



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201922738 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：108111240

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/I4 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/28

世界智慧財產權組織

PCT/EP2016/068052

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士

(72)發明人：阿撒依 漢姆 AISSAOUI, HAMED (FR)；葛瑞 飛利浦 GUERRY, PHILIPPE (CH)；萊西伯 法蘭克斯 LEHEMBRE, FRANCOIS (FR)；波希爾 朱利安 POTHIER, JULIEN (FR)；波竹 利迪蒂雅 POUZOL, LAETITIA (FR)；理查-畢斯 蒂恩 西爾雅 RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA (FR)；袁曙光 YUAN, SHUGUANG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 345 頁

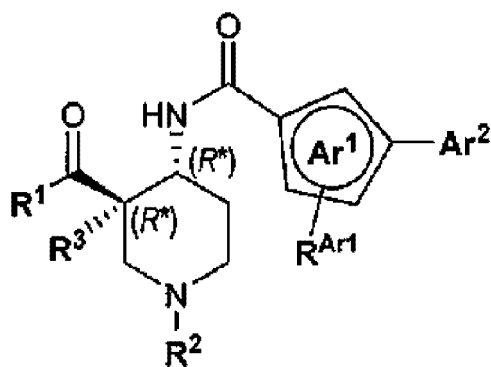
(54)名稱

哌啶衍生物

PIPERIDINE DERIVATIVES

(57)摘要

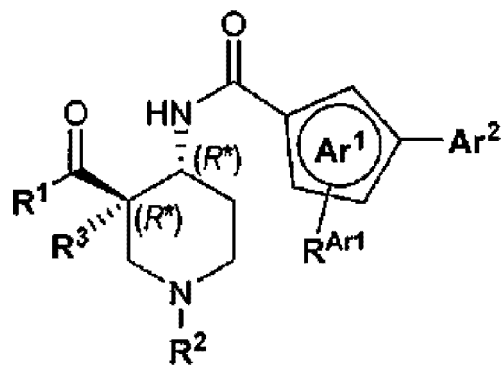
本發明係關於式(I)之哌啶衍生物，



式(I)

其中 Ar¹、Ar²、R^{Ar1}、R¹、R² 及 R³ 係如說明中所闡述，係關於其製備，係關於其醫藥上可接受之鹽，且係關於其作為醫藥之用途，係關於含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，且尤其係關於該等醫藥組合物作為 CXCR7 受體調節劑之用途。

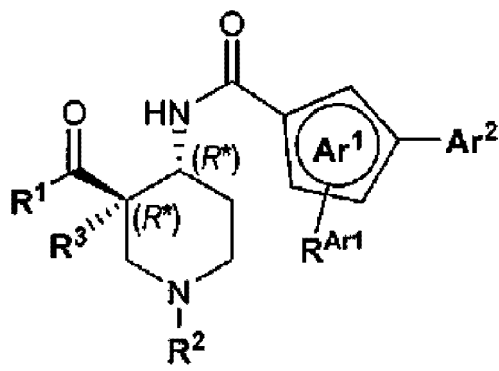
The present invention relates to piperidine derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein Ar¹, Ar², R^{Ar1}, R¹, R², and R³ are as described in the description, their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as CXCR7 receptor modulators.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

哌啶衍生物

【英文發明名稱】

PIPERIDINE DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係關於式(I)之新穎哌啶衍生物，其適用作作為CXCL11/CXCL12受體CXCR7之調節劑之醫藥，且係關於包括式(I)化合物、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物之製備方法的有關態樣，且係關於式(I)化合物作為CXCL11/CXCL12受體CXCR7之調節劑的用途。本發明進一步係關於式(I)化合物及其作為醫藥與一或多種治療劑及/或放射療法及/或靶向療法組合之用途，其用於治療癌症(尤其腦瘤，包括惡性膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤；神經胚細胞瘤；胰臟癌，包括胰臟腺癌/胰臟導管腺癌；胃腸癌，包括結腸癌、肝細胞癌；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；白血病，包括成人T細胞白血病；淋巴瘤；肺癌；乳癌；橫紋肌肉瘤；前列腺癌；食管鱗癌；口腔鱗狀細胞癌；子宮內膜癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；轉移癌症；肺轉移；皮膚癌，包括黑色素瘤及轉移黑色素瘤；膀胱癌；多發性骨髓瘤；骨肉瘤；頭頸癌；及腎癌，包括腎透明細胞癌、轉移性腎透明細胞癌)。

【先前技術】

趨化介素受體係一組G蛋白偶聯受體(GPCR)，其以高親和力結合肽趨化介素配體。趨化介素受體之主要功能係在靜息狀態下以及在發炎期間引導白血球移動至淋巴器官及組織，但亦已識別某些趨化介素受體對非造

血細胞及其祖細胞之作用。

CXCR7 (別名ACKR3，別名RDC1，別名CMKOR1，別名GPR159) 具有兩種已知趨化介素配體：CXCL12 (別名基質細胞源因子1，SDF-1；別名Pre-B細胞生長刺激因子，PBSF)及CXCL11 (別名I-TAC，別名INF- γ -可誘導型T細胞，一種化學吸引物)。

CXCL12 (一種基質源化學吸引物)參與免疫監督及發炎反應之調控。CXCL12係由骨髓基質細胞、內皮細胞、心臟、骨骼肌、肝、腦、腎、實質細胞分泌，且在幹細胞增殖、存活及造血/祖細胞歸巢至骨髓中起重要作用(Rankin SM等人；Chemokine and adult bone marrow stem cells；Immunol let. 2012, 145(1-2):47-54)。CXCL12亦招募骨髓源祖細胞至血管系統形成位點。此外，其在誘癌作用中起突出作用。CXCL12促進內皮祖細胞細胞及骨髓源抑制劑細胞招募至腫瘤位點以及其他骨髓源細胞。此外，CXCL12調控與腫瘤進展相關聯之血管生成/血管發生且在將循環腫瘤細胞接種至轉移位點中起重要作用。除其趨化性功能外，已顯示CXCL12可調控腫瘤細胞增殖、運動性及存活(Kryczek I等人；CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers；Cancer Res. 2005，65(2):465-72；Teicher BA等人；CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer；Clin Can Res. 2010, 16(11):2927-31；Domanska UM等人；A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide；European J of cancer. 2013, 49(1):219-30)。

除CXCR7外，CXCL12亦結合並活化CXCR4 (別名融合素，別名白血球源七-跨膜-結構域受體；LESTR，別名D2S201E，別名七-跨膜-區段

受體，別名HM89，別名脂多醣相關蛋白3；lap3，別名LPS相關蛋白3)，而CXCL11結合並活化CXCR3 (別名GPR9，別名CD183)。

因此，CXCR7與其配體CXCL12及CXCL11 (此後稱作CXCR7軸)之相互作用參與引導帶有受體之細胞至體內特定位置，特定而言至發炎、免疫損傷及免疫功能障礙之位點，且亦與組織損害、細胞凋亡誘導、細胞生長及血管生成抑制相關。CXCR7及其配體在各種病理情況(包括癌症、自體免疫病症、發炎、感染、移植排斥、纖維化及神經退化)中經上調且高度表現。

癌症係世界範圍內死亡之主要原因。腫瘤包括異常增殖惡性癌細胞，且亦包括功能支持性微環境。此腫瘤微環境包括細胞、細胞外基質組分及信號傳導分子之複雜陣列且係由基質與腫瘤細胞之間之改變通信確立。隨著腫瘤大小增大，其引發多種可有助於腫瘤生長之因子(例如血管生成因子(促進血管向內生長))或可有助於逃避宿主免疫反應侵襲之因子的產生。CXCL12係在腫瘤中產生之此一血管生成及免疫調節因子。

本發明 CXCR7 調節劑可單獨或組合用於癌症中，其中 CXCL11/CXCL12受體CXCR7之表現與癌症(尤其胰臟癌、胰臟腺癌、乳癌、激素抵抗性前列腺癌、腎細胞癌、子宮頸癌、子宮頸上皮內贅瘤形成、乳頭狀甲狀腺癌、膀胱癌、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌、肺腺癌、非小細胞肺癌、腦脊髓膜瘤、MALT淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、神經內分泌腫瘤、鼻咽癌、多形性神經膠母細胞瘤、星細胞瘤、膠質瘤、肝細胞癌、雌激素陽性乳癌、骨肉瘤、膽囊癌、腎腫瘤及腎細胞癌)中之疾病進展相關。CXCR7亦在白血病、腺癌、腦轉移、多發性骨髓瘤、頭頸癌、原發性皮膚黑色素瘤、黑色素瘤、轉移性黑

色素瘤、橫紋肌肉瘤、垂體腺瘤、口腔鱗狀細胞癌、口腔腫瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病、腦瘤、食管鱗癌、食管癌、卵巢癌、淋巴瘤、病毒誘導之腫瘤、耳鼻喉腫瘤、柏基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、甲狀腺癌、子宮頸鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、神經胚細胞瘤、胃腸癌、淋巴增殖性疾病、急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、胃癌、神經鞘瘤及絨毛膜癌、惡性胸膜間皮瘤、神經鞘瘤、腦脊髓膜瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、口腔白斑病、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)及小泡型橫紋肌肉瘤中表現(關於綜述，參見Sun等人；CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression；Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4), 709-722)。

本發明CXCR7調節劑可單獨或組合用於如下疾病：其中已顯示使用siRNA、shRNA、微小RNA、過表現、CXCR7剔除動物、CXCR7激動劑、CXCR7拮抗劑、抗體或奈米抗體之CXCR7調節在實驗疾病模型中作為單一藥劑、或與細胞毒性療法組合在以下中改變腫瘤生長：尤其包括肝細胞癌(Xue TC等人；Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential；Exp Ther Med. 2012, 3(1):117-123；Zheng等人；Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells；Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010, 11；29:31)、卡波西氏肉瘤(Raggo C等人；Novel cellular genes essential for transformation of endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus；Cancer Res. 2005, 65(12):5084-95)、T細胞白血病(Jin Z等人；CXCR7 is

inducible by HTLV-1 Tax and promotes growth and survival of HTLV-1-infected T cells ; Int J Cancer. 2009, 125(9):2229-35)、淋巴瘤(Burns JM等人 ; A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; J Exp Med. 2006, 203(9):2201-13)、肺癌、乳癌(Miao Z等人 ; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007, 104(40):15735-40)、横纹肌肉瘤(Grymula K等人 ; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas ; Int J cancer. 2010, 127(11):2554-68)、前列腺癌(Wang J等人 ; The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer ; J biol Chem. 2008, 283(7):4283-94)、胰臟癌(Shakir M等人 ; The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow ; Pancreas. 2015, 44(4):528-34)、食管鳞癌(Zhou SM等人 ; miR-100 suppresses the proliferation and tumor growth of esophageal squamous cancer cells via targeting CXCR7 ; Oncol Rep. 2016, 35(6):3453-9)、子宫内膜癌(Long P等人 ; Inhibition of CXCR4 and CXCR7 for reduction of cell proliferation and invasion in human endometrial cancer ; Tumour boil. 2016, 37(6):7473-80)、乳头状甲状腺癌(Zhang H等人 ; The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by

inducing angiogenesis in vitro and in vivo ; Tumour boil. 2016, 37(2):2415-23) 、 口腔鱗狀細胞癌 (Chen N 等人 ; CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis contributes to cell motilities of oral squamous cell carcinoma ; Tumour boil. 2016, 37(1):567-75) 、 肺轉移 (Goguet-Surmenian 等人 ; CXCR7-mediated progression of osteosarcoma in the lungs. ; Br J Cancer. 2013, 109(6):1579-85) 、 黑色素瘤 (McConnell AT 等人 ; The prognostic significance and impact of the CXCR4/CXCR7/CXCL12 axis in primary cutaneous melanoma ; Br J Dermatol. 2016, doi: 10.1111/bjd.14720) 、 膀胱癌 (Liu L 等人 ; Decreased expression of miR-430 promotes the development of bladder cancer via the upregulation of CXCR7 ; Mol Med Rep 2013, 8(1):140-6) 、 多發性骨髓瘤 (Azab AK 等人 ; CXCR7-dependent angiogenic mononuclear cell trafficking regulates tumor progression in multiple myeloma ; Blood. 2014, 124(12):1905-14) 、 骨肉瘤 (Zhang Y 等人 ; Knockdown of CXCR7 inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inhibition of the PI3K/Akt and β -arrestin pathways ; Oncol Rep. 2014, 32(3):965-72) 、 結腸癌 (Wang HX 等人 ; Role of CXC chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer ; Mol Clin Oncol. 2015, 3(6):1229-1232) 、 IV 級星細胞瘤 (Walters MJ 等人 ; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats ; Br J Cancer. 2014, 110(5):1179-88) 、 頭頸癌 (Maussang D 等人 ; Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against

chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo ; J biol Chem. 2013, 288(41):29562-72)、神經胚細胞瘤(Liberman J 等人 ; Involvement of the CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis in the malignant progression of human neuroblastoma ; Plos One. 2012, 7(8):e43665)及神經膠母細胞瘤(Liu Y ; Targeting chemokine receptor CXCR7 inhibits glioma cell proliferation and mobility; Anticancer Res. 2015, 35(1):53-64 ; Walters MJ 等人 ; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats ; Br J Cancer. 2014, 110(5):1179-88 ; Ebsworth K 等人 ; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma ; J Clin Oncol. 2012, 30(15) e13580)；以改變腫瘤相關之血管(Miao Z 等人 ; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007, 104(40):15735-40)；以減少腫瘤細胞接種(Grymula K 等人 ; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas ; Int J cancer. 2010, 127(11):2554-68)；以調控白血球遷移(Berahovich RD 等人 ; Endothelial expression of CXCR7 and the regulation of systemic CXCL12 levels ; Immunology. 2014, 141(1):111-22)；以減小患有膠原誘導之關節炎之小鼠中之類風濕性關節炎臨床評分(Watanabe K 等人 ; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis ; Arthritis Rheum. 2010, 62(11):3211-20)；以降低影響白血球浸潤及小神經膠質趨化性之實驗自體免疫腦脊髓炎的臨床嚴重程度(Cruz-Orengo L 等人 ;

CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity; *J Neuroinflammation*. 2011, 6 ; 8:170 ; Bao J等人 ; CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis ; *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jan 1 ; 469(1):1-7) ; 以降低實驗自體免疫神經炎之疾病活性(Brunn A等人 ; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125 -induced experimental autoimmune neuritis ; *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013, 39(7):772-87) ; 以促進銅立榮(cuprizone)模型中之髓鞘再生，從而促進少突膠質細胞成熟(Williams JL等人 ; Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system ; *J Exp Med*. 2014, 5 ; 211(5):791-9 ; Gottle P等人 ; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation ; *Ann Neurol*. 2010, 68(6):915-24) ; 以減弱慢性低氧誘導之肺高血壓(Sartina E等人 ; Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension ; *Pediatr Res*. 2012, 71(6):682-8) ; 以誘導抗焦慮樣行為(Ikeda Y等人 ; Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour ; *Cell*. 2013, 5 ; 155(6):1323-36) ; 以觸發內分泌性血管障礙反應以起始肝再生及消退纖維化、以促進肺泡修復及減輕肺纖維化(Cao Z等人 ; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; *Nat Med*. 2016,; 22(2):154-62) ; 以限制減少巨

噬細胞遷移之動脈粥樣硬化(Zhao D等人；Pioglitazone Suppresses CXCR7 Expression To Inhibit Human Macrophage Chemotaxis through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ；Biochemistry. 2015, 17；54(45):6806-14；Ma W.等人；Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. Biochem Pharmacol. 2014, 1；89(1):99-108)；及以改良腎缺血/再灌注損傷之基於間質幹細胞之療法的有益效應(Liu H等人；The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in the therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells for renal ischemia/reperfusion injury；Plos One. 2012, 7(4):e34608)。

此外，已提出CXCR7參與心臟幹細胞遷移(Chen D等人；Crosstalk between SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 in cardiac stem cell migration；Sci Rep. 2015, 5:16813)、慢性同種異體移植血管病變(Thomas MN等人；SDF-1/CXCR4/CXCR7 is pivotal for vascular smooth muscle cell proliferation and chronic allograft vasculopathy；Transpl Int. 2015, 28(12):1426-35)、發炎性腸病(Werner L等人；Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease；Theranostics. 2013, 3(1):40-6)、慢性鼻竇炎(Patadia M等人；Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis；Am J Rhinol Allergy. 2010, 24(1):11-6)、人類肺血管疾病(Rafii S等人；Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration；Nat Cell Biol. 2015, 17(2):123-36)及嚴重子癰前症之發生(Lu J等人；CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis

and linked to pathophysiology of severe preeclampsia. ; Exp Mol Pathol. 2016, 100(1):184-91)。除上文所提及之疾病外、CXCR7調節劑可用於治療腎同種異體移植排斥、全身性紅斑狼瘡、骨關節炎、肺血管疾病、急性腎衰竭、缺血、慢性同種異體移植排斥、急性冠狀動脈症候群、中樞神經系統受損；高脂血症、HSC移植、大腦缺血、高血壓、肺高血壓、志賀氏(Shiga)毒素相關之溶血性尿毒癥症候群、HIV / AIDS；急性肺損傷、氣喘、硬化、應激相關障礙、增殖性糖尿病視網膜病變、西尼羅病毒(West Nile virus)腦炎、血管損傷及肺纖維化。

在機制上，最近研究已提供愈來愈多之證明，CXCL12路徑之活化係經由多種互補作用對習用療法及生物試劑之腫瘤抗性之潛在機制：(i) 藉由直接促進癌細胞存活、侵襲及癌症幹細胞及/或腫瘤起始細胞表型；(ii) 藉由招募「遠端基質」(即，骨髓樣骨髓源細胞)以有利於免疫抑制、腫瘤復發及轉移；及(iii) 藉由直接或以旁分泌方式促進血管生成(Duda DG等人：CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin Cancer Res; 2011, 17(8); 2074-80)最近論述支持抗CXCL12劑(包括CXCR7調節劑)作為敏化劑潛在用於癌症治療中之目前可用之療法的臨床前及臨床數據。另外，內皮上CXCR7表現之增強似乎對於自體免疫疾病中之發炎浸潤至關重要。CXCL12及CXCL11係發炎免疫反應中之關鍵配體：(i) 藉由作用於細胞遷移、細胞黏附及細胞存活(Kumar R等人：CXCR7 mediated G α independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells ; Cell Immunol. 2012, 272(2):230-41)；(ii) 藉由驅動以下細胞之分化及極化，即巨噬細胞(Ma W.等人：Atorvastatin

inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. *Biochem Pharmacol.* 2014, 1 ; 89(1):99-108) 、CD4+ T 細胞 /Zohar Y 等人 ; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis ; *J Clin Invest.* 2014, 124(5):2009-22) 、寡突膠質細胞祖細胞(Gottle P 等人 ; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation ; *Ann Neurol.* 2010, 68(6):915-24) ; (iii) 藉由參與歸巢過程(Lewellis SW 等人 ; Precise SDF1-mediated cell guidance is achieved through ligand clearance and microRNA-mediated decay.*J Cell Biol.* 2013, 4 ; 200(3):337-55) 。因此，靶向CXCR7且由此調控其配體之含量將在眾多種自體免疫及發炎性疾病之致病性中具有決定性作用。Sanchez-Martin等人 (Sanchez-Martin等人 ; CXCR7 impact on CXCL12 biology and disease; *Trends Mol Med.* 2013, 19(1):12-22)最近論述疾病中CXCR7之失調且強調以下事實：此受體係用於治療自體免疫疾病及發炎之有吸引力之治療性靶標。

因此，本發明CXCR7拮抗劑可單獨使用或與一或多種治療劑及/或化學療法及/或放射療法及/或免疫療法組合使用；具體而言與化學療法、放射療法、EGFR抑制劑、芳香酶抑制劑、免疫療法(例如尤其PD1及/或PDL1阻斷及/或CTLA4阻斷)或其他靶向療法組合使用；用於防止/預防或治療癌症、例如癌瘤；腺癌；神經內分泌腫瘤；皮膚癌、包括黑色素瘤及轉移性黑色素瘤；肺癌包括、非小細胞肺癌；轉移癌症；肺轉移；膀胱癌、包括泌尿膀胱癌；膀胱上皮細胞癌；腎癌、包括腎細胞癌；轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；胃腸癌、包括結腸癌、結腸直腸腺瘤、結

腸直腸腺癌、結腸直腸癌、轉移性結腸直腸癌、家族性腺瘤息肉病 (FAP)、食管癌、口腔鱗狀細胞癌；胃癌、膽囊癌、膽道癌、肝細胞癌；胰臟癌、例如胰臟腺癌或胰臟導管(腺)癌；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；神經胚細胞瘤；前列腺癌、包括去勢抵抗性前列腺癌；腦瘤、包括腦轉移、惡性膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、髓母細胞瘤、腦脊髓膜瘤；乳癌、包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸廓癌；頭頸癌；白血病、包括急性骨髓性白血病、成人T細胞白血病；甲狀腺癌、包括乳頭狀甲狀腺癌；絨毛膜癌；尤因氏肉瘤；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡波西氏肉瘤；淋巴瘤、包括柏基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤；原發性眼內B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤及病毒誘導之腫瘤；及涉及CXCR7及/或CXCL12及/或CXCL11介導之轉移、趨化性、細胞黏附、透內皮遷移、細胞增殖及/或存活之疾病。

特定而言，CXCR7在腦瘤、惡性神經膠質瘤及多形性神經膠母細胞瘤中之潛在作用自文獻已知。包括CXCR7調節劑之CXCL12路徑之調節劑已提及作為潛在治療劑與化學治療劑或放射療法組合用於治療腦癌。舉例而言，Hattermann等人(Hattermann等人；The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects; Cancer research 2010, 70 (8):3299-3308)教示CXCL12「刺激預防喜樹鹼(camptothecin)及替莫唑胺(temozolomide)誘導之細胞凋亡且CXCR7拮抗劑降低CXCL12之抗細胞凋亡效應」。作者推斷出，「CXCR7係星細胞瘤/神經膠母細胞瘤中CXCL12之功能受體且介導對藥物誘導之細胞凋亡之抗性」。此外，Hattermann等人(Hattermann等人；CXCL12 mediates apoptosis resistance in rat C6

glioma cells ; Oncol Rep. 2012, 27 : 1348-1352)教示「CXCL12消除替莫唑胺之抗增殖效應」。作者亦教示此效應可藉由CXCR7特異性拮抗劑幾乎完全去除，「指示CXCL12之抗細胞凋亡效應主要係經由CXCR7介導」。Ebsworth等人(Ebsworth等人；Neuro Oncol (2013) 15 (增刊3):iii37-iii61. ET-023)教示CXCR7拮抗劑在神經膠母細胞瘤之大鼠模型中與放射療法組合投與時顯著延長存活。此發現係由其他研究支持(例如Ebsworth K等人；The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma ; J Clin Oncol. 2012, 30(15) e13580；Walters MJ等人；Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats ; Br J Cancer. 2014, 110(5):1179-88)，揭示與放射療法協作之CXCR7之活體內抑制在神經膠母細胞瘤之另一大鼠模型中引起存活時間之顯著延長。另外，Liu SC等人(Liu SC等人；Neuro-Oncology 2014；16(1):21-28)教示輻照後CXCL12之抑制會抑制大鼠中同原腦瘤之腫瘤復發。Liu SC等人(Liu SC等人；Blockade of SDF-1 after irradiation inhibits tumor recurrences of autochthonous brain tumors in rats ; Neuro Oncol. 2013, 16(1):21-8)亦教示與單獨輻照相比，輻照後腦轉移模型中CXCL12之抑制產生腫瘤生長之顯著抑制及壽命之延長。Calatuzzolo C等人(Calatuzzolo C等人；Expression of the new CXCL12 receptor, CXCR7, in gliomas ; Cancer Biol Ther. 2011, 11(2), 1-12)教示在活體外實驗中CXCR7拮抗劑顯示神經膠質瘤增殖之完全抑制。

特定而言，CXCR7在胰臟腫瘤中之作用已闡述於文獻中。Shakir等人(Shakir M等人；The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their

primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow ; Pancreas. 2015, 44(4):528-34)觀察到，CXCR4及CXCR7在與CXCL12相互作用後活化促進更具侵襲性行為之下游蛋白激酶。此外，CXCR7及CXCL12之表現與腫瘤組織學等級相關(Liu Z等人；Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR7 ligand receptor system in pancreatic adenocarcinoma. World J Surg Oncol. 2014, 12:348)。該等發現係由Heinrich EL等人 (Heinrich EL等人；Chemokine CXCL12 activates dual CXCR4 and CXCR7-mediated signaling pathways in pancreatic cancer cells ; J Transl Med. 2012, 10:68)確認。因此，CXCR7調節劑可用於治療胰臟癌。

CXCR7調節劑亦可用於治療乳頭狀甲狀腺癌。Liu Z等人 (Liu Z等人；The involvement of CXCR7 in modulating the progression of papillary thyroid carcinoma ; J Surg Res. 2014, 191(2):379-88)闡述CXCR7信使RNA及蛋白質含量在乳頭狀甲狀腺癌中顯著增加且與腫瘤進展相關。CXCR7可調控增殖、細胞週期、細胞凋亡、侵襲及參與S-G2相變之細胞週期調控蛋白之表現。乳頭狀甲狀腺癌細胞中CXCR7之敲低抑制細胞增殖及侵襲，誘導S期阻滯，且促進細胞凋亡。Zhang H等人進一步展現CXCR7影響乳頭狀甲狀腺癌細胞生長且可能經由藉由促血管生成VEGF或IL-8調控血管生成參與乳頭狀甲狀腺癌之腫瘤形成。(Zhang H等人；The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by inducing angiogenesis in vitro and in vivo ; Tumor Biol. 2016,

37(2):2415-23). 甲狀腺癌中CXCR7軸之表現及功能係由Zhu X等人 (Zhu X等人 ; Expression and function of CXCL12/CXCR4/CXCR7 in thyroid cancer ; Int J Oncol. 2016, 48(6):2321-9)確認。

CXCR7調節劑亦可用於治療肺癌：使用過表現及RNA干擾之組合，Miao Z等人(Miao Z等人 ; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007, 104(40):15735-40)確立CXCR7促進自乳房及肺癌細胞形成之腫瘤之生長且增強實驗肺轉移。Iwakiri S等人 (Iwakiri S等人 ; Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer ; Cancer. 2009, 115(11):2580-93)觀察到，CXCR7之較高表現與病理I期非小細胞肺癌之早期及轉移性復發相關聯。

CXCR7調節劑亦可用於治療肝細胞癌：據報導，CXCR7表現在肝細胞癌組織中增加。CXCR7表現之敲低顯著抑制肝細胞癌細胞侵襲、黏附及血管生成。另外，CXCR7表現之下調在肝細胞癌之異種移植物模型中導致腫瘤生長減少(Zheng K等人 ; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells ; J Exp Clin Cancer Res. 2010, 29:31)。Monnier J等人亦觀察到，在408個人類肝細胞癌之同類群組中，與正常肝對照相比，CXCR7在腫瘤中顯著較高(Monnier J等人 ; CXCR7 is up-regulated in human and murine hepatocellular carcinoma and is specifically expressed by endothelial cells ; Eur J Cancer. 2012, 48(1):138-48)。人類肝細胞癌切片上之免疫組織化學染色確認CXCR7表現在癌組織中遠更

高。在肝細胞癌細胞系中使用CXCR7之RNAi，Xue TC等人觀察到，CXCR7下調減少裸小鼠中之腫瘤生長及肺轉移之數目。此外，組織微陣列顯示，具有CXCR7之高表現之HCC易於轉移至肺。CXCR7之下調抑制具有高度轉移潛能之人類肝細胞癌細胞之生長及肺轉移(Xue TC等人；Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential；Exp Ther Med. 2012, 3(1):117-123)。

CXCR7調節劑亦可用於治療轉移性結腸癌：Guillemot等人(Guillemot等人；CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver；Br J Cancer. 2012, 107(12):1944-9)觀察到，在注射結腸直腸癌細胞後，經CXCR7拮抗劑處理之小鼠展現肺轉移顯著減輕。Wang HX等人研究結腸癌樣品中之CXCR7表現且觀察到CXCR7含量在結腸腫瘤中與正常結腸組織中之彼等相比顯著較高。另外，淋巴結轉移性結腸腫瘤展現與非轉移性腫瘤相比顯著較高之CXCR7表現(Wang HX等人；Role of CXC chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer；Mol Clin Oncol. 2015, 3(6):1229-1232)。

CXCR7調節劑亦可用於治療頭頸癌：針對CXCR7之奈米抗體減少活體內頭頸癌生長(Maussang D等人；Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo；J Biol Chem. 2013, 288(41):29562-72)。此外，相同作者分析眾多種腫瘤生檢且顯示頭頸癌中CXCR7之高表現。

亦報導CXCR7在腦轉移中表現(Salmaggi等人；CXCL12, CXCR4 and CXCR7 expression in brain metastases. *Cancer Biol Ther.*2009, 8:17, 1-7)。作者推斷出CXCL12/CXCR4/CXCR7路徑可為進一步研究調查該等分子在轉移性細胞之侵襲及增殖中之作用的令人感興趣的靶標。

特定而言，CXCR7對發炎脫髓鞘病之影響係自文獻已知。CXCR7貫穿成人小鼠腦在各個區中表現且其表現在多發性硬化之小鼠模型中經上調(Banisadr G等人；Pattern of CXCR7 Gene Expression in Mouse Brain Under Normal and Inflammatory Conditions；*J Neuroimmune Pharmacol.* 2016年3月；11(1):26-35)。血腦障壁(BBB)處CXCL12之改變表現型式參與多發性硬化且與疾病之嚴重程度相關(McCandless EE等人；Pathological expression of CXCL12 at the blood-brain barrier correlates with severity of multiple sclerosis；*Am J Pathol.* 2008, 172(3):799-808)。已顯示CXCR7拮抗作用在小鼠中之實驗自體免疫腦脊髓炎中有效。彼等最近研究強烈暗示CXCR7為經由互補機制之多發性硬化中之疾病改良分子：(i) 藉由經由BBB處CXCL12再分佈促進白血球進入血管周空間(Cruz-Orengo L等人；CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity；*J Neuroinflammation.* 2011, 6；8:170；Cruz-Orengo L等人；CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity；*J Exp Med.* 2011, 14；208(2):327-39)及調控CXCR4介導之整聯蛋白活化(Hartmann TN等人；A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin

activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells ; J Leukoc Biol. 2008 ; 84(4):1130-40) (ii) 藉由對小神經膠質趨化性之直接效應 (Bao J 等人 ; CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis ; Biochem Biophys Res Commun. 2016年1月1日 ; 469(1):1-7) (iii) 藉由經由增強 CXCR4 介導之寡突膠質細胞祖細胞成熟之 CXCL12 含量增加而促進髓鞘再生 (Williams JL 等人 ; Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system; J Exp Med. 2014, 5; 211(5):791-9 ; Gottle P 等人 ; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation ; Ann Neurol. 2010, 68(6):915-24)。因此，CXCR7 拮抗作用可治療性預防發炎並增強脫髓鞘成人 CNS 中之髓磷脂修復。

此外，已顯示 CXCR7 拮抗作用在小鼠模型中對格林-巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome) 有效。實際上，Brunn 等人 (Brunn A 等人 ; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125 -induced experimental autoimmune neuritis ; Neuropathol Appl Neurobiol. 2013, 39(7):772-87) 教示在實驗自體免疫神經炎之小鼠模型中，「CXCR7 之拮抗將疾病盛行率降低至 75% 且令人驚歎地最小化疾病活性」。作者推斷出「CXCR7/CXCL12-相互作用係病原細胞之看門人」。

特定而言，CXCR7 在類風濕性關節炎中之潛在作用係自文獻已知。據報導，CXCR7 在滑膜中之內皮細胞上表現。亦發現在類風濕性關節炎

患者之滑液組織中CXCL12及CXCL11 mRNA之含量升高(Ueno等人；The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis；Rheumatol Int. 2005, 25(5):361-7)。顯示CXCL12在滑膜中之CD4+ T細胞及單核球累積中起關鍵作用(Nanki T等人；Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium；J Immunol. 2000, 165(11):6590-8；Blades MC等人；Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID Mice；Arthritis Rheum. 2002 Mar；46(3):824-36)。另外，CXCL12經由其促血管生成功能及其對破骨細胞招募及分化之作用參與類風濕性關節炎過程。因此，已提出包括CXCR7調節劑之CXCL12路徑之調節劑作為潛在治療劑以治療類風濕性關節炎。Villalvilla等人(Villalvilla A等人；SDF-1 signaling: a promising target in rheumatic diseases；Expert Opin Ther Targets. 2014, 18(9):1077-87)最近論述支持抗CXCL12劑在類風濕性關節炎治療中之潛在作用之臨床前及臨床數據。Watanabe等人(Watanabe K等人；Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis；Arthritis Rheum. 2010, 62(11):3211-20)教示在小鼠膠原誘導之關節炎模型中，CXCR7抑制劑預防性及治療性減少疾病臨床體徵及血管生成。

特定而言，CXCR7參與若干發炎病症。舉例而言，CXCL12及CXCL11參與慢性肺發炎過程(Petty JM等人；Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury；J Immunol. 2007, 178(12):8148-57；Porter JC等人；

Polarized localization of epithelial CXCL11 in chronic obstructive pulmonary disease and mechanisms of T cell egression ; J Immunol. 2008, 180(3):1866-77)。發現CXCL12在人類及動物模型中之肺中皆上調(Phillips RJ等人；Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis ; J Clin Invest. 2004, 114(3):438-46)。已顯示抗CXCL12劑在氣喘模型中減弱肺發炎及氣道超敏反應(Gasparik V等人；Prodrugs of a CXC Chemokine-12 (CXCL12) Neutraligand Prevent Inflammatory Reactions in an Asthma Model in Vivo ; ACS Med Chem Lett. 2012年1月12日；3(1):10-4；Lukacs NW等人；AMD3100, a CXCR4 antagonist, attenuates allergic lung inflammation and airway hyperreactivity ; Am J Pathol.2002, 160(4):1353-60)。Petty等人 (Petty JM等人；Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury. J Immunol. 2007, 178(12):8148-57)教示CXCL12阻斷減弱小鼠中之急性肺損傷中之晚期嗜中性球增多症。Cao等人(Cao Z等人；Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; Nat Med. 2016,; 22(2):154-62)教示在肺纖維化之小鼠模型中，CXCR7調節劑在肺損傷後「促進小泡修復並減輕纖維化」。亦報導，CXCL12及CXCL11在發炎性腸病中經上調(Koelink PJ等人；Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review ; Pharmacol Ther. 2012, 133(1):1-18)。發現CXCR7在發炎性腸病中之末梢血T細胞上經上調(Werner L等人；Reciprocal regulation of CXCR4 and CXCR7 in intestinal mucosal homeostasis and inflammatory

bowel disease ; J Leukoc Biol. 2011, 90(3):583-90)。作者假定，「發炎性腸病患者之末梢血中CXCR7之增加表現可鼓勵T細胞增加流向黏膜發炎位點」(Werner L 等人；Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease ; Theranostics. 2013, 3(1):40-6)。在發炎性腸病之小鼠模型中，CXCL12路徑之調節劑可減少T細胞之浸潤並減輕組織損害(Mikami S 等人；Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis; J Pharmacol Exp Ther. 2008, 327(2):383-92；Xia XM 等人；CXCR4 antagonist AMD3100 modulates claudin expression and intestinal barrier function in experimental colitis ; PLoS One. 2011, 6(11):e27282)。

亦已發現在損傷性牛皮癬皮膚中CXCL12及CXCL11之含量升高(Chen SC 等人；Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions ; Arch Dermatol Res. 2010, 302(2):113-23；Zgraggen S 等人；An important role of the SDF-1/CXCR4 axis in chronic skin inflammation ; PLoS One. 2014, 9(4):e93665)。Zgraggen等人教示在牛皮癬樣皮膚發炎之兩種不同模型中，CXCL12之阻斷改良慢性皮膚發炎之過程。

諸如全身性紅斑狼瘡(SLE)等若干其他自體免疫病症展示與SLE B細胞之受損CXCL12促進之遷移相關的改變之CXCR7/CXCR4表現(Biajoux V 等人；Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizos patients with systemic Lupus erythematosus ; J Transl Med. 2012, 18; 10:251)。另外，CXCL12在狼瘡之多種鼠類模型中之腎炎腎中

經上調。Wang 等人 (Wang A 等人；CXCR4/CXCL12 hyperexpression plays a pivotal role in the pathogenesis of lupus；J Immunol. 2009, 182(7):4448-58) 教示作用於 CXCL12 軸係狼瘡中之良好治療靶標，此乃因 CXCR4 拮抗劑顯著改善疾病，從而延長存活並減輕腎炎及淋巴組織增殖。

CXCR7 調節劑亦可用於治療纖維化：Cao Z 等人 (Cao Z. 等人；Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis. Nat Med. 2016, 22(2):154-62) 展現肺損傷後投與 CXCR7 調節劑會促進小泡修復並減輕纖維化。亦闡述 CXCR7 在肝纖維化中之作用 (Ding BS 等人；Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis；Nature. 2014, 505(7481):97-102)。

CXCR7 調節劑之生物性質亦包括(但不限於)與其配體 CXCL11、CXCL12、BAM22 及其有關肽相關聯及/或由其控制之任何生理功能及/或細胞功能。因此，CXCL12 消耗使癌細胞對活體內化學療法敏感且 CXCL12 治療阻斷結腸癌轉移 (Duda 等人；CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin.Cancer Res. 2011 17(8) 2074-2080；Naumann 等人；CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11; Plos One. 2010, 5(2) e9175)。CXCR7 亦係 CXCL11 (別名小的可誘導型細胞介素亞家族 b，成員 11；scyb11，別名干擾素- γ -可誘導型蛋白 9；ip9，別名小的可誘導型細胞介素亞家族 b，成員 9b；scyb9b) 之受體且因此 CXCR7 活性之調節劑亦可用於具有 CXCL11 相關病理之適應症

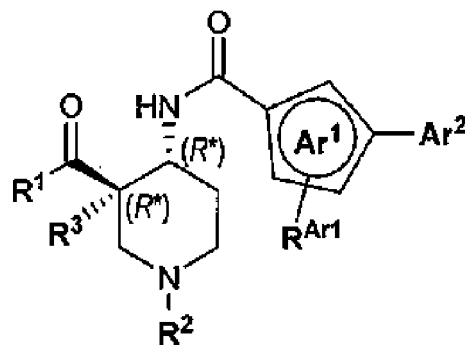
(Rupertus K等人；Interaction of the chemokines I-TAC (CXCL11) and SDF-1 (CXCL12) in the regulation of tumor angiogenesis of colorectal cancer；Clin Exp Metastasis. 2014, 31(4):447-59；Zohar Y等人；CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis；J Clin Invest. 2014, 124(5):2009-22；Antonelli A等人；Increase of interferon- γ inducible CXCL9 and CXCL11 serum levels in patients with active Graves' disease and modulation by methimazole therapy；Thyroid. 2013, 23(11):1461-9)。CXCR7亦用作類鴉片肽BAM22及其有關肽(肽E、肽BAM12、BAM14、BAM18)之受體且因此，CXCR7活性之調節劑亦可能用於具有類鴉片肽相關病理之適應症(Ikeda等人；Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour；Cell.2013, 155, 1323-1336)。亦顯示CXCR7用作CXCL11及CXCL12之清道夫受體。因此，CXCR7靶向已顯示改變CXCL11及CXCL12局部濃度，此導致CXCL11及CXCL12濃度梯度之失調。

自WO2016/040515已知作為SMYD蛋白阻斷劑之某些異噁唑化合物，其中在WO2016/040515之化合物中，異噁唑環經某些(環-)烷基取代基而非本發明苯基取代基Ar²取代；且哌啶部分不攜帶甲醯胺取代基R¹-CO-。某些吡咯化合物自作為抗細菌劑自WO2006/087543、WO2005/026149及J. Med. Chem 2014, 57(14), 6060-6082已知。自WO2005/032490已知作為Xa因子抑制劑之環狀二胺。WO2004/050024揭示作為趨化介素受體調節劑之吡咯啶化合物。

【發明內容】

本發明提供新穎式(I)之反式3,4-二取代哌啶衍生物，其係CXCR7受體之調節劑，即其用作CXCR7受體拮抗劑，且用於預防或治療對CXCL12受體及/或CXCL11受體之活化有反應之疾病、尤其癌症。在癌症之預防或治療中，式(I)化合物亦可與一或多種化學療法試劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用。

1) 本發明之第一態樣係關於式(I)之新穎哌啶化合物：



式(I)

其中

哌啶環之兩個取代基R¹-CO-及-NH-CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態(即哌啶環之位置3及4中之兩個對掌性碳原子之相對組態係(3R*,4R*))；

Ar¹代表5員伸雜芳基(尤其含有1至最多3個各自獨立地選自氧、氮及硫之雜原子的5員伸雜芳基；特別地噁唑-二基、異噁唑-二基、噁二唑-二基、三唑-二基、異噻唑-二基或噻二唑-二基)，其中-NH-CO-基團及Ar²呈間位附接至Ar¹之環原子；其中該5員伸雜芳基未經取代，或經R^{Ar1}單取代；其中R^{Ar1}代表(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其該5員伸雜芳基未經取代)；

Ar²代表苯基(較佳)或6員雜芳基；其中該苯基或6員雜芳基獨立地經單-、二-或三取代，其中取代基獨立地選自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基

或(C₁)氟烷基；

[特別地，該等取代基中之一者或二者獨立地選自氟、氯及甲基，且其餘(若存在)係氟；尤其Ar²代表經單-、二-或三取代之苯基，其中取代基獨立地係氟或氯；具體而言，Ar²代表經氟單-、二-或三取代之苯基]；

R¹代表R^{N1}R^{N2}N-，其中

● R^{N1}代表

➤ 氫；

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,2,2-三甲基-丙基)；

➤ (C₁₋₆)烷基，其經以下基團單取代：

■ 羥基；

■ (C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基)；

■ 2-羥基-乙氧基；

■ -CO-NH₂；

■ -SO₂-(C₁₋₃)烷基(尤其甲磺基)；

■ 氰基；

■ (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；

■ -NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地代表氫或(C₁₋₄)烷基(尤其-NR^{N3}R^{N4}代表二甲基胺基)；

(尤其該基團R^{N1}係經單取代之(C₁₋₆)烷基，其係2-羥基-乙基、2-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、2-甲氧基-乙基、3-甲氧基-丙基、2-乙氧基-乙基、2-乙氧基-1-甲基-乙基、2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基、3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基、2-(2-羥基-乙氧基)-乙基、胺甲磺基-甲

基、2-甲烷磺醯基-1,1-二甲基-乙基、1-氰基-1-甲基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-三氟甲氧基-乙基)；

➤ (C₂₋₆)炔基(尤其1-甲基-丙-2-炔基)；

➤ (C₂₋₅)氟烷基(尤其2-氟-乙基、2,2-二氟-乙基、2-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1,1-二甲基-乙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、3,3,3-三氟-1,1-二甲基-丙基)；

➤ (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；

➤ 2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基；

➤ 基團-L¹-Cy¹；其中

■ L¹代表直接鍵、-(C₁₋₃)伸烷基-或-(C₃₋₅)伸環烷基-；且

■ Cy¹代表(C₃₋₆)環烷基；其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該(C₃₋₆)環烷基獨立地未經取代；或經氟、甲基、羥基、-CO-(C₁₋₄)烷氧基或氰基單取代；或經氟二取代，或經甲基及兩個氟三取代；

(尤其該基團-L¹-Cy¹係環丙基、環戊基、1-甲基-環丙基、1-甲基-環丁基、1-環丙基-環丙-1-基、1-環丁基-乙基、3-甲基-四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-3-基-甲基、四氫呋喃-2-基-甲基、1-四氫呋喃-2-基-乙基、氧雜環丁-3-基-甲基、3,3-二氟-1-甲基-環丁基、1-(乙氧基羰基)-環丙基或1-氰基-環丁基)；

➤ 基團-L²-Ar³，其中

■ L²代表直接鍵；-(C₁₋₄)伸烷基-；*-(C₃₋₅)伸環烷基-(C₀₋₂)伸烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中星號指示與Ar³附接之鍵；*-(C₁₋₂)伸烷基-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中星號指示與Ar³附接之鍵；或-(C₁₋₃)伸烷基-，其經羥

基三氟甲基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基單取代；且

■ **Ar³**代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、羥基、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若**Ar³**代表係吡啶基或嘧啶基之6員雜芳基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物之形式存在(為避免疑問，應理解，術語6員雜芳基包含基團1-氧基-吡啶基及1-氧基-嘧啶基)；

(尤其該基團-**L²-Ar³**係苯基、苄基、1-苯基-乙基、2-苯基-乙基、2-(2-氯-苯基)-乙基、2-(4-氟-苯基)-乙基、2-(2-甲基-苯基)-乙基、2-(3-甲基-苯基)-乙基、2-(4-甲基-苯基)-乙基、2-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-苯基-丙基、2-羥基-1-苯基-乙基、2-羥基-2-苯基-乙基、2-苯基-環丙基；或1-(3-溴-苯基)-乙基、1-苯基-環丙基、1-苯基-環丁基、2-苯基-環丁基、1-(3-氯-苯基)-環丙基、1-(4-氟-苯基)-環丙基、1-(3-氟-苯基)-環丙基、1-(2-氟-苯基)-環丙基、1-(2-甲基-苯基)-環丙基、1-(2-羥基-苯基)-環丙基、1-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-甲基-2-(2-氯-苯基)-丙基、1-(4-氯-苯基)-環丙基-甲基、3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(4-氟-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(苯基)-氧雜環丁-3-基-甲基、3-(苄基)-氧雜環丁-3-基、1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基、2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙基；或

4,5-二甲基-噻唑-2-基、1H-咪唑-4-基-甲基、噻唑-2-基-甲基、4-甲基-噻唑-5-基-甲基、4-甲基-噻唑-2-基-甲基、5-甲基-噻唑-2-基-甲基、2-甲基-噻唑-4-基-甲基、噁唑-5-基-甲基、1-(2H-吡唑-3-基)-乙基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基、1-([1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基、1-(異噁唑-3-基)-乙

