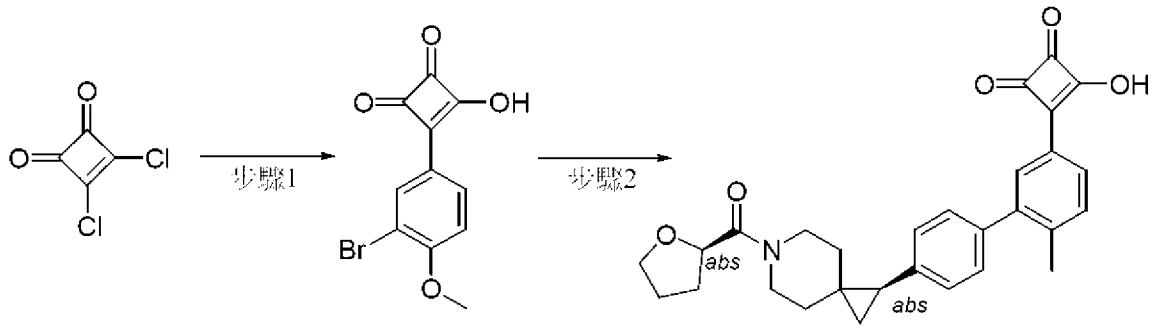
步驟3. **2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸。**在100℃下將2-氰基-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(1.50 g，3.31 mmol)於硫酸(30%水溶液，15 mL)中之混合物攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有0.1%甲酸)

及B：乙腈(5%至30%，歷經20分鐘)；偵測器，UV 254/220 nm，得到呈黃色固體狀之2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸(1.2 g，82.81%)。LCMS: (ES, *m/z*): 373 $[M+H]^+$。

步驟4. **7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸(298)。**對1-羥基環丙烷-1-甲酸(134 mg，1.31 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(418 mg，2.18 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(222 mg，1.64 mmol)、4-甲基嗎啉(0.6 mL, 5.46 mmol)及2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸(400 mg，1.07 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌混合物攪拌2小時。用冰/水(20 mL)稀釋混合物。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有0.1%甲酸)及B：乙腈(5%至30%，歷經60分鐘)；偵測器，UV 254/220 nm，得到呈白色固體狀之化合物**298** (126.6 mg，23.01%)。

化合物298: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz)δ(ppm): 8.94-8.86 (m, 1H), 8.47-8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 3.93-3.36 (m, 4H), 2.92 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.92-0.73 (m, 2H). LCMS: (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$。

方法56：製備化合物326：3-羥基-4-[6-甲基-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-基]環丁-3-烯-1,2-二酮(326)



步驟1. **3-(3-溴-4-甲基苯基)-4-羥基環丁-3-烯-1,2-二酮**

在0℃下向3-氯-4-羥基環丁-3-烯-1,2-二酮(3.00 g，22.642 mmol)及O-溴甲苯(3.87 g，22.642 mmol)於CHCl3 (15.00 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加氯化鋁(3.02 g，22.651 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。用冰/水(100 mL)稀釋所得混合物。用DCM (3×50 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na2SO4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，水(NH4CO3 10 mmol/L)及ACN (在10分鐘內30%至70% ACN)；偵測器，UV 254 nm。此產生呈黃色固體狀之3-(3-溴-4-甲基苯基)-4-羥基環丁-3-烯-1,2-二酮(3.1 g，46.14%)。LCMS (ES, *m/z*):283, 285 $[M+H]^+$

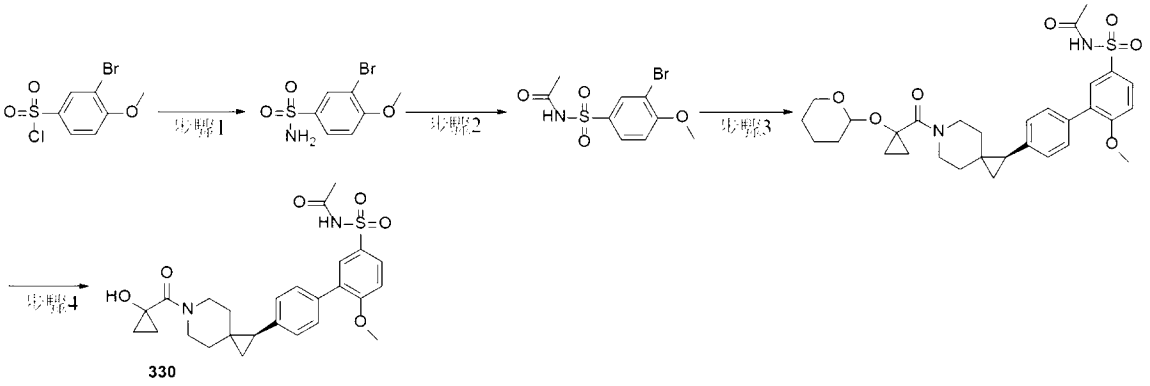
步驟2. **3-羥基-4-[6-甲基-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-基]環丁-3-烯-1,2-二酮(326)**

在室溫下向3-(3-溴-4-甲基苯基)-4-羥基環丁-3-烯-1,2-二酮(80.00 mg，0.300 mmol)及(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(147.00 mg，0.357 mmol)於二噁烷(2.00 mL)及H2O (0.50 mL)中添加PdAMPHOS (40.00 mg，0.056 mmol)及K3PO4 (183.00 mg，0.862 mmol)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。使混合物冷卻至室溫。藉由逆相急驟層析

在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，水(10 mmol/L NH4HCO3)及ACN (在10分鐘內20%至50%)；偵測器，UV 254 nm。此產生呈黃色固體狀之化合物**326** (32.3 mg，22.41%)。

化合物326: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.02 (m, 5H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.02-3.60 (m, 4H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.10-1.81 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*):472 $[M+H]^+$

方法57：製備化合物330：N-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-基磺醯基]乙醯胺(330)



步驟1. **3-溴-4-甲氧基苯磺醯胺**

在0℃下將3-溴-4-甲氧基苯磺醯氯(3.00 g，10.506 mmol)及NH_3於MeOH (30 mL, 7 M)中之混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有10 mM碳酸氫銨)及B：ACN (10%至40% ACN，歷經30分鐘)；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之3-溴-4-甲氧基苯磺醯胺(1.5 g，48.29%)。LCMS (ES, m/z): 266, 268 $[M+H]^+$。

步驟2. **N-(3-溴-4-甲氧基苯磺醯基)乙醯胺**

在室溫下將3-溴-4-甲氧基苯磺醯胺(1.80 g，6.764 mmol)、TEA (76.00 mg，0.751 mmol)及Ac2O (690.00 mg，6.759 mmol)於DCM (18 mL)中之溶液攪拌隔夜。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有0.1% FA)及B：ACN (20%至60% ACN，歷經60分鐘)；偵測器，UV 254 nm，得到呈白色固體狀之N-(3-溴-4-甲氧基苯磺醯基)乙醯胺(800 mg，34.54%)。LCMS (ES, m/z): 308, 310 $[M+H]^+$。

步驟3. **N-[6-甲氧基-4-[(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-基磺醯基]乙醯胺**

在90℃下在氮氣氛圍下將(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(50.00 mg，0.104 mmol)、N-(3-溴-4-甲氧基苯磺醯基)乙醯胺(35.00 mg，0.114 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(8.00 mg，0.011 mmol)及磷酸鉀(66.00 mg，0.311 mmol)於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之混合物攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有10 mM碳酸氫銨)及B：ACN (20%至50%，歷經30分鐘)；偵測器，UV 254 nm，得到N-[6-甲氧基-4-[(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-基磺醯基]乙醯胺(30 mg，44.62%)。LCMS (ES, m/z): 583 $[M+H]^+$。

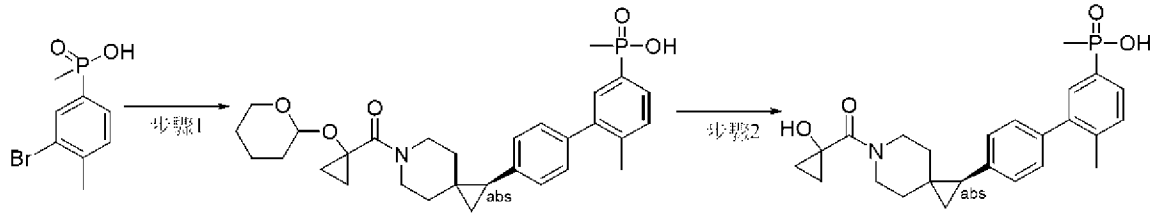
步驟4. **N-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-基磺醯基]乙醯胺(330)**

在室溫下對N-[6-甲氧基-4-[(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-

6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-基磺醯基]乙醯胺(30.00 mg，0.051 mmol)及TFA (0.5 mL)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液攪拌30分鐘。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有10 mM碳酸氫銨)及B：ACN (10%至30% ACN，歷經30分鐘)；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之化合物**330** (10.7 mg，39.60%)。

化合物330: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.01-7.85 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.27-3.40 (m, 7H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 499 $[M+H]^+$。

方法58：製備化合物337：4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲基-[1,1-聯苯]-3-基(甲基)一元膦酸(337)



步驟1. **甲基(6-甲基-4-[(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯苯]-3-基)一元膦酸**

在室溫下在氮氣氛圍下向(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(50.00 mg，0.104 mmol)、3-溴-4-甲基苯基(甲基)一元膦酸(29.00 mg，0.116 mmol)及K3PO4 (66.00 mg，0.311 mmol)於二噁烷(4 mL)及H2O (1 mL)中之經攪拌混合物中添加PdAMPHOS (8.00 mg，0.011 mmol)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。使混合物冷卻至室溫。在

減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相：A，水(含有10 mM碳酸氫銨)及B，ACN(10%至35% ACN，歷經30分鐘)；偵測器，UV 254 nm。此產生呈淡黃色油狀之甲基(6-甲基-4-[(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯 苯]-3-基)一 元 膦 酸 (30 mg，49.65%)。LCMS (ES, m/z):534$[M+H]^+$。

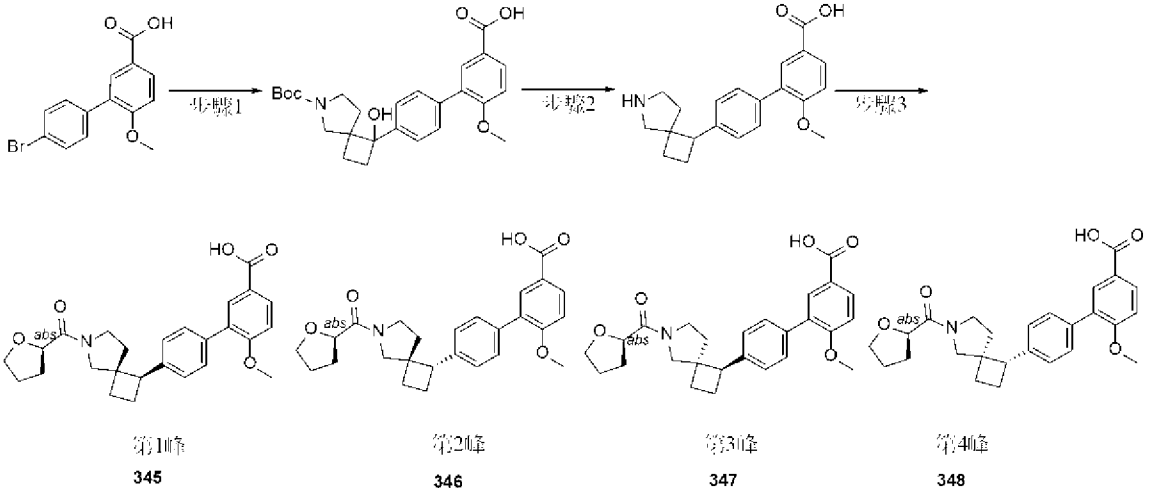
步驟2. **4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]-6-甲基-[1,1-聯苯]-3-基(甲基)一元膦酸 (337)**

在室溫下將甲基(6-甲基-4-[(1S)-6-[1-(氧烷-2-基氧基)環丙烷羰基]-6-氮 雜 螺[2.5]辛-1-基]-[1,1-聯 苯]-3-基)一 元 膦 酸(30.00 mg，0.057 mmol)及TFA (0.5 mL)於DCM (3 mL)中之混合物攪拌1小時。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相：水(含有10 mM碳酸氫銨)及ACN(10%至30% ACN，歷經30分鐘)；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之化合物**337** (15 mg，56.59%)。

化合物337: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): δ7.72-7.59 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.26-3.41 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 2H). LCMS (ES, m/z):440$[M+H]^+$。

方法59：製備化合物345、346、347及348：6-甲氧基-4'-[(1R,4R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(345)、6-甲氧基-4'-[(1S,4R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(346)、6-甲氧基-4'-[(1R,4S)-6-[(2R)-氧雜環

戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(347)及6-甲氧基-4'-[(1S,4S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(348)



步驟1. **4'-[6-(第三丁氧基羰基)-1-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸**

在-78℃下在氮氣氛圍下向4-溴-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(800.00 mg，2.605 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於THF中, 1.6 mL)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。隨後逐滴添加1-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯(590.00 mg，2.619 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅反應。用EtOAc (3×30 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相層析在以下條件下純化粗產物：管柱：C18；移動相，A：水(含有0.1% FA)及B：ACN (5%至40% ACN，歷經30分鐘)；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色油狀之4-[6-(第三丁氧基羰基)-1-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(150 mg，13%)。LCMS (ES, *m/z*): 454 $[M+H]^+$

步驟2. **4'-[6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸**

在-10℃下將4-[6-(第三丁氧基羰基)-1-羥基-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(125.00 mg，0.276 mmol)、TFA (0.5 mL)及Et_3SiH (80.00 mg，0.688 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液攪拌4小時。用飽和$NaHCO_3$將混合物鹼化至pH 8。用CH_2Cl_2 (3×20 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相層析在以下條件下純化粗產物：管柱：C18；移動相，A：水(含有10 mmol/L NH_4HCO_3)及B：ACN (5%至40% ACN，歷經60分鐘)；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色油狀之4-[6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(50 mg，48.39%)。LCMS (ES, *m/z*):338 $[M+H]^+$

步驟3. **6-甲氧基-4'-[(1R,4R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(345)、6-甲氧基-4'-[(1S,4R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(346)、6-甲氧基-4'-[(1R,4S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(347)及6-甲氧基-4'-[(1S,4S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸 (348)。**

在室溫下將(2R)-氧雜環戊烷-2-甲酸(20.00 mg，0.172 mmol)、4-[6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]-6-甲氧基-[1,1-聯苯]-3-甲酸(50.00 mg，0.148 mmol)、EDCI (10.00 mg，0.052 mmol)及HOBT (40.00 mg，0.296 mmol)及NMM (45.00 mg，0.445 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物攪拌2小時。用水(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×30 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減

壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(含有0.1% FA)及B：ACN (在10分鐘內30%至50% ACN)；偵測器，UV 254 nm。隨後藉由Chiral-Prep-HPLC在以下條件下分離此產物：管柱，CHIRAL ART 纖維素-SB，2×25cm、5 μm；移動相，Hex (0.3% FA)及EtOH (在25分鐘內保持15% EtOH)；偵測器，UV 254 nm，得到兩種溶離異構體。此等兩種異構體藉由Chiral-Prep-HPLC用以下條件分離：管柱，CHIRALPAK AD-H SFC，5×25cm，5 μm；移動相，己烷(0.3% FA)及EtOH (在19分鐘內保持30% EtOH)；偵測器，UV 254 nm，得到為了溶離的呈白色固體狀之化合物**345** (1.0 mg，1.53%)，呈白色固體狀之化合物**346** (1.0 mg，1.53%)，呈白色固體狀之化合物**347** (5.3 mg, 8.13%)及呈白色固體狀之化合物**348** (4.4 mg, 6.75%)。

化合物345: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.03-7.99 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 436 [M+H]+。

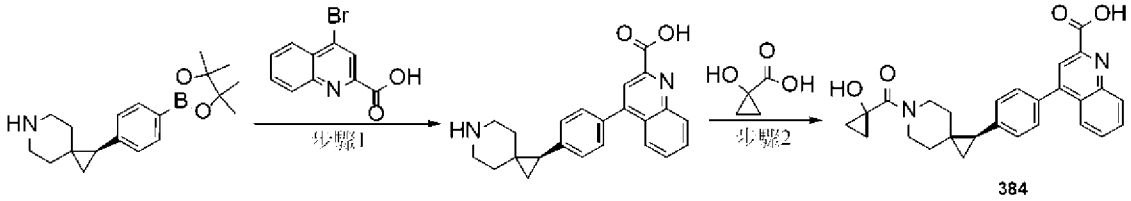
化合物346: ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06-7.91 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48-3.97 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.63-3.36 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 3H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.88-

1.71 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 436 [M+H]+。

化合物347: ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 3H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.34-2.08 (m, 3H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.57 (m, 2H) LCMS (ES, *m/z*): 436 [M+H]+。

化合物348: ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.70-4.44 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.32-2.07 (m, 3H), 2.06-1.81 (m, 5H), 1.80-1.61 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 436 [M+H]+。

方法60：製備化合物384：4-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸(384)



步驟1. **4-[4-[(1S)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸**

在100℃下在氮氣氛圍下將(1S)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(200 mg，0.638 mmol)、4-溴喹啉-2-甲酸(193.00 mg，0.766 mmol)、磷酸鉀(406.00 mg，1.913 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(90.00 mg，0.127 mmol)於二

噁烷(5 mL)及水(1.5 mL)中之混合物攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及B：ACN (在10分鐘內20%至50% ACN)；偵測器，UV 254 nm，得到呈白色固體狀之4-[4-[(1S)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸(100 mg，39.33%)。LCMS (ES, *m/z*):359 $[M+H]^+$

步驟2. **4-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸(384)**

在室溫下將1-羥基環丙烷-1-甲酸(15.00 mg，0.147 mmol)、4-[4-[(1S)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸(50.00 mg，0.139 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(35.00 mg，0.259 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(65.00 mg，0.339 mmol)及4-甲基嗎啉(40.00 mg，0.395 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌3小時。藉由添加水/冰(30 mL)來淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，A：水(0.1% FA)及B：ACN (在30分鐘內20%至50% ACN)；偵測器，UV 254 nm，得到呈白色固體狀之化合物**384** (15.8 mg，25.34%)。LCMS (ES, *m/z*):443 $[M+H]^+$。

化合物384: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.18-8.04 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.33 (m, 4H), 4.24-3.41 (m, 4H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.95-

0.83 (m, 2H)。

實例3-FASN生物化學分析方案

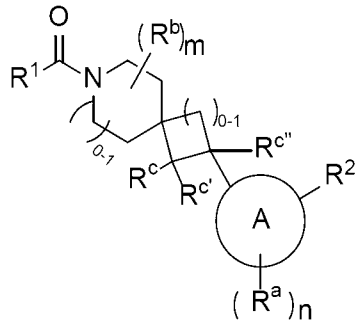
【0078】 在最終體積為6 μL的含有50 mM HEPES (pH 7.5，(0.5M Hepes，pH 7.5溶液；Teknova H1575))、50 mM NaCl、50 mM KCl、0.03% BGG (0.22 μM經過濾，Sigma，G7516-25G)及0.01% Triton X-100 (Sigma，T9284-10L)之分析緩衝液中進行分析。將數奈升的含10滴、3倍連續稀釋液之DMSO預分配於1536分析盤(Corning, #3724BC)，最終測試濃度從最高到最低分別為25 μM至1.3 nM。最佳化濃度及培育時間以獲得最大信背比，同時維持固定受質/輔因子濃度下之初始速度條件。酶之最終濃度(FASN)為20 nM且受質/輔因子為40 μM NADPH、20 μM乙醯基CoA、20 μM丙二醯基CoA。將2 μL之2倍酶添加至分析盤(用化合物預衝壓)中，預培育30分鐘，且隨後用2 μL之2倍受質處理。在室溫下培育培養盤30分鐘，且藉由添加含2 μL之偵測試劑(最終濃度30 μM之CPM)之50%乙醇停止反應。培育培養盤30分鐘，隨後在Envision (Perkin Elmer)上讀取螢光，在355 nm激發且在535 nm下發射。對於所有分析形式，將資料作為與基於以下等式之對照孔相比之抑制百分比報告：抑制%=100*((FLU-AveLow)/(AveHigh-AveLow))，其中FLU=所量測螢光，AveLow=無酶對照組(n=32)之平均螢光，且AveHigh=DMSO對照組(n=32)之平均螢光。藉由包括於活性基底套裝軟體(Activity Base software package)：IDBS XE Designer Model205中之標準4參數對數擬合算法之曲線擬合來測定IC50值。使用利文伯格馬括特算法(Levenburg Marquardt algorithm)擬合資料。IC_{50}值展示於圖2及圖3中。如圖2及圖3中所闡述，大於或等於0.001 μM且小於或等於0.1 μM之IC_{50}值標記為

「A」；大於0.1 μM且小於或等於1.0 μM之值標記為「B」；標記大於1.0 μM且小於或等於10 μM之值的標記為「C」；大於10 μM且小於25 μM之值的標記為「D」；及大於或等於25 μM之值標記為「E」。未在特定分析中測試之化合物標記為「NT」。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中：

環A為苯基；

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基、含有1個O原子之5員雜環基，或含有1-3個獨立地選自由O及N組成之群之雜原子的5員雜芳基，

其中R^1視情況經-OH或-NH_2取代；

R^2為-CO_2R^3、-SO_2NHCOR^3或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-4員環烷基、6-10員芳基，及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2之視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

各R^b獨立地為C_{1-3}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

$R^{c''}$為氫、鹵素、-CO_2H或四唑；

各R^d獨立地為鹵素、-CO_2R^3、-OR^3、-$S(O)_2NH_2$、-SO_2NHCOR^3、-

$P(O)R^4OR^3$、$-CH_2CO_2R^3$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族、4員環烷基，及含有1-4個N原子之5員雜芳基；

其中R^d之視情況經取代之基團視情況經鹵素、側氧基、OH或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或視情況經氟取代之C_{1-3}烷基；

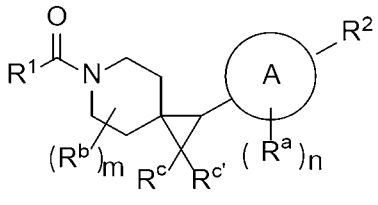
R^4為C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

【第2項】

一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(II)

其中：

環A為苯基；

R^1為C_{1-6}脂族、3-6員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的4-6員雜環基，或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-6員雜芳基，

其中R^1視情況經以下取代：鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基、或視情況經鹵素或$-CO_2R^3$取代之C_{1-3}烷基；

R^2為$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、-

$C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：3-7員環烷基、6-10員芳基，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2之視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})$、$-SR^3$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、四唑基，或視情況經鹵素取代之C_{1-3}脂族；

各R^b獨立地為視情況經鹵素取代之C_{1-6}脂族；

R^c為氫或鹵素；

$R^{c'}$為氫或鹵素；

各R^d獨立地為鹵素、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-CO_2R^3$、$-N(R^4)(R^{4'})N(R^4)(R^{4'})$、$-C(O)N(R^4)(R^{4'})$、$-S(O)_2N(R^4)(R^{4'})$、$-COR^5$、$-N(R^4)COR^5$、$-N(R^4)SOR^5$、$-N(R^4)SO_2R^5$、$-SOR^5$、$-SO_2R^5$、$-N(R^4)CO_2R^3$、$-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^{4'})$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族，及含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基；

其中R^d之視情況經取代之基團視情況經鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$、側氧基或C_{1-3}烷基取代；

各R^3獨立地為氫，或視情況經鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各R^4獨立地為氫、$-OH$、$-CN$，或視情況經鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

各$R^{4'}$獨立地為氫，或視情況經鹵素、$-OH$、$-NH_2$、$-CN$或側氧基取

代之C_{1-6}脂族；

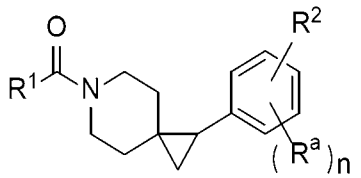
各R^5獨立地為氫，或視情況經鹵素、-OH、$-NH_2$、-CN或側氧基取代之C_{1-6}脂族；

m為0-4；及

n為0-6。

【第3項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(III)：



(III)　　，

其中：

R^1為C_{1-3}脂族、3-4員環烷基，含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基，或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；

其中R^1視情況經-OH或NH_2取代；

R^2為$-CO_2H$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：苯基，及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，

其中R^2之視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代；

各R^a獨立地為鹵素；

各R^d獨立地為鹵素、$-OR^3$、$-CO_2R^3$、$-S(O)_2NH_2$或選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：C_{1-3}脂族，含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-7員雜芳基；

其中R^d之視情況經取代之基團視情況經鹵素或C_{1-3}脂族取代；

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基；及

n為0-4。

【第4項】

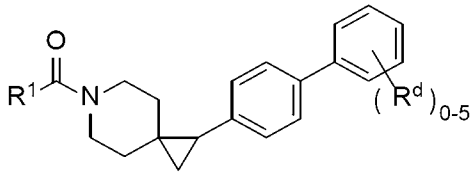
如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為3-4員環烷基，或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；其中R^1視情況經-OH或NH_2取代。

【第5項】

如請求項3或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為選自由以下組成之群的視情況經取代之基團：苯基，及含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5-10員雜芳基，其中R^2之視情況經取代之基團視情況經1-6個R^d取代。

【第6項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(V)：



(V)，

其中：

R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基，或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

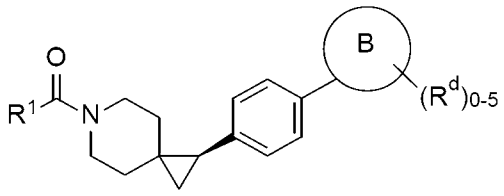
各R^d獨立地為鹵素、-CO_2H、-OR^3、C_{1-3}脂族，或含有1-4個獨立地

選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

【第7項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(VII-A)：



(VII-A) ，

其中：

環B為苯基、稠合雙環8-10員芳基，或含有1-2個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的稠合雙環8-10員雜芳基；

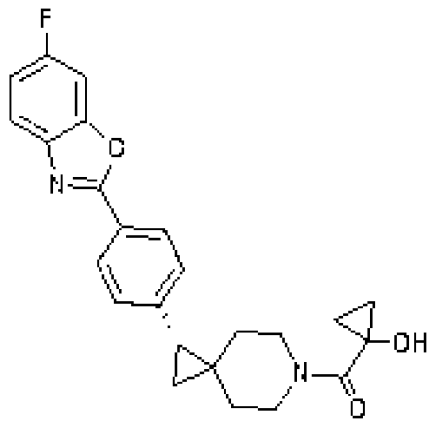
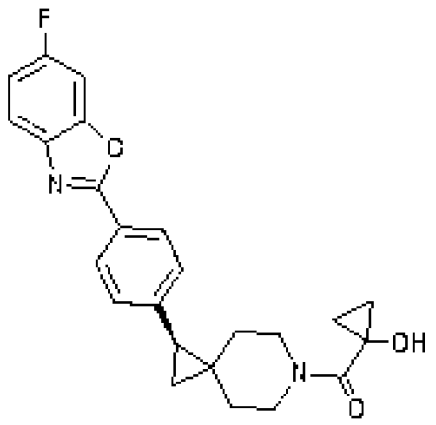
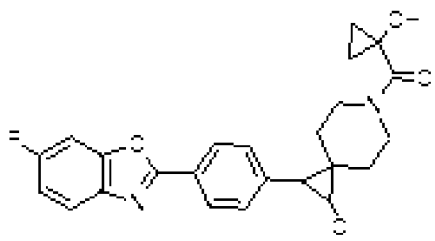
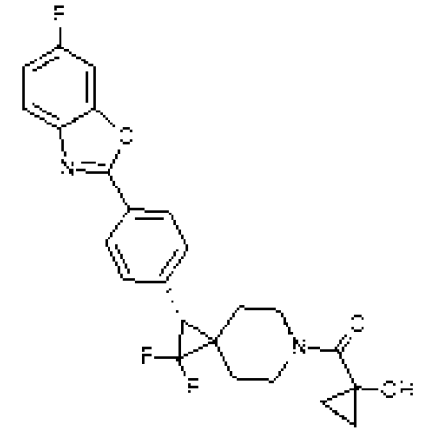
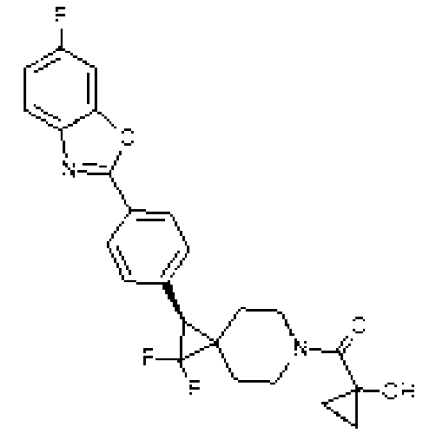
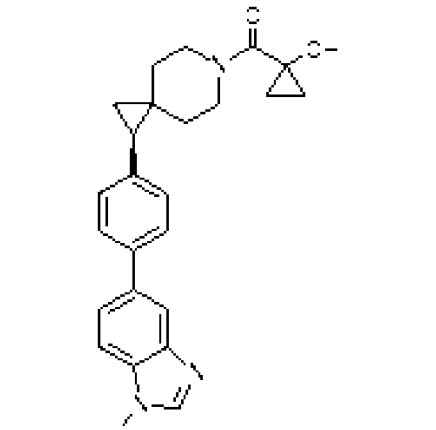
R^1為視情況經-OH取代之3員環烷基，或含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜環基；

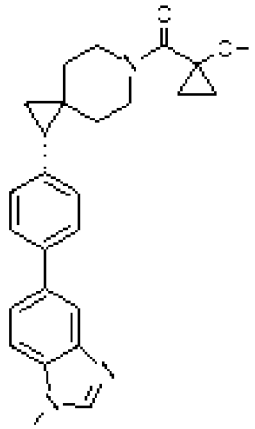
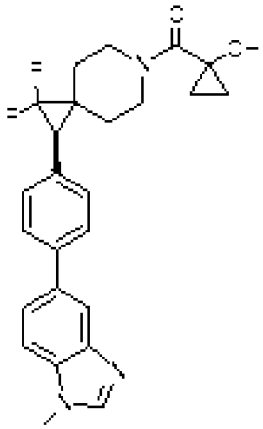
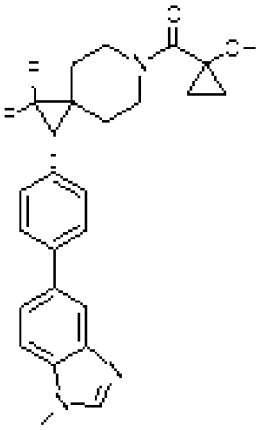
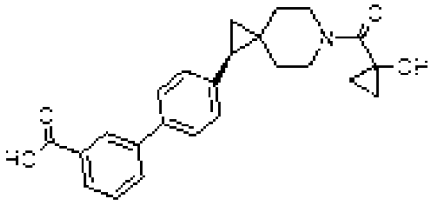
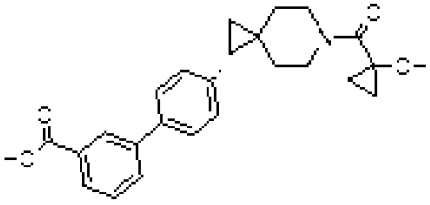
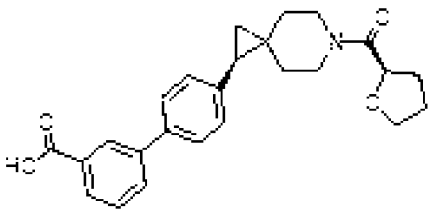
各R^d獨立地為鹵素、-CO_2H、-OR^3、SO_2NHCOR^3、C_{1-3}脂族，或含有1-4個獨立地選自由O、N及S組成之群之雜原子的5員雜芳基；及

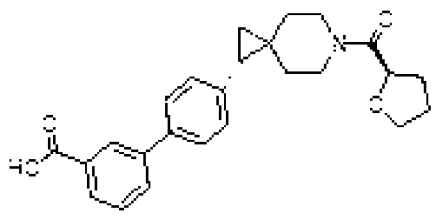
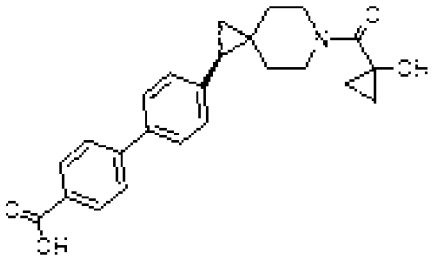
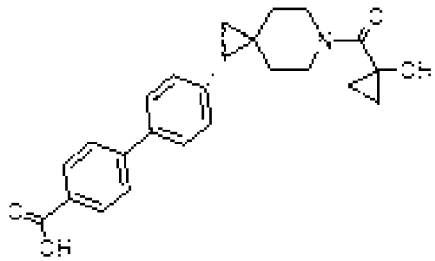
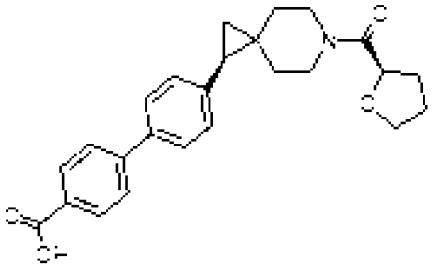
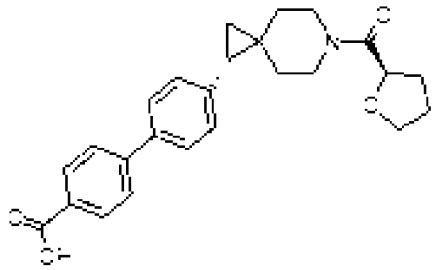
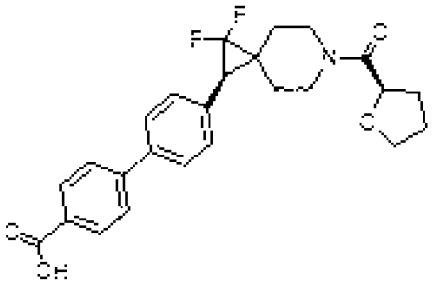
各R^3獨立地為氫或C_{1-3}烷基。

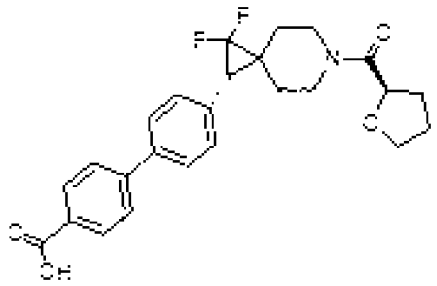
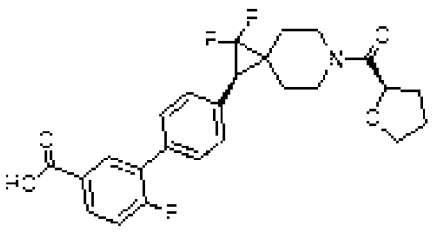
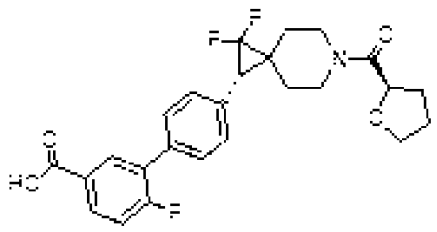
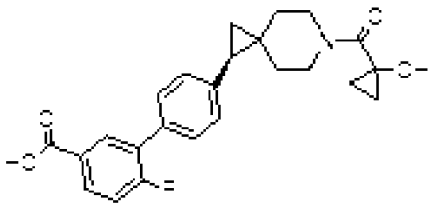
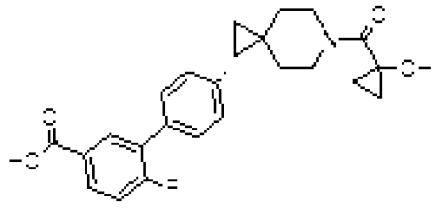
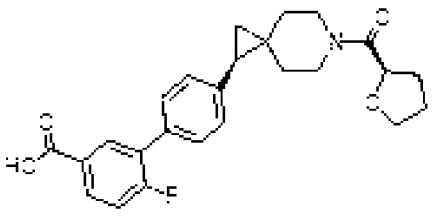
【第8項】

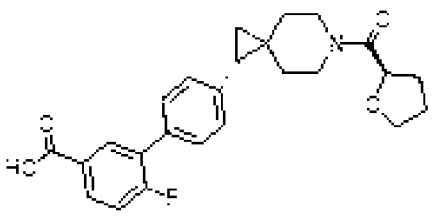
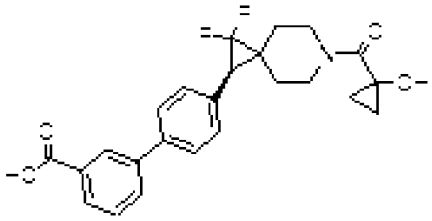
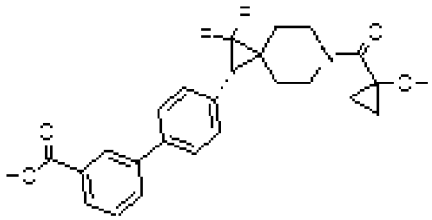
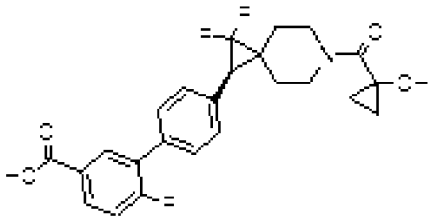
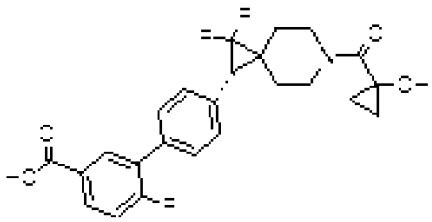
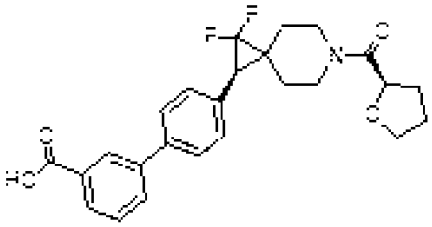
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

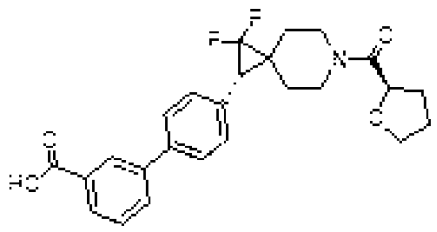
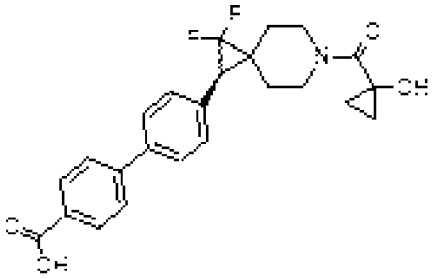
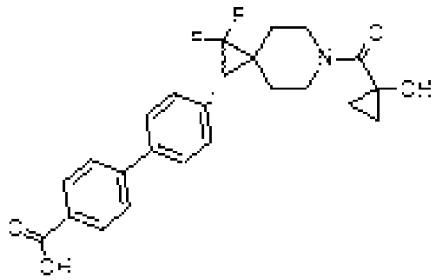
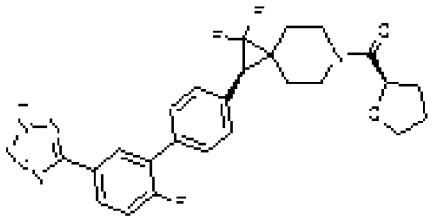
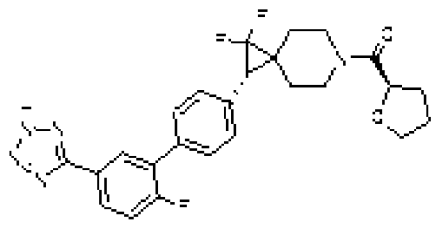
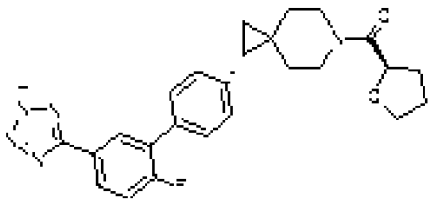
 1-[(1S)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	 1-[(1R)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
 1-{1-氯-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基}環丙-1-醇	 1-[(2R)-1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
 1-[(2S)-1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	 1-[(1S)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇

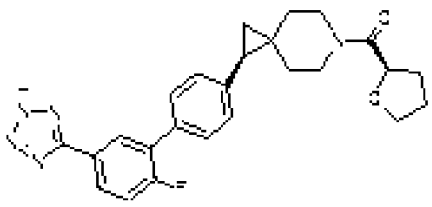
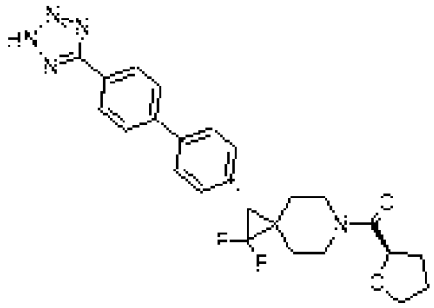
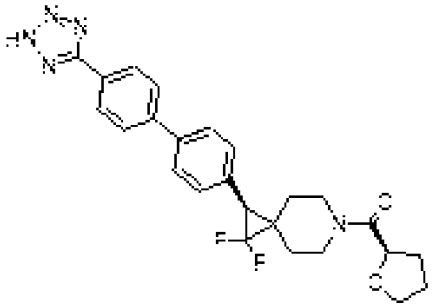
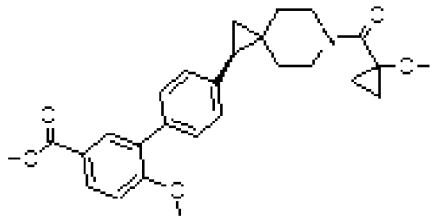
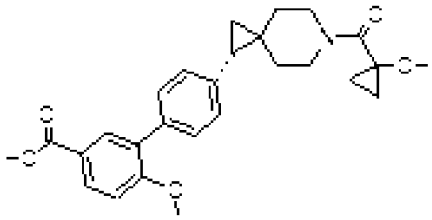
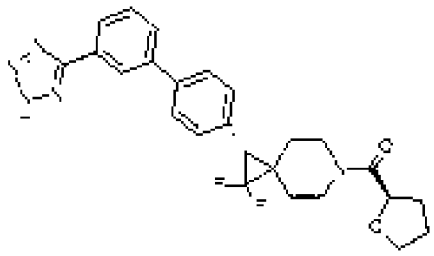
 1-[(1R)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	 1-[(2R)-1,1-二氟-2-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
 1-[(2S)-1,1-二氟-2-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	 3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

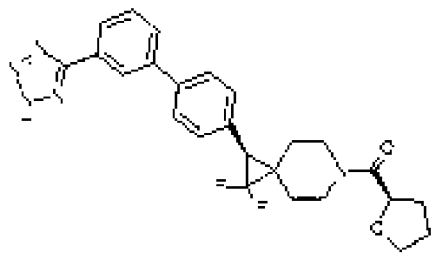
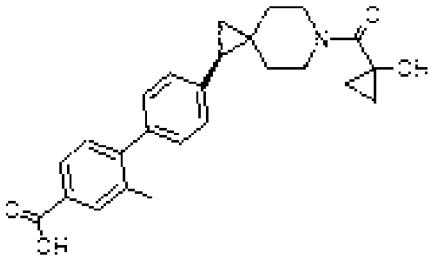
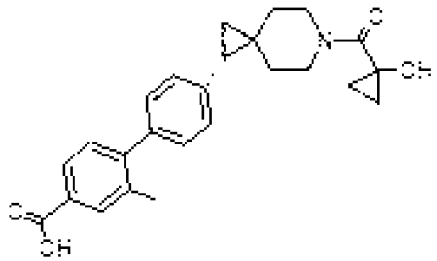
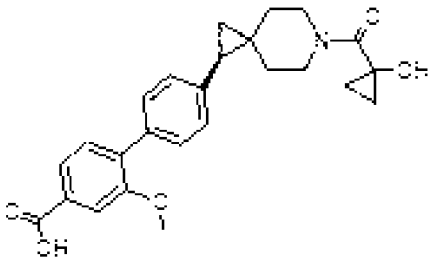
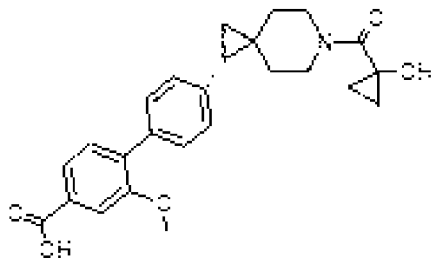
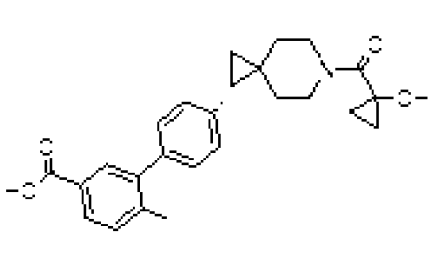
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

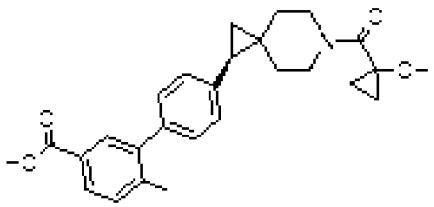
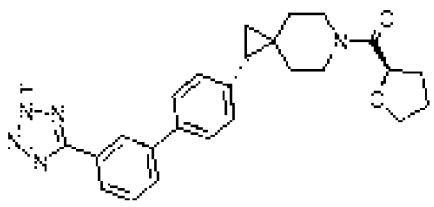
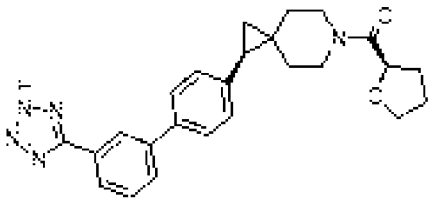
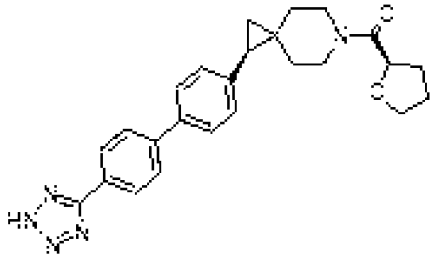
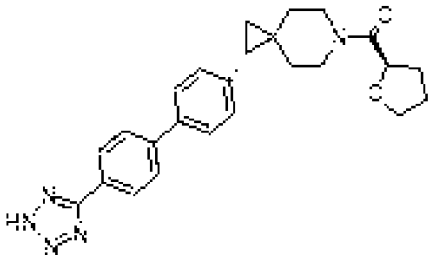
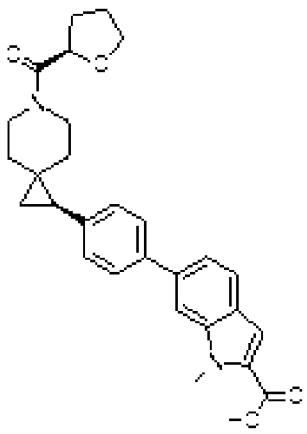
	
4-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸
	
3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸	4-氟-3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
	
4-氟-3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氟-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

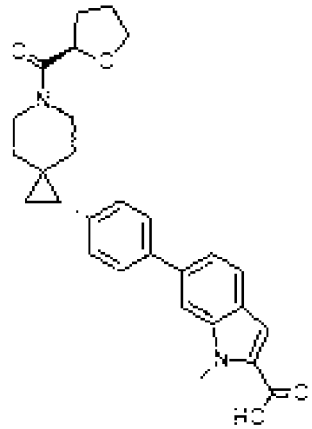
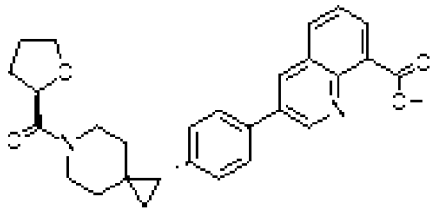
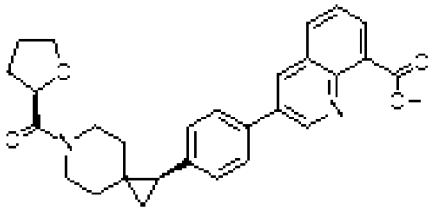
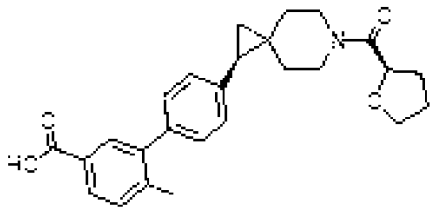
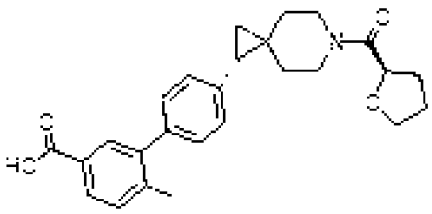
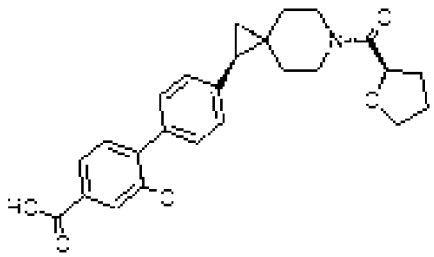
 4-氟-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸
 3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸	 3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

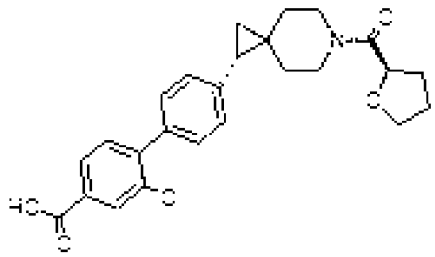
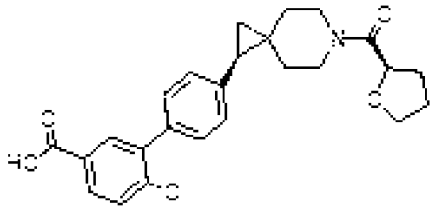
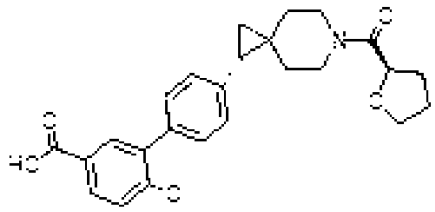
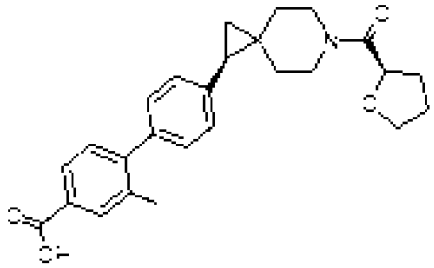
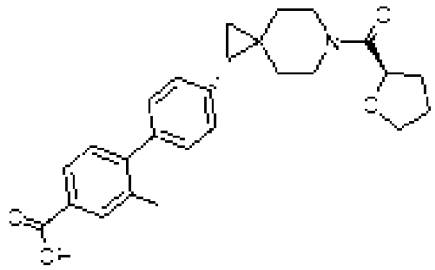
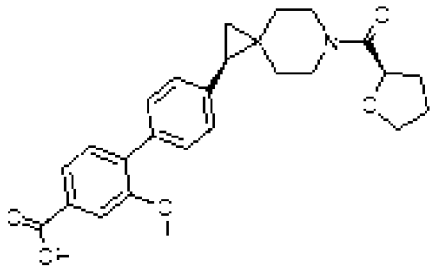
	
3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
	
4-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	(2R)-1,1-二氟-2-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
	
(2S)-1,1-二氟-2-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-1-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷

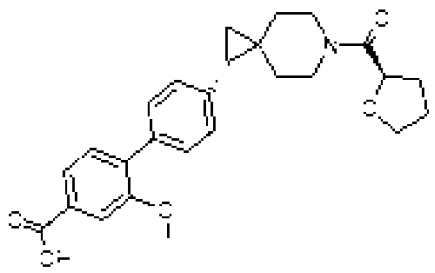
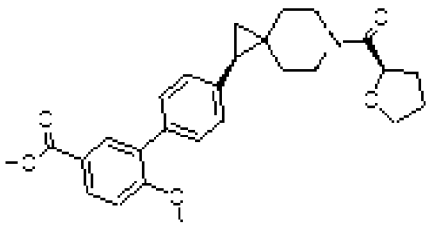
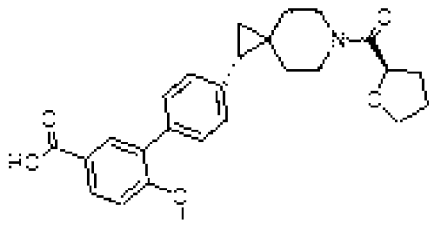
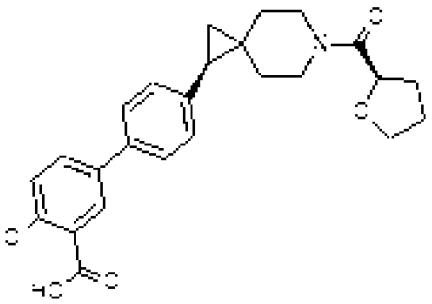
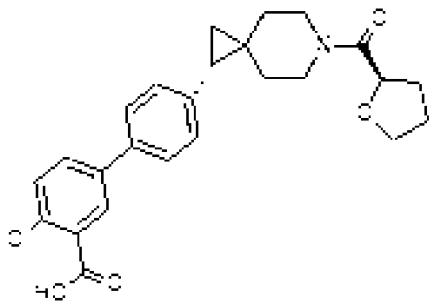
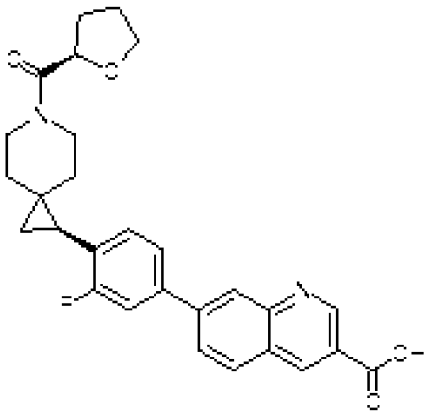
 (1S)-1-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 (2R)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
 (2S)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
 3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	 (2R)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷

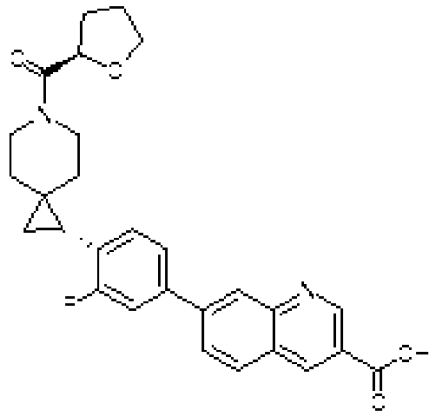
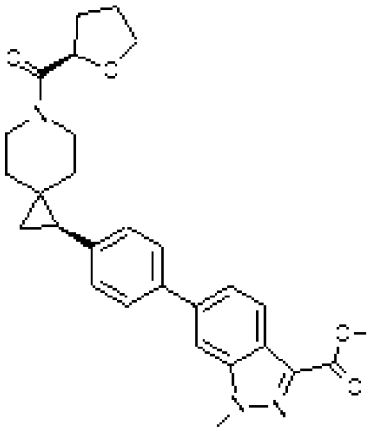
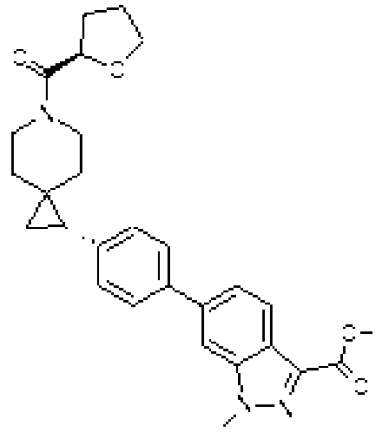
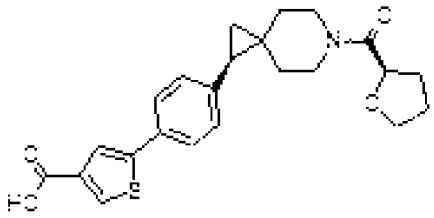
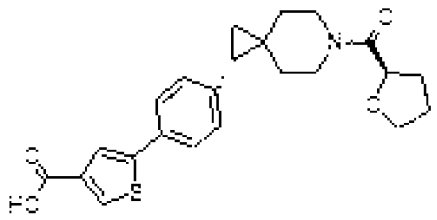
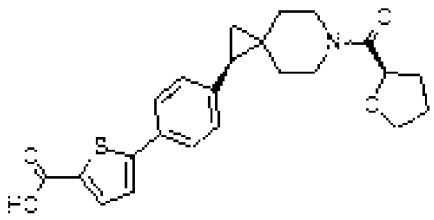
 (2S)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸
 4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸	 4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲氧基苯甲酸
 4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲氧基苯甲酸	 3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯甲酸

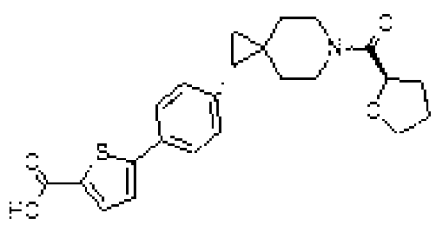
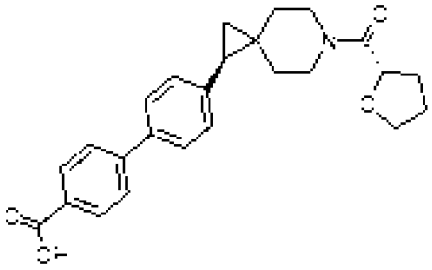
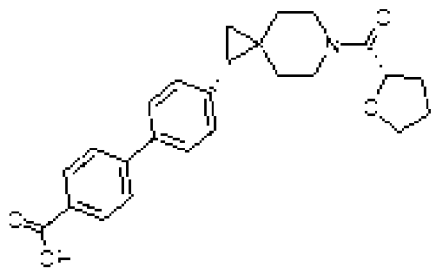
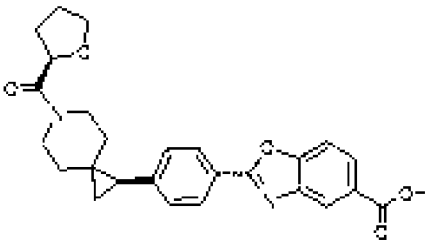
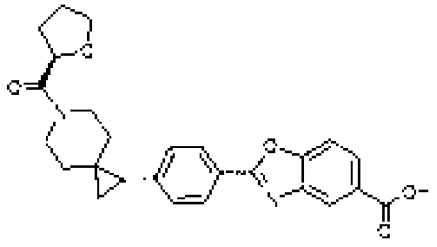
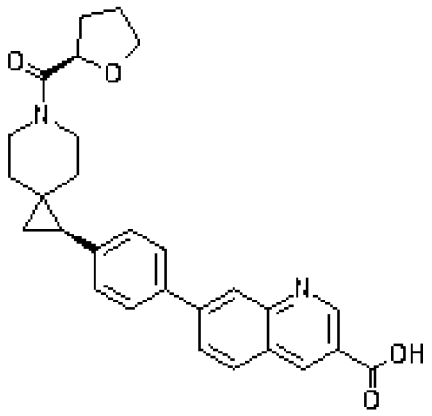
 3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯甲酸	 (1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
 (1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 (1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
 (1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 1-甲基-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-2-甲酸

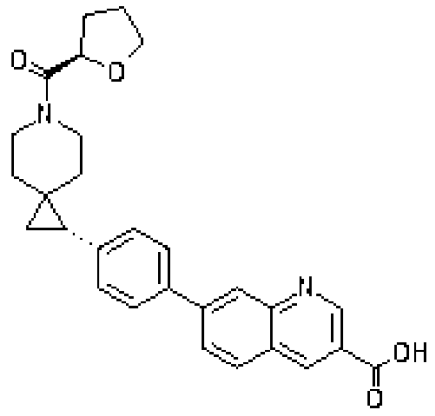
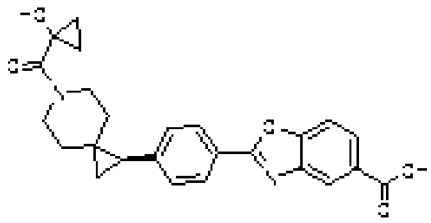
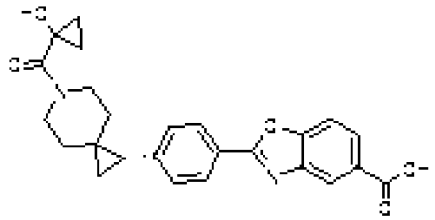
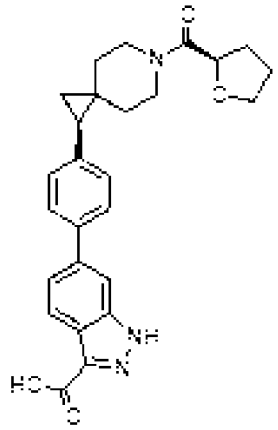
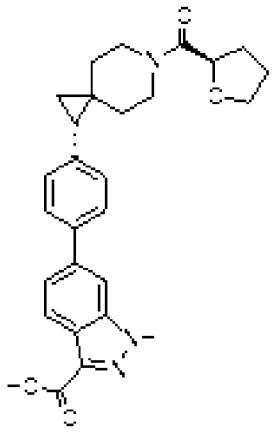
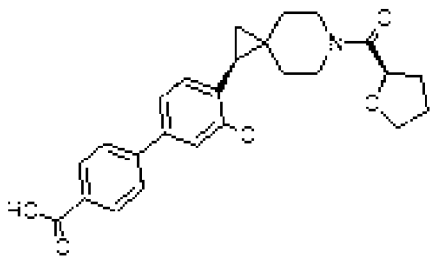
 1-甲基-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-2-甲酸	 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-8-甲酸
 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-8-甲酸	 4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-甲基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-氯-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

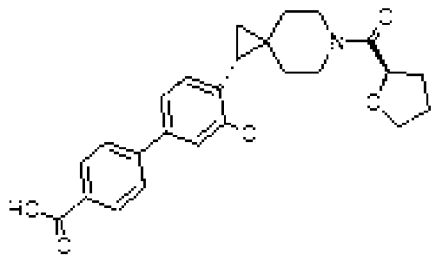
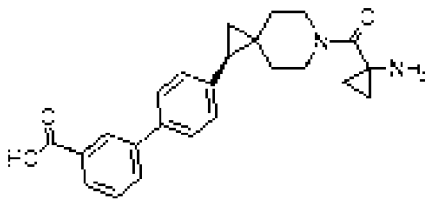
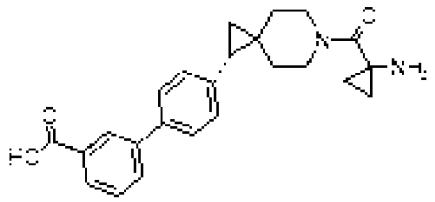
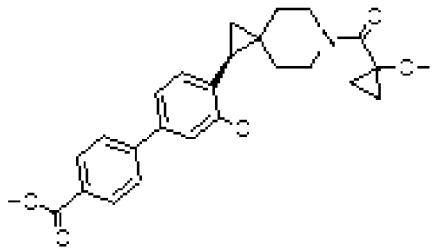
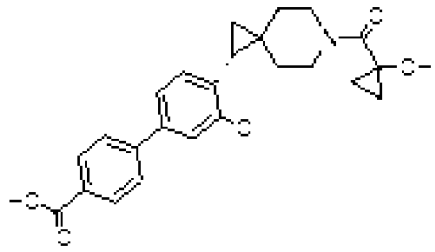
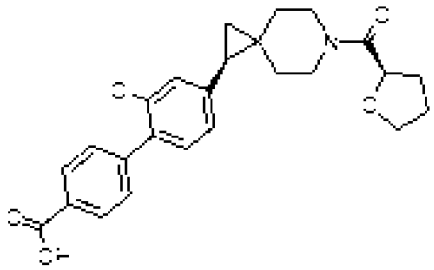
 3-氯-4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-氯-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-氯-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-甲基-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-甲基-4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-甲氧基-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

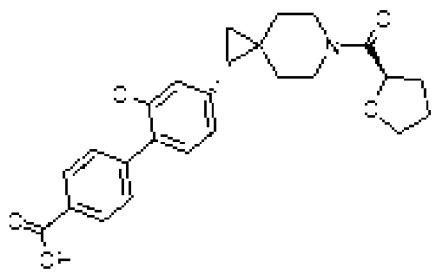
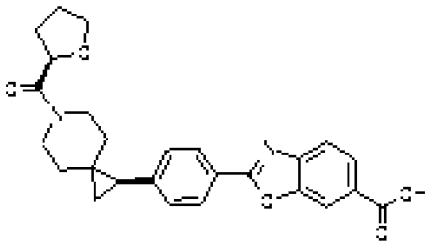
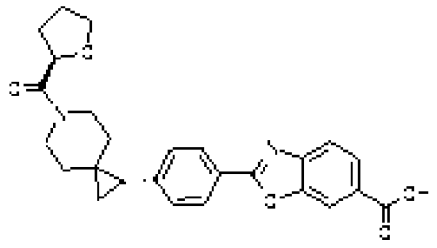
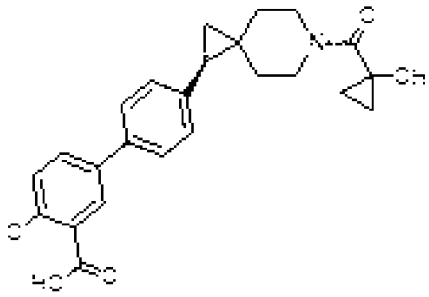
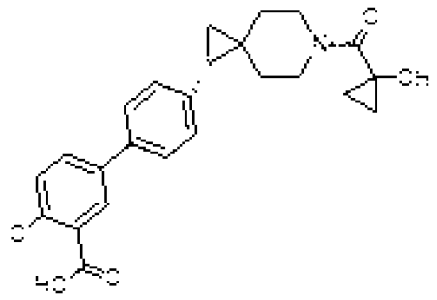
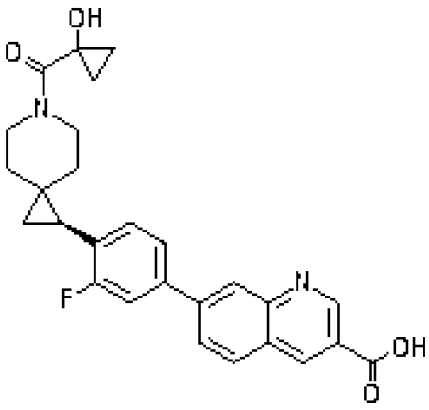
 3-甲氧基-4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-氯-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 2-氯-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 7-{3-氟-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸

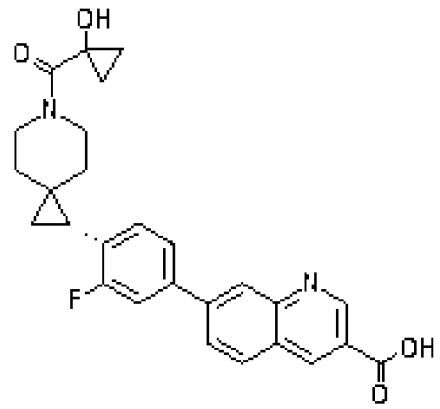
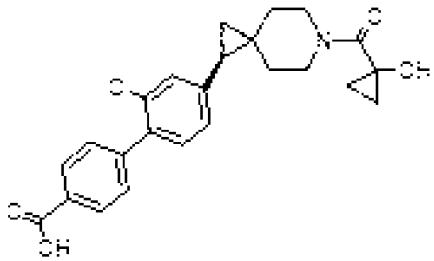
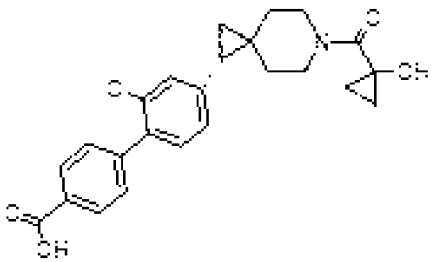
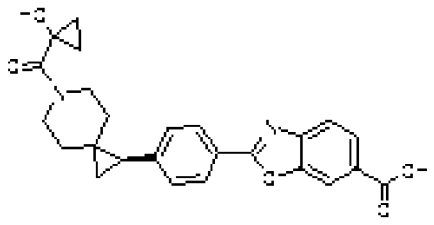
 7-{3-氟-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	 1-甲基-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
 1-甲基-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸	 5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸
 5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸	 5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸

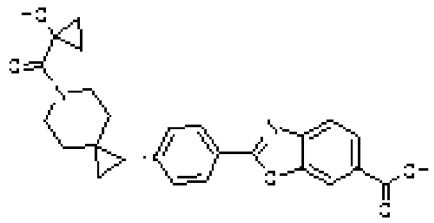
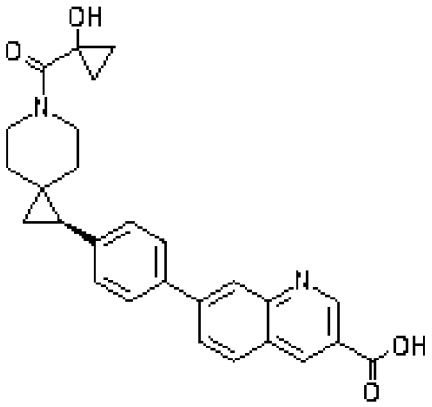
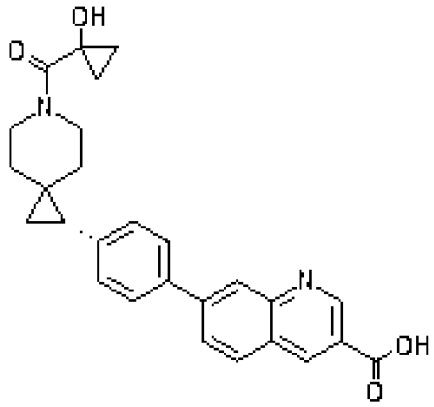
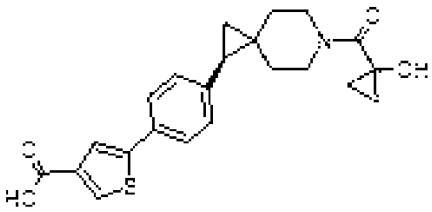
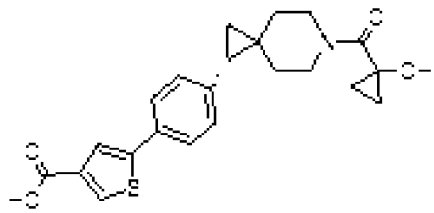
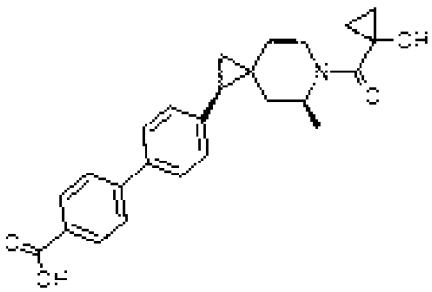
 5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸	 4-{4-[(1S)-6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{4-[(1R)-6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
 2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	 7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸

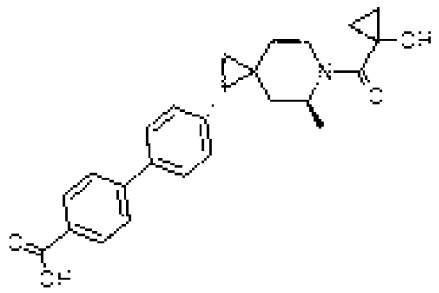
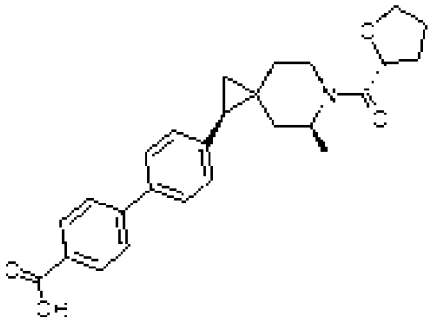
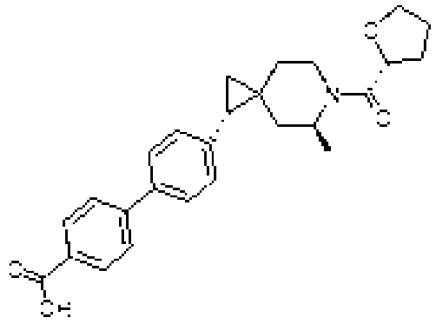
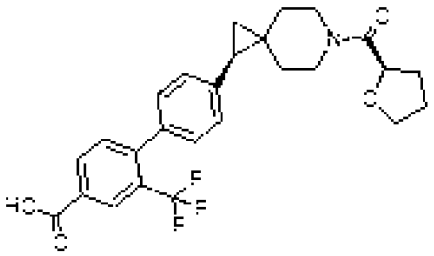
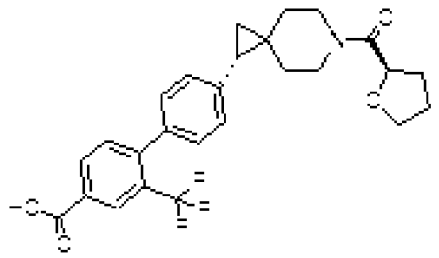
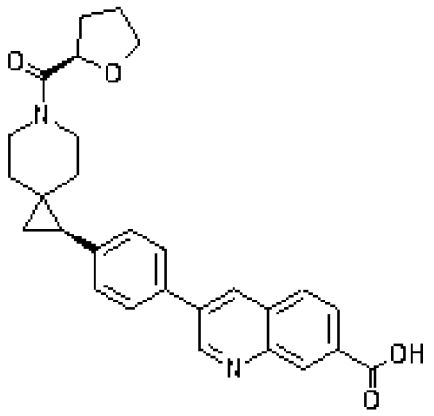
 7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	 2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
 2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	 6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
 6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸	 4-{3-氯-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

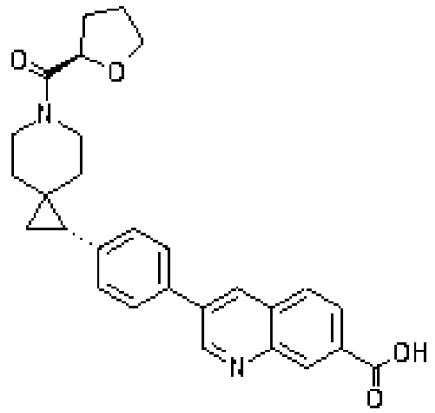
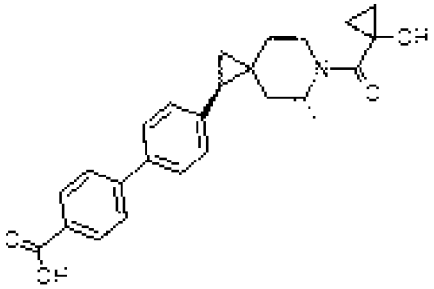
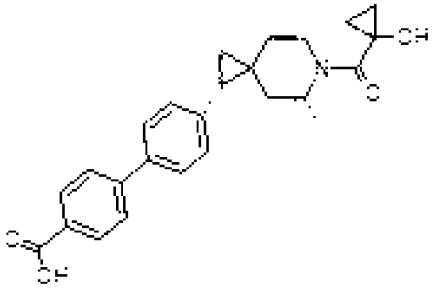
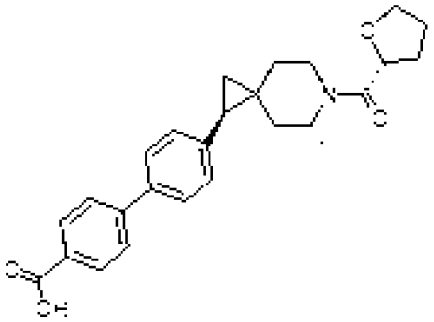
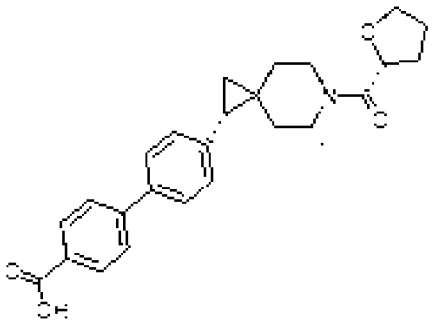
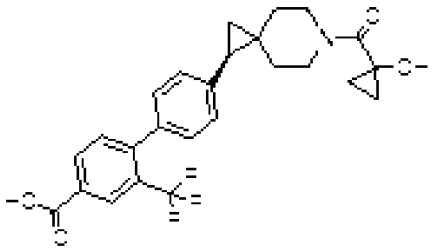
 4-{3-氯-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-{4-[(1R)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{3-氯-4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{3-氯-4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{2-氯-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