基、3-甲基-異噁唑-5-基-甲基、5-甲基-異噁唑-3-基-甲基、1-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基、(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基、(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-甲基、(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基、1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基、1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基、1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基或1-(4-甲基-噻唑-2-基)-環丁基；或

吡啶-3-基、吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、嘧啶-2-基-甲基、嘧啶-4-基-甲基、吡嗪-2-基-甲基、1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-3-基)-乙基、2-(吡啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡嗪-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-乙基、1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基、2-羥基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-4-基)-環丙基、1-(吡嗪-2-基)-環丙基、1-(噻嗪-3-基)-環丙基、1-(嘧啶-2-基)-環丙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基、2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基；或(6-甲基-吡啶-2-基)-甲基、1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-環丙基、2-(嘧啶-2-基)-環丁基、2-(嘧啶-2-基)-環戊基、1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基、[1-(吡啶-2-基)-環丙基]-甲基、1-(吡啶-2-基)-環丁基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基、2-甲基-2-(吡啶-2-基)-丙基、2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基)；

且 R^{N2} 獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基)或(C₂₋₃)氟烷基(尤其2-氟-乙基)；

- 或 R^{N1} 及 R^{N2} 與其附接之氮原子一起形成選自以下之4至6員環：

➤ 氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啶基；其各自獨立地

■ 未經取代；

■ 或經氟、甲基或羥基單取代；

■ 或經氟二取代；

■ 或經 Ar^4 單取代，其中 Ar^4 代表苯基或5或6員雜芳基(尤其吡啶基)；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地(尤其)未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基或 (C_{1-3}) 氟烷氧基；或

➤ 嗎啉基；

(尤其該環狀基團 $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}$ -係氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基、嗎啉-4-基、3-氟-氮雜環丁-1-基、3,3-二氟-氮雜環丁-1-基、3-羥基-吡咯啉-1-基、3-苯基-吡咯啉-1-基、3-(吡啶-2-基)-吡咯啉-1-基)；

R^2 代表

● 氫；

● (C_{1-6}) 烷基(尤其乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基-丁基、3,3-二甲基丁基)；

● (C_{2-6}) 烷基，其經 (C_{1-3}) 烷氧基(尤其甲氧基)或羥基(尤其2-羥基乙基、2-甲氧基-乙基、2-羥基-1-甲基-丙基)單取代；

● (C_{3-5}) 烯基(尤其烯丙基)；

● 氰基-甲基；

● (C_{2-3}) 氟烷基(尤其3-氟-丙基)；

● (C_{3-8}) 環烷基- (C_{0-3}) 烷基；其中該 (C_{3-8}) 環烷基未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)、氟、羥基、羥基-

(C₁₋₃)烷基(尤其羥基-甲基)、(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基)、或(C₁₋₃)氟烷基(尤其二氟甲基)；

(尤其環丁基、2-甲基環丁基、2,2-二甲基環丁基、3,3-二甲基環丁基、環戊基、環己基、螺[2.4]庚-4-基、螺[3.3]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-2-基、2-甲基環戊基、2-(羥基甲基)-環戊基、3,3-二甲基環戊基、2-乙基環戊基、3,3-二甲基環己基、2-氟-環己基、4-氟-環己基、4,4-二氟-環己基、2-羥基-環己基、2-甲氧基-環己基、3-甲氧基-環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、1-環丙基-乙基、(1-甲基-環丙基)-甲基、(1-甲基-環丁基)-甲基、2-環丙基-乙基；或(1-氟-環丙基)-甲基、螺[2.3]己-5-基、二環[3.1.0]己-3-基、3,3-二氟環丁基、(2,2-二氟環丙基)-甲基、(3,3-二氟環丁基)-甲基、(1-二氟甲基-環丙基)-甲基)；

- 硫雜環丁-3-基；

- (C₃₋₈)環烯基-(C₁₋₃)烷基(尤其環戊烯-1-基-甲基)；或

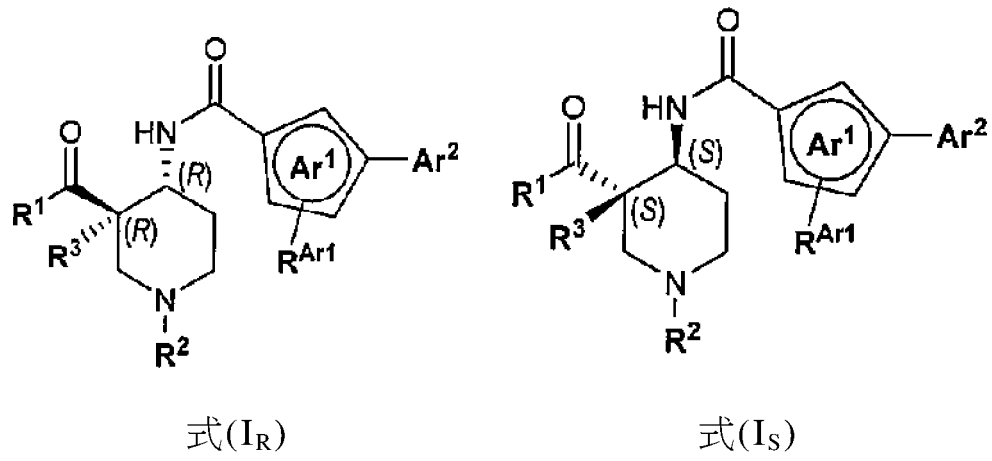
- Ar⁵-CH₂-，其中Ar⁵代表苯基或5或6員雜芳基(尤其吡咯基)，其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；[尤其該基團Ar⁵-CH₂-係苄基，其中該苄基之苯基環未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；具體而言苄基，其中該苄基之苯基環未經取代或經鹵素單取代(尤其苄基、2-氯-苄基、2-氟-苄基、4-氟-苄基)]；且

R³代表氫或甲基(尤其氫)。

【實施方式】

式(I)化合物含有至少兩個位於哌啶部分之位置3及4中之立體源中

心。應理解，哌啶環之兩個取代基 R^1 -CO-及-NH-CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態(即哌啶環之位置3及4中之該兩個對掌性碳原子之相對組態係(3R*,4R*))。因此，式(I)化合物代表式(I_R)化合物、或式(I_S)化合物或其任何混合物：



因此，如下表示立體異構物之相對組態：

例如(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺命名

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺，

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺，

或該兩種鏡像異構物(包括外消旋物)之任何混合物。

另外，式(I)、(I_R)及(I_S)化合物可含有一或多個其他立體源或不對稱中心(例如一或多個額外不對稱碳原子)。因此，式(I)、(I_R)及(I_S)化合物可以立體異構物之混合物或較佳以純立體異構物形式存在。可以熟習此項技術者所習知之方式分離立體異構物之混合物。

倘若特定化合物(或通用結構)命名為(R)-或(S)-鏡像異構物/具有絕對(R)-或(S)-組態，則該命名應理解為指呈富集、尤其基本上純鏡像異構形

式之各別化合物(或通用結構)。同樣，倘若化合物中之特定不對稱中心命名為呈(R)-或(S)-組態或呈某一相對組態，則該命名應理解為指關於該不對稱中心之各別組態呈富集、尤其基本上純形式之化合物。類似地，*順式*-或反式命名(或(R*,R*)命名)應理解為指呈富集形式、尤其呈基本上純形式之各別相對組態之各別立體異構物。

術語「富集」在立體異構物上下文中使用時應在本發明上下文中理解為意指各別立體異構物係關於各別其他立體異構物/全部各別其他立體異構物以至少70:30、尤其至少90:10之比率(即，以至少70重量%、尤其至少90重量%之純度)存在。

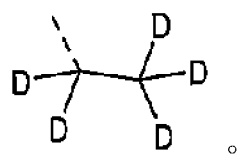
術語「基本上純」在立體異構物上下文中使用時應在本發明上下文中理解為意指各別立體異構物係關於各別其他立體異構物/全部各別其他立體異構物以至少95重量%、尤其至少99重量%之純度存在。

在一些情況下，式(I)化合物可含有互變異構物形式。該等互變異構物形式涵蓋於本發明範圍中。舉例而言，倘若本發明化合物含有包含具有自由價之未經取代之環氮原子的雜芳香族芳香族環，例如咪唑-2,4-二基或[1,2,4]-三唑-3,5-二基，則該等環可以互變異構物形式存在。舉例而言，基團咪唑-2,4-二基代表互變異構物形式1H-咪唑-2,4-二基及3H-咪唑-2,4-二基；且基團[1,2,4]三唑-3,5-二基代表互變異構物形式1H-[1,2,4]三唑-3,5-二基、2H-[1,2,4]三唑-3,5-二基及4H-[1,2,4]三唑-3,5-二基。

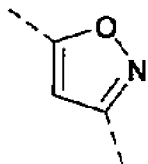
本發明亦包括經同位素標記、尤其經²H (氘)標記之式(I)化合物，該等化合物與式(I)化合物相同，只是一或多個原子各自由具有相同原子數但具有與在自然界中通常發現之原子量不同之原子量的原子替代。經同位素標記、尤其經²H (氘)標記之式(I)化合物及其鹽在本發明範圍內。用較

重同位素²H (氘)取代氫可使得代謝穩定性提高，從而使得(例如)活體內半衰期延長或劑量要求降低，或可使得對細胞色素P450酶之抑制降低，從而使得(例如)安全特徵有所改良。在本發明之一個實施例中，式(I)化合物未經同位素標記，或其僅經一或多個氘原子標記。在子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可以與下文所闡述方法類似之方法、但使用適宜試劑或起始材料之適當同位素變化形式來製備。

氘化基團命名如下：例如基團(1,1,2,2,2-d₅-乙基)命名殘基



在此專利申請案中，以虛線繪製之鍵顯示所繪製基團之附接點。舉例而言，下文所繪示之基團



係異噁唑-3,5-二基。

若化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及諸如此類係以複數形式使用，則此亦欲指單一化合物、鹽或諸如此類。

若適當且方便，則對式(I)化合物之任何提及皆應理解為亦提及該等化合物之鹽(且尤其係醫藥上可接受之鹽)。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留標的化合物之期望生物活性且展現最小不期望毒理學效應之鹽。該等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽，此端視標的化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定。對於參考文獻，例如，參見「Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,

Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編輯), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編輯), RSC Publishing, 2012。

除非另有清晰闡述之定義提供更廣或更窄之定義，否則本文所提供之定義意欲統一應用如實施例1)至19)及27)中任一實施例所定義之式(I)化合物及(已作必要之修正)整個說明書及申請專利範圍中。應充分理解，術語之定義或較佳定義獨立於(及以組合)如本文所定義任一或所有其他術語之任一定義或較佳定義來定義且可替代各別術語。若在個別實施例或申請專利範圍中未另外明確定義，則本文中定義之基團未經取代。

術語「鹵素」意指氟、氯、溴或碘，較佳係氟或氯，尤其氟。

單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有1至6個(尤其1至4個)碳原子之飽和直鏈或具支鏈烴基團。術語「(C_{x-y})烷基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烷基。舉例而言，(C₁₋₆)烷基含有1至6個碳原子。烷基之實例係甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、3-甲基-丁基及1,1,2-三甲基-丙基。如用於R²之(C₁₋₆)烷基之特定實例係乙基、異丙基、2,2-二甲基-丙基、3-甲基-丁基及3,3-二甲基-丁基。如用於R^{N1}之(C₁₋₆)烷基之特定實例係甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基及1,1,2-三甲基-丙基。如用於R^{N2}之(C₁₋₄)烷基之特定實例係甲基、乙基及異丙基，尤其甲基。作為Ar¹、Ar³或Ar⁴之取代基之(C₁₋₄)烷基之特定實例係甲基及乙基，尤其甲基。

如用於R²之「經(C₁₋₃)烷氧基或羥基單取代之(C₁₋₆)烷基」之實例係2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-1-甲基-丙基及2-甲氧基-乙基。

單獨或組合使用之術語「 $-(C_{x-y})$ 伸烷基-」係指如上文所定義含有 x 至 y 個碳原子之二價鍵結烷基。較佳地，任一二價鍵結之烷基之附接點係呈1,1-二基或1,2-二基佈置。倘若 (C_{0-y}) 伸烷基與另一取代基組合使用，則該術語意指該取代基直接附接至分子之其餘部分(即 (C_0) 烷基代表將該取代基連接至分子之其餘部分之直接鍵)，或其經由 (C_{1-y}) 伸烷基連接至分子之其餘部分。 $-(C_{1-4})$ 伸烷基-之實例係 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-基團(亞甲基、伸乙基、乙-1,1-二基、丙-1,2-二基及丙-2,2-二基)、以及 $-(C_4)$ 伸烷基-基團(2-甲基-丙-1,2-二基)。倘若連接體基團係 $-(C_0)$ 伸烷基-，則該基團係指直接鍵。

如用於 L^2 之「經經基或三氟甲基單取代之 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-」之實例係1-三氟甲基-乙-1,1-二基、2-羥基-乙-1,2-二基及2-羥基-乙-1,1-二基。

單獨或組合使用之術語「炔基」係指含有1至6個(尤其1至4個)碳原子之直鏈或具支鏈烴基團，其中該烴基團含有至少一個碳-碳三鍵。術語「 (C_{x-y}) 炔基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之炔基。舉例而言， (C_{2-6}) 炔基含有2至6個碳原子。炔基之實例係1-甲基-丙-2-炔基。

單獨或組合使用之術語「烯基」係指含有1至6個(尤其1至4個)碳原子之直鏈或具支鏈烴基團，其中該烴基團含有至少一個碳-碳雙鍵。術語「 (C_{x-y}) 烯基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之烯基。舉例而言， (C_{2-6}) 烯基含有2至6個碳原子。烯基之實例係烯丙基。

單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指其中烷基係如前文所定義之烷基-O-基團。術語「 (C_{x-y}) 烷氧基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之烷氧基。舉例而言， (C_{1-4}) 烷氧基意指術語「 (C_{1-4})

烷基」具有先前給定意義之式(C₁₋₄)烷基-O-之基團。烷氧基之實例係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳實例係甲氧基。

術語「氟烷基」係指如前文所定義含有1個至5個碳原子且其中一或多個(尤其1、2或3個；且可能所有)氫原子係經氟替代之烷基。術語「(C_{x-y})氟烷基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。舉例而言，(C₁₋₃)氟烷基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子經氟替代。氟烷基之代表性實例包括(C₁)氟烷基(二氟甲基及三氟甲基)、以及(C₂₋₅)氟烷基(2-氟-乙基、2,2-二氟-乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、2-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1,1-二甲基-乙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基及3,3,3-三氟-1,1-二甲基-丙基)。

單獨或組合使用之術語「-(C_{x-y})氟伸烷基」係指如上文所定義含有x至y個碳原子之二價鍵結氟烷基。較佳地，任一二價鍵結之氟烷基之附接點呈1,1-二基佈置。實例係2,2,2-三氟-乙-1,1-二基。

術語「氟烷氧基」係指如前文所定義含有1個至3個碳原子且其中一或多個(且可能所有)氫原子係經氟替代之烷氧基。術語「(C_{x-y})氟烷氧基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之氟烷氧基。舉例而言，(C₁₋₃)氟烷氧基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子經氟替代。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。較佳實例係三氟甲氧基。

術語「氰基」係指基團-CN。

單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有3至8個碳原子之飽和單-或二環碳環，其中術語「二環環烷基」包括稠合、橋接及螺-二環環烷

基。術語「 (C_{x-y}) 環烷基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之環烷基。舉例而言， (C_{3-8}) 烷基含有3至8個碳原子。環烷基之實例係單環環烷基(環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基)；以及二環環烷基，例如螺[2.4]庚-4-基、螺[3.3]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-2-基、螺[2.3]己-5-基及二環[3.1.0]己-3-基。較佳者係環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

單獨或組合使用之術語「 $-(C_{x-y})$ 伸環烷基-」係指如上文所定義含有 x 至 y 個碳原子之二價鍵結環烷基。較佳地，任一二價鍵結之環烷基之附接點係呈1,1-二基或1,2-二基佈置。實例係環丙-1,1-二基、環丙-1,2-二基、環丁-1,1-二基及環戊-1,3-二基；較佳者係環丙-1,1-二基及環丁-1,1-二基。

術語「 (C_{x-y}) 環烷基，其中該 (C_{x-y}) 環烷基視情況含有一個環氧原子」係指如前文所定義含有 x 至 y 個碳原子之 (C_{x-y}) 環烷基，尤其單環 (C_{3-6}) 環烷基。另外，該 (C_{x-y}) 環烷基之一個環碳原子可由氧原子替代。該基團未經取代或經取代，如明確地定義。實例尤其係 (C_{3-6}) 環烷基(環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；以及氧雜環丁基、四氫呋喃基及四氫吡喃基。較佳「 (C_{x-y}) 伸環烷基，其中該 (C_{x-y}) 伸環烷基視情況含有一個環氧原子」係氧雜環丁-3,3-二基。

術語「 (C_{3-8}) 環烷基- (C_{0-3}) 烷基」係指如前文所定義之 (C_{3-8}) 環烷基(即該基團可視情況含有環氧原子，如明確地定義)，該基團經由如前文所定義之 (C_{0-3}) 伸烷基連接至分子之其餘部分。 (C_{3-8}) 環烷基- (C_{0-3}) 烷基之 (C_{3-8}) 環烷基部分未經取代或經取代，如明確地定義。 (C_{3-8}) 環烷基- (C_{0-3}) 烷基之 (C_{0-3}) 伸烷基部分未經取代或經取代，如明確地定義。

單獨或組合使用之術語「環烯基」係指含有3至8個碳原子之非芳香族、不飽和(即含有至少一個環碳-碳-雙鍵)單-或二環碳環，其中術語「二環環烯基」包括稠合、橋接及螺-二環環烯基。術語「(C_{x-y})環烯基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義含有x至y個碳原子之環烯基。舉例而言，(C₃₋₈)環烯基含有3至8個碳原子。環烯基之實例係環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基；尤其環戊烯-1-基。

單獨或組合使用之術語「芳基」意指苯基或萘基，較佳係苯基。同樣，伸芳基係如前文所定義與分子之其餘部分具有兩個附接點之芳基。上文提及之芳基/伸芳基未經取代或經取代，如明確地定義。

對於代表「苯基，其中該苯基經單-、二-或三取代，其中取代基獨立地選自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基或(C₁)氟烷基」之取代基 Ar^2 ，特定基團係該等取代基中之一者或二者獨立地選自氟、氯及甲基且其餘(若存在)係氟之彼等。尤其 Ar^2 代表經單-、二-或三取代之苯基，其中取代基獨立地氟或氯；具體而言， Ar^2 代表經氟單-、二-或三取代之苯基，或其中一個取代基係氯且其餘取代基(若存在)係氟之經單-、二-或三取代的苯基。 Ar^2 之實例係2-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-氯-2-氟-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2,4-二氯苯基、2,3,4-三氟-苯基、2,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2,3-二氟-苯基、3,4-二氟-苯基、4-氰基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基及2-氟-4-甲氧基-苯基。較佳實例係2,4-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、2,4-二氯苯基、2,3,4-三氟-苯基及2,4-二甲基苯基(尤其2,4-二氟-苯基)。

對於代表苯基之取代基 Ar^3 ，苯基未經取代或經取代，如明確地定

義。實例係苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基及2-甲氧基-苯基；以及3-溴-苯基、3-氯-苯基、4-氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-羥基-苯基、2-甲氧基-苯基、4-氯-苯基、3-甲氧基-苯基及2-三氟甲基-苯基。

術語「芳基-(C_{x-y})烷基」係指如前文所定義經由如前文所定義之(C_{x-y})伸烷基連接至分子之其餘部分之芳基。芳基-(C_{x-y})烷基之芳基部分未經取代或經取代，如明確地定義。芳基-(C_{x-y})烷基之(C_{x-y})伸烷基部分未經取代或經取代，如明確地定義。

術語芳基「-(C_{x-y})環烷基」係指如前文所定義經由如前文所定義之(C_{x-y})伸環烷基連接至分子之其餘部分之芳基。芳基-(C_{x-y})環烷基之芳基部分未經取代或經取代，如明確地定義。芳基-(C_{x-y})環烷基之(C_{x-y})伸環烷基部分未經取代或經取代，如明確地定義。

單獨或組合使用之術語「雜芳基」意指含有1個至最多4個雜原子(特別地含有1個至最多3個雜原子)之5至10員單環或二環芳香族環，每一雜原子各自獨立地選自氧、氮及硫。該等雜芳基之實例係呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、吡嗪基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基及咪唑并噻唑基。同樣，伸雜芳基係如前文所定義與分子之其餘部分具有兩個附接點之

雜芳基。上文提及之雜芳基/伸雜芳基未經取代或經取代，如明確地定義。

對於代表5員伸雜芳基之基團 Ar^1 ，該術語意指如上文所定義之5員伸雜芳基(其中該5員伸雜芳基特別地含有1個至最多3個雜原子)；其鍵結至如明確定義之分子之其餘部分。術語「*間位*佈置」在伸雜芳基(例如 Ar^1)之上下文中意指各別取代基係以相對1,3-佈置附接。代表5員伸雜芳基之 Ar^1 之實例尤其係含有1個至最多3個各自獨立地選自氧、氮及硫之雜原子的5員伸雜芳基(尤其含有1個至最多3個各自獨立地選自氧及氮之雜原子的5員伸雜芳基；或含有一個硫環原子及1個至最多2個氮環原子之5員伸雜芳基)；特別地噁唑-二基、異噁唑-二基、噁二唑-二基,或三唑-二基；或噻二唑-二基或異噻唑-二基；具體而言噁唑-2,5-二基、噁唑-2,4-二基、異噁唑-3,5-二基、[1,3,4]噁二唑-2,5-二基、[1,2,4]噁二唑-3,5-二基或1H-[1,2,3]三唑-1,4-二基；或[1,3,4]噻二唑-2,5-二基或異噻唑-3,5-二基。代表5員伸雜芳基之 Ar^1 之較佳實例係噁唑-2,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；噁唑-2,4-二基，其中取代基 Ar^2 在位置4附接至碳原子；異噁唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；異噁唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置3附接至碳原子；[1,3,4]噁二唑-2,5-二基；[1,2,4]噁二唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；1H-[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中取代基 Ar^2 在位置1附接至氮原子；[1,3,4]噻二唑-2,5-二基；及異噻唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子。

對於代表「6員雜芳基，其中該6員雜芳基獨立地經單-、二-或三取代，其中該等取代基中之兩者獨立地選自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基或

(C₁)氟烷基；且其餘取代基(若存在)係氟」之取代基Ar²，實例尤其係經氟單-或二取代之吡啶基。實例係5-氟-吡啶-2-基。

對於代表5或6員雜芳基之取代基Ar³，該術語意指如上文所定義之5或6員雜芳基。代表6員雜芳基之Ar³之實例係嘧啶基、吡啶基、嗒嗒基及吡嗒基。為避免疑問，如用於取代基Ar³之術語6員雜芳基另外包含基團1-氧基-吡啶基及1-氧基-嘧啶基。特定實例係吡嗒-2-基、嗒嗒-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；以及N-氧化物(1-氧基-嘧啶-2-基及1-氧基-吡啶-2-基)。如用於取代基Ar³之6員雜芳基較佳未經取代；或該等基團如明確地定義經取代(尤其經單-或二取代，其中取代基獨立地選自氟或甲基)。代表5員雜芳基之Ar³之實例係噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基及三唑基；具體而言噁唑-5-基、異噁唑-3-基、異噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、噻唑-4-基、咪唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,3,4]噁二唑-2-基及1H-[1,2,4]三唑-3-基。如用於取代基Ar³之5員雜芳基未經取代；或該等基團如明確地定義經取代(尤其經單-或二取代，其中取代基獨立地選自甲基或乙基)。

代表5或6員雜芳基之Ar⁴之實例係吡啶基。

Ar⁵-CH₂- (其中Ar⁵代表5或6員雜芳基)之實例係(1-甲基-吡咯-3-基)-甲基。

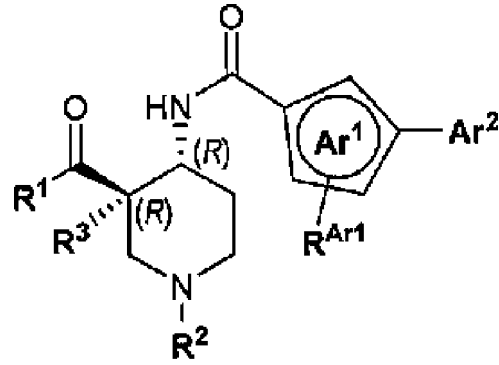
術語「雜芳基-(C_{x-y})烷基」係指如前文所定義經由如前文所定義之(C_{x-y})伸烷基連接至分子之其餘部分之雜芳基。雜芳基-(C_{x-y})烷基之雜芳基部分未經取代或經取代，如明確地定義。雜芳基-(C_{x-y})烷基之(C_{x-y})伸

烷基部分未經取代或經取代，如明確地定義。

術語「雜芳基-(C_{x-y})環烷基」係指如前文所定義經由如前文所定義之(C_{x-y})伸環烷基連接至分子之其餘部分之雜芳基。雜芳基-(C_{x-y})環烷基之雜芳基部分未經取代或經取代，如明確地定義。雜芳基-(C_{x-y})環烷基之(C_{x-y})伸環烷基部分未經取代或經取代，如明確地定義。

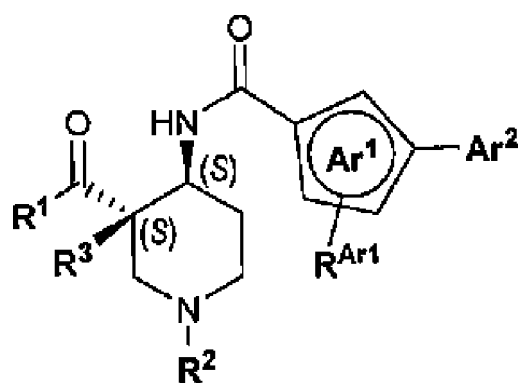
下文提供本發明之其他實施例：

2) 又一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其亦係式(I_R)化合物，其中哌啶環之兩個取代基R¹-CO-及-NH-CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態，其中該哌啶環之位置3及4中之兩個對掌性碳原子絕對組態之係(3R,4R)：



式(I_R)。

3) 又一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其亦係式(I_S)化合物，其中哌啶環之兩個取代基R¹-CO-及-NH-CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態，其中該哌啶環之位置3及4中之兩個對掌性碳原子絕對組態之係(3S,4S)：



式(I_S)。

4) 又一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一實施例之化合物，其中 **R³**代表氫。

5) 又一實施例係關於根據實施例1)至4)中任一實施例之式(I)化合物，其中 **Ar¹**代表5員伸雜芳基(尤其含有1個至最多3個各自獨立地選自氧及氮之雜原子的5員伸雜芳基；特別地噁唑-二基、異噁唑-二基、噁二唑-二基或三唑-二基；或含有一個硫環原子及一個或兩個氮環原子之5員伸雜芳基；特別地異噻唑基或噻二唑-二基)，其中-NH-CO-基團及 **Ar²**呈間位附接至 **Ar¹**之環原子；其中該5員伸雜芳基未經取代。

6) 又一實施例係關於根據實施例1)至4)中任一實施例之式(I)化合物，其中 **Ar¹**代表選自噁唑-二基、異噁唑-二基、噁二唑-二基或三唑-二基之5員伸雜芳基，其中-NH-CO-基團及 **Ar²**呈間位附接至 **Ar¹**之環原子；其中該5員伸雜芳基未經取代或經 **R^{Ar1}**單取代；其中 **R^{Ar1}**代表甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基或三氟甲氧基(尤其該5員伸雜芳基未經取代)。

7) 又一實施例係關於根據實施例1)至4)中任一實施例之式(I)化合物，其中 **Ar¹**代表選自噁唑-2,5-二基、噁唑-2,4-二基、異噁唑-3,5-二基、[1,3,4]噁二唑-2,5-二基、[1,2,4]噁二唑-3,5-二基、1H-[1,2,3]三唑-1,4-二基、[1,3,4]噻二唑-2,5-二基或異噻唑-3,5-二基之5員伸雜芳基；其中該5

員仲雜芳基未經取代[尤其 Ar^1 代表選自以下之5員仲雜芳基：噁唑-2,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；噁唑-2,4-二基，其中取代基 Ar^2 在位置4附接至碳原子；異噁唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；異噁唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置3附接至碳原子；[1,3,4]噁二唑-2,5-二基；[1,2,4]噁二唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；1H-[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中取代基 Ar^2 在位置1附接至氮原子；[1,3,4]噻二唑-2,5-二基；或異噻唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子]。

8) 又一實施例係關於根據實施例1)至4)中任一實施例之式(I)化合物，其中 Ar^1 代表(較佳)未經取代之異噁唑-3,5-二基，其中取代基 Ar^2 在位置5附接至碳原子；或 Ar^1 代表[1,3,4]噻二唑-2,5-二基。

9) 又一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一實施例之式(I)化合物，其中 Ar^2 代表經單-、二-或三取代之苯基；其中該等取代基中之一者或二者獨立地選自氟、氯及甲基，且其餘(若存在)係氟(尤其2,4-二氟-苯基)。

在子實施例中， Ar^2 代表經單-、二-或三取代之苯基，其中取代基獨立地係氟或氯；具體而言， Ar^2 代表經氟單-、二-或三取代之苯基(尤其2,4-二氟-苯基)。

10) 又一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一實施例之式(I)化合物，其中 Ar^2 代表2-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-氯-2-氟-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2,4-二氯苯基、2,3,4-三氟-苯基、2,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2,3-二氟-苯基、3,4-二氟-苯基、4-氟基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、2-三氟甲

基-苯基或2-氟-4-甲氧基-苯基。在子實施例中， Ar^2 代表2-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-氯-2-氟-苯基或2-氯-4-氟-苯基(尤其 Ar^2 代表2,4-二氟-苯基)。

11) 又一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一實施例之式(I)化合物，其中 R^1 代表 $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}-$ ，其中

- $\text{R}^{\text{N}1}$ 代表

- (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,2,2-三甲基-丙基)；

- (C₁₋₆)烷基，其經以下基團單取代：

- 羥基；

- (C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基)；

- 2-羥基-乙氧基；

- -CO-NH₂；

- -SO₂-(C₁₋₃)烷基(尤其甲磺基)；

- 氰基；

- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；

- -NR^{N3}R^{N4}，其中 $\text{R}^{\text{N}3}$ 及 $\text{R}^{\text{N}4}$ 獨立地代表氫或(C₁₋₄)烷基(尤其-NR^{N3}R^{N4}代表二甲基胺基)；

(尤其該基團 $\text{R}^{\text{N}1}$ 係經單取代之(C₁₋₆)烷基，其係2-羥基-乙基、2-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、2-甲氧基-乙基、3-甲氧基-丙基、2-乙氧基-乙基、2-乙氧基-1-甲基-乙基、2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基、3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基、2-(2-羥基-乙氧基)-乙基、胺甲磺基-甲基、2-甲磺基-1,1-二甲基-乙基、1-氰基-1-甲基-乙基、2-二甲基胺基

-乙基、2-三氟甲氧基-乙基)；

➤(C₂₋₆)炔基(尤其1-甲基-丙-2-炔基)；

➤(C₂₋₅)氟烷基(尤其2-氟-乙基、2,2-二氟-乙基、2-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1,1-二甲基-乙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、3,3,3-三氟-1,1-二甲基-丙基)；

➤2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基；

➤基團-L¹-Cy¹；其中

■ L¹代表直接鍵、-(C₁₋₃)伸烷基-或-(C₃₋₅)伸環烷基-；且

■ Cy¹代表(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該(C₃₋₆)環烷基獨立地未經取代；或經氟、甲基、羥基、-CO-(C₁₋₄)烷氧基或氰基單取代；或經氟二取代，或經甲基及兩個氟三取代；

(尤其該基團-L¹-Cy¹係環丙基、環戊基、1-甲基-環丙基、1-甲基-環丁基、1-環丙基-環丙-1-基、1-環丁基-乙基、3-甲基-四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-3-基-甲基、四氫呋喃-2-基-甲基、1-四氫呋喃-2-基-乙基、氧雜環丁-3-基-甲基、3,3-二氟-1-甲基-環丁基、1-(乙氧基羰基)-環丙基或1-氰基-環丁基)；

➤基團-L²-Ar³，其中

■ L²代表-(C₁₋₄)伸烷基-；-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子；*-(C₃₋₅)伸環烷基-(C₁₋₂)伸烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中星號指示與Ar³附接之鍵；*-(C₁₋₂)伸烷基-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中星號指示與Ar³附接之鍵；或經羥基或三氟甲基單取代之-(C₁₋₃)伸烷基-；且

■ Ar^3 代表苯基、或含有一個氧原子及一個或兩個氮原子之5員雜芳基、或含有一個或兩個氮原子之6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基或 (C_{1-3}) 氟烷氧基；其中，倘若 Ar^3 代表係吡啶基或嘧啶基之6員雜芳基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

(尤其該基團- L^2 - Ar^3 係苄基、1-苯基-乙基、2-苯基-乙基、2-(2-氯-苯基)-乙基、2-(4-氟-苯基)-乙基、2-(2-甲基-苯基)-乙基、2-(3-甲基-苯基)-乙基、2-(4-甲基-苯基)-乙基、2-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-苯基-丙基、2-羥基-1-苯基-乙基、2-羥基-2-苯基-乙基、2-苯基-環丙基；或1-(3-溴-苯基)-乙基、1-苯基-環丙基、1-苯基-環丁基、2-苯基-環丁基、1-(3-氯-苯基)-環丙基、1-(4-氟-苯基)-環丙基、1-(3-氟-苯基)-環丙基、1-(2-氟-苯基)-環丙基、1-(2-甲基-苯基)-環丙基、1-(2-羥基-苯基)-環丙基、1-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-甲基-2-(2-氯-苯基)-丙基、1-(4-氯-苯基)-環丙基-甲基、3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(4-氟-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(苯基)-氧雜環丁-3-基-甲基、3-(苄基)-氧雜環丁-3-基、1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基；或

噁唑-5-基-甲基、1-([1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基、1-(異噁唑-3-基)-乙基、3-甲基-異噁唑-5-基-甲基、5-甲基-異噁唑-3-基-甲基、(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基、1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基、1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基；

吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、嘧啶-2-基-甲

基、嘧啶-4-基-甲基、吡嗪-2-基-甲基、1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-3-基)-乙基、2-(吡啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡嗪-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-乙基、1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基、2-羥基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-4-基)-環丙基、1-(吡嗪-2-基)-環丙基、1-(嗒嗪-3-基)-環丙基、1-(嘧啶-2-基)-環丙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基、2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基；或(6-甲基-吡啶-2-基)-甲基、1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-環丙基、2-(嘧啶-2-基)-環丁基、2-(嘧啶-2-基)-環戊基、1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基、[1-(吡啶-2-基)-環丙基]-甲基、1-(吡啶-2-基)-環丁基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基、2-甲基-2-(吡啶-2-基)-丙基、2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基)；

且 R^{N2} 獨立地代表氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基)。

12) 又一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一實施例之式(I)化合物，其中 R^1 代表 $R^{N1}R^{N2}N-$ ，其中

● R^{N1} 代表

➤ (C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該(C₃₋₆)環烷基獨立地未經取代，或經氟、甲基或羥基單取代，或經氟二取代，或經甲基及兩個氟三取代(尤其環丙基、環戊基、1-甲基-環丙基、1-甲基-環丁基、3-甲基-四氫呋喃-3-基、3,3-二氟-1-甲基-環丁基)；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基-，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個

環氧原子(尤其1-環丁基-乙基、四氫呋喃-3-基-甲基、四氫呋喃-2-基-甲基、1-四氫呋喃-2-基-乙基、氧雜環丁-3-基-甲基)；

➤(C₃₋₆)環烷基-(C₃₋₅)仲環烷基- (尤其1-環丙基-環丙-1-基)；

➤ 苯基-(C₁₋₄)仲烷基-，其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；(尤其該基團係苄基、1-苯基-乙基、2-苯基-乙基、2-(2-氯-苯基)-乙基、2-(4-氟-苯基)-乙基、2-(2-甲基-苯基)-乙基、2-(3-甲基-苯基)-乙基、2-(4-甲基-苯基)-乙基、2-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-苯基-丙基；或1-(3-溴-苯基)-乙基、1-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-甲基-2-(2-氯-苯基)-丙基)；

➤ 苯基-(C₁₋₃)仲烷基-，其中該-(C₁₋₃)仲烷基-經羥基單取代(尤其2-羥基-2-苯基-乙基、2-羥基-1-苯基-乙基)；

➤ 苯基-(C₃₋₅)仲環烷基-，其中該(C₃₋₅)仲環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、羥基、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；(尤其2-苯基-環丙基、1-苯基-環丙基、1-苯基-環丁基、2-苯基-環丁基、1-(3-氯-苯基)-環丙基、1-(4-氟-苯基)-環丙基、1-(3-氟-苯基)-環丙基、1-(2-氟-苯基)-環丙基、1-(2-甲基-苯基)-環丙基、1-(2-羥基-苯基)-環丙基、3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(4-氟-苯基)-氧雜環丁-3-基、1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基)；

➤ 苯基-(C₃₋₅)仲環烷基-(C₁₋₂)仲烷基-，其中該(C₃₋₅)仲環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該苯基未經取代或經鹵素單取代(尤其1-(4-氯-

苯基)-環丙基-甲基、3-(苯基)-氧雜環丁-3-基-甲基)；

➤ 苯基-(C₁₋₂)仲烷基-(C₃₋₅)仲環烷基-，其中該(C₃₋₅)仲環烷基視情況含有一個環氧原子(尤其3-(苄基)-氧雜環丁-3-基)；

➤ 5員雜芳基-(C₁₋₃)仲烷基-，其中該5員雜芳基含有一個氧原子及一個或兩個氮原子；且其中該5員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；(尤其噁唑-5-基-甲基、1-([1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基、1-(異噁唑-3-基)-乙基、3-甲基-異噁唑-5-基-甲基、5-甲基-異噁唑-3-基-甲基、(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基、1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基、1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基)；

➤ 6員雜芳基-(C₁₋₄)仲烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；(尤其吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、嘧啶-2-基-甲基、嘧啶-4-基-甲基、吡嗪-2-基-甲基、1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-3-基)-乙基、2-(吡啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡嗪-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-乙基、1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基、1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基、(6-甲基-吡啶-2-基)-甲基、1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(嘧啶-2-基)-乙基、2-甲基-2-(吡啶-2-基)-丙基、2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基)；

➤ 6員雜芳基-(C₁₋₃)仲烷基-，其中該-(C₁₋₃)仲烷基-經經基或三氟甲

基單取代；其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；(尤其2-羥基-1-(吡啶-2-基)-乙基、2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)-乙基)；

➤ 6員雜芳基-(C₃₋₅)仲環烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在(尤其1-(吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-4-基)-環丙基、1-(吡嗪-2-基)-環丙基、1-(嗒嗪-3-基)-環丙基、1-(嘧啶-2-基)-環丙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(嘧啶-4-基)-環丙基、2-(嘧啶-2-基)-環丁基、2-(嘧啶-2-基)-環戊基、1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-2-基)-環丁基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基)；

➤ 6員雜芳基-(C₃₋₅)仲環烷基-(C₁₋₂)仲烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代；(尤其[1-(吡啶-2-基)-環丙基]-甲基)；

且R^{N2}獨立地代表氫(較佳)或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基)；

● 或R^{N1}代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基、乙基)；且R^{N2}代表氫或甲基。

13) 又一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一實施例之式(I)化合物，其中R¹代表R^{N1}R^{N2}N-，其中

● R^{N1}代表

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)仲烷基-，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子(尤其1-環丁基-乙基、四氫呋喃-3-基-甲基、四氫呋喃-2-基-甲基、1-四氫呋喃-2-基-乙基、氧雜環丁-3-基-甲基)；

► 苯基-(C₁₋₄)仲烷基-，其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；(尤其該基團係苄基、1-苯基-乙基、2-苯基-乙基、2-(2-氯-苯基)-乙基、2-(4-氟-苯基)-乙基、2-(2-甲基-苯基)-乙基、2-(3-甲基-苯基)-乙基、2-(4-甲基-苯基)-乙基、2-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-苯基-丙基；或1-(3-溴-苯基)-乙基、1-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-甲基-2-(2-氯-苯基)-丙基)；

► 苯基-(C₃₋₅)仲環烷基-，其中該(C₃₋₅)仲環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、羥基、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；(尤其2-苯基-環丙基、1-苯基-環丙基、1-苯基-環丁基、2-苯基-環丁基、1-(3-氯-苯基)-環丙基、1-(4-氟-苯基)-環丙基、1-(3-氟-苯基)-環丙基、1-(2-氟-苯基)-環丙基、1-(2-甲基-苯基)-環丙基、1-(2-羥基-苯基)-環丙基、3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(4-氟-苯基)-氧雜環丁-3-基、1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基)；

► 6員雜芳基-(C₁₋₄)仲烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；(尤其吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、嘧啶-2-基-甲基、嘧啶-4-基-甲基、吡嗪-2-基-甲基、1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-3-基)-乙基、2-(吡啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(吡啶-2-基)-

乙基、1-(吡嗪-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-乙基、1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基、1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基、(6-甲基-吡啶-2-基)-甲基、1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(嘧啶-2-基)-乙基、2-甲基-2-(吡啶-2-基)-丙基、2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基)；

➤ 6員雜芳基-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在(尤其1-(吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-4-基)-環丙基、1-(吡嗪-2-基)-環丙基、1-(嗒嗪-3-基)-環丙基、1-(嘧啶-2-基)-環丙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(嘧啶-4-基)-環丙基、2-(嘧啶-2-基)-環丁基、2-(嘧啶-2-基)-環戊基、1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-2-基)-環丁基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基)；

且R^{N2}獨立地代表氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基)。

14) 又一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一實施例之式(I)化合物，其中R¹代表R^{N1}R^{N2}N-，其中

● R^{N1}代表

➤ 6員雜芳基-(C₁₋₄)伸烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-

氧化物形式存在；(尤其吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、嘧啶-2-基-甲基、嘧啶-4-基-甲基、吡嗪-2-基-甲基、1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-3-基)-乙基、2-(吡啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡嗪-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-乙基、1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基、1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基、(6-甲基-吡啶-2-基)-甲基、1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(嘧啶-2-基)-乙基、2-甲基-2-(吡啶-2-基)-丙基、2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基)；

➤6員雜芳基-(C₃₋₅)仲環烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在(尤其1-(吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-4-基)-環丙基、1-(吡嗪-2-基)-環丙基、1-(吡嗪-3-基)-環丙基、1-(嘧啶-2-基)-環丙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(嘧啶-4-基)-環丙基、2-(嘧啶-2-基)-環丁基、2-(嘧啶-2-基)-環戊基、1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-2-基)-環丁基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基)；

且R^{N2}獨立地代表氫或甲基。

15) 又一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一實施例之式(I)化合物，其中R¹代表R^{N1}R^{N2}N-，其中

● R^{N1}代表

➤ 氫；

➤ 甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基或1,2,2-三甲基-丙基；

➤ 2-羥基-乙基、2-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、2-甲氧基-乙基、3-甲氧基-丙基、2-乙氧基-乙基、2-乙氧基-1-甲基-乙基、2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基、3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基、2-(2-羥基-乙氧基)-乙基胺甲醯基-甲基、2-甲烷磺醯基-1,1-二甲基-乙基、1-氰基-1-甲基-乙基、2-二甲基胺基-乙基或2-三氟甲氧基-乙基；

➤ 1-甲基-丙-2-炔基；

➤ 2-氟-乙基、2,2-二氟-乙基、2-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1,1-二甲基-乙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基或3,3,3-三氟-1,1-二甲基-丙基；

➤ 甲氧基；

➤ 2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基；

➤ 環丙基、環戊基、1-甲基-環丙基、1-甲基-環丁基、1-環丙基-環丙-1-基、1-環丁基-乙基、3-甲基-四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-3-基-甲基、四氫呋喃-2-基-甲基、1-四氫呋喃-2-基-乙基、氧雜環丁-3-基-甲基或3,3-二氟-1-甲基-環丁基，

➤ 1-(乙氧基羰基)-環丙基或1-氰基-環丁基；

➤ 苯基、苄基、1-苯基-乙基、2-(2-氯-苯基)-乙基、2-(4-氟-苯基)-乙基、2-(2-甲基-苯基)-乙基、2-(3-甲基-苯基)-乙基、2-(4-甲基-苯基)-乙基、2-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-苯基-丙基、2-羥基-1-苯基-乙基、2-羥基-2-苯基-乙基或2-苯基-環丙基，

➤ 1-(3-溴-苯基)-乙基、1-苯基-環丙基、1-苯基-環丁基、2-苯基-環丁基、1-(3-氯-苯基)-環丙基、1-(4-氟-苯基)-環丙基、1-(3-氟-苯基)-環丙基、1-(2-氟-苯基)-環丙基、1-(2-甲基-苯基)-環丙基、1-(2-羥基-苯基)-環

丙基、1-(2-甲氧基-苯基)-乙基、2-甲基-2-(2-氯-苯基)-丙基、1-(4-氯-苯基)-環丙基-甲基、3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(4-氟-苯基)-氧雜環丁-3-基、3-(苯基)-氧雜環丁-3-基-甲基、3-(苄基)-氧雜環丁-3-基、1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基、1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基或2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙基；

➤ 4,5-二甲基-噻唑-2-基、1H-咪唑-4-基-甲基、噻唑-2-基-甲基、4-甲基-噻唑-5-基-甲基、4-甲基-噻唑-2-基-甲基、5-甲基-噻唑-2-基-甲基、2-甲基-噻唑-4-基-甲基、噁唑-5-基-甲基、1-(2H-吡唑-3-基)-乙基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基、1-([1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基、1-(異噁唑-3-基)-乙基、3-甲基-異噁唑-5-基-甲基、5-甲基-異噁唑-3-基-甲基、1-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基、(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基、(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-甲基、(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基、1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基、1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基或1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基；或