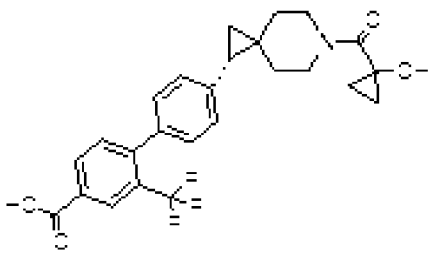
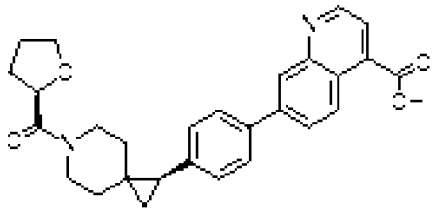
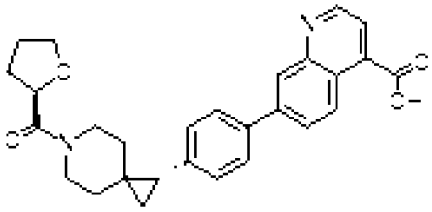
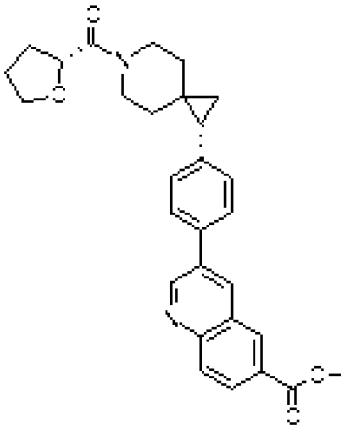
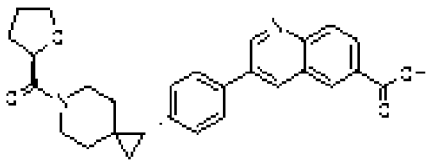
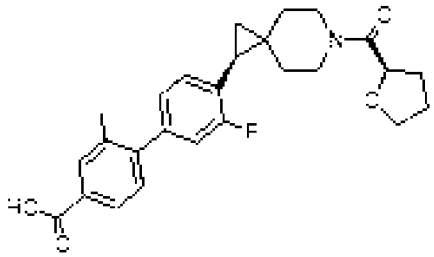
 4-{2-氯-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸
 2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	 2-氯-5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 2-氯-5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 7-{3-氟-4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸

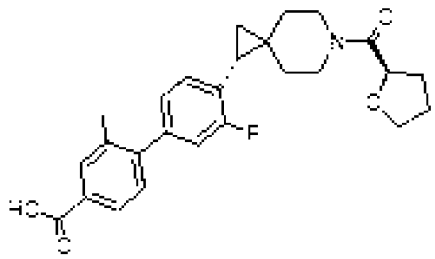
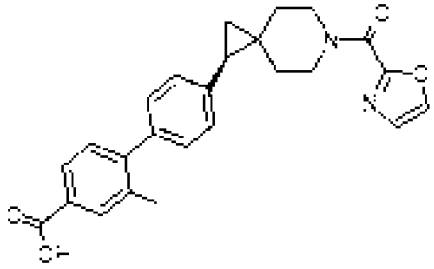
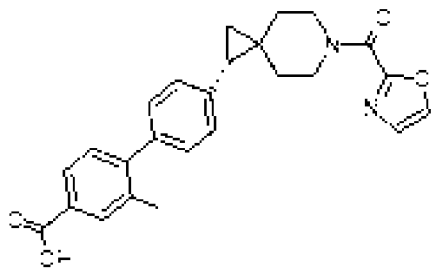
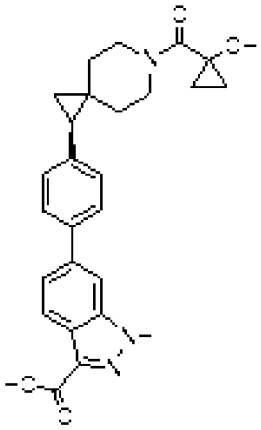
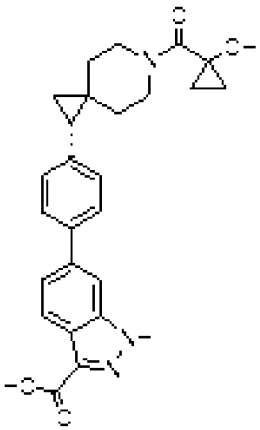
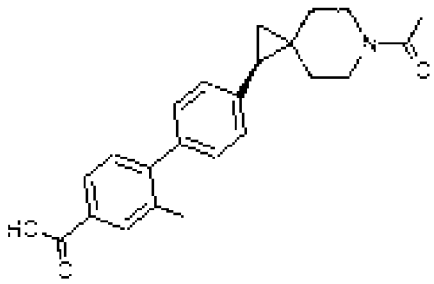
 7-{3-氟-4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	
	 4-{2-氯-4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{2-氯-4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸

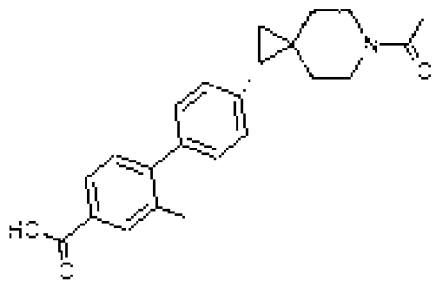
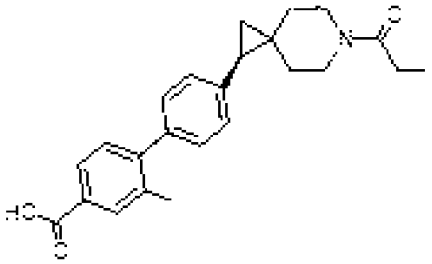
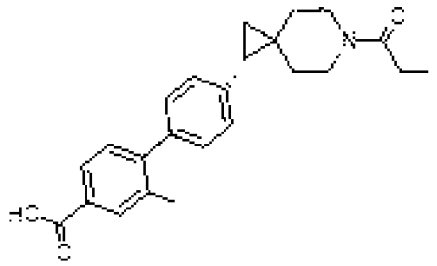
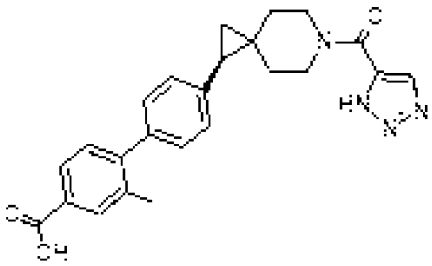
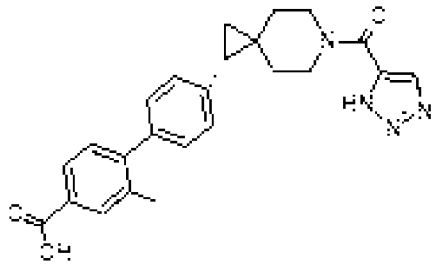
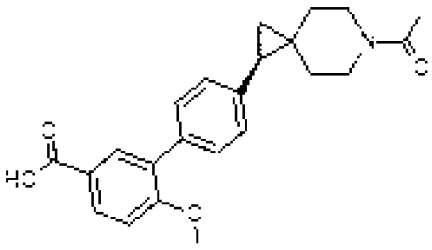
 2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	 7-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸
 7-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	 5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸
 5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸	 4-{4-[(1S,5S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

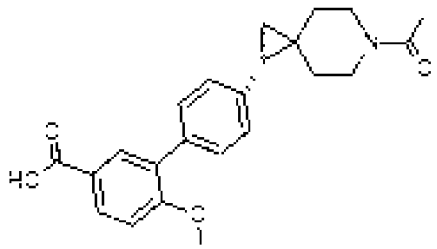
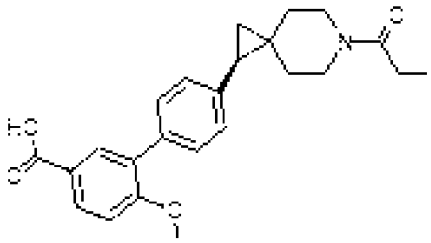
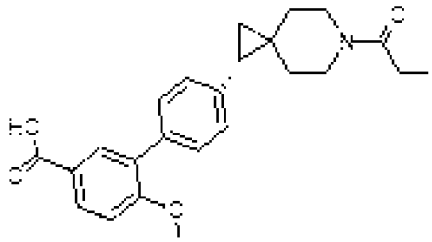
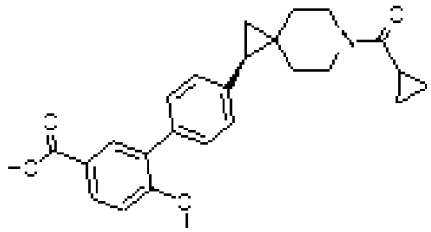
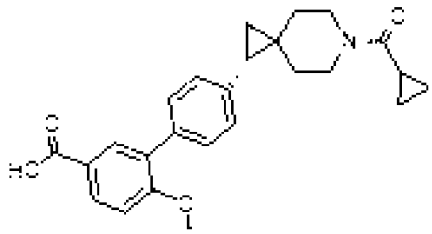
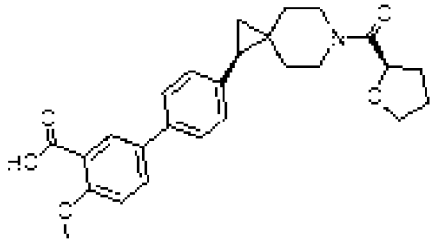
 4-{4-[(1R,5S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S,5S)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{4-[(1R,5S)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸
 4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-7-甲酸

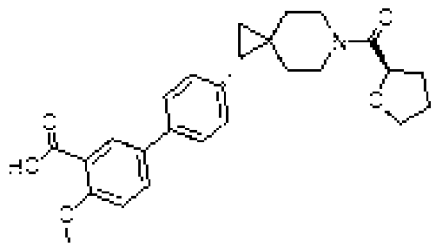
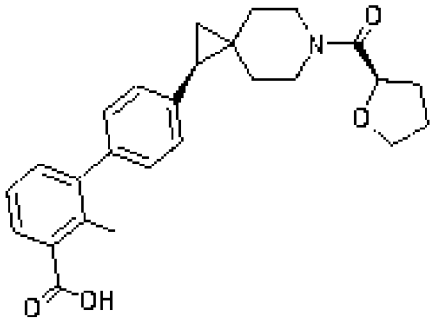
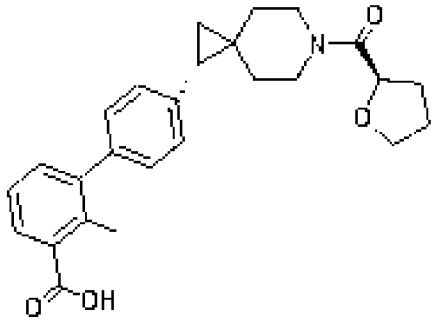
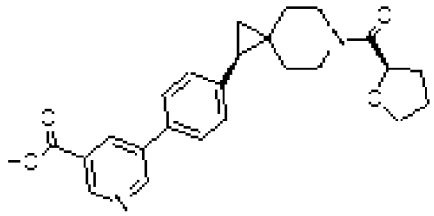
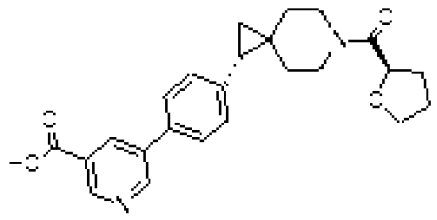
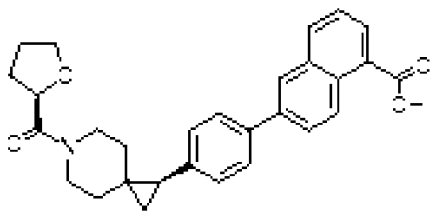
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-7-甲酸	 4-{4-[(1S,5R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{4-[(1R,5R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S,5R)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-{4-[(1R,5R)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸

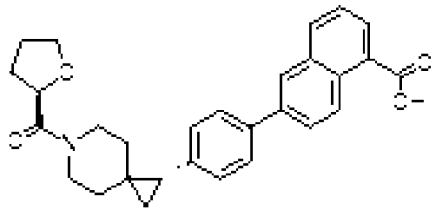
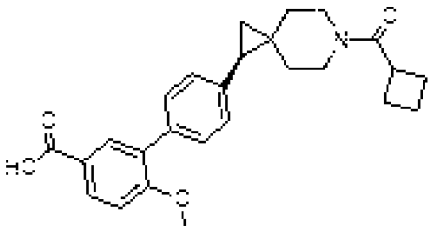
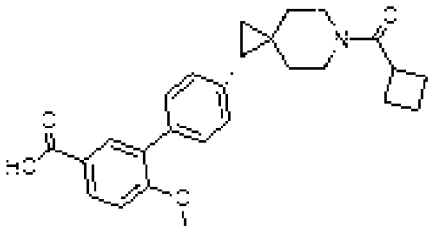
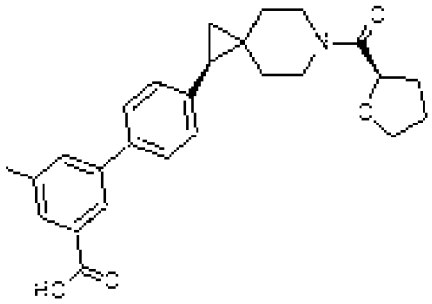
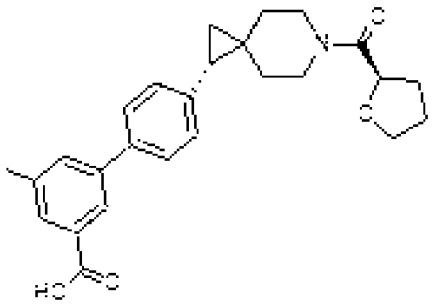
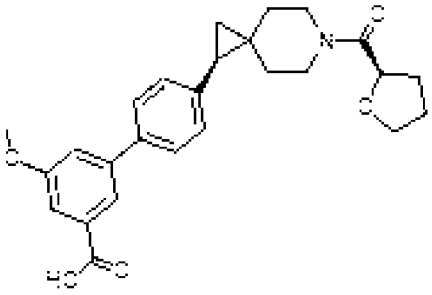
 4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸	 7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-4-甲酸
 7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-4-甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸	 4-{3-氟-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸

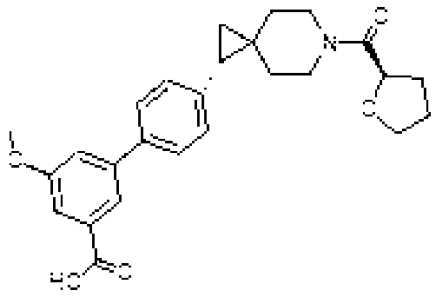
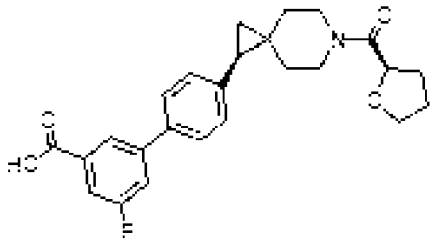
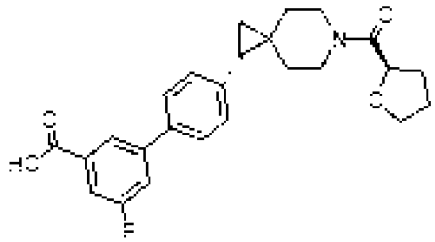
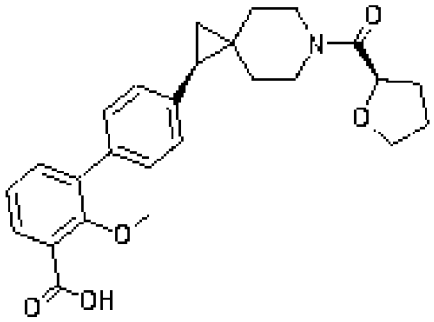
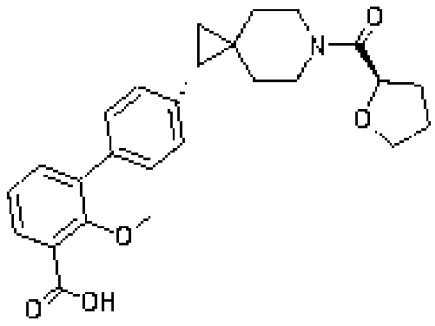
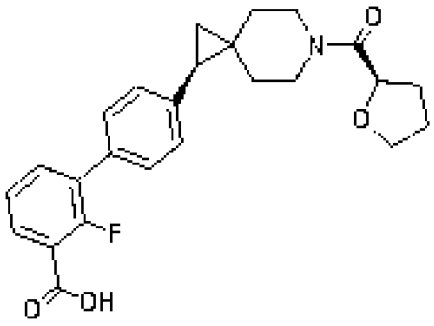
 4-{3-氟-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸	 3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 6-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
 6-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸	 4-{4-[(1S)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸

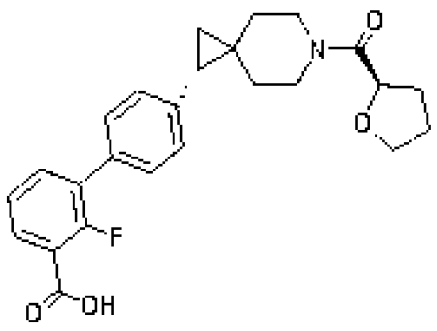
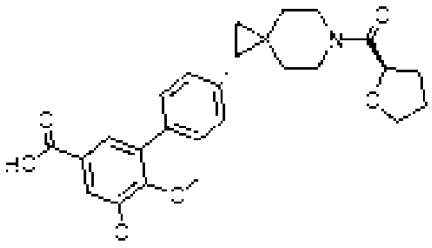
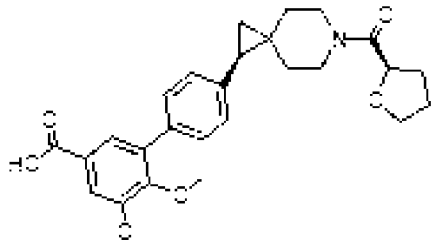
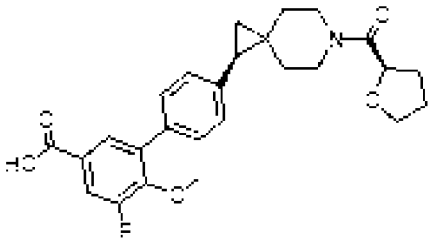
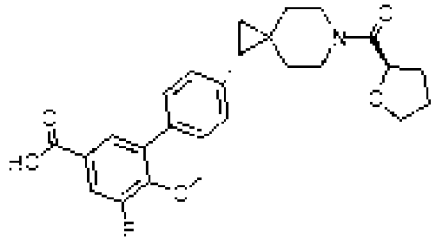
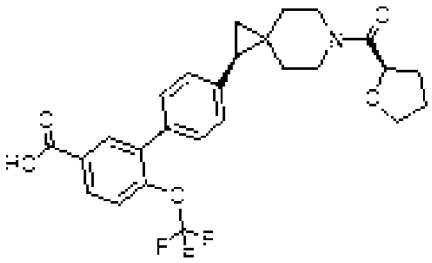
 4-{4-[(1R)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸	 3-甲基-4-{4-[(1S)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-甲基-4-{4-[(1R)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸

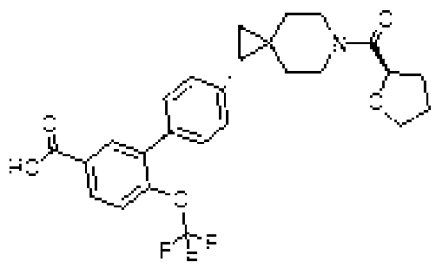
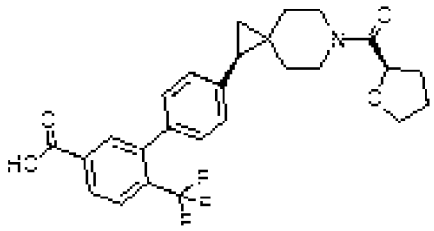
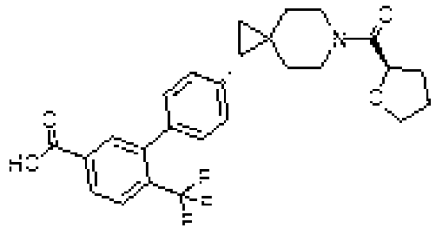
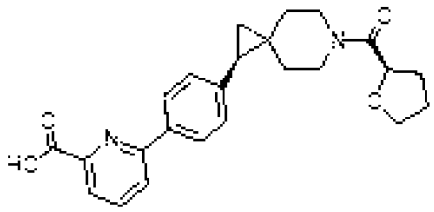
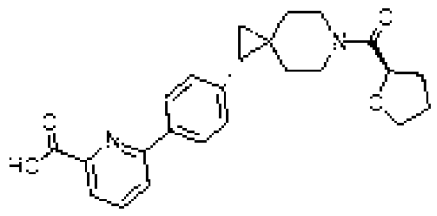
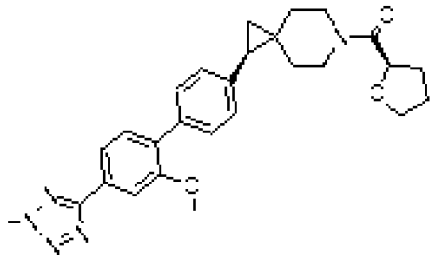
 3-{4-[(1R)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	 4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
 3-{4-[(1R)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	 2-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

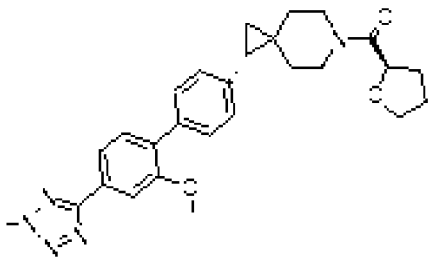
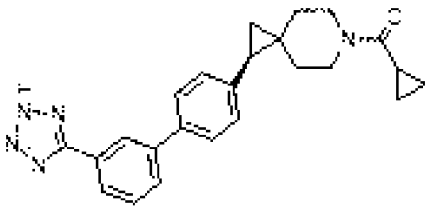
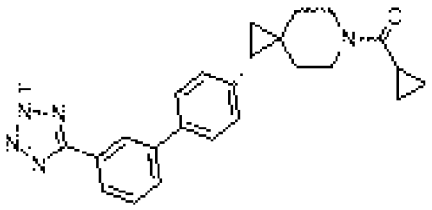
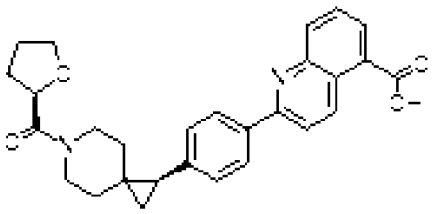
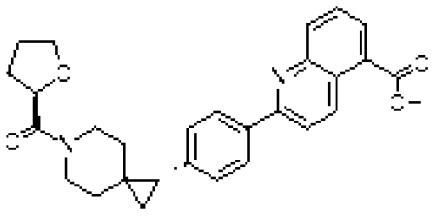
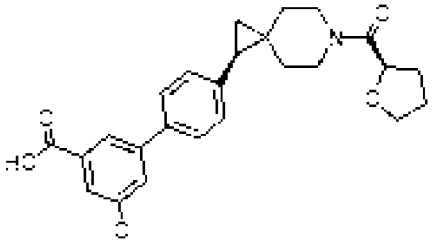
 2-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 2-甲基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-3-甲酸
 5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-3-甲酸	 6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-1-甲酸

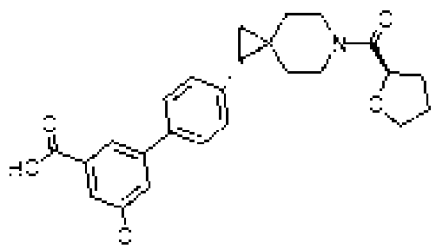
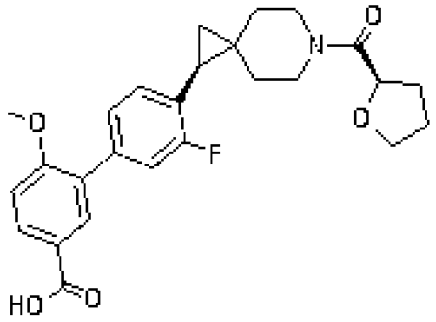
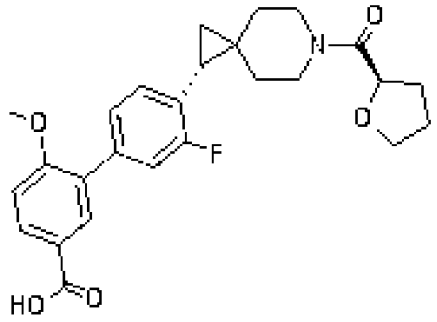
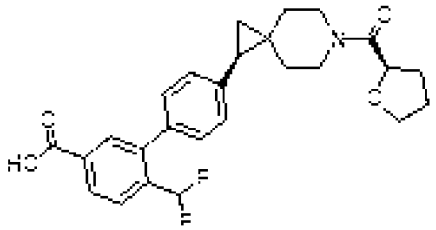
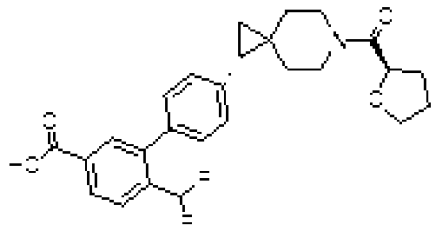
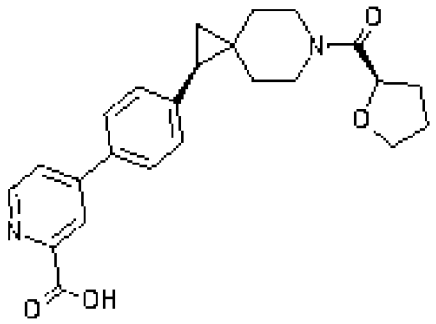
 6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-1-甲酸	 3-{4-[(1S)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
 3-{4-[(1R)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	 3-甲基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-甲基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

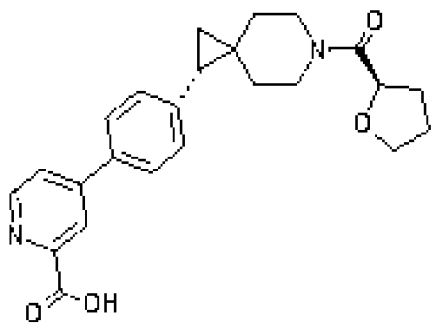
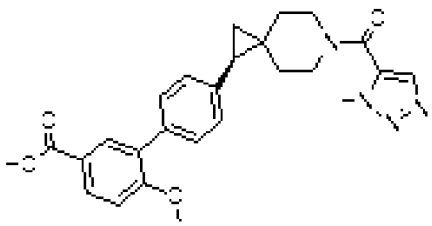
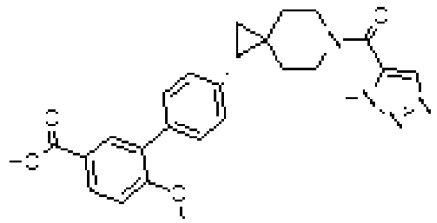
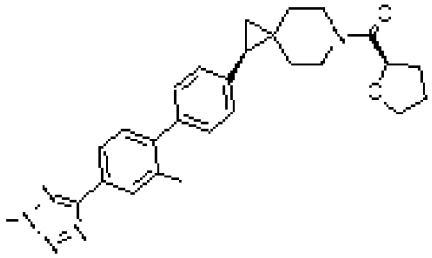
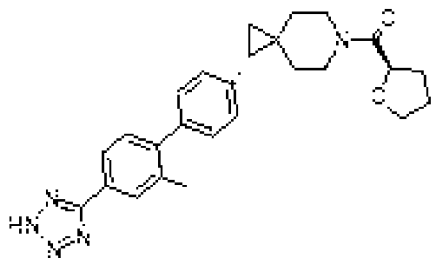
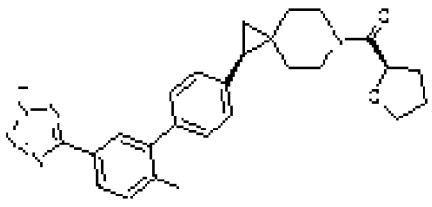
 3-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-氟-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-氟-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 2-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 2-氟-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

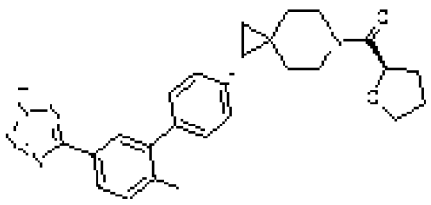
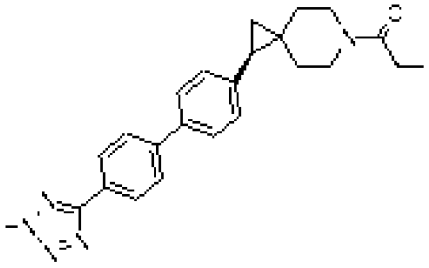
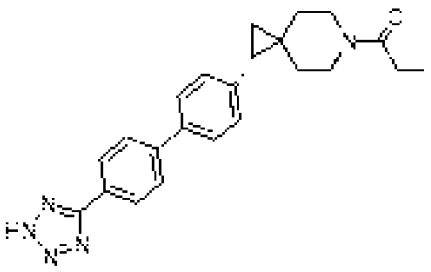
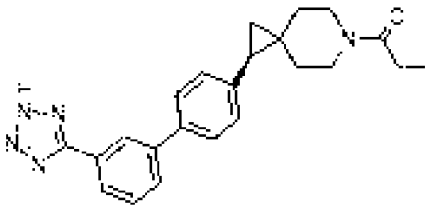
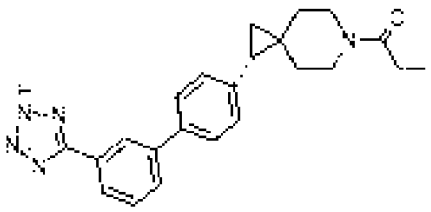
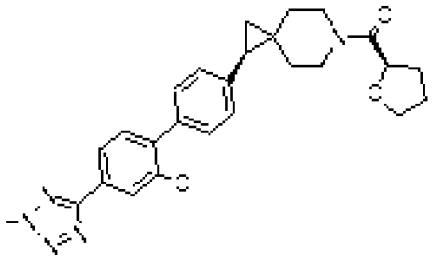
 2-氟-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-氯-4-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-氯-4-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-氟-4-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-氟-4-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲氧基)苯甲酸

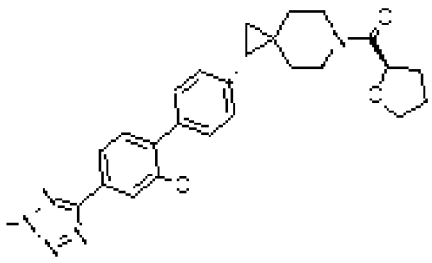
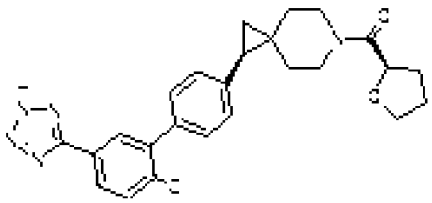
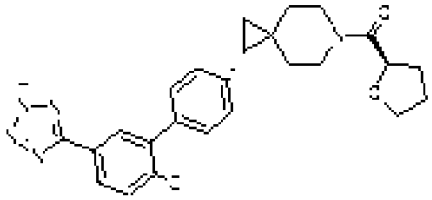
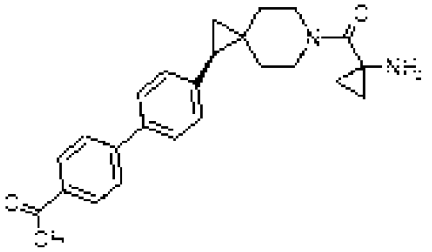
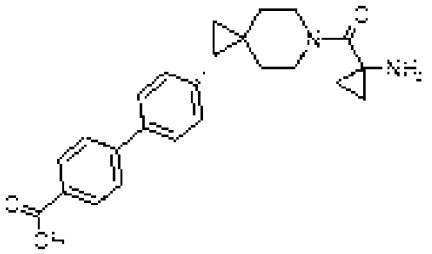
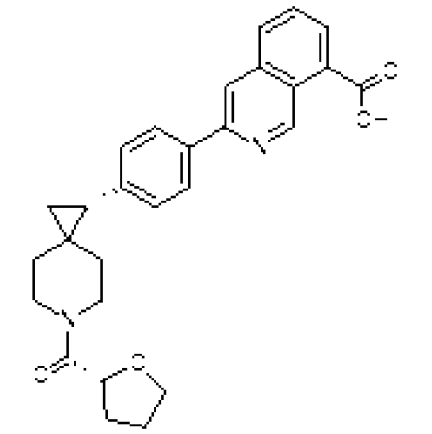
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲氧基)苯甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲基)苯甲酸
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲基)苯甲酸	 6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸
 6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸	 (1S)-1-{4-[2-甲氧基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷

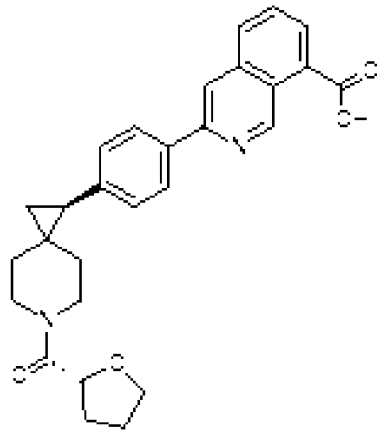
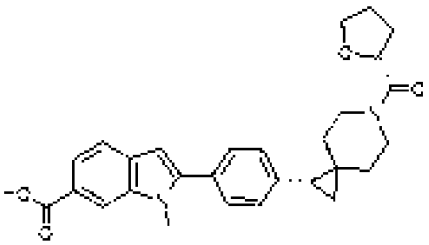
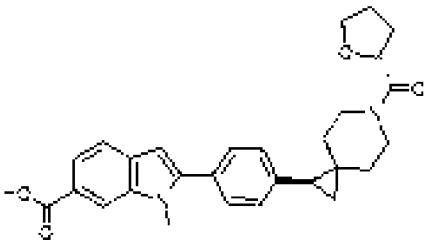
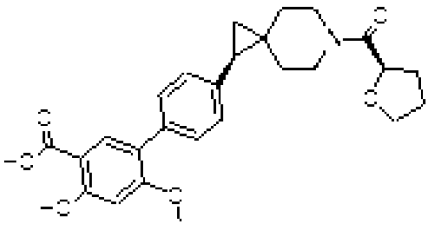
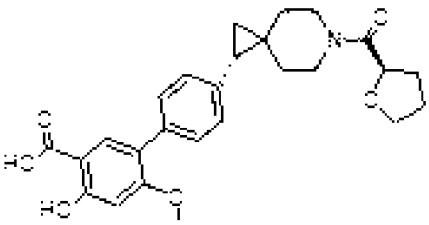
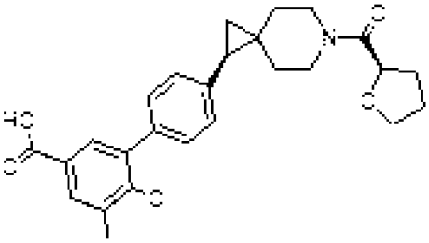
	
(1R)-1-{4-[2-甲氧基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-6-環丙烷羰基-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
	
(1R)-6-環丙烷羰基-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-5-甲酸
	
2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-5-甲酸	3-氯-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

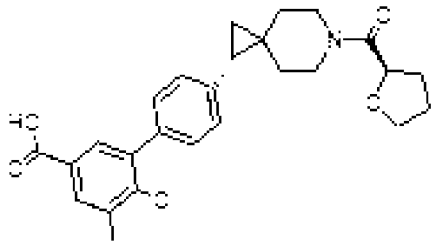
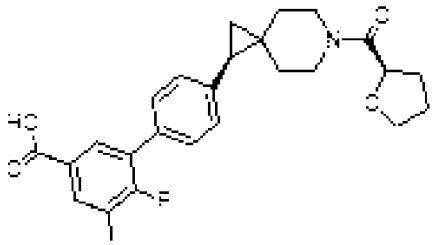
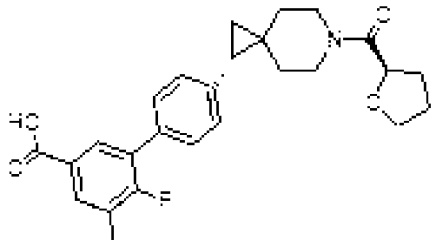
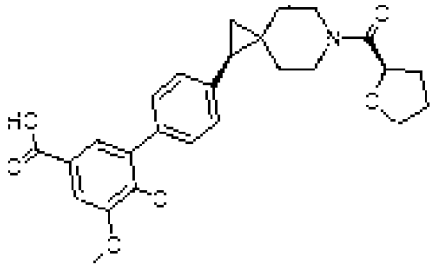
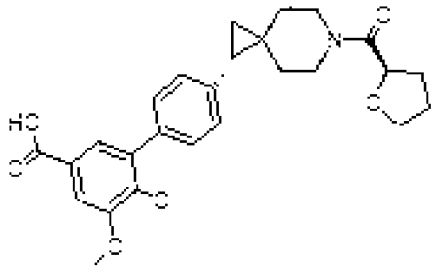
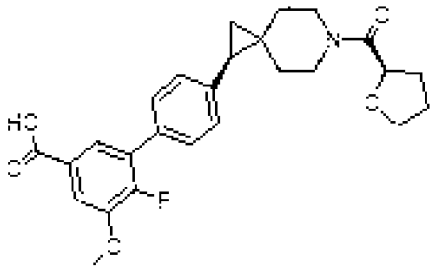
 3-氯-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 3-{3-氟-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
 3-{3-氟-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	 4-(二氟甲基)-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-(二氟甲基)-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸

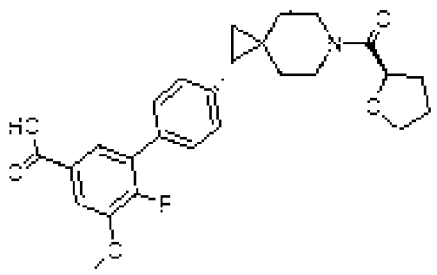
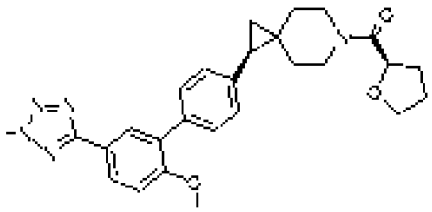
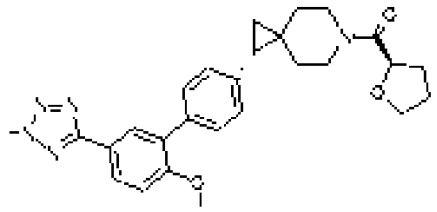
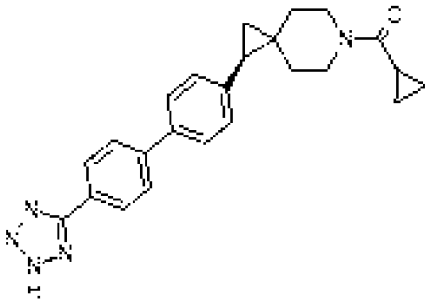
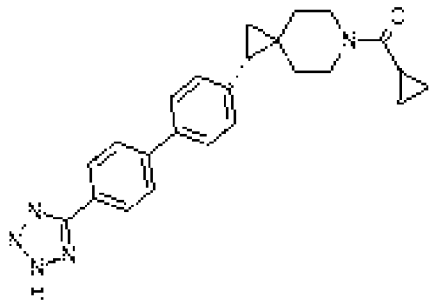
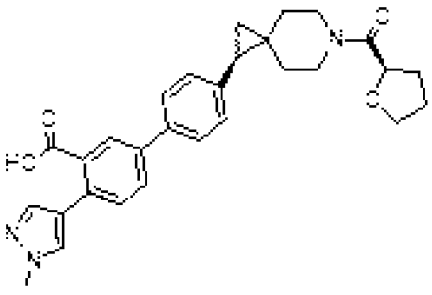
	
4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
	
4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	(1S)-1-{4-[2-甲基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
	
(1R)-1-{4-[2-甲基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-1-{4-[2-甲基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷

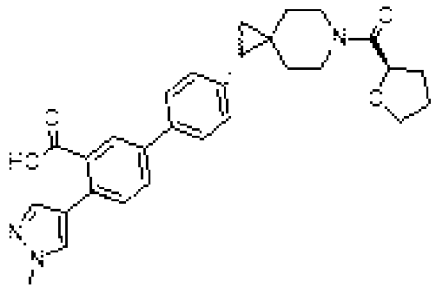
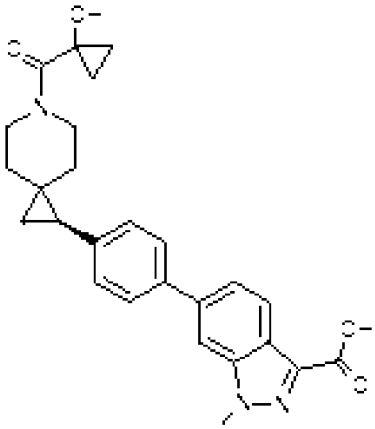
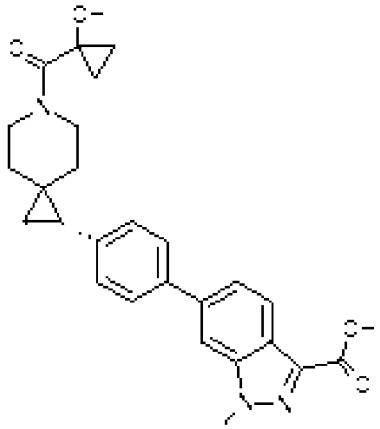
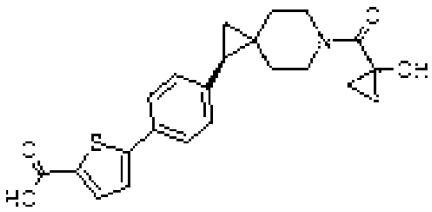
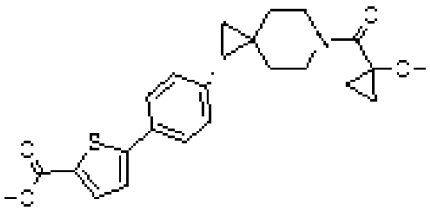
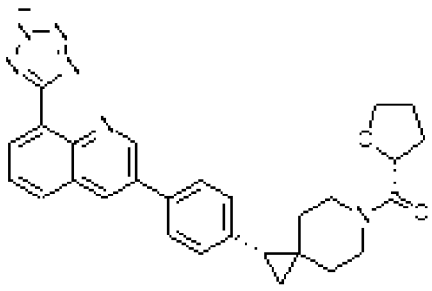
 (1R)-1-{4-[2-甲基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 1-[(1S)-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮
 1-[(1R)-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	 1-[(1S)-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮
 1-[(1R)-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	 (1S)-1-{4-[2-氯-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷

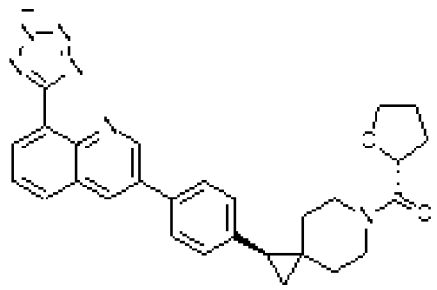
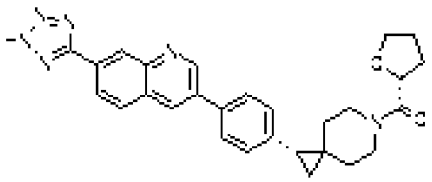
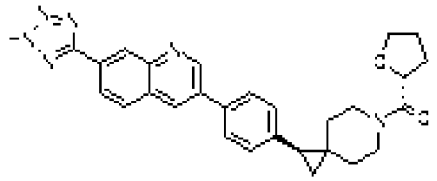
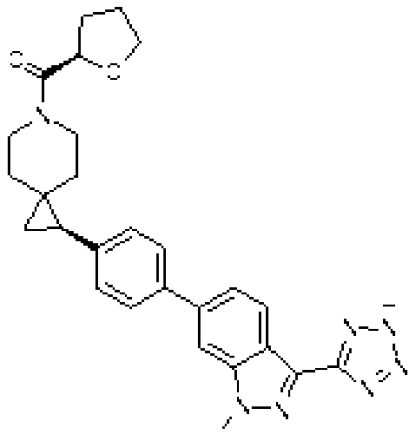
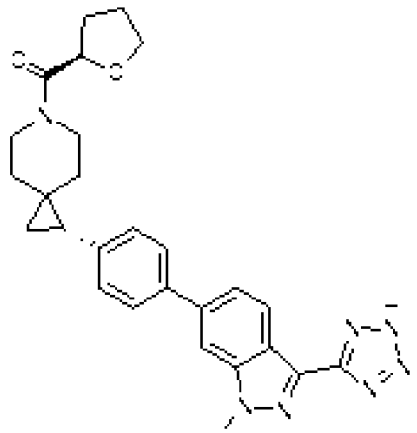
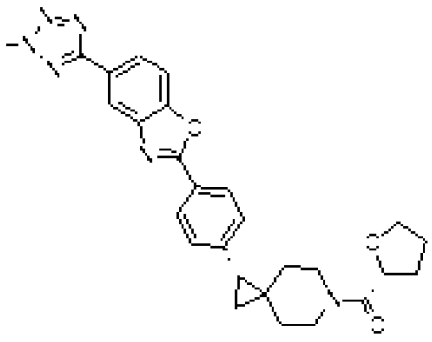
	
(1R)-1-{4-[2-氯-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-1-{4-[2-氯-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
	
(1R)-1-{4-[2-氯-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	4-{4-[(1S)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
	
4-{4-[(1R)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-8-甲酸

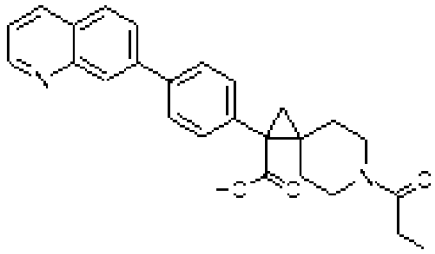
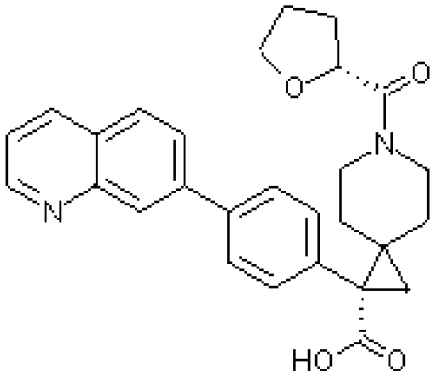
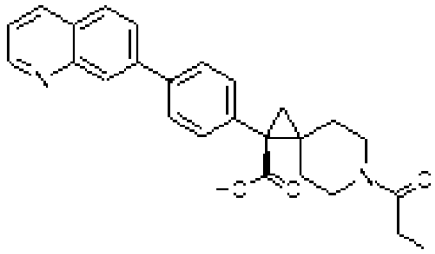
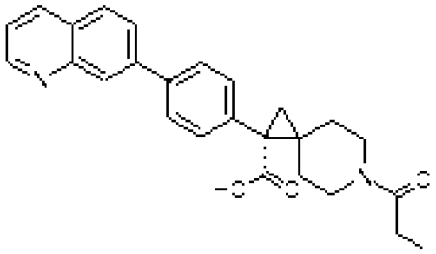
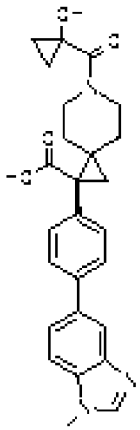
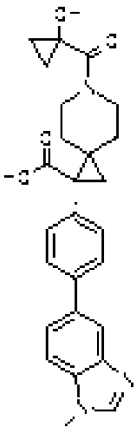
	
3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-8-甲酸	1-甲基-2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-6-甲酸
	
1-甲基-2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-6-甲酸	2-羥基-4-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
	
2-羥基-4-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氯-3-甲基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

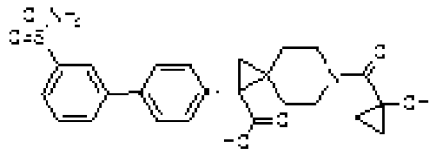
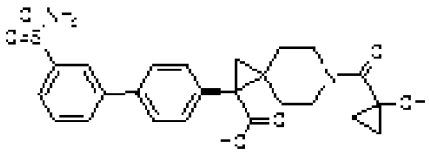
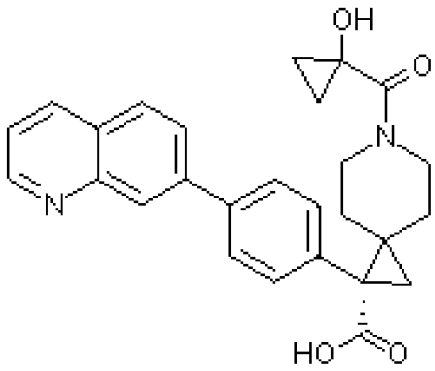
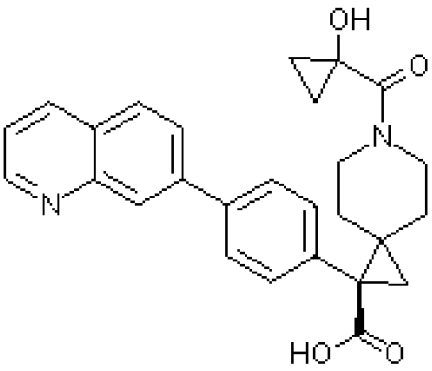
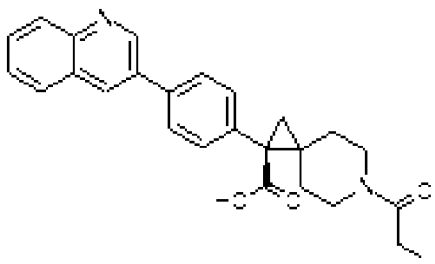
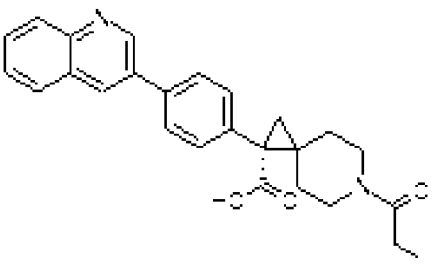
 4-氯-3-甲基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-氟-3-甲基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-氟-3-甲基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-氯-3-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 4-氯-3-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 4-氟-3-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

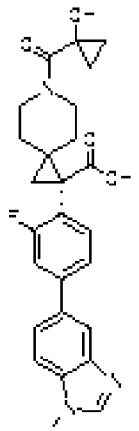
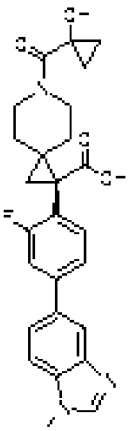
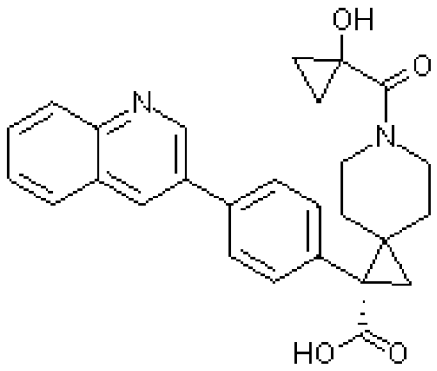
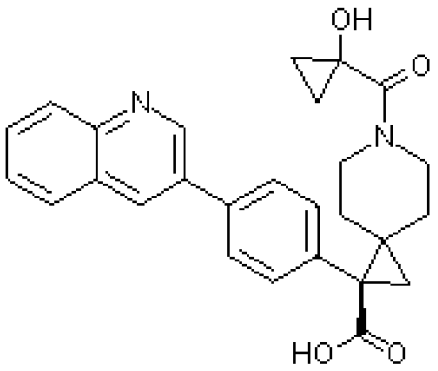
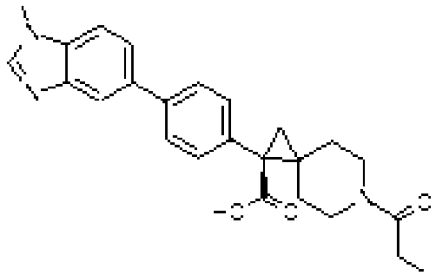
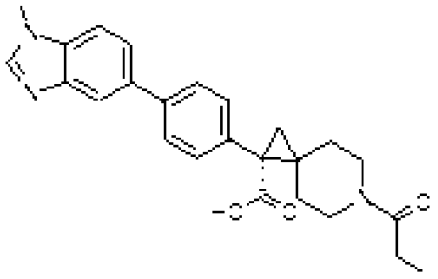
	
4-氟-3-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	(1S)-1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
	
(1R)-1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-6-環丙烷羰基-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
	
(1R)-6-環丙烷羰基-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

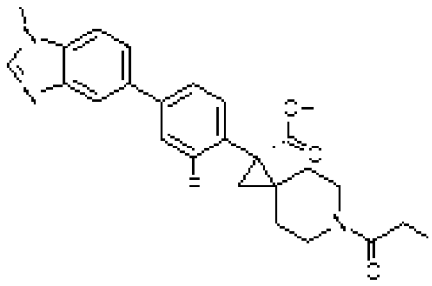
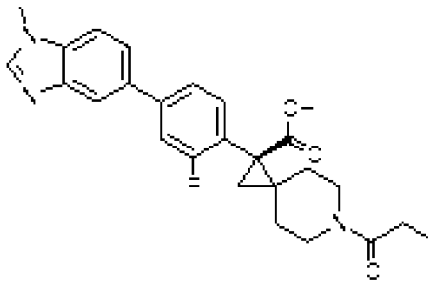
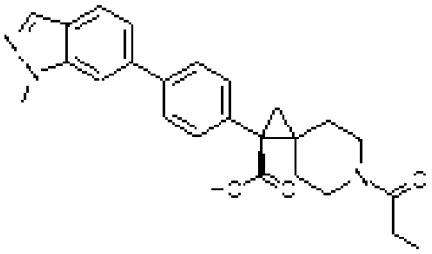
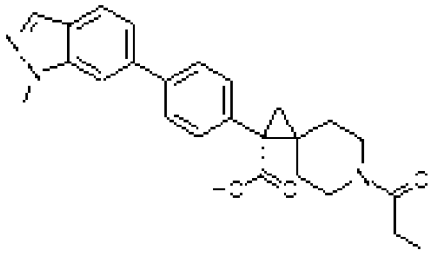
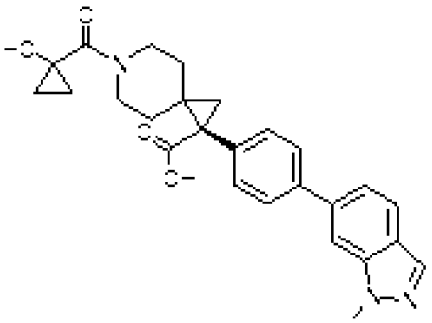
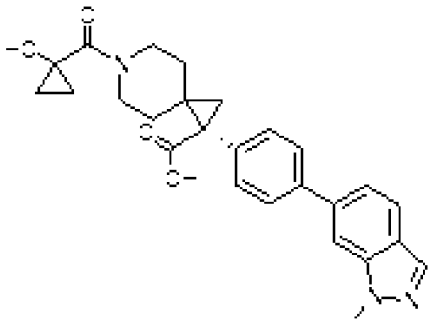
 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 6-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸
 6-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸	 5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸
 5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉

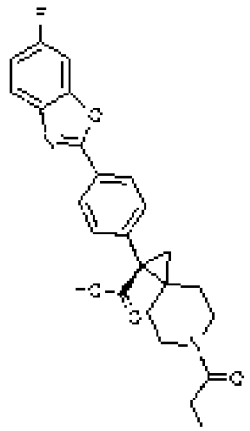
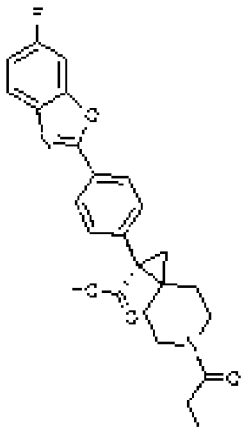
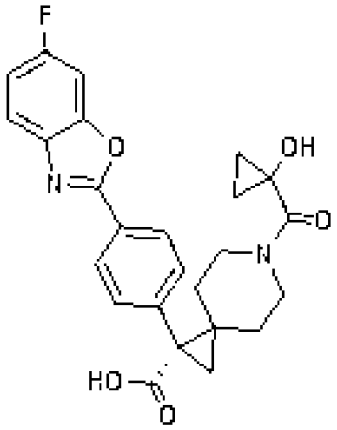
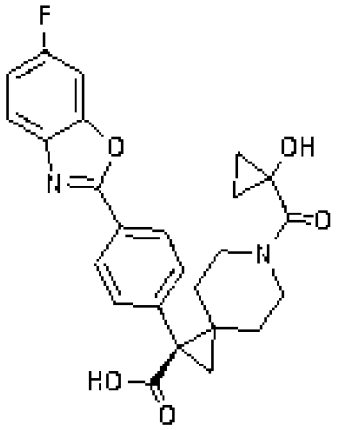
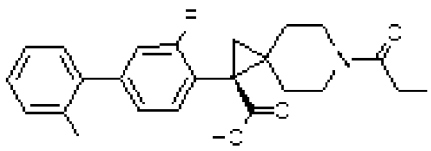
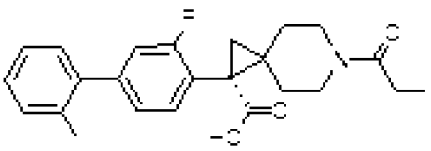
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-7-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-7-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉	 1-甲基-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲唑
 1-甲基-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲唑	 2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1,3-苯并噁唑

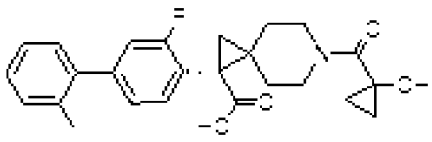
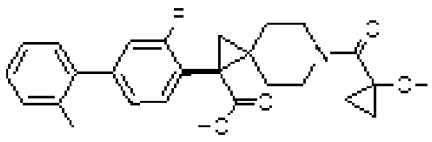
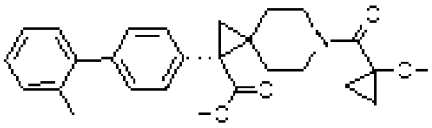
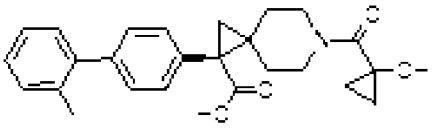
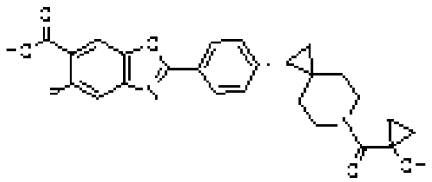
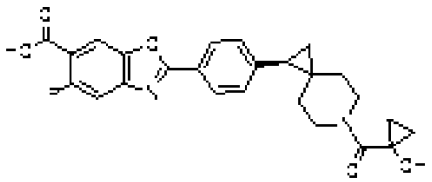
 6-丙醯基-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

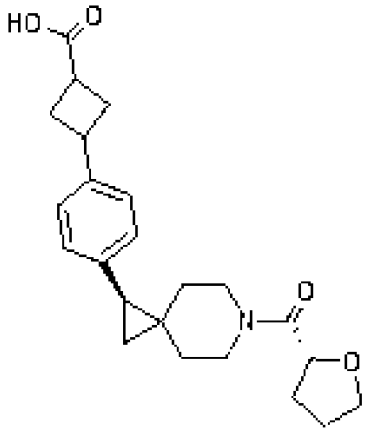
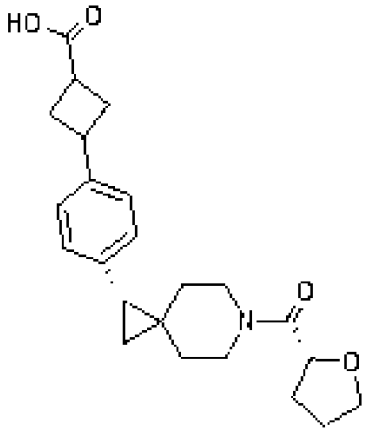
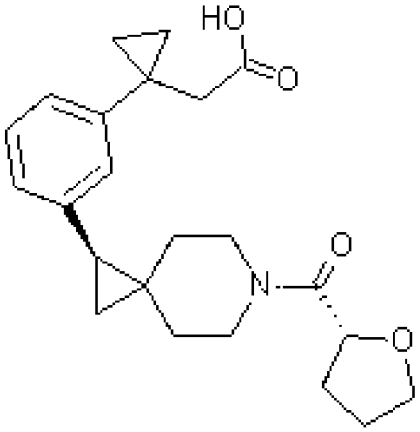
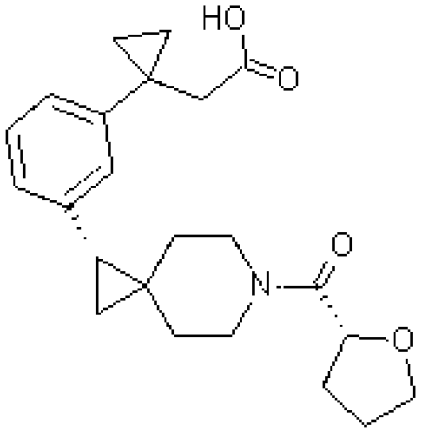
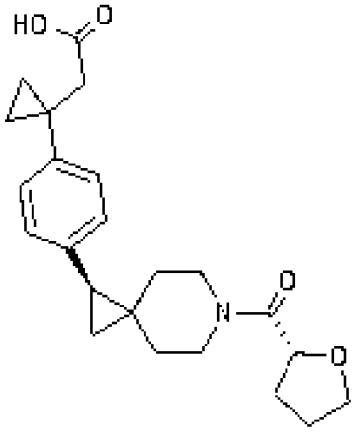
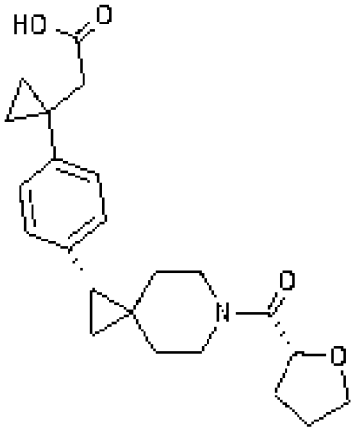
 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(3-胺磺醯苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(3-胺磺醯苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

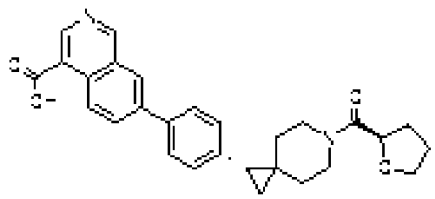
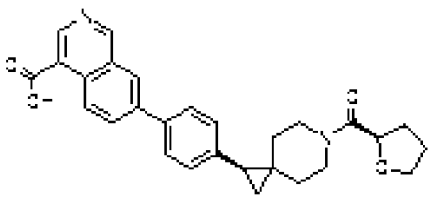
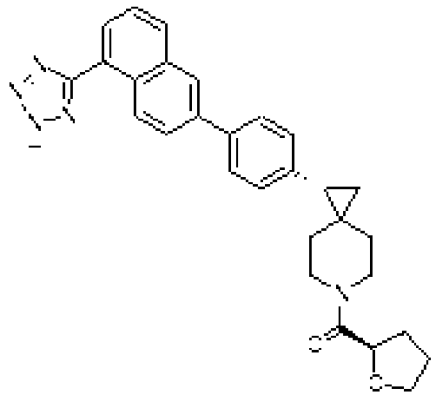
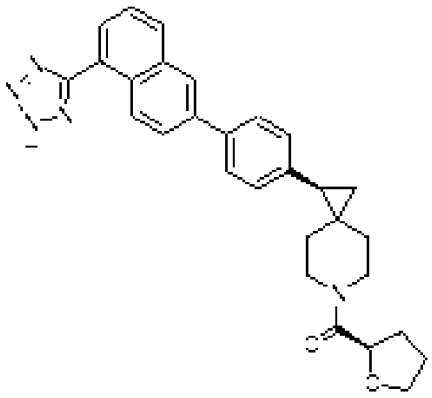
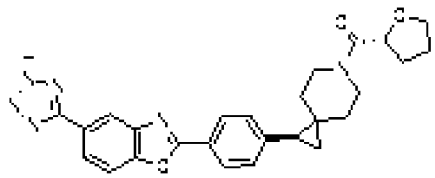
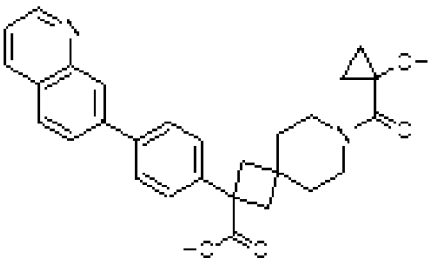
 (1S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

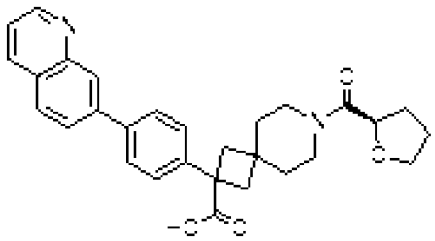
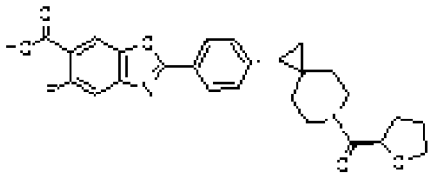
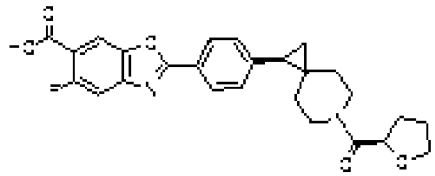
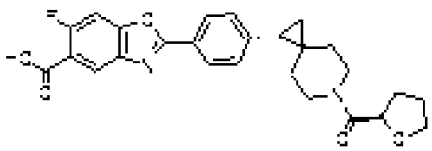
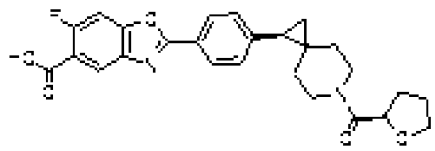
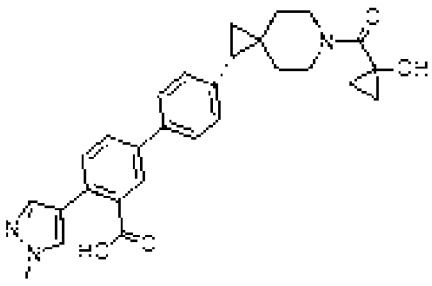
 (1S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

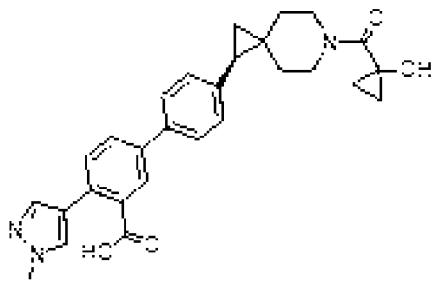
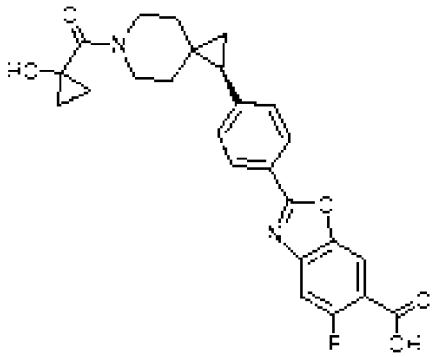
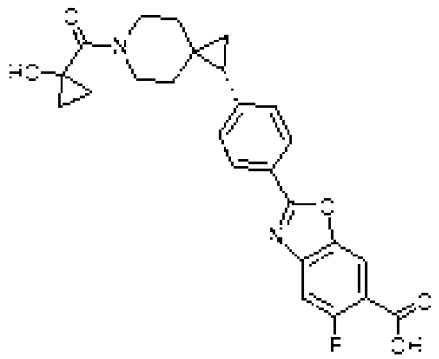
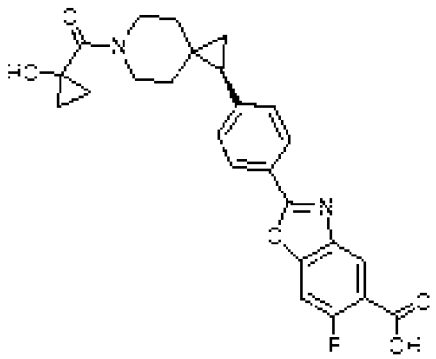
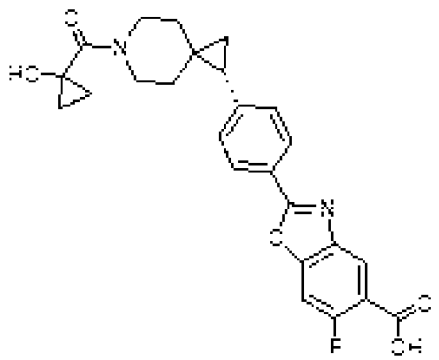
 (1S)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

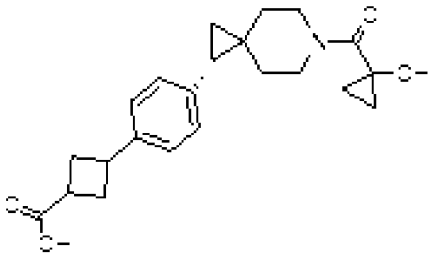
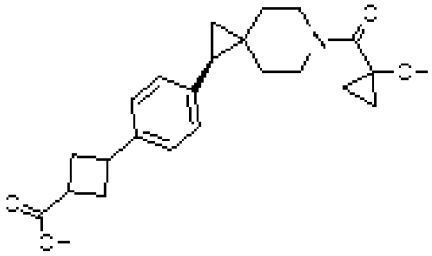
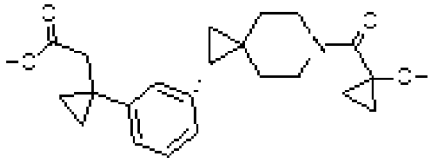
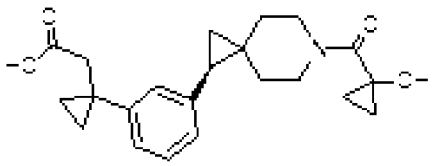
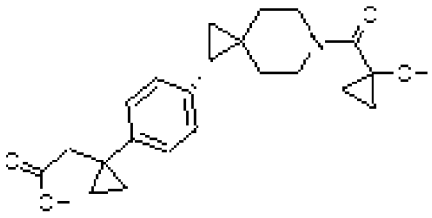
	
(1S)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
	
(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(2-甲基苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(2-甲基苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
	
5-氟-2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	5-氟-2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸

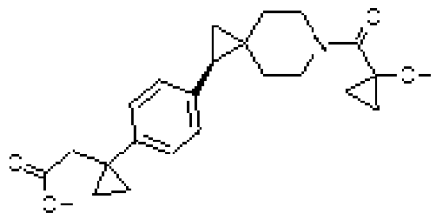
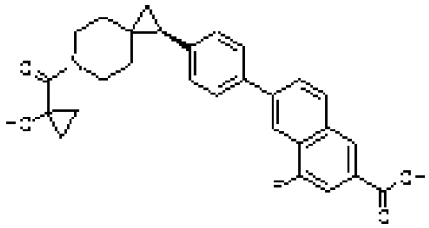
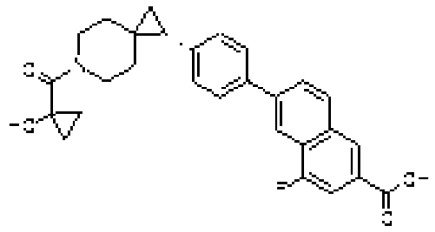
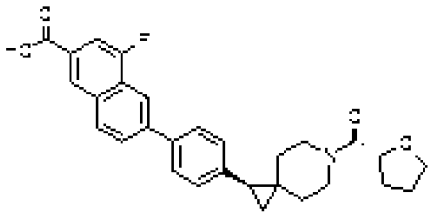
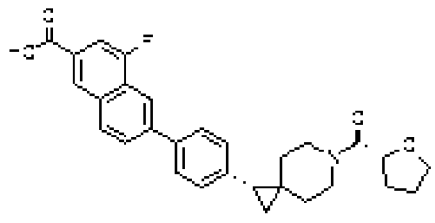
 3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸	 3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸
 2-(1-{3-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	 2-(1-{3-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸
 2-(1-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	 2-(1-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸

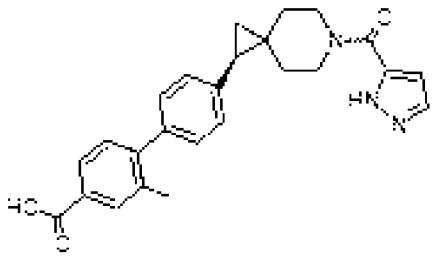
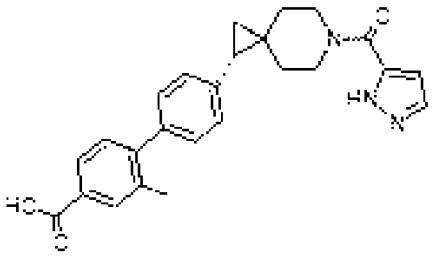
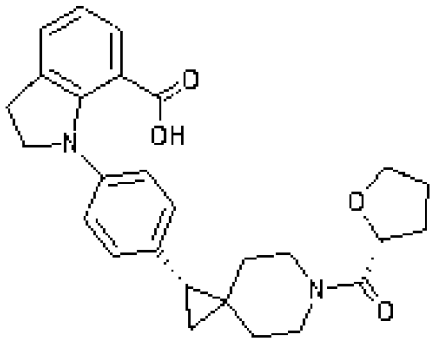
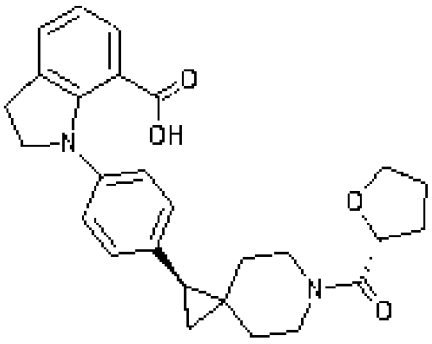
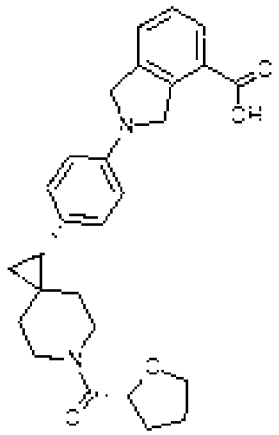
 7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸	 7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸
 (1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	 (1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
 2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1,3-苯并噁唑	 7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸

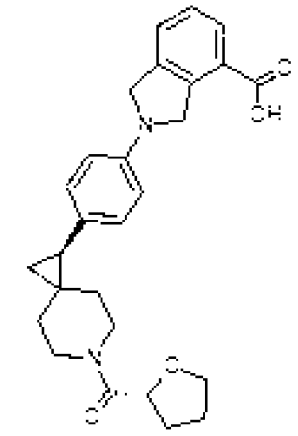
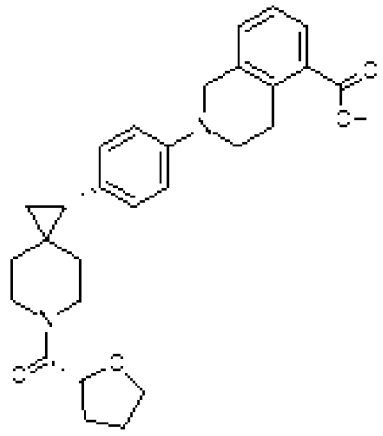
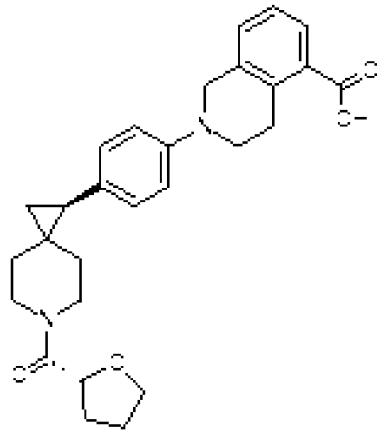
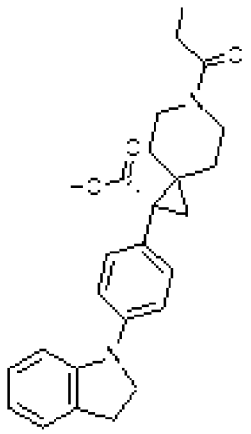
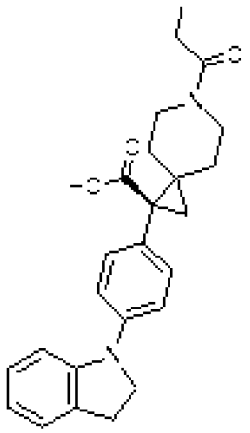
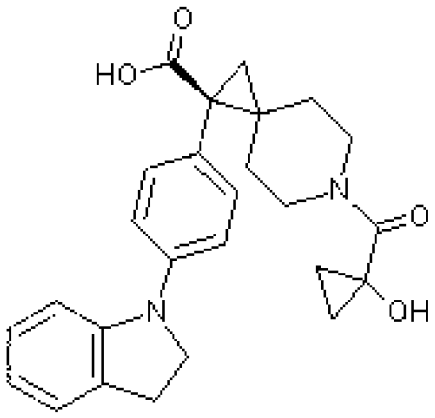
 7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	 5-氟-2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸
 5-氟-2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	 6-氟-2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
 6-氟-2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	 5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