➤ 吡啶-3-基、吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、嘧啶-2-基-甲基、嘧啶-4-基-甲基、吡嗪-2-基-甲基、1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-3-基)-乙基、2-(吡啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(吡嗪-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-乙基、1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基、2-羥基-1-(吡啶-2-基)-乙基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基、1-(吡啶-2-基)-環丙基、1-(吡啶-4-基)-環丙基、1-(吡嗪-2-基)-環丙基、1-(嗒嗪-3-基)-環丙基、1-(嘧啶-2-基)-環丙基、1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基、1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基、2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)-乙基或1-

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基；或

➤ (6-甲基-吡啶-2-基)-甲基、1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-甲基-1-(嘧啶-2-基)-乙基、1-(嘧啶-4-基)-環丙基、2-(嘧啶-2-基)-環丁基、2-(嘧啶-2-基)-環戊基、1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基、1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基、[1-(吡啶-2-基)-環丙基]-甲基、1-(吡啶-2-基)-環丁基、1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基、2-甲基-2-(吡啶-2-基)-丙基或2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基；

且 R^{N2} 獨立地代表氫、甲基、乙基、異丙基或2-氟-乙基；

● 或 R^{N1} 及 R^{N2} 與其附接之氮原子一起形成選自以下之4至6員環：氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基、嗎啉-4-基、3-氟-氮雜環丁-1-基、3,3-二氟-氮雜環丁-1-基、3-羥基-吡咯啉-1-基、3-苯基-吡咯啉-1-基、3-(吡啶-2-基)-吡咯啉-1-基。

16) 又一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一實施例之式(I)化合物，其中 R^2 代表

- 氫；
- (C_{1-6})烷基(尤其乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基-丁基、3,3-二甲基丁基)；
- (C_{2-6})烷基，其經(C_{1-3})烷氧基(尤其甲氧基)或羥基單取代；(尤其2-羥基乙基、2-甲氧基-乙基、2-羥基-1-甲基-丙基)；
- (C_{3-8})環烷基-(C_{1-3})烷基，其中(C_{3-8})環烷基未經取代；或經單取代，其中取代基係(C_{1-3})烷基(尤其甲基)、氟或(C_{1-3})氟烷基(尤其二氟甲基)；或經氟二取代；

(尤其環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、1-環丙基-乙基、(1-

甲基-環丙基)-甲基、(1-甲基-環丁基)-甲基、2-環丙基-乙基、(1-氟-環丙基)-甲基、(2,2-二氟環丙基)-甲基、(3,3-二氟環丁基)-甲基、(1-二氟甲基-環丙基)-甲基)；

- (C₃₋₈)環烷基，其中該(C₃₋₈)環烷基未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)、氟、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基-甲基)或(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基)；

(尤其環丁基、2-甲基環丁基、2,2-二甲基環丁基、3,3-二甲基環丁基、環戊基、環己基、螺[2.4]庚-4-基、螺[3.3]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-2-基、2-甲基環戊基、2-(羥基甲基)-環戊基、3,3-二甲基環戊基、2-乙基環戊基、3,3-二甲基環己基、2-氟-環己基、4-氟-環己基、4,4-二氟-環己基、2-羥基-環己基、2-甲氧基-環己基、3-甲氧基-環己基、螺[2.3]己-5-基、二環[3.1.0]己-3-基、3,3-二氟環丁基)；

- (C₃₋₈)環烯基-(C₁₋₃)烷基(尤其環戊烯-1-基甲基)；或

- 苺基，其中該苺基之苺基環未經取代或經鹵素單取代(尤其苺基、2-氯-苺基、2-氟-苺基、4-氟-苺基)。

17) 又一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一實施例之式(I)化合物，其中R²代表

- (C₃₋₈)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₈)環烷基未經取代；或經單取代，其中取代基係(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)、氟或(C₁₋₃)氟烷基(尤其二氟甲基)；或經氟二取代；(尤其環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、1-環丙基-乙基、(1-甲基-環丙基)-甲基、(1-甲基-環丁基)-甲基、2-環丙基-乙基、(1-氟-環丙基)-甲基、(2,2-二氟環丙基)-甲基、(3,3-二氟環丁基)-甲基、(1-二氟甲基-環丙基)-甲基)；或

- (C₃₋₈)環烷基，其中該(C₃₋₈)環烷基未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)或氟；(尤其環丁基、2-甲基環丁基、2,2-二甲基環丁基、3,3-二甲基環丁基、環戊基、環己基、螺[2.4]庚-4-基、螺[3.3]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-2-基、2-甲基環戊基、3,3-二甲基環戊基、2-乙基環戊基、3,3-二甲基環己基、2-氟-環己基、4-氟-環己基、4,4-二氟-環己基、螺[2.3]己-5-基、二環[3.1.0]己-3-基、3,3-二氟環丁基)。

18) 又一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一實施例之式(I)化合物，其中R²代表

- 未經取代之(C₃₋₈)環烷基-(C₁₋₃)烷基(尤其環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、1-環丙基-乙基、2-環丙基-乙基)；或

- 未經取代之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、環戊基、環己基)；或

- (C₃₋₈)環烷基，其中該(C₃₋₈)環烷基經氟二取代(尤其3,3-二氟環丁基)；或

- (C₃₋₈)環烷基-(C₁₋₃)烷基；其中該(C₃₋₈)環烷基經甲基、氟或(C₁)氟烷基單取代(尤其二氟甲基)；或經氟二取代(尤其(1-甲基-環丙基)-甲基、(1-甲基-環丁基)-甲基、(1-氟-環丙基)-甲基、(2,2-二氟環丙基)-甲基、(3,3-二氟環丁基)-甲基、(1-二氟甲基-環丙基)-甲基)。

19) 又一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一實施例之式(I)化合物，其中R²代表

- 氫；

- 乙基、異丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基-丁基、3,3-二甲基丁基；

- 異丁基、第三丁基；

- 2-羥基乙基、2-甲氧基-乙基、2-羥基-1-甲基-丙基；
- 烯丙基；
- 氰基-甲基；
- 3-氟-丙基；
- 環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、1-環丙基-乙基、(1-甲基-環丙基)-甲基、(1-甲基-環丁基)-甲基、2-環丙基-乙基；
- (1-氟-環丙基)-甲基、(2,2-二氟環丙基)-甲基、(3,3-二氟環丁基)-甲基、(1-二氟甲基-環丙基)-甲基；
- 環丁基、環戊基、環己基；
- 2-甲基環丁基、2,2-二甲基環丁基、3,3-二甲基環丁基；
- 2-甲基環戊基、2-(羥基甲基)-環戊基、3,3-二甲基環戊基、2-乙基環戊基、3,3-二甲基環己基、2-氟-環己基、4-氟-環己基、4,4-二氟-環己基、2-羥基-環己基、2-甲氧基-環己基、3-甲氧基-環己基；
- 3,3-二氟環丁基；
- 螺[2.4]庚-4-基、螺[3.3]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-2-基,
- 螺[2.3]己-5-基、二環[3.1.0]己-3-基；
- 硫雜環丁-3-基；
- 環戊烯-1-基甲基；或
- 苺基、2-氯-苺基、2-氟-苺基或4-氟-苺基。

20) 因此，本發明尤其係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，且係關於在其各別依賴性之考慮下進一步由實施例2)至19)中之任一實施例之特徵限制之該等化合物；係關於其醫藥上可接受之鹽；且係關於該等化合物作為藥劑之用途，尤其用於單獨或如例如在癌症之情形下(尤其在惡

性神經膠質瘤、具體而言多形性神經膠母細胞瘤；胰臟癌、具體而言胰臟導管腺癌；乳頭狀甲狀腺癌；肺轉移；黑色素瘤；肺癌；轉移癌症；肝細胞癌；乳癌；結腸癌；頭頸癌之情形下)、視情況與一或多種治療劑及/或放射療法及/或靶向療法組合治療防止/預防或治療與如本文所述CXCR7受體或其配體有關之病症。為避免任何疑問，因此，與式(I)化合物有關之下列實施例尤其可能且意欲涵蓋且藉此以個別形式具體揭示：

1、3+1、4+1、4+3+1、5+1、5+3+1、5+4+1、5+4+3+1、7+1、7+3+1、7+4+1、7+4+3+1、8+1、8+3+1、8+4+1、8+4+3+1、9+1、9+3+1、9+4+1、9+4+3+1、9+5+1、9+5+3+1、9+5+4+1、9+5+4+3+1、9+7+1、9+7+3+1、9+7+4+1、9+7+4+3+1、9+8+1、9+8+3+1、9+8+4+1、9+8+4+3+1、10+1、10+3+1、10+4+1、10+4+3+1、10+5+1、10+5+3+1、10+5+4+1、10+5+4+3+1、10+7+1、10+7+3+1、10+7+4+1、10+7+4+3+1、10+8+1、10+8+3+1、10+8+4+1、10+8+4+3+1、11+1、11+3+1、11+4+1、11+4+3+1、11+5+1、11+5+3+1、11+5+4+1、11+5+4+3+1、11+7+1、11+7+3+1、11+7+4+1、11+7+4+3+1、11+8+1、11+8+3+1、11+8+4+1、11+8+4+3+1、11+9+1、11+9+3+1、11+9+4+1、11+9+4+3+1、11+9+5+1、11+9+5+3+1、11+9+5+4+1、11+9+5+4+3+1、11+9+7+1、11+9+7+3+1、11+9+7+4+1、11+9+7+4+3+1、11+9+8+1、11+9+8+3+1、11+9+8+4+1、11+9+8+4+3+1、11+10+1、11+10+3+1、11+10+4+1、11+10+4+3+1、11+10+5+1、11+10+5+3+1、11+10+5+4+1、11+10+5+4+3+1、11+10+7+1、11+10+7+3+1、11+10+7+4+1、11+10+7+4+3+1、11+10+8+1、11+10+8+3+1、

$11+10+8+4+1$ 、 $11+10+8+4+3+1$ 、 $12+1$ 、 $12+3+1$ 、 $12+4+1$ 、
 $12+4+3+1$ 、 $12+5+1$ 、 $12+5+3+1$ 、 $12+5+4+1$ 、 $12+5+4+3+1$ 、 $12+7+1$ 、
 $12+7+3+1$ 、 $12+7+4+1$ 、 $12+7+4+3+1$ 、 $12+8+1$ 、 $12+8+3+1$ 、
 $12+8+4+1$ 、 $12+8+4+3+1$ 、 $12+9+1$ 、 $12+9+3+1$ 、 $12+9+4+1$ 、
 $12+9+4+3+1$ 、 $12+9+5+1$ 、 $12+9+5+3+1$ 、 $12+9+5+4+1$ 、
 $12+9+5+4+3+1$ 、 $12+9+7+1$ 、 $12+9+7+3+1$ 、 $12+9+7+4+1$ 、
 $12+9+7+4+3+1$ 、 $12+9+8+1$ 、 $12+9+8+3+1$ 、 $12+9+8+4+1$ 、
 $12+9+8+4+3+1$ 、 $12+10+1$ 、 $12+10+3+1$ 、 $12+10+4+1$ 、 $12+10+4+3+1$ 、
 $12+10+5+1$ 、 $12+10+5+3+1$ 、 $12+10+5+4+1$ 、 $12+10+5+4+3+1$ 、
 $12+10+7+1$ 、 $12+10+7+3+1$ 、 $12+10+7+4+1$ 、 $12+10+7+4+3+1$ 、
 $12+10+8+1$ 、 $12+10+8+3+1$ 、 $12+10+8+4+1$ 、 $12+10+8+4+3+1$ 、 $13+1$ 、
 $13+3+1$ 、 $13+4+1$ 、 $13+4+3+1$ 、 $13+5+1$ 、 $13+5+3+1$ 、 $13+5+4+1$ 、
 $13+5+4+3+1$ 、 $13+7+1$ 、 $13+7+3+1$ 、 $13+7+4+1$ 、 $13+7+4+3+1$ 、
 $13+8+1$ 、 $13+8+3+1$ 、 $13+8+4+1$ 、 $13+8+4+3+1$ 、 $13+9+1$ 、 $13+9+3+1$ 、
 $13+9+4+1$ 、 $13+9+4+3+1$ 、 $13+9+5+1$ 、 $13+9+5+3+1$ 、 $13+9+5+4+1$ 、
 $13+9+5+4+3+1$ 、 $13+9+7+1$ 、 $13+9+7+3+1$ 、 $13+9+7+4+1$ 、
 $13+9+7+4+3+1$ 、 $13+9+8+1$ 、 $13+9+8+3+1$ 、 $13+9+8+4+1$ 、
 $13+9+8+4+3+1$ 、 $13+10+1$ 、 $13+10+3+1$ 、 $13+10+4+1$ 、 $13+10+4+3+1$ 、
 $13+10+5+1$ 、 $13+10+5+3+1$ 、 $13+10+5+4+1$ 、 $13+10+5+4+3+1$ 、
 $13+10+7+1$ 、 $13+10+7+3+1$ 、 $13+10+7+4+1$ 、 $13+10+7+4+3+1$ 、
 $13+10+8+1$ 、 $13+10+8+3+1$ 、 $13+10+8+4+1$ 、 $13+10+8+4+3+1$ 、 $14+1$ 、
 $14+3+1$ 、 $14+4+1$ 、 $14+4+3+1$ 、 $14+5+1$ 、 $14+5+3+1$ 、 $14+5+4+1$ 、
 $14+5+4+3+1$ 、 $14+7+1$ 、 $14+7+3+1$ 、 $14+7+4+1$ 、 $14+7+4+3+1$ 、

14+8+1、14+8+3+1、14+8+4+1、14+8+4+3+1、14+9+1、14+9+3+1、
 14+9+4+1、14+9+4+3+1、14+9+5+1、14+9+5+3+1、14+9+5+4+1、
 14+9+5+4+3+1、14+9+7+1、14+9+7+3+1、14+9+7+4+1、
 14+9+7+4+3+1、14+9+8+1、14+9+8+3+1、14+9+8+4+1、
 14+9+8+4+3+1、14+10+1、14+10+3+1、14+10+4+1、14+10+4+3+1、
 14+10+5+1、14+10+5+3+1、14+10+5+4+1、14+10+5+4+3+1、
 14+10+7+1、14+10+7+3+1、14+10+7+4+1、14+10+7+4+3+1、
 14+10+8+1、14+10+8+3+1、14+10+8+4+1、14+10+8+4+3+1、15+1、
 15+3+1、15+4+1、15+4+3+1、15+5+1、15+5+3+1、15+5+4+1、
 15+5+4+3+1、15+7+1、15+7+3+1、15+7+4+1、15+7+4+3+1、
 15+8+1、15+8+3+1、15+8+4+1、15+8+4+3+1、15+9+1、15+9+3+1、
 15+9+4+1、15+9+4+3+1、15+9+5+1、15+9+5+3+1、15+9+5+4+1、
 15+9+5+4+3+1、15+9+7+1、15+9+7+3+1、15+9+7+4+1、
 15+9+7+4+3+1、15+9+8+1、15+9+8+3+1、15+9+8+4+1、
 15+9+8+4+3+1、15+10+1、15+10+3+1、15+10+4+1、15+10+4+3+1、
 15+10+5+1、15+10+5+3+1、15+10+5+4+1、15+10+5+4+3+1、
 15+10+7+1、15+10+7+3+1、15+10+7+4+1、15+10+7+4+3+1、
 15+10+8+1、15+10+8+3+1、15+10+8+4+1、15+10+8+4+3+1、17+1、
 17+3+1、17+4+1、17+4+3+1、17+5+1、17+5+3+1、17+5+4+1、
 17+5+4+3+1、17+7+1、17+7+3+1、17+7+4+1、17+7+4+3+1、
 17+8+1、17+8+3+1、17+8+4+1、17+8+4+3+1、17+9+1、17+9+3+1、
 17+9+4+1、17+9+4+3+1、17+9+5+1、17+9+5+3+1、17+9+5+4+1、
 17+9+5+4+3+1、17+9+7+1、17+9+7+3+1、17+9+7+4+1、

$17+9+7+4+3+1$ 、 $17+9+8+1$ 、 $17+9+8+3+1$ 、 $17+9+8+4+1$ 、
 $17+9+8+4+3+1$ 、 $17+10+1$ 、 $17+10+3+1$ 、 $17+10+4+1$ 、 $17+10+4+3+1$ 、
 $17+10+5+1$ 、 $17+10+5+3+1$ 、 $17+10+5+4+1$ 、 $17+10+5+4+3+1$ 、
 $17+10+7+1$ 、 $17+10+7+3+1$ 、 $17+10+7+4+1$ 、 $17+10+7+4+3+1$ 、
 $17+10+8+1$ 、 $17+10+8+3+1$ 、 $17+10+8+4+1$ 、 $17+10+8+4+3+1$ 、
 $17+11+1$ 、 $17+11+3+1$ 、 $17+11+4+1$ 、 $17+11+4+3+1$ 、 $17+11+5+1$ 、
 $17+11+5+3+1$ 、 $17+11+5+4+1$ 、 $17+11+5+4+3+1$ 、 $17+11+7+1$ 、
 $17+11+7+3+1$ 、 $17+11+7+4+1$ 、 $17+11+7+4+3+1$ 、 $17+11+8+1$ 、
 $17+11+8+3+1$ 、 $17+11+8+4+1$ 、 $17+11+8+4+3+1$ 、 $17+11+9+1$ 、
 $17+11+9+3+1$ 、 $17+11+9+4+1$ 、 $17+11+9+4+3+1$ 、 $17+11+9+5+1$ 、
 $17+11+9+5+3+1$ 、 $17+11+9+5+4+1$ 、 $17+11+9+5+4+3+1$ 、
 $17+11+9+7+1$ 、 $17+11+9+7+3+1$ 、 $17+11+9+7+4+1$ 、
 $17+11+9+7+4+3+1$ 、 $17+11+9+8+1$ 、 $17+11+9+8+3+1$ 、
 $17+11+9+8+4+1$ 、 $17+11+9+8+4+3+1$ 、 $17+11+10+1$ 、 $17+11+10+3+1$ 、
 $17+11+10+4+1$ 、 $17+11+10+4+3+1$ 、 $17+11+10+5+1$ 、
 $17+11+10+5+3+1$ 、 $17+11+10+5+4+1$ 、 $17+11+10+5+4+3+1$ 、
 $17+11+10+7+1$ 、 $17+11+10+7+3+1$ 、 $17+11+10+7+4+1$ 、
 $17+11+10+7+4+3+1$ 、 $17+11+10+8+1$ 、 $17+11+10+8+3+1$ 、
 $17+11+10+8+4+1$ 、 $17+11+10+8+4+3+1$ 、 $17+12+1$ 、 $17+12+3+1$ 、
 $17+12+4+1$ 、 $17+12+4+3+1$ 、 $17+12+5+1$ 、 $17+12+5+3+1$ 、
 $17+12+5+4+1$ 、 $17+12+5+4+3+1$ 、 $17+12+7+1$ 、 $17+12+7+3+1$ 、
 $17+12+7+4+1$ 、 $17+12+7+4+3+1$ 、 $17+12+8+1$ 、 $17+12+8+3+1$ 、
 $17+12+8+4+1$ 、 $17+12+8+4+3+1$ 、 $17+12+9+1$ 、 $17+12+9+3+1$ 、

$17+12+9+4+1$ 、 $17+12+9+4+3+1$ 、 $17+12+9+5+1$ 、 $17+12+9+5+3+1$ 、
 $17+12+9+5+4+1$ 、 $17+12+9+5+4+3+1$ 、 $17+12+9+7+1$ 、
 $17+12+9+7+3+1$ 、 $17+12+9+7+4+1$ 、 $17+12+9+7+4+3+1$ 、
 $17+12+9+8+1$ 、 $17+12+9+8+3+1$ 、 $17+12+9+8+4+1$ 、
 $17+12+9+8+4+3+1$ 、 $17+12+10+1$ 、 $17+12+10+3+1$ 、 $17+12+10+4+1$ 、
 $17+12+10+4+3+1$ 、 $17+12+10+5+1$ 、 $17+12+10+5+3+1$ 、
 $17+12+10+5+4+1$ 、 $17+12+10+5+4+3+1$ 、 $17+12+10+7+1$ 、
 $17+12+10+7+3+1$ 、 $17+12+10+7+4+1$ 、 $17+12+10+7+4+3+1$ 、
 $17+12+10+8+1$ 、 $17+12+10+8+3+1$ 、 $17+12+10+8+4+1$ 、
 $17+12+10+8+4+3+1$ 、 $17+13+1$ 、 $17+13+3+1$ 、 $17+13+4+1$ 、
 $17+13+4+3+1$ 、 $17+13+5+1$ 、 $17+13+5+3+1$ 、 $17+13+5+4+1$ 、
 $17+13+5+4+3+1$ 、 $17+13+7+1$ 、 $17+13+7+3+1$ 、 $17+13+7+4+1$ 、
 $17+13+7+4+3+1$ 、 $17+13+8+1$ 、 $17+13+8+3+1$ 、 $17+13+8+4+1$ 、
 $17+13+8+4+3+1$ 、 $17+13+9+1$ 、 $17+13+9+3+1$ 、 $17+13+9+4+1$ 、
 $17+13+9+4+3+1$ 、 $17+13+9+5+1$ 、 $17+13+9+5+3+1$ 、 $17+13+9+5+4+1$ 、
 $17+13+9+5+4+3+1$ 、 $17+13+9+7+1$ 、 $17+13+9+7+3+1$ 、
 $17+13+9+7+4+1$ 、 $17+13+9+7+4+3+1$ 、 $17+13+9+8+1$ 、
 $17+13+9+8+3+1$ 、 $17+13+9+8+4+1$ 、 $17+13+9+8+4+3+1$ 、
 $17+13+10+1$ 、 $17+13+10+3+1$ 、 $17+13+10+4+1$ 、 $17+13+10+4+3+1$ 、
 $17+13+10+5+1$ 、 $17+13+10+5+3+1$ 、 $17+13+10+5+4+1$ 、
 $17+13+10+5+4+3+1$ 、 $17+13+10+7+1$ 、 $17+13+10+7+3+1$ 、
 $17+13+10+7+4+1$ 、 $17+13+10+7+4+3+1$ 、 $17+13+10+8+1$ 、
 $17+13+10+8+3+1$ 、 $17+13+10+8+4+1$ 、 $17+13+10+8+4+3+1$ 、

$17+14+1$ 、 $17+14+3+1$ 、 $17+14+4+1$ 、 $17+14+4+3+1$ 、 $17+14+5+1$ 、
 $17+14+5+3+1$ 、 $17+14+5+4+1$ 、 $17+14+5+4+3+1$ 、 $17+14+7+1$ 、
 $17+14+7+3+1$ 、 $17+14+7+4+1$ 、 $17+14+7+4+3+1$ 、 $17+14+8+1$ 、
 $17+14+8+3+1$ 、 $17+14+8+4+1$ 、 $17+14+8+4+3+1$ 、 $17+14+9+1$ 、
 $17+14+9+3+1$ 、 $17+14+9+4+1$ 、 $17+14+9+4+3+1$ 、 $17+14+9+5+1$ 、
 $17+14+9+5+3+1$ 、 $17+14+9+5+4+1$ 、 $17+14+9+5+4+3+1$ 、
 $17+14+9+7+1$ 、 $17+14+9+7+3+1$ 、 $17+14+9+7+4+1$ 、
 $17+14+9+7+4+3+1$ 、 $17+14+9+8+1$ 、 $17+14+9+8+3+1$ 、
 $17+14+9+8+4+1$ 、 $17+14+9+8+4+3+1$ 、 $17+14+10+1$ 、 $17+14+10+3+1$ 、
 $17+14+10+4+1$ 、 $17+14+10+4+3+1$ 、 $17+14+10+5+1$ 、
 $17+14+10+5+3+1$ 、 $17+14+10+5+4+1$ 、 $17+14+10+5+4+3+1$ 、
 $17+14+10+7+1$ 、 $17+14+10+7+3+1$ 、 $17+14+10+7+4+1$ 、
 $17+14+10+7+4+3+1$ 、 $17+14+10+8+1$ 、 $17+14+10+8+3+1$ 、
 $17+14+10+8+4+1$ 、 $17+14+10+8+4+3+1$ 、 $17+15+1$ 、 $17+15+3+1$ 、
 $17+15+4+1$ 、 $17+15+4+3+1$ 、 $17+15+5+1$ 、 $17+15+5+3+1$ 、
 $17+15+5+4+1$ 、 $17+15+5+4+3+1$ 、 $17+15+7+1$ 、 $17+15+7+3+1$ 、
 $17+15+7+4+1$ 、 $17+15+7+4+3+1$ 、 $17+15+8+1$ 、 $17+15+8+3+1$ 、
 $17+15+8+4+1$ 、 $17+15+8+4+3+1$ 、 $17+15+9+1$ 、 $17+15+9+3+1$ 、
 $17+15+9+4+1$ 、 $17+15+9+4+3+1$ 、 $17+15+9+5+1$ 、 $17+15+9+5+3+1$ 、
 $17+15+9+5+4+1$ 、 $17+15+9+5+4+3+1$ 、 $17+15+9+7+1$ 、
 $17+15+9+7+3+1$ 、 $17+15+9+7+4+1$ 、 $17+15+9+7+4+3+1$ 、
 $17+15+9+8+1$ 、 $17+15+9+8+3+1$ 、 $17+15+9+8+4+1$ 、
 $17+15+9+8+4+3+1$ 、 $17+15+10+1$ 、 $17+15+10+3+1$ 、 $17+15+10+4+1$ 、

$17+15+10+4+3+1$ 、 $17+15+10+5+1$ 、 $17+15+10+5+3+1$ 、
 $17+15+10+5+4+1$ 、 $17+15+10+5+4+3+1$ 、 $17+15+10+7+1$ 、
 $17+15+10+7+3+1$ 、 $17+15+10+7+4+1$ 、 $17+15+10+7+4+3+1$ 、
 $17+15+10+8+1$ 、 $17+15+10+8+3+1$ 、 $17+15+10+8+4+1$ 、
 $17+15+10+8+4+3+1$ 、 $18+1$ 、 $18+3+1$ 、 $18+4+1$ 、 $18+4+3+1$ 、 $18+5+1$ 、
 $18+5+3+1$ 、 $18+5+4+1$ 、 $18+5+4+3+1$ 、 $18+7+1$ 、 $18+7+3+1$ 、
 $18+7+4+1$ 、 $18+7+4+3+1$ 、 $18+8+1$ 、 $18+8+3+1$ 、 $18+8+4+1$ 、
 $18+8+4+3+1$ 、 $18+9+1$ 、 $18+9+3+1$ 、 $18+9+4+1$ 、 $18+9+4+3+1$ 、
 $18+9+5+1$ 、 $18+9+5+3+1$ 、 $18+9+5+4+1$ 、 $18+9+5+4+3+1$ 、 $18+9+7+1$ 、
 $18+9+7+3+1$ 、 $18+9+7+4+1$ 、 $18+9+7+4+3+1$ 、 $18+9+8+1$ 、
 $18+9+8+3+1$ 、 $18+9+8+4+1$ 、 $18+9+8+4+3+1$ 、 $18+10+1$ 、 $18+10+3+1$ 、
 $18+10+4+1$ 、 $18+10+4+3+1$ 、 $18+10+5+1$ 、 $18+10+5+3+1$ 、
 $18+10+5+4+1$ 、 $18+10+5+4+3+1$ 、 $18+10+7+1$ 、 $18+10+7+3+1$ 、
 $18+10+7+4+1$ 、 $18+10+7+4+3+1$ 、 $18+10+8+1$ 、 $18+10+8+3+1$ 、
 $18+10+8+4+1$ 、 $18+10+8+4+3+1$ 、 $18+11+1$ 、 $18+11+3+1$ 、
 $18+11+4+1$ 、 $18+11+4+3+1$ 、 $18+11+5+1$ 、 $18+11+5+3+1$ 、
 $18+11+5+4+1$ 、 $18+11+5+4+3+1$ 、 $18+11+7+1$ 、 $18+11+7+3+1$ 、
 $18+11+7+4+1$ 、 $18+11+7+4+3+1$ 、 $18+11+8+1$ 、 $18+11+8+3+1$ 、
 $18+11+8+4+1$ 、 $18+11+8+4+3+1$ 、 $18+11+9+1$ 、 $18+11+9+3+1$ 、
 $18+11+9+4+1$ 、 $18+11+9+4+3+1$ 、 $18+11+9+5+1$ 、 $18+11+9+5+3+1$ 、
 $18+11+9+5+4+1$ 、 $18+11+9+5+4+3+1$ 、 $18+11+9+7+1$ 、
 $18+11+9+7+3+1$ 、 $18+11+9+7+4+1$ 、 $18+11+9+7+4+3+1$ 、
 $18+11+9+8+1$ 、 $18+11+9+8+3+1$ 、 $18+11+9+8+4+1$ 、

$18+11+9+8+4+3+1$ 、 $18+11+10+1$ 、 $18+11+10+3+1$ 、 $18+11+10+4+1$ 、
 $18+11+10+4+3+1$ 、 $18+11+10+5+1$ 、 $18+11+10+5+3+1$ 、
 $18+11+10+5+4+1$ 、 $18+11+10+5+4+3+1$ 、 $18+11+10+7+1$ 、
 $18+11+10+7+3+1$ 、 $18+11+10+7+4+1$ 、 $18+11+10+7+4+3+1$ 、
 $18+11+10+8+1$ 、 $18+11+10+8+3+1$ 、 $18+11+10+8+4+1$ 、
 $18+11+10+8+4+3+1$ 、 $18+12+1$ 、 $18+12+3+1$ 、 $18+12+4+1$ 、
 $18+12+4+3+1$ 、 $18+12+5+1$ 、 $18+12+5+3+1$ 、 $18+12+5+4+1$ 、
 $18+12+5+4+3+1$ 、 $18+12+7+1$ 、 $18+12+7+3+1$ 、 $18+12+7+4+1$ 、
 $18+12+7+4+3+1$ 、 $18+12+8+1$ 、 $18+12+8+3+1$ 、 $18+12+8+4+1$ 、
 $18+12+8+4+3+1$ 、 $18+12+9+1$ 、 $18+12+9+3+1$ 、 $18+12+9+4+1$ 、
 $18+12+9+4+3+1$ 、 $18+12+9+5+1$ 、 $18+12+9+5+3+1$ 、 $18+12+9+5+4+1$ 、
 $18+12+9+5+4+3+1$ 、 $18+12+9+7+1$ 、 $18+12+9+7+3+1$ 、
 $18+12+9+7+4+1$ 、 $18+12+9+7+4+3+1$ 、 $18+12+9+8+1$ 、
 $18+12+9+8+3+1$ 、 $18+12+9+8+4+1$ 、 $18+12+9+8+4+3+1$ 、
 $18+12+10+1$ 、 $18+12+10+3+1$ 、 $18+12+10+4+1$ 、 $18+12+10+4+3+1$ 、
 $18+12+10+5+1$ 、 $18+12+10+5+3+1$ 、 $18+12+10+5+4+1$ 、
 $18+12+10+5+4+3+1$ 、 $18+12+10+7+1$ 、 $18+12+10+7+3+1$ 、
 $18+12+10+7+4+1$ 、 $18+12+10+7+4+3+1$ 、 $18+12+10+8+1$ 、
 $18+12+10+8+3+1$ 、 $18+12+10+8+4+1$ 、 $18+12+10+8+4+3+1$ 、
 $18+13+1$ 、 $18+13+3+1$ 、 $18+13+4+1$ 、 $18+13+4+3+1$ 、 $18+13+5+1$ 、
 $18+13+5+3+1$ 、 $18+13+5+4+1$ 、 $18+13+5+4+3+1$ 、 $18+13+7+1$ 、
 $18+13+7+3+1$ 、 $18+13+7+4+1$ 、 $18+13+7+4+3+1$ 、 $18+13+8+1$ 、
 $18+13+8+3+1$ 、 $18+13+8+4+1$ 、 $18+13+8+4+3+1$ 、 $18+13+9+1$ 、

$18+13+9+3+1$ 、 $18+13+9+4+1$ 、 $18+13+9+4+3+1$ 、 $18+13+9+5+1$ 、
 $18+13+9+5+3+1$ 、 $18+13+9+5+4+1$ 、 $18+13+9+5+4+3+1$ 、
 $18+13+9+7+1$ 、 $18+13+9+7+3+1$ 、 $18+13+9+7+4+1$ 、
 $18+13+9+7+4+3+1$ 、 $18+13+9+8+1$ 、 $18+13+9+8+3+1$ 、
 $18+13+9+8+4+1$ 、 $18+13+9+8+4+3+1$ 、 $18+13+10+1$ 、 $18+13+10+3+1$ 、
 $18+13+10+4+1$ 、 $18+13+10+4+3+1$ 、 $18+13+10+5+1$ 、
 $18+13+10+5+3+1$ 、 $18+13+10+5+4+1$ 、 $18+13+10+5+4+3+1$ 、
 $18+13+10+7+1$ 、 $18+13+10+7+3+1$ 、 $18+13+10+7+4+1$ 、
 $18+13+10+7+4+3+1$ 、 $18+13+10+8+1$ 、 $18+13+10+8+3+1$ 、
 $18+13+10+8+4+1$ 、 $18+13+10+8+4+3+1$ 、 $18+14+1$ 、 $18+14+3+1$ 、
 $18+14+4+1$ 、 $18+14+4+3+1$ 、 $18+14+5+1$ 、 $18+14+5+3+1$ 、
 $18+14+5+4+1$ 、 $18+14+5+4+3+1$ 、 $18+14+7+1$ 、 $18+14+7+3+1$ 、
 $18+14+7+4+1$ 、 $18+14+7+4+3+1$ 、 $18+14+8+1$ 、 $18+14+8+3+1$ 、
 $18+14+8+4+1$ 、 $18+14+8+4+3+1$ 、 $18+14+9+1$ 、 $18+14+9+3+1$ 、
 $18+14+9+4+1$ 、 $18+14+9+4+3+1$ 、 $18+14+9+5+1$ 、 $18+14+9+5+3+1$ 、
 $18+14+9+5+4+1$ 、 $18+14+9+5+4+3+1$ 、 $18+14+9+7+1$ 、
 $18+14+9+7+3+1$ 、 $18+14+9+7+4+1$ 、 $18+14+9+7+4+3+1$ 、
 $18+14+9+8+1$ 、 $18+14+9+8+3+1$ 、 $18+14+9+8+4+1$ 、
 $18+14+9+8+4+3+1$ 、 $18+14+10+1$ 、 $18+14+10+3+1$ 、 $18+14+10+4+1$ 、
 $18+14+10+4+3+1$ 、 $18+14+10+5+1$ 、 $18+14+10+5+3+1$ 、
 $18+14+10+5+4+1$ 、 $18+14+10+5+4+3+1$ 、 $18+14+10+7+1$ 、
 $18+14+10+7+3+1$ 、 $18+14+10+7+4+1$ 、 $18+14+10+7+4+3+1$ 、
 $18+14+10+8+1$ 、 $18+14+10+8+3+1$ 、 $18+14+10+8+4+1$ 、

$18+14+10+8+4+3+1$ 、 $18+15+1$ 、 $18+15+3+1$ 、 $18+15+4+1$ 、
 $18+15+4+3+1$ 、 $18+15+5+1$ 、 $18+15+5+3+1$ 、 $18+15+5+4+1$ 、
 $18+15+5+4+3+1$ 、 $18+15+7+1$ 、 $18+15+7+3+1$ 、 $18+15+7+4+1$ 、
 $18+15+7+4+3+1$ 、 $18+15+8+1$ 、 $18+15+8+3+1$ 、 $18+15+8+4+1$ 、
 $18+15+8+4+3+1$ 、 $18+15+9+1$ 、 $18+15+9+3+1$ 、 $18+15+9+4+1$ 、
 $18+15+9+4+3+1$ 、 $18+15+9+5+1$ 、 $18+15+9+5+3+1$ 、 $18+15+9+5+4+1$ 、
 $18+15+9+5+4+3+1$ 、 $18+15+9+7+1$ 、 $18+15+9+7+3+1$ 、
 $18+15+9+7+4+1$ 、 $18+15+9+7+4+3+1$ 、 $18+15+9+8+1$ 、
 $18+15+9+8+3+1$ 、 $18+15+9+8+4+1$ 、 $18+15+9+8+4+3+1$ 、
 $18+15+10+1$ 、 $18+15+10+3+1$ 、 $18+15+10+4+1$ 、 $18+15+10+4+3+1$ 、
 $18+15+10+5+1$ 、 $18+15+10+5+3+1$ 、 $18+15+10+5+4+1$ 、
 $18+15+10+5+4+3+1$ 、 $18+15+10+7+1$ 、 $18+15+10+7+3+1$ 、
 $18+15+10+7+4+1$ 、 $18+15+10+7+4+3+1$ 、 $18+15+10+8+1$ 、
 $18+15+10+8+3+1$ 、 $18+15+10+8+4+1$ 、 $18+15+10+8+4+3+1$ 、 $19+1$ 、
 $19+3+1$ 、 $19+4+1$ 、 $19+4+3+1$ 、 $19+5+1$ 、 $19+5+3+1$ 、 $19+5+4+1$ 、
 $19+5+4+3+1$ 、 $19+7+1$ 、 $19+7+3+1$ 、 $19+7+4+1$ 、 $19+7+4+3+1$ 、
 $19+8+1$ 、 $19+8+3+1$ 、 $19+8+4+1$ 、 $19+8+4+3+1$ 、 $19+9+1$ 、 $19+9+3+1$ 、
 $19+9+4+1$ 、 $19+9+4+3+1$ 、 $19+9+5+1$ 、 $19+9+5+3+1$ 、 $19+9+5+4+1$ 、
 $19+9+5+4+3+1$ 、 $19+9+7+1$ 、 $19+9+7+3+1$ 、 $19+9+7+4+1$ 、
 $19+9+7+4+3+1$ 、 $19+9+8+1$ 、 $19+9+8+3+1$ 、 $19+9+8+4+1$ 、
 $19+9+8+4+3+1$ 、 $19+10+1$ 、 $19+10+3+1$ 、 $19+10+4+1$ 、 $19+10+4+3+1$ 、
 $19+10+5+1$ 、 $19+10+5+3+1$ 、 $19+10+5+4+1$ 、 $19+10+5+4+3+1$ 、
 $19+10+7+1$ 、 $19+10+7+3+1$ 、 $19+10+7+4+1$ 、 $19+10+7+4+3+1$ 、

19+10+8+1 、 19+10+8+3+1 、 19+10+8+4+1 、 19+10+8+4+3+1 、
 19+11+1 、 19+11+3+1 、 19+11+4+1 、 19+11+4+3+1 、 19+11+5+1 、
 19+11+5+3+1 、 19+11+5+4+1 、 19+11+5+4+3+1 、 19+11+7+1 、
 19+11+7+3+1 、 19+11+7+4+1 、 19+11+7+4+3+1 、 19+11+8+1 、
 19+11+8+3+1 、 19+11+8+4+1 、 19+11+8+4+3+1 、 19+11+9+1 、
 19+11+9+3+1 、 19+11+9+4+1 、 19+11+9+4+3+1 、 19+11+9+5+1 、
 19+11+9+5+3+1 、 19+11+9+5+4+1 、 19+11+9+5+4+3+1 、
 19+11+9+7+1 、 19+11+9+7+3+1 、 19+11+9+7+4+1 、
 19+11+9+7+4+3+1 、 19+11+9+8+1 、 19+11+9+8+3+1 、
 19+11+9+8+4+1 、 19+11+9+8+4+3+1 、 19+11+10+1 、 19+11+10+3+1 、
 19+11+10+4+1 、 19+11+10+4+3+1 、 19+11+10+5+1 、
 19+11+10+5+3+1 、 19+11+10+5+4+1 、 19+11+10+5+4+3+1 、
 19+11+10+7+1 、 19+11+10+7+3+1 、 19+11+10+7+4+1 、
 19+11+10+7+4+3+1 、 19+11+10+8+1 、 19+11+10+8+3+1 、
 19+11+10+8+4+1 、 19+11+10+8+4+3+1 、 19+12+1 、 19+12+3+1 、
 19+12+4+1 、 19+12+4+3+1 、 19+12+5+1 、 19+12+5+3+1 、
 19+12+5+4+1 、 19+12+5+4+3+1 、 19+12+7+1 、 19+12+7+3+1 、
 19+12+7+4+1 、 19+12+7+4+3+1 、 19+12+8+1 、 19+12+8+3+1 、
 19+12+8+4+1 、 19+12+8+4+3+1 、 19+12+9+1 、 19+12+9+3+1 、
 19+12+9+4+1 、 19+12+9+4+3+1 、 19+12+9+5+1 、 19+12+9+5+3+1 、
 19+12+9+5+4+1 、 19+12+9+5+4+3+1 、 19+12+9+7+1 、
 19+12+9+7+3+1 、 19+12+9+7+4+1 、 19+12+9+7+4+3+1 、
 19+12+9+8+1 、 19+12+9+8+3+1 、 19+12+9+8+4+1 、

19+12+9+8+4+3+1 、 19+12+10+1 、 19+12+10+3+1 、 19+12+10+4+1 、
 19+12+10+4+3+1 、 19+12+10+5+1 、 19+12+10+5+3+1 、
 19+12+10+5+4+1 、 19+12+10+5+4+3+1 、 19+12+10+7+1 、
 19+12+10+7+3+1 、 19+12+10+7+4+1 、 19+12+10+7+4+3+1 、
 19+12+10+8+1 、 19+12+10+8+3+1 、 19+12+10+8+4+1 、
 19+12+10+8+4+3+1 、 19+13+1 、 19+13+3+1 、 19+13+4+1 、
 19+13+4+3+1 、 19+13+5+1 、 19+13+5+3+1 、 19+13+5+4+1 、
 19+13+5+4+3+1 、 19+13+7+1 、 19+13+7+3+1 、 19+13+7+4+1 、
 19+13+7+4+3+1 、 19+13+8+1 、 19+13+8+3+1 、 19+13+8+4+1 、
 19+13+8+4+3+1 、 19+13+9+1 、 19+13+9+3+1 、 19+13+9+4+1 、
 19+13+9+4+3+1 、 19+13+9+5+1 、 19+13+9+5+3+1 、 19+13+9+5+4+1 、
 19+13+9+5+4+3+1 、 19+13+9+7+1 、 19+13+9+7+3+1 、
 19+13+9+7+4+1 、 19+13+9+7+4+3+1 、 19+13+9+8+1 、
 19+13+9+8+3+1 、 19+13+9+8+4+1 、 19+13+9+8+4+3+1 、
 19+13+10+1 、 19+13+10+3+1 、 19+13+10+4+1 、 19+13+10+4+3+1 、
 19+13+10+5+1 、 19+13+10+5+3+1 、 19+13+10+5+4+1 、
 19+13+10+5+4+3+1 、 19+13+10+7+1 、 19+13+10+7+3+1 、
 19+13+10+7+4+1 、 19+13+10+7+4+3+1 、 19+13+10+8+1 、
 19+13+10+8+3+1 、 19+13+10+8+4+1 、 19+13+10+8+4+3+1 、
 19+14+1 、 19+14+3+1 、 19+14+4+1 、 19+14+4+3+1 、 19+14+5+1 、
 19+14+5+3+1 、 19+14+5+4+1 、 19+14+5+4+3+1 、 19+14+7+1 、
 19+14+7+3+1 、 19+14+7+4+1 、 19+14+7+4+3+1 、 19+14+8+1 、
 19+14+8+3+1 、 19+14+8+4+1 、 19+14+8+4+3+1 、 19+14+9+1 、

19+14+9+3+1 、 19+14+9+4+1 、 19+14+9+4+3+1 、 19+14+9+5+1 、
 19+14+9+5+3+1 、 19+14+9+5+4+1 、 19+14+9+5+4+3+1 、
 19+14+9+7+1 、 19+14+9+7+3+1 、 19+14+9+7+4+1 、
 19+14+9+7+4+3+1 、 19+14+9+8+1 、 19+14+9+8+3+1 、
 19+14+9+8+4+1 、 19+14+9+8+4+3+1 、 19+14+10+1 、 19+14+10+3+1 、
 19+14+10+4+1 、 19+14+10+4+3+1 、 19+14+10+5+1 、
 19+14+10+5+3+1 、 19+14+10+5+4+1 、 19+14+10+5+4+3+1 、
 19+14+10+7+1 、 19+14+10+7+3+1 、 19+14+10+7+4+1 、
 19+14+10+7+4+3+1 、 19+14+10+8+1 、 19+14+10+8+3+1 、
 19+14+10+8+4+1 、 19+14+10+8+4+3+1 、 19+15+1 、 19+15+3+1 、
 19+15+4+1 、 19+15+4+3+1 、 19+15+5+1 、 19+15+5+3+1 、
 19+15+5+4+1 、 19+15+5+4+3+1 、 19+15+7+1 、 19+15+7+3+1 、
 19+15+7+4+1 、 19+15+7+4+3+1 、 19+15+8+1 、 19+15+8+3+1 、
 19+15+8+4+1 、 19+15+8+4+3+1 、 19+15+9+1 、 19+15+9+3+1 、
 19+15+9+4+1 、 19+15+9+4+3+1 、 19+15+9+5+1 、 19+15+9+5+3+1 、
 19+15+9+5+4+1 、 19+15+9+5+4+3+1 、 19+15+9+7+1 、
 19+15+9+7+3+1 、 19+15+9+7+4+1 、 19+15+9+7+4+3+1 、
 19+15+9+8+1 、 19+15+9+8+3+1 、 19+15+9+8+4+1 、
 19+15+9+8+4+3+1 、 19+15+10+1 、 19+15+10+3+1 、 19+15+10+4+1 、
 19+15+10+4+3+1 、 19+15+10+5+1 、 19+15+10+5+3+1 、
 19+15+10+5+4+1 、 19+15+10+5+4+3+1 、 19+15+10+7+1 、
 19+15+10+7+3+1 、 19+15+10+7+4+1 、 19+15+10+7+4+3+1 、
 19+15+10+8+1 、 19+15+10+8+3+1 、 19+15+10+8+4+1 、