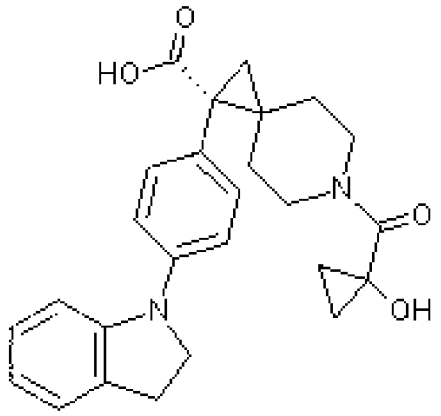
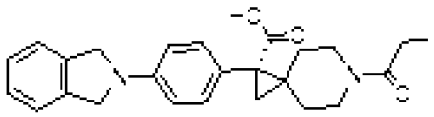
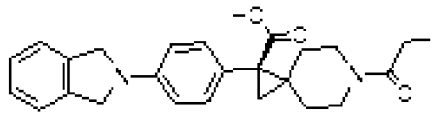
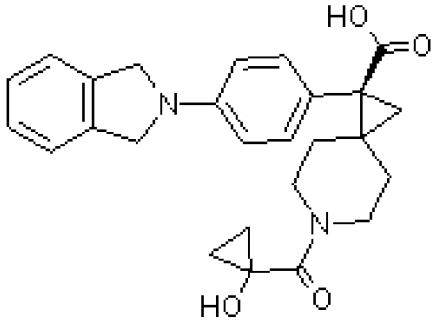
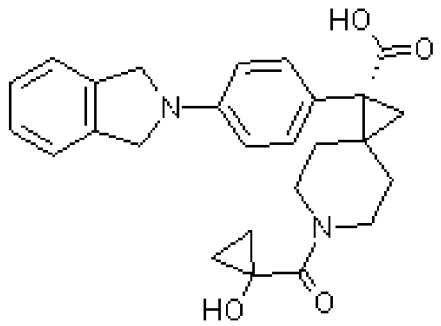
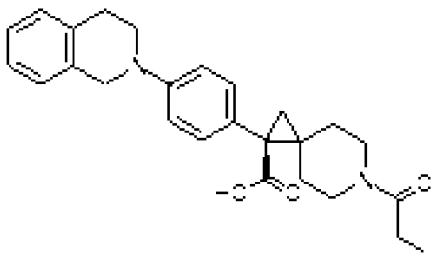
 5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	 5-氟-2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸
 5-氟-2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	 6-氟-2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
 6-氟-2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	

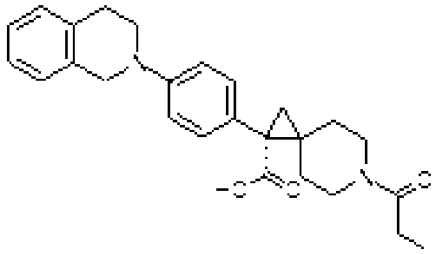
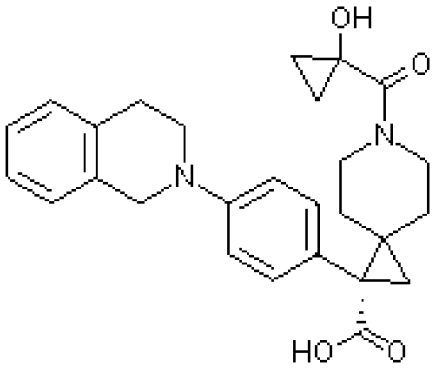
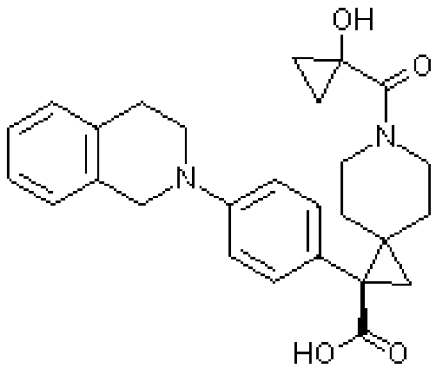
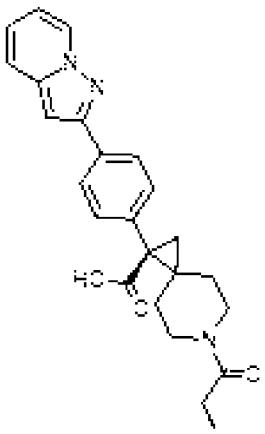
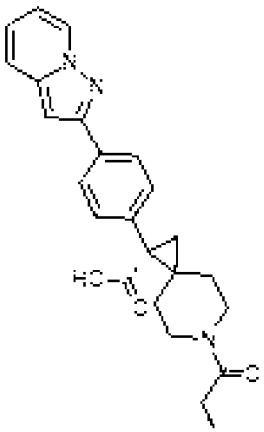
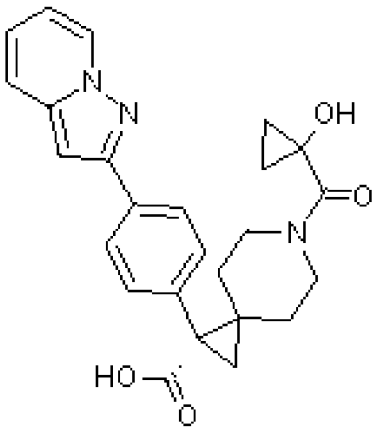
	 3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸
 3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸	 2-(1-{3-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸
 2-(1-{3-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	 2-(1-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸

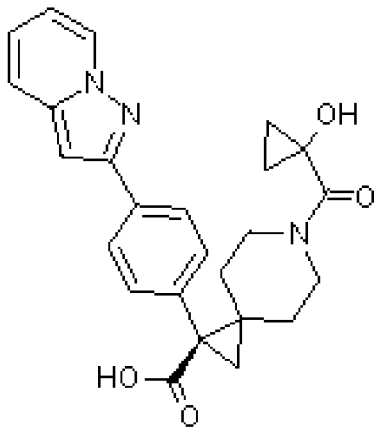
 2-(1-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	 4-氟-6-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸
 4-氟-6-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸	 4-氟-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸
 4-氟-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸	

	 3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
 3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	 1-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-7-甲酸
 1-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-7-甲酸	 2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-甲酸

 2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-甲酸	 2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸
 2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸	 (1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

	
(1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
	
(1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
	
(1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-丙醯基-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

	
(1R)-6-丙醯基-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
	
(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-丙醯基-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
	
(1R)-6-丙醯基-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
及	



(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

。

【第9項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮(第二溶離異構體)；

(1-氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮；

1-[1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇(第一溶離異構體)；

1-[1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇(第二溶離異構體)；

(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮(第二溶離異構體)；

(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4-{4-[2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]

苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-{4-[2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸 (第一溶離異構體)；

4'-(2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸 (第二溶離異構體)；

6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4-氟-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

(1,1-二氟-2-(2'-氟-5'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

((R)-1-(2'-氟-5'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

((S)-1-(2'-氟-5'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

(2-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷(第一溶離異構體)；

4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

(R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

(S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

((R)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

((S)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-

基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

((S)-1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

((1R)-1-(4'-(1l2-四唑啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

1-甲基-6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-2-甲酸(第一溶離異構體)；

3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸(第一溶離異構體)；

3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸(第二溶離異構體)；

6-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

2-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

6-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

3-甲氧基-4-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

4-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

7-(3-氟-4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸(第一溶離異構體)；

7-(3-氟-4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸(第一溶離異構體)；

5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸(第二溶離異構體)；

4-{4-[6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-{4-[6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]

噁唑-5-甲酸(第一溶離異構體)；

2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4-{3-氯-4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-{3-氯-4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

2'-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

2'-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

2-氯-5-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

2-氯-5-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸(第一溶離異構體)；

7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸(第二溶離異構體)

2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸(第一溶離異構體)；

2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸(第二溶離異構體)；

(R)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸(第一溶離異構體)；

(S)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-((5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-((5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-

[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-((5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-((5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸(第一溶離異構體)；

3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-((5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-((5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-((5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-((5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

7-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸(第一溶離異構體)；

7-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸(第二溶離異構體)；

3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸(第一溶離異構體)；

3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸(第二溶離異構體)；

3'-氟-2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

3'-氟-2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

3-甲基-4-{4-[6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

3-甲基-4-{4-[6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一

溶離異構體)；

4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

3-甲基-4-{4-[6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

3-甲基-4-{4-[6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸(第一溶離異構體)；

5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-

聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-氟-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-氟-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

2-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

2-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

2-氟-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

2-氟-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-氯-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-氯-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸(第一溶離異構體)；

6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸(第二溶離異構體)；

((S)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-1',2',3',4',5',6'-六氫-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

((R)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-1',2',3',4',5',6'-六氫-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮(第二溶離異構體)；

2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸(第一溶離異構體)；

2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-

甲酸(第二溶離異構體)；

5-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

5-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

3'-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

3'-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(二氟甲基)-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(二氟甲基)-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸(第一溶離異構體)；

4-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)

(1-(2'-甲基-4'-(1H2,2H4-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(2'-甲基-4'-(1H2,2H4-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

(1-(5'-(1,3-二氫-2H2-四唑-5-基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(5'-(1,3-二氫-2H2-四唑-5-基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮(第一溶離異構體)；

1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮(第二溶離異構體)；

(1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)

(1-(2'-氯-5'-(1,3-二氫-2H2-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(2'-氯-5'-(1,3-二氫-2H2-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-

甲酸(第一溶離異構體)；

4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(第二溶離異構體)；

3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸(第一溶離異構體)；

3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸(第二溶離異構體)；

1-甲基-2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸(第一溶離異構體)；

1-甲基-2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸(第二溶離異構體)；

4-羥基-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

4-羥基-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

6-氯-5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-氯-5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

6-氟-5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-氟-5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

6-氯-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-氯-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

6-氟-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-氟-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

((1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

((1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮(第二溶離異構體)；

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

6-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-

1H-吲唑-3-甲酸(第二溶離異構體)；

5-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸(第一溶離異構體)；

5-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸(第二溶離異構體)；

3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉(第一溶離異構體)；

3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉(第二溶離異構體)；

(1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

(1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

(1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第二溶離異構體)；

((S)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮(第一溶離異構體)；

6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸；

(S)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸；

6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶

離異構體)；

6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)

1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)

1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲

酸(第二溶離異構體)；

1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1,3-苯并噁唑(第二溶離異構體)；

7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸(第一溶離異構體)；

7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸(第二溶離異構體)；

4-甲氧基-3-(4-{7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基}苯基)苯甲酸；

3-{4-[7-(1-羥基環丙烷羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸；

4-甲氧基-3-{4-[-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}苯甲酸(第三溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}苯甲酸(第四溶離異構體)；

3-{4-[-5-(1-羥基環丙烷羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸(第一溶離異構體)；

3-{4-[-5-(1-羥基環丙烷羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸(第二溶離異構體)；

3-{4-[-5-(1-羥基環丙烷羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸(第三溶離異構體)；

3-{4-[-5-(1-羥基環丙烷羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸(第四溶離異構體)；

1-[-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮(第一溶離異構體)；

1-[-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]

辛-6-基]丙-1-酮(第二溶離異構體)；

(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷(第一溶離異構體)；

(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷(第二溶離異構體)；

6-甲氧基-4'-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第一溶離異構體)；

6-甲氧基-4'-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(第二溶離異構體)；

7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸；

7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸；

4-甲氧基-3-{4-[-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-(4-苯基苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷；

1-[(1S)-1-(4-苯基苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇；

2,6-二氟-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

3,5-二氟-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-

1-基]苯基}苯甲酸；

2-羥基-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸；

4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-2-甲酸；

2,6-二氟-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

3,5-二氟-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

2-氯-5-氟-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

2-氯-5-氟-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

2-羥基-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸；

4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-2-甲酸；

8-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸；

1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷(第一溶離異構體)；

1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷(第二溶離異構體)；

1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷(第三溶離異構體)；

1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷(第四溶離異構體)；

1-[1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基]環丙-1-醇(第一溶離異構體)；

1-[1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基]環丙-1-醇(第二溶離異構體)；

1-[1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基]環丙-1-醇(第三溶離異構體)；

1-[1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基]環丙-1-醇(第四溶離異構體)；

4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸；

3-羥基-4-(4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮；

3-羥基-4-(4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮；

N-(4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯磺醯基)乙醯胺；

(4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-

1-基]苯基}苯基)(甲基)一元膦酸；

甲基(4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)一元膦酸；

N-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯磺醯基)乙醯胺；

N-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯磺醯基)乙醯胺；

N-(4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯磺醯基)乙醯胺；

4-甲氧基-3-{4-[7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

3-{4-[7-(1-羥基環丙烷羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸(第一溶離異構體)；

3-{4-[7-(1-羥基環丙烷羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸(第二溶離異構體)；

(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯基)(甲基)一元膦酸；

3-羥基-4-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮；

3-羥基-4-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮；

8-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸；

3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸(第一溶離異構體)；

3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸(第二溶離異構體)；

3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸(第三溶離異構體)；

3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸(第四溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第一溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第二溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第三溶離異構體)；

4-甲氧基-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]苯基}苯甲酸(第四溶離異構體)；

1-[(1S)-1-{4-[2-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉-4-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇；

4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉；

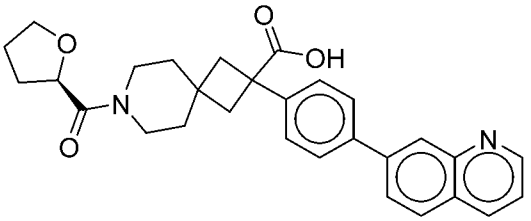
1-[(1S)-1-{4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉-8-基]苯基}-6-氮雜螺

[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇；及

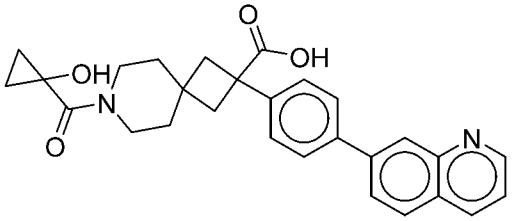
8-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉。

【第10項】

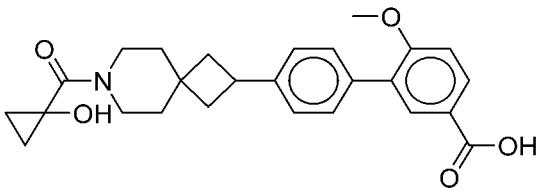
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：



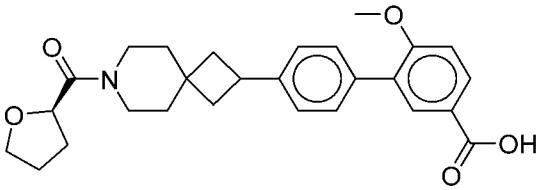
(R)-2-(4-(喹啉-7-基)苯基)-7-(四氫呋喃-2-羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸



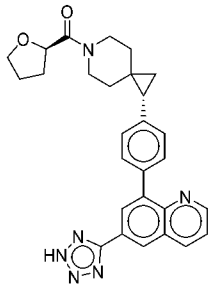
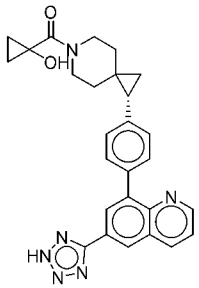
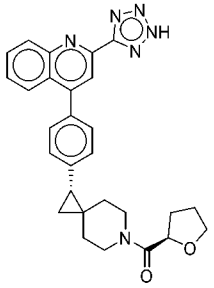
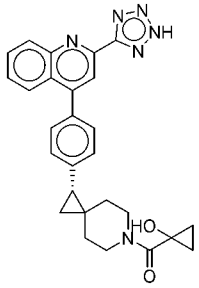
7-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-2-(4-(喹啉-7-基)苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸

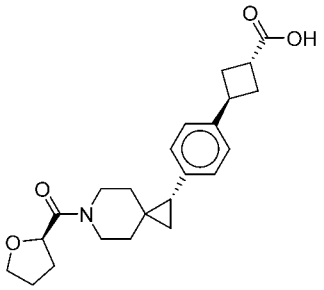
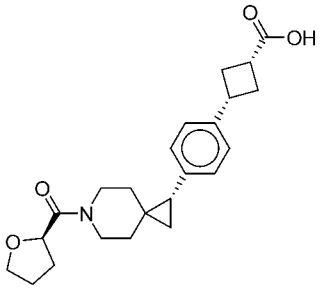
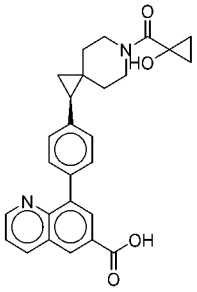
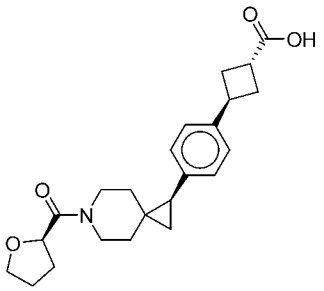


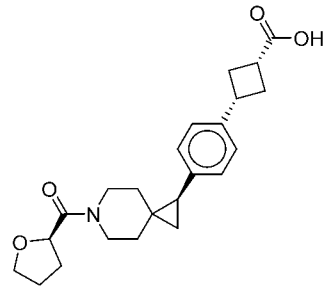
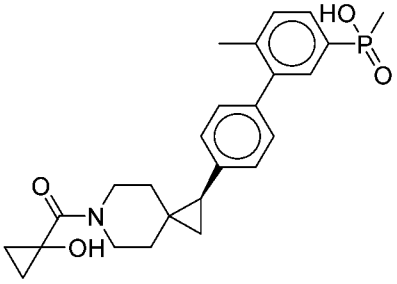
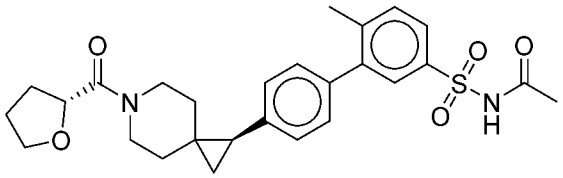
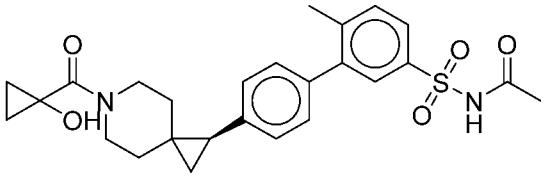
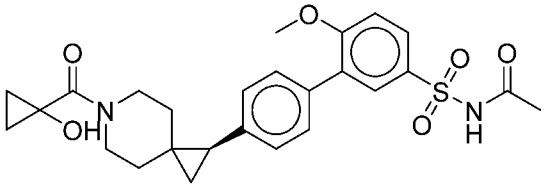
4'-(7-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

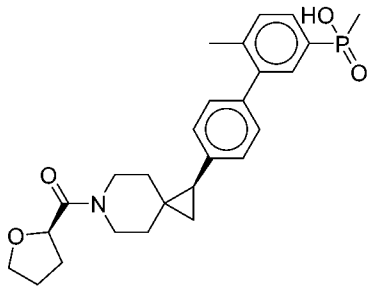
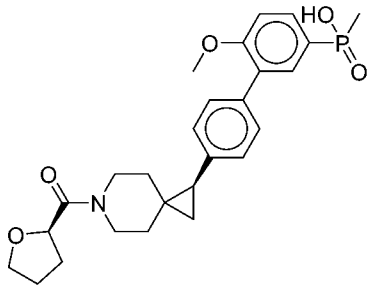
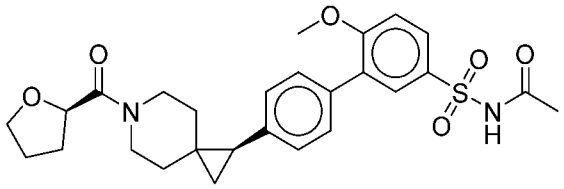
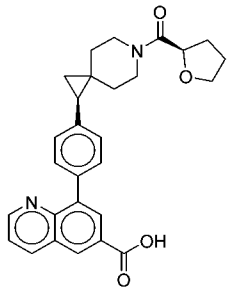
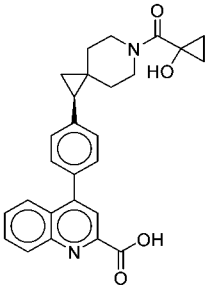


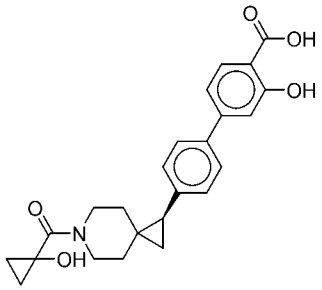
(R)-6-甲氧基-4'-(7-(四氫呋喃-2-羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 ((S)-1-(4-(6-(2H-四唑-5-基)喹啉-8-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 (S)-(1-(4-(6-(2H-四唑-5-基)喹啉-8-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 ((S)-1-(4-(2-(2H-四唑-5-基)喹啉-4-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 (S)-(1-(4-(2-(2H-四唑-5-基)喹啉-4-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮

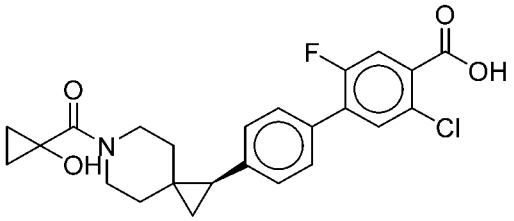
 (1R,3r)-3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸
 (1S,3s)-3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸
 (S)-8-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸
 (1S,3r)-3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸

 (1R,3s)-3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸
 (4'-((S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)一元膦酸
 N-((6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺
 (S)-N-((4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺
 (S)-N-((4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺

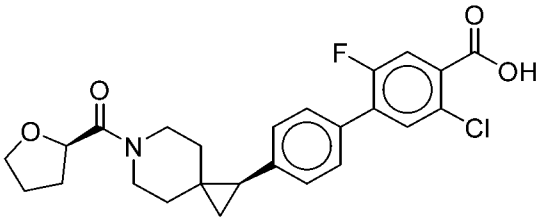
 甲基(6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)一元膦酸
 (6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)一元膦酸
 N-((6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺
 8-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸
 4-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸*



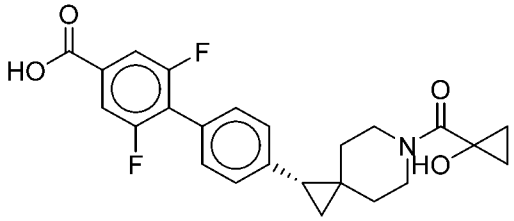
(S)-3-羥基-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



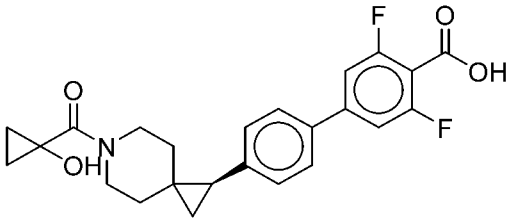
(S)-5-氯-2-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



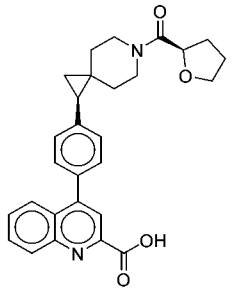
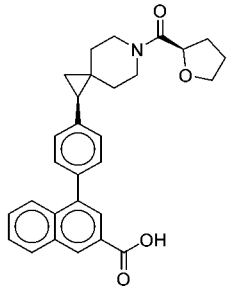
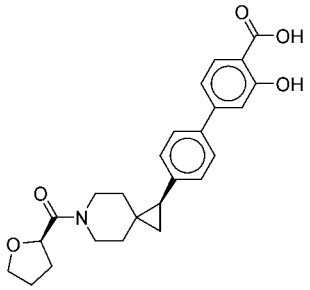
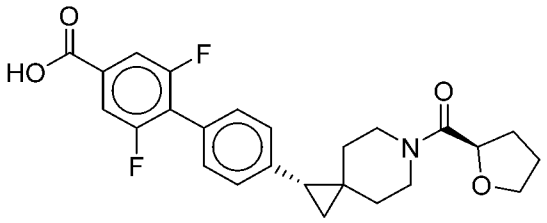
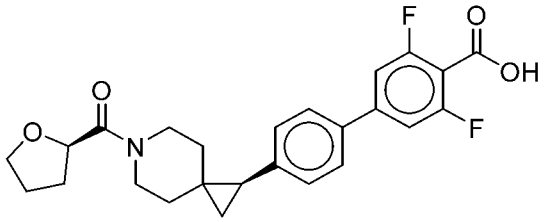
5-氯-2-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

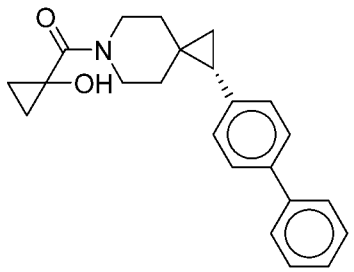
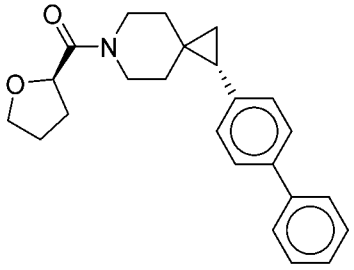
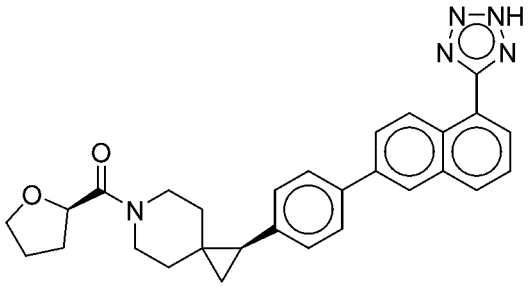
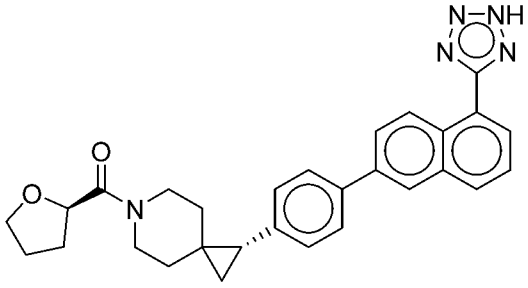


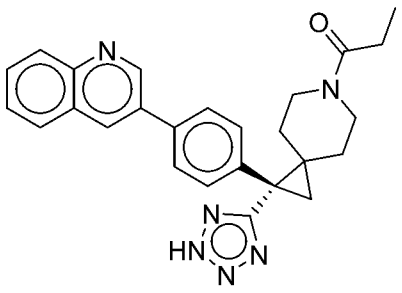
(S)-2,6-二氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



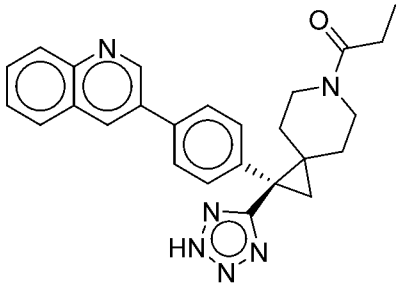
(S)-3,5-二氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

 4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-2-甲酸
 4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-2-萘甲酸
 3-羥基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 2,6-二氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 3,5-二氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

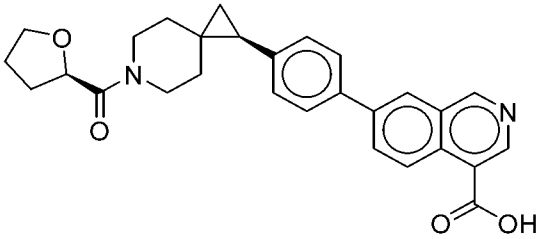
 (S)-(1-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 ((S)-1-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)萘-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)萘-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



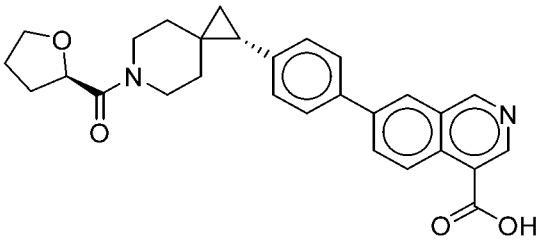
(S)-1-(1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-1-(2H-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮



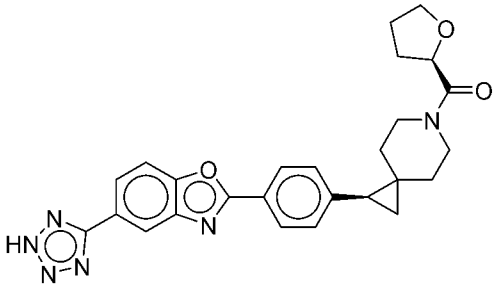
(R)-1-(1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-1-(2H-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮



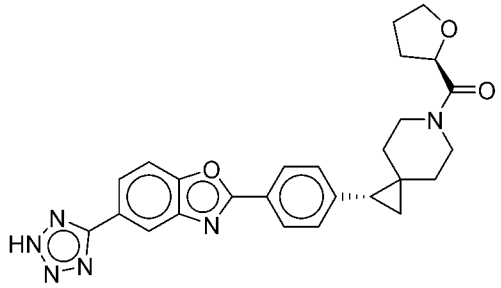
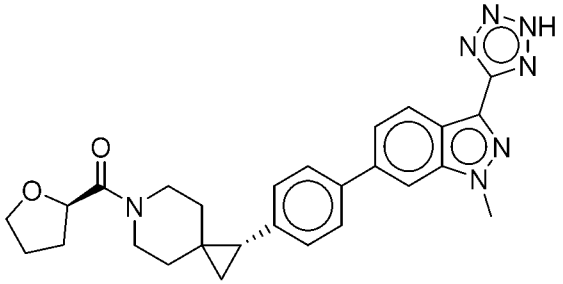
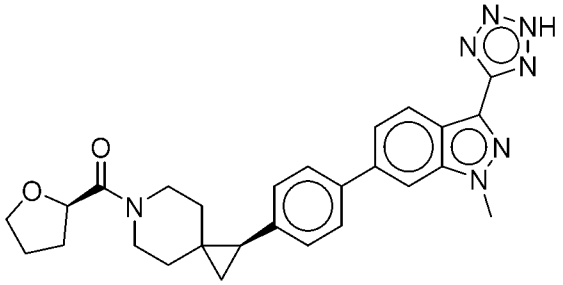
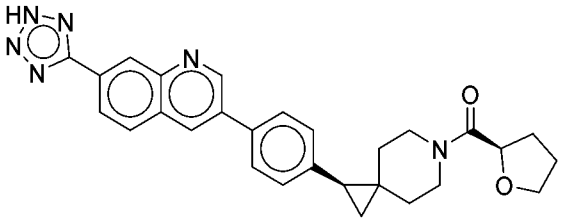
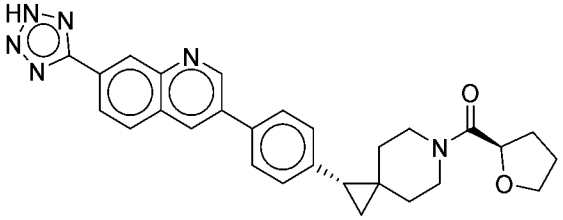
7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-4-甲酸

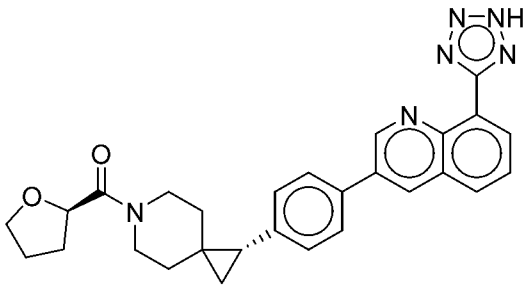
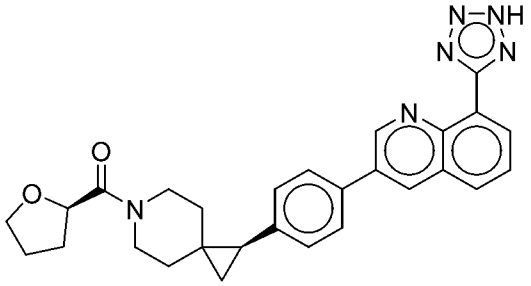
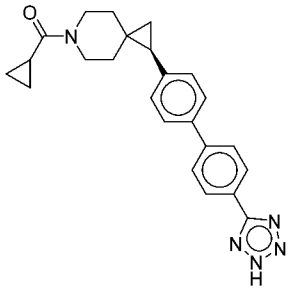
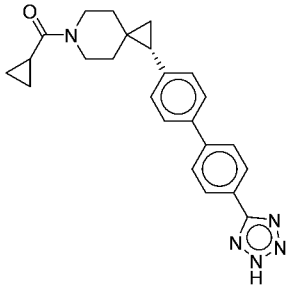


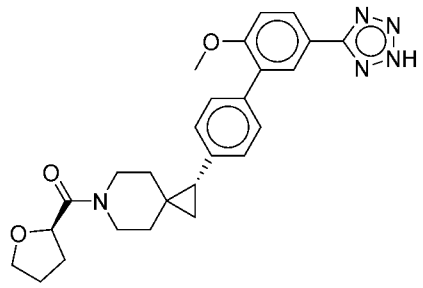
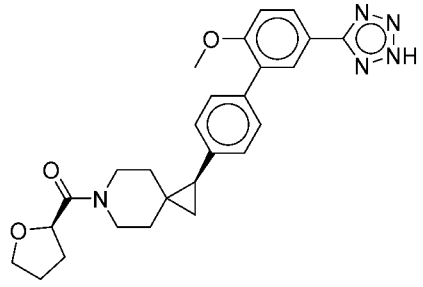
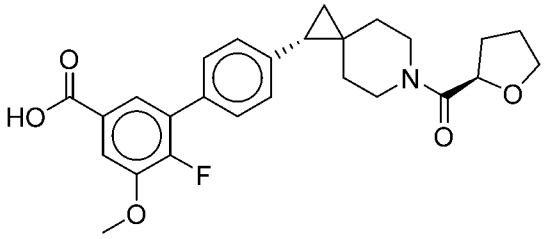
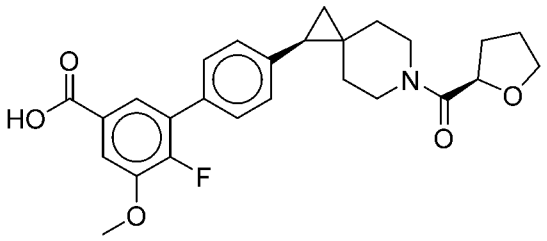
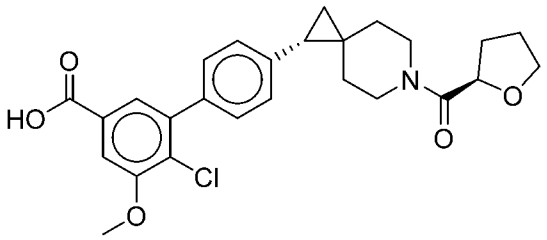
7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-4-甲酸

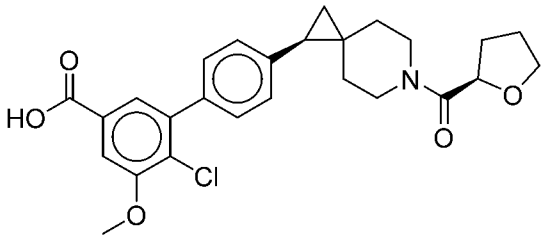
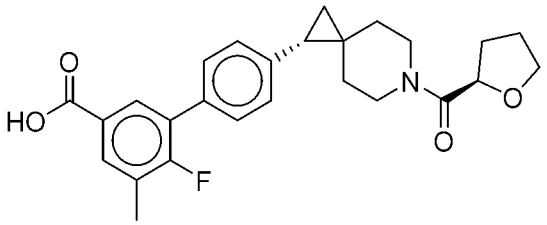
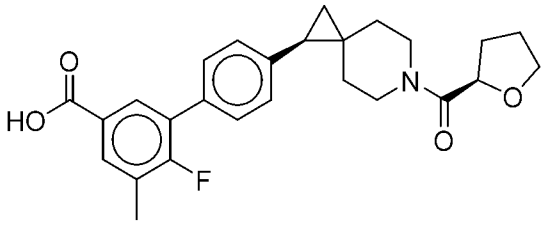
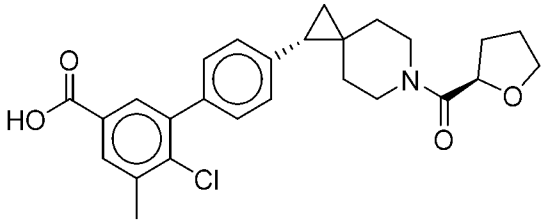
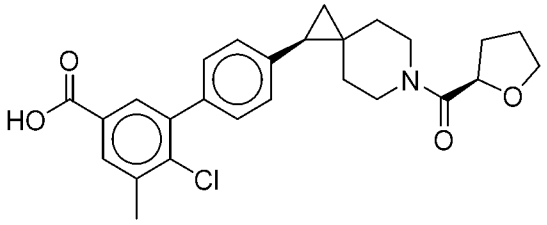


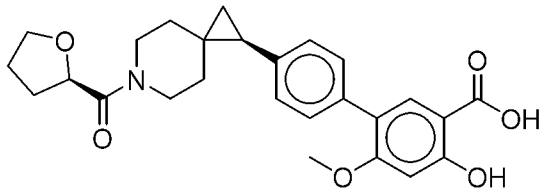
((R)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

 ((S)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

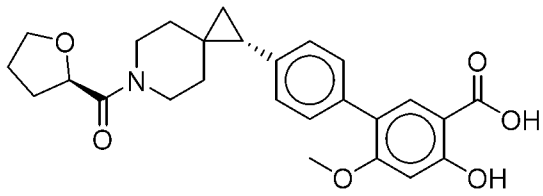
 ((R)-1-(4-(8-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(4-(8-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 (R)-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮
 (S)-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮

 ((R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 6-氟-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-氟-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-氯-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

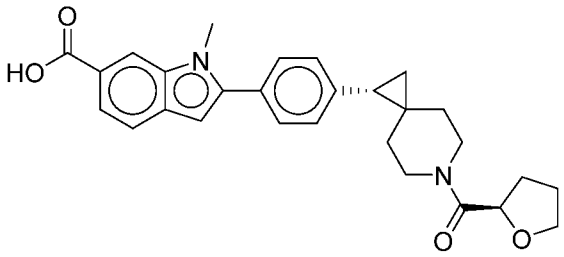
 6-氯-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-氟-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-氟-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-氯-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-氯-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



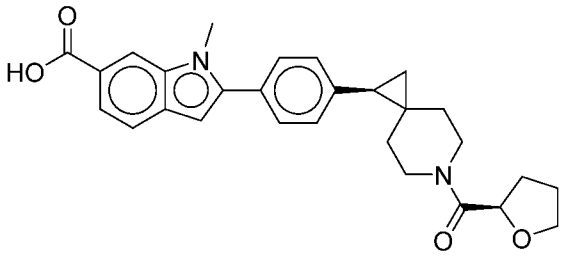
4-羥基-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



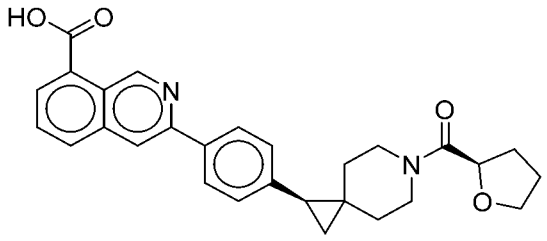
4-羥基-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



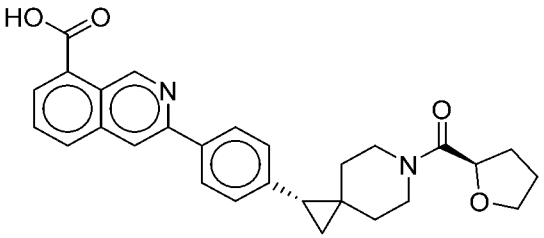
1-甲基-2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸



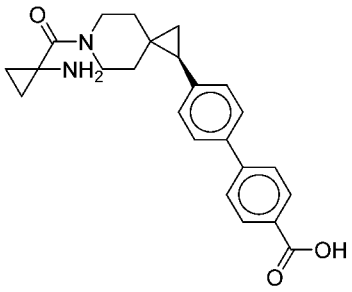
1-甲基-2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸



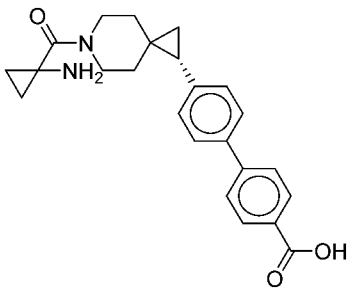
3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸



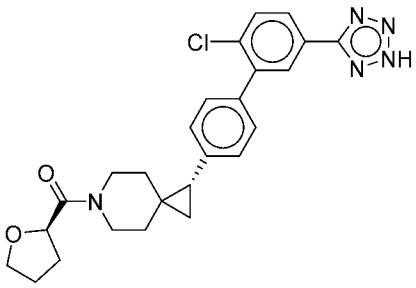
3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸



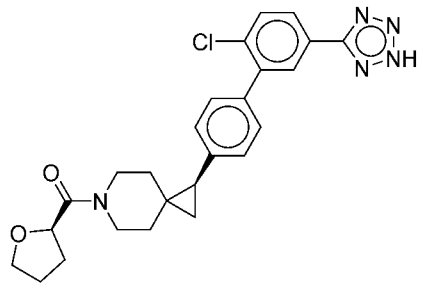
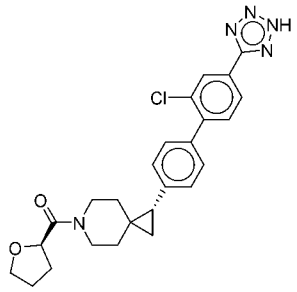
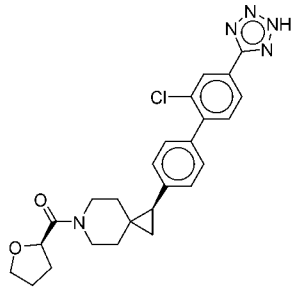
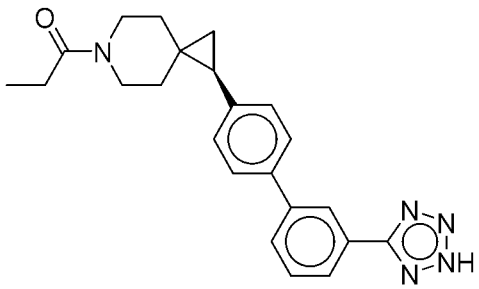
(R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

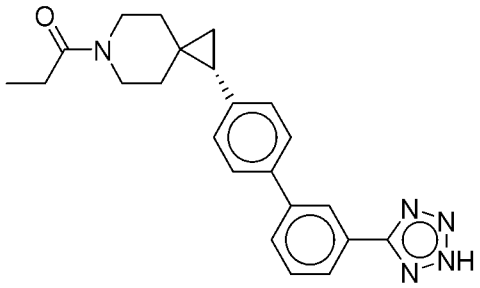
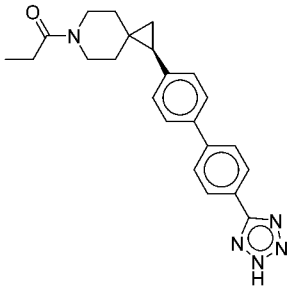
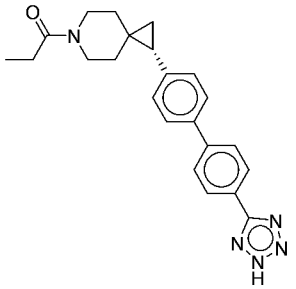
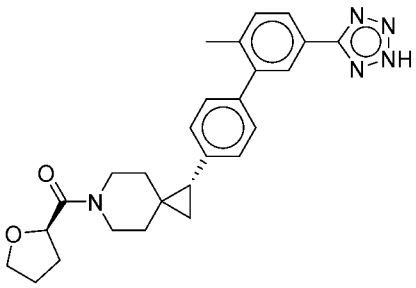


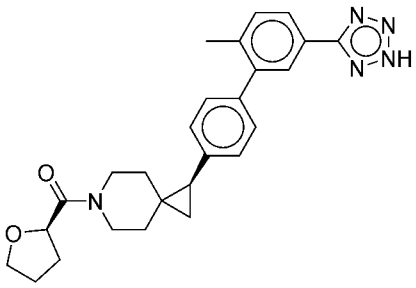
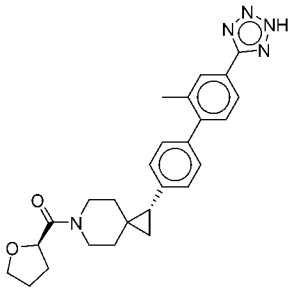
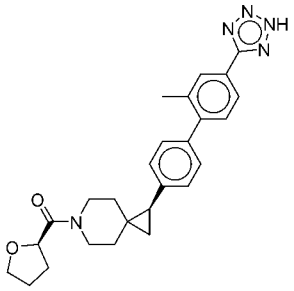
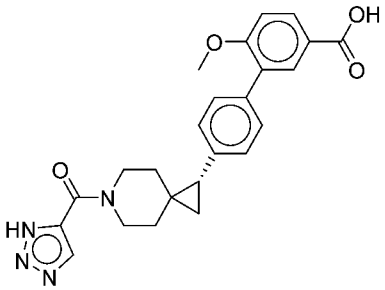
(S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

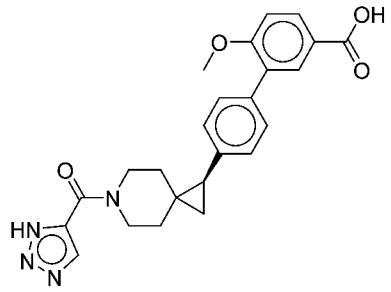
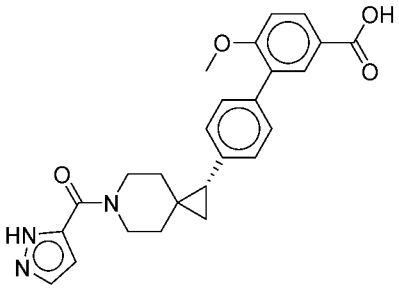
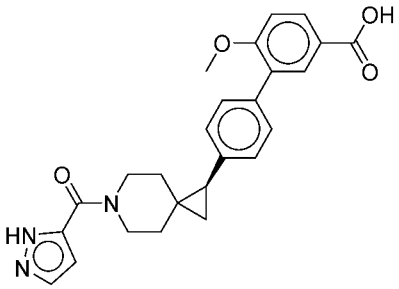
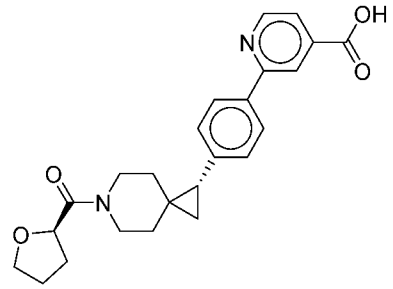


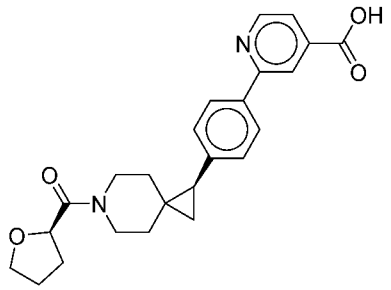
((R)-1-(2'-氯-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

 ((S)-1-(2'-氯-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 (R)-1-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮

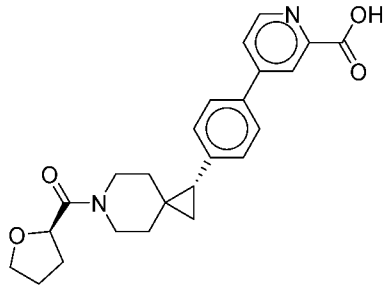
 (S)-1-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮
 (R)-1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮
 (S)-1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮
 ((R)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

 ((S)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-1-(2'-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1-(2'-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 (R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

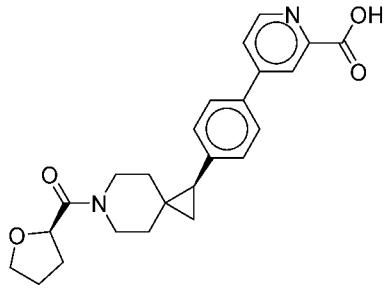
 (S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-4'-(6-(1H-吡唑 e-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-4'-(6-(1H-吡唑 e-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異菸酸



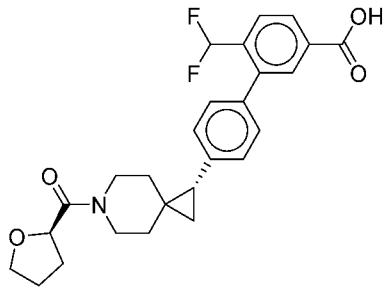
2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異菸酸



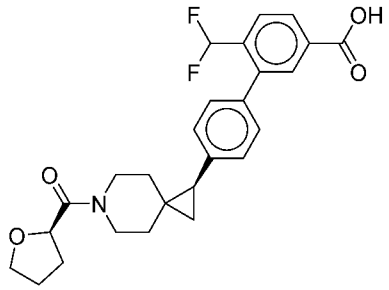
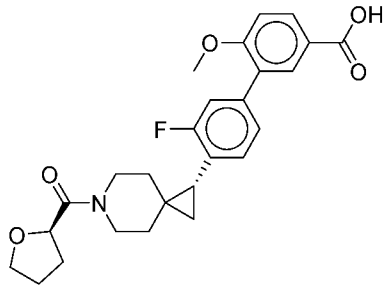
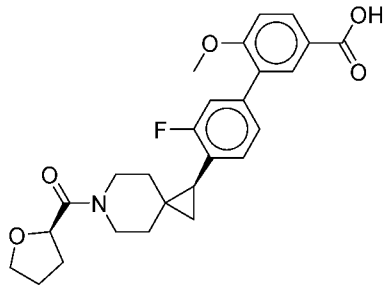
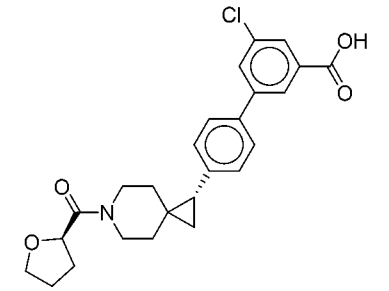
4-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸

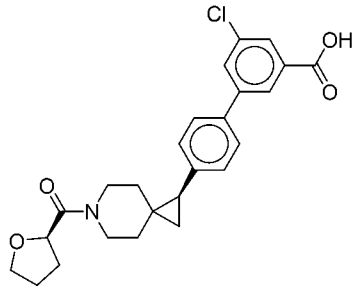


4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸

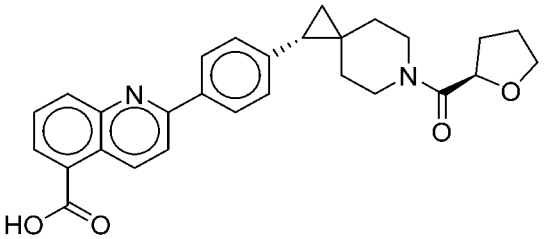


6-(二氟甲基)-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

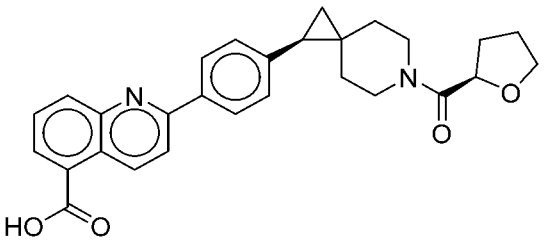
 6-(二氟甲基)-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 3'-氟-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 3'-氟-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 5-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



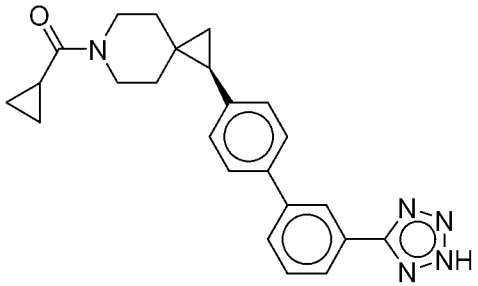
5-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



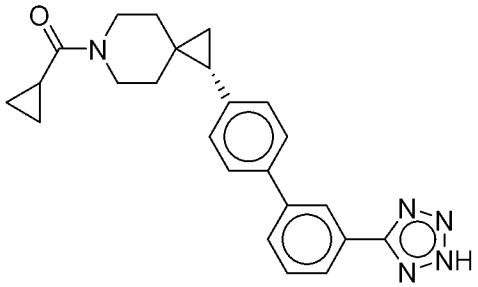
2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸



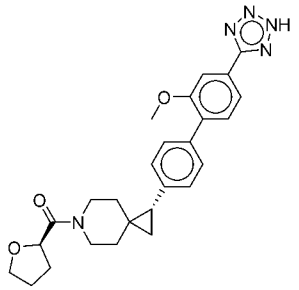
2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸



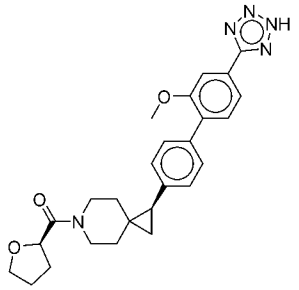
(R)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮



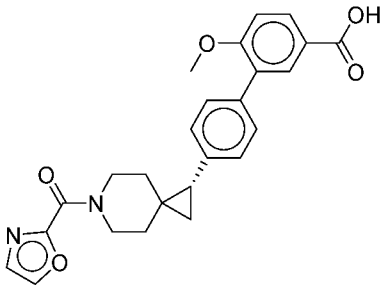
(S)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮



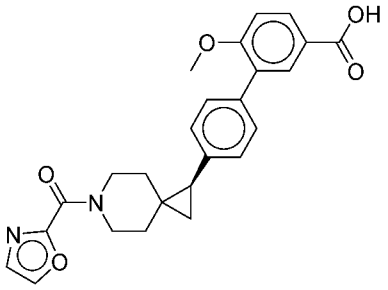
((R)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



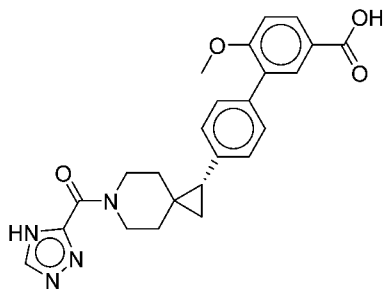
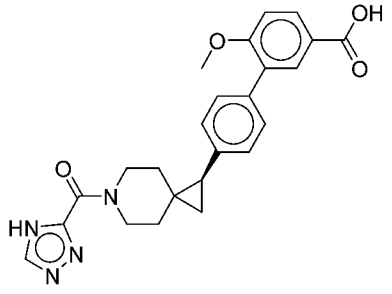
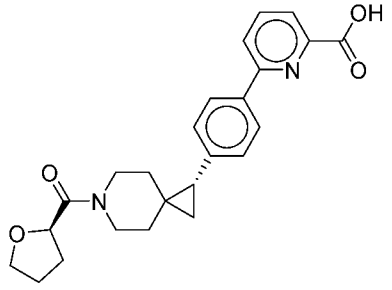
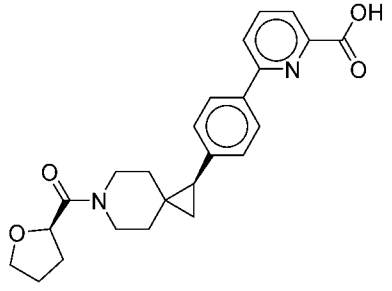
((S)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

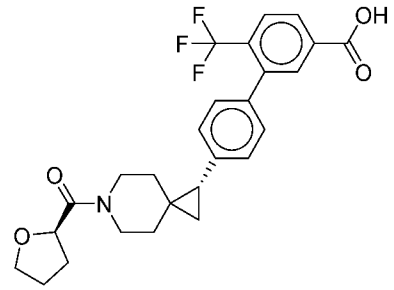
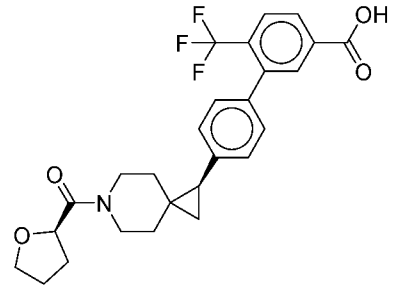
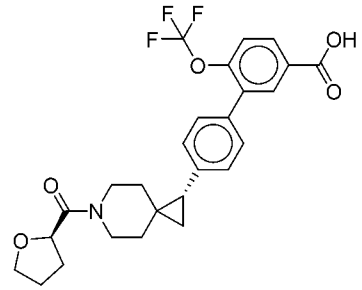
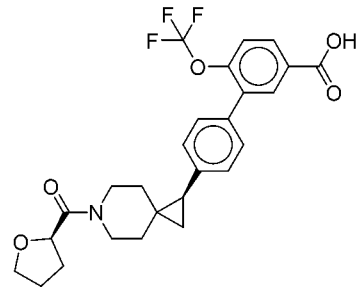


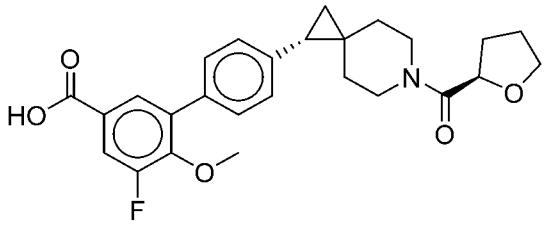
(R)-6-甲氧基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



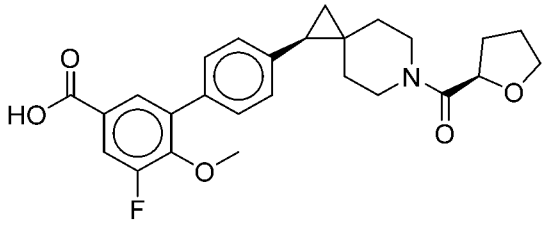
(S)-6-甲氧基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 (R)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸
 6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸

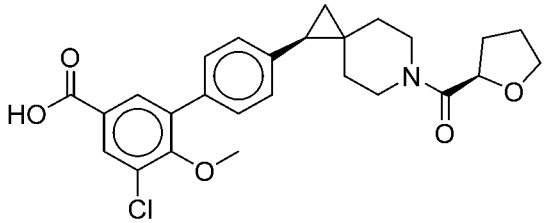
 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



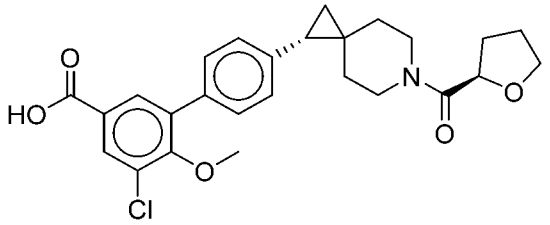
5-氟-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



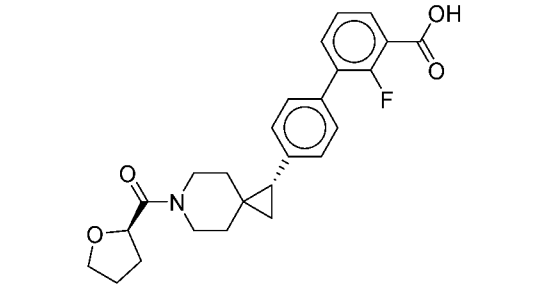
5-氟-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



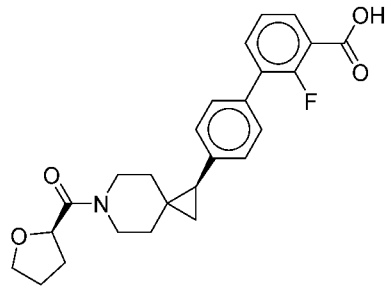
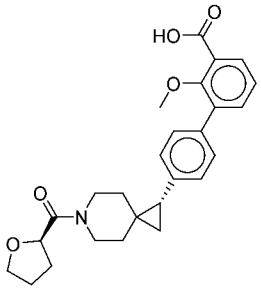
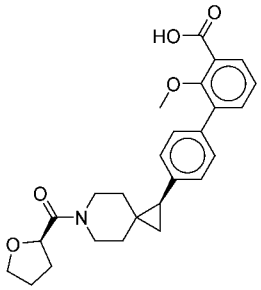
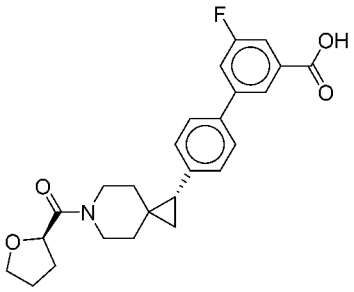
5-氯-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

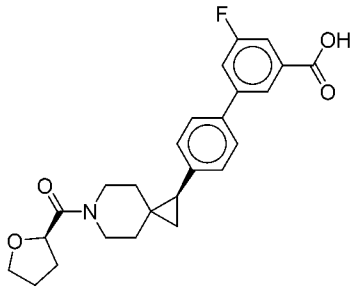
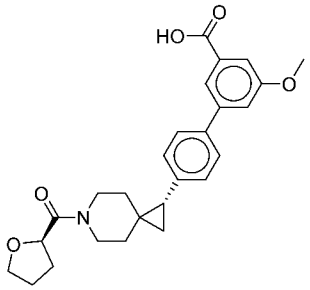
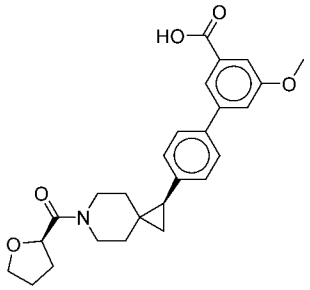
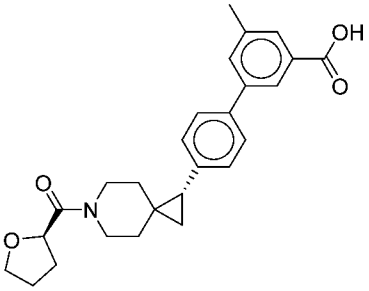


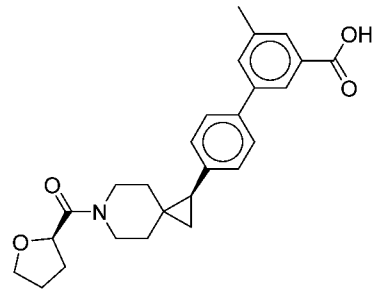
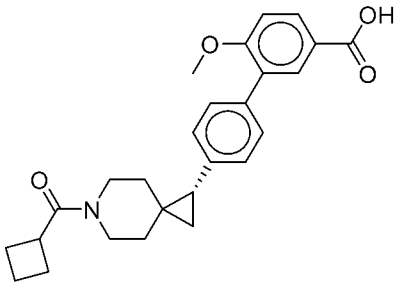
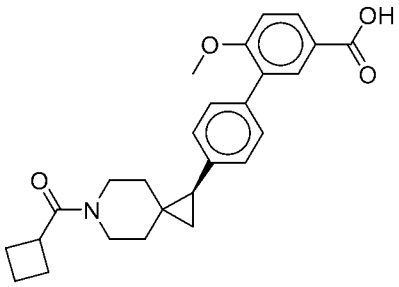
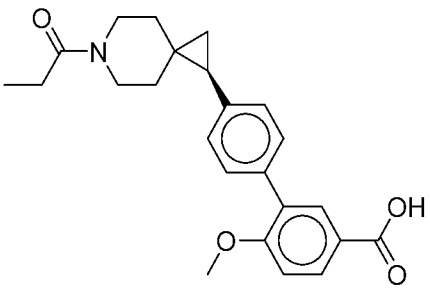
5-氯-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

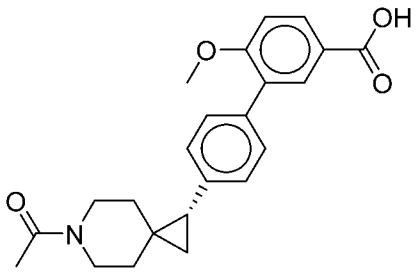
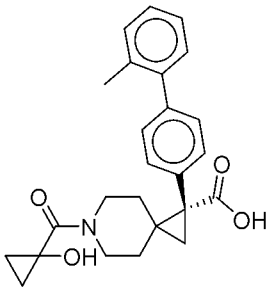
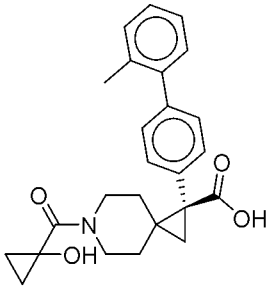
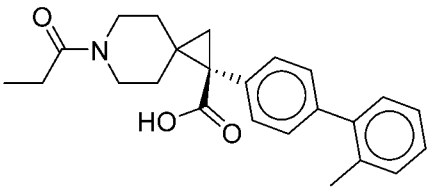
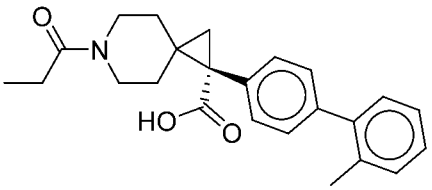


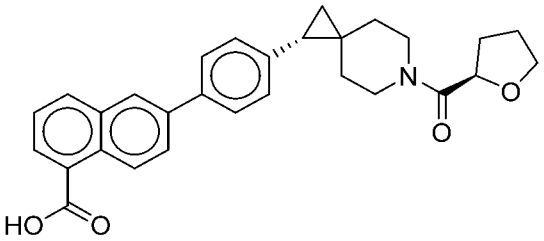
2-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 2-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 2-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 2-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 5-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

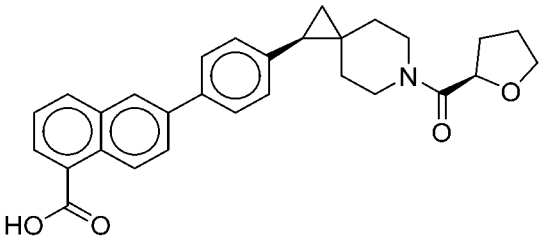
 5-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

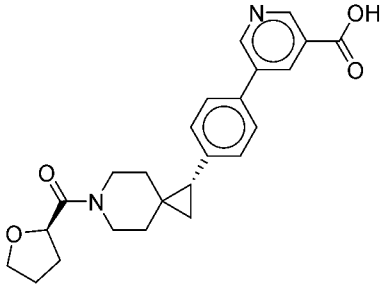
 (R)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (R)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



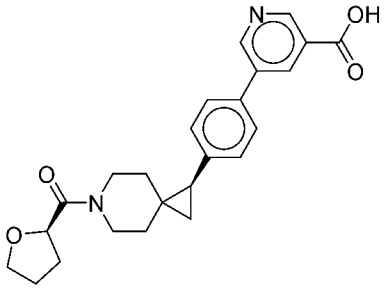
6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸



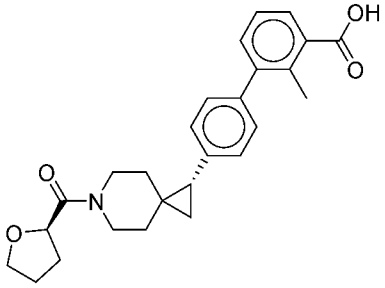
6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸



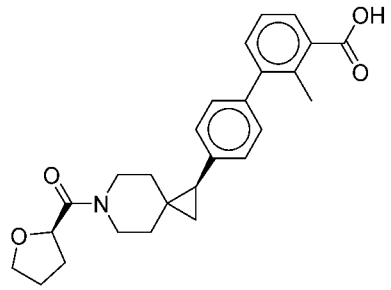
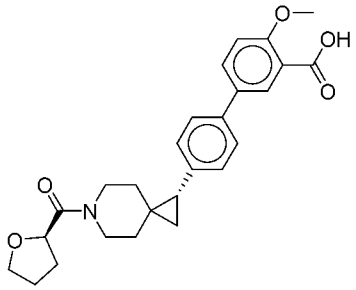
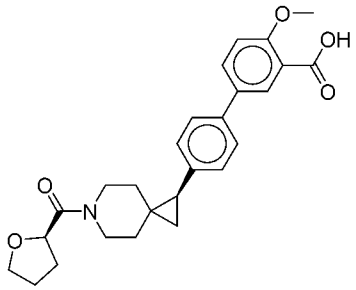
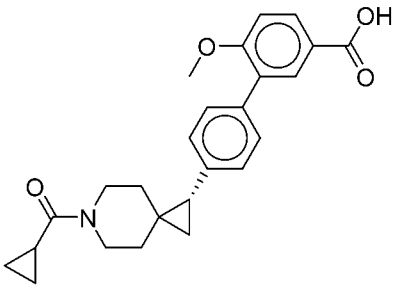
5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸

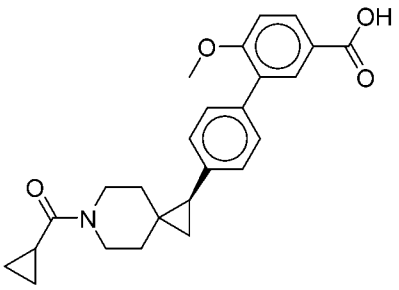
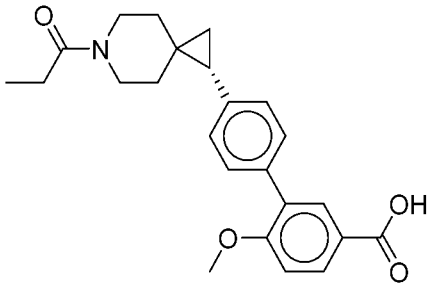
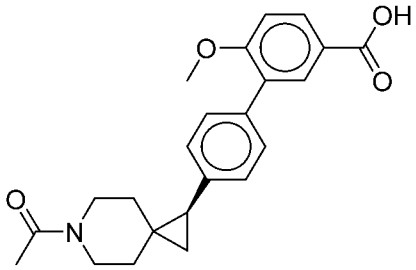
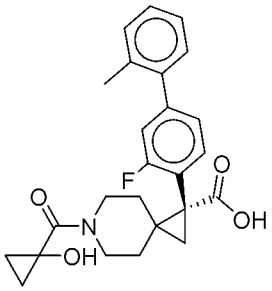


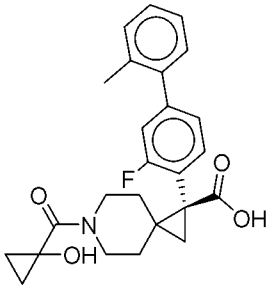
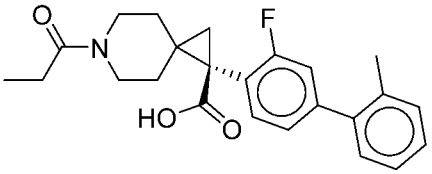
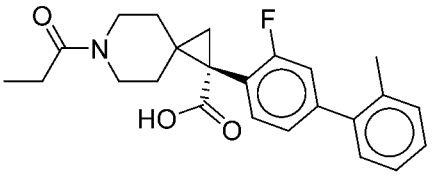
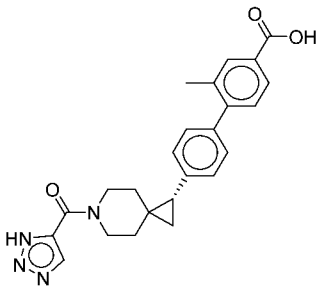
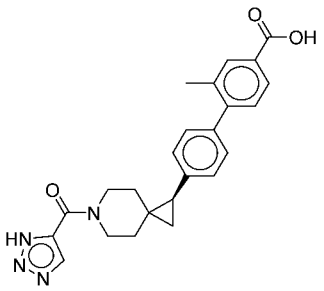
5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸

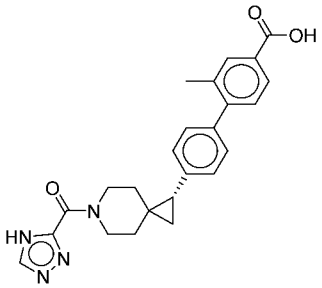
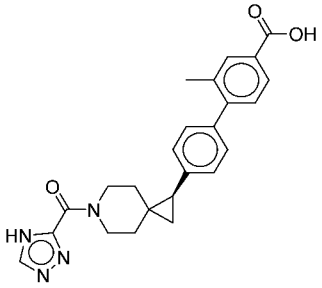
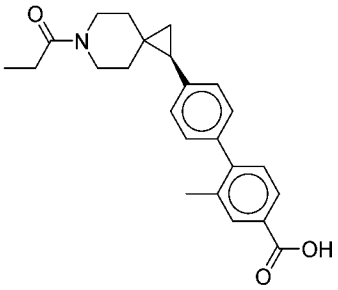
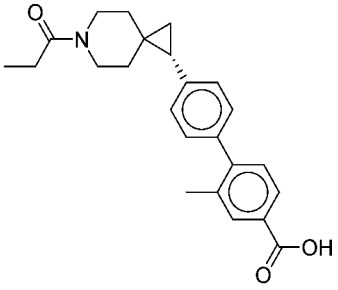


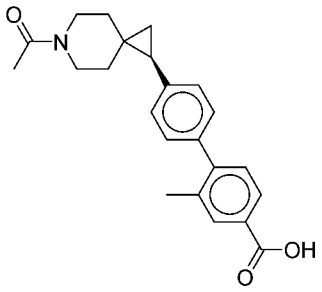
2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

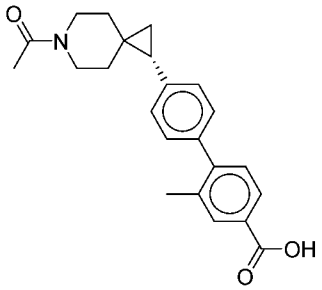
 (S)-4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

 (S)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (R)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

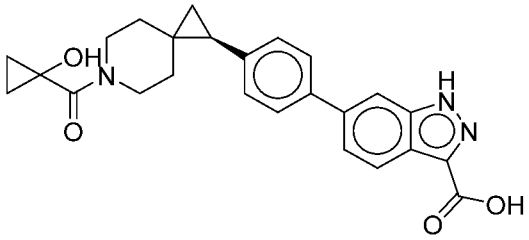
 (R)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-2-甲基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-2-甲基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



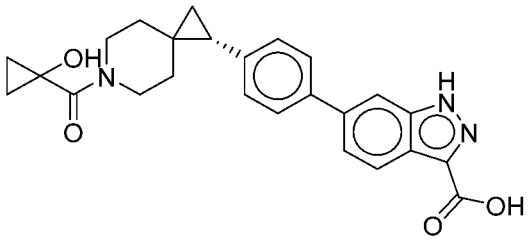
(R)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



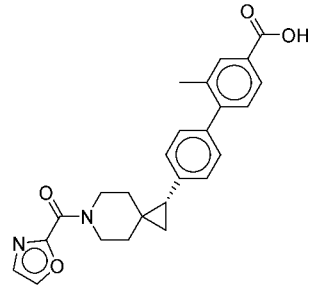
(S)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



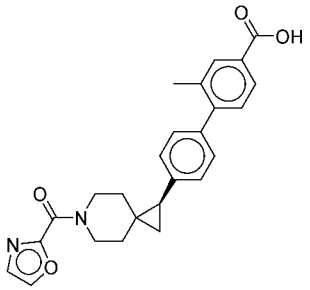
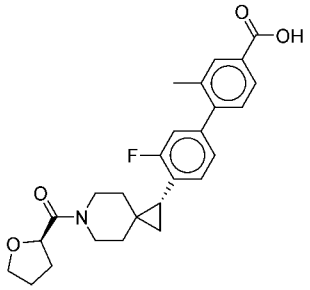
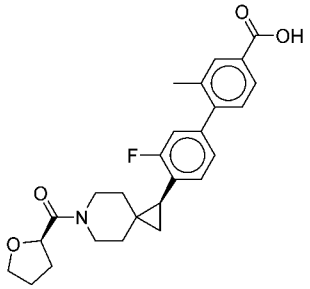
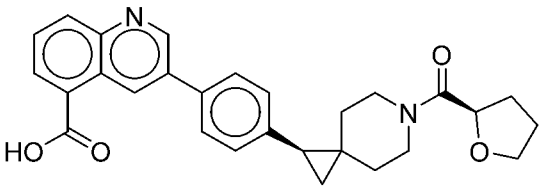
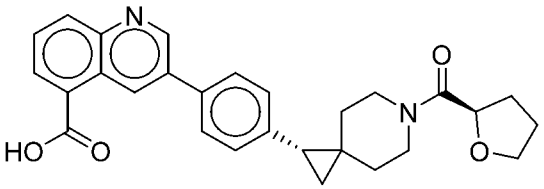
(R)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸

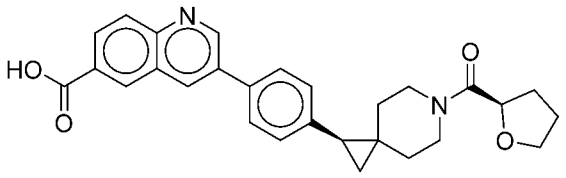


(S)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸

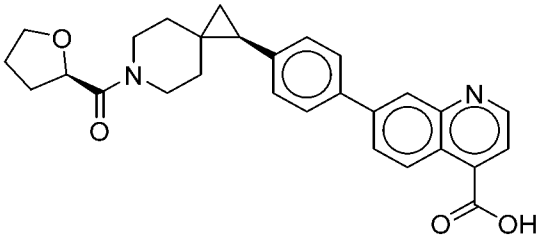


(R)-2-甲基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

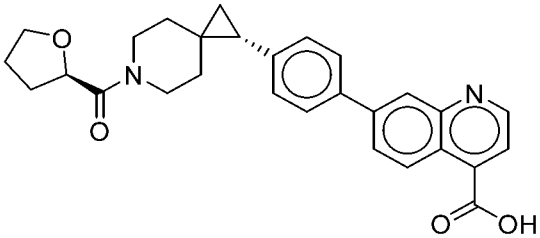
 (S)-2-甲基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 3'-氟-2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 3'-氟-2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸
 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸



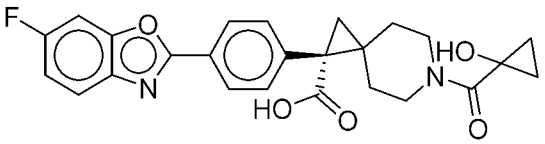
3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸



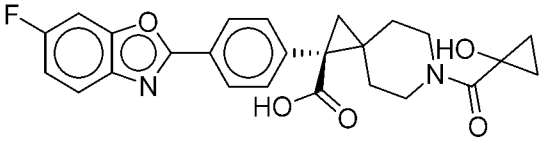
7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸



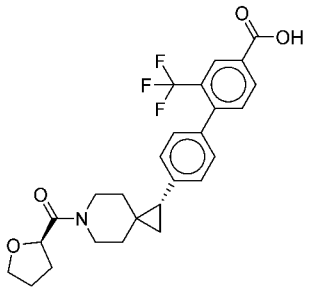
7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸



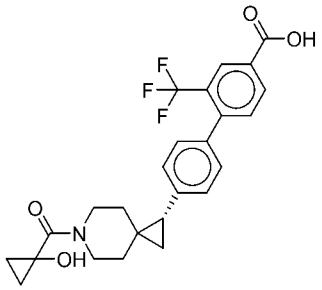
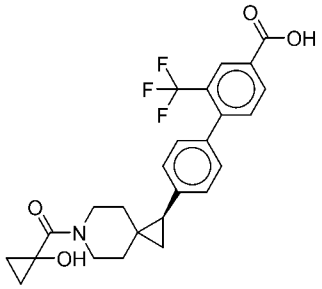
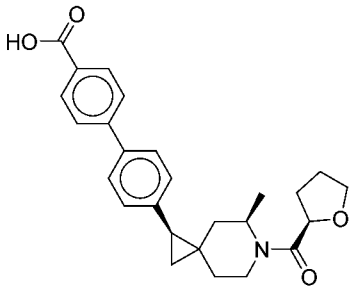
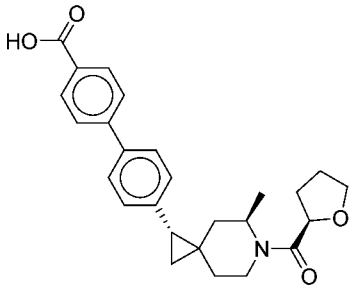
(R)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

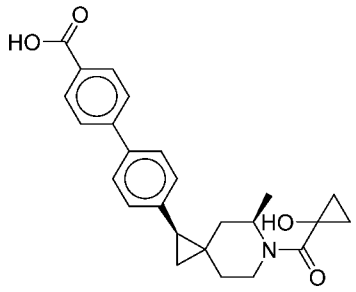
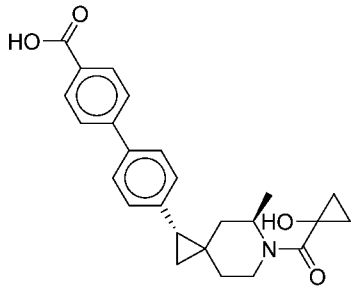
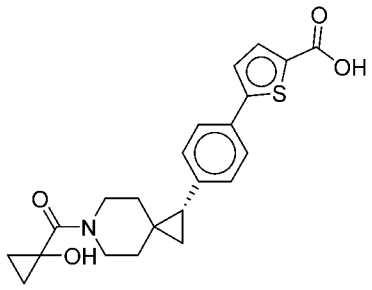
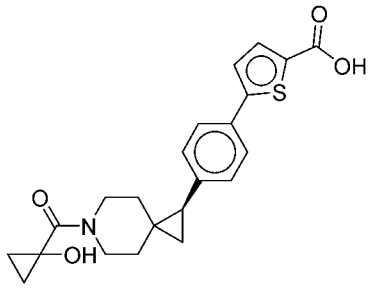


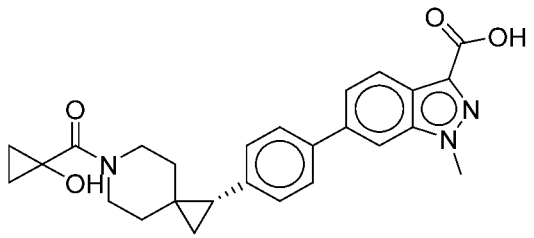
(S)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



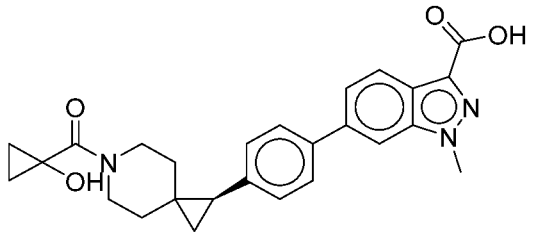
4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((1R,5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((1S,5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

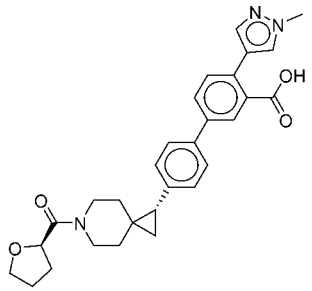
 4'-((1R,5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((1S,5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸
 (S)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸



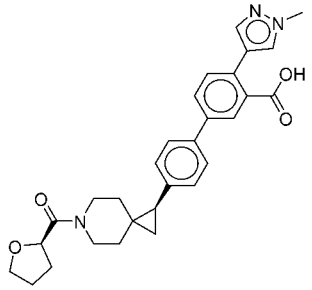
(R)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸



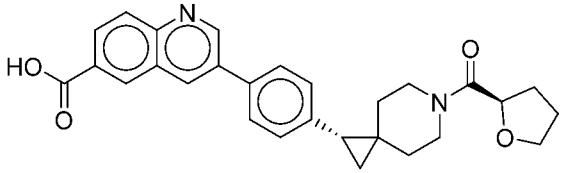
(S)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸



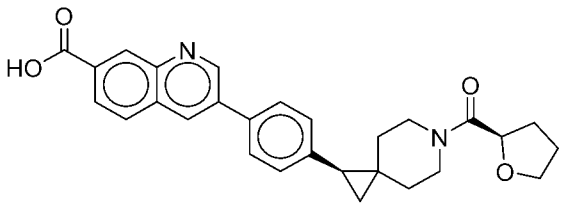
4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



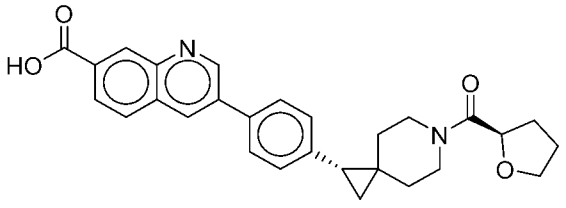
4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



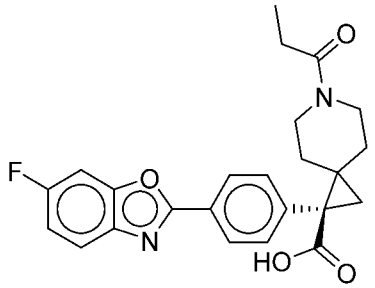
3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸



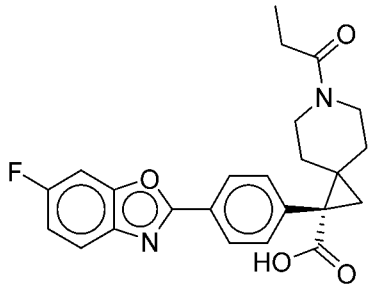
3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸



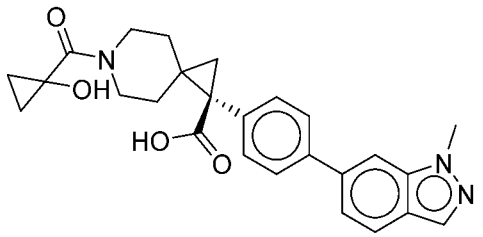
3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸



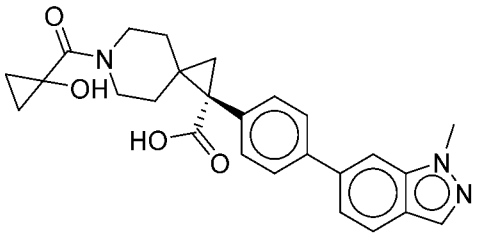
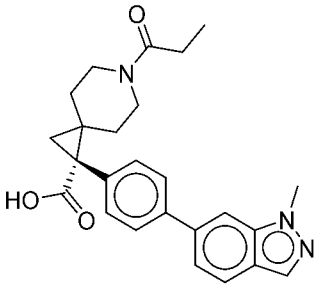
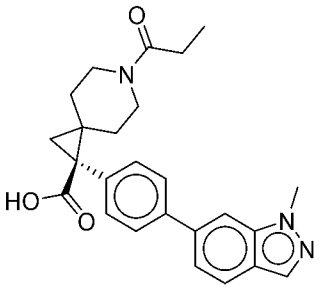
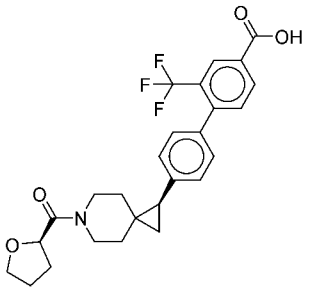
(R)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

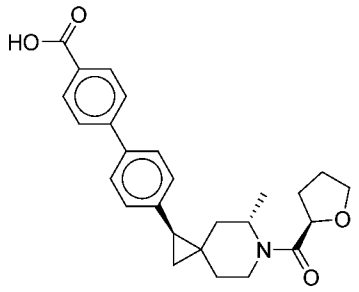
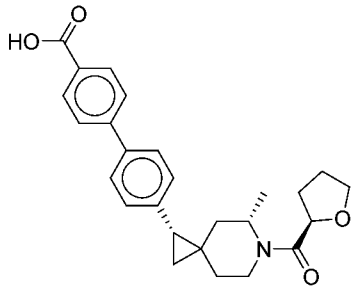
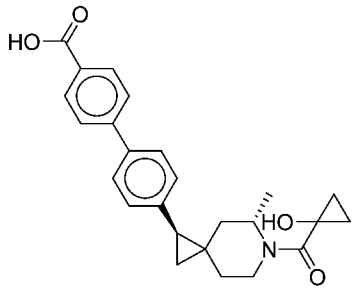
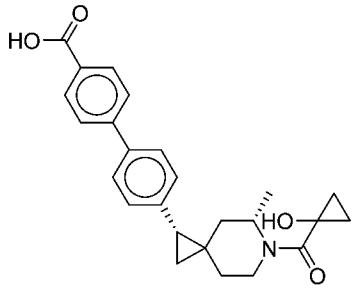


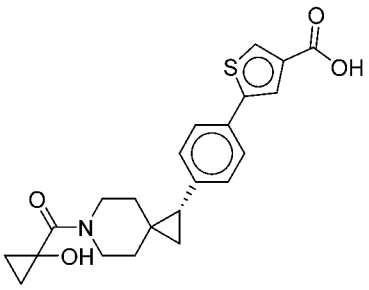
(S)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



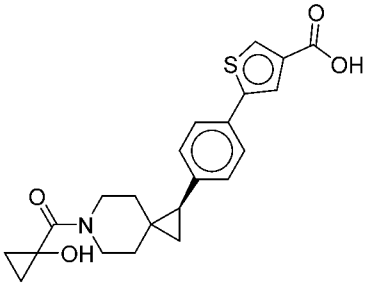
(R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (R)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

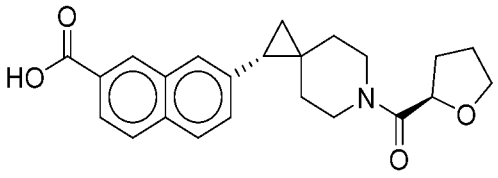
 4'-((1R,5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((1S,5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((1R,5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((1S,5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



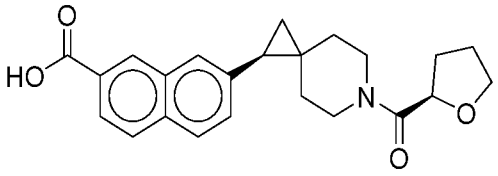
(R)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸



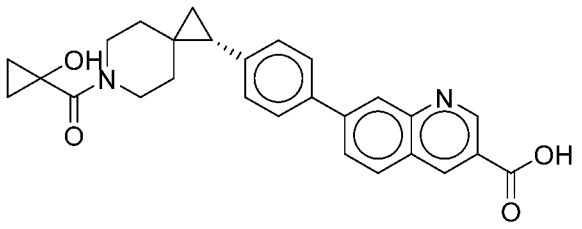
(S)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸



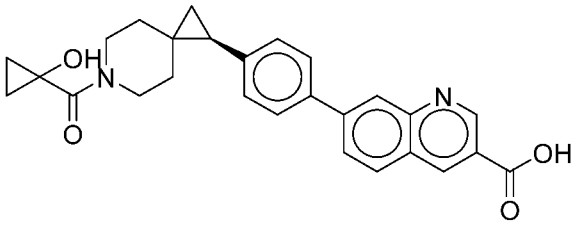
7-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸



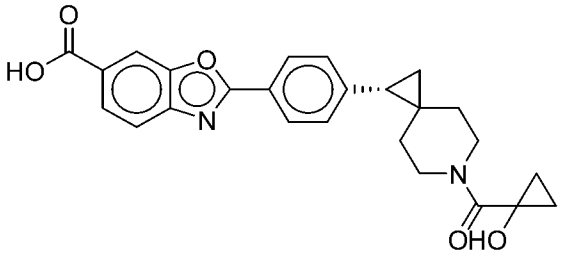
7-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸



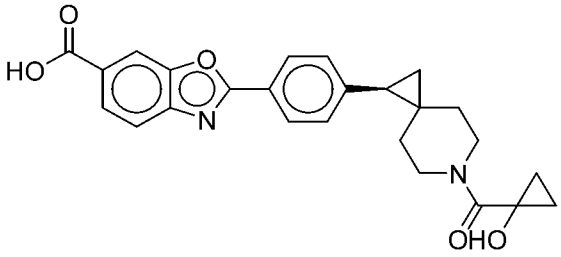
(S)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸



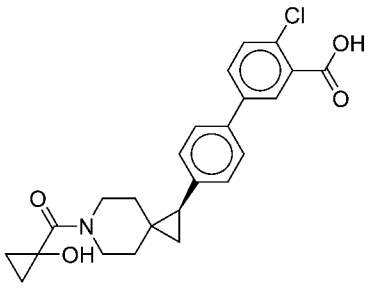
(R)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸



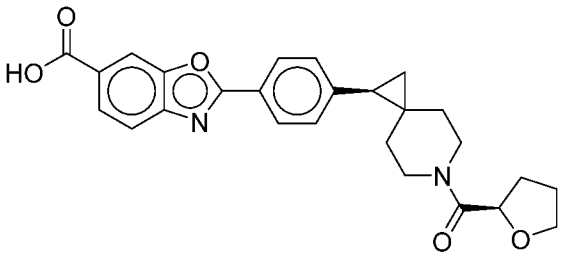
(R)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸



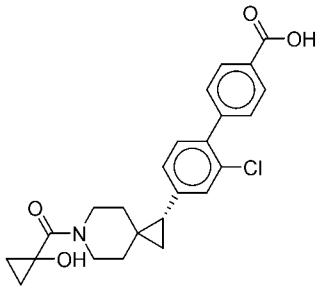
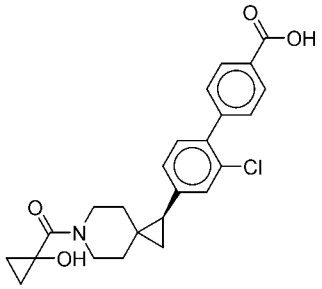
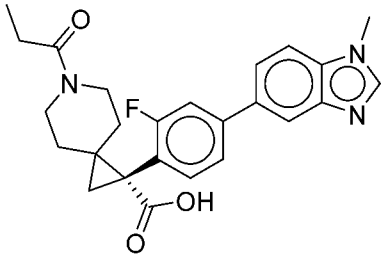
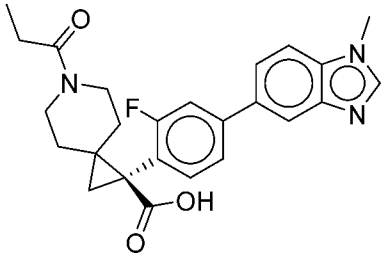
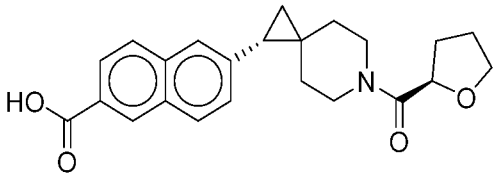
(S)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸

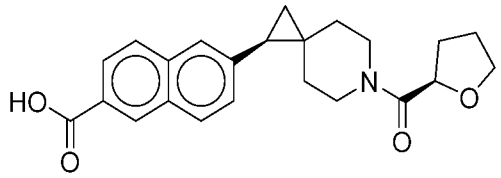


(S)-4-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

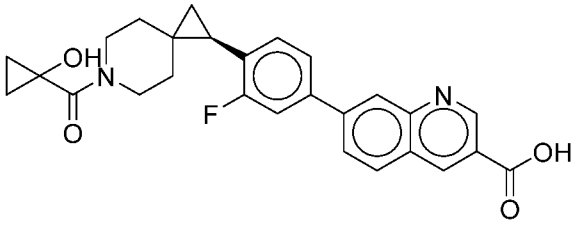


2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸

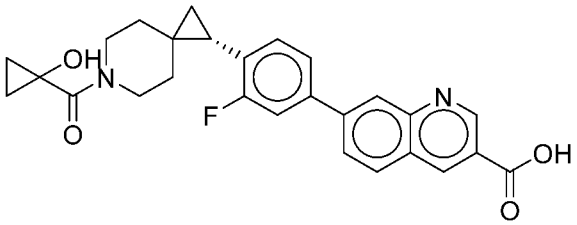
 (R)-2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 6-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸



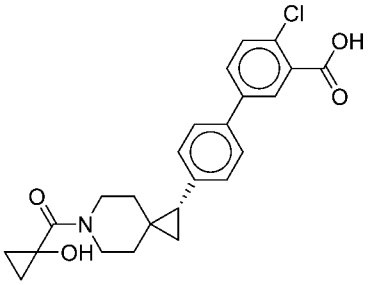
6-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸



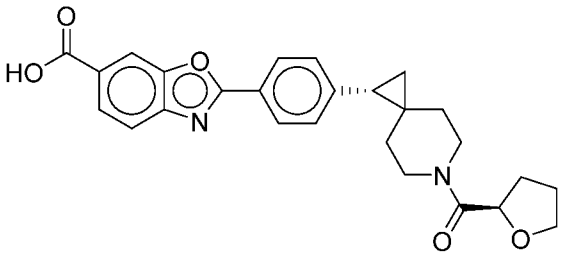
(R)-7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸



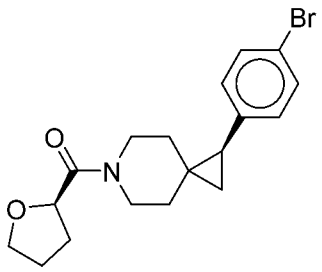
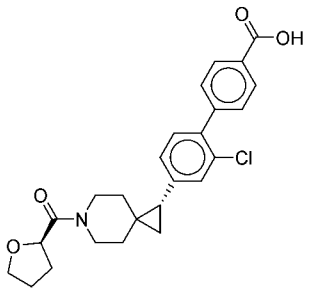
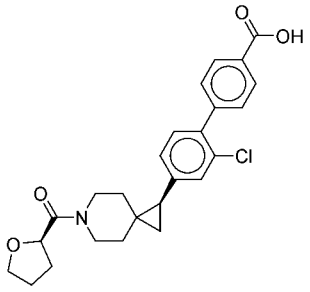
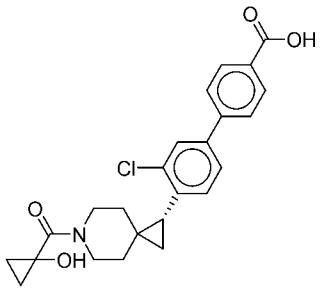
(S)-7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸

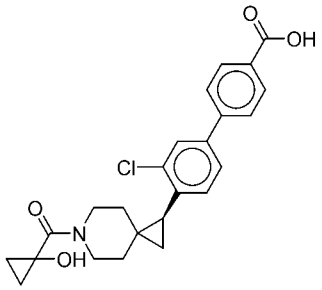
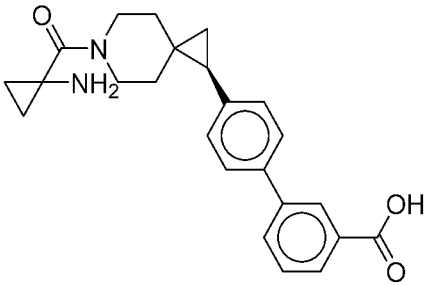
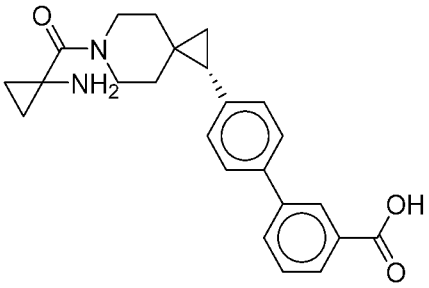
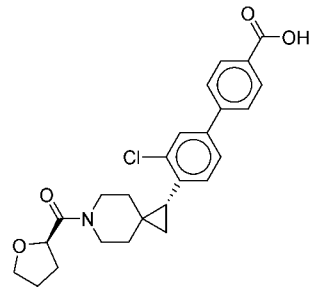


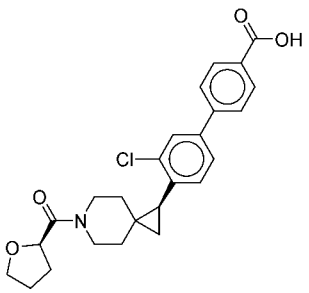
(R)-4-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



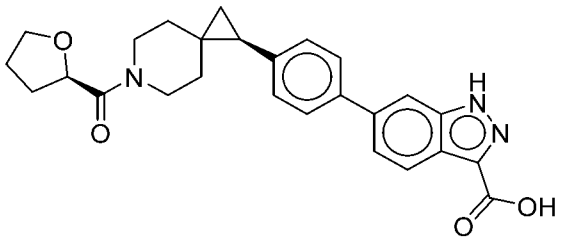
2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸

 ((S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 2'-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 2'-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

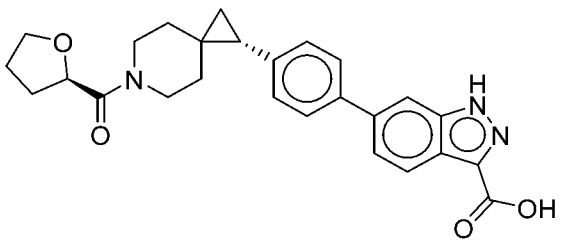
 (S)-3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 3'-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



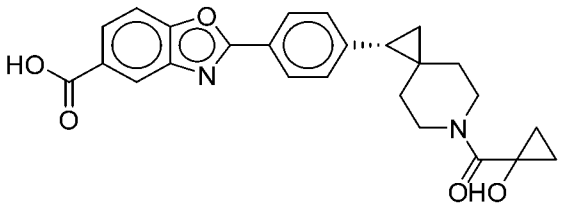
3'-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



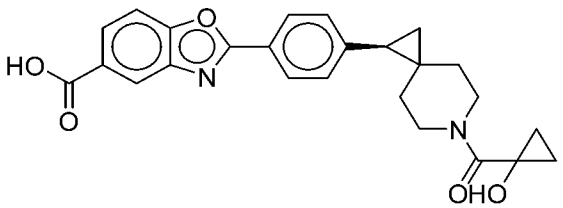
6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸



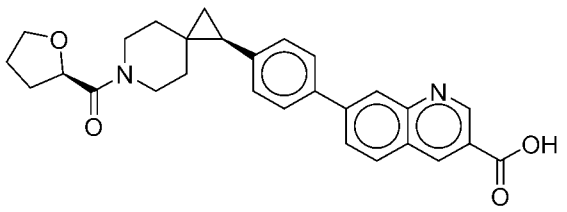
6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸



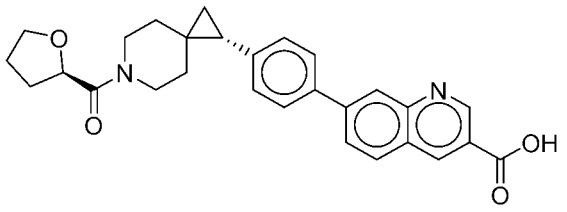
(R)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸



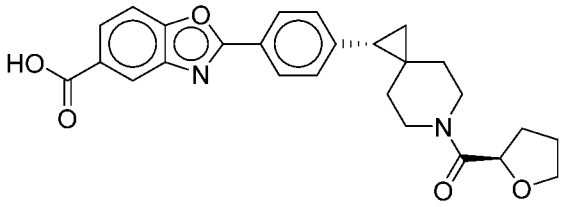
(S)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸



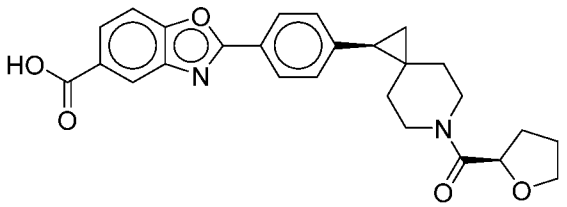
7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸



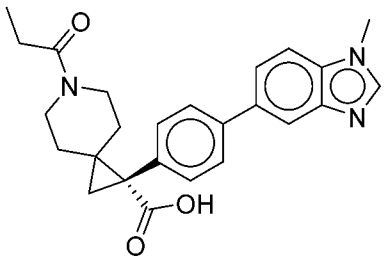
7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸



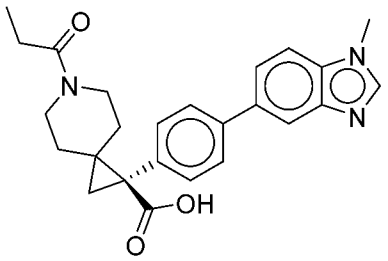
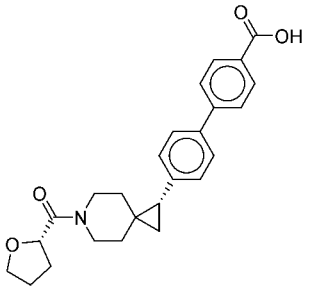
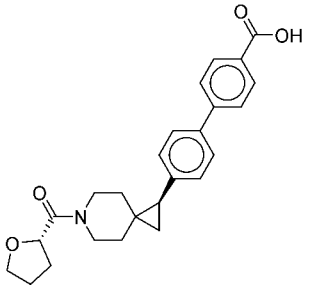
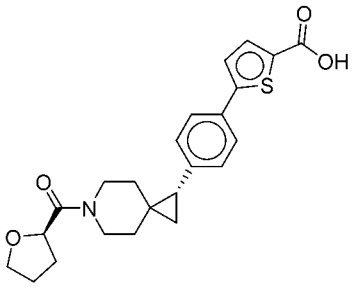
2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸

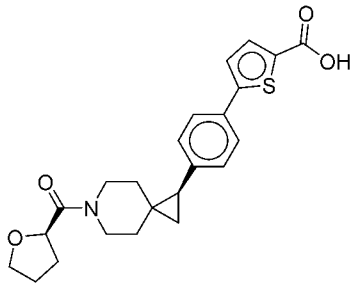
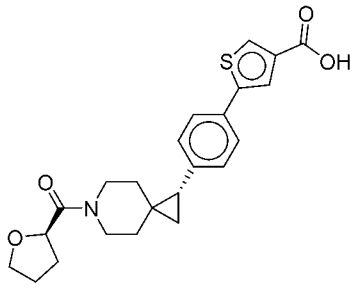
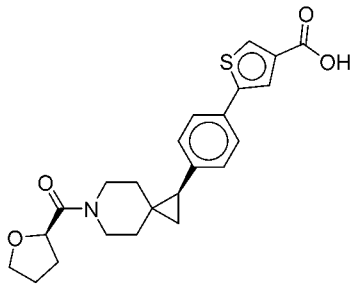
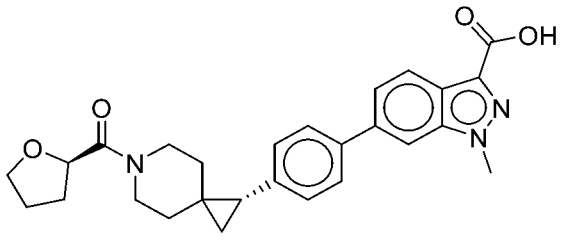
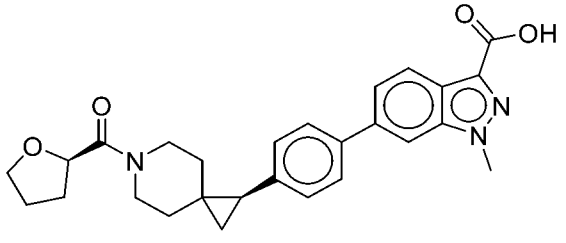


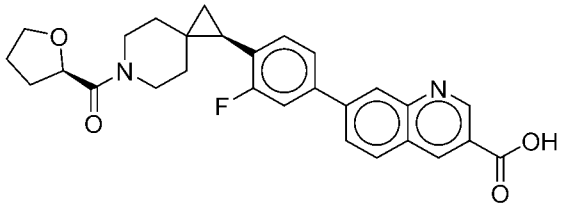
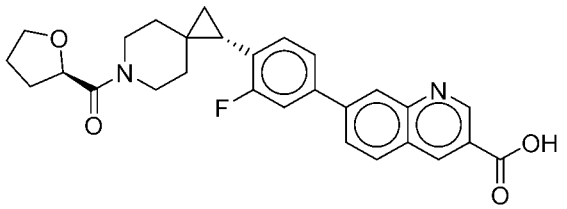
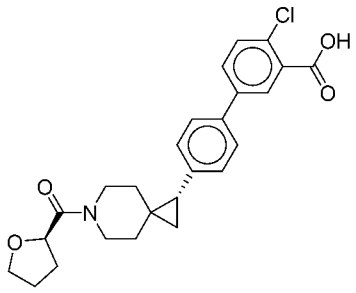
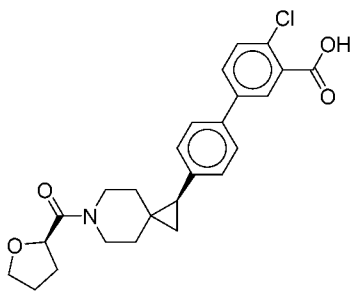
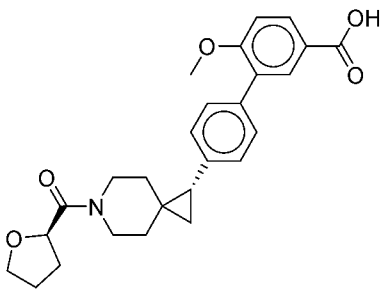
2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸

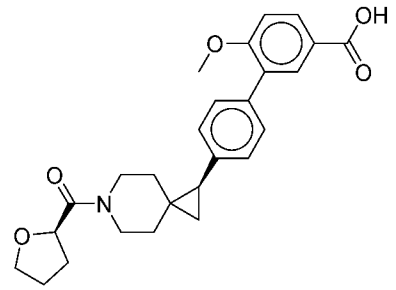
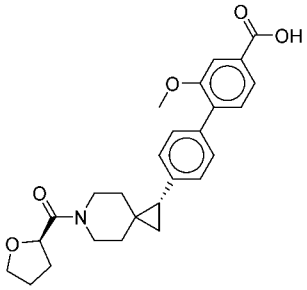
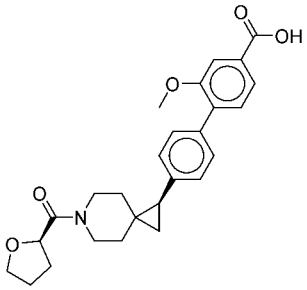
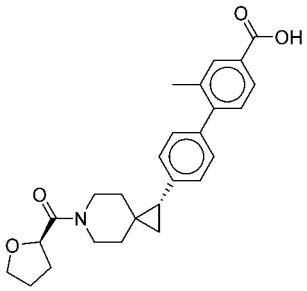


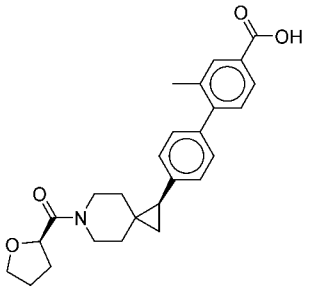
(R)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

 (S)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 4'-((R)-6-((S)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((S)-6-((S)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸

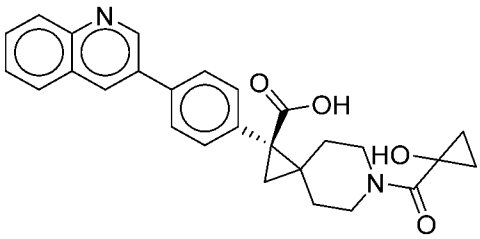
 5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸
 5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸
 5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸
 1-甲基-6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸
 1-甲基-6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸

 7-(3-氟-4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸
 7-(3-氟-4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸
 4-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

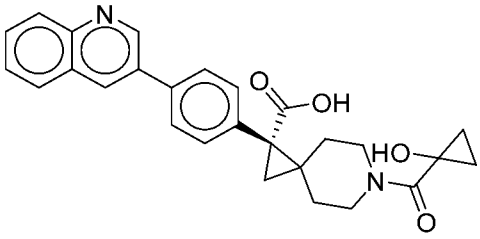
 6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 2-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 2-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



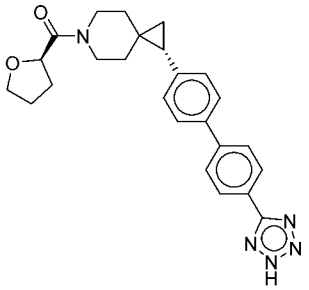
2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



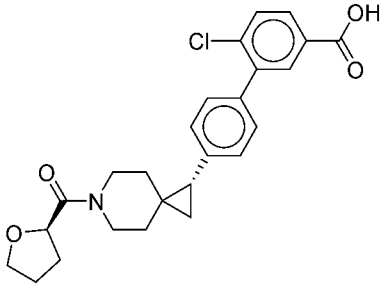
(R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



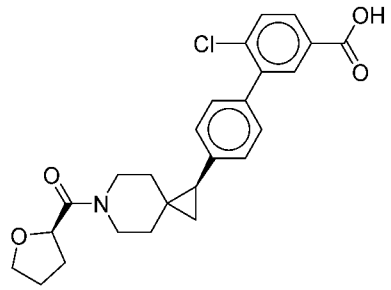
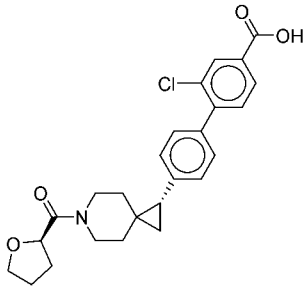
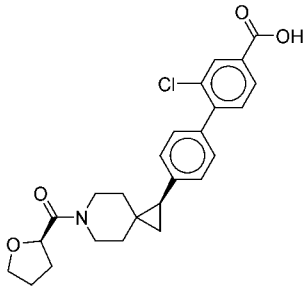
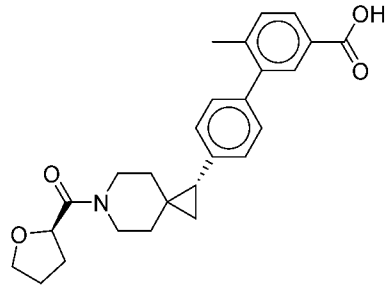
(S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

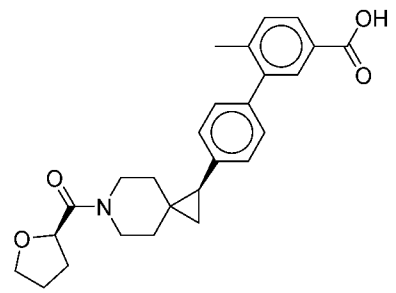
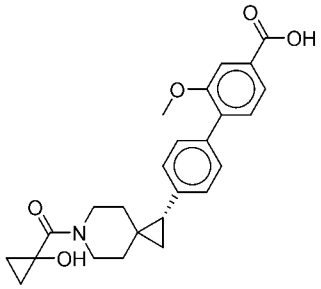
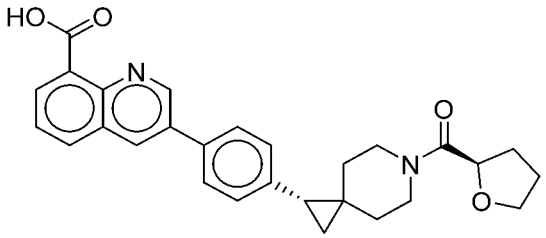
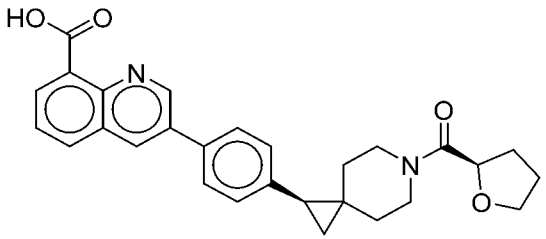
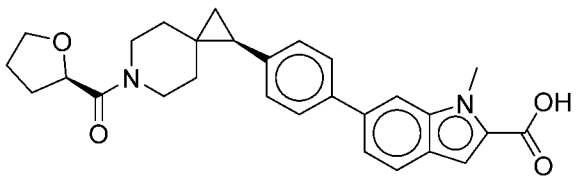


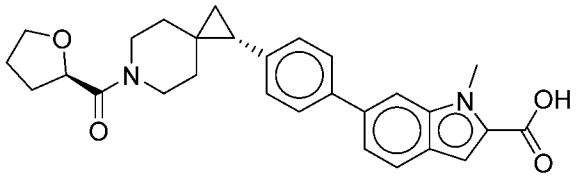
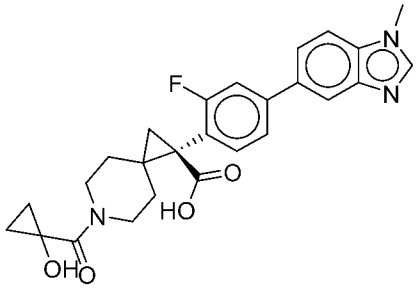
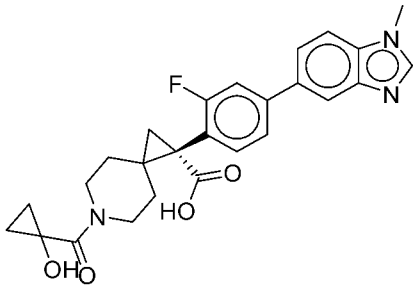
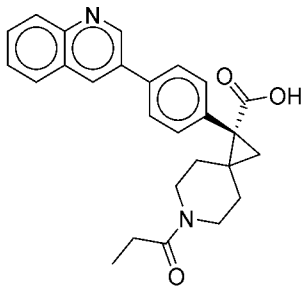
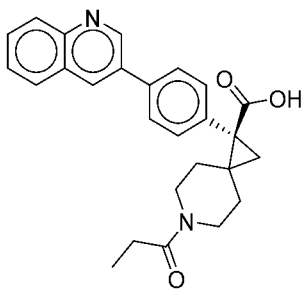
((S)-1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

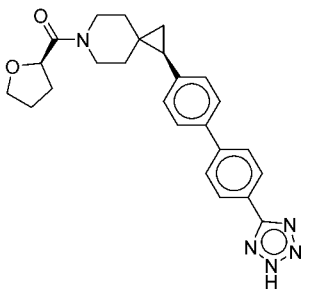


6-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

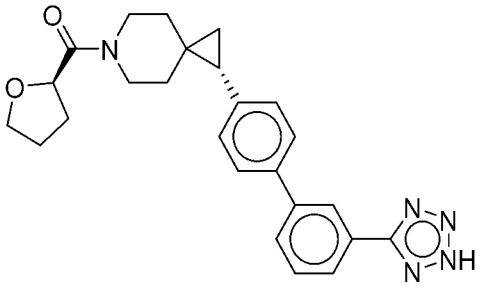
 6-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 2-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 2-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 6-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸
 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸
 1-甲基-6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-2-甲酸

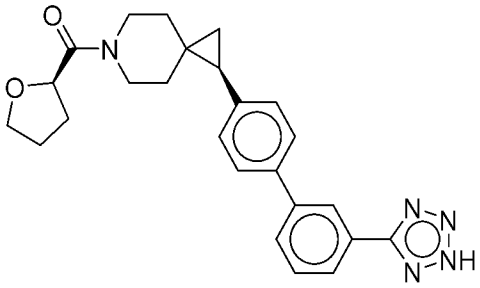
 1-甲基-6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-2-甲酸
 (R)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (R)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



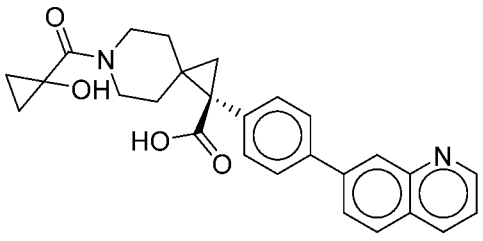
((R)-1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



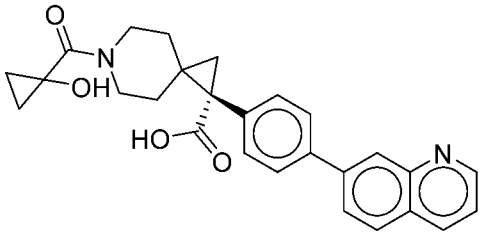
((S)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



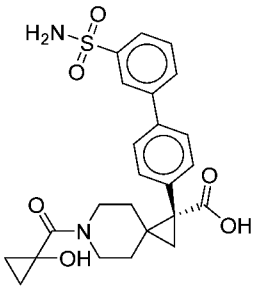
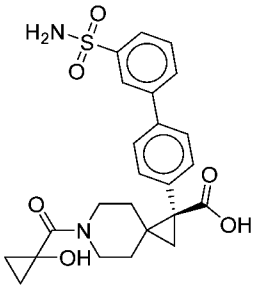
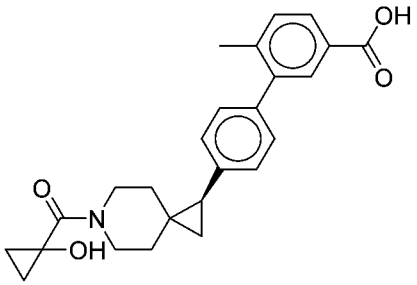
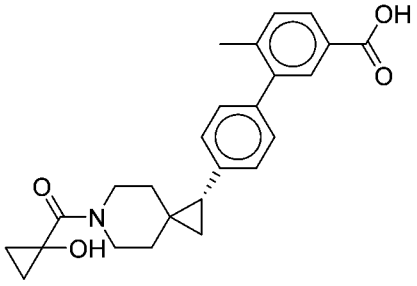
((R)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

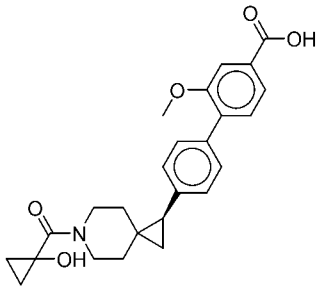
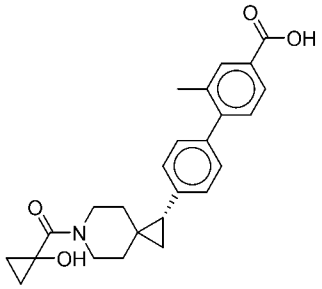
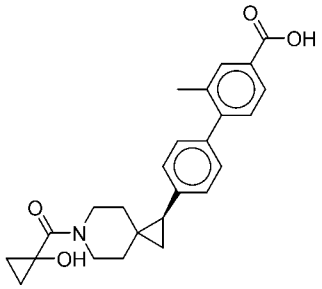
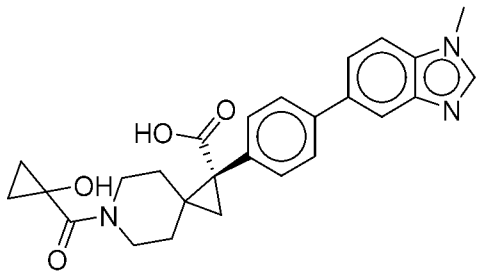


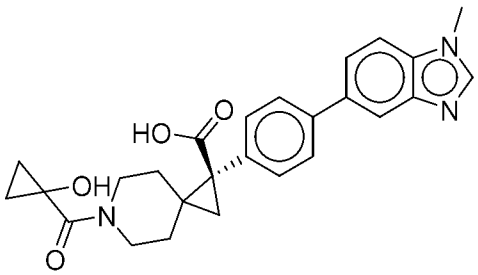
(R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



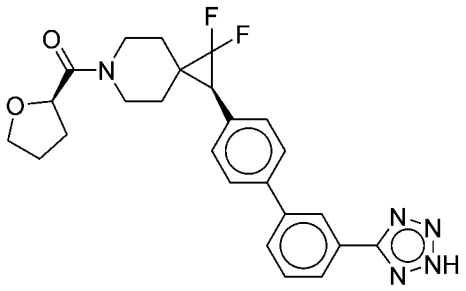
(S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

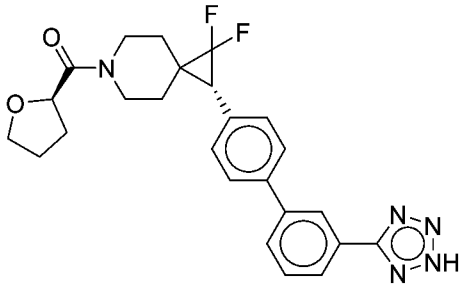
 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



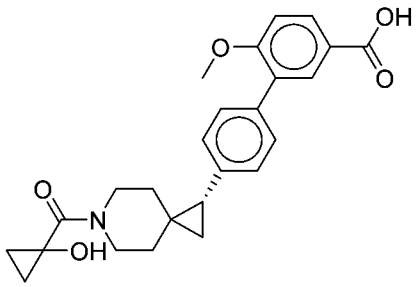
(S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



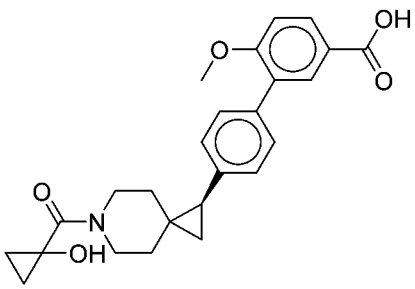
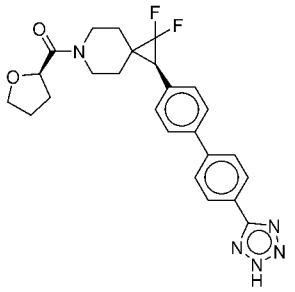
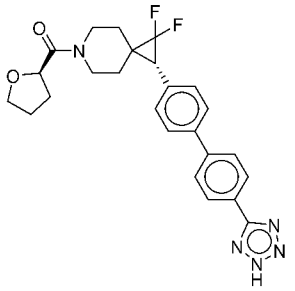
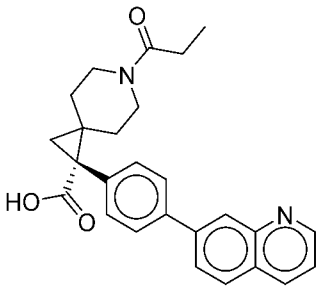
((S)-2-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮

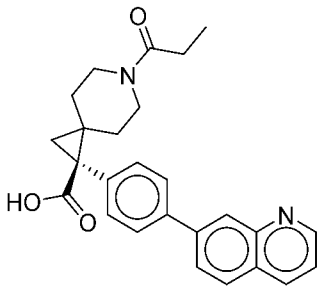
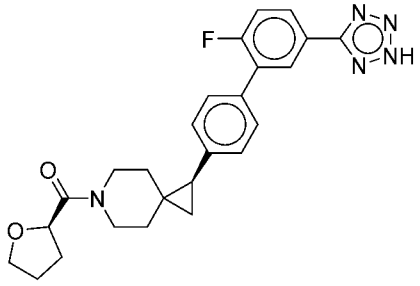
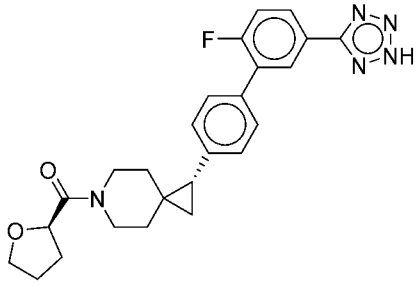
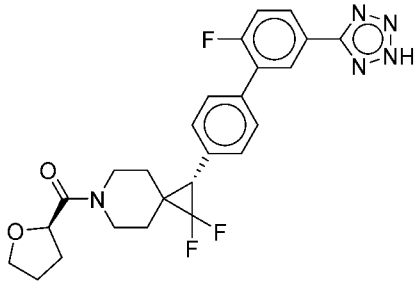


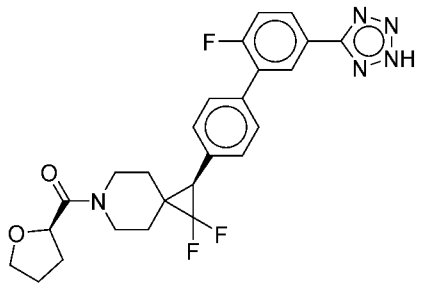
((R)-2-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



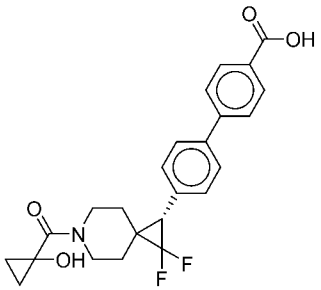
(R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 ((S)-2-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-2-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 (R)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

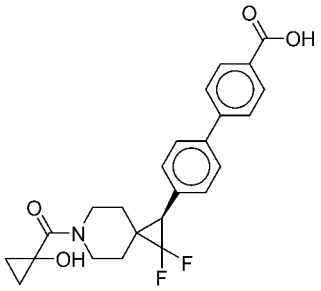
 (S)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 ((S)-1-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((R)-1-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮
 ((S)-1,1-二氟-2-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



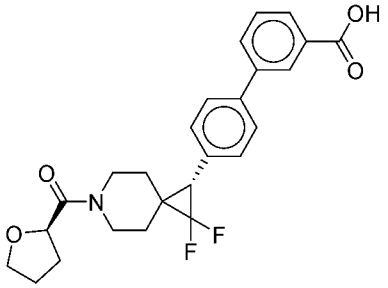
((R)-1,1-二氟-2-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



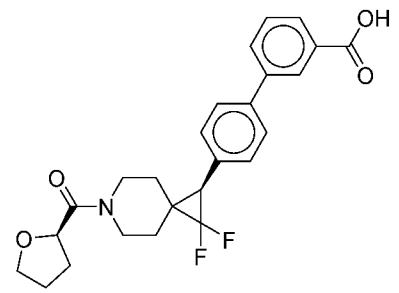
(S)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



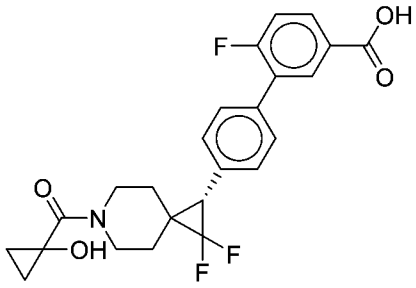
(R)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



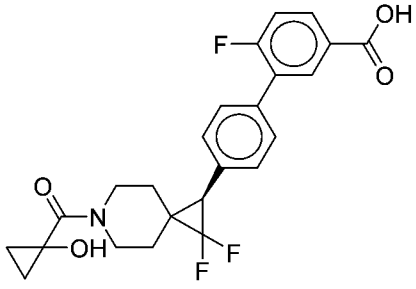
4'-((S)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



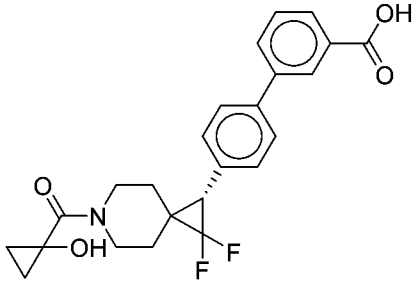
4'-((R)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



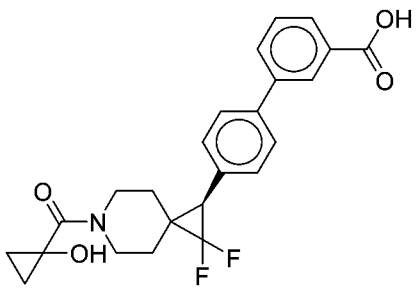
(S)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



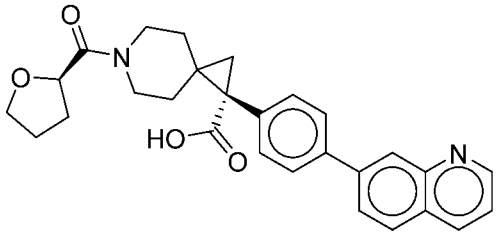
(R)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



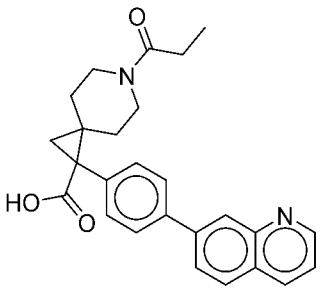
(S)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



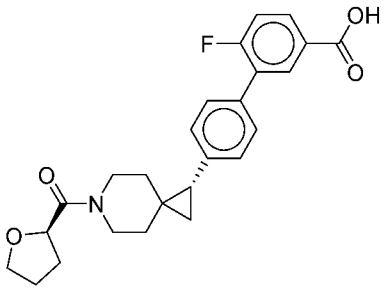
(R)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



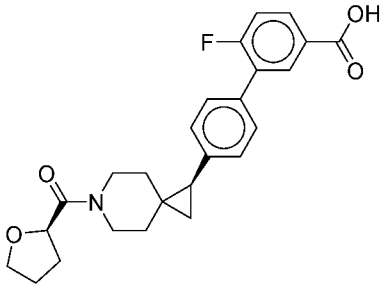
(S)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸



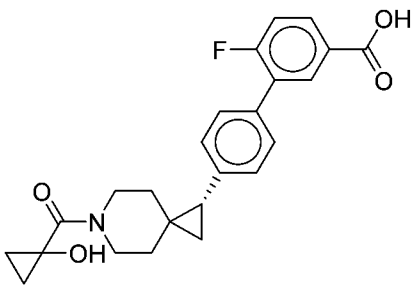
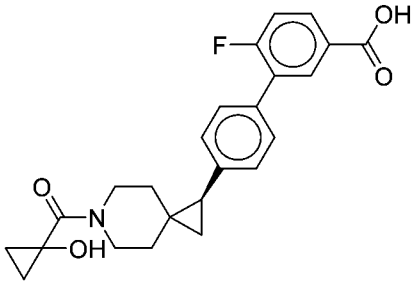
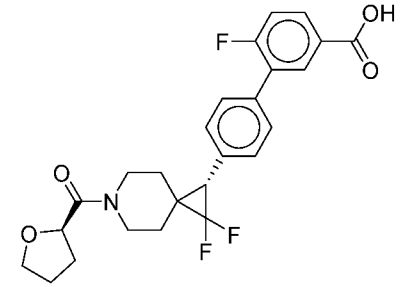
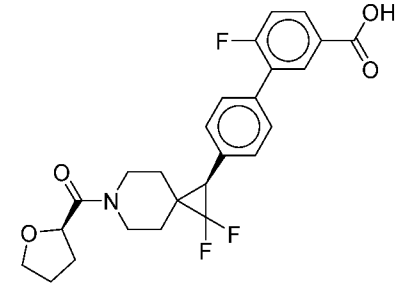
6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

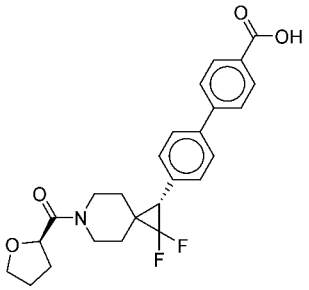
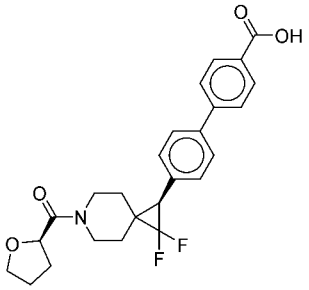
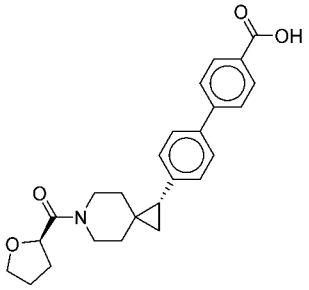
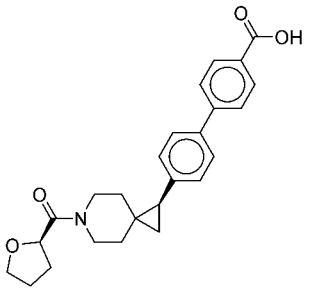


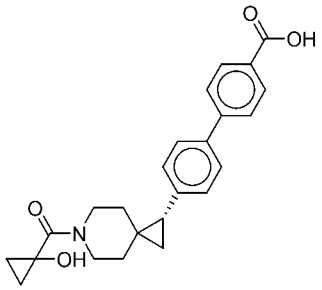
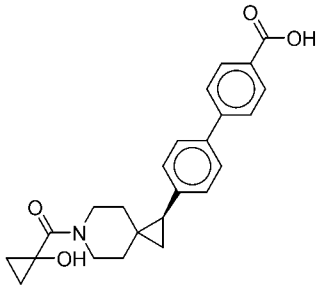
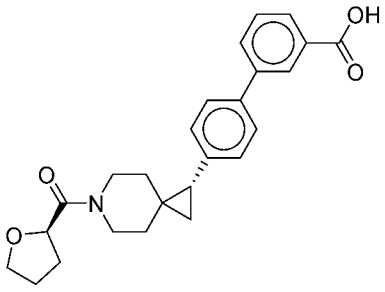
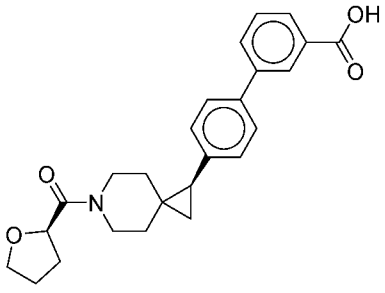
6-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

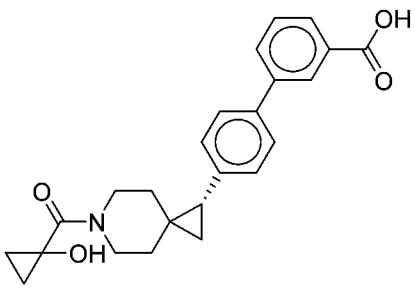
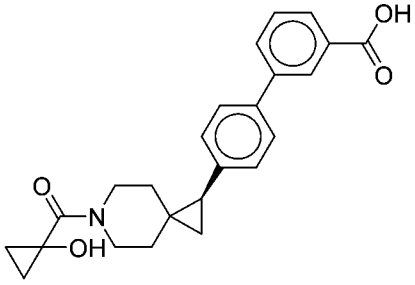
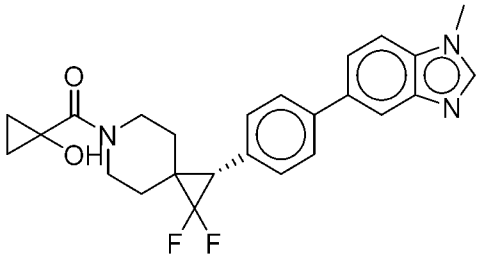
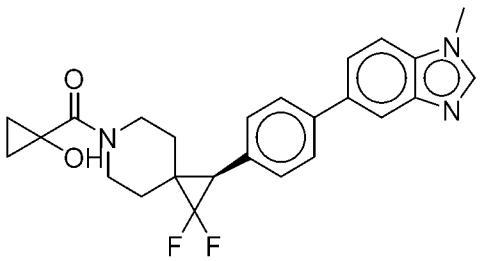
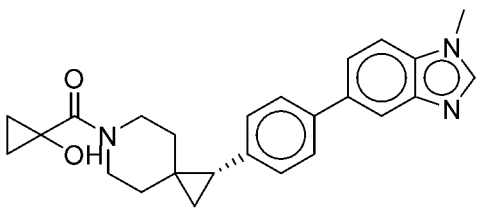


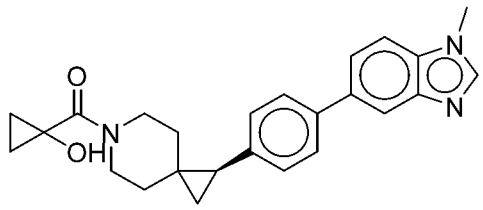
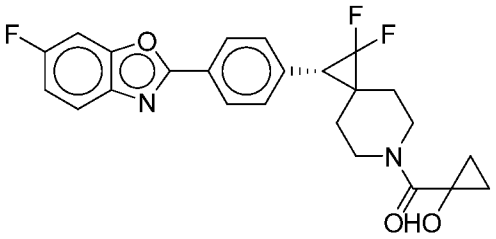
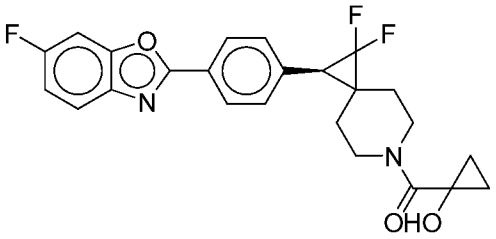
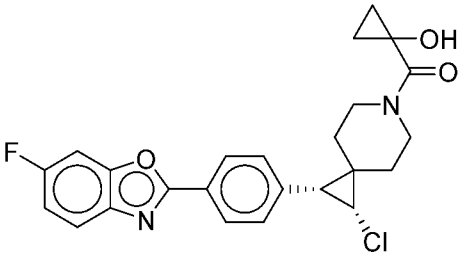
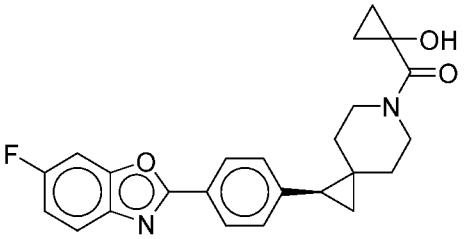
6-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

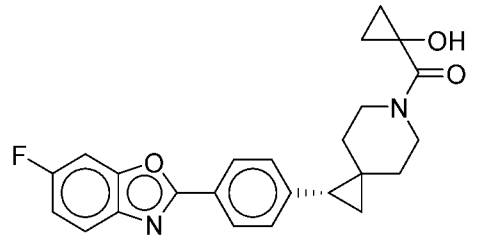
 (R)-6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4'-((S)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4'-((R)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 4'-((S)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((R)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

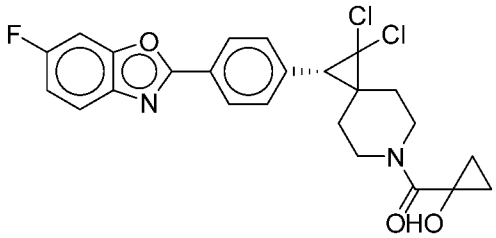
 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸
 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸
 (S)-(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 (R)-(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 (R)-(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮

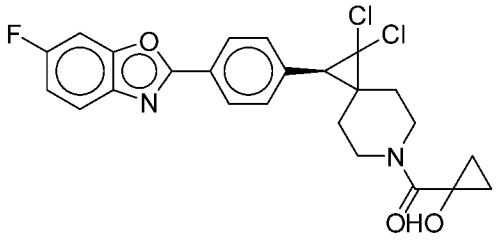
 (S)-(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮
 (S)-(1,1-二氟-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 (R)-(1,1-二氟-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 ((1R,2R)-1-氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮
 (R)-(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮



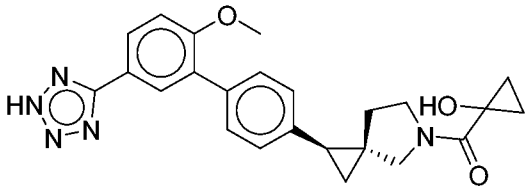
(S)-(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮



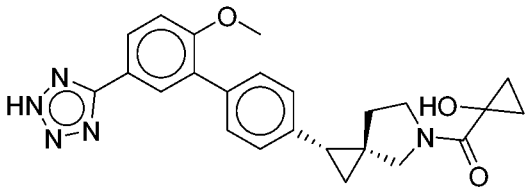
(S)-(1,1-二氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮



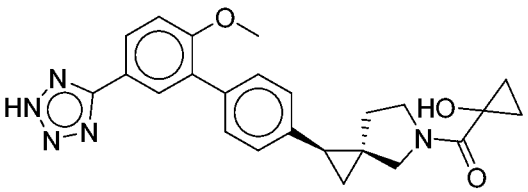
(R)-(1,1-二氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮



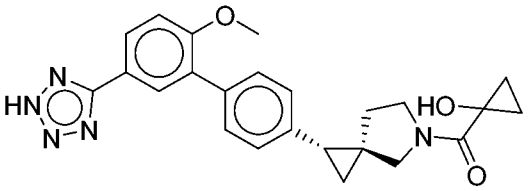
(1-羥基環丙基)((1S,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮



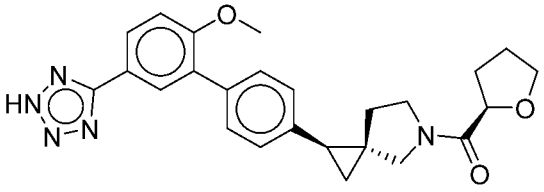
(1-羥基環丙基)((1R,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮



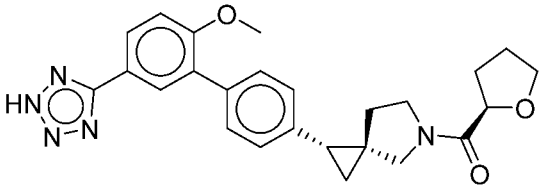
(1-羥基環丙基)((1S,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮



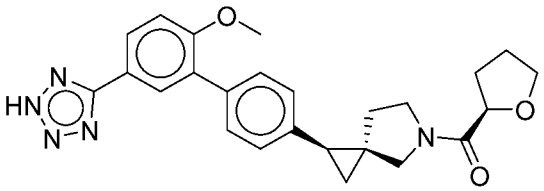
(1-羥基環丙基)((1R,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮



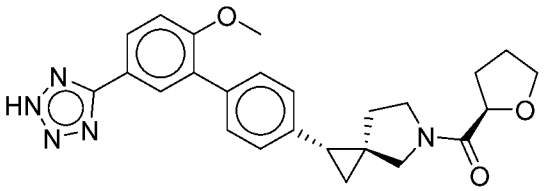
((1S,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



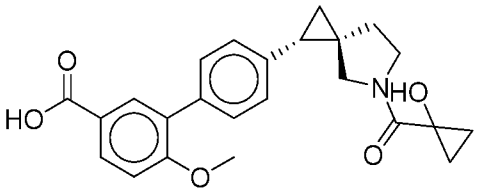
((1R,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



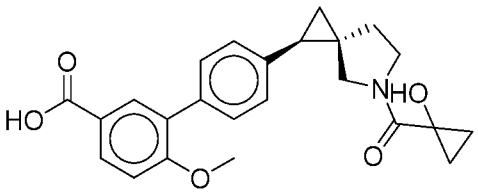
((1S,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



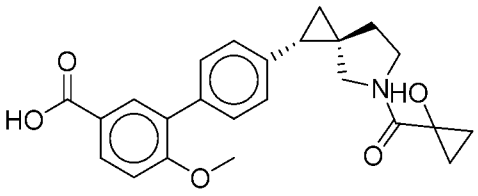
((1R,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮



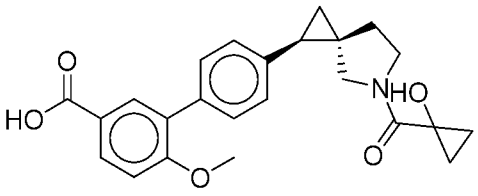
4'-((1S,3S)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



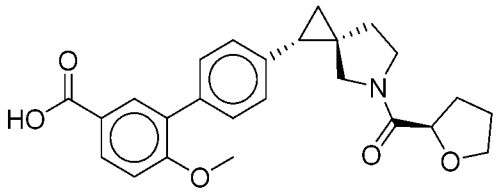
4'-((1R,3S)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



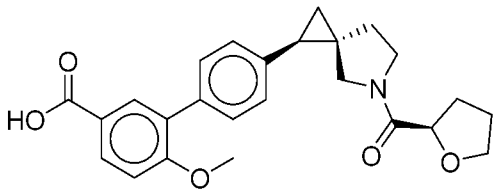
4'-((1S,3R)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



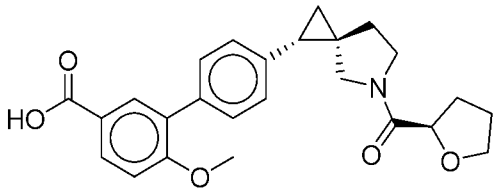
4'-((1R,3R)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



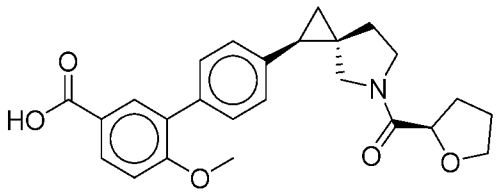
6-甲氧基-4'-((1S,3S)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



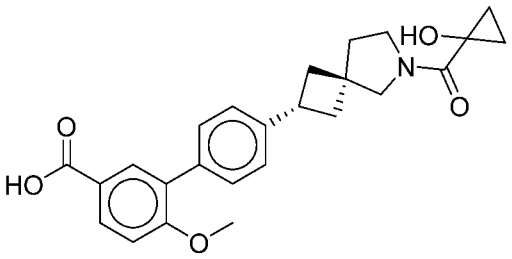
6-甲氧基-4'-((1R,3S)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



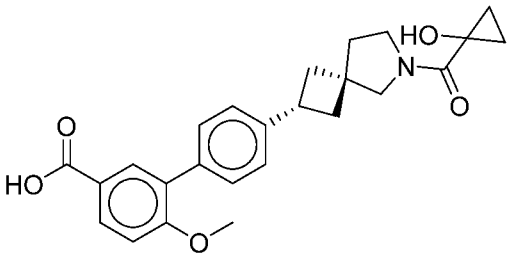
6-甲氧基-4'-((1S,3R)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



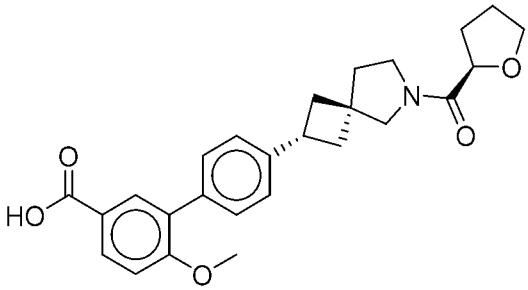
6-甲氧基-4'-((1R,3R)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



4'-((2r,4r)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



4'-((2s,4s)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸



6-甲氧基-4'-((2R,4r)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

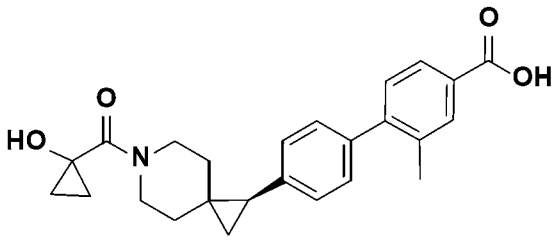
及

6-甲氧基-4'-((2S,4s)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

。

【第11項】

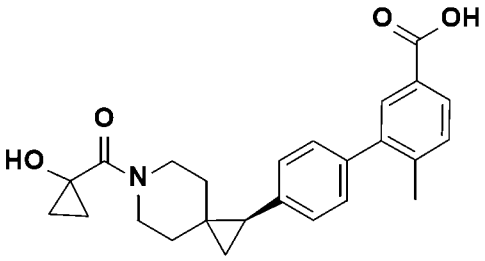
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



44 。

【第12項】

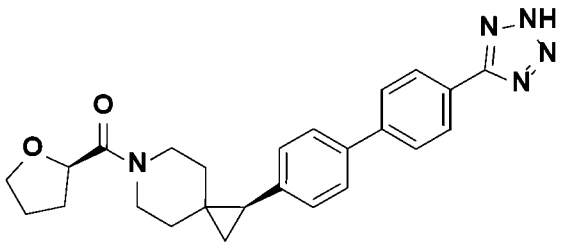
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



49 。

【第13項】

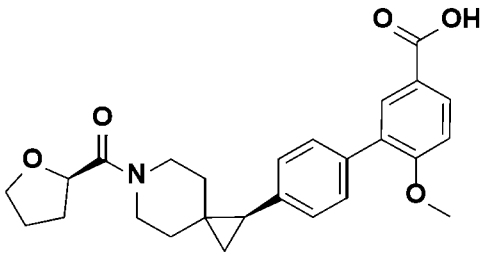
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



52 。

【第14項】

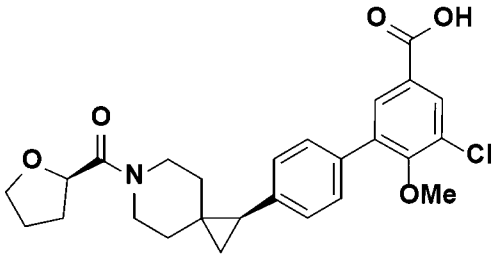
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



68 。

【第15項】

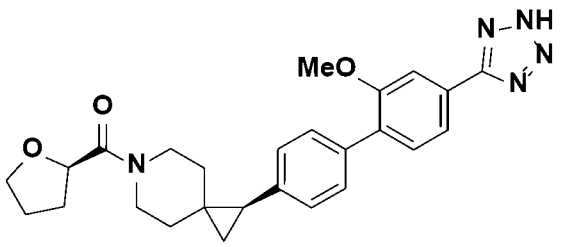
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



171 。

【第16項】

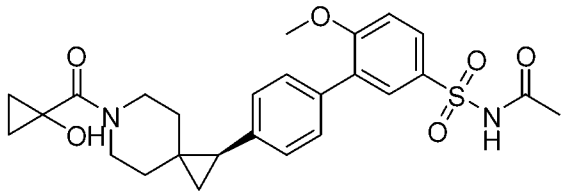
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



180 。

【第17項】

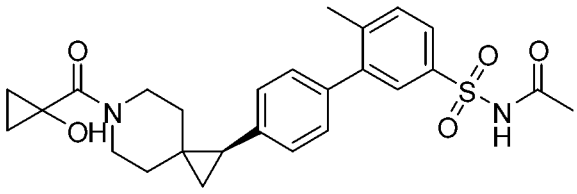
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



330 。

【第18項】

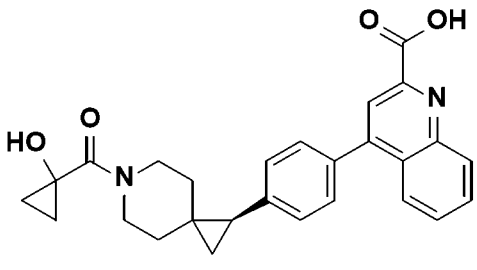
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



331 。

【第19項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：

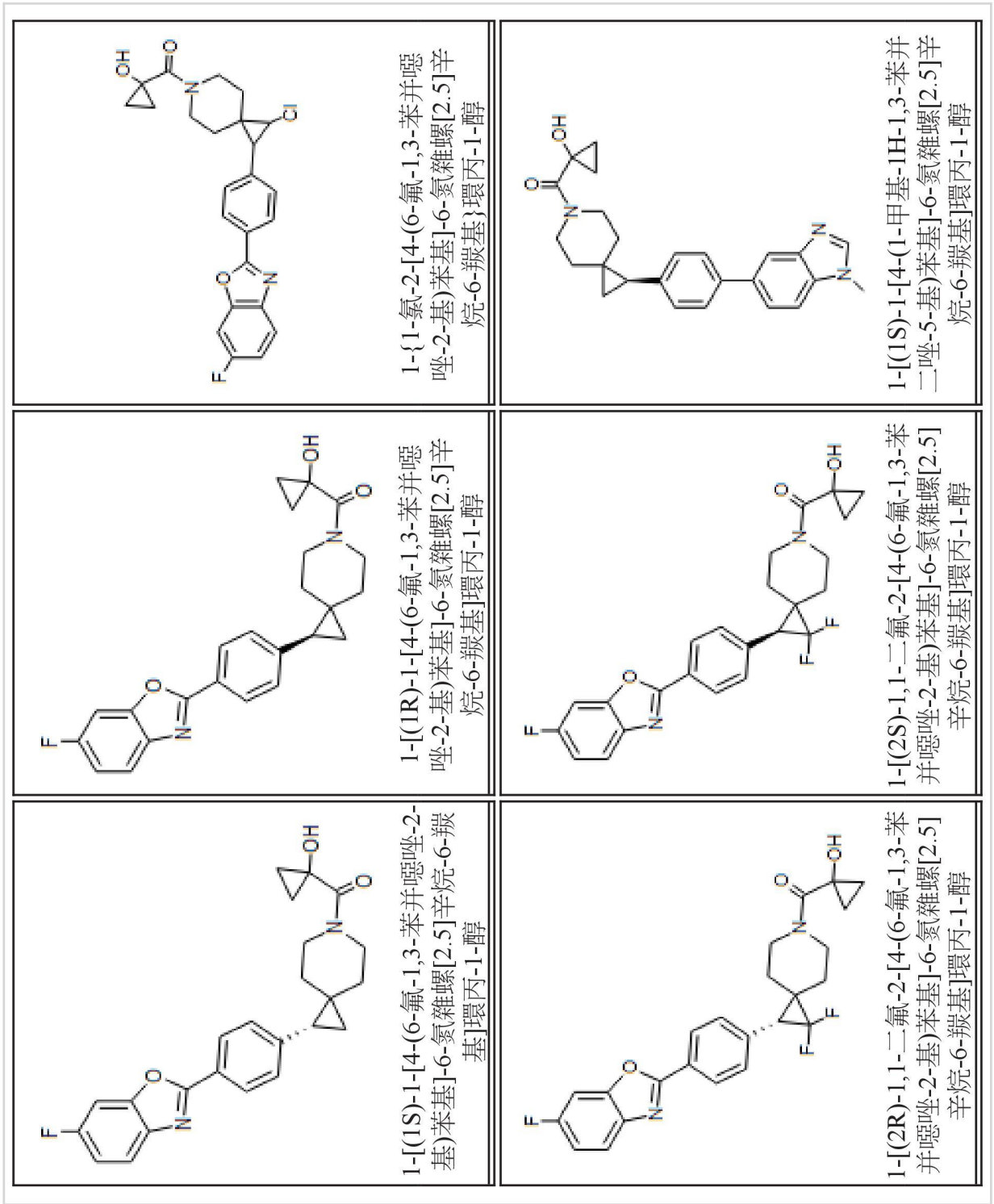


384 。

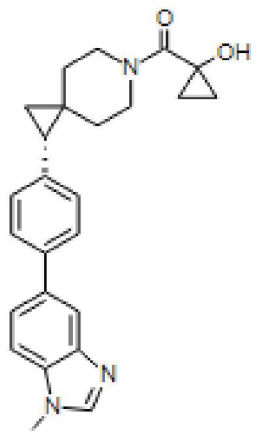
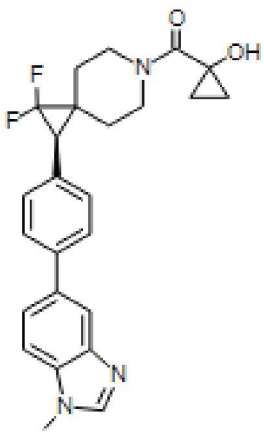
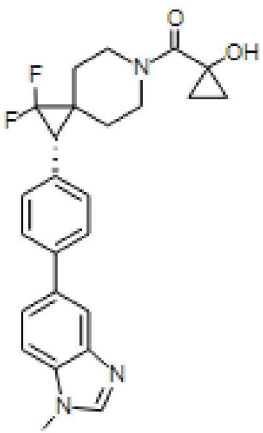
【第20項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

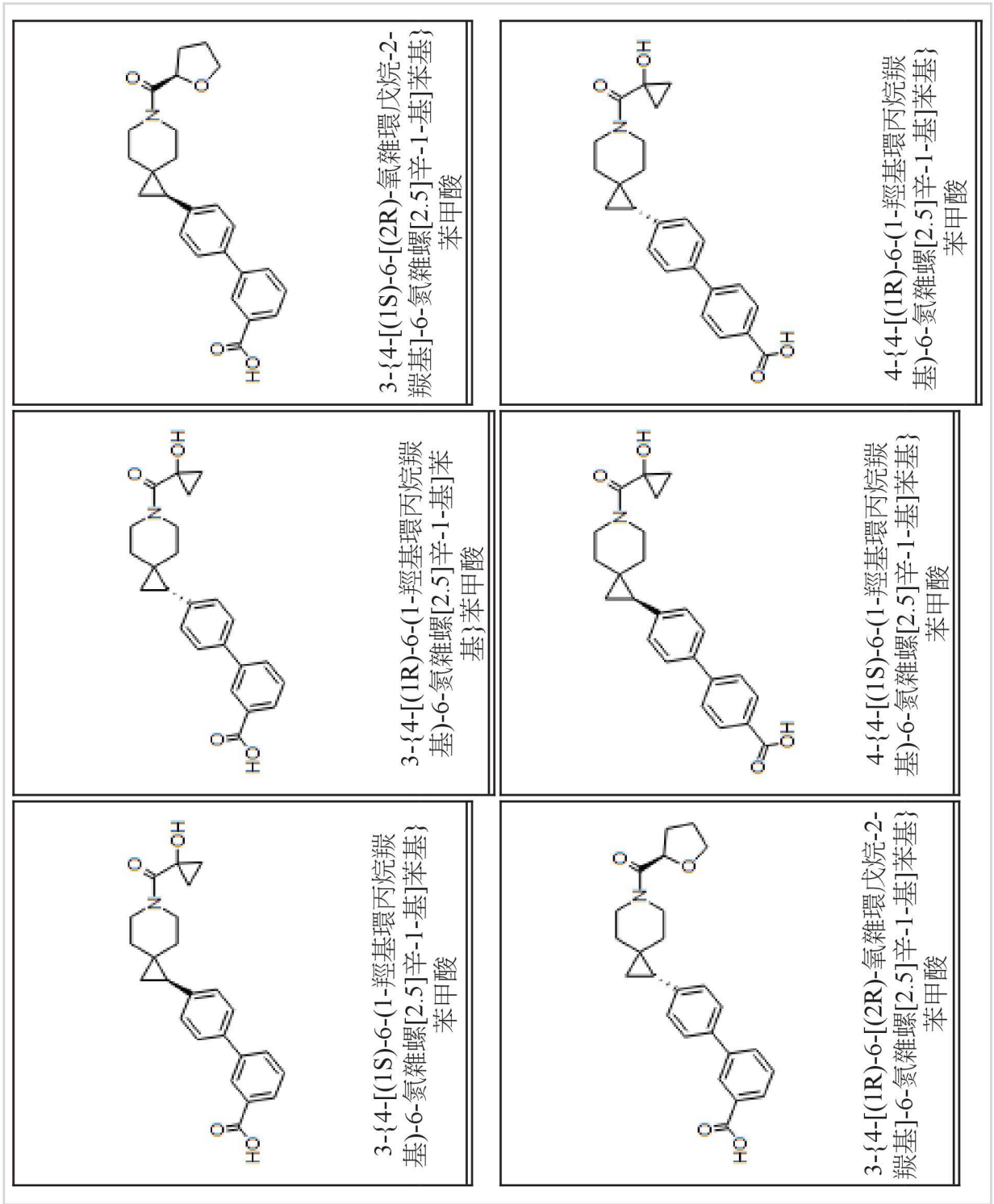
【發明圖式】


1-[(1S)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
1-[(1R)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
1-{1-氯-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基}環丙-1-醇
1-[(2R)-1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
1-[(2S)-1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇
1-[(1S)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇

【圖1】

		
1-[(1R)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	1-[(2R)-1,1-二氟-2-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	1-[(2S)-1,1-二氟-2-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇

【圖1】(續)


3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

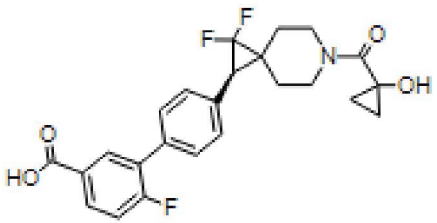
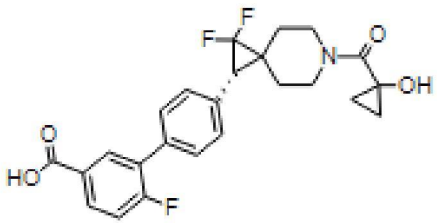
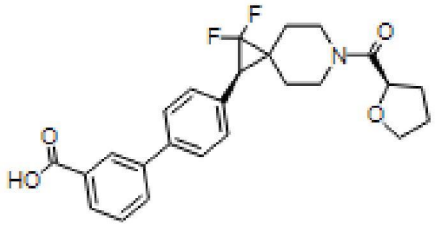
【圖1】(續)

4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	
4-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸	3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸	

【圖1】(續)

4-氟-3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氟-3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氟-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
4-氟-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

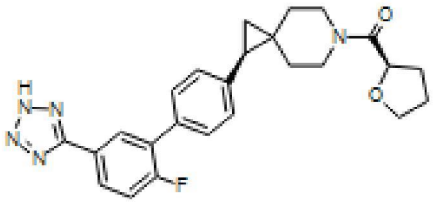
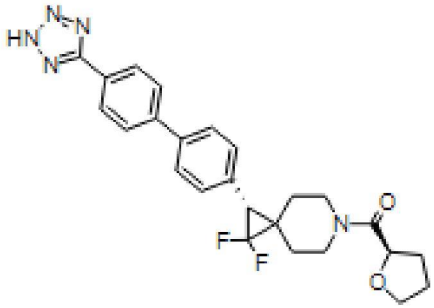
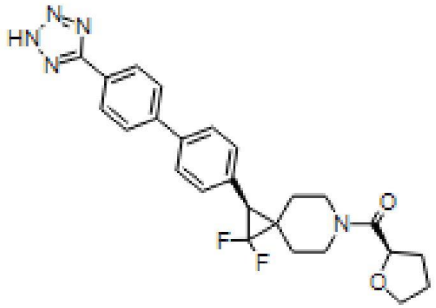
【圖1】(續)

		
3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸	3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-氟苯甲酸	3-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

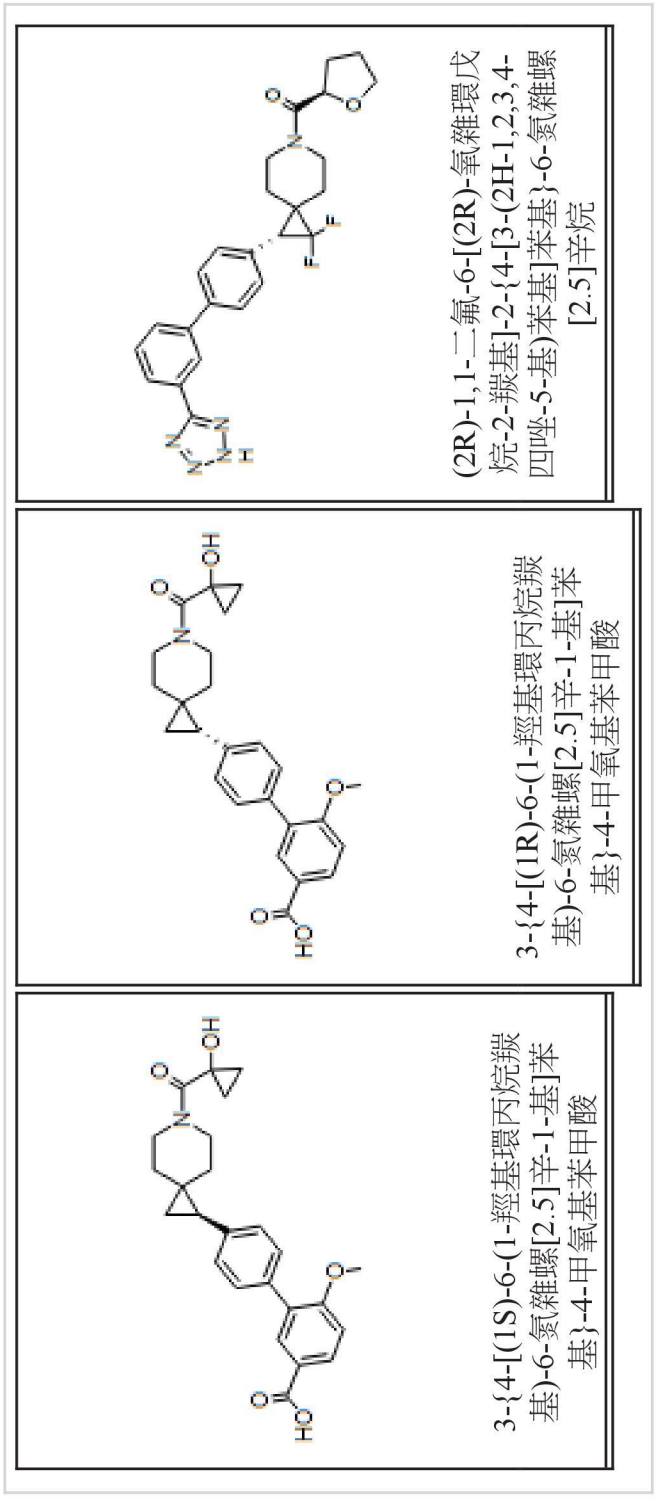
【圖1】(續)

3-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	(2S)-1,1-二氟-2-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-1-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
(2R)-1,1-二氟-2-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	4-{4-[(1S)-2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸		

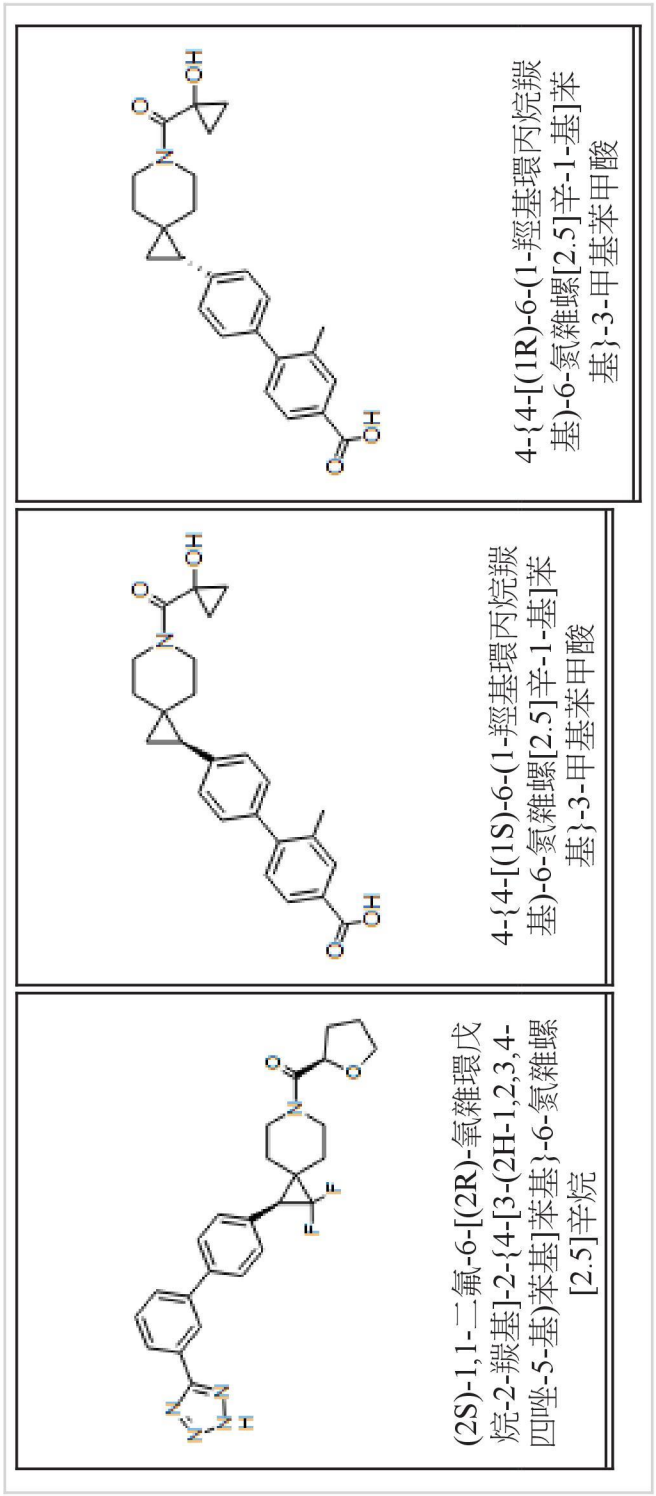
【圖1】(續)

		
(1S)-1-{4-[2-氟-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(2R)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(2S)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷

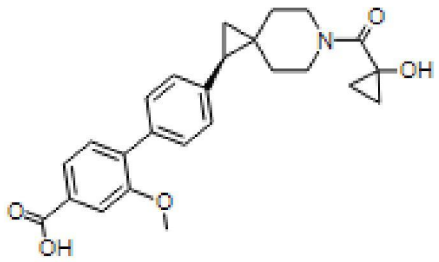
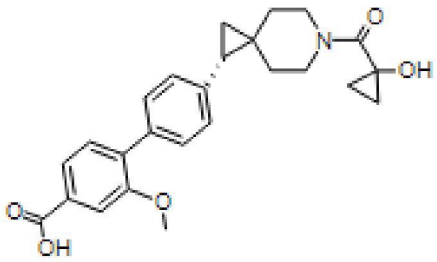
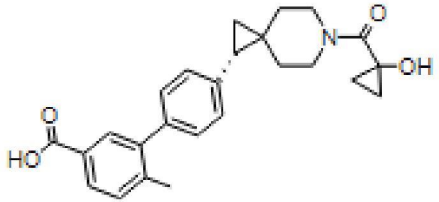
【圖1】(續)


3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
(2R)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷

【圖1】(續)


(2S)-1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸
4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸

【圖1】(續)

		
4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲氧基苯甲酸	4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲氧基苯甲酸	3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯甲酸

【圖1】(續)

3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯甲酸	(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	
(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	1-甲基-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-2-甲酸	

【圖1】(續)

【圖1】(續)

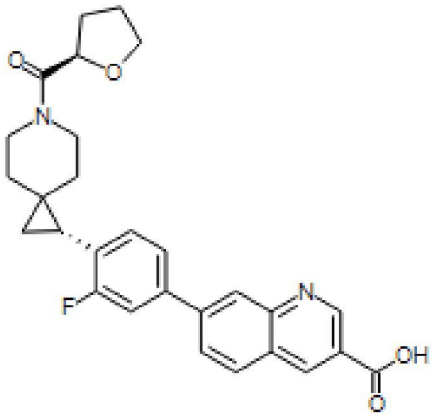
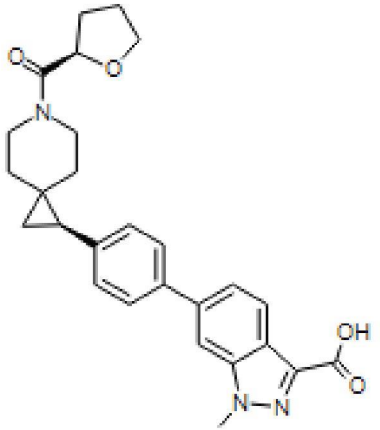
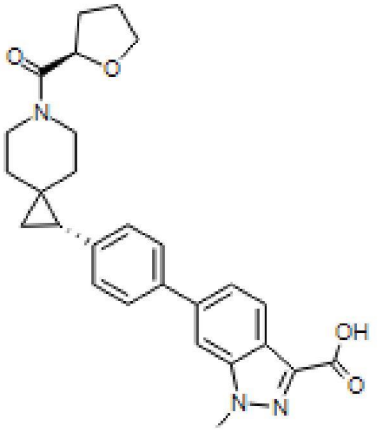
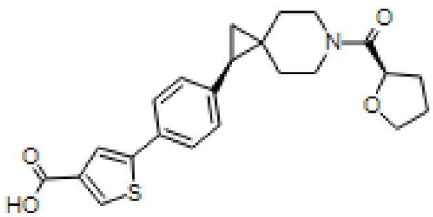
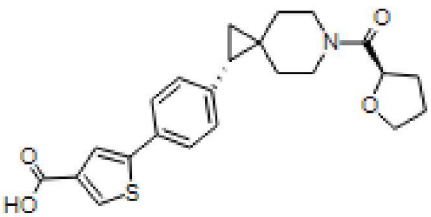
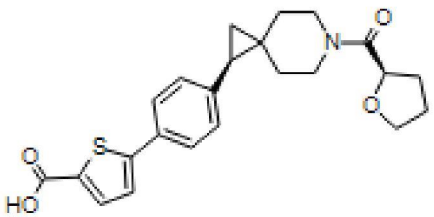
1-甲基-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-2-甲酸	3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-8-甲酸	4-甲基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-氯-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-8-甲酸		

3-氯-4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氯-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氯-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	
3-甲基-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲氧基-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	

【圖1】(續)

3-甲氧基-4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	
2-氯-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-氯-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	7-{3-氟-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	

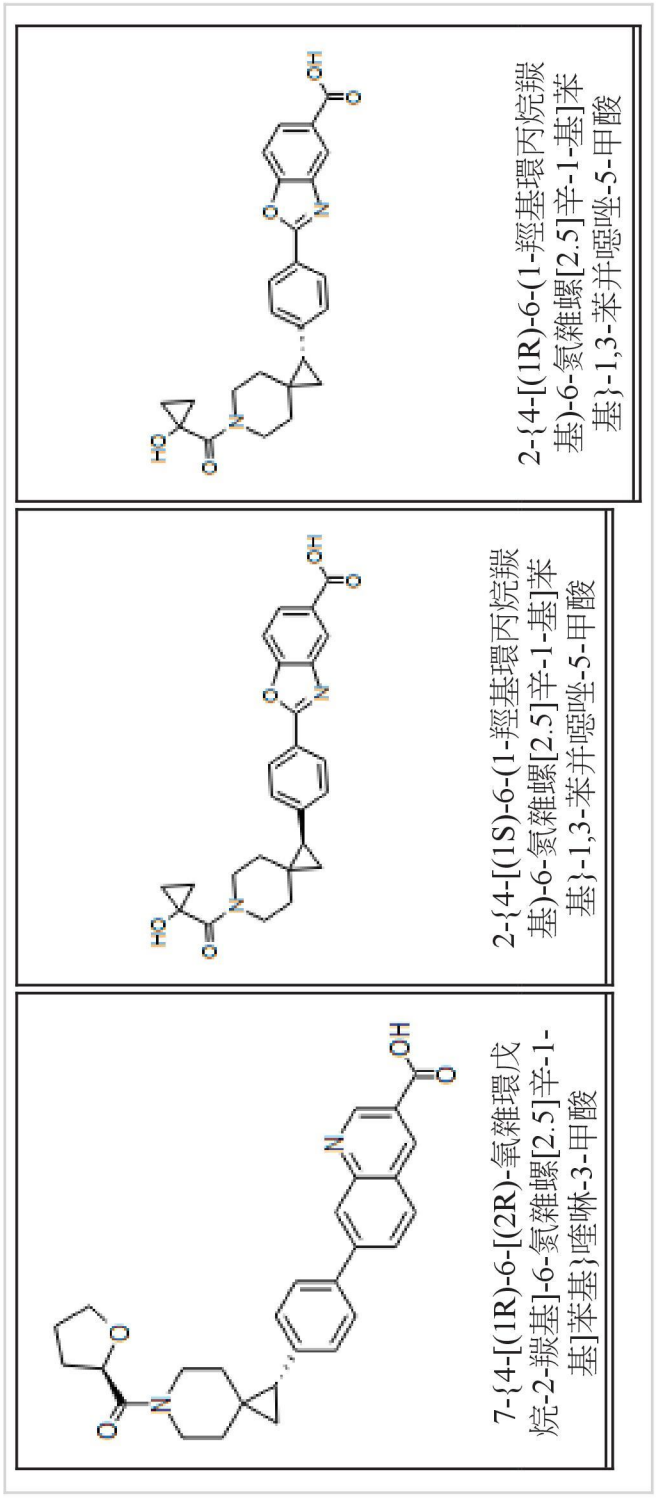
【圖1】(續)

 7-{3-氟-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	 1-甲基-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸	 1-甲基-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
 5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸	 5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸	 5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸

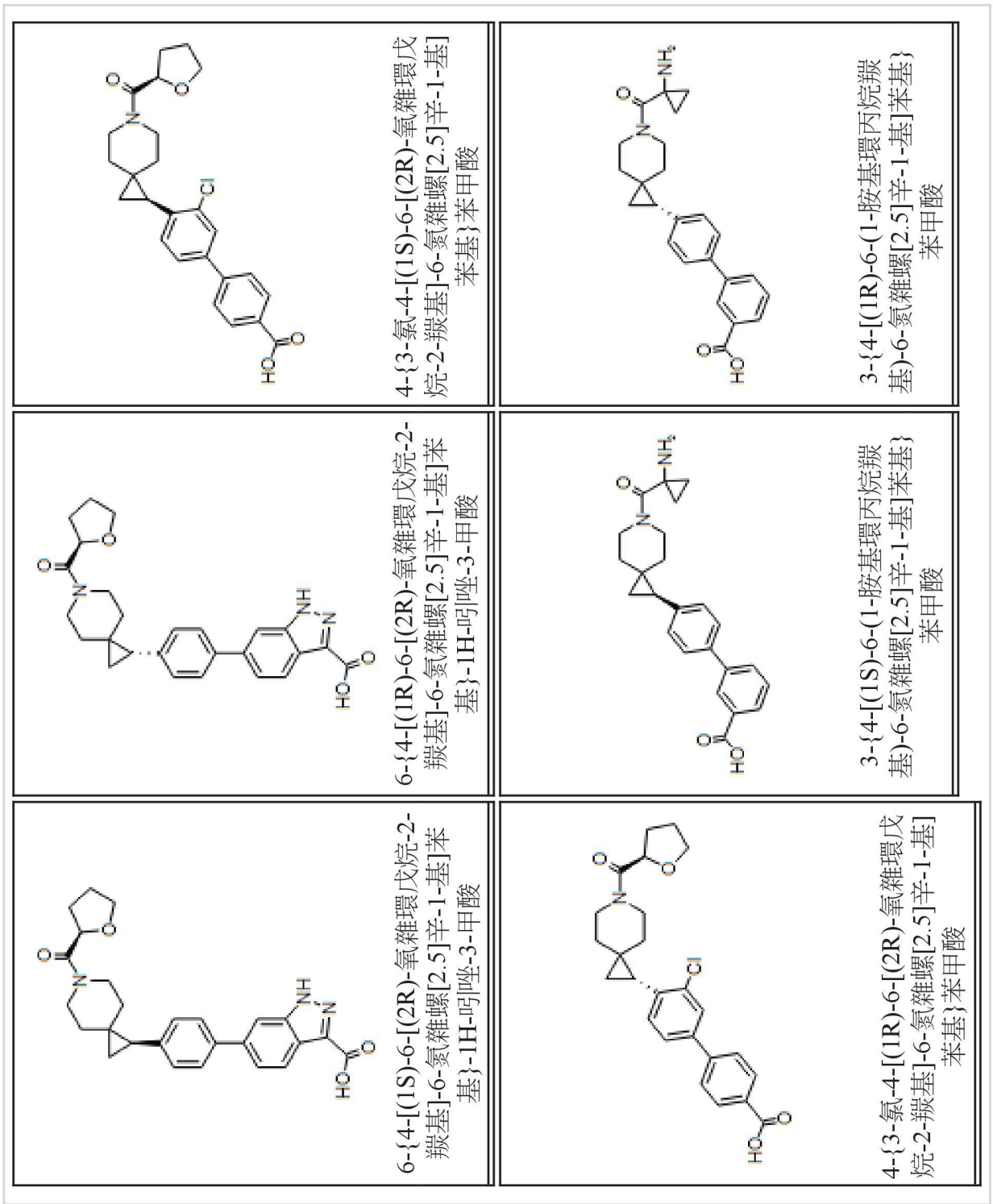
【圖1】(續)

4-{4-[(1R)-6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1S)-6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸
7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸

【圖1】(續)


7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸
2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸

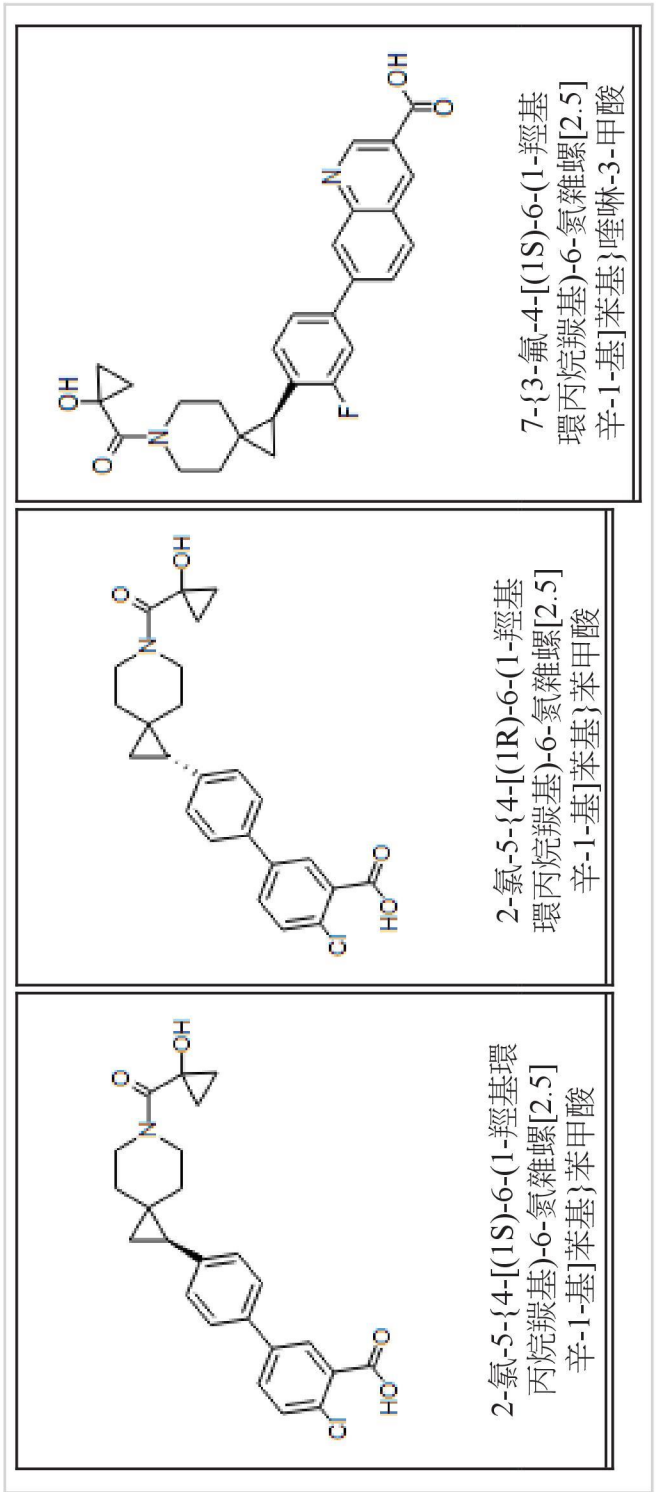
【圖1】(續)


6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
4-{3-氯-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
4-{3-氯-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-{4-[(1S)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-{4-[(1R)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

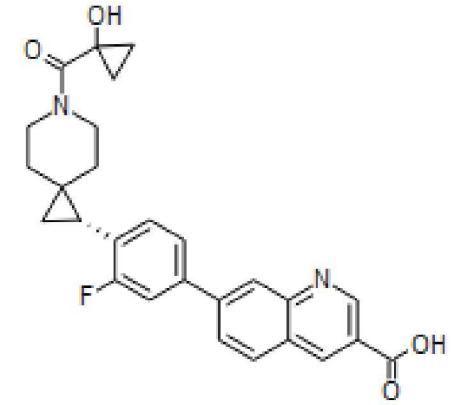
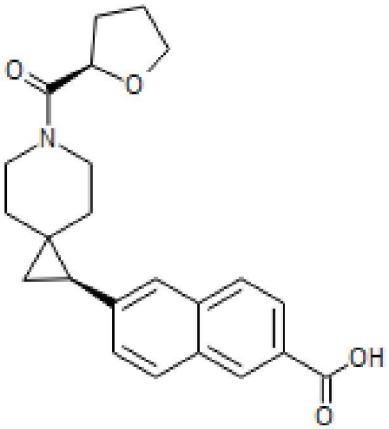
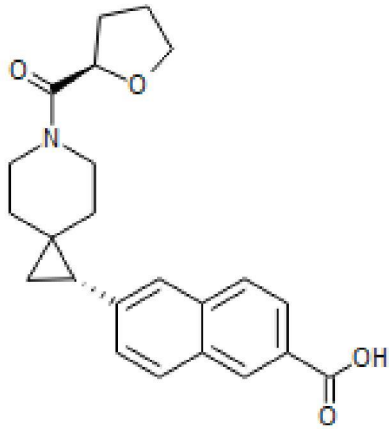
【圖1】(續)

4-{3-氯-4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{3-氯-4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{2-氯-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	
4-{2-氯-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	

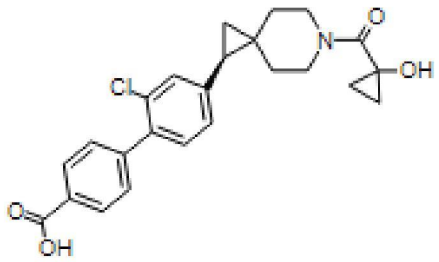
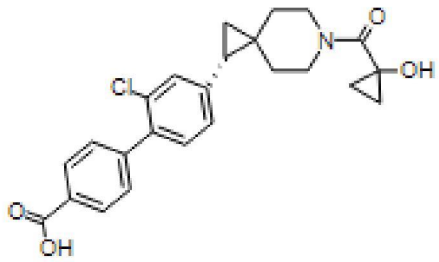
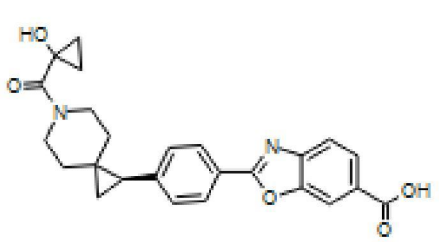
【圖1】(續)


2-氯-5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
2-氯-5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
7-{3-氟-4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸

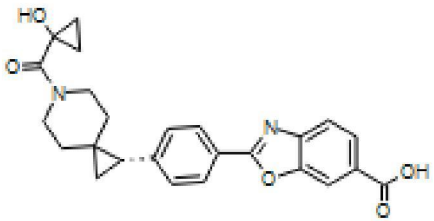
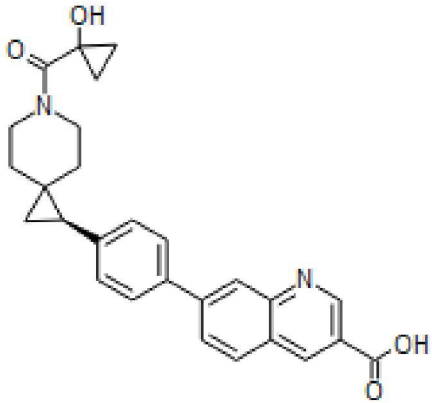
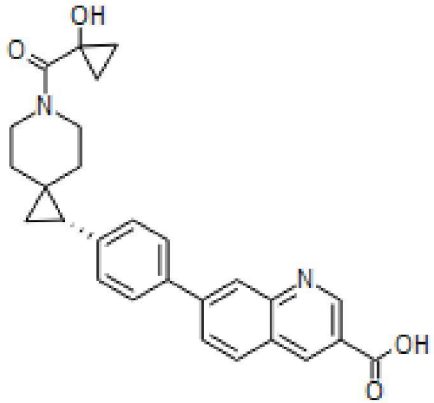
【圖1】(續)

 7-{3-氟-4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	 6-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]萘-2-甲酸	 6-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]萘-2-甲酸

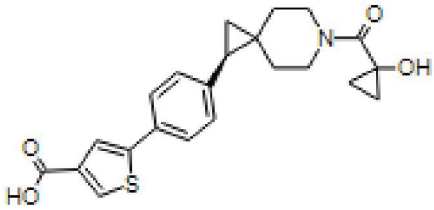
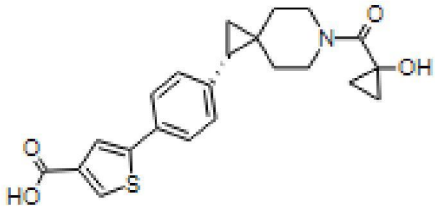
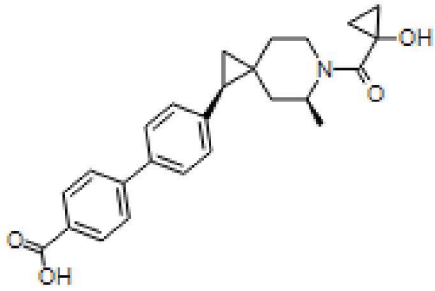
【圖1】(續)

		
4-{2-氯-4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{2-氯-4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸

【圖1】(續)

		
2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	7-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸	7-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-3-甲酸

【圖1】(續)

		
5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸	5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-3-甲酸	4-{4-[(1S,5S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

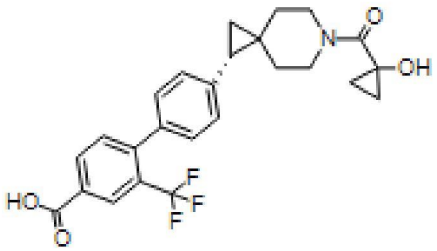
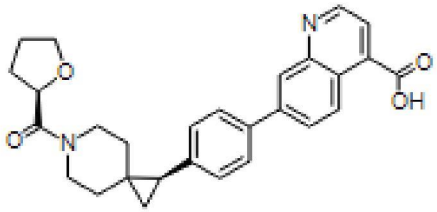
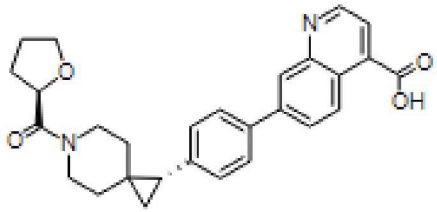
【圖1】(續)

4-{4-[(1R,5S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1S,5S)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R,5S)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	
4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸	4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-7-甲酸	

【圖1】(續)

3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-7-甲酸	4-{4-[(1S,5R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R,5R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸
4-{4-[(1S,5R)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R,5R)-5-甲基-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸		

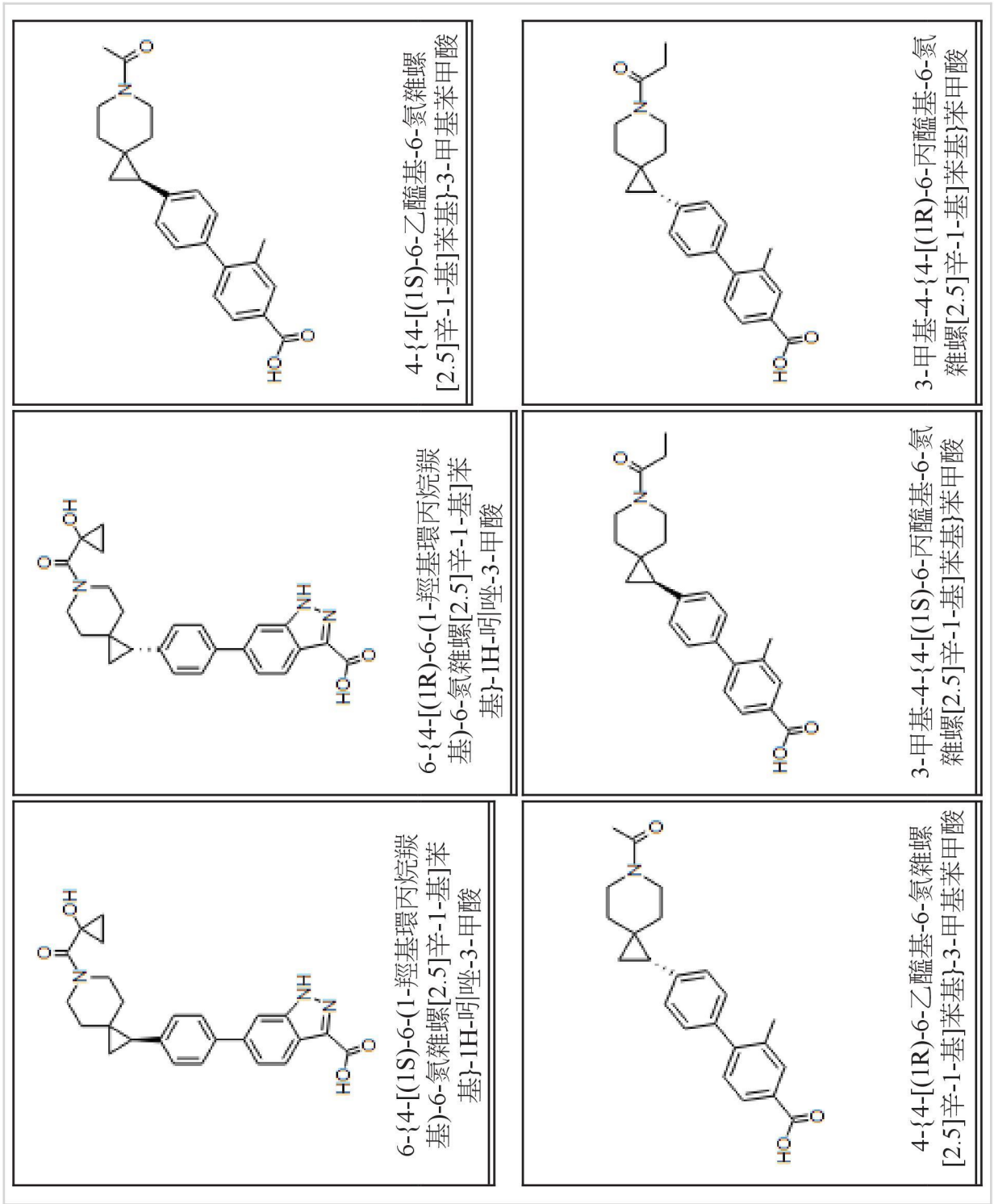
【圖1】(續)

		
4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酸	7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-4-甲酸	7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-4-甲酸

【圖1】(續)

3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸	3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸	4-{3-氟-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸	
4-{3-氟-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1,3-噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	

【圖1】(續)


6-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
6-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲唑-3-甲酸
4-{4-[(1S)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸
4-{4-[(1R)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸
3-甲基-4-{4-[(1S)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-甲基-4-{4-[(1R)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

【圖1】(續)

3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	
3-{4-[(1R)-6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	

【圖1】(續)

3-{4-[(1S)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	3-{4-[(1R)-6-環丙烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	2-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
2-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-甲基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸		

【圖1】(續)

5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-3-甲酸	5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-3-甲酸	3-{4-[(1S)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	3-{4-[(1R)-6-環丁烷羰基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-1-甲酸	6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-1-甲酸		

【圖1】(續)

3-甲基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-氟-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-氟-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸		

【圖1】(續)

2-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-氟-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-氯-4-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
2-氟-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-氯-4-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸		

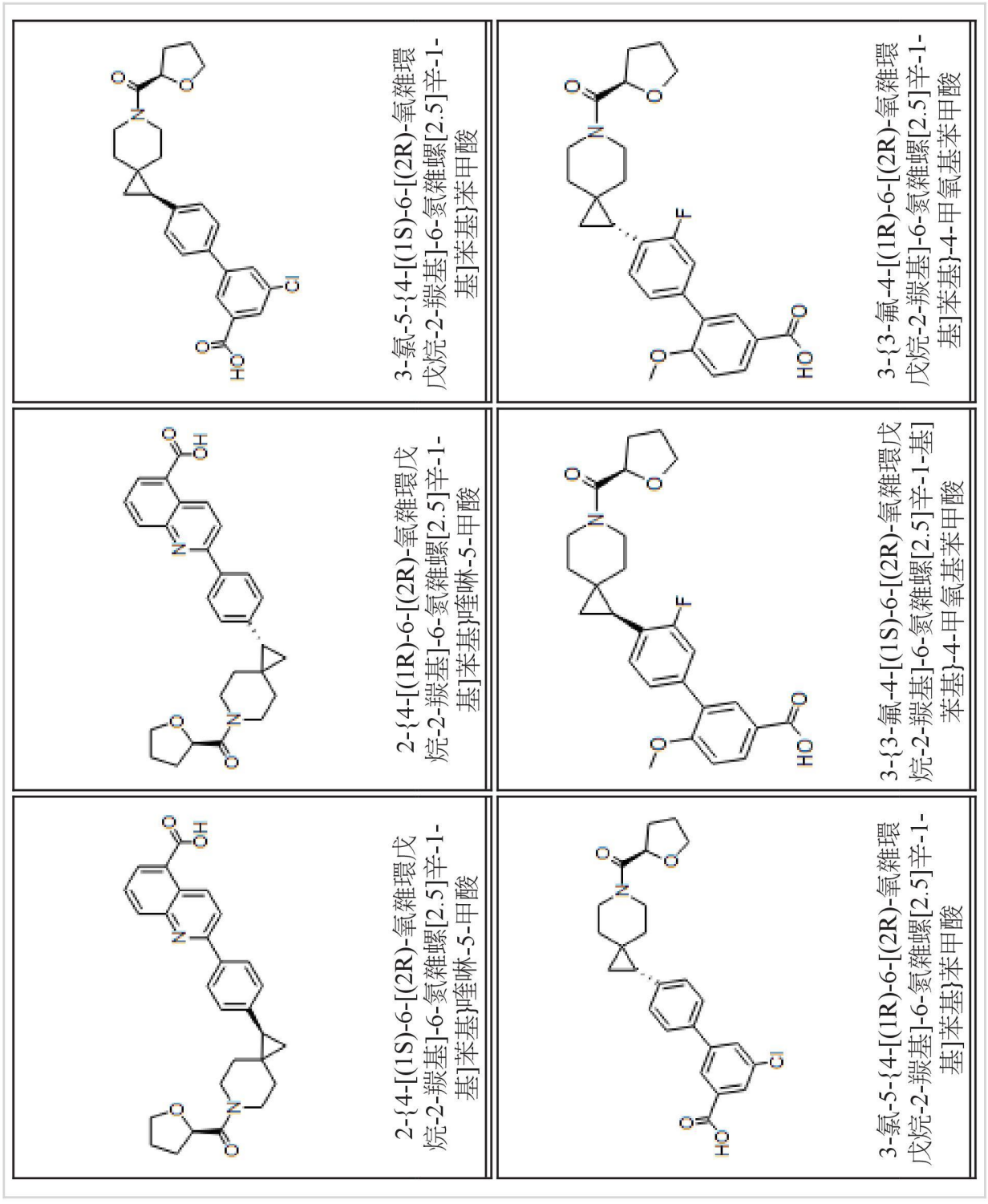
【圖1】(續)

3-氟-4-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-氟-4-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲氧基)苯甲酸	3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲氧基)苯甲酸
3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲氧基)苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-(三氟甲氧基)苯甲酸	3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

【圖1】(續)

6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸	6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸	(1S)-6-環丙烷羰基-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-6-環丙烷羰基-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷
(1R)-1-{4-[2-甲氧基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-1-{4-[2-甲氧基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷		

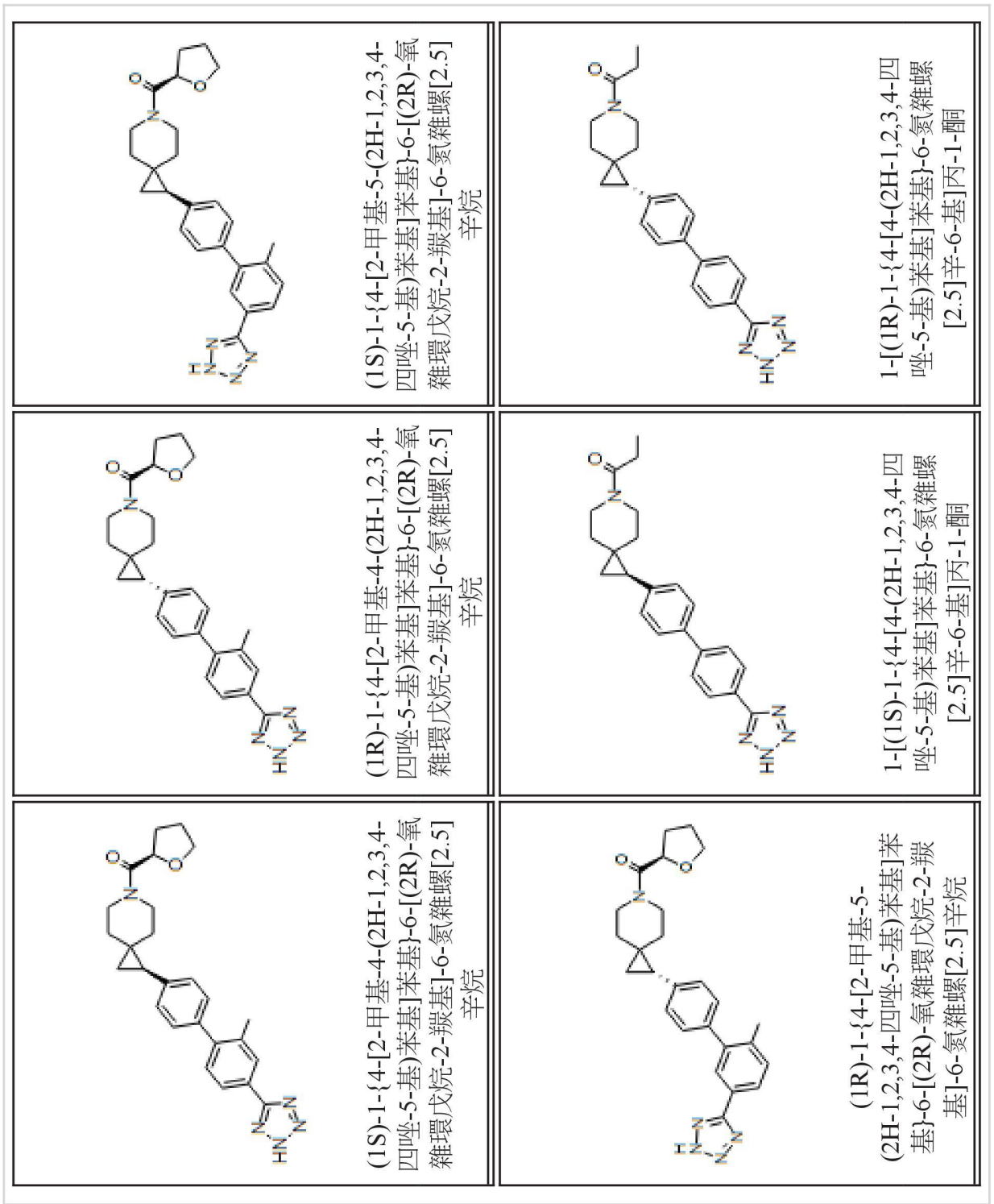
【圖1】(續)


2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-5-甲酸
2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-5-甲酸
3-氯-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-氯-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
3-{3-氟-4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸
3-{3-氟-4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸

【圖1】(續)

4-(二氟甲基)-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-(二氟甲基)-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸	
4-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}吡啶-2-甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	

【圖1】(續)



(1S)-1-{4-[2-甲基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-1-{4-[2-甲基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-1-{4-[2-甲基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	
(1R)-1-{4-[2-甲基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	1-[(1S)-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	1-[(1R)-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	

【圖1】(續)

1-[(1S)-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	1-[(1R)-1-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	(1S)-1-{4-[2-氯-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
(1R)-1-{4-[2-氯-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1S)-1-{4-[2-氯-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-1-{4-[2-氯-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷

【圖1】(續)

4-{4-[(1S)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-{4-[(1R)-6-(1-胺基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-8-甲酸	
3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-8-甲酸	1-甲基-2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-6-甲酸	1-甲基-2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1H-吲哚-6-甲酸	

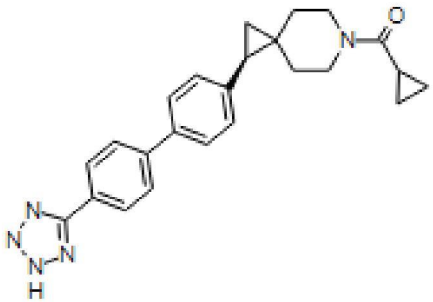
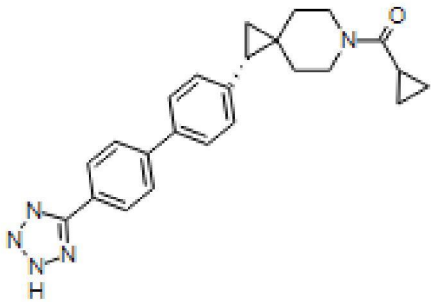
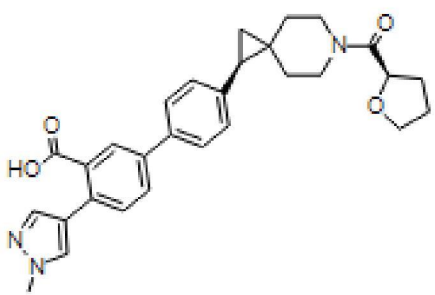
【圖1】(續)

4-氯-3-甲基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	2-羥基-4-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氟-3-甲基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氟-3-甲基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸
2-羥基-4-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氯-3-甲基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸		

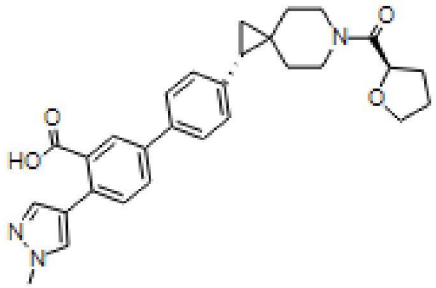
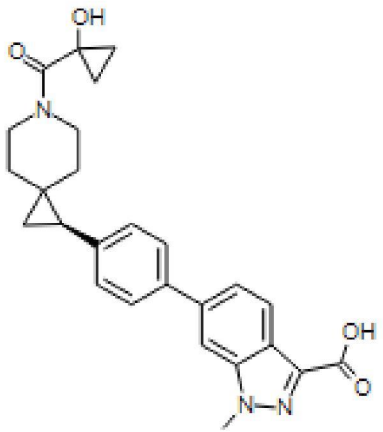
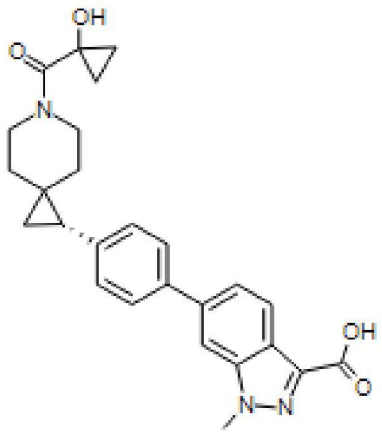
【圖1】(續)

4-氯-3-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氯-3-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	4-氟-3-甲氧基-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	(1R)-1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷
4-氟-3-甲氧基-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	(1S)-1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷	

【圖1】(續)

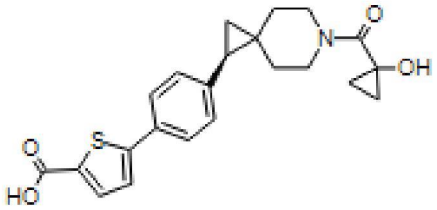
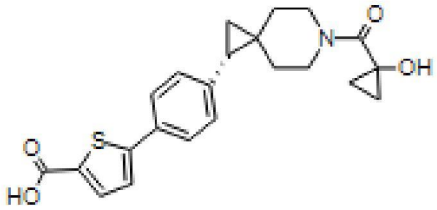
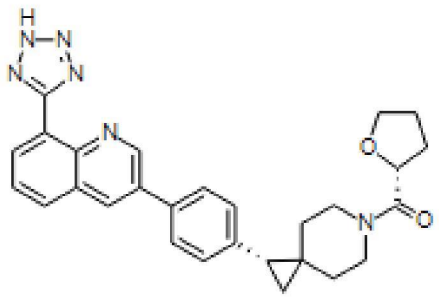
		
(1S)-6-環丙烷羰基-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	(1R)-6-環丙烷羰基-1-{4-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

【圖1】(續)

		
2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	6-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸	6-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸

【圖1】(續)

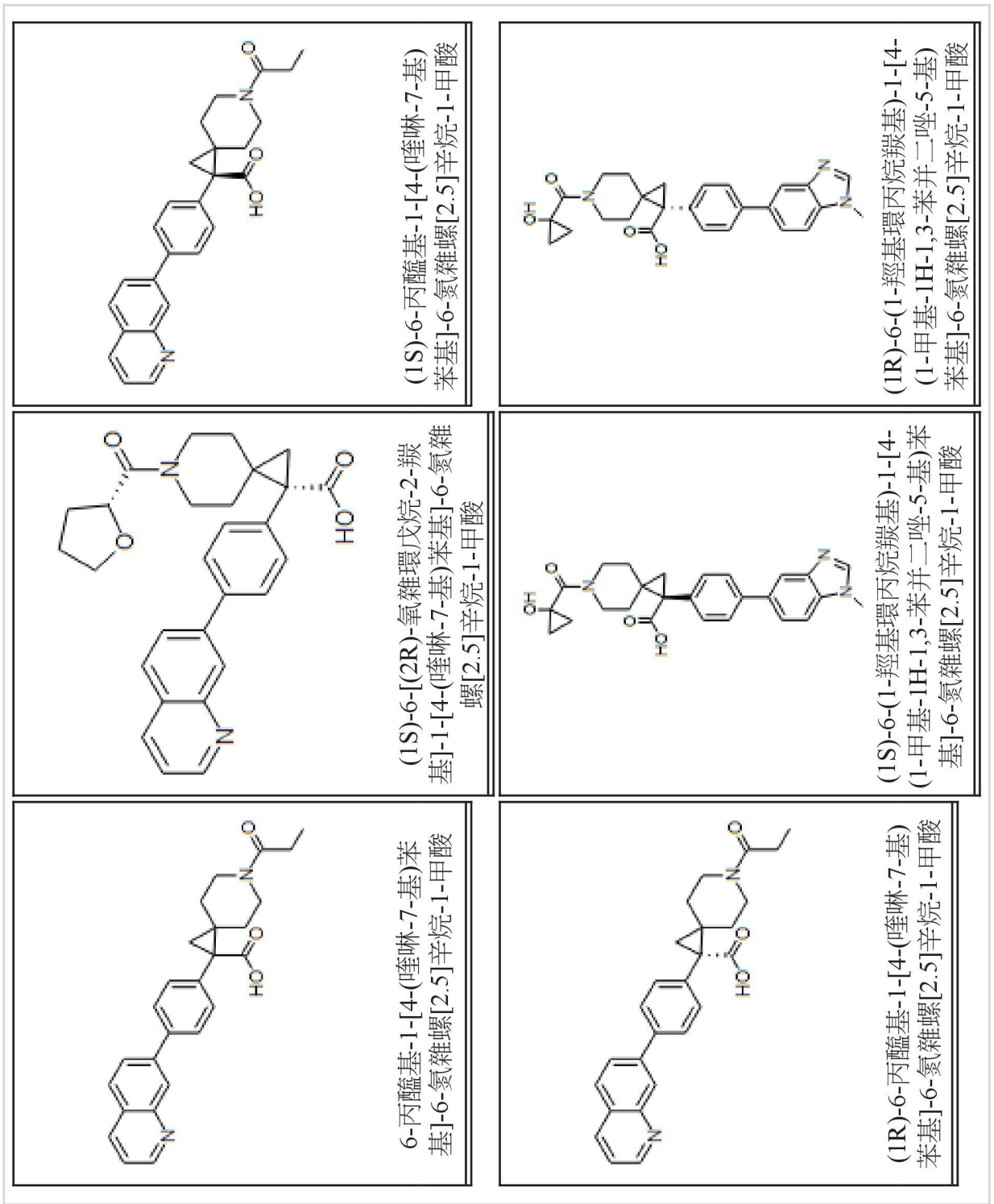
108136774 表單編號 A0202 第 47 頁，共 269 頁(發明圖式) C224658DA.pdf 109302675 9-0

		
5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸	5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉

【圖1】(續)

3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-7-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉	3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-7-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉
1-甲基-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲唑	1-甲基-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲唑	2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1,3-苯并噁唑

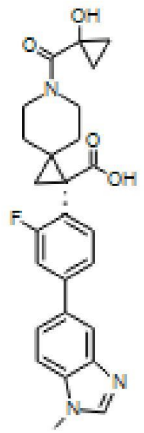
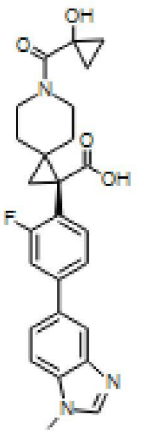
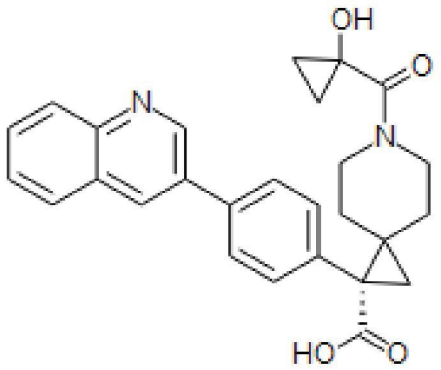
【圖1】(續)


6-丙醯基-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1S)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1R)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖1】(續)

(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(3-胺磺醯苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(3-胺磺醯苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-6-丙醯基-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-7-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸		

【圖1】(續)

 (1S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

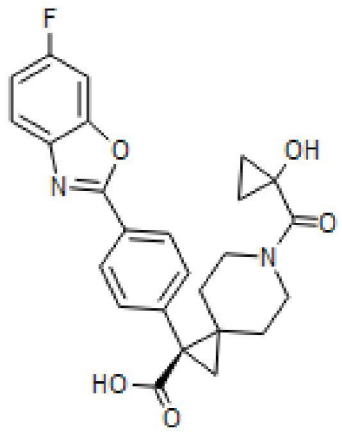
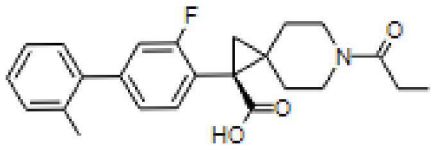
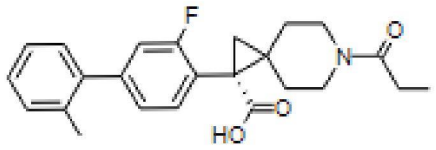
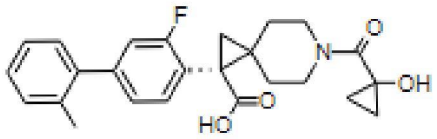
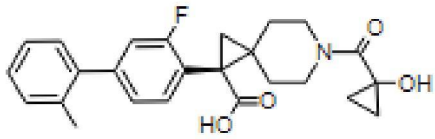
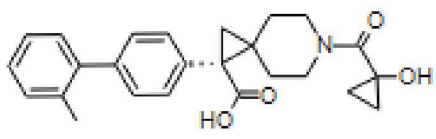
【圖1】(續)

(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-1-[4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

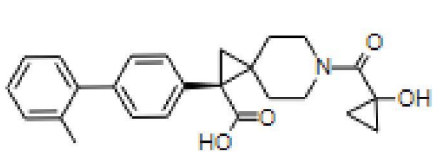
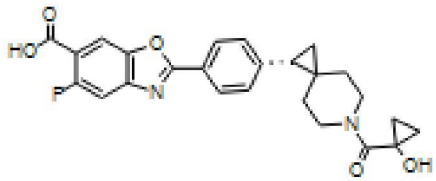
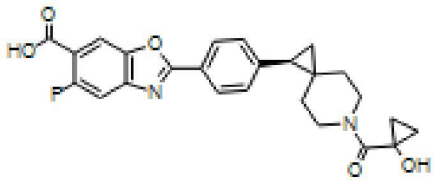
【圖1】(續)

(1R)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
(1S)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1R)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	(1S)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖1】(續)

 (1R)-1-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1S)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[2-氟-4-(2-甲基苯基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(2-甲基苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖1】(續)

		
(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(2-甲基苯基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	5-氟-2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	5-氟-2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸

【圖1】(續)

3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸	2-(1-{3-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸
2-(1-{3-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	2-(1-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	2-(1-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸

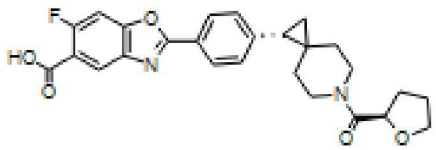
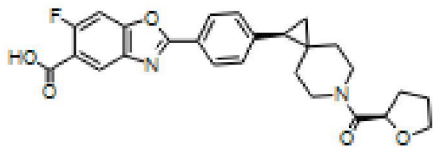
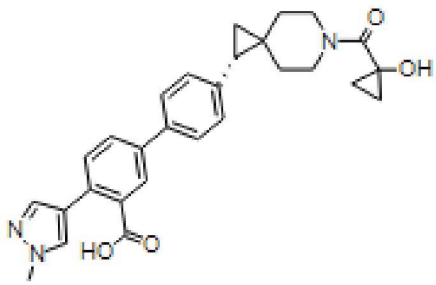
【圖1】(續)

7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸	7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸	(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	
(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1,3-苯并噁唑	7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	

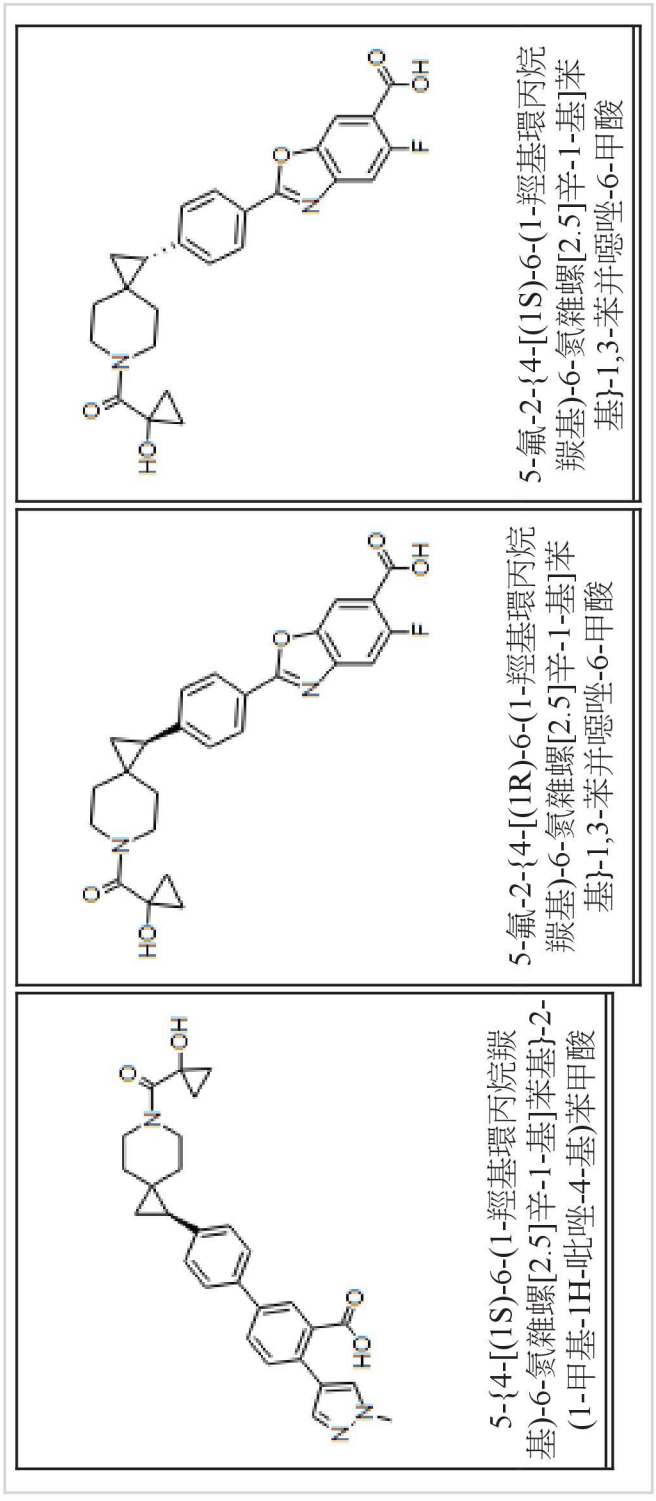
【圖1】(續)

7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	5-氟-2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸	5-氟-2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸

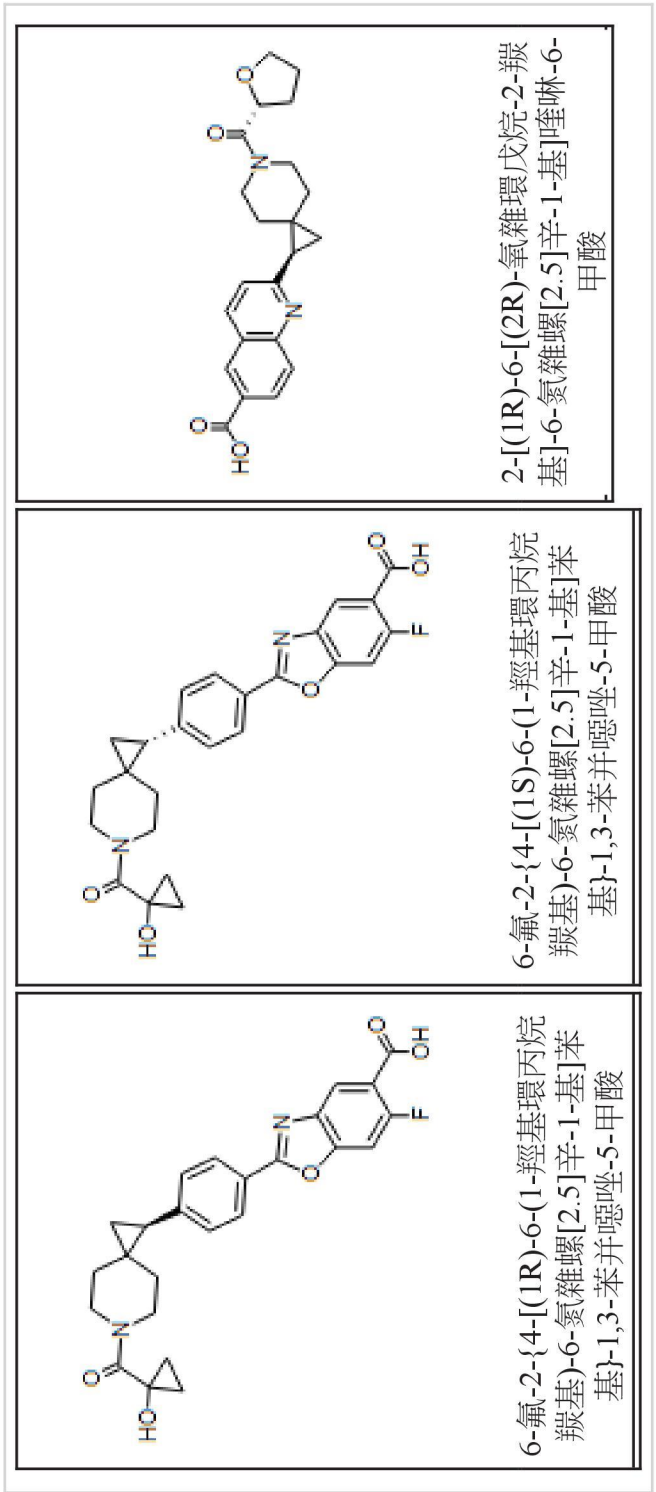
【圖1】(續)

		
6-氟-2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	6-氟-2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸	5-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

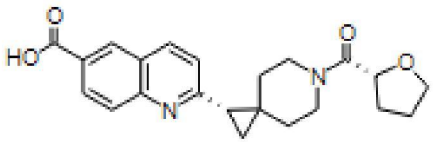
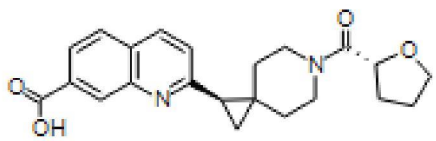
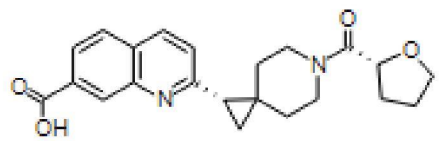
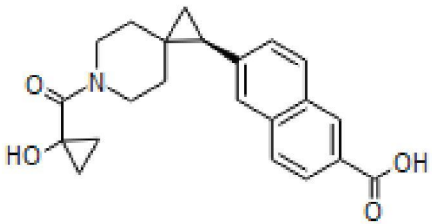
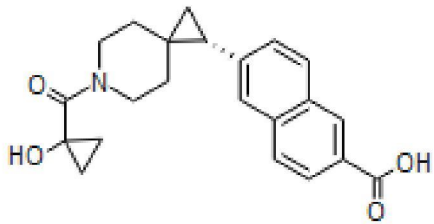
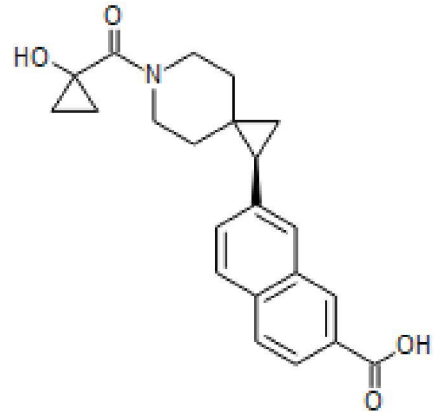
【圖1】(續)


5-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸
5-氟-2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸
5-氟-2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-6-甲酸

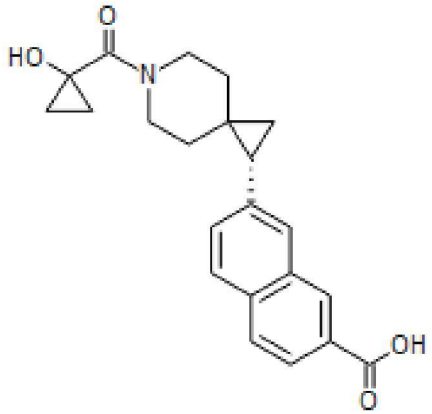
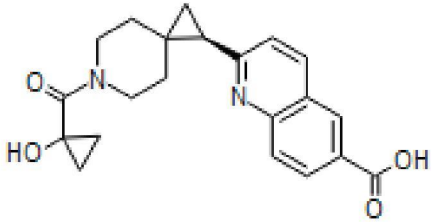
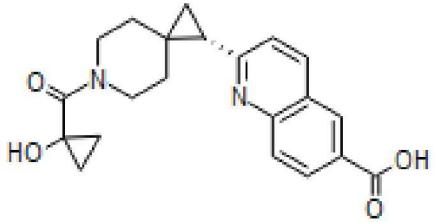
【圖1】(續)


6-氟-2-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
6-氟-2-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,3-苯并噁唑-5-甲酸
2-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-6-甲酸