19+15+10+8+4+3+1。

在上述清單中，數字係指根據上文所提供編號之實施例，而「+」指示與另一實施例之依賴性。不同個別化實施例由逗號分開。換言之，例如，「18+14+8+1」係指依賴於實施例14)、依賴於實施例8)、依賴於實施例1)之實施例18)，即實施例「18+14+8+1」對應於由實施例8)、14)及18)之所有特徵進一步限制之實施例1)之式(I)化合物。

21) 另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其選自以下化合物：

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸環戊基醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸異丁基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸異丙基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-氟-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸乙基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸環丙基-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸胺甲醯基甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-羥基-乙基)-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(嗎啉-4-羰

基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸異丙基-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-乙氧基-乙基)-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(5-甲基-噁唑-2-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2,2-二氟-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(3-甲氧基-丙基)-甲基-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3-羥基-吡咯啉-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環己基-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲基-噁唑-4-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噁啉-2-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(4-甲基-噁唑-5-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噁啉-4-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噁唑-5-基甲基)-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3-氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(吡嗪-2-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-三氟甲氧基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸甲基-氧雜環丁-3-基甲基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸[2-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1H-咪唑-4-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(四氫-呋喃-2-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((1S,2R)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((1R,2S)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((1S,2R)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((1R,2S)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(吡啶-4-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(噻唑-2-基甲基)-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3,3-二氟-
氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(四氫-呋喃-3-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸[2-(2-羥基-乙氧基)-乙基]-異丙基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸(2-鄰甲苯基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-苯基-丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-對-甲苯基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-(嘧啶-4-基)-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸苯基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(4,5-二甲基-噁唑-2-基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-間-甲苯基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸吡啶-3-基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(4-甲基-噁唑-2-基甲基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2,2,2-三氟-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3-苯基-吡咯啉-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-2-羥基-2-苯基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-2-羥基-2-苯基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3,3,3-三氟-1,1-二甲基-丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-甲磺醯基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-氟-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(3-甲基-四氫-呋喃-3-基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸[1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3-吡啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸((R)-1,2,2-三甲基-丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸[(R)-1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺
基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺
基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-
胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-
羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-
(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺
基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-
胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰
基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環己基-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環己基-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環戊基-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環丙基甲基-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-啉

啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰

基]-胺基}-啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-啉

啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-啉

啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-

啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-

胺基}-啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-

胺基}-啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-啉-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌
啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺
基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-
胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰
基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-
哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-
胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-
胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-
羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-
(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺
基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻嗪-3-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻嗪-3-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(S)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(S)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-

哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌

啖-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-

哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌

啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌

啖-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺)；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-(1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3,3-二甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二

甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-甲基-丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3,3-二甲基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[3.3]庚-2-基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(4-氟-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-(4,4-二氟-環己基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3,3-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-甲氧基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲氧基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丁基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊-1-烯基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-二環[2.2.1]庚-2-基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-(2-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-氟-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-(1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[2.4]庚-4-基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-乙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1,1,2,2,2-d₅-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2-氯-4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(4-氯-2-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-

3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-[1,2,4]噁二唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸苄基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(2-羥基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸第三丁基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(1-甲基-環丁基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(1-甲基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二環丙基-1-基醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(四氫-呋喃-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-丙-2-炔基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2H-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二環丙基-1-基醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(四氫-呋喃-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-丙-2-炔基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；及

(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺。

22) 除實施例21)之化合物外，根據實施例1)之其他化合物選自以下化合物：

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丁基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-

環己基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-氰基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(1-二氟甲基-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-

3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(4-氟-苄

基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丁基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(2,2-二氟-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-氟-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-烯丙基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-二環[3.1.0]己-3-基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(3,3-二氟-環丁基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[2.3]己-5-基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(環丙基-(d₂-甲基))-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-4-基-環丙基)-醯胺；

1-(((3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-羰基)-胺基)-環丙烷羧酸乙基酯；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苄基-(2-氟-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-氟-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氯-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4-甲基-噁唑-2-基)-環丁基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-溴-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-羥基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-(2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺；

啖-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基)-醯胺；

啖-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[3-(3-氯-苄基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺；

啖-3-甲酸[3-(3-氯-苄基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[(S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[4-氟-5-(4-氟-苄基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；及

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺。

23) 另一實施例係關於根據實施例1)之較佳化合物，其選自以下化合物：

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸乙基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸乙基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[2-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噁唑-2-基甲基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噁唑-2-基甲基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-鄰甲苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-鄰甲苯基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1R,2S)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1S,2R)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1R,2S)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1S,2R)-2-苯基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(2-對-甲苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(2-對-甲苯基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(2-間-甲苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(2-間-甲苯基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-2-羥基-2-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-2-羥基-2-苯基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[(R)-1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[(R)-1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

唑-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-((1S,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-((1R,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-((1S,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-((1S,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

唑-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-((1R,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁

-3-羰基]-胺基}-哌啉-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-((1S,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-((1R,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-((1S,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-((1S,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-((1R,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-((1S,2R)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-((1S,2S)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3R,4R)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌

啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌

啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啖-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌

啖-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌

啖-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌

啖-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-((1R)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-((1S)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-((1R)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-((1S)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-(1R)-1-(2,2-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-(1S)-1-(2,2-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-(1R)-1-(2,2-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-(1S)-1-(2,2-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-

甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R)-3,3-

二甲基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S)-3,3-

二甲基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R)-3,3-

二甲基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S)-3,3-

二甲基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-(2-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-(2-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-

胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-((1R)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-((1S)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-
 羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-
 羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-
 羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-
 羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-

經基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1,1,2,2,2-d₅-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰

基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((1R)-1-[1,2,4]噁二唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((1S)-1-[1,2,4]噁二唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸苄基醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[(1R)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[(1S)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1S)-1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(1R)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(1S)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺；及

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺。

24) 除實施例23)之化合物外，根據實施例1)之其他較佳化合物選自以下化合物：

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丁基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1R,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2R)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1S,2S)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-氰基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-氰基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(1-二氟甲基-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(4-氟-苄基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丁基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺}；

(3R,4R)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺}；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-((1R)-2,2-二氟-環丙基甲基)-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-((1S)-2,2-二氟-環丙基甲基)-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-氟-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3R,4R)-1-環丁基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-烯丙基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-二環[3.1.0]己-3-基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(3,3-二氟-環丁基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[2.3]己-5-基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(環丙基-(d₂-甲基))-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-4-基-環丙基)-醯胺；

1-(((3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-羰基)-胺基)-環丙烷羧酸乙基酯；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苄基-(2-氟-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-氟-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氯-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4-甲基-噁唑-2-基)-環丁基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-溴-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-羥基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺；

(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺；

啖-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基)-醯胺；

啖-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[3-(3-氯-苄基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺；

啖-3-甲酸[3-(3-氯-苄基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

啖-3-甲酸[(S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3R,4R)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3R,4R)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)；

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)；

(3S,4S)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)；

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基)-醯胺；

哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；及

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺。

25) 另一實施例係關於根據實施例1)之尤佳化合物，其選自以下化合物：

(3S,4S)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺}；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺}；

(3S,4S)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺}；

(3S,4S)-1-環己基-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺}；

(3S,4S)-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺}；

(3S,4S)-4-{{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-

3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1,1,2,2,2-d₅-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-[1,2,4]噁二唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S)-1-[1,2,4]噁二唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苄基醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1R)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1S)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R)-1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((1S)-1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(1R)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[(1S)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺；及

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺。

26) 除實施例25)之化合物外，根據實施例1)之其他尤佳化合物選自以下化合物：

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(1-二氟甲基-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-

3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(4-氟-苄

基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丁基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-((1R)-2,2-二氟-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-((1S)-2,2-二氟-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-氟-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-烯丙基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-二環[3.1.0]己-3-基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(3,3-二氟-環丁基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[2.3]己-5-基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-(環丙基-(d₂-甲基))-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-4-基-環丙基)-醯胺；

1-(((3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-羰基)-胺基)-環丙烷羧酸乙基酯；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丁基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苄基-(2-氟-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-氟-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氯-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4-甲基-噁唑-2-基)-環丁基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-溴-苯基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-羥基-苯基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-吡咯啉-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸((R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啉-3-甲酸[(S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啉-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰

基]-胺基}-哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺

基}-哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰

基]-胺基}-哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-

哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

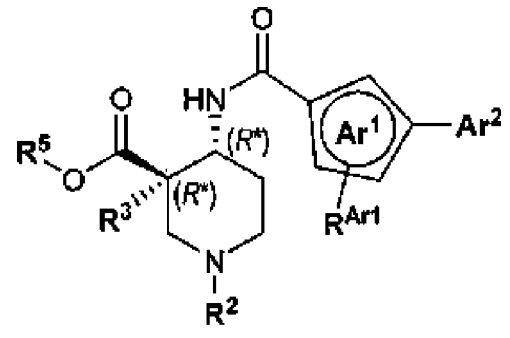
(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-

哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；及

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰

基]-胺基}-哌啉-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺。

27) 本發明之又一態樣係關於式(II)之新穎哌啶衍生物：



式(II)

其中

哌啶環之兩個取代基R¹-CO-及-NH-CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態(即哌啶環之位置3及4中之兩個對掌性碳原子之相對組態係(3R*,4R*))；

Ar¹代表5員伸雜芳基(尤其含有1個至最多3個各自獨立地選自氧及氮之雜原子之5員伸雜芳基；特別地噁唑-二基、異噁唑-二基、噁二唑-二基或三唑-二基)，其中-NH-CO-基團及Ar²呈間位附接至Ar¹之環原子；其中該5員伸雜芳基未經取代或經R^{Ar1}單取代；其中R^{Ar1}代表(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其該5員伸雜芳基未經取代)；

Ar²代表經單-、二-或三取代之苯基，其中取代基獨立地係氟或氯(尤其Ar²代表經氟單-、二-或三取代之苯基)；

R⁵代表(C₁₋₆)烷基；

R²代表

- 氫；
- (C₁₋₆)烷基(尤其乙基、異丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基-丁基、3,3-二甲基丁基)；
- (C₂₋₆)烷基，其經(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基)或羥基(尤其2-羥基乙

基、2-甲氧基-乙基, 2-羥基-1-甲基-丙基)單取代；

- (C₂₋₃)氟烷基；

- (C₃₋₈)環烷基-(C₀₋₃)烷基；其中該(C₃₋₈)環烷基可視情況含有一個環氧原子；其中該(C₃₋₈)環烷基未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)、氟、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基-甲基)或(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基)；

(尤其環丁基、2-甲基環丁基、2,2-二甲基環丁基、3,3-二甲基環丁基、環戊基、環己基、螺[2.4]庚-4-基、螺[3.3]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-2-基、2-甲基環戊基、2-(羥基甲基)-環戊基、3,3-二甲基環戊基、2-乙基環戊基、3,3-二甲基環己基、2-氟-環己基、4-氟-環己基、4,4-二氟-環己基、2-羥基-環己基、2-甲氧基-環己基、3-甲氧基-環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、1-環丙基-乙基、(1-甲基-環丙基)-甲基、(1-甲基-環丁基)-甲基、2-環丙基-乙基)；或

- (C₃₋₈)環烯基-(C₁₋₃)烷基(尤其環戊烯-1-基-甲基)；且

R³代表氫或甲基(尤其氫)。

式(II)化合物係如下文反應方案A中所述適於製備式(I)化合物之重要中間體。另外，該等式(II)化合物亦可用作CXCR7受體拮抗劑，且因此可用於預防或治療對CXCL12受體及/或CXCL11受體之活化有反應之疾病、尤其癌症。

應理解，實施例2)至10)及15)至19)，尤其如實施例20)中所述之特徵(在經過必要修正下)亦適於式(II)化合物。

根據實施例1)至26)中任一實施例之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作藥劑，例如呈用於經腸(例如尤其經口)或非經腸投與(包括局部

施加或吸入)之醫藥組合物形式。

可依熟習此項技術者所熟悉之方式製造醫藥組合物(例如參見 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams及Wilkins出版]), 其係由所述式(I)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值之物質組合)連同適宜的無毒、惰性、治療相容性固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥佐劑製成蓋侖製劑(galenical)投藥形式。

本發明亦係關於預防或治療本文所提及疾病或病症之方法, 其包括向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至26)中任一實施例中所定義之式(I)化合物。

在本發明之較佳實施例中, 投藥量包括介於1 mg/天與1000 mg/天之間, 特定而言介於5 mg/天與500 mg/天之間, 更特定而言介於25 mg/天與400 mg/天之間, 尤其介於50 mg/天與200 mg/天之間。

每當使用詞語「介於...之間」闡述數值範圍時, 均應理解所指示範圍之端點明確地包括在該範圍中。舉例而言: 若將溫度範圍闡述為介於40℃與80℃之間, 則此意指端點40℃及80℃包括在該範圍中; 或若將變量定義為介於1與4之間之整數, 則此意指變量為整數1、2、3或4。

除非用在溫度上, 否則置於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減去X之10%延伸至X加上X之10%之範圍, 且較佳自X減去X之5%延伸至X加上X之5%之範圍。在溫度之特定情形中, 置於溫度「Y」之前的術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減去10℃延伸至Y加上10℃之範圍, 且較佳自Y減去5℃延伸至Y加上5℃之範圍。

為避免任何疑問，若說明化合物適用於預防或治療某些疾病時，則該等化合物同樣適用於製備用以預防或治療該等疾病之藥劑。

如實施例1)至26)中任一實施例中所定義之式(I)化合物可用於防止/預防或治療與CXCR7受體或其配體有關之病症，尤其係與CXCR7受體功能異常、或經由CXCR7之配體信號傳導功能異常或CXCR7配體(CXCL12及CXCL11)經由其其他受體(CXCR4及CXCR3)之信號傳導功能異常有關的病症。

與CXCR7受體或其配體有關之疾病或病症尤其選自由以下組成之群：

- 癌症(特別地腦瘤，包括惡性膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤；神經胚細胞瘤；胰臟癌，包括胰臟腺癌/胰臟導管腺癌；胃腸癌，包括結腸癌、肝細胞癌；卡波西氏肉瘤；白血病，包括成人T細胞白血病；淋巴瘤；肺癌；乳癌；橫紋肌肉瘤；前列腺癌；食管鱗癌；口腔鱗狀細胞癌；子宮內膜癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；轉移癌症；肺轉移；皮膚癌，包括黑色素瘤及轉移性黑色素瘤；膀胱癌；多發性骨髓瘤；骨肉瘤；頭頸癌；及腎癌，包括腎透明細胞癌、轉移性腎透明細胞癌)；

- 發炎性疾病(特別地慢性鼻鼻竇炎、氣喘、慢性阻塞性肺病症、動脈粥樣硬化、心肌炎及類肉瘤病；尤其慢性鼻鼻竇炎、氣喘及動脈粥樣硬化)；

- 自體免疫病症(特別地(發炎性)脫髓鞘病；多發性硬化(MS)；格林巴利症候群(Guillain Barré syndrome)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD，尤其包含克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)；全身性紅斑狼瘡(SLE)；狼瘡性腎炎；間質性膀胱炎；乳糜瀉；自體免疫性腦脊

髓炎；骨關節炎；及I型糖尿病；尤其具有發炎組分之自體免疫病症，例如(發炎性)脫髓鞘病、多發性硬化、格林巴利症候群、類風濕性關節炎、發炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎及自體免疫性腦脊髓炎)；

- 移植排斥(特別地腎同種異體移植排斥、心臟同種異體移植排斥及由造血幹細胞移植造成之移植物抗宿主病)；及

- 纖維化(特別地肝纖維化、肝硬化、肺纖維化，尤其特發性肺纖維化)。

特別地，與CXCR7受體或其配體有關之該等疾病或病症係癌症、自體免疫病症(尤其具有發炎組分之自體免疫病症)及纖維化。

另外，與CXCR7受體或其配體有關之其他疾病或病症係涉及CXCR7及/或CXCL12及/或CXCL11介導之轉移、趨化性、細胞黏附、透內皮遷移、細胞增殖及/或存活之疾病。

另外，與CXCR7受體或其配體有關之其他特定疾病或病症係增殖性糖尿病視網膜病變；西尼羅病毒腦炎；肺血管疾病、急性腎衰竭、缺血(包括大腦缺血)、急性冠狀動脈症候群、中樞神經系統受損、高血壓、肺高血壓、志賀氏毒素相關之溶血性尿毒癥症候群、子癇前症、血管損傷、HIV / AIDS、血管生成、及腦及神經元功能障礙(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之發炎組分)、應激相關障礙(例如焦慮症、抑鬱症及創傷後壓力病症)及涉及類鴉片受體之疾病。在子實施例中，與CXCR7受體或其配體有關之該又一特定疾病或病症尤其係肺高血壓。

術語「癌症」係指所有種類之癌症，例如癌瘤；腺癌；白血病；肉瘤；淋巴瘤；骨髓瘤；轉移癌症；腦瘤；神經胚細胞瘤；胰臟癌；胃腸癌；肺癌；乳癌；前列腺癌；子宮內膜癌；皮膚癌；膀胱癌；頭頸癌；神

經內分泌腫瘤；卵巢癌；子宮頸癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸廓癌；及病毒誘導之腫瘤。

特別地，該術語係指腦瘤，包括腦轉移、惡性膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、髓母細胞瘤、腦脊髓膜瘤；神經胚細胞瘤；胰臟癌，包括胰臟腺癌/胰臟導管腺癌；胃腸癌，包括結腸癌、結腸直腸腺瘤、結腸直腸腺癌、轉移性結腸直腸癌、家族性腺瘤息肉病(FAP)、胃癌、膽囊癌、膽道癌、肝細胞癌；卡波西氏肉瘤；白血病，包括急性骨髓性白血病、成人T細胞白血病；淋巴瘤，包括柏基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤及原發性眼內B細胞淋巴瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；乳癌，包括三陰性乳癌；橫紋肌肉瘤；前列腺癌，包括去勢抵抗性前列腺癌；食管鱗癌；(口腔)鱗狀細胞癌；子宮內膜癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；轉移癌症；肺轉移；皮膚癌，包括黑色素瘤及轉移性黑色素瘤；膀胱癌，包括膀胱癌、膀胱上皮細胞癌；多發性骨髓瘤；骨肉瘤；頭頸癌；及腎癌，包括腎細胞癌、腎透明細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；以及神經內分泌腫瘤；卵巢癌；子宮頸癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸廓癌；絨毛膜癌；尤因氏肉瘤；及病毒誘導之腫瘤。

術語「癌症」尤其係指惡性神經膠質瘤，具體而言多形性神經膠母細胞瘤、神經胚細胞瘤；胰臟癌，具體而言胰臟導管腺癌；卡波西氏肉瘤；成人T細胞白血病、淋巴瘤；肺癌；乳癌；橫紋肌肉瘤；前列腺癌；食管鱗癌；(口腔)鱗狀細胞癌；子宮內膜癌；乳頭狀甲狀腺癌；轉移癌症；肺轉移；黑色素瘤；膀胱癌；多發性骨髓瘤；骨肉瘤；胃腸癌，具體而言結腸癌、肝細胞癌；頭頸癌；及腎透明細胞癌。較佳地，術語「癌症」係指惡性神經膠質瘤，具體而言多形性神經膠母細胞瘤；胰臟癌，具

體而言胰臟導管腺癌；乳頭狀甲狀腺癌；肝細胞癌；肺癌；乳癌；轉移癌症；肺轉移；黑色素瘤；結腸癌；及頭頸癌。

如實施例1)至26)中任一實施例中所定義之式(I)化合物可具體而言用作於防止/預防或治療如前文所定義之癌症之治療劑，該癌症係轉移癌症/形成轉移之癌症。

如實施例1)至26)中任一實施例中所定義之式(I)化合物具體而言用作於防止/預防或治療癌症之治療劑。其可作為單一治療劑或與一或多種化學療法試劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用。在子實施例中，在式(I)化合物與一或多種化學療法試劑及/或放射療法及/或靶向療法組合用於防止/預防或治療癌症時，該癌症尤其係惡性神經膠質瘤，具體而言多形性神經膠母細胞瘤；胰臟癌，尤其胰臟導管腺癌；乳頭狀甲狀腺癌；肺轉移；黑色素瘤；肺癌；轉移癌症；肝細胞癌；乳癌；結腸直腸癌；或頭頸癌。該組合療法可同時、分開或在一段時間內實施。

因此，本發明亦係關於醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑材料及：

- 如實施例1)至26)中任一實施例中所定義之式(I)化合物；
- 及一或多種細胞毒性化學療法試劑。

因此，本發明進一步係關於套組，其包含

- 醫藥組合物，該組合物包含醫藥上可接受之載劑材料及如實施例1)至26)中任一實施例中所定義之式(I)化合物；
- 及如何使用該醫藥組合物與化學療法及/或放射療法及/或靶向療法組合以預防或治療癌症(尤其惡性神經膠質瘤，具體而言多形性神經膠母細胞瘤)的說明書。

術語「放射療法」(「radiotherapy」或「radiation therapy」)或「放射腫瘤學」係指電離輻射在預防(輔助療法)及/或治療癌症中之醫學用途；包括外部及內部放射療法。

術語「靶向療法」係指利用一或多種抗瘤劑(例如作用於特定類型之癌細胞或基質細胞之小分子或抗體)防止/預防(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷參與癌細胞之生長及傳播之某些酶、蛋白質或其他分子的作用。其他類型之靶向療法有助於免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或將毒性物質直接遞送至癌細胞並將其殺死。尤其適於與本發明化合物組合之靶向療法的實例係免疫療法、尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配體PD-L1之免疫療法(Feig C等人，PNAS 2013)。

在與式(I)化合物組合使用時，術語「靶向療法」尤其係指諸如以下等試劑：

a)表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑或阻斷抗體(例如吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、埃克替尼(Icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、紫魯木單抗(Zalutumumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)及西妥昔單抗(Cetuximab))；

b)B-RAF抑制劑(例如威羅菲尼(Vemurafenib)、索拉菲尼(Sorafenib)、達拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818)；

c)芳香酶抑制劑(例如依西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、伏氯唑(Vorozole)、福美坦(Formestane)、法曲唑(Fadrozole))；

d)免疫檢查點抑制劑(例如,抗PD1抗體,例如派姆單抗(Pembrolizumab)(蘭布魯珠單抗(Lambrolizumab),MK-3475)、尼沃魯單抗(Nivolumab)、匹利珠單抗(Pidilizumab)、AMP-514/MED10680;小分子抗PD1劑,例如WO2015/033299、WO2015/044900及WO2015/034820中所揭示之化合物;抗PD1L抗體,例如BMS-936559、阿替珠單抗(atezolizumab)(MPDL3280A)、MEDI4736、阿維魯單抗(avelumab)(MSB0010718C);抗PDL2,例如AMP224、抗CTLA-4抗體,例如伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremilumab));

e)疫苗接種方法(例如樹突細胞疫苗接種、肽或蛋白質疫苗接種(例如具有gp100肽或MAGE-A3肽));

f)再引入經遺傳修飾以分泌免疫調節因子之患者源或同種異體(非自身)癌細胞,例如顆粒球單核球群落刺激因子(GM-CSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或Fms有關之酪胺酸激酶3(Flt-3)配體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)、或類鐸受體增強之GM-CSF腫瘤基疫苗(TEGVAX);

g)基於T細胞之過繼免疫療法,包括嵌合抗原受體(CAR)改造之T細胞(例如CTL019);

h)基於細胞介素或免疫細胞介素之療法(例如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素2、介白素15);

i)類鐸受體(TLR)激動劑(例如雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、吡喃葡萄糖基脂質A、CpG寡去氧核苷酸);

j)沙利竇邁(Thalidomide)類似物(例如雷利竇邁(Lenalidomide)、泊馬竇邁(Pomalidomide));

k)吡啶胺-2,3-二氧酶(IDO)及/或色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO)抑制劑

(例如 NLG919/ 吲哚西莫 (Indoximod)、1MT (1- 甲基色胺酸)、INCB024360)；

l) T細胞共刺激受體之活化劑(例如抗淋巴球活化基因3 (LAG-3)抗體(例如BMS-986016)；抗T細胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (TIM-3)抗體、抗CD137/4-1BB抗體(例如BMS-663513/ 烏瑞魯單抗(urelumab))、抗殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) (例如利利單抗(Lirilumab)) (IPH2102/BMS-986015)；抗OX40/CD134 (腫瘤壞死因子受體超家族，成員4)、抗OX40-配體/CD252；抗糖皮質激素誘導之TNFR家族有關基因(GITR) (例如TRX518)、抗CD40 (TNF受體超家族成員5)抗體(例如CP-870,893)；抗CD40-配體抗體(例如BG9588)；抗CD28抗體)；

m) 結合腫瘤特異性抗原之分子以及T-細胞表面標記物，例如雙特異性抗體或抗體片段、抗體模擬蛋白(例如經設計錨蛋白重複蛋白(DARPINS))、雙特異性T細胞接合器(BITE，例如AMG103、AMG330)；

n)靶向群落-刺激因子-1受體(CSF-1R)之抗體或小分子量抑制劑(例如RG7155或PLX3397)。

在與式(I)化合物組合使用時，免疫檢查點抑制劑(例如d)下所列舉之彼等及尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配體PD-L1之彼等)較佳。

術語「化學療法」係指利用一或多種細胞毒性抗瘤劑(「細胞毒性化學療法試劑」)治療癌症。化學療法通常與其他癌症治療(例如放射療法或手術)結合使用。該術語尤其係指藉由殺死快速分裂(即大部分癌細胞之主要性質之一)之細胞起作用之習用化學治療劑。化學療法可一次使用一種

藥物(單一藥劑化學療法)或一次使用若干藥物(組合化學療法或多化學療法)。使用僅在曝光後轉化成細胞毒性活性之藥物的化學療法稱作光化學療法或光動力療法。

如本文所用術語「細胞毒性化學療法試劑」或「化學療法試劑」係指誘導細胞凋亡或壞死性細胞死亡之活性抗瘤劑。在與式(I)化合物組合使用時，該術語尤其係指習用細胞毒性化學療法試劑，例如：

a)烷基化劑(例如甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、鏈脲黴素(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)或六甲蜜胺(altretamine)；具體而言替莫唑胺)；

b)鉑藥物(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin))；

c)抗代謝物藥物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、卡培他濱(capecitabine)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)或培美曲塞(pemetrexed))；

d)抗腫瘤抗生素(例如道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、放線菌素-D(actinomycin-D)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)或米托蒽醌(mitoxantrone))；

e)有絲分裂抑制劑(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽

(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)或雌氦芥(estramustine))；或

f) 拓撲異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、二氟替康(diflomotecan)或依洛替康(elomotecan))。

在與式(I)化合物組合使用時，細胞毒性化學療法試劑較佳係上文提及之烷基化劑(特別地甲基二氯乙基胺、氦芥苯丁酸、環磷醯胺、異環磷醯胺、鏈脲黴素、卡莫司汀、洛莫司汀、美法侖、白消安、達卡巴嗪、3-甲基-(三嗪-1-基)咪唑-4-甲醯胺(MTIC)及其前藥，例如尤其替莫唑胺、噻替派、六甲蜜胺；或該等化合物之醫藥上可接受之鹽；具體而言替莫唑胺)；及有絲分裂抑制劑(特別地太平洋紫杉醇、多西他賽、伊沙匹隆、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、長春地辛、雌氦芥；或該等化合物之醫藥上可接受之鹽；具體而言太平洋紫杉醇)。欲與式(I)化合物組合使用之最佳細胞毒性化學療法試劑係通常用於治療多形性神經膠母細胞瘤之彼等，具體而言替莫唑胺。同樣較佳者係放射療法。

化學療法可以治癒性意圖給予或其可旨在延長壽命或緩解症狀。

a) 組合模態化學療法係一起使用藥物與其他癌症治療(例如放射療法或手術)。

b) 誘導化學療法係利用化學治療性藥物一線治療癌症。此類型之化學療法用於治癒性意圖。

c) 鞏固性化學療法係在緩解後給予以延長整體無疾病時間及整體存活。所投與藥物與達成緩解之藥物相同。

d)增強性化學療法與鞏固性化學療法相同，但使用與誘導化學療法不同之藥物。

e)組合化學療法涉及同時用多種不同藥物治療患者。藥物之機制及副作用不同。最大優點係最小化對任一種藥劑發生抗性之機會。藥物亦通常可以較低劑量使用，從而降低毒性。

f)前導性化學療法係在局部治療(例如手術)之前給予，且經設計以使原發性腫瘤收縮。其亦給予具有微轉移疾病之高風險之癌症。

g)輔助化學療法係在局部治療(放射療法或手術)後給予。在幾乎沒有存在癌症之證據、但存在復發之風險時，其可使用。其亦可用於殺死已傳播至身體之其他部分之任何癌細胞。該等微小轉移可經輔助化學療法治療且可降低由該等播散細胞引起之復發率。

h)維持化學療法係重複低劑量治療以延長緩解。

i)補救化學療法或姑息性化學療法係給予而無治癒性意圖，而是僅減小腫瘤負荷並增加預期壽命。對於該等方案而言，通常預期較佳毒性特性。

在與式(I)化合物組合時，化學療法之預防性或治癒性形式(或已作必要之修正：放射療法)(例如上文a)、b) c)、d)、e)及尤其g)及/或h)下所列舉之彼等)較佳。

在提及投藥型態時，「同時」在本申請案中意指相關之投藥型態包括在大約相同時間投與兩種或更多種活性成分及/或治療；其中應理解，同時投與將導致個體同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。在同時投與時，該兩種或更多種活性成分可呈固定劑量組合、或呈等效非固定劑量組合(例如藉由在大約相同時間藉由相同投藥途徑使用兩種或更多種

不同醫藥組合物)、或藉由使用兩種或更多種不同投藥途徑之非固定劑量組合來投與;其中該投藥導致個體基本上同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。

在提及投藥型態時,「固定劑量組合」在本申請案中意指所關注投藥型態包括投與包含兩種或更多種活性成分之一種單一醫藥組合物。

在提及投藥型態時,「分開」在本申請案中意指所關注投藥型態包括在不同時間點投與兩種或更多種活性成分及/或治療;其中應理解,分開投藥時,將產生治療期(例如至少1小時,特別地至少6小時,尤其至少12小時),其中個體同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療;其中該「分開投與」在某些情形下亦可涵蓋個體僅於兩種或更多種活性成分及/或治療中之一者中暴露特定時間段(例如至少12小時、尤其至少一天)的治療期。因此,分開投與尤其係指如下情況:其中一種活性成分及/或治療係例如每天投藥一次,且另一者係例如每天投藥兩次、每天三次、每隔一天一次,其中由於該投藥型態,在基本上整個治療時段期間,個體在相同時間暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。分開投與亦係指如下情況:其中活性成分及/或治療中之至少一者係以比每日投藥(例如每日一次或兩次)實質上更長之週期投藥(例如其中一種活性成分及/或治療係例如每天投藥一次或兩次,且另一者係每週投藥一次)。舉例而言,在與(例如每週或每兩週)放射療法組合使用時,本發明CXCR7調節劑可能「分開」使用。

在本申請案中,「在一段時間內」投藥意指在不同時間依序投與兩種或更多種活性成分及/或治療。該術語具體而言係指所根據之投藥法為其中一種活性成分及/或治療之完整投藥係在另一種/其他投藥開始之前完

成。以此方式，可先投與其中一種活性成分及/或治療數個月後，再投與其他活性成分及/或治療。

「在一段時間內」投與亦涵蓋如下情況：其中式(I)或(II)之CXCR7調節劑將用於在初始化學治療性或放射治療性治療或靶向療法(例如誘導化學療法)終止後開始之治療中，其中該治療視情況將與又一/進行性化學治療性或放射治療性治療或靶向療法治療組合(例如與鞏固性化學療法、增強性化學療法、輔助化學療法、或維持化學療法；或其放射治療等效形式組合)；其中該又一/進行性化學治療性或放射治療性治療或靶向療法將與使用CXCR7調節劑之治療同時或分開。

自體免疫病症可定義為包含(發炎性)脫髓鞘病；多發性硬化(MS)；格林巴利症候群；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD，尤其包含克隆氏病及潰瘍性結腸炎)；全身性紅斑狼瘡(SLE)；狼瘡性腎炎；間質性膀胱炎；乳糜瀉；自體免疫性腦脊髓炎；骨關節炎；及I型糖尿病。另外，自體免疫性疾病進一步包含諸如以下等病症：牛皮癬；牛皮癬性關節炎；抗磷脂症候群；甲狀腺炎，例如橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)；淋巴球性甲狀腺炎；重症肌無力；眼色素層炎；上鞏膜炎；鞏膜炎；川崎氏病(Kawasaki's disease)；葡萄膜視網膜炎；後部眼色素層炎；與貝賽特氏病(Behcet's disease)相關之眼色素層炎；眼色素膜腦膜炎症候群；過敏性腦脊髓炎；異位性疾病，例如鼻炎、結膜炎、皮炎；及感染後自體免疫性疾病，包括風濕熱及感染後腎小球性腎炎。在子實施例中，自體免疫病症尤其係指具有發炎組分之自體免疫病症，其中特定實例係(發炎性)脫髓鞘病、多發性硬化(MS)、格林巴利症候群、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD，尤其包含克隆氏病及潰瘍性結腸炎)、全身性

紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡性腎炎及自體免疫性腦脊髓炎。

發炎性疾病可定義為尤其包含慢性鼻炎以及氣喘、慢性阻塞性肺病症(COPD)、動脈粥樣硬化、心肌炎、乾眼病、類肉瘤病、發炎性肌病及急性肺損傷。

移植排斥可定義為包含移植器官(例如腎、肝、心臟、肺、胰臟、角膜及皮膚)之排斥；由造血幹細胞移植引起之移植物對抗宿主疾病；慢性同種異體移植排斥及慢性同種異體移植血管病變。

纖維化可定義為尤其包含肝纖維化、肝硬化、肺纖維化、特發性肺纖維化、腎臟纖維化、心肌內膜纖維化及關節纖維化。

根據實施例1)至31)之式(I)化合物亦可用於預防或治療腫瘤之方法中，該方法包含投與有效量之式(I)化合物，其中該有效量導致腫瘤性質變化，且其中該修飾係藉由調節CXCL11/CXCL12受體路徑來達成；其中該預防或治療可視情況與習用化學治療性或放射治療性治療組合(在該情形下，腫瘤特別地係惡性神經膠質瘤，具體而言多形性神經膠母細胞瘤)。該組合治療可同時、分開及/或在一段時間內實現。

式(I)化合物亦可用於調節免疫反應之方法中，該方法包含投與有效量之式(I)化合物，其中該有效量調節發炎性疾病且其中該反應係由CXCL11/CXCL12受體途徑來介導。

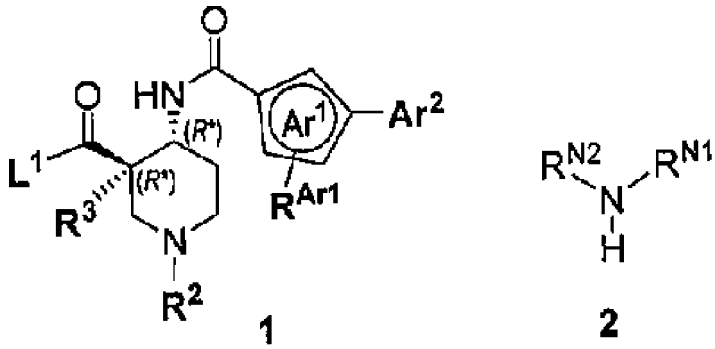
式(I)化合物之製備：

式(I)化合物可藉由下文所給出之方法、藉由下文實驗部分中所給出之方法或藉由類似方法來製備。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規優化程序來確定。在下文方案中，一般性基團 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{Ar1} 、 R^{N1} 、 R^{N2} 係如

針對式(I)化合物所定義。在一些情況下，一般性基團 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{Ar1} 、 R^{N1} 、 R^{N2} 可與方案中所圖解說明之裝配不相容，或將需要使用保護基團(PG)。保護基團之使用為業內所熟知(例如，參見「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此論述之目的，將假設該等保護基團視需要處於適當位置。在一些情形下，可(例如)藉由操作取代基以得到新最終產物來進一步改質最終產物。該等操作可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯化及水解反應。所得化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽、尤其醫藥上可接受之鹽。

本發明之式(I)化合物可根據下文概述之反應之一般順序來製備。

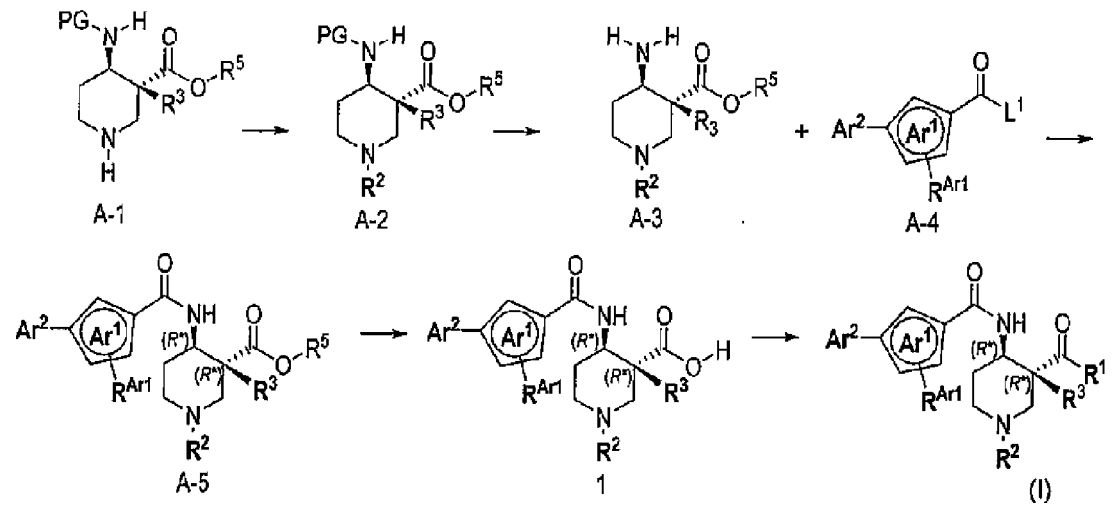
式(I)化合物係藉由使結構**1**之酸($L^1 = OH$)或鹽(例如其鈉或鋰鹽)與結構**2**之胺在醯胺偶合試劑(例如TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、 T_3P 或PyBOP)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下於溶劑(例如DCM、MeCN或DMF)中反應來製備。



結構**1**之化合物可藉由下文所述合成路徑中之一者來製備。

結構**1**之化合物可藉由反應方案A中所闡釋之程序製備。藉由在還原試劑(例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、 $NaBH(OAc)_3$)存在下在溶劑(例如DCM、MeOH、THF)中；或在鈦鹽(例如 $TiCl_4$ 或四異丙基-正鈦酸鹽)存在下用醛或酮處理使市售(3R*,4R*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-甲酸烷基酯

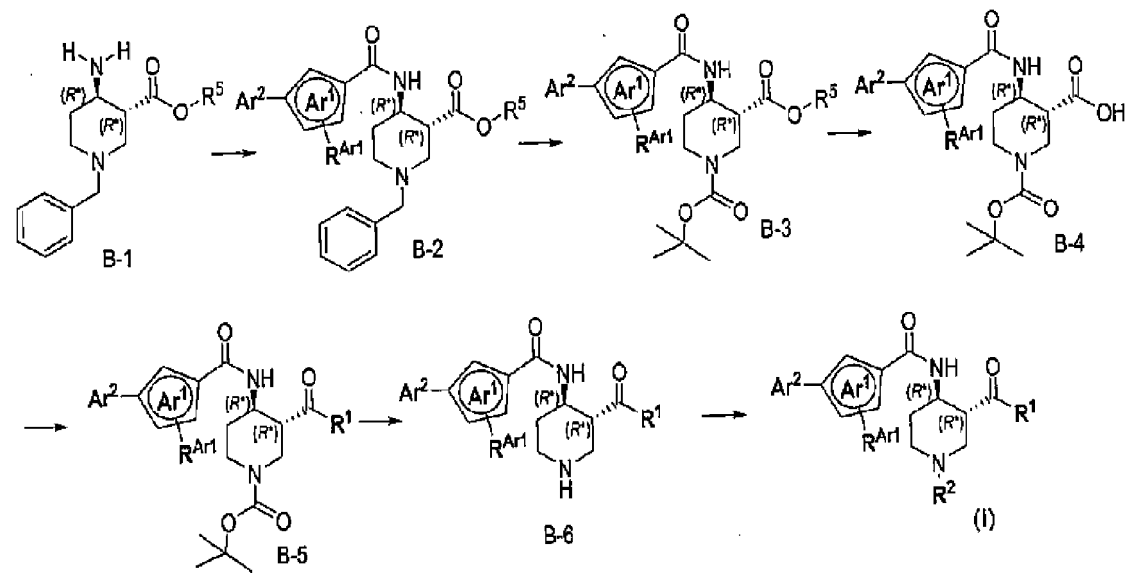
A-1 (R^5 = 烷基)經N-烷基化，從而產生三級胺**A-2**。藉由用酸、優先地二噁烷中之4M HCl或DCM中之TFA處理使中間體**A-2**經Boc去保護，從而產生相應胺**A-3**。可在醯胺偶合劑(例如TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P或PyBOP)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(例如DCM、MeCN或DMF)中與酸**A-4**反應使胺**A-3**經醯化。藉由於介於RT與60°C之間之溫度下在溶劑(例如甲醇、乙醇或水/THF)中用鹼(例如NaOH或LiOH)處理使酯**A-5**水解，從而產生結構**1**之相應酸。



反應方案A

式(I)化合物或者可如反應方案B中所闡釋來製備。在醯胺偶合劑(例如TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P或PyBOP)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(例如DCM、MeCN或DMF)中用結構**A-4**之酸(L^1 = OH)醯胺化市售(3R*,4R*)-4-胺基-1-苄基哌啶-3-甲酸烷基酯**B-1**；或在溶劑(例如DCM)中用相應醯氯(L^1 = Cl)及鹼(例如DIPEA或TEA)對其進行醯胺化，從而產生相應醯胺**B-2**。藉由在碳載Pd存在下在溶劑(例如AcOEt)中、較佳在氫之大氣壓下、在二碳酸二第三丁基酯存在下催化氫化去除N-苄基保護基團，以獲得Boc-N保護之衍生物**B-3**。藉由於介於RT與60°C之間之溫度下在溶劑(例如甲醇、乙醇或水/THF)中用鹼(例如

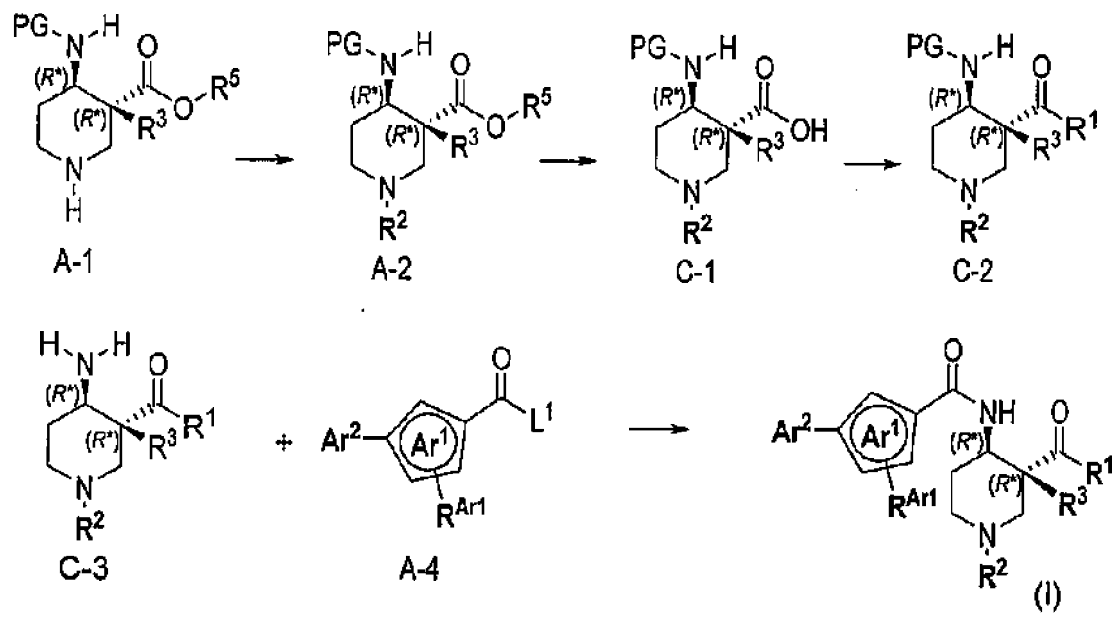
NaOH或LiOH)處理水解**B-3**之酯基團，從而產生相應酸**B-4**。藉由在醯胺偶合劑(例如TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P或PyBOP)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(例如DCM、MeCN或DMF)中用結構**2**之胺醯胺化**B-4**獲得**B-5**型之3-哌啶甲醯胺。如上文所述使胺基甲酸酯**B-5**經Boc去保護，從而產生哌啶**B-6**。藉由在還原試劑(例如NaBH₄、NaBH₃CN、NaBH(OAc)₃)存在下在溶劑(例如DCM、MeOH、THF、DMF)中；及在R^{3a} = 烷基之情形下，在鈦鹽(例如TiCl₄或四異丙基-正鈦酸鹽)存在下，用醛或酮處理使**B-6**經N-烷基化，從而產生式(I)化合物。或者，式(I)化合物可藉由在鹼(例如DIPEA、TEA或K₂CO₃)存在下在溶劑(例如DMF、MeCN或EtOH)中用烷基鹵或磺酸烷基酯烷基化中間體**B-6**來製備。在R²代表經羥基單取代之(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₈)環烷基之情形下，式(I)化合物可藉由於RT下在極性非質子溶劑(例如MeCN)中在三氟甲烷磺酸鈣存在下或於介於RT與回流溫度之間之溫度下在水中使結構**B-6**之胺與單取代或二取代之環氧化物縮合來獲得。