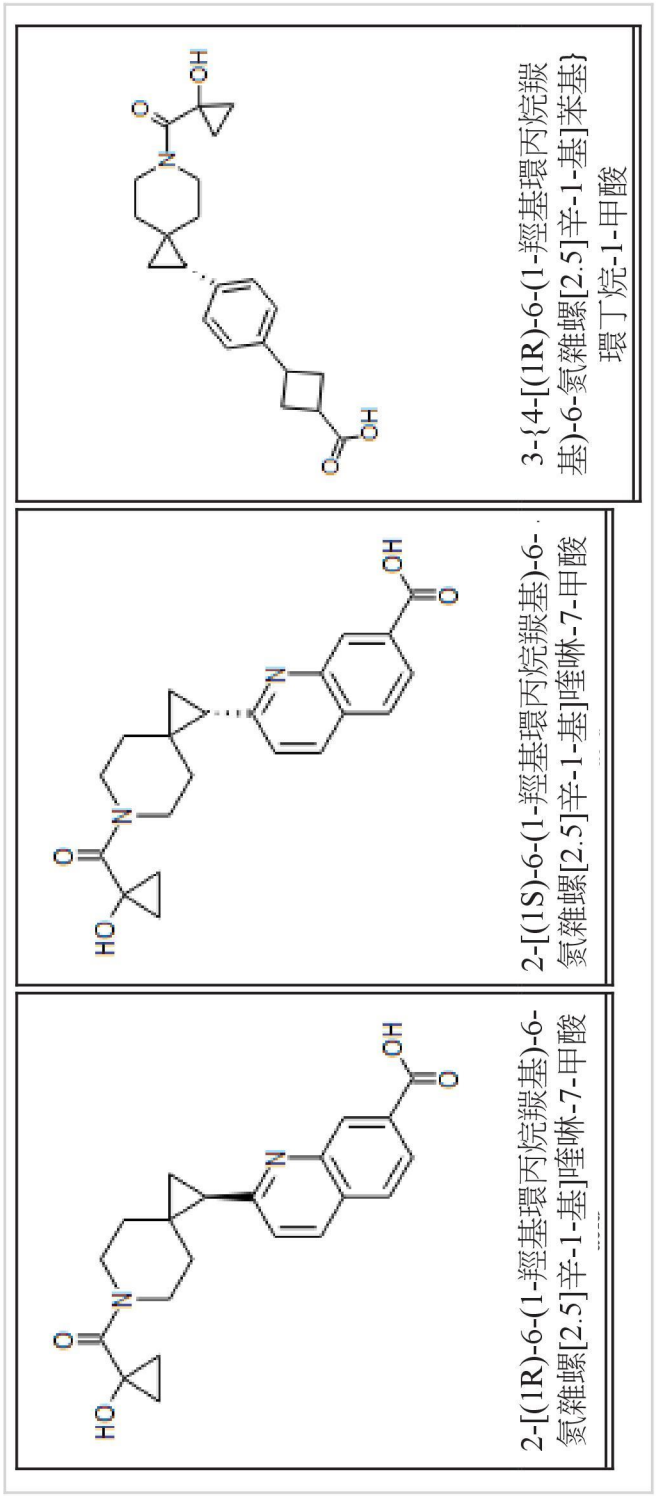
【圖1】(續)

 2-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-6-甲酸	 2-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-7-甲酸	 2-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-7-甲酸
 6-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]萘-2-甲酸	 6-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]萘-2-甲酸	 7-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]萘-2-甲酸

【圖1】(續)

		
7-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]萘-2-甲酸	2-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-6-甲酸	2-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-6-甲酸

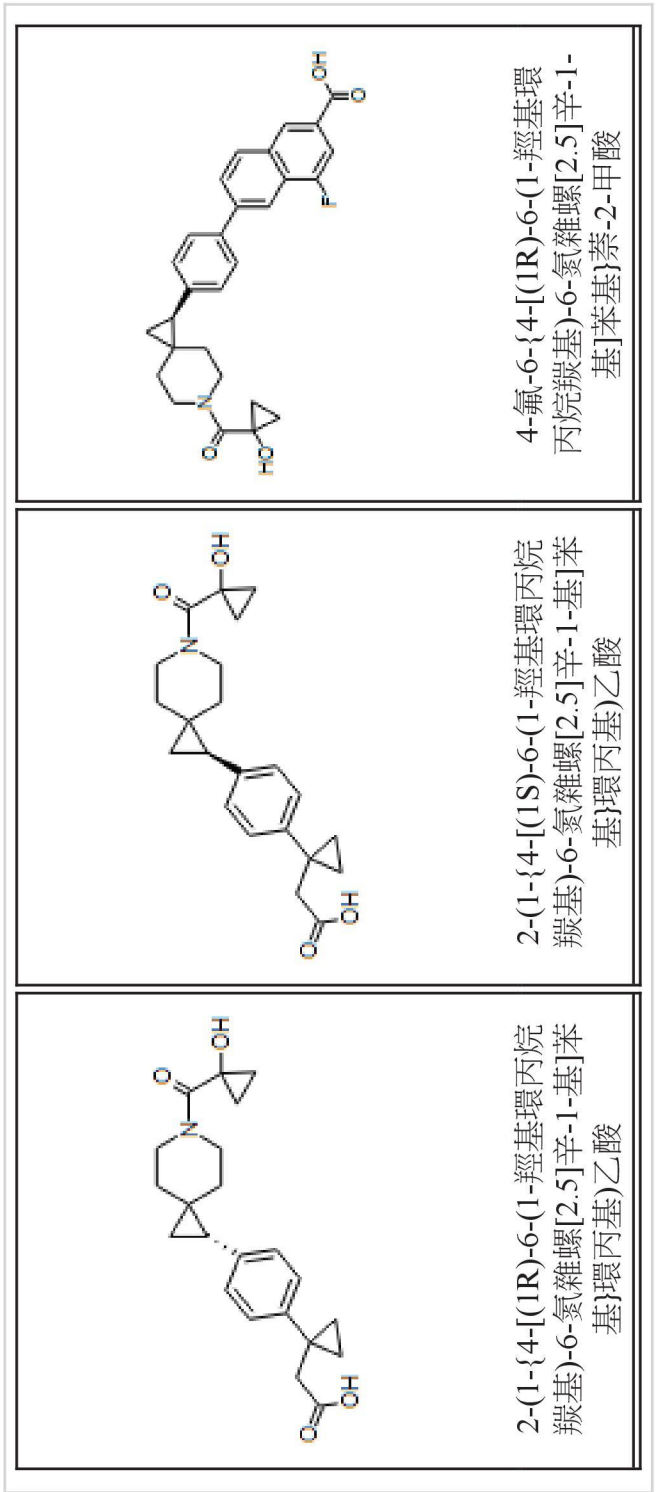
【圖1】(續)


2-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-7-甲酸
2-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]喹啉-7-甲酸
3-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸

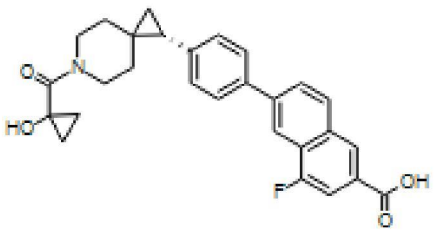
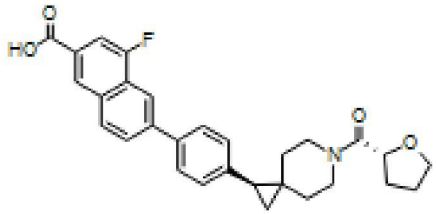
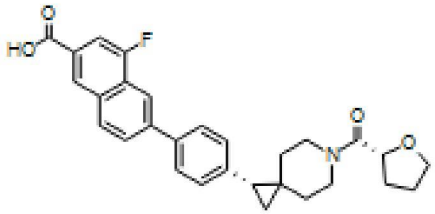
【圖1】(續)

【圖1】(續)

3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸	2-(1-{3-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸	2-(1-{3-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸


2-(1-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸
2-(1-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丙基)乙酸
4-氟-6-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸

【圖1】(續)

		
4-氟-6-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸	4-氟-6-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸	4-氟-6-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸

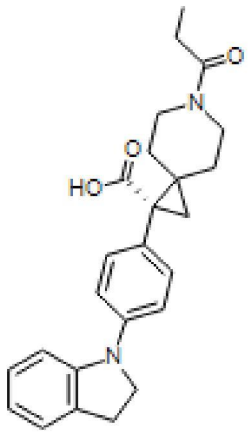
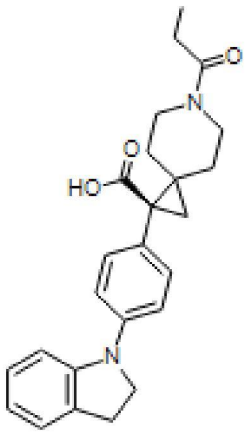
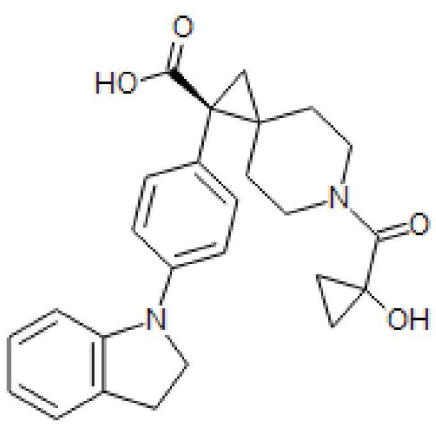
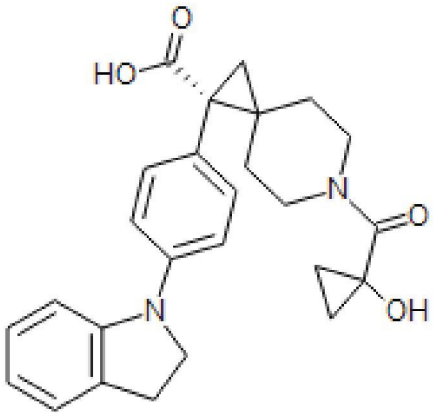
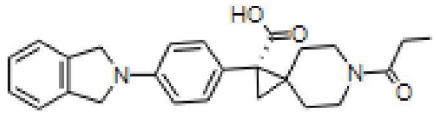
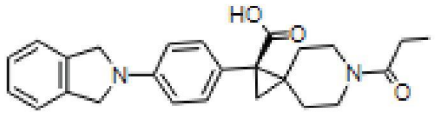
【圖1】(續)

【圖1】(續)

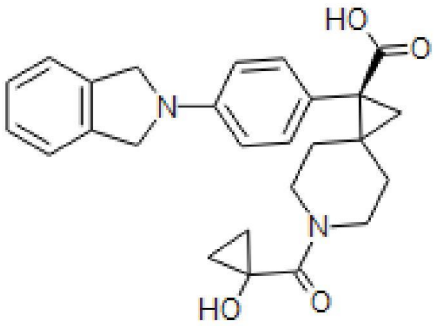
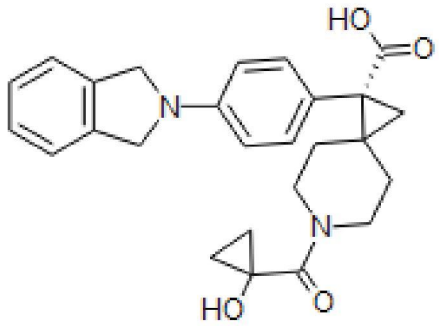
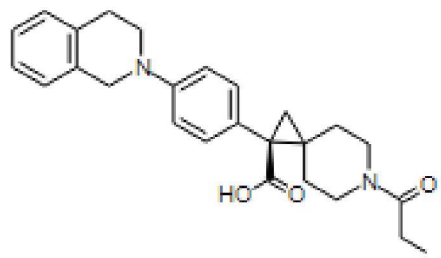
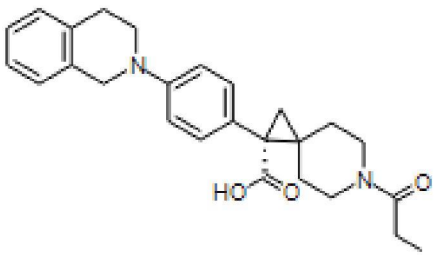
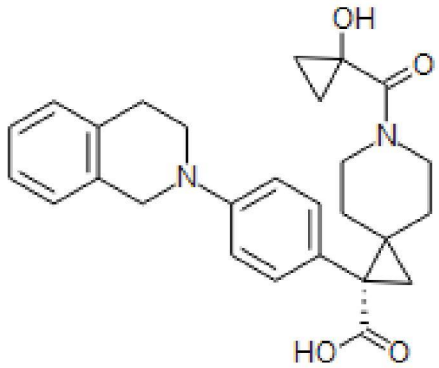
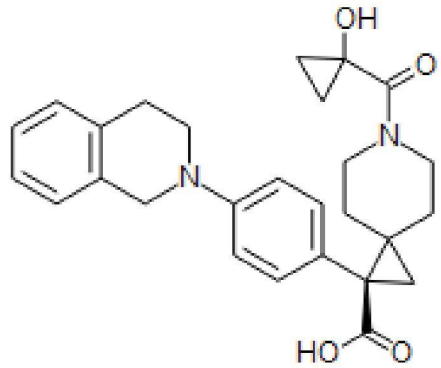
4-{6-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]吡啶-3-基}苯甲酸	4-{6-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]吡啶-3-基}苯甲酸	3-甲基-4-{6-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]吡啶-3-基}苯甲酸	3-甲基-4-{6-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]吡啶-3-基}苯甲酸
3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]吡啶-3-基}苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1S)-6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]吡啶-3-基}苯甲酸	3-甲基-4-{4-[(1R)-6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

1-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-7-甲酸	1-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-7-甲酸	2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-甲酸
2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-甲酸	2-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸	2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸

【圖1】(續)

 (1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖1】(續)

 (1S)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-1-[4-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)苯基]-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-6-丙醯基-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸
 (1R)-6-丙醯基-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	 (1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖1】(續)

(1S)-6-丙醯基-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

(1R)-6-丙醯基-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-1-(4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖1】(續)

化合物編號	IC_{50}	峰溶離	化學名稱	MS m/z $[M+H]^+$	^1H NMR
1	B	第1溶離異構體	(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	407	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.92-2.98 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.78-0.67 (m, 2H).
2	A	第2溶離異構體		407	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.91-3.00 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H).
3	B		(1-氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	441, 443	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.40-3.96 (m, 2H), 3.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29-2.91 (m, 2H), 2.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H).

【圖2】

4	C	第1溶離異構體	1-[1,1-二氟-2-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	443	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.12-3.40 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H).
5	A	第2溶離異構體		443	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.15-3.40 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H).
6	A	第1溶離異構體	(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮	402	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.40 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 3H), 0.79-0.69 (m, 2H).
7	B	第2溶離異構體		402	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.40 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 3H), 0.79-0.69 (m, 2H).

【圖2】(續)

8	C	第1溶離異構體	(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	438	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz 2H), 4.25-3.40 (m, 7H), 2.79 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 438 [M+H]+.
9	A	第2溶離異構體		438	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz 2H), 4.30-3.40 (m, 7H), 2.80 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H).
10	D	第1溶離異構體	4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	392	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 13.08 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.84-3.07 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H), 0.74-0.69 (m, 2H).
11	B	第2溶離異構體		392	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 13.13 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.92-7.89 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.89-3.25 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H), 0.74-0.70 (m, 2H)..

【圖2】(續)

12	B	第1溶離異構體	4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	406	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 13.07 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.70-4.57 (m, 1H), 3.78-3.51 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.32-0.98 (m, 3H), 0.92-0.88 (m, 1H).
13	D	第2溶離異構體		406	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 13.08 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.72-4.56 (m, 1H), 3.78-3.55 (m, 4H), 3.27-3.08 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.25-1.05 (m, 3H), 0.92-0.87 (m, 1H).
14	D	第1溶離異構體	4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	392	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.19-3.40 (m, 4H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 3H), 0.92-0.81(m,2H).

【圖2】(續)

15	A	第2溶離異構體		392	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15-3.40 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 3H), 0.87-0.81 (m, 2H).
16	A	第1溶離異構體	4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	406	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 4.79-4.67 (m, 1H), 3.97-3.65 (m, 4H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 5H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.16-1.13 (m,1H), 0.99-0.96 (m, 1H).
17	C	第2溶離異構體	4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	406	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.79-4.65 (m, 1H), 3.95-3.68 (m, 4H), 3.55-3.26 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 1H), 0.99-0.96 (m,1H).

【圖2】(續)

18	B	第1溶離異構體	4-{4-[2,2-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	442	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 13.03(br, 1H), 8.02 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 4.78-4.50 (m, 1H), 3.96-3.65 (m, 3H), 3.63-3.39 (m, 2H), 3.28-3.05 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.11-1.66 (m, 6H), 1.56-1.23 (m, 2H).
19	D	第2溶離異構體		442	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 13.05 (br, 1H), 8.02 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.79-4.51 (m, 1H), 3.98-3.61 (m, 3H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.56-1.25 (m, 2H).
20	D	第1溶離異構體	4'-(2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	460	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.18-8.15 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.14-3.82 (m, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.64-3.35 (m, 2H), 2.83 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.27-1.83 (m, 6H), 1.70-1.48 (m, 2H).

【圖2】(續)

21	B	第2溶離異構體		460	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.00-3.81 (m, 3H), 3.62-3.38 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.26-1.87 (m, 6H), 1.60-1.41 (m, 2H).
22	C	第1溶離異構體	6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	410	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.18-8.15 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.11-3.40 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H), 0.90-0.81 (m, 2H).
23	B	第2溶離異構體		410	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18-8.14 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.14-3.40 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 3H), 0.90-0.85 (m, 2H).

【圖2】(續)

24	B	第1溶離異構體	4-氟-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	424	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.17-8.15 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 4H), 3.51-3.30 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 1H).
25	D	第2溶離異構體		424	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.17-8.15 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.95-3.68 (m, 4H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 1H).
26	D	第1溶離異構體	4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	428	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.29-3.35 (m, 4H), 2.81 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H).

【圖2】(續)

27	B	第2溶離異構體		428	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.31-3.33 (m, 4H), 2.81 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 2H).
28	D	第1溶離異構體	4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	446	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18-8.15 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.32-3.39 (m, 4H), 2.83 (d, J = 15.2 Hz, H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 2H).
29	A	第2溶離異構體		446	1H-NMR (CD_3OD,, 400 MHz) δ (ppm): 8.18-8.15 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.28-3.40 (m, 4H), 2.83 (d, J = 14.8 Hz, H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 2H).

【圖2】(續)

30	D	第1溶離異構體	4'-(2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	442
				1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.12-3.83 (m, 3H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.81 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.27-1.84 (m, 6H), 1.69-1.45 (m, 2H).
31	B	第2溶離異構體		442
				1H-NMR (CD_3OD,, 400 MHz) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.24-1.88 (m, 6H), 1.60-1.43 (m, 2H).
32	D	第1溶離異構體	4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	428
				1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 7.6Hz, 2H), 7.70 (d, J= 7.6Hz, 2H), 7.47 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.59-3.40 (m, 4H), 2.92-2.63 (m, 1H), 2.20-1.79 (m, 2H), 1.79-1.37 (m, 2H) CD_3OD, 1.19-1.00 (m, 2H), 0.99-0.79 (m, 2H)

【圖2】(續)

33	A	第2溶離異構體	(1,1-二氟-2-(2'-氟-5'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	428	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.50-3.40 (m, 4H), 2.91-2.71 (m, 1H), 2.24-1.75 (m, 2H), 1.75-1.36 (m, 2H), 1.22-1.00 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 2H)
34	D	第1溶離異構體		484	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.20 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 7.75-7.54 (m, 3H), 7.49 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.84-4.41 (m, 1H), 4.06-3.66 (m, 3H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.92-1.69 (m, 4H), 1.60-1.30 (m, 2H).
35	B	第2溶離異構體		484	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.21 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.49 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.78-4.60 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.68-3.49 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 6H), 1.59-1.29 (m, 2H).

【圖2】(續)

36	C	第1溶離異構體	((R)-1-(2'-氟-5'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	448	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.35-8.11 (m, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.80-4.41 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 3H), 0.98-0.86 (m, 1H).
37	A	第2溶離異構體	((S)-1-(2'-氟-5'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	448	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.27-8.16 (m, 1H), 8.16-7.97 (m, 1H), 7.81-7.50 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80-4.52 (m, 1H), 3.83-3.53 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 3H), 0.97-0.83 (m, 1H).
38	D	第1溶離異構體	(2-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	466	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.13 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.85-4.50 (m, 1H), 3.99-3.68 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.92-1.69(m, 4H), 1.57-1.30 (m, 2H).

【圖2】(續)

39	B	第2溶離異構體		466	1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.13 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.81-4.53 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.68-3.42 (m, 2H), 3.18-2.91 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.92-1.69(m, 4H), 1.59-1.28 (m, 2H).
40	D	第1溶離異構體	4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	422	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.04-8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-3.40 (m, 7H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 2H).
41	B	第2溶離異構體		422	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-3.40 (m, 7H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 2H).

【圖2】(續)

42	D	第1溶離異構體	1,1-二氟-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-{4-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	466	1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.48 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.81-4.49 (m, 1H), 4.00-3.68 (m, 2H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.31-3.11 (m, 1H), 3.09-2.88 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.59-1.22 (m, 2H).
43	B	第2溶離異構體		466	1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 4.81-4.49 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.68-3.40 (m, 2H), 3.29-3.08 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.16-1.89 (m, 3H),1.88-1.61 (m, 4H), 1.60-1.28 (m, 2H).
44	A	第1溶離異構體	4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸*	406	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.20 (m, 5H), 4.20-3.38 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.04 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.08-0.95 (m, 3H), 0.93-0.79 (m, 2H).

【圖2】(續)

45	C	第2溶離異構體	4-{4-[(1R)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-3-甲基苯甲酸	406	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.18-3.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.85-1.48 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.09-0.95 (m, 3H), 0.94-0.69 (m, 2H).
46	A	第1溶離異構體	4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	422	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.70 (s, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 4.08-3.41 (m, 7H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.15-0.85 (m, 6H).
47	C	第2溶離異構體		422	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.72-7.70 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.12-3.40 (m, 7H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.06-0.82 (m, 5H).
48	C	第1溶離異構體	(R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	406	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.97 (brs, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 3.95-3.30 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 3H), 0.93-0.83 (m, 3H), 0.78-0.67 (m, 2H).

【圖2】(續)

49	B	第2溶離異構體	(S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	406	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 3.98-3.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.32-1.10 (m, 3H), 0.93-0.80 (m, 3H), 0.75-0.63 (m, 2H).
50	D	第1溶離異構體	((R)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡咯-2-基)甲酮	430	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.99-3.65 (m, 4H), 3.57-3.33 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H).
51	A	第2溶離異構體	((S)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡咯-2-基)甲酮	430	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.99-3.65 (m, 4H), 3.51-3.35 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.44-1.24 (m, 2H), 1.18-1.13 (m ,1H), 1.00-0.96 (m, 1H).

【圖2】(續)

52	A	第1溶離異構體	((S)-1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	430	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 3H), 3.51-3.35 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H).
53	D	第2溶離異構體	((1R)-1-(4'-(1l2-四唑啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	430	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.12 (d, J = 8.0 Hz 2H), δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.91-4.66 (m, 1H), 3.97-3.65 (m, 4H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 1.17-1.15 (m,1H), 1.00-0.97 (m, 1H).
54	A	第1溶離異構體	1-甲基-6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-2-甲酸	459	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.72-7.62 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.47-3.32 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 1H).

【圖2】(續)

55	C	第2溶離異構體		459	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.72-7.66 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.78-4.63 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.56-3.32 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H).
56	D	第1溶離異構體	3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸	457	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.70 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 1H), 4.02-3.68 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 2.10-1.85(m, 3H), 1.79-1.55 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 1H), 1.05-0.91 (m, 1H).
57	A	第2溶離異構體	3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸	457	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.69 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.97-7.69 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.05-3.61 (m, 4H), 3.60-3.38 (m, 2H), 2.32-1.81 (m, 5H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.52-1.12 (m, 3H), 1.09-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

58	A	第1溶離異構體	6-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.98-7.89 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.92-3.59 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.12-1.84 (m, 3H), 1.83-1.25 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H).
59	C	第2溶離異構體		420	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.99-7.79 (m, 2H), 7.48-7.18 (m, 5H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.06-3.61 (m, 4H), 3.61-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.12-1.81 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 2H) 1.44-1.22 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.08-0.82 (m, 1H).
60	A	第1溶離異構體	2-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	440, 442	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.90-3.63 (m, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 1H).

【圖2】(續)

61	C 第2溶離異構體	6-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	440, 442	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H), 4.84-4.61 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.90-3.65 (m, 3H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 1H).
62	A 第1溶離異構體		440	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.04-7.87 (m, 2H), 7.71-7.56(m, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 4.84-4.62(m, 1H), 4.07-3.91(m, 1H), 3.91-3.55(m, 3H), 3.53-3.39(m, 2H), 2.34-2.09(m, 2H), 2.09-1.82 (m, 3H), 1.82-1.55 (m, 2H), 1.51-1.22 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 1H).
63	C 第2溶離異構體		440	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09-7.88 (m, 2H), 7.71-7.54(m, 1H), 7.47-7.27 (m, 4H), 4.83-4.58(m, 1H), 4.04-3.49(m, 5H), 3.47-3.37(m, 1H), 2.33-2.12(m, 2H), 2.12-1.82 (m, 3H), 1.79-1.53 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.20-1.03 (m, 1H), 1.03-0.87 (m, 1H).
64	A 第1溶離異構體	2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.99-3.63 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 1H).

【圖2】(續)

65	C	第2溶離異構體	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.99-3.67 (m, 4H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 1H).
66	A	第1溶離異構體	436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.72-7.68 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.79-4.61 (m, 1H), 3.99-3.65 (m, 7H), 3.47-3.23 (m, 2H), 2.24-1.85 (m, 5H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 1H).
67	C	第2溶離異構體	436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.72-7.69 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.80-4.64 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 5H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.14-1.12 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H).

3-甲氧基-4-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸

【圖2】(續)

68	A	第1溶離異構體	4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.98-7.89 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.92-3.59 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.12-1.84 (m, 3H), 1.83-1.25 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H).
69	D	第2溶離異構體	4-甲氧基-3-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.99-7.79 (m, 2H), 7.48-7.18 (m, 5H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.06-3.61 (m, 4H), 3.61-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.12-1.81 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 2H) 1.44-1.22 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.08-0.82 (m, 1H).
70	B	第1溶離異構體	4-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	440	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.06-8.02 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.91-3.60 (m, 3H), 3.50-3.21(m,2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.10-1.85(m, 3H), 1.80-1.61(m, 2H), 1.41-1.23(m, 2H), 1.18-1.11(m,1H), 1.00-0.91(m, 1H).

【圖2】(續)

71	C	第2溶離異構體		440	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.06-8.02 (m, 1H),7.78-7.73 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.84-4.65 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.92-3.60 (m, 3H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 2H), 1.15-1.05(m, 1H), 1.00-0.92 (m, 1H).
72	A	第1溶離異構體	7-(3-氟-4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	475	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.85-4.67 (m, 1H), 4.02--3.48 (m, 5H), 3.47-3.21 (m, 1H), 2.26-1.88 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 1H).
73	B	第2溶離異構體		475	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.54-7.24 (m, 1H), 4.85-4.66 (m, 1H), 3.99-3.48 (m, 5H), 3.51-3.40 (m, 1H), 2.28-1.12 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 1H).

【圖2】(續)

74	B	第1溶離異構體	1-甲基-6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己基)-1H-吲唑-3-甲酸	460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.71-7.69(m,1 H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.94-4.63 (m,1H), 4.19 (s, 3H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 1H)
75	A	第2溶離異構體		460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.64-7.62(m, 2 H), 7.50-7.25 (m, 2H), 4.89-4.66 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.99-3.61 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.24-1.80 (m, 5H), 1.79-1.51 (m, 2H), 1.48-1.17 (m, 2H) , 1.15-0.85 (m, 2H).
76	A	第1溶離異構體	5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸	412	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.06-1.82 (m, 3H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 1H), 1.00-092 (m, 1H).

【圖2】(續)

77	C	第2溶離異構體		412	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.13 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.77-4.65 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.55-3.24 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.37-1.17 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 1H).
78	D	第1溶離異構體	5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸	412	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 13.14 (br, 1H), 7.69 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.80-4.45 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.66-1.30 (m, 2H), 1.29-0.97 (m, 3H), 0.96-0.80 (m, 1H).
79	A	第2溶離異構體		412	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 13.12 (br, 1H), 7.69 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.76-4.46 (m, 1H), 3.89-3.67 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.34-1.02 (m, 3H), 1.00-0.75 (m, 1H).

【圖2】(續)

80	D	第1溶離異構體	4-{4-[6-[(2S)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	406	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.79-4.61 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 4H), 3.52-3.20 (m, 2H), 2.21-1.82 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.57-1.22 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.98-0.92 (m,1H).
81	B	第2溶離異構體		406	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09-8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.63(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85-4.62 (m, 2H), 3.99-3.61 (m, 4H), 3.60-3.38 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 2H), 2.09-1.81(m, 3H), 1.80-1.55(m, 2H), 1.35-1.13 (m, 3H), 0.98-0.91 (m,1H).
82	D	第1溶離異構體	2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸	447	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 8.31-8.04 (m, 3H), 7.84-7.63(m, 1H), 7.57-7.28 (m, 2H), 4.83-4.49(m, 1H), 4.07-3.61(m, 4H), 3.61-3.15(m, 2H), 2.37-2.09(m, 2H), 2.09-1.80 (m, 3H), 1.80-1.47 (m, 2H), 1.39-1.13 (m, 4H).
83	B	第2溶離異構體		447	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.39 (s, 1H), 8.29-8.04 (m, 3H), 7.86-7.68(m, 1H), 7.57-7.38 (m, 2H), 4.86-4.55(m, 1H), 4.07-3.57(m, 4H), 3.52-3.32(m, 2H), 2.28-1.84(m, 5H), 1.82-1.52 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 4H).

【圖2】(續)

84	B	第1溶離異構體	7-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己-1-基)喹啉-3-甲酸	457	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74-4.52 (m, 1H), 3.83-3.52 (m, 2H), 3.47-3.05 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H)
85	B	第2溶離異構體		457	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73-4.55(m, 1H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.32-1.07 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H).
86	C	第1溶離異構體	2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己基)苯并[d]噁唑-5-甲酸	433	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.27-7.98 (m, 3H), 7.82-7.69(m, 1H), 7.58-7.38 (m, 2H), 4.23-3.39(m, 4H), 2.37-2.12(m, 1H), 1.84-1.48 (m, 2H), 1.48-1.29 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 1H), 1.09-0.93 (m, 3H), 0.93-0.73 (m, 2H).

【圖2】(續)

87	A	第2溶離異構體		433	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.31-8.03 (m, 3H), 7.84-7.67(m, 1H), 7.55-7.37 (m, 2H), 4.28-3.39(m, 4H), 2.33-2.12(m, 1H), 1.84-1.53 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 3H), 0.98-0.69 (m, 2H).
88	B	第1溶離異構體	6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	445.51	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H).
89	D	第2溶離異構體		445.51	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.41-2.11 (m, 2H), 2.10-1.84 (m, 3H), 1.80-1.54 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

90	D	第1溶離異構體	4-{3-氯-4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	440, 442	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.15-8.08 (m, 2H), 7.77-7.76 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.11-3.78 (m, 3H), 3.73-3.47 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.08-1.78 (m, 4H), 1.71-1.48 (m, 1H), 1.44-0.88 (m, 5H).
91	B	第2溶離異構體		440, 442	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.15-8.07 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.14-3.78 (m, 3H), 3.70-3.48 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.29-1.74 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.38-1.12 (m, 4H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H).
92	D	第1溶離異構體	4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	391	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 8.20-8.13 (m, 2H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.71-7.55 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25-6.35 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H).

【圖2】(續)

93	B	第2溶離異構體		391	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 8.21-8.15 (m, 2H), 7.93-9.90 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.28-5.99 (m, 1H), 3.75-3.42 (m, 4H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.67-0.57 (m, 2H).
94	D	第1溶離異構體	3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	426, 428	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.60 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.27-3.43 (m, 4H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.22-0.98 (m, 5H), 0.89-1.82 (m, 2H)
95	B	第2溶離異構體		426, 428	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.60 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.26-3.43 (m, 4H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.23-0.98 (m, 5H), 0.89-1.83 (m, 2H).
96	A	第1溶離異構體	2'-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	440	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.23 (m, 3H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.97-3.63(m, 4H), 3.56-3.35(m, 2H), 2.32-1.88 (m, 5H), 1.80-1.31 (m, 4H), 1.20-0.99 (m, 2H).

【圖2】(續)

108136774 表單編號 A0202 第 102 頁，共 269 頁(發明圖式) C224658DA.pdf 1093026759-0

108136774 表單編號 A0202 第 103 頁，共 269 頁(發明圖式) C224658DA.pdf 1093026759-0

97	C	第2溶離異構體		440	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 4.79-4.67 (m, 1H), 3.97-3.63(m, 4H), 3.58-3.35(m, 2H), 2.31-1.89 (m, 5H), 1.72-1.21 (m, 4H), 1.15-0.95 (m, 2H).
98	B	第1溶離異構體	2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己-1-基)-3H-1l3-苯并[d]噁唑-6-甲酸	447	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.82-4.63 (m,1H), 4.02-3.62 (m, 4H), 3.49-3.36 (m,2H), 2.28-1.82 (m, 5H),1.80-1.61(m, 2H), 1.45-1.22(m, 3H), 1.09-1.02 (m,1H).
99	C	第2溶離異構體		447	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.6 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 4.85-4.62(m, 1H), 4.02-3.62 (m, 4H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.32-1.87 (m, 5H), 1.80-1.59(m, 2H), 1.52-1.21 (m, 3H), 1.09-1.01 (m,1H).
100	D	第1溶離異構體	2-氯-5-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	426	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.13-3.40 (m, 4H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.72-1.58 (s, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 426 [M+H]+.

【圖2】(續)

101	B	第2溶離異構體	426	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.15-3.40 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 1H), 1.09-0.91 (m, 3H), 0.90-0.82 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 426 [M+H]+
102	C	第1溶離異構體	461	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm):13.55 (br, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.85-7.64 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.50-6.05 (m, 1H), 3.97-3.58 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.28-1.06 (m, 3H), 1.00-0.65 (m, 5H).
103	A	第2溶離異構體	461	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm):13.55 (br, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.33-6.17 (m, 1H), 3.95-3.42 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.28-1.09 (m, 3H), 1.02-0.96 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.81-0.67 (m, 2H).
			7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	

【圖2】(續)

104	D	第1溶離異構體	6-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸	380	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J= 8.0 Hz, 1H) , 4.8-4.58 (m, 1H), 4.01-3.65 (m, 4H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 2H), 2.10-1.83 (m, 3H), 1.83-1.52 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 3H), 1.09-0.98 (m, 1H).
105	B	第2溶離異構體		380	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.99-7.81 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.45 (m, 1H) , 4.81-4.56 (m, 1H), 4.01-3.57 (m, 4H), 3.51-3.34 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.24-1.81 (m, 4H), 1.81-1.53 (m, 2H), 1.47-1.18 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 1H).
106	D	第1溶離異構體	2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	426	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 4.31-3.35 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H) 1.45-1.38 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 3H), 0.92-0.81 (m, 2H).
107	A	第2溶離異構體		426	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.22 (m, 3H), 4.28-3.35 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.40-1.27(m, 2H), 1.19-1.12(m, 1H), 1.08-0.97 (m, 3H), 0.95-0.82 (m, 2H).

【圖2】(續)

108	D	第1溶離異構體	2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸	433	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz,1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.21-3.35 (m, 4H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.85-1.51 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 3H), 1.13-0.99 (m, 3H), 0.98-0.77 (m, 2H).
109	B	第2溶離異構體		433	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz,1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.20-3.38 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 2H).
110	B	第1溶離異構體	(R)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	443	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.24-3.41 (m, 4H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.07-0.99 (m, 3H), 0.92-0.83 (m, 2H).

【圖2】(續)

111	A	第2溶離異構體	(S)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	443	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.39 (s,1H), 9.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-3.41 (m, 4H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 2H).
112	C	第1溶離異構體	5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己基)噻吩-3-甲酸	398	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15-3.40 (m, 4H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.06-0.92 (m, 3H), 0.90-0.81 (m, 2H).
113	A	第2溶離異構體		398	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.10-3.40 (m, 4H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.05-0.93 (m, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H).

【圖2】(續)

114	C	第1溶離異構體	4'-((5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	406	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.59-4.15 (m, 1H), 3.29-2.85 (m, 1H), 2.45-2.15 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.61-1.33 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 3H), 1.17-0.70 (m, 6H).
115	B	第2溶離異構體		406	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.59-4.23 (m, 1H), 3.28-2.82 (m, 1H), 2.29-2.00 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 1H), 1.54-1.26 (m, 4H), 1.25-1.02 (m, 4H), 1.00-0.71 (m, 4H).
116	D	第1溶離異構體	4'-((5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.79-4.59 (m, 1H), 4.48-4.27 (m, 1H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.90-1.80 (m, 4H), 1.69-1.42 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 5H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.95-0.78(m, 1H).

【圖2】(續)

117	B	第2溶離異構體		420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.85-4.60 (m, 2H), 4.59-4.23 (m, 1H), 4.09-3.79 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 1H), 2.30-1.81 (m, 6H), 1.71-1.51 (m, 1H), 1.48-1.09 (m, 6H), 0.92-0.72 (m, 1H).
118	B	第1溶離異構體	4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	474	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.12-1.77 (m, 5H), 1.64-1.42 (m, 2H), 1.33-1.00 (m, 3H), 0.97-0.82 (m, 1H).
119	D	第2溶離異構體		474	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (ppm): 13.55 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.78-3.53 (m, 4H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.13-1.76 (m, 5H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 3H), 0.92-0.87 (m, 1H).
120	C	第1溶離異構體	3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸	457	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 13.30 (br, 1H), 9.39-9.38 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.72-4.55 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 6H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.04-1.73 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 2H), 1.28-0.88 (m, 4H).

【圖2】(續)

121	A	第2溶離異構體		457	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 13.33 (br, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.16-1.71 (m, 5H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.28-0.90 (m, 4H).
122	D	第1溶離異構體	4'-((5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	406	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 12.96 (br, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.95-4.32 (m, 2H), 3.38-3.32(m, 1H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.21-1.06 (m, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.85-0.74 (m, 1H), 0.75-0.66 (m, 3H).
123	B	第2溶離異構體		406	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 12.96 (br, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.89-4.71 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 5H), 1.17-1.12 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 1H), 0.93-0.65 (m, 5H).

【圖2】(續)

124	D	第1溶離異構體	4'-((5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	420	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 12.96 (br, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76-3.58 (m, 5H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.08-1.72 (m, 6H), 1.57-1.39 (m, 1H), 1.32-1.02 (m, 6H), 0.74-0.65 (m, 1H).
125	B	第2溶離異構體		420	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 12.97 (br, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.78-3.61 (m, 5H), 3.26-2.74 (m, 1H), 2.27-1.66 (m, 6H), 1.39-1.07 (m, 6H), 1.07-0.96 (m, 1H), 0.88-0.68 (m, 1H).
126	A	第1溶離異構體	4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 4.35-3.35 (m, 4H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.05-0.92 (m, 3H), 0.91-0.84 (m, 1H).
127	D	第2溶離異構體		460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.42 (s,1H), 8.27-8.12 (m, 1H), 7.45-7.20 (m, 5H), 4.21-3.35 (m, 4H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.79-1.60(m, 2H), 1.48-1.22 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 3H), 0.92-0.85 (m, 1H).

【圖2】(續)

128	D	第1溶離異構體	7-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸	457	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85-4.67 (m, 1H),4.01-3.66 (m, 4H), 3.64-3.25 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.16-1.81 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H),1.18-1.16 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 1H).
129	B	第2溶離異構體		457	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 1H), 4.08-3.61 (m, 4H), 3.67-3.20 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.48-1.25 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H).
130	C	第1溶離異構體	3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸	457	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.25 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.79-4.65 (m, 1H), 3.97-3.64 (m, 4H), 3.58-3.25 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 1H), 1.01-0.98 (m, 1H).

【圖2】(續)

131	A	第2溶離異構體	457	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.27 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.95-3.66 (m, 4H), 3.48-3.26 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.47-1.24 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 1H).
132	B	第1溶離異構體	438	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):12.95 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.75-4.56 (m, 1H), 3.80-3.51 (m, 4H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 3H), 0.99-0.92 (m, 1H).
133	C	第2溶離異構體	438	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):12.96 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.75-4.54 (m, 1H), 3.82-3.51 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 3H), 1.00-0.92 (m, 1H).
			3'-氟-2-甲基-4'-(6-((R)-四氫吡喃-2-羧基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	

【圖2】(續)

134	B	第1溶離異構體	3-甲基-4-{4-[6-(1,3-噁唑-2-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	417	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.12-8.02 (m, 1H),8.01-7.92 (m, 1H), 7.92-7.82(m, 1H), 7.43-7.23 (m, 6H), 4.21-4.05(m, 1H), 3.98-3.44(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H).
135	D	第2溶離異構體		417	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.12-8.02 (m, 1H),7.99-7.92 (m, 1H), 7.92-7.82(m, 1H), 7.42-7.22 (m, 6H), 4.21-4.03(m, 1H), 4.03-3.73(m, 2H), 3.73-3.50(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 1H).
136	A	第1溶離異構體	6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	432	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J =8.0 Hz, 2H), 4.90-3.46 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.85-1.55 (s, 2H), 1.42-1.27 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 3H), 0.97-0.87 (m, 2H)
137	C	第2溶離異構體		432	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.23 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J =8.0 Hz, 2H), 4.15-3.55 (m, 3H), 2.35-2.05 (m, 1H), 1.85-1.55 (s, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 3H), 0.97-0.78 (m, 2H).

【圖2】(續)

138	C	第1溶離異構體	4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	364	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.39-7.21(m, 5H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.41-1.23 (m, 2H)1.21-1.10 (m,1H), 0.99-0.92 (m,1H).
139	D	第2溶離異構體		364	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 3.74-3.3.65 (m, 2H), 3.49-3.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.18-1.10 (m,1H), 1.00-0.91 (m, 1H).
140	A	第1溶離異構體	3-甲基-4-{4-[6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	378	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 4H), 1.01-0.92 (m, 1H).
141	D	第2溶離異構體		378	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.21 (m, 5H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 4H), 1.06-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

142	B	第1溶離異構體	4'-(6-(2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	417	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.41-8.01 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.93-7.75(m, 1H), 7.49-7.18(m, 5H), 4.21-4.02(m, 1H), 4.02-3.83(m, 1H), 3.83-3.48(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H).
143	D	第2溶離異構體		417	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.38-8.02 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.93-7.76(m, 1H), 7.49-7.17(m, 5H), 4.21-4.02(m, 1H), 4.02-3.85(m, 1H), 3.85-3.70(m, 1H), 3.70-3.50(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 1H), 1.08-0.88 (m, 1H).
144	D	第1溶離異構體	4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	380	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.70 (br, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.31-3.07 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.29-1.03 (m, 3H), 0.92-0.82 (m, 1H).

【圖2】(續)

145	B	第2溶離異構體		380	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (br, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65-3.44 (m, 2H), 3.34-3.13 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.27-1.03 (m, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H).
146	D	第1溶離異構體	4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	394	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (br, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.56-1.41(m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H).
147	B	第2溶離異構體		394	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (br, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 1.02-0.93 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 1H).

【圖2】(續)

148	D	第1溶離異構體	4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	406	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.83-3.59 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.07-1.83 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.87-0.76 (m, 4H).
149	B	第2溶離異構體		406	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.91-0.73 (m, 4H).
150	B	第1溶離異構體	4-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.60 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H).

【圖2】(續)

151	C	第2溶離異構體	436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.61 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.61 (m, 4H), 3.59-3.35 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.79-1.52 (m, 2H), 1.47-1.25 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H).
152	B	第1溶離異構體	2-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35–7.31 (m, 4H), 7.31–7.21 (m, 2H), 4.91-4.68 (m, 1H), 3.97–3.73 (m, 4H), 3.46–3.32 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.18–2.09 (m, 2H), 2.07–1.83 (m, 3H), 1.78–1.54 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 1H), 0.10-0.95 (m, 1H).
153	D	第2溶離異構體		420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.91-4.68 (m, 1H), 3.96-3.70 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.11(m, 2H), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.92-1.63 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H).

【圖2】(續)

154	B	第1溶離異構體	5-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸	407	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.97-3.65 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H).
155	D	第2溶離異構體		407	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.97-3.65 (m, 4H), 3.54-3.20 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H).
156	A	第1溶離異構體	6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)環己基)-1-萘甲酸	456	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 3H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.97-3.67 (m, 4H), 3.62-3.32(m, 2H), 2.17-1.92 (m, 5H), 1.81-1.29 (m, 4H), 1.28-0.96 (m, 2H).

【圖2】(續)

157	C	第2溶離異構體	456	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.69-3.32(m, 2H), 2.23-1.92 (m, 5H), 1.92-1.29 (m, 4H), 1.28-0.98 (m, 2H).
158	B	第1溶離異構體	420	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.04-8.01 (m, 1H) , 7.96-7.94 (m, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.58-3.37 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.29-1.93 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H).
159	D	第2溶離異構體	420	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.04(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.03(d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.15(d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.63 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.10-1.61 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 1H).

4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

【圖2】(續)

160	A	第1溶離異構體	5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.65(m, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.03-3.61 (m, 4H), 3.49-3.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 3H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.49-1.27 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 1H).
161	C	第2溶離異構體		420	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H).
162	A	第1溶離異構體	5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm):7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 3H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.89-3.62 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.35-2.09 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.81-1.52 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

163	C	第2溶離異構體		436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm):7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 4.81-4.60 (m, 1H), 4.02-3.81 (m, 5H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 3H), 1.82-1.57 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H).
164	A	第1溶離異構體	5-氟-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	424	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 13.42 (br, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.72-7.59 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76-4.51 (m, 1H), 3.81-3.52 (m, 4H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.15-1.88 (m, 3H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.28-1.03 (m, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H).
165	D	第2溶離異構體		424	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.40 (br, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75-4.51 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 4H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 1H).

【圖2】(續)

166	B	第1溶離異構體	2-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.68-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.63 (m, 1H), 4.03-3.59 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.48-3.26 (m, 2H), 2.30-1.81 (m, 5H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.44-1.20 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H).
167	D	第2溶離異構體		436	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82-4.63 (m, 1H), 4.02-3.63 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 2.30-1.83 (m, 5H), 1.79-1.52 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 1H).
168	B	第1溶離異構體	2-氟-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	424	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.92-7.88 (m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 4.89-4.60 (m, 1H), 4.01-3.57 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.33-1.78 (m, 5H), 1.78-1.50 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H).

【圖2】(續)

169	D 第2溶離異構體		424	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.92-7.87 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 3H), 4.89-4.72 (m, 1H), 4.03-3.63 (m, 4H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 1H).
170	C 第1溶離異構體	5-氯-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	470	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-7.96 (m, 1H), 7.95-7.68 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40-7.19 (m, 2H), 4.81-4.53 (m, 1H), 4.10-3.60 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.78-1.51 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 1H), 1.02-0.82 (m, 1H).
171	A 第2溶離異構體	5-氯-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	470	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-8.01 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48-7.25 (m, 2H), 4.80-4.62 (m, 1H), 4.02-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.50-1.21 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.08-0.90 (m, 1H).

【圖2】(續)

172	A	第1溶離異構體	5-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	454
173	D	第2溶離異構體		454
174	B	第1溶離異構體	4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	490

1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.61(m, 6H), 3.53-3.38(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 2.30-2.09 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.03-0.90 (m, 1H).
1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.00-3.78 (m, 5H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.11-1.83 (m, 3H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H)
1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.27-7.98 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.00-3.60 (m, 4H), 3.53-3.30 (m, 2H), 2.29-1.83 (m, 5H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

175	D	第2溶離異構體		490	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21-8.05 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.01-3.62 (m, 4H), 3.59-3.25 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.79-1.51 (m, 2H), 1.40-1.17 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H).
176	A	第1溶離異構體	4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	474	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 4.80 – 4.64 (m, 1H), 4.00-3.55 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.24-1.83 (m, 5H), 1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-0.88 (m, 4H).
177	C	第2溶離異構體		474	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.98-3.65 (m, 4H), 3.56-3.37 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.74- 1.55 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 1H).
178	B	第1溶離異構體	6-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸	407	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.10-8.01(m, 5H), 7.40-7.38 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H).

【圖2】(續)

179	D 第2溶離異構體		407	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.10-8.01 (m, 5H), 7.40-7.38 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.55-3.20 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H).
180	A 第1溶離異構體	((S)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-1',2',3',4',5',6'-六氫-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.86-3.45 (m, 4H), 3.34-3.12 (m, 1H),2.32-2.11 (m, 2H), 2.10-1.93(m, 3H), 1.92-1.52 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 1H), 0.99-0.85 (m, 1H).
181	C 第2溶離異構體	((R)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-1',2',3',4',5',6'-六氫-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.78(s, 1H), 7.69(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.60-3.32 (m, 2H), 2.30-1.92(m, 5H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 1H).

【圖2】(續)

182	A	第1溶離異構體	(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮	400	1H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.62 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-1.80 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.91-0.68 (m, 4H).
183	C	第2溶離異構體		400	1H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.07-1.81 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.45-1.23 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.00-0.98 (m, 1H), 0.94-0.67 (m, 4H).
184	B	第1溶離異構體	2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啉-5-甲酸	457	1H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.15–8.10 (m, 3H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.95–3.69 (m, 4H), 3.46–3.34(m, 1H), 3.33–3.32 (m, 1H), 2.23-1.92 (m, 5H), 1.68–1.66 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 1H).

【圖2】(續)

185	C	第2溶離異構體		457	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ(ppm): 9.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15–8.10 (m, 3H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.96–3.69 (m, 4H), 3.46–3.34(m, 1H), 3.33–3.32 (m, 1H), 2.23-1.92 (m, 5H), 1.68–1.66 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 1H).
186	A	第1溶離異構體	5-氯-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	440	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.01-3.65 (m, 4H), 3.51-3.19 (m, 2H), 2.23-1.82 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.47-1.05 (m, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H).
187	C	第2溶離異構體		440	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.01-3.81 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.56-3.25 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.75-1.52 (m, 2H), 1.36-1.11 (m, 3H), 0.99-0.96 (m, 1H).

【圖2】(續)

188	A	第1溶離異構體	3'-氟-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	454, 456	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (br, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 4.74-4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.51 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.3-1.02 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H).
189	D	第2溶離異構體		454, 456	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (br, 1H), 8.0-7.93 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.43-7.19 (m, 4H), 4.74-4.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.46 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.39-1.12 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H).
190	B	第1溶離異構體	6-(二氟甲基)-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	456	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 4H), 6.81-6.50 (m, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.89-3.62 (m, 3H), 3.53-3.36 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.82-1.50 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H).

【圖2】(續)

191	D	第2溶離異構體	456	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 6.81-6.60 (m, 1H), 4.85–4.68 (m, 1H), 3.99-3.64 (m, 4H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.52-1.22 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 1H).
192	D	第1溶離異構體	407	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 – 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.90-4.67 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 4H), 3.57-3.39 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.65-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H).
193	B	第2溶離異構體	407	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 1H),3.45-3.42 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.14-1.85 (m, 3H), 1.81-1.35 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 1H).

4-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸

【圖2】(續)

194	C	第1溶離異構體	4'-(6-(1H-吡唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	432	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-7.89 (m, 2H), 7.82-7.62 (m, 1H), 7.62-7.39 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.26 (m, 1H), 4.09-3.80 (m, 5H), 3.80-3.40(m, 2H), 2.25-2.05 (m, 1H), 1.91-1.60 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 2H), 1.22-1.07 (m, 1H), 1.07-0.85 (m, 1H).
195	B	第2溶離異構體		432	8.11-7.89 (m, 2H), 7.78-7.58 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72-6.49 (m, 1H), 4.09-3.78 (m, 5H), 3.78-3.43(m, 2H), 2.28-2.05 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 1H), 1.08-0.88(m, 1H).
196	D	第1溶離異構體	4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	433	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.78-8.19 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.26-7.06 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 5H), 3.77-3.61 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 1H), 1.08-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

197	B	第2溶離異構體	433	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.67-8.32 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.24-7.02 (m, 1H), 4.01-3.81 (m, 5H), 3.77-3.63 (m, 1H),3.63-3.47 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 1H), 1.08-0.91 (m, 1H).
198	A	第1溶離異構體	444	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 4.84-4.65 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2..31-2.10 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.85-1.57 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 1H).
199	C	第2溶離異構體	444	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 4H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.08-3.60 (m, 4H), 3.55-3.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H).

(1-(2'-甲基-4'-(1l2,2l4-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮

【圖2】(續)

200	A	第1溶離異構體	(1-(5'-(1,3-二氫-2I2-四唑-5-基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	444	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.98-7.81 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.19 (m, 4H), 4.90-4.74 (m, 1H), 3.98-3.74 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-1.83 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 1H).
201	C	第2溶離異構體		444	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.85-7.83 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 4.90-4.69 (m, 1H), 4.03-3.64 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 3H), 1.80-1.47 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 1H),1.01-0.94 (m, 1H).
202	A	第1溶離異構體	1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	388	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.52-3.24 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.20-1.06 (m, 4H), 0.99-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

203	C	第2溶離異構體	1-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-1,2,3,4-四氫-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	388	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.15-8.03 (m, 2H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2 H), 7.41-7.32 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.56-3.22 (m, 2H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.49-1.20 (m,2H), 1.19-1.03 (m, 4H), 0.99-0.91 (m, 1H).
204	A	第1溶離異構體		388	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 4H), 1.02-0.95 (m, 1H).
205	B	第2溶離異構體		388	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.41-1.20 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 4H), 1.02-0.95 (m, 1H).

【圖2】(續)

206	A	第1溶離異構體	(1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	464	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 4H), 4.85-4.50 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.19-1.89 (m, 3H), 1.89-1.7 (m, 2H), 1.7-1.47 (m, 2H),1.20-1.09(m, 2H), 0.99-0.86 (m, 1H).
207	C	第2溶離異構體		464	1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.32 (m, 4H), 4.85-4.40 (m, 1H), 3.95-3.55 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 3H), 0.95-0.87 (m, 1H).
208	A	第1溶離異構體	(1-(2'-氯-5'-(1,3-二氫-2l2-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫吡喃-2-基)甲酮	464	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.02-3.58 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 2H), 2.30-1.86 (m, 5H), 1.83-1.52 (m, 2H), 1.50-1.06 (m, 3H), 1.03-0.78 (m, 1H).

【圖2】(續)

209	B	第2溶離異構體		464	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.02-3.65 (m, 4H), 3.58-3.36 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 1H).
210	D	第1溶離異構體	4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	390	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H),3.87-3.50 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 3H), 1.16-0.99 (m, 3H).
211	B	第2溶離異構體		391	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H).

【圖2】(續)

212	A	第1溶離異構體	3-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸	457	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.56 (br, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27-8.15 (m, 4H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.69-4.56 (m, 1H), 3.82-3.49 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.08-1.69 (m, 4H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.37-1.02 (m, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H).
213	C	第2溶離異構體		457	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.56 (br, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29-8.14 (m, 4H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.82-3.55 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.24-3.03 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.32-1.03 (m, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H).
214	C	第1溶離異構體	1-甲基-2-(4-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸	459	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.02- 3.93 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.19-1.62 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H).

【圖2】(續)

215	A	第2溶離異構體	459	1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.97-3.81(m, 5H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 2H) 1.18-1.17 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H).
216	A	第1溶離異構體	452	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.74 (s, 1H), 7.37(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.90-4.65 (m, 1H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.82-3.65 (m, 6H), 3.45-3.32(m, 1H), 3.29- 3.29(m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 3H), 1.89-1.55(m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.11-1.07(m, 1H), 0.99-0.91(m, 1H).
217	B	第2溶離異構體	452	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.80-4.62 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 2H), 2.28-2.05 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.76-1.49 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H).

	4-羥基-6-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫吡喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸

【圖2】(續)

218	A	第1溶離異構體	6-氯-5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	454, 456	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (br, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 4.74-4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.51 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.3-1.02 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H).
219	C	第2溶離異構體		454, 456	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (br, 1H), 8.0-7.93 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.43-7.19 (m, 4H), 4.74-4.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.46 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.39-1.12 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H).
220	A	第1溶離異構體	6-氟-5-甲基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	438	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.10-7.69 (m, 2H), 7.65-7.15 (m, 4H), 4.85-4.55 (m, 1H), 4.00-3.55 (m, 4H), 3.54-3.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38-1.80 (m, 5H), 1.78-1.47 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 2H), 1.18-0.80 (m, 2H).
221	C	第2溶離異構體		438	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.80 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 2H), 7.41-7.21 (m, 2H), 4.81-4.52 (m, 1H), 4.05-3.82 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 3.57-3.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38-1.80 (m, 5H), 1.79-1.41 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 2H).

【圖2】(續)

222	NT	第1溶離異構體	6-氯-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	470
223	A	第2溶離異構體		470
224	D	第1溶離異構體	6-氟-5-甲氧基-4'-(6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	454

1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.25(m, 4H), 4.85-3.67 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90-3.69(m, 3H), 3.58-3.35(m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.10-1.85(m, 3H),1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-1.22(m, 2H), 1.20-1.05,(m, 1H), 1.01-0.92 (m,1H).
1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41-7.25(m, 4H), 4.82-4.67 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 2.10-1.8 5(m, 3H), 1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H).
1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.88-7.65 (m, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.81-4.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.65 (m, 4H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.39-1.81 (m, 5H), 1.81-1.57 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.01-0.88 (m, 1H).

【圖2】(續)

225	B	第2溶離異構體	((1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	454	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.91-7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43-7.25 (m, 2H), 4.81-4.61 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.58 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.35-1.89 (m, 5H), 1.82-1.51 (m, 2H), 1.49-1.21 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H).
226	C	第1溶離異構體		460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.01-7.98 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.18 (m, 3H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 4H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.76-3.72 (m , 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 3H),1.80-1.61(m, 2H),1.42-1.22(m, 2H), 1.15-1.12(m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H).
227	A	第2溶離異構體		460	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.02-7.98 (m ,2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 4.89-4.69 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.89-3.69 (m, 3H), 3.69-3.45 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 1.15-1.14 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 1H).

【圖2】(續)

228	A	第1溶離異構體	(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮	400	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.82-3.61 (m,1H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.48-1.23 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.91-0.76 (m, 4H).
229	C	第2溶離異構體		400	1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.84-3.69 (m,1H), 3.67-3.35 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 1H),1.75-1.56 (m, 2H), 1.54-1.22 (m, 2H), 1.21-1.12 (m,1H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.91-0.73 (m, 4H).
230	B	第1溶離異構體	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-{4-[(6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	486	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.89-3.62 (m, 3H), 3.49-3.25 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 1H).

【圖2】(續)

231	D	第2溶離異構體		486	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.80-3.61(m, 2H), 3.55-3.24 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 1H).
232	B	第1溶離異構體	6-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸	446	1H NMR (400 MHz, CD_3OD -d4) δ(ppm): 8.37 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.65-7.63 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.38-7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.03-3.50 (m, 4H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.72-1.63 (s, 2H), 1.39-1.28 (s, 2H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.12-0.99 (m, 3H), 0.95-0.82 (s, 2H).
233	A	第2溶離異構體		446	1H NMR (400 MHz, CD_3OD -d4) δ(ppm): 8.37 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.21-3.41 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.06-0.95 (m, 3H), 0.92-0.81 (m, 2H).

【圖2】(續)

234	B	第1溶離異構體	5-{4-[6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}噻吩-2-甲酸	398	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.29-3.35 (m, 4H), 2.21-2.00 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 3H), 0.91-0.78 (m, 2H).
235	C	第2溶離異構體		398	1HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.19-3.39 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.80-1.49 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 3H), 0.89-0.78 (m, 2H).
236	A	第1溶離異構體	3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-8-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉	481	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 9.12-8.73 (m, 2H), 8.32-8.16 (m, 1H), 7.89-7.67 (m, 3H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.76-4.52 (m, 1H), 3.82-3.51 (m, 4H), 3.41-3.12 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 1.35-1.04 (m, 3H), 0.95-0.87 (m, 1H).

【圖2】(續)

237	C	第2溶離異構體	(1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	481	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 9.13-8.65 (m, 2H), 8.32-8.16 (m, 1H), 7.95-7.67 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 2H), 4.72-4.51 (m, 1H), 3.82-3.52 (m, 4H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.31-1.02 (m, 3H), 0.97-0.84 (m, 1H).
238	A	第1溶離異構體		481	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75-7.56 (m, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.83-3.58 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H).
239	C	第2溶離異構體		481	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ9.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.70 – 8.63 (m, 2H), 8.29 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75-4.56 (m, 1H), 3.85-3.59 (m, 4H), 3.33-3.13 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.28-1.05 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 1H).

【圖2】(續)

240	A	第1溶離異構體	(1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	484	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.86-3.63 (m, 4H), 3.33-3.12 (m, 2H), 2.19-1.67 (m, 5H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 3H), 0.92-0.86 (m, 1H).
241	D	第2溶離異構體		484	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73-4.52 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.82-3.56 (m, 4H), 3.33-3.09 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.37-1.03 (m, 3H), 0.93-0.87 (m, 1H).
242	D	第1溶離異構體	((S)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	471	1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ(ppm): 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85-4.64 (m, 1H), 4.01-3.65 (m, 4H), 3.62-3.33 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.79-1.54 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 3H), 1.08-1.00 (m, 1H).
243	B	外消旋體	6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	415	

【圖2】(續)

244	C	外消旋體	(S)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	457	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.01- 8.82 (m, 1H), 8.51-8.34 (m, 1H), 8.33-8.19 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.63-7.46 (m, 3H), 4.44 - 4.10 (m, 1H), 4.01-3.62(m, 1H), 3.49-3.17 (m, 1H), 3.17-2.88 (m, 1H), 2.56-2.28 (m, 2H), 2.02-1.71 (m, 3H), 1.69-1.43 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.21-1.01(m, 3H), 0.89-0.71 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):415 [M+H]+.
245	B	第1溶離異構體	6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	415	
246	C	第2溶離異構體		415	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.95-8.81 (m, 1H), 8.51-8.32 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.11-8.01(m, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.66-7.48 (m, 3H), 4.42-4.09 (m, 1H), 4.00-3.69 (m, 1H), 3.47-3.18 (m, 1H) 3.18-2.82 (m, 1H), 2.54-2.26(m, 2H), 2.01-1.69 (m, 3H), 1.69-1.42(m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.22-1.02(m, 3H), 0.91 - 0.68 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):415 [M+H]+.

【圖2】(續)

247	C	第1溶離異構體	6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 4H), 7.56-7.49 (m, 2H), 4.58-4.01 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70-3.33 (m, 1H), 3.30-2.81(m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 1H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H). LCMS (ES, m/z):466[M+H]+
248	B	第2溶離異構體		446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 2H), 4.75-4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.41 (m, 1H), 3.30-2.72 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.96-0.77(m, 3H). LCMS (ES, m/z):466[M+H]+
249	B	第1溶離異構體	6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	471	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 2H), 4.73-3.78 (m, 2H), 3.72-3.35 (m, 1H), 3.30-2.80 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.86-1.75 (m,1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.84-0.72 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):471 [M+H]+.

【圖2】(續)

250	D	第2溶離異構體		471	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.71-7.61 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.78-3.82 (m, 2H), 3.70-3.38 (m, 1H), 3.29-2.55 (m,1H), 2.06-1.76 (m, 3H), 1.74-1.48 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.18-0.99 (m, 2H), 0.98-0.81 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):471 [M+H]+.
251	A	第1溶離異構體	6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	443	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.99-8.81 (m, 1H), 8.51-8.31 (m, 1H), 8.31-8.17 (m, 1H), 8.11-7.88 (m, 2H), 7.82-7.63 (m, 2H), 7.63-7.42 (m, 3H), 4.68-3.87 (m, 2H), 3.72-3.39 (m, 1H), 3.25- 2.89 (m, 1H), 2.14-1.76 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 2H), 0.97- 0.77(m, 3H). LCMS (ES, m/z):443 [M+H]+.
252	B	第2溶離異構體		443	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.99- 8.81 (m, 1H), 8.51-8.31 (m, 1H), 8.31-8.17 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 8.02-7.86 (m, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.66-7.44 (m, 3H), 4.62-4.02 (m, 2H), 3.67-3.42 (m, 1H), 3.29-2.91 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.18-0.99 (m, 2H), 0.99-0.78 (m, 3H). LCMS (ES, m/z):443 [M+H]+.

【圖2】(續)

253	A	第1溶離異構體	6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	415	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.72-7.54 (m, 3H), 4.57-4.13 (m, 1H), 4.02-3.72 (m, 1H), 3.45-2.90 (m, 2H), 2.55-2.32 (m, 2H), 2.02-1.75 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 3H), 0.85-0.71 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 415[M+H]+.
254	D	第2溶離異構體		415	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.73-7.56 (m, 3H), 4.57-4.11 (m, 1H), 4.02-3.72 (m, 1H), 3.46-2.89 (m, 2H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.72-1.48 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 3H), 0.93-0.72 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 415[M+H]+.
255	B	第1溶離異構體	1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	464	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.51-7.35 (m, 3H), 4.88-4.06 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.25-2.83 (m, 2H), 2.12-1.78 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.15-0.98 (m, 2H), 0.92-0.76 (m, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 464 [M+H]+.

【圖2】(續)

256	A	第2溶離異構體	6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	464	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.48-7.32 (m, 3H), 4.81-4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.33-2.73 (m, 2H), 2.14-1.75 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.97-0.77 (m, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 464 [M+H]+.
257	A	第1溶離異構體		443	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.72-7.62 (m, 3H), 4.51-4.02 (m, 2H), 3.26-3.01 (m, 1H), 2.04-1.50 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 2H), 1.11-0.97 (m, 2H), 0.97-0.73 (m, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 443 [M+H]+.
258	C	第2溶離異構體		443	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12-7.96 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.72-7.63 (m, 3H), 4.51-4.05 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 1H), 2.02-1.54 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.96-0.75 (m, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 443 [M+H]+.

【圖2】(續)

259	B	第1溶離異構體	1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	418	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 2H), 4.35-4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97-3.75 (m, 1H), 3.42-2.83 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.0 -1.72 (m, 3H), 1.65-1.46 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.18-1.05 (m, 3H), 0.91-0.73 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):418[M+H]+
260	D	第2溶離異構體		418	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 4H), 7.56-7.46 (m, 2H), 4.35-4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95-3.71 (m, 1H), 3.45-2.88 (m, 2H), 2.51-2.32 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 3H), 1.67-1.43 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.17-1.04 (m, 3H), 0.89-0.72 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):418[M+H]+
261	B	第1溶離異構體	1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	436	1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ(ppm): 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.51-7.32 (m, 3H), 4.55-4.27 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.02-2.73 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 2.00-1.64 (m, 3H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 3H), 0.87-0.73 (m,1H). LCMS (ES, m/z): 436 [M+H]+

【圖2】(續)

262	C	第2溶離異構體	1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	436	1H-NMR (CD3OD-d4, 400 MHz) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.49-7.31 (m, 3H), 4.53-4.28 (m, 1H), 4.05-3.81 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.05-2.71 (m, 1H), 2.55-2.31 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 3H), 0.86-0.72 (m,1H). LCMS (ES, m/z): 436 [M+H]+.
263	D	第1溶離異構體		418	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.39-4.19 (m,1H), 4.18-4.13 (m, 3H), 4.01-3.72 (m, 1H), 3.55-2.92 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.01-1.75 (m, 3H),1.69-1.45(m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 1H). LCMS (ES, m/z):418[M+H]+
264	B	第2溶離異構體		418	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 4.40-4.18 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 4.01-3.72 (m, 1H), 3.50-2.89 (m, 2H), 2.55-2.34 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 3H), 1.69-1.45 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 3H), 0.95-0.74 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*):418[M+H]+

【圖2】(續)

265	C	第1溶離異構體	6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 1H), 4.80-4.14 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.85-3.37 (m, 1H), 3.29-2.81 (m, 2H), 2.08-1.87(m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.20-0.99 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H). LCMS (ES, m/z):446[M+H]+
266	A	第2溶離異構體		446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 1H), 4.67-4.15 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.69-3.38 (m, 1H), 3.30-2.82 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.20-0.99 (m, 2H), 0.97-0.74 (m, 3H). LCMS (ES, m/z):446[M+H]+
267	D	第1溶離異構體	1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	423	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 4.37-4.14 (m,1H), 4.02-3.75(m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.24-3.02 (m, 1H), 2.53-3.32 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H), 0.82-0.63 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 423 [M+H]+

【圖2】(續)

268	B	第2溶離異構體		423	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 4.41-4.16 (m,1H), 3.98-3.74 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 1H), 2.53-3.32 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.68-1.41 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 3H), 0.82-0.65 (m, 1H). LCMS (ES, *m/z*): 423 [M+H]+
269	C	第1溶離異構體	1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	451	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.65(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.64-3.42(m, 1H), 3.16-2.94 (m, 1H), 2.12-1.80 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H), 0.96-0.81(m, 2H), 0.79-0.68 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 451 [M+H]+
270	A	第2溶離異構體		451	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.22-8.10 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.28-7.12 (m, 1H), 4.61-3.94 (m, 2H), 3.70-3.35 (m, 1H), 3.19-2.94 (m, 1H), 2.19-1.78 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.18-0.99 (m, 2H), 0.98-0.82 (m, 2H), 0.79-0.64 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 451 [M+H]+

【圖2】(續)

271	D	第1溶離異構體	1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	396	1H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.42-7.15 (m, 5H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.53-4.31 (m, 1H), 4.07-3.86 (m, 1H), 3.34-3.15 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 3H), 1.41-1.40 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 3H), 0.90-0.70 (m, 1H).. LCMS (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$.
272	B	第2溶離異構體		396	1H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.41-7.32 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.19-7.04 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 1H), 4.09-3.78 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17-2.80 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.99-1.67 (m, 3H), 1.42-1.40 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 3H), 0.82-0.75 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$.
273	C	第1溶離異構體	1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	424	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 7.38-7.34 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 2H), 4.75-4.20 (m, 2H), 3.30-2.76 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11-1.78 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.92-0.78 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 424 $[M+H]^+$.

【圖2】(續)

274	A	第2溶離異構體	424	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 7.38-7.34 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 2H), 4.75-4.20 (m, 2H), 3.31-2.80 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11-1.78 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.92-0.78 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 424 $[M+H]^+$.
275	B	第1溶離異構體	406	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.32-7.15 (m, 6H), 4.71-3.82 (m, 2H), 3.78-3.35 (m, 1H), 3.28-2.92 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12-1.87 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.15-0.99 (m, 2H), 0.95-0.75 (m, 3H). LCMS: (ES, m/z): 406 $[M+H]^+$.
276	D	第2溶離異構體	406	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31-7.15 (m, 6H), 4.71-3.82 (m, 2H), 3.72-3.35 (m, 1H), 3.38-2.58 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.18-0.98 (m, 2H), 0.98-0.72 (m, 3H). LCMS: (ES, m/z): 406 $[M+H]^+$.

6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸

【圖2】(續)

277	B	第2溶離異構體	2-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1,3-苯并噁唑	471	1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ(ppm): 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85-4.67 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.30-1.85 (m, 5H), 1.80-1.58 (m, 2H),1.50-1.38 (m, 1H). 1.37-1.22 (m, 2H),1.07-1.04 (m, 1H).
278	A	第1溶離異構體	7-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸	457	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.54 (br, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72-4.53 (m, 1H), 3.81-3.53 (m, 4H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 2H), 1.37-1.08 (m, 4H), 0.94-0.91 (m, 1H).
279	C	第2溶離異構體	7-{4-[(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}異喹啉-4-甲酸	457	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.54 (br, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33-8.26 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74-4.56 (m, 1H), 3.81-3.57 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.09 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 2H), 1.28-1.05 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H).

【圖2】(續)

280	B		4-甲氧基-3-(4-{7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基}苯基)苯甲酸	450	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.61 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.74-3.38 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 5H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H).
281	B		3-{4-[7-(1-羥基環丙烷羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	436	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 8.01-7.92 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 4.06-3.47 (m, 8H), 2.52-2.29 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 2H), 1.17-0.99 (m, 2H), 0.99-0.72 (m, 2H).
282	D	第1溶離異構體	4-甲氧基-3-{4-[-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}苯甲酸	422	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.40 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.8, Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 3H), 4.56-4.14 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.55 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.05-1.64 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H).

【圖2】(續)

283	D	第2溶離異構體	422	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.8, 1H), 7.884-7.78 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.54-4.04 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.2Hz, 3H), 3.80-3.58 (m, 3H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.87-1.52 (m, 3H), 1.46-1.13 (m, 3H).
284	D	第3溶離異構體	422	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.68-3.35 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92- 1.41 (m, 4H), 1.31-1.12 (m, 2H).
285	A	第4溶離異構體	422	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.71 (br, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.56-4.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.54 (m, 3H), 3.50-3.17(m, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.87-1.52 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.31-1.12 (m, 1H).

【圖2】(續)

286	C	第1溶離異構體	3-{4-[-5-(1-羥基環丙烷羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	408	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27-7.11 (m, 3H), 4.21-4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.25 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 2H), 2.08-1.81 (m, 1H), 1.41-1.21 (m, 3H), 1.21-1.10 (m, 1H), 1.09-0.65 (m, 2H), 0.61-0.40 (m, 1H).
287	D	第2溶離異構體		408	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-8.01 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.31-7.09 (m, 3H), 4.08-3.78 (m, 5H), 3.74-3.37 (m, 2H), 2.41-2.09 (m, 1H), 1.92-1.49 (m, 2H), 1.38-1.05 (m, 4H), 1.01-0.85 (m, 2H).
288	C	第3溶離異構體		408	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25-7.12 (m, 3H), 4.19-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.45-3.23 (m, 1H), 2.35-1.73 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 2H), 1.20-1.01 (m, 2H), 1.98-1.67 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 1H).
289	A	第4溶離異構體		408	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.31-7.09 (m, 3H), 4.08-3.77 (m, 5H), 3.72-3.35 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.98-1.41 (m, 2H), 1.35-1.09 (m, 4H), 0.98-0.81 (m, 2H).

【圖2】(續)

290	A	第1溶離異構體	1-[-1-[4-(喹啉-3-基)苯基]-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基]丙-1-酮	439	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.92-7.63 (m, 6H), 4.37-4.19 (m, 1H), 4.00-3.81 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.24-0.86 (m, 6H).
291	C	第2溶離異構體		439	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13-8.03 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 1H), 4.38-4.19 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.24-0.95 (m, 6H).
292	D		7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-(喹啉-7-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	381	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.87-8.86 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 3.98-3.38 (m, 4H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 2H), 1.64-1.41 (m, 2H), 1.09-0.98 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 2H).
293	A	第1溶離異構體	(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	480	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.73-4.57 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 5H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.76-1.45 (m, 2H), 1.28-1.08 (m, 3H), 0.95-0.86 (m,1H).

【圖2】(續)

108136774 表單編號 A0202 第 164 頁，共 269 頁(發明圖式) C224658DA.pdf 1093026759-0

294	B	第2溶離異構體	(1R)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-{4-[5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)萘-2-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷	480	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.69-4.55 (m, 1H), 3.82-3.58 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.66-1.42 (m, 2H), 1.29-1.07 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H).
295	C		7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-(喹啉-7-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	395	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.87-8.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, J = 8.4 Hz,1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.63-3.33 (m, 4H), 2.99-2.69 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H).
296	B	第1溶離異構體	6-甲氧基-4'-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	436	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.545 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H).

【圖2】(續)

297	B	第2溶離異構體	436	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.75-3.42 (m, 5H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 5H).
298	A	7-(1-羥基環丙烷羰基)-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	457	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz)δ(ppm): 8.94-8.86 (m, 1H), 8.47-8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 3.93-3.36 (m, 4H), 2.92 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.92-0.73 (m, 2H).
299	A	7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-2-[4-(喹啉-7-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	471	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ(ppm): 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.48 (m, 3H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.02-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.62-3.36 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.51 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.29-2.07 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H).

【圖2】(續)

300	B	第1溶離異構體	4-甲氧基-3-{4-[-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基]苯基}苯甲酸	422	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.41 (m, 4H), 2.58-2.41(m, 2H), 2.38-2.19 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 2H).
301	A	第2溶離異構體		422	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 2.58-2.35 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H).
302	A		(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-1-(4-苯基苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷	362	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz)δ(ppm): 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.01-3.59 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.33-1.81 (m, 5H), 1.78-1.49 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 1H).

【圖2】(續)

108136774 表單編號 A0202 C224658DA.pdf 第 168 頁，共 269 頁(發明圖式) 1093026759-0

303	A		1-[(1S)-1-(4-苯基苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	348	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 4.19-3.41 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.41-1.23 (m, 2H), 1.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 2H).
304	B		2,6-二氟-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	442	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80-4.64 (m, 1H), 3.99-3.60 (m, 4H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.27-1.87 (m, 5H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 2H), 1.18-0.92 (m, 2H).
305	A		3,5-二氟-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	442	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.65 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 4.81-4.65 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.89-3.61 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.81-15.1(m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 1H).
306	B		2-羥基-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	422	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40-7.22(m, 2H), 7.15-6.97 (m, 2H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.03-3.60 (m, 4H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.32- 2.10 (m, 2H), 2.10-1.81 (m, 3H), 1.78-1.48 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.20-1.06 (m, 1H), 1.00-0.83 (m, 1H).