反應方案B

式(I)化合物或者可如反應方案C中所闡釋來製備。藉由如針對**B-6**所

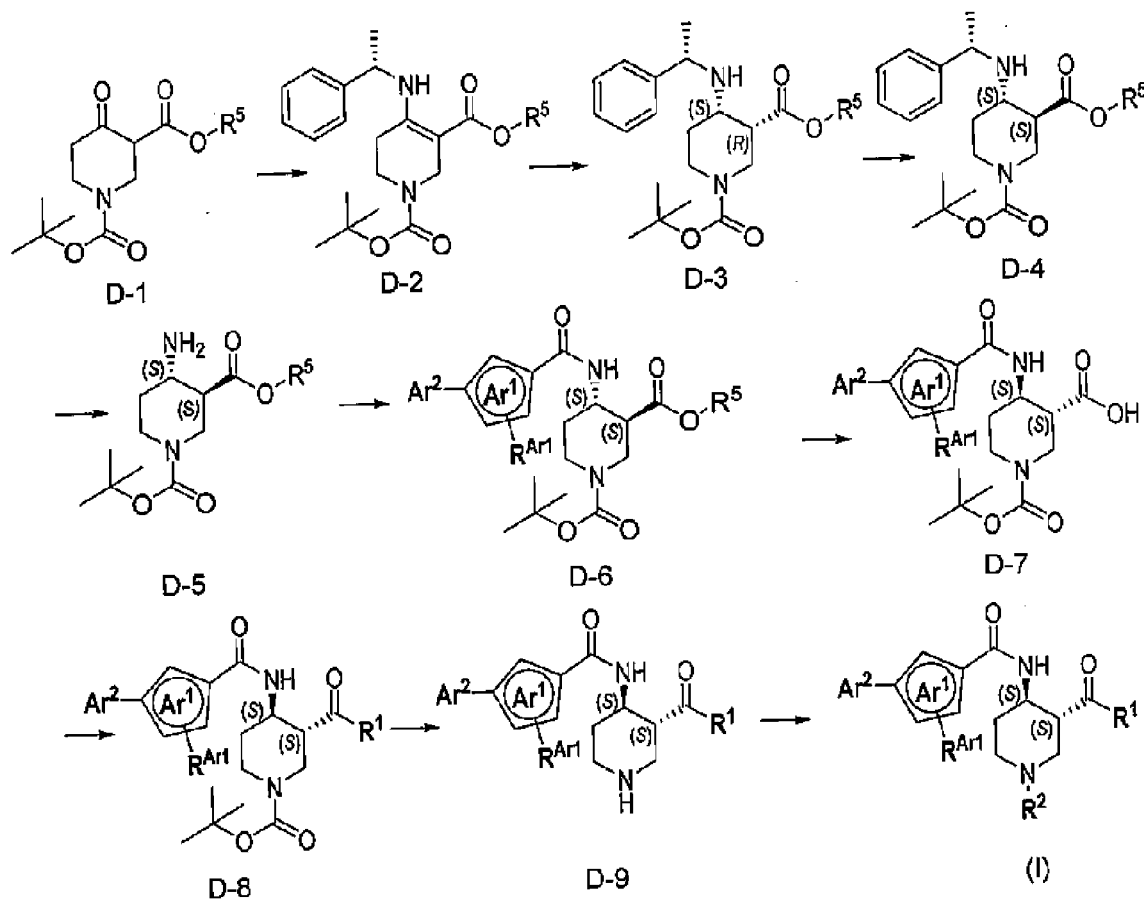
述用醛或酮處理使市售(3R*,4R*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-甲酸烷基酯**A-1** (R⁵ = 烷基)經N-烷基化，從而產生三級胺**A-2**。可藉由於介於RT與60℃之間之溫度下在溶劑(例如甲醇、乙醇或水/THF之混合物)中用鹼(例如NaOH或LiOH)處理將N-取代之(3R*,4R*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-甲酸烷基酯**A-2**水解成酸**C-1**。哌啶基甲醯胺**C-2**係藉由在醯胺偶合劑(例如TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P或PyBOP)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(例如DCM、MeCN或DMF)中使結構2之胺縮合來製備。如上文所述使中間體**C-2**經Boc去保護，從而產生相應胺**C-3**。4-胺基-3-甲醯胺**C-3**之醯化可藉由對在介於RT與回流溫度之間之溫度下三烷基鋁化合物(例如三甲基鋁)與**C-3**在溶劑(例如甲苯、DCM或DCE)中之反應所產生之原位製備之4-二甲基鋁醯胺進行處理來達成，之後與酯或羧酸**A-4** (L1 = O-烷基或OH)縮合，從而產生式(I)化合物。



反應方案C

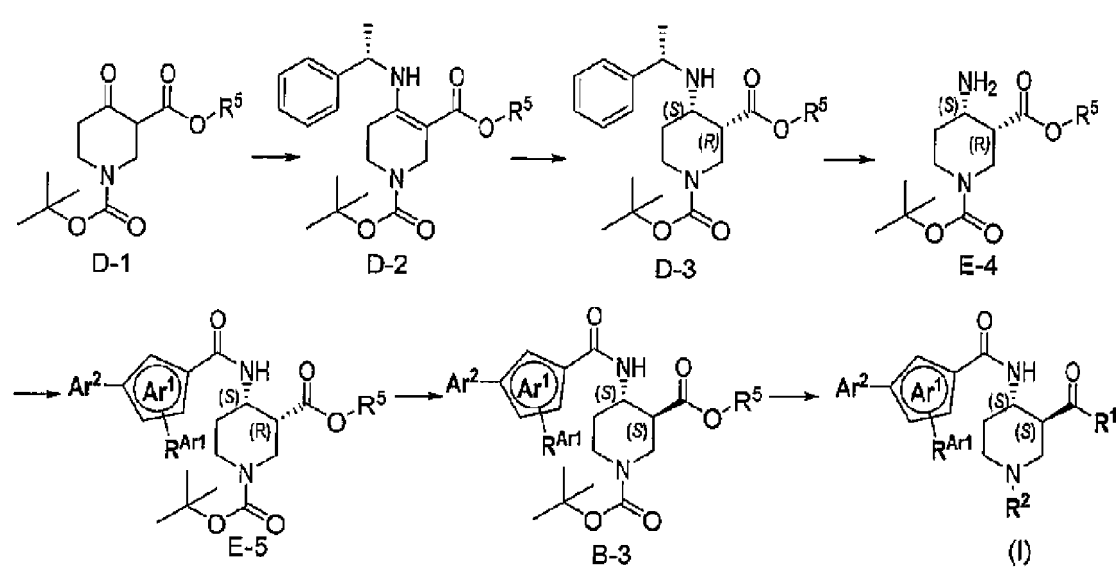
對於[S,S] 3,4-二取代之哌啶之合成而言，可遵循由S. Gellman等人 Eur. J. Org. Chem. 2003, 721所述之程序使用方案D中所示之順序。N-

Boc保護之4-酮哌啶**D-1**之烯胺**D-2**可在催化量之酸(例如對甲苯磺酸)存在下利用Dean-Stark阱在甲苯中與(S)-(-)- α -甲基苄胺一起加熱來製備。於介於-78°C與RT之間之溫度下在甲苯、THF或二噁烷中利用還原劑(例如三異丁氧基硼氫化鈉、三氟乙醯氧基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)還原烯胺**D-2**，從而主要產生順式-胺基酯**D-3**。可於介於0°C與回流溫度之間之溫度下在乙酸乙酯、乙酸甲酯或第三丁基乙酸酯存在下在溶劑(例如EtOH、MeOH、t-BuOH)中用鹼(乙醇鈉、甲醇鈉或第三丁醇鉀)處理表異構化成反式-胺基酯**D-4**。藉由在溶劑(例如AcOEt, EtOH或MeOH)中、較佳在氬大氣壓下在碳載Pd或氫氧化Pd存在下催化氫化使苄基氫解，從而產生反式-胺基酯**D-5**。在醯胺偶合劑(例如TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T₃P或PyBOP)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(例如DCM, MeCN或DMF)中用結構**A-4**之酸(L¹ = OH)醯胺化；或在溶劑(例如DCM)中用相應醯氯(L¹ = Cl)及鹼(例如DIPEA或TEA)對其進行醯胺化，從而產生相應醯胺**D-6**。可遵循如方案B中所述之順序酯水解、醯胺形成、Boc基團裂解及N-烷基化將[S,S]反式-醯胺基酯**D-6** (其對應於方案B中之中間體**B-3**)轉變成最終式(I)化合物。可藉由以(R)-(+)- α -甲基苄胺作為對掌性助劑開始使用相同順序來合成[R,R] 3,4-二取代之哌啶。

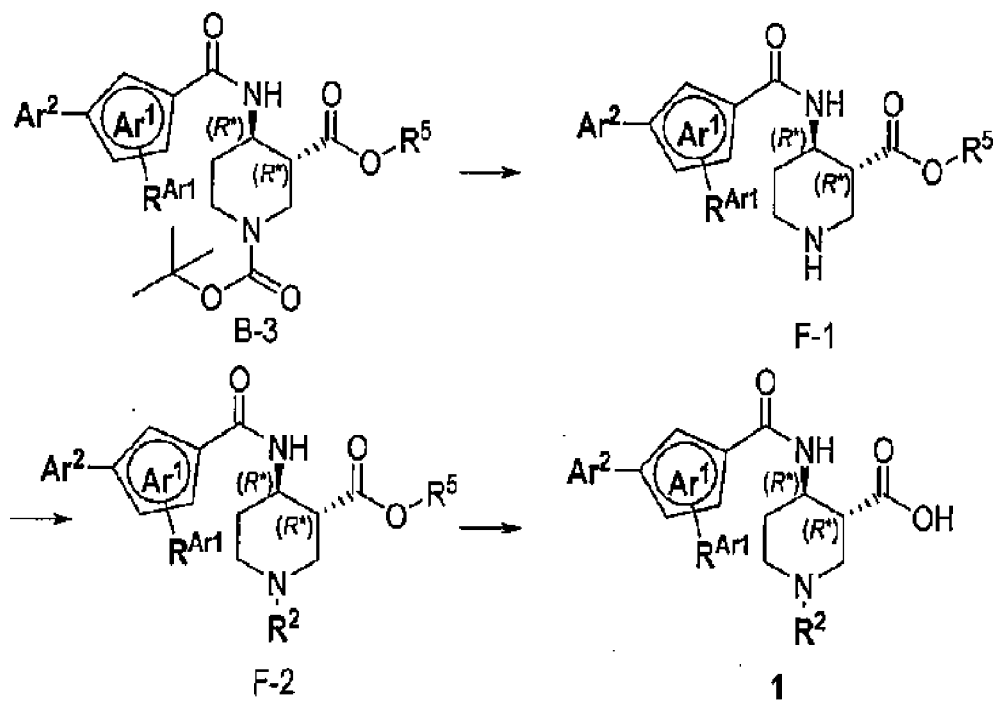


反應方案D

或者，[S,S] 3,4-二取代之哌啶可如反應方案E中所闡釋藉由改變方案D中所示之反應順序來製備。主要順式-胺基酯**D-3**可如上文所述製備。如上文所述苄基之氫解產生主要順式-胺基酯**E-4**。使用上文所述條件醯胺化結構**A-4**之酸(L¹ = OH)或相應醯氯(L¹ = Cl)產生相應主要順式醯胺基酯**E-5**。可使用上述條件表異構化成反式-醯胺基酯**B-3**。可如方案B中所述將反式-醯胺基酯**B-3**轉變成最終式(I)化合物。可藉由以(R)-(+)-α-甲基苄胺作為對掌性助劑開始使用相同順序來合成[R,R] 3,4-二取代之哌啶。



反應方案E

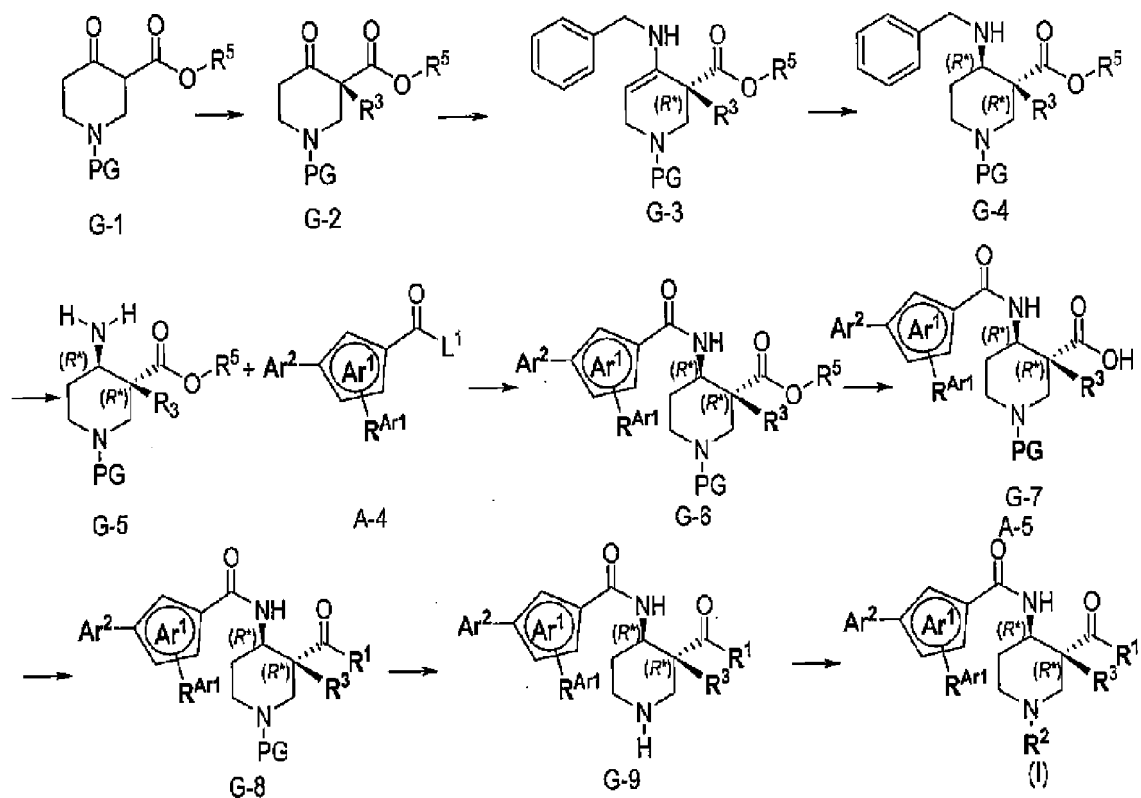


反應方案F

或者，結構1之化合物可自反式醯胺基酯**B-3**製備。如上文所述使中間體**B-3**經Boc去保護，從而產生相應胺**F-1**，如上文針對**A-2**所述對其進行N-烷基化，從而產生N-烷基哌啶**F-2**。可藉由如上文針對**C-1**所述用鹼處理將N-取代之(3R*,4R*)-4-醯胺基-哌啶-3-甲酸烷基酯**F-2**水解成酸**1**。

或者，式(I)化合物可如反應方案G中所闡釋製備。藉由於介於0℃與

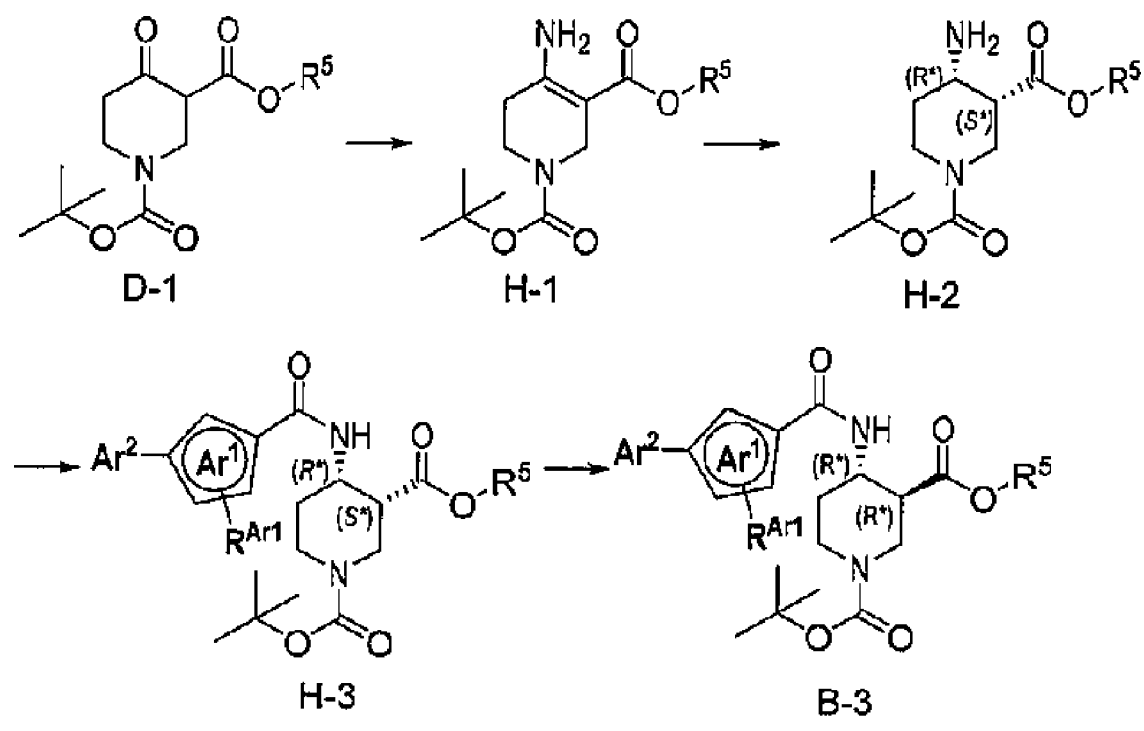
回流溫度之間之溫度下在鹼(例如碳酸鉀)存在下在溶劑(例如丙酮)中處理烷基鹵使市售4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-甲酸烷基酯**G-1**在位置3經C-烷基化，從而產生酮酯**G-2**。可如上文所述製備烯胺**G-3**。如上文所述還原烯胺**G-3**，從而產生反式-胺基酯**G-4**。如上文所述氫解苄基，從而產生反式-胺基酯**G-5**。如上文所述用結構**A-4**之酸($L^1 = OH$)或相應鹽氯($L^1 = Cl$)鹽胺化，從而產生相應鹽胺**G-6**，可藉由遵循方案B中所述之順序將其轉變成最終式(I)化合物。將酯**G-6**皂化成酸**G-7**，將其與胺**2**縮合。可使所得雙鹽胺**G-8**去保護，從而產生哌啶**G-9**，其最終經N-烷基化，從而產生式(I)化合物。



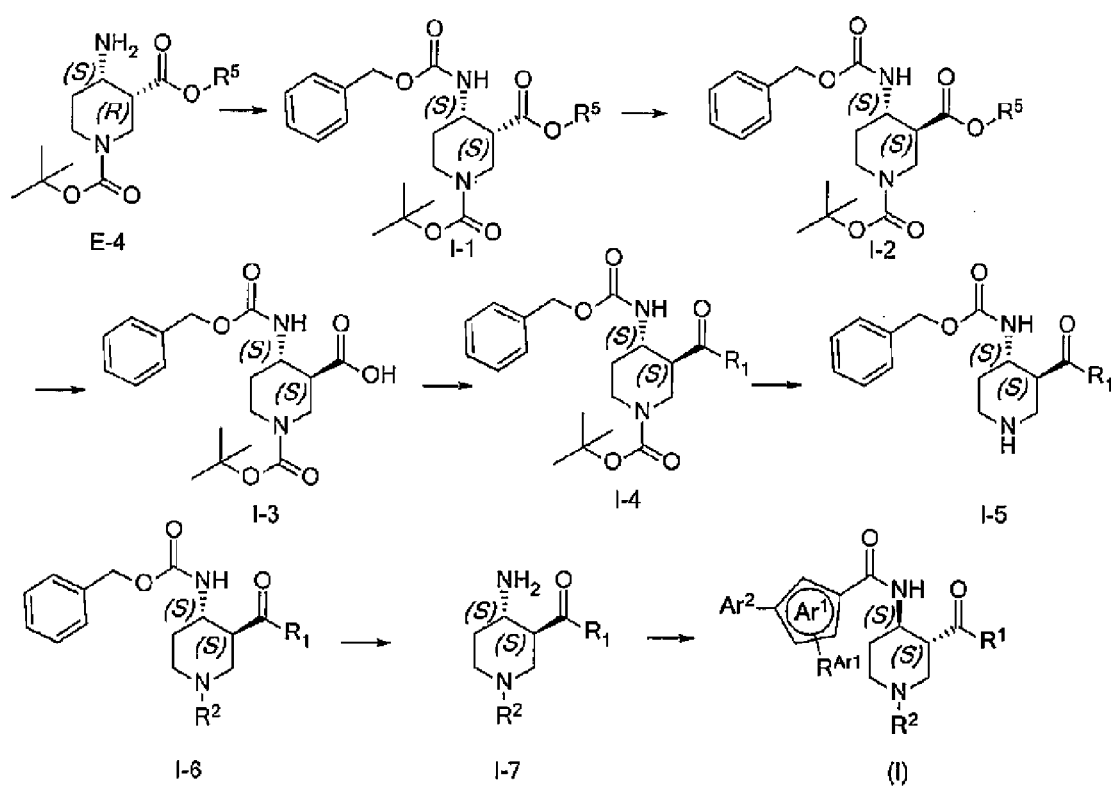
反應方案G

或者，反式-鹽胺基酯中間體**B-3**可藉由於介於RT與回流溫度之間之溫度下將酮酯**D-1**在MeOH中與氨或乙酸銨一起加熱來製備。如上文所述還原烯胺**H-1**，從而產生作為順式/反式混合物之胺基酯**H-2**。如上文所述

用結構**A-4**之酸($L^1 = OH$)或相應醯氯($L^1 = Cl$)醯胺化**H-2**，從而產生作為順式/反式混合物之相應醯胺**H-3**。可如上文所述用鹼處理**H-3**表異構化成反式-醯胺基酯**B-3**。可藉由遵循如方案B中所述之順序將反式-醯胺基酯**B-3**轉變成最終式(I)化合物。



反應方案H



反應方案I

或者，[S,S] 3,4-二取代之哌啶可如反應方案I中所闡釋製備。可藉由在THF或DCM中用N-(苄基氧基羰基氧基)琥珀醯亞胺處理將順式-胺基酯E-4轉變成相應順式4-苄基胺基甲酸酯衍生物I-1。可使用上文所述條件表異構化成反式-醯胺基酯I-2。可遵循如方案B中所述之順序酯水解、醯胺形成、Boc基團裂解及N-烷基化將I-2轉變成中間體I-6。藉由在碳載Pd或氫氧化Pd存在下在溶劑(例如AcOEt, EtOH或MeOH)中、較佳在氫大氣壓下催化氫化去除苄基胺基甲酸酯保護基團，從而得到4-反式-胺基-3-甲醯胺I-7。使用上文所述條件用結構A-4之酸(L¹ = OH)或相應醯氯(L¹ = Cl)醯胺化I-7，從而產生如方案B中所述之最終式(I)化合物。可藉由以(R)-(+)-α-甲基苄胺作為對掌性助劑開始使用相同順序來合成[R,R] 3,4-二取代之哌啶。

在式(I)化合物係以鏡像異構物之混合物形式獲得時，該等鏡像異構

物可利用熟習此項技術者已知之方法分離：例如藉由形成並分離非鏡像異構物鹽或藉由在對掌性固定相(例如Regis Whelk-O1(R,R) (10 μ m)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m)管柱或Daicel ChiralPak IA (10 μ m)、IA、IB、IC、IE或IF (5 μ m)或AD-H (5 μ m)管柱)上實施HPLC。對掌性HPLC之典型條件係溶析劑A (EtOH，在諸如三乙胺或二乙胺等胺存在或不存在下)及溶析劑B (己烷)之等度混合物、以0.8 mL/min至150 mL/min之流速。

提供以實例以闡釋本發明。該等實例僅係闡釋性的且不應理解為以任一方式限制本發明。

實驗部分

I.化學

所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ 進行陳述。市售起始材料未經進一步純化即以接收狀態使用。除非另外指定，否則所有反應皆係在氮或氬氣氛下在烘箱乾燥之玻璃器具中實施。藉由矽膠上急速管柱層析或藉由製備型HPLC來純化化合物。本發明中所述之化合物係以LC-MS數據(滯留時間 t_R 係以min形式給出；自質譜所獲得之分子量係以g/mol形式給出)使用下文所列示條件進行表徵。在本發明化合物呈現為構象異構物混合物(尤其在其LC-MS譜中可見時)之情形下，給出最豐富構象異構物之滯留時間。

NMR譜

配備有400 MHz (^1H) Ultrashield™磁鐵及BBO 5mm探頭或PAXTI 1mm探頭之Bruker Avance II光譜儀、或配備有DCH冷凍探頭之Bruker Avance III HD Ascend 500 MHz (^1H)磁鐵。化學位移(δ)係以相對於自NMR溶劑之不完全氘化產生之質子共振之百萬分率(ppm)報告，例如對於

二甲亞砜， $\delta(\text{H})$ 2.49 ppm，對於氯仿， $\delta(\text{H})$ 7.24 ppm。縮寫s、d、t、q及m分別係指單峰、雙峰、三重峰、四重峰、多重峰，且br係指寬。耦合常數J係以Hz報告。在NMR譜係使用1mm Microprobe®管及PAXTI 1mm探頭量測時，將化合物溶解於非氘化DMSO中。隨後針對DMSO及H₂O峰之抑制利用雙重輻照來量測譜。在該情形下，僅給出化合物之代表性NMR峰之選擇。

品質控制(QC)分析型LC-MS：

設備及條件：

幫浦：Waters Acquity二元幫浦，溶劑管理器；MS：Waters SQ檢測器；DAD：Acquity UPLC PDA檢測器；ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：來自Waters之Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm 2.1×50 mm或Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 μm 2.1×50 mm，於60℃下在Acquity UPLC管柱管理器中恒溫。溶析液：A1：H₂O + 0.05% FA；B1：AcCN + 0.045% FA。方法：梯度：2% B 98% B，經2.0 min。流速：1.0 mL/min。檢測：UV 214nm及ELSD、及MS，tR係以min給出。

分析型LC-MS

設備：

二元梯度幫浦Agilent G4220A或與質譜檢測等效(單一四極質量分析儀，Thermo Finnigan MSQPlus或等效物)

條件：

方法A (酸性條件)：管柱：Zorbax SB-aq (3.5 μm , 4.6 × 50 mm)；條件：MeCN [溶析液A]；水 + 0.04% TFA [溶析液B]；梯度：經1.5 min 95% B → 5% B (流速：4.5 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS。

方法B (酸性條件)：管柱：Waters XBridge C18 (2.5 μm , 4.6 $\times$ 30 mm)；條件：MeCN [溶析液A]；水 + 0.04% TFA [溶析液B]；梯度：經 1.5 min 95% B $\rightarrow$ 5% B (流速：4.5 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS。

方法C (酸性條件)：管柱：Waters BEH C18 (2.5 μm , 3.0 $\times$ 50 mm)；條件：MeCN [溶析液A]；水 + 0.04% TFA [溶析液B]；梯度：經 1.5 min 95% B $\rightarrow$ 5% B (流速：4.5 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS。

方法D (鹼性條件)：管柱：Waters BEH C18 (2.5 μm , 3.0 $\times$ 50 mm)；條件：MeCN [溶析液A]；H₂O+0.05% NH₄OH [溶析液B]；梯度：經1.9 min 95%B $\rightarrow$ 5%B (流速1.6mL/min)，檢測：UV/Vis + MS。

製備型LC-MS

設備：

二元梯度幫浦Gilson 333/334或與質譜檢測等效(單一四極質量分析儀，Thermo Finnigan MSQPlus或等效物)

條件：

方法E (鹼性條件)：管柱：Waters XBridge C18 (10 μm , 30 $\times$ 75 mm)；條件：MeCN [溶析液A]；水 + 0.5% NH₄OH (25%水溶液)[溶析液B]；梯度：經6.5 min 95% B $\rightarrow$ 5% B (流速：75 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS

方法F (酸性條件)：管柱：Waters XBridge C18 (10 μm , 30 $\times$ 75 mm)；條件：MeCN [溶析液A]；水 + 0.5%甲酸[溶析液B]；梯度：95% B $\rightarrow$ 5% B，經6.5 min (流速：75 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS

對掌性分析型層析

設備：

HPLC：具有Dionex DAD-3000 UV檢測器之Dionex HPG-3200SD幫浦。

SFC：CO₂供應：Aurora Fusion A5 Evolution；幫浦：Agilent G4302A；UV檢測器：Agilent G1315C。

條件：

HPLC：管柱：ChiralPak AY-H, 5 μm, 250×4.6 mm或Regis (R,R) Whelk-O1 250×4.6mm, 5μm；溶析液：A：Hept, 0.05% DEA, B：乙醇, 0.05% DEA, 流速0.8 mL/min至1.2 mL/min。

SFC管柱：Regis (R,R) Whelk-O1, 4.6×250 mm, 5μM；溶析液：A：60% CO₂, B：40% DCM/EtOH/DEA 50:50:0.1

對掌性製備型層析

設備：

HPLC：具有Dionex DAD-3000 UV檢測器之**2 Varian SD1**幫浦。

SFC：CO₂供應：Maximator DLE15-GG-C；幫浦：2 SSI HF CP 300；UV檢測器：Dionex DAD-3000。

條件：

HPLC：管柱：ChiralPak IA、IB、IC、IE或IF, 5 μm, 20×250 mm, 或Regis (R,R) Whelk-O1, 21.1×250mm, 5μm；溶析液：A (0%至90% Hept)與B (10%至100% EtOH, 0.1% DEA)之適當混合物, 流速：16 mL/min、23 mL/min或34 mL/min之適當流速。

SFC：管柱：Regis (R,R) Whelk-O1, 30×250 mm, 5μm 或 ChiralPak IC, 30x250 mm, 5μm；溶析液：A (60%至70% CO₂)與B (30%至40% DCM/EtOH/DEA 50:50:0.1)之適當混合物, 流速160

mL/min。

縮寫(如上文或下文所使用)：

aq. 水溶液

atm 大氣壓

BSA 牛血清白蛋白

Boc 丁氧基羰基

BB 構件塊

CDI 羰基二咪唑

COMU 六氟磷酸1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲
基胺基-嗎啉基-碳鎢

d 天

dba 二亞苄基丙酮

DCC 二環己基碳化二亞胺

DCM 二氯甲烷

DEA 二乙胺

DIPEA 二異丙基-乙胺、Hünig鹼、乙基-二異丙基胺

DMAP 4-二甲基胺基吡啶

DMF 二甲基甲醯胺

DMSO 二甲基亞砷

EDC N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基-碳化二亞胺

eq. 當量

Et 乙基

EtOAc 乙酸乙酯

EtOH 乙醇

Ex. 實例

h 小時

HATU 六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎧

HBTU 六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎧

Hept 庚烷

HOBt 1-羥基苯并三唑

HOAT 7-氮雜-1-羥基苯并三唑

HPLC 高效液相層析

HV 高真空條件

ⁱBu 異丁基

ⁱPr 異丙基

KO^tBu 第三丁醇鉀

LC-MS 液相層析-質譜

LiHMDS 雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰

Lit. 文獻

Me 甲基

MeCN 乙腈

MeOH 甲醇

mL 毫升

MTBE 甲基-第三丁基醚

min 分鐘

Nr 編號

NaOAc 乙酸鈉

NBS N-溴琥珀醯亞胺

NMP N-甲基吡咯啉酮

ⁿPr 正丙基

OAc 乙酸酯

Ph 苯基

PPh₃ 三苯基膦

POCl₃ 氯氧化磷(V)

Prep. 製備型

PyBOP 苯并三唑-1-基-氧基-參-吡咯啉基-磷六氟磷酸鹽

rac 外消旋

RT 室溫

s 秒

sat. 飽和

Selectfluor® 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙
(四氟硼酸酯)

SFC : 超臨界流體層析

soln. 溶液

tBu 第三丁基(tert-butyl) = 第三丁基(tertiary butyl)

TBTU 四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,2,3,3-四甲基脲鎗

TEA 三乙胺

TFA 三氟乙酸

THF 四氫呋喃

TLC 薄層層析

T₃P 丙基膦酸酐

t_R 滯留時間

用於構件塊**1.07**至**1.17**及實例**3.001**至**3.022**之合成之結構**A-4**之酯及羧酸之製備

A-4.01 : 5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.01a : 5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物A-4.01a係以類似於Eur. J. Org. Chem. **2006**, 4852-4860中所述之程序、藉由將硝基乙酸乙酯(1.36 mL, 12 mmol)、2-乙炔基-1,3,5-三氟苯(312 mg, 2 mmol)及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(0.156 mL, 1.4 mmol)於NMP (1.2 mL)中之溶液於65°C下攪拌過夜來製備。蒸發溶劑且產物不經進一步純化即用於下一步驟，LC-MS方法A：t_R = 1.07 min。

A-4.01 : 5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

向酯A-4.01a (542 mg, 2 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加溶解於10 mL水中之LiOH.H₂O (12 mmol)。攪拌64 h後，添加4M HCl溶液(10 mmol)，之後添加水(1.5 mL)。將沈澱產物過濾，用水(2× 2.5 mL)及DCM (2×2.5 mL)洗滌並在HV下乾燥。獲得白色粉末狀標題化合物，LC-MS方法A：t_R = 0.83 min；[M+H]⁺ = 407.05；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 14.3 (bs, 1H), 7.54 (t, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H)。

A-4.02 : 5-(2-氯-4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.02a : 5-(2-氯-4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯：

標題化合物係根據程序A-4.01a自2-氯-1-乙炔基-4-氟-苯開始來製備；LC-MS方法A：t_R = 1.15 min。

A-4.02 : 5-(2-氯-4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.01b自酯A-4.02a開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.9$ min； ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.00 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H)。

A-4.03 : 5-(4-氯-2-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸**A-4.03a : 5-(4-氯-2-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯：**

標題化合物係根據程序A-4.01a自4-氯-1-乙炔基-2-氟-苯開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 1.18$ min。

A-4.03 : 5-(4-氯-2-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.01b自酯A-4.03a開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.93$ min； ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.03 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.18-7.19 (m, 1 H)。

A-4.04 : 5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸**A-4.04a : 5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯**

標題化合物係根據程序A-4.01a自2-乙炔基-1,3-二氟苯開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 1.06$ min。

A-4.04 : 5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.01b自酯A-4.04a開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.84$ min； ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 7.65 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H)。

A-4.05 : 3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸乙基酯

標題化合物係以類似於ChemMedChem **2012**, 7, 1020-1030中所述之程序來製備。向2,4-二氟苯甲醯胺肟(344 mg, 2 mmol)溶解於中THF (5

mL)中之溶液中添加2-氯-2-乙醛酸乙酯(0.279 mL, 2.5 mmol)，之後添加DIPEA (0.437 mL, 2.5 mmol)。將反應混合物於75°C下攪拌3 h。隨後將混合物用水(25 mL)淬滅並用EtOAc (25 mL)萃取。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而產生黃色固體狀期望產物。LC-MS方法C：t_R = 1.01 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.15 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

A-4.06：5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸鋰鹽

標題化合物係以類似於ChemMedChem **2012**, 7, 1020-1030中所述之程序來製備。

A-4.06a：2-((2-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-乙醛酸乙酯

向冷卻至0°C之2,4-二氟苯甲醯甲基胺鹽酸鹽(415 mg, 2 mmol)於DCM (8 mL)及TEA (0.591 mL, 4.2 mmol)中之溶液中添加氯乙醛酸乙酯(0.226 mL, 2.02 mmol)。將反應混合物於0°C下攪拌1h30且隨後用水(10 mL)淬滅，用DCM (2 × 10 mL)萃取兩次。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，並蒸發溶劑，從而產生褐色油狀標題化合物。LC-MS方法C：t_R = 0.82 min；[M+H]⁺ = 272.20。

A-4.06b：5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸乙基酯

向A-4.06a (480 mg, 1.77 mmol)溶解於甲苯(5 mL)中之溶液中逐滴添加POCl₃ (0.52 mL, 5.58 mmol)。將混合物於110°C下攪拌過夜。在將溶液冷卻至0°C後，藉由逐滴添加水(2 mL)將其淬滅且隨後將其用飽和NaHCO₃水溶液中和並用DCM (20 mL)萃取。蒸發有機層並藉由製備型LC-MS方法F純化產物。LC-MS方法D：t_R = 1.01 min；[M+H]⁺ =

253.98。

A-4.06：5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸鋰鹽

向酯A-4.06b (574 mg, 2.13 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加1 M LiOH水溶液(6.4 mL, mg, 6.4 mmol)。攪拌1小時後，在減壓下蒸發溶劑，從而產生米色粉末狀標題化合物，LC-MS方法D： $t_R = 0.65$ min； $[M+H]^+ = 226.30$ 。

A-4.07：5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸鋰鹽

A-4.07a：5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸乙基酯

標題化合物係以類似於ChemMedChem **2012**, 7, 1020-1030中所述之程序來製備。

向2,4-二氟苯甲酸醯肼(2.65 g, 15.4 mmol)於50 mL DCM中之溶液中添加TEA (9.67 mL, 69.4 mmol)。將混合物冷卻至0℃，並添加氯乙醛酸乙酯(2.44 mL, 21.2 mmol)。將混合物於0℃下攪拌2h。隨後，添加甲苯-4-磺醯氯(4.40 g, 23.1 mmol)並於RT下繼續攪拌過夜。添加飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)並將反應混合物用DCM (2 × 50 mL)萃取兩次。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由急速層析使用溶析液庚烷/AcOEt (9:1至4:1)之梯度純化殘餘物，從而產生淺黃色固體。LC-MS方法A： $t_R = 0.80$ min； $[M+H]^+ = 255.13$ ， $[M+H+MeCN]^+ = 296.10$ 。

A-4.07：5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸鋰鹽

向酯A-4.07a (25.4 mg, 0.1 mmol)於THF (0.2 mL)中之溶液中添加溶解於水(0.2 mL)中之LiOH水合物(5 mg, 0.1 mmol)。攪拌1小時後，在減壓下蒸發溶劑，從而產生白色粉末狀標題化合物，LC-MS方法D： $t_R = 0.41$ min；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.07 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H),

7.34 (m, 1 H)。

A-4.08 : 1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

A-4.08a : 1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙基酯

向2-二偶氮-3-側氧基丙酸乙基酯(根據Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(4), 1044-1051中所述之程序獲得)(1.6 g, 8.85 mmol)於EtOH (3.15 mL)中之溶液中添加冰乙酸(1.27 mL, 22.1 mmol)，之後添加2,4-二氟苯胺(1.22 g, 9.47 mmol)。攪拌過夜後，將反應混合物濃縮並將殘餘物用冷水(40 mL)稀釋。過濾沈澱，用冷水(10 mL)洗滌並在HV下乾燥，從而獲得米色固體狀標題化合物。LC-MS方法A：
 $t_R = 0.8 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 254.12$ 。

A-4.08 : 1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

向酯A-4.08a (1.93 g, 7.62 mmol)於THF (16 mL)中之溶液中添加溶解於水(16 mL)中之LiOH水合物(11.4 mmol)。攪拌45 min後，蒸發THF並將水性殘餘物冷卻至0°C。添加1M HCl溶液直至pH=2。將沈澱產物過濾，用水(15 mL)洗滌，並在HV下乾燥。獲得米色粉末狀標題化合物，LC-MS方法A： $t_R = 0.61 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 225.96$ ， $[M+H+MeCN]^+ = 267.10$ 。

A-4.09 : 5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-甲酸

A-4.09a : 5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係遵循類似於WO 2012/168315中所述之程序之程序來製備。逐滴用2,4-二氟苯甲醯氯(1.39 mL, 11.1 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液處理溶解於2,6-二甲基吡啶(5.88 mL, 50 mmol)中之2-胺基(羥基亞胺基)乙酸乙酯(2.27 g, 16.7 mmol)。將反應混合物攪拌過夜。將米色懸浮液

用DCM (150 mL)溶解並用水(50 mL)、隨後1M HCl (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑。隨後將中間體白色粉末2-(2,4-二氟苯甲醯胺基)-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯於200℃下在DrySyn金屬塊(來自Asynt Ltd.)中加熱1h。冷卻後，藉由急速層析使用作為溶析液之正庚烷中之2%至20% EtOAc之梯度來純化標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 0.85$ min； $[M+H]^+ = 255.02$ 。

A-4.09：5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-甲酸

向溶解於THF (25 mL)及水(25 mL)中之化合物A-4.09a (3.84 g, 14.1 mmol)中添加LiOH.H₂O (799 mg, 19 mmol)並將混合物攪拌1h。蒸發THF並將水相用水(50 mL)稀釋，冷卻至0℃並用1M HCl水溶液酸化至pH 2-3。將沈澱產物過濾，用水(20 mL)洗滌並在HV下乾燥。LC-MS方法A： $t_R = 0.57$ ；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.27 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H)。

A-4.10：3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-甲酸

A-4.10a：3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-甲酸乙基酯

標題化合物係以類似於Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008), 4521-4524中所述之製備來製備。

將2,4-二氟苯甲醛肟(根據Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010), 1272-1277中所述之程序製備)(4.25 g, 24.4 mmol)溶解於THF (50 mL)中。隨後添加吡啶(2.46 mL, 30.5 mmol)。將混合物加熱至60℃並添加N-氯琥珀醯亞胺(3.58 g, 26.8 mmol)。將反應混合物於60℃下攪拌45 min且隨後添加TEA (4.11 mL, 29.2 mmol)及丙炔酸乙酯(2.72 mL, 26.8 mmol)。將反應混合物於60℃下攪拌過夜且隨後在HV下

濃縮。將殘餘物吸收於DCM (100 mL)中並用1M HCl水溶液(100 mL)稀釋。將分離之有機相用水(100 mL)洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並在HV下蒸發溶劑。藉由急速層析使用正庚烷/EtOAc 9/1作為溶析液純化粗製物，從而得到標題化合物。LC-MS方法A：t_R = 0.92 min。

A-4.10：3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.10a開始來製備。LC-MS方法A：t_R = 0.68 min。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 14.48 (bs, 1 H), 7.99-8.05 (m, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H)。

A-4.11：4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.11a：4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸甲基酯

向5-(4-氟苯基)異噁唑-3-甲酸甲基酯(246 mg, 1.11 mmol)於四氫噁吩磺(4 mL, 41.6 mmol)中之溶液中添加Selectfluor® (498 mg, 1.33 mmol)。將反應混合物於150°C下攪拌過夜。添加DCM (20 mL)及水(20 mL)。在分離各層後，將水相用DCM (20 mL)萃取。將合併之有機層用水(3 × 20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由急速層析使用正庚烷對正庚烷/乙酸乙酯(7:3)作為溶析液純化粗產物，從而得到標題化合物。LC-MS方法A：t_R = 1.01 min。

A-4.11：4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.11a開始來製備。LC-MS方法A：t_R = 0.79 min。

A-4.12：5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-甲酸

A-4.12a：5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.11自5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙

基酯開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.01$ min。

A-4.12：5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.12a開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.76$ min。

A-4.13：5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.13a：2,4-二側氧基-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁酸乙基酯

於RT下向乙醇鈉之溶液(21%於EtOH中) (2.16 mL, 5.79 mmol)中一次性添加草酸二乙基酯(0.929 mL, 6.84 mmol)。向反應混合物中逐滴添加2-(三氟甲基)苯乙酮(0.797 mL, 5.26 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。將褐色RM於RT下攪拌1h。藉由逐滴添加1M HCl (8 mL)緩慢淬滅反應。蒸發THF。將殘餘物分配在DCM (10 mL)與飽和 NaHCO₃溶液(10 mL)之間並將水相用DCM (2 × 10 mL)萃取，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，從而得到橙色油狀標題化合物；LC-MS方法A： $t_R = 1.00$ min。[M+H]⁺ = 289.16。

A-4.13b：5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

向2,4-二側氧基-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁酸乙基酯(1500 mg, 5.2 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加脛胺鹽酸鹽(0.372 mL, 5.46 mmol)。將混合物加熱至70°C過夜。向熱混合物中逐滴添加水(10 mL)。添加後，將混合物冷卻至RT。添加DCM (10 mL)及飽和 NaHCO₃溶液(10 mL)並將水相用DCM (2 × 10 mL)萃取，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由LC-MS方法E純化粗產物。LC-MS方法A： $t_R = 1.01$ min。[M+H]⁺ = 286.17。

A-4.13：5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.13b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.80 \text{ min}$ 。 $[M+H+MeCN]^+ = 299.13$ 。

A-4.14：5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.14a：4-(2,6-二氟-苯基)-2,4-二側氧基-丁酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13a自1-(2,6-二氟苯基)乙-1-酮開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.00 \text{ min}$ 。

A-4.14b：5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13b自構件塊A-4.14a開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.97 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 254.20$ 。

A-4.14：5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.14b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.74 \text{ min}$ 。 $[M+H+MeCN]^+ = 267.14$

A-4.15：5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.15a：2,4-二側氧基-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13a自1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 288.96$ 。

A-4.15b：5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13b自構件塊A-4.15a開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。 $[M+H+MeCN]^+ = 327.06$ 。

A-4.15：5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.15b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.85 \text{ min}$ 。

A-4.16：5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸

A-4.16a : 2,4-二側氧基-4-(3-三氟甲基-苯基)-丁酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13a自1-(3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 289.17$ 。

A-4.16b : 5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13b自構件塊A-4.16a開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 286.18$ 。

A-4.16 : 5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.16b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.85 \text{ min}$ 。

A-4.17 : 5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸**A-4.17a : 2,4-二側氧基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-丁酸乙基酯**

標題化合物係根據程序A-4.13a自1-(2,3,4-三氟苯基)乙-1-酮開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.04 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 275.17$ 。

A-4.17b : 5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13b自構件塊A-4.17a開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 1.02 \text{ min}$ 。

A-4.17 : 5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.17b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.79 \text{ min}$ 。

A-4.18 : 5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-甲酸**A-4.18a : 4-(5-氟-吡啶-2-基)-2,4-二側氧基-丁酸乙基酯**

標題化合物係根據程序A-4.13a自1-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-酮開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.89 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 240.25$ 。

A-4.18b : 5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-甲酸乙基酯

標題化合物係根據程序A-4.13b自構件塊A-4.18a開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.85 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 237.28$ 。

A-4.18 : 5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.18b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.59 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 209.37$ 。

A-4.19 : 4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸**A-4.19a : 4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸乙基酯**

將2-乙醯氧基-2',4'-二氟苯乙酮(200 mg, 0.934 mmol)溶解於對二甲苯(10 mL)中。添加肱酸乙基酯(437 mg, 3.74 mmol)及三氟化硼合二乙醚(0.248 mL, 0.934 mmol)。將反應混合物加熱至150°C並保持20h。

將反應混合物用EtOAc (40 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃溶液(20 mL)洗滌。在分離各層後，將水層用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由LC-MS方法E純化粗產物。LC-MS方法A： $t_R = 0.96 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 254.11$ 。

A-4.19 : 4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.09自構件塊A-4.19b開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.69 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 226.23$ 。

A-4.20 : 1-(2,4,6-三氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸**A-4.20a : 1-(2,4,6-三氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙基酯**

標題化合物係根據程序A-4.08a自2-二偶氮-3-側氧基丙酸乙基酯及2,4,6-三氟苯胺開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.84 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 272.29$ 。

A-4.20 : 1-(2,4,6-三氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

標題化合物係根據程序A-4.08自構件塊A-4.20a開始來製備。LC-MS方法A : $t_R = 0.65 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 244.24$ 。

A-4.21 : 5-(2,4-二氟-苯基)-異噻唑-3-甲酸**A-4.21a : 5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基異噻唑**

向5-溴-3-甲基-異噻唑(1446 mg, 7.72 mmol)、2,4-二氟苯基酮酸(1462 mg, 9.26 mmol)及 K_3PO_4 (8355 mg, 748 mmol)於二噁烷(64 mL)及水(10 mL)中之脫氣溶液中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (892 mg, 0.77 mmol)。將所得溶液於90°C下在氬下攪拌24 h。將所得混合物用DCM (100 mL)稀釋並用 H_2O (100 mL)洗滌。分離有機層且將水相用DCM (2 × 100 mL)萃取兩次。將合併之有機層並經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將所得混合物在真空下濃縮。藉由急速矽膠層析使用正庚烷對正庚烷/EtOAc 85:15作為溶析液純化粗製物，從而得到白色粉末狀標題化合物。LC-MS方法A : $t_R = 1.01 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 212.19$ 。

A-4.21b : 3-溴甲基-5-(2,4-二氟-苯基)-異噻唑

將5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基異噻唑(1042 mg, 4.93 mmol)、N-溴琥珀醯亞胺(966 mg, 5.43 mmol)及過氧化苯甲醯(119 mg, 0.49 mmol)於三氟甲苯(40 mL)中之混合物回流30 h。再添加NBS (500 mg, 2.8 mmol)、過氧化苯甲醯(80mg, 0.33 mmol)且隨後將混合物回流2h。將其用DCM (100 mL)及水(100 mL)稀釋。分離有機層且將水層用DCM (100 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並藉由急速矽膠層析使用DCM/正庚烷1:1作為溶析液純化，從而得到黏性油狀標題化合物。LC-MS方法A : $t_R = 1.06 \text{ min}$ 。 $[M+H]^+ = 292.09$ 。

A-4.21c : 5-(2,4-二氟-苯基)-異噻唑-3-甲酸乙基酯

於回流溫度下經30分鐘用小份之高錳酸鉀(860 mg, 5.39 mmol)處理3-溴甲基-5-(2,4-二氟-苯基)-異噻唑(1150 mg, 3.96 mmol)於水(10 mL)中之懸浮液。將反應混合物攪拌5h。在此時間期間，紫色著色變為具有黑色懸浮物之無色液體，經由Whatmann GF/A過濾器對其進行過濾並蒸發。將粗製物用DCM (25 mL)及飽和HCl 1N (25 mL)稀釋。將水相用DCM (3 × 25 mL)萃取三次。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗製物主要含有起始材料。將黑色殘餘物稀釋於乙醇(200ml)中並添加二噁烷中之4N HCl (25 mL)。將反應混合物回流過夜。黑色漿液變為澄清溶液且形成相應酯。在真空中濃縮溶液。藉由急速矽膠層析使用正庚烷對正庚烷/EtOAc 95:5作為溶析液純化粗製物，從而得到白色粉末狀標題化合物。LC-MS方法A：t_R = 1.06 min。[M+H]⁺ = 270.17。

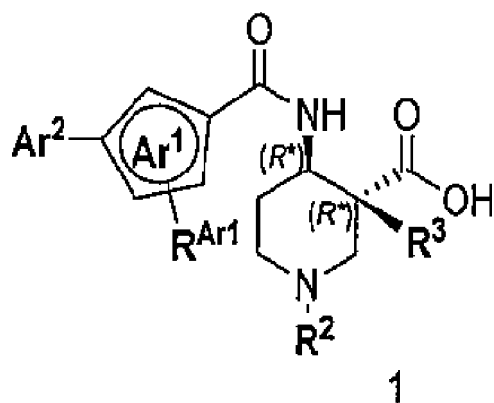
A-4.21 : 5-(2,4-二氟-苯基)-異噻唑-3-甲酸

將5-(2,4-二氟-苯基)-異噻唑-3-甲酸乙基酯(216 mg, 0.8 mmol)於EtOH/1N aq. NaOH (4 mL)中之溶液於RT下攪拌24h。將反應混合物用EtOAc (10 mL)洗滌。將水相用1N HCl (5 mL)製為酸性且隨後用DCM (5 × 10 mL)萃取五次。將合併之萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而得到白色粉末狀標題化合物。LC-MS方法A：t_R = 0.84 min。[M+H]⁺ = 241.83。

式(I)化合物之合成之一般方法A

構件塊：

結構1之構件塊之製備。



BB 1.01：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.01a：外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸
甲基酯

於RT下向外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-哌啶-3-甲酸甲基酯(3.0 g, 11.3 mmol)於DCM (56.4 mL)中之溶液中添加環己酮(1.42 mL, 13.5 mmol)，之後添加乙酸(0.966 mL, 16.9 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(3.39 g, 15.2 mmol)。攪拌5h後，添加額外環己酮(0.23 mL, 2.3 mmol)、乙酸(0.17 mL, 2.8 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(590 mg, 2.8 mmol)。將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用DCM (200 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(250 mL)處理。將有機相經MgSO₄乾燥並蒸發。粗製標題化合物不經進一步純化即用於下一步驟；LC-MS方法D t_R = 1.09 min；[M+H]⁺ = 341.19。

1.01b：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸**甲基酯**

將外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸甲基酯1.01a (3.85 g, 11.3 mmol)溶解於MeOH (56.5 mL)中。添加HCl於二噁烷中之4M溶液(56.5 mL, 226 mmol)並將反應物攪拌1 h。將反應混合物濃縮，溶解於DCM (250 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)處

理。分離有機層且將水相用DCM (150 mL)萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。獲得黃色油狀粗製標題化合物；LC-MS方法D t_R = 0.79 min；[M+H]⁺ = 241.20。

1.01c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯

於RT下向外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸甲基酯1.01b (2.64 g, 10.4 mmol)於DMF (56.7 mL)中之溶液中添加5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲酸(2.42 g, 10.4 mmol)。隨後添加DIPEA (5.83 mL, 33.4 mmol)，之後添加HATU (4.16 g, 10.9 mmol)。將反應混合物攪拌過夜(17 h)。將反應混合物濃縮，溶解於DCM (300 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(225 mL)處理。將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。藉由製備型LC-MS在鹼性條件下(方法E)純化粗製殘餘物。獲得白色粉末狀標題化合物；LC-MS方法D t_R = 1.15 min；[M+H]⁺ = 448.19。

1.01：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

於RT下將外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯1.01c (2.24 g, 5 mmol)溶解於THF (30.6 mL)中。隨後添加1M NaOH水溶液(15mL, 15 mmol)並將混合物攪拌6.5 h。利用2M HCl溶液(7.75 mL)將反應混合物酸化至約pH = 3並蒸發。將所得懸浮液過濾，用水(2 × 4 mL)洗滌兩次並在HV下乾燥。獲得白色粉末狀標題化合物；LC-MS方法D t_R = 0.61 min；[M+H]⁺ = 433.89。

在實例1.001至1.199之製備中用作中間體之結構1之構件塊的製備

以下中間體係類似於**BB 1.01**來製備：

BB 1.02：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

1.02c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.01b及構件塊A-4.08開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.03 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.15$ 。

1.02：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.02c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.54 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.88$ 。

BB 1.03：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

1.03a：外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環戊基-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01a自外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-哌啶-3-甲酸甲基酯及環戊酮開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.0 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 327.18$ 。

1.03b：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環戊基-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01b自構件塊1.03a開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.71 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 227.18$ 。

1.03c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.03b及構件塊A-4.08開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.95 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.9$ 。

1.03：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.03c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.49 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.07$ 。

BB 1.04：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

1.04a：外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01a自外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-哌啶-3-甲酸甲基酯及環丙烷甲醛開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.94 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 313.18$ 。

1.04b：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01b自構件塊1.04a開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 213.21$ 。

1.04c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.08開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.89 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.1$ 。

1.04：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.04c開始來製備；LC-MS方法

D : $t_R = 0.48 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 406.09$ 。

BB 1.05 : 外消旋-(3R*,4R*)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸 :

1.05a : 外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01a自外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-哌啶-3-甲酸甲基酯及2-甲基-環戊酮開始來製備 ; LC-MS方法D : $t_R = 1.16 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 341.2$ 。

1.05b : 外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-(2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01b自構件塊1.05a開始來製備 ; LC-MS方法D : $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 241.19$ 。

1.05c : 外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯 :

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.05b及構件塊A-4.08開始來製備 ; LC-MS方法D : $t_R = 1.08 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 448.15$ 。

1.05 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸 :

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.05c開始來製備 ; LC-MS方法D : $t_R = 0.53 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 433.82$ 。

BB 1.06 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸 :

1.06c : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯 :

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.03b及構件塊A-4.01開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.06 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.13$ 。

1.06：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.06c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.55 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.1$ 。

BB 1.07：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

1.07c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.01開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.0 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.11$ 。

1.07：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.07c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.53 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 424.09$ 。

BB 1.08：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

1.08c：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.05b及構件塊A-4.01開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.09 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.14$ 。

1.08：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異

噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.08c開始來製備；LC-MS方法

D： $t_R = 0.53 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.82$ 。

BB 1.09：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.09c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.01b及構件塊A-4.10開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.11 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.14$ 。

1.09：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.09c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.58 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.88$ 。

BB 1.10：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.10c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.03b及構件塊A-4.10開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.03 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.88$ 。

1.10：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.10c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.54 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.12$ 。

BB 1.11：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

1.11c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.01b及構件塊A-4.01開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.14$ min； $[M+H]^+ = 465.9$ 。

1.11：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.11c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.59$ min； $[M+H]^+ = 452.1$ 。

BB 1.12：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.12c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.10開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.98$ min； $[M+H]^+ = 420.11$ 。

1.12：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.12c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.52$ min； $[M+H]^+ = 406.07$ 。

BB 1.13：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.13c：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁

啞-5-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.05b及構件塊A-4.10開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.15 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.14$ 。

1.13：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁啞-5-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.13c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.59 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.87$ 。

BB 1.14：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二啞-3-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

1.14c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二啞-3-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.01b及構件塊A-4.09開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.07 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 449.03$ 。

1.14：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二啞-3-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.14c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.55 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 435.1$ 。

BB 1.15：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二啞-3-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

1.15c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二啞-3-羧基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.09開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.93 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 421.1$ 。

1.15：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.15c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.49 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 407.05$ 。

BB 1.16：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.16c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.03b及構件塊A-4.09開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.99 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 435.1$ 。

1.16：外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.16c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.51 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 421.1$ 。

BB 1.17：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.17c：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯：

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.05b及構件塊A-4.09開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.12 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 449.02$ 。

1.17：外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-甲基-環戊基)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸：

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.17c開始來製備；LC-MS方法

D : $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 435.1$ 。

BB 1.18 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.01b及構件塊A-4.07開始來製備 ; LC-MS方法D : $t_R = 1.05 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 449.08$ 。

BB 1.19 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.19c : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及5-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-3-甲酸開始來製備 ; LC-MS方法A : $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 451.98$ 。

1.19 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.19c開始來製備 ; LC-MS方法A : $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 438.11$ 。

BB 1.20 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

1.20c : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.13開始來製備 ; LC-MS方法A : $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 452.11$ 。

1.20 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-

3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.20c開始來製備；LC-MS方法

A : $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 438.22$ 。

BB 1.21 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸**1.21c : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.14開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.68 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.11$ 。

1.21 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.21c開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 406.22$ 。

BB 1.22 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸**1.22c : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.15開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 452.07$ 。

1.22 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.22c開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 438.25$ 。

BB 1.23：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

1.23c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.16開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.74 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.09$ 。

1.23：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.23c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.25$ 。

BB 1.24：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

1.24c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.17開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.16$ 。

1.24：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.24c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.66 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 424.15$ 。

BB 1.25：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

1.25c：外消旋-(R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-異噁

唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及5-(2-氟-4-甲氧基苯基)異噁唑-3-甲酸開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.69$ min； $[M+H]^+ = 432.29$ 。

1.25：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.25c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.67$ min； $[M+H]^+ = 418.07$ 。

BB 1.26：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸**1.26c：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據程序1.01c自構件塊1.04b及構件塊A-4.18開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.59$ min； $[M+H]^+ = 403.16$ 。

1.26：外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序1.01自構件塊1.26c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.54$ min； $[M+H]^+ = 389.22$ 。

用於製備實例1.001至1.199之一般程序：

方法A：

向各別羧酸(BB 1.01至BB 1.26) (0.1 mmol)於1 mL DMF中之溶液中添加各別胺(市售) (0.12 mmol至0.15 mmol)。隨後添加DIPEA (0.3 mmol；若胺係鹽酸鹽，則0.6 mmol)，之後添加HATU (0.105 mmol)。將

反應混合物於RT下攪拌過夜。藉由製備型LC-MS與方法E純化粗製混合物。

方法B：

於RT下向各別羧酸(BB 1.01至BB 1.26) (0.05 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加各別市售胺(0.1 mmol)。隨後添加POCl₃ (0.1 mmol)並將混合物於RT下攪拌2 h。添加水(50 µL)並蒸發所得溶液。藉由製備型LC-MS與方法E純化粗製殘餘物。

方法C：

向各別羧酸(BB 1.01至BB 1.26) (0.07 mmol)及市售胺(0.067 mmol)於2 mL DCM中之溶液中添加TEA (0.29 mmol)及DCM中之50% T3P (0.08 mL, 0.135 mmol)。將混合物於RT下攪拌24h且隨後將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液及水洗滌。蒸發有機溶劑並藉由製備型HPLC使用方法E純化殘餘物。

實例1.001：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺

向外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸(43.3 mg, 0.1 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加2-(2-吡啶基)-2-丙胺二鹽酸鹽(41.8 mg, 0.2 mmol)。隨後添加DIPEA (0.055 mL, 0.32 mmol)，之後添加HATU (39.9 mg, 0.105 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。藉由製備型LC-MS與方法E純化粗製混合物。LC-MS方法D：t_R = 1.07 min；[M+H]⁺ = 552.15。

下表1中所列示之實例1.001a至1.199之化合物係藉由將上文提及之一般程序A、B或C中之一者應用於與市售結構2之胺偶合之構件塊BB-

1.01 - BB-1.26來製備。

藉由上文提及之對掌性製備型層析方法中之一者獲得鏡像異構純化合物。

表1：實例1.001-1.199

實例編號	物質名稱	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量實測值 [M+H] ⁺
1.001	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.65	552
1.001a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.66	552.3
1.001b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.66	552.2
1.002	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.64	551
1.002a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.64	551.2
1.002b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.64	551
1.003	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸環戊基醯胺	0.71	501.1

1.004	外消旋-5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(吡咯啉-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺	0.67	487.4
1.005	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺	0.6	491.3
1.006	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺	0.61	491.1
1.007	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸異丁基-醯胺	0.71	489.4
1.008	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸異丙基醯胺	0.66	475.3
1.009	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.63	461.1
1.010	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基醯胺	0.58	447.3
1.011	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-氟-乙基)-醯胺	0.61	479.3
1.012	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基醯胺	0.62	461.3
1.013	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸環丙基-甲基-醯胺	0.68	487.3
1.014	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸胺甲醯基甲基-醯胺	0.54	490.1

1.015	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-羥基-乙基)-醯胺	0.56	477.3
1.016	外消旋-5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(嗎啉-4-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺	0.63	503.1
1.017	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸異丙基-甲基-醯胺	0.72	489.1
1.018	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-醯胺	0.42	518.2
1.019	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-乙氧基-乙基)-甲基-醯胺	0.71	519.3
1.020	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(5-甲基-噁唑-2-基甲基)-醯胺	0.66	544.1
1.021	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺	0.67	505.1
1.022	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺	0.65	528.3
1.023	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺	0.4	504.2
1.024	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺	0.67	475.3
1.025	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺	0.58	524.1

1.026	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2,2-二氟-乙基)-醯胺	0.64	497.3
1.027	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-甲氧基-丙基)-甲基-醯胺	0.7	519.3
1.028	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-((3RS)-3-羥基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(異構物之混合物)	0.58	503.3
1.029	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺	0.63	528.3
1.030	外消旋-5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環己基-哌啶-4-基]-醯胺	0.62	473.3
1.031	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲基-噁唑-4-基甲基)-醯胺	0.65	544.3
1.032	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(嘧啶-2-基甲基)-醯胺	0.58	525.3
1.033	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(4-甲基-噁唑-5-基甲基)-醯胺	0.61	544.1
1.034	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(嘧啶-4-基甲基)-醯胺	0.57	525.1
1.035	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噁唑-5-基甲基)-醯胺	0.58	514.3
1.036	外消旋-5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3-氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺	0.63	491.3

1.037	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(吡嗪-2-基甲基)-醯胺	0.58	525.3
1.038	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-三氟甲氧基-乙基)-醯胺	0.71	545.3
1.039	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-氧雜環丁-3-基甲基-醯胺	0.62	517.1
1.040	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.62	539
1.041	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-乙基]-醯胺	0.61	544
1.042	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺	0.61	527.2
1.043	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1H-咪唑-4-基甲基)-醯胺	0.39	513.1
1.044	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((2RS)-四氫-呋喃-2-基甲基)-醯胺(異構物之混合物)	0.64	517.1
1.045	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺	0.63	541.2

1.046a	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S,2R)-2-苯基-環丙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R,2S)-2-苯基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S,2R)-2-苯基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R,2S)-2-苯基-環丙基)-醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.78	567.3
1.047	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺	0.66	543.3
1.048	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺	0.5	524.1
1.049	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.82	551
1.050	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(吡啶-4-基甲基)-醯胺	0.46	524.1
1.051	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(噻唑-2-基甲基)-醯胺	0.63	530.3
1.052	外消旋-5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺	0.67	509.3
1.053	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((3RS)-四氫-呋喃-3-基甲基)-醯胺(異構物之混合物)	0.61	517.4
1.054	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-醯胺	0.61	541.2

1.055	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-羥基-乙氧基)-乙基]-醯胺	0.46	563.2
1.056	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-鄰甲苯基-乙基)-醯胺	0.8	551.2
1.057	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺	0.78	567.4
1.058	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺	0.81	571
1.059	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺	0.77	555.1
1.060	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((2RS)-2-苯基-丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.8	551.4
1.061	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺及(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.79	549.4
1.062	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-對-甲苯基-乙基)-醯胺	0.82	551
1.063	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-(嘧啶-4-基)-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.59	539
1.064	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苯基醯胺	0.74	509.3

1.065	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(4,5-二甲基-噁唑-2-基)-醯胺	0.77	544.1
1.066	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-間-甲苯基-乙基)-醯胺	0.81	551.2
1.067	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸吡啶-3-基醯胺	0.57	510.1
1.068	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(4-甲基-噁唑-2-基甲基)-醯胺	0.66	544.1
1.069	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-2,2,2-三氟-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.73	592.3
1.070	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-((3RS)-3-苯基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(異構物之混合物)	0.81	563
1.071	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.63	550.2
1.072	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-2-羥基-2-苯基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.69	553
1.073	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-2-羥基-2-苯基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.69	553.3
1.074	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.52	538.3

1.075	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.57	552.2
1.076	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.58	491.1
1.077	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.67	511.3
1.078	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.77	515.4
1.079	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.7	507
1.080	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3,3,3-三氟-1,1-二甲基-丙基)-醯胺	0.78	557.3
1.081	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲烷磺醯基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.63	567.1
1.082	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-2-氟-1-甲基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.64	493.3
1.083	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.69	519.4
1.084	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((3RS)-3-甲基-四氫-呋喃-3-基)-醯胺(異構物之混合物)	0.64	517.2

1.085	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.62	543
1.086	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.74	574
1.087	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)-醯胺(異構物之混合物)	0.73	537.3
1.088	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.63	505.2
1.089	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-1-環己基-3-((3RS)-3-吡啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(異構物之混合物)	0.64	564
1.090	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.61	539.4
1.091	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.77	515.4
1.092	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.72	556.4
1.093	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1,2,2-三甲基-丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.79	517.4
1.094	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.66	557

1.095	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.55	461.3
1.095a	(3R,4R)-1-環己基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺或(3S,4S)-1-環己基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.55	461.3
1.096	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.5	447.2
1.097	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	1	433.3
1.098	(3R*,4R*)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.55	461.3
1.099	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.59	465.3
1.100	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.58	451.3
1.101	(3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-4-[[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.63	479.3
1.102	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.62	461
1.103	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-[[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.57	447

1.104	外消旋-1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環己基-哌啶-4-基]-醯胺	0.54	473.3
1.105	外消旋-5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環己基-哌啶-4-基]-醯胺	0.62	491
1.106	外消旋-5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環戊基-哌啶-4-基]-醯胺	0.58	477.1
1.107	外消旋-5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-環丙基甲基-哌啶-4-基]-醯胺	0.57	463.3
1.108	5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3R*,4R*)-3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-哌啶-4-基]-醯胺(異構物之混合物)	0.62	491.3
1.109	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.6	505
1.110	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	1.1	491.3
1.111	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.71	537.3
1.111a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.71	537.3
1.111b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.71	537.2
1.112	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.68	523

1.113	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.67	509
1.113a	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.67	509.1
1.113b	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.67	509.3
1.114	(3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.7	537
1.115	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.69	519
1.116	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.67	505.3
1.117	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.54	538.2
1.117a	(3S,4S)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.54	538.1
1.118	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.5	524.2

1.118a	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.51	524.1
1.119	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.49	510.1
1.120	(3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.53	538.2
1.121	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.63	556.1
1.121a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.61	556.1
1.121b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.63	556.1
1.122	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.6	542.3
1.122a	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.58	542.1
1.122b	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.6	542.1

1.123	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.57	528.1
1.123a	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.58	528
1.124	(3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.62	556.1
1.125	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.61	538.2
1.125a	(3S,4S)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.62	538.2
1.126	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.58	524.1
1.127	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	1	539.1
1.128	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	1	525.1

1.129	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.6	557.2
1.129a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.6	557.4
1.129b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.63	557.2
1.130	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.59	543.3
1.131	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.59	529
1.132	(3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.62	557.3
1.133	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.59	539.3
1.134	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.69	515.4
1.135	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.66	501.4
1.136	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.64	487.3

1.137	(3R*,4R*)-4-{{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)}	0.68	515.4
1.138	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)}	0.74	519.3
1.138a	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)}	0.73	519.2
1.138b	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)}	0.74	519.1
1.139	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)}	0.72	505.3
1.139a	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)}	0.71	505.1
1.139b	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)}	0.73	505.3
1.140	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)}	0.75	515.4
1.141	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)}	0.73	501.3
1.142	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.64	568.2
1.143	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.72	586.1

1.144	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.68	558.3
1.145	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺及(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.72	549.4
1.146	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺及(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.69	535.3
1.147	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺及(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.77	549.4
1.148	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺及(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.75	535.3
1.149	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.56	433.2

1.150	(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.61	461.3
1.151	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.65	491.3
1.152	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.65	520.2
1.153	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.61	492.3
1.154	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.57	510
1.154a	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.58	510
1.155	(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.61	538.2
1.156	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.56	539.2
1.156a	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.57	539.2

1.157	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.53	525.1
1.158	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.52	511.1
1.159	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.55	510.9
1.160	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.56	540.4
1.161	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.71	487.3
1.162	(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-((1R,2R)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.74	515.4
1.163	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.66	540.3
1.164	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1S*,2R*)-2-苯基-環丙基)-醯胺及(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1R*,2S*)-2-苯基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.73	521.3
1.165	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.55	550.2

1.165a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.54	550.2
1.165b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.55	550.1
1.166	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.51	536.1
1.167	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	522
1.168	(3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.54	550.2
1.169	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.65	568.3
1.170	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	554.1
1.170a	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.6	554.1
1.171	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.59	540.1
1.171a	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.58	540.1

1.171b	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.59	540.1
1.172	(3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.62	568.1
1.173	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.59	536.3
1.174	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.57	522.1
1.175	(3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.61	550.2
1.176	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.62	555.3
1.176a	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.61	555.1
1.177	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.63	541.1
1.178	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.61	523.1

1.179	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺	0.61	523
1.180	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嗒嗪-3-基-環丙基)-醯胺	0.56	523
1.181	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-環丙基)-醯胺	0.62	537.1
1.182	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嗒嗪-3-基-環丙基)-醯胺	0.57	537.1
1.183	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺	0.65	500.3
1.184	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.71	565.4
1.185	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.7	551.4
1.186	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.63	461.3
1.187a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.63	538.4
1.187b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.63	538.3
1.187c	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.63	538.3

1.187d	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.62	538.2
1.188a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(鏡像異構物1)	0.6	552.2
1.188b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(鏡像異構物2)	0.59	552.2
1.188c	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(鏡像異構物1)	0.6	552.2
1.188.d	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(鏡像異構物2)	0.59	552.2
1.189	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	555
1.189a	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氯-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.70	555.3
1.190	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.7	555.2
1.191	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	523.4
1.192	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	555.4

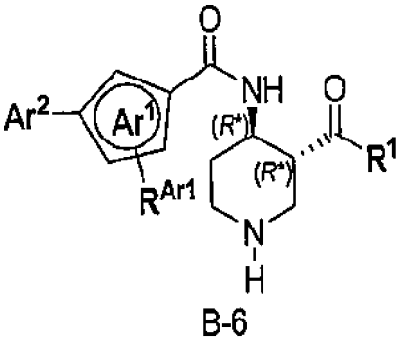
1.192a	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.70	555.4
1.192b	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.70	555.4
1.193	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	555
1.193a	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(第2個溶析之鏡像異構物)	0.70	555.2
1.194a	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.60	541
1.195	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	535.1
1.196	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(5-氟-吡啶-2-基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.50	506
1.197	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丁基)-醯胺	0.6	536.2
1.198	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺	0.8	551.2

1.199	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	523.2
-------	--	-----	-------

式(I)化合物之合成之一般方法B

構件塊：

結構B-6之構件塊之製備



BB 2.01：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

2.01a：外消旋-(3R*,4R*)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯

向外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-苄基-哌啶-3-甲酸甲基酯(10.00 g, 33.4 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中添加5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲酸(7.74 g, 33.4 mmol)。隨後添加DIPEA (24.5 mL, 140 mmol)，之後添加HATU (13.32 g, 35 mmol)。將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物濃縮，用DCM (750 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(600 mL)處理。將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。藉由製備型LC-MS在鹼性條件中純化粗製殘餘物，從而產生標題化合物；LC-MS方法D t_R = 1.14 min；[M+H]⁺ = 456.18。

2.01b：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

在氬下向外消旋-(3R*,4R*)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯2.01a (11.33 g, 24.9 mmol)於乙酸乙酯 (250 mL)中之溶液中添加10%濕的活性木炭載鈀(2.647, 2.49 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(6.03 g, 27.4 mmol)。在使反應燒瓶脫氣後，將混合物於RT下氫化5 h。過濾觸媒，用EtOAc洗滌並蒸發溶劑。藉由製備型LC-MS利用鹼性條件純化粗製殘餘物，從而產生標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 1.11$ min； $[M+H]^+ = 465.90$ 。

2.01c：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

將外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯2.01b (8.71 g, 18.7 mmol)溶解於THF (114 mL)中。隨後添加1M NaOH水溶液(56.1mL, 56.1 mmol)並將混合物於RT下攪拌3 h。將反應混合物用2M HCl水溶液(30 mL)酸化至約pH = 3並濃縮。將所得懸浮液過濾，用水(2 × 14mL)洗滌兩次並在HV下乾燥。獲得白色粉末狀標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 0.66$ min； $[M+H]^+ = 452.17$ 。

2.01d：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-二甲基胺甲鹽基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

於RT下向外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯2.01c (5 g, 11 mmol)於DMF (58 mL)中之溶液中添加二甲胺於THF中之2M溶液(22 mL, 44 mmol)。隨後添加DIPEA (6.15 mL, 35.2 mmol)，之後添加HATU (4.4 g, 11.6mmol)。將反應混合物於RT下攪拌4h。蒸發揮發性物質且藉由製備型LC-MS利用

鹼性條件純化粗製混合物，從而產生標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 1.01 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 479.23$ 。

2.01：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

於RT下將外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-二甲基胺甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯2.01d (4.53 g, 9.47 mmol)溶解於MeOH (47.3 mL)中。添加HCl於二噁烷中之4M溶液(47.3 mL, 189 mmol)並將反應混合物於RT下攪拌1 h。蒸發溶劑以產生標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 0.75 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 379.11$ 。

在實例2.001至2.108之製備中用作中間體之通式(B-6)之構件塊的製備

以下中間體係類似於BB 2.01製備：

BB 2.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺鹽酸鹽

2.02b：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-(甲基-苯乙基-胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯：

標題化合物係根據程序2.01d自構件塊2.01c及N-甲基-2-苯基乙胺開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.17 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 569.14$ 。

2.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺鹽酸鹽：

標題化合物係根據程序2.01自構件塊2.02b開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.92 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 469.18$ 。

BB 2.03：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺鹽酸鹽

2.03b：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-(1-吡啶-2-基-乙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯：

標題化合物係根據程序2.01d自構件塊2.01c及1-(2-吡啶基)乙胺開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.01 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 556.13$ 。

2.03：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺鹽酸鹽：

標題化合物係根據程序2.01自構件塊2.03b開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.77 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 456.09$ 。

BB 2.04：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽

2.04a：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

標題化合物係藉由外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯之對掌性製備型HPLC使用管柱ChiralPak IC, $5 \mu\text{m}$, $20 \times 250 \text{ mm}$ ；利用A (25% Hept)及B (75% EtOH, 0.1% DEA)之混合物作為溶析液及 34 mL/min 之流速來製備。對掌性HPLC： $t_R = 7.3 \text{ min}$ 。

2.04b：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01c自構件塊2.04a開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.77 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.04$ 。

2.04c：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自2.04b及1-(嘧啶-2-基)環丙-1-胺鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.94 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 569.19$ 。

2.04：(3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽：

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.04c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.62 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 469.23$ 。

BB 2.05：(3R,4R)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺鹽酸鹽

2.05a：(3R,4R)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

標題化合物係藉由外消旋-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯之對掌性製備型HPLC使用管柱ChiralPak IC, $5 \mu\text{m}$, $20 \times 250 \text{ mm}$ ；利用A (25% Hept)及B (75% EtOH, 0.1% DEA)之混合物作為溶析液及 34 mL/min 之流速來製備。對掌性HPLC： $t_R = 5.9 \text{ min}$ 。

2.05b：(3R,4R)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01c自構件塊2.05a開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.62 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.17$ 。

2.05c：(3R,4R)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-3-二甲基胺甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯：

標題化合物係根據程序2.01d自2.05b及THF中之2 M二甲胺溶液開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.00 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 479.16$ 。

2.05 : (3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.05c開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.75 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 379.15$ 。

BB 2.06 : 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺鹽酸鹽

2.06b : 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-(1-吡啶-2-基-乙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自構件塊2.01c及(R)-1-(吡啶-2-基)乙胺開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.87 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 556.26$ 。

2.06c : 2-((R)-1-((3R*,4R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲醯胺基)哌啶-3-甲醯胺基)乙基)吡啶-1-氧化物

於0°C下向2.06b (90 mg, 0.162 mmol)於DCM (3mL)中之溶液中逐份添加3-氯過氧苯甲酸(47.2 mg, 0.211 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌1h。將混合物用DCM稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，從而產生白色粉末狀標題化合物；LC-MS方法A： $t_R = 0.96 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 572.28$ 。

2.06 : 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據程序2.01自構件塊2.06c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.63 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 472.19$ 。

BB 2.07 : 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺鹽酸鹽

2.07b：外消旋-(3R*,4R*)-4-(5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲醯胺基)-3-((1-(吡啶-2-基)環丙基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自構件塊2.01c及1-(吡啶-2-基)環丙-1-胺開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.88 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 568.26$ 。

2.07c：外消旋-2-(1-((3R*,4R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲醯胺基)哌啶-3-甲醯胺基)環丙基)吡啶1-氧化物

標題化合物係根據程序2.06c自構件塊2.07b開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.91 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 584.27$ 。

2.07：(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據程序2.01自構件塊2.07c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.63 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 484.19$ 。

BB 2.08：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺鹽酸鹽

2.08b：(3S,4S)-4-(5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲醯胺基)-3-((1-(吡啶-2-基)環丙基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自構件塊2.04b及1-(吡啶-2-基)環丙-1-胺開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.82 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 568.02$ 。

2.08c：2-(1-((3S,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲醯胺基)哌啶-3-甲醯胺基)環丙基)吡啶1-氧化物

標題化合物係根據程序2.06c自構件塊2.08b開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.87 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 583.99$ 。

2.08：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據程序2.01自構件塊2.08c開始來製備；LC-MS方法

A : $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 484.06$ 。

BB 2.09 : 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-氟基-環丁基)-醯胺鹽酸鹽

2.09b : 外消旋-(3R*,4R*)-3-(1-氟基-環丁基胺甲醯基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自構件塊2.01c及1胺基-環丁烷甲腈開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 550.02$ 。

2.09 : 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-氟基-環丁基)-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據程序2.01自構件塊2.09b開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 430.2$ 。

BB 2.10 : (3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽

2.10c : (3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯：

標題化合物係根據程序2.01d自2.05b及1-(嘧啶-2-基)環丙-1-胺鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 569.19$ 。

2.10 : (3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽：

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.10c開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 469.19$ 。

BB 2.11：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺鹽酸鹽

2.11c：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-3-(乙基-甲基-胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自2.05b及N-乙基甲胺開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.99 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 493.18$ 。

2.11：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.11c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 393.18$ 。

BB 2.12：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺鹽酸鹽

2.12c：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-3-[甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺甲醯基]-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自2.05b及N-甲基-2-(吡啶-2-基)乙-1-胺開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.78 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 570.17$ 。

2.12：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.12c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.57 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 470.18$ 。

BB 2.13：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺鹽酸鹽

2.13c：(3R,4R)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-3-(2-吡啶-

2-基-乙基胺甲鹽基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自2.05b及2-(吡啶-2-基)乙-1-胺開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.76 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 557.15$ 。

2.13：(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-鹽胺鹽酸鹽

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.12c開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.56 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 456.18$ 。

BB 2.14：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-鹽胺**2.14a：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯**

向(3R,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯4.06c (3.7 g, 13.6 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸钠鹽(3.73 g, 14.1 mmol)。隨後添加TEA (7.56 mL, 54.3 mmol)，之後添加HATU (6.2 g, 16.3 mmol)。將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物濃縮，用DCM (250 mL)稀釋並用飽和 NaHCO_3 水溶液(250 mL)處理。將有機層經 MgSO_4 乾燥並蒸發。藉由急速層析使用正庚烷/EtOAc 3:1作為溶析液純化粗製殘餘物，以遞送白色粉末狀(3R,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯。將此化合物溶解於EtOH (40 mL)及EtOAc (20 mL)中。一次性添加乙醇鈉95%粉末(3.44 g, 48 mmol)並將所得混合物於RT下在氬氣氛下攪拌4 d。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)淬滅並用DCM ($3 \times 100 \text{ mL}$)萃取三次。將合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，

過濾並在真空中濃縮。藉由prep-LC-MS在鹼性條件下(方法E)、之後對掌性製備型SFC純化粗製物，以去除痕量之[R,R]-異構物(管柱：Regis (R,R) Whelk-O1，30×250 mm，5 μ m或ChiralPak IC，30×250 mm，5 μ m；溶析液：A (65% CO₂)與B (35% DCM/EtOH/DEA 50:50:0.1)之混合物，流速160 mL/min。t_R = 1.18 min)。獲得白色粉末狀標題產物；LC-MS方法A：t_R = 1.07 min；[M+H]⁺ = 496.96。

2.14b：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)1,3,4-噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

藉由根據程序2.01c用氫氧化鈉、之後HCl處理(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯獲得標題化合物；LC-MS方法A：t_R = 0.94 min；[M+H]⁺ = 468.88。

2.14c：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-3-(1-噻啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自2.14b及1-(噻啶-2-基)環丙-1-胺鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法D：t_R = 0.94 min；[M+H]⁺ = 585.34。

2.14：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺

標題化合物係根據上述程序2.01自構件塊2.14c開始來製備；LC-MS方法A：t_R = 0.67min；[M+H]⁺ = 486.24

用於製備實例2.001至2.109之一般程序：

方法D：

向各別胺(BB 2.01至BB 2.14) (0.1 mmol)於DCM (mL)中之溶液中

添加市售醛或酮(0.12至1 mmol)，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.13至0.4 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。隨後將反應混合物用DCM或氯仿(3mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(2 mL)處理。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑。藉由製備型LC-MS使用方法E純化粗製殘餘物。

方法E：

向各別胺(BB 2.01至BB 2.14) (0.1 mmol)於DMF (mL)中之溶液中添加市售醛或酮(0.2 mmol至1 mmol)，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.23 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。添加150 μ L水並藉由製備型LC-MS使用方法E純化產物。

方法F：

將各別胺(BB 2.01至BB 2.14) (0.5 mmol)及市售酮(0.6 mmol)及異丙醇鈦(IV) (1 mmol)在氬下於80°C下攪拌4.5 h。添加甲醇(1.18 mL)，之後一次性添加硼氫化鈉(1.5 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌1 h。添加水(1.2 mL)。將所得懸浮液過濾，用9 mL DCM/MeOH 3/1洗滌並蒸發溶劑。藉由製備型LC-MS使用方法E純化粗製殘餘物。

方法G：

將各別胺(BB 2.01至BB 2.14) (0.1 mmol)溶解於水(0.7 mL)中。添加DIPEA (0.3 mmol)，之後添加市售環氧化物(0.4 mmol)。將反應混合物於100 °C下攪拌17 h。蒸發溶劑並將粗製混合物溶解於1 mL MeOH/DMF中並藉由製備型LC-MS使用方法E純化。

方法H：

向各別胺(BB 2.01至BB 2.14) (0.1 mmol)及K₂CO₃ (0.2 mmol)於丙

酮(5 mL)中之冰冷溶液中添加市售烷基溴(0.11 mmol)。將混合物於RT下攪拌18h。添加另一當量之烷基溴並將混合物於50℃下攪拌18h。過濾反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。藉由Prep HPLC使用方法E純化殘餘物。

實例2.001 外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

向外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(BB 2.01) (41.5 mg, 0.1 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加丙酮(27.8 mg, 0.036 mL, 0.48 mmol)，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(61 mg, 0.27 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。隨後將反應混合物用氯仿(3mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(2 mL)處理。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑。藉由製備型LC-MS使用方法E純化粗製殘餘物。LC-MS QC方法：t_R = 0.56 min；[M+H]⁺ = 421.1。

下表2中所列示之實例2.001至2.108之化合物係藉由將上文提及之一般程序D、E、F、G或H中之一者應用於與市售醛、酮、烷基鹵或環氧化物偶合之構件塊BB-2.01 - BB-2.14或BB-8.01- BB-8.02來製備。

藉由使用上文提及之製備型對掌性層析方法中之一者獲得鏡像異構純化合物。

表2：實例2.001-2.108

實例編號	物質名稱	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量實測值 [M+H] ⁺
2.001	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.56	421.1

2.002	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.54	407.3
2.003	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.75	511
2.004	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.73	497.3
2.005	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.78	537.4
2.006	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.77	523.3
2.007	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.57	498
2.008	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.55	484.1
2.009	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.59	524.5
2.010	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.58	510.1
2.011	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(1-氧基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.55	525.9

2.013	(3R*,4R*)-1-((1RS)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.61	447.3
2.014	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.58	477.3
2.015	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-乙基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.68	475.3
2.016	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.61	447.3
2.016a	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺，異構物1之混合物	0.61	447.3
2.016b	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺，異構物2之混合物	0.6	447.3
2.017	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-(1RS)-1-(2,2-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.65	461.1
2.018	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS)-3,3-二甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.67	475.3
2.019	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.59	447.3
2.019a	(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺或(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.59	447.3

2.020	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.65	449.1
2.021	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-甲基-丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.64	449
2.022	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.68	463.4
2.023	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.63	461.3
2.023a	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺，異構物1之混合物	0.63	461.3
2.023b	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,RS)-2-甲基-環戊基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺，異構物2之混合物	0.63	461.3
2.024	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS)-3,3-二甲基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.72	489.3
2.025	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[3.3]庚-2-基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.66	473.3
2.026	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,4RS)-4-氟-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.61	479.3
2.027	外消旋-(3R*,4R*)-1-(4,4-二氟-環己基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.63	497.3
2.028	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.56	433.4

2.029	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.58	433
2.030	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.66	461.3
2.031	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3,3-二甲基-環丁基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.64	461.3
2.032	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,3RS)-3-甲氧基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.67	491
2.033	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-甲氧基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.67	491
2.034	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.63	447.3
2.035	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丁基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.67	461
2.036	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊-1-烯基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.66	459.1
2.037	(3R*,4R*)-(1RS,2RS,4RS)-1-二環[2.2.1]庚-2-基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.64	473.3
2.038	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.62	447.3

2.039	外消旋-(3R*,4R*)-1-(2-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.62	447.1
2.040	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-氟-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.63	479.3
2.045	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.58	433.3
2.046	(3R,4R)-1-((1RS)-1-環丙基-乙基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.62	447.3
2.047	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-(1RS)-1-螺[2.4]庚-4-基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.68	473
2.048	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.61	477.3
2.049	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(異構物之混合物)	0.56	451
2.050	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺(異構物之混合物)	0.79	567.4
2.051	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺(異構物之混合物)	0.75	541
2.052	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-羥基-乙基)-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.72	513

2.053	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.59	554.2
2.054	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-1-甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.57	528
2.055	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	527.1
2.056	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.58	497
2.057	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1,1,2,2,2-d ₅ -乙基)-哌啶)-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.58	502.2
2.058 (BB 2.02)	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-苯乙基-醯胺	0.71	469
2.059 (BB 2.04)	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.58	469.27
2.060	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-((1RS,2RS)-2-羥基-環己基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(立體異構物之混合物)	0.60	567
2.061	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.60	538.4
2.062	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.65	552.2

2.062a	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺(鏡像異構物1)	0.65	552.2
2.062b	(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺(鏡像異構物2)	0.65	552.17
2.063	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.60	538.4
2.064	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-氰基-環丁基)-醯胺	0.60	498
2.065	(3S,4S)-1-環戊基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	551
2.066	(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	537.1
2.067	(3S,4S)-1-(1-二氟甲基-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	573
2.068	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(4-氟-苄基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	577
2.069	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2,2-二甲基-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	539.1
2.070	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丁基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	525.2
2.071	(3S,4S)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	559.1

2.072	(3S,4S)-1-環丁基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	537.4
2.073	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	511.2
2.074	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	523.1
2.075	(3S,4S)-1-環丙基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	509.1
2.076	(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺	0.60	461.3
2.077	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基-甲基-醯胺	0.60	447
2.078	(3R,4R)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.50	538.1
2.079	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.50	524
2.080	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.50	510.2
2.081	(3R,4R)-1-苄基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.70	469.3
2.082	(3R,4R)-1-(2-氯-苄基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.70	503.3

2.083	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(2-氟-苄基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.70	487.3
2.084	(3S,4S)-1-((1RS)-2,2-二氟-環丙基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.60	559.1
2.085	(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.60	472.4
2.086	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	483.4
2.087	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(3-氟-丙基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	529
2.088	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	523
2.089	(3S,4S)-1-(3,3-二氟-環丁基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.7	559
2.090	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	537.1
2.091	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	522
2.092	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	536.2
2.093	(3S,4S)-1-烯丙基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	509.2

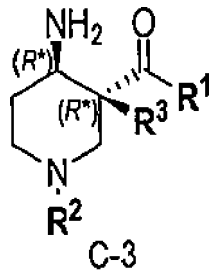
2.094	(3S,4S)-1-二環[3.1.0]己-3-基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	549.2
2.095	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	511.2
2.096 (BB 8.02)	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	469
2.097	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	523.1
2.098	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	537.1
2.099	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-1-異丙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	511.4
2.100	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	541.3
2.101	(3S,4S)-1-(3,3-二氟-環丁基甲基)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	573
2.102	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-硫雜環丁-3-基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	541
2.103	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-螺[2.3]己-5-基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	549
2.104 (BB 2.14)	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	1.0	486.4

2.105	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	540.1
2.106	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	558.1
2.107	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	514.1
2.108	(3S,4S)-1-(環丙基-(d ₂ -甲基))-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	525.3

式(I)化合物之合成之一般方法C

構件塊：

結構C-3之構件塊之製備



BB 3.01：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

3.01a：外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸：

於RT下將外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸甲基酯1.01a (2.85 g, 7.35 mmol)溶解於THF (45 mL)中。隨後添加1M NaOH水溶液(22.1 mL, 22.1 mmol)並將混合物於RT下攪拌72 h。將反應混合物用2M HCl溶液(12 mL)酸化至約pH = 3並蒸發。用DCM溶解所得懸浮液，經MgSO₄乾燥有機相並蒸發溶劑，從而產生標題化合物；