【圖2】(續)

307	A		4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸	456	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.62 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 4.85-4.68 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.91-3.63 (m, 3H), 3.56-3.37 (m, 2H), 2.29-1.86 (m, 5H), 1.82-1.57 (m, 2H), 1.55-1.28 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H).
308	A		4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}嘧啶-2-甲酸	457	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.41-8.08 (m, 2H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 3H), 3.70-3.48 (m, 2H), 2.32- 2.11 (m, 2H), 2.11-1.85(m, 3H), 1.85-1.49 (m, 2H), 1.49-1.25 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 1H).
309	A		2,6-二氟-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	428	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.69-7.51 (m, 1H), 7.41-7.23 (m, 1H), 4.25-3.48 (m, 4H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m,1H), 1.05-0.92 (m, 3H), 0.89-0.75 (m, 2H).

【圖2】(續)

310	A		3,5-二氟-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	428	1H-NMR(400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 7.68 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.79-7.30 (m, 4H), 4.21-3.33 (m, 4H), 2.33-2.03 (m, 1H), 1.89-1.53 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.09-0.93 (m, 3H), 0.93-0.67 (m, 2H).
311	B		2-氯-5-氟-4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	458	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.58-7.42 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.87-4.66 (m, 2H), 3.99-3.61 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.81-1.51 (m, 2H), 1.47-1.21(m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H).
312	A		2-氯-5-氟-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	444	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ7.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 4H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 3H), 0.89-0.85 (m, 2H).
313	B		2-羥基-4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯甲酸	408	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.93(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz,2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.13-3.41 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 2H), 1.19-1.11(m, 1H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.91-0.84 (m, 2H).

【圖2】(續)

314	A		4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-2-甲酸	443	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 9.18-8.04 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.33 (m, 4H), 4.24-3.41 (m, 4H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.95-0.83 (m, 2H).
315	A		8-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸	457	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ8.98-8.92 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 4.83-4.66 (m, 1H), 4.02-3.65 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.30-1.87 (m, 5H), 1.77-1.52 (m, 2H), 1.53-1.28 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 1H).
316	C	第1溶離異構體	1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷	446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.06-7.94 (m, 2H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.18 (m, 3H), 4.69-4.15 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 4H), 3.81-3.63 (m, 3H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.36-2.02 (m, 4H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.85-1.64 (m, 2H), 1.39-1.19 (m, 2H).

【圖2】(續)

C224658DA.pdf
108136774 表單編號 A0202 第 172 頁，共 269 頁(發明圖式) 1093026759-0

317	C	第2溶離異構體		446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.93 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.65-4.20 (m, 1H), 3.99-3.80 (m, 5H), 3.79-3.58 (m, 1H), 3.57-3.22 (m, 1H), 3.13-2.91 (m, 1H), 2.37-2.04 (m, 3H), 2.04-1.85 (m, 2H), 1.84-1.56 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 3H).
318	A	第3溶離異構體		446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.06-7.94 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.18 (m, 3H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 4H), 3.81-3.61 (m, 3H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.91-1.52 (m, 2H), 1.37-1.19 (m, 2H).
319	B	第4溶離異構體		446	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.93 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 4H), 3.76-3.37 (m, 4H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.90-1.52 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 2H).
320	C	第1溶離異構體	1-[1-{4-[2-甲氧基-5-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基]環丙-1-醇	432	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09-7.86 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34-7.14 (m, 3H), 4.21-4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.54 (m, 2H), 2.36-1.79 (m, 3H), 1.43-1.21 (m, 3H), 1.20-0.99 (m, 2H), 0.98-0.82 (m, 1H), 0.77-0.41 (m, 1H).

【圖2】(續)

321	A	第2溶離異構體		432	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.93 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.16 (m, 3H), 4.09-3.76 (m, 5H), 3.68-3.36 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.93-1.49 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.211-1.07 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 2H).
322	C	第3溶離異構體		462	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.91 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34-7.14 (m, 3H), 4.20-3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76-3.54 (m, 2H), 3.42-3.05 (m, 1H), 2.38-1.77 (m, 3H), 1.39-1.21 (m, 2H), 1.20-0.99 (m, 2H), 0.98-0.79 (m, 1H), 0.76-0.42 (m, 1H).
323	C	第4溶離異構體		432	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05-7.95 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 4.08-3.76 (m, 5H), 3.65-3.38 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.89-1.52 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 2H), 0.97-0.86 (m, 2H).

【圖2】(續)

324	NT		4-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}萘-2-甲酸	442	1H-NMR-PH-FMA-PJ00224-430-0: (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 8.64 (s, 1H), 8.17-8.02 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 4.25-3.37 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.98-0.76 (m, 2H).
325	A		3-羥基-4-(4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮	488	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.15-8.09(m, 2H), 7.49(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.65(m, 1H), 4.01-3.92(m, 1H), 3.90-3.86(m, 3H), 3.85-3.79(m, 1H), 3.78-3.59(m, 2H), 3.54-3.41(m, 2H), 2.30-2.10(m, 2H), 2.05-1.85(m, 3H), 1.79-1.51(m, 2H), 1.60-1.23(m, 2H), 1.20-1.08(m, 1H), 0.99-0.88(m, 1H).
326	A		3-羥基-4-(4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮	472	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.02 (m, 5H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.02-3.60 (m, 4H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.10-1.81 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 1H).

【圖2】(續)

327	B		N-(4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯磺醯基)乙醯胺	513	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.02-7.86 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.36-7.19 (m, 3H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.02-3.81 (m, 4H), 3.87-3.60 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 6H), 1.79-1.50 (m, 2H), 1.46-1.20 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 1H), 1.04-0.86 (m, 1H).
328	B		(4-甲氧基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)(甲基)一元膦酸	470	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.17-8.09 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.01-3.91(m, 2H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.78-3.39(m, 3H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.08-1.82(m, 3H), 1.72-1.52 (m, 4H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.99-0.91(m, 1H).
329	A		甲基(4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯基)一元膦酸	454	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.76-7.56 (m, 2H), 7.42-7.13 (m, 5H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.89-3.40 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 2H), 1.50 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.43-1.21 (m 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H).

【圖2】(續)

330	B		N-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯磺醯基)乙醯胺	499	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.01-7.85 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27-3.40 (m, 7H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 2H).
331	A		N-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯磺醯基)乙醯胺	483	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.90-7.74 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.20-3.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 3H), 0.98-0.78 (m, 2H).
332	A		N-(4-甲基-3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}苯磺醯基)乙醯胺	497	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.95-7.74(m, 2H), 7.58-7.43(m, 1H), 7.41-7.20(m, 4H), 4.85-4.65(m, 1H), 4.02-3.55(m, 4H),3.55-3.39(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.28- 2.12 (m, 2H), 2.10- 1.90 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.48-1.23(m, 2H), 1.20-1.08 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H).

【圖2】(續)

333	B	第1溶離異構體	4-甲氧基-3-{4-[7-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-7-氮雜螺[3.5]壬-1-基]苯基}苯甲酸	450	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-7.89 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.08-3.75 (m, 6H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.00-2.79 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.30-1.71 (m, 9H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.19-1.00 (m, 1H).
334	D	第2溶離異構體		450	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.08-8.00 (m, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 1H), 4.00-3.75 (m, 6H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.29-3.09 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.34-2.08 (m, 2H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.20-1.00 (m, 1H).
335	D	第1溶離異構體	3-{4-[7-(1-羥基環丙烷羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-基]苯基}-4-甲氧基苯甲酸	436	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.02 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.51-3.82 (m, 6H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.11-2.80 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.12-1.91 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.02-0.89 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H).

【圖2】(續)

336	第2溶離異構體		436	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ8.02 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73-3.87 (m, 6H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.15-2.75 (m, 1 H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H).
337	B	(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯基)(甲基)一元膦酸	440	lH-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): δ7.72-7.59 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.26-3.41 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 2H).
338	A	3-羥基-4-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲氧基苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮	474	lH-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.20-7.98(m, 2H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.35-7.25(m, 2H), 7.22-7.13(m, 1H), 4.18-3.51(m, 7H), 2.24- 2.00(m, 1H), 1.72-1.57(m, 2H),1.48-1.24(m, 2H), 1.20-1.08(m, 1H), 1.08-0.99(m, 2H), 0.99-0.81(m, 1H), 0.99-0.72(m, 2H).

【圖2】(續)

【圖2】(續)

339	A		3-羥基-4-(3-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-4-甲基苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮	458	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 4.18-3.49 (m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.20- 2.10 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 2H), 1.20-1.08(m, 1H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.91-0.80 (m, 2H).
340	A		8-{4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}喹啉-6-甲酸	443	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ(ppm): 8.89-8.83 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.21-3.52 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 3H), 0.98-0.81 (m, 2H).
341	C	第1溶離異構體	3-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}環丁烷-1-甲酸	384	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.28-7.12 (m, 4H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.89-3.58 (m, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.17-3.00 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.10-1.78 (m, 4H), 1.78-1.48 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.97-0.80 (m, 1H).

342	B	第2溶離異構體	384	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.33-7.05 (m, 4H), 4.80-4.61 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.30-2.03 (m, 2H), 2.03-1.81 (m, 3H), 1.79-1.49 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.10-0.98 (m, 1H), 0.97-0.79 (m, 1H).
343	D	第3溶離異構體	384	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.21-7.12 (m, 4H), 4.79-4.63 (m, 1H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.09-1.85 (m, 4H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 1H).
344	B	第4溶離異構體	384	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.23-7.11 (m, 4H), 4.79-4.61 (m, 1H), 4.00-3.61 (m, 4H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.25-1.85 (m, 5H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 1H).

【圖2】(續)

345	NT	第1溶離異構體	4-甲氧基-3-{4-[6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[3.4]辛-1-基]苯基}苯甲酸	436	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.03-7.99 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 1H).
346	NT	第2溶離異構體		436	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.06-7.91 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48-3.97 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.63-3.36 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 3H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H).
347	C	第3溶離異構體		436	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 3H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.34-2.08 (m, 3H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.57 (m, 2H)

【圖2】(續)

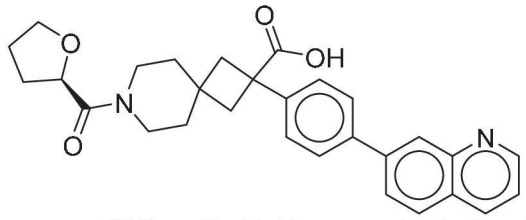
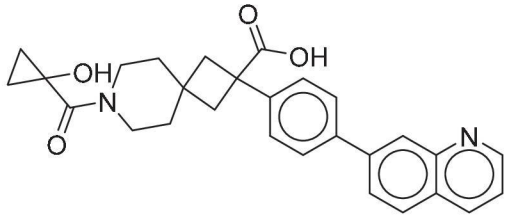
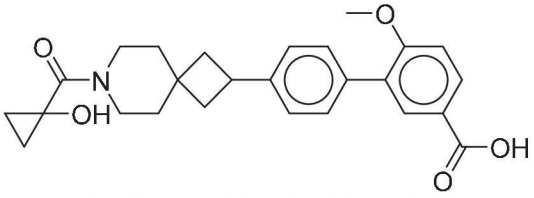
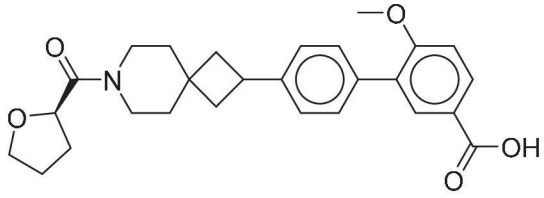
348	B	第4溶離異構體		436	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.70-4.44 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.32-2.07 (m, 3H), 2.06-1.81 (m, 5H), 1.80-1.61 (m, 1H).
349	A		1-[(1S)-1-{4-[2-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)吡啉-4-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	467	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.35-8.31(m, 2H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 4.18-3.52 (m, 4H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 3H), 0.95-0.80 (m, 2H).
350	A		4-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-2-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)吡啉	481	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.38-8.11 (m, 2H), 8.10-7.99 (m, 1H), 7.97-7.81 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.92-3.62 (m, 3H), 3.55-3.36 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.50-1.29 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 1H), 1.10-0.99 (m, 1H).

【圖2】(續)

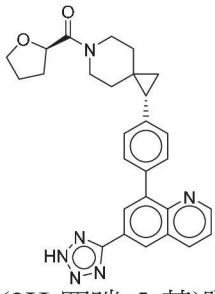
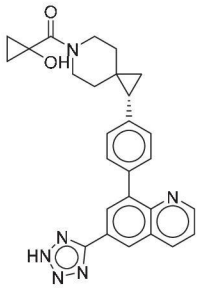
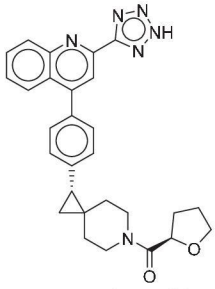
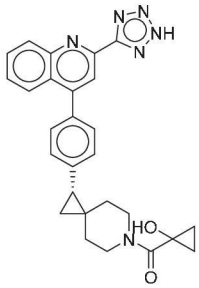
351	A		1-[(1S)-1-{4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉-8-基]苯基}-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羰基]環丙-1-醇	467	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ(ppm): 8.96-8.84 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.25-3.42 (m, 4H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 3H), 0.92-0.83 (m, 2H).
352	A		8-{4-[(1S)-6-[(2R)-氧雜環戊烷-2-羰基]-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)喹啉	481	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz)δ(ppm): 8.97-8.89 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.05-0.94 (m, 1H).

* 測定的絕對立體化學。
1.除非另外指明，否則不測定各立構中心之絕對立體化學。本發明提供分離立體異構體之方法。
2.當指明時，測試外消旋體。

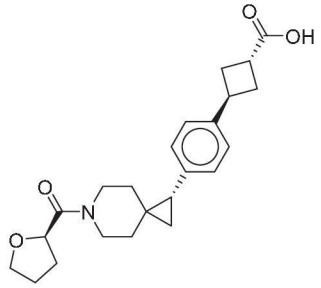
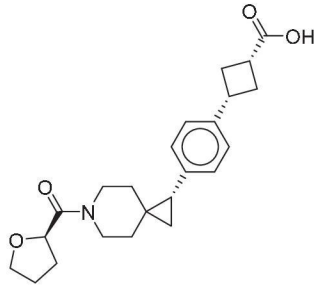
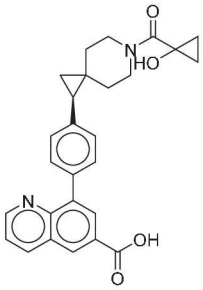
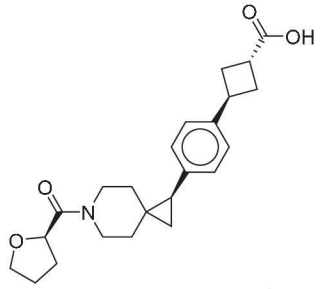
【圖2】(續)

化合物編號	化學結構及名稱	IC_{50}
363	 (R)-2-(4-(喹啉-7-基)苯基)-7-(四氫呋喃-2-羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	A
364	 7-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-2-(4-(喹啉-7-基)苯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸	A
365	 4'-(7-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
366	 (R)-6-甲氧基-4'-(7-(四氫呋喃-2-羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

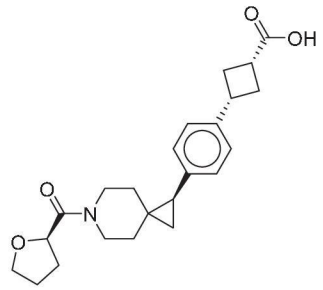
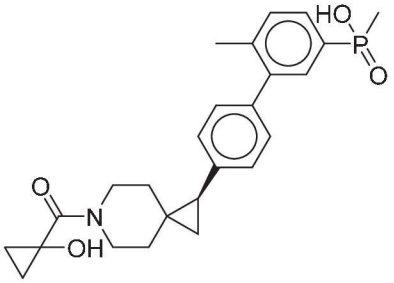
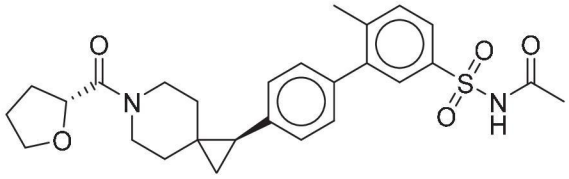
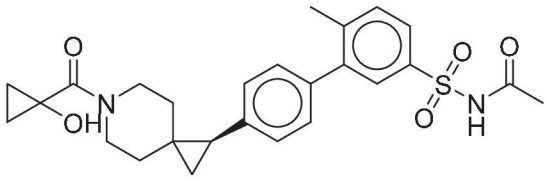
【圖3】

367	 ((S)-1-(4-(6-(2H-四唑-5-基)喹啉-8-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
368	 (S)-(1-(4-(6-(2H-四唑-5-基)喹啉-8-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	A
369	 ((S)-1-(4-(2-(2H-四唑-5-基)喹啉-4-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
370	 (S)-(1-(4-(2-(2H-四唑-5-基)喹啉-4-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	A

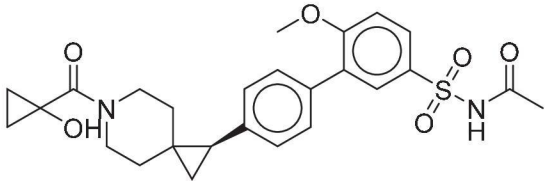
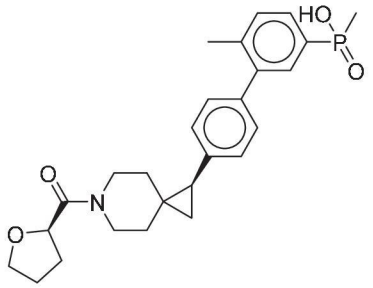
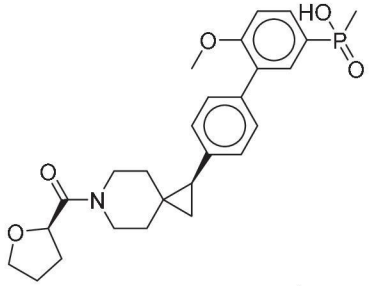
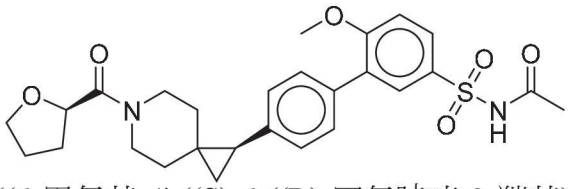
【圖3】(續)

371	 (1R,3r)-3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸	B
372	 (1S,3s)-3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸	E
373	 (S)-8-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸	A
374	 (1S,3r)-3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸	B

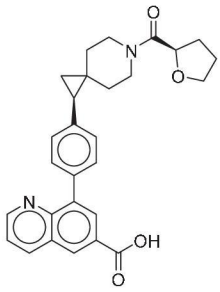
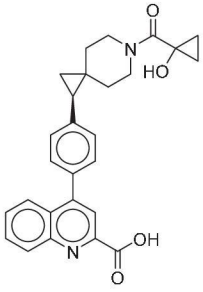
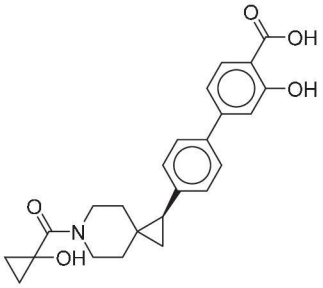
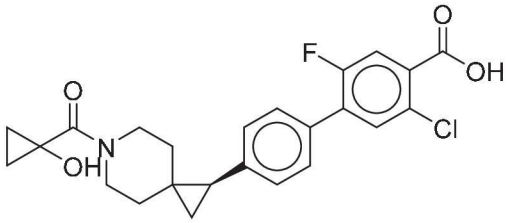
【圖3】(續)

375	 (1R,3s)-3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)環丁烷-1-甲酸	C
376	 (4'-((S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)一元膦酸	B
377	 N-((6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺	A
378	 (S)-N-((4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺	A

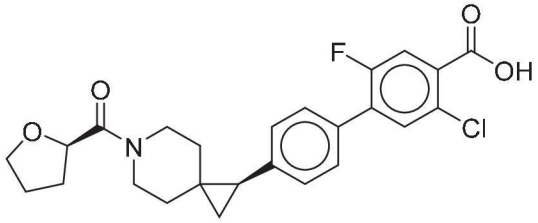
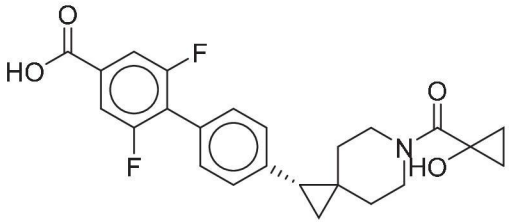
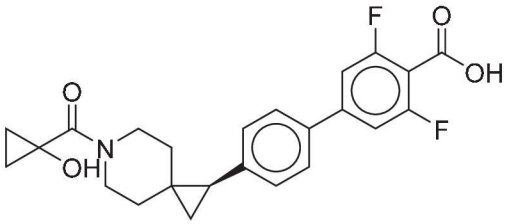
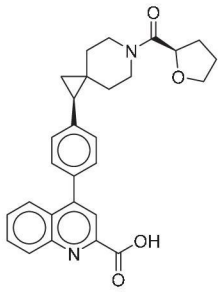
【圖3】(續)

379	 (S)-N-((4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺	B
380	 甲基(6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)一元膦酸	A
381	 (6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)一元膦酸	B
382	 N-((6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)乙醯胺	B

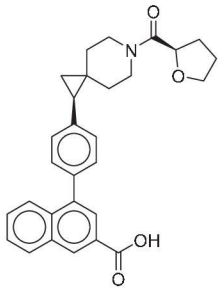
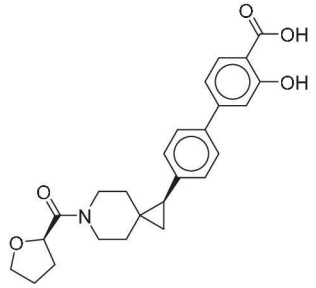
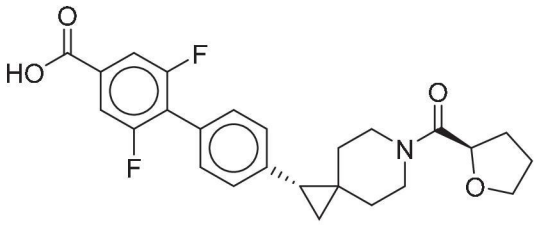
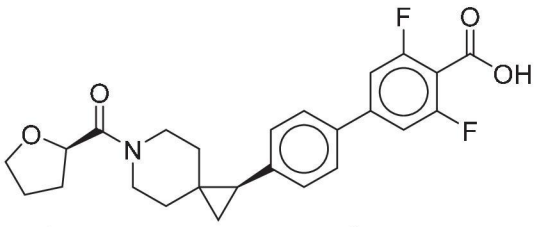
【圖3】(續)

383	 8-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸	A
384	 4-[4-[(1S)-6-(1-羥基環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基]苯基]喹啉-2-甲酸*	A
385	 (S)-3-羥基-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
386	 (S)-5-氯-2-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A

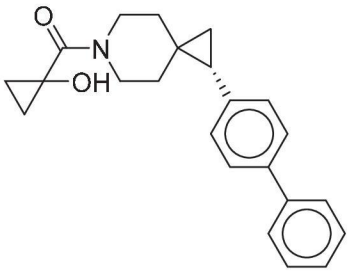
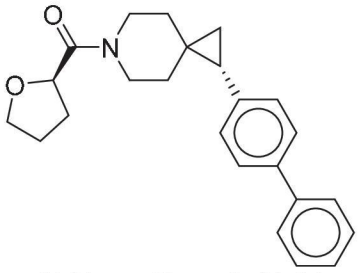
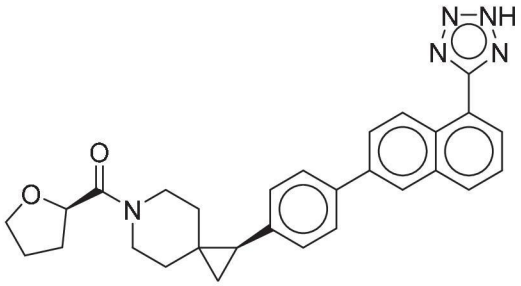
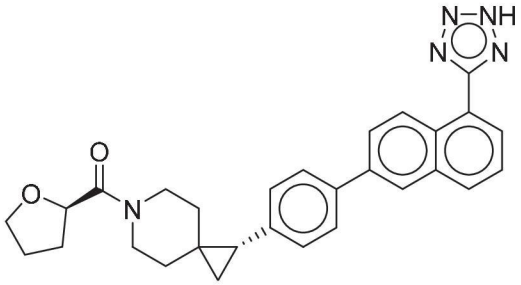
【圖3】(續)

387	 5-氯-2-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
388	 (S)-2,6-二氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
389	 (S)-3,5-二氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
390	 4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-2-甲酸	A

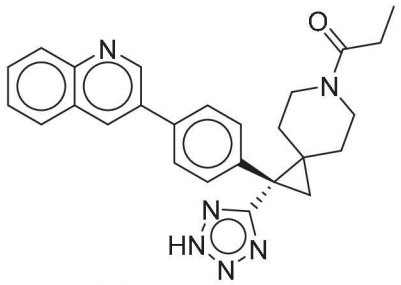
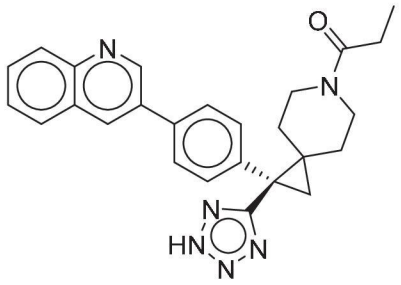
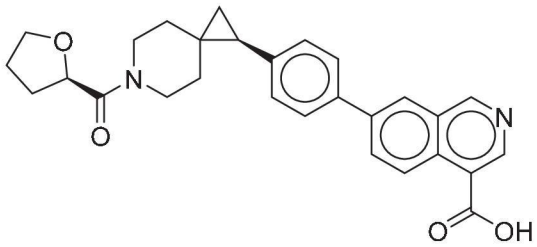
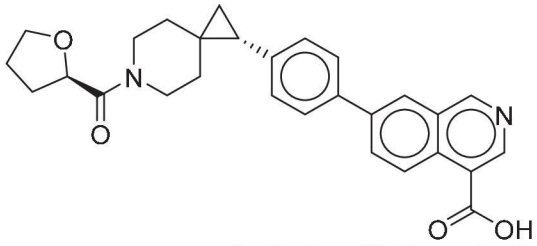
【圖3】(續)

391	 4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-2-萘甲酸	A
392	 3-羥基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
393	 2,6-二氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
394	 3,5-二氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B

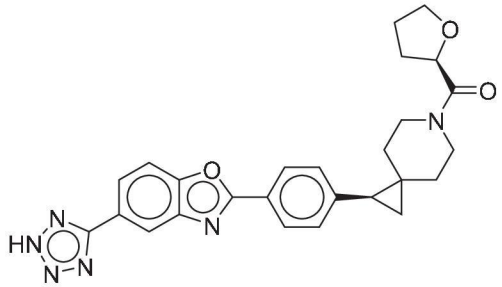
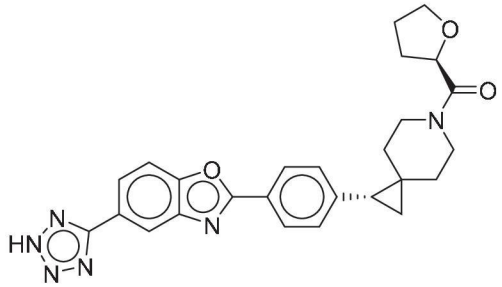
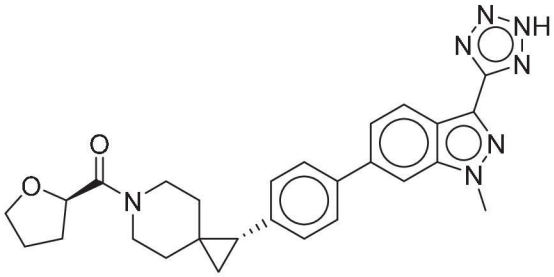
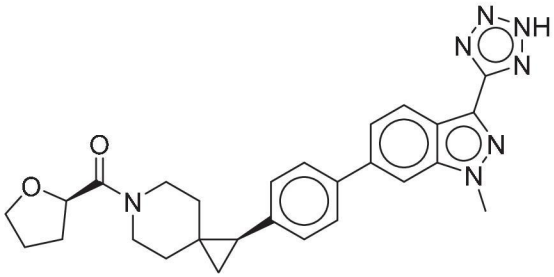
【圖3】(續)

395	 (S)-(1-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	A
396	 ((S)-1-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
397	 ((S)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)萘-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
398	 ((R)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)萘-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B

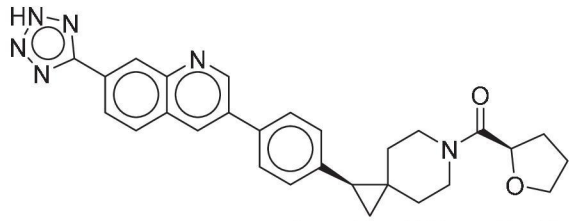
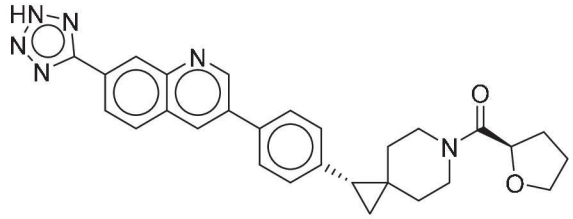
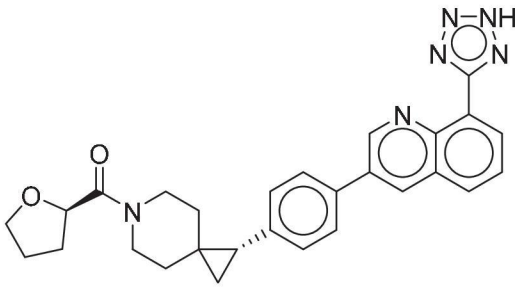
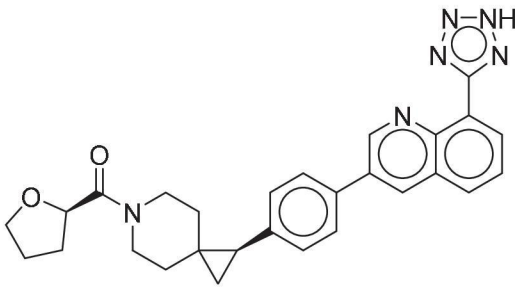
【圖3】(續)

399	 (S)-1-(1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-1-(2H-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	C
400	 (R)-1-(1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-1-(2H-四唑-5-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	A
401	 7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-4-甲酸	C
402	 7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-4-甲酸	A

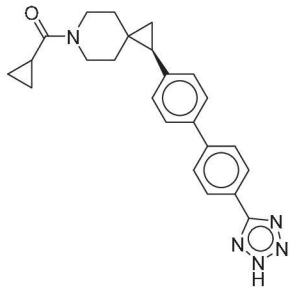
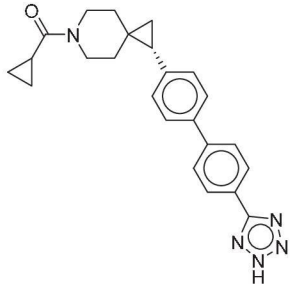
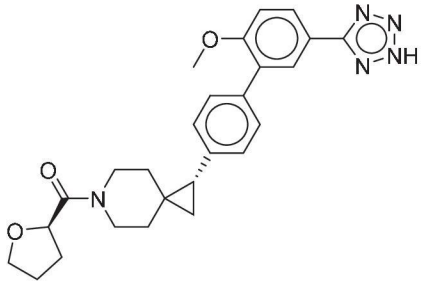
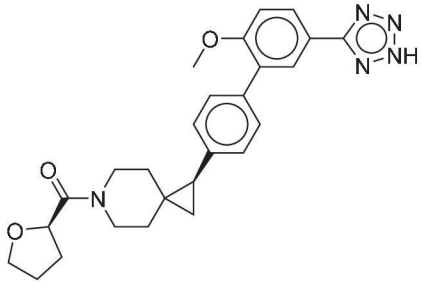
【圖3】(續)

403	 ((R)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B
404	 ((S)-1-(4-(5-(2H-四唑-5-基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	E
405	 ((R)-1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	D
406	 ((S)-1-(4-(1-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A

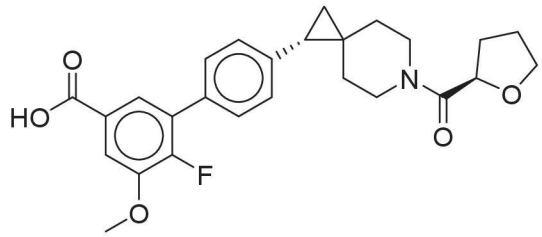
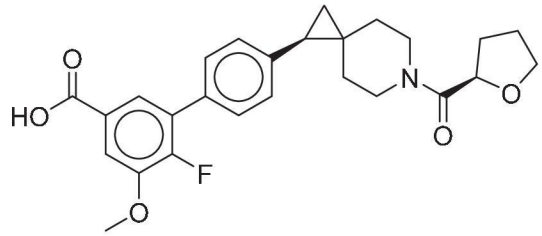
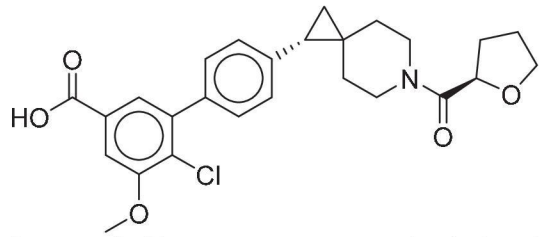
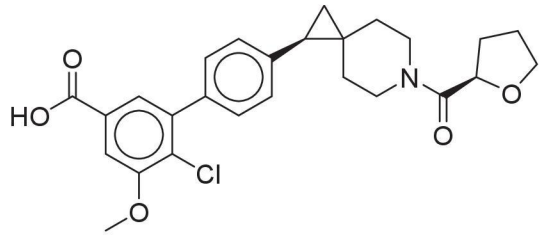
【圖3】(續)

407	 ((R)-1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
408	 ((S)-1-(4-(7-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
409	 ((R)-1-(4-(8-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
410	 ((S)-1-(4-(8-(2H-四唑-5-基)喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A

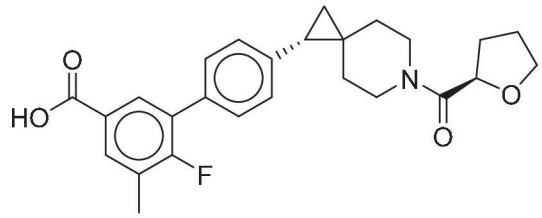
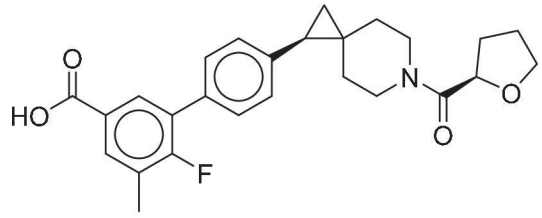
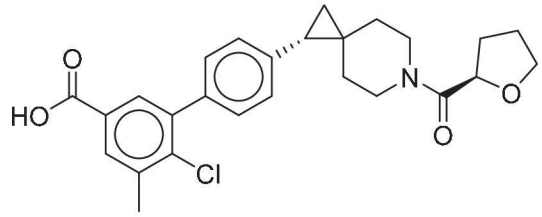
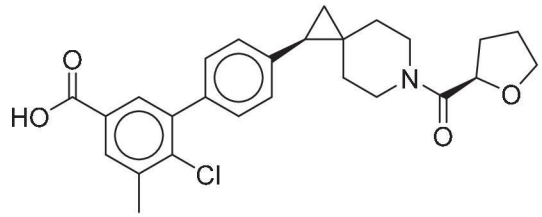
【圖3】(續)

411	 (R)-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮	C
412	 (S)-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮	A
413	 ((R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
414	 ((S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C

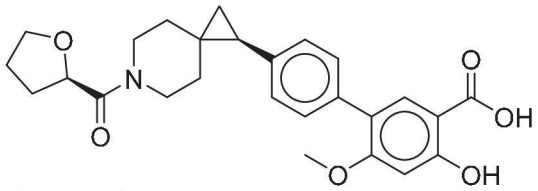
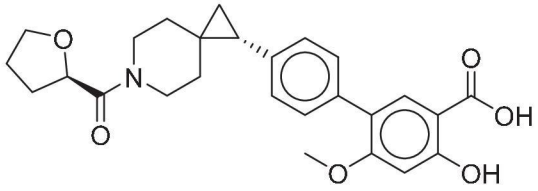
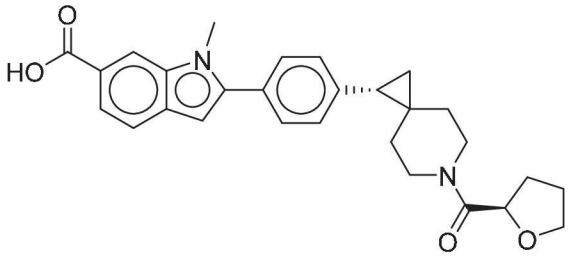
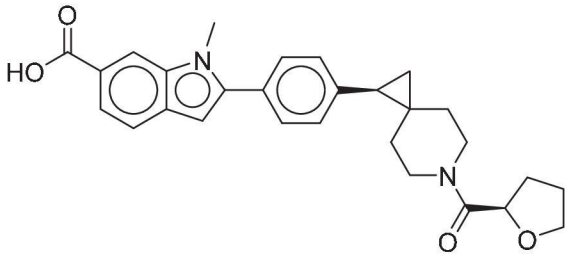
【圖3】(續)

415	 6-氟-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
416	 6-氟-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
417	 6-氯-5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
418	 6-氯-5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C

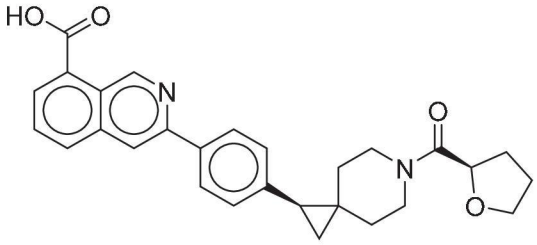
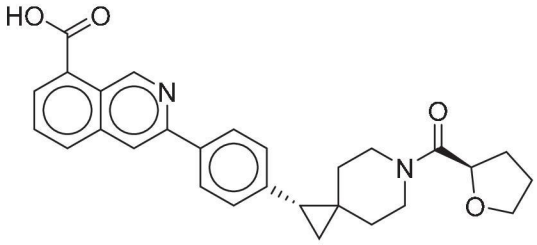
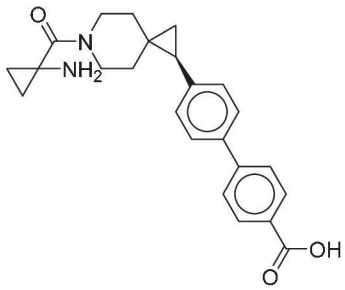
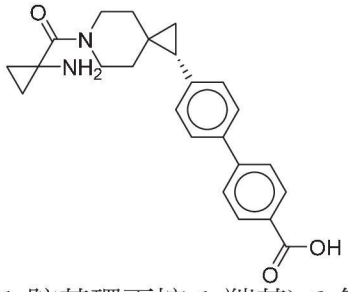
【圖3】(續)

419	 6-氟-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
420	 6-氟-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
421	 6-氯-5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
422	 6-氯-5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

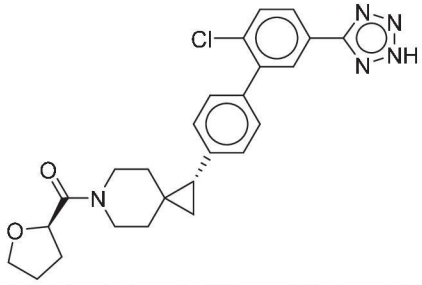
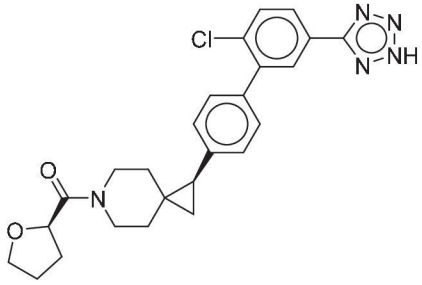
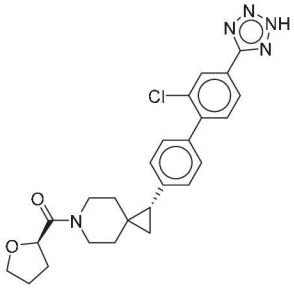
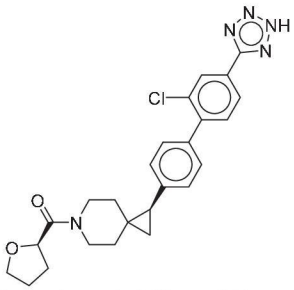
【圖3】(續)

423	 4-羥基-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
424	 4-羥基-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
425	 1-甲基-2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸	A
426	 1-甲基-2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酸	C

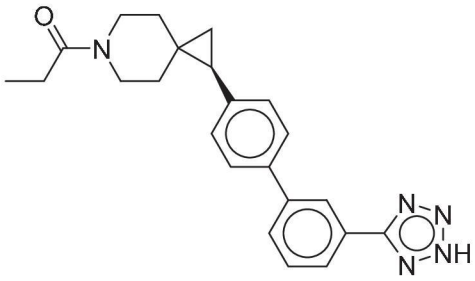
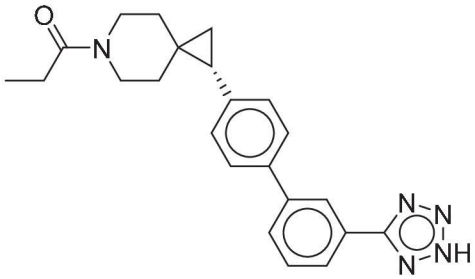
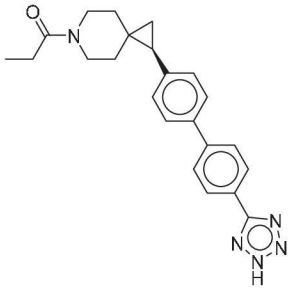
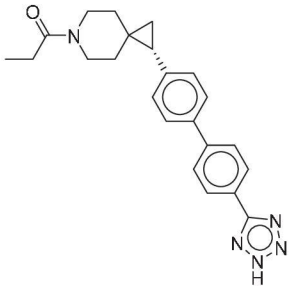
【圖3】(續)

427	 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸	C
428	 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異喹啉-8-甲酸	A
429	 (R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
430	 (S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E

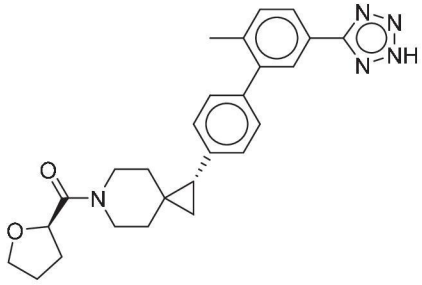
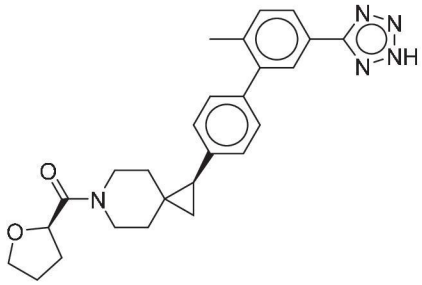
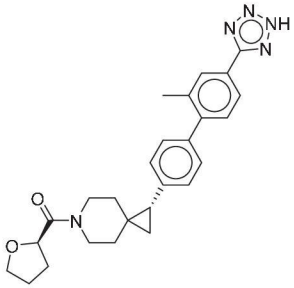
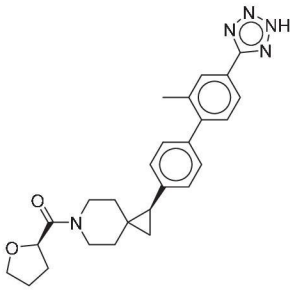
【圖3】(續)

431	 ((R)-1-(2'-氯-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B
432	 ((S)-1-(2'-氯-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
433	 ((R)-1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
434	 ((S)-1-(2'-氯-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A

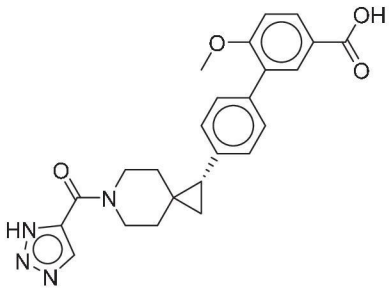
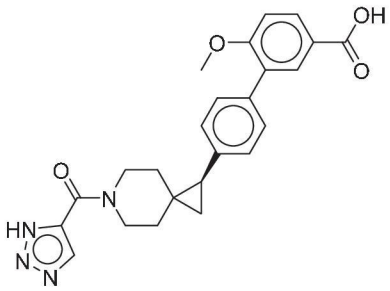
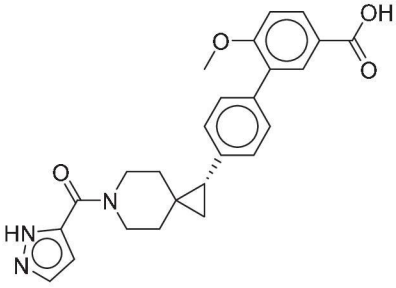
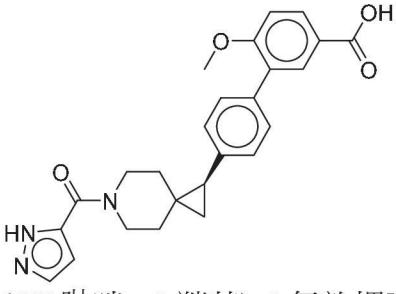
【圖3】(續)

435	 (R)-1-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	B
436	 (S)-1-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	A
437	 (R)-1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	C
438	 (S)-1-(1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)丙-1-酮	A

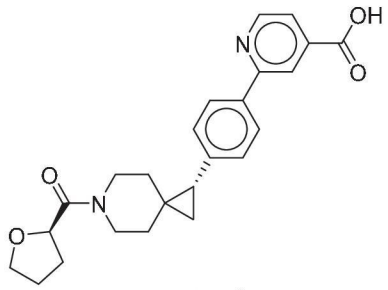
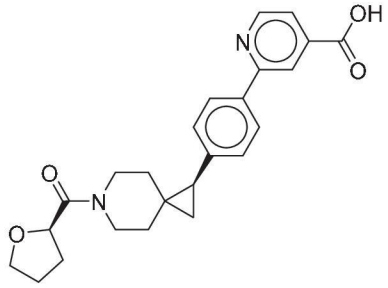
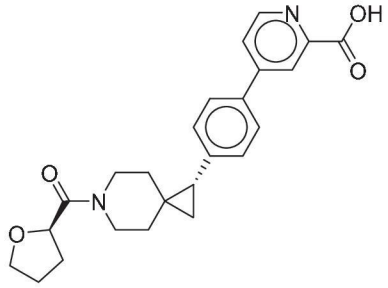
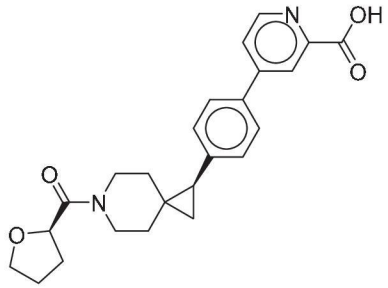
【圖3】(續)

439	 ((R)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
440	 ((S)-1-(2'-甲基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
441	 ((R)-1-(2'-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
442	 ((S)-1-(2'-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A

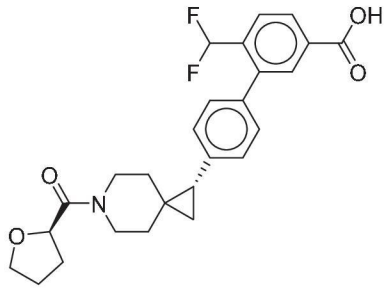
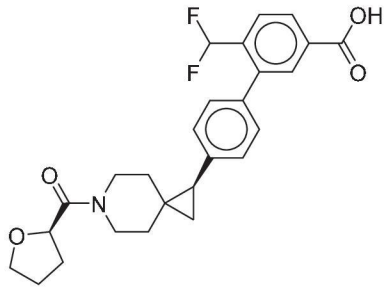
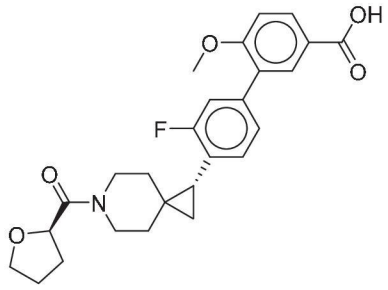
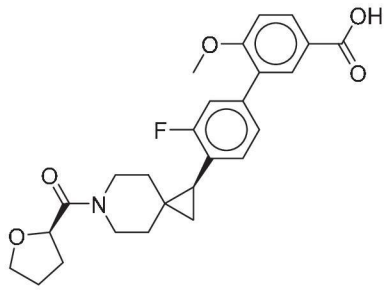
【圖3】(續)

443	 (R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
444	 (S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
445	 (R)-4'-(6-(1H-吡唑e-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
446	 (S)-4'-(6-(1H-吡唑e-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C

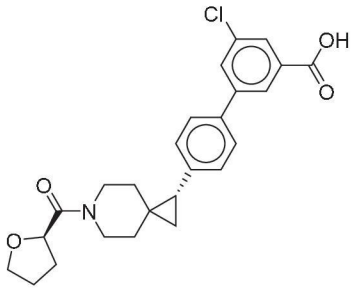
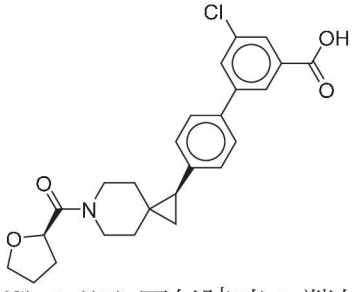
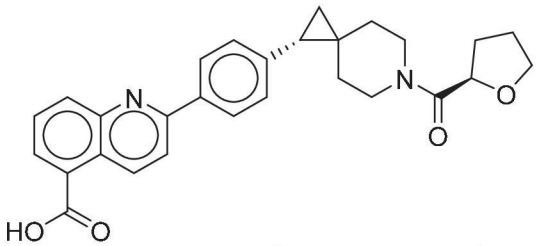
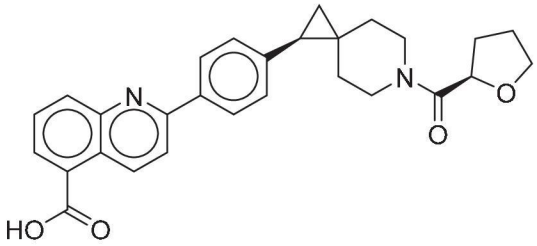
【圖3】(續)

447	 2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異菸酸	E
448	 2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)異菸酸	C
449	 4-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸	B
450	 4-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸	D

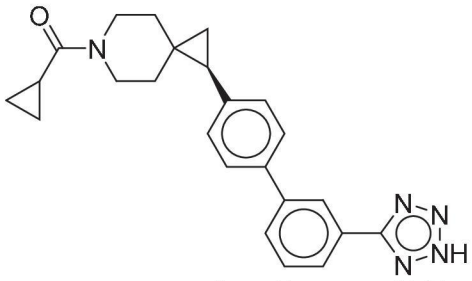
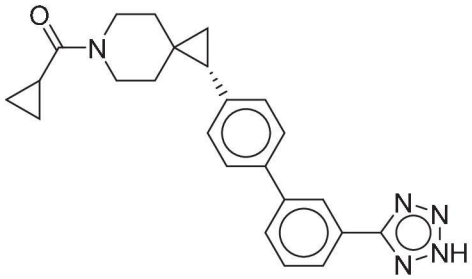
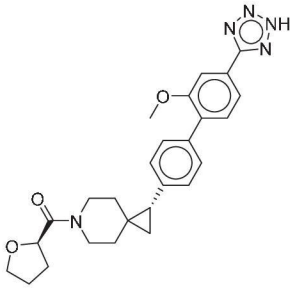
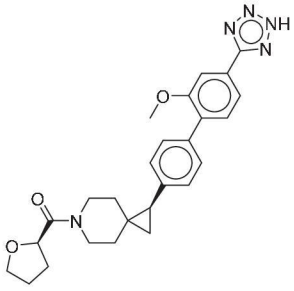
【圖3】(續)

451	 6-(二氟甲基)-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
452	 6-(二氟甲基)-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
453	 3'-氟-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
454	 3'-氟-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

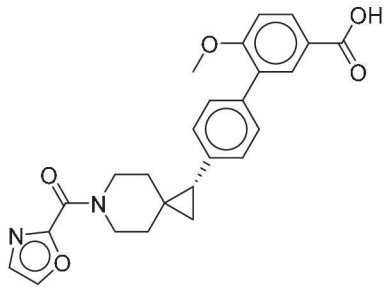
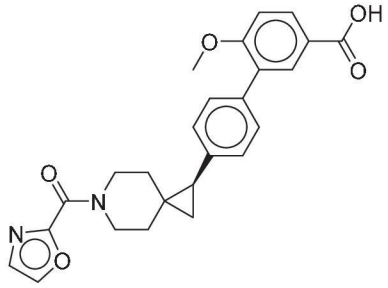
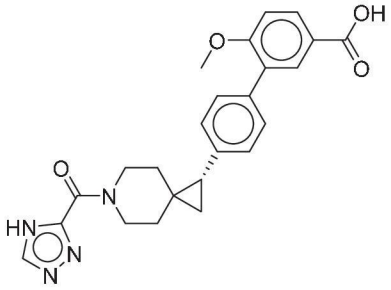
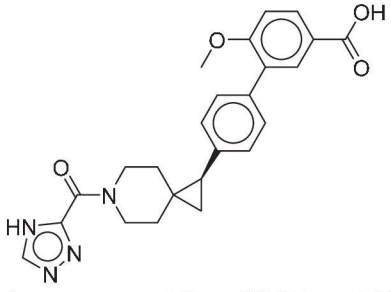
【圖3】(續)

455	 5-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
456	 5-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
457	 2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸	C
458	 2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸	B

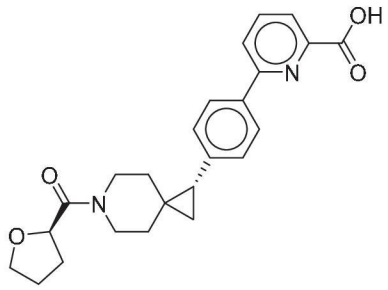
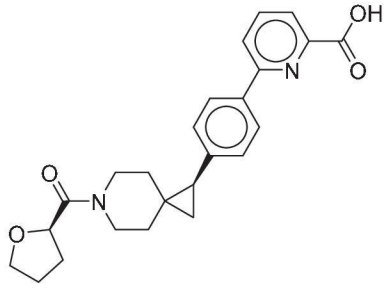
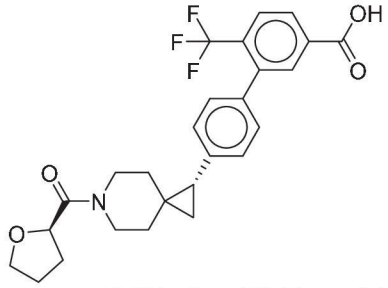
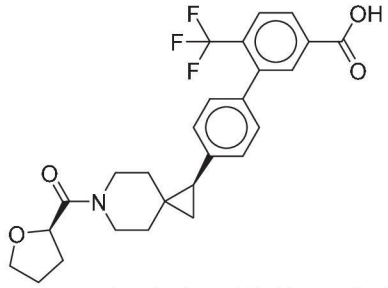
【圖3】(續)

459	 (R)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮	C
460	 (S)-(1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(環丙基)甲酮	A
461	 ((R)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
462	 ((S)-1-(2'-甲氧基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A

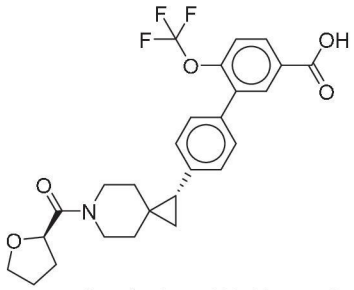
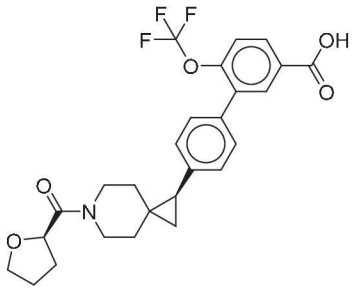
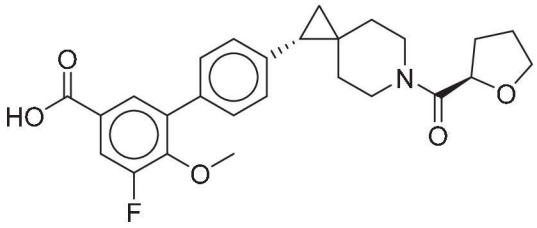
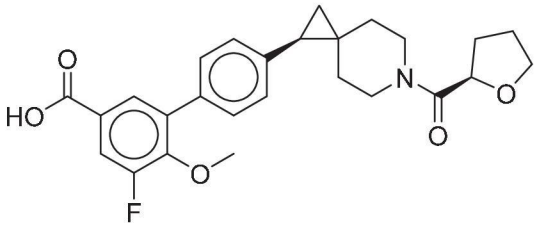
【圖3】(續)

463	 (R)-6-甲氧基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
464	 (S)-6-甲氧基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
465	 (R)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
466	 (S)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E

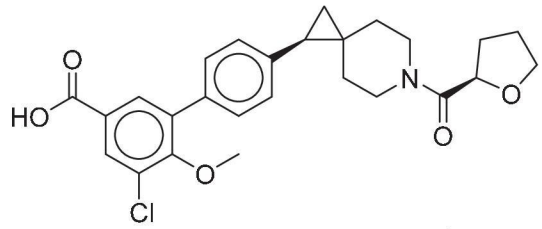
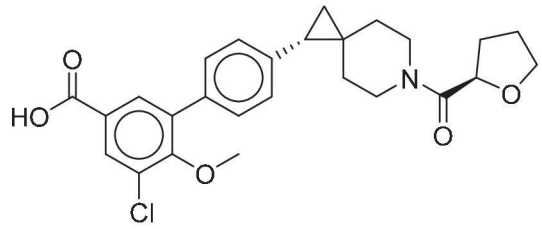
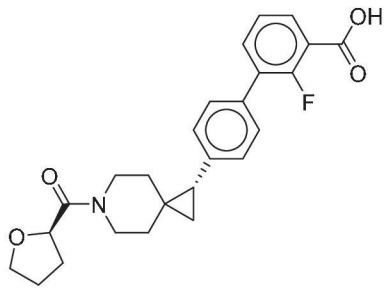
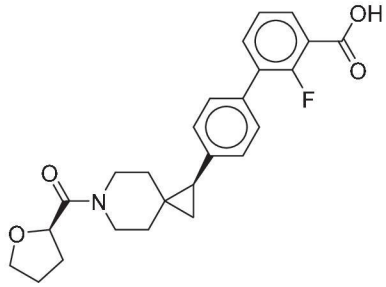
【圖3】(續)

467	 6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸	E
468	 6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)吡啶甲酸	B
469	 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
470	 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

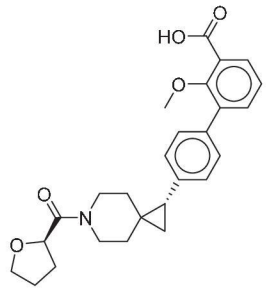
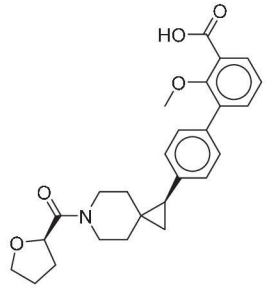
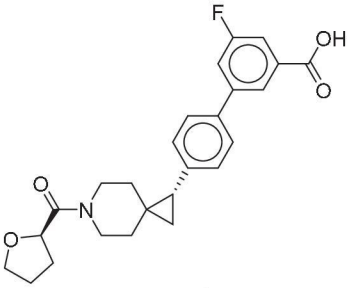
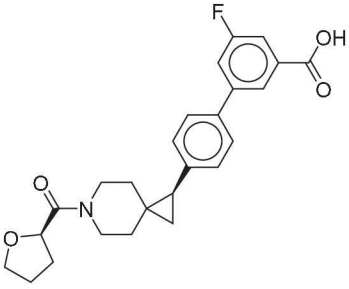
【圖3】(續)

471	 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
472	 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
473	 5-氟-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
474	 5-氟-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

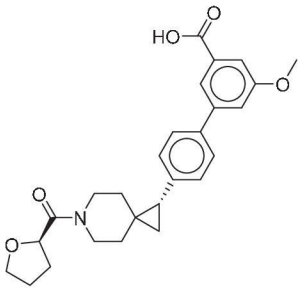
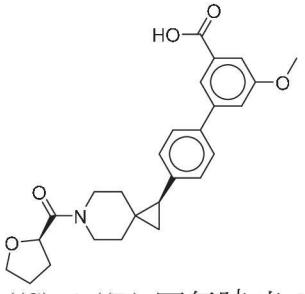
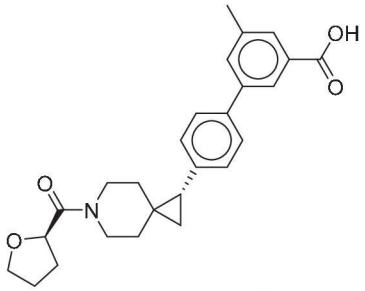
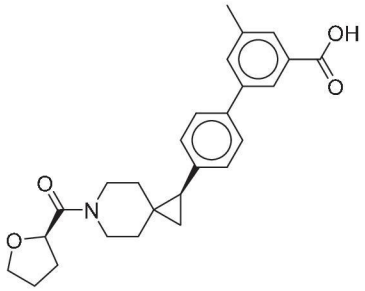
【圖3】(續)

475	 5-氯-6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
476	 5-氯-6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
477	 2-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
478	 2-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

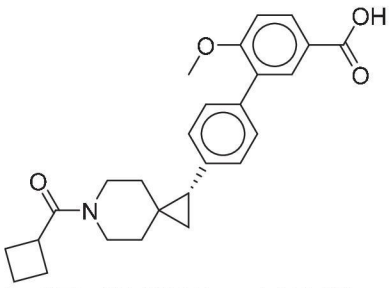
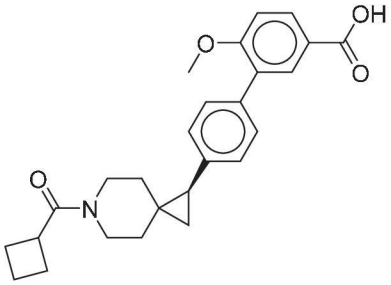
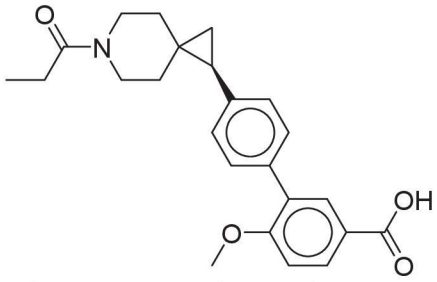
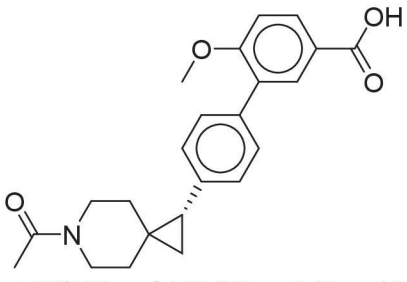
【圖3】(續)

479	 2-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
480	 2-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
481	 5-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
482	 5-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

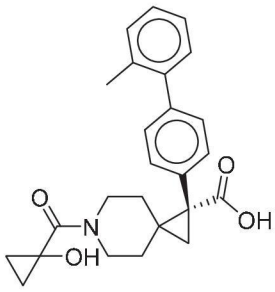
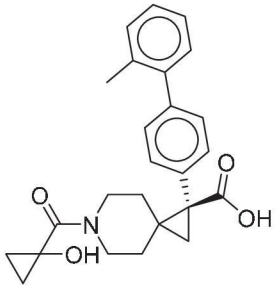
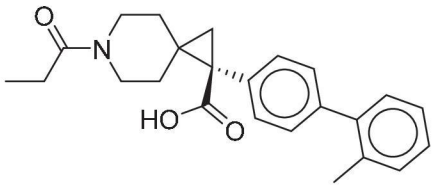
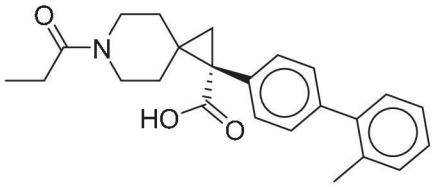
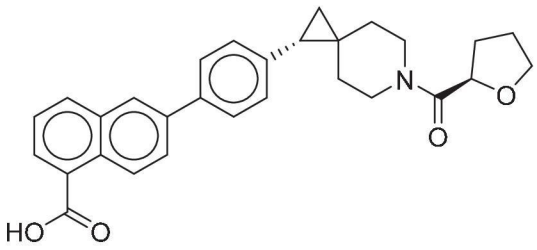
【圖3】(續)

483	 5-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
484	 5-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
485	 5-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
486	 5-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

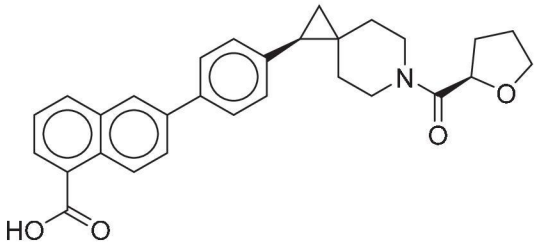
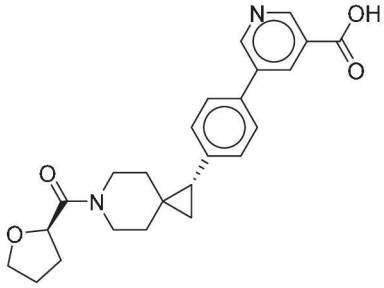
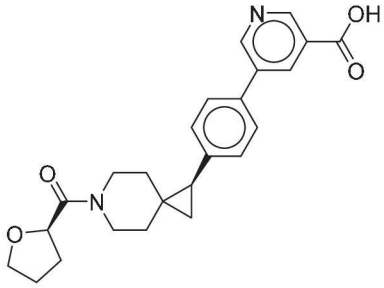
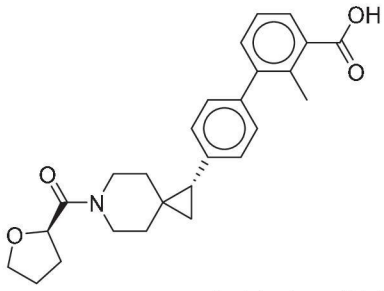
【圖3】(續)

487	 (R)-4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
488	 (S)-4'-(6-(環丁烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
489	 (R)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
490	 (R)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

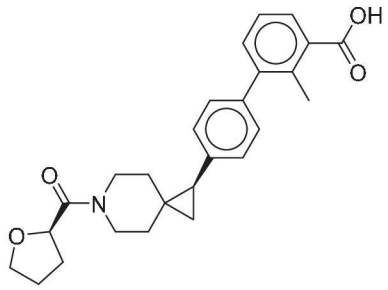
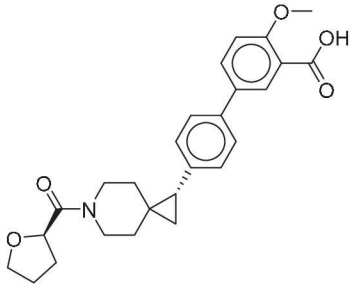
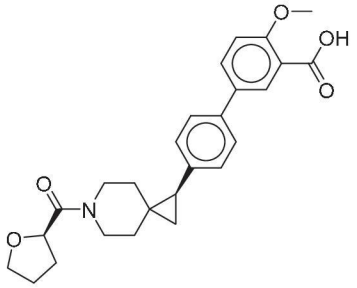
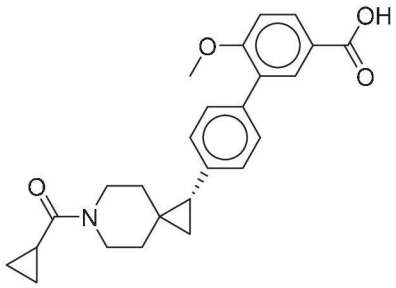
【圖3】(續)

491	 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	D
492	 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
493	 (R)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
494	 (S)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	E
495	 6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸	C

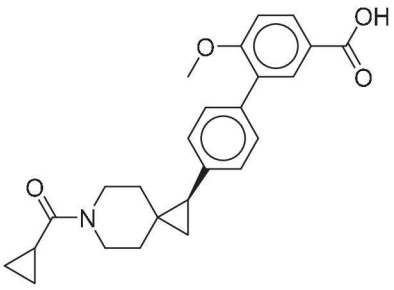
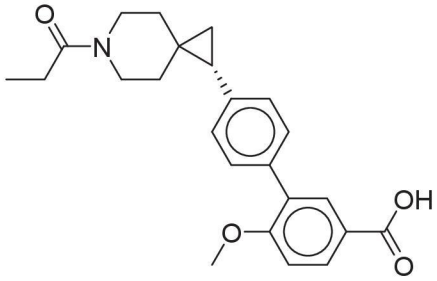
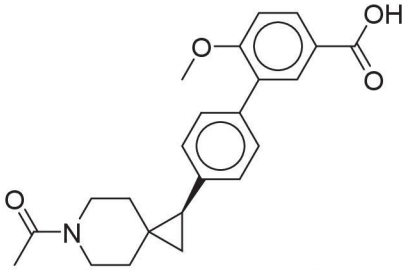
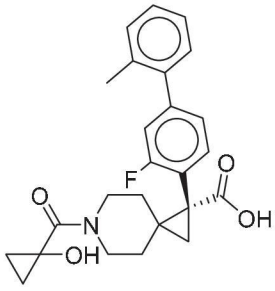
【圖3】(續)

496	 6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-萘甲酸	A
497	 5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸	E
498	 5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)菸鹼酸	B
499	 2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E

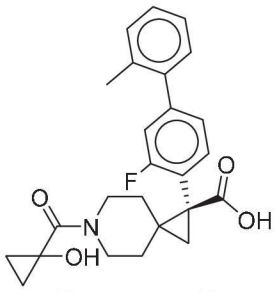
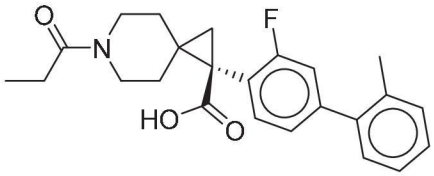
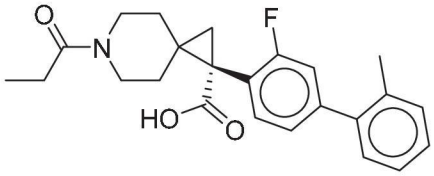
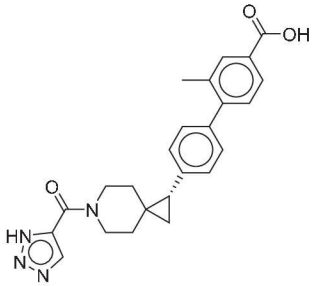
【圖3】(續)

500	 2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
501	 4-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
502	 4-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
503	 (R)-4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

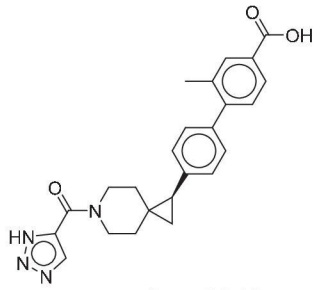
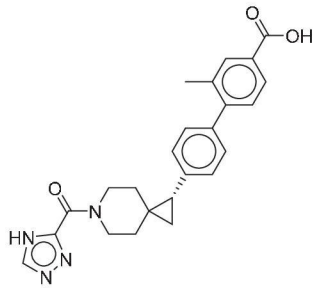
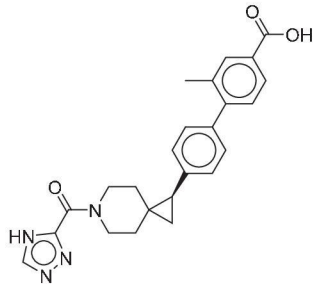
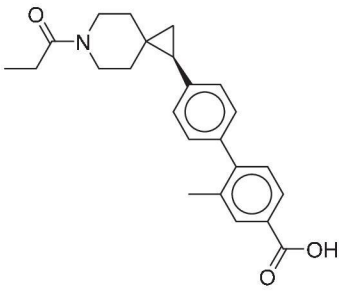
【圖3】(續)

504	 (S)-4'-(6-(環丙烷羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
505	 (S)-6-甲氧基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
506	 (S)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
507	 (R)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A

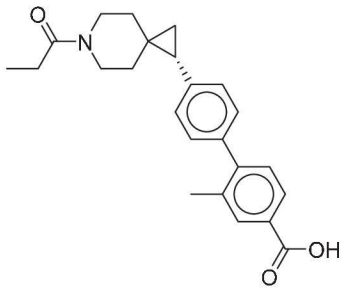
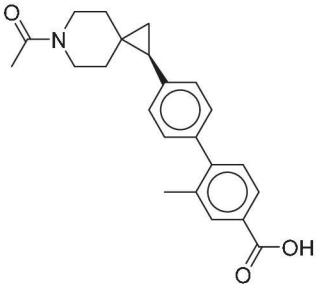
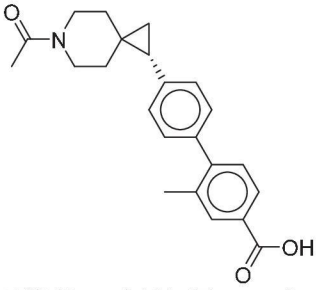
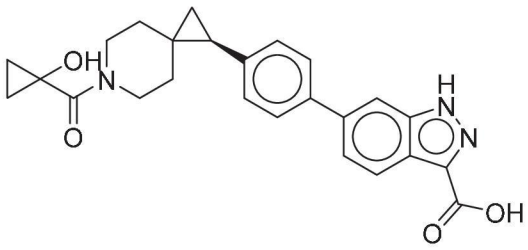
【圖3】(續)

508	 (S)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
509	 (R)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
510	 (S)-1-(3-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	E
511	 (R)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D

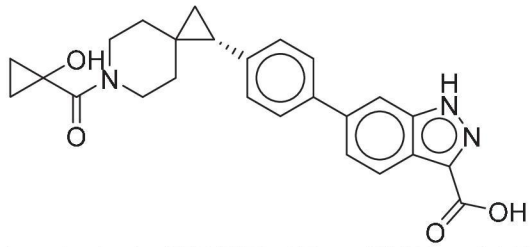
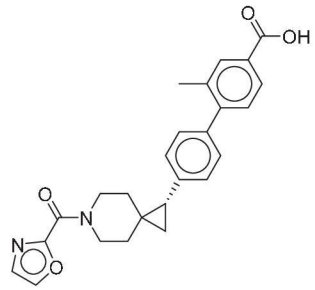
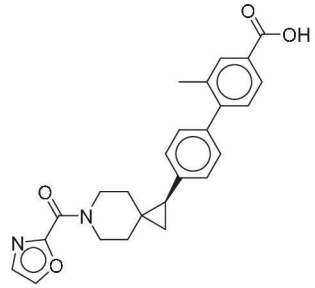
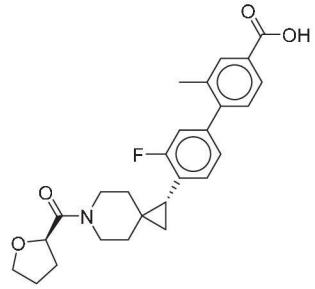
【圖3】(續)

512	 (S)-4'-(6-(1H-1,2,3-三唑-5-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
513	 (R)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
514	 (S)-4'-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E
515	 (R)-2-甲基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D

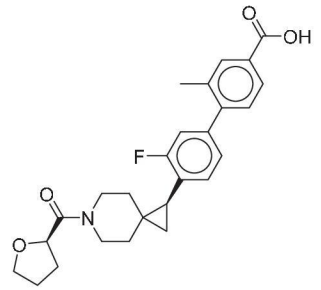
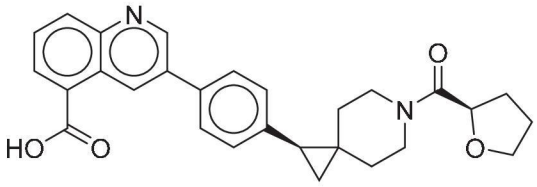
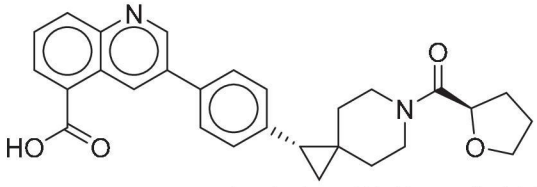
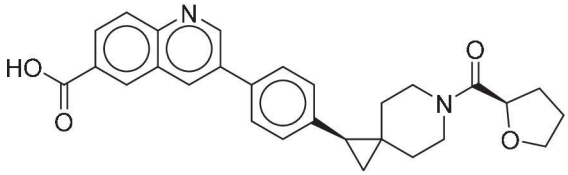
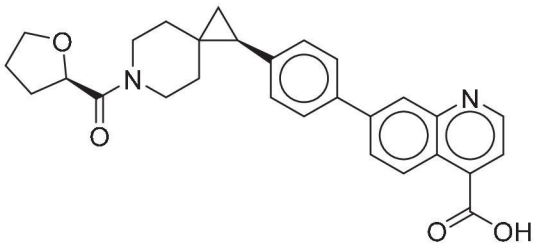
【圖3】(續)