LC-MS方法D $t_R = 0.54$ min ; $[M+H]^+ = 327.23$ 。

3.01b：外消旋-((3R*,4R*)-1-環己基-3-二甲基胺甲醯基-哌啶-4-基)-胺基甲酸第三丁基酯

向外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸 3.01a (2.4 g, 7.35 mmol)於DMF (36.8 mL)中之溶液中添加二甲胺於水中之40%溶液(2.79 mL, 22.1 mmol)。隨後添加DIPEA (4.11 mL, 23.5 mmol)，之後添加HATU (2.93 g, 7.72 mmol)。將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物濃縮，溶解於DCM (150 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(150 mL)處理。分離有機層且進一步用DCM (3×150 mL)萃取水相。將合併之有機相經MgSO₄乾燥並蒸發。藉由製備型LC-MS利用鹼性條件(方法E)純化粗製殘餘物。獲得標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 0.91$ min ; $[M+H]^+ = 353.96$ 。

3.01：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

於RT下將外消旋-((3R*,4R*)-1-環己基-3-二甲基胺甲醯基-哌啶-4-基)-胺基甲酸第三丁基酯(2.08 g, 5.88 mmol)溶解於MeOH (29.5 mL)中。添加HCl於二噁烷中之4M溶液(29.5 mL, 118 mmol)並將反應物於RT下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，溶解於DCM (150 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)處理。分離有機層並將水相用DCM (2 × 100 mL)萃取兩次並用氯仿(2 × 100 mL)萃取兩次。將合併之有機相經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑，從而產生粗製標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 0.68$ min ; $[M+H]^+ = 254.24$ 。

在實例3.001至3.022之製備中用作中間體之通式(C-3)之構件塊的製備

以下中間體係類似於BB 3.01製備：

BB 3.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺, 二鹽酸鹽

3.02b：外消旋-[(3R*,4R*)-1-環己基-3-(1-吡啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序3.01b自構件塊3.01a及1-(2-吡啶基)環丙胺二鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.97$ min； $[M+H]^+ = 443.21$ 。

3.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺, 二鹽酸鹽

標題化合物係根據程序3.01自構件塊3.02b開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.77$ min； $[M+H]^+ = 343.17$ ，

BB 3.03：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環戊基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺：

3.03a：外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環戊基-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序3.01a自構件塊1.03a開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.51$ min； $[M+H]^+ = 313.08$ 。

3.03b：外消旋-((3R*,4R*)-1-環戊基-3-二甲基胺甲醯基-哌啶-4-基)-胺基甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序3.01b自構件塊3.03a及二甲胺於水中之40%溶液開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.82$ min； $[M+H]^+ = 340.16$ 。

3.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環戊基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

標題化合物係根據程序3.01自構件塊3.03b開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.59$ min； $[M+H]^+ = 240.18$ 。

BB 3.04：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺, 二鹽酸鹽

3.04a：外消旋-(3R*,4R*)-4-第三丁氧基羰基胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據程序3.01a自構件塊1.04a開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.47 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 299.13$ 。

3.04b：外消旋-[(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-3-(1-吡啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序3.01b自構件塊3.04a及1-(2-吡啶基)環丙胺二鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.85 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 415.17$ 。

3.04 外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺, 二鹽酸鹽

標題化合物係根據程序3.01自構件塊3.04b開始來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 315.18$ 。

BB 3.05：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺二鹽酸鹽

3.05b：外消旋-[(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序3.01b自構件塊3.04a及1-(2-嘧啶基)環丙胺鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 416.34$ 。

3.05 外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺, 二鹽酸鹽

標題化合物係根據程序3.01自構件塊3.04b開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.38 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 316.34$ 。

用於製備化合物3.001至3.022之一般程序：

方法I：

向各別胺(BB 3.01至BB 3.05) (0.08 mmol)於0.7 mL DMF中之溶液中添加各別羧酸(市售或具有結構A-4) (0.08 mmol)。隨後添加DIPEA (0.336 mmol)，之後添加HATU (0.084 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌21h。向粗製混合物中添加高達0.28 mmol 2M HCl溶液以溶解沈澱，並藉由製備型LC-MS與方法E直接純化澄清溶液。

方法J：

於0°C下在氬下將各別胺(BB 3.01至BB 3.05) (0.3 mmol)於甲苯(0.4 mL)中之溶液用三甲基鋁於甲苯中之2M溶液(0.3 mmol)處理。於0°C下攪拌30 min後，添加結構A-4之酯(L1= O-烷基) (0.1 mmol)於甲苯(0.4 mL)中之溶液並將混合物於RT下攪拌4至22小時。將反應混合物用HCl於甲醇中之1.25M溶液(0.6 mmol)淬滅並蒸發溶劑。藉由製備型LC-MS使用方法E純化粗製殘餘物。

實例3.001：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-[[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

向外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(20.3 mg, 0.08 mmol)於DMF (0.7 mL)中之溶液中添加5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸(18 mg, 0.08 mmol)。隨後添加DIPEA (0.044 mL, 0.256 mmol)，之後添加HATU (31.9 mg, 0.084 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌21h。向粗製混合物中添加高達0.28 mmol 2M HCl溶液以溶解沈澱，並藉由製備型LC-MS與方法E直接純化澄清溶液。LC-MS方法D： $t_R = 0.61$ min； $[M+H]^+ = 461$ 。

下表3中所列示之實例3.002至3.022之化合物係藉由將上文提及之一

般程序I或J中之一者應用於與結構A-4之各別羧酸或酯(L¹= OH或O-烷基)偶合之構件塊BB-3.01 - BB-3.05 (其有市售或根據/類似於上述方法製備)來製備。

使用上文提及之對掌性製備型層析方法中之一者獲得鏡像異構純化合物。

表3：實例3.001a-3.022

實例編號	物質名稱	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量實測值 [M+H] ⁺
3.001	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,6-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.61	461
3.002	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.62	443
3.003	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.54	462.3
3.003a	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(鏡像異構物1)	0.54	462.3
3.003b	(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺(鏡像異構物2)	0.54	462
3.004	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2-氯-4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.67	477.1

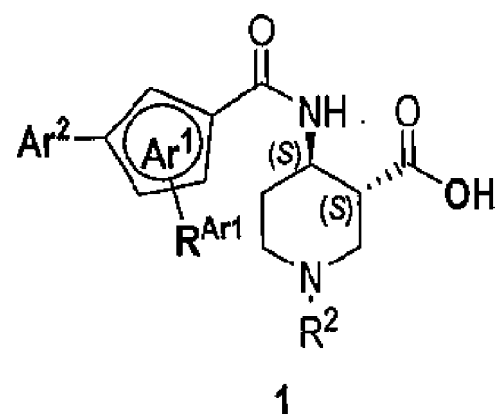
3.005	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.63	479.3
3.006	外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(4-氯-2-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-環己基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.69	477
3.007	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.56	462.3
3.009	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.62	532.2
3.010	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.57	551
3.011	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.61	550.3
3.012	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.56	551.1
3.013	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.56	504.1
3.014	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.58	504.1
3.015	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.56	522.1
3.016	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	523.1

3.016a	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.51	523.1
3.017	外消旋-(3R*,4R*)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.57	447.3
3.018	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.61	461.3
3.019	外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.59	462.3
3.020a	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.61	541.28
3.020b	(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4,6-三氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.61	541.41
3.021	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	523.4
3.022	外消旋-(3R*,4R*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	541
3.022a	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(首先溶析出之鏡像異構物)	0.60	541.4

式(I)之哌啶之合成之一般方法D

構件塊：

結構1之構件塊之製備



BB-4.01 (3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

4.01a：4-((S)-1-苯基-乙基胺基)-5,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

在配備有Dean-Stark分水器及回流冷凝器之乾燥燒瓶中，將4-側氧基哌啶-1,3-二羧酸-1-第三丁基酯3-甲基酯(10 g, 35 mmol)溶解於甲苯(500 mL)中。添加(S)-(-)- α -甲基苄胺(6.36 g, 52.5 mmol)及對-甲苯磺酸一水合物(0.34 g, 1.75 mmol)並將混合物加熱回流3 h。隨後將混合物冷卻至RT，用飽和NaHCO₃水溶液(3 × 100 mL)洗滌三次並經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黃色稠油狀物。LC-MS方法A：t_R = 1.01 min；[M+H]⁺ = 375.18。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.28 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.25-7.38 (m, 5 H), 4.63 (quint, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.07 (s, 2 H) 3.46-3.38 (m, 1 H) 3.33-3.26 (m, 1 H), 2.43-35 (m, 1 H), 2.09-1.99 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

4.01b：(3S,4S)-4-((S)-1-苯基-乙基胺基)-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

3-乙基酯

在N₂下於0°C下向異丁酸(68.1 mL, 734 mmol)於甲苯(22 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(5.19 g, 137 mmol)。將混合物於RT下進一步攪拌20 min。將混合物再次冷卻至0°C。緩慢添加4-((S)-1-苯基-乙基胺基)-5,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯(13 g, 34.7 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液並將所得混合物於0°C下攪拌60 min。經4 h時段以五份添加額外硼氫化鈉(817 mg, 21.6 mmol)。小心添加水(100 mL)並將反應混合物於RT下攪拌15 min。添加3M NaOH水溶液以使得混合物至pH 10。將反應混合物用EtOAc (3 × 150 mL)萃取，將合併之有機層用MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑。將所得黃色油狀物在矽膠塞上純化並利用庚烷/ EtOAc 2:1層析，從而產生黃色油狀物。在N₂下將此油狀物溶解於無水乙醇(50 mL)中並將所得溶液轉移至藉由混合乙醇中之乙醇鈉(20 mL 21 w %, 52 mmol)及EtOAc (7.6 mL, 78 mmol)預先製備之溶液。於50°C下在N₂下將所得溶液攪拌15 h。在減壓下去除溶劑，添加鹽水(150 mL)並利用1 N NaOH水溶液使所得溶液之pH達到pH = 10。將所得混合物用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析在100 g矽膠上利用庚烷/EtOAc系統(10:0至1:1梯度)作為溶析液純化所得油狀物。將合併之部分濃縮並在真空下乾燥過夜以獲得淡黃色油狀物。將此油狀物溶解於二乙醚(10 mL)中並逐滴添加二噁烷中之4 N HCl (1.45 mL, 5.8 mmol)。將溶液攪拌30 min且在此時間期間形成沈澱。藉由添加庚烷(28.7 mL)及將混合物於0°C下儲存1 h完成沈澱。藉由過濾分離沈澱並用庚烷洗滌，從而得到2.57 g灰白色固體。將固體懸浮於乙腈(4.6 mL)中並加熱回流直至固體完全溶解為止。隨後將

溶液冷卻至0℃過夜。藉由過濾分離所得晶體並用1.15 mL冷乙腈之部分洗滌3次，從而得到無色固體狀鹽酸鹽。隨後將鹽在10% NaHCO₃水溶液(25 mL)中攪拌並用DCM (2 × 20 mL)萃取。在減壓下蒸發有機層，從而得到無色油狀標題產物。LC-MS方法A： $t_R = 0.73$ min； $[M+H]^+ = 377.29$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.79-7.40 (m, 5 H), 4.13-4.24 (m, 3 H), 3.70-4.09 (m, 2 H), 2.82-2.99 (m, 2 H), 2.58-2.72 (m, 1 H), 2.21-2.38 (m, 1 H), 1.62-1.76 (m, 1 H), 1.45 (m, 9 H), 1.20-1.35 (m, 7 H), 1.02-1.14 (m, 1 H)。

4.01c：(3S,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

在N₂下向活性木炭載鈀(10%) (183 mg, 0.172 mmol)及甲酸鉍(2.63 g, 40.5 mmol)於MeOH (40 mL)中之懸浮液中添加(3S,4S)-4-((S)-1-苯基-乙基胺基)-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯(1.833 g, 5.06 mmol)於MeOH (7 mL)中之溶液。將混合物回流6 h。在反應完成(峰消失，但乙基-亦更換為甲基酯)後，經由矽藻土過濾冷卻之溶液，並濃縮濾液以獲得淺黃色油狀標題產物。LC-MS方法A： $t_R = 0.53$ min； $[M+H]^+ = 259.23$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.87-3.49 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.31 (m, 1 H), 2.43—1.75 (m, 5 H), 1.43 (s, 9 H)。

4.01d：(3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

於RT下向(3S,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(1 g, 3.87 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲酸(1.3 g, 5.81 mmol)。隨後添加DIPEA (2.12 mL, 12.4 mmol)，之後添加HATU (1.55 g, 4.06 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。將反

應混合物濃縮，溶解於DCM (100 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(100mL)處理兩次。將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。藉由急速層析在40 g 矽膠上利用庚烷/EtOAc系統(1:0至3:1)作為溶析液純化粗製殘餘物，從而得到白色粉末狀標題化合物；LC-MS方法A： $t_R = 0.94$ min； $[M+H]^+ = 466.04$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.23-7.36 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 6.96-7.12 (m, 3 H), 6.79-6.91 (m, 1 H), 4.29-4.51 (m, 2 H), 4.00-4.22 (m, 1 H), 3.64-3.78 (m, 3 H), 2.85-3.09 (m, 2 H), 2.50-2.68 (m, 1 H), 2.10-2.27 (m, 1 H), 1.42-1.69 (m, 11 H), 1.21-1.38 (m, 1 H)。

4.01e：(3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽

將(3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(1152 mg, 2.48 mmol)溶解於DCM (15 mL)中。逐滴添加二噁烷中之HCl 4M (12.4 mL, 49.5 mmol)。將混合物於RT下攪拌1小時。蒸發溶劑並在HV上乾燥殘餘物以遞送白色粉末狀標題粗製化合物。LC-MS方法A： $t_R = 0.61$ min； $[M+H]^+ = 366.18$ 。

4.01f：(3S,4S)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯

於RT下向(3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽(0.99 g, 2.48 mmol)於DCM (20 mL)中之懸浮液中添加環己酮(0.75 mL, 6.9 mmol)，之後添加乙酸(0.44 mL, 7.7 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.58 g, 7.45 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用DCM (30 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)處理兩次。將有機相經MgSO₄乾燥並蒸發。獲得粗製標題化合物；LC-

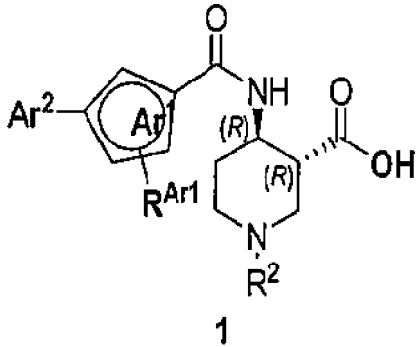
MS方法A： $t_R = 0.71 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.17$ 。

4.01：(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

將(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯(1214 mg, 2.71 mmol)溶解於THF (14 mL)中並添加1 M LiOH水溶液(6.98 mL, 6.98 mmol)。將混合物於RT下攪拌過夜。添加1M HCl水溶液(6.98 mL, 6.98 mmol)並將反應物攪拌5 min。蒸發溶劑，從而產生黃色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 0.66 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 434.06$ 。

在實例4.001至4.102之製備中用作中間體之結構1之構件塊之製備。

以下羧酸係類似於實例BB-4.01製備：



BB-4.02：(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

4.02a：4-((R)-1-苯基-乙基胺基)-5,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

標題化合物係根據上述反應4.01a使用4-側氧基哌啶-1,3-二羧酸-1-第三丁基酯3-乙基酯及(R)-(-)- α -甲基苄胺來製備；LC-MS方法A： $t_R = 1.01 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 375.28$ 。

4.02b：(3R,4R)-4-((R)-1-苯基-乙基胺基)-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

3-乙基酯

標題化合物係根據上述反應4.01b藉由用硼氫化鈉及異丁酸之混合物還原4-((R)-1-苯基-乙基胺基)-5,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯、之後利用EtOH中之乙醇鈉及EtOAc表異構化來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 377.27$ 。

4.02c：(3R,4R)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

標題化合物係根據上述反應4.01c藉由用活性木炭載鈀(10%)及MeOH中之甲酸銨處理(3R,4R)-4-((R)-1-苯基-乙基胺基)-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.52 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 259.22$ 。

4.02d：(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

標題化合物係根據反應4.01d藉由用5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲酸處理(3R,4R)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯來製備；LC-MS A： $t_R = 0.94 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 466.02$ 。

4.02e：(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽

標題化合物係根據反應4.01e藉由用二噁烷中之HCl 4M處理(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.61 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 366.14$ 。

4.02f：(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據反應4.01f藉由用環己酮及三乙醯氧基硼氫化鈉處

理(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.72\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 448.19$ 。

4.02：(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01藉由用1 M LiOH水溶液處理(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.66\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 434.07$ 。

BB-4.03：(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

4.03f：(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據反應4.01f藉由用環丙烷甲醛及三乙醯氧基硼氫化鈉處理(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.02\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.12$ 。

4.03：(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01藉由用1 M LiOH水溶液處理(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS方法D： $t_R = 0.54\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 405.79$ 。

BB-4.04：(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

4.04f：(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌

啖-3-甲酸甲基酯

標題化合物係根據反應4.01f藉由用環戊酮及三乙醯氧基硼氫化鈉處理(3S,4S)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法D： $t_R = 1.04 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 434.14$ 。

4.04g：(3S,4S)-1-環戊基-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01藉由用1 M LiOH水溶液處理(3S,4S)-1-環戊基-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS方法D： $t_R = 0.56 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.09$ 。

BB-4.05：(3S,4S)-1-氰基甲基-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸**4.05f：(3S,4S)-1-氰基甲基-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸乙基酯**

標題化合物係藉由用溴乙腈及EtOH中之DIPEA處理(3S,4S)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸乙基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.95 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 419.19$ 。

4.05：(3S,4S)-1-氰基甲基-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01藉由用1 M LiOH水溶液處理(3S,4S)-1-氰基甲基-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-啖-3-甲酸乙基酯來製備。LC-MS方法D： $t_R = 0.81 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 391.20$ 。

BB-4.06：(3S,4S)-4-{{5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基}-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-啖-3-甲酸

4.06c : (3R,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

標題化合物係根據上述反應4.01c藉由活性木炭上之氫氧化鈣(20%)與氫，於EtOH中，於20巴及80℃下處理(3R,4S)-4-(R)-1-苯基-乙基胺基)-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯來製備；LC-MS方法D： $t_R = 0.81 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 273.21$

4.06d : (3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

標題化合物係根據反應4.01d藉由用5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲酸處理(3S,4R)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯、之後用乙醇中之乙醇鈉表異構化來製備；LC-MS A： $t_R = 0.96 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 480.17$ 。

4.06e : (3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基酯鹽酸鹽

標題化合物係根據反應4.01e藉由用二噁烷中之HCl 4M處理(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.70 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 380.18$ 。

4.06f : (3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸乙基酯

標題化合物係藉由用1-氟環丙烷-1-甲醛及三乙醯氧基硼氫化鈉處理(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸乙基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.78 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.19$ 。

4.06 : (3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01藉由用1 M LiOH水溶液處理(3S,4S)-4-
 {[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-
 甲酸乙基酯來製備。LC-MS方法D： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 424.20$ 。

BB-4.07：(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-
 胺基]-哌啶-3-甲酸**

4.07f：(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺
 基]-哌啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據反應4.01f藉由用環丙烷甲醛及三乙醯氧基硼氫化
 鈉處理(3R,4R)-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸**
 甲基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.7 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.14$ 。

4.07：(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺
 基]-哌啶-3-甲酸**

標題化合物係根據反應4.01藉由用1 M LiOH水溶液處理(3R,4R)-1-
 環丙基甲基-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲
 基酯**來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 406.06$ 。

BB-4.08 (3S,4S)-1-環丁基-4-[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-
 哌啶-3-甲酸****

4.08f：(3S,4S)-1-環丁基-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌
 啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據反應4.01f藉由用環丁酮及三乙醯氧基硼氫化鈉處
 理(3S,4S)-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲
 基酯鹽酸鹽**來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.76 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.21$ 。

4.08：(3S,4S)-1-環丁基-4-**[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌**

啖-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01g藉由用1 M LiOH水溶液處理(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 406.33$ 。

BB-4.09 (3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸**4.09f：(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據反應4.01f藉由用環丁酮及三乙醯氧基硼氫化鈉處理(3R,4R)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.77 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 419.83$ 。

4.09：(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01g藉由用1 M LiOH水溶液處理(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 406.22$ 。

BB-4.10：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸**4.10f：(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸甲基酯**

標題化合物係根據反應4.01f藉由用乙醛及三乙醯氧基硼氫化鈉處理(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯鹽酸鹽來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.66 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 394.35$ 。

4.10 : (3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據反應4.01g藉由用1 M LiOH水溶液處理(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.62 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 380.96$ 。

BB-4.11 : 外消旋-(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸

4.11a : 4-胺基-1-第三丁基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-甲酸甲基酯

於-78℃下在氬下向1-第三丁基哌啶-4-酮(1000 mg, 6.12 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加1M LiHMDS於THF中之溶液(6.73 mL, 6.73 mmol, 1.1 eq)。將混合物於此溫度下攪拌1h。隨後添加氰基甲酸甲基酯(0.486 mL, 6.12 mmol)並將反應物於-78℃下攪拌1h。於-78℃下添加MeOH (30 mL)，之後添加乙酸銨(4813 mg, 61.2 mmol)。將混合物於此溫度下攪拌15分鐘且隨後使其升溫至RT並攪拌18 h。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物吸收於DCM (25 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)洗滌。將水相用DCM (2 × 25 mL)萃取兩次。將有機相用鹽水(25 mL)洗滌。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，以遞送黃色油狀粗製標題化合物；LC-MS方法A： $t_R = 0.43 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 213.46$ 。

4.11b : 外消旋-[R*,R*]-甲基-4-胺基-1-(第三丁基)哌啶-3-甲酸酯及外消旋-[R*,S*]-4-胺基-1-(第三丁基)哌啶-3-甲酸甲基酯

於0℃下將4-胺基-1-第三丁基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-甲酸甲基酯(1.29 g, 6.12 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液用NaBH₃CN (774mg, 12.3 mmol)及AcOH (1.06 mL, 9.25 mmol)處理。隨後使反應升溫至RT。將反應物於

50°C 下攪拌 1h。添加 NaBH_3CN (387 mg, 6.15 mmol, 1 eq) 並將反應物於 50°C 下加熱 18 h。在減壓下蒸發 MeOH 並將殘餘物吸收於 DCM (20 mL) 中並用飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 洗滌。將水相用 DCM 萃取兩次 (2×15 mL) 併合併有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黃色油狀粗製標題產物；LC-MS 方法 A： $t_R = 0.21 \text{ min}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215.34$ 。

4.11c：外消旋-(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯

將外消旋-[R*,R*]-4-胺基-1-(第三丁基)哌啶-3-甲酸甲基酯及外消旋-[R*,S*]-4-胺基-1-(第三丁基)哌啶-3-甲酸甲基酯 (659 mg, 3.08 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液用 5-(2,4-二氟-苯基)異噁唑-3-甲酸 (714 mg, 3.08 mmol)、 HATU (2338 mg, 3.08 mmol) 及 DIPEA (0.526 mL, 3.08 mmol) 處理。將反應混合物於 RT 下攪拌 1h30。向混合物中添加 DCM (10 mL) 及飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)。分離有機相，將水相用 DCM (2 × 10 mL) 萃取，將合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由製備型 LC-MS 與方法 E 純化粗製物以獲得無色油狀標題化合物；LC-MS 方法 A： $t_R = 0.71 \text{ min}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422.33$ 。

4.11：外消旋-(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸

標題化合物係根據反應 4.01g 藉由用 1 M LiOH 水溶液處理外消旋-(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸甲基酯來製備。LC-MS 方法 A： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.35$ 。

實例 4.001：(3S,4S)-1-環己基-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺

基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丙基)-醯胺

向(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(21.7 mg, 0.05 mmol)於DMF (0.55 mL)中之溶液中添加1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(11.3 mg, 0.1 mmol)。隨後添加DIPEA (0.028 mL, 0.16 mmol)，之後添加HATU (20 mg, 0.052 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。藉由製備型LC-MS與方法E純化粗製混合物。LC-MS方法D：t_R = 0.66 min；[M+H]⁺ = 487.2。

下表4中所列示之實例4.001至4.102之化合物係藉由將上文提及之一般程序A、B或C中之一者應用於與市售胺或一般結構2之胺BB-9.01偶合之構件塊BB-4.01 - BB-4.11來製備。使用上文提及之對掌性製備型層析方法中之一者獲得鏡像異構純化合物。

表4：實例4.002-4.102

實例編號	物質名稱	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量實測值 [M+H] ⁺
4.001	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丙基)-醯胺	0.66	487.2
4.002	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	0.71	519.2
4.003	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)-醯胺	0.72	533.4
4.004	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(5-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.72	568.1

4.005	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺	0.63	461
4.006	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丁基)-醯胺	0.73	501.3
4.007	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-[1,2,4]噁二唑-3-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.63	529.3
4.008	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(5-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.71	556.3
4.009	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺	0.76	515.2
4.010	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺	0.77	537.4
4.011	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺	0.67	553.4
4.012	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苄基醯胺	0.72	523.4
4.013	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-2-羥基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.58	554.2
4.014	(3S,4S)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-環丁基-乙基)-醯胺	0.77	515.2

4.015	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸第三丁基醯胺	0.73	489
4.016	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丁基)-醯胺	0.73	501.3
4.017	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸醯胺	0.56	433.3
4.018	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-環丙基)-醯胺	0.66	487
4.019	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺	0.65	500.3
4.020	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺	0.67	553.4
4.021	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺	0.68	553.3
4.022	(3R,4R)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺	0.75	537.4
4.023	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.55	499.1
4.024	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	0.49	510.1
4.025	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.61	523.3

4.026	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺	0.43	536.1
4.027	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-4-基-環丙基)-醯胺	0.41	522.1
4.028	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.61	536.1
4.029	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.62	537.3
4.030	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.63	538.2
4.031	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.59	522.1
4.032	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.61	523.1
4.033	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	0.61	524.1
4.034	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-醯胺	0.64	541.1
4.035	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺	0.65	543.1
4.036	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二環丙基-1-基醯胺	0.69	499.3

4.037	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(四氫-呋喃-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.65	517.4
4.038	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.55	514
4.039	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-甲基-丙-2-炔基)-醯胺(異構物之混合物)	0.63	471.3
4.04	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.63	514.3
4.041	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.56	513.1
4.042	(3S,4S)-1-環戊基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	0.5	524.1
4.043	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-醯胺	0.63	527.2
4.044	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-甲基-1-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-醯胺	0.64	529.1
4.045	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二環丙基-1-基醯胺	0.67	485.3

4.046	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(四氫-呋喃-2-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.64	503.3
4.047	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(1RS)-1-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-醯胺(異構物之混合物)	0.53	500.1
4.048	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-甲基-丙-2-炔基)-醯胺(異構物之混合物)	0.62	457.3
4.049	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((1RS)-1-異噁唑-3-基-乙基)-醯胺(異構物之混合物)	0.61	500.3
4.050	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.6	538.4
4.051	(3S,4S)-1-氰基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.9	508.3
4.052	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	541
4.053	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丙基)-醯胺	0.7	521.4
4.054	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.7	540.2
4.055	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噻啶-4-基-環丙基)-醯胺	0.6	523.2

4.056	1-(((3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸乙基酯	0.7	517.4
4.057	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-苯基-環丁基)-醯胺	0.8	535.1
4.058	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸苄基-(2-氟-乙基)-醯胺	0.8	541.4
4.059	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺	0.7	551.1
4.060	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-三氟甲基-苯基)-環丙基]-醯胺	0.8	589.4
4.061	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-氟-苯基)-環丙基]-醯胺	0.7	539.1
4.062	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4-氟-苯基)-環丙基]-醯胺	0.0	539
4.063	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-苯基)-環丙基]-醯胺	0.7	539
4.064	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-醯胺	0.5	510
4.065	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-乙基]-醯胺	0.86	543.2
4.066	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二乙基醯胺	0.7	461

4.067a	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺或5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(首先溶析出之表異構物)	0.7	521.1
4.067b	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺或5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-苯基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(第2個溶析之表異構物)	0.7	521.1
4.068	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氯-苯基)-環丙基]-醯胺	0.8	555
4.069	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸甲氧基-甲基-醯胺	0.6	449.2
4.070	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4-甲基-噁唑-2-基)-環丁基]-醯胺	0.7	556.1
4.071	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸二乙基醯胺	0.7	461.1
4.072	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R,S)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺	0.7	539.4
4.072a	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺或(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺(首先溶析出之表異構物)	0.8	539.4

4.073	(R,S)-[[(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-羰基]-胺基]-苯基-乙酸乙基酯	0.8	567.2
4.074	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-甲氧基-苯基)-環丙基]-醯胺	0.8	551
4.075	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-溴-苯基)-乙基]-醯胺	0.8	587.1
4.076	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(2-羥基-苯基)-環丙基]-醯胺	0.7	537
4.077	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(1-氧基-嘧啶-2-基)-環丙基]-醯胺	1.0	539.4
4.078	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R,S)-2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺	0.6	537
4.078b	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺或5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-吡咯啶-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(第2個溶析之表異構物)	0.6	537.4
4.079a	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺或5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(首先溶析出之表異構物)	0.6	523.4

4.079b	5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((R)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺或5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-((S)-2-嘧啶-2-基-氮雜環丁烷-1-羰基)-哌啶-4-基]-醯胺(第2個溶析之表異構物)	0.6	523
4.080	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R,S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	0.6	511.1
4.080a	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺(首先溶析出之表異構物)	0.6	511
4.080b	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之表異構物)	0.6	511.4
4.081	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-環丙基)-醯胺	0.6	523.1
4.082	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(3-氟-吡啶-2-基)-環丙基]-醯胺	0.6	540.4
4.083	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	0.6	525.1
4.084	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R,S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	0.6	511

4.084b	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((R)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺或(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸((S)-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺(第2個溶析之表異構物)	0.6	511
4.085	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-苄基-氧雜環丁-3-基)-醯胺	0.7	551.1
4.086	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-甲基-2-(3-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺	0.6	552
4.087	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(2-甲基-2-吡啶-2-基-丙基)-醯胺	0.6	538.1
4.088	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-鄰甲苯基-環丙基)-醯胺	0.8	535
4.089	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[3-(4-氟-苯基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺	0.7	555.1
4.090	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(3-苯基-氧雜環丁-3-基甲基)-醯胺	0.7	551
4.091	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[2-(2-氯-苯基)-2-甲基-丙基]-醯胺	0.8	571.3
4.092	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[1-(4-氯-苯基)-環丙基甲基]-醯胺	0.8	569.4
4.093	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基甲基)-醯胺	0.6	536

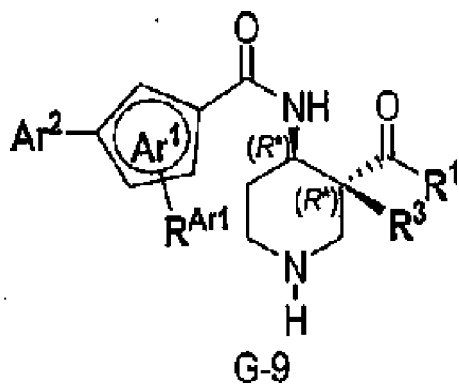
4.094	(3R,4R)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺	0.7	571.1
4.095	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺	0.5	498
4.096	(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-乙基-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	0.6	499
4.097	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[3-(3-氯-苯基)-氧雜環丁-3-基]-醯胺	0.7	571.4
4.098	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R,S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺	0.6	528
4.098a	(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(R)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺或(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸[(S)-1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺(第2個溶析之表異構物)	0.6	528
4.099	(3R,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(嘧啶-2-基甲基)-醯胺	0.5	497.2
4.100	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(嘧啶-2-基甲基)-醯胺	0.5	497
4.101	外消旋-(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	525.4
4.101a	(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物1)	0.6	525

4.101b	(3R*,4R*)-1-第三丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(鏡像異構物2)	0.6	525
4.102	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-甲基-1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	0.6	525

式(I)之哌啶之合成之一般方法G

構件塊：

結構G-9之構件塊之製備



BB-5.01：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

5.01a：3-甲基-4-側氧基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

將4-側氧基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(1 g, 4 mmol)、碳酸鉀(1.1 g, 8 mmol)及碘甲烷(1.13 g, 8 mmol)於丙酮(12 mL)中之混合物在回流下加熱7 h。隨後將混合物冷卻至RT並經由玻璃化過濾器過濾。在減壓下濃縮濾液，以得到黃色油狀標題化合物。LC-MS方法A：t_R = 0.78 min；[M+H]⁺ = 272.21。

5.01b：4-苄基胺基-3-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

將3-甲基-4-側氧基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(1.02 g,

3.78 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液用苄胺(0.51 g, 4.76 mmol)及對-甲苯磺酸一水合物(36 mg)處理。將所得混合物利用dean-stark冷凝器在回流下加熱2 h。將反應混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液萃取三次。收集有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發溶劑，從而得到黃色油狀粗產物。

5.01c：外消旋-(3R*,4R*)-4-苄基胺基-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

將粗製苄基胺基-3-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(1.23 g, 3.3 mmol)溶解於MeCN (15 mL)中並冷卻至 0°C 。添加AcOH (0.38 mL, 6.6 mmol)。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.84 g, 18.1 mmol)。將所得混合物於 0°C 下攪拌30 min並於RT下攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中並緩慢添加飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)。分離有機層，將水相再次用DCM (50 mL)萃取並將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。使用矽膠管柱層析分離兩種非鏡像異構物。蒸發下方部分，從而遞送無色油狀反式異構物，如藉由2D-及NOE NMR研究所顯示。LC-MS方法A： $t_R = 0.67$ min； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.22$ 。

5.01d：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

向外消旋-(3R*,4R*)-4-苄基胺基-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(0.3 g, 0.84 mmol)於MeOH (12 mL)中之溶液中添加乾燥活性木炭載Pd 10% (27 mg, 0.0254 mmol)。在使反應燒瓶脫氣後，將混合物於環境溫度下氫化1 h。過濾反應混合物以去除觸媒，且隨後濃縮以產生黃色油狀粗產物。LC-MS方法A： $t_R = 0.53$ min； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.22$ 。

5.01e：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

於RT下向外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(225 mg, 0.83 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加5-(2,4-二氟-苯基)異噁唑-3-甲酸(205 mg, 0.91 mmol)。隨後添加DIPEA (0.283 mL, 1.65 mmol)，之後添加HATU (346 mg, 0.91 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。藉由製備型LC-MS在鹼性條件中純化粗製混合物。獲得淡黃色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 1.01$ Min； $[M+H]^+ = 480.14$ 。

5.01f：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

於RT下將外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(240 mg, 0.5 mmol)溶解於THF (4 mL)中。隨後添加1M LiOH水溶液(4 mL, 4 mmol)並將混合物於RT下攪拌72 h。將反應混合物用1M HCl溶液(5 mL)酸化。將所得懸浮液用DCM (10 mL)萃取兩次。將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。獲得呈灰白色固體狀標題化合物；LC-MS方法A： $t_R = 0.91$ min； $[M+H]^+ = 465.91$ 。

5.01g：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-二甲基胺甲鹽基-3-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

將外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯(200 mg, 0.43 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液用二甲胺於THF中之2M溶液(0.277 mL, 0.554 mmol)及DIPEA

(0.158 mL, 0.924 mmol)處理。隨後，添加HATU (193 mg, 0.508 mmol)並將反應物攪拌過夜。蒸發DMF並將粗製物吸收於DCM (10 mL)中並用NaHCO₃飽和溶液(10 mL)萃取三次。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，從而得到淺橙色油狀產物，其作為粗製物用於下一步驟。LC-MS方法A： $t_R = 0.97$ min； $[M+H]^+ = 493.11$ 。

5.01h：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

於RT下將外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-二甲基胺甲醯基-3-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(135 mg, 0.27 mmol)溶解於MeOH (5 mL)中。添加HCl於二噁烷中之4M溶液(0.068 mL, 0.274 mmol)並將反應物於RT下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，溶解於DCM (10 mL)中並用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)處理。分離有機層並將水相用DCM (2 × 10 mL)萃取兩次。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。獲得粗製標題化合物；LC-MS A： $t_R = 0.64$ min； $[M+H]^+ = 393.15$ 。

在實例5.002之製備中用作中間體之結構1之經取代之哌啶之構件塊的製備

以類似於實例BB-5.01，製備以下醯胺：

BB-5.02 (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺

5.02a：(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-3-((R)-1-吡啶-2-基-乙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據上述反應5.01g使用外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-

二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯和((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-胺來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.78\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 570.12$ 。

5.02：(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺

標題化合物係根據上述反應5.01h藉由用二噁烷中之4M HCl處理(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-3-((R)-1-吡啶-2-基-乙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.56\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 470.09$ 。

實例5.001：(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺

於RT下將外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺、環己酮(0.046 mL, 0.45 mmol)及AcOH (0.032 mL, 0.56 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液由三乙醯氧基硼氫化鈉(149 mg, 0.67 mmol)處理。將反應混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用DCM (5 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發。藉由製備型LC-MS在鹼性條件中純化粗製殘餘物。獲得無色粉末狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 0.69\text{ Min}$ ； $[M+H]^+ = 552.15$ 。

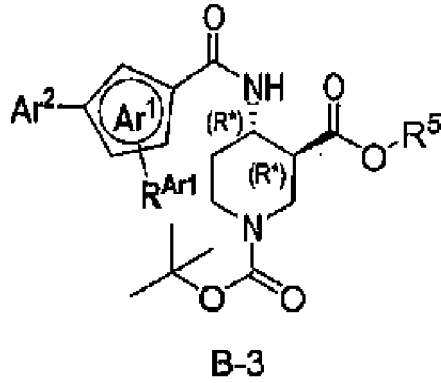
實例5.002：外消旋-(3R*,4R*)-1-環己基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-甲酸二甲基醯胺

標題化合物係根據上述實例5.001藉由用環己酮處理外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-3-

甲酸二甲基醯胺來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.76 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 475.13$ 。

構件塊：

結構B-3之構件塊之製備



BB-6.01：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

6.01a：4-胺基-5,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

將4-側氧基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(10 g, 36.9 mmol)於MeOH (140 mL)中之溶液用MeOH中之7N氨溶液(25 mL, 1.14 mol)處理並將所得溶液在回流下加熱18 h。隨後將混合物冷卻至RT並在減壓下濃縮。將殘餘物吸收於DCM (100 mL)中並用水(2 × 100mL)及鹽水(2 × 100 mL)洗滌兩次。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黃色固體狀粗產物。LC-MS方法A： $t_R = 0.83 \text{ min}$ ； $[M+H-t-Bu]^+ = 202.27$ 。

6.01b：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯與外消旋-(3S*,4R*)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯之混合物

將NaBH₄ (1.73 g, 45.7 mmol)溶解於THF (100 mL)中並將所得溶液

冷卻至-18°C。於-14°C至-18°C下經20 min添加TFA (13 mL, 169 mmol)。經10 min逐滴添加粗製4-胺基-5,6-二氫-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(9.53 g, 33.9 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。經15 min使反應物升溫至0°C並於此溫度下攪拌1 h。向反應混合物上傾倒水(50 mL)並繼續攪拌10 min。利用10 N NaOH水溶液使所得溶液之pH達到pH = 11。將混合物用DCM (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。獲得呈產物之順式-反式混合物形式之黃色泡沫狀產物：LC-MS方法A：t_R = 0.55 min；[M+H]⁺ = 259.34及0.58 min；[M+H]⁺ = 259.5。

6.01c：外消旋-(3S*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯與外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯之混合物

於RT下向外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯及外消旋-(3S*,4R*)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(7.1 g, 23.6 mmol)於DCM (75 mL)中之溶液中添加5-(2,4-二氟苯基)異噁唑-3-甲酸(6.673 g, 29.1 mmol)。隨後添加DIPEA (9.98 mL, 58.3 mmol)，之後添加DCM中之T₃P 50%溶液(34.7 mL, 58.3 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌1h30。利用1 N NaOH水溶液使所得溶液之pH達到pH = 11並將混合物用1 N NaOH水溶液(2 × 100 mL)洗滌兩次。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以遞送米色固體狀順式-反式產物之混合物(4:1混合物)。LC-MS方法A：t_R = 1.07 Min；[M+H]⁺ = 465.94及t_R = 1.10 Min；[M+H]⁺ = 465.94。

藉由將順式-反式混合物懸浮於MeOH中獲得純順式異構物外消旋-(3S*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯且隨後過濾。LC-MS方法A： $t_R = 1.07 \text{ Min}$ ； $[M+H]^+ = 465.96$ 。

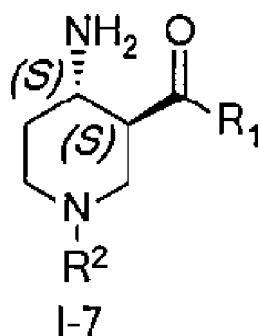
6.01d：外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

向MeOH (15 mL)及乙酸甲基酯(3.9 mL, 0.0488 mol)中添加MeOH中之25 wt. %甲醇鈉溶液(7.43 mL, 0.0325 mol)。將混合物回流30 min並冷卻至RT。隨後在氮下將外消旋-(3S*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯與外消旋-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-甲基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯(8.37 g, 16.3 mmol)之混合物懸浮於無水MeOH (10 mL)中，並將所得懸浮液注入先前製備之NaOMe溶液中。將混合物於RT下攪拌1天。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)處理並在減壓下蒸發MeOH。向殘餘物中添加DCM (25 mL)。分離有機層並將用水層DCM (3 × 25 mL)萃取3次。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物與MeCN (10 mL)一起研磨，從而獲得灰白色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 1.07 \text{ Min}$ ； $[M+H]^+ = 465.94$ 。

式(I)之哌啶之合成之一般方法I

構件塊：

結構**I-7**之構件塊之製備



BB 7.01 : (3S,4S)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

7.01a : (3R,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

於0℃下向(3R,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯(13.1 g, 48.1 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加N-(苄基氧基羰基氧基)琥珀醯亞胺(12.2 g, 48.1 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌10min且隨後於RT下攪拌2h。蒸發THF並將殘餘物吸收於DCM (100 mL)中。將混合物用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮並於HV下乾燥，以遞送黃色油狀粗產物。LC-MS方法A t_R = 1.01 min ; [M+H]⁺ = 407.15。

7.01b : (3S,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

向EtOH (100 mL)及乙酸乙酯(14.1 mL, 0.139 mol)中添加EtOH中之21 wt. %乙醇鈉溶液(77.4 mL, 0.0465 mol)。將混合物回流30 min並冷卻至RT。於RT下在氮下向NaOEt溶液中逐滴添加(3R,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯於無水乙醇(20 mL)中之懸浮液。將混合物於RT下攪拌24h。將反應混合物用水(10 mL)處理並於減壓下蒸發EtOH。添加水(100 mL)並藉由用添加至殘餘物中之2N HCl水溶液

處理將溶液之pH調節至5。將水相用DCM (3 × 100 mL)萃取3次。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並過濾。蒸發溶劑，從而產生黃色油狀粗製標題化合物，其經15%酸7.01c污染。LC-MS方法A：t_R = 1.01 Min；[M+H]⁺ = 407.13。

7.01c：(3S,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

於RT下將(3S,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯7.01b (4.07 g, 10 mmol)溶解於THF (50 mL)中。添加1M NaOH水溶液(20 mL, 20 mmol)並將混合物於RT下攪拌18 h。利用2M HCl溶液(11 mL, 21 mmol)將反應混合物酸化至約pH = 3並蒸發。將所得懸浮液用DCM (2 × 50 mL)萃取兩次。將有機相經MgSO₄乾燥並蒸發溶劑，從而產生標題化合物；LC-MS方法A t_R = 0.86 min；[M+H]⁺ = 379.18。

7.01d：(3S,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

將(3S,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯(4.26 g, 11.3 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液用1-(嘧啶-2-基)環丙-1-胺鹽酸鹽(2.17 g, 12.4 mmol)、DIPEA (10.2 mL, 58.5 mmol)及HATU (5.136 g, 13.5 mmol)處理。將混合物於RT下攪拌2h。添加飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及DCM (80 mL)，並將水相用DCM (2 × 70 mL)萃取，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由製備型HPLC使用鹼性條件純化粗製物。獲得黃色泡沫狀標題化合物。LC-MS方法A：t_R = 0.89 Min；[M+H]⁺ = 496.11。

7.01e：[(3S,4S)-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸苄基酯

將MeOH (35 mL)中之(3S,4S)-4-苄基氧基羰基胺基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(2622 mg, 5.29 mmol)用二噁烷中之HCl 4M (10.6 mL, 42.3 mmol)處理。將反應混合物於50℃下攪拌2h。蒸發溶劑後，在HV下乾燥粗製物，從而產生粗製標題化合物；LC-MS方法D $t_R = 0.56$ min； $[M+H]^+ = 396.07$ 。

7.01f：[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸苄基酯

於RT下向[(3S,4S)-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸苄基酯(3.06 g, 7.09 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醛(0.54 mL, 7.09 mmol)，之後添加DIPEA (3.64 mL, 21.3 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(3.96 g, 17.7 mmol)。將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)處理並將所得懸浮液用DCM (2 × 100 mL)萃取兩次。將有機相經MgSO₄乾燥並蒸發。藉由製備型HPLC使用鹼性條件純化粗製物。獲得淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 0.63$ Min； $[M+H]^+ = 450.17$ 。

7.01：(3S,4S)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

將燒瓶用氮吹掃，隨後裝入Pd/C 10% (50%濕) (160 mg, 1.5 mmol)並添加無水MeOH (10 mL)。將[(3S,4S)-1-環丙基甲基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸苄基酯(1349 mg, 3 mmol)於無水MeOH (20 mL)中之氮吹掃之懸浮液添加至Pd懸浮液。用氮更換氣氛並將混合物於RT下攪拌3h。將混合物過濾並蒸發。藉由製備型HPLC使用鹼性條件純化粗製物。獲得淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R =$