516	 (S)-2-甲基-4'-(6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
517	 (R)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E
518	 (S)-4'-(6-乙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
519	 (R)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	C

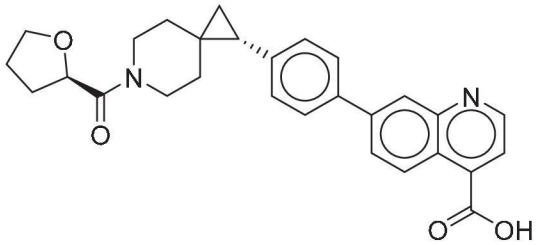
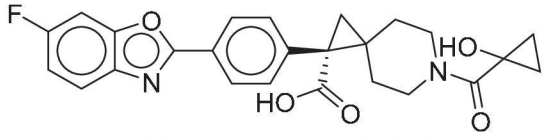
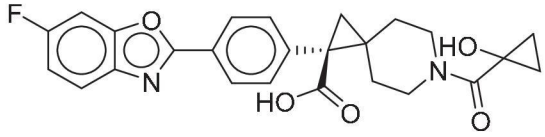
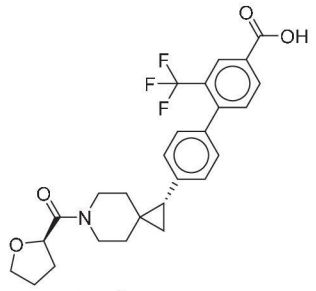
【圖3】(續)

520	 (S)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	A
521	 (R)-2-甲基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D
522	 (S)-2-甲基-4'-(6-(噁唑-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
523	 3'-氟-2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C

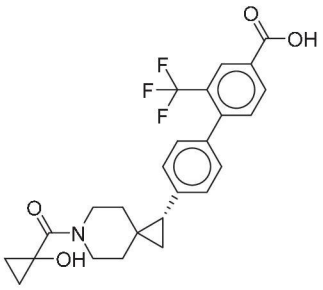
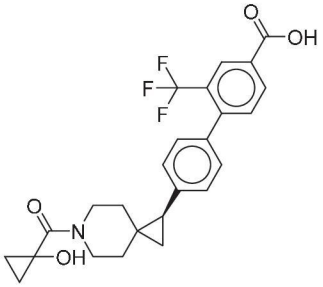
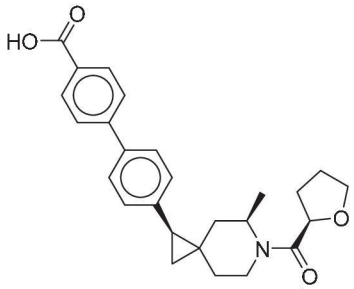
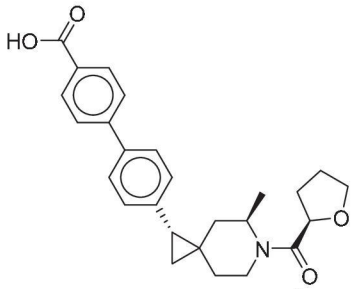
【圖3】(續)

524	 3'-氟-2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
525	 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸	C
526	 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-5-甲酸	C
527	 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸	A
528	 7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸	B

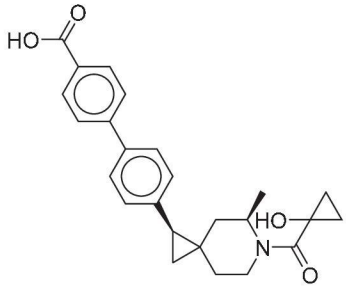
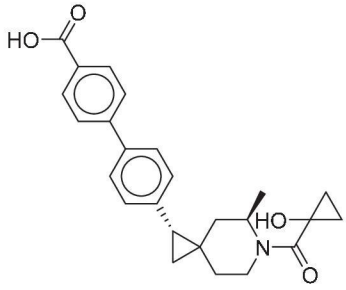
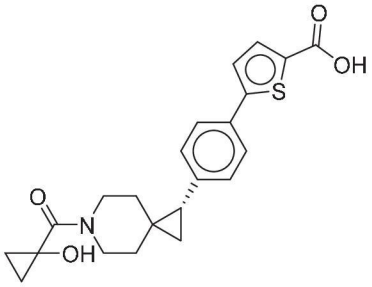
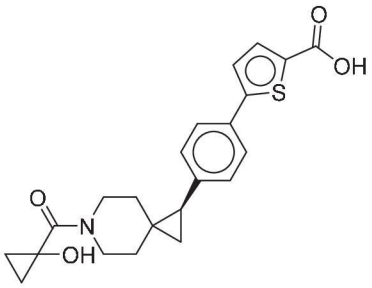
【圖3】(續)

529	 7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-4-甲酸	E
530	 (R)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A
531	 (S)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
532	 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D

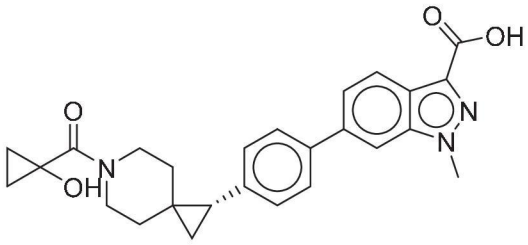
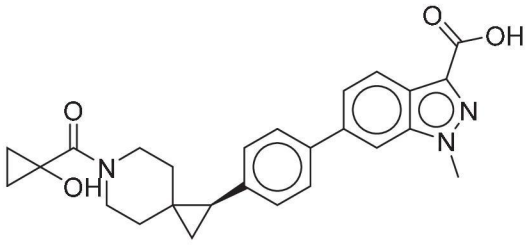
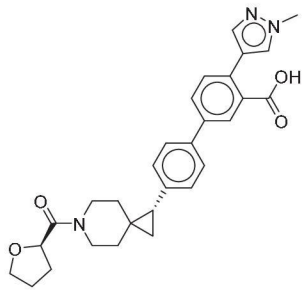
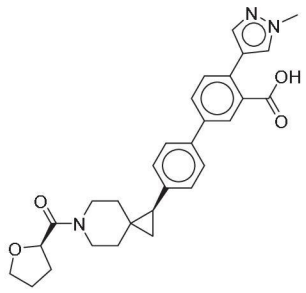
【圖3】(續)

533	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E
534	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
535	 4'-((1R,5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
536	 4'-((1S,5R)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D

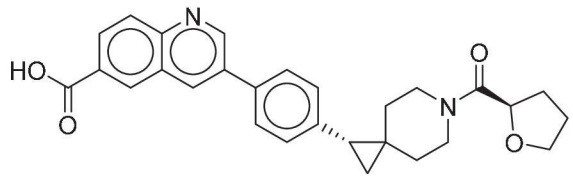
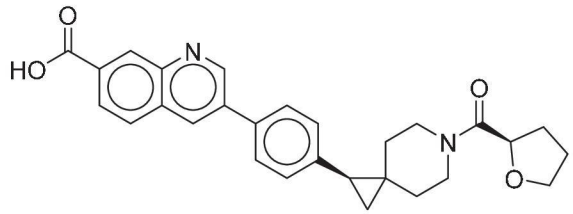
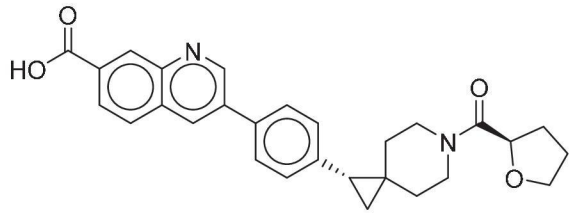
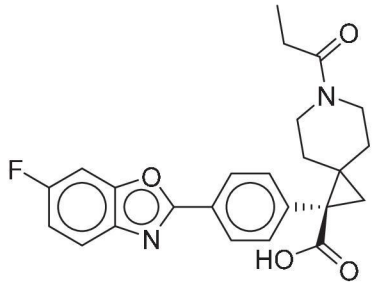
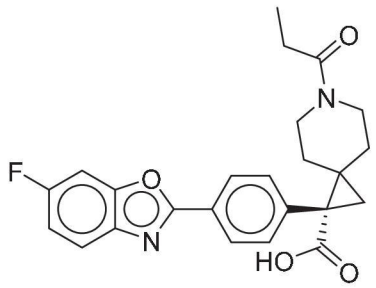
【圖3】(續)

537	 4'-((1R,5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
538	 4'-((1S,5R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E
539	 (R)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸	C
540	 (S)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸	A

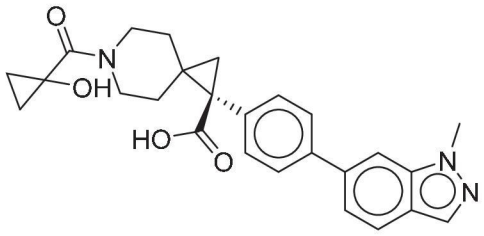
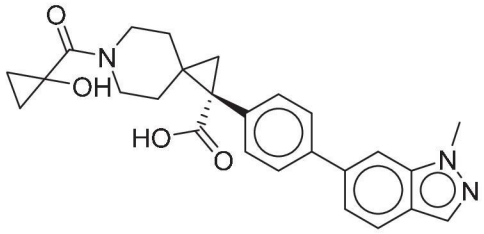
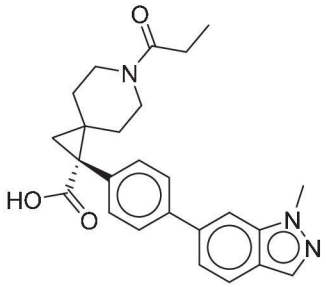
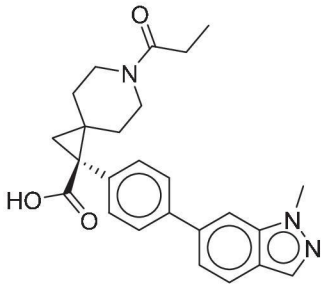
【圖3】(續)

541	 (R)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸	A
542	 (S)-6-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸	B
543	 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
544	 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

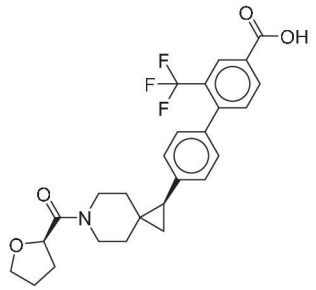
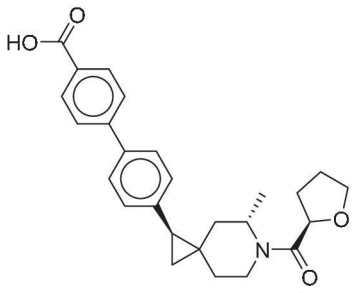
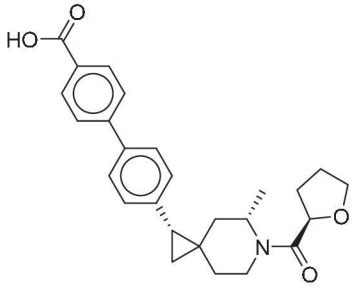
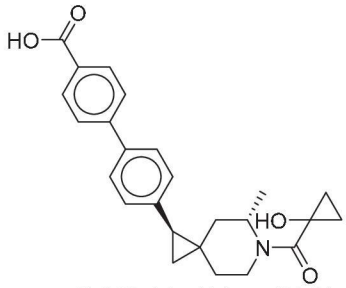
【圖3】(續)

545	 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-6-甲酸	C
546	 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸	A
547	 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-7-甲酸	C
548	 (R)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
549	 (S)-1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	E

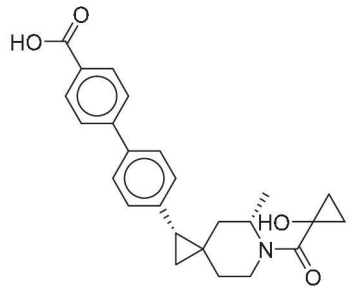
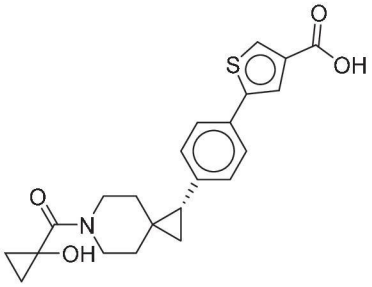
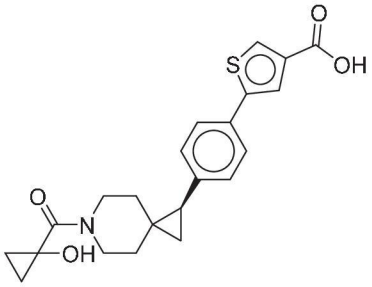
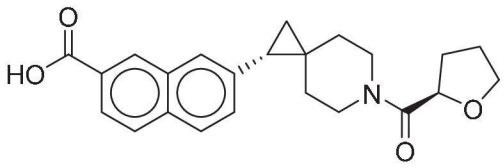
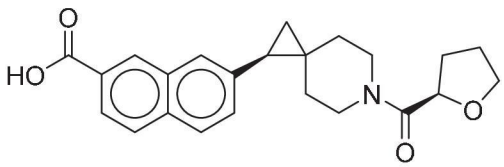
【圖3】(續)

550	 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A
551	 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
552	 (R)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
553	 (S)-1-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	E

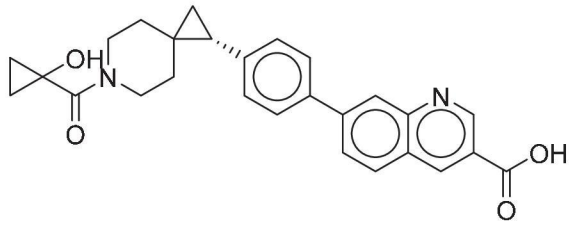
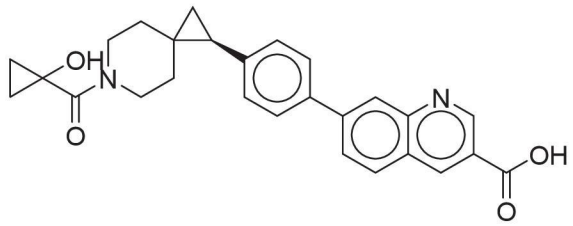
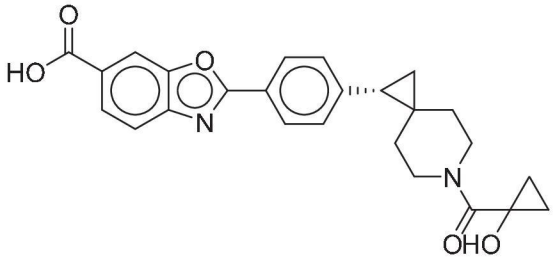
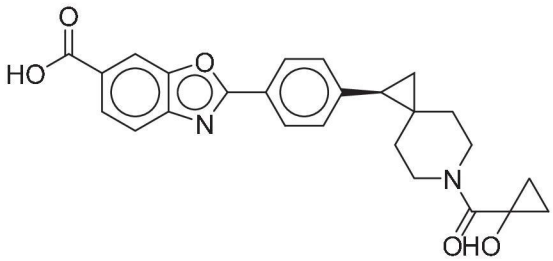
【圖3】(續)

554	 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
555	 4'-((1R,5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
556	 4'-((1S,5S)-5-甲基-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E
557	 4'-((1R,5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B

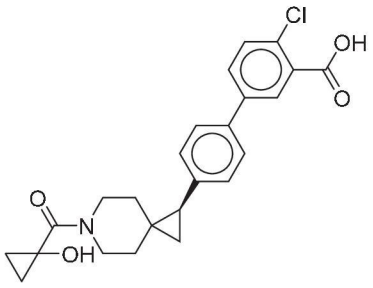
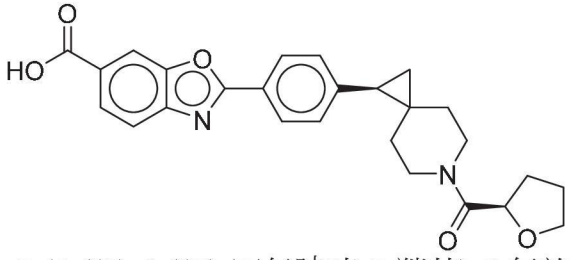
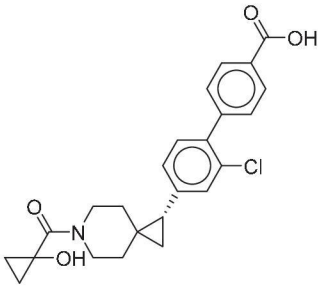
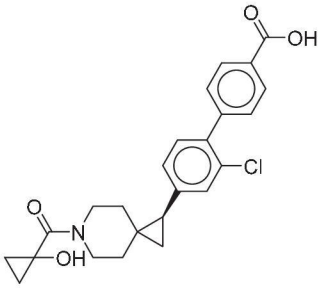
【圖3】(續)

558	 4'-((1S,5S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-甲基-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
559	 (R)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸	A
560	 (S)-5-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸	C
561	 7-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸	D
562	 7-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸	E

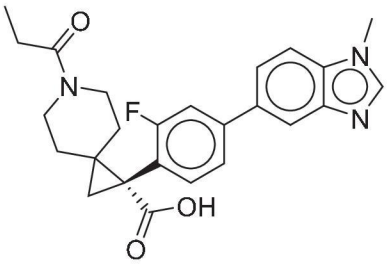
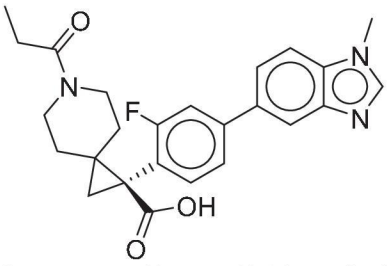
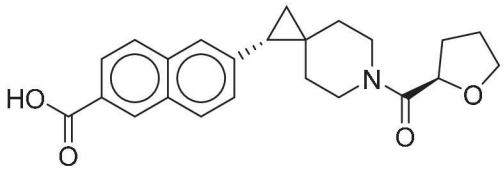
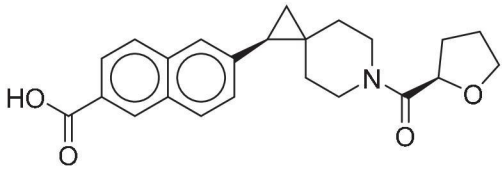
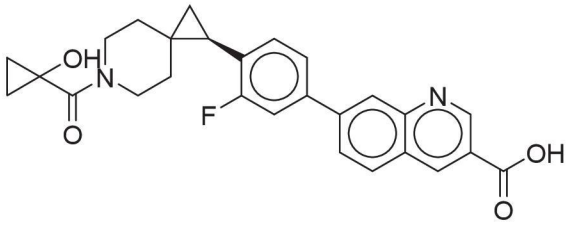
【圖3】(續)

563	 (S)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
564	 (R)-7-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	B
565	 (R)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸	B
566	 (S)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸	E

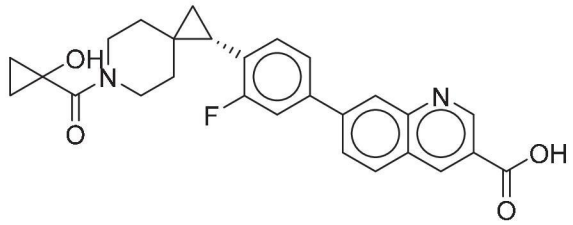
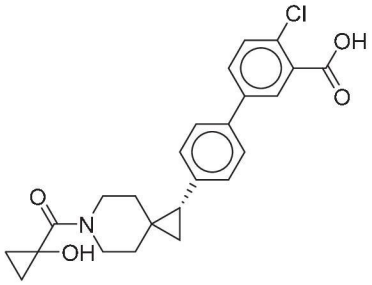
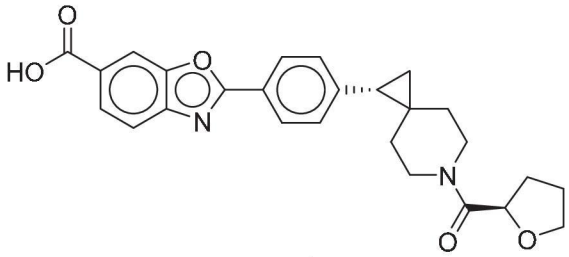
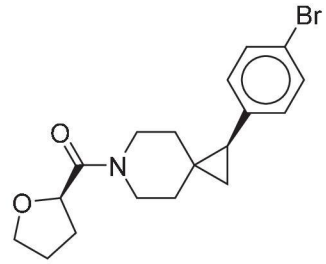
【圖3】(續)

567	 (S)-4-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
568	 2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸	B
569	 (R)-2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
570	 (S)-2'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D

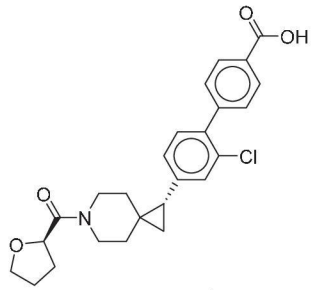
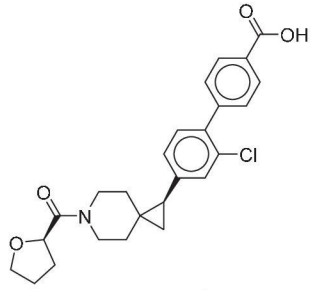
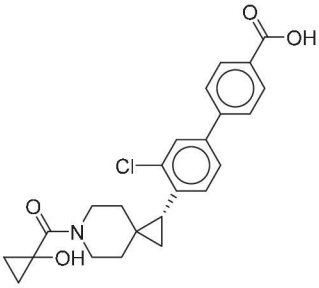
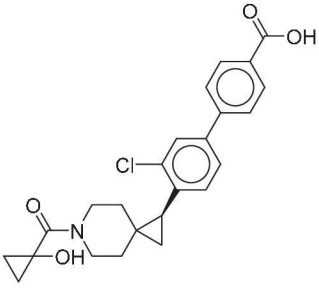
【圖3】(續)

571	 (R)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
572	 (S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A
573	 6-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸	B
574	 6-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-萘甲酸	E
575	 (R)-7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	A

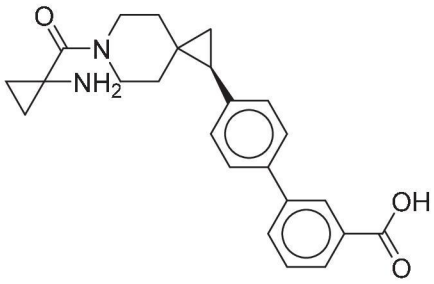
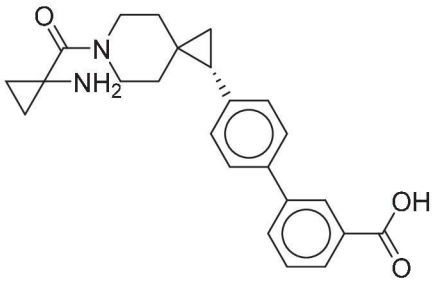
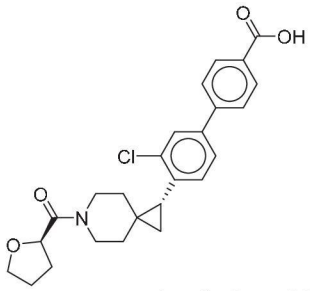
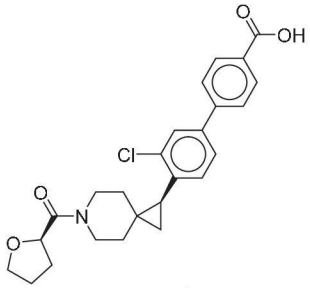
【圖3】(續)

576	 (S)-7-(3-氟-4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	C
577	 (R)-4-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
578	 2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-6-甲酸	C
579	 ((S)-1-(4-溴苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A

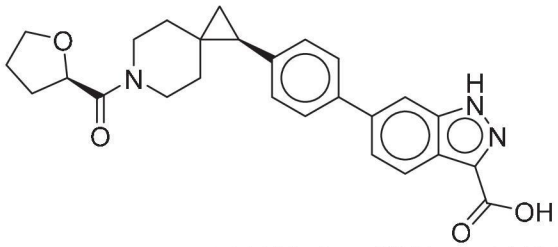
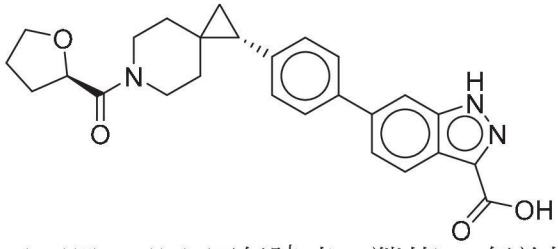
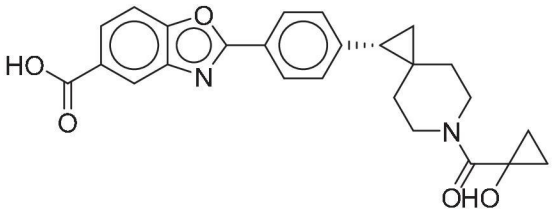
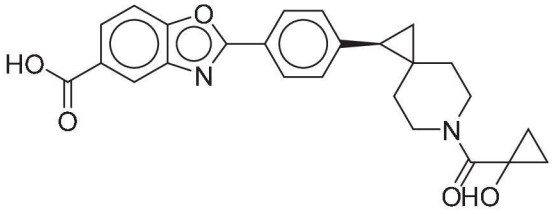
【圖3】(續)

580	 2'-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
581	 2'-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
582	 (R)-3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
583	 (S)-3'-氯-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E

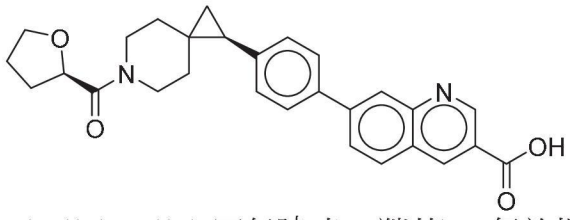
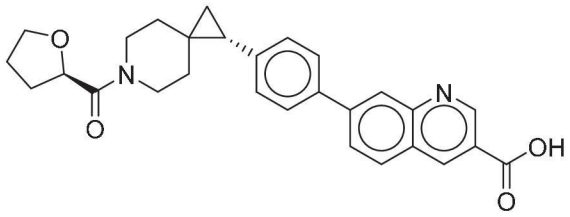
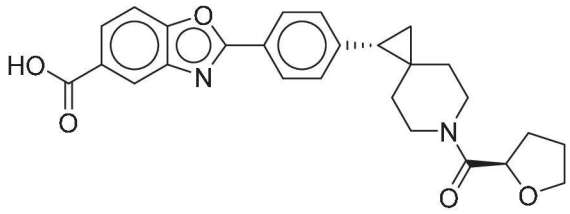
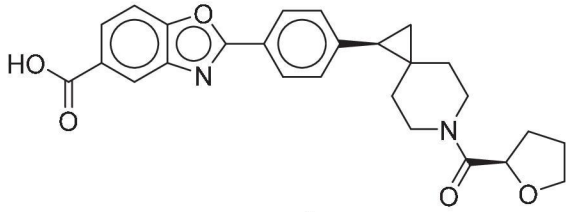
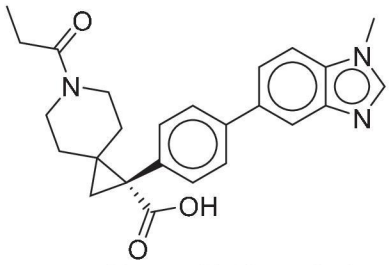
【圖3】(續)

584	 (R)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
585	 (S)-4'-(6-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
586	 3'-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
587	 3'-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E

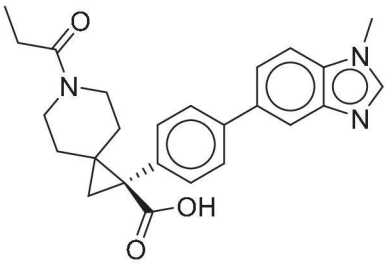
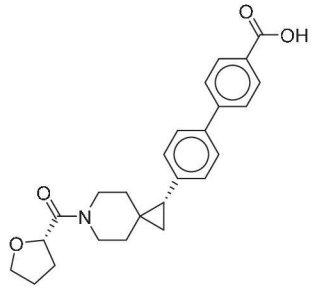
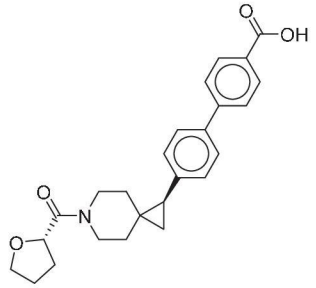
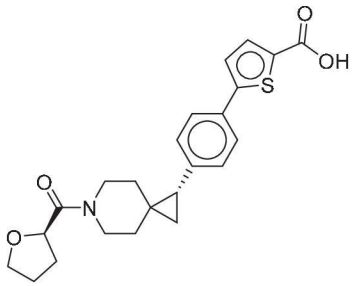
【圖3】(續)

588	 6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	D
589	 6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	B
590	 (R)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸	A
591	 (S)-2-(4-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸	C

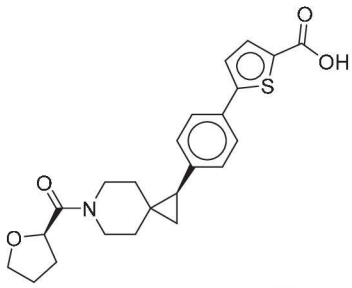
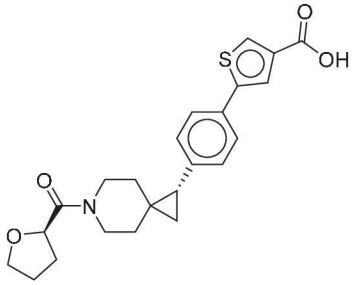
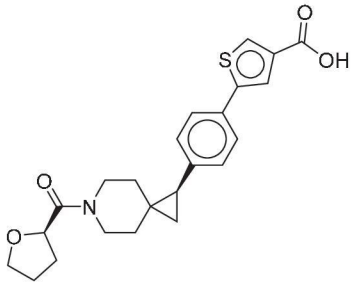
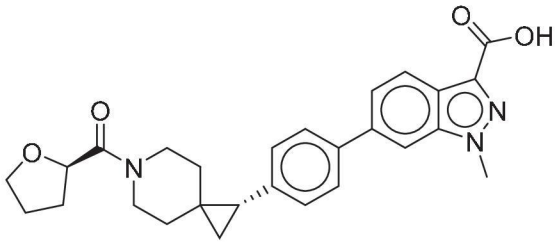
【圖3】(續)

592	 7-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	B
593	 7-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	B
594	 2-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸	B
595	 2-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-甲酸	D
596	 (R)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	E

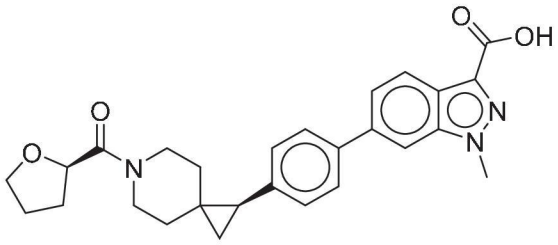
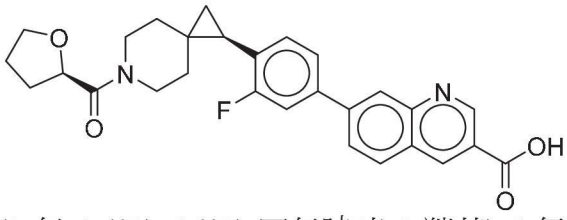
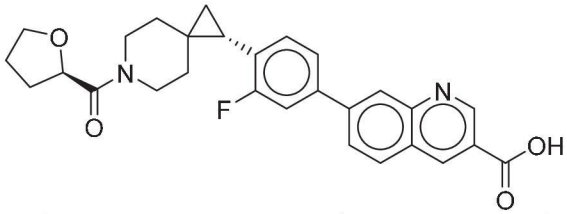
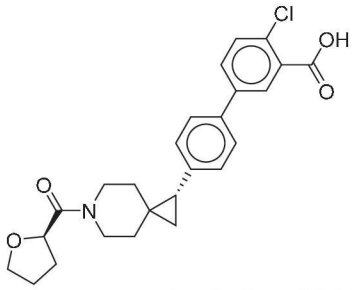
【圖3】(續)

597	 (S)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-丙醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
598	 4'-((R)-6-((S)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B
599	 4'-((S)-6-((S)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D
600	 5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸	A

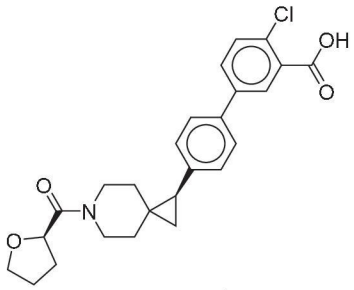
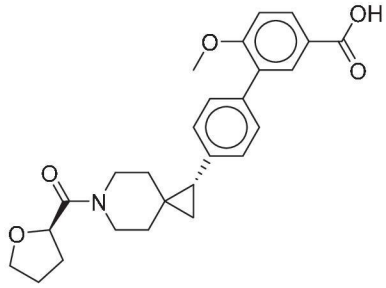
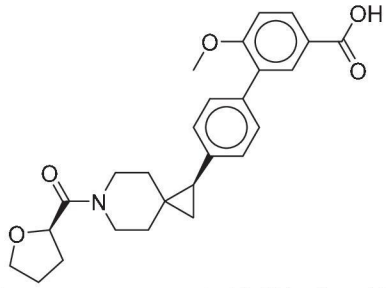
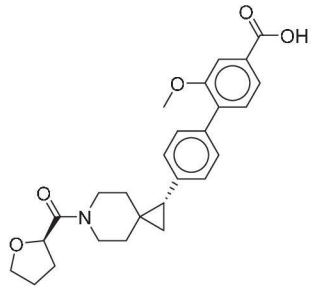
【圖3】(續)

601	 5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-2-甲酸	D
602	 5-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸	C
603	 5-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)噻吩-3-甲酸	A
604	 1-甲基-6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	A

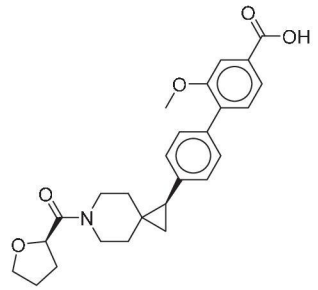
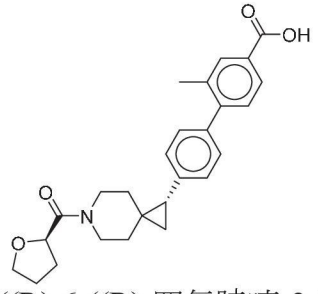
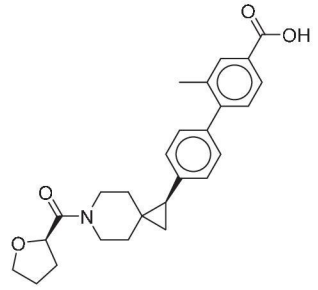
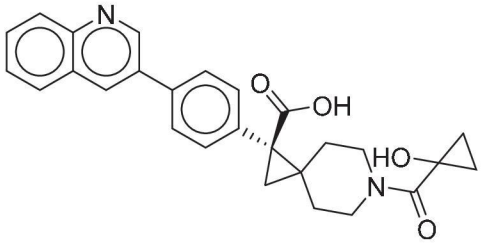
【圖3】(續)

605	 1-甲基-6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲唑-3-甲酸	B
606	 7-(3-氟-4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	B
607	 7-(3-氟-4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
608	 4-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C

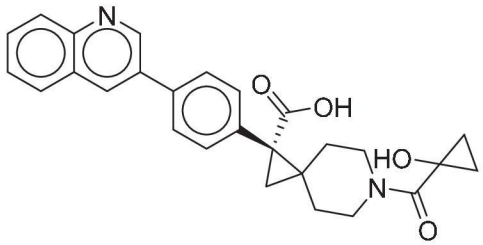
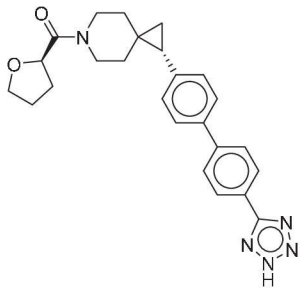
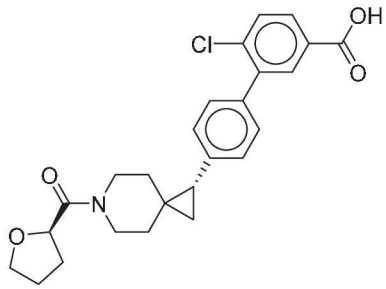
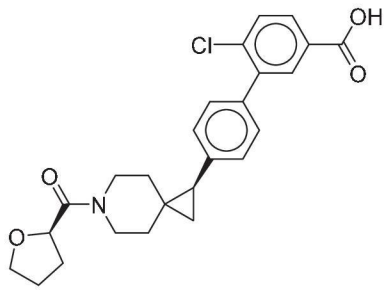
【圖3】(續)

609	 4-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
610	 6-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
611	 6-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
612	 2-甲氧基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C

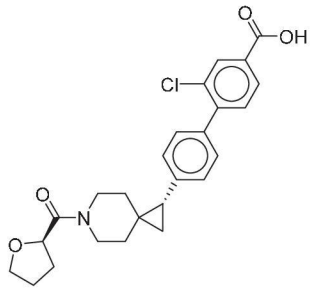
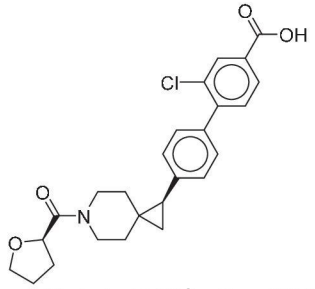
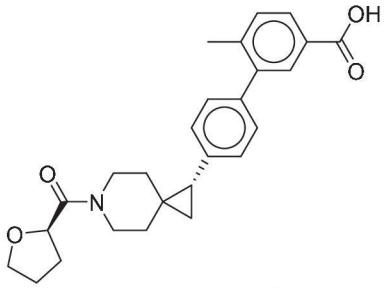
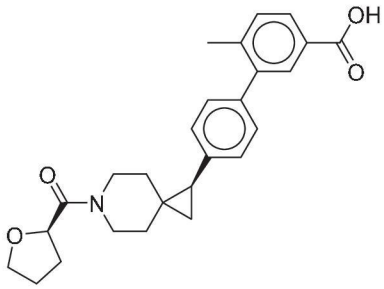
【圖3】(續)

613	 2-甲氧基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
614	 2-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
615	 2-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
616	 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C

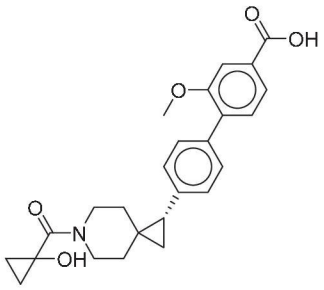
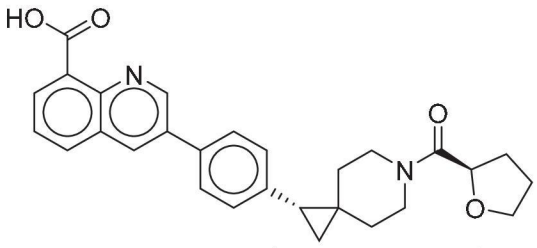
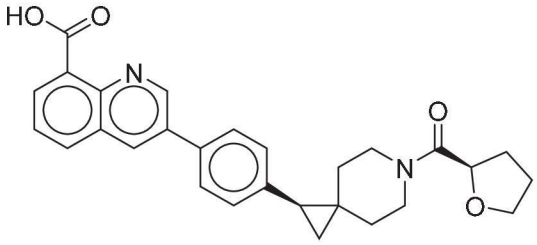
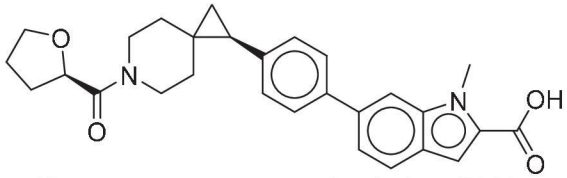
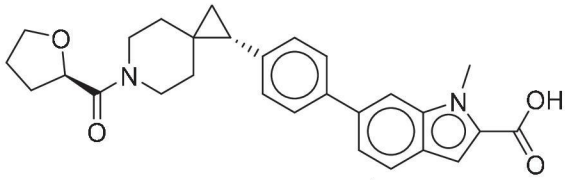
【圖3】(續)

617	 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A
618	 ((S)-1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
619	 6-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
620	 6-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

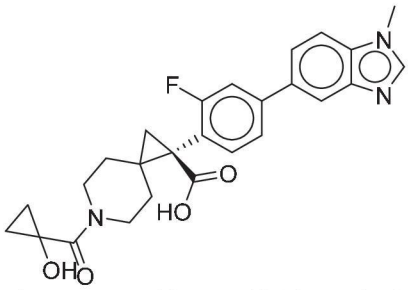
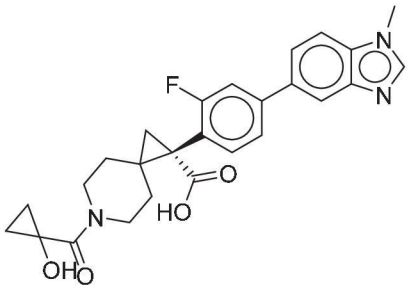
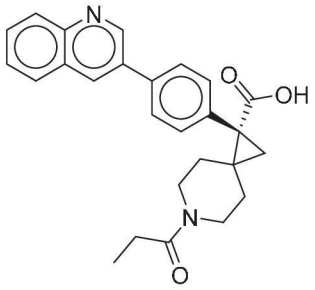
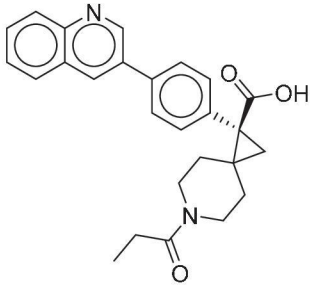
【圖3】(續)

621	 2-氯-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
622	 2-氯-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
623	 6-甲基-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
624	 6-甲基-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

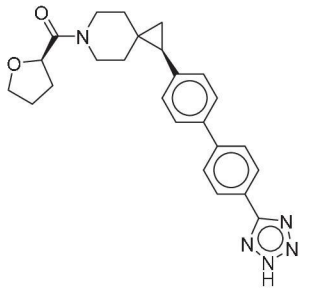
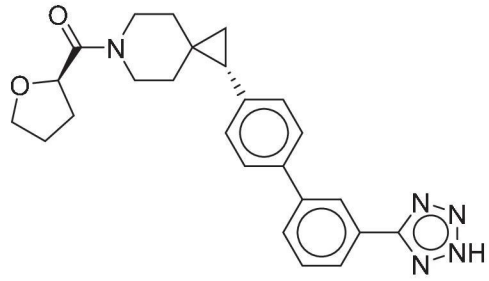
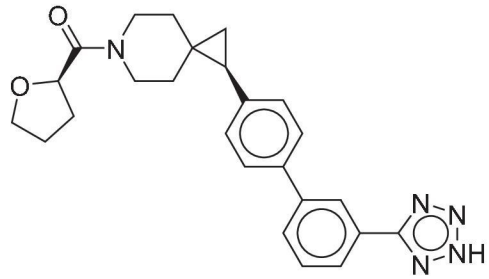
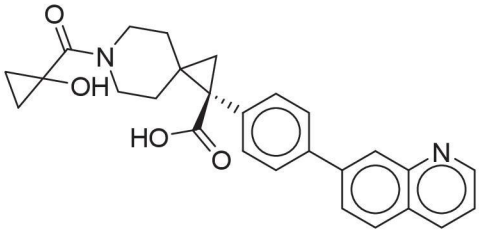
【圖3】(續)

625	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
626	 3-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸	A
627	 3-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)喹啉-8-甲酸	C
628	 1-甲基-6-(4-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-2-甲酸	C
629	 1-甲基-6-(4-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)苯基)-1H-吲哚-2-甲酸	A

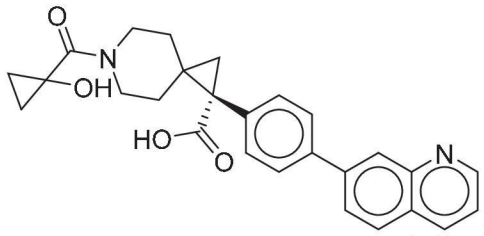
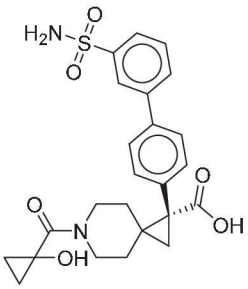
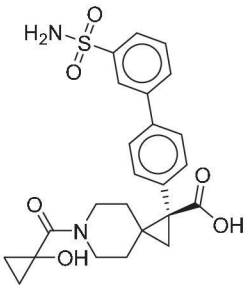
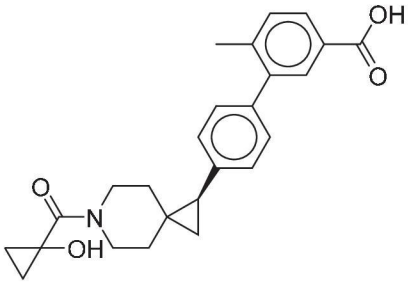
【圖3】(續)

630	 (R)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A
631	 (S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
632	 (R)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	D
633	 (S)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-3-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A

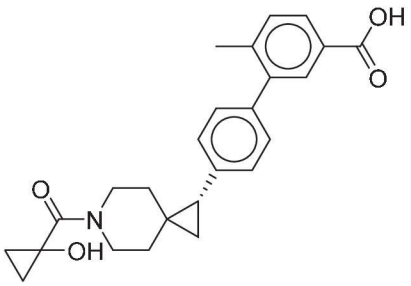
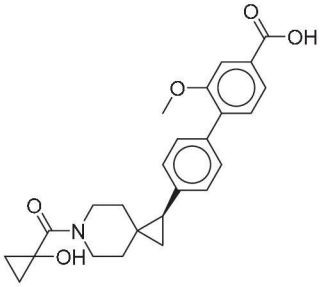
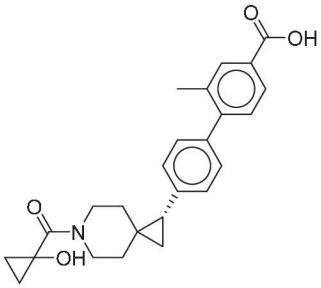
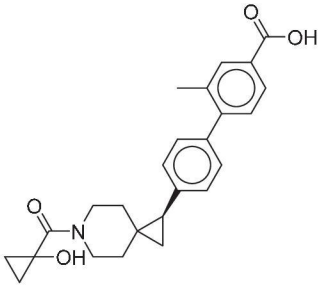
【圖3】(續)

634	 ((R)-1-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
635	 ((S)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
636	 ((R)-1-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
637	 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B

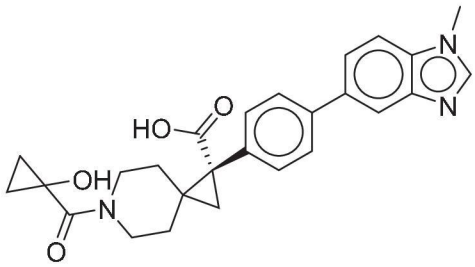
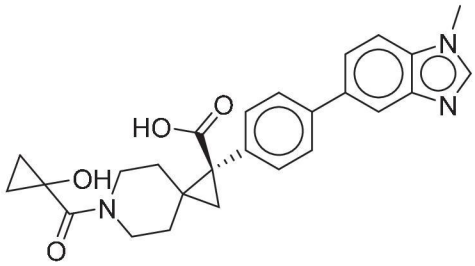
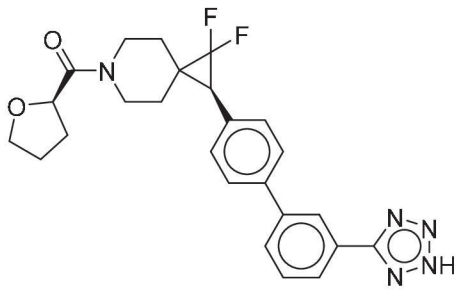
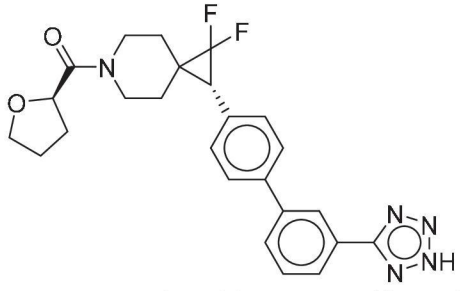
【圖3】(續)

638	 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	A
639	 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	E
640	 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(3'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
641	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

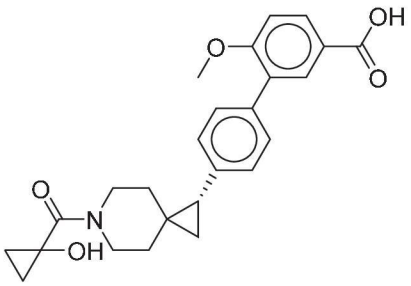
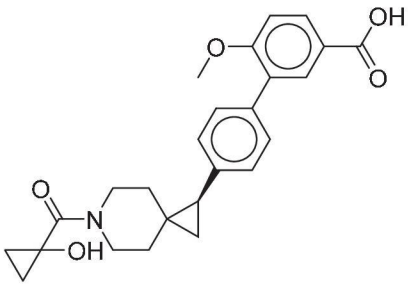
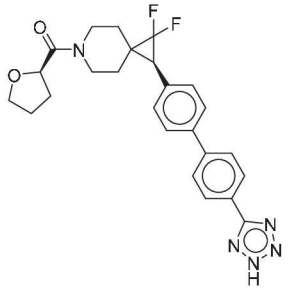
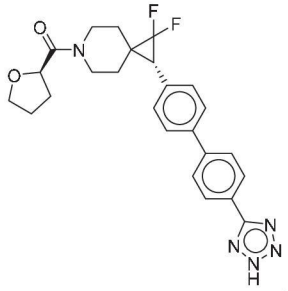
【圖3】(續)

642	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
643	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
644	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
645	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A

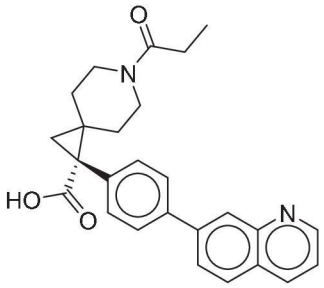
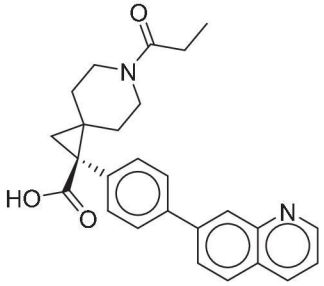
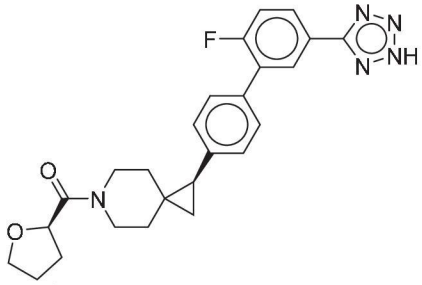
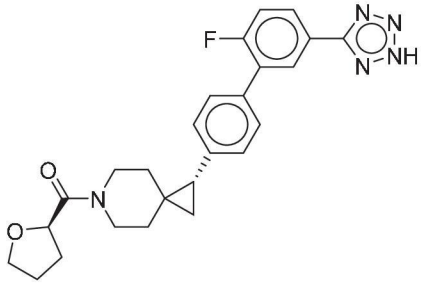
【圖3】(續)

646	 (R)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
647	 (S)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
648	 ((S)-2-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B
649	 ((R)-2-(3'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	E

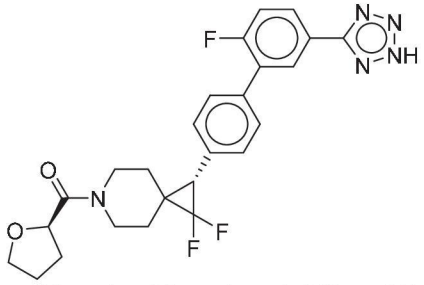
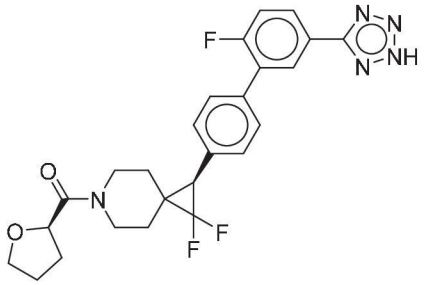
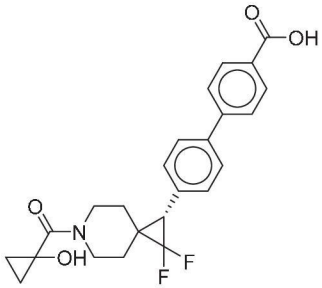
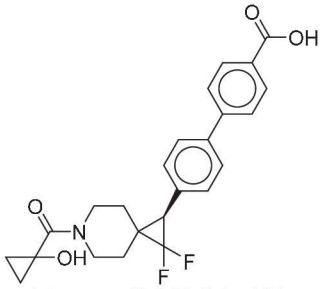
【圖3】(續)

650	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
651	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
652	 ((S)-2-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B
653	 ((R)-2-(4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	D

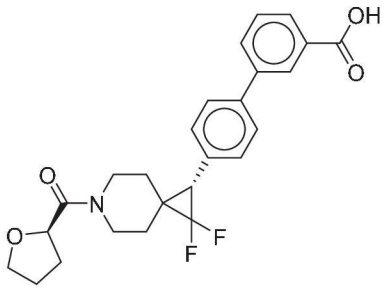
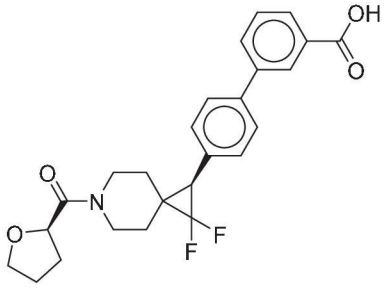
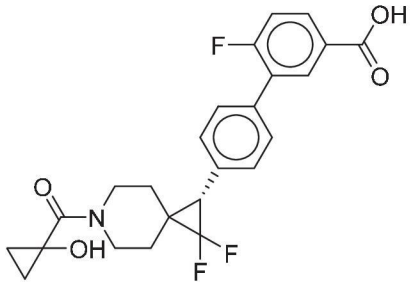
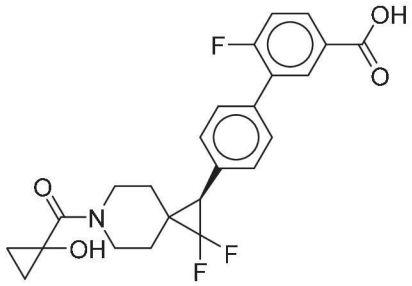
【圖3】(續)

654	 (R)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
655	 (S)-6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B
656	 ((S)-1-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
657	 ((R)-1-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B

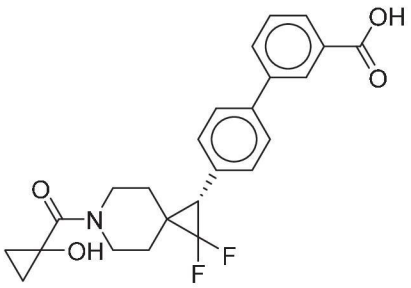
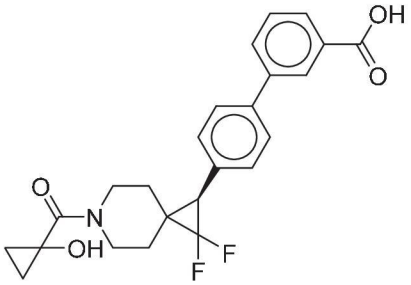
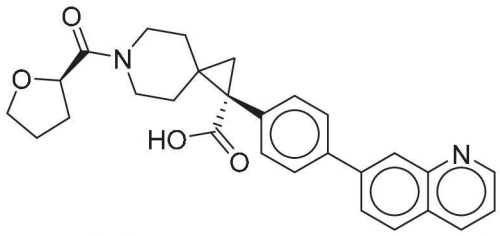
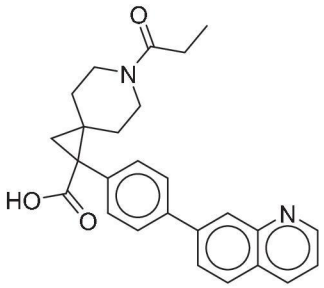
【圖3】(續)

658	 ((S)-1,1-二氟-2-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B
659	 ((R)-1,1-二氟-2-(2'-氟-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	E
660	 (S)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
661	 (R)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E

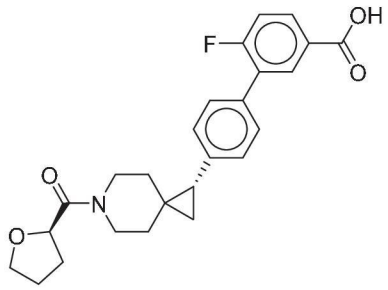
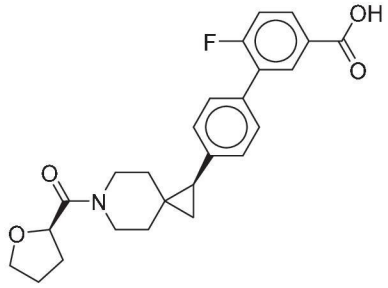
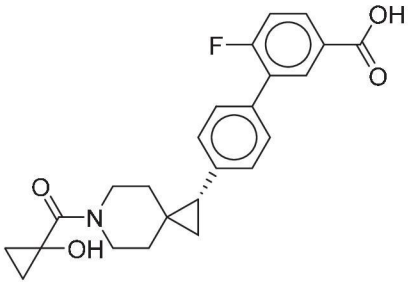
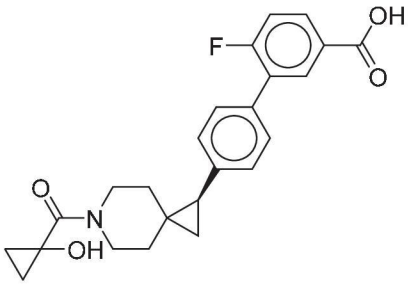
【圖3】(續)

662	 4'-((S)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
663	 4'-((R)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
664	 (S)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
665	 (R)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E

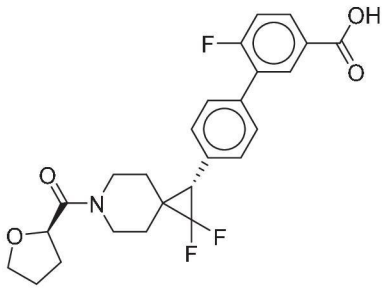
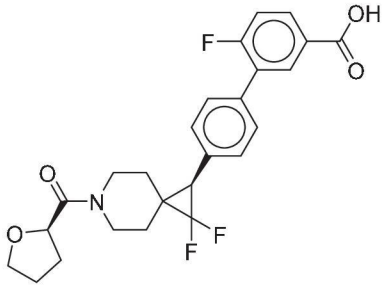
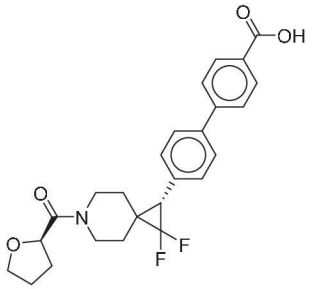
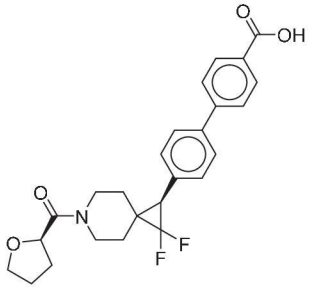
【圖3】(續)

666	 (S)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
667	 (R)-4'-(2,2-二氟-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
668	 (S)-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	C
669	 6-丙醯基-1-(4-(喹啉-7-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸	B

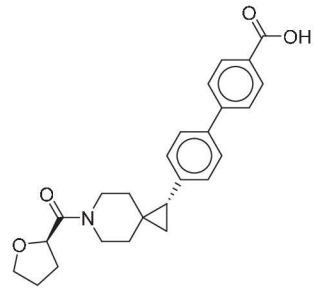
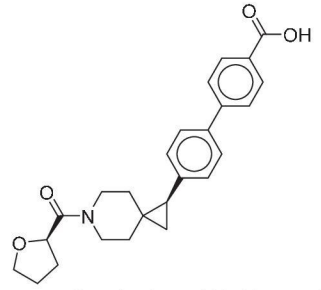
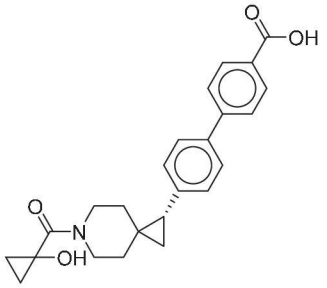
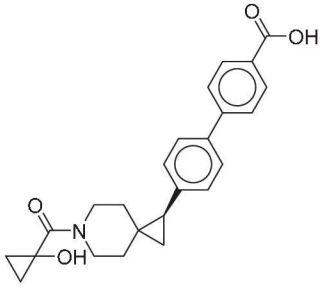
【圖3】(續)

670	 6-氟-4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
671	 6-氟-4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
672	 (R)-6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
673	 (S)-6-氟-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C

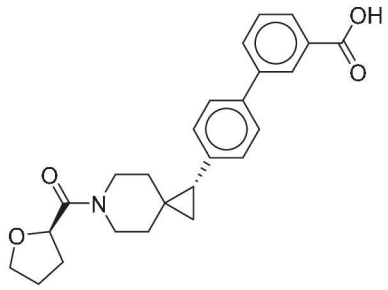
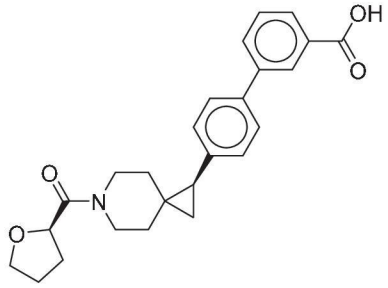
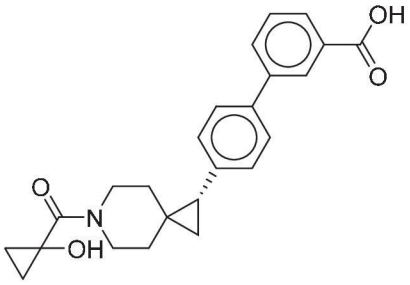
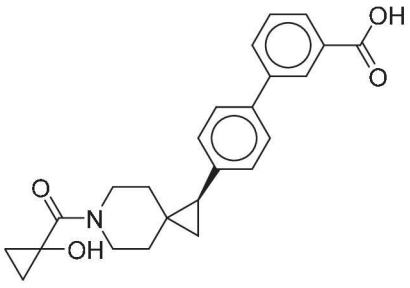
【圖3】(續)

674	 4'-((S)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
675	 4'-((R)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
676	 4'-((S)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	E
677	 4'-((R)-2,2-二氟-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	B

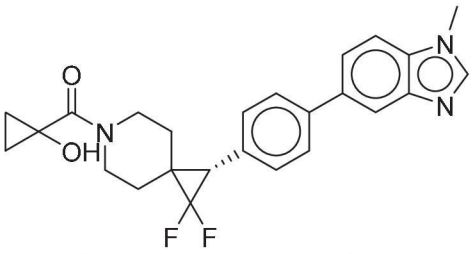
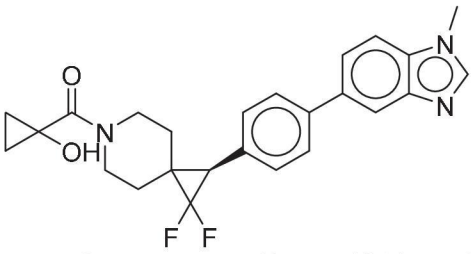
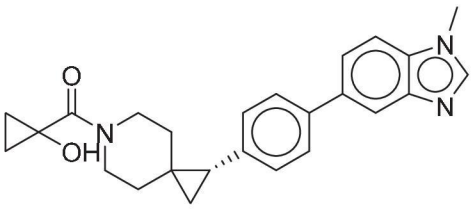
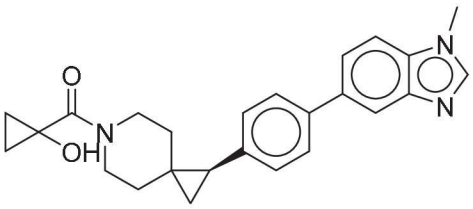
【圖3】(續)

678	 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	C
679	 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
680	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	A
681	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸	D

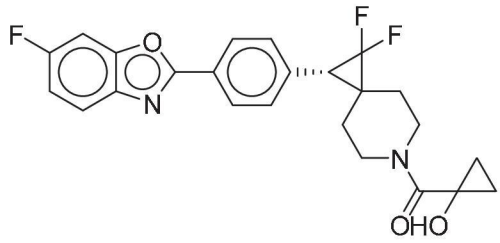
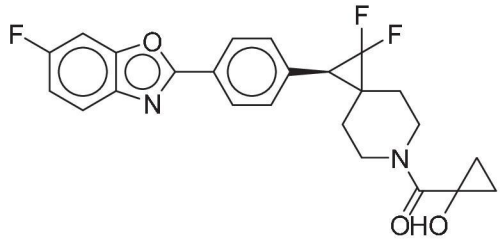
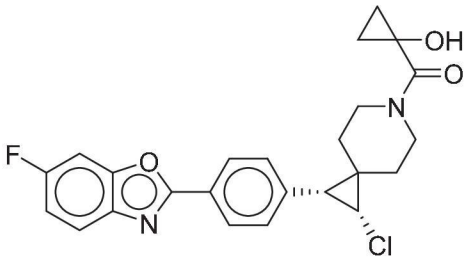
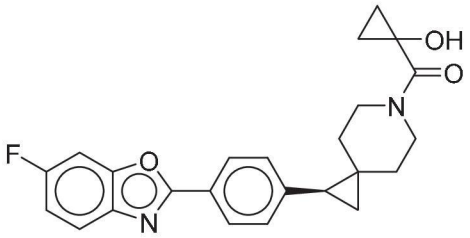
【圖3】(續)

682	 4'-((R)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
683	 4'-((S)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
684	 (R)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
685	 (S)-4'-(6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D

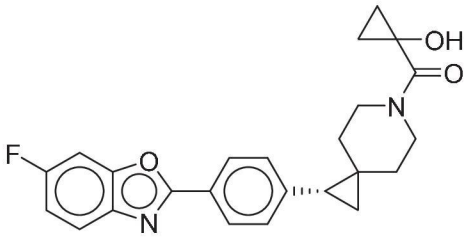
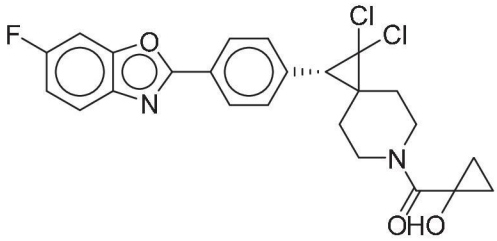
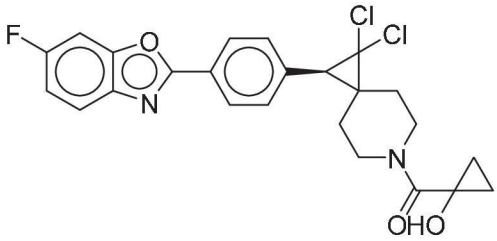
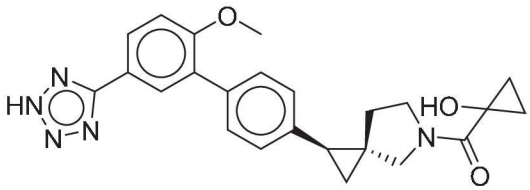
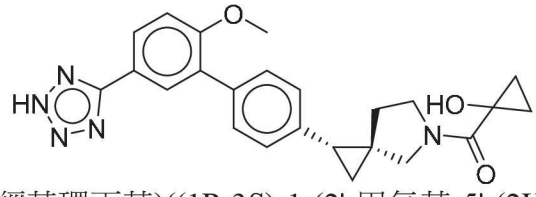
【圖3】(續)

686	 (S)-(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	A
687	 (R)-(1,1-二氟-2-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	C
688	 (R)-(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮	B
689	 (S)-(1-羥基環丙基)(1-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮	A

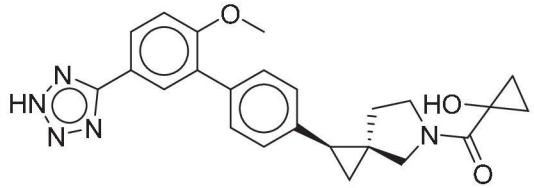
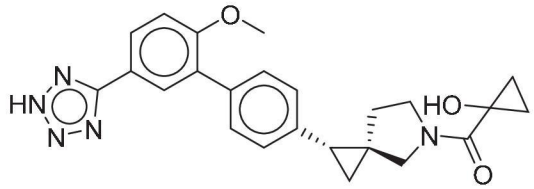
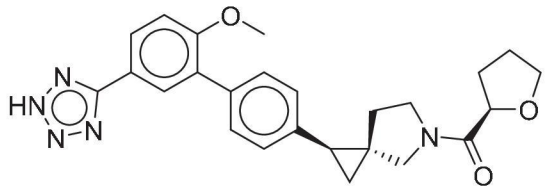
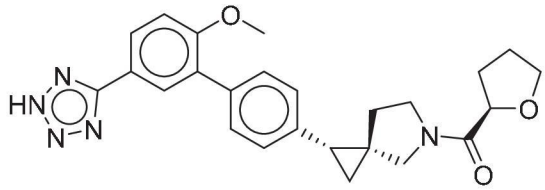
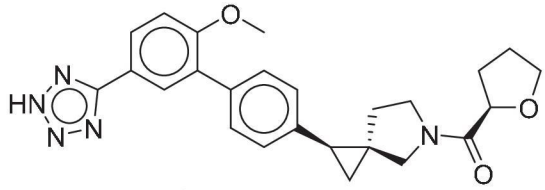
【圖3】(續)

690	 (S)-(1,1-二氟-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	A
691	 (R)-(1,1-二氟-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	C
692	 ((1R,2R)-1-氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	B
693	 (R)-(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	A

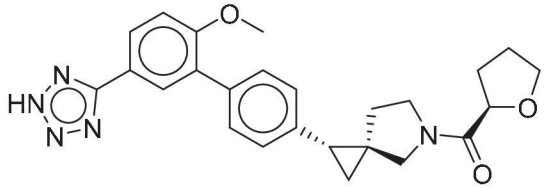
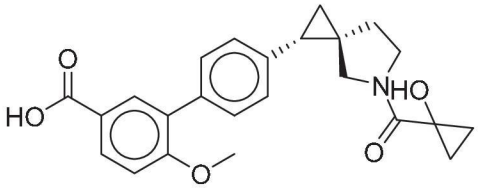
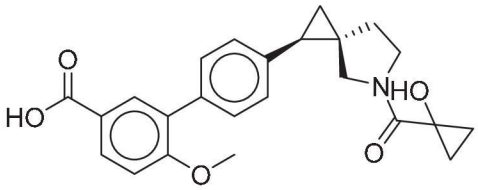
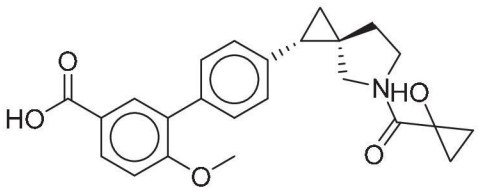
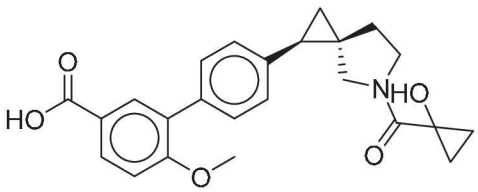
【圖3】(續)

694	 (S)-(1-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	B
695	 (S)-(1,1-二氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	D
696	 (R)-(1,1-二氯-2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)(1-羥基環丙基)甲酮	D
697	 (1-羥基環丙基)((1S,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮	C
698	 (1-羥基環丙基)((1R,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮	C

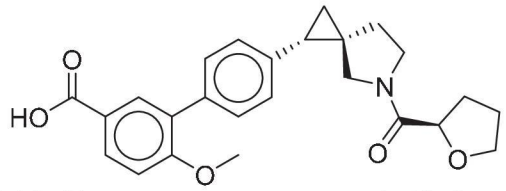
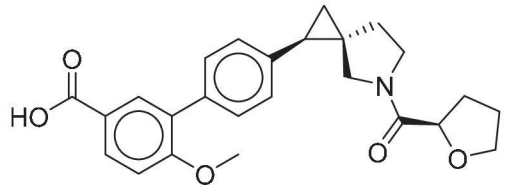
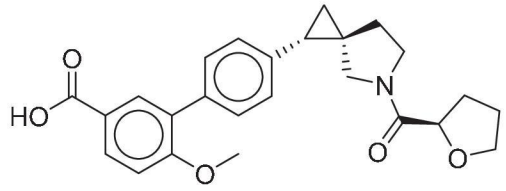
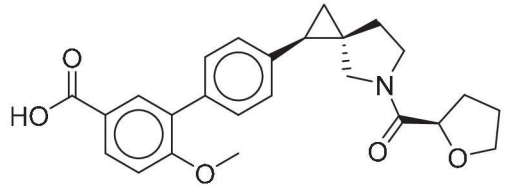
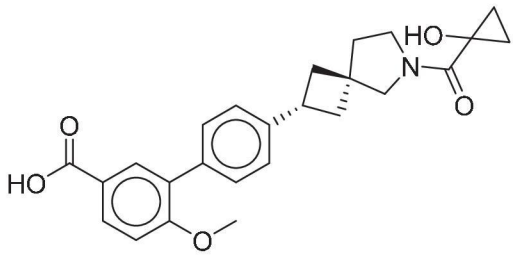
【圖3】(續)

699	 (1-羥基環丙基)((1S,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮	A
700	 (1-羥基環丙基)((1R,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲酮	C
701	 ((1S,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	B
702	 ((1R,3S)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	A
703	 ((1S,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C

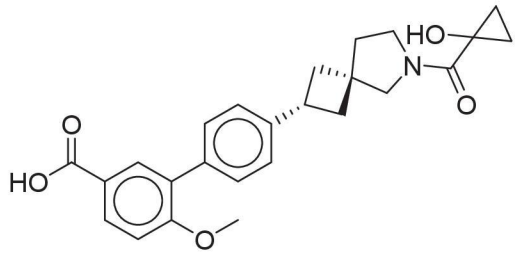
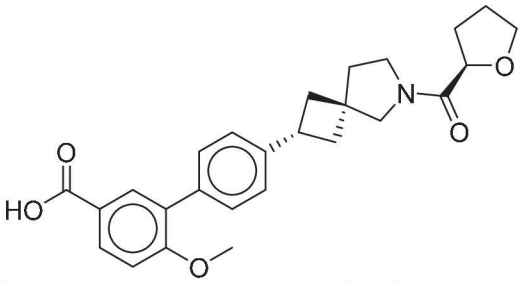
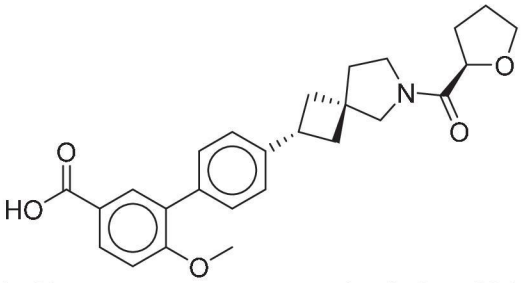
【圖3】(續)

704	 ((1R,3R)-1-(2'-甲氧基-5'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)((R)-四氫呋喃-2-基)甲酮	C
705	 4'-((1S,3S)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
706	 4'-((1R,3S)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C
707	 4'-((1S,3R)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
708	 4'-((1R,3R)-5-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	C

【圖3】(續)

709	 6-甲氧基-4'-((1S,3S)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A
710	 6-甲氧基-4'-((1R,3S)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
711	 6-甲氧基-4'-((1S,3R)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	E
712	 6-甲氧基-4'-((1R,3R)-5-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	D
713	 4'-((2r,4r)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	A

【圖3】(續)

714	 4'-((2s,4s)-6-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-6-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
715	 6-甲氧基-4'-((2R,4r)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B
716	 6-甲氧基-4'-((2S,4s)-6-((R)-四氫呋喃-2-羰基)-6-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸	B

* 測定的絕對立體化學。

除非另外指明，否則不測定各立構中心之絕對立體化學。

本發明提供分離立體異構體之方法。

【圖3】(續)