0.34 Min ; $[M+H]^+ = 316.34$ 。

BB 7.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

7.02a：外消旋-(3R*,4S*)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯

標題化合物係根據程序7.01a自構件塊外消旋-(3S*,4R*)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲基酯開始來製備。LC-MS方法A $t_R = 1.00$ min ; $[M+H]^+ = 393.26$ 。

7.02b：外消旋-(3R*,4R*)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

標題化合物係根據程序7.01b自構件塊7.0a開始來製備。LC-MS方法A : $t_R = 0.96$ Min ; $[M+H]^+ = 393.23$ 。

7.02c：外消旋-(3R*,4R*)-4-苄基氧基羰基胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

標題化合物係根據程序7.01c自構件塊7.02b開始來製備；LC-MS方法A $t_R = 0.86$ min ; $[M+H]^+ = 379.25$ 。

7.02d：外消旋-(3R*,4R*)-4-苄基氧基羰基胺基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序7.01d自構件塊7.02c開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.88$ Min ; $[M+H]^+ = 496.25$ 。

7.02e：外消旋-[(3R*,4R*)-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸苄基酯

標題化合物係根據程序7.01e自構件塊7.02d開始來製備。LC-MS方

法D $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 396.27$ 。

7.02f：外消旋-[(3R*,4*)-1-環丙基甲基-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸苄基酯

標題化合物係根據程序7.01f自構件塊7.02e開始來製備。LC-MS方法
A : $t_R = 0.66 \text{ Min}$; $[M+H]^+ = 450.09$ 。

7.02：外消旋-(3R*,4R*)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

標題化合物係根據程序7.01自構件塊7.02f開始來製備。LC-MS方法
A : $t_R = 0.37 \text{ Min}$; $[M+H]^+ = 316.29$ 。

實例7.001：(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-[[4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

向(3S,4S)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺(50 mg, 0.16 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加4-氟-5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-甲酸(35.7 mg, 0.08 mmol)。隨後添加DIPEA (0.067 mL, 0.396 mmol)，之後添加HATU (72.3 mg, 0.19 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌21h。向粗製混合物中添加高達0.28 mmol 2M HCl溶液以溶解沈澱，並藉由製備型LC-MS與方法E直接純化澄清溶液。LC-MS QC方法： $t_R = 0.60 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 523.1$ 。

下表5中所列示之實例7.002至7.016之化合物係藉由將上文提及之一般程序I或J中之一者應用於與結構A-4之各別羧酸或酯($L^1 = \text{OH}$ 或O-烷基)偶合之構件塊BB-7.01 - BB-7.02 (其有市售或根據/類似於上述方法製備)來製備。

使用上文提及之對掌性製備型層析方法中之一者獲得鏡像異構純化

合物。

表5：實例7.002-7.016

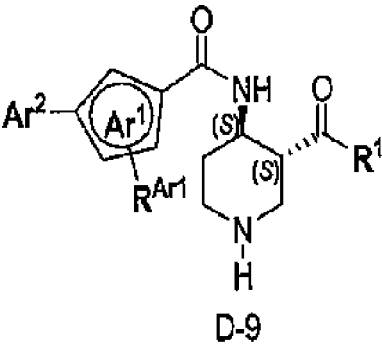
實例編號	物質名稱	LC-MS	
		t _R (min)	質量實測值 [M+H] ⁺
7.002	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-[(5-鄰甲苯基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	501.4
7.003	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3,4-二甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	515.1
7.004	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	1.0	523.2
7.005	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二甲基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.70	515.1
7.006	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.60	523.1
7.007	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(4-氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	505
7.008	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	524
7.009	(3S,4S)-4-{[5-(4-氰基-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.5	512

7.010	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[4-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	523.4
7.011	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	523
7.012	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[1-(2,4,6-三氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	1.0	541.4
7.013	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(3,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	523
7.014	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[3-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	539
7.015	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	539.1
7.016	(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-噁啶-2-基-環丙基)-醯胺	0.6	540.1

式(I)之哌啶之合成之一般方法I

構件塊：

結構D-9之構件塊之製備



BB 8.01：(3S,4S)-4-{[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-

哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺**8.01a : (3R,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯**

於RT下向(3R,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯(1400 mg, 5.14 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(1157 mg, 5.14 mmol)。隨後添加DIPEA (4.67 mL, 26.7 mmol)，之後添加HATU (2346 mg, 6.17 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。藉由製備型LC-MS在鹼性條件中純化粗製混合物。獲得淡黃色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 1.01 \text{ Min}$ ； $[M+H]^+ = 480.11$ 。

8.01b : (3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

於RT下在氬氣氛下向(3R,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯(1587 mg, 3.41 mmol)於EtOH (14.9 mL, 256 mmol)及EtOAc (7.36 mL, 75 mmol)中之溶液中一次性添加甲醇鈉粉末(776 mg, 13.6 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(200 mL)淬滅並用DCM (2 × 250 mL)萃取兩次。將合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型LC-MS在鹼性條件中純化粗製物。LC-MS方法A： $t_R = 0.98 \text{ Min}$ ； $[M+H]^+ = 480.13$ 。

8.01c (3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

向(3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌

啖-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯(1000 mg, 2.09 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加1 M NaOH (7 mL, 6.26 mmol)。將混合物於RT下攪拌4h。添加2 M HCl (3.7 mL, 6.47 mmol, 3.1 eq)以達到pH 3並蒸發THF直至乾燥。將白色固體在高真空下乾燥過夜。LC-MS方法A： $t_R = 0.85$ min； $[M+H]^+ = 451.8$ 。

8.01d：(3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-3-(1-吡啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

將(3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯(500 mg, 1.11 mmol)於DMF (12 mL)中之溶液用1-(吡啶-2-基)環丙-1-胺二鹽酸鹽(226 mg, 1.11 mmol)、DIPEA (1.01 mL, 5.76 mmol)及HATU (5.35 mg, 1.33 mmol)處理。將混合物於室溫下攪拌2h。添加飽和NaHCO₃溶液(20 mL)及DCM (20 mL)並將水相用DCM (2 × 20 mL)萃取兩次，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由製備型HPLC使用鹼性條件純化粗製物。獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS方法A： $t_R = 0.77$ Min； $[M+H]^+ = 568.29$ 。

8.01：(3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽

於RT下將(3S,4S)-4-[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基]-3-(1-吡啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(205 mg, 0.361 mmol)溶解於二噁烷(8 mL)中。添加HCl二噁烷中之4M溶液(1 mL, 4 mmol)並將反應物於RT下攪拌1 h。濃縮反應混合物。將白色固體在高真空下乾燥過夜，LC-MS A： $t_R = 0.50$ min； $[M+H]^+ = 467.83$ 。

BB 8.02：(3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲

酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽**8.02a : (3R,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯**

標題化合物係藉由根據程序8.01a處理(3R,4S)-4-胺基-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯及5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-甲酸鋰鹽來製備。

LC-MS方法A : $t_R = 1.07 \text{ Min}$; $[M+H]^+ = 480.16$ 。

8.02b : (3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-乙基酯

標題化合物係根據程序8.01b自構件塊8.02a開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 1.04 \text{ Min}$; $[M+H]^+ = 480.16$ 。

8.02c (3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基]-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

標題化合物係根據程序8.01c自構件塊8.02b開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 452.18$ 。

8.02d : (3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基]-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

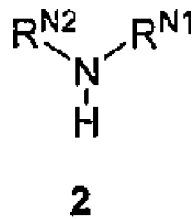
標題化合物係根據程序8.01d自8.02c及1-(嘧啶-2-基)環丙-1-胺鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.93 \text{ Min}$; $[M+H]^+ = 569.24$ 。

8.02 : (3S,4S)-4-[[5-(2,4-二氟-苯基)-噁唑-2-羰基]-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺鹽酸鹽

標題化合物係根據上述程序8.01自構件塊2.04c開始來製備；LC-MS方法A : $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 469.16$ 。

構件塊：

結構2之胺之製備



BB-9.01 1-(1-氧基-嘓啶-2-基)-環丙胺鹽酸鹽

9.01 : 1-(1-氧基-嘓啶-2-基)-環丙胺鹽酸鹽

於0 °C 下向(1-嘓啶-2-基-環丙基)-胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.834 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐份添加3-氯過氧苯甲酸(226 mg, 0.917 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌72 h。將混合物用DCM (20 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)洗滌兩次。分離有機相並將水相用DCM (20 mL)萃取，將合併之有機物經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC使用鹼性條件純化粗製物。獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS方法A : t_R = 0.77 Min ; [M+H]⁺ = 568.29 。

產生黃色粉末狀標題化合物；LC-MS方法A : t_R = 0.60 min ; [M+H]⁺ = 252.27 。

9.01 : 1-(1-氧基-嘓啶-2-基)-環丙胺鹽酸鹽

於RT下將[1-(1-氧基-嘓啶-2-基)-環丙基]-胺基甲酸第三丁基酯(74 mg, 0.29 mmol)溶解於MeOH (3 mL)中。添加HCl於二噁烷中之4M溶液(0.44 mL, 1.77 mmol)並將反應混合物於RT下攪拌18 h。蒸發溶劑，從而產生黃色固體狀標題化合物；LC-MS方法A : t_R = 0.21 min ; [M+H]⁺ = 152.31 。

參考實例

參考實例1

外消旋-(3R*,4R*)-4-[(5-環丙基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

標題化合物係根據針對實例7.001之製備所述之程序自構件塊7.02及5-環丙基-異噁唑-3-甲酸開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.61 \text{ Min}$ ； $[M+H]^+ = 451.27$ 。

對外消旋-(3R*,4R*)-4-[(5-環丙基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺進行對掌性製備型SFC，使用管柱ChiralPak IC, 5 μm , 4.6 $\times$ 250 mm；利用A (CO₂)與B (DCM/MeOH/DEA 50:50:01)之混合物作為溶析液，從而產生兩種鏡像異構物：

參考化合物1a：(3R,4R)-4-[(5-環丙基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-4-[(5-環丙基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

對掌性HPLC $t_R = 1.80 \text{ min.}$ ；QC LC-MS方法： $t_R = 0.5 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 451$ ；

IC₅₀：> 10000 nM。

參考化合物1b：(3R,4R)-4-[(5-環丙基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺或(3S,4S)-4-[(5-環丙基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

對掌性HPLC $t_R = 2.48 \text{ min.}$ ；QC LC-MS方法： $t_R = 0.5 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 451.3$ ；

IC₅₀：> 10000 nM。

參考實例2

(3R,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺及(3S,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺
 步驟1：外消旋-(3R*,4S*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01c自構件塊6.01c開始藉由用THF/H₂O中之NaOH、之後HCl水溶液處理來製備；LC-MS方法A： $t_R = 1.01 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.22$ 。

步驟2：外消旋-(3R*,4S*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-3-(1-嘧啶-2-基-環丙基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據程序2.01d自步驟1及1-(嘧啶-2-基)環丙-1-胺鹽酸鹽開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 1.06 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 569.33$ 。

步驟3：外消旋-(3R*,4S*)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

標題化合物係根據程序2.01自步驟2開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.74 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 469.14$ 。

步驟4：外消旋-(3R*,4S*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

標題化合物係根據方法D自步驟3開始來製備；LC-MS方法A： $t_R = 0.71 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 523.18$ 。

使用管柱ChiralPak IC, 5 μm , 4.6×250 mm；利用A (10%庚烷、0.05% DEA)與B (90% EtOH、0.05% DEA)之混合物作為溶析液及1.2 mL/min之流速對外消旋-(3R*,4S*)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-

異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺進行對掌性製備型HPLC。對掌性HPLC：產生兩種鏡像異構物：

參考實例2a：(3R,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

對掌性HPLC $t_R = 12.01 \text{ min.}$ ；QC LC-MS方法： $t_R = 0.7 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 523.1$ ；

$IC_{50} : > 10000 \text{ nM.}$

參考實例2b：(3S,4R)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-異噁唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

對掌性HPLC $t_R = 18.35 \text{ min.}$ ；QC LC-MS方法： $t_R = 0.7 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 523.4$ ；

$IC_{50} : 2250 \text{ nM.}$

參考實例3

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-[(5-苯基-異噁唑-3-羰基)-胺基]-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺

參考實例3係根據實例7.001自(3S,4S)-4-胺基-1-環丙基甲基-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺及4-苯基-異噁唑-3-甲酸開始來製備。LC-MS方法A： $t_R = 0.66 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 487.13$ 。

$IC_{50} : 1330 \text{ nM.}$

表6概述特定實例性化合物之NMR表徵數據。

表6：特定實例性化合物之¹H NMR數據

實例	化學位移(δ) (以百萬份數(ppm)表示)	溶劑
1.004	(400 MHz) δ 8.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.08 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 4H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 9H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 5H) °	DMSO-d ₆
1.095	(400 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 5H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 5H) °	DMSO-d ₆
1.107	(400 MHz) δ: 8.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 9.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.83 -3.69 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.27 (dd, J=6.4, 12.7 Hz, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 5H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 0.83 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 1H), 0.48 - 0.44 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H) °	DMSO-d ₆
1.113b	(400 MHz) δ: 8.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.14 (d, J=1.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.62 -2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.82 (dd, J=3.4, 13.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.11 (s, J=5.1 Hz, 6H), 0.87 - 0.77 (m, 1H), 0.45 (d, J=7.1 Hz, 2H), 0.09 - 0.05 (m, 2H) °	DMSO-d ₆

1.118a	(400 MHz) δ : 8.99 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 5H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 3H) °	DMSO-d ₆
1.189	(400 MHz) δ : 8.43-8.51 (m, 4 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J ₁ = 2.2 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.18 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 3.99 (m, 1H), 2.70-3.18 (m, 3 H), 1.80-2.23 (m, 6 H), 1.48 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 1.36-1.40 (m, 2 H), 1.16 (m, 1 H), 0.83 (m, 1H) 0.49-0.50 (m, 2 H), 0.10 (d, J = 0.7 Hz, 2 H) °	DMSO-d ₆
2.019a	(400 MHz) δ : 8.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.08 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 3H), 1.48 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H) °	DMSO-d ₆
2.031	(400 MHz) δ : 8.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.20- 3.14 (m, 2H), 3.06 (s, 3 H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 8H), 1.08 (d, J=19.3 Hz, 6H) °	DMSO-d ₆
2.073	(400 MHz) δ : 8.49-8.55 (m, 3 H), 8.44 (s, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.57-7.60 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 3.96 (dd, J ₁ = 4.2 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 2.74-2.80 (m, 2 H), 2.62-2.68 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.17-2.19 (m, 1 H), 1.85-1.89 (m, 1 H), 1.46-1.56 (m, 1 H), 1.36-1.40 (m, 1 H), 1.09 (m, 2 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6 H) °	DMSO-d ₆

2.074	(400MHz) δ : 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.45-8.50 (m, 3 H), 8.08 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.34 (td, J ₁ = 2.2 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, 1 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 3.98 (dd, J ₁ = 3.6 Hz, J ₂ = 8.1 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 2.63-2.82 (m, 3 H), 1.74-1.99 (m, 7 H), 1.46-1.65 (m, 4 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 1.06-1.10 (m, 2 H) °	DMSO-d ₆
3.003b	(500 MHz) δ : 9.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.18-8.13 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.39 (td, J ₁ = 8.3 Hz, J ₂ =2.1 Hz, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.21-3.15 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.90-2.78 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.38-2.25 (m, 2 H), 2.17 (t, J=11.2 Hz, 1 H), 1.85-1.82 (m, 1 H), 1.76-1.68 (m, 4 H), 1.63-1.56 (m, 2 H), 1.30-1.15 (m, 4 H), 1.07 (m, 1 H) °	DMSO-d ₆
3.015	(400 MHz) δ : 8.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.99-7.93 (m, 1 H), 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.34-7.20 (m, 3 H), 7.01-6.98 (m, 1 H), 4.05-4.02 (m, 1 H), 3.11-3.01 (m, 2 H), 2.86-2.80 (m, 1 H), 2.51 (s), 2.29-2.01 (m, 4 H), 1.85-1.82 (m, 1 H), 1.68-1.64 (m, 1 H), 1.49-1.44 (m, 1 H), 1.31 (m, 1 H), 0.87-0.82 (m, 1 H), 0.48 (m, 2 H), 0.09 (m, 2 H) °	DMSO-d ₆
3.019	(400 MHz) δ : 9.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.34 - 2.12 (m, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 4H), 1.14 - 1.04 (m, 1H) °	DMSO-d ₆
4.005	(400 MHz) δ : 8.70 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.58-7.56 (m, 1 H), 7.33 (td, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 1.9 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.12-4.03 (m, 1 H), 3.13 (td, J ₁ = 10.7 Hz, J ₂ = 3.3 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.88-2.77 (m, 5 H), 2.38-2.12 (m, 2 H), 1.83 (dd, J ₁ = 12.5 Hz, J ₂ = 3.9 Hz, 1 H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 4 H), 1.57 (m, 2 H), 1.25-1.02 (m, 6 H) °	DMSO-d ₆

4.032	(400 MHz) δ : 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.05-8.11 (m, 1 H), 7.59-7.62 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 3.94-4.04 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.13-3.19 (m, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.67-2.77 (m, 1 H), 2.45-2.60 (m, 19 H), 2.16-2.27 (m, 2 H), 2.09-2.14 (m, 1 H), 1.98-2.04 (m, 1 H), 1.84-1.90 (m, 1 H), 1.55-1.66 (m, 1 H), 1.48-1.52 (m, 1 H), 1.35-1.40 (m, 1 H), 1.04-1.14 (m, 2 H), 0.81-0.89 (m, 1 H), 0.45-0.52 (m, 2 H), 0.04-0.14 (m, 2 H)	DMSO-d ₆
4.033	(400 MHz) δ : 8.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.86 - 0.82 (m, 1H), 0.51 - 0.45 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H) °	DMSO-d ₆
4.052	(400 MHz) δ : 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.48-8.51 (m, 3 H), 8.08 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 4.00 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.15-3.18 (m, 1 H), 3.00-3.03 (m, 1 H), 2.72-2.78 (m, 3 H), 2.32 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 1.84-1.87 (m, 1 H), 1.62-1.65 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 0.99-1.10 (m, 4 H), 0.66-0.70 (m, 2 H) °	DMSO-d ₆
4.055	(400 MHz) δ : 8.94-9.02 (m, 2 H), 8.81 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 8.09-8.14 (m, 2 H), 7.59-7.60 (m, 1 H), 7.26-7.37 (m, 3 H), 4.18 (s, 1 H), 3.26-3.46 (m, 7 H), 1.96-1.98 (m, 1 H), 1.47-1.52 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 1.00-1.03 (m, 1 H), 0.56-0.58 (m, 2 H), 0.25-0.25 (m, 2 H) °	DMSO-d ₆

4.081	(400 MHz) δ : 8.88 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.48 (s, 2 H), 8.06-8.12 (m, 1 H), 7.57-7.63 (m, 1 H), 7.35 (td, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.34 (s, 4 H), 2.99-3.08 (m, 2 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 2.01-2.25 (m, 4 H), 1.81-1.85 (m, 1 H), 1.61-1.62 (m, 1 H), 1.05-1.30 (m, 1 H), 0.74-0.86 (m, 3 H), 0.47 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 0.08 (s, 2 H)	DMSO-d ₆
4.101	(400 MHz) δ : 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.05-8.11 (m, 1 H), 7.57-7.63 (m, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 3.90-4.00 (m, 1 H), 3.30-3.38 (m, 3 H), 3.12-3.18 (m, 1 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.68 (ddd, J ₁ = 2.5 Hz, J ₂ = 6.3 Hz, 1 H), 2.51 (s, 46 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 2.08-2.14 (m, 1 H), 1.86-1.93 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 2 H), 1.36-1.40 (m, 1 H), 1.05-1.15 (m, 11 H)	DMSO-d ₆
4.102	(400 MHz) δ : 8.59-8.63 (m, 3 H), 8.04-8.10 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.25 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.87 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.34 (s, 2 H), 2.96-3.01 (m, 1 H), 2.67-2.71 (m, 2 H), 2.19 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 1.97-2.05 (m, 1 H), 1.82-1.86 (m, 1 H), 1.51-1.58 (m, 6 H), 0.81-0.83 (m, 1 H), 0.45-0.48 (m, 2 H), 0.07 (q, J = 4.7 Hz, 2 H)	DMSO-d ₆

III.生物分析

活體外分析

按照以下實驗方法測定式(I)化合物對CXCR7受體之拮抗效應。

分析係使用來自invitrogen之Tango CXCR7-bla U2OS細胞系。該等細胞含有連接至TEV蛋白酶位點之人類趨化介素受體CXCR7及穩定整合至Tango GPCR-bla U2OS親代細胞系中之Gal4-VP16轉錄因子。此親代細胞系在UAS反應元件之控制下穩定表現β-抑制蛋白/TEV蛋白酶融合蛋白及β-內醯胺酶報導基因。在配體結合及受體活化後，蛋白酶標記之β-抑

制蛋白分子招募至CXCR7，其在C-末端由蛋白酶裂解位點連接至轉錄因子。蛋白酶自CXCR7裂解轉錄因子，其易位至核並活化 β -內醯胺酶之表現。FRET能夠實現之受質容許檢測 β -內醯胺酶表現。

將Tango CXCR7-bla U2OS細胞自具有0.05%胰蛋白酶-EDTA之培養皿分離並收集於生長培養基(McCoy's 5A 90% (v/v)、透析之FCS 10% (v/v)、0.1mM NEAA、25mM HEPES (pH7.3)、1mM丙酮酸鈉、P/S 1% (v/v) 50 μ g/ml潮黴素(Hygromycin)、100 μ g/ml建那黴素(Geneticin)、200 μ g/ml吉歐黴素(Zeocin))中，向下旋轉並重新懸浮於分析培養基(McCoy's 5A 90% (v/v)、透析之FCS 1% (v/v)、0.1mM NEAA、25mM HEPES (pH7.3)、P/S 1% (v/v))中。將10,000個細胞/孔(為30 μ l)接種於384孔板(黑色壁，透明底部)中。將板於37°C / 5% CO₂下培育24小時。將測試化合物在DMSO中溶解至10 mM並於DMSO中連續稀釋至最終濃度之500X用於劑量反應曲線。隨後將化合物在分析培養基中1:100稀釋至最終濃度之5X。將10 μ l/孔之稀釋化合物添加至分析板並於37°C下培育15分鐘。其後，將CXCL12/SDF1- α 在分析培養基中稀釋至最終濃度之5X (受體活化之其EC80值)並向分析板中添加10 μ l/孔。激動劑導致受體活化且因此導致b-抑制蛋白招募。用作拮抗劑之化合物降低此活化。將板於37°C下培育22hr。將10 μ l/孔之檢測試劑(LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM)受質)轉移至分析板並將板於室溫下避光培育2小時。測定螢光技術(掃描 1 : Ex 409/20nm , Em 460/30nm , 掃描 2 : Ex 409/20nm , Em 530/30nm)。使用計算之發射比率進行IC₅₀測定。計算之IC₅₀值可視每日細胞分析性能而波動。此類波動已為熟習此項技術者所知。來自若干次量測之平均IC₅₀值作為幾何平均值給出。

表7：

實例 編號	IC ₅₀ [nmol/l]	實例 編號	IC ₅₀ [nmol/l]	實例 編號	IC ₅₀ [nmol/l]	實例 編號	IC ₅₀ [nmol/l]
1.001	1	1.118a	75	2.016b	63	4.009	573
1.001a	0.3	1.119	146	2.017	73	4.01	6
1.001b	302	1.12	789	2.018	145	4.011	43
1.002	2	1.121	4	2.019	126	4.012	49
1.002a	359	1.121a	742	2.019a	44	4.013	145
1.002b	1	1.121b	2	2.02	248	4.014	363
1.003	564	1.122	10	2.021	293	4.015	783
1.004	764	1.122a	525	2.022	155	4.016	463
1.005	198	1.122b	17	2.023	37	4.017	114
1.006	414	1.123	15	2.023a	9	4.018	343
1.007	780	1.123a	4	2.023b	26	4.019	151
1.008	394	1.124	16	2.024	101	4.02	222
1.009	66	1.125	81	2.025	435	4.021	126
1.01	82	1.125a	30	2.026	249	4.022	369
1.011	282	1.126	49	2.027	745	4.023	69
1.012	58	1.127	360	2.028	60	4.024	56
1.013	238	1.128	124	2.029	60	4.025	439
1.014	289	1.129	105	2.03	74	4.026	15
1.015	429	1.129a	647	2.031	558	4.027	8
1.016	275	1.129b	35	2.032	192	4.028	32
1.017	489	1.13	140	2.033	132	4.029	2
1.018	317	1.131	102	2.034	87	4.03	1
1.019	145	1.132	410	2.035	121	4.031	4
1.02	198	1.133	594	2.036	165	4.032	3
1.021	282	1.134	266	2.037	161	4.033	0.3
1.022	198	1.135	592	2.038	99	4.034	255
1.023	743	1.136	202	2.039	83	4.035	56

1.024	118	1.137	919	2.04	475	4.036	127
1.025	51	1.138	816	2.045	114	4.037	280
1.026	627	1.138a	437	2.046	16	4.038	522
1.027	117	1.138b	83	2.047	145	4.039	393
1.028	916	1.139	50	2.048	501	4.04	86
1.029	315	1.139a	790	2.049	709	4.041	96
1.03	201	1.139b	29	2.05	15	4.042	74
1.031	855	1.14	358	2.051	42	4.043	158
1.032	154	1.141	379	2.052	267	4.044	75
1.033	591	1.142	472	2.053	26	4.045	164
1.034	772	1.143	719	2.054	138	4.046	290
1.035	520	1.144	178	2.055	49	4.047	318
1.036	693	1.145	363	2.056	48	4.048	247
1.037	295	1.146	904	2.057	50	4.049	148
1.038	490	1.147	443	2.058	347	4.05	21
1.039	492	1.148	769	2.059	169	4.051	356
1.04	7	1.149	276	2.06	4	4.052	24
1.041	91	1.15	155	2.061	41	4.053	1
1.042	532	1.151	554	2.062	23	4.054	1
1.043	843	1.152	569	2.062a	298	4.055	16
1.044	556	1.153	803	2.062b	14	4.056	64
1.045	565	1.154	54	2.063	219	4.057	13
1.046a	474	1.154a	46	2.064	84	4.058	90
1.047	127	1.155	315	2.065	1	4.059	61
1.048	275	1.156	92	2.066	359	4.06	60
1.049	10	1.156a	19	2.067	18	4.061	1
1.05	223	1.157	131	2.068	12	4.062	141
1.051	49	1.158	82	2.069	6	4.063	142
1.052	630	1.159	818	2.07	11	4.064	753
1.053	703	1.16	526	2.071	8	4.065	14

1.054	311	1.161	105	2.072	1	4.066	320
1.055	232	1.162	638	2.073	20	4.067a	20
1.056	4	1.163	953	2.074	25	4.067b	2
1.057	1	1.164	267	2.075	554	4.068	1
1.058	1	1.165	92	2.076	71	4.069	153
1.059	140	1.165a	43	2.077	112	4.07	73
1.06	727	1.165b	537	2.078	72	4.071	212
1.061	49	1.166	52	2.079	38	4.072	16
1.062	16	1.167	134	2.08	311	4.072a	8
1.063	107	1.168	728	2.081	118	4.073	173
1.064	968	1.169	5	2.082	342	4.074	27
1.065	567	1.17	16	2.083	777	4.075	2
1.066	16	1.170a	33	2.084	8	4.076	97
1.067	319	1.171	16	2.085	179	4.077	4
1.068	512	1.171a	7	2.086	111	4.078	64
1.069	556	1.171b	446	2.087	84	4.078b	15
1.07	559	1.172	72	2.088	45	4.079a	186
1.071	4	1.173	110	2.089	975	4.079b	18
1.072	32	1.174	36	2.09	3	4.08	46
1.073	118	1.175	673	2.091	62	4.080a	851
1.074	9	1.176	6	2.092	95	4.080b	15
1.075	44	1.176a	5	2.093	26	4.081	426
1.076	604	1.177	5	2.094	2	4.082	20
1.077	443	1.178	7	2.095	18	4.083	11
1.078	193	1.179	50	2.096	634	4.084	232
1.079	510	1.18	235	2.097	650	4.084b	77
1.08	564	1.181	104	2.098	94	4.085	61
1.081	118	1.182	218	2.099	343	4.086	472
1.082	445	1.183	79	2.1	396	4.087	342
1.083	76	1.184	3	2.101	29	4.088	138

1.084	223	1.185	9	2.102	411	4.089	299
1.085	268	1.186	37	2.103	4	4.09	34
1.086	154	1.187a	410	2.104	195	4.091	134
1.087	943	1.187b	981	2.105	60	4.092	126
1.088	244	1.187c	3	2.106	13	4.093	165
1.089	472	1.187d	353	2.107	114	4.094	201
1.09	35	1.188a	3	2.108	3	4.095	57
1.091	103	1.188b	519	3.001	965	4.096	33
1.092	1	1.188c	179	3.002	435	4.097	80
1.093	867	1.188d	362	3.003	105	4.098	18
1.094	100	1.189	36	3.003a	771	4.098a	12
1.095	254	1.189a	15	3.003b	54	4.099	852
1.095a	129	1.19	294	3.004	338	4.1	159
1.096	667	1.191	186	3.005	38	4.101	71
1.097	442	1.192	389	3.006	108	4.101a	18
1.098	276	1.192a	854	3.007	162	4.101b	712
1.099	131	1.192b	122	3.009	286	4.102	1
1.1	128	1.193	191	3.01	69	5.001	368
1.101	45	1.193a	97	3.011	22	5.002	857
1.102	111	1.194a	13	3.012	26	7.001	32
1.103	274	1.195	759	3.013	153	7.002	308
1.104	964	1.196	575	3.014	158	7.003	210
1.105	430	1.197	11	3.015	170	7.004	64
1.106	248	1.198	52	3.016	105	7.005	36
1.107	520	1.199	273	3.016a	90	7.006	8
1.108	581	2.001	209	3.017	661	7.007	140
1.109	902	2.002	670	3.018	198	7.008	51
1.11	535	2.003	34	3.019	778	7.009	240
1.111	332	2.004	118	3.020a	271	7.01	60
1.111a	944	2.005	25	3.020b	4	7.011	78

1.111b	114	2.006	15	3.021	40	7.012	356
1.112	227	2.007	88	3.022	28	7.013	252
1.113	118	2.008	405	3.022a	25	7.014	629
1.113a	561	2.009	10	4.001	133	7.015	201
1.113b	48	2.01	42	4.002	60	7.016	2
1.114	626	2.011	114	4.003	333	BB 1.01c	206
1.115	566	2.013	28	4.004	319	BB 1.18c	119
1.116	614	2.014	269	4.005	388		
1.117	68	2.015	54	4.006	149		
1.117a	39	2.016	80	4.007	52		
1.118	36	2.016a	49	4.008	150		

本發明之化合物可進一步如下經表徵：關於其一般藥物動力學及藥理學性質使用此項技術中熟知之習用分析；例如關於其在不同物種(例如大鼠或狗)中之生物利用度；或針對關於其藥物安全及/或毒物學性質的其性質使用此項技術中熟知之習用分析(例如關於細胞色素P450酶抑制及時間依賴性抑制、孕甾烷X受體(PXR)活化、麩胱甘肽結合或光毒性性質)。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

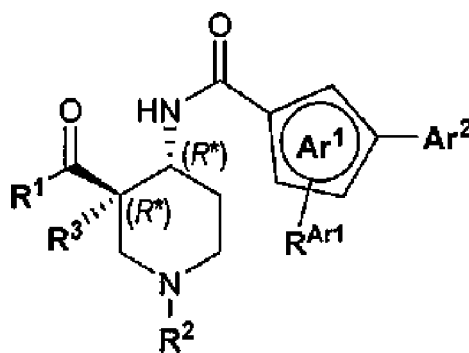
哌啶衍生物

【英文發明名稱】

PIPERIDINE DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)之哌啶衍生物，

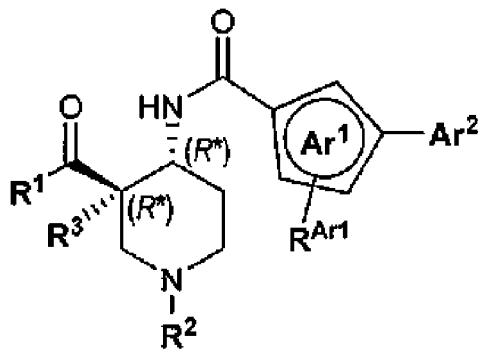


式(I)

其中 Ar^1 、 Ar^2 、 R^{Ar1} 、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如說明中所闡述，係關於其製備，係關於其醫藥上可接受之鹽，且係關於其作為醫藥之用途，係關於含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，且尤其係關於該等醫藥組合物作為CXCR7受體調節劑之用途。

【英文】

The present invention relates to piperidine derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein Ar¹, Ar², R^{Ar1}, R¹, R², and R³ are as described in the description, their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as CXCR7 receptor modulators.

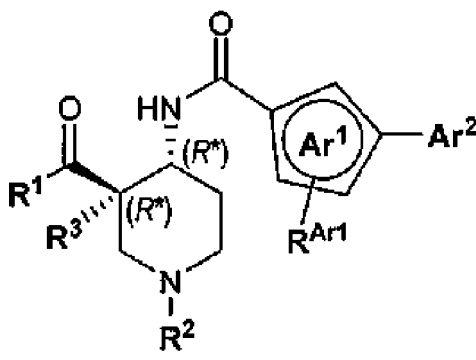
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

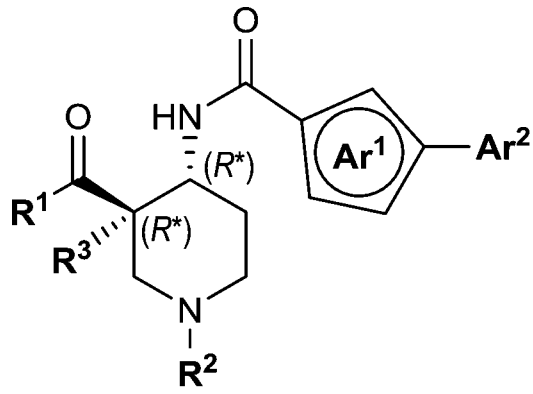
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)之化合物，



式(I)

其中

該哌啶環之兩個取代基 R^1 -CO-及 $-NH$ -CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態；

Ar¹代表含有一個硫環原子及一個或兩個氮環原子之未經取代之5員伸雜芳基，其中該等-NH-CO-基團及Ar²呈間位附接至Ar¹之環原子；

Ar²代表苯基或6員雜芳基；其中該苯基或6員雜芳基獨立地經單-、二-或三取代，其中該等取代基獨立地選自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基或(C₁)氟烷基；

R¹代表R^{N1}R^{N2}N-，其中

R^{N1}代表

氫；

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₆)烷基，其經以下基團單取代：

羥基；

(C₁₋₃)烷氧基；

2-羥基-乙氧基；

-CO-NH₂；

-SO₂-(C₁₋₃)烷基，

氰基；

(C₁₋₃)氟烷基；

-NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地代表氫或(C₁₋₄)烷基；

(C₂₋₆)炔基；

(C₂₋₅)氟烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基；

基團-L¹-Cy¹；其中

L¹代表直接鍵、-(C₁₋₃)伸烷基-或-(C₃₋₅)伸環烷基-；且

Cy¹代表(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該(C₃₋₆)環烷基獨立地未經取代；或經氟、甲基或羥基、-CO-(C₁₋₄)烷氧基或氰基單取代；或經氟二取代，或經甲基及兩個氟三取代；

基團-L²-Ar³，其中

L²代表直接鍵、-(C₁₋₄)伸烷基-；*(C₃₋₅)伸環烷基-(C₀₋₂)伸烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中該星號指示與Ar³附接之鍵；*(C₁₋₂)伸烷基-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中該星號指示與Ar³附接之鍵；或-(C₁₋₃)伸烷基-，其經羥基、三氟甲基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基單取代；且

Ar^3 代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、羥基、 (C_{1-3}) 氟烷基、或 (C_{1-3}) 氟烷氧基；其中，倘若 Ar^3 代表係吡啶基或嘧啶基之6員雜芳基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；且 $\text{R}^{\text{N}2}$ 獨立地代表氫、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{2-3}) 氟烷基；或 $\text{R}^{\text{N}1}$ 及 $\text{R}^{\text{N}2}$ 與其附接之氮原子一起形成選自以下之4至6員環：

氮雜環丁基、吡咯啶基或哌啶基；其各自獨立地

未經取代；

或經氟、甲基或羥基單取代；

或經氟二取代；

或經 Ar^4 單取代，其中 Ar^4 代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基、或 (C_{1-3}) 氟烷氧基；或嗎啉基；

R^2 代表

氫；

(C_{1-6}) 烷基；

(C_{2-6}) 烷基，其經 (C_{1-3}) 烷氧基或羥基單取代；

(C_{3-5}) 烯基(尤其烯丙基)；

氰基-甲基；

(C_{2-3}) 氟烷基；

(C₃₋₈)環烷基-(C₀₋₃)烷基；其中該(C₃₋₈)環烷基未經取代或經單-或二取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基、氟、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基或(C₁₋₃)氟烷基；

硫雜環丁-3-基；

(C₃₋₈)環烯基-(C₁₋₃)烷基；或

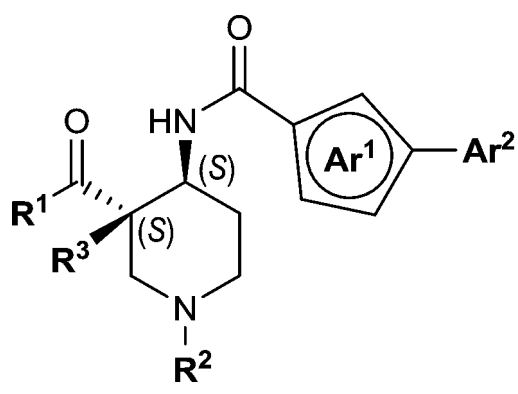
Ar⁵-CH₂-，其中Ar⁵代表苯基或5或6員雜芳基，其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；且

R³代表氫或甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之式(I)化合物，其亦係式(I_s)化合物，其中該哌啶環之該兩個取代基R¹-CO-及-NH-CO-Ar¹-Ar²呈相對反式組態，其中該哌啶環之位置3及4中之兩個對掌性碳原子的絕對組態係(3S,4S)：



式(I_s)；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項2之化合物；其中R³代表氫；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項3之化合物；其中 Ar^1 代表[1,3,4]噻二唑-2,5-二基或異噻唑-3,5-二基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項4之化合物；其中 Ar^2 代表經單-、二-或三取代之苯基；其中該等取代基中之一者或二者獨立地選自氟、氯及甲基，且其餘取代基若存在則為氟；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1之化合物；其中 R^1 代表 $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}-$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}1}$ 代表

(C_{1-6})烷基；

(C_{1-6})烷基，其經以下基團單取代：

羥基；

(C_{1-3})烷氧基；

2-羥基-乙氧基；

$-\text{CO}-\text{NH}_2$ ；

$-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-3})$ 烷基；

氰基；

(C_{1-3})氟烷氧基；

$-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}3}$ 及 $\text{R}^{\text{N}4}$ 獨立地代表氫或(C_{1-4})烷基；

(C₂₋₆)炔基；

(C₂₋₅)氟烷基；

2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基；

基團-L¹-Cy¹；其中

L¹代表直接鍵、-(C₁₋₃)伸烷基-或-(C₃₋₅)伸環烷基-；且

Cy¹代表(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該(C₃₋₆)環烷基獨立地未經取代；或經氟、甲基、羥基、CO-(C₁₋₄)烷氧基或氰基單取代；或經氟二取代，或經甲基及兩個氟三取代；

基團-L²-Ar³，其中

L²代表-(C₁₋₄)伸烷基-；-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子；*-(C₃₋₅)伸環烷基-(C₁₋₂)伸烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中該星號指示與Ar³附接之鍵；*-(C₁₋₂)伸烷基-(C₃₋₅)伸環烷基-，其中該(C₃₋₅)伸環烷基視情況含有一個環氧原子，其中該星號指示與Ar³附接之鍵；或經羥基或三氟甲基單取代之-(C₁₋₃)伸烷基-；且

Ar³代表苯基、或含有一個氧原子及一個或兩個氮原子之5員雜芳基、或含有一個或兩個氮原子之6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表係吡啶基或嘧啶基之6員雜芳基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在

且 R^{N2} 獨立地代表氫或 (C_{1-4}) 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1之化合物；其中

R^1 代表 $R^{N1}R^{N2}N-$ ，其中

R^{N1} 代表

(C_{3-6}) 環烷基，其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子；
其中該 (C_{3-6}) 環烷基獨立地未經取代，或經氟、甲基或羥基單取代，
或經氟二取代，或經甲基及兩個氟三取代；

(C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基-，其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子；

(C_{3-6}) 環烷基- (C_{3-5}) 伸環烷基-；

苯基- (C_{1-4}) 伸烷基-，其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基或 (C_{1-3}) 氟烷氧基；

苯基- (C_{1-3}) 伸烷基-，其中該- (C_{1-3}) 伸烷基-經羥基單取代；

苯基- (C_{3-5}) 伸環烷基-；其中該 (C_{3-5}) 伸環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、羥基、 (C_{1-3}) 氟烷基或 (C_{1-3}) 氟烷氧基；

苯基- (C_{3-5}) 伸環烷基- (C_{1-2}) 伸烷基-，其中該 (C_{3-5}) 伸環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該苯基未經取代或經鹵素單取代；

苯基- (C_{1-2}) 伸烷基- (C_{3-5}) 伸環烷基-，其中該 (C_{3-5}) 伸環烷基視情

況含有一個環氧原子；

5員雜芳基-(C₁₋₃)仲烷基-，其中該5員雜芳基含有一個氧原子及一個或兩個氮原子；且其中該5員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；

6員雜芳基-(C₁₋₄)仲烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

6員雜芳基-(C₁₋₃)仲烷基-，其中該-(C₁₋₃)仲烷基-經經基或三氟甲基單取代；其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；或

6員雜芳基-(C₃₋₅)仲環烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基或(C₁₋₃)氟烷氧基；其中，倘若Ar³代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

6員雜芳基-(C₃₋₅)仲環烷基-(C₁₋₂)仲烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代；

且R^{N2}獨立地代表氫或(C₁₋₄)烷基；

或R^{N1}代表(C₁₋₃)烷基；且R^{N2}代表氫或甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項5之化合物；其中 $\mathbf{R}^1$ 代表 $\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}\mathbf{N}-$ ，其中 $\mathbf{R}^{N1}$ 代表

(C_{3-6})環烷基-(C_{1-3})伸烷基-，其中該(C_{3-6})環烷基視情況含有一個環氧原子；

苯基-(C_{1-4})伸烷基-，其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、鹵素、(C_{1-3})氟烷基或(C_{1-3})氟烷氧基；

苯基-(C_{3-5})伸環烷基-，其中該(C_{3-5})伸環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該苯基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、鹵素、羥基、(C_{1-3})氟烷基或(C_{1-3})氟烷氧基；

6員雜芳基-(C_{1-4})伸烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、鹵素、(C_{1-3})氟烷基或(C_{1-3})氟烷氧基；其中，倘若 $\mathbf{Ar}^3$ 代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

6員雜芳基-(C_{3-5})伸環烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、鹵素、(C_{1-3})氟烷基或(C_{1-3})氟烷氧基；其中，倘若 $\mathbf{Ar}^3$ 代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

且 $\mathbf{R}^{N2}$ 獨立地代表氫或(C_{1-4})烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項5之化合物；其中 $\mathbf{R}^1$ 代表 $\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}\mathbf{N}-$ ，其中

$\mathbf{R}^{N1}$ 代表

6員雜芳基-(C_{1-4})仲烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、鹵素、(C_{1-3})氟烷基或(C_{1-3})氟烷氧基；其中，倘若 $\mathbf{Ar}^3$ 代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

6員雜芳基-(C_{3-5})仲環烷基-，其中該6員雜芳基含有一個或兩個氮原子；且其中該6員雜芳基未經取代或經單-或二取代；其中該等取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、鹵素、(C_{1-3})氟烷基或(C_{1-3})氟烷氧基；其中，倘若 $\mathbf{Ar}^3$ 代表吡啶基或嘧啶基，則該吡啶基或嘧啶基可另外以各別N-氧化物形式存在；

且 $\mathbf{R}^{N2}$ 獨立地代表氫或甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物；其中 $\mathbf{R}^2$ 代表

(C_{3-8})環烷基-(C_{1-3})烷基，其中該(C_{3-8})環烷基未經取代；或經單取代，其中取代基係(C_{1-3})烷基、氟或(C_{1-3})氟烷基；或經氟二取代；或

(C_{3-8})環烷基，其中該(C_{3-8})環烷基未經取代或經單-或二取代，其中取代基獨立地選自(C_{1-3})烷基(尤其甲基)或氟；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項1至9中任一項之化合物；其中 R^2 代表

未經取代之 (C_{3-8}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基；或

未經取代之 (C_{3-6}) 環烷基；或

(C_{3-8}) 環烷基，其中該 (C_{3-8}) 環烷基經氟二取代；或

(C_{3-8}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基；其中該 (C_{3-8}) 環烷基經甲基、氟或 (C_1) 氟烷基單取代；或經氟二取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項1之化合物，其係：

(3S,4S)-1-環丁基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

(3S,4S)-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-1-(1-氟-環丙基甲基)-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；或

(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第13項】

如請求項1之化合物，其係(3S,4S)-1-環丙基甲基-4-{[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噻二唑-2-羰基]-胺基}-哌啶-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-環丙基)-醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第14項】

一種醫藥組合物，其包含作為活性成份之一或多種如請求項1至13中

任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑。

【第15項】

如請求項1、9、12及13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【第16項】

如請求項1、9、12及13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療癌症、自體免疫病症、發炎性疾病、移植排斥或纖維化。

【第17項】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於預防或治療癌症、自體免疫病症、發炎性疾病、移植排斥或纖維化之藥劑